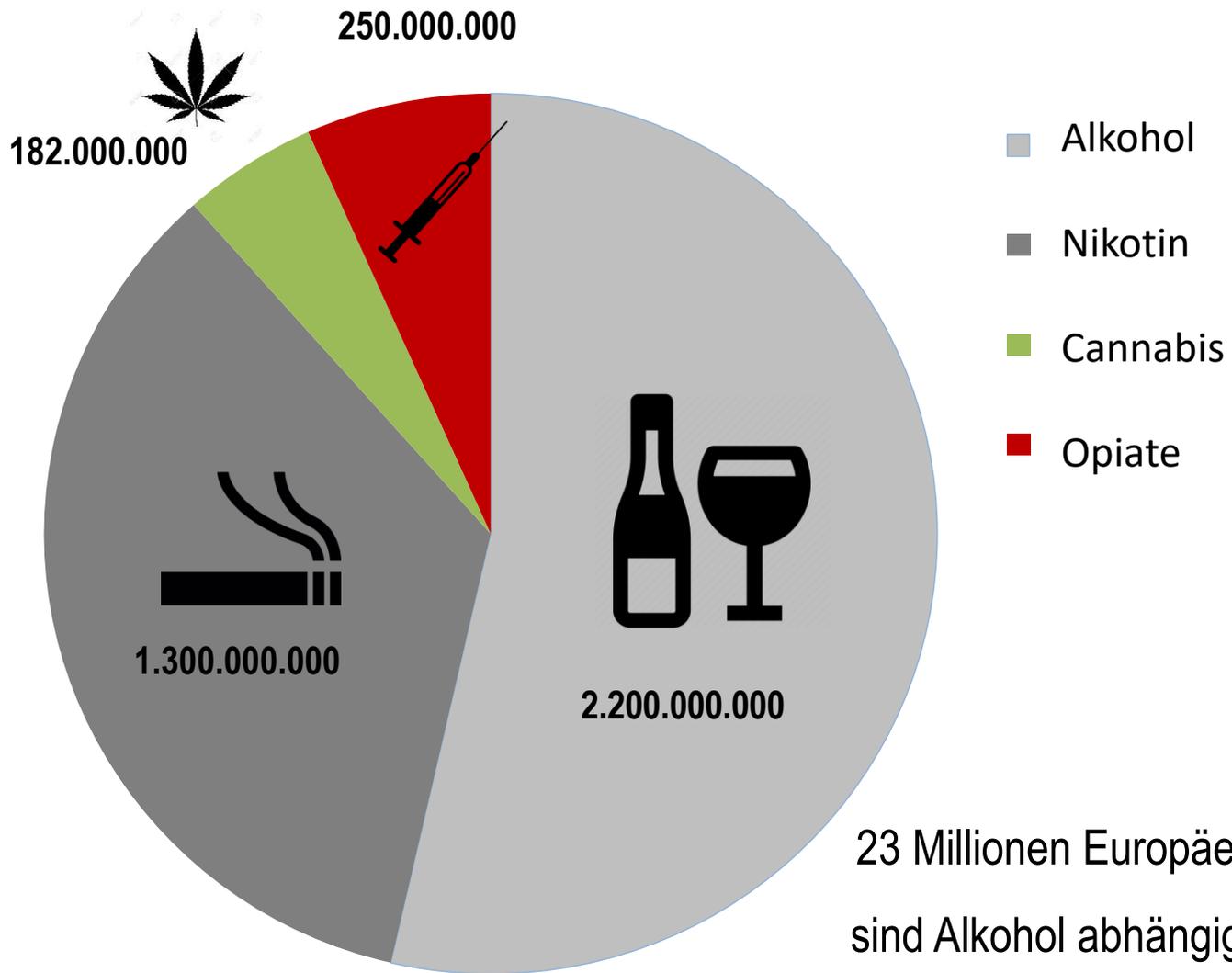


# Das süchtige Gehirn – Im Gefängnis der Gelüste

Prof. Rainer Spanagel  
Institut für Psychopharmakologie, ZI Mannheim



# Weltweiter Alkohol und Drogenkonsum



>2.200.000.000  
Menschen trinken  
regelmäßig Alkohol

Gesundheitsökonomische Kosten durch Alkohol  
in Deutschland:

40.000.000.000 € / Jahr

>60 Erkrankungen sind durch regelmäßigen  
Alkoholkonsum bedingt

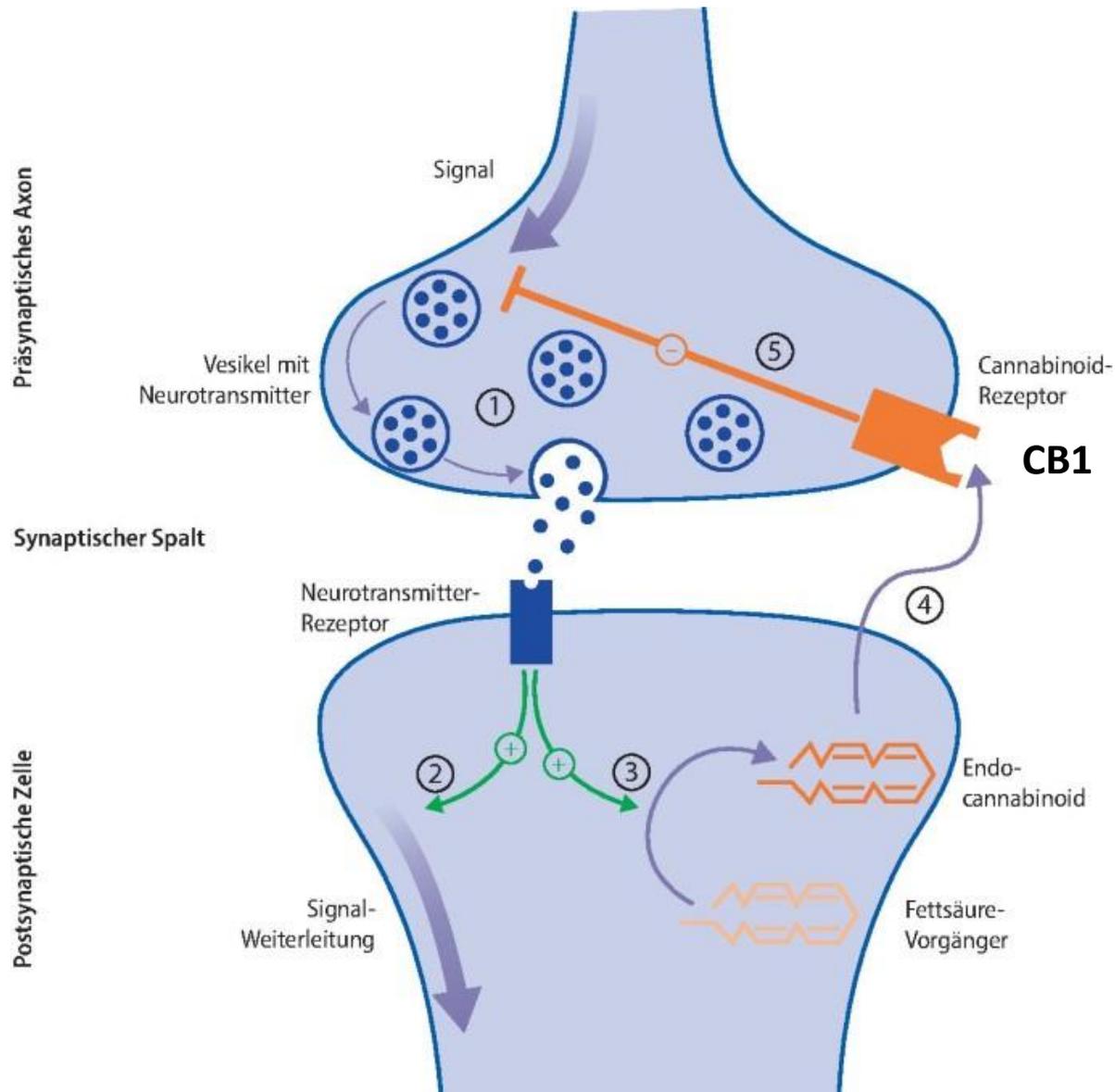
3.000.000 Tote pro Jahr  
durch schädlichen Alkoholkonsum

6 Tote pro Minute!

# Schädliche Wirkung von Drogenmissbrauch

Droge	Körperliche Schädigung	Körperliche Abhängigkeit	Psychische Abhängigkeit	Soziale Folgen
Heroin	2.8	3.0	3.0	3.0
Crystal Meth	3.0	1.5	3.0	3.0
Kokain	2.3	1.3	2.8	2.5
Alkohol	1.4	1.7	1.9	2.4
Benzodiazepine	1.6	1.8	2.1	1.5
Amphetamin	1.8	1.1	1.9	1.5
Tabak	1.3	1.5	2.6	1.2
Cannabis	1.0	0.8	1.7	1.4
Methylphenidat	1.3	1.0	1.3	0.8
Ecstasy	1.0	0.7	1.2	1.0
LSD	0.8	0.1	0.8	1.2

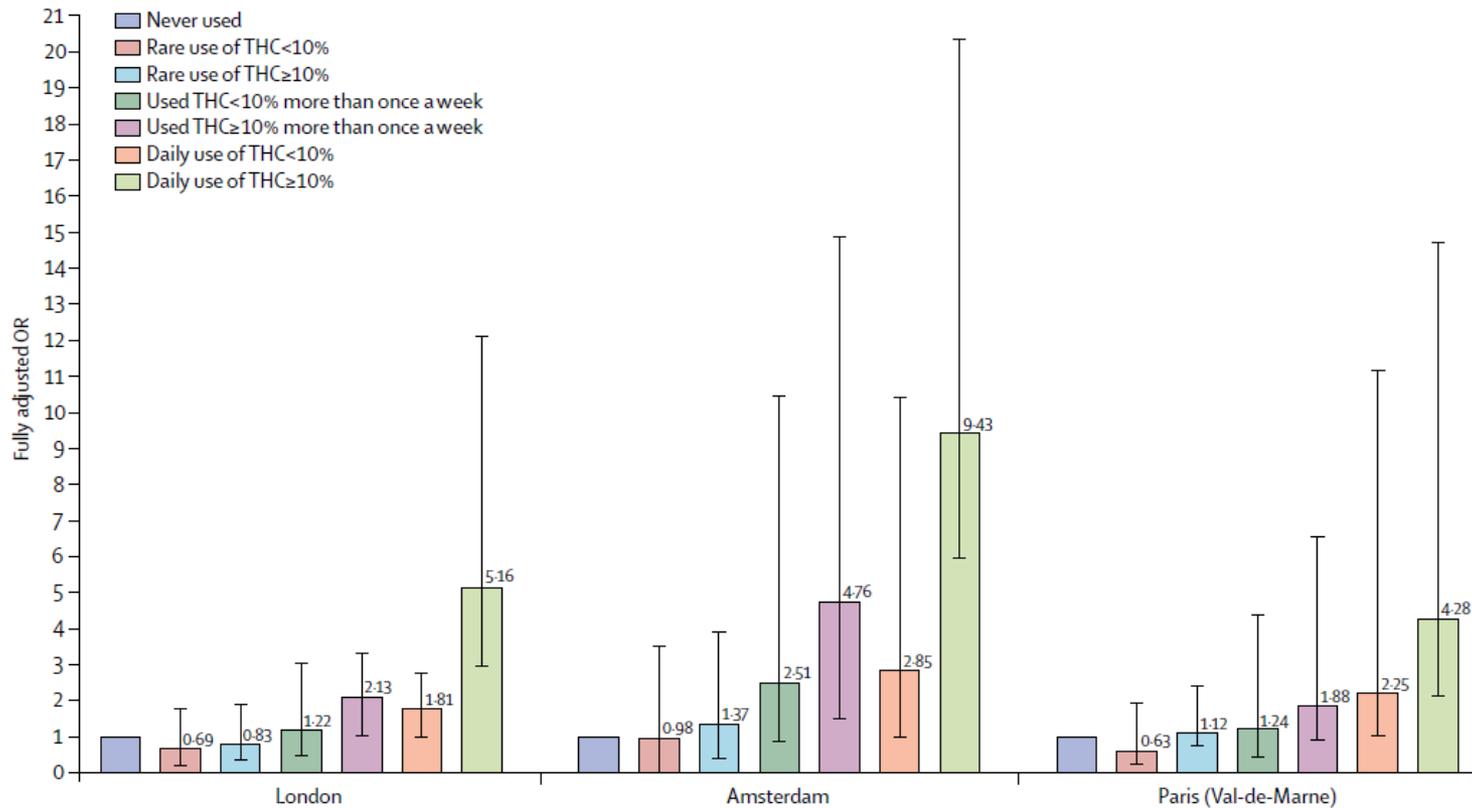
# Das Endocannabinoidsystem



# Cannabisprodukte werden zunehmend potenter und gefährlicher

Nova OG (THC Gehalt von >35%) von Manali West aus Kalifornien ist die stärkste Cannabis-Sorte. Manali West bezeichnet sich selbst als „high end boutique“ Produzent und spezialisiert sich auf ausgefallene und hochpotente Sorten.

# THC Gehalt und psychotische Störungsbilder



**CASE REPORT**

# **Withdrawal Phenomena and Dependence Syndrome After the Consumption of "Spice Gold"**

Ulrich S. Zimmermann, Patricia R. Winkelmann, Max Pihlatsch, Josef A. Nees,  
Rainer Spanagel, Katja Schulz

**Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int 2009; 106(27): 464–67**

# Zombie-Outbreak in New York City

AMB-FUBINACA

# Synthetische Cannabinoide sind hochpotente Drogen

JWH-018 hat eine 5-fach,

AMB FUBINACA hat eine 85-fach

AM-694 eine 500-fach stärkere Affinität zum CB1-Rezeptor als THC

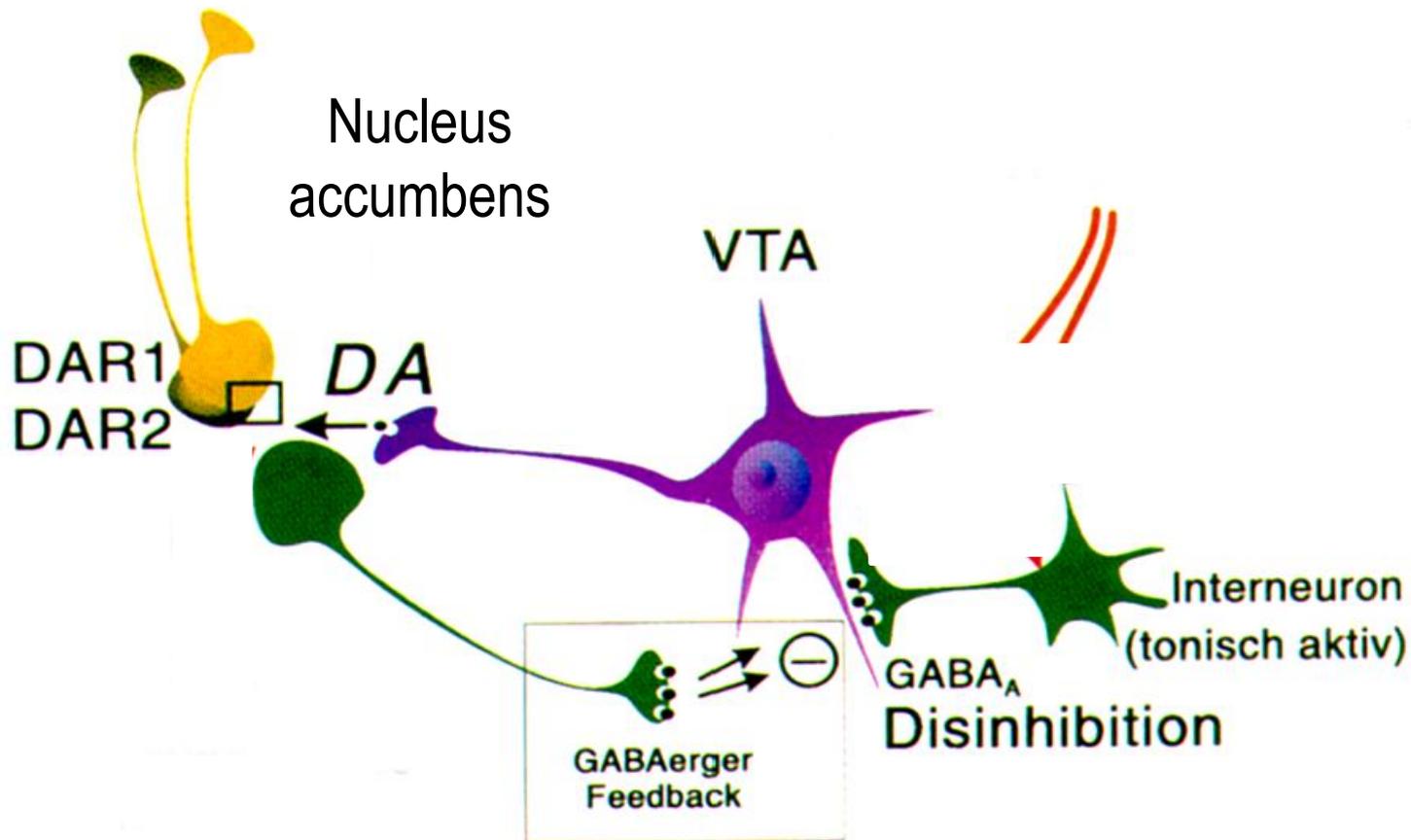
# Synthetische Cannabinoide eine neue Gefahr

Derzeit werden über 620 neue psychoaktive Substanzen von der EMCDDA mithilfe des EU-Frühwarnsystems überwacht; davon sind **169 synthetische Cannabinoide**.

Warum nehmen wir Drogen, warum trinken wir Alkohol?

“...because they are reinforcing.”

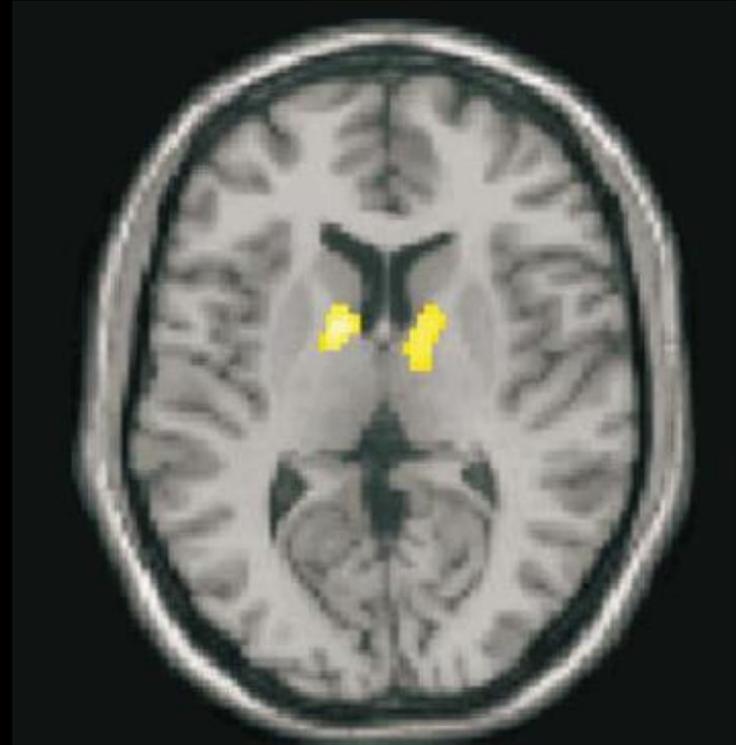
# Das dopaminerge Belohnungssystem



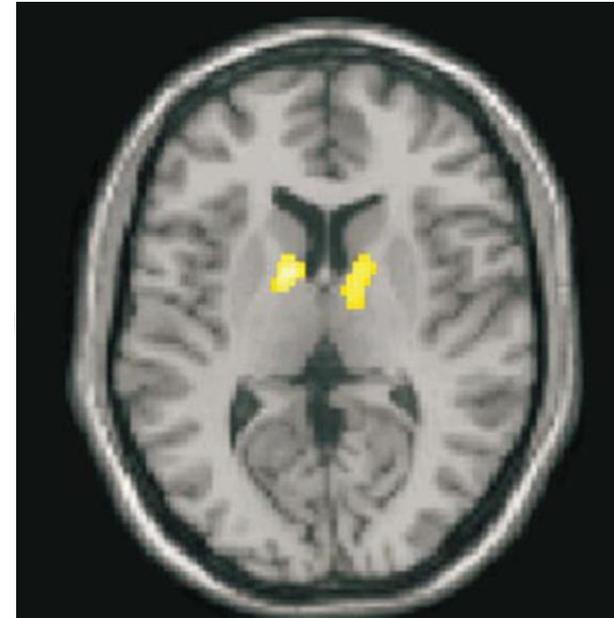
# Elektrische Stimulation des Nucleus accumbens kann Euphorie erzeugen



# Soziale Verstärker: Attraktivität



Alle Drogen führen zu einer massiven Dopaminfreisetzung



Gibt es einen evolutionären Ursprung für Alkoholkonsum?

Alkohol in reifen / vergorenen Früchten war für unsere Vorfahren eine

→ wertvolle Quelle von Nährstoffen

→ genetische Merkmale für verstärkte Aufnahme unter positiver Auswahl

# Erfindung des Brauens alkoholischer Getränke vor ca. 9000 Jahren



- Alkoholkonsum bis zur Intokikation,
- Umkehrung des selektiven evolutionären Drucks
- Jedoch war die Zeit viel zu kurz

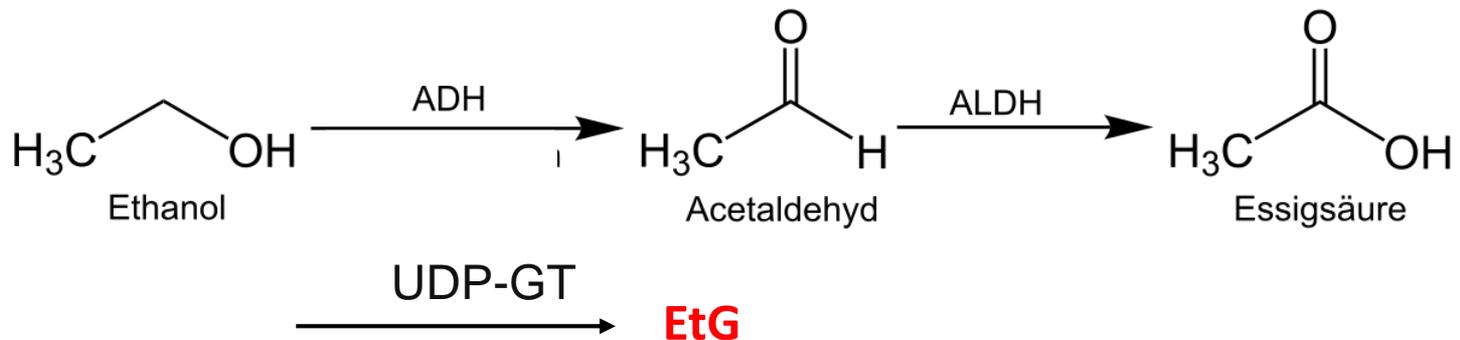
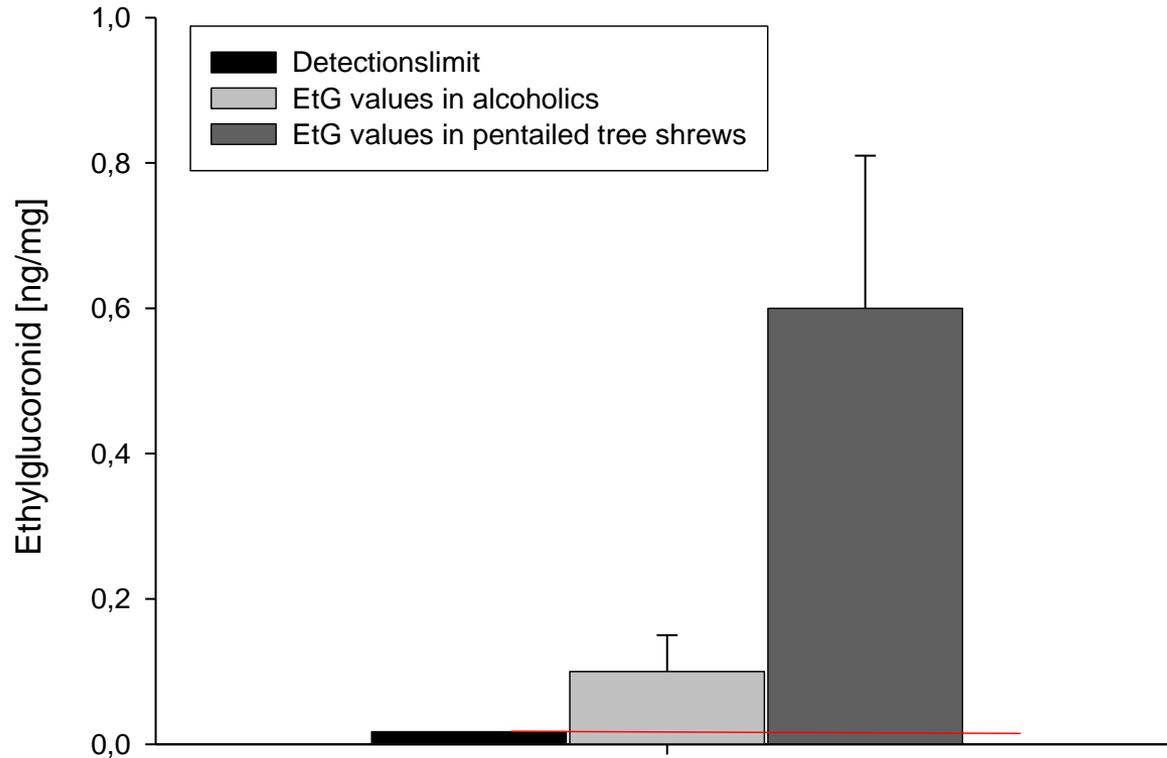
um sich an die Wirkung von alkoholischen Getränken anzupassen

... exzessiver Alkoholkonsum ist  
ein evolutionärer Hangover!

Die Entdeckung des “Missing  
Drink“:

Chronischer Alkoholkonsum  
eines Säugetiers in der freien  
Wildbahn

# Erhöhte Verstoffwechslung von Alkohol durch Glucorondisierung



## Zusammenfassung:

- Dies ist die erste Beschreibung der chronischen Einnahme einer psychotropen Substanz (Alkohol) von Säugetieren in der freien Wildbahn (*Wiens et al., PNAS 2008*)

# Definition Sucht

Drogenabhängigkeit wird als ein Syndrom definiert, bei dem der Drogenkonsum alle Lebensaktivitäten des Benutzers durchdringt.

Das Leben wird durch die Droge bestimmt und der abhängige Patient kann die soziale Kompatibilität verlieren (z. B. Verlust von Partner und Freunden, Verlust des Arbeitsplatzes, Kriminalität).

Verhaltensmerkmale dieses Syndroms sind zwanghafter Drogenkonsum, Verlangen und chronische Rückfälle, die auch nach Jahren der Abstinenz auftreten können.

Drogenabhängigkeit ist das Ergebnis kumulativer Reaktionen auf die Drogenexposition, die genetische Ausstattung eines Individuums und die Umweltstörungen im Laufe der Zeit.

**Droge x Genetik x Umwelt**

# AUDIT-C - Fragebogen

Ein Glas Alkohol entspricht etwa:

0,33 Liter Bier

0,15 Liter Wein oder Sekt

0,02 Liter Spirituosen

Punkte	0	1	2	3	4
Wie oft trinken Sie Alkohol?	Nie <input type="checkbox"/>	etwa 1 mal pro Monat <input type="checkbox"/>	2-4 mal pro Monat <input type="checkbox"/>	2-3 mal pro Woche <input type="checkbox"/>	4 mal oder häufiger pro Woche <input type="checkbox"/>
Wenn Sie an einem Tag Alkohol trinken, wie viele alkoholhaltige Getränke trinken Sie dann typischerweise?	1 oder 2 <input type="checkbox"/>	3 oder 4 <input type="checkbox"/>	5 oder 6 <input type="checkbox"/>	7 oder 8 <input type="checkbox"/>	10 oder mehr <input type="checkbox"/>
Wie oft haben Sie im letzten Jahr an einem Tag 6 oder mehr alkoholische Getränke getrunken?	Nie <input type="checkbox"/>	seltener als 1 mal pro Monat <input type="checkbox"/>	1 mal pro Monat <input type="checkbox"/>	1 mal pro Woche <input type="checkbox"/>	täglich oder fast täglich <input type="checkbox"/>

Gesamtpunktwert (Summe der erreichten Punkte pro Frage)

Männer 5 o. mehr/Frauen 4 o. mehr = riskanter Alkoholkonsum

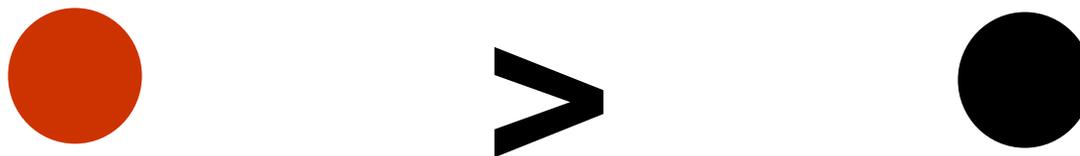
# Genetik von Suchterkrankungen

Die Vererbung von Suchtstörungen wurde gezeigt in

- Familienstudien
- Studien mit Adoptierten
- Muster von Beziehungen in eineiigen (EZ) und zweieiigen (ZZ) Zwillingen

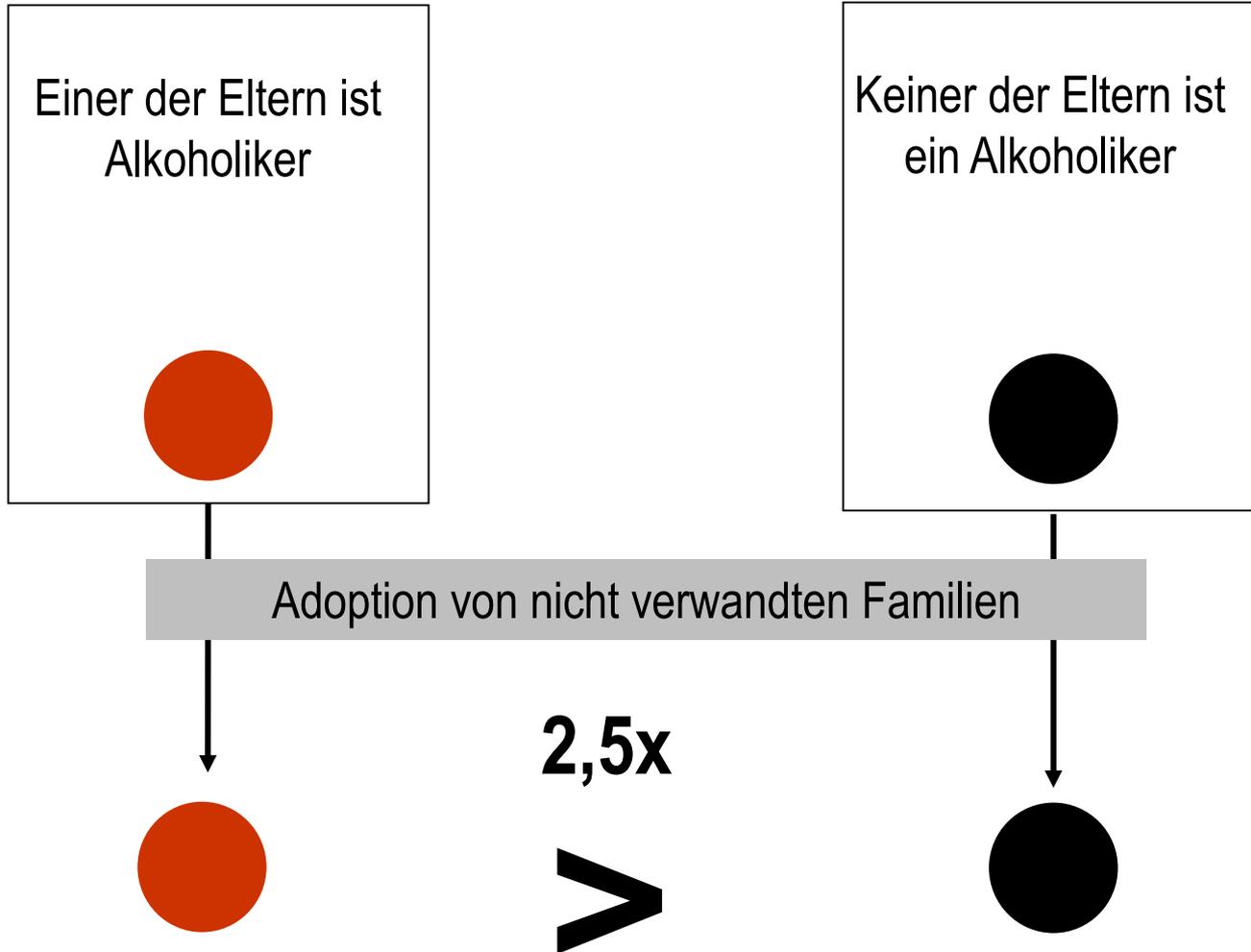
Konkordanz (Übereinstimmungsrate) in  $EZ > ZZ$

Vergleich eineiige Zwillinge ● und zweieiige Zwillinge ●

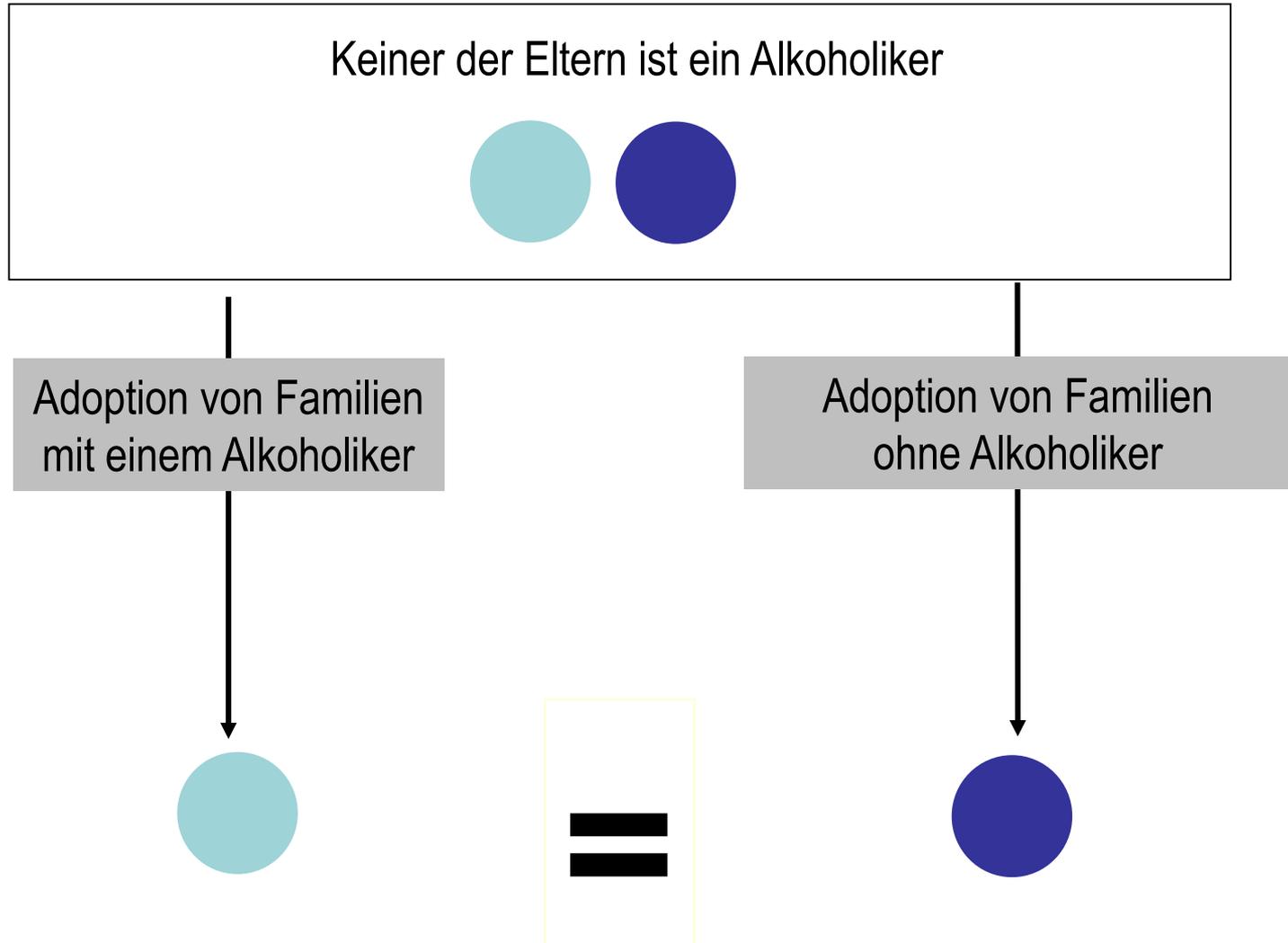


Konkordanzrate in EZ > ZZ

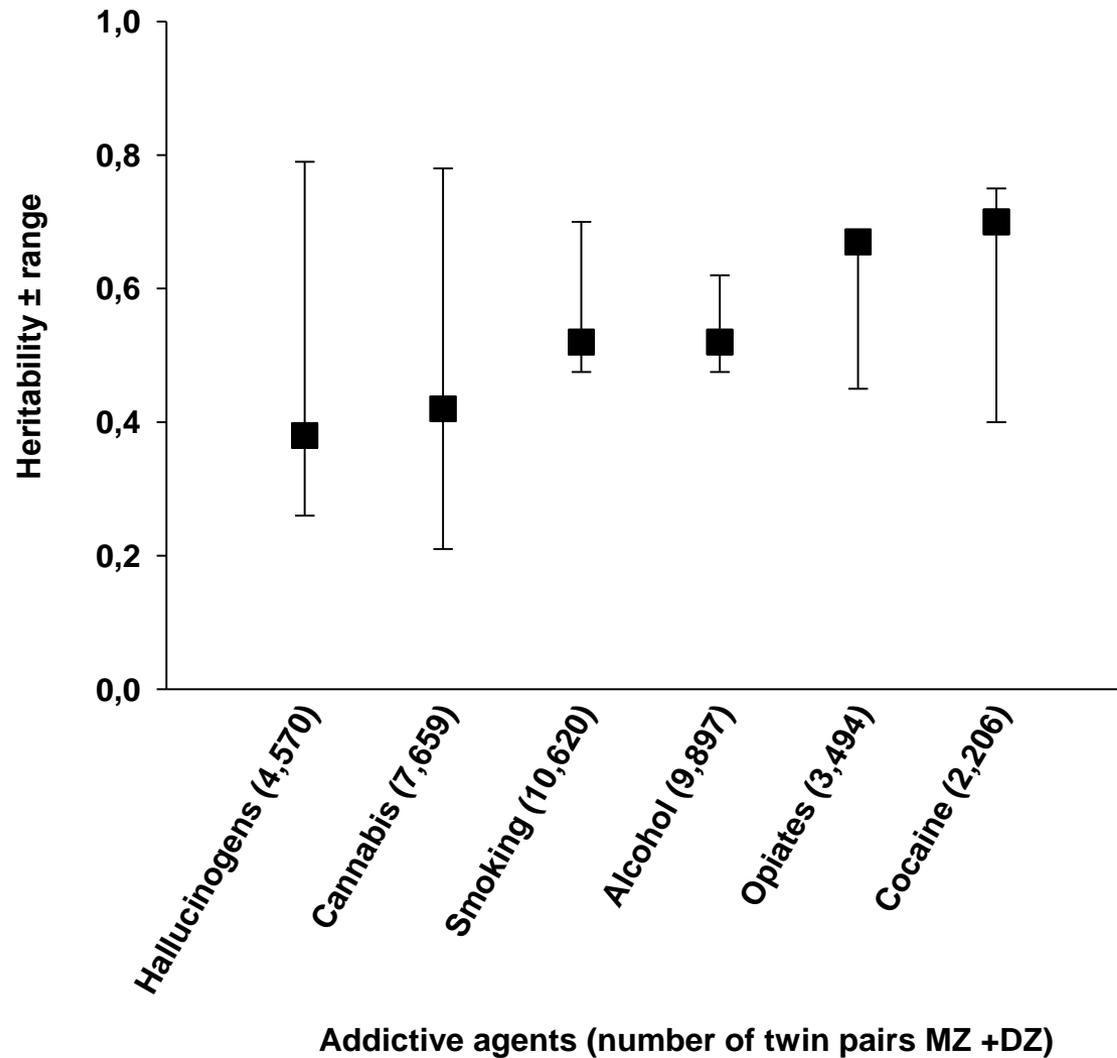
# Adoptionsstudien



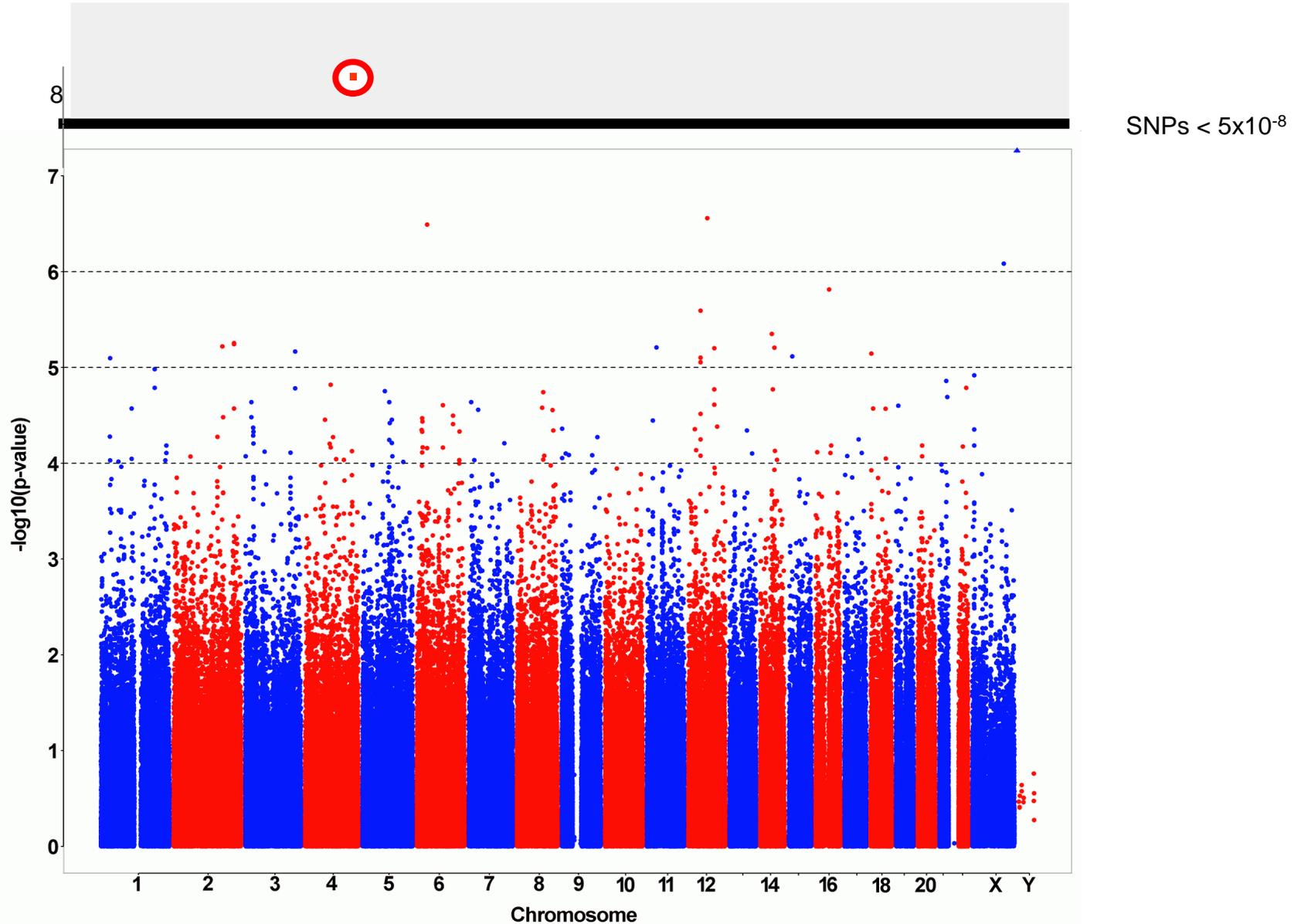
# Adoptionsstudien



# Vererblichkeit von Suchterkrankungen



# Genomweite signifikante Ergebnisse in Assoziationsstudien (GWAS)

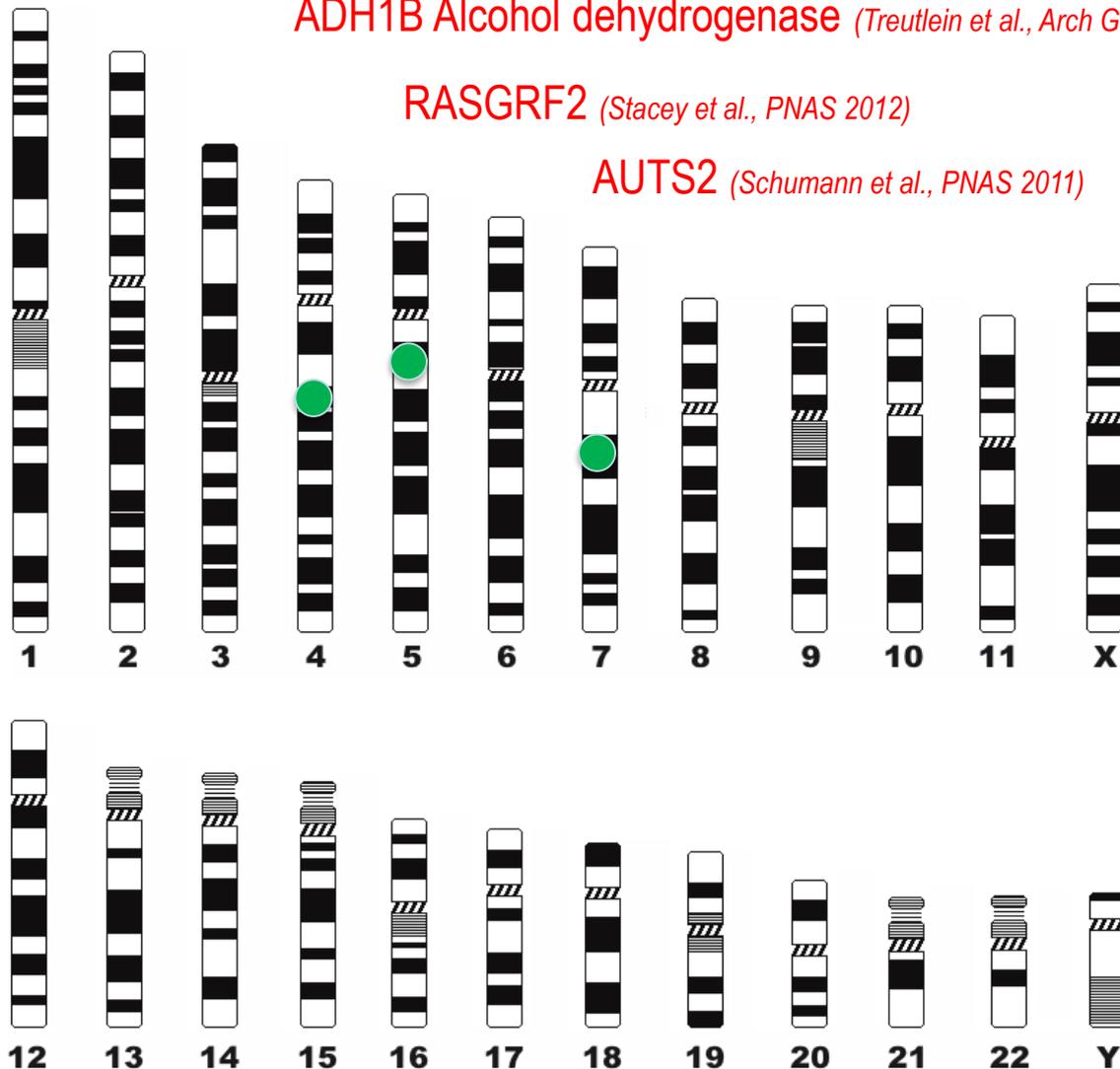


# Genomweite signifikante Ergebnisse für riskanten Alkoholkonsum und Alkoholsucht

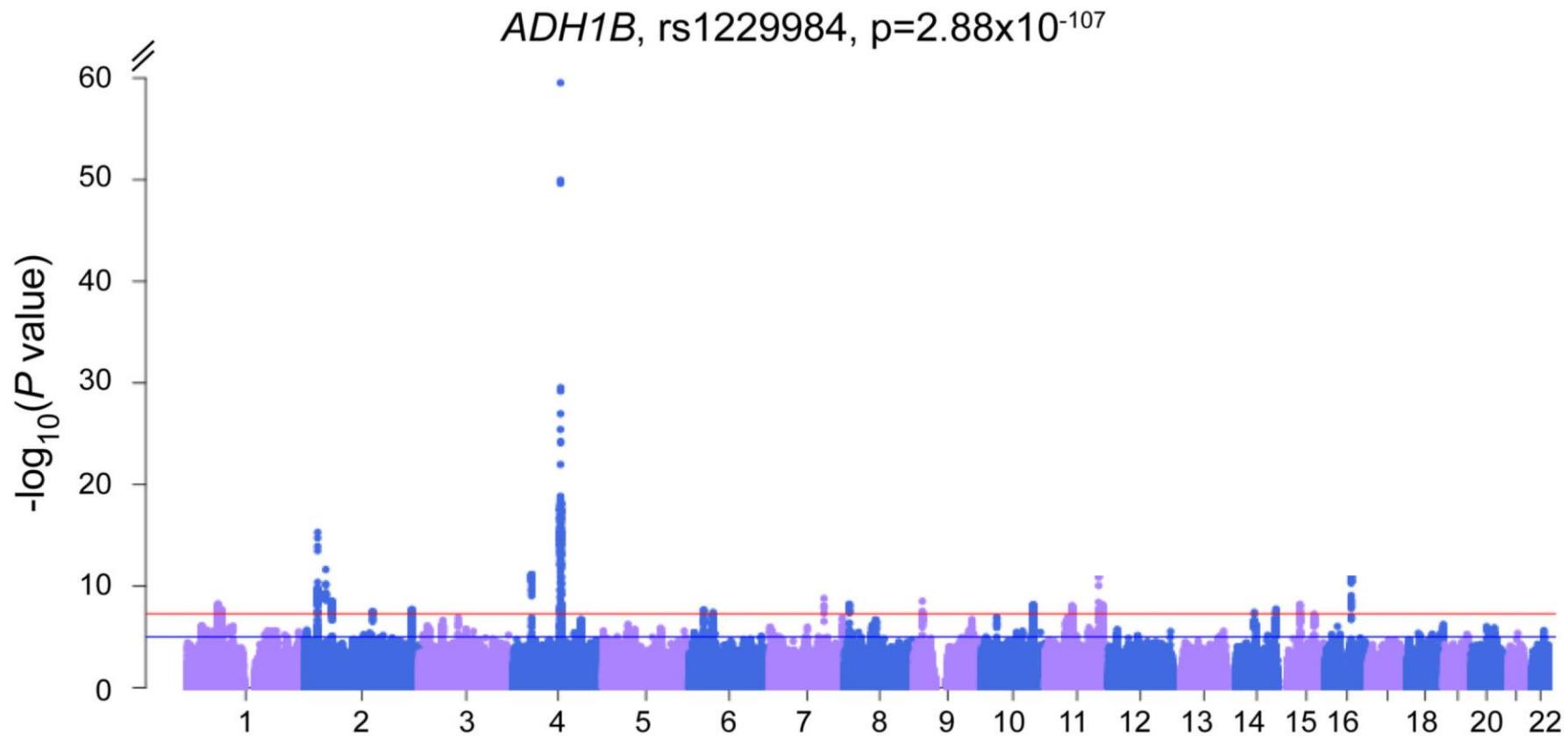
**ADH1B Alcohol dehydrogenase** (*Treutlein et al., Arch Gen Psychiatry 2009*)

**RASGRF2** (*Stacey et al., PNAS 2012*)

**AUTS2** (*Schumann et al., PNAS 2011*)



# Der größte GWAS mit 435000 Patienten bestätigt unsere Ergebnisse



Was können wir tun?

Rückfallvermeidung

# Geschichte



16tes Jhd.

# Bestrafung

*Erlass in Frankreich unter der Herrschaft von Francois I:*

“Jeder, der berauscht in der Öffentlichkeit auftritt, wird beim ersten Mal sofort bei Wasser und Brot eingesperrt...”

16tes Jhd.

... beim 2. Mal: Bestrafung durch Prügel and Peitsche...

... beim 3. Mal: öffentlich ausgepeistcht ...

... bei weiteren Rückfällen: Abschneiden eines Ohres und Verbannung”

# „Ersatztherapie“

17tes Jhd.

Von der Gin Gasse ...

**18tes Jhd.**

... zur Bier Straße

19tes Jhd.

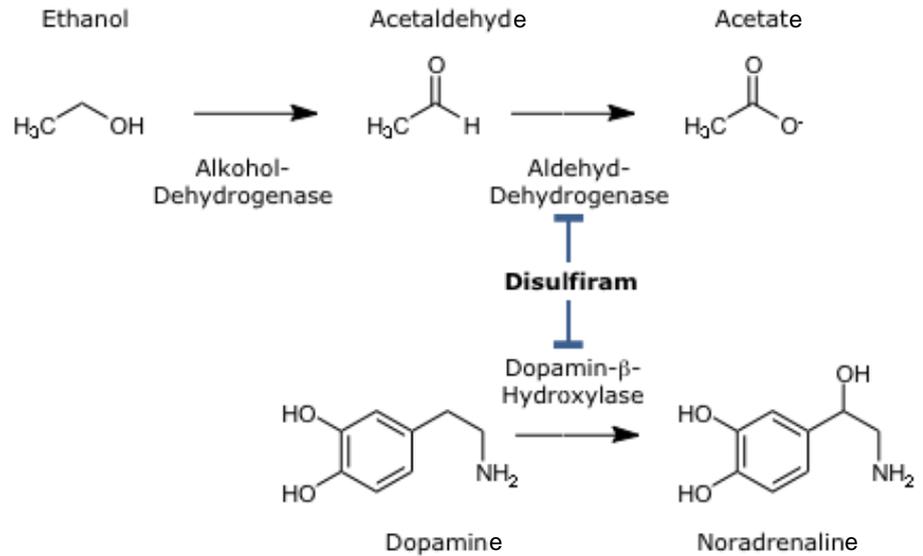
# Rückfallvermeidung als psychologisches Unterfangen

*Thomas Trotter, Essay über  
Trunkenheit (1804):*

“die Gewohnheit der  
Trunkenheit ist eine  
Erkrankung des Geistes”

# Pharmakologische Behandlungen

Acetaldehyde dehydrogenase (ALDH) Hemmer wie z.B.  
Disulfiram (Antabuse®)





**Gegenwart**

# Aktueller Stand

(Cochrane Datenbank Syst Rev 2011)

1. Disulfiram

2. Naltrexone (und Depot Rezeptur):

- Reduziert das Risiko von starkem Trinken signifikant RR 0.83

3. Acamprosat:

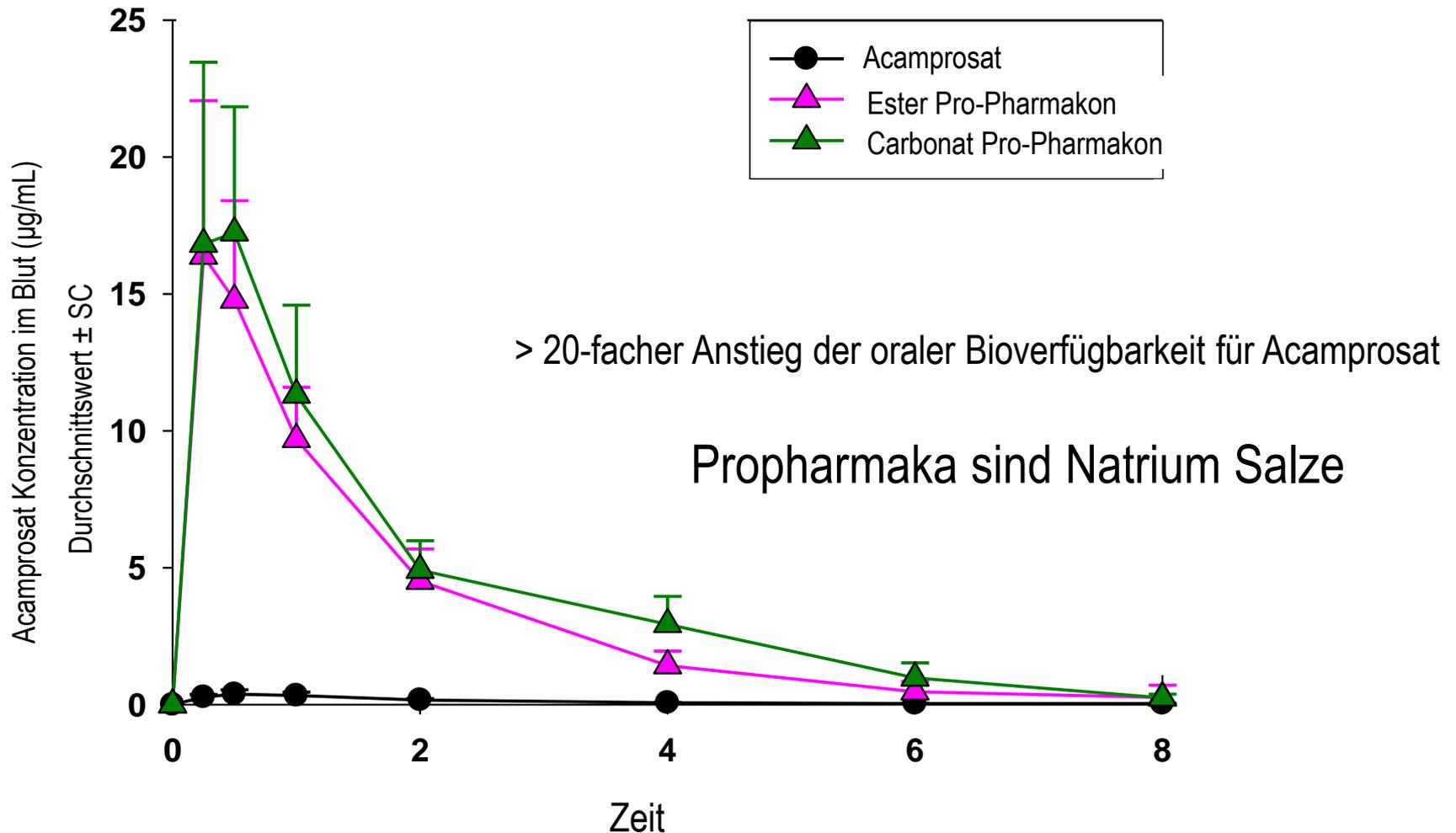
- Reduziert das Risiko jeglichen Trinken signifikant RR 0.86

4. Nalmefen



Neue Propharmaka von Acamprosat:  
Neopentylsulfonat Ester

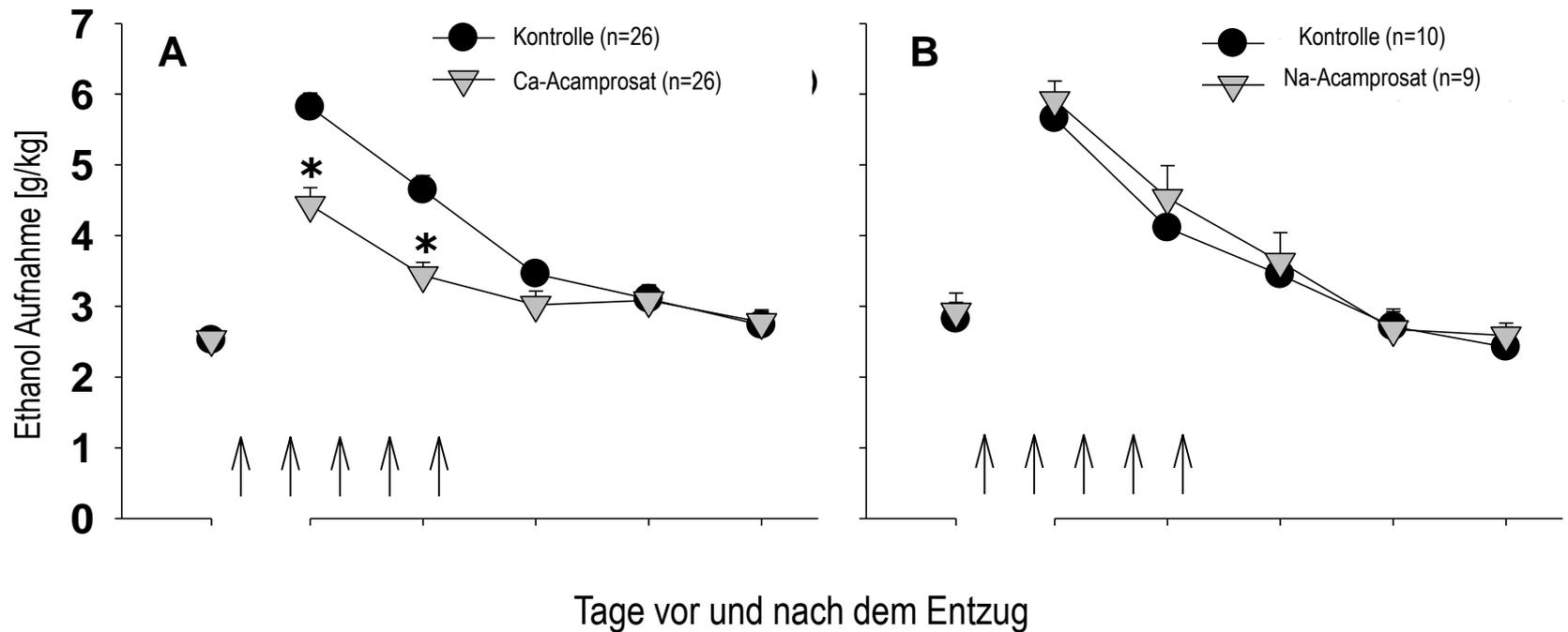
# Konzentration / Zeitkurve von Acamprosat nach oralen Dosierungen bei Ratten



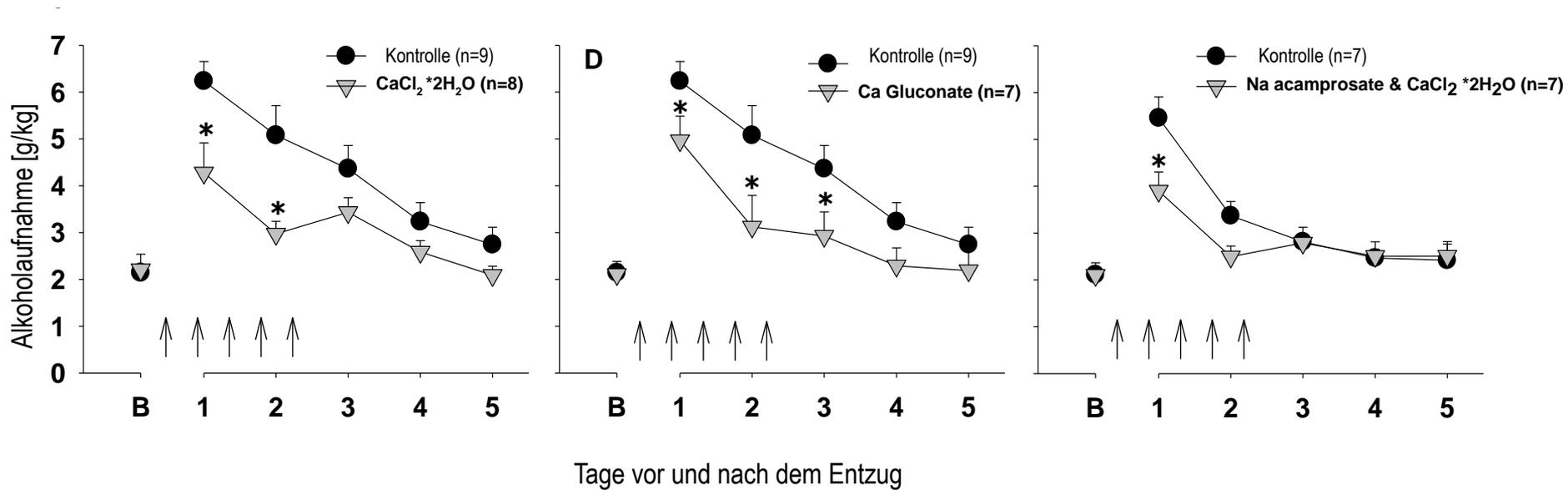
US 4,355,043 (1982) nach Durlach, *et al.*, Meram Laboratories (Fr)

“...das Calciumsalz könnte als neurotrope Substanz verwendet werden,  
das Lithiumsalz kann bei bipolaren Patienten angewendet werden,  
das Natriumsalz bei lokalen Behandlungen,  
das Zinksalz kann in der Dermatologie verwendet werden“.

# Die Wirkungen von $\text{Ca}^{2+}$ vs. $\text{Na}^{+}$ -Salz von *N*-acetylhomotaurinat auf den Rückfall



# Die Wirkungen von verschiedenen $\text{Ca}^{2+}$ Salzen auf den Rückfall



# Schlussfolgerung

1. Natrium Acamprosat hat bei 3 verschiedenen Tiermodellen keine Wirkung
2. Calciumsalze produzieren ähnliche Wirkungen wie Acamprosat in 3 verschiedenen Tiermodellen
3. Plasma Calciumlevel korrelieren mit der Zeit des ersten Getränkes und der Zeit ersten Rückfalls

► Calcium scheint der aktive Bestandteil von Acamprosat zu sein!

DIE ZEIT 31.10.2013



## Gegen das Verlangen

Nicht ein teurer Wirkstoff, sondern ein schlichtes Mineral bewahrt Alkoholiker vor dem Rückfall VON STEFANIE SCHRAMM

Es ist nicht leicht,  
vom Alkohol  
loszukommen.  
Kalzium könnte helfen

**M**an stelle sich vor, es käme heraus, dass Aspirin nicht deshalb gegen Kopfschmerz wirkt, weil es Acetylsalicylsäure enthält – sondern weil auch Maisstärke in den Tabletten steckt, als Bindemittel.

Erwas Ähnliches haben Wissenschaftler nun über Campral herausgefunden, ein Medikament, das bei trockenen Alkoholikern das Verlangen senkt und ihnen so helfen soll, nicht rückfällig zu werden. Ein Forscherteam um Rainer Spanagel vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim hat festgestellt, dass der patentierte Wirkstoff Acamprosat offenbar nutzlos ist. Für die Wirkung scheint Kalzium verantwortlich zu sein, das ebenfalls in den Tabletten enthalten ist.

»Man könnte die Patienten mit gleichem Erfolg mit einem stark kalziumhaltigen Mineralwasser behandeln«, sagt Spanagel. »Oder ihnen dreimal am Tag ein Stück Pecorino geben.« Seine Studie erscheint in der Zeitschrift *Neuropsychopharmacology*. In derselben Ausgabe kommentiert Markus Heilig,

Direktor des U. S. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, das Ergebnis: »Nicht endgültig, aber höchst provokant.«

Campral ist seit fast 20 Jahren in Deutschland zugelassen. Mehr als 450 Studien sind über das Medikament veröffentlicht worden. Sollte sich Spanagels Entdeckung bestätigen, wäre all das Makulatur. Drei Pharmaunternehmen sind betroffen: Merck und Forest Laboratories, die Campral in den USA vertreiben, sowie InnoPharma. Die Firma hat gerade ein Generikum mit Acamprosat in den USA herausgebracht. Die neuen Erkenntnisse könnten Millionenverluste bedeuten.

Interessant ist die Rolle eines weiteren amerikanischen Unternehmens: XenoPort. Fünf der zehn Forscher, die an der Studie mitgearbeitet haben, sind bei dieser Firma angestellt, Spanagel hat sie beraten. »Eigentlich wollten wir die Wirkung von Acamprosat verbessern«, sagt der Psychopharmakologe. Die ist nicht durchschlagend: Campral senkt das Rückfallrisiko um 14 Prozent. »In der Patentschrift stand, dass es wichtig ist, mit

welchem Salz Acamprosat verabreicht wird«, sagt Spanagel. Die Wissenschaftler testeten das an alkoholsüchtigen Ratten. Haben die Tiere nach Abstinenz wieder Zugang zu Alkohol, trinken sie mehr als gewöhnlich, ähnlich wie Alkoholiker bei einem Rückfall. Als die Forscher ihnen Acamprosat als Natriumsalz gaben, schluckten die Tiere übermäßig. Als Kalziumsalz dagegen normalisierte das Mittel ihr Trinkverhalten. Also verabreichte man den Ratten Kalzium über einen anderen Trägerstoff. Auch das funktionierte.

Wie Campral genau wirkt, hatte man zuvor auch in Hunderten Studien und Jahrzehnten der Anwendung nicht herausgefunden. Verschiedene Untersuchungen deuteten darauf hin, dass Acamprosat das Glutamat-System beeinflusst. Bei Alkoholikern ist die Menge dieses Botenstoffes erhöht, was zu einer Übererregung von Nervenzellen im Gehirn führt. Dem schien Acamprosat entgegenzuwirken. Doch eine molekulare Andockstelle für den Wirkstoff wurde nie gefunden – weil es sie nicht gibt?

Auch Blutproben von Patienten, die Acamprosat bekommen hatten, deuten darauf hin. Der Behandlungserfolg war bei denjenigen am größten, die die höchsten Kalziumwerte aufwiesen. So schließen die Forscher, dass es das Kalzium ist, welches das Verlangen nach Alkohol senkt. Wie genau, darüber können sie nur spekulieren.

Der US-Forscher Markus Heilig hält die Befunde für stichhaltig: »Das ist eine sehr solide Studie von einer der führenden Gruppen auf dem Gebiet.« Als Spanagel seine Ergebnisse zum ersten Mal vorgestellt habe, sagt Heilig, »bin ich vom Stuhl gefallen. Wenn ein anderer das behauptet hätte, hätte ich gesagt: Das ist verrückt, vergiss es.« Für den Beweis brauche es jedoch groß angelegte klinische Studien.

Hilfreicher aber wäre es, die Wirkung von Kalzium zu untersuchen. »Das könnte man schnell einsetzen«, meint Spanagel. Für die von ihm beratene Firma XenoPort sei die Acamprosat-Forschung eine Pleite gewesen, sagt er. Statt mit einem besseren Mittel steht sie momentan mit gar keinem da.