Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Charité Campus Mitte

Neurobiologische Grundlagen der Alkoholabhängigkeit –

Wie Alkohol im Gehirn wirkt

Jana Wrase

15.06.2009

Aktionswoche Alkohol

Überblick

1. akute Wirkung von Alkohol

2. Toleranz & Entzug

3. Disposition

4. Aufrechterhaltung: - Veränderung der Neurotransmitter
   - strukturelle anatomische Veränderungen
   - funktionelle anatomische Veränderungen
   - Suchtgedächtnis
   - Ressourcen

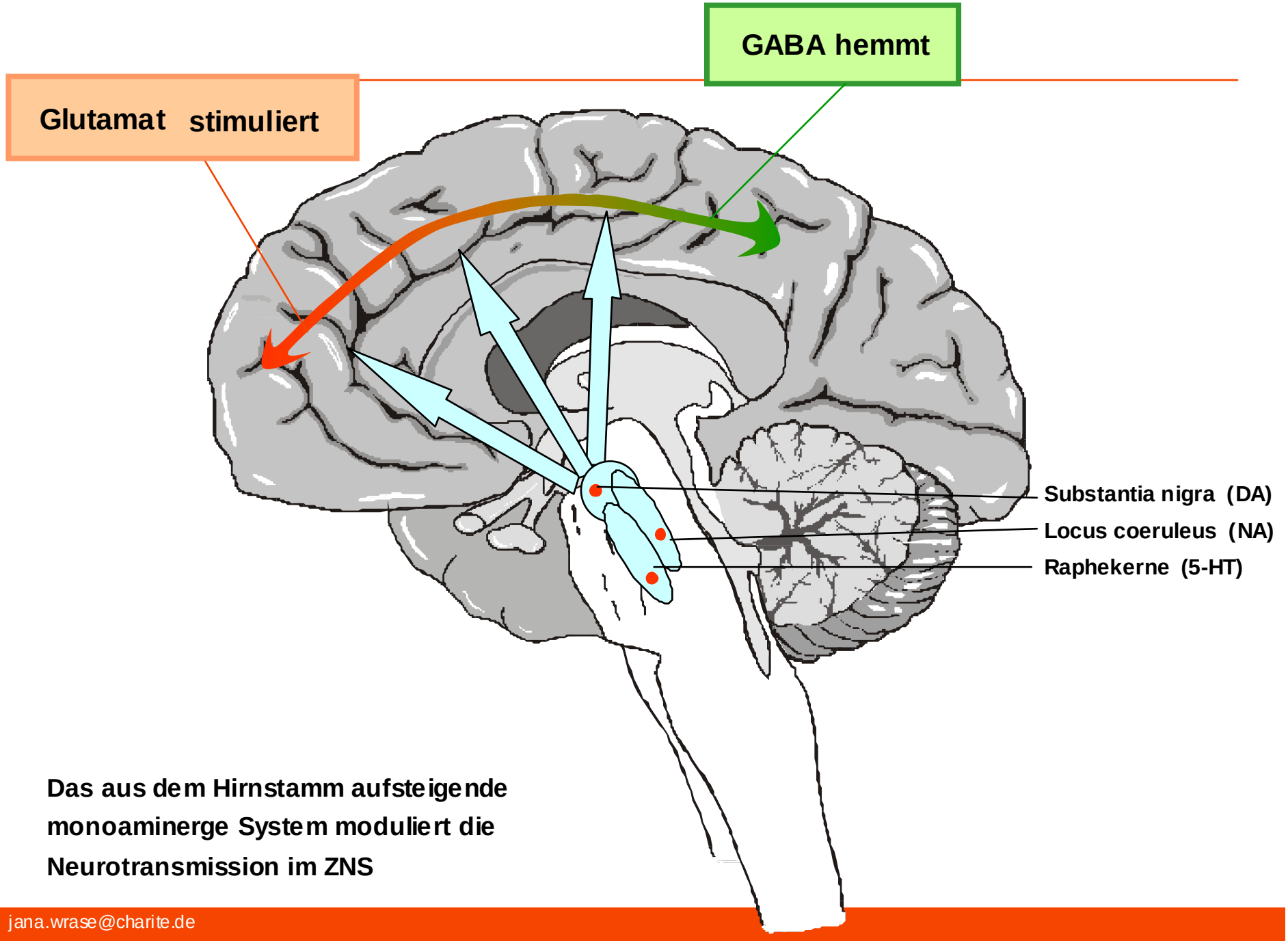
5. Ableitung für die Praxis

Akute Wirkung von Alkohol im Gehirn

- 100 Milliarden Neurone
- Jedes Neuron ist mit bis zu 10.000 Synapsen mit anderen Neuronen verbunden

Erregungsübertragung

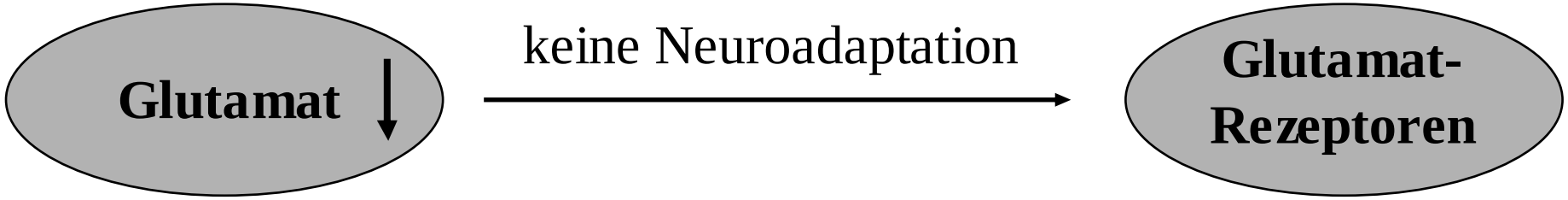
- Elektrische und chemische Synapsen
- Botenstoffe:
  Neurotransmitter (9),
  Modulatoren, Peptide (50)



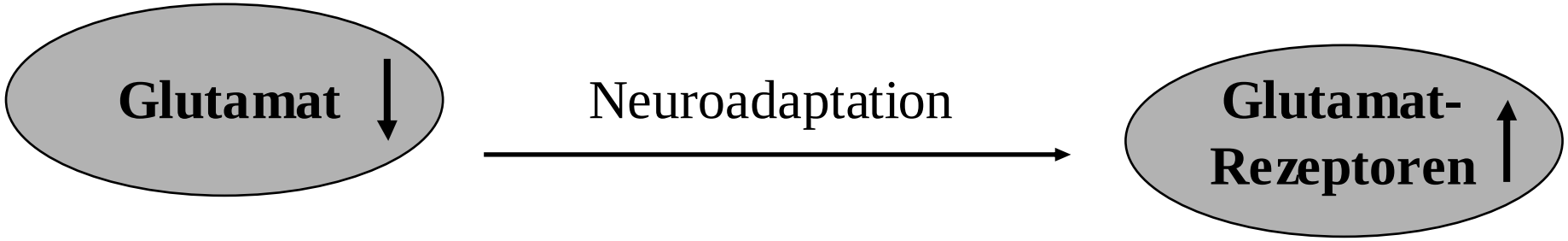
Das aus dem Hirnstamm aufsteigende monoaminerge System moduliert die Neurotransmission im ZNS

Toleranzentwicklung

akute Alkoholeinnahme

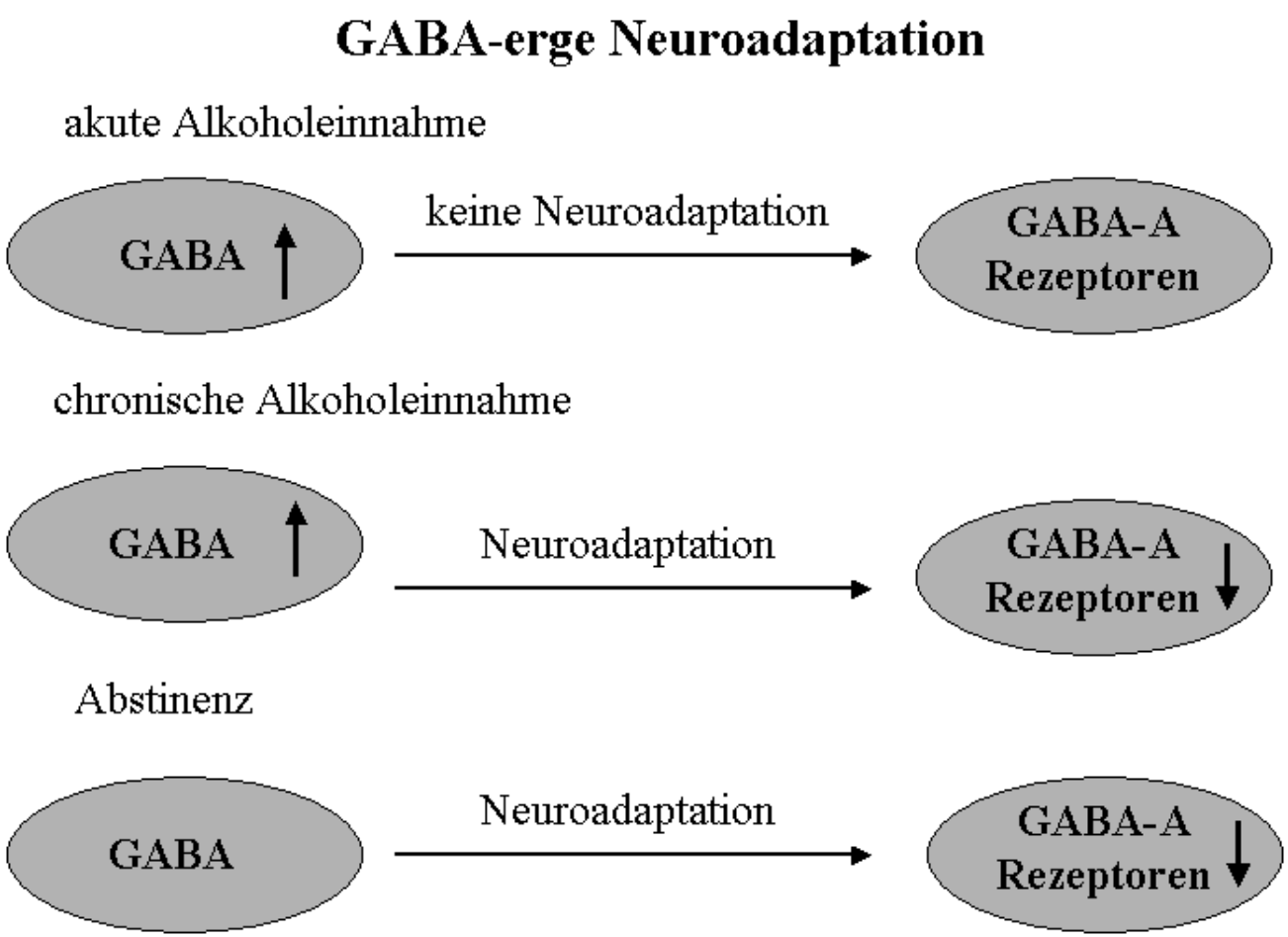


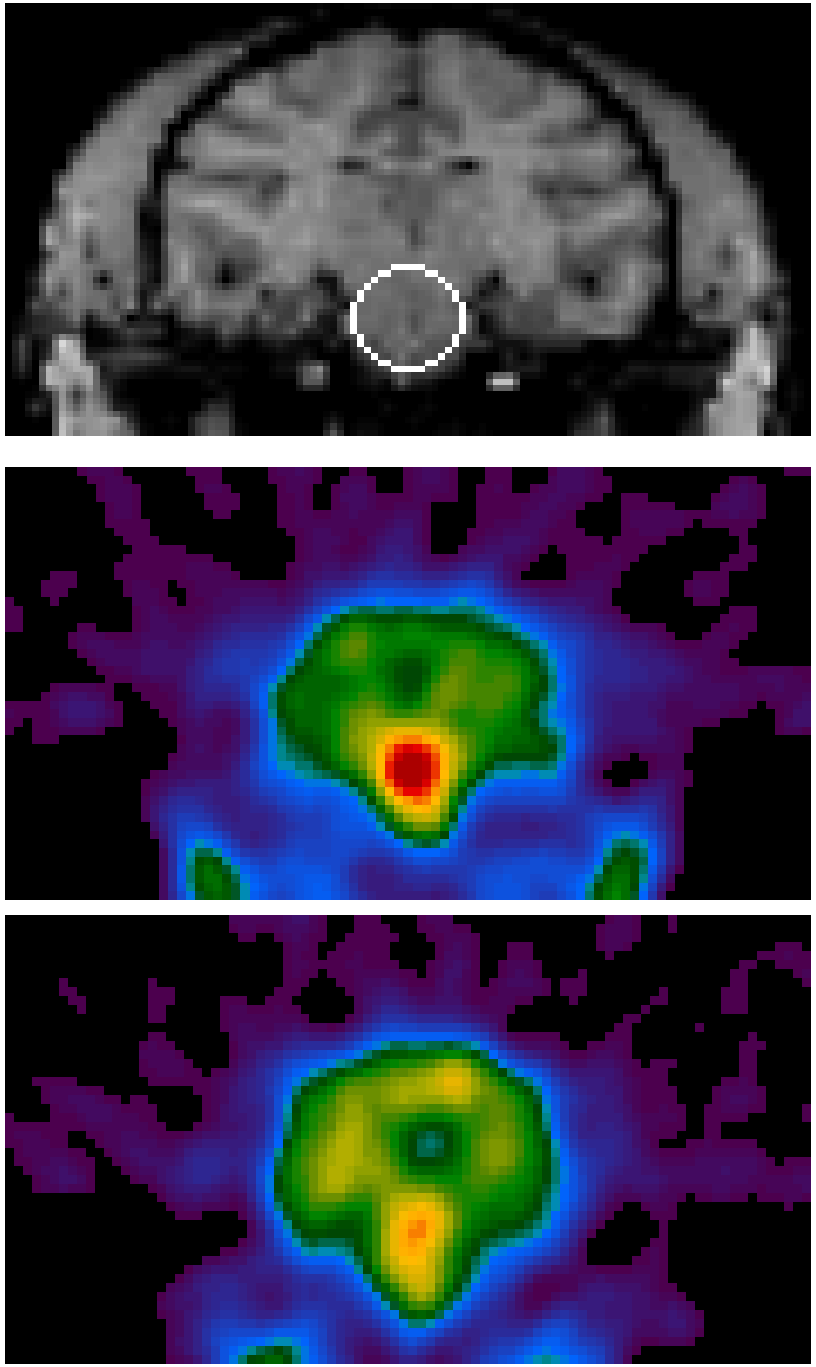
chronische Alkoholeinnahme

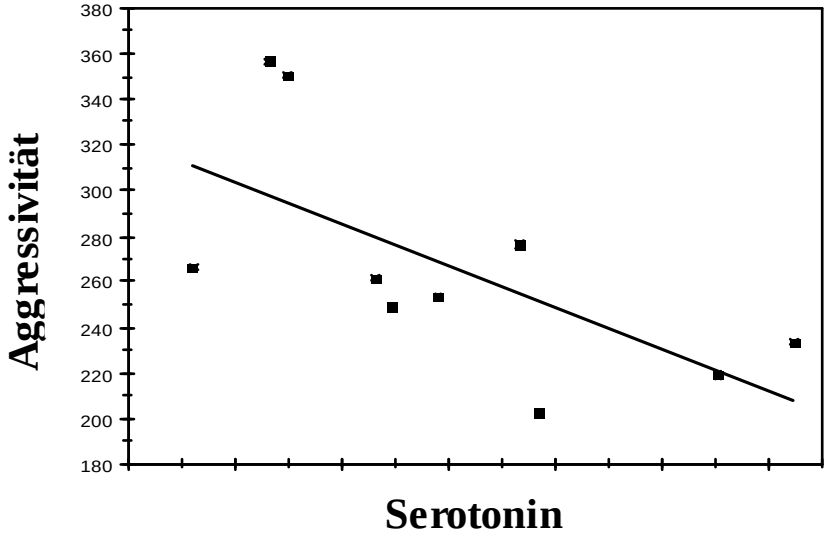


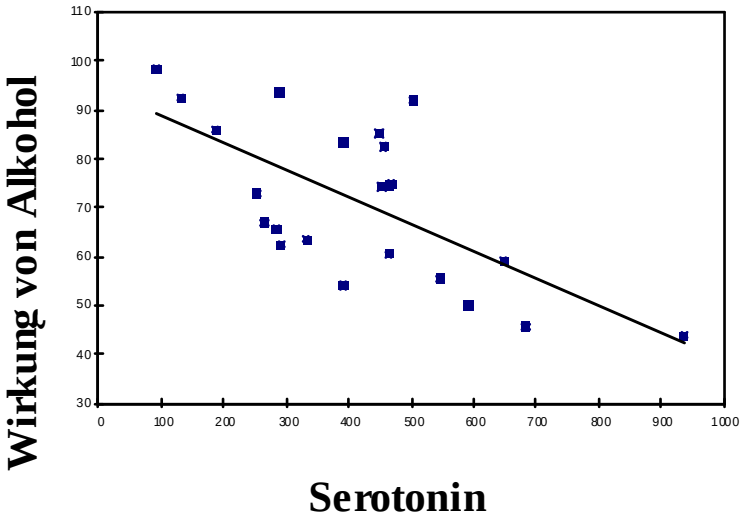
Abstinenz

Toleranzentwicklung



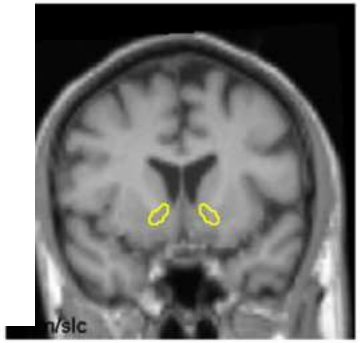


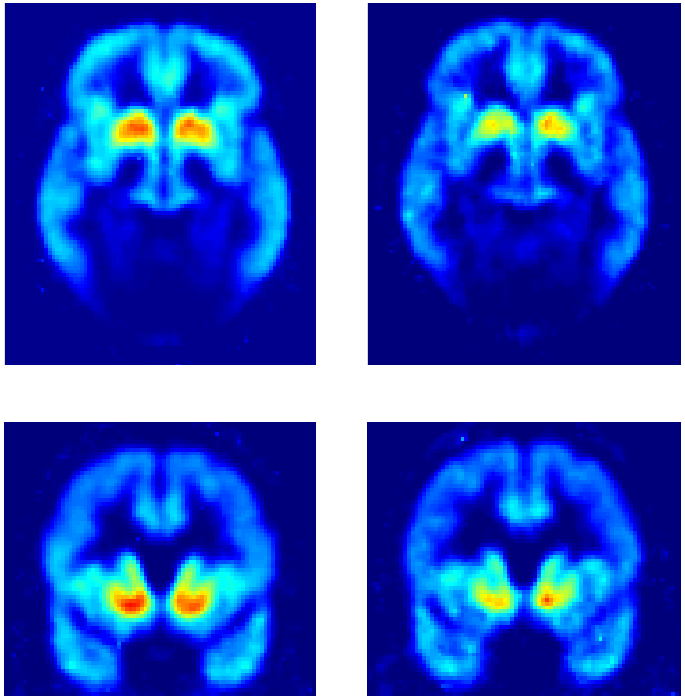




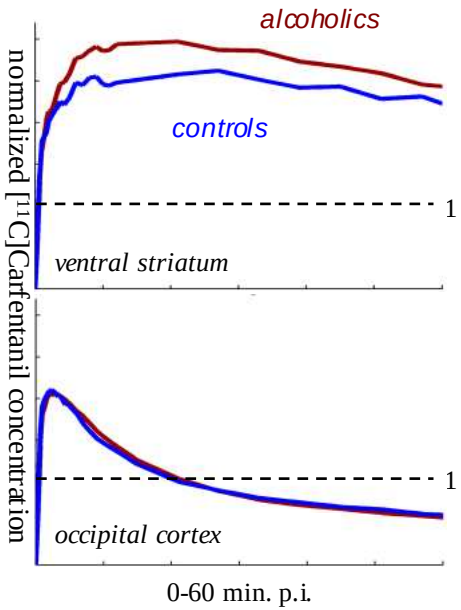
Heinz et al., 1998,2002

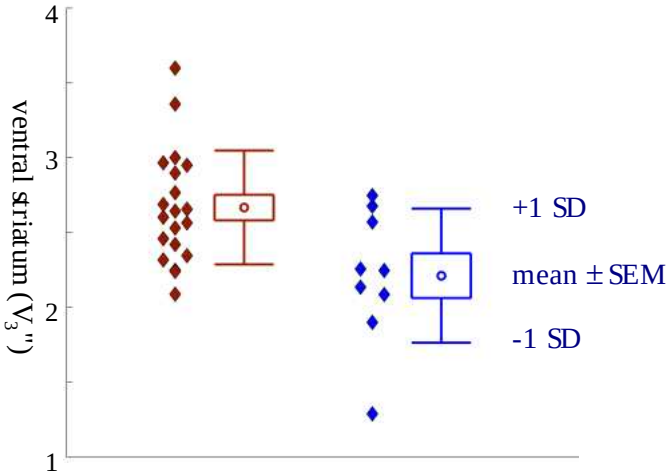
WER BEIM KAMPFTRINKEN GEWINNT
HAT SCHON VERLOREN.
Unterstützen Sie unsere Aktion zur Suchtprävention mit Ihrer Spende:
Berliner Volksbank · BLZ 100 900 00 · Spendenkonto 71 67 07 90 02
Weitere Informationen im Internet: www.suchtakademie.de
neu
Etwas Neues entsteht
Marketing GmbH
STRÖER
deutsche städte medien
CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN





Alkoholpatienten ***Probanden***





Heinz et al.,

Arch Gen Psychiatry

2004

disponierende Faktoren

- Verminderte Empfindlichkeit gegenüber den negativen Wirkungen des Alkohols

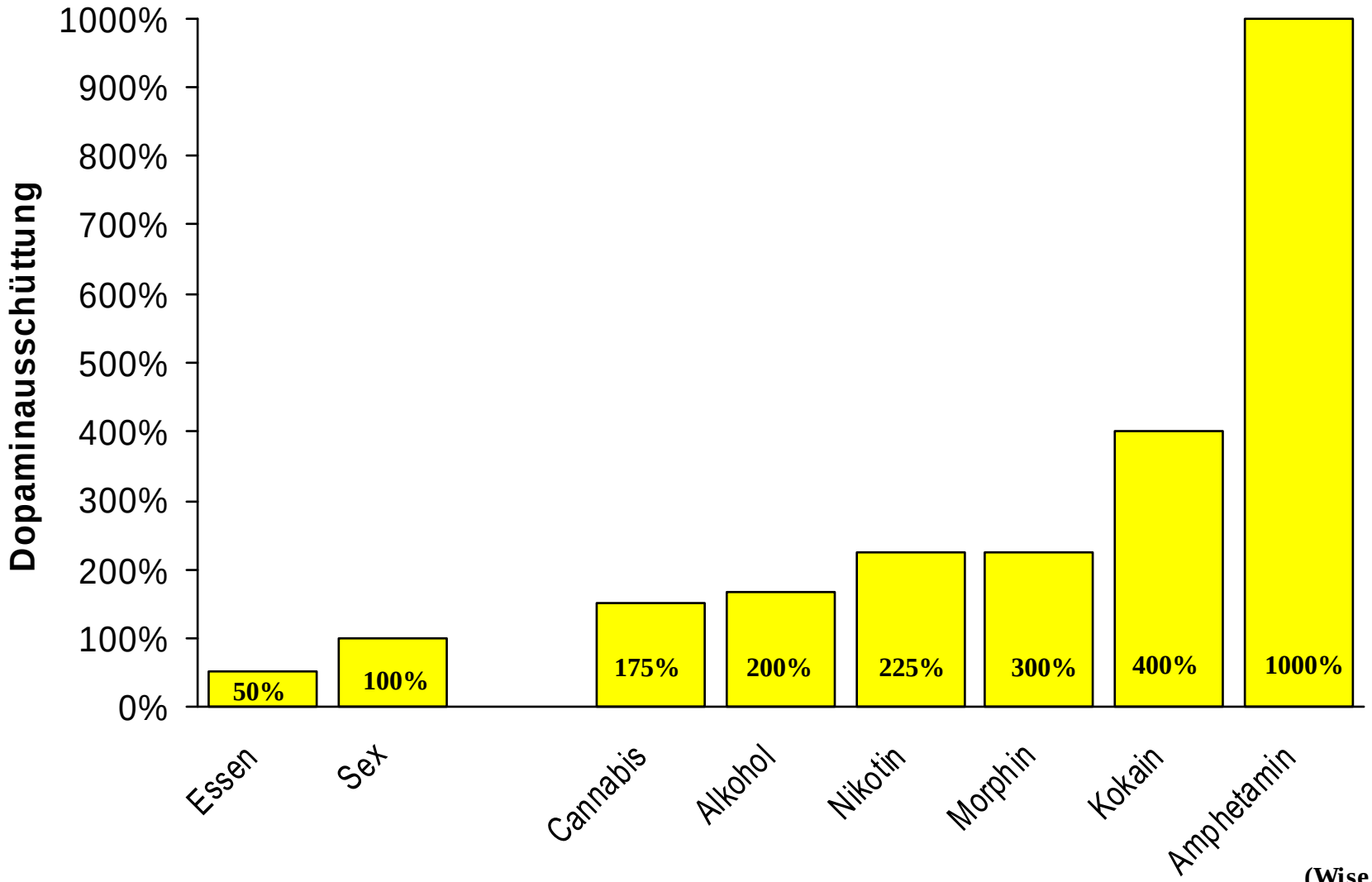
  = serotonerge Dysfunktion?

  (Heinz et al., 1998; Schuckit et al., 1999)

- Erhöhte angenehme Wirkungen des Alkoholkonsums durch erhöhte µ-Opiatrezeptoren?

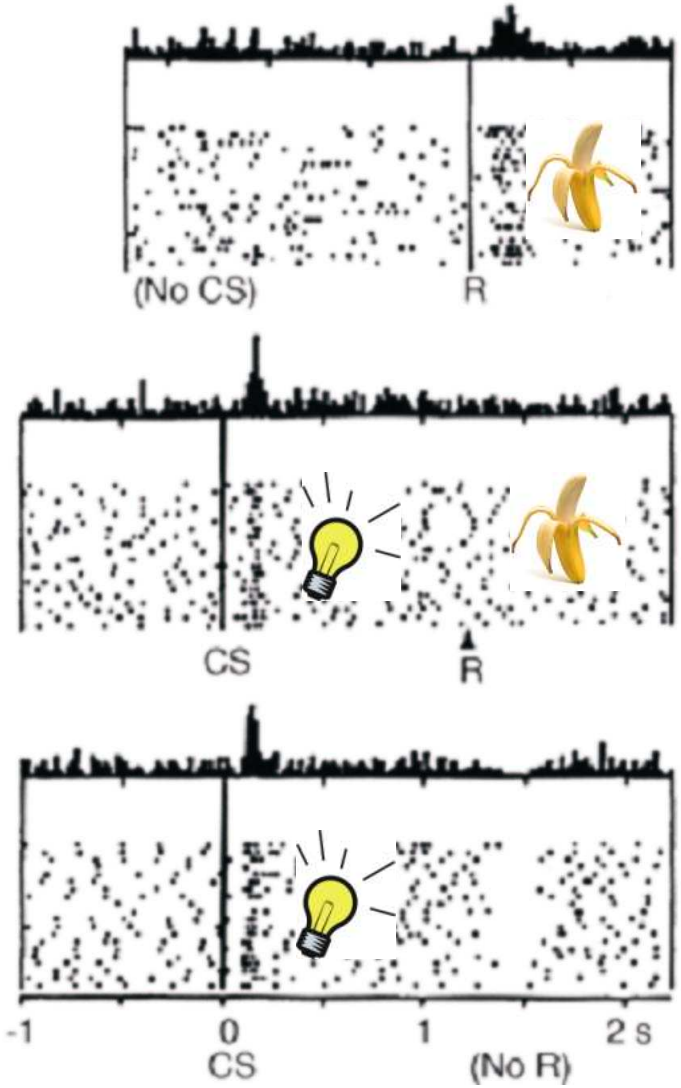
  (Cowen & Lawrence, 1999)

Dopaminausschüttung



(Wise, 2000)

Dopamin



Keine Vorhersage
Auftreten von unerwarteter Belohnung (R)

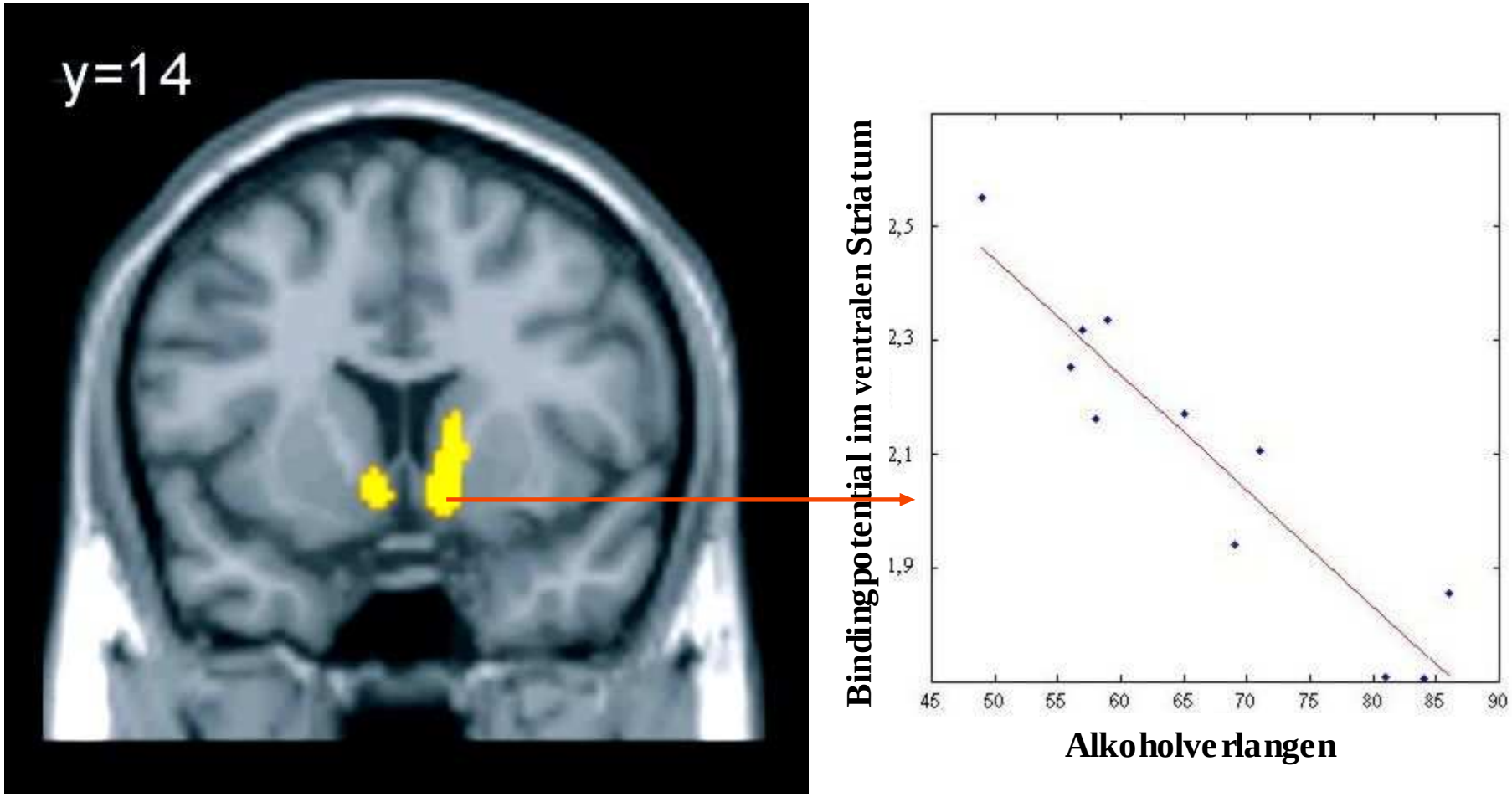
Vorhersage (CS)
Auftreten von erwarteter Belohnung (R)

Vorhersage (CS)
Ausbleiben von erwarteter Belohnung

Schultz et al., 1997 Science

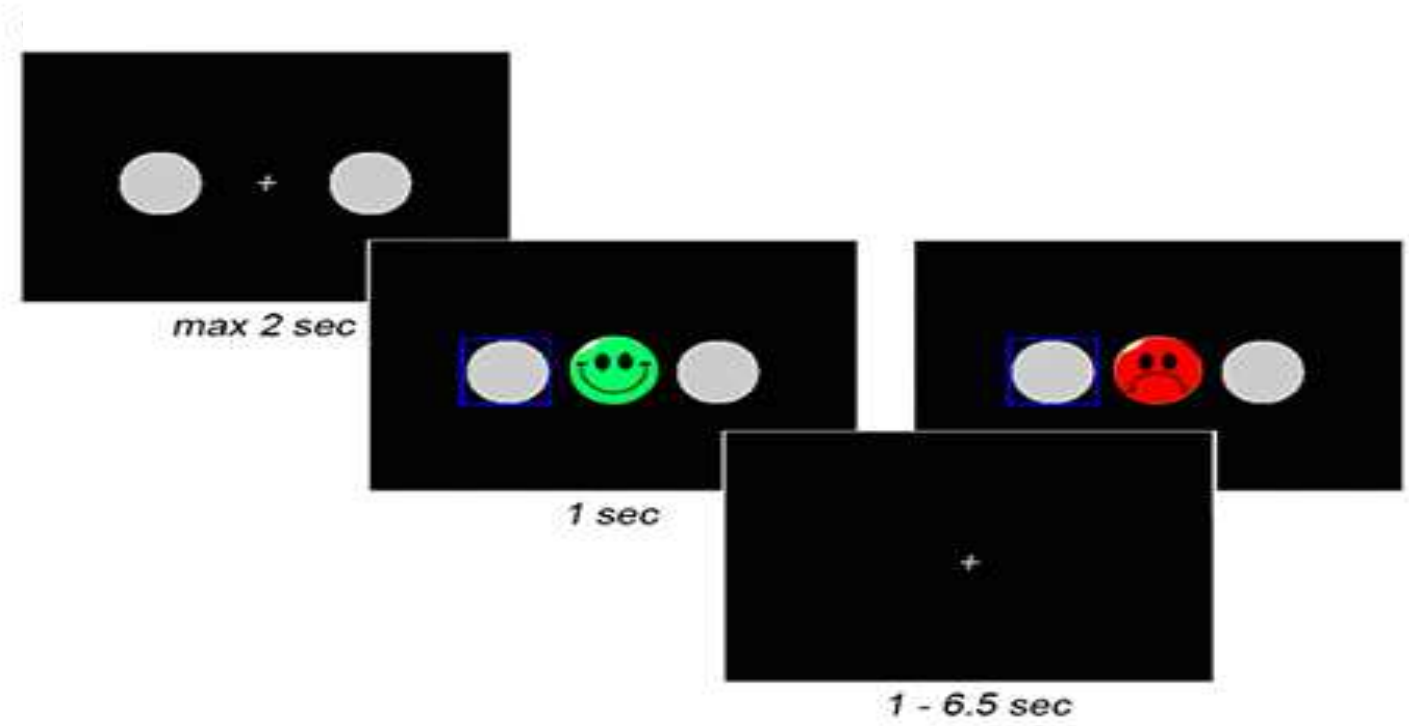
Lernen und Dopamin

Reduzierte D2-Rezeptorverfügbarkeit korreliert mit starken Verlangen



Heinz, et al., 2004, AJP

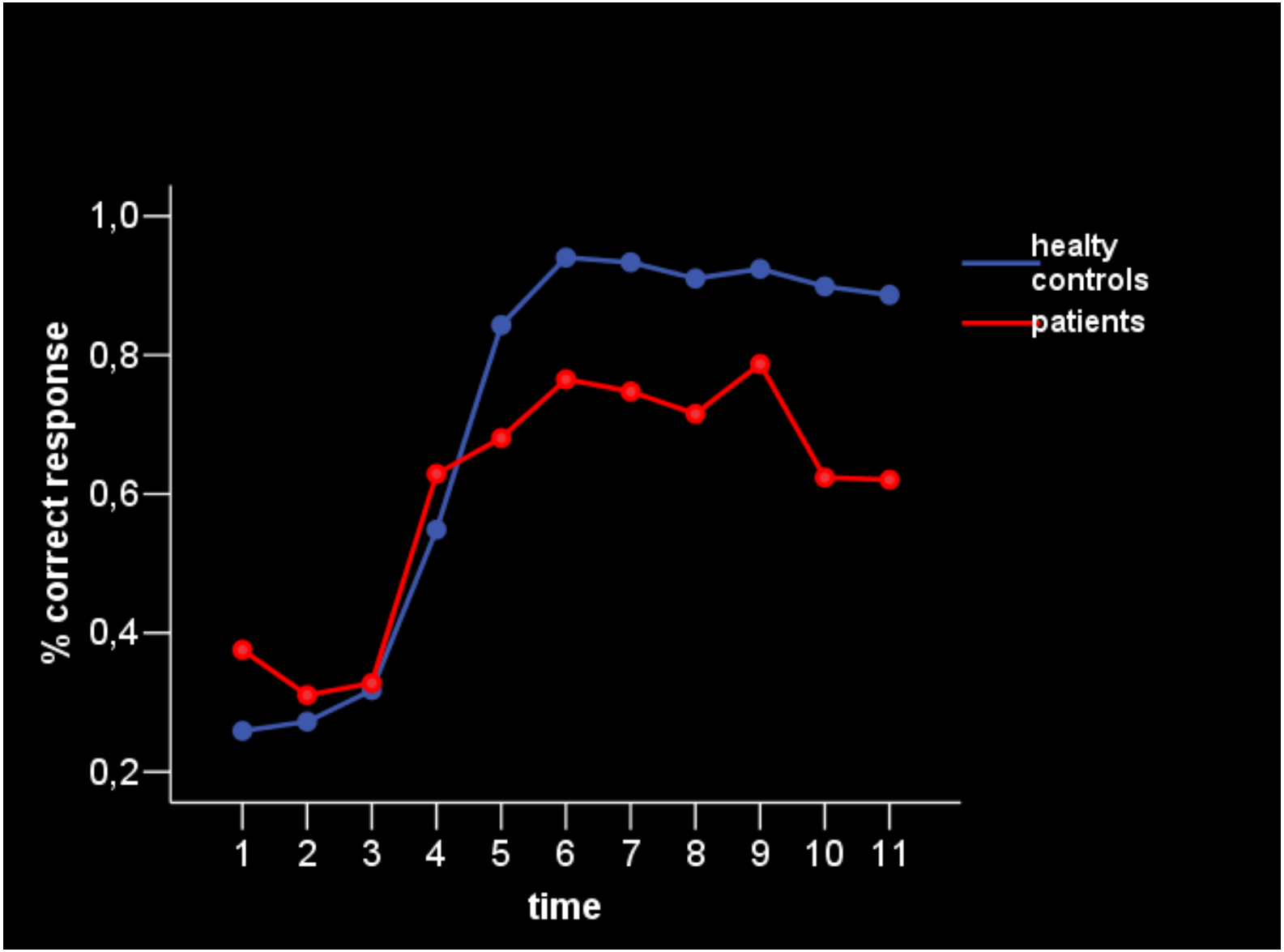
Reversal learning paradigm



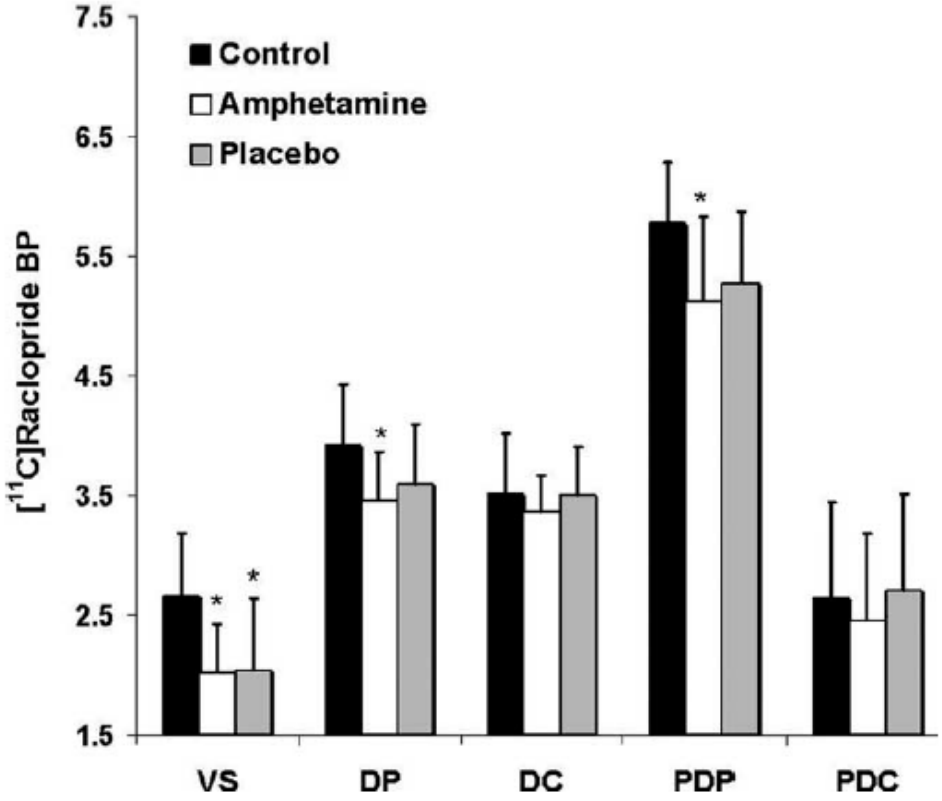
2 runs * 100 trials

6 – 10 conditions per run

Verringerte Fähigkeit des Umlernens bei alkoholabhängige Patienten



DA-Ausschüttung ist konditionierbar!



- n = 9 Gesunde Männer
- Dextroamphetamine 0,3 mg/kg im PET-Scanner (Raclopride) an drei-aufeinanderfolgenden Tagen
- nach 2 Wochen > Placebo

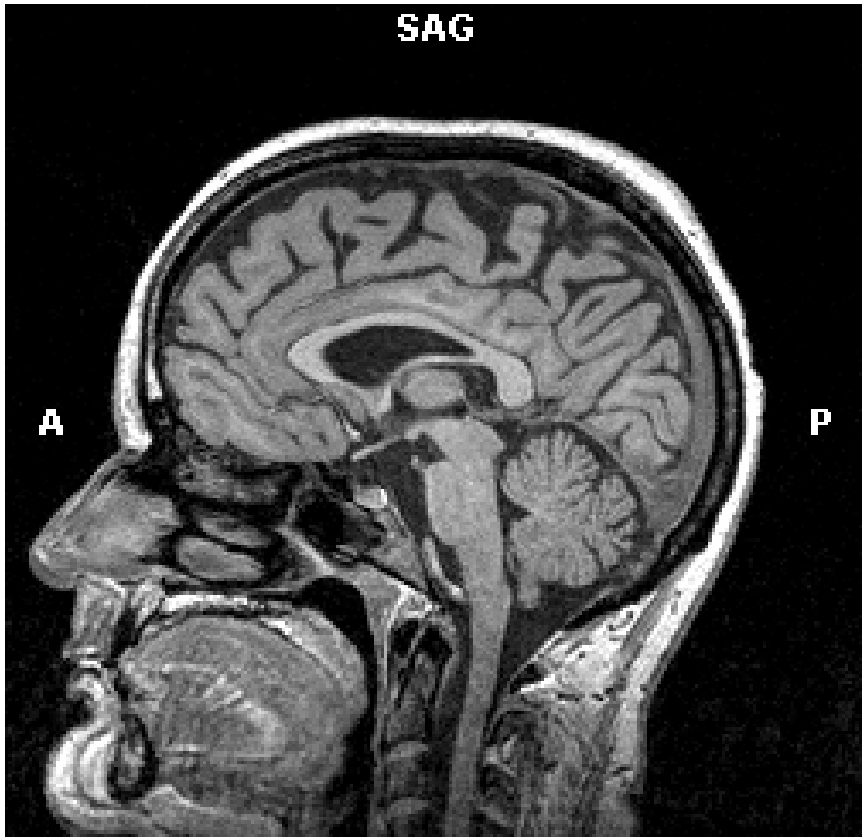
➢Reduktion von Raclopride um 22% im ventralen Striatum unter Dextroamphetamine

➢und um 23% unter Placebo im Vergleich zur Kontrollbedingung

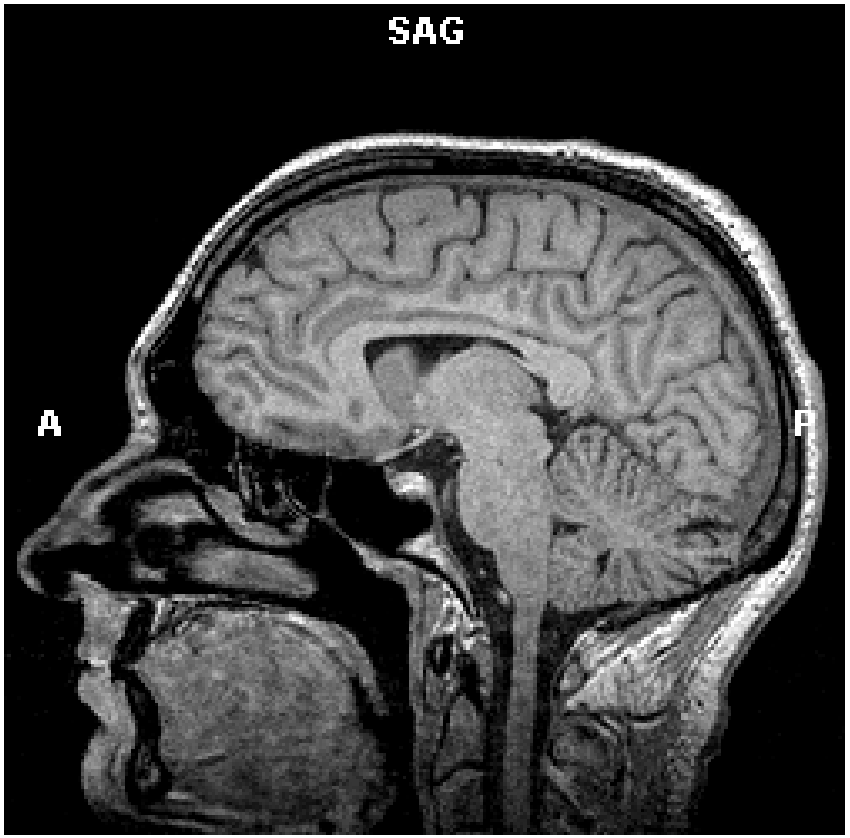
➢ Amphetamin und konditionierte Reize erhöhen DA-Ausschüttung

Boileau et al., 2007

Strukturelle Veränderungen



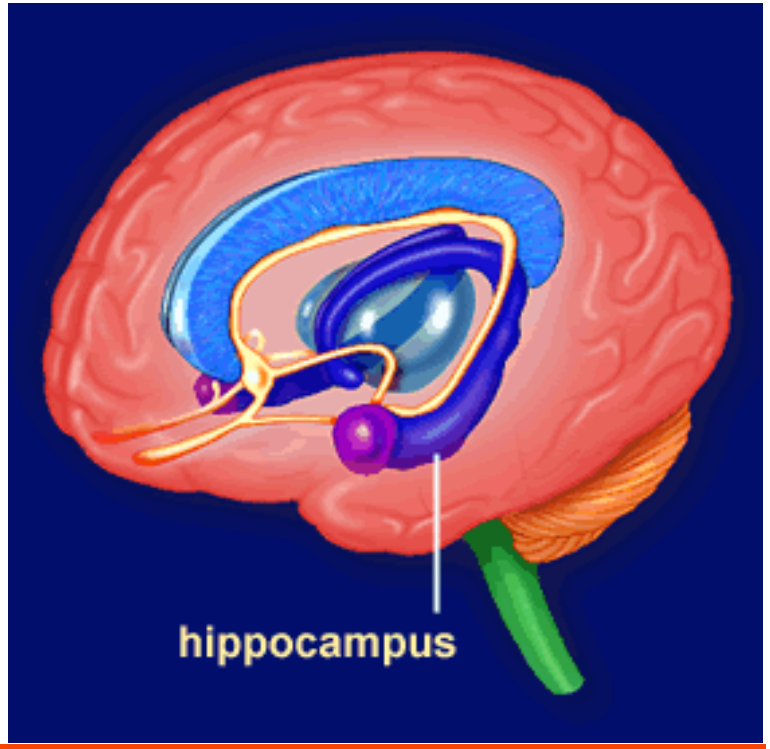
Alkoholabhängige Patienten



Gesunde Kontrollen

Hippocampus

- vergleicht ankommende und gespeicherte explizite Informationen
- Abstimmung des Verhaltens auf sich ändernde Kontexte
- Neubildung von expliziten Gedächtnis
- Konsolidierung



Hippocampusvolumen

gesunde Kontrollen

starker Alkoholkonsum

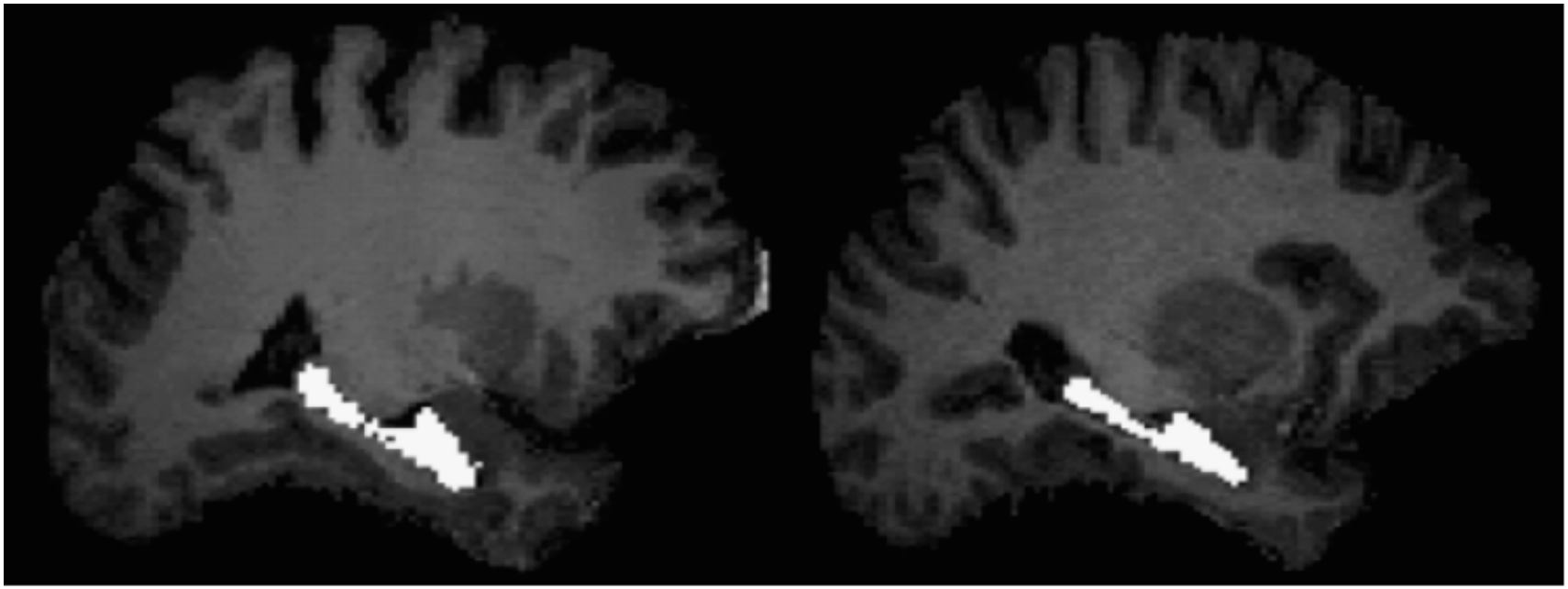
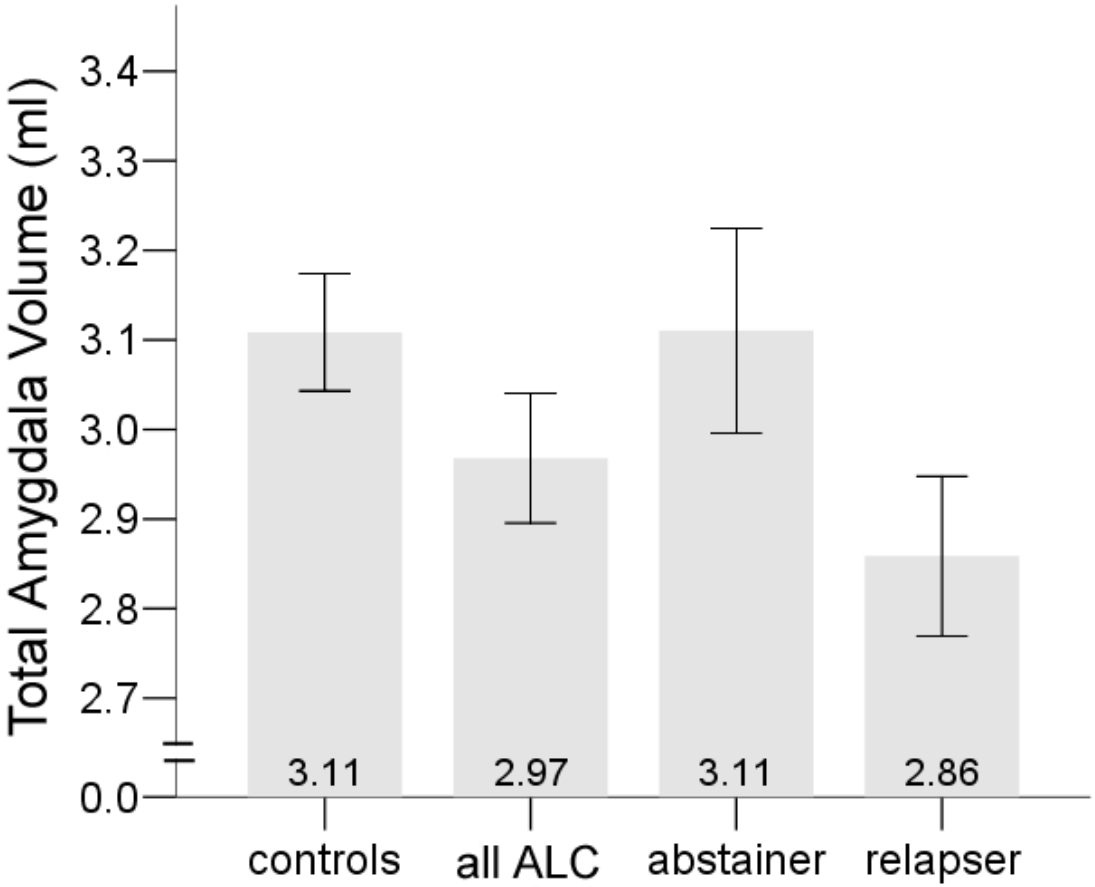


Fig. 1. Labeled hippocampus in representative subjects: control subject (left) and heavy-drinking subject (right).

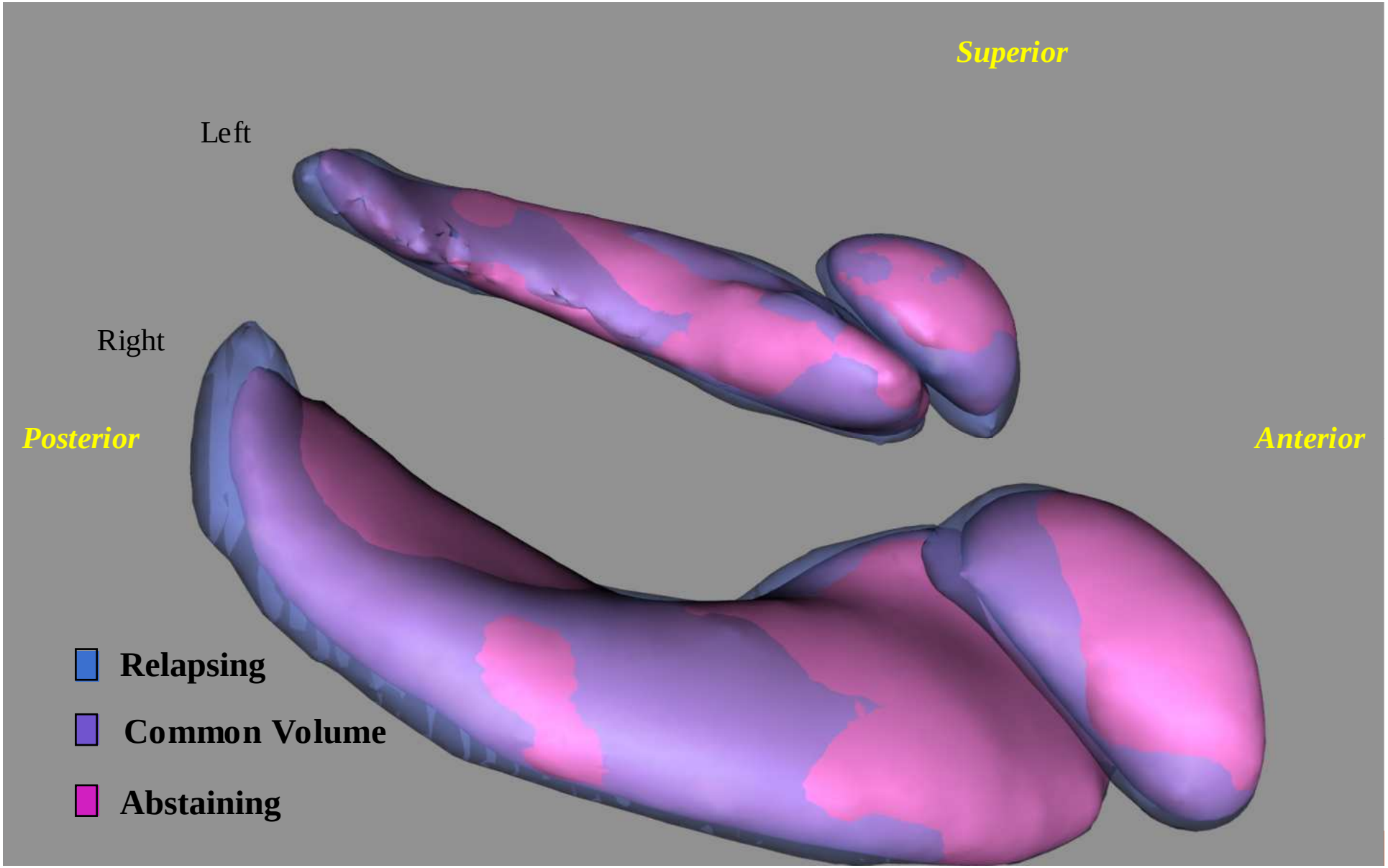
Beresford et al., 2006, ACER

Amygdalaverkleinerung bei Alkoholabhängigen

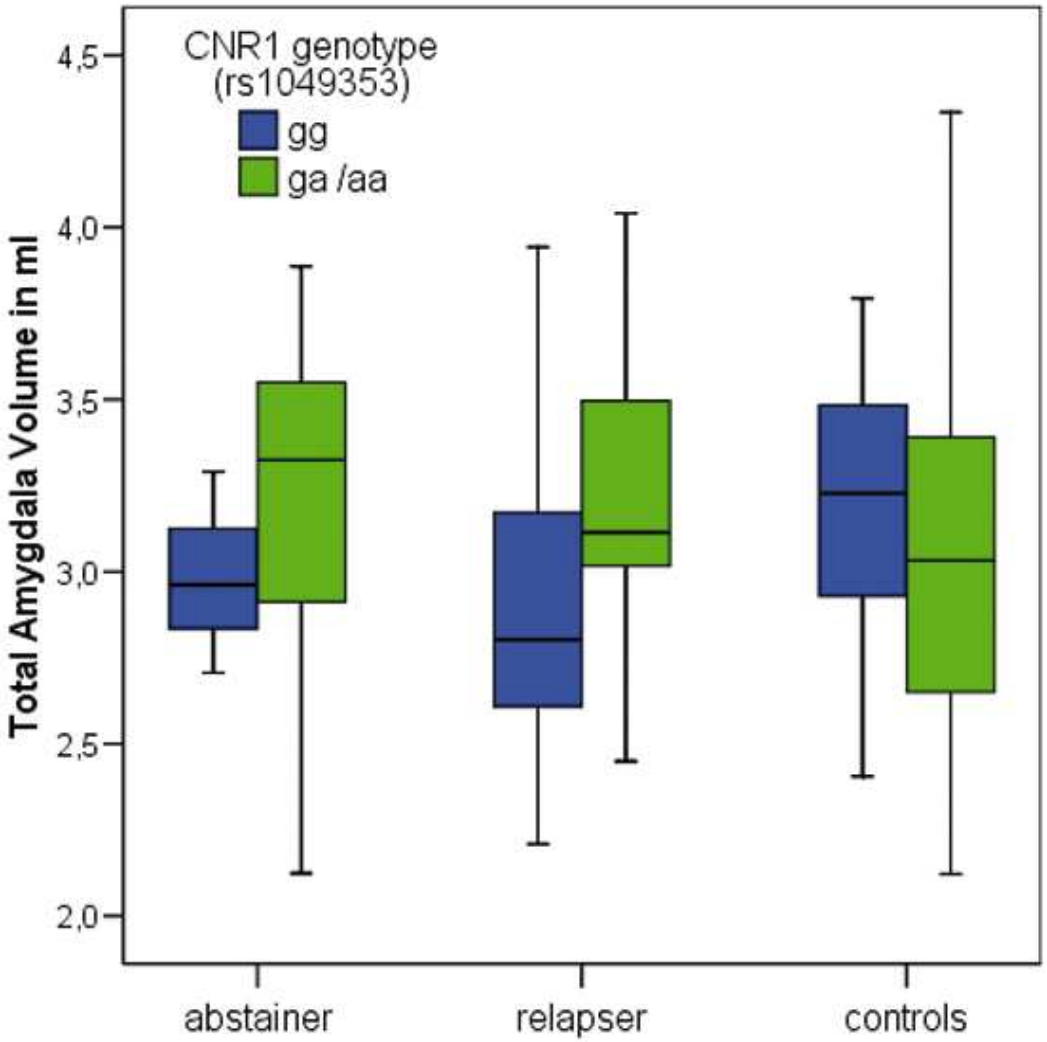


Wrase et al., 2008 AJP

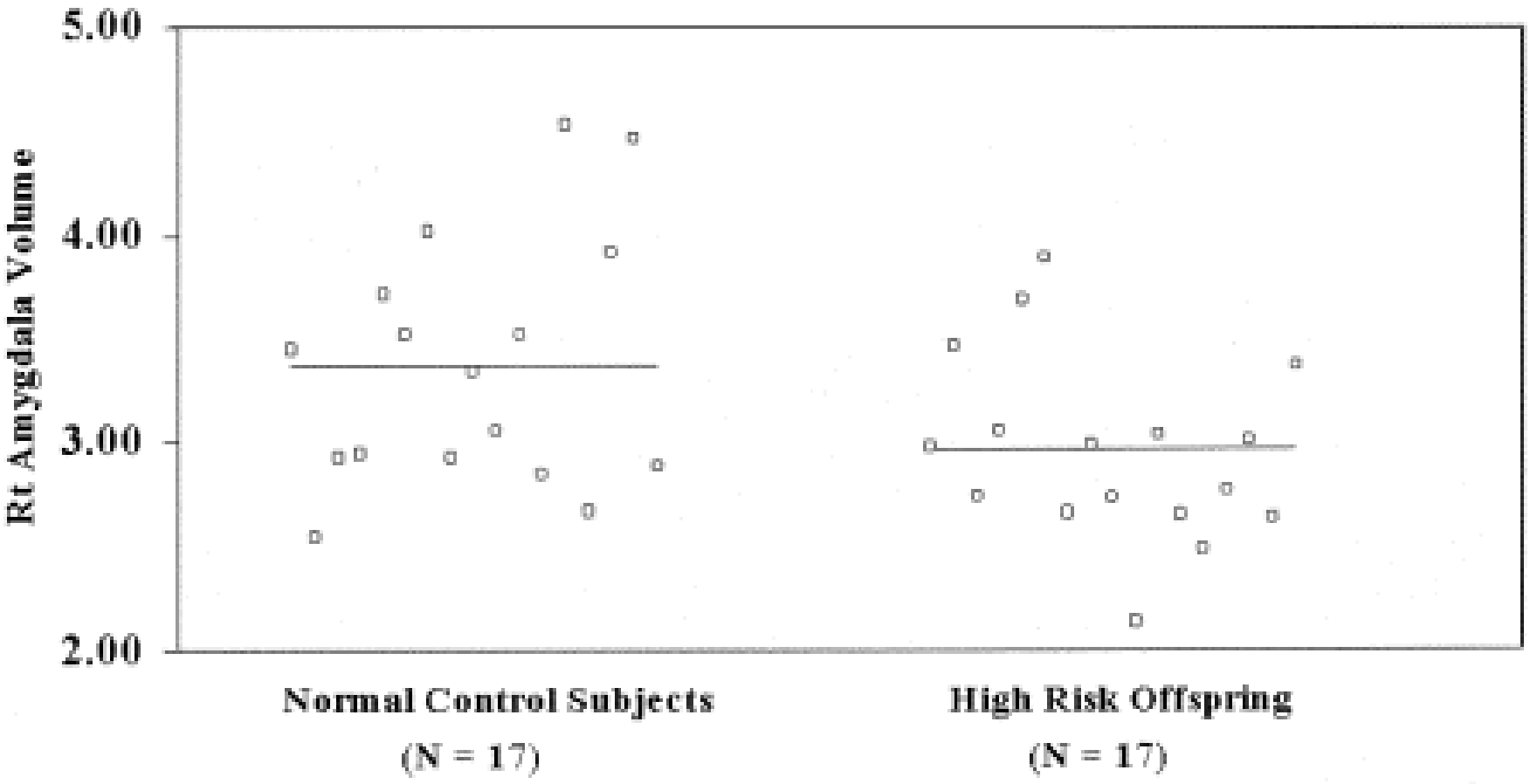
Three-dimensional Iso-surface of Amgydala and Hippocampus for all Alcohol Relapsers vs. Abstainers



Genotyp-abhängige Amygdalagröße



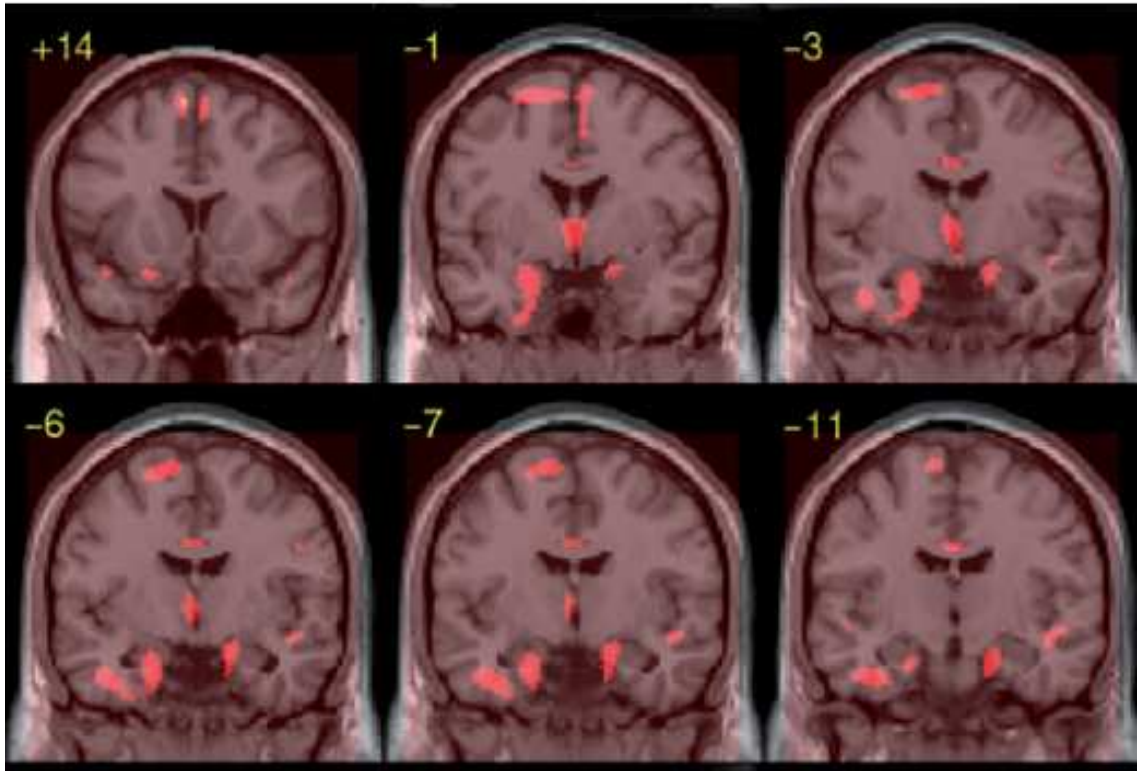
Amygdalareduktion: Ursache oder Folge von Alkoholabhängigkeit?



kein Zusammenhang zur Trinkmenge !

Hill, 2004

Amygdalareduktion: Ursache oder Folge von Alkoholabhängigkeit?



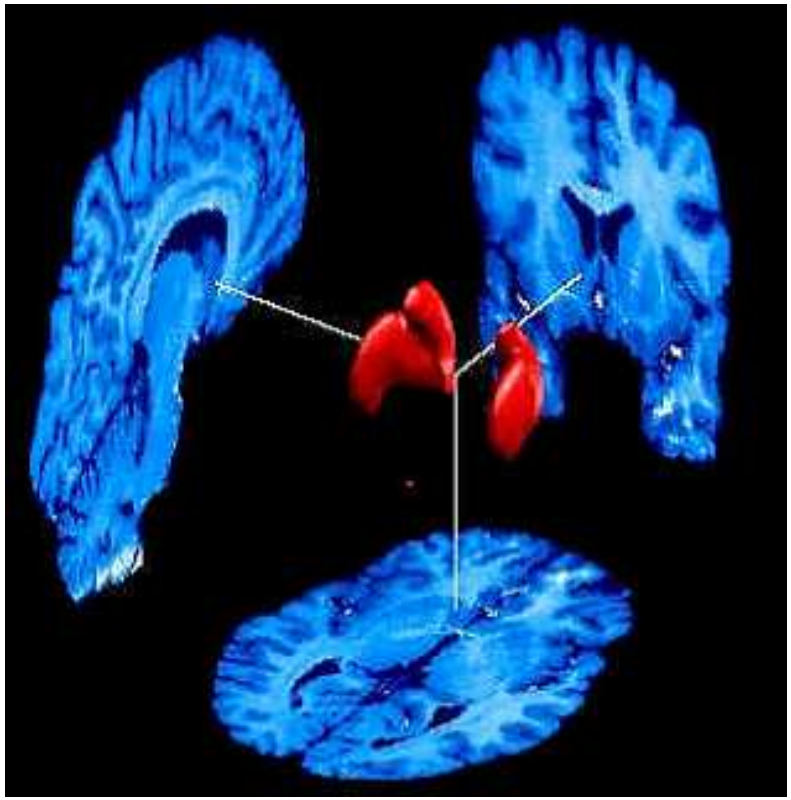
- 20 8-24 jährige alkohol-naive Jungen von alkoholabhängigen Männern
- 21 Kontrollen
- Ausmaß von Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität korrelierte negativ mit Amygdalavolumen

- reduziertes Amygdalavolumen könnte prädisponierender Faktor für erhöhte Vulnerabilität für Alkoholabhängigkeit sein, die genetisch determiniert ist

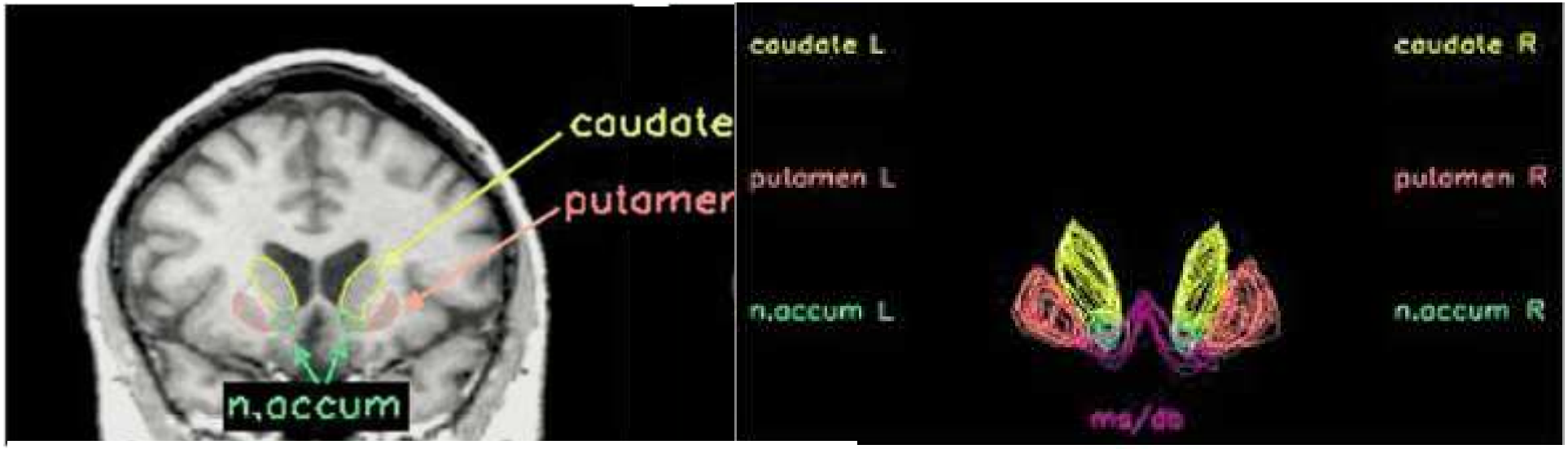
Benegal et al., 2006

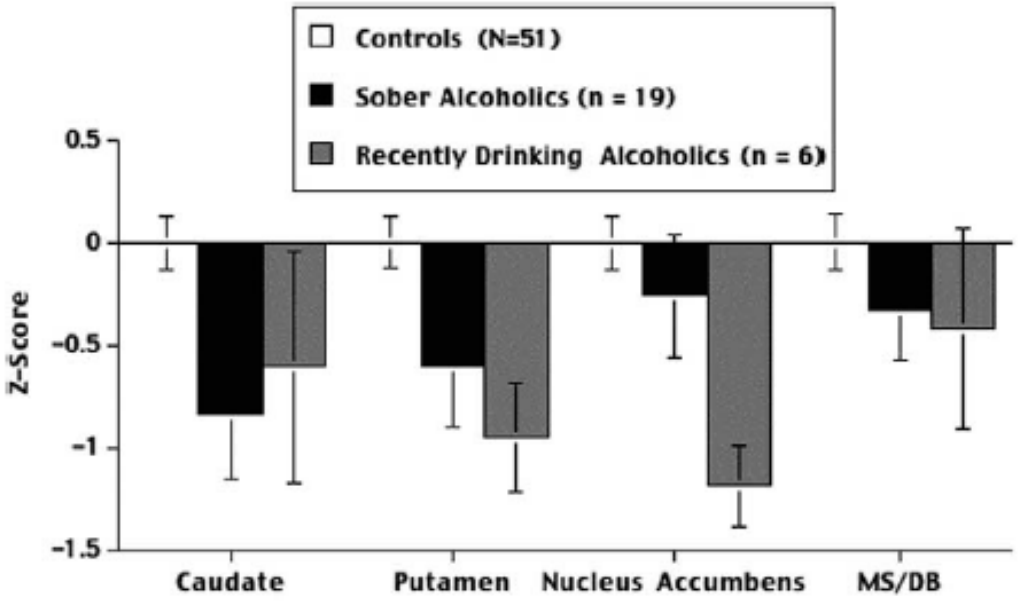
Striatum

- besteht aus dem Putamen und dem Nucleus Caudatus
- kontrolliert den Effekt von salienten Reizen und damit zielgerichtetes Verhalten



Striatum





Sullivan et al., 2005, Biol Psych

Funktionelle Veränderungen

experimentelles Design

+

+

Block mit 3 Alkoholreizen (jedes Bild 6.6 sec)

19.8 sec

ca. 10 – 20 sec

Block mit 3 abstrakten Reizen (jedes Bild 6.6 sec)

19.8 sec

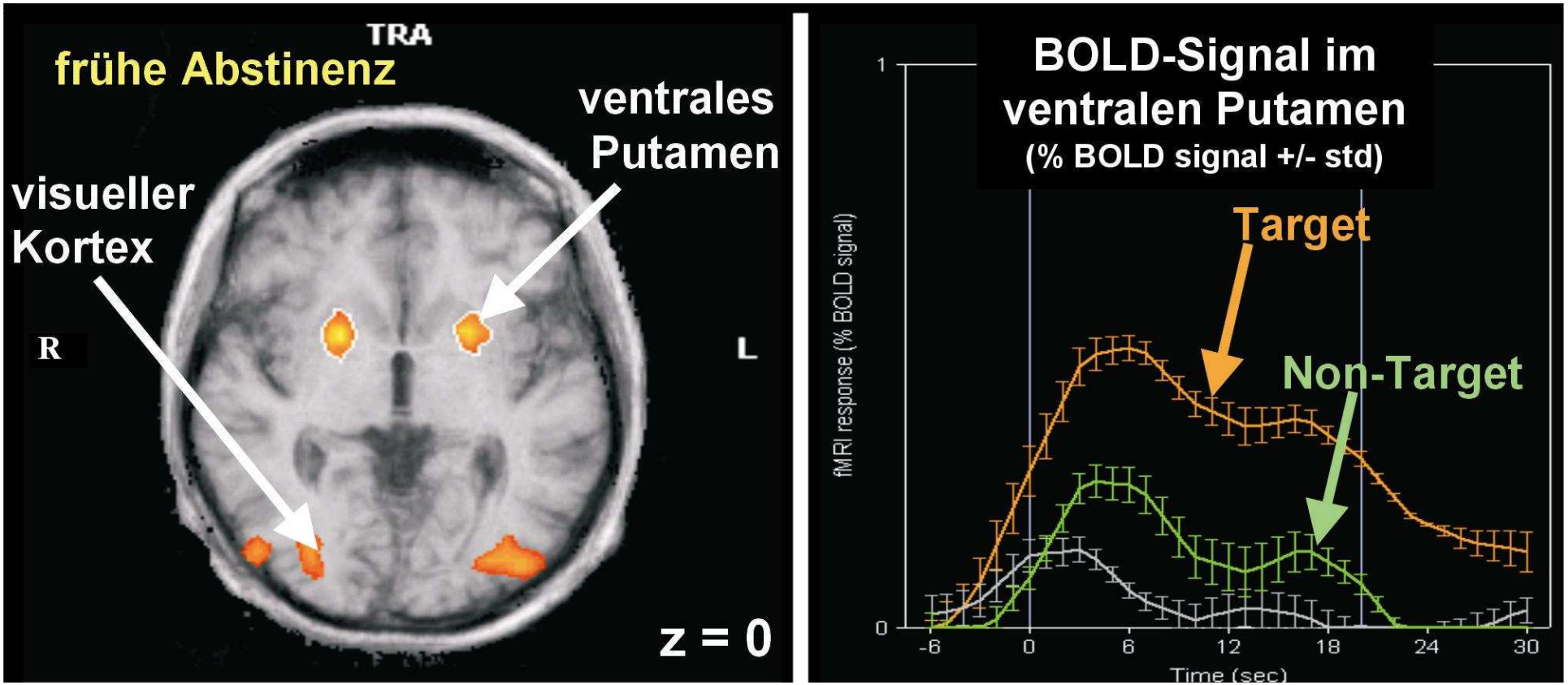
ca. 10 – 20 sec

Block mit 3 affektiv neutralen Bildern (jedes Bild 6.6 sec)

19.8 sec

Wrase et al., 2002

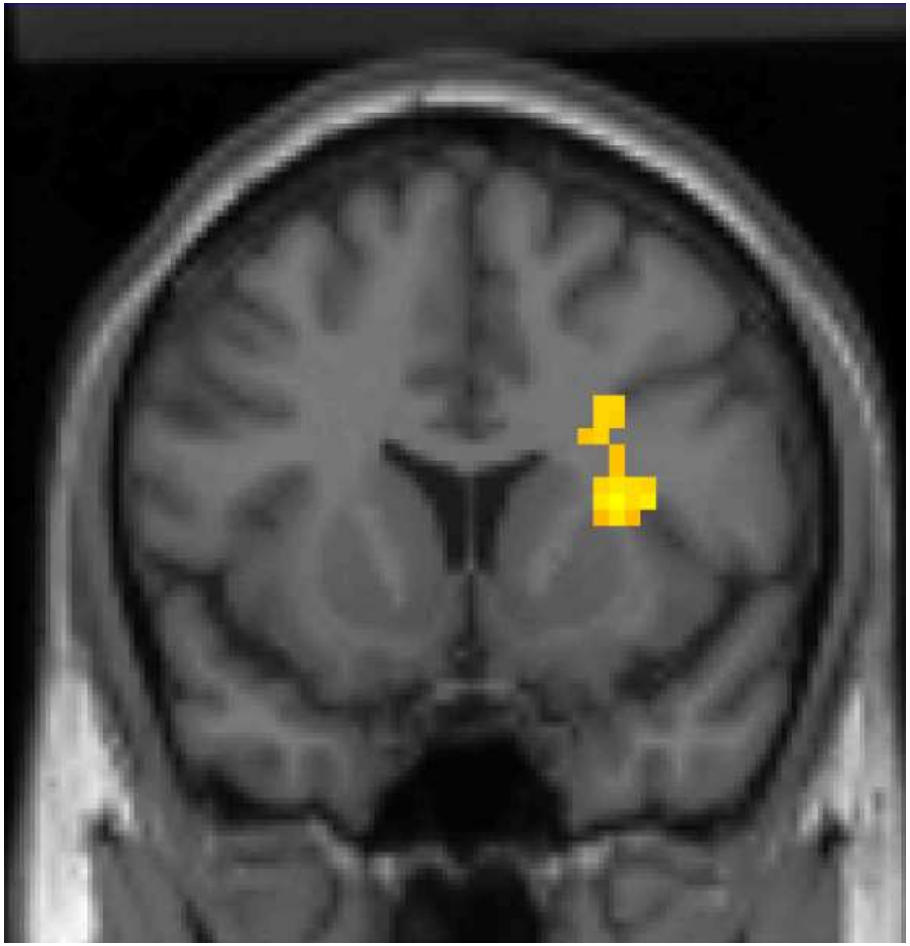
Hirnaktivität auf Alkoholbilder
Patienten > Kontrollen



Wrase et al., 2007

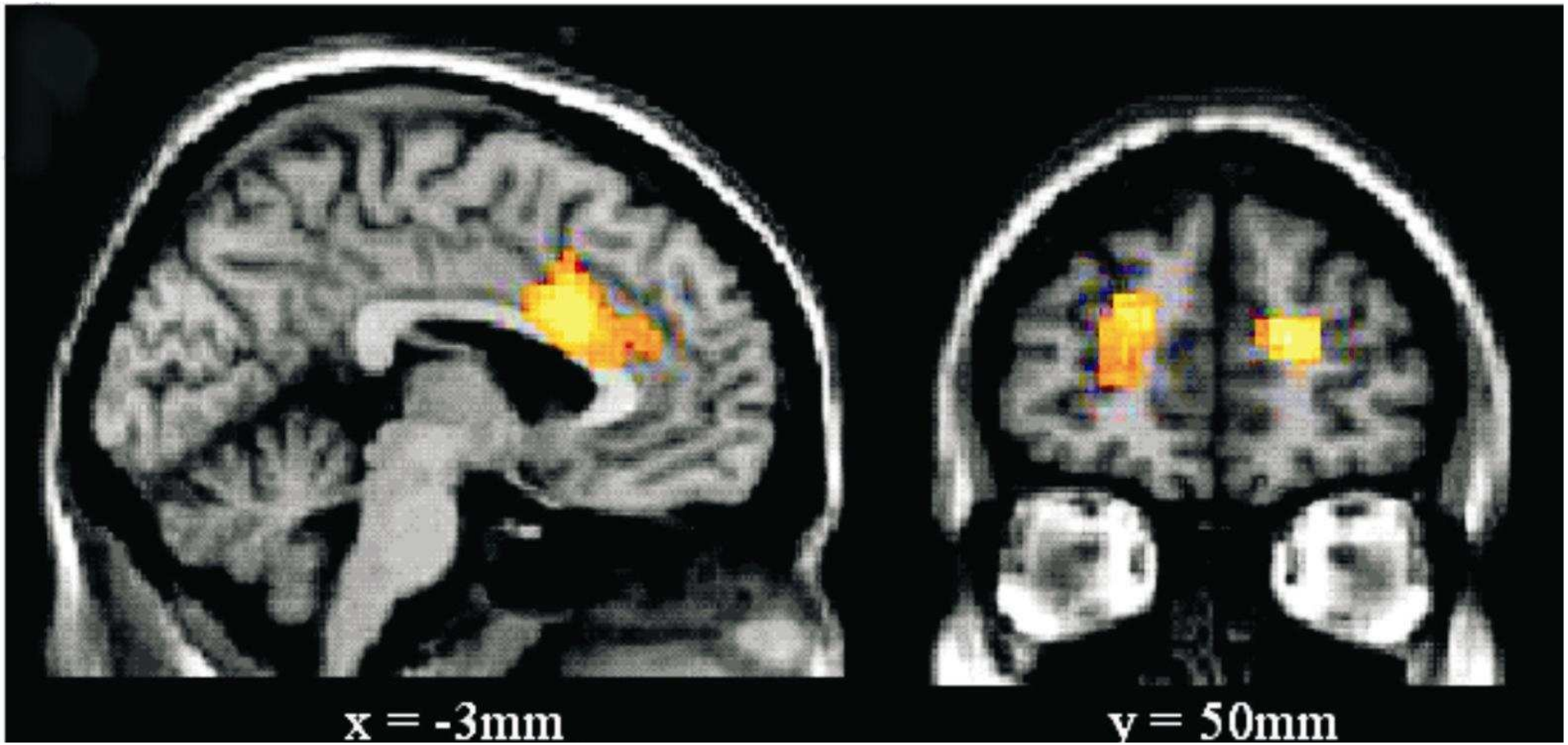
Rückfall: Alkoholbilder > Kontrollbilder

Relapser (26) > abstinent patients (14)



Hirnaktivität auf Alkoholbilder
Patienten > Kontrollen

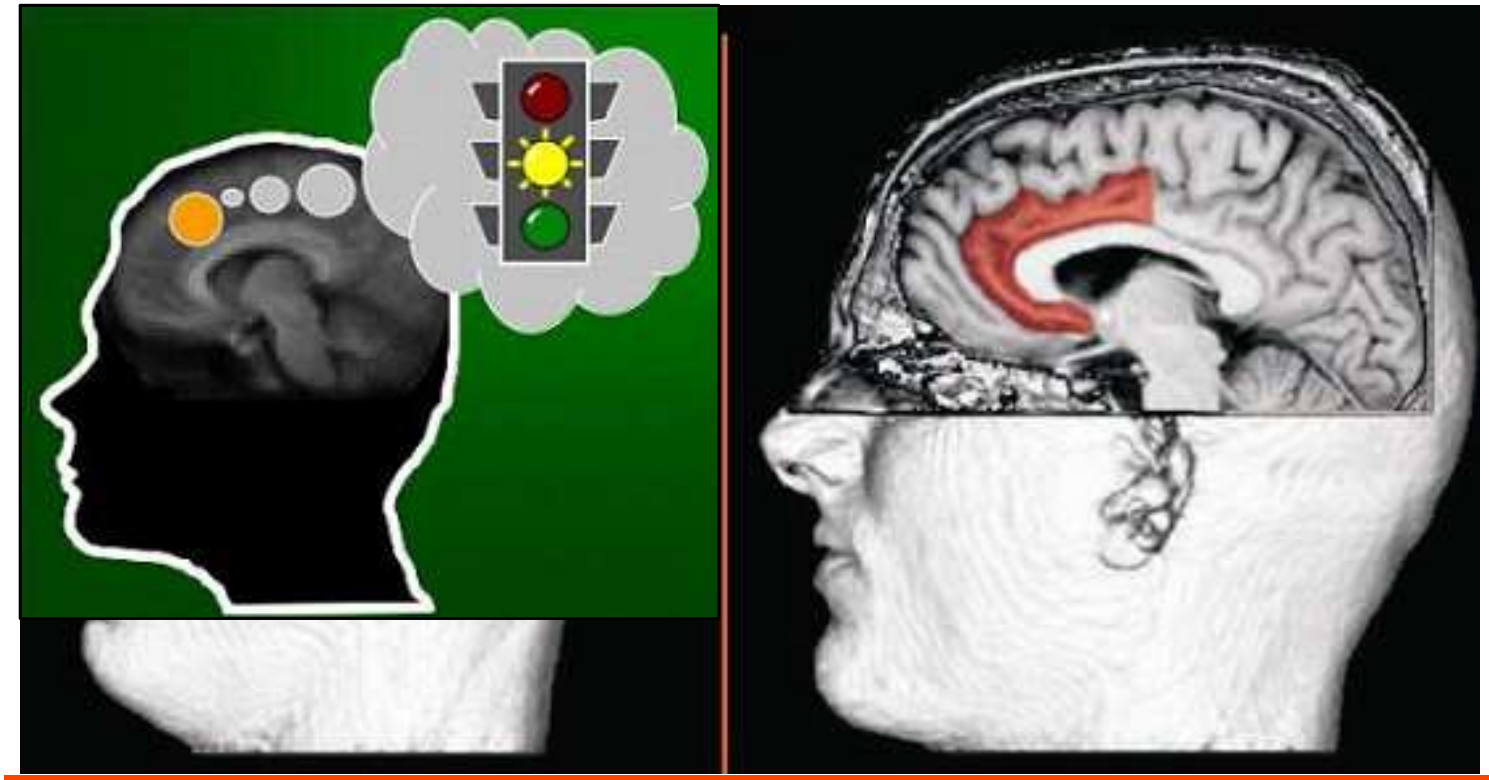
Anteriores Cingulum (ACC) medialer präfrontaler Kortex (mPFC)



Gruesser, Wrase et al., 2004

Anteriores Cinglulum

- Funktion: Aufmerksamkeit, conflict monitoring
- aktiviert bei mehrdeutigen, ungewissen, konflikthaften Situationen

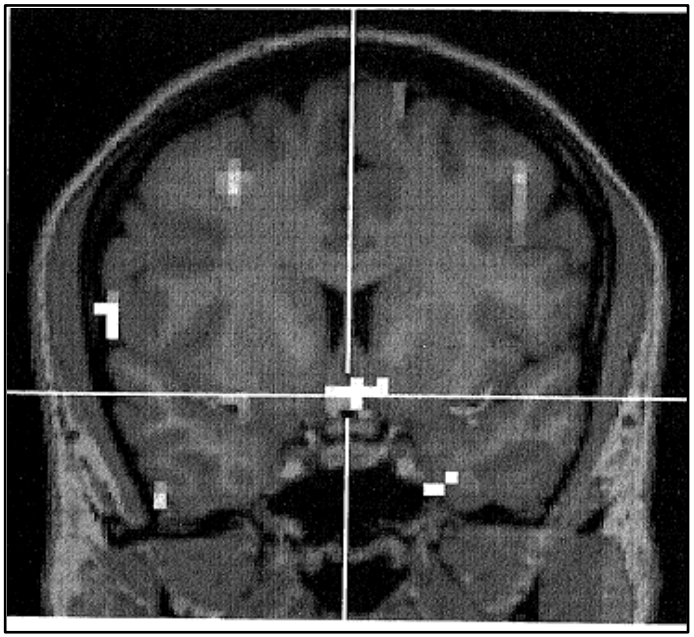


Pujol et al., 2002

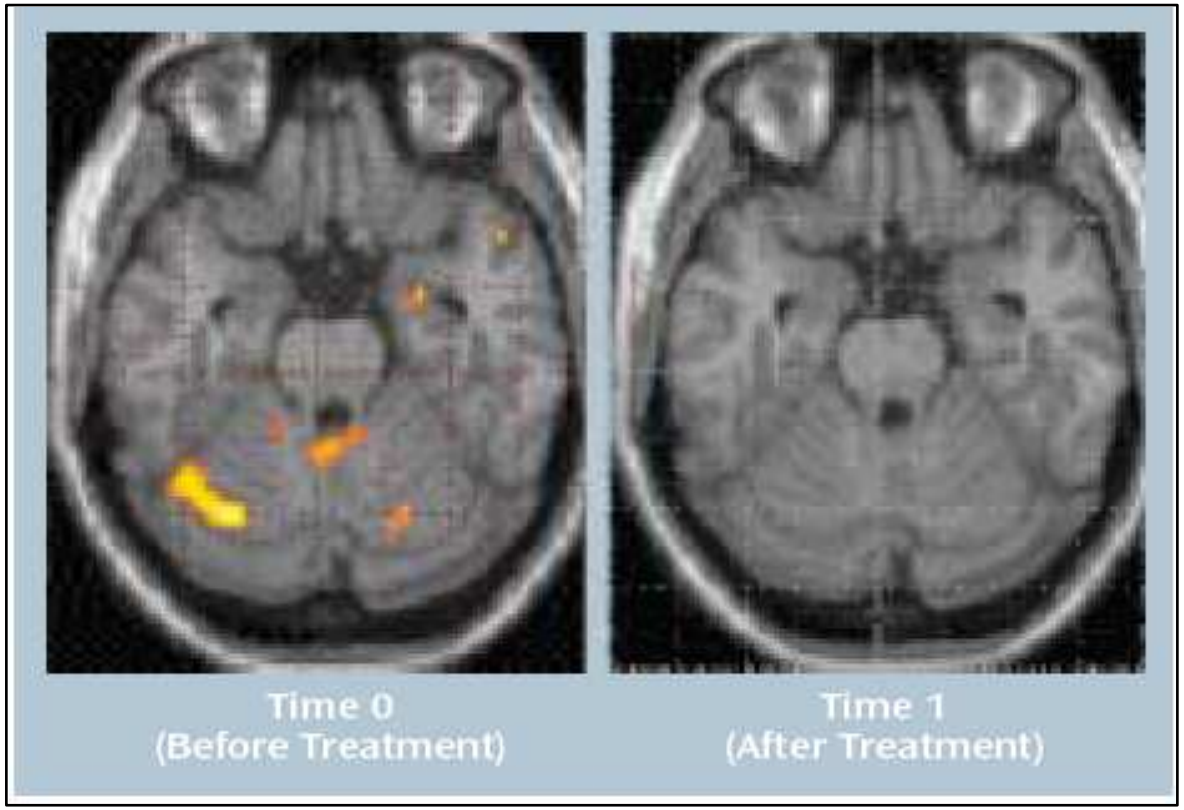
Tapert et al., 2004

Table 2
Alcohol cue reactivity task words

Alcohol words	Neutral words
ALCOHOL	POTATOES
BAR	RICE
BEER	SLED
BEVERAGE	GOVERNOR
BINGE	SHRUB
BOOZE	WAGON
BOTTLE	BINDER
BRANDY	JUGGLING
BREWING	MAGNAVOX
BUDWEISER	TOPPED
BUZZED	ARENA
CASINO	DISPOSE
CONSUME	FORD
COORS	BREAD
CORONA	WRAP
CRAVE	PEG
DRINK	SNUGGLE
DRUNK	FIG
ETHANOL	FAVORS
GIN	WINTER
GULP	MINT
GUZZLE	FLASHLIGHT
INTOXICATED	PITCHED
KEG	CANARY
LIQUOR	CHISEL
MICKEYS	SACRED
PARTY	ACORNS
PINT	SPORT
SCREWDRIVER	PEANUTS
SMASHED	TAXI
TEQUILA	DINE
TRASHED	KRAFT
URGE	JANITOR
VODKA	BLUFF
WASTED	STOMPED
WHISKEY	MICROSOFT
WINE	NISSAN
ZIMA	SHAVE



Aktivierung der Amygdala und des Kleinhirns vor und nach Behandlung



10 abstinente alkoholabhängige Patienten während olfaktorischer Stimulation mit Ethanolgeruch vor und nach einer drei-wöchigen Behandlung.

Die Behandlung bestand aus 5 Stunden Gruppentherapie pro Woche und 150 mg/Tag Doxepin.

Schneider et al., 2001 AJP

Reiz-induzierte Hirnaktivität
fMRT

- **Kokain**

  Nac, OFC, ACC, Amygdala, dorsales Striatum

  (Kilts et al., 2004, 2001; Bonson et al., 2002; Wexler et al., 2001; Garavan et al., 2000, Childress et al., 1999; Wang et al., 1999; Maas et al., 1998; Grant et al., 1996)

- **Alkohol**

  Nac, OFC, ACC, Amygdala, Striatum

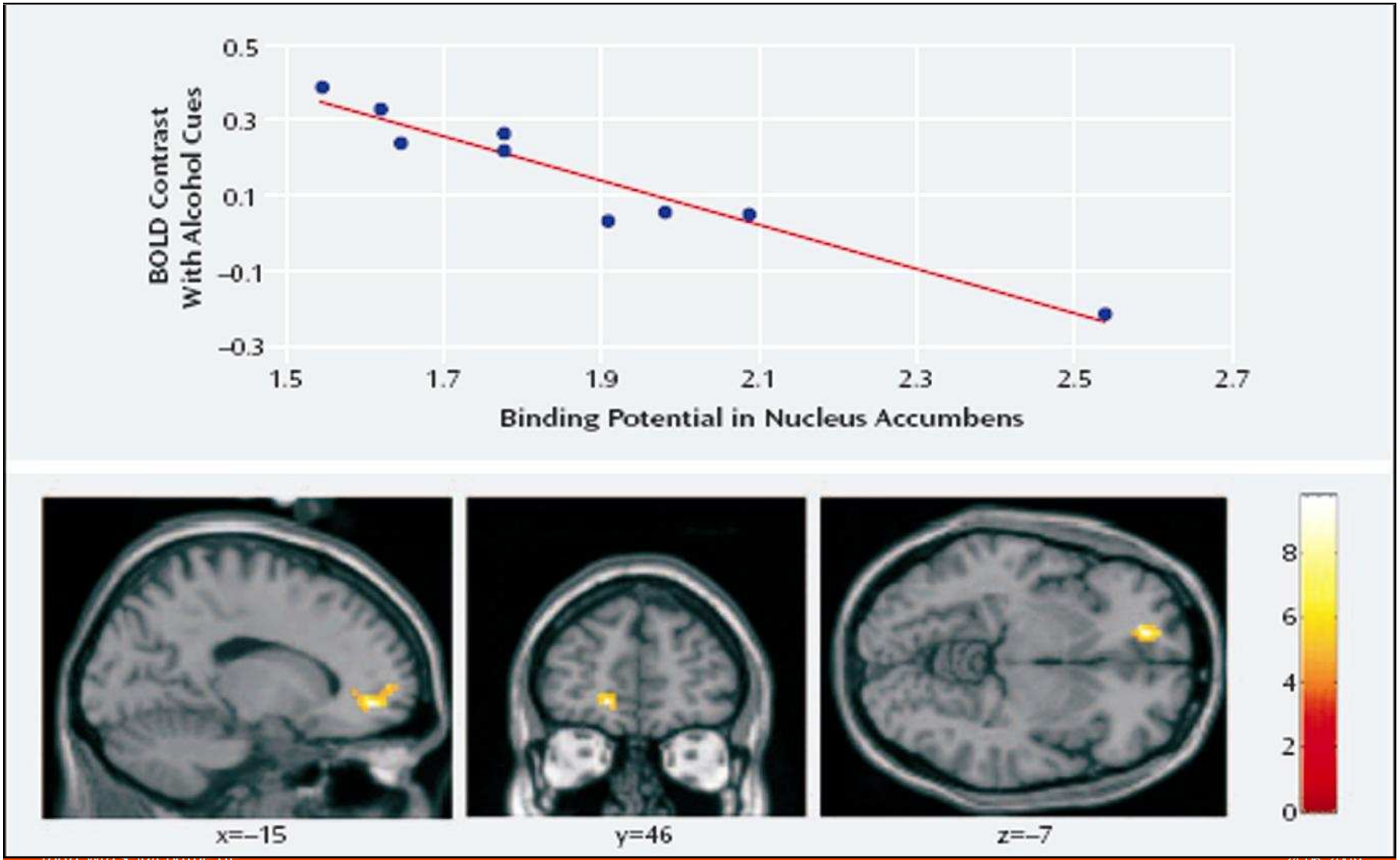
  (Gruesser et al., 2004; Tapert et al., 2004, 2003; Myrick et al., 2004; Wrase et al., 2002; Braus et al., 2001; Schneider et al., 2001; George et al., 2001; Modell & Mountz, 1995)

- **Heroin**

  OFC, ACC

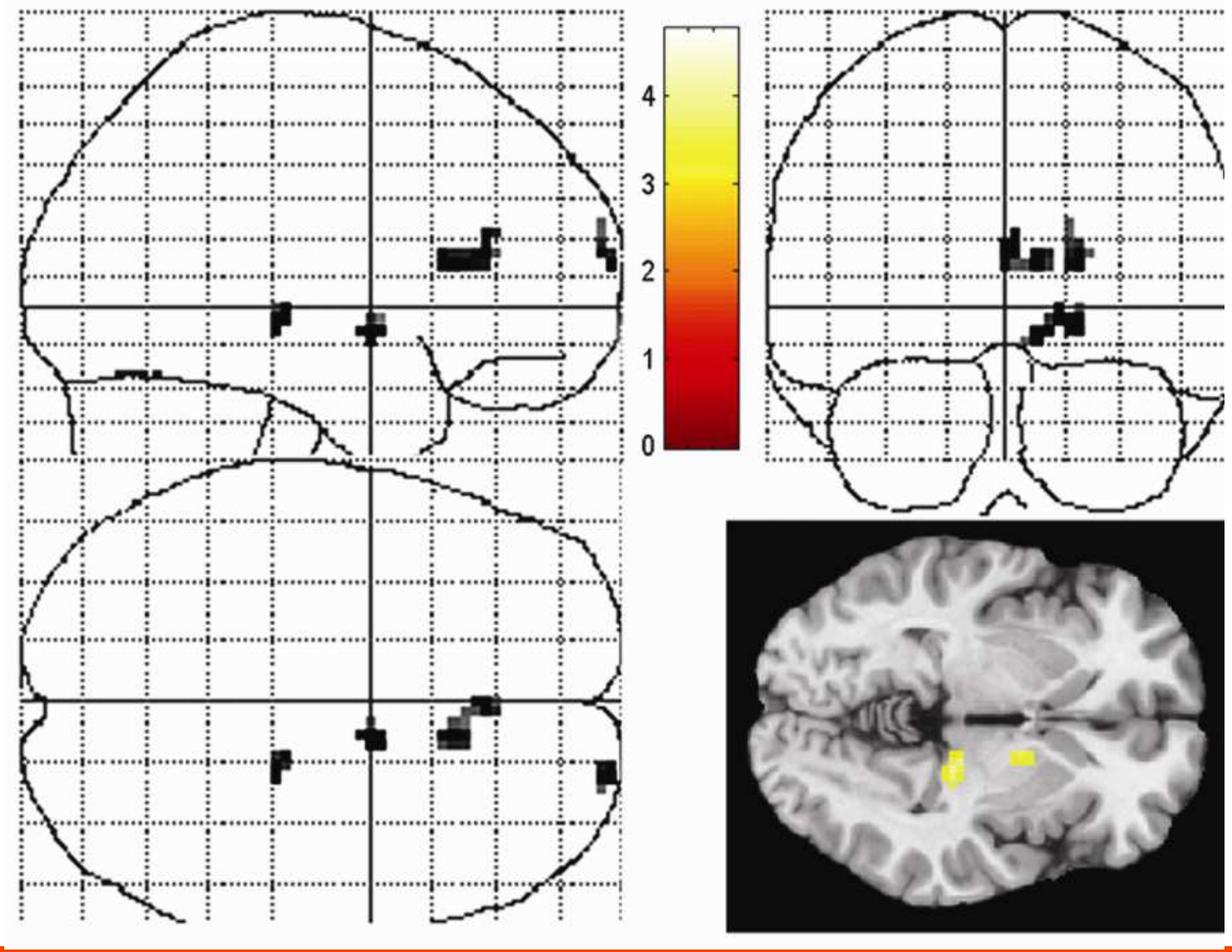
  (Daglish et al., 2003, 2001; Soelch et al., 2001; Sell et al., 2000)

Negative Korrelation zwischen D2-Rezeptorverfügbarkeit und reiz-induzierter Hirnaktivität



Aktivierung im Striatum und Thalamus
Positive > neutrale Bilder

Schutz vor Rückfall



Heinz et al., 2007

Lernen, Gedächtnis, Sucht

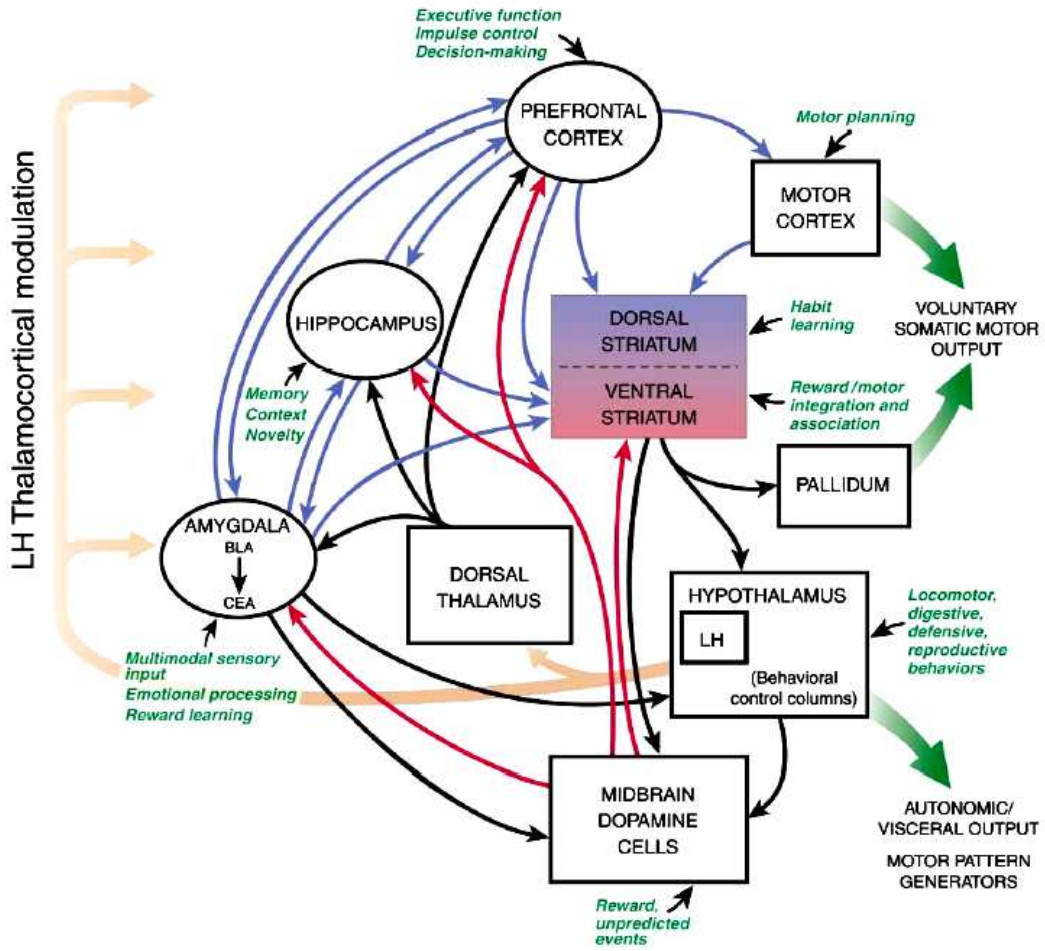


Figure 2. A Schematic View of Brain Circuitry Involved in Learning, Memory, and Addiction

Pathways coded by glutamate as the main neurotransmitter are shown in blue, while dopamine pathways are shown in red. Tan lines arising from the lateral hypothalamus (LH) indicate widespread direct and indirect projections from hypothalamus to neocortex and forebrain limbic structures, as discussed in Swanson (2000).

Glutamat

Dopamin

Drogen mit Abhängigkeitspotential führen zu Veränderungen der Signal Proteine an **glutamatergen** und **dopaminergen** postsynaptischen Regionen, die wichtig für Motivation, Lernen, Gedächtnis und Sucht sind.

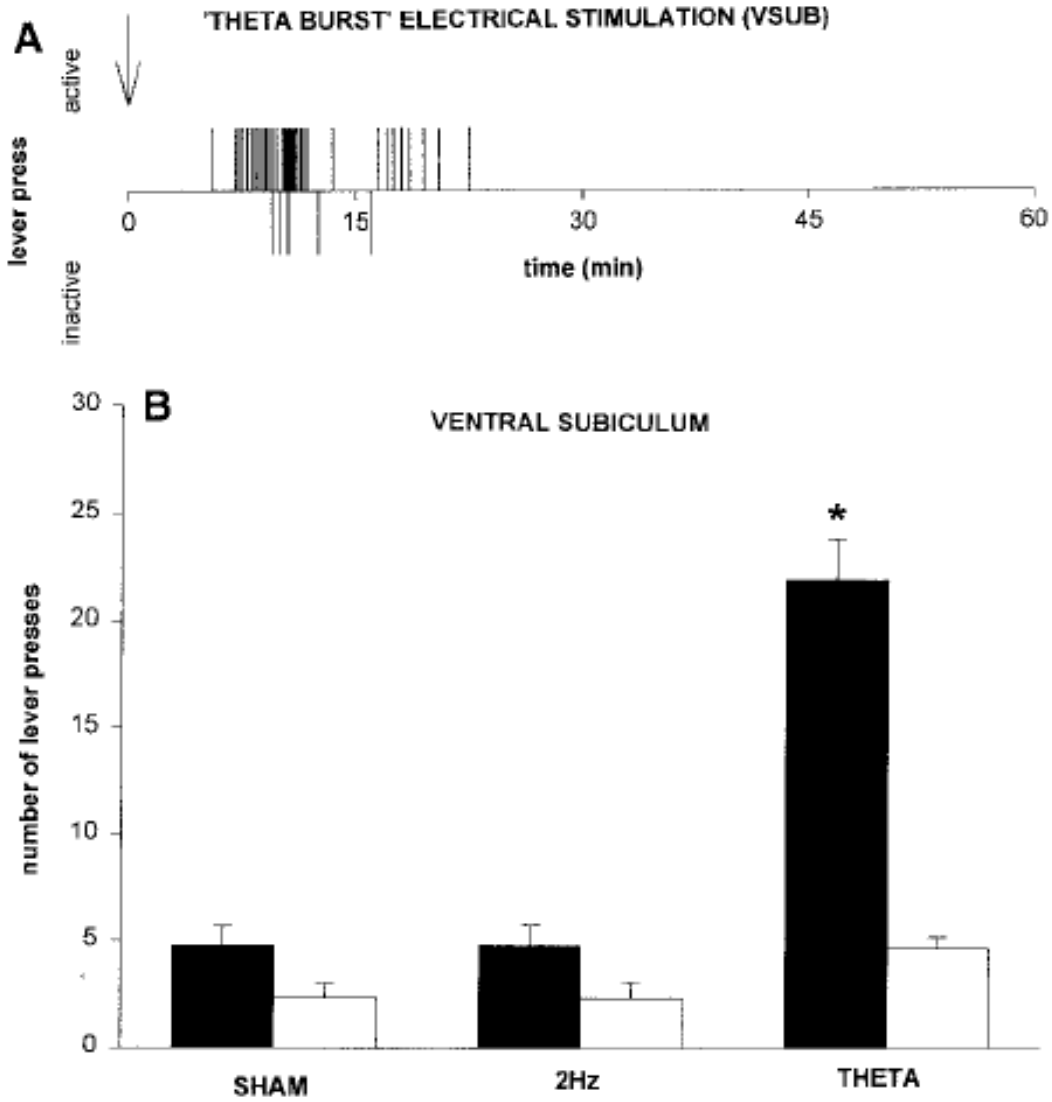
Kelley, 2004

Suchtgedächtnis

- neurobiologische Grundlage: glutamaterge und dopaminerge Mechanismen
- Dopamin markiert die Bedeutung und verstärkt Gedächtnisbildung.
- implizites Gedächtnis (muss nicht bewusst sein)
- ähnelt dem Schmerz- und Angstgedächtnis
- Rückfallrelevant

Suchtgedächtnis

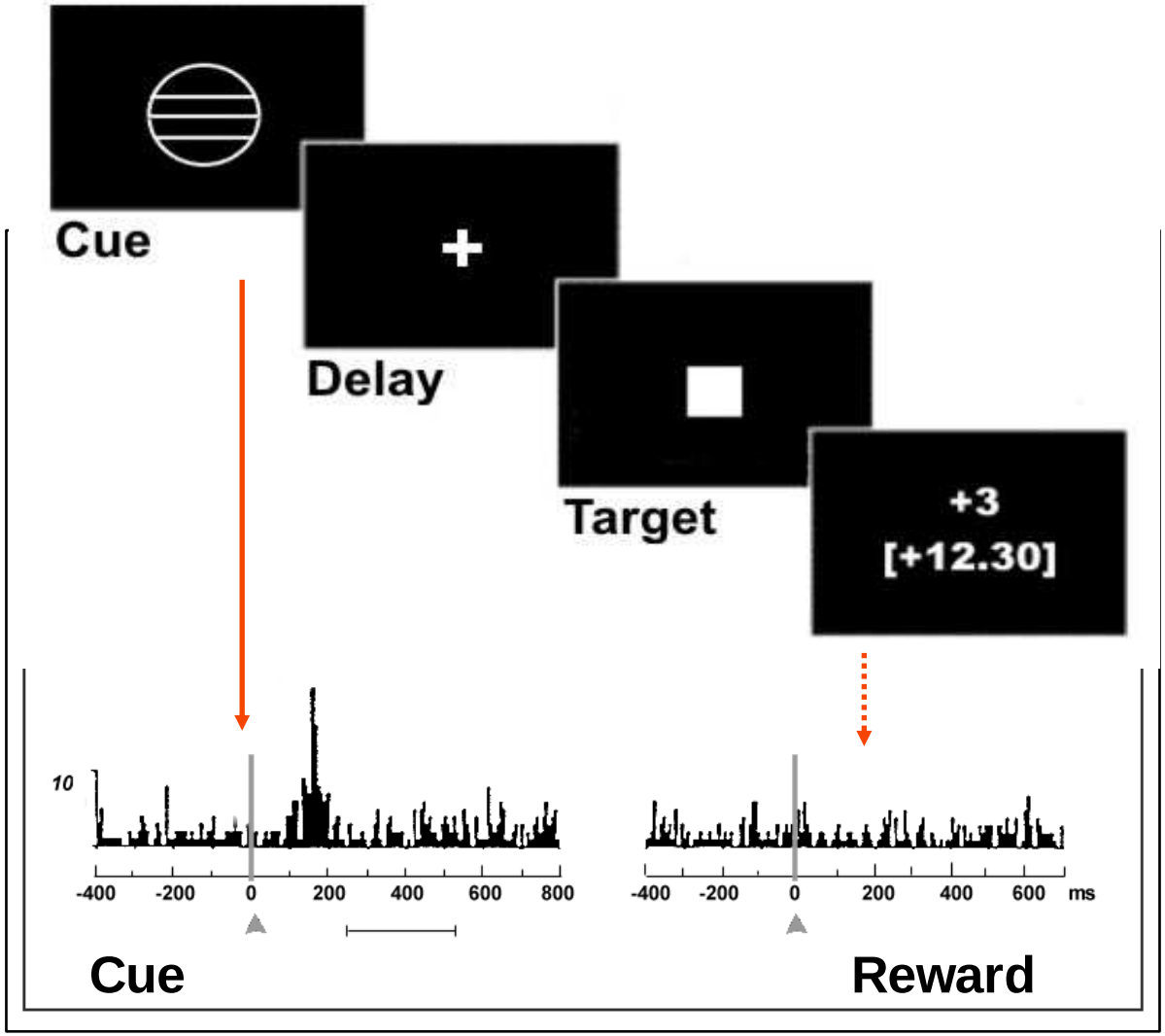
- Stimulation von glutamatergen Neuronen im Hippocampus führt zur Dopaminausschüttung im ventralen Striatum und zu erneuten Drogenkonsum (Vorel et al., 2001, Science)



What about resources?

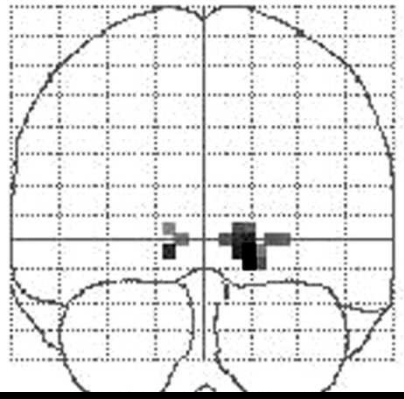
Problems **Resources**

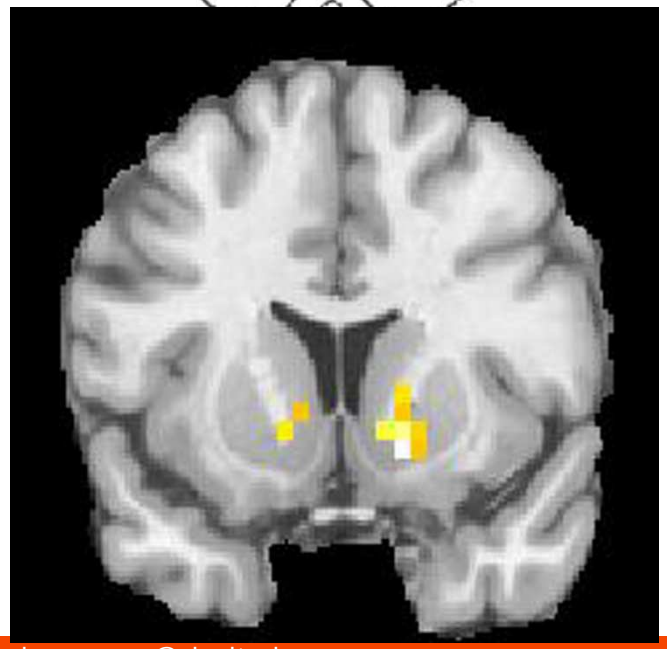
Dopamin & MID


Cue
Delay
Target
+3
[+12.30]
10
-400
-200
0
200
400
600
800
-400
-200
0
200
400
600
ms
Cue
Reward

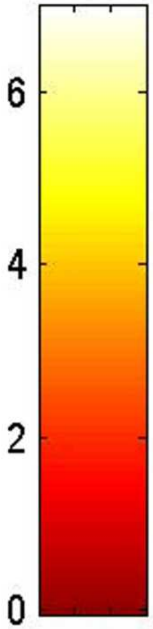
Alkoholabhängigkeit

16 gesunde, männliche Kontrollpersonen



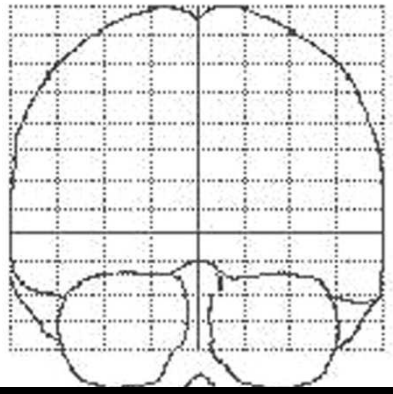


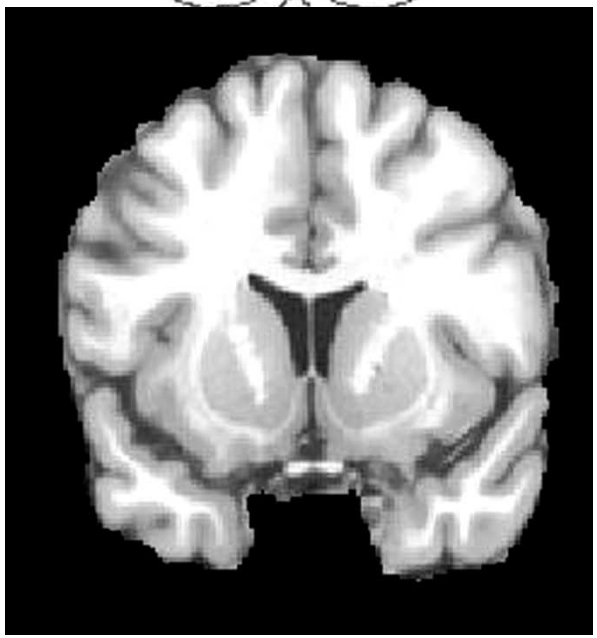
Stärkere Aktivität auf Antizipation von monetären Gewinn vs. kein Gewinn



p = 0.001, k=3

16 alkoholabhängige, abstinente männliche Patienten





Dysfunktion bei anderen Verstärkern

• Garavan et al., 2000: erhöhte Aktivität des dorsalen ***Striatums*** & ACC bei **Kokain** Video > Sex Video

•Martin-Soelch et al., 2001: reduzierte Aktivität im ***Striatum*** bei **Heroin**abhängigen im Vergleich zu Kontrollen bei verbaler und monetärer Verstärkung

• Martin-Soelch et al., 2003: kein Zusammenhang zwischen Höhe des Geldgewinns bei **Rauchern** (vs. Nicht-Raucher) im ***Striatum***

• Goldstein et al., 2007: reduzierte Aktivität im DLPFC, OFC, Thalamus bei Geldgewinn bei **Kokain**abhängigen

Fazit: neuronale Veränderungen

- Drogen führen strukturell zu spezifischer Volumenreduktion
- sowie funktionell zur erhöhter DA-Ausschüttung, die konditionierbar ist.
- Streß verstärkt diesen Prozess

- Dopaminerge Störung > weniger D2-Rezeptoren

- korreliert mit Verlangen,

- und gesteigerter Aktivität im OFC und ACC auf Drogenreize

- und reduzierter Aktivität auf nicht-suchtassoziierte Verstärker,
- und reduzierter Fähikgiet zum Umlernen

- wodurch Suchtreize eine übermäßige Bedeutung erhalten und die inhibitorische Kontrolle gestört wird
- was zu Kontrollverlust und Rückfall führen kann.

Fazit XI: Neurobiologische Theorie von Abhängigkeit

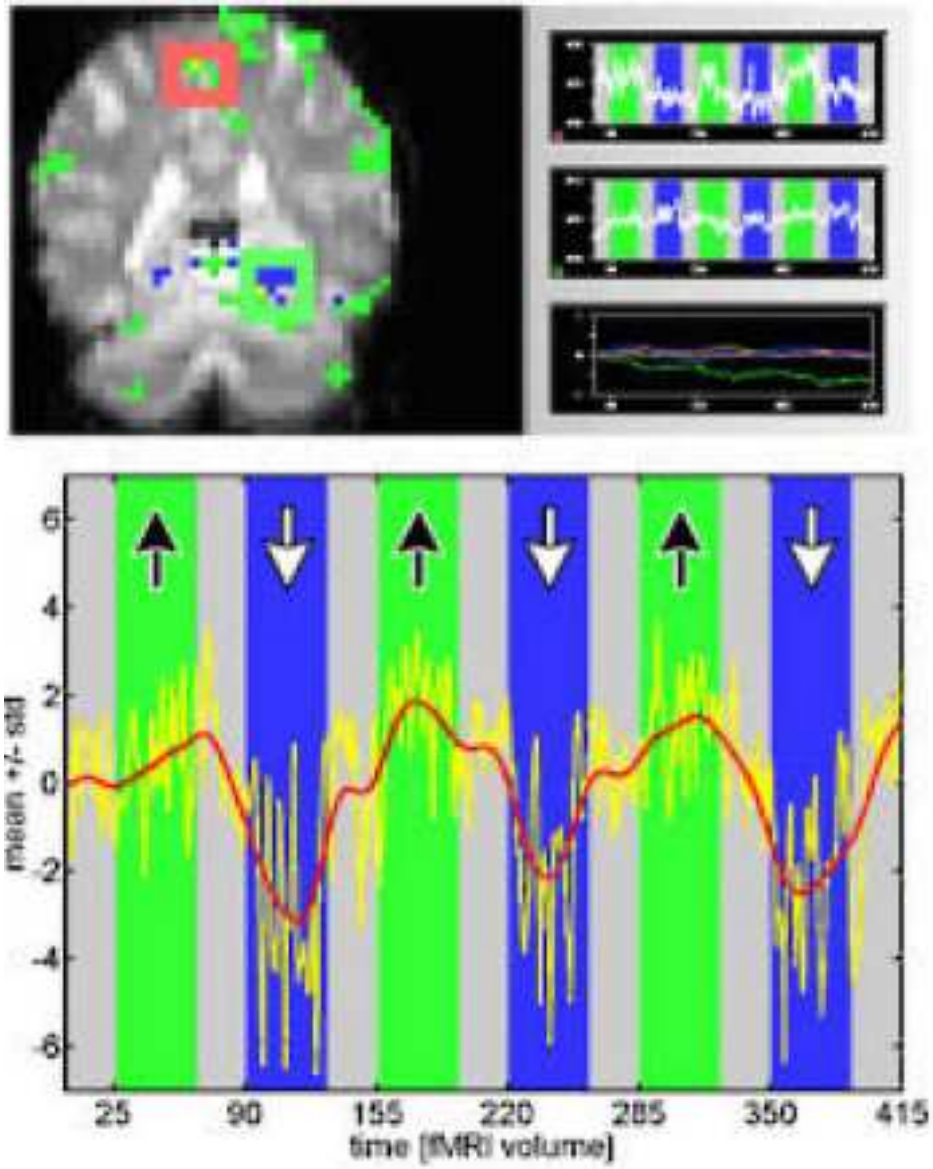
Spiralförmige Entwicklung von Abhängigkeit:

	WAS	Hirnregion	Neurotransmitter
1.	pos. und negative Verstärkung	VS (Nacc shell)	Endorphine, Dopamin
2.	Konditionierung	VS (Nacc core), Amygdala	Dopamin, Gluatamat
3.	Sensitivierung des dopaminergen Systems > Erhöhung der Salience von suchtassoziierten Reizen	OFC, ACC	Dopamin
4.	Aufmerksamkeitseinschränkung	ACC, OFC, VS	Dopamin, Glutamat
5.	Habit Learning	dorsales Striatum	Dopamin
6.	Gedächtnis	Striatum, ACC, OFC, AM, Hipp	Dopamin, Glutamat

Ableitung für die Praxis

- Biofeedback zur Regulation bestimmter Hirnaktivität ist möglich

Biofeedback der Amygdala



- Aktivierung von Amygdala und PFC bei emotionalen Bildern bei antisozialer Persönlichkeitsstörung
- Anreiz: 250€ pro session

Veith, Birbaumer et al.

Ableitung für die Praxis

- Biofeedback zur Regulation bestimmter Hirnaktivität ist möglich

- Entlastendes und gleichzeitig motivierendes Erklärungsmodell für Patienten > Psychoedukation

- Abhängigkeit beruht auf Lernprozessen, die zu neuronalen Veränderungen führen >>> langfristige Abhängigkeit nur über NEULERNEN möglich = „Umprogrammierung des Gehirns“

Expositionstherapie bei Abhängigkeit

- Effizienz konnte bisher weder bei Menschen (Conklin and Tiffany, 2002) noch bei Ratten (Crombag and Shaham, 2002) gezeigt werden

  Warum?
- Löschung bzw. Hemmung von Suchtgedächtnis ist stark kontextabhängig.

➢ Exposition im drogenfreien Behandlungssetting führt zwar zur Reduktion von Reizreaktion (Verlangen, Herzrate), aber nicht effizient genug > kein Transfer in drogen-assoziierten Alltag (Taylor et al., 2008)

➢ Exposition im drogen-assoziierten Alltag absolut sinnvoll.

➢ Eventuell Exposition im virtuellen Raum (Kneipenbesuche) sinnvoll (Kuntze et al., 2001)

Ableitung für die Praxis: Grundlagen

Erzeugen eines veränderungsfreudigen Klimas

„Gehirn in veränderungsbereiten Zustand versetzen“

durch - Verstärkung,
- Ressourcenaktivierung
- motivationale Klärung

↓

Aktivierung impliziter Gedächtnisinhalte (Schemata)

Problemaktualisierung

durch - erlebnisorientierte Verfahren

↓

Überführung in den expliziten Modus und Bearbeitung

Problembewältigung

↓

Automatisierung mit willentlichem expliziten Zugriff

- Aktive Hemmung alter Gedächtnisspuren
- Störung der Konsolidierung
- beim Erlernen neuer Schema > auf gute Konsolidierungsbedingungen achten
- viele Wiederholungen notwendig!

erst langfristiges Lernen erzeugt strukturelle neuronale Veränderungen

- Steigerung der synaptischen Effizienz innerhalb von 100ms möglich
- Transkriptionsprozess bei der Genexpression braucht einige Wochen, bis er sich in einer deutlich erhöhten Synapsenzahl niederschlägt.
- nach 3 Wochen Üben einer motorischen Aufgabe (10-20 min pro Tag) > Veränderung betreffender Hirnbereiche (Karnie et al., 1995)

Fazit für Psychotherapie:

- Therapeutische Misserfolge könnten daran liegen, dass die Einwirkung richtig, aber nicht lang genug ist

Schlussfolgerungn für Behandlung aufgrund von Bildgebung

Behandlung muss darauf abzielen:

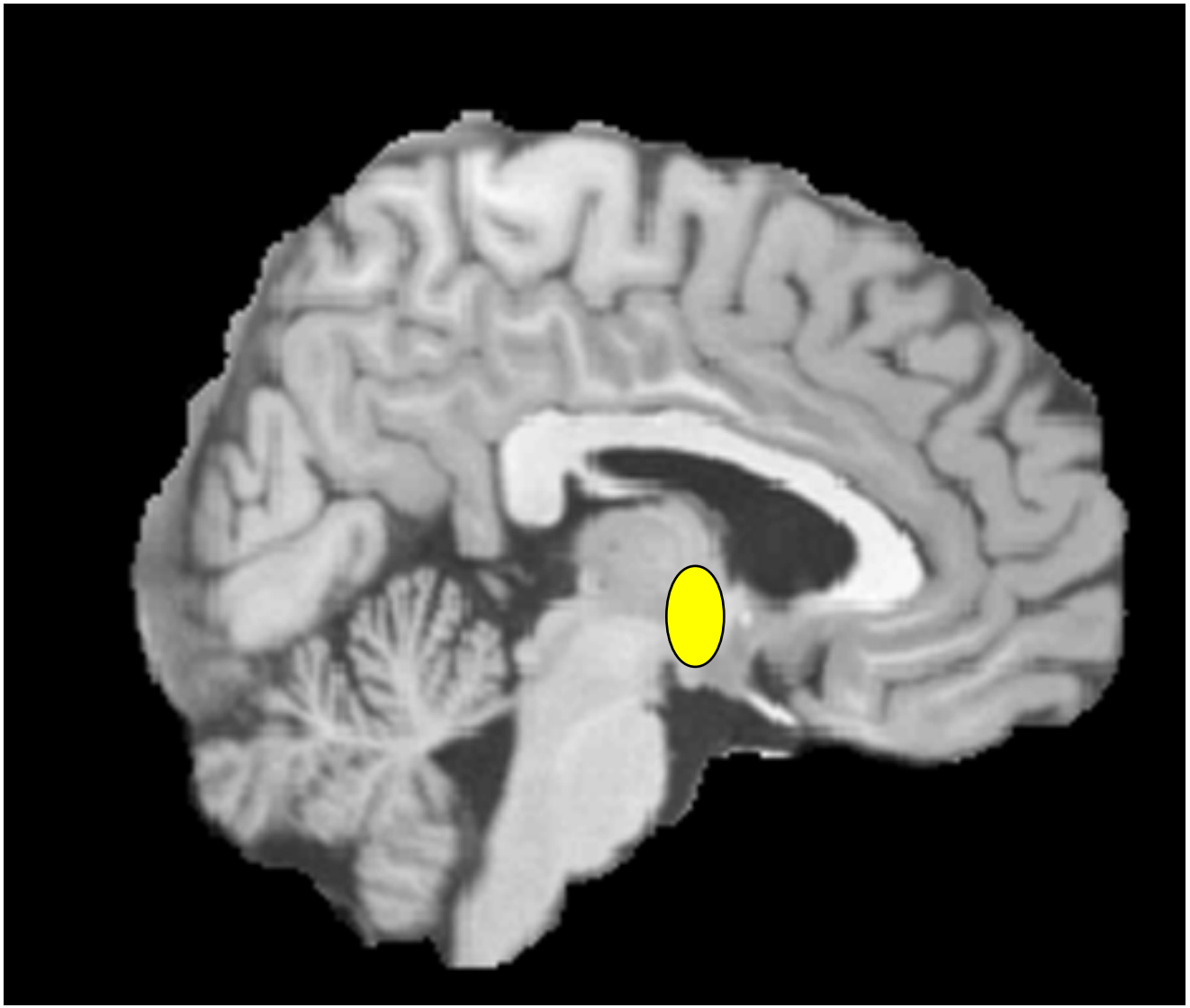
a) Senkung des Anreizes der Droge und Drogenreize
b) Erhöhung des Anreizes von anderen Verstärkern
c) Senkung von Stress
d) Schwächung von konditioniertem und automatisierten Suchtverhalten
e) Stärkung von inhibitorischer und executiver prefrontaler Kontrolle

durch.:

- Reiz-Konfrontation in multiplen Kontexten (Neuroenhancer?)
- Hemmung und Störung von Rekonsolidierung
- Veränderung dysfunktionaler neuronaler Schemata

Kombination von allen > Spirallförmige Widerholungen !

Zustand vor Psychotherapie



Zustand nach Psychotherapie

Danke für Ihre Aufmerksamkeit und an:

Charité University Medicine Berlin, Campus Charité Mitte
Department of Psychiatry and Psychotherapy
Andreas Heinz, Anne Beck, Jürgen Gallinat, Andreas Ströhle, Florian Schlagenhauf, Meline Stoy,Thorsten Kienast, André Wittmann, Britta Neumann, Corinna Pehrs, Jan Mir, Maike Herobrt, Robert Lorenz, Lorenz Deserno, Björn Schott, Nina Seiferth

Department of Medical Psychology, Mainz
†Sabine M. Grüsser-Sinopoli

University of Heidelberg, Central Institute of Mental Health, Mannheim
Karl Mann, Herta Flor, Sabine Klein, Matthias Ruf, Tagrid Lemménager, Derik Hermann, Falk Kiefer, Wolfgang Weber-Fahr

Department of Psychiatry, Ruhr-University Bochum
Georg Juckel

Department of Psychology, Technical University Dresden
Michael Smolka

University of Hamburg-Eppendorf, Dep. of Psychiatry and Psychotherapy, Neuroimage Nord
Christian Büchel

Department of Medical Psychology, Georg August University, Göttingen
Torsten Wüstenberg

Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston,
Athinoula A. Martinos Center and Center for Morphometric Analysis
Hans Breiter, Greg Gasic, Nicos Makris

Stanford University, Department of Psychiatry
Brian Knutson

Institut of Psychiatry, London
Gunter Schumann

Supported by DFG (HE 2597/4-1/2/3 & BA1101/2-1), BMBF 01 GS 08 159, Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz