Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich

Belohnungssystem und Sucht - neurobiologische Veränderungen bei Abhängigkeitserkrankungen und therapeutische Implikationen



PD Dr. med. Marcus Herdener
Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
marcus.herdener@bli.uzh.ch

Universität Zürich[UZH]

Global Burden of Disease Study 2010

Most important risk factors

Risk factor	2010 Mean rank (95% UI)	2010 % change (95% UI)
1 High blood pressure	1·1 (1–2)	27% (19 to 34)
2 Smoking (including SHS)	1·9 (1–2)	3% (–5 to 11)
3 Household air pollution	4·6 (3–7)	–37% (–44 to –29)
4 Low fruit	5·0 (4–8)	29% (25 to 34)
5 Alcohol use	5·1 (3–7)	32% (17 to 47)
6 High body-mass index	6·1 (4–8)	82% (71 to 95)
7 High fasting plasma glucose	6·6 (5–8)	58% (43 to 73)
8 Childhood underweight	8·5 (6–11)	–61% (–66 to –55)
9 Ambient PM pollution	8·7 (7–11)	–7% (–13 to –1)
10 Physical inactivity	10·0 (8–12)	0% (0 to 0)
11 High sodium	11·2 (8–15)	33% (27 to 39)
12 Low nuts and seeds	12·9 (11–17)	27% (18 to 32)
13 Iron deficiency	13·5 (11–17)	–7% (–11 to –4)
14 Suboptimal breastfeeding	13·8 (10–18)	–57% (–63 to –51)
15 High total cholesterol	15·2 (12–17)	3% (–13 to 19)
16 Low whole grains	15·3 (13–17)	39% (32 to 45)
17 Low vegetables	15·8 (12–19)	22% (16 to 28)
18 Low omega-3	18·7 (17–23)	30% (21 to 35)
19 Drug use	20·2 (18–23)	57% (42 to 72)
20 Occupational injury	20·4 (18–23)	12% (–22 to 58)
21 Occupational low back pain	21·2 (18–25)	22% (11 to 35)
22 High processed meat	22·1 (17–32)	22% (2 to 44)
23 Intimate partner violence	23·8 (20–28)	0% (0 to 0)
24 Low fibre	24·5 (19–32)	23% (13 to 33)
25 Lead	25·5 (23–29)	160% (143 to 176)
26 Sanitation		
29 Vitamin A deficiency		
31 Zinc deficiency		
34 Unimproved water		

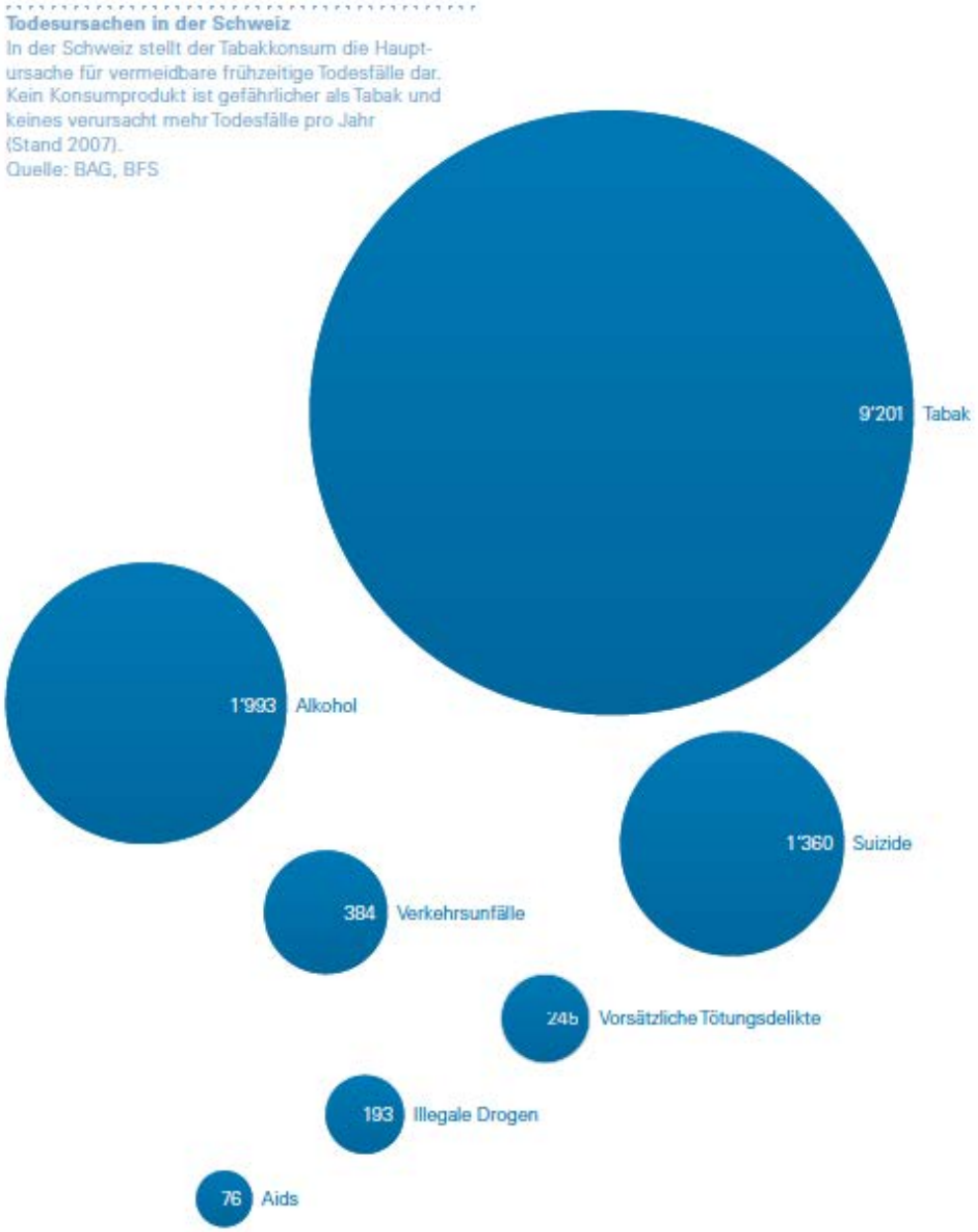
—— Ascending order in rank
---- Descending order in rank

Lim et al., 2012
The Lancet

„Alcohol and illicit drug use account for 5.4% of the world's annual disease burden, with tobacco responsible for 3.7%“ WHO ATLAS 2010

Hauptursachen für vermeidbare frühzeitige Todesfälle in der Schweiz

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich



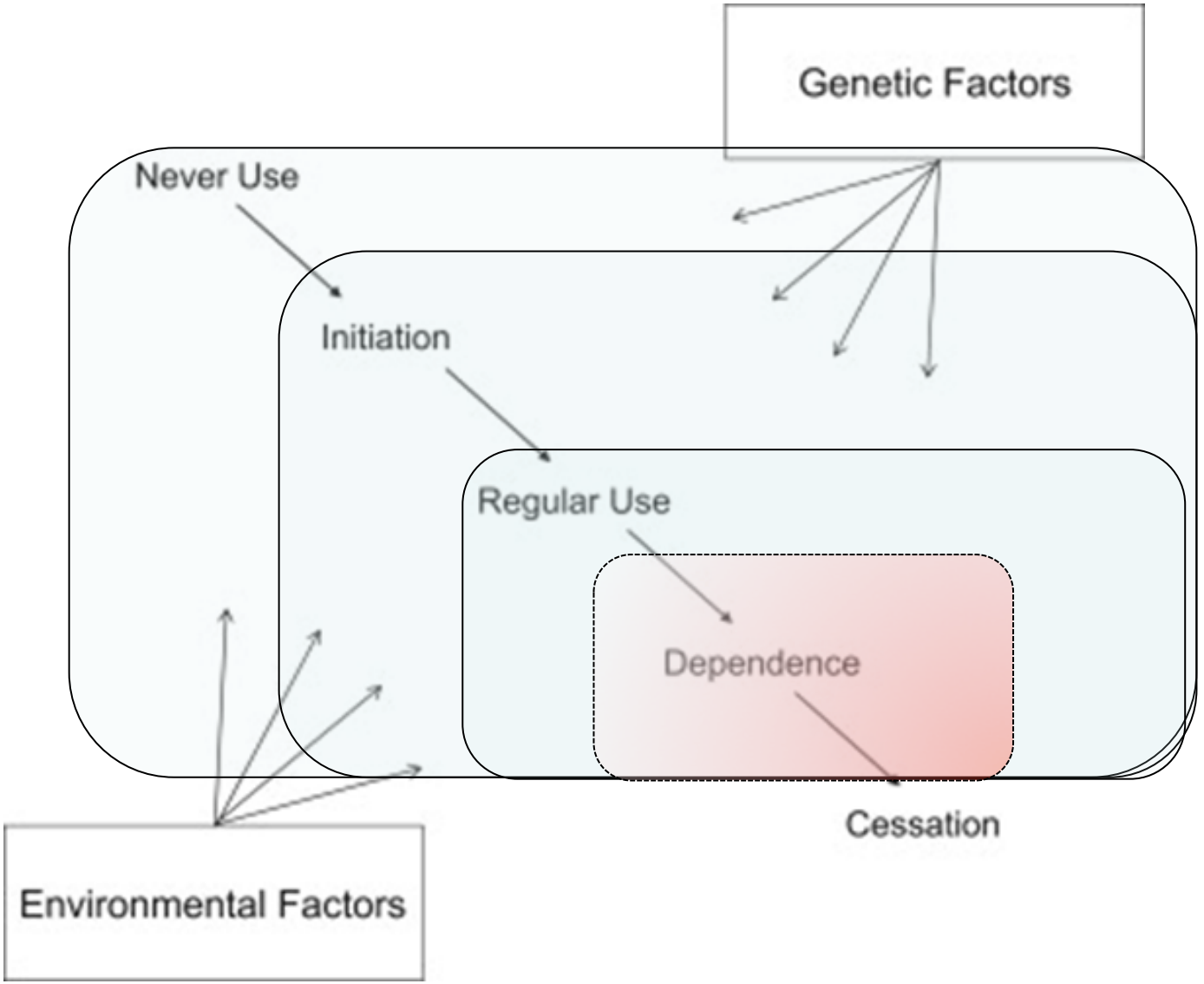
9/10 der schweizerischen Bevölkerung (>15LJ) trinken Alkohol

Circa 8/10 haben einen risikoarmen Konsum

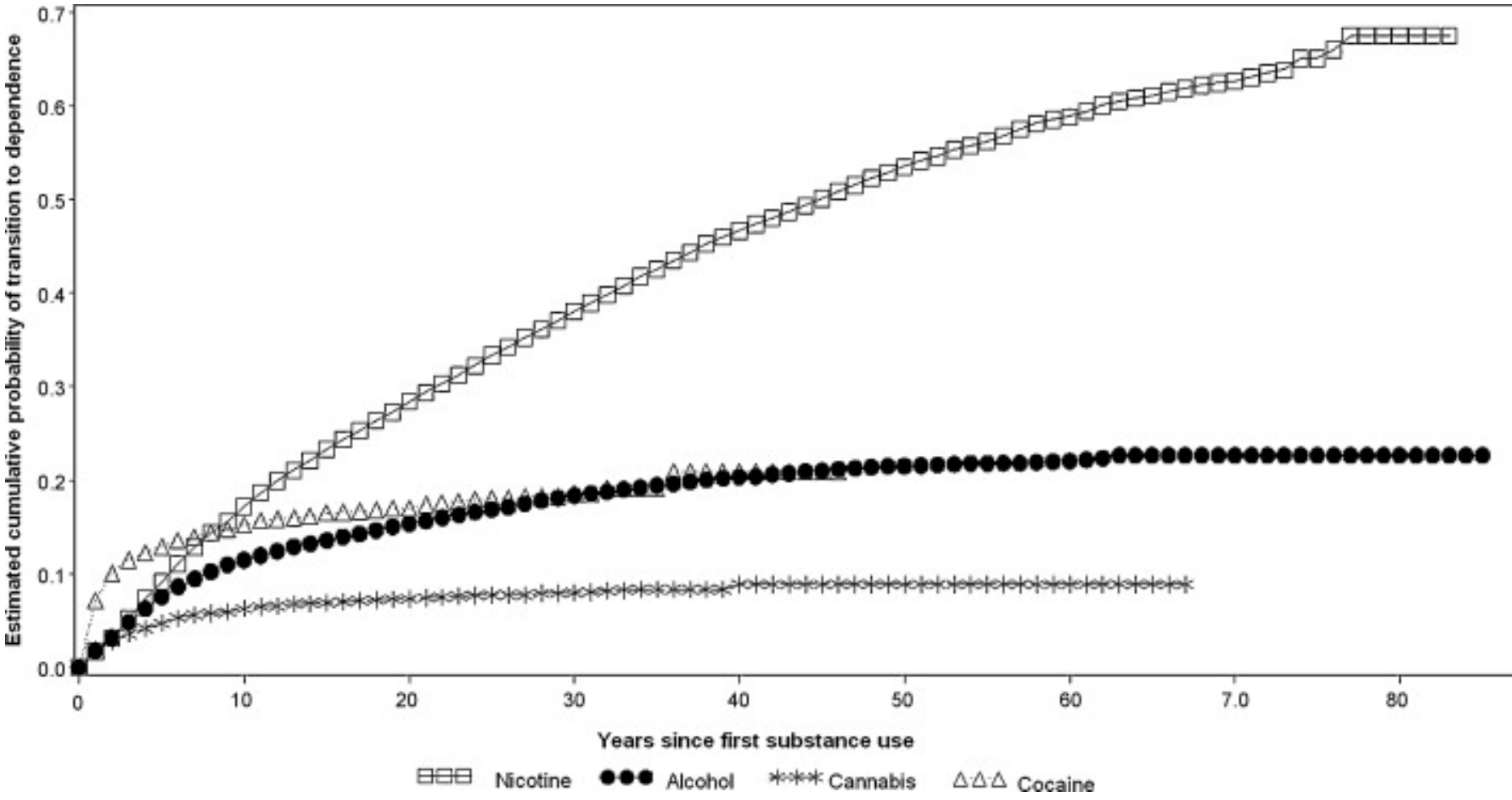
Einige Alkoholkonsumenten leiden unter einem Zustand, der als eine psychische Erkrankung/Störung beschrieben werden kann und charakterisiert ist durch eine psychologische Dysfunktionen, die mit individuellem Leid/Schaden und/ oder schweren Einschränkungen im sozialen Leben vergesellschaftet ist. (Heinz 2015, 2017)

Universität Zürich[UZH]

Vom ersten Konsum zur Abhängigkeit



Anteil der Konsumenten die eine Abhängigkeit entwickeln



Lopez-Quintero et al., Drug and Alcohol Dependence, 2011

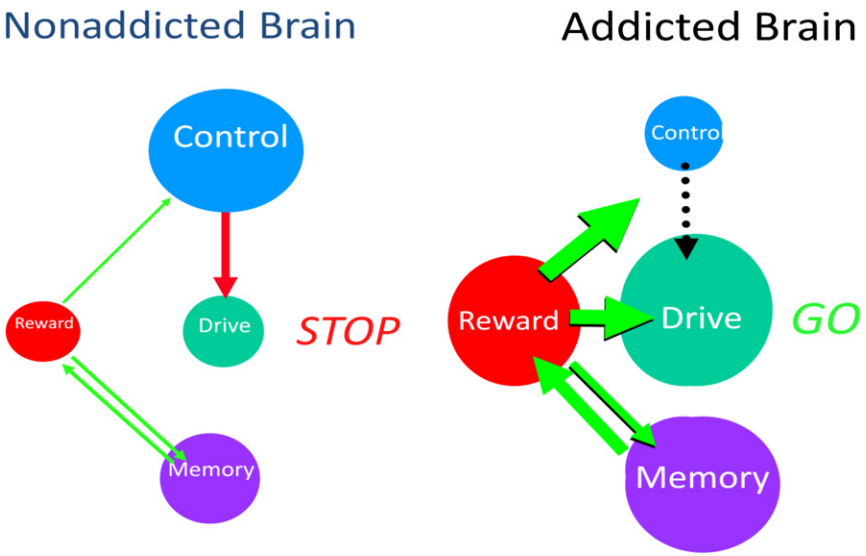
Abhängigkeitssyndrom (ICD-10)

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

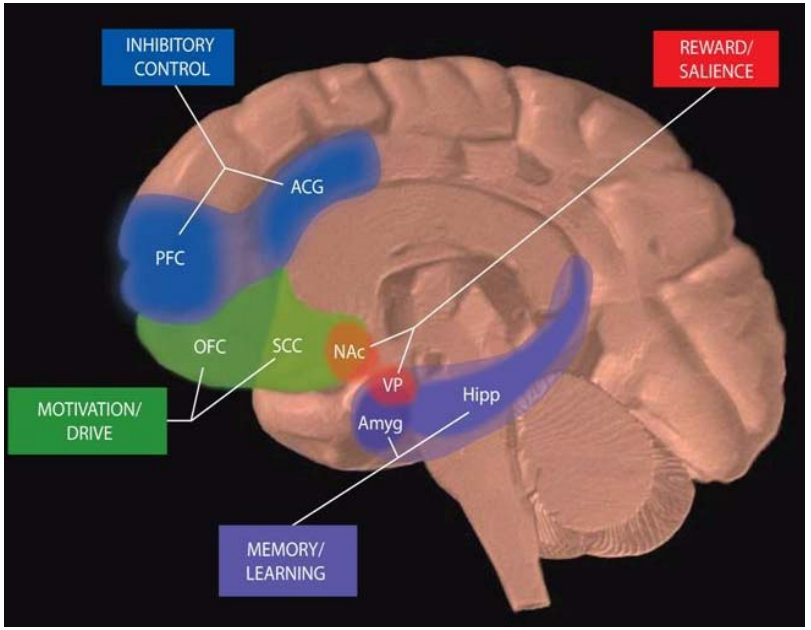
- *Ein **starker Wunsch** oder eine Art Zwang, psychotrope Substanzen zu konsumieren*
- ***Verminderte Kontrollfähigkeit** bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums*
- *Ein **körperliches Entzugssyndrom** bei Beendigung oder Reduktion des Konsums, nachgewiesen durch die substanzspezifischen Entzugssymptome oder durch die Aufnahme der gleichen oder einer nahe verwandten Substanz, um Entzugssymptome zu mildern oder zu vermeiden*
- ***Nachweis einer Toleranz**. Um die ursprünglich durch niedrige Dosen erreichten Wirkungen der Substanz hervorzurufen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich.*
- ***Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügungen oder Interessen** zugunsten des Substanzkonsums*
- ***Anhaltender Substanz**- oder Alkoholkonsum **trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen** körperlicher oder psychischer Art*

Drei oder mehr der folgenden Kriterien sollten zusammen mindestens einen Monat lang bestanden haben. Falls sie nur für eine kürzere Zeit gemeinsam aufgetreten sind, sollten sie innerhalb von zwölf Monaten wiederholt bestanden haben.

Für abhängiges Verhalten relevante neuronale Netzwerke



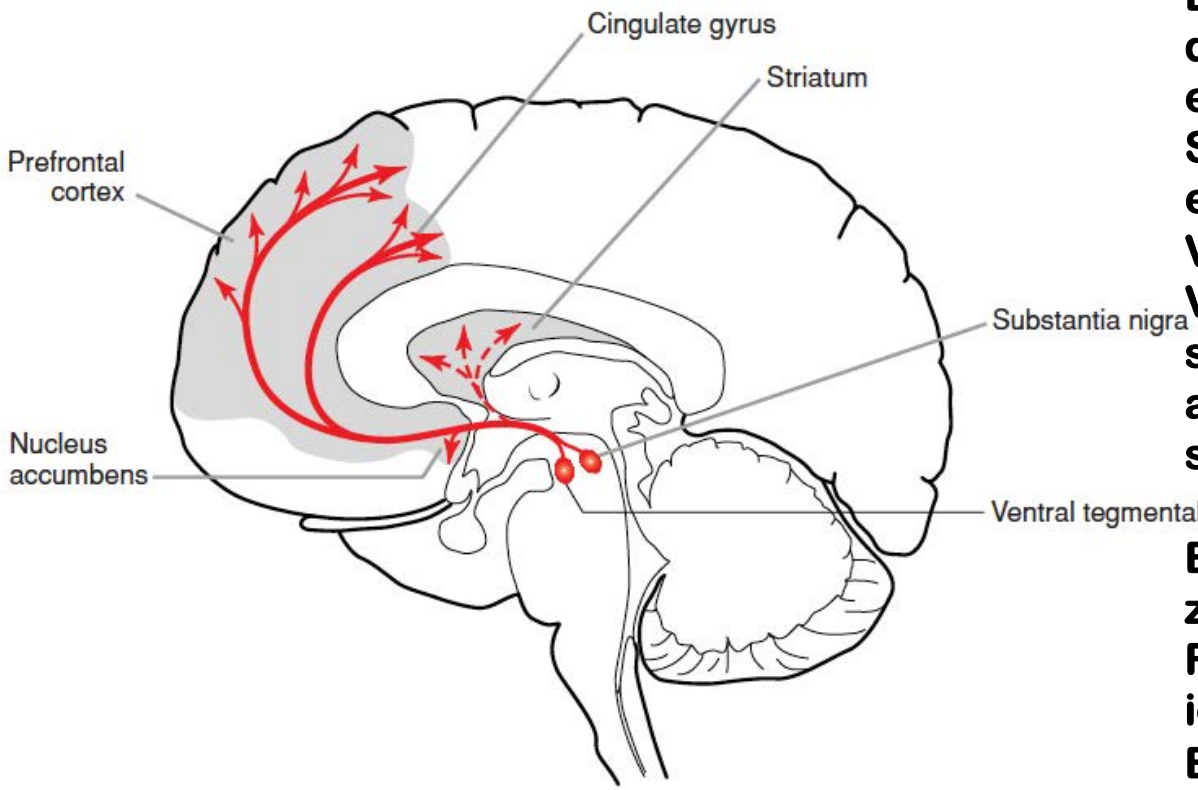
Volkow et al. 2006, 2011



NIDA, www.nida.nih.gov

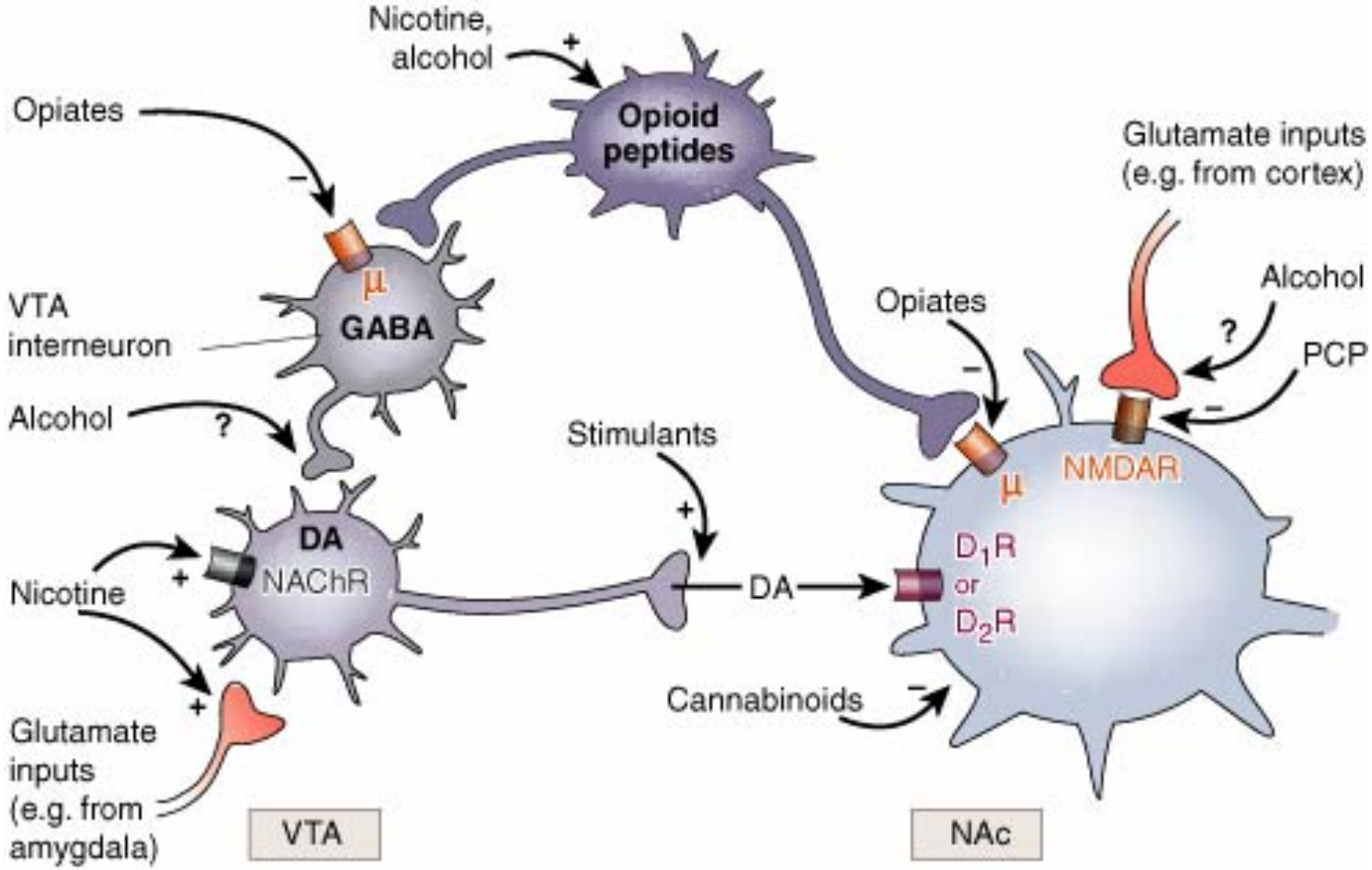
- **Veränderte Belohnungsverarbeitung**
- **Drogen und drogenassoziierte Reize gewinnen an Bedeutung**
- **Natürliche Verstärker verlieren an Bedeutung**
- **Veränderung kognitiver Kontrollfunktionen**

Das dopaminerge „Belohnungssystem“

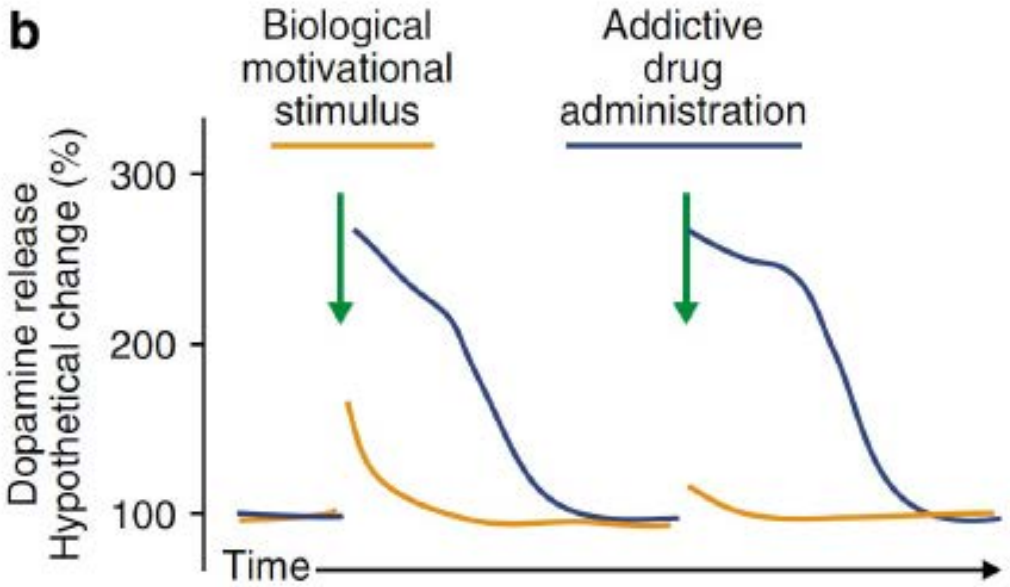


Belohnungen werden als positiv, die „Dinge besser machend“ erlebt.
Sie werden als angenehm empfunden, es besteht ein Verlangen nach Ihnen und das Verhalten wird auf den Erhalt solcher Belohnungen ausgerichtet (Essen, Sex, soziale Kontakte).

Belohungserfahrungen führen zu Lernvorgängen, bei denen Reize und Verhaltensweisen identifiziert werden, die zum Belohnungserleben führen. Diesen wird ein „Wert“ und ein motivationaler Anreiz zugeordnet. Es kommt zu einer Verstärkung dieser Verhaltensweisen.



Hyman SE, et al. 2006.
Annu. Rev. Neurosci. 29:565–98

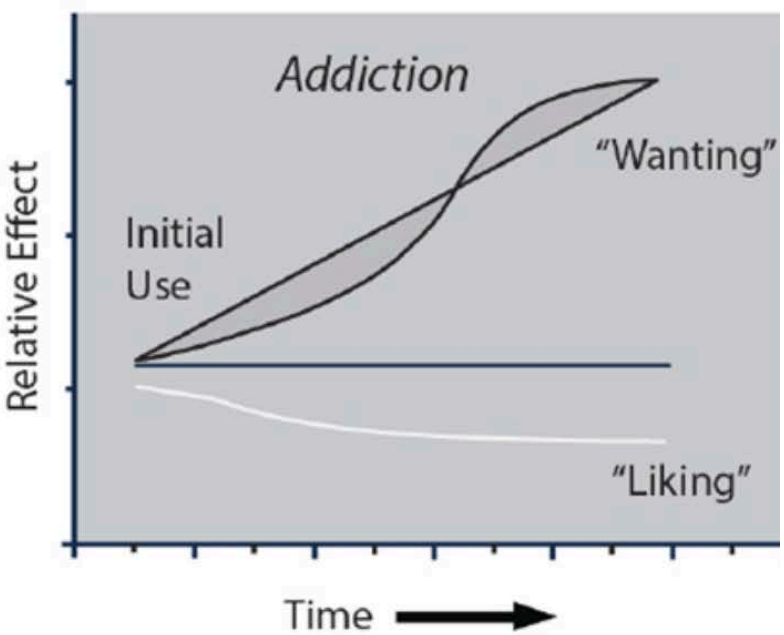


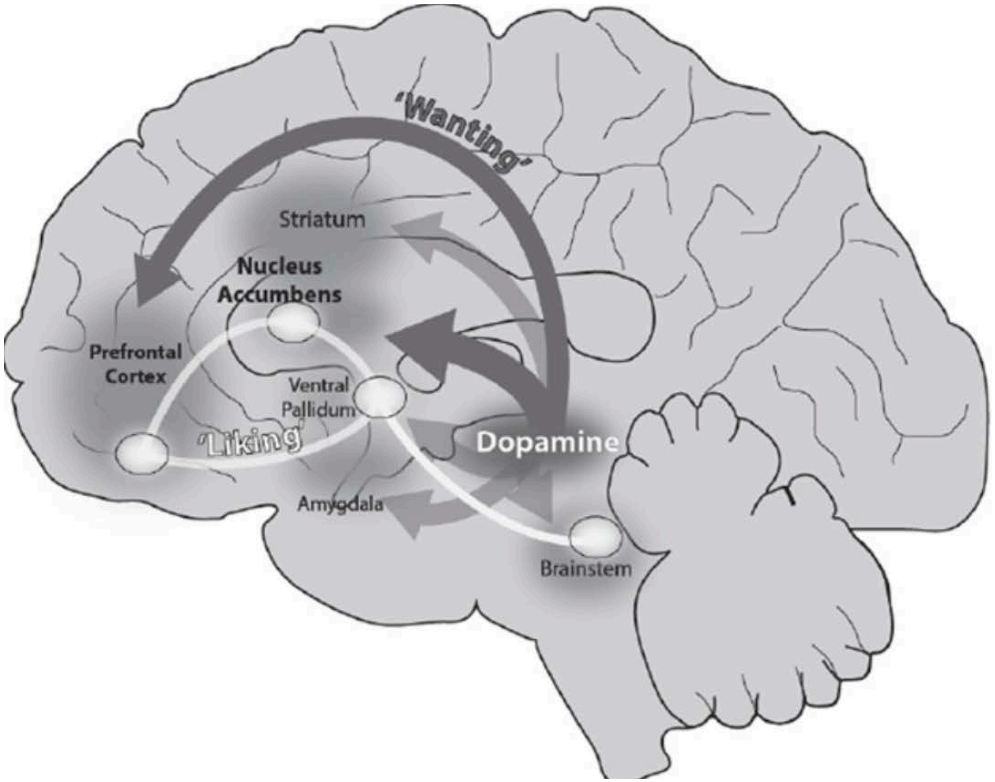
Kalivas & O'Brien 2008, Neuropsychopharmacology

Drogen induzieren eine stärkere Dopaminfreisetzung als natürliche „Belohnungen“ (Essen, soziale Interaktionen etc.)

Es kommt über die Zeit zu einer Abnahme der Dopaminantwort auf natürliche Belohungsreize, nicht aber bei Drogen. Der Anreizwert von Drogen(reizen) und damit auch das Verlangen danach scheint bei einer Abhängigkeitsentwicklung zuzunehmen.

Modell der „incentive sensitization“





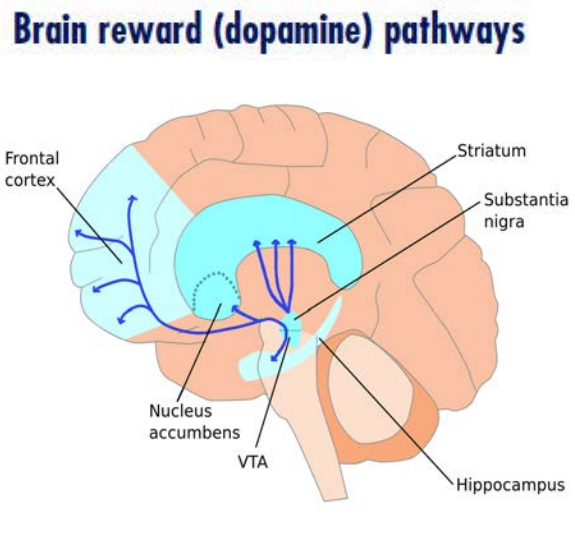
Berridge and Robinson, 2016

Neuroadaptive Veränderungen bei Abhängigkeitserkrankungen

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Abnahme der Sensitivität

Zunahme der Sensitivität



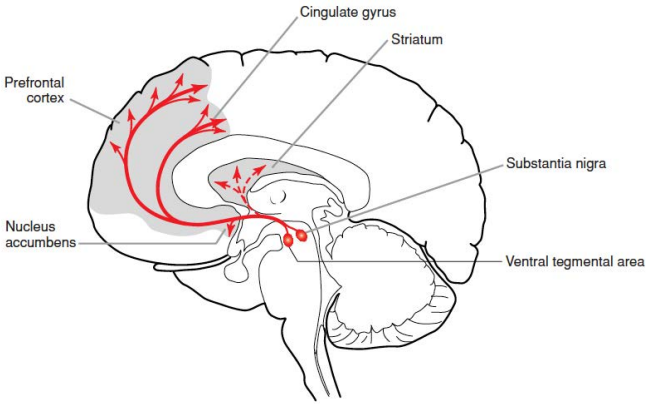


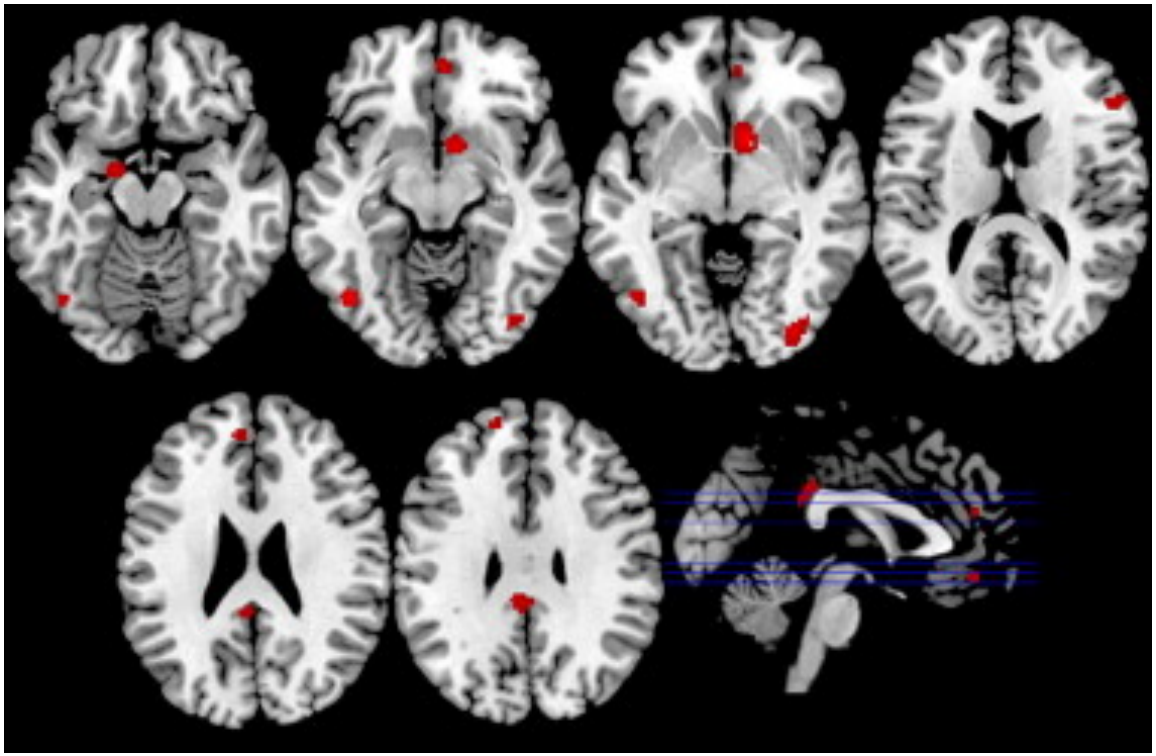


Diagnosekriterien der Abhängigkeitserkrankungen nach ICD/DSM:

- **starker Wunsch oder Zwang Substanzen zu konsumieren (Craving)**
- **Vernachlässigung anderer Vergnügungen oder Interessen (Hobbies, soziale Kontakte)**

Durch Drogenassoziierte Reize induzierte funktionelle Aktivierungen

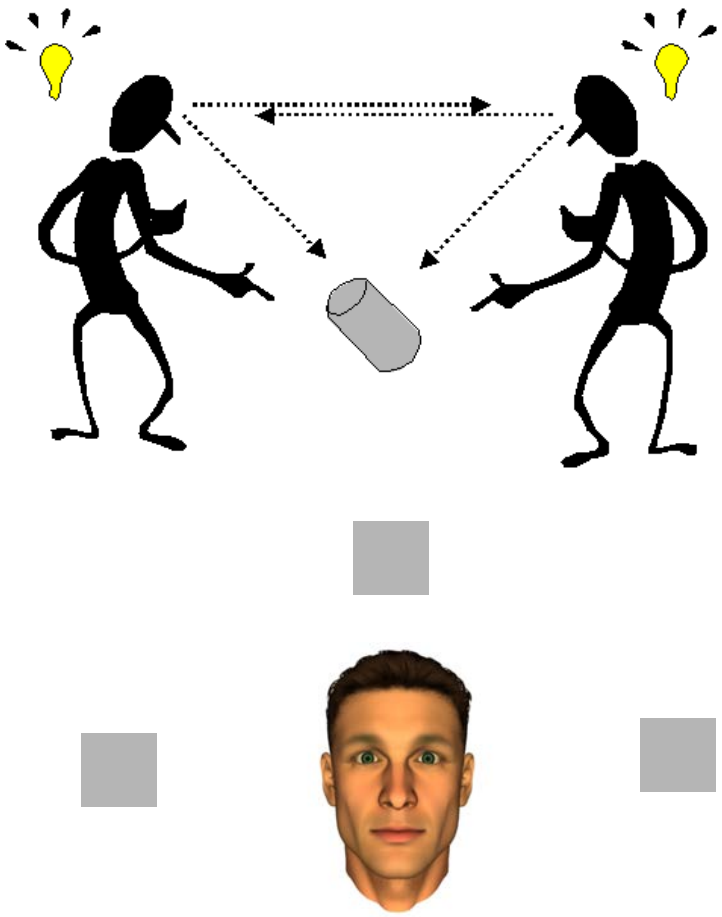


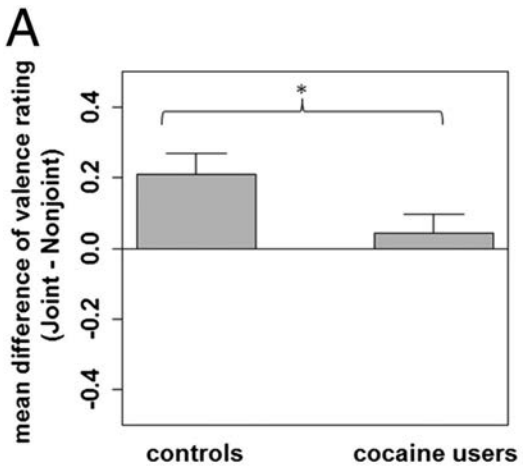


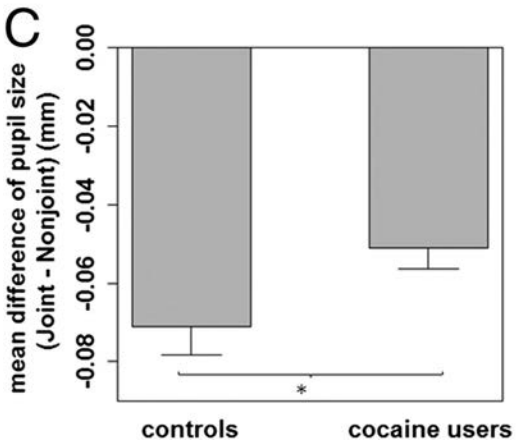
Chase, 2011

Sensitivität ggb. sozialen Belohnungsreizen bei Kokainkonsumenten

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich







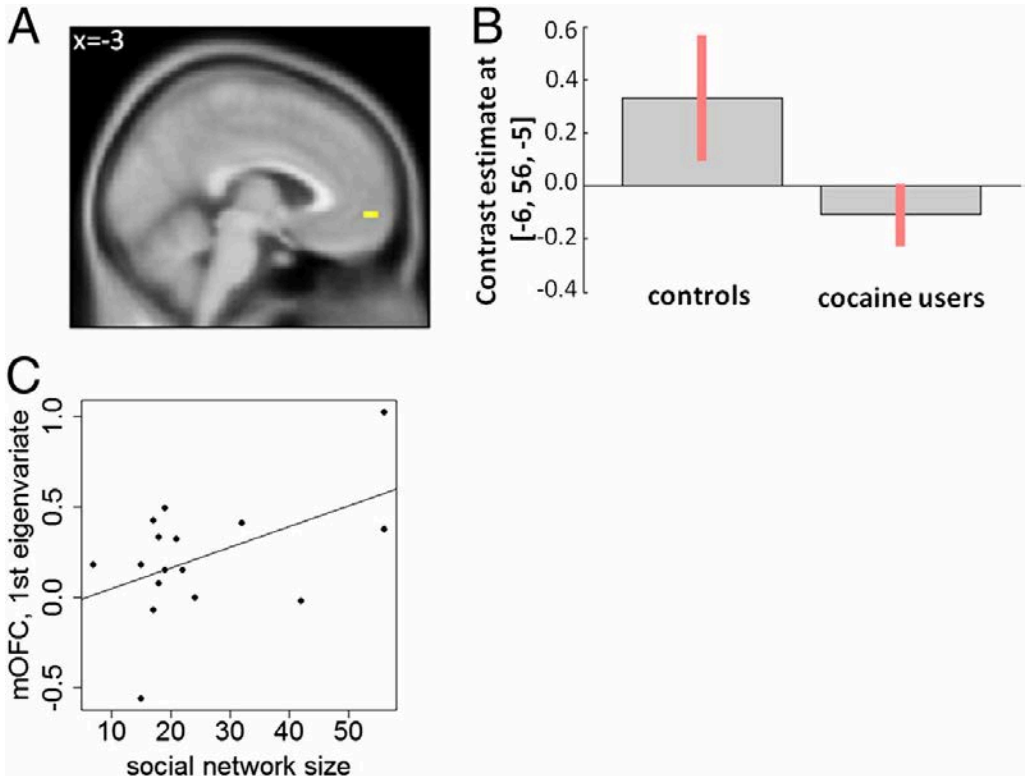
Mean difference in valence ratings (*A*) for joint vs. nonjoint attention trials for controls (*n* = 60) and cocaine users (*n* = 83), and mean pupil size difference (*C*) between joint attention and nonjoint attention trials for controls (*n* = 60) and cocaine users (*n* = 72). **P* < 0.05.

Katrin H. Preller et al. PNAS 2014;111:2842-2847

©2014 by National Academy of Sciences

Universität Zürich[UZH]

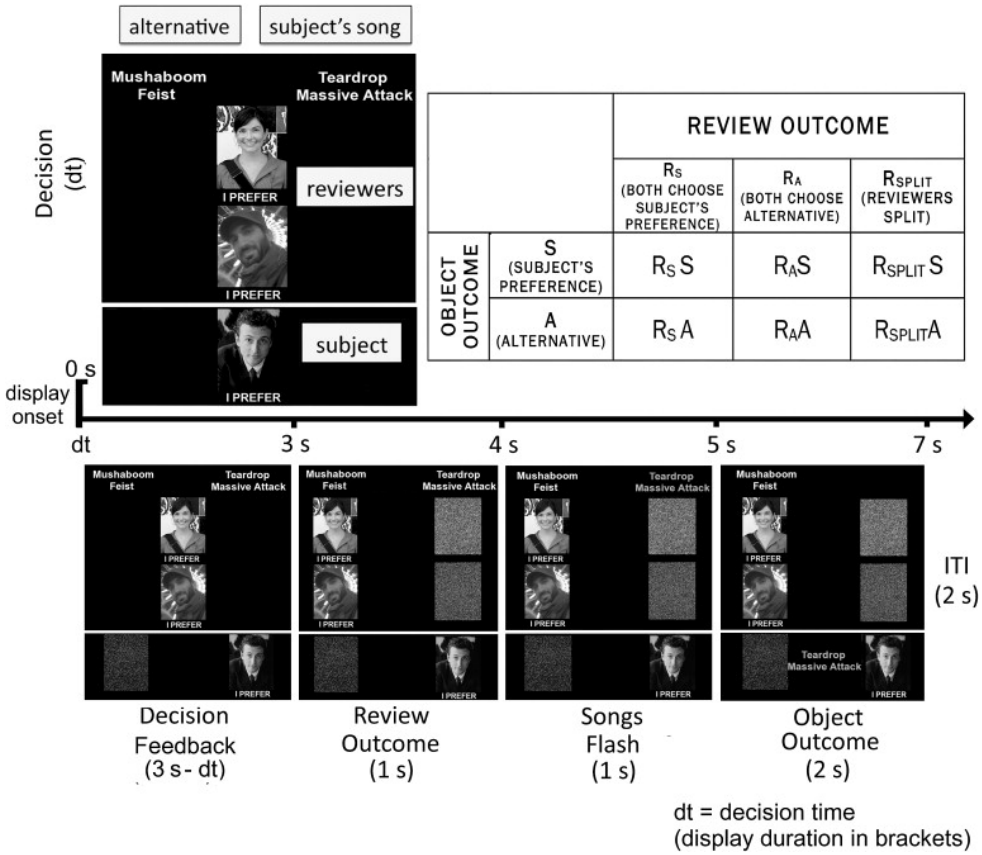
Sensitivität ggb. sozialen Belohnungsreizen bei Kokainkonsumenten



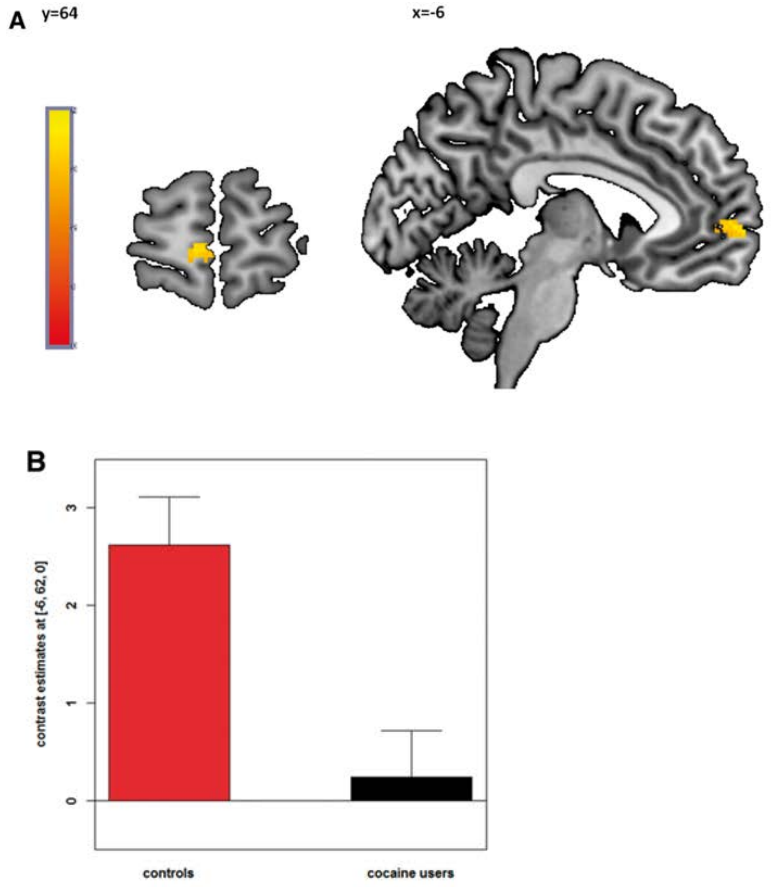
Preller et al., PNAS, 2014

Sensitivität ggb. materiellen und sozialen Belohnungsreizen bei Kokainkonsumenten

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich



		REVIEW OUTCOME		
		R_S (BOTH CHOOSE SUBJECT'S PREFERENCE)	R_A (BOTH CHOOSE ALTERNATIVE)	R_{SPLIT} (REVIEWERS SPLIT)
OBJECT OUTCOME	S (SUBJECT'S PREFERENCE)	R_S S	R_AS	R_{SPLIT} S
	A (ALTERNATIVE)	R_S A	R_AA	R_{SPLIT}A

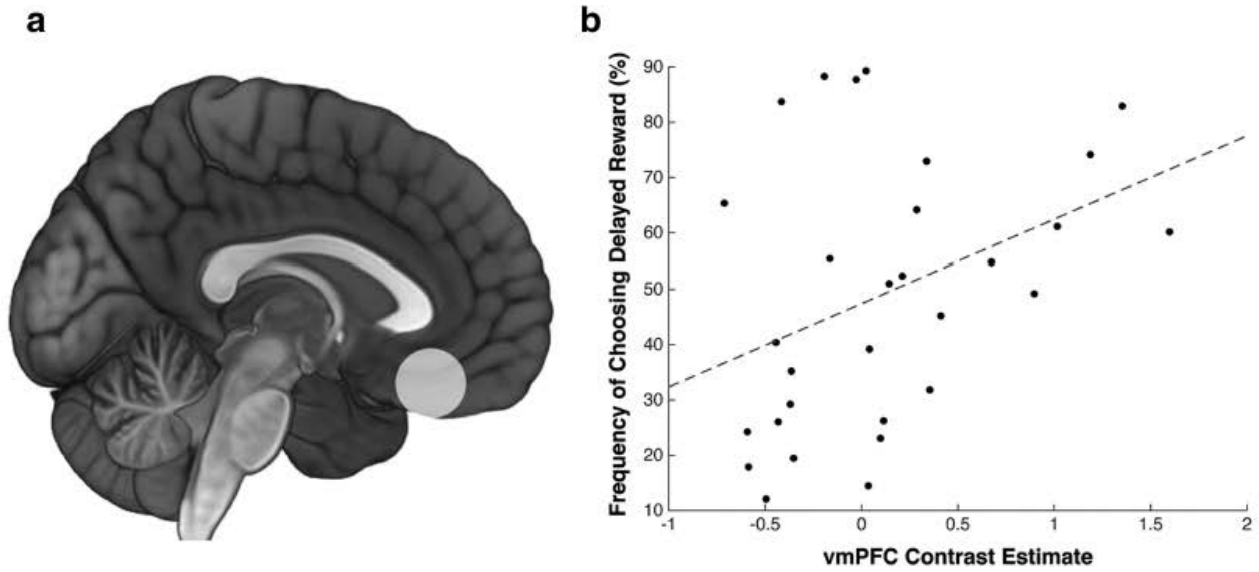


Tobler, Preller et al., SCAN, 2016

Universität Zürich[UZH]

Zukünftige Belohnungen können zum Zeitpunkt der Entscheidung für ein Verhalten nicht direkt erfahren werden, deshalb spielt neben äusseren Hinweisreizen die mentale Repräsentation/Antizipation potentieller Belohnungen eine wichtige Rolle für Entscheidungsverhalten.

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich



BOLD Aktivität im PFC bei Imagination eines Belohnungsreizes korreliert mit impulsiven Entscheidungsverhalten im Verhaltensexperiment (Delay Discounting)

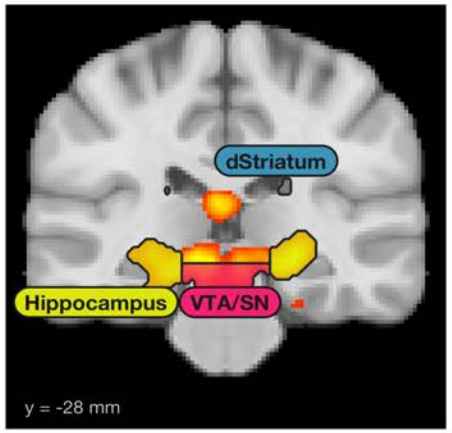
Hakimi and Hare, JN, 2015

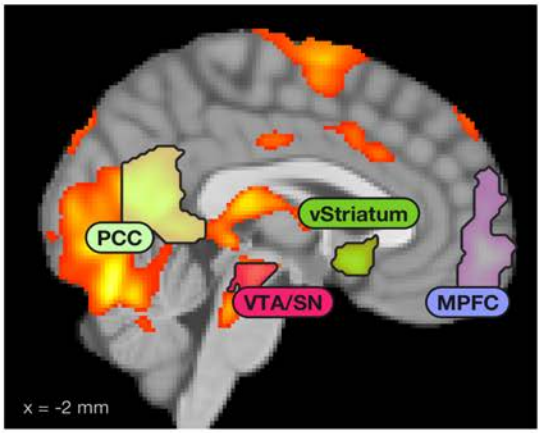
Universität Zürich[UZH]

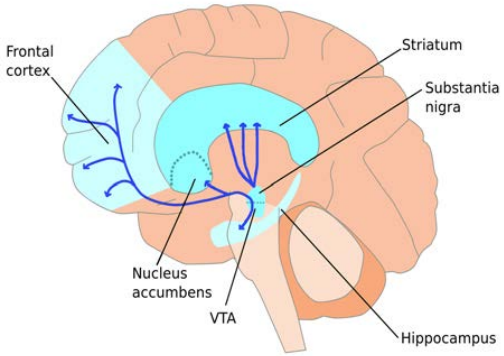
Können Kokainkonsumenten durch Imagination/mentale Repräsentation positiver, nicht-drogenassoziierter Verstärker ihr Belohnungssystem aktivieren?

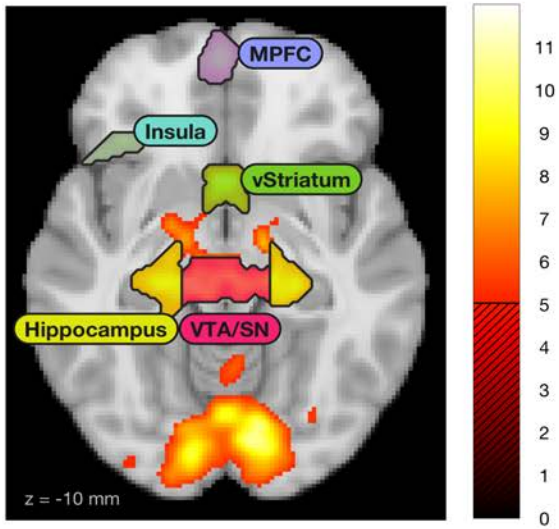
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

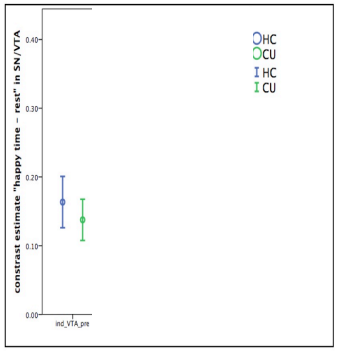












Kirschner et al., in preparation

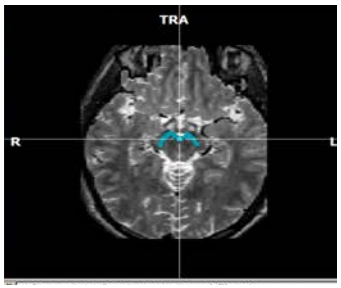
Universität Zürich[UZH]

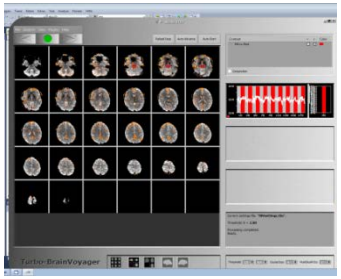
Lässt sich die Selbstregulation des Belohnungssystems durch real-time fMRI Neurofeedback verbessern/trainieren?

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Real-time fMRI Neurofeedback







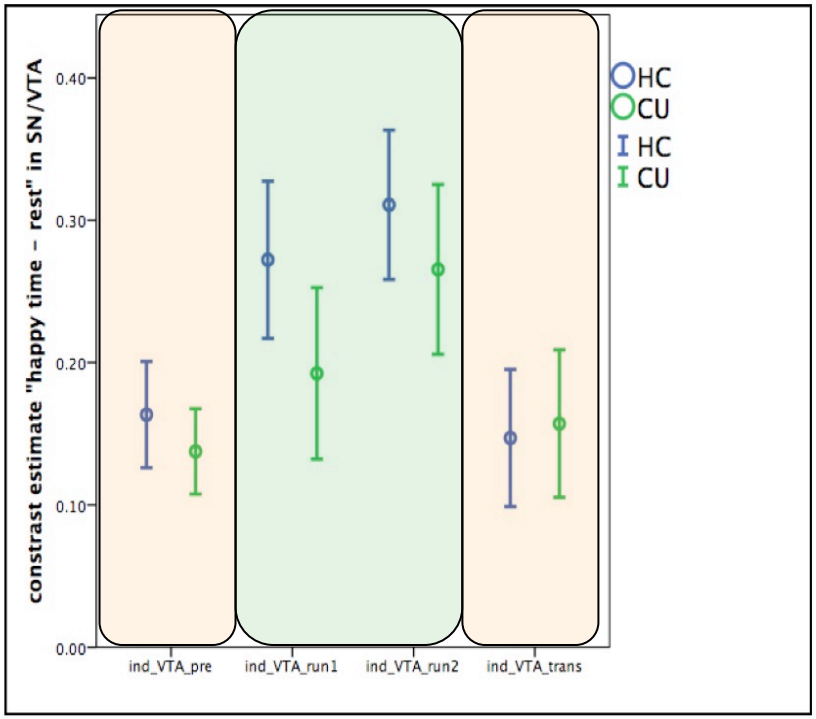


Real- time fMRI (funktionelle Kernspintomografie):
- **Extraktion des Signals bzgl. neuronaler Aktivität aus einer definierten Zielregion (VTA/SN)**
- **On-line Analyse während der Messung (quasi in Echtzeit)**

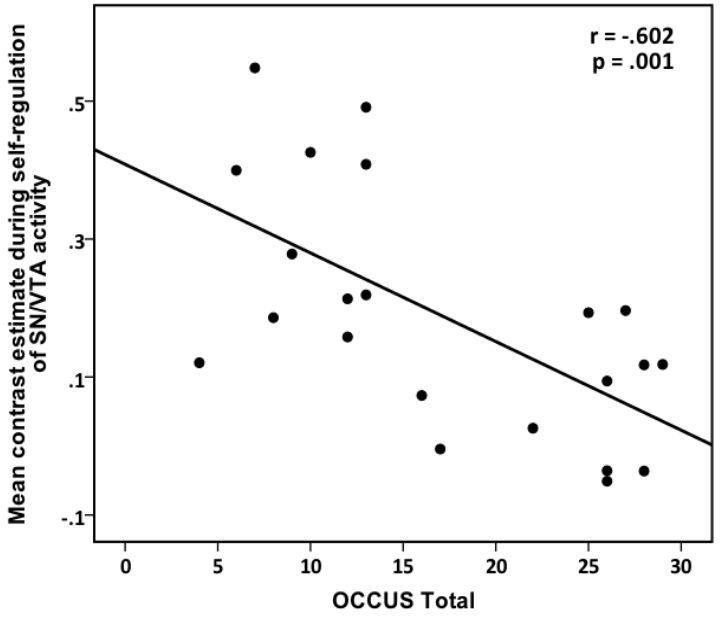
Neurofeedback:
- **Neuronale Aktivität aus dieser Regions wird Proband zurück gemeldet**
- **Pat. kann Strategie zur Regulation der Aktivität in dieser Region optimieren**

Weiskopf et al. 2004; Sulzer et al. 2013

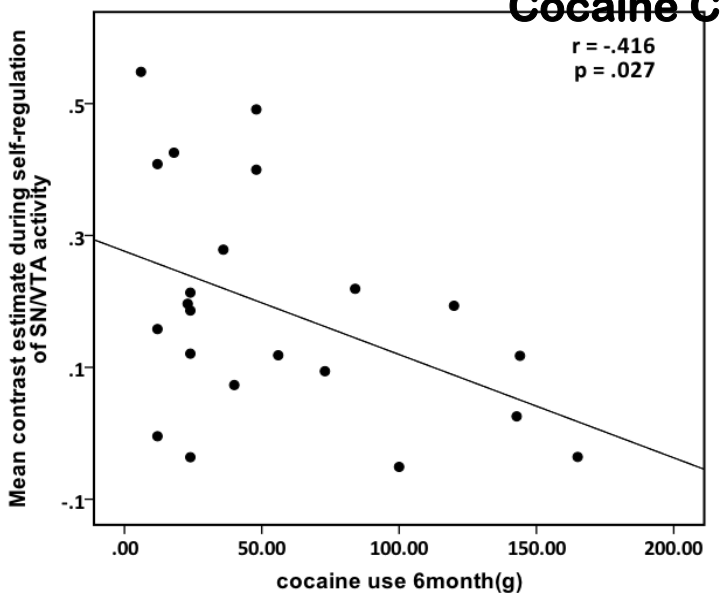
Universität Zürich[UZH]



„Andere Vergnügungen“



Cocaine Craving



Kirschner et al., in preparation

- ***endogene Stimulation dopaminerger Strukturen des Belohnungssystems durch Imagination nicht-drogenassoziierter Reize ist bei Kokainkonsumenten möglich – keine Gruppenunterschiede zwischen Kokainisten und Kontrollen***

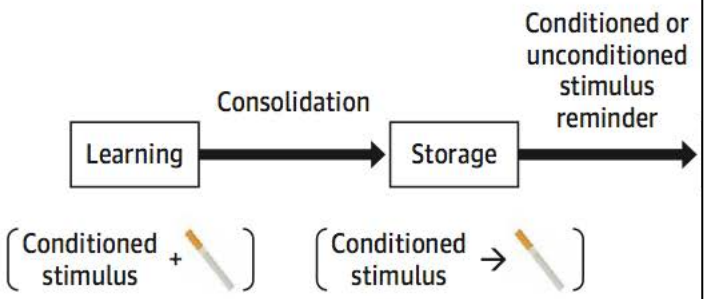
- ***Zusammenhang zwischen Symptomausprägungen der Substanzstörung und Belohnungssensitivität***

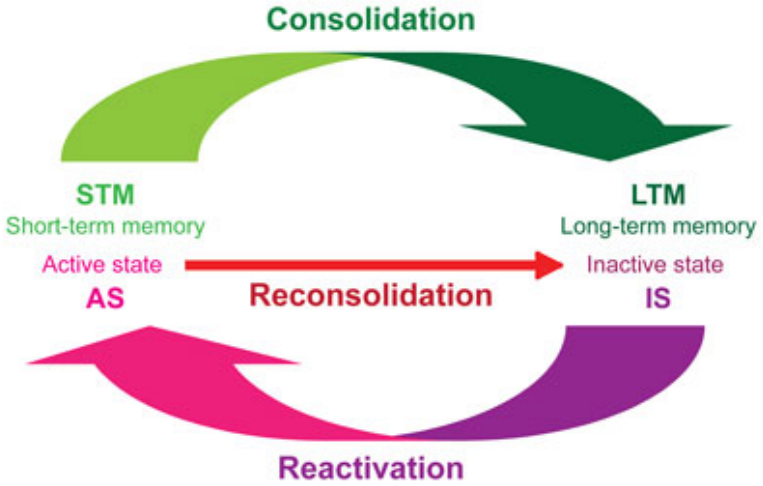
- ***Imagery induzierte Aktivierung des „Belohnungssystems“ durch Neurofeedback verbesserbar***

- ***Klinische Perspektive (incentive salience? Verhaltensebene?)***

Retrieval-Extinction Learning

Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich





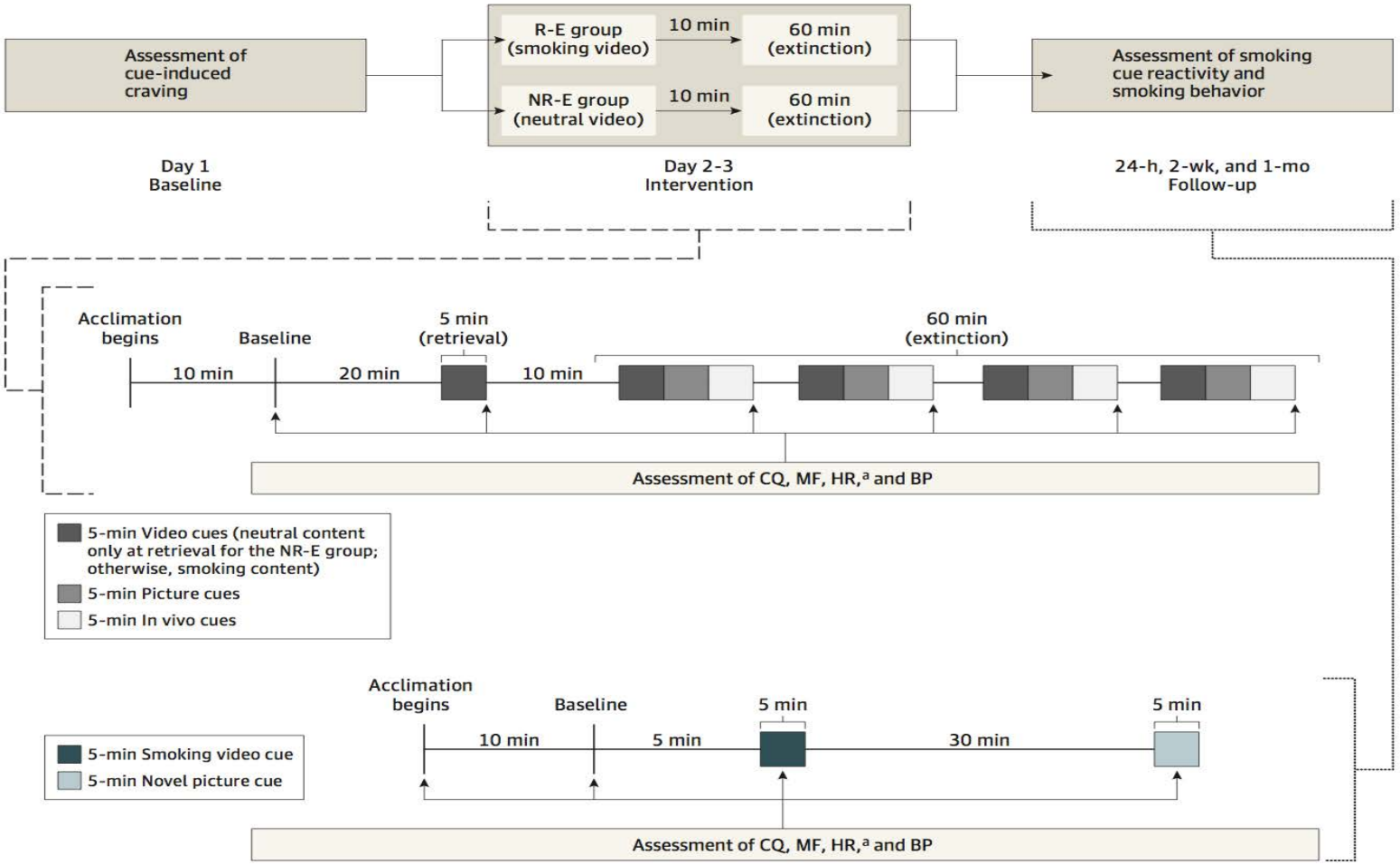
Retrieval-Extinction Learning bei Rauchern (1)

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

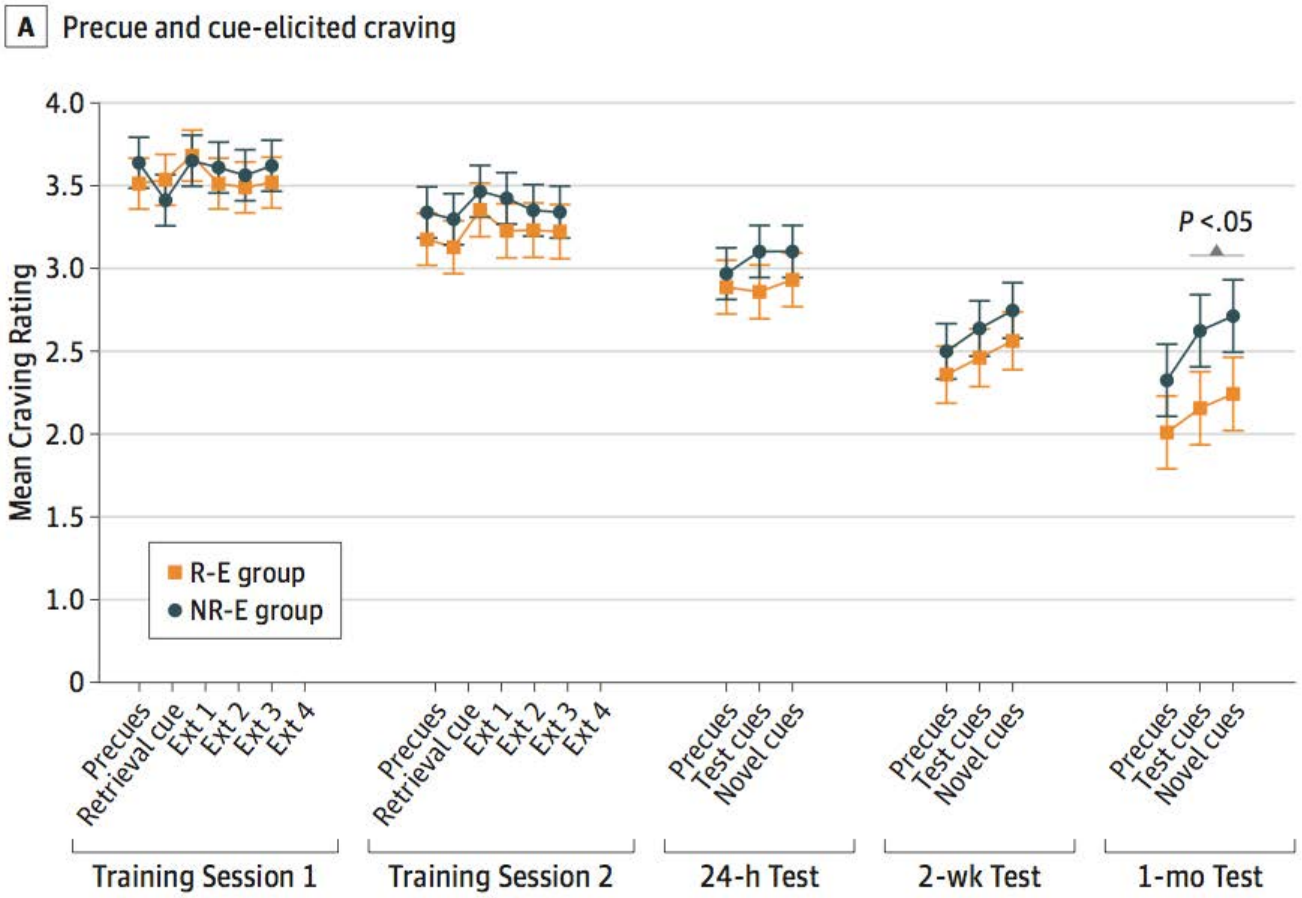
Effect of a Brief Memory Updating Intervention on Smoking Behaviour,
Germeroth et al, JAMA Psychiatry 2017

- Prospektive randomisierte Studie
- Medical University of South Carolina 12/2013 – 09/2015
- 88 Patienten
- Teilnehmer:
- Einschlusskriterien: Nikotinabhängigkeit (DSM IV), >10 Zigaretten/Tag, >3 Jahre, Motivation das Rauchen (ohne Hilfsmittel) aufzugeben
- Ausschlusskriterien: Schwangerschaft, weitere Substanzabhängigkeiten in den letzten 60 Tagen (DSM IV), psychiatrische Erkrankungen

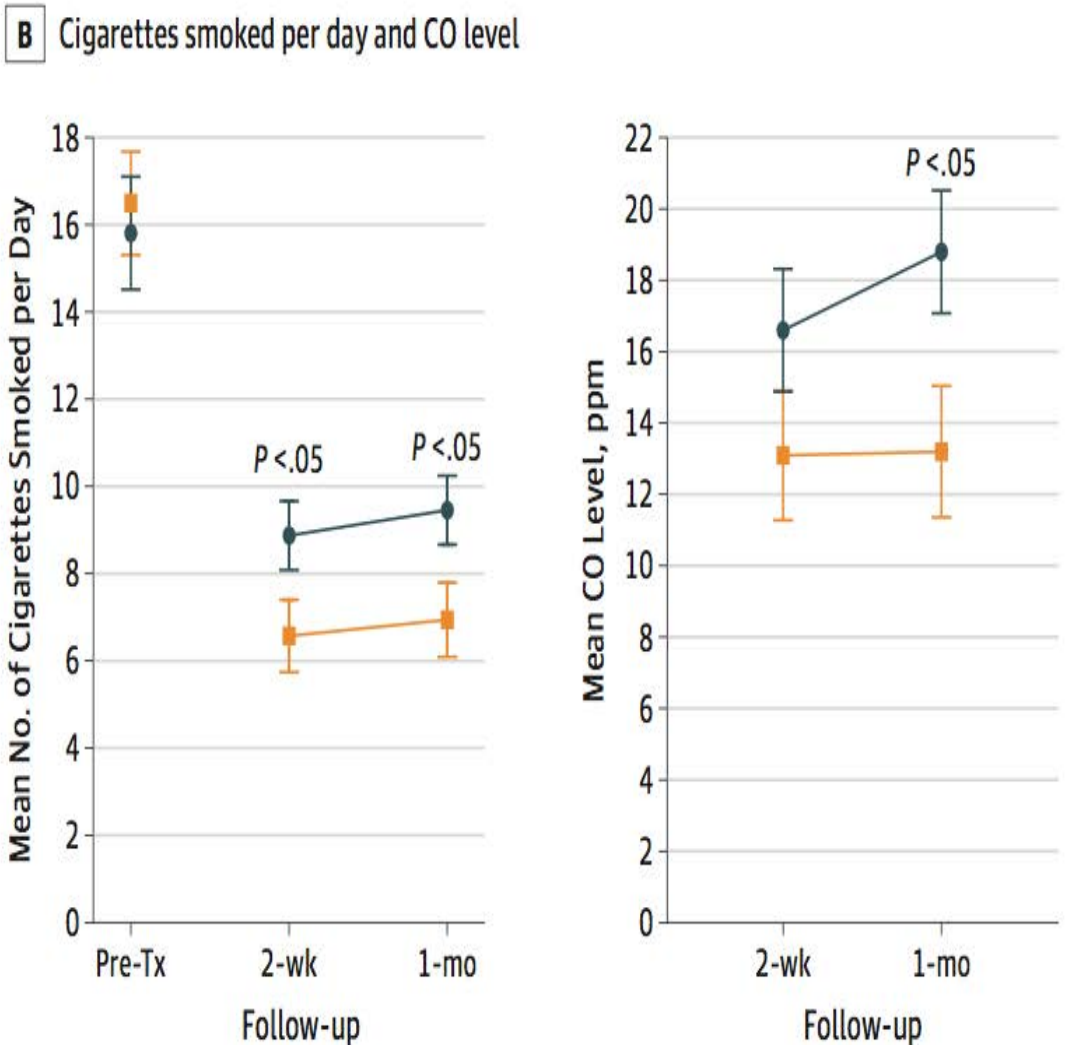
Studiendesign



The upper portion indicates the overall study design. The middle portion indicates the assessment of the Craving Questionnaire (CQ), the Mood Form (MF), heart rate (HR), and blood pressure (BP) at baseline, after the retrieval video (the video had smoking content for the retrieval-extinction [R-E] group but neutral, nonsmoking content for the nonsmoking-related retrieval–extinction [NR-E] group), and postextinction cues (all cues contained smoking content) during the R-E or NR-E training sessions. The lower portion indicates CQ, MF, HR, and BP assessments during the 3 follow-up test sessions. [a]Taken during the first 50 seconds of cue exposure; all other assessments were taken at the end of a particular cue series.

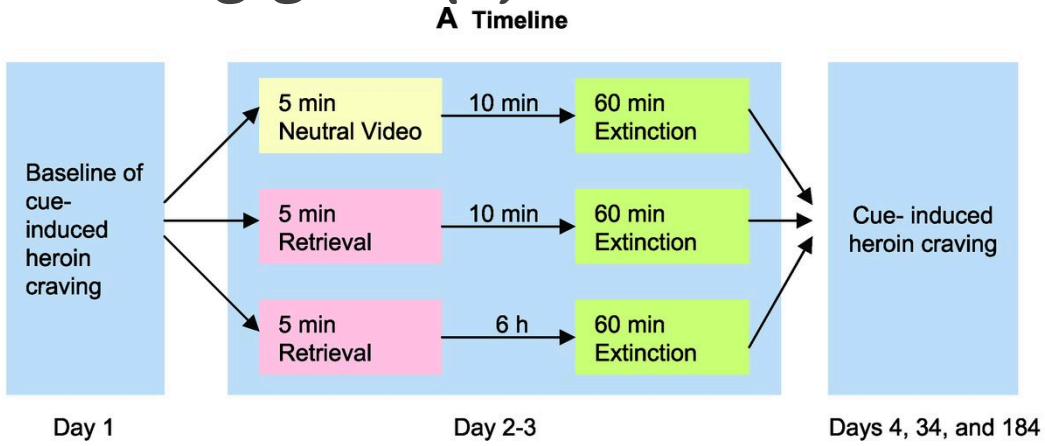

A
Precue and cue-elicited craving
Mean Craving Rating
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0
P <.05
R-E group
NR-E group
Precues
Retrieval cue
Ext 1
Ext 2
Ext 3
Ext 4
Test cues
Novel cues
Training Session 1
Training Session 2
24-h Test
2-wk Test
1-mo Test

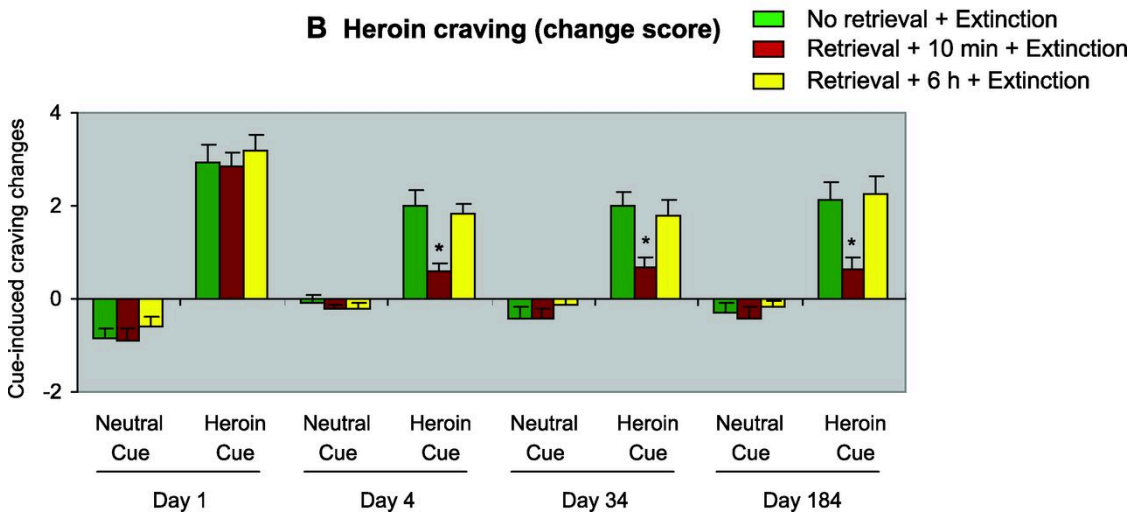
Retrieval-Extinction Learning bei Rauchern (1)



Retrieval-Extinction Learning bei Heroinabhängigkeit (1)

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich





Yan-Xue Xue et al. Science 2012;336:241-245

Published by AAAS

Retrieval-Extinction Learning bei Rauchern (2)

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Effect of Selective Inhibition of Reactivated Nicotine-Associated Memories With Propranolol on Nicotine Craving
Xue et al, JAMA Psychiatry, 2017

- **Vergleichende Tier- (Ratten) und Menschenstudie**
- **Randomisiert, double blind**

Teilnehmer

- **69 männliche Probaden**
  Einschluss: zwischen 18 und 45. >10 Zigaretten/Tag für mind. 12 Monate
  Ausschluss: psychische Erkrankungen, weitere Abhängigkeitserkrankungen, kognitive Einschränkungen, keine Dauermedikation (Rx)

Einschub: ***Warum Propranolol?***

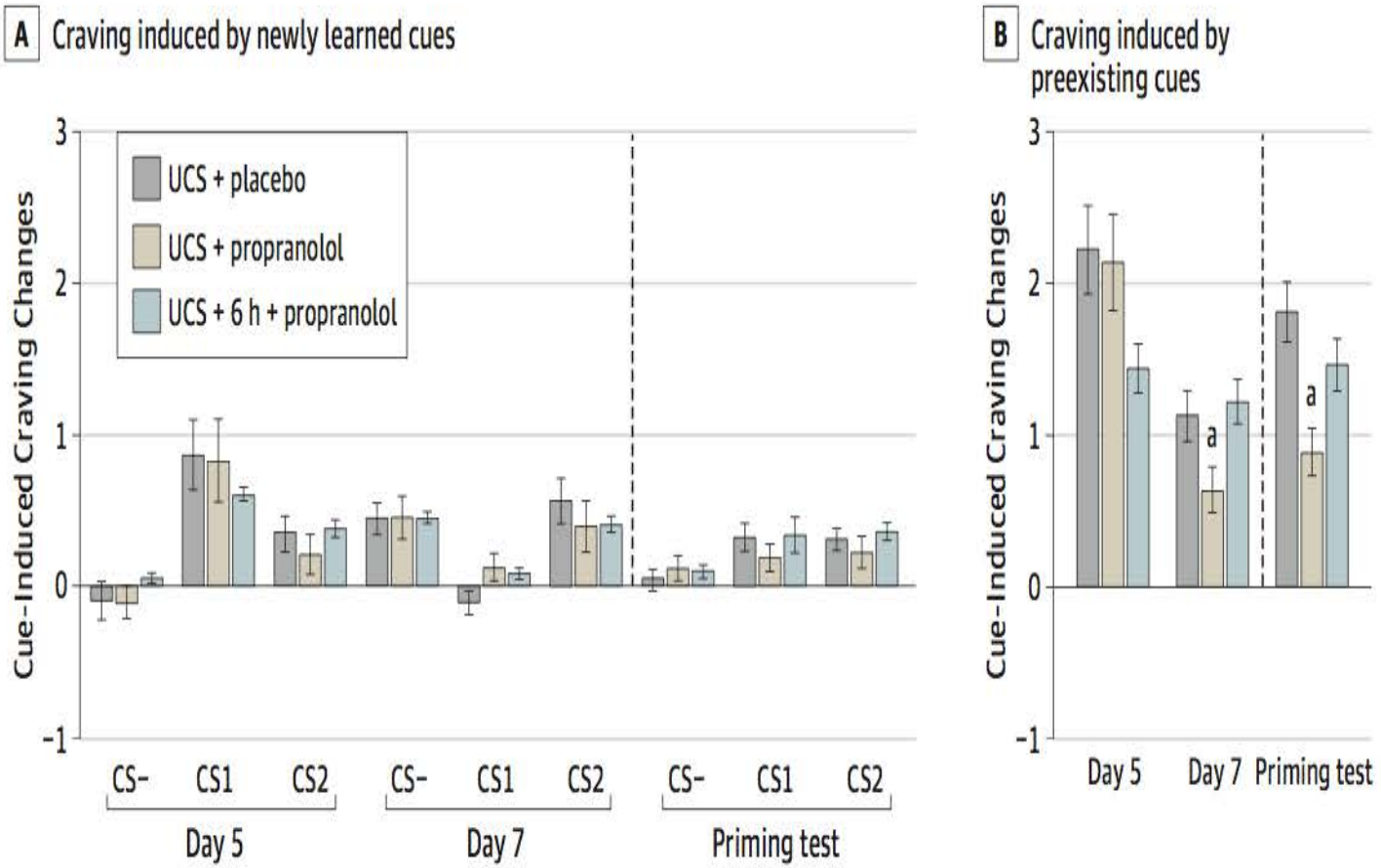


- Synthetischer β-Adrenorezeptorblocker
- Liquorgängig (Blut-Hirn-Schranke)
- Periphere Effekte auf das noradrenerge System, sowie zentral hemmende Effekte auf die Proteinsysthese (nötig zur Ausbildung Langzeiterinnerungen)

Universität Zürich[UZH]

Retrieval-Extinction Learning bei Rauchern (2)

Figure 4. Propranolol Administration Before Unconditioned Stimulus (UCS) Memory Retrieval Decreased Subsequent Craving Induced by Preexisting Cues and Nicotine Priming Among Smokers



Retrieval-Extinction Learning

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Fazit

- Möglicherweise relativ einfaches Verfahren um Veränderungen bei Abhängigkeitserkrankungen (cue-reactivity, Konsum) hervorzurufen

Offene Fragen….

- Neurobiologische Korrelate ?
- Anwendung im klinischen Alltag, Kombination mit bestehenden Therapieoptionen?

Universität Zürich[UZH]

Zusammenfassung

- *Nur ein Teil der Substanzkonsumenten entwickelt eine Abhängigkeit*

- *Abhängigkeit geht einher mit charakteristischen neurobiologischen Veränderungen, die unter anderem das Belohnungslernen betreffen: Drogen und drogenassozierte Reize erhalten eine zunehmende motivationale Bedeutung, während nicht- drogenassoziierte natürliche Verstärker an Bedeutung verlieren*

- *Das mesocorticolimbische dopaminerge System spielt hierbei (neben anderen Netzwerken und Neurotransmittersystemen) eine wichtige Rolle*

- *Neuere (experimentelle) therapeutische Ansätze zielen darauf ab drogenreizinduziertes Verlangen zu reduzieren bzw. die (reduzierte) Sensitivität ggb. nicht drogenassoziierten Belohnungsreizen (wieder) zu stärken*