



25th ECNP Congress, 13-17 October 2012, Vienna, Austria

Neue Ansätze in der Therapie der Alkoholabhängigkeit

Professor Philip Gorwood

CMME, Hôpital Sainte-Anne (Paris Descartes University);
INSERM U894 Centre de Psychiatrie et de Neurosciences (CPN), Frankreich

“Sucht ist eine Erkrankung des Gehirns” war vor fünfzehn Jahren der Titel eines Leitartikels in der angesehenen Zeitschrift „Science”. Der Argumentation des Autors zufolge könne die Anerkennung der Sucht als Erkrankung des Gehirns Auswirkungen auf gesundheits- und gesellschaftspolitische Strategien haben und dazu beitragen, die durch Drogenmissbrauch und Sucht verursachten Gesundheits- und sozialen Kosten zu senken (*Leshner, 1997*). Diese neurobiologische Sichtweise auf das komplexe Suchtkonzept ist insofern revolutionär, als soziale und psychologische Aspekte lange Zeit als wichtigste, wenn nicht die einzigen Ursachen für die Entwicklung von Suchterkrankungen betrachtet wurden.

Einige Jahre später gelang es Ärzten, ausgehend von diesem wissenschaftlichen Konzept wesentliche Fortschritte im Hinblick auf das Verständnis, die Behandlung und den Behandlungserfolg bei Alkoholabhängigkeit zu erzielen – einer der häufigsten Suchtformen, die in der EU eine der Hauptursachen vermeidbarer Todesfälle darstellt und als ernsthaftes Gesundheitsproblem gilt (*Kogoj et al., 2011*). Auf der Grundlage dieses Konzepts wurden folgende viel versprechende Therapieansätze entwickelt:

1. die Einführung der *motorischen Rehabilitation* (an Stelle der üblichen kognitiven Kontrolle zur Einschränkung impulsiver Entscheidungen);
2. der Einsatz *positiver Umfeldbedingungen* (*Environmental Enrichment*) zur Verringerung des intensiven und dringenden Verlangens nach Alkohol (Anti-Craving);
3. die Entscheidung, mit der *Therapie zu beginnen*, um die Krankheitseinsicht des Patienten gestützt durch Anti-Craving-Medikamente zu verbessern, und nicht auf eine bessere Krankheitseinsicht als Voraussetzung für den Behandlungsbeginn zu warten;
4. in Fällen von schwerem Alkoholismus mittels tiefer Hirnstimulation (*Deep Brain Stimulation; DBS*) *direkt auf das Gehirn einzuwirken*.

Motorische Rehabilitation

Ein häufig eingesetzter klinischer Parameter zur Bestimmung der inhibitorischen Kontrolle und Impulsivität ist die **Stop-Signal Reaction Time (SSRT)**, d.h. die Zeit, die erforderlich ist, um eine bereits im Gang befindliche Reaktion zu beenden. Als impulsiv eingestufte Personen reagieren langsamer auf ein Stop-Signal. So weisen z.B. Kokainabhängige im Vergleich zu nicht-drogenabhängigen Personen eine signifikant verringerte Fähigkeit auf, ihre Verhaltensantwort zu unterdrücken (*Fillmore & Rush, 2002*). Aktive Hemmung ist ein Zeichen für das richtige Funktionieren der kortikalen Netzwerke in der orbitofrontalen Gehirnregion, und eine verringerte Funktion dieser neuronalen Netzwerke ist mit einem erhöhten Risiko für beginnenden Drogenkonsum im frühen Jugendalter assoziiert (*Whelan et al., 2012*). In einer vor kurzem veröffentlichten Studie wurden anhand der SSRT sowohl bei Kokainabhängigen als auch bei deren nicht-drogenabhängigen Geschwistern Anomalien in für die Verhaltenskontrolle zuständigen Gehirnsystemen festgestellt (*Ersche et al., 2012*). Diese Ergebnisse untermauern die Vorstellung, dass einer Stimulanzien-Abhängigkeit (Sucht

nach stimulierenden Drogen wie z.B. Kokain) ein bestimmter neurobiologischer Phänotyp zugrundeliegt, und weisen darauf hin, dass Anomalien in den für Selbstkontrolle und Hemmung zuständigen Hirnregionen bereits vor Beginn des Drogenkonsums bestehen und das Risiko eines Suchtverhaltens erhöhen können. Eine beeinträchtigte Impulskontrolle spielt auch bei der Entwicklung von gewohnheitsmäßigem Alkoholkonsum und letztlich von Alkoholabhängigkeit eine Rolle; zudem liegen Daten über eine Veränderung der neuronalen Verarbeitung im Rahmen der Impulskontrolle bei Alkoholabhängigkeit vor (*Li et al., 2009; Lawrence et al., 2009*).

Demgemäß dürfte ein Rehabilitationsprogramm, das auf eine Verstärkung der motorischen Hemmung abzielt, dazu geeignet sein, auf neue Weise gegen die bei Alkoholkrankheit auftretende Reaktion auf Schlüsselreize (*Cue Reactivity*) wie etwa angebotene alkoholische Getränke in Gesellschaft, der Kauf oder auch nur der Anblick von Flaschen usw. anzukämpfen. Dieses Programm müsste alternative Vorschläge anbieten, z.B. die Aufforderung, nicht „ja“ sondern „nein“ anzuklicken, wenn auf dem Bildschirm ein bestimmtes Signal erscheint, gefolgt von einer zweiten Aufforderung, die erwartete und bereits in die Wege geleitete Tätigkeit zu beenden. Übungen dieser Art am Computer, zunächst mit neutralen Signalen und anschließend mit Alkohol-bezogenen Signalen, würden (oder sollten) auf kognitivem Weg die Fähigkeit zur Reduktion motorischer Reaktionen verstärken.

Positive Umfeldbedingungen (*Environmental Enrichment*)

Umwelteinflüsse können in erstaunlicher Weise die verhaltensbezogenen und neurochemischen Wirkungen von Drogen verstärken. Umgekehrt können aber auch positive Bedingungen wie *Environmental Enrichment* die Belohnungseffekte von Drogen reduzieren und so einen Schutz im Hinblick auf die Entwicklung einer Drogensucht entfalten.

Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass der Einsatz positiver Umfeldbedingungen auch ein bereits verfestigtes suchtbefogtes Verhalten eliminieren kann, was nahelegt, dass positive Umfeldreize zur Förderung der Abstinenz und Verhinderung von Rückfällen eine wesentliche Rolle spielen können (*Solinas et al., 2008*).

So ahmt etwa das Studienprotokoll „*Positive Umfeldbedingungen bei Alkoholentzug*“ im Rahmen eines Alkoholentgiftungsprogrammes jene Stimulation nach, die bei Nagetieren erfolgreich zur Elimination eines Kokain-bezogenen Suchtverhaltens eingesetzt wurde. Angesichts der Schwierigkeit genau festzustellen, welche Form der Stimulation die Wirksamkeit des *Environmental Enrichment* bei Nagetieren erklären könnte, wurde ein bestimmtes Modell getestet, das den Vorteil bot, viele Aspekte des ursprünglichen Experiments zu vereinen: Dieses Modell war „**Tägliches Radfahren in der Gruppe auf einer dreidimensionalen virtuellen Radtour**“ (siehe auch Abbildung 1).

Die Aspekte des anregenden Umfelds im ursprünglichen Tierexperiment können wie folgt charakterisiert werden:

1. Stimulierung sozialer Interaktionen (u.a. mehrere Tiere in jedem Käfig);
2. höhere motorische Aktivität (ein speziell entwickeltes Rad bietet beim Laufen mehr Abwechslung); und
3. stärkere kognitive Anreize (mit in regelmäßigen Abständen auftauchenden neuen Gegenständen, die entdeckt werden sollen).

Abbildung 1
Positive Umfeldbedingungen (Environmental Enrichment) zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit: Patienten in einer Gruppe von Radfahrern auf einem virtuellen dreidimensionalen Radweg im Rahmen des Alkoholentzugs



Für das Forschungsprojekt wurden vier Fahrräder und vier Computer mit entsprechender Software angekauft, die das Radfahren auf verschiedenen virtuellen Strecken (z.B. eine Mallorca-Rundfahrt) mit präziser Überwachung aller körperlichen Parameter ermöglichen sollten. Eine auf das Hinterrad wirkende Bremsvorrichtung simulierte die auf dem Bildschirm sichtbare Steigung (roter Pfeil), (virtuelle) Stürze konnten durch Bewegung der Lenkstange (grüner Pfeil) nach rechts oder links verhindert werden.

Eine Voruntersuchung an 12 Patienten (in Gruppen von mindestens zwei Patienten, um die „Solidarität“ zwischen ihnen zu steigern) zeigte, dass einstündiges Radfahren fünfmal am Tag einschließlich einer Aufwärmzeit am Anfang und einer Abkühlungsphase mit Stretching am Ende jeder Trainingseinheit nicht nur zumutbar war, sondern auch den hohen Erwartungen der Patienten entsprach. Allerdings erforderte das einstündige Radfahren eine bedeutende körperliche Anstrengung seitens der meist unsportlichen und in vielen Fällen nicht gesunden Probanden. Daher mussten sich alle Patienten einer körperlichen Untersuchung unterziehen, um etwaige kardiologische Kontraindikationen festzustellen. Während dieser Initialphase wurde ein „Pass“ entwickelt, mit dessen Hilfe die Patienten jede Trainingseinheit bezüglich Intensität der körperlichen Tätigkeit, Häufigkeit sozialer Kontakte, Alkoholkonsum während der Nachbeobachtung usw. bewerten konnten.

Verringerung des schädlichen Alkoholkonsums (Anti-Craving)

Derzeit befasst sich eine große Zahl von Studien mit der Frage der Reduktion des schädlichen Alkoholkonsums als Therapieziel – im Gegensatz zu lebenslanger Abstinenz, die bislang gewöhnlich befürwortet wurde und beispielsweise einen Grundpfeiler der Tätigkeit der Anonymen Alkoholiker (AA) darstellt. Mit Medikamenten, die selbst bei Alkoholmissbrauch das zwanghafte Verlangen nach dem Suchtmittel (Craving) reduzieren, ist es heute möglich, erst in einem zweiten Schritt auf der besseren Krankheitseinsicht und stärkeren Motivation zu abstinenterm Verhalten aufzubauen, statt den umgekehrten Weg zu gehen.

Dieser neue Zugang basiert nicht nur auf der Entwicklung neuer medikamentöser Therapien, sondern auch auf der Entdeckung von Baclofen, eines ursprünglich gegen Muskelschmerz empfohlenen älteren Medikaments (Soyka & Rösner, 2010), das in hoher Dosierung eine beeindruckende Wirkung bei der Reduktion von Rückfällen bei schweren Alkoholikern zeigt

(Addolorato et al., 2007). Diese positiven Ergebnisse konnten allerdings durch andere randomisierte kontrollierte Studien nicht bestätigt werden. Dennoch zeigen klinische Erfahrungen, wenn auch nicht in systematischer Weise, dass Baclofen überaus wirksam ist, und viele Ärzte setzen dieses Medikament in der Therapie alkoholabhängiger Patienten ein. Es gilt jedoch zu beachten, dass diese Therapie zwar im Hinblick auf Impulsivität und Craving sehr effektiv zu sein scheint, hinsichtlich Zwanghaftigkeit und Verhalten jedoch nur geringe Wirkung zeigt. Ein Monitoring des therapeutischen Nutzens ist daher erforderlich.

Tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation; DBS)

Die tiefe Hirnstimulation (*Deep Brain Stimulation; DBS*), ein chirurgischer Eingriff, bei dem ein medizinisches Gerät im Gehirn implantiert wird, stellt eine interessante Strategie für die Behandlung schwerer Fälle von Alkoholismus dar. Die tiefe Hirnstimulation sendet elektrische Impulse an bestimmte Teile des Gehirns und führt zu direkten und gezielten Veränderungen der Hirnaktivität, wobei ihre Wirkung reversibel ist. Obwohl es bis vor kurzem nicht einmal möglich war, die tiefe Hirnstimulation als Intervention bei einer Verhaltensstörung wie Sucht auch nur vorzuschlagen, wurde diese Methode in einer sehr geringen Zahl von Fällen durchgeführt, wobei sie positive Ergebnisse zeigte.

Angesichts der verheerenden Auswirkungen schwerer Sucht und deren direkte Folgen für die Lebenserwartung der Patienten einerseits und, andererseits, der genauen Kenntnis der Belohnungsschaltkreise im Gehirn, die bei Sucht involviert sind, könnte die tiefe Hirnstimulation in bestimmten Fällen von Alkoholabhängigkeit Erfolg versprechend sein. Als Vorbild könnte die Zwangsstörung dienen, da die tiefe Hirnstimulation bei dieser Erkrankung, sofern spezifische Kriterien des Schweregrads erfüllt sind, bereits als Therapie vorgeschlagen wird – eine Vorgangsweise, die auch leicht auf Suchterkrankungen angewandt werden könnte.

Schlussfolgerungen

Alkohol- und Drogenabhängigkeit zählen in der Europäischen Union (EU) zu den häufigsten psychischen Erkrankungen, mit einer 12-Monats-Prävalenz von mehr als 4% (Wittchen et al., 2011). Alkoholabhängigkeit ist in der EU eine der führenden Ursachen vermeidbarer Todesfälle und stellt ein bedeutendes Risiko für die öffentliche Gesundheit dar (Kogoj et al., 2011).

Angesichts der hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten bei Alkoholismus ist eine möglichst frühzeitige Intervention von größter Bedeutung.

Gestützt durch moderne Therapien mit Anti-Craving-Medikamenten stellt das Einleiten einer Therapie zur Steigerung der Krankheitseinsicht – anstatt vor Therapiebeginn auf eine bessere Krankheitseinsicht des Patienten zu warten – eine viel versprechende Vorgangsweise dar.

Auf der Grundlage zunehmender neurobiologischer Erkenntnisse befinden sich derzeit höchst interessante Forschungsprojekte zur Entwicklung innovativer Behandlungsmethoden in Arbeit, die nicht nur medikamentöse Therapien, sondern auch nicht-pharmakologische Strategien wie motorische Rehabilitation, positive Umfeldbedingungen (*Environmental Enrichment*) und tiefe Hirnstimulation (*Deep Brain Stimulation; DBS*) umfassen.

Literatur

1. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-22
2. Ersche KD, Jones PS, Williams GB, et al. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science* 2012;335:601-4
3. Fillmore MT, Rush CR. Impaired inhibitory control of behavior in chronic cocaine users. *Drug Alcohol Depend* 2002;66:265-73
4. Kogoj D, Addolorato G, Ferrulli A, et al. Alpe adria report 2010 - conclusions and recommendations for the treatment of alcohol dependence. *Front Psychiatry* 2011;2:58-64
5. Lawrence AJ, Luty J, Bogdan NA, et al. Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;207:163-72
6. Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 1997;278:45-7
7. Li CS, Luo X, Yan P, et al. Altered impulse control in alcohol dependence: neural measures of stop signal performance. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:740-50
8. Solinas M, Chauvet C, Thiriet N, et al. Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17145-50
9. Soyka M, Rösner S. Emerging drugs to treat alcoholism. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010;15:695-711
10. Whelan R, Conrod PJ, Poline JB, et al; the IMAGEN Consortium. Adolescent impulsivity phenotypes characterized by distinct brain networks. *Nat Neurosci* 2012; doi: 10.1038/nn.3092 [Epub ahead of print]
11. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:655-79

Korrespondenzadresse:

Professor Philip Gorwood, M.D., Ph.D.

CMME, Hôpital Sainte-Anne (Paris

Descartes University)

100, rue de la santé, 75674 Paris Cedex

14, France

E-mail: p.gorwood@ch-sainte-anne.fr

INSERM U894 Team 1

Centre de Psychiatrie et de Neurosciences

(CPN)

2ter rue d'Alésia, 75014 Paris