

5.2.5 Interdisziplinäres Zentrum für Suchtforschung (IZSW)

Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter (Vorsitzender)

Füchsleinstrasse 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-77100
Fax: 0931/201-77120
E-mail: Fallgatter_A@klinik.uni-wuerzburg.de

PD Dr. Christian Jacob (2. Vorsitzender)
Tel.: 0931/201-77100

Aufgaben und Struktur

Das IZSW entwickelte sich 2000 aus dem an der Psychiatrischen Klinik etablierten „Interdisziplinären Würzburger BMBF-Suchtforschungsverbund“ zu neurobiologischen und verhaltensbiologischen Grundlagen der Alkoholabhängigkeit (1996-2001) und trägt zur dauerhaften Entwicklung und Förderung einer Suchtforschung im grundlagen- und anwendungsbezogenen Bereich bei. Hierzu gehören auch Verbesserungen der Lehre, Fort- und Weiterbildung in allen suchtasoziierten Feldern sowie ambulante und stationäre Therapieinterventionen sowie gesundheitspolitische Entscheidungshilfen. Zu diesem Zweck wurde in Verbindung mit der Wiederbesetzung einer Professur mit Schwerpunkt Suchtmedizin (Prof. Fallgatter) an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie eine Suchtambulanz und ein psychiatrischer Liaisondienst für die Behandlung von Alkohol- und Nikotinabhängigkeit aufgebaut. Zusätzlich wurde am Institut für Psychologie I in Würzburg eine Professur für Interventionelle Psychologie mit einem Schwerpunkt in der Suchtforschung besetzt (Frau Prof. Kübler).

Forschungsschwerpunkte

Neurophysiologische Erfassung der cue-reactivity bei Suchterkrankungen

(A. J. Fallgatter, M. M. Scheckmann, L. Ernst, A. Dieler, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie)

Mittels ereigniskorrelierter Hirnpotentiale (EKP), fMRT, Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) und Startle-Reflex werden unter dem Konstrukt eines *Suchtgedächtnisses* sowie unter topographischen Gesichtspunkten die emotionalen und kognitiven Korrelate schlüsselreizspezifischer Hirnaktivität bei Alkohol- und Nikotinabhängigkeit untersucht. Die Reversibilität der Hirnfunktionsstörung bei Alkohol- und Nikotinabhängigkeit wird ebenso untersucht wie der Einsatz der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) oder der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS).

Biopsychologische Mechanismen des Rauchverlangens

(P. Pauli, R. Mucha, M. Winkler, Psychologisches Institut)

Im Rahmen des DFG Graduierten Kollegs „Verarbeitung emotional relevanter Reize

von den molekularen Grundlagen zur Empfindung“ wird die suchtspezifische Frage untersucht, wie die kognitiv-emotionalen Lernprozesse zur Wirkung von Umweltreize auf das individuelle Verlangen zu Rauchen und als Prädiktoren eines Rückfalls in Zusammenhang stehen. Manche Umweltreize fördern das Rauchverlangen (insbesondere Verbotshinweise), andere hingegen werden gehemmt. Offenbar aktivieren rauchassozierte bei Abhängigen aufgrund des vorausgegangenen regelmäßigen Nikotinkonsums direkt Verstärkerzentren im Gehirn.

Molekulare Mechanismen der Alkoholtoleranz bei *Drosophila*

(A. Scholz, Institut für Genetik und Neurobiologie)

Mit Hilfe molekulargenetischer, genetischer und anatomischer Methoden werden am Modell der Fruchtfliege Mechanismen untersucht, die Ethanol induziertem Verhalten unterliegen. In Verhaltensstudien wird untersucht wie z.B. der Einfluss von gelerntem Verhalten oder die Präferenz für Alkohol zur Entwicklung von Ethanoltoleranz und Alkoholismus beitragen, welche Netzwerke diese Verhalten vermitteln und wie Ethanol auf zellulärer Ebene diese verändert. Jüngst wurde ein neuer zellulärer Mechanismus entdeckt, der zur Entstehung von Toleranz in Neuronen des Gehirns benötigt wird und Ähnlichkeiten zur zellulären Stressantwort aufzeigt. Das hierbei eine wesentliche Rolle spielende *hang-over* Gen ist inzwischen auch beim Menschen nachgewiesen worden und korreliert hier mit klinischer Alkoholabhängigkeit (DFG-Einzelförderung und Graduiertenkolleg, Thyssen Stiftung)

Genetik der Alkoholabhängigkeit

(K.P. Lesch, Psychiatrische Klinik, Neurobiologie)

Die an der Entstehung einer Alkoholabhängigkeit beteiligten neuro- und psychobiologischen Prozesse wie Belohnungsverhalten, kognitiv-exekutive Fähigkeiten, Stressverarbeitung oder Ängstlichkeit machen gemeinsame genetische Faktoren wahrscheinlich. Die Anhäufung von *Endophänotypen* wie z.B. Impulsivität, Neugierde oder aggressives Verhalten, Fehlregulationen der Wahrnehmungsverarbeitung sowie Angst, Stimmungsinstabilität sowie Stresstoleranz sind direkt oder indirekt am Erkrankungsrisiko beteiligt. Untersuchungen zur genetisch bedingten

Variabilität der Funktion des Serotonin-Transportes zeigen, dass die Bedeutung der molekular-funktionellen Bildgebung in der Beschreibung neurobiologisch fundierter Endopänotypen künftig zunehmen wird (Abb.)

Das endogene Neurotoxin TaClo

(C. Bringmann, D. Feineis, Institut für Organische Chemie)

Chemisch reaktive Verbindungen, mit denen der Mensch infolge von Umwelteinflüssen, Drogenmissbrauch, durch Medikamenteneinnahme oder auch Arbeitsplatzbedingt in Berührung kommt, scheinen als mitauslösende Faktoren an neurodegenerativen Prozessen beteiligt zu sein. Im Fokus stehen hoch chlorierte Tetrahydro-beta-carboline wie etwa „TaClo“, das im Menschen aus endogen vorhandenem Tryptamin („Ta“) und Chloral („Clo“) entsteht und z.B. bei der Einnahme des Hypnotikums Chloralhydrat oder, suchtbedingt, nach Umgang mit der Industriechemikalie und Schnüffeldroge Trichlorethylen (TRI), nachgewiesen werden kann.

AADHS als Risikofaktor für Suchtentwicklung

(J. Böning, C. Jacob, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie)

60%-80% des kindlichen Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) persistieren mit entwicklungsbedingter Symptomvarianz bis ins Erwachsenenalter und gehen hier mit einer Reihe komorbider psychischer Störungen einher. Speziell Suchtentwicklungen dürften direktes Resultat eines fehlgeschlagenen „Selbstbehandlungsversuches“ mit verschiedenen Suchtstoffen sein. Andererseits wirkt die Behandlung von kindlichem wie adultem ADHS mit Stimulantien nachweislich suchtprotektiv. Obwohl die klinische „Störungsentität“ des adulten ADHS maßgeblich neurobiologisch/genetisch determiniert zu sein scheint, steht die Zuordnung der auf verschiedenen Ebenen zugrundeliegenden Pathomechanismen noch aus. Forschungsstrategisch wird deshalb im Kernprojekt die Identifizierung von zwei sog. Endophänotypen (Arbeitsgedächtnis, Antwortinhibition) verfolgt. Als krankheitsdeterminierende Vulnerabilitätsfaktoren liegen sie näher an der genetischen Beteiligung und an den zugrundeliegenden neurobiologischen Pathomechanismen des ADHS als die letztlich daraus resultierende phänotypische Krankheitssymptomatik.

Abhängigkeit und psychische Erkrankungen

(J. Deckert, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie)

Die Bedeutung von Substanzmissbrauch und -abhängigkeit jenseits des Alkohols (Koffein, Nikotin, Amphetamin und Cannabis) und ihrer neurobiologischen Grundlagen für die Pathogenese und Therapie psychischer Erkrankungen wurde als ein zusätzlicher Forschungsschwerpunkt aufgebaut und teilweise in den Rahmen des SFB-TRR58 zu „Furcht, Angst und Angsterkrankungen“ integriert. Mit Plasmaspiegel-Bestimmungen von Psychopharmaka und mit genetischen sowie bildgebenden Methoden wird hier die Modulation psychischer Erkrankungen durch genetische Faktoren und die Folgen von Substanzmissbrauch für die Therapie psychischer Erkrankungen untersucht.

Stoffliche Süchte und Verhaltenssuchte: exekutive Funktionen und Lernen

(A. Kübler, A. Meule, Y. Paelecke-Habermann, Dept. of Psychology I)

a) Sucht als automatisches Verhalten und Verlust exekutiver Kontrolle

Auch wenn das Konzept des automatischen Verhaltens nicht ausreicht, um die Entstehung und Aufrechterhaltung von Sucht vollständig zu erklären, so hat süchtiges Verhalten doch eindeutig Komponenten von Automatisierung. Sucht könnte also als Versagen exekutiver Kontrolle interpretiert werden, wenn es notwendig wird, durch Hinweisreize ausgelöstes, automatisches Verhalten zu unterbrechen. Um diese Hypothese zu untersuchen, haben wir eine visuelle Suchaufgabe entwickelt, mit der wir Automatisierung, automatisches Verhalten und Wiedererlangung exekutiver Kontrolle über automatisiertes Verhalten innerhalb weniger Trainingsitzungen messen können. Bei Kokainabhängigen konnten wir mit dieser Aufgabe zeigen, dass es, wenn Wiedererlangung exekutiver Kontrolle notwendig ist, ihnen nicht gelingt, den dorsolateralen präfrontalen Kortex zu reaktivieren, wie es bei gesunden Probanden der Fall ist. Zur Zeit passen wir diese visuelle Suchaufgabe an verschiedene Süchte und Essstörungen an. (DFG Graduiertenkolleg)

b) Defizite im Belohnungslernen als Komponente süchtigen Verhaltens

Bei süchtigen Menschen verlieren natürliche Verstärker wie Essen, Sex und andere angenehme Aktivitäten ihren Belohnungswert; die Belohnungszentren des Gehirns wie der Nucleus accumbens bleiben stumm, wenn sie mit diesen Stimuli konfrontiert werden.

Man kann daher hypothesieren, dass Defizite im Belohnungslernen eine Komponente von Sucht darstellen könnten. In einer Gruppe von Rauchern konnten tatsächlich solche Defizite im impliziten und expliziten Belohnungslernen festgestellt werden. Wir untersuchen zur Zeit, ob diese Defizite auch schon bei nicht-abhängigen sozialen Trinkern, bei Frauen mit gezügeltem Essverhalten, bei abhängigen und entzügigen Rauchern und bei Nicht-Rauchern (Kontrollgruppe) festzustellen sind.

Lehre

Das Seminar „Neurobiologie der Sucht“ bietet spezielle Weiterbildungsmöglichkeiten für Nachwuchswissenschaftler und Studierende aus Medizin, Psychologie und Biologie. Hinzukommen eine jährliche Suchtmedizinische Fort- und Weiterbildungstagung. Außerdem präsentiert sich das IZSW jährlich mit aktuellen wissenschaftlichen Forschungsprojekten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bringmann G, Feineis D, Münchbach M, God R, Peters K, Peters E-M, Mössner R, Lesch K-P (2006). Toxicity and metabolism of the chloral-derived mammalian alkaloid 1-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline (TaClo) in PC12 cells. *Z. Naturforsch.* 61c, 601-610.

Domschke K, Dannlowski U, Ohrmann P, Lawford B, Bauer J, Kugel H, Heindel W, Young R, Morris P, Arolt V, Deckert J, Suslow T, Baune BT (2008). Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 18: 751-759.

Fric M, Pfuhlmann B, Laux G, Riederer P, Distler G, Artmann S, Wohlschläger M, Liebmann M, Deckert J (2008). The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry* 41:151-155.

Kübler A, Dixon V, Garavan H (2006). Automaticity and re-establishment of executive control – an fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 18: 1331-1342.

Lesch KP (2005). Alcohol dependence and gene x environment interaction in emotion regulation: Is serotonin the link? *Eur J Pharmacol.* 5, 13-24.

Schecklmann M, Ehlig AC, Plichta MM, Boutter HK, Metzger FG, Fallgatter AJ (2007). Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with affected verbal fluency performance. *Psychiatry Res.* 15, 129-38.

Scholz H, Franz M, Heberlein U (2005). The hangover gene defines a stress pathway required for ethanol tolerance. *Nature* 436, 845-847.