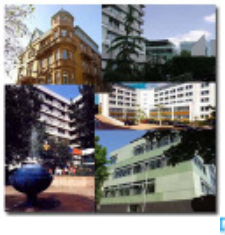
# Neurobiologie und Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit

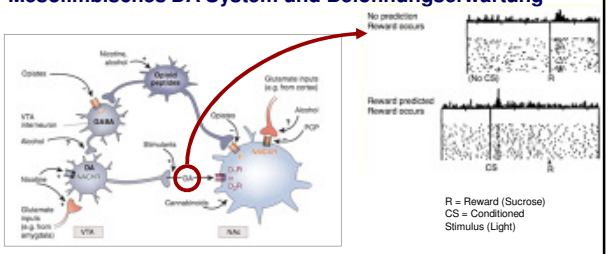
DGPPN
Berlin 2011

**Prof. Dr. med. Falk Kiefer**

Universität Heidelberg
Klinik für Abhängiges Verhalten
und Suchtmedizin
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI),
Mannheim




## Mesolimbisches DA System und Belohnungserwartung



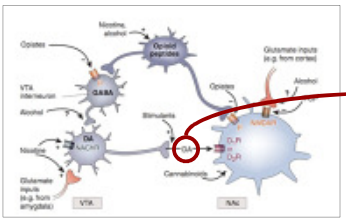

R = Reward (Sucrose)
CS = Conditioned Stimulus (Light)

*"Dopamine transforms the brain's representation of conditioned stimuli from a neutral representation into an attractive and wanted incentive that grabs attention"*

Berridge & Robinson (1998)

Schultz et al., Science 1997
Hyman, 2006

## Mesolimbisches DA System und Belohnungserwartung



**Perzeption sucht-assoziierter Reize**

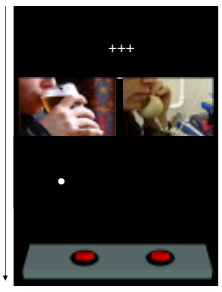
**Anstieg der dopamin-ergen Aktivität**

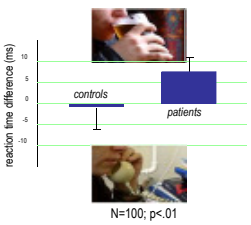
**erwartete Belohnung, Verschiebung der Aufmerksamkeit**

**Substanz-konsum, Rückfall**

Franken, 2007
Hyman, 2006

## Messung der selektiven Aufmerksamkeit (attentional bias) mit dem *dot-probe task*

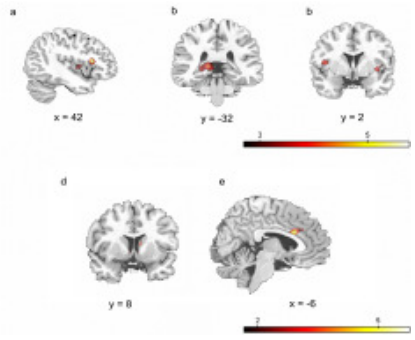



N=100; p<.01

*Löber, ..., Kiefer (2008) Addiction Biology*

## Association between attentional bias and cue-induced fMRI brain activation




(a) right inferior frontal gyrus, right insula,
(b) left hippocampus, left pulvinar thalamus,
(c) bilateral insula [p<0.005 uncorrected; cluster size >= 10 voxels];
(d) right dorsal and left ventral striatum,
(e) anterior cingulate gyrus [ROI analyses, p<0.05 FWE SVC; cluster size >= 10 voxels] (N=30)

Vollstädt-Klein, … , Kiefer 2011, Addiction Biology

## Extinktion: Expositionstraining

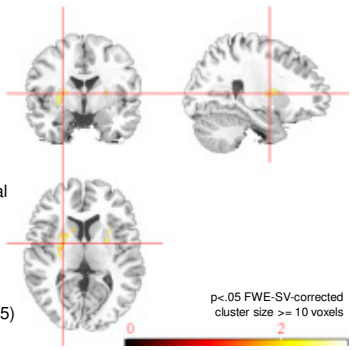
*„Cue exposure therapy is efficacious in the treatment of alcoholism“*

| Study | Effect size |
|---|---|
| Drummond und Glautier (1994) | 0,17-0,3 |
| Monti et al. (1993) | 0,7354 |
| Rohsenow et al. (2001) | 0,5420 |
| Sitharthan, Sitharthan & Hough (1997) | 0,6070 |

Conklin & Tiffany, 2002

## Extinktion: Expositionstraining

SFB 636

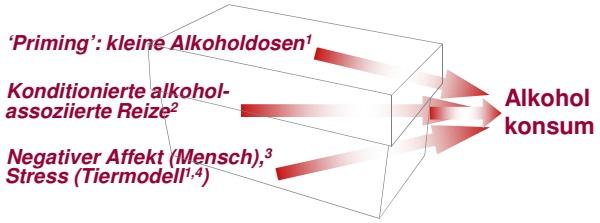


larger decrease of striatal cue-induced activation (alc. vs. neutral) after three weeks of cue-exposure treatment (N=15) compared to standard treatment (N=15)

p<.05 FWE-SV-corrected
cluster size >= 10 voxels

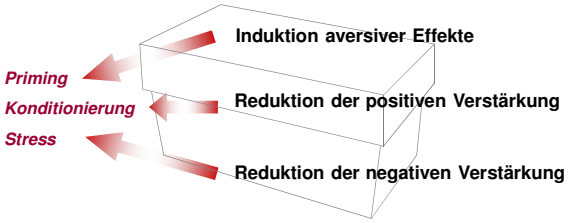
Vollstädt-Klein, … , Kiefer (2011) Biological Psychiatry

## Individuelle Risikokonstellation und Intervention

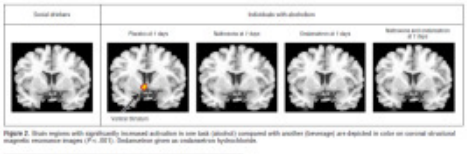


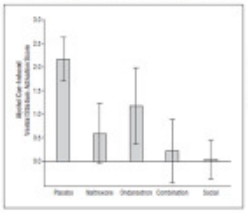

1. Le AD, Quan B, Juzytch *et al. Psychopharmacology (Berl)* 1998; **135:** 169–174.
2. Katner SN, Weiss F. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; **23:** 1751–1760.
3. Brownell KD, Marlatt GA, Lichtenstein E, Wilson GT. *Am Psychol* 1986; **41:** 765–782.
4. Vengeliene V, Siegmund, Singer MV *et al. Alcohol Clin Exp Res* 2003; **27:** 1048–1054.

## Individuelle Risikokonstellation und Intervention




## Pharmakologische Entkopplung von Alkoholeinnahme und Dopaminfreisetzung

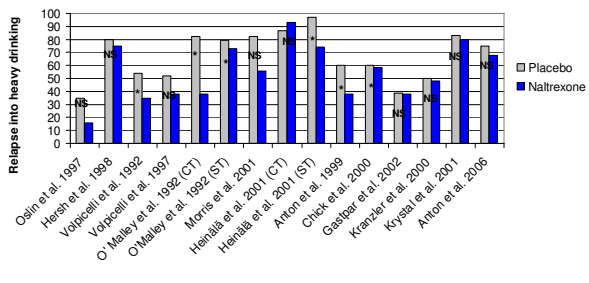




Non-treatment-seeking alcoholics, 7 days intake of
- 50 mg of naltrexone (anticraving drug), n=23
- 0.50 mg of ondansetron ($5HT_3$ antagonist), n=23
- combination of those 2 medications, n=20
- Placebo, n=24

Myrick et al. *Arch Gen Psychiat* (2008)

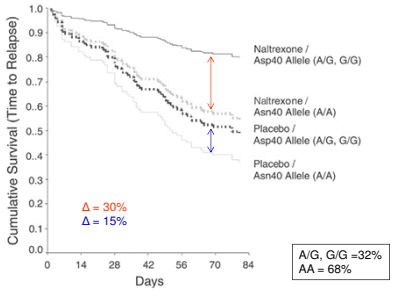
## Studienlage Naltrexon




*Hermann, Mann (2010)*

## Naltrexon: Summe aus 3 Studien
**(Zeit bis zum Rückfall)**

*Oslin et al., 2003. Neuropsychopharmacology 28:1546-1552*




## Naltrexon

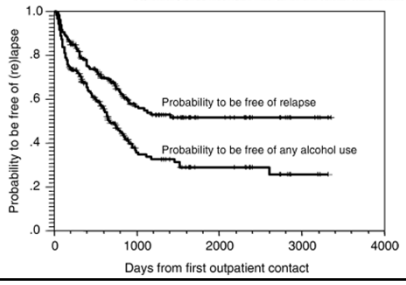
### Gegenanzeigen:
- Schwere Leberschäden, akute Hepatitis
- Behandlung mit Opioidanalgetika, positiver Opioid-Nachweis im Urin, opioid-abhängigen Patienten ohne erfolgreichen Entzug oder Patienten, die Opiat-Agonisten erhalten (z.B. Methadon)

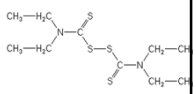
### Nebenwirkungen:
- Schlafstörungen, Nervosität, Antriebsschwäche, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und -krämpfe, Erbrechen, Übelkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, gesteigerte Energie, Niedergeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Durchfall, Verstopfung, Durstgefühl, Potenzstörungen.

## Priming

**Follow-up of 180 Alcoholic Patients for up to 7 Years After Outpatient Treatment: Impact of Alcohol Deterrents on Outcome**

Henning Krampe, Sabina Stawicki, Thilo Wagner, Claudia Bartels, Carlotta Aust, Eckart Rüther, Wolfgang Poser, and Hannelore Ehrenreich



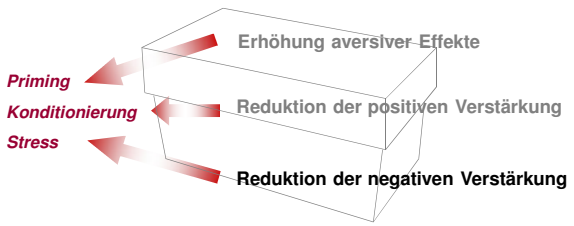



## Disulfiram

**Gegenanzeigen:**
- Koronare Herzkrankheiten
- Schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, klin. manifeste Kardiomyopathien, zerebrale Durchblutungsstörungen, fortgeschrittene Arteriosklerose, Ösophagusvarizen, Hyperthyreose

**Nebenwirkungen:**
- Müdigkeit, Augenerkrankungen, unangenehmer Körper- und Mundgeruch, diffuse Oberbauchbeschwerden, Erkrankungen des Immunsystems, Schweregefühl im Kopf, Blutdruckabfall

## Individuelle Risikokonstellation und Intervention

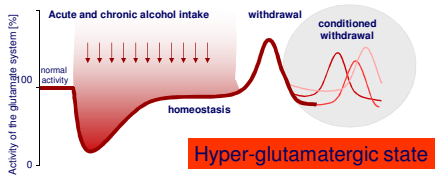



## Coping und Reduktion der negativen Verstärkung

- Im Rahmen der Entwicklung der Abhängigkeit wird Alkohol zu Abwehr/Bewältigung intrapsychischer und interpersoneller Konflikte eingesetzt
- Chronischer Alkoholkonsum initiiert neuroadaptive Veränderungen, die direkt mit Störungen der Affektregulation in Verbindung gebracht werden können

## Alkoholinduzierte neuroadaptive Veränderungen

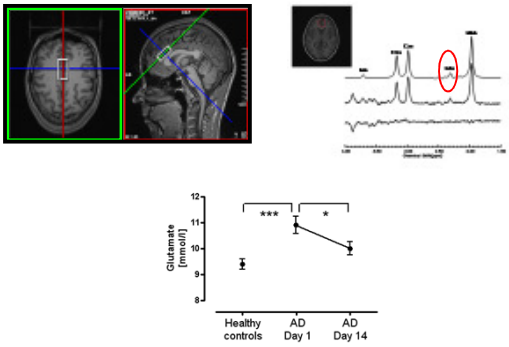
**Glutamat assoziierte Hyperexzitabilität während Alkoholentzug und Reizexposition**




*"Acamprosate normalises progressive recruitment of elevated extracellular glutamate that occurs with repeated cycles of intoxication and withdrawal"*

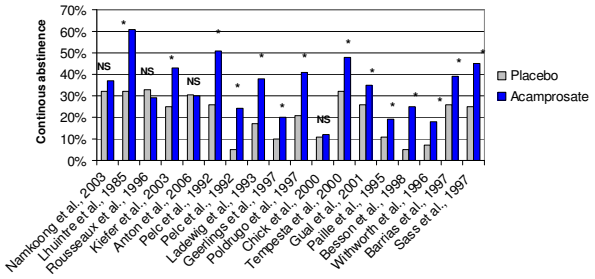
Spanagel and Kiefer, Trends Pharmacol Sci 2008

## Glutamat Spektroskopie (MRS) mit 3T im humanen Hirn




*Hermann et al., (Biol Psychiatry 2011)*

## Studienlage Acamprosat




*Kiefer & Mann 2005*

ORIGINAL ARTICLE

### Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor *GATA4* in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate

F Kiefer[1,13], SH Witt[2,13], J Frank[2], A Richter[1], J Treutlein[2], T Lemenager[1], MM Nöthen[3,4], S Cichon[3,4], A Batra[5], M Bemer[6], N Wodarz[7], US Zimmermann[1,8], R Spanagel[9], K Wiedemann[10], MN Smolka[11], A Heinz[12], M Rietschel[2,13] and K Mann[1,13]

In alcoholism, both relapse to alcohol drinking and treatment response are suggested to be genetically modulated. This study set out to determine whether the top 15 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of a recent genome-wide association (GWA) and follow-up study of alcohol dependence are associated with relapse behavior and pharmacological treatment response in 374 alcohol-dependent subjects who underwent a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with acamprosate, naltrexone or placebo. The single nucleotide polymorphism, rs13273672, an intronic SNP in the gene for GATA-binding protein 4 (*GATA4*), was associated with relapse within the 90-day medical treatment period ($P<0.01$). Subsequent

*Kiefer et al. 2011, The Pharmacogenomics Journal*

## Acamprosat

### Gegenanzeigen:

- Niereninsuffizienz
- Schwere Leberinsuffizienz

### Nebenwirkungen:

- Verminderte Libdio, Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, makulopapulöser Hautausschlag, Frigidität, Impotenz

## Alkoholinduzierte neuroadaptive Veränderungen

**Antiglutamaterge/GABAerge Substanzen**

- **Acamprosate:** how, where, and for whom does it work? (Kiefer&Mann *Curr Pharm Des* 2010)
- **Topiramate** for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial (Johnson et al., *JAMA* **2007**);
- The effects of **lamotrigine** on alcohol seeking and relapse (Vengeliene et al.,*Neuropharmacology* **2007**)
- A pilot study of **oxcarbazepine** versus acamprosate in alcohol-dependent patients (Croissant *ACER* **2006**)
- Effectiveness and safety of **baclofen** ($GABA_B$ Agonist) for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study (Addolorato et al. *Lancet* **2007**)

## Baclofen

**Gegenanzeigen:**

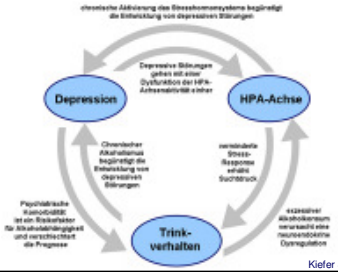
- Spastizität bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Parkinson, traumainduzierte zerebrale Erkrankung

**Nebenwirkungen:**

- Abnehmende Herzleistung, Ermüdung, Sehstörung, Übelkeit, Muskelschwäche, Albträume

## Alkoholinduzierte neuroadaptive Veränderungen

- Corticotropin-Releasing Factor (CRF), insbesondere der $CRF_1$ Rezeptor, Schlüsselelement neuroadaptiver Veränderungen:
  "major target for the treatment of relapse behaviour, especially under stressrelated conditions" (Heilig & Koob, *TINS* 2007)
- CRF Antagonisten reduzierten selektiv stress-induziertes, nicht aber reizinduziertes Trinkverhalten im Tiermodell (Liu & Weiss, *J Neurosci* 2002)




Kiefer & Wiedemann, Addiction Biol 2004

## Zusammenfassung

- DSM-5: Addiction and Related Disorders: Dimensionalität
- Kernsymptome der Sucht: pathologische Präferenzbildung und Kontrollverlust
- Medikamentöse Behandlung Ziel auf differenzierbare Rückfallmechanismen, die gleichzeitig auch als Zielsyndrome dienen: "Priming", konditionierte Stimuli und Stressoren/negativer Affekt
- Ableitbare und aktuell verfügbare Interventionen:
  -Aversivtherapie
  -Opiatantagonisten (Ondansetron, Vareniclin: *off label*)
  -Acamprosat (Antikonvulsiva+Baclofen: *off label*)
- Identifikation individueller Profile von Therapierespondern lässt eine Effizienzsteigerung der Behandlung erhoffen
- Aufbau alternativer Verstärker und gestufte Adaptation der Therapieziele (risk reduction)