



**Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie**

**Charité Campus Mitte**

**Neurobiologische Grundlagen der Alkoholabhängigkeit –**

**Wie Alkohol im Gehirn wirkt**

Jana Wrase

15.06.2009

Aktionswoche Alkohol

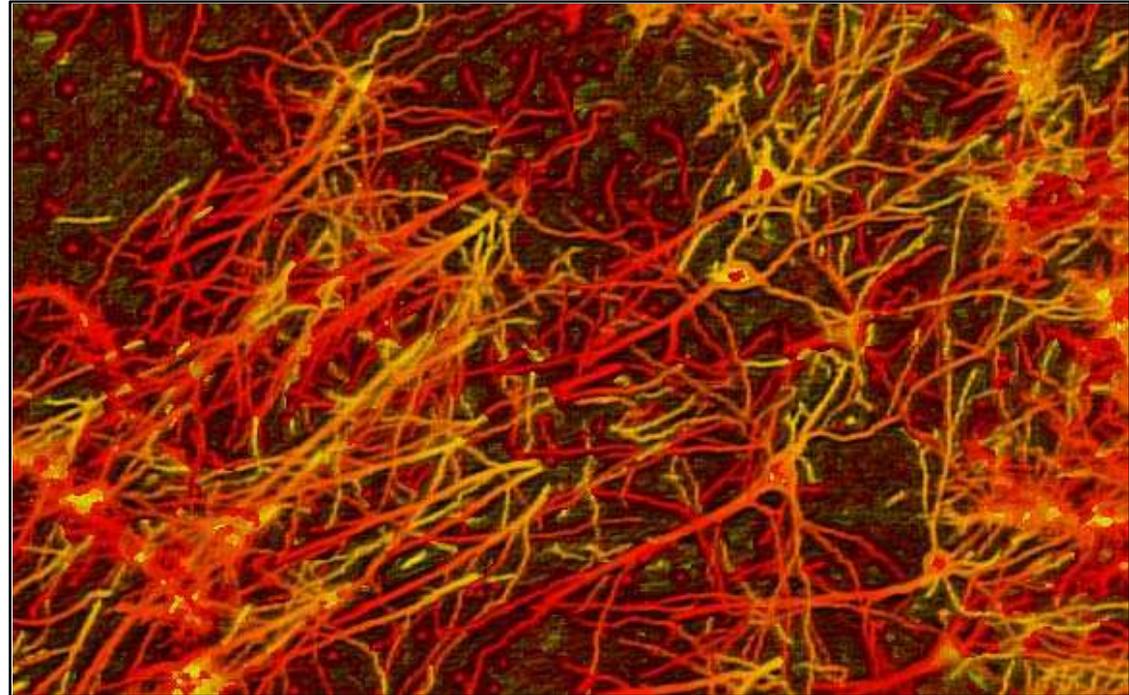
---

# 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

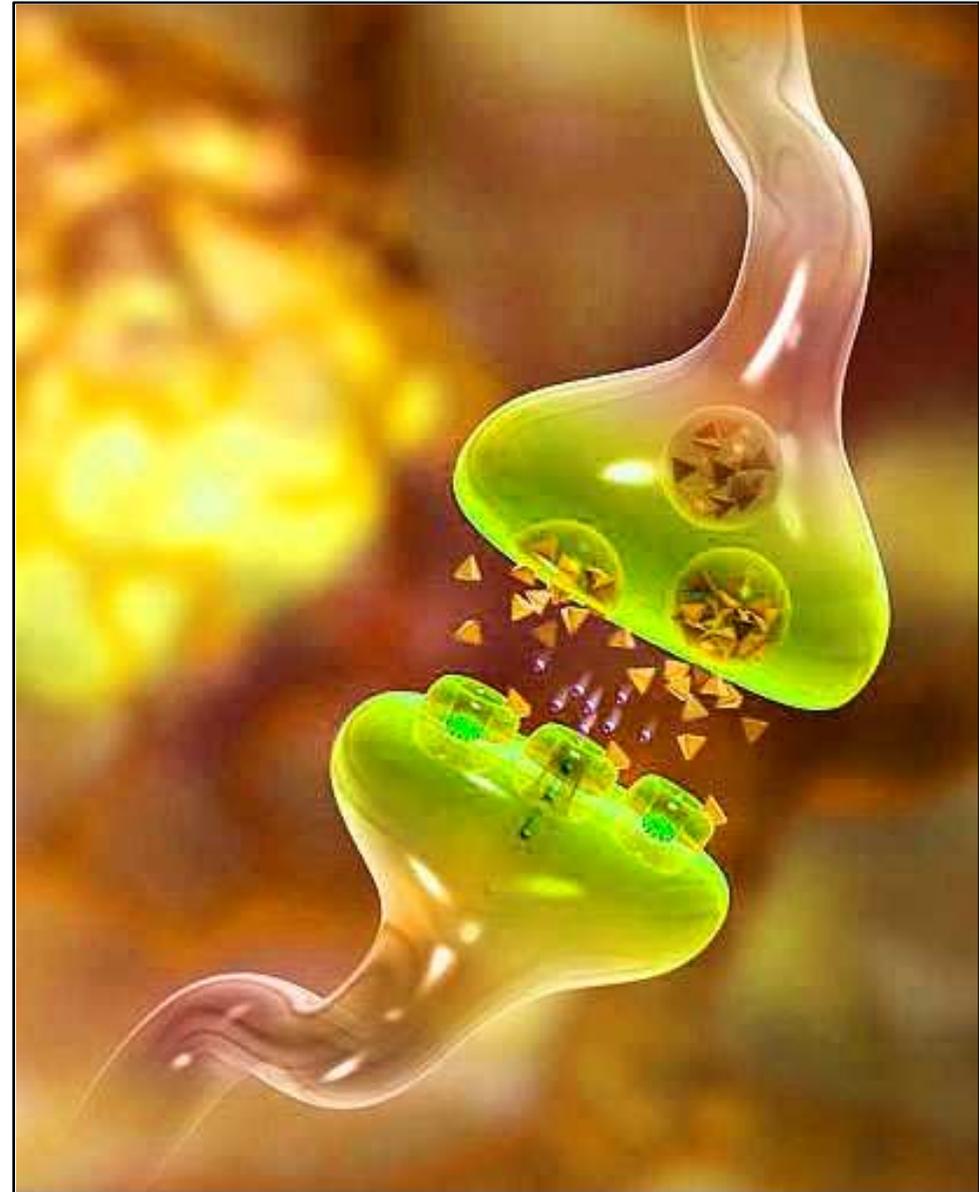
# Akute Wirkung von Alkohol im Gehirn

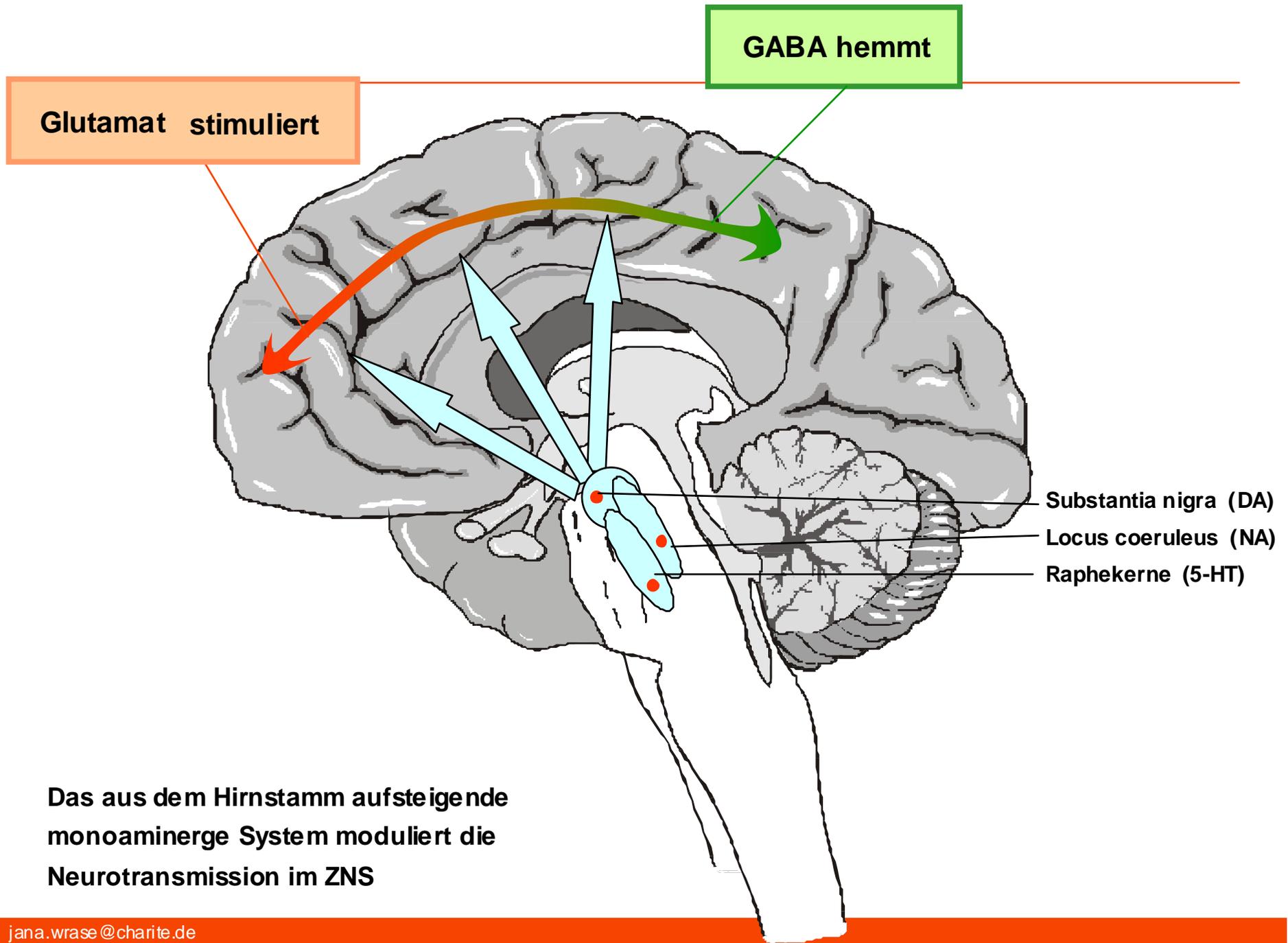


- 100 Milliarden Neurone
- Jedes Neuron ist mit bis zu 10.000 Synapsen mit anderen Neuronen verbunden

# Erregungsübertragung

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

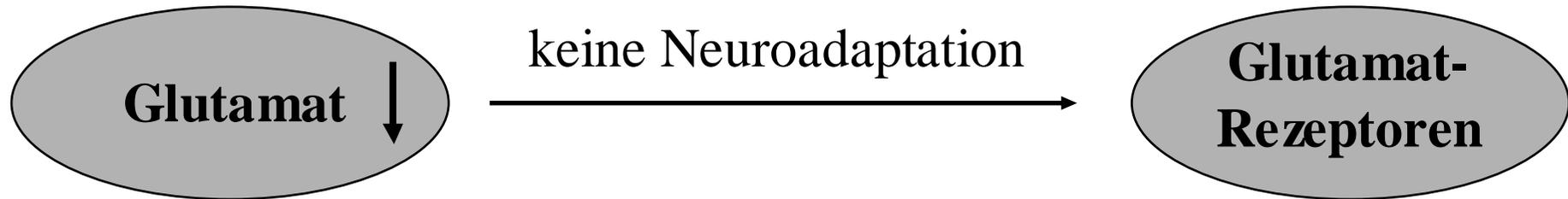




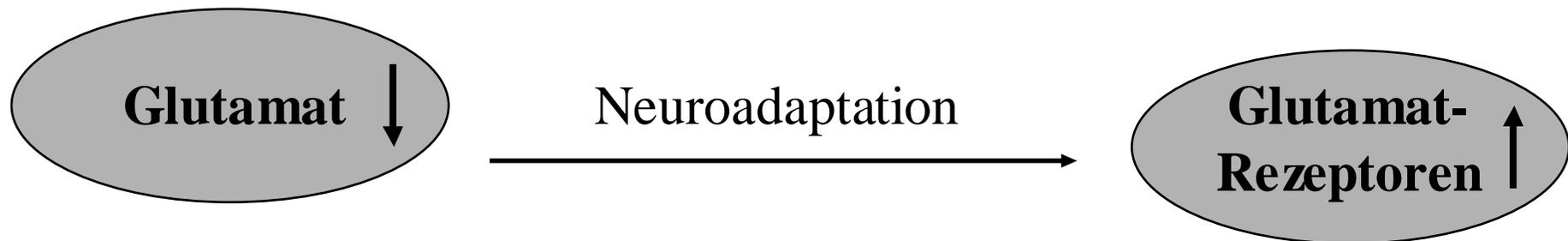
# Toleranzentwicklung

---

akute Alkoholeinnahme



chronische Alkoholeinnahme



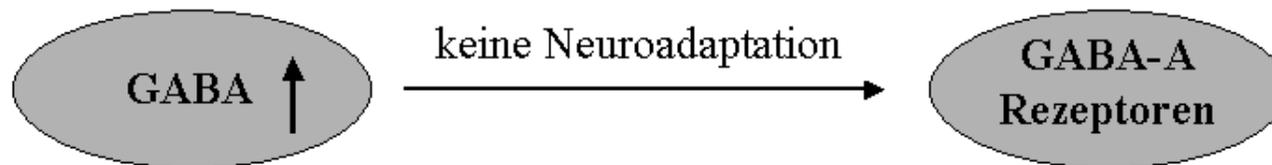
Abstinenz



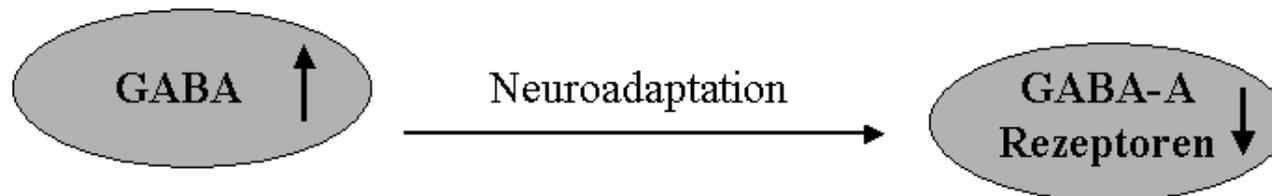
# Toleranzentwicklung

## GABA-erge Neuroadaptation

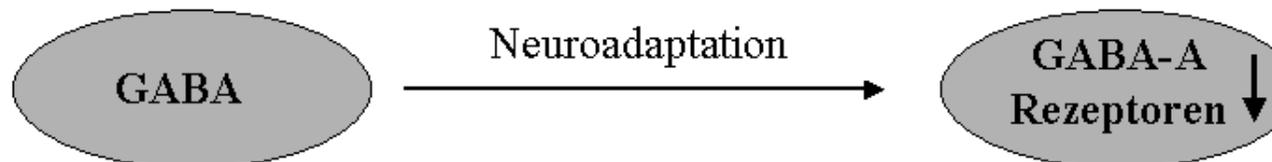
akute Alkoholeinnahme



chronische Alkoholeinnahme



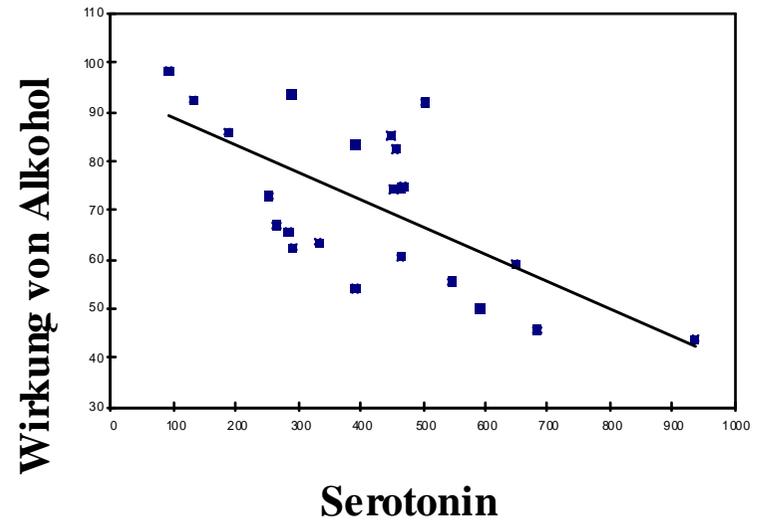
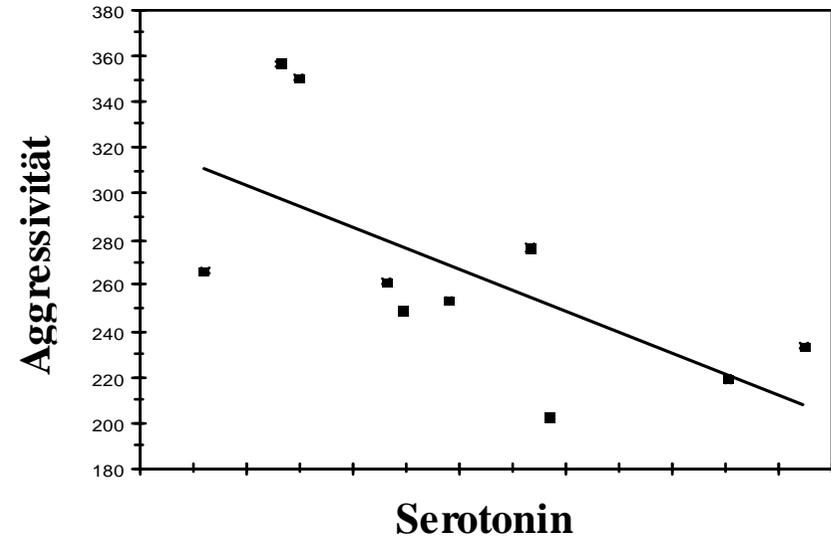
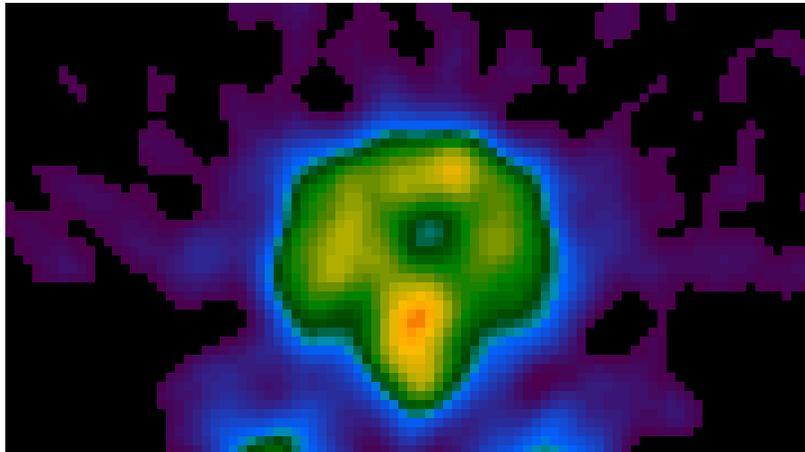
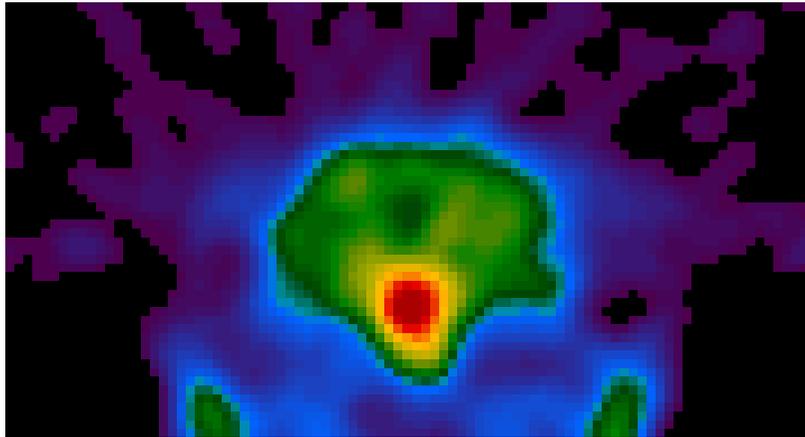
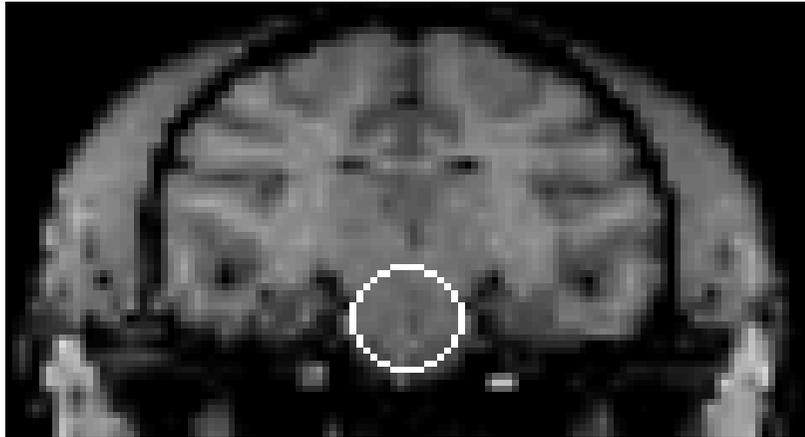
Abstinenz



# Disposition

---





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

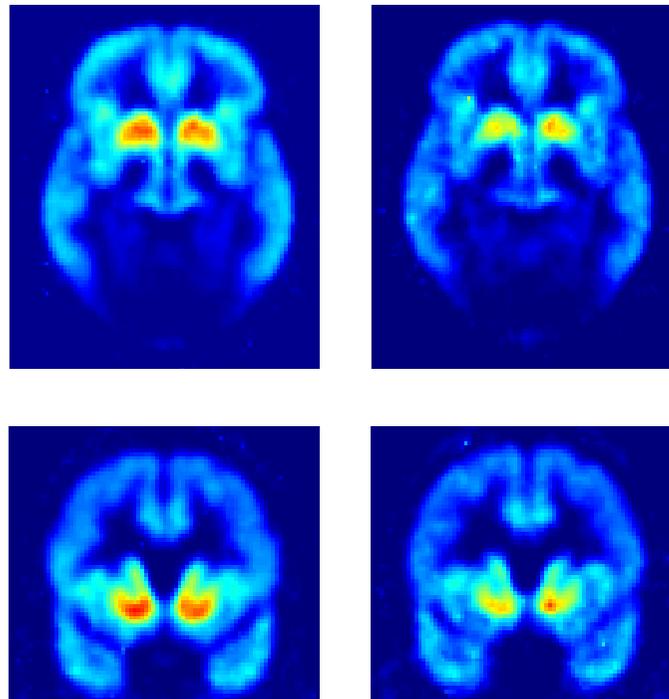
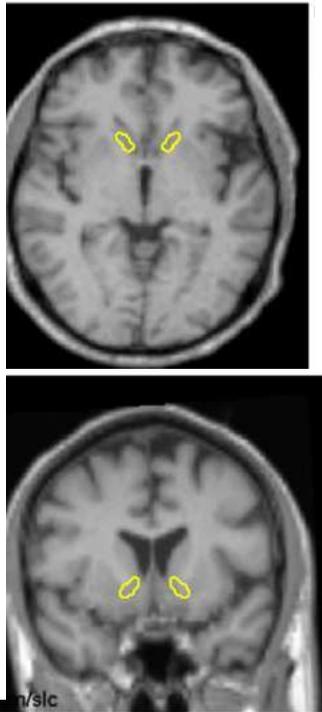
Weitere Informationen im Internet: [www.suchtakademie.de](http://www.suchtakademie.de)

neu

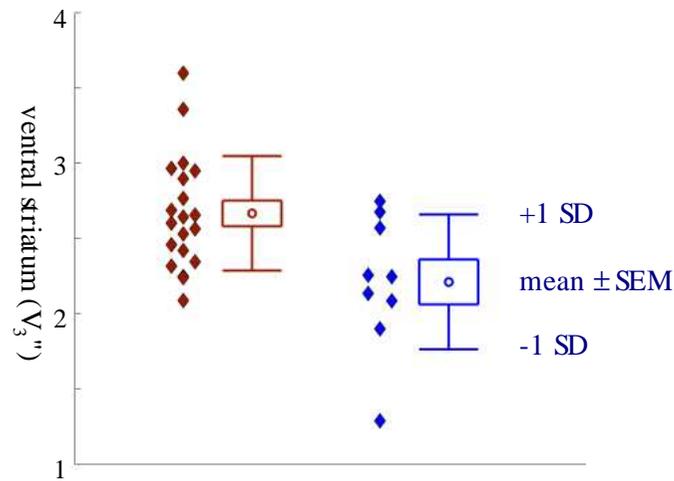
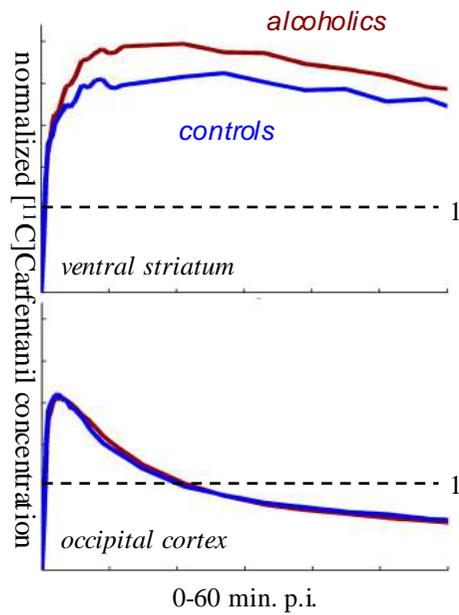
Etwas Neues entsteht  
Marketing GmbH

STRÖER |     
deutsche städte medien

 CHARITÉ  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN



**Alkoholpatienten      Probanden**



**Heinz et al.,  
Arch Gen Psychiatry  
2004**

# disponierende Faktoren

---

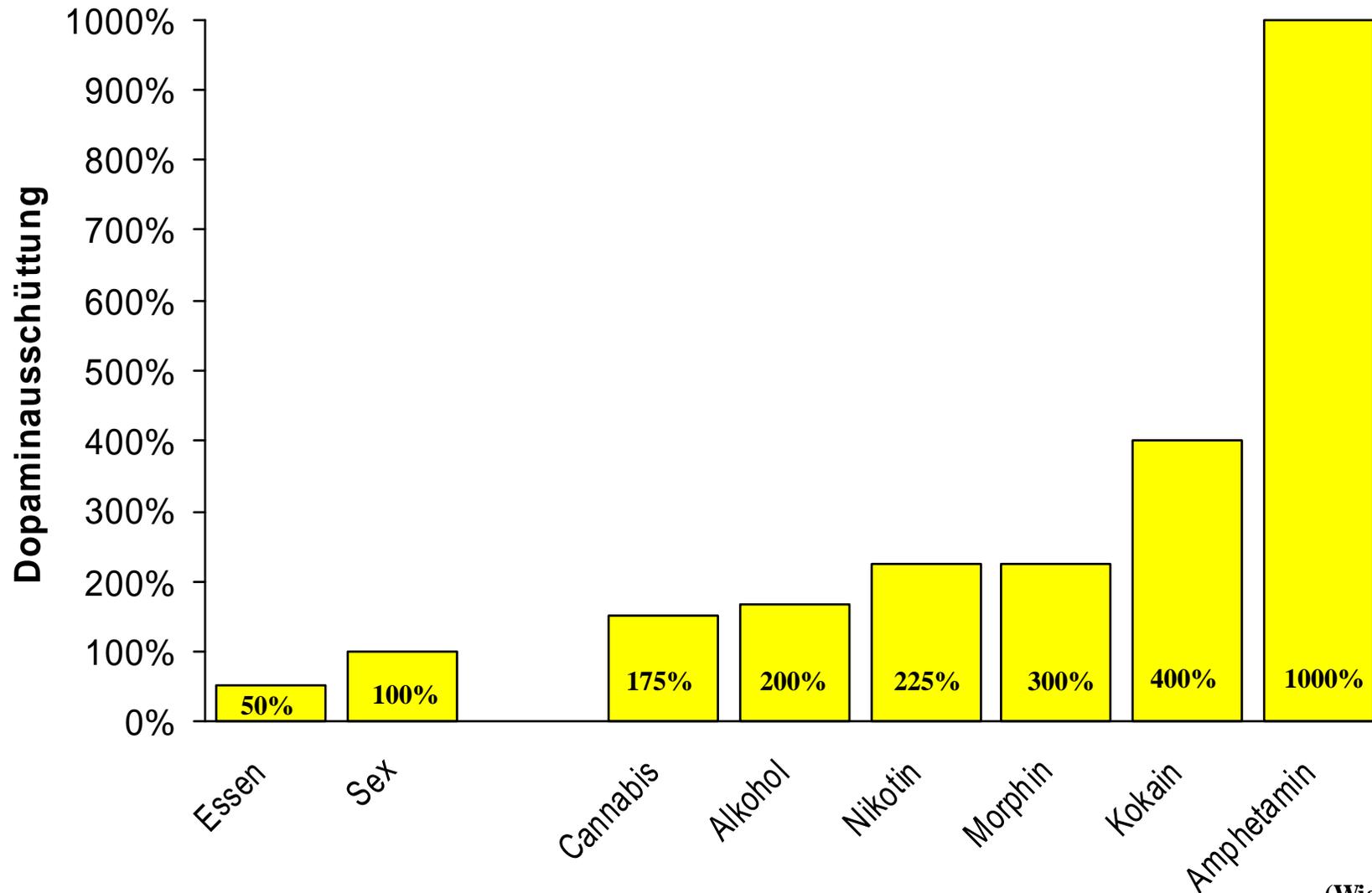
- Verminderte Empfindlichkeit gegenüber den negativen Wirkungen des Alkohols  
= serotonerge Dysfunktion?  
(Heinz et al., 1998; Schuckit et al., 1999)
  
- Erhöhte angenehme Wirkungen des Alkoholkonsums durch erhöhte  $\mu$ -Opiatrezeptoren?  
(Cowen & Lawrence, 1999)

# Aufrechterhaltung

---

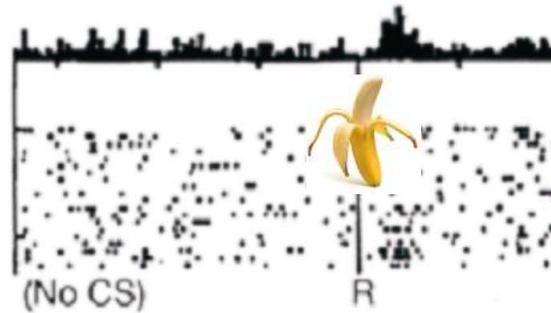
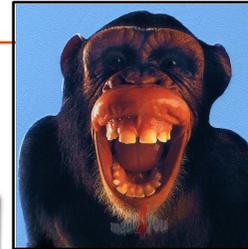


# Dopaminausschüttung

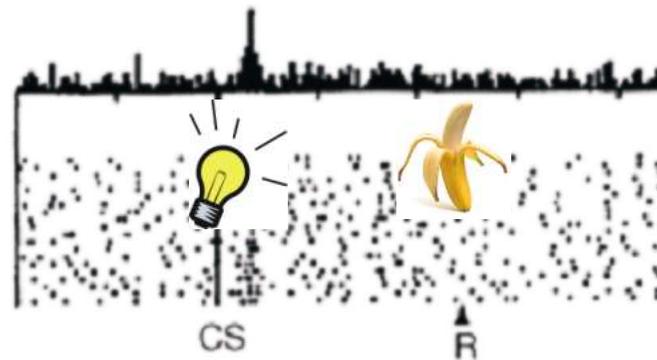


(Wise, 2000)

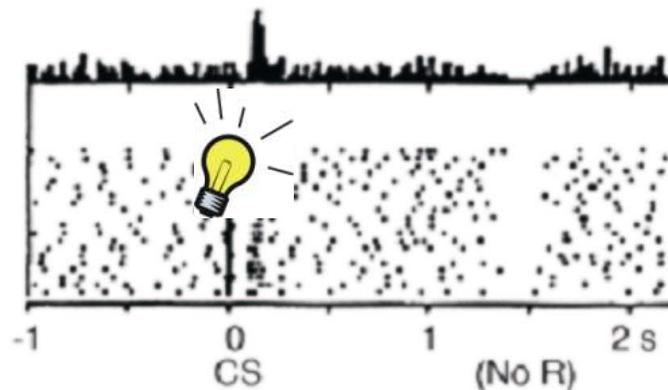
# Dopamin



Keine Vorhersage  
Auftreten von unerwarteter Belohnung (R)



Vorhersage (CS)  
Auftreten von erwarteter Belohnung (R)

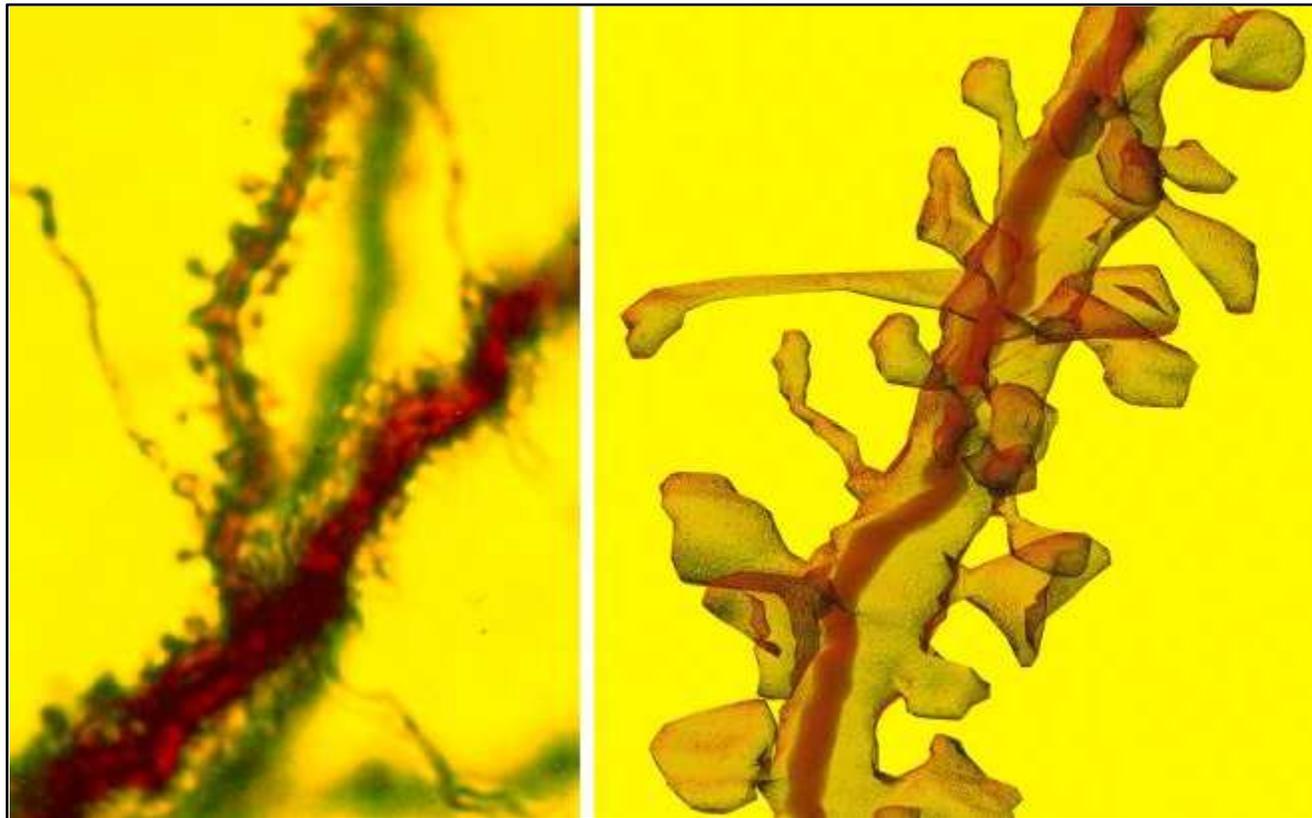


Vorhersage (CS)  
Ausbleiben von erwarteter Belohnung

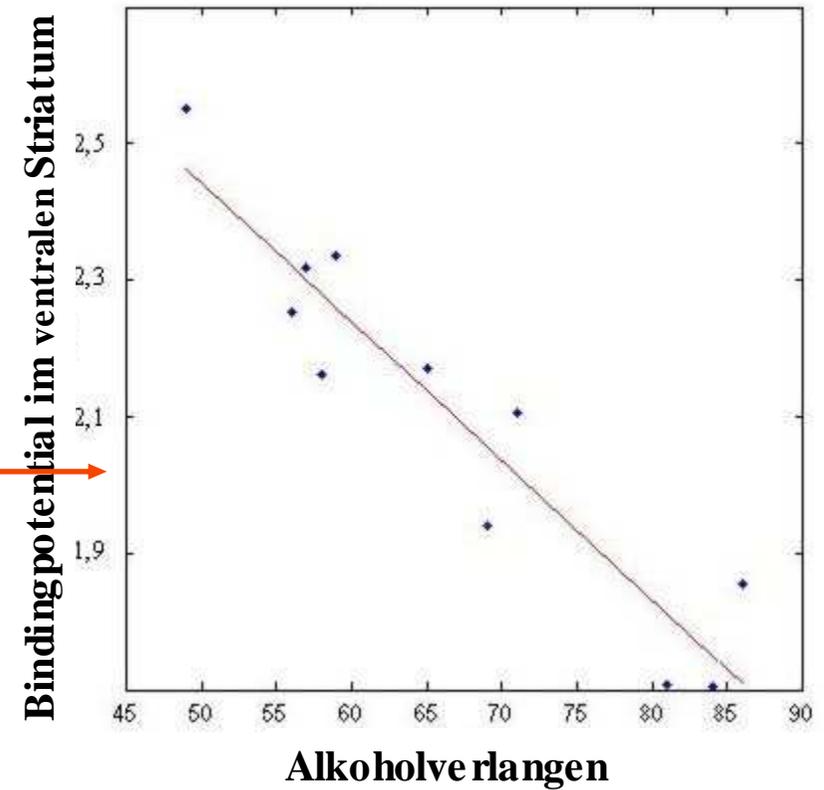
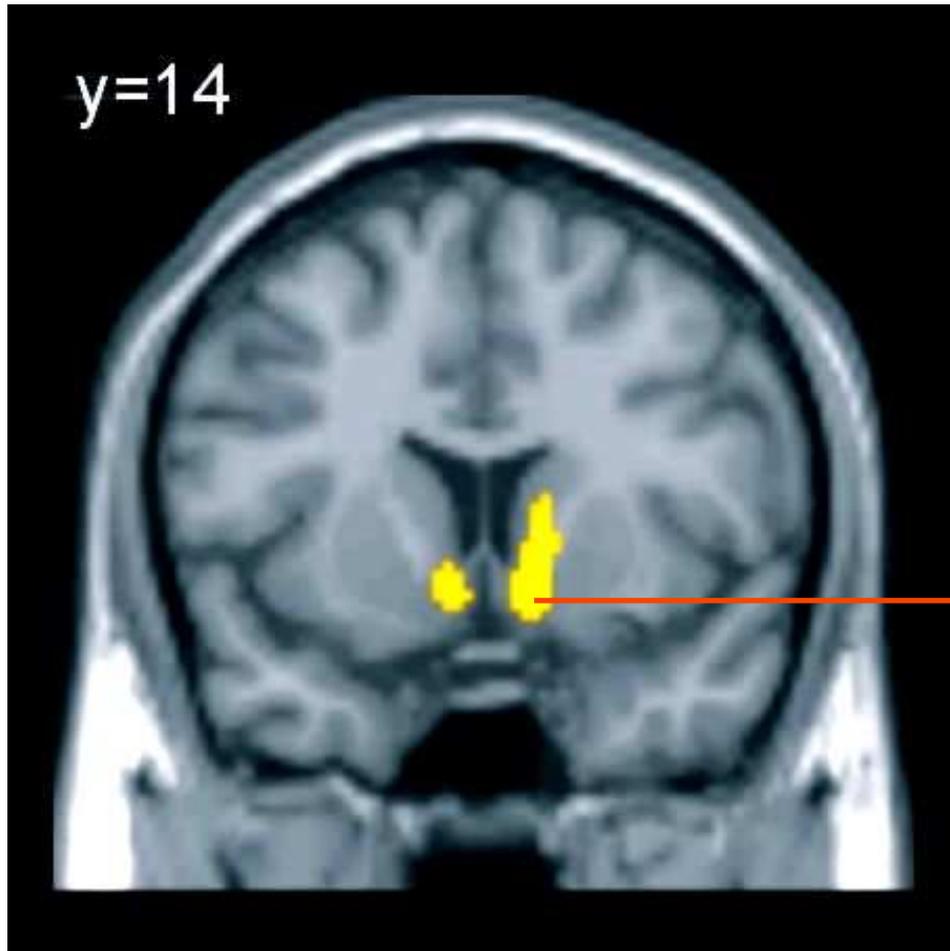
Schultz et al., 1997 Science

# Lernen und Dopamin

---



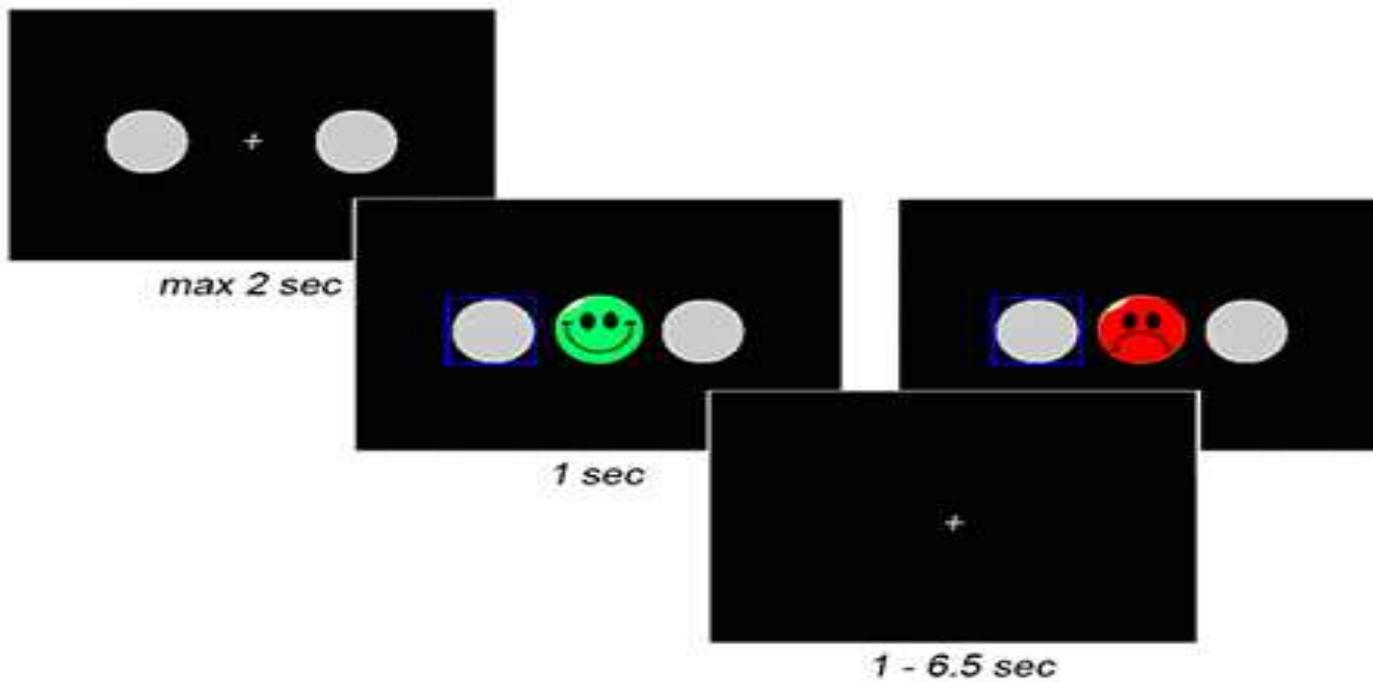
## Reduzierte D2-Rezeptorverfügbarkeit korreliert mit starken Verlangen



Heinz, et al., 2004, AJP

# Reversal learning paradigm

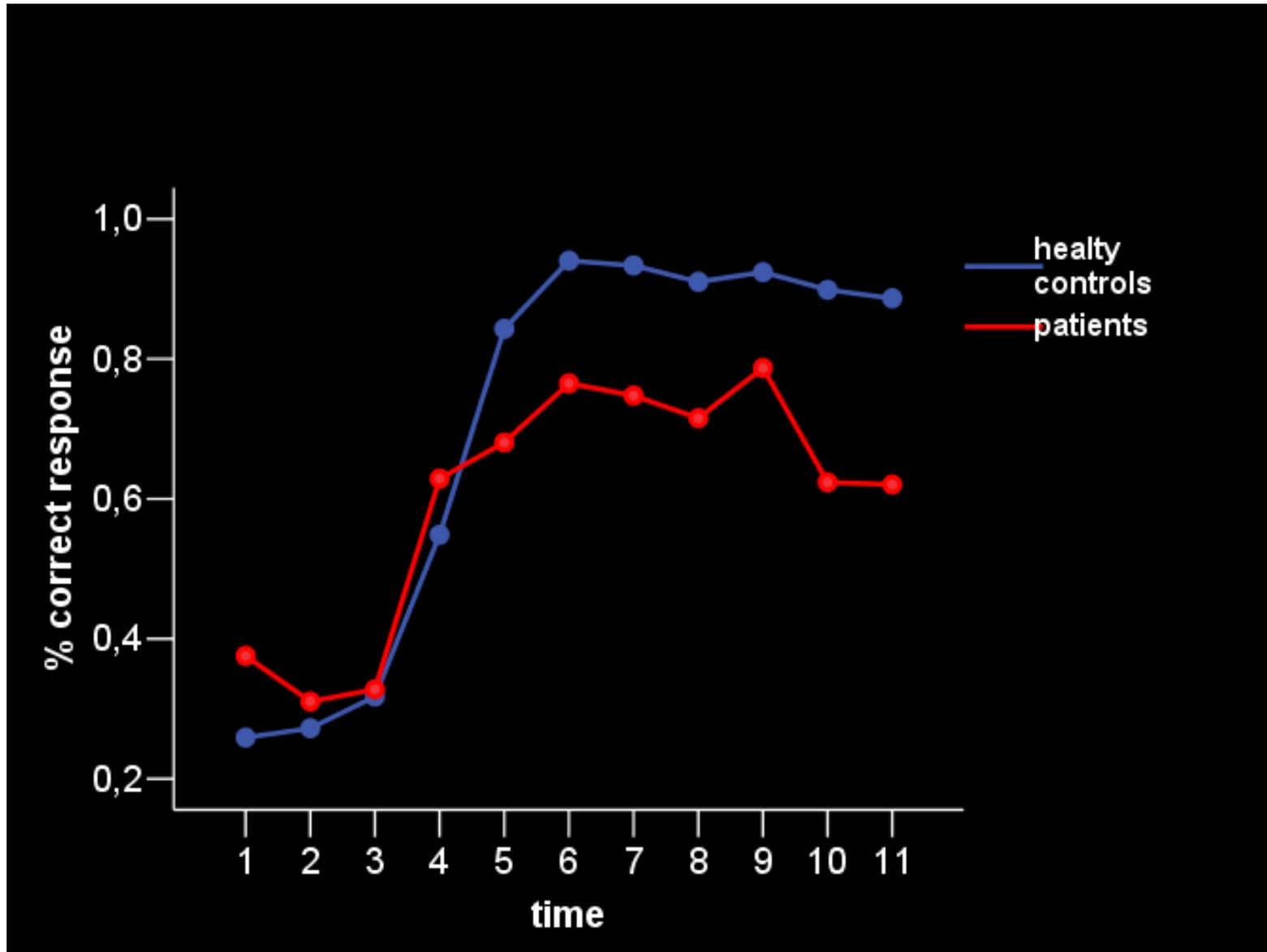
---



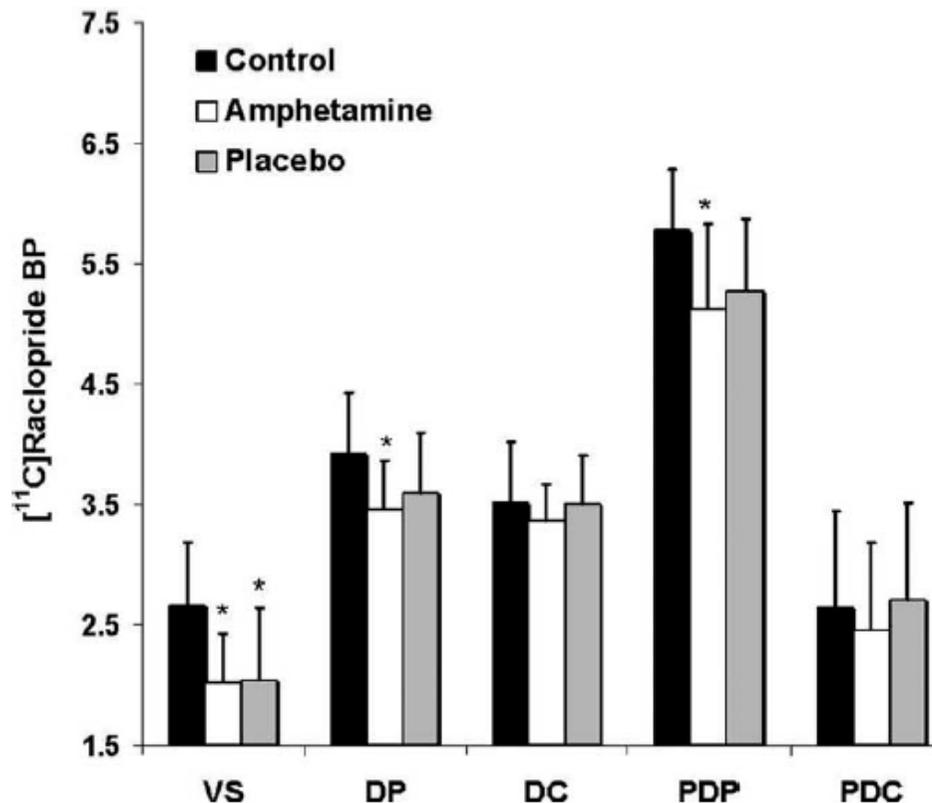
2 runs \* 100 trials

6 - 10 conditions per run

# Verringerte Fähigkeit des Umlernens bei alkoholabhängige Patienten



## DA-Ausschüttung ist konditionierbar!

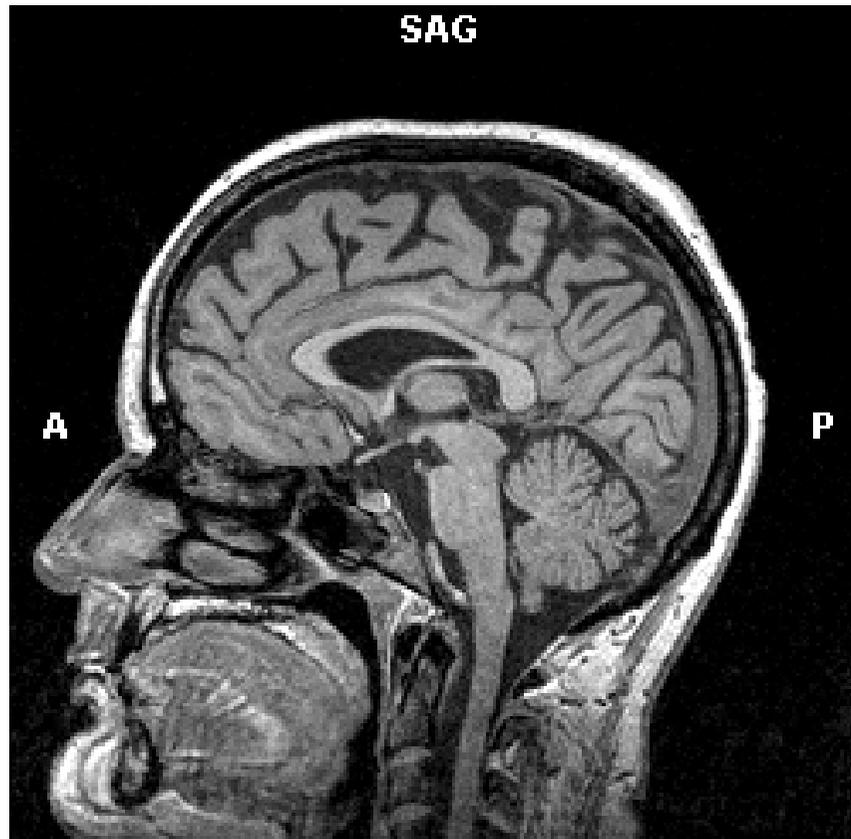


- n = 9 Gesunde Männer
- Dextroamphetamine 0,3 mg/kg im PET-Scanner (Raclopride) an drei-aufeinanderfolgenden Tagen
- nach 2 Wochen > Placebo
  - Reduktion von Raclopride um 22% im ventralen Striatum unter Dextroamphetamine
  - und um 23% unter Placebo im Vergleich zur Kontrollbedingung
  - **Amphetamin und konditionierte Reize erhöhen DA-Ausschüttung**

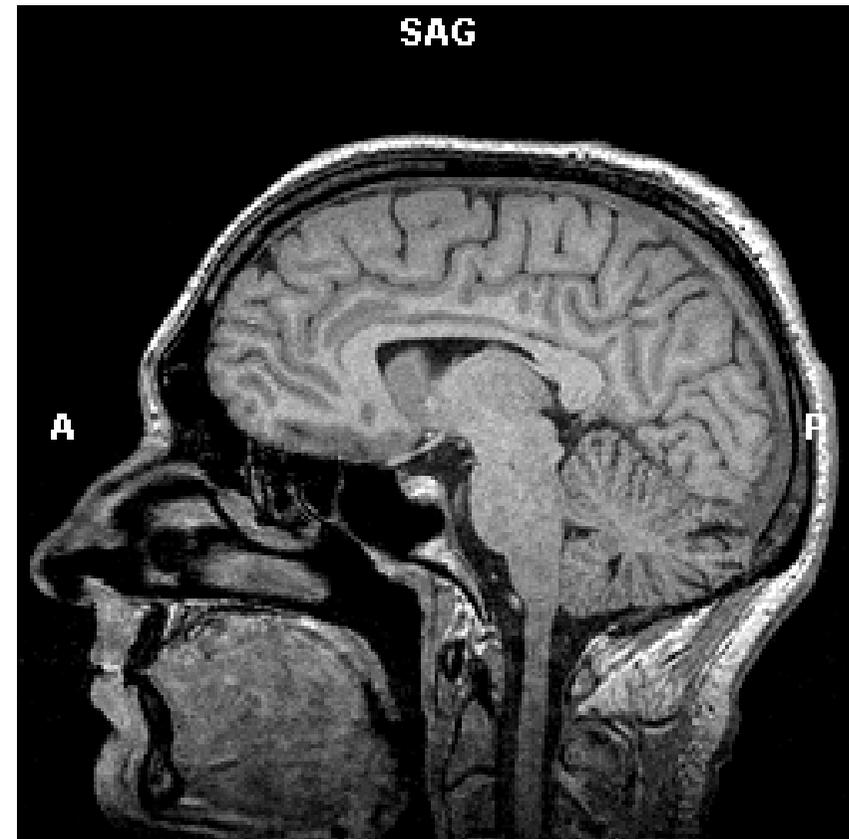
Boileau et al., 2007

# Strukturelle Veränderungen

---



Alkoholabhängige Patienten

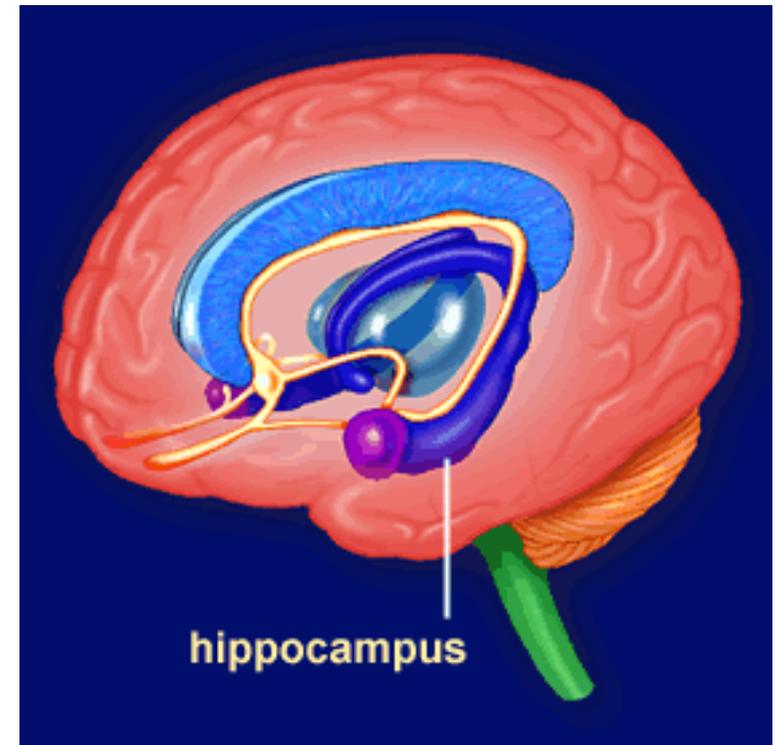
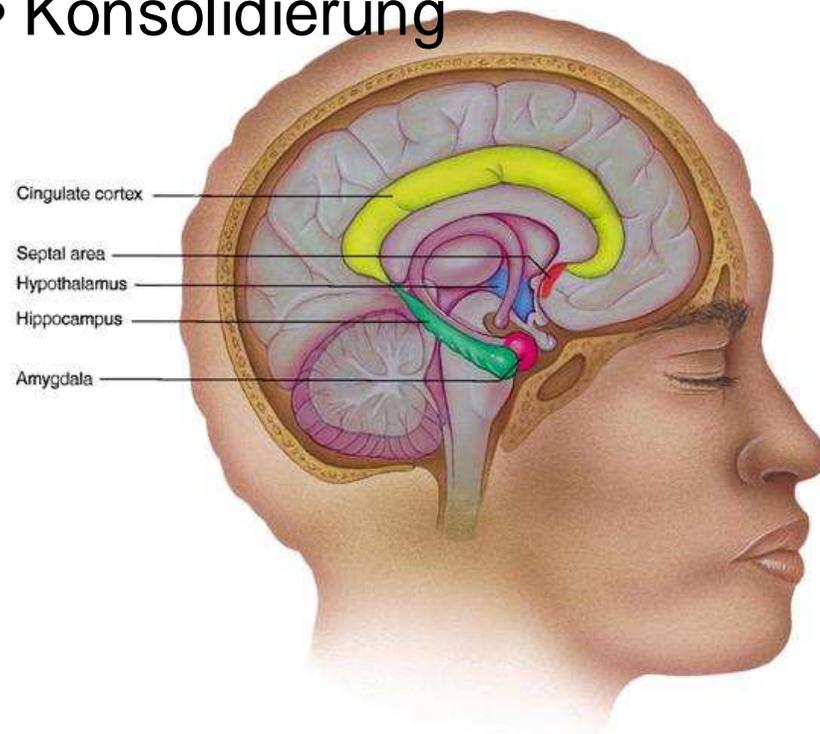


Gesunde Kontrollen

# Hippocampus



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



# Hippocampusvolumen

---

gesunde Kontrollen

starker Alkoholkonsum

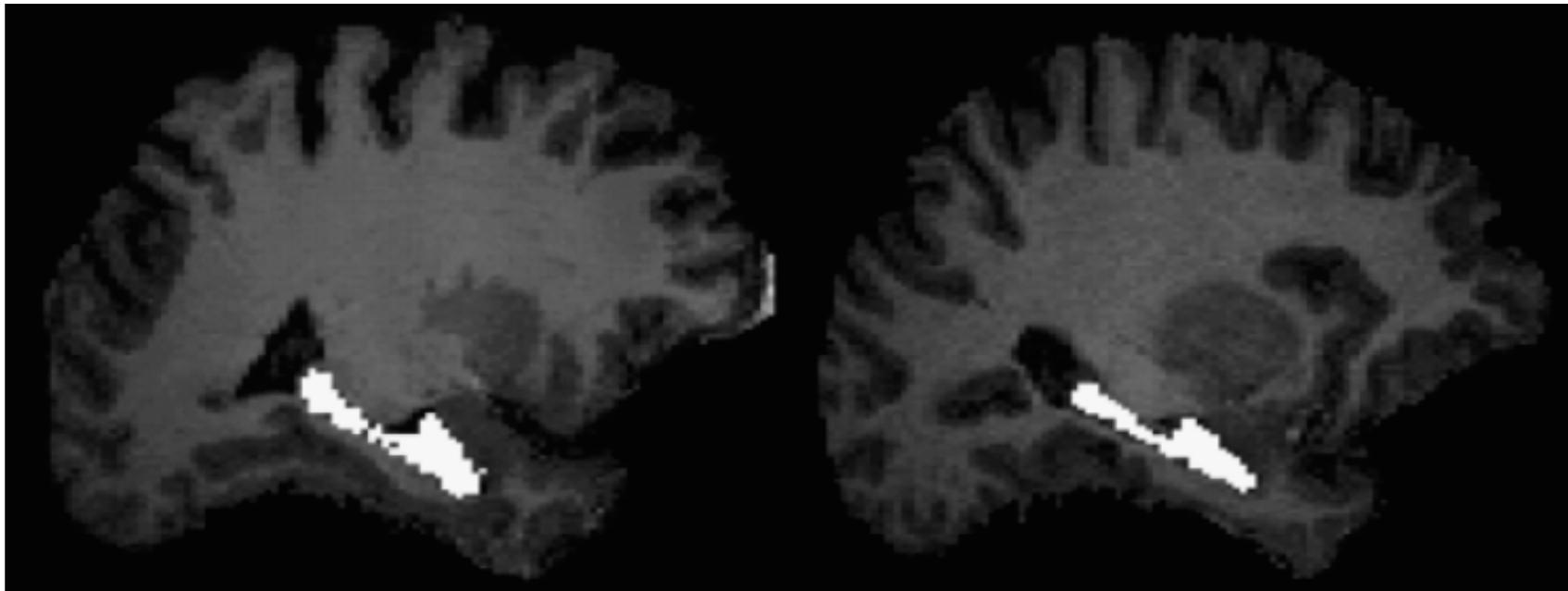
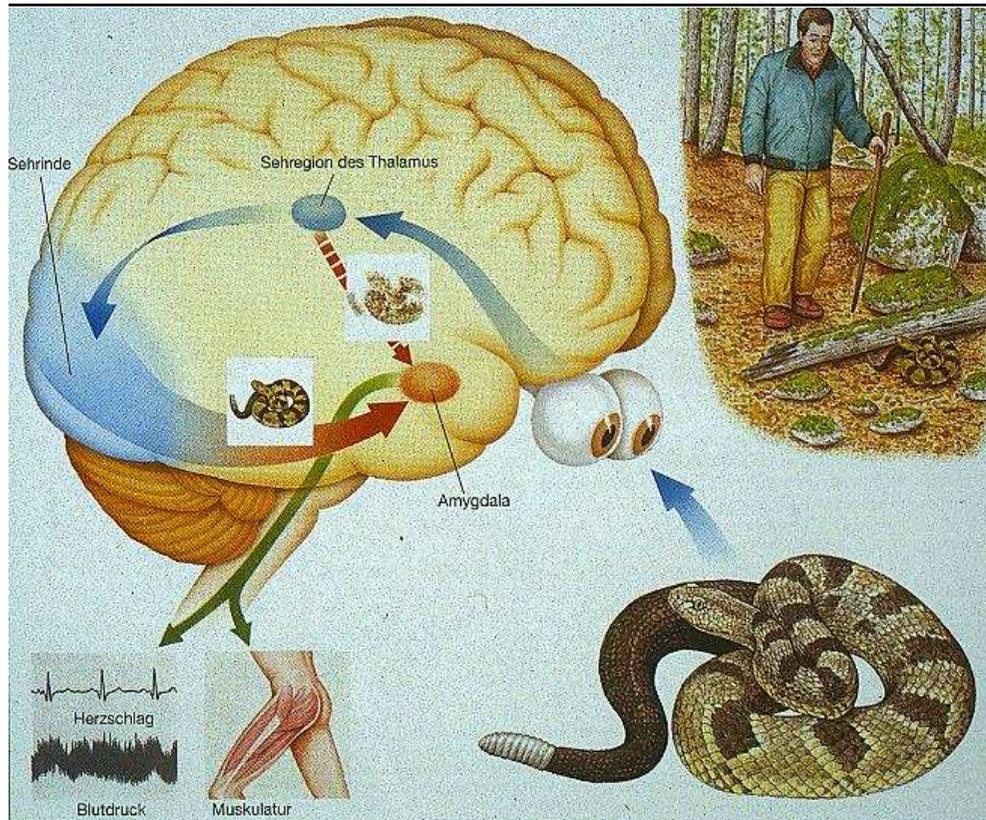


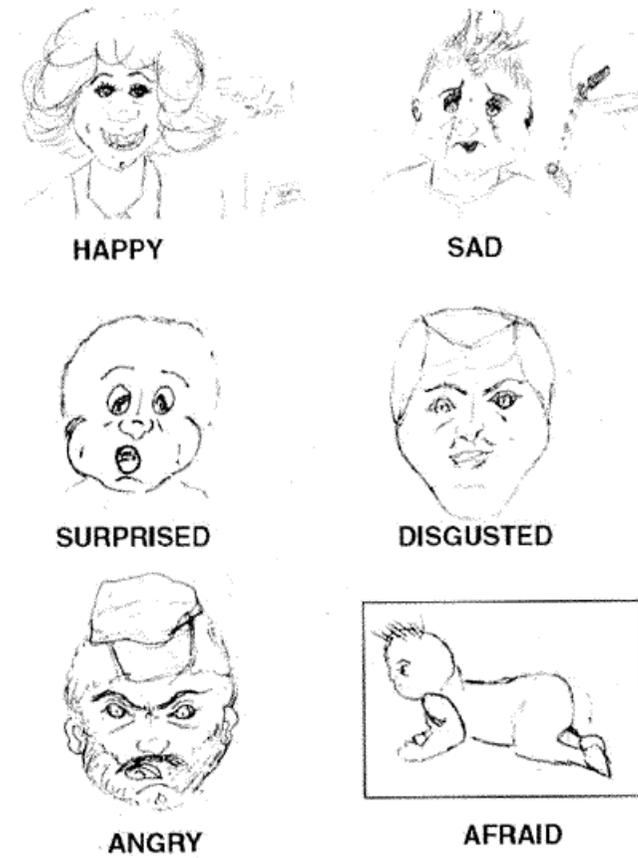
Fig. 1. Labeled hippocampus in representative subjects: control subject (left) and heavy-drinking subject (right).

Beresford et al., 2006, ACER

# Amygdala



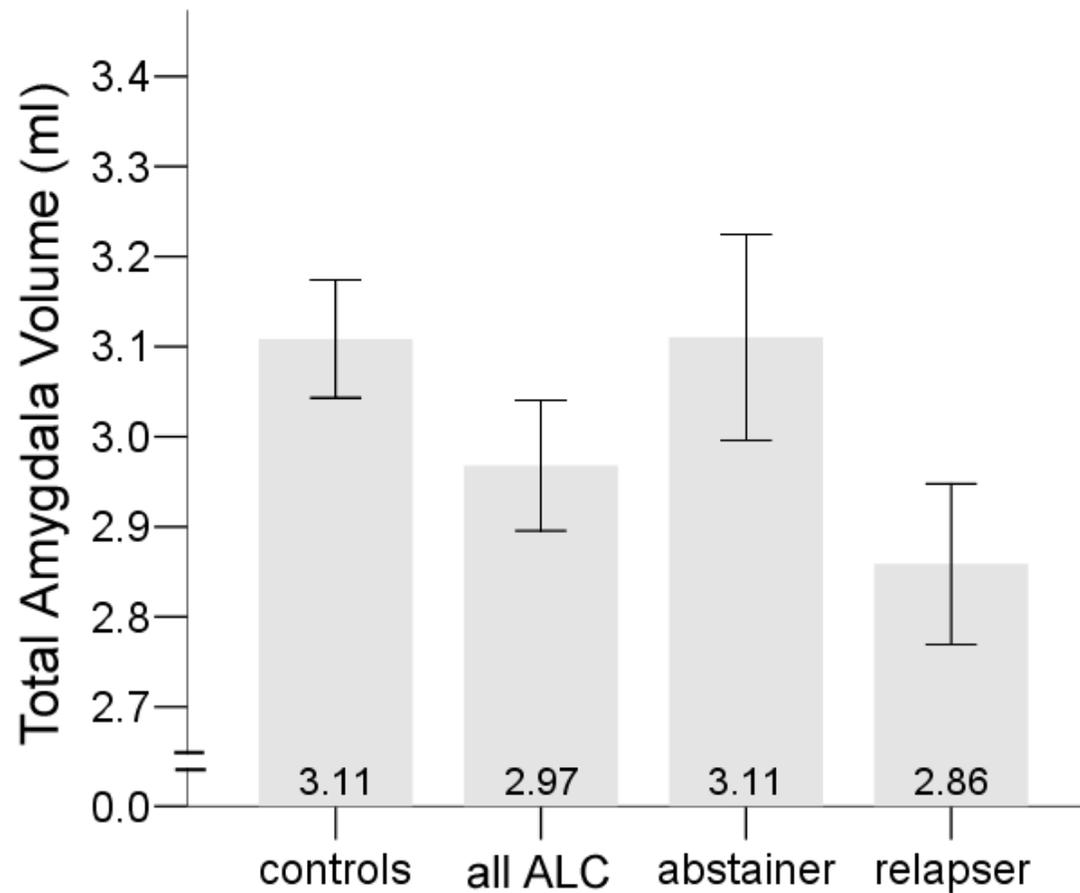
LeDoux, 1996



**FIGURE 3.** The amygdala is not required for all knowledge about basic emotions. SM-046's drawings of facial expressions from memory. SM-046 tended to provide context to her drawings, in all cases appropriate. She insisted that she did not know how to draw an afraid face, because she did not know what such an expression would look like. Her drawing was produced only after repeated prompting, and she was not satisfied with it. Reproduced with permission from Adolphs *et al.*<sup>48</sup>

Adolphs, 2003

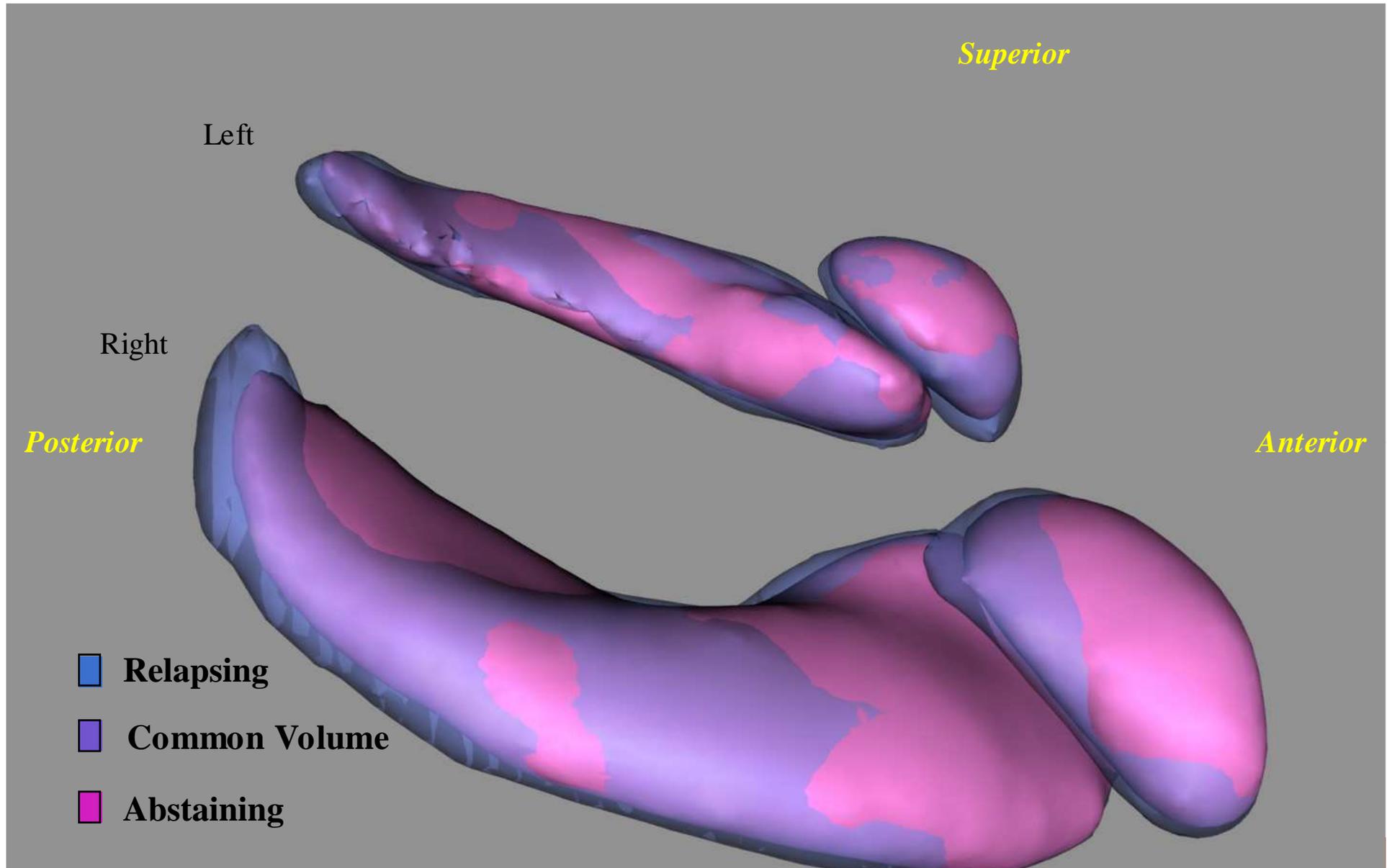
# Amygdalaverkleinerung bei Alkoholabhängigen



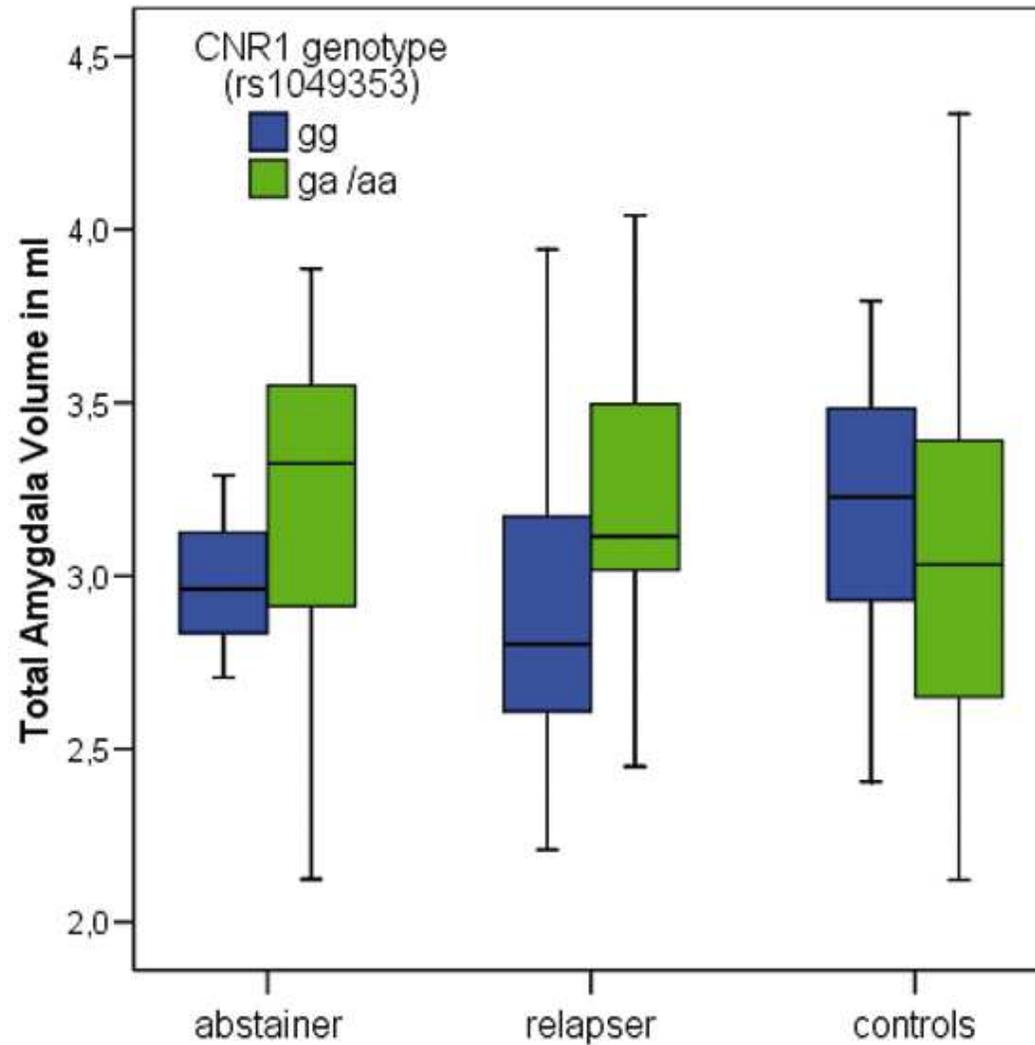
Wrase et al., 2008 AJP

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

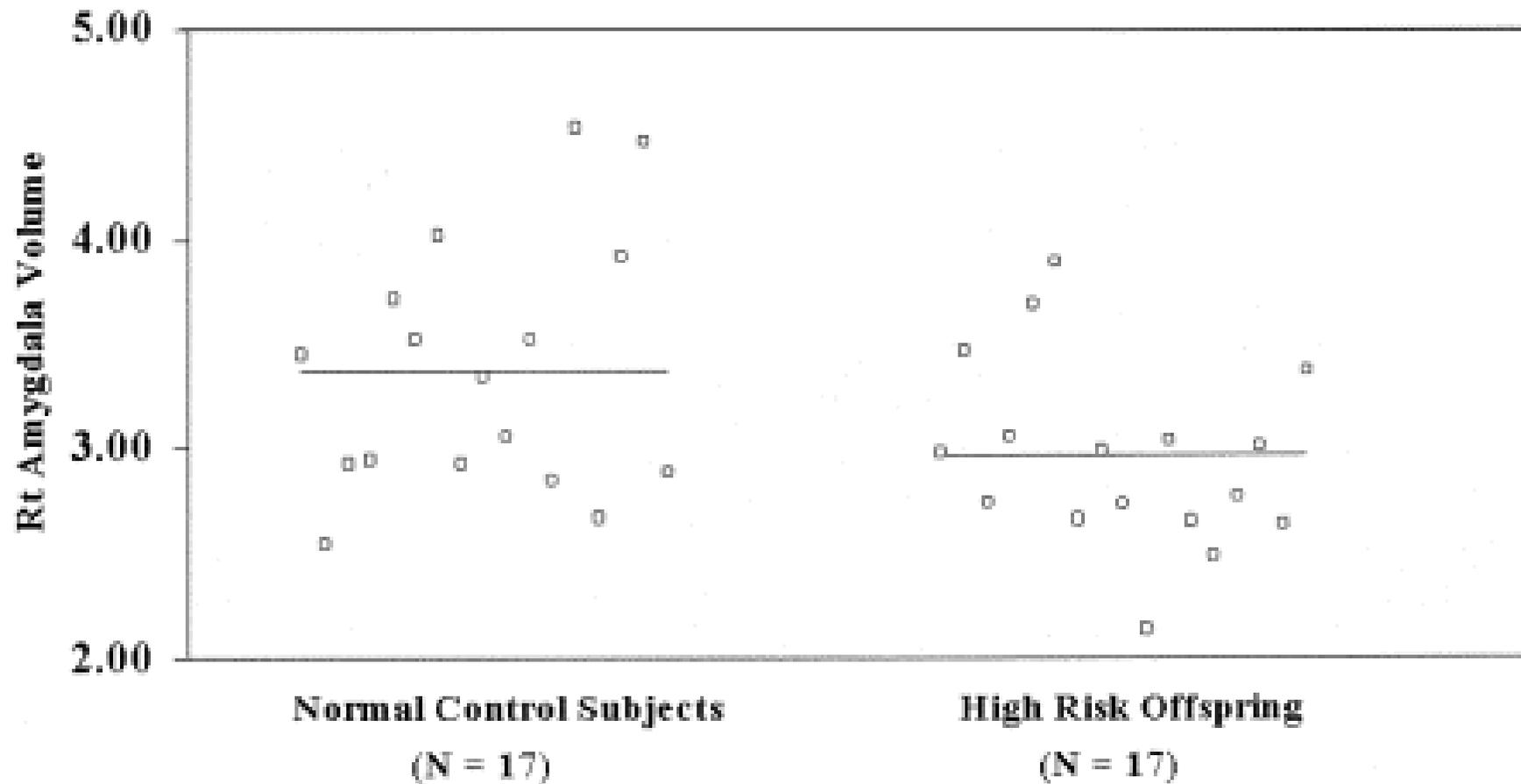
---



# Genotyp-abhängige Amygdalagröße



## Amygdalareduktion: Ursache oder Folge von Alkoholabhängigkeit?

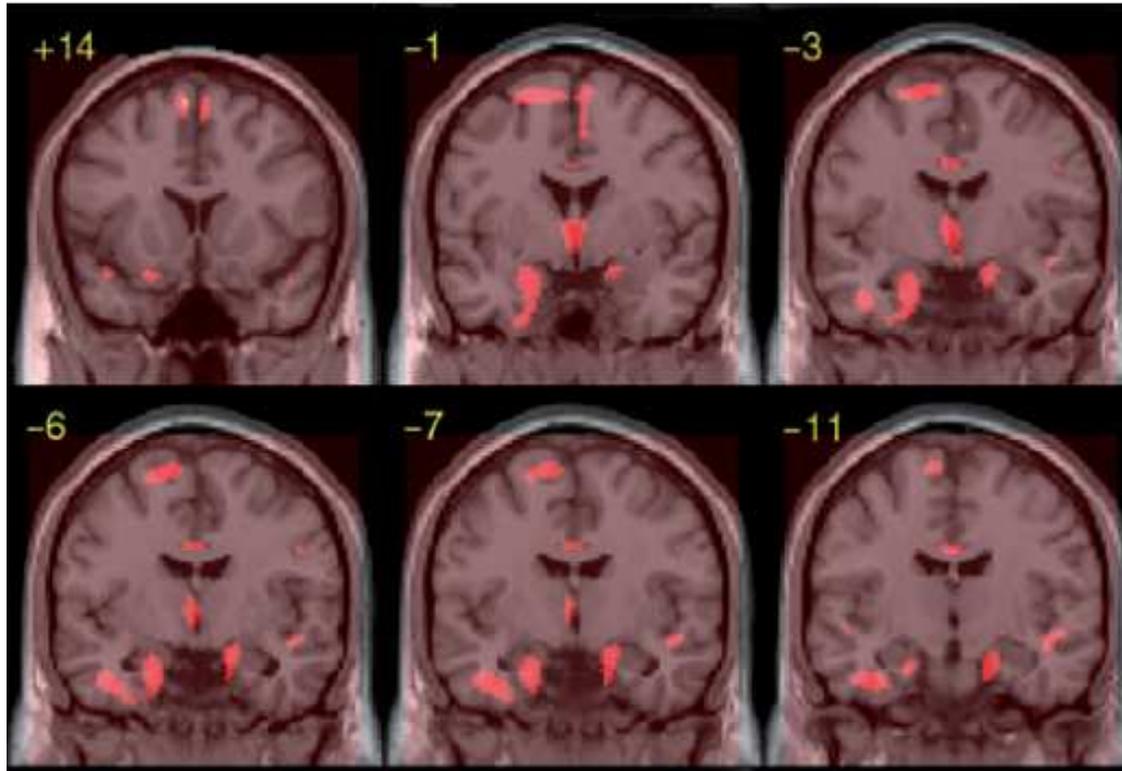


kein Zusammenhang zur Trinkmenge !

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

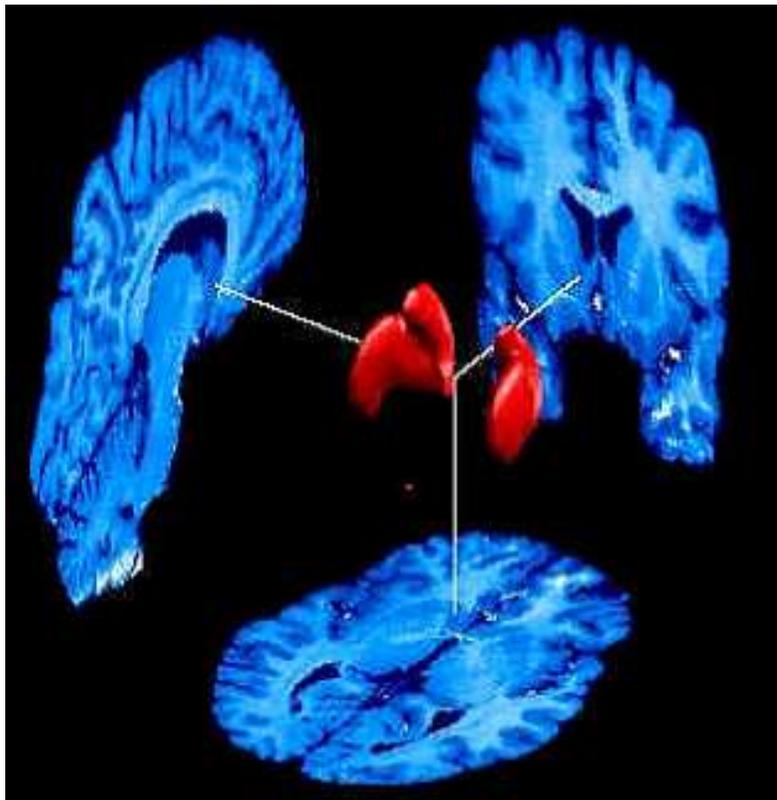
- reduziertes Amygdalavolumen könnte prädisponierender Faktor für erhöhte Vulnerabilität für Alkoholabhängigkeit sein, die genetisch determiniert ist

Benegal et al., 2006

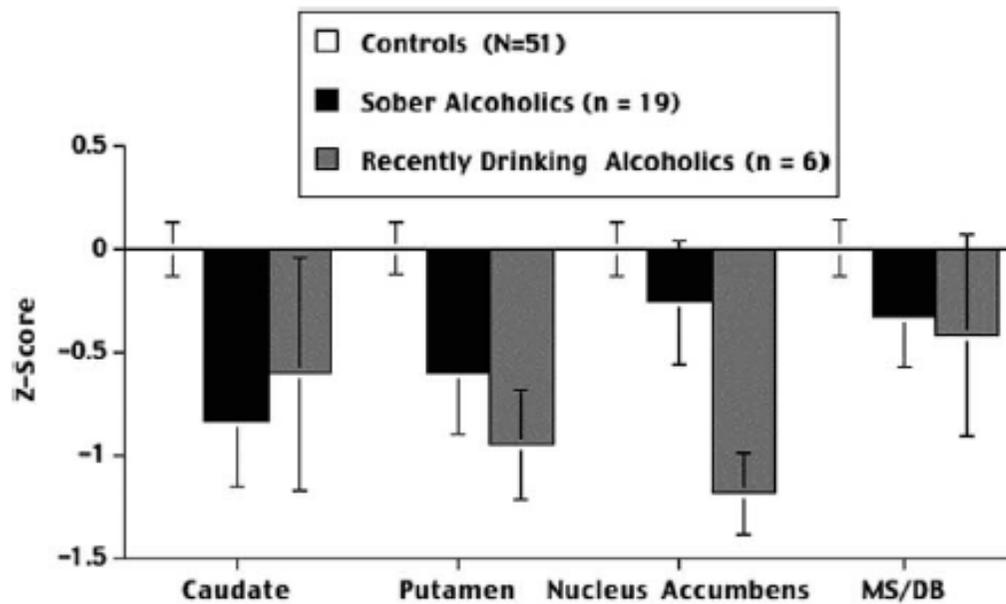
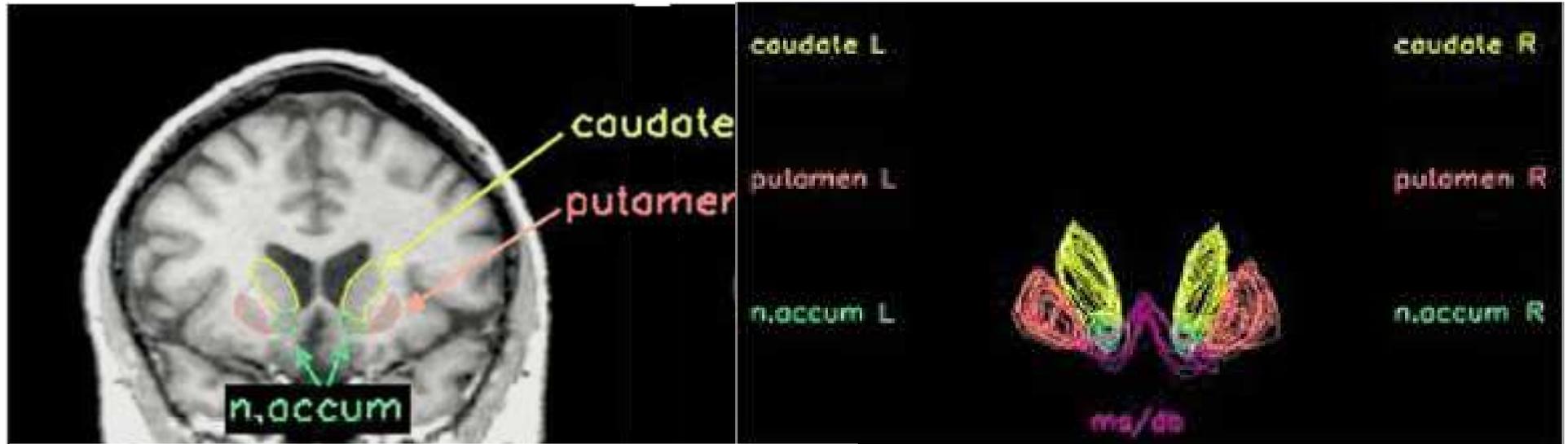
# Striatum

---

- 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



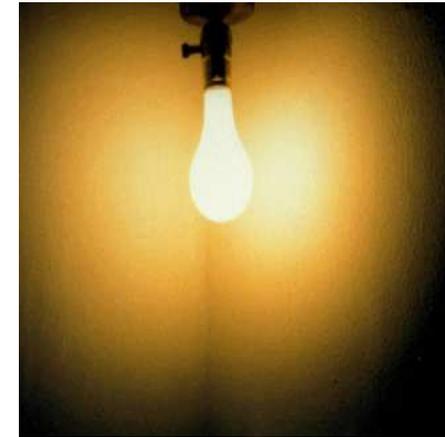
# experimentelles Design



+



+



Block mit 3  
Alkoholreizen  
(jedes Bild 6.6 sec)

19.8 sec

Block mit 3 abstrakten  
Reizen  
(jedes Bild 6.6 sec)

19.8 sec

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

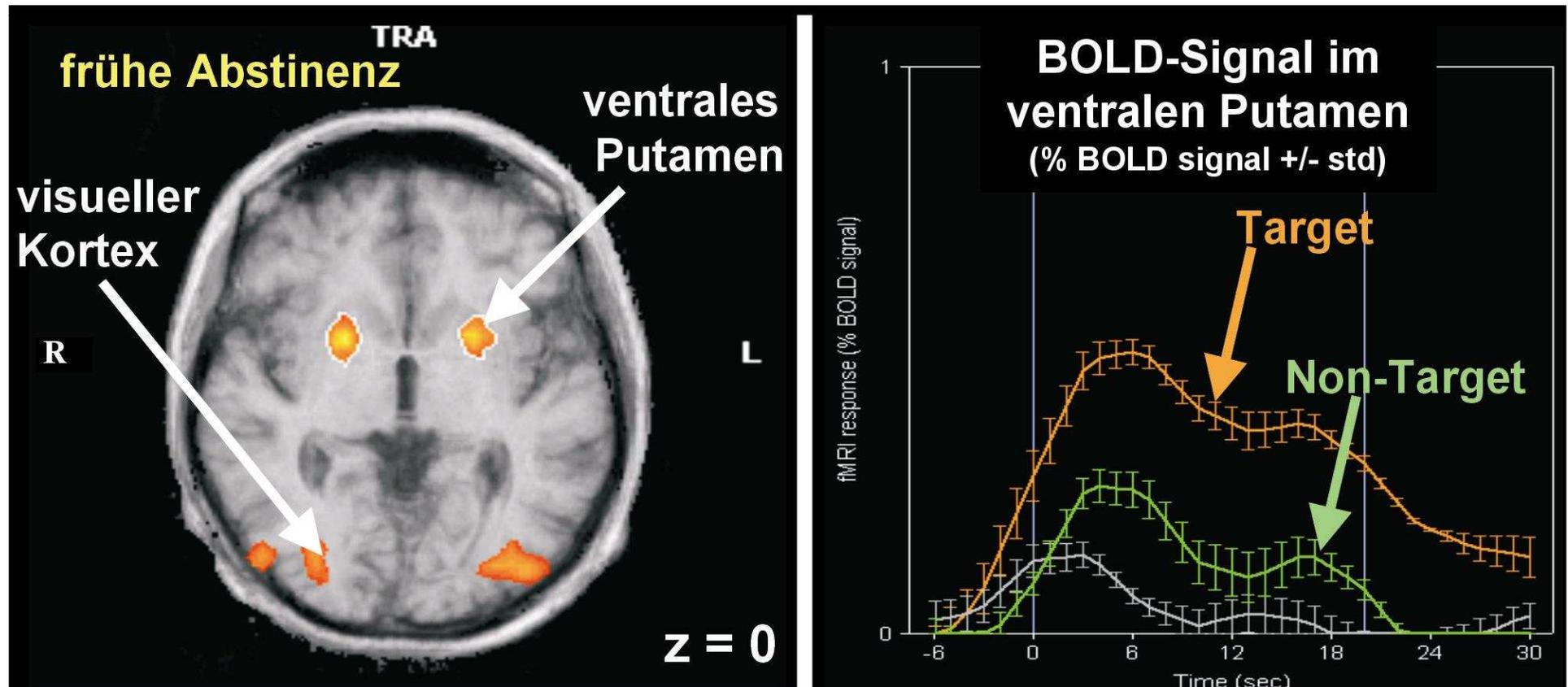
19.8 sec

ca. 10 – 20 sec

ca. 10 – 20 sec

Wrase et al., 2002

# Hirnaktivität auf Alkoholbilder Patienten > Kontrollen

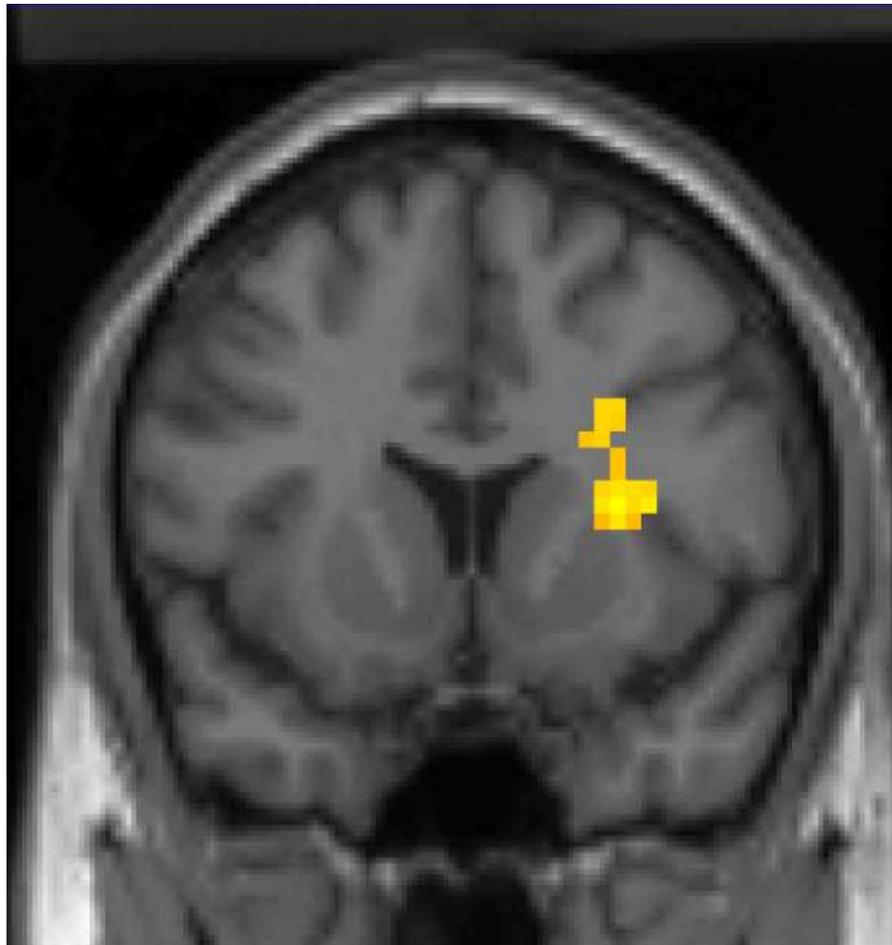


Wrase et al., 2007

## Rückfall: Alkoholbilder > Kontrollbilder

---

**Relapser (26) > abstinent patients (14)**

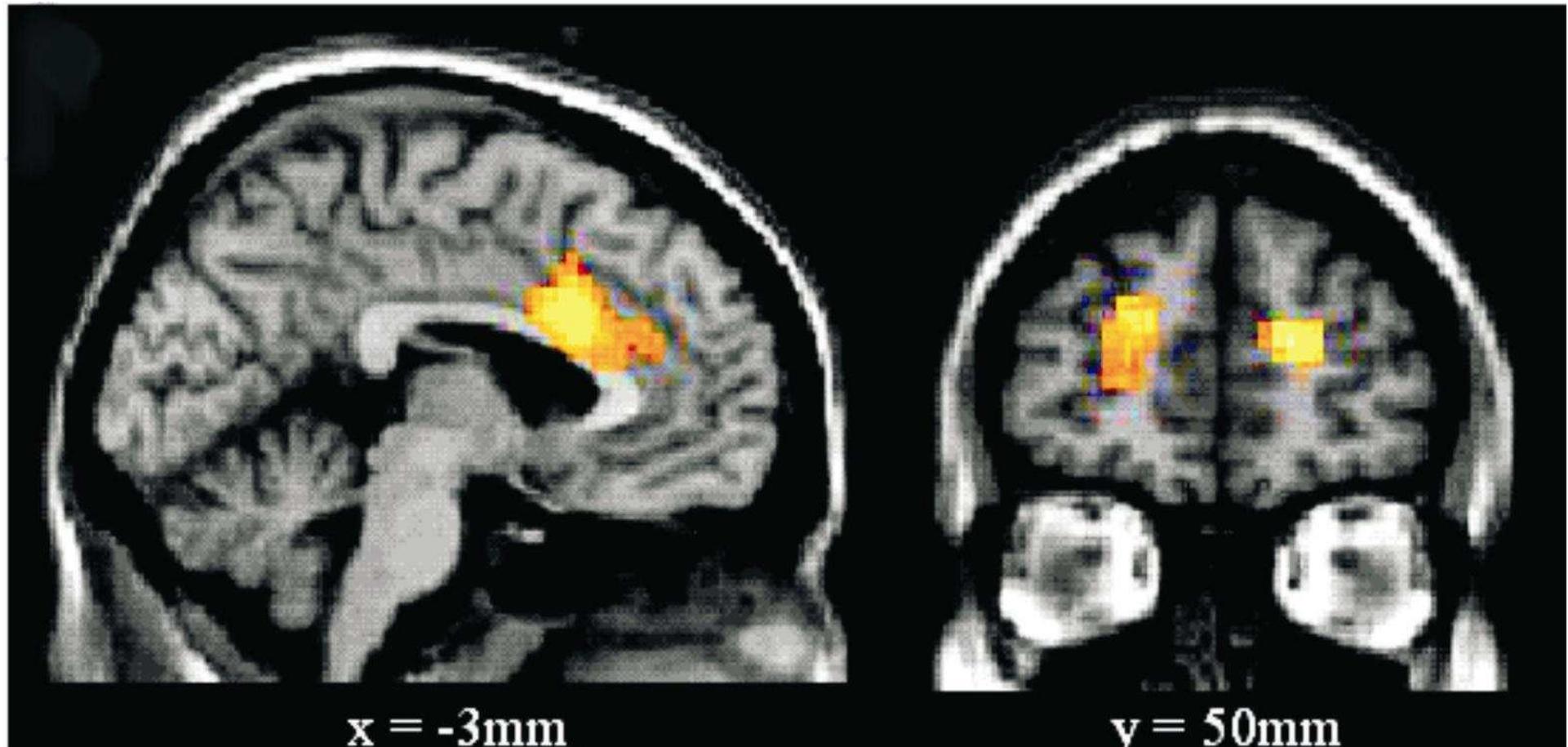


## Hirnaktivität auf Alkoholbilder Patienten > Kontrollen

---

Anteriores Cingulum (ACC)

medialer präfrontaler Kortex (mPFC)

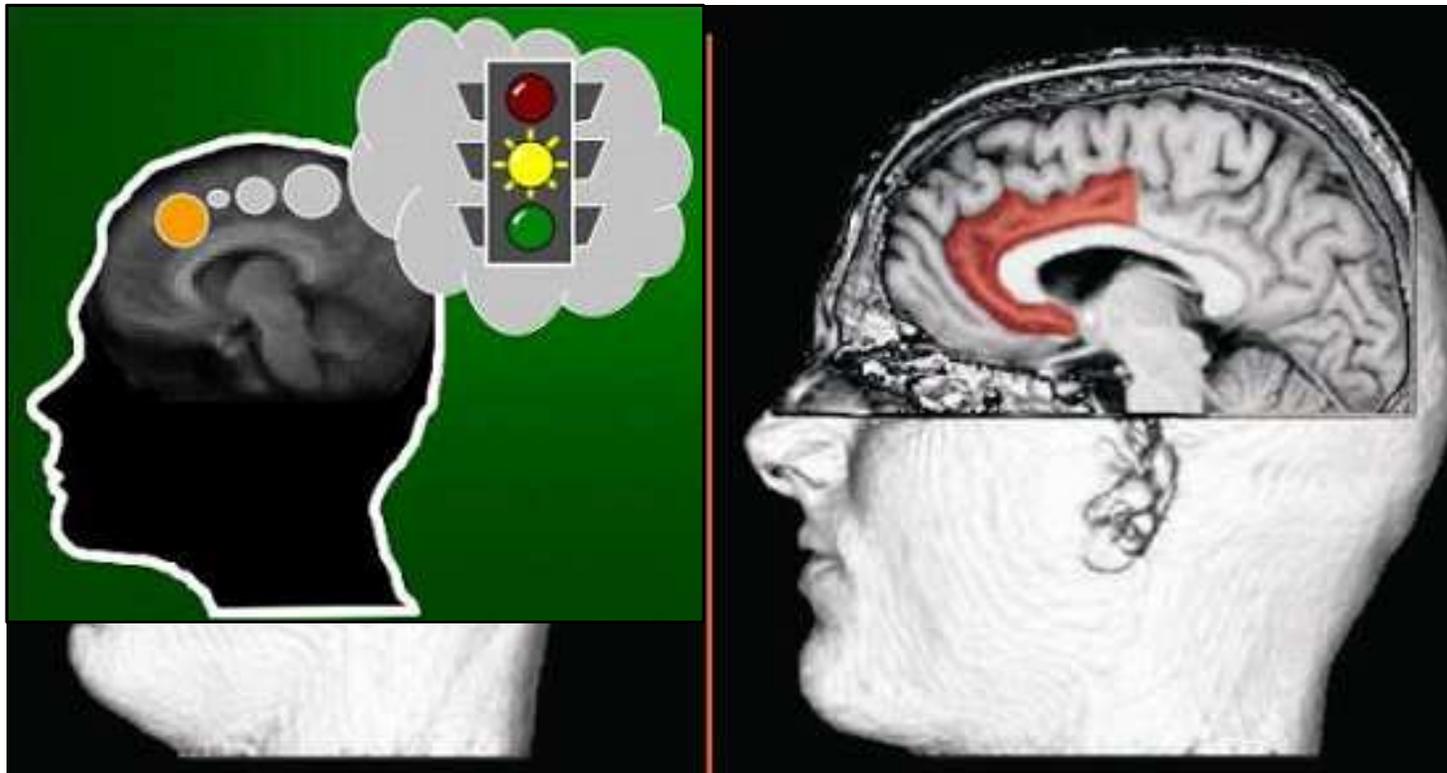


Gruesser, Wrase et al., 2004

# Anteriores Cinglulum

---

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

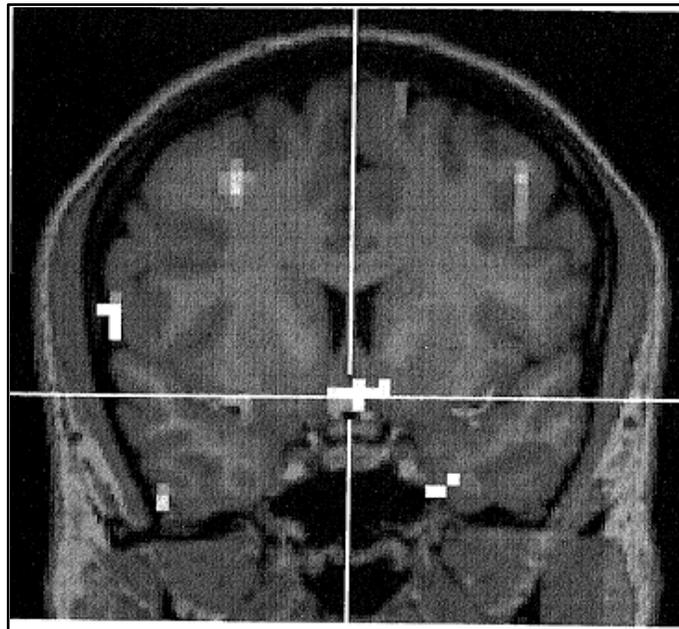


Pujol et al., 2002

# Tapert et al., 2004

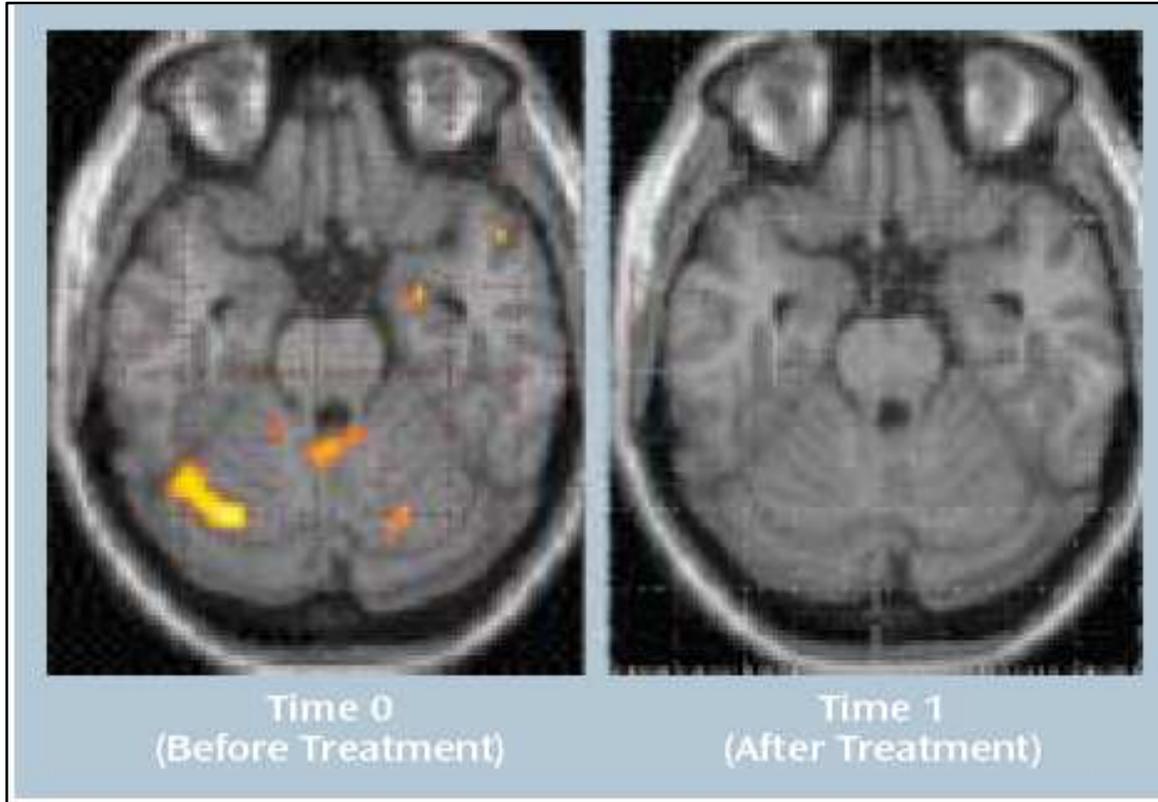
Table 2  
Alcohol cue reactivity task words

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 abstinenten alkoholabhängigen Patienten während olfaktorischer Stimulation mit Ethanolgeruch vor und nach einer dreiwöchigen 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

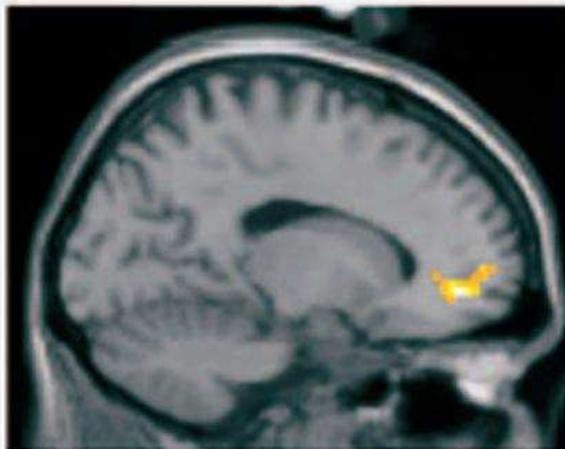
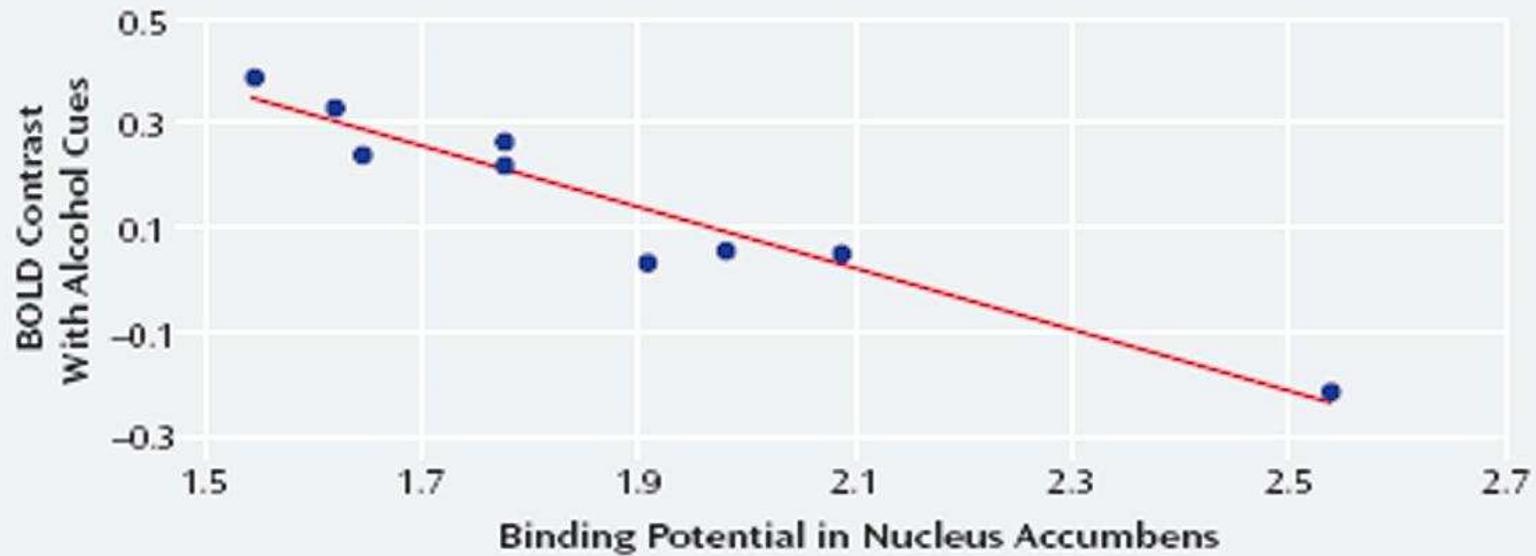
(Gruesser et al., 2004; Tapert et al., 2004, 2003; Myrick et al., 2004; Wrase et al., 2002; Braus et al., 2001; Schneider et al., 2001; George et al., 2001; Modell & Mountz, 1995)

- **Heroin**

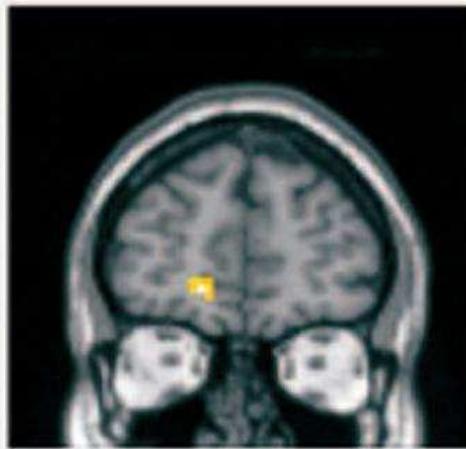
OFC, ACC

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

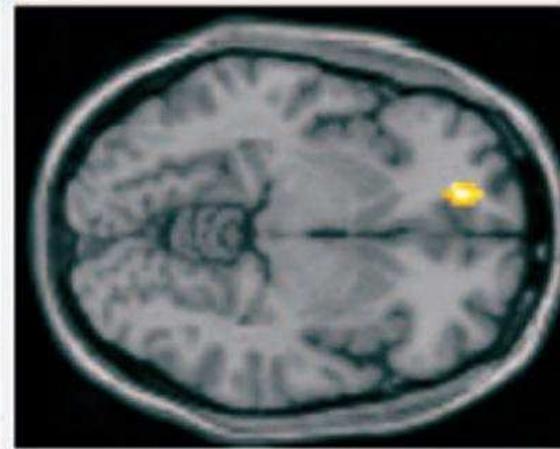
## Negative Korrelation zwischen D2-Rezeptorverfügbarkeit und reiz-induzierter Hirnaktivität



$x=-15$



$y=46$



$z=-7$



# Protektiver Faktor



alcohol cue  
750 ms

+

positive cue  
750 ms

+

negative cue  
750 ms

+

neutral cue  
750 ms

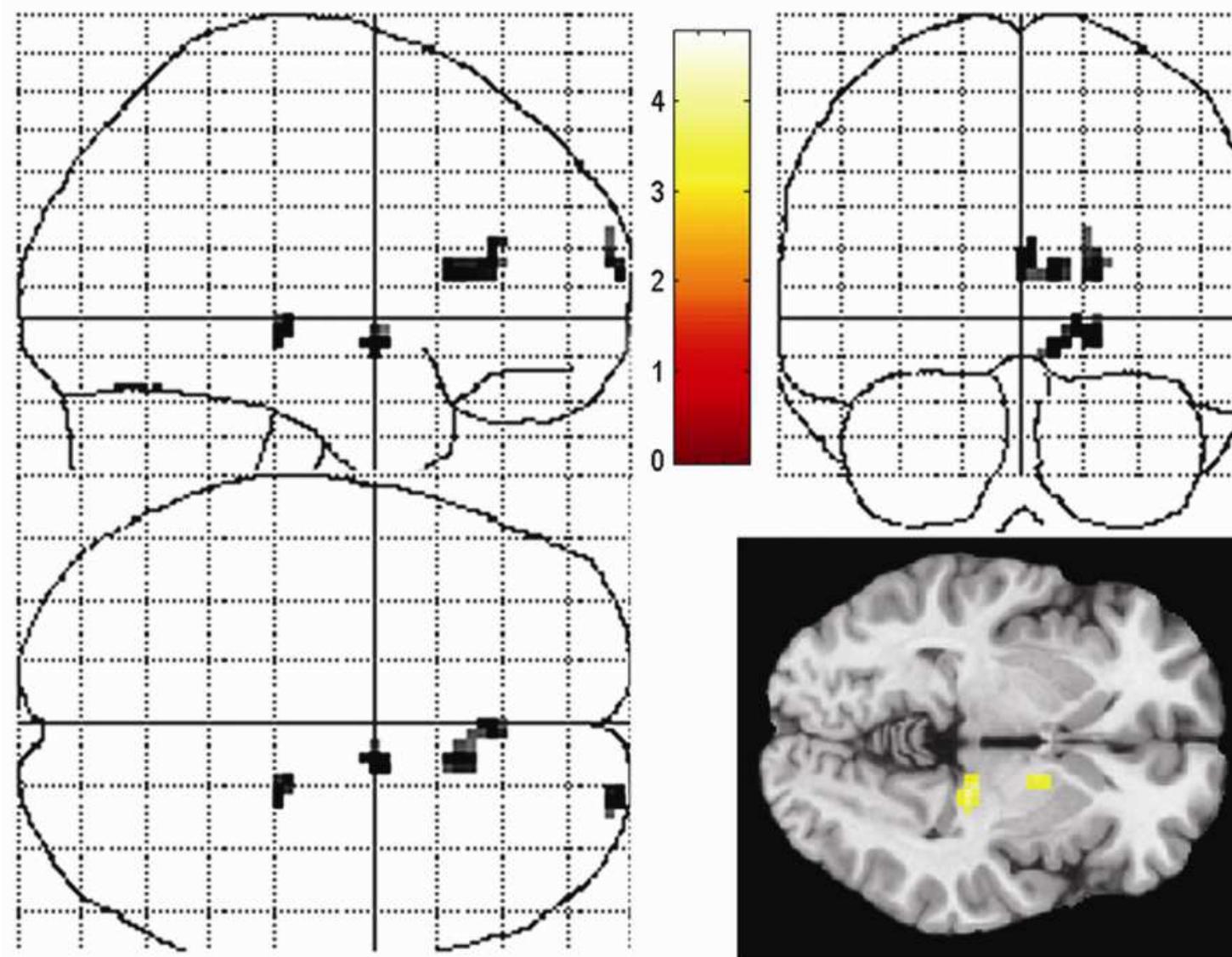
9.9 - 19.8 s

9.9 - 19.8 s

9.9 - 19.8 s

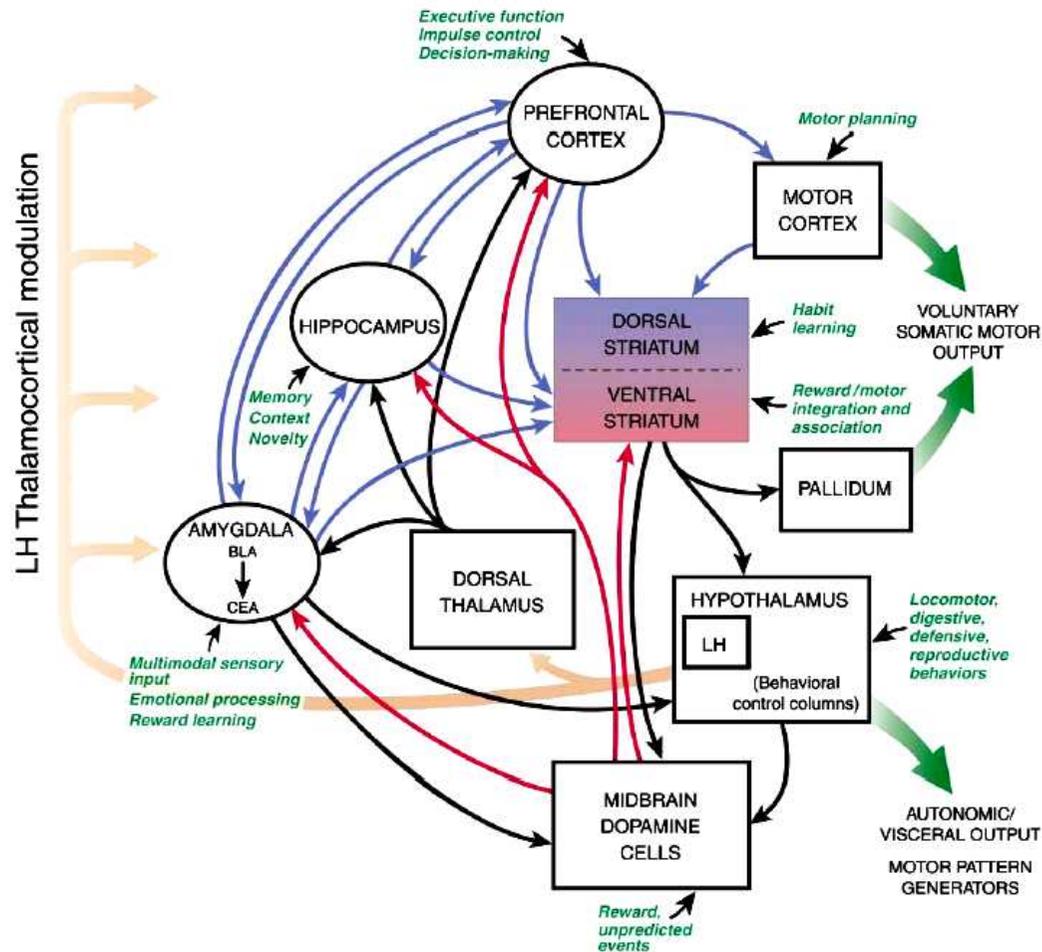
# Aktivierung im Striatum und Thalamus Positive > neutrale Bilder

## Schutz vor Rückfall



Heinz et al., 2007

# Lernen, Gedächtnis, Sucht



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.

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).

Kelley, 2004

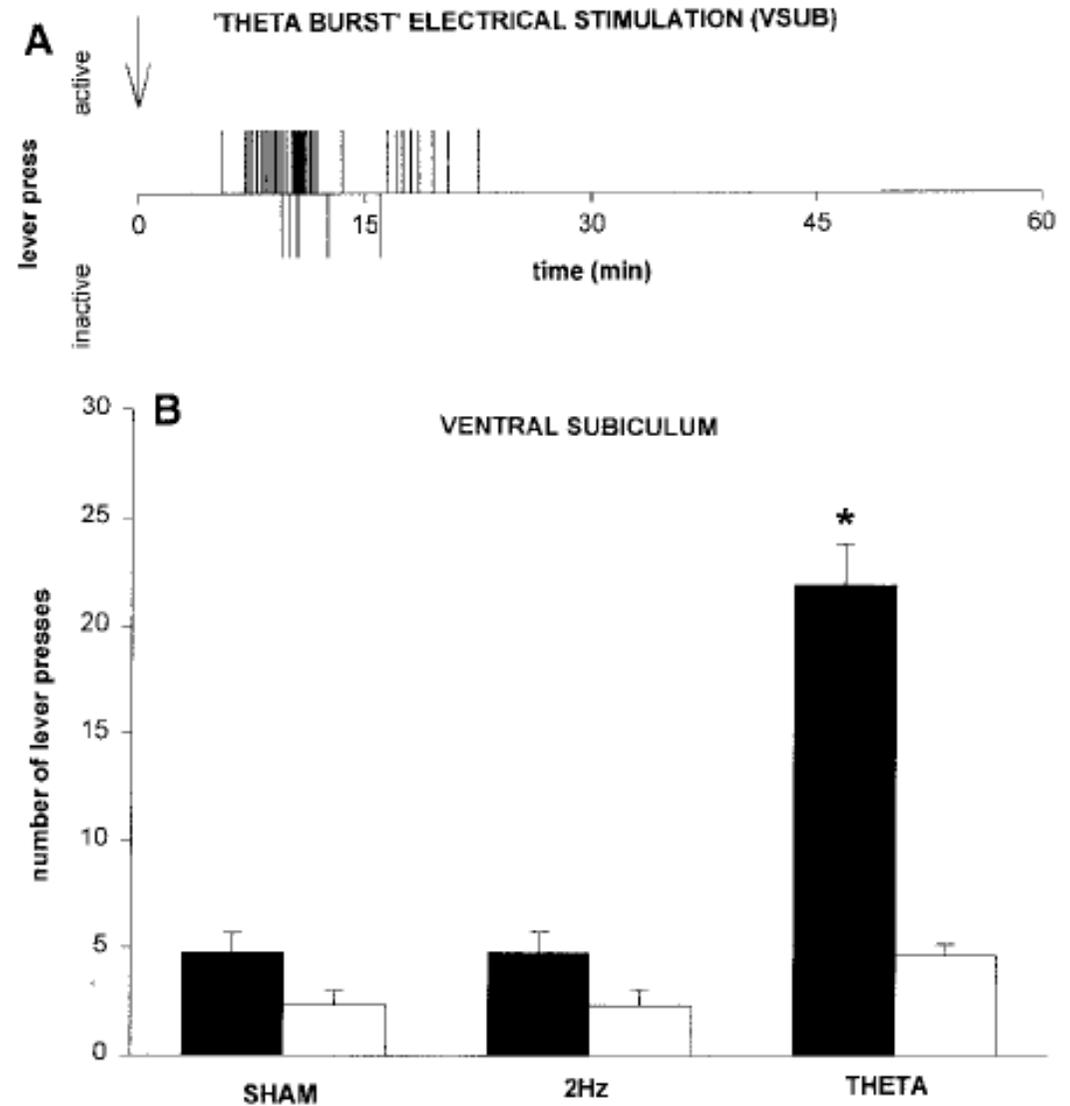
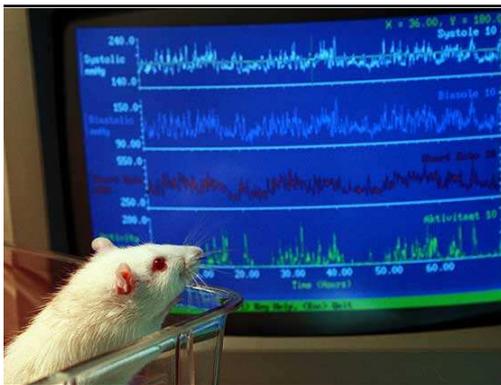
# Suchtgedächtnis

---

- 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?

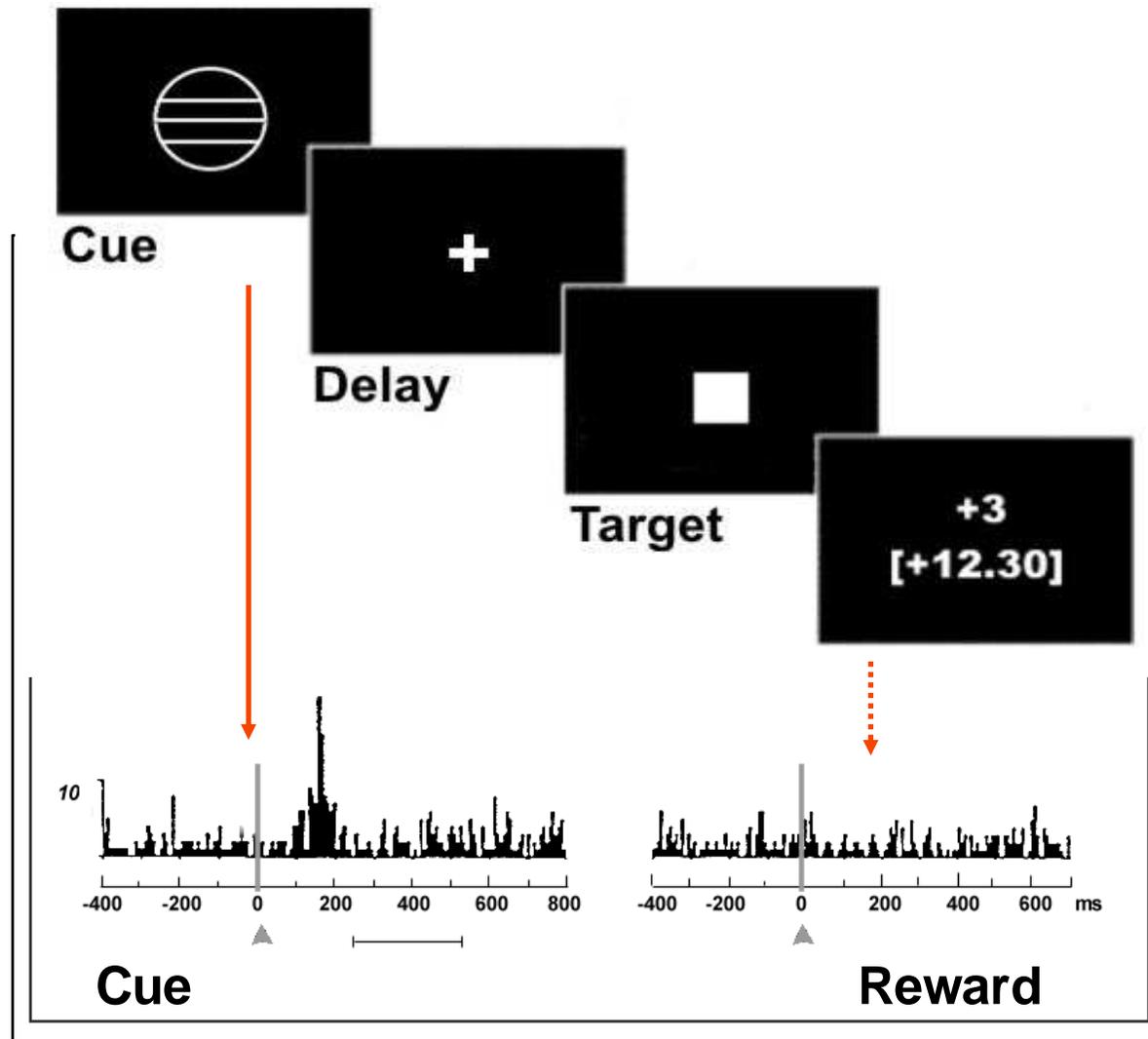
---



**Problems**

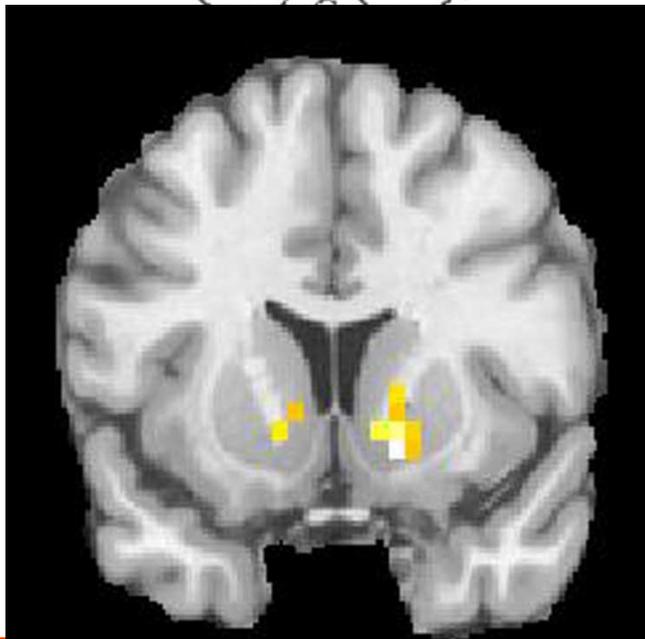
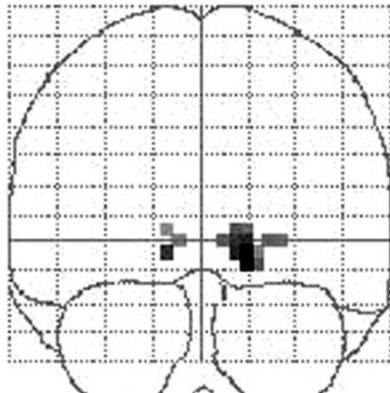
**Resources**

# Dopamin & MID

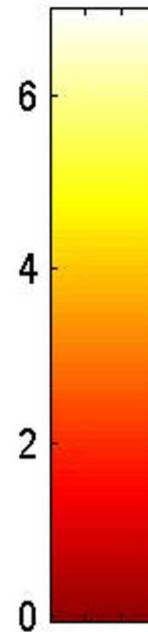


# Alkoholabhängigkeit

16 gesunde, männliche  
Kontrollpersonen

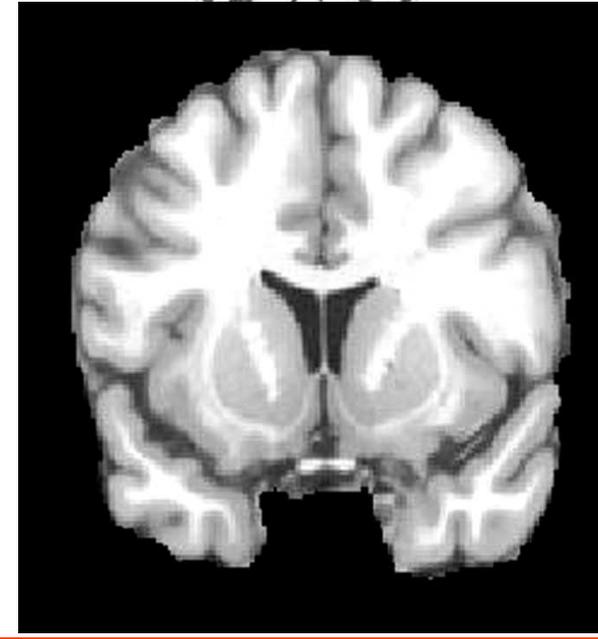
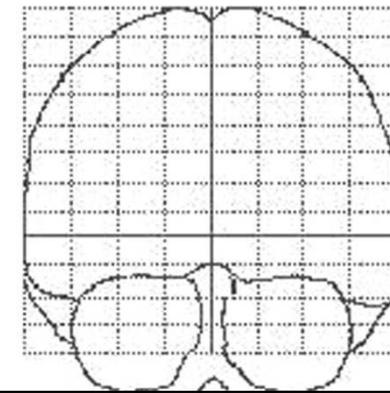


Stärkere Aktivität auf  
Antizipation von  
monetären Gewinn vs.  
kein Gewinn



$p = 0.001, k=3$

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 Fähigkeit 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:

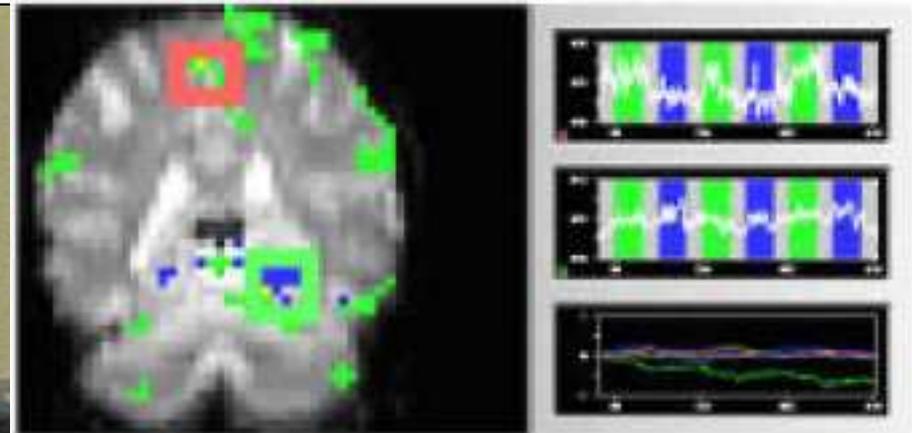
WAS	Hirnregion	Neurotransmitter
1. pos. und negative Verstärkung	VS (Nacc shell)	Endorphine, Dopamin
2. Konditionierung	VS (Nacc core), Amygdala	Dopamin, Glutamat
3. Sensitivierung des dopaminergen Systems > Erhöhung der Salience von suchtassoziierten Reizen	OFC, ACC	Dopamin
4. Aufmerksamkeitseinschränkung	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

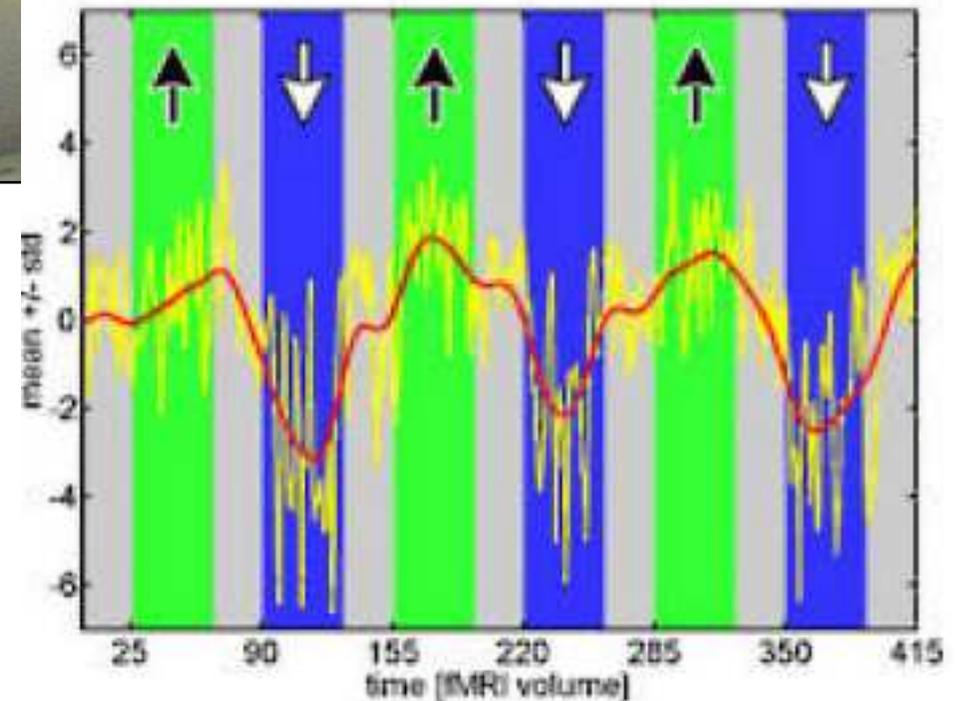
# Biofeedback der Amygdala



- 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

## Schlussfolgerungen 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

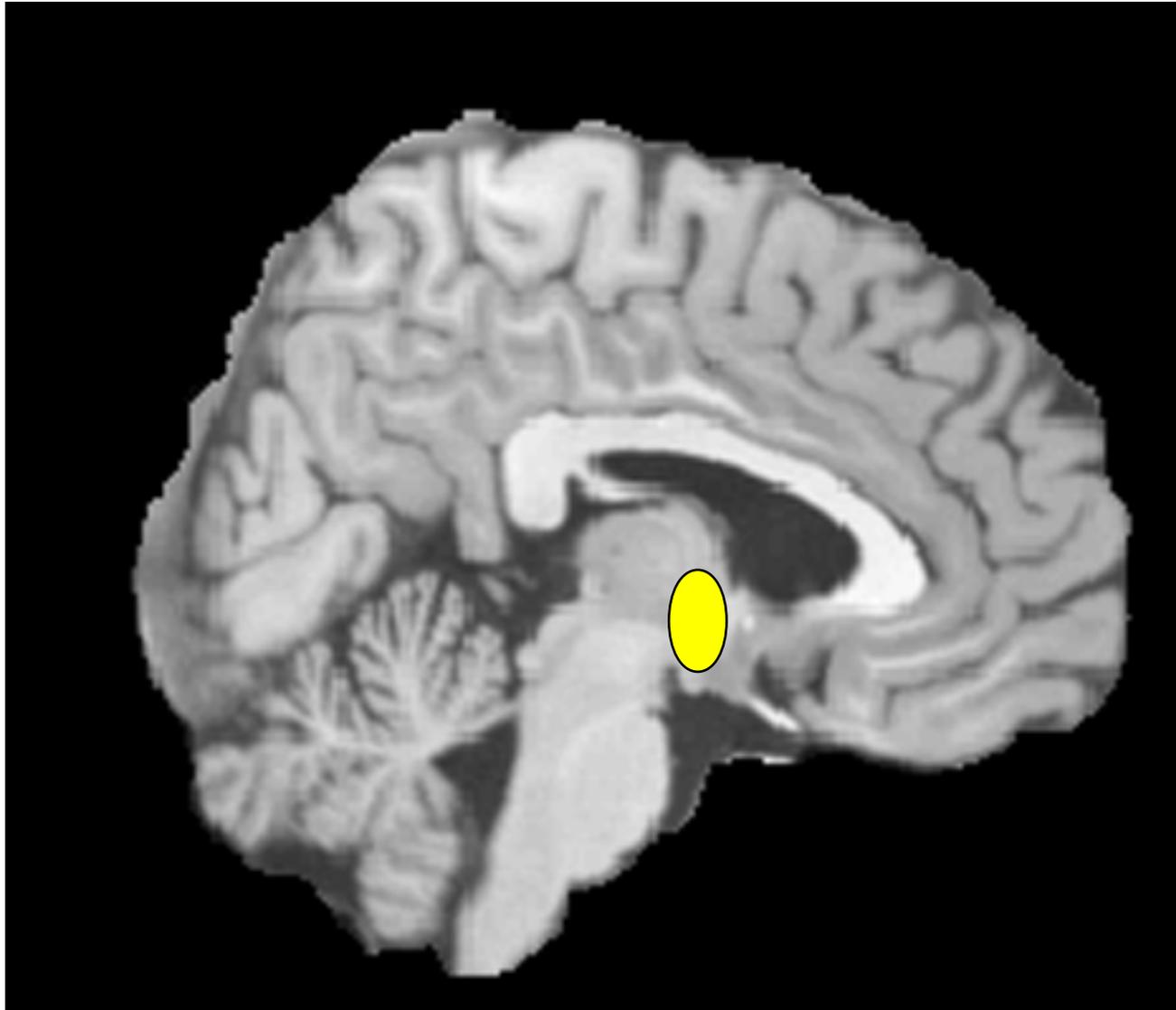
durch.:

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

**Kombination von allen > Spiralförmige Wiederholungen !**

# Zustand vor Psychotherapie

---

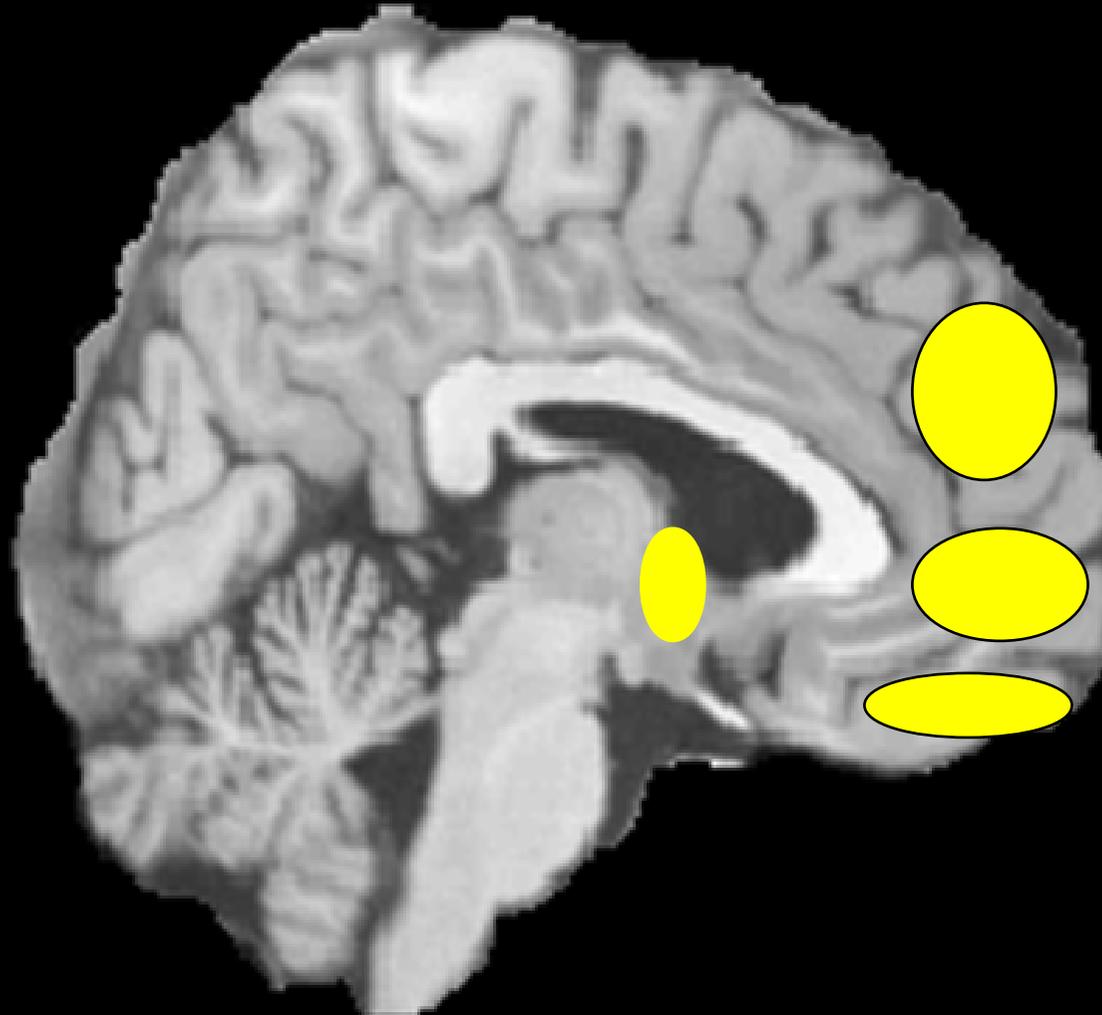


# Zustand nach Psychotherapie



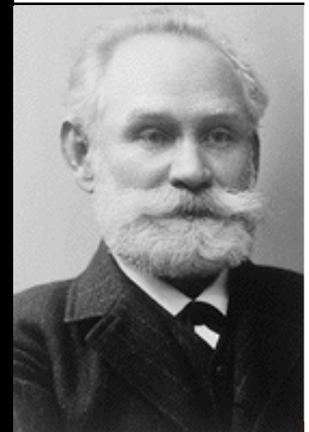
Sigmund Freud

Klaus Grawe



Burrhus F. Skinner

Iwan P. Pawlow



# 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 Schlagenhaut, Meline Stoy, Thorsten Kienast, André Wittmann, Britta Neumann, Corinna Pehrs, Jan Mir, Maike Herobrt, Robert Lorenz, Lorenz Desemo, 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 Hemann, 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), BMBF01 GS 08 159, Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz**