

Aus dem  
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Heinz

### **Habilitationsschrift**

### **Alkohol und Spielen - same same but different**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von  
**Dr. med. Inge Maria Mick**

Eingereicht: Juni 2018

Dekan: Prof. Dr. med. Axel Pries

1. Gutachter/ in: Prof. Dr. med. Falk Kiefer
2. Gutachter/ in: Prof. Dr. Wim van den Brink

# Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS .....	2
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS/ GLOSSAR.....	3
1 EINLEITUNG .....	5
<b>1.1 Alkoholabhängigkeit - Zahlen und Fakten.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Entstehung einer späteren Suchterkrankung - Einfluss der Familienanamnese.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Alkoholkonsum bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen.....</b>	<b>6</b>
<b>1.4 Nalmefen - eine Behandlungsoption bei Alkoholabhängigkeit.....</b>	<b>7</b>
<b>1.5 Pathologisches Glücksspiel - eine kurze Darstellung.....</b>	<b>7</b>
<b>1.6 PET - eine Untersuchungsmöglichkeit .....</b>	<b>8</b>
<b>1.7 Fragestellung.....</b>	<b>9</b>
2 EIGENE ARBEITEN.....	10
<b>2.1 Originalarbeit 1- Offspring of parents with an alcohol use disorder prefer higher levels of brain alcohol exposure in experiments involving computer-assisted self-infusion of ethanol (CASE) .....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Originalarbeit 2- Alcohol-Induced Impairment in Adolescents Admitted to Inpatient Treatment After Heavy Episodic Drinking: Effects of Age and Gender .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3 Originalarbeit 3- Nalmefene Reduces Reward Anticipation in Alcohol Dependence: An Experimental Functional Magnetic Resonance Imaging Study .....</b>	<b>26</b>
<b>2.4 Originalarbeit 4- Amphetamine induced endogenous opioid release in the human brain detected with [<sup>11</sup>C]carfentanil PET: replication in an independent cohort.....</b>	<b>35</b>
<b>2.5 Originalarbeit 5- Blunted Endogenous Opioid Release Following an Oral Amphetamine Challenge in Pathological Gamblers.....</b>	<b>42</b>
<b>2.6 Originalarbeit 6- Evidence for GABA-A receptor dysregulation in gambling disorder: correlation with impulsivity .....</b>	<b>52</b>
3 DISKUSSION.....	62
4 ZUSAMMENFASSUNG .....	70
<b>4.1 Ausblick.....</b>	<b>71</b>
5 LITERATURVERZEICHNIS .....	72
DANKSAGUNG.....	78
ERKLÄRUNG.....	79

## Abkürzungsverzeichnis/ Glossar

ABB	Alkohol-bedingte Beeinträchtigung
AUDIT	Alcohol Use Disorder Identification Test
BAC	Blutalkoholkonzentration
Bestellung	vom Probanden ausgeführte einmalige Anforderung von Alkoholzufuhr, die zum Anstieg der BAC um einen festen Wert führt
CASE	Computer-assisted self-infusion of ethanol (Computerassistierte Selbstinfusion von Ethanol)
d	Tag
DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V.
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 <sup>th</sup> Edition
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 <sup>th</sup> Edition
FA	Familienanamnese
FAN	Familienanamnese negativ
FAP	Familienanamnese positiv
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
g	Gramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GCS	Glasgow Coma Scale
GK	gesunde Kontrollen, gesunde Kontrollgruppe
intox_stat	stationär-behandlungsbedürftige Alkoholintoxikationen bei Jugendlichen
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
l	Liter

MID	Monetary Incentive Delay
MOR	$\mu$ -Opiatrezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PS	Pathologisches Glücksspiel, Pathologische Spieler
ROI	Regions of Interest, „Bereich von Interesse“
WHO	World Health Organisation

# 1 Einleitung

Alkoholkonsum gehört zum gesellschaftlichen Leben in westlichen Ländern dazu. Soziales Trinken wird als positiv gesehen; viele verbinden damit Geselligkeit, Ausgelassenheit, Entspannung und gute Laune. An gesundheitliche Schäden oder gar eine Abhängigkeit denken die allerwenigsten. Regelmäßiger riskanter Konsum, laut WHO definiert als mehr als 24 Gramm (g) Reinalkohol pro Tag (d) bei Männern und 12 g/ d bei Frauen, kann jedoch nicht nur genau dazu, sondern auch zu weiteren negativen Folgen führen - Alkoholabhängigkeit ist eine der Hauptursachen für gesundheitliche und psychosoziale Probleme (Nutt et al., 2010).

Sehr ähnlich verhält es sich mit dem Glücksspiel. Die Lottozahlen werden in Deutschland wöchentlich mittwochs und samstags im öffentlich-rechtlichen Fernsehen bekannt gegeben. Millionen Deutsche setzen regelmäßig ihre Kreuzchen beim „6 aus 49“-Spiel oder besuchen Spielkasinos. Ein Online-Glücksspiel Angebot jagt das nächste. Auch hier herrscht gesellschaftliche Akzeptanz vor. Aber auch „Glücksspiel kann süchtig machen“. Seit Einführung des DSM-5 2013 wurde das pathologische Spielen von einer Impulskontrollstörung zur ersten anerkannten Verhaltenssucht reklassifiziert (Bowden-Jones and Clark, 2011).

## 1.1 Alkoholabhängigkeit - Zahlen und Fakten

In Deutschland gibt es nach Schätzungen der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS) rund 1,7 Millionen Menschen, die an einer Alkoholabhängigkeit leiden. Die Prävalenz nach DSM-IV-Diagnosekriterien bei Erwachsenen liegt bei 3,4% insgesamt (4,8% Männer, 2% Frauen) (Pabst et al., 2013). Bei durch den Alkoholkonsum verursachten Todesfällen gehen Untersuchungen allein für Deutschland von 74.000 pro Jahr aus (John and Hanke, 2002). Die Kosten, die riskanter Alkoholkonsum in Deutschland jährlich nach sich zieht, werden auf ca. 39 Milliarden Euro geschätzt; die Lebenserwartung sinkt im Durchschnitt auf minus 7 Jahre (Effertz et al., 2017). Der Pro-Kopf-Verbrauch an Reinalkohol lag im Jahr 2015 bei mehr als 10 l in Deutschland (John and Hanke, 2018).

## **1.2 Entstehung einer späteren Suchterkrankung - Einfluss der Familienanamnese**

Der Drogen- und Suchtbericht 2017 (Drogenbeauftragte der Bundesregierung, 2017) widmet den Kindern und Jugendlichen aus suchtblasteten Familien ein eigenes Kapitel als Jahresschwerpunkt. Demzufolge wachsen mehr als 2,5 Millionen Minderjährige mit mindestens einem Elternteil mit einer alkoholbezogenen Störung auf.

Die Entwicklung einer späteren Alkoholabhängigkeit wird von unterschiedlichen Parametern beeinflusst. Frühe Studien haben gezeigt, dass u.a. aufgrund des Verhaltens während eines Experiments, bei dem Alkohol verabreicht wird, auf eine spätere alkoholbezogene Störung rückgeschlossen werden kann. Probanden, die eine geringe Reaktion auf den getrunkenen Alkohol verspürten, und sich dies in psychologischen Fragebögen zur subjektiven Alkoholwirkung bestätigte, zeigten eine höhere Wahrscheinlichkeit, an einer späteren Alkoholabhängigkeit zu erkranken als die Probanden, bei denen die Alkoholwirkung stärker ausgeprägt war (Schuckit, 1994). Familiäre Einflüsse auf die Alkoholwirkung sind komplex und die erhobenen Befunde beim Menschen uneinheitlich (Schuckit, 1984, Newlin and Thomson, 1990, de Wit and McCracken, 1990).

## **1.3 Alkoholkonsum bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen**

Wie viele andere psychiatrische Erkrankungen, entwickeln sich auch alkoholbezogene Störungen typischerweise in der Adoleszenz (Paus et al., 2008). Laut einer Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung trinken ca. 10% der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren regelmäßig, sprich einmal pro Woche, Alkohol. 14% berichten in Befragungen von Rauschtrinkerfahrung in den letzten 30 Tagen. Mädchen weisen einen niedrigeren Konsum als Jungen auf. Insgesamt ist das riskante Trinkverhalten bei Jugendlichen in den letzten Jahren rückläufig (Orth, 2015).

Die damals noch zunehmende Anzahl stationärer Aufnahmen wegen Alkoholintoxikation bei Jugendlichen als alarmierende Konsequenz aus riskantem Konsum in Form von Rauschtrinken war Inhalt unterschiedlicher Untersuchungen (Kuzelova et al., 2009, Schoberl et al., 2008). Trotz dieses Anstiegs sollte eine

Zunahme alkoholbezogener Störungen im späteren Erwachsenenalter verhindert werden. Ein wesentlicher Aspekt für eine solche Entwicklung sind individuelle akute Alkoholeffekte bei Jugendlichen. Probanden, bei denen diese weniger stark ausgeprägt waren, zeigten später eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von alkoholbezogenen Störungen (Trim et al., 2010).

#### **1.4 Nalmefen - eine Behandlungsoption bei Alkoholabhängigkeit**

Nalmefen, ein Opiatrezeptorligand, ist seit 2014 in Deutschland zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen. Seine Wirksamkeit zur Trinkmengenreduktion bei alkoholabhängigen Patienten wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (van den Brink et al., 2013, Gual et al., 2013, Mann et al., 2013). Vor der Markteinführung von Nalmefen standen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit v.a. ein weiterer Opiatantagonist (Naltrexon) sowie ein NMDA-Rezeptormodulator (Acamprosate) zur Verfügung (Jonas et al., 2014). Im Unterschied zu Naltrexon wirkt Nalmefen zusätzlich zum Antagonismus an  $\mu$ - und  $\delta$ -Rezeptoren auch partiell agonistisch am  $\kappa$ -Rezeptor (Bart et al., 2005). Eine zugrundeliegende neurobiologische Erklärung für die Wirksamkeit von Nalmefen könnte dieser zusätzliche Wirkmechanismus sein.

Studien haben eine erhöhte  $\mu$ -Rezeptor Verfügbarkeit bei abstinenten Patienten mit Alkoholabhängigkeit gezeigt (Heinz et al., 2005) - eine Erklärung für den therapeutischen Einsatz von Opiatantagonisten. Ein wichtiger Aspekt, der zur Aufrechterhaltung des Trinkverhaltens bei alkoholabhängigen Patienten beiträgt ist eine veränderte Verarbeitung von Belohnungsverhalten (Luijten et al., 2017). Bezüglich der möglichen Belohnungsmodulation mit Naltrexon als ein Therapieansatz sind sich Studien bisher uneinig (Weber et al., 2016, Nestor et al., 2017).

#### **1.5 Pathologisches Glücksspiel - eine kurze Darstellung**

Pathologisches Glücksspiel ist eine psychiatrische Erkrankung, die hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik viele Ähnlichkeiten mit stoffgebundenen Abhängigkeiten hat (Clark, 2014, Clark and Limbrick-Oldfield, 2013). Es ist charakterisiert durch andauerndes, wiederkehrendes und maladaptives Spielverhalten, das persönliche,

familiäre oder Freizeitbeschäftigungen stört oder beeinträchtigt. Betroffene zeigen häufiges Entscheidungsverhalten zu ihren Ungunsten und ein erhöhtes Maß an Impulsivität (Verdejo-Garcia et al., 2008) sowie eine gestörte Belohnungssensitivität (van Holst et al., 2010). Studien haben eine weltweite Prävalenz von 0,2-5,3% gezeigt (Hodgins et al., 2011). Laut Angaben der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen sind in Deutschland ca. 180.000 Menschen betroffen (Meyer, 2018).

Therapeutisch wird bisher in erster Linie Psychotherapie eingesetzt, die jedoch leider häufig nur kurzfristige Erfolge zeigt (Cowlshaw et al., 2012). Da das Opiatsystem eine zentrale Rolle bei Abhängigkeitserkrankungen spielt, wurde auch hier der Einsatz von Opiatrezeptorantagonisten als Therapieoption untersucht. Genaue Aussagen zur Effektivität konnten bisher jedoch nicht getroffen werden; Studien hierzu sind limitiert (Victorri-Vigneau et al., 2017). Auch die zugrundeliegenden neurobiologischen Substrate im Gehirn sind bisher kaum untersucht.

## **1.6 PET - eine Untersuchungsmöglichkeit**

PET (Positronen-Emissions-Tomographie) als ein bildgebendes Verfahren basiert auf Verteilung einer radioaktiv markierten Substanz im Gehirn; so können physiologische und biochemische Prozesse sichtbar gemacht werden.

<sup>11</sup>C-Carfentanyl ist ein hoch selektiver PET-Radioligand mit dessen Hilfe  $\mu$ -Opiatrezeptoren (MOR) im Gehirn erkennbar gemacht werden können. Durch kompetitive Verdrängung ist es außerdem möglich, mit <sup>11</sup>C-Carfentanyl eine endogene Freisetzung von Neurotransmittern abzubilden (Colasanti et al., 2012).

PET-Studien zu stoffgebundenen Süchten haben sowohl bei Patienten mit einer Alkohol- (Heinz et al., 2005), Kokain- (Zubieta et al., 1996) als auch einer Opiatabhängigkeit (Williams et al., 2007) eine erhöhte MOR-Verfügbarkeit im Gehirn nachgewiesen.

Ein anderer PET-Radioligand, der eine relative Selektivität für die  $\alpha 5$ -Subeinheit des Benzodiazepinrezeptors aufweist, ist <sup>11</sup>C-Ro15-4513. Das GABAerge System spielt ebenfalls im Bezug auf Abhängigkeitserkrankungen sowie deren Entstehung und Aufrechterhaltung eine wichtige Rolle, wurde jedoch bisher in diesem Zusammenhang nur wenig untersucht (Hayes et al., 2014). Erneut gibt es bereits <sup>11</sup>C-Ro15-4513-PET-



Studien, die stoffgebundene Süchte untersucht haben. Sowohl bei Probanden mit einer Alkohol- (Lingford-Hughes et al., 2012a) als auch Opiatabhängigkeit (Lingford-Hughes et al., 2016) zeigte sich verminderte 11C-Ro15-4513-Bindungsaffinität im limbischen System verglichen mit gesunden Kontrollen. Bei Probanden mit einer positiven Raucheranamnese konnte eine erhöhte 11C-Ro15-4513-Bindungsaffinität im Gehirn nachgewiesen werden (Stokes et al., 2013).

## **1.7 Fragestellung**

Das pathologische Glücksspiel als erste anerkannte Verhaltenssucht wurde mit Einführung von DSM-5 aufgrund seiner sehr ähnlichen klinischen Symptomatik im Vergleich zu stoffgebundenen Süchten von einer Impulskontrollstörung zu einer Abhängigkeitserkrankungen reklassifiziert.

Diese Arbeit soll zunächst die Entstehung und deren Prädiktoren einer Alkoholabhängigkeit als Beispiel für eine stoffgebundene Sucht anhand von experimentellem Selbstverabreichungsverhalten und Familienanamnese näher beleuchten. Des Weiteren sollen neurobiologische Grundlagen einer medikamentösen Behandlungsmöglichkeit dieser Erkrankung dargestellt werden. Anhand von PET-Studien, in denen zwei potentiell ausschlaggebenden Rezeptorsysteme- Opioid und GABA- beim pathologischen Glücksspiel als Beispiel für eine stoffungebundene Sucht untersucht werden, sollen Überschneidungen und Unterschiede zwischen Stoff- und Verhaltenssucht aufgezeigt werden.

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 Originalarbeit 1- Offspring of parents with an alcohol use disorder prefer higher levels of brain alcohol exposure in experiments involving computer-assisted self-infusion of ethanol (CASE)

Zimmermann US, Mick I, Laucht M, Vitvitskiy V, Plawecki MH, Mann KF, O'Connor S *Psychopharmacology* 2009 202:689–697.

Diese Arbeit untersucht die Frage, ob es einen Unterschied im experimentellen Alkohol-Selbstverabreichungsverhalten zwischen Probanden mit einer positiven (FAP) oder negativen Familienanamnese (FAN) für Alkoholabhängigkeit gibt. Um starke interindividuelle Schwankungen von Blutalkoholspiegeln (BAC) aufgrund von z.B. Alter, Geschlecht und Größe zu vermeiden, wurde mithilfe einer Software (computer-assisted self-infusion of ethanol- CASE) intravenös (i.v.) eine 6%ige Alkohollösung verabreicht. Diese steuert auf Knopfdruck anhand eines pharmakokinetischen Modells den Anstieg und Abfall von BAC mit exakten Zielwerten (Zimmermann et al., 2008). In einer „Testphase“ stieg BAC zunächst innerhalb von 10 Minuten auf 0,3 Promille an, um dann stetig um 0,01 Promille pro Minute auf 0,15 Promille nach 25 Minuten wieder abzufallen. Nach dieser „Testphase“ wurden die insgesamt 22 Probanden (12 FAP und 10 FAN) dazu aufgefordert, sich für die nächsten 2 Stunden wie auf einer „All-you-can-drink-Party“ zu verhalten. Ziel sollte sein, sich „angenehm“ zu betrinken; die typischen Alkoholeffekte in der für sie angenehmsten Ausprägung sollten erzeugt werden, unangenehme Begleiterscheinungen wie Übelkeit und Schwindel sollten vermieden werden. Über 2 Stunden hinweg konnten die Probanden selbst entscheiden, ob sie per Knopfdruck mehr Alkohol „bestellen“ wollten oder nicht. Nach jeder „Bestellung“ stieg BAC innerhalb von 2,5 Minuten um 0,075 Promille an, um dann wieder stetig um 0,01 Promille pro Minute abzufallen. Aufgrund eines Sicherheitslimits konnte der Blutalkoholspiegel nie höher als 1,2 Promille steigen. Während der Selbstverabreichungsphase entschieden sich FAP sowohl für signifikant höhere maximal-BAC-Werte, die Anzahl der Alkohol-„Bestellungen“ war signifikant höher und auch mittlere BAC-Werte waren signifikant erhöht im Vergleich zu FAN (Zimmermann et al., 2009). Dies ist die erste Studie, die mithilfe von computer-assistierter i.v. Alkoholinfusion zeigt, dass von Probanden mit positiver Familienanamnese für Alkoholabhängigkeit höhere Alkoholspiegel präferiert werden.

Zimmermann US, Mick I, Laucht M, Vitvitskiy V, Plawecki MH, Mann KF, O'Connor S  
*Psychopharmacology* 2009 202:689–697. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1349-7>.

Zimmermann US, Mick I, Laucht M, Vitvitskiy V, Plawecki MH, Mann KF, O'Connor S  
*Psychopharmacology* 2009 202:689–697. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1349-7>.

Zimmermann US, Mick I, Laucht M, Vitvitskiy V, Plawecki MH, Mann KF, O'Connor S  
*Psychopharmacology* 2009 202:689–697. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1349-7>.

Zimmermann US, Mick I, Laucht M, Vitvitskiy V, Plawecki MH, Mann KF, O'Connor S  
*Psychopharmacology* 2009 202:689–697. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1349-7>.

Zimmermann US, Mick I, Laucht M, Vitvitskiy V, Plawecki MH, Mann KF, O'Connor S  
*Psychopharmacology* 2009 202:689–697. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1349-7>.

Zimmermann US, Mick I, Laucht M, Vitvitskiy V, Plawecki MH, Mann KF, O'Connor S  
*Psychopharmacology* 2009 202:689–697. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1349-7>.



Zimmermann US, Mick I, Laucht M, Vitvitskiy V, Plawecki MH, Mann KF, O'Connor S  
*Psychopharmacology* 2009 202:689–697. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1349-7>.

Zimmermann US, Mick I, Laucht M, Vitvitskiy V, Plawecki MH, Mann KF, O'Connor S  
*Psychopharmacology* 2009 202:689–697. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1349-7>.

Zimmermann US, Mick I, Laucht M, Vitvitskiy V, Plawecki MH, Mann KF, O'Connor S  
*Psychopharmacology* 2009 202:689–697. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1349-7>.

## **2.2 Originalarbeit 2- Alcohol-Induced Impairment in Adolescents Admitted to Inpatient Treatment After Heavy Episodic Drinking: Effects of Age and Gender**

Mick I, Gross C, Lachnit A, Kalkbrenner M, Hoppe L, Reichert J, Zimmermann US  
*J Stud Alcohol Drugs.* 2015 May;76(3):493-7.

In den Jahren 2000-2008 war eine Zunahme von Alkoholintoxikationen bei Jugendlichen, die stationär behandlungsdürftig werden (intox\_stat), sowohl in Deutschland als auch in anderen europäischen Ländern zu verzeichnen (Schoberl et al., 2008, Kuzelova et al., 2009).

Mithilfe einer retrospektiven Aktenrecherche wurden alle Fälle (insgesamt 1123) von intox\_stat bei Jugendlichen im Alter von 11-17 Jahren in Dresden, Pirna und Rostock von 2000-2008 erfasst. Bei 846 der Fälle lag sowohl der Blutalkoholspiegel (BAC) als auch die Glasgow Coma Scale (GCS) vor; beide korrelierten negativ miteinander. Mithilfe einer mathematischen Formel wurde die alkohol-bedingte Beeinträchtigung (ABB) bei den Jugendlichen berechnet. Diese zeigte eine hohe Variabilität von 1,07 (wenig beeinträchtigt) bis 13,33 (stark beeinträchtigt) und wurde signifikant von einer Alter-Geschlecht-Interaktion beeinflusst (Mick et al., 2015). Mit zunehmendem Alter nahm ABB bei Jungen ab; bei Mädchen zeigte sich der umgekehrte Effekt. Eine zugrundeliegende Erklärung dieses Geschlechterunterschieds könnte der im Vergleich zu Mädchen verspätete Eintritt der Pubertät bei Jungen sein. In einer zurückliegenden Studie von Trim war ein „low level of response“ (niedrige ABB-Werte) mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer späteren Alkoholabhängigkeit vergesellschaftet (Trim et al., 2010). Diese Arbeit kann dazu beitragen, dass nur anhand von zwei simplen klinischen Messungen (BAC und GCS) eine Aussage bezüglich sich entwickelndem problematischem Trinkverhalten getroffen werden kann.

Mick I, Gross C, Lachnit A, Kalkbrenner M, Hoppe L, Reichert J, Zimmermann US  
*J Stud Alcohol Drugs.* 2015 May;76(3):493-7. <https://doi.org/10.15288/jsad.2015.76.493>.

Mick I, Gross C, Lachnit A, Kalkbrenner M, Hoppe L, Reichert J, Zimmermann US  
*J Stud Alcohol Drugs.* 2015 May;76(3):493-7. <https://doi.org/10.15288/jsad.2015.76.493>.

Mick I, Gross C, Lachnit A, Kalkbrenner M, Hoppe L, Reichert J, Zimmermann US  
*J Stud Alcohol Drugs.* 2015 May;76(3):493-7. <https://doi.org/10.15288/jsad.2015.76.493>.

Mick I, Gross C, Lachnit A, Kalkbrenner M, Hoppe L, Reichert J, Zimmermann US  
*J Stud Alcohol Drugs.* 2015 May;76(3):493-7. <https://doi.org/10.15288/jsad.2015.76.493>.



Mick I, Gross C, Lachnit A, Kalkbrenner M, Hoppe L, Reichert J, Zimmermann US  
*J Stud Alcohol Drugs.* 2015 May;76(3):493-7. <https://doi.org/10.15288/jsad.2015.76.493>.

### **2.3 Originalarbeit 3- Nalmefene Reduces Reward Anticipation in Alcohol Dependence: An Experimental Functional Magnetic Resonance Imaging Study**

Quelch DR, Mick I, McGonigle J, Ramos AC, Flechais RSA, Bolstridge M, Rabiner E, Wall MB, Newbould RD, Steiniger-Brach B, van den Berg F, Boyce M, Østergaard Nilausen D, Breuning Sluth L, Meulien D, von der Goltz C, Nutt D, Lingford-Hughes A  
*Biol Psychiatry. 2017 Jun 1;81(11):941-948.*

Nalmefen, ein Opiatrezeptor-Ligand, wirkt an  $\mu$ - und  $\delta$ -Rezeptoren antagonistisch sowie an  $\kappa$ -Rezeptoren partiell agonistisch. Seit 2014 ist Nalmefen in Deutschland zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen. Die Einnahme führt zu einer Trinkmengenreduktion bei alkoholabhängigen Patienten (Mann et al., 2013). Eine neurobiologische Erklärung für diese Wirkung fehlte bisher.

In dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde der Effekt einer Nalmefen-Einzeldosis auf das striatale BOLD (blood oxygen level-dependent)-Signal während der Antizipationsphase einer geldwerten Belohnung mithilfe der „monetary incentive delay“ (MID) Task exploriert. Insgesamt 22 alkoholabhängige Probanden ohne Behandlungsmotivation wurden mithilfe funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht. Die Probanden erhielten im MRT Scanner eine computer-assistierte i.v. Infusion 6%iger Alkohollösung, die in einem konstanten Blutalkoholspiegel (BAC) von 0,8 Promille resultierte. Daher konnte die MID unter möglichst naturalistische Bedingungen stattfinden; sowohl die Nalmefen- als auch die Placebo-Kondition fand unter kontrolliertem Alkoholeinfluss statt. Im Ergebnis zeigte sich im Striatum ein signifikant reduziertes BOLD-Signal bei Nalmefen-Kondition im Vergleich zur Placebo-Kondition. Nalmefen reduziert das BOLD-Signal im mesolimbischen Dopaminsystem (Quelch et al., 2017); vereinbar mit seiner Wirkweise am Opiatrezeptor im Gehirn. Mithilfe von fMRT und computer-assistierter Alkoholinfusion liefert diese Studie erste Erklärungen für neurobiologische Effekte von Nalmefen.

Quelch DR, Mick I, McGonigle J, Ramos AC, Flechais RSA, Bolstridge M, Rabiner E, Wall MB, Newbould RD, Steiniger-Brach B, van den Berg F, Boyce M, Østergaard Nilausen D, Breuning Sluth L, Meulien D, von der Goltz C, Nutt D, Lingford-Hughes A  
*Biol Psychiatry*. 2017 Jun 1;81(11):941-948. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.029>.  
Epub 2017 Jan 10.

Quelch DR, Mick I, McGonigle J, Ramos AC, Flechais RSA, Bolstridge M, Rabiner E, Wall MB, Newbould RD, Steiniger-Brach B, van den Berg F, Boyce M, Østergaard Nilausen D, Breuning Sluth L, Meulien D, von der Goltz C, Nutt D, Lingford-Hughes A  
*Biol Psychiatry*. 2017 Jun 1;81(11):941-948. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.029>.  
Epub 2017 Jan 10.

Quelch DR, Mick I, McGonigle J, Ramos AC, Flechais RSA, Bolstridge M, Rabiner E, Wall MB, Newbould RD, Steiniger-Brach B, van den Berg F, Boyce M, Østergaard Nilausen D, Breuning Sluth L, Meulien D, von der Goltz C, Nutt D, Lingford-Hughes A  
*Biol Psychiatry*. 2017 Jun 1;81(11):941-948. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.029>.  
Epub 2017 Jan 10.

Quelch DR, Mick I, McGonigle J, Ramos AC, Flechais RSA, Bolstridge M, Rabiner E, Wall MB, Newbould RD, Steiniger-Brach B, van den Berg F, Boyce M, Østergaard Nilausen D, Breuning Sluth L, Meulien D, von der Goltz C, Nutt D, Lingford-Hughes A  
*Biol Psychiatry*. 2017 Jun 1;81(11):941-948. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.029>.  
Epub 2017 Jan 10.

Quelch DR, Mick I, McGonigle J, Ramos AC, Flechais RSA, Bolstridge M, Rabiner E, Wall MB, Newbould RD, Steiniger-Brach B, van den Berg F, Boyce M, Østergaard Nilausen D, Breuning Sluth L, Meulien D, von der Goltz C, Nutt D, Lingford-Hughes A  
*Biol Psychiatry*. 2017 Jun 1;81(11):941-948. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.029>.  
Epub 2017 Jan 10.

Quelch DR, Mick I, McGonigle J, Ramos AC, Flechais RSA, Bolstridge M, Rabiner E, Wall MB, Newbould RD, Steiniger-Brach B, van den Berg F, Boyce M, Østergaard Nilausen D, Breuning Sluth L, Meulien D, von der Goltz C, Nutt D, Lingford-Hughes A  
*Biol Psychiatry*. 2017 Jun 1;81(11):941-948. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.029>.  
Epub 2017 Jan 10.



Quelch DR, Mick I, McGonigle J, Ramos AC, Flechais RSA, Bolstridge M, Rabiner E, Wall MB, Newbould RD, Steiniger-Brach B, van den Berg F, Boyce M, Østergaard Nilausen D, Breuning Sluth L, Meulien D, von der Goltz C, Nutt D, Lingford-Hughes A  
*Biol Psychiatry*. 2017 Jun 1;81(11):941-948. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.029>.  
Epub 2017 Jan 10.

Quelch DR, Mick I, McGonigle J, Ramos AC, Flechais RSA, Bolstridge M, Rabiner E, Wall MB, Newbould RD, Steiniger-Brach B, van den Berg F, Boyce M, Østergaard Nilausen D, Breuning Sluth L, Meulien D, von der Goltz C, Nutt D, Lingford-Hughes A  
*Biol Psychiatry*. 2017 Jun 1;81(11):941-948. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.029>.  
Epub 2017 Jan 10.

## **2.4 Originalarbeit 4- Amphetamine induced endogenous opioid release in the human brain detected with [<sup>11</sup>C]carfentanil PET: replication in an independent cohort**

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR

*Int J Neuropsychopharmacology 2014 May 7:1-6.*

Ziel dieser Arbeit war die Replikation einer Studie aus dem Jahr 2012 (Colasanti et al., 2012), in der gezeigt werden konnte, dass mithilfe einer oralen pharmakologischen Amphetamin-Challenge und <sup>11</sup>C-Carfentanyl-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Bindungsveränderungen an Opiatrezeptoren im Gehirn sowie Freisetzung von endogenen Opioiden aufgrund kompetitiver Verdrängung sichtbar gemacht werden können. <sup>11</sup>C-Carfentanyl ist ein für  $\mu$ -Opiatrezeptoren (MOR) hoch-selektiver PET-Radioligand, mit dessen Hilfe das Opiat-Rezeptor-System im Gehirn abgebildet werden kann. Aufgrund kompetitiver Bindung zwischen dem PET-Radioliganden auf der einen und dem Neurotransmitter auf der anderen Seite, lässt sich mit einigen PET-Radioliganden, u.a. auch <sup>11</sup>C-Carfentanyl (Colasanti et al., 2012), zusätzlich eine endogene Freisetzung von Neurotransmittern sichtbar machen (Paterson et al., 2010).

Für diese Replikationsstudie wurden neun gesunde Probanden zweimal mit <sup>11</sup>C-Carfentanyl-PET untersucht, einmal vor und einmal 3 Stunden nach einer pharmakologischen Challenge mit oralem Amphetamin. Regionale Bindungsveränderungen von prä- zu post-Amphetamin-PET zeigten eine signifikante Reduktion der <sup>11</sup>C-Carfentanyl-Bindung im Putamen, Thalamus, Frontallappen, Nucleus accumbens, anteriorem cingulären Cortex, Cerebellum und Insula. Wie oben beschrieben, konkurrieren die durch die orale Amphetamin-Challenge freigesetzten endogenen Opioiden mit dem PET-Radioliganden um die MOR-Bindungsstellen und führen daher zu einer Reduktion der <sup>11</sup>C-Carfentanyl-Bindung im Gehirn. Die Arbeit von Colasanti et al. 2012 konnte repliziert werden; die Kombination einer oralen Amphetamin-Challenge mit <sup>11</sup>C-Carfentanyl-PET kann endogene Opioid-Freisetzung im Gehirn sichtbar machen und daher für die Charakterisierung des Opiatsystems im Gehirn bei psychiatrischen Erkrankungen heran gezogen werden (Mick et al., 2014).

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Int J Neuropsychopharmacology* 2014 May 7:1-6.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145714000704>. Epub 2014 May 7.

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Int J Neuropsychopharmacology* 2014 May 7:1-6.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145714000704>. Epub 2014 May 7.

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Int J Neuropsychopharmacology* 2014 May 7:1-6.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145714000704>. Epub 2014 May 7.

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Int J Neuropsychopharmacology* 2014 May 7:1-6.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145714000704>. Epub 2014 May 7.

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Int J Neuropsychopharmacology* 2014 May 7:1-6.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145714000704>. Epub 2014 May 7.



Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Int J Neuropsychopharmacology* 2014 May 7:1-6.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145714000704>. Epub 2014 May 7.

## 2.5 Originalarbeit 5- Blunted Endogenous Opioid Release Following an Oral Amphetamine Challenge in Pathological Gamblers

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Lingford-Hughes AR, Nutt DJ

*Neuropsychopharmacology*. 2016 Jun;41(7):1742-50.

Pathologisches Glücksspiel als stoffungebundene Abhängigkeitserkrankung wurde als erste Verhaltenssucht 2013 ins DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition) aufgenommen. Das Opiatsystem und dessen Pathophysiologie scheint eine bedeutende Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen zu spielen. Frühere Studien konnten mithilfe von PET (Positronen-Emissions-Tomographie) bei Probanden mit Alkohol- (Heinz et al., 2005), Heroin- (Williams et al., 2007) und Kokainabhängigkeit (Zubieta et al., 1996) eine höhere  $\mu$ -Opiatrezeptoren (MOR)-Verfügbarkeit im Gehirn nachweisen; eine Erklärung für den klinischen Einsatz von Opiatantagonisten wie Naltrexon und Nalmefen zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit (Lingford-Hughes et al., 2012b). Zusätzlich zur Baseline MOR-Verfügbarkeit wurde in dieser Studie mithilfe von <sup>11</sup>C-Carfentanyl-PET auch die endogene Opioid-Freisetzung nach einer pharmakologisch oralen Amphetamine-Challenge exploriert (Mick et al., 2016). Insgesamt 29 Probanden (14 mit der Diagnose „pathologisches Glücksspiel“ (PS) und 15 gesunde Kontrollen (GK)) wurden jeweils einmal vor und einmal 3 Stunden nach einer solchen Amphetamin-Challenge (0,5 mg/kg KG) mit <sup>11</sup>C-Carfentanyl-PET untersucht. Sowohl Baseline MOR-Verfügbarkeit als auch <sup>11</sup>C-Carfentanyl-Bindungsveränderungen zwischen prä- und post-Amphetamin Scan wurden in 10 *a priori* festgelegten Regions of Interest (ROI) untersucht. Entgegen unserer Hypothese zeigte sich bei der Baseline MOR-Verfügbarkeit kein Unterschied zwischen GK und PS. Jedoch konnte bei beiden Gruppen eine Reduktion der <sup>11</sup>C-Carfentanyl-Bindung nach Amphetamin-Challenge nachgewiesen werden. Bei PS war diese Reduktion deutlich gedämpft und in 5 ROIs signifikant niedriger als bei GK. Auch subjektive Maße wie Euphorie und Aufmerksamkeit waren nach der Amphetamin-Challenge bei PS im Vergleich zu GK signifikant reduziert. Diese Studie zeigt erstmals gedämpfte endogene Opioid-Freisetzung nach einer oralen Amphetamin-Challenge bei pathologischen Spielern und kann damit zum Nachweis der Bedeutsamkeit des Opiatsystems bei sowohl stoffgebundenen als auch stoffungebundenen Abhängigkeitserkrankungen beitragen.

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Lingford-Hughes AR, Nutt DJ  
*Neuropsychopharmacology*. 2016 Jun;41(7):1742-50. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.340>.  
Epub 2015 Nov 10.

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Lingford-Hughes AR, Nutt DJ  
*Neuropsychopharmacology*. 2016 Jun;41(7):1742-50. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.340>.  
Epub 2015 Nov 10.

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Lingford-Hughes AR, Nutt DJ  
*Neuropsychopharmacology*. 2016 Jun;41(7):1742-50. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.340>.  
Epub 2015 Nov 10.

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Lingford-Hughes AR, Nutt DJ  
*Neuropsychopharmacology*. 2016 Jun;41(7):1742-50. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.340>.  
Epub 2015 Nov 10.

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Lingford-Hughes AR, Nutt DJ  
*Neuropsychopharmacology*. 2016 Jun;41(7):1742-50. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.340>.  
Epub 2015 Nov 10.

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Lingford-Hughes AR, Nutt DJ  
*Neuropsychopharmacology*. 2016 Jun;41(7):1742-50. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.340>.  
Epub 2015 Nov 10.



Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Lingford-Hughes AR, Nutt DJ  
*Neuropsychopharmacology*. 2016 Jun;41(7):1742-50. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.340>.  
Epub 2015 Nov 10.

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Lingford-Hughes AR, Nutt DJ  
*Neuropsychopharmacology*. 2016 Jun;41(7):1742-50. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.340>.  
Epub 2015 Nov 10.

Mick I, Myers J, Stokes PRA, Erritzoe D, Colasanti A, Bowden-Jones H, Clark L, Gunn R, Rabiner EA, Searle GE, Waldman AD, Parkin MC, Brailsford AD, Lingford-Hughes AR, Nutt DJ  
*Neuropsychopharmacology*. 2016 Jun;41(7):1742-50. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.340>.  
Epub 2015 Nov 10.

## 2.6 Originalarbeit 6- Evidence for GABA-A receptor dysregulation in gambling disorder: correlation with impulsivity

Mick I, Ramos AC, Myers J, Stokes PR, Chandrasekera S, Erritzoe D, Mendez MA, Gunn RN, Rabiner EA, Searle GE, Galduróz JC, Waldman AD, Bowden-Jones H, Clark L, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Addict Biol.* 2017 Nov;22(6):1601-1609.

Pathologisches Glücksspiel wurde mit Einführung des DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition) 2013 von einer Impulskontrollstörung zu einer Verhaltenssucht reklassifiziert. Ein wesentlicher Vorteil von Studien zu Verhaltenssuchten ist, dass bei einer solchen das Gehirn mit seinem Transmitter- und Rezeptorsystem zwar beeinflusst werden kann, jedoch nicht, wie bei stoffgebundenen Abhängigkeiten, von Noxen wie z.B. Alkohol oder Heroin direkt gestört wird. Das GABAerge System als ein Hauptmodulator des mesolimbisch dopaminergen Systems hat in früheren PET (Positronen-Emissions-Tomographie)-Studien seine Bedeutsamkeit bei Abhängigkeitserkrankungen gezeigt. Untersuchungen mit 11C-Ro15-4513 als relativ spezifischem PET-Radioliganden für die  $\alpha 5$ -Subeinheit des Benzodiazepinrezeptors, haben Bindungsunterschiede bei Probanden mit Alkohol- (Lingford-Hughes et al., 2012a), Heroin- (Lingford-Hughes et al., 2016) und Nikotinabhängigkeit (Stokes et al., 2013) im Vergleich zu gesunden Probanden gezeigt. Diese GABA-Dysregulation zeigt sich nicht nur bei Vollaussprägung, sondern bereits bei erhöhter Impulsivität als einem der Hauptmerkmale einer Abhängigkeitserkrankung (Hayes et al., 2014). In dieser Studie wurden insgesamt 34 Probanden (15 mit der Diagnose „pathologisches Glücksspiel“ (PS) und 19 gesunde Kontrollen (GK)) mit 11C-Ro15-4513-PET untersucht. Es sollte die GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren Verteilung im Gehirn und ihr Zusammenhang mit Impulsivität exploriert werden (Mick et al., 2017). PS Probanden zeigten eine signifikant erhöhte 11C-Ro15-4513-Gesamtverteilung im rechten Hippocampus im Vergleich zu GK Probanden. Außerdem scorten PS Probanden signifikant höher bei „Negative Dringlichkeit“, ein item der UPPS-P Impulsivitäts-Skala (Cyders et al., 2007). Diese erhöhte Impulsivität wiederum korrelierte signifikant positiv mit einer erhöhten 11C-Ro15-4513-Gesamtverteilung in der Amygdala. Dies ist die erste Arbeit in der eine GABA-Dysregulation sowie deren positive Korrelation mit Impulsivität bei einer Verhaltenssucht, dem pathologischen Glücksspiel, nachgewiesen werden konnte. Das GABAerge System stellt einen möglichen Angriffspunkt für potentielle Behandlungsmöglichkeiten bei dieser psychiatrischen Erkrankung dar.

Mick I, Ramos AC, Myers J, Stokes PR, Chandrasekera S, Erritzoe D, Mendez MA, Gunn RN, Rabiner EA, Searle GE, Galduróz JC, Waldman AD, Bowden-Jones H, Clark L, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Addict Biol.* 2017 Nov;22(6):1601-1609. <https://doi.org/10.1111/adb.12457>. Epub 2016 Oct 13.

Mick I, Ramos AC, Myers J, Stokes PR, Chandrasekera S, Erritzoe D, Mendez MA, Gunn RN, Rabiner EA, Searle GE, Galduróz JC, Waldman AD, Bowden-Jones H, Clark L, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Addict Biol.* 2017 Nov;22(6):1601-1609. <https://doi.org/10.1111/adb.12457>. Epub 2016 Oct 13.

Mick I, Ramos AC, Myers J, Stokes PR, Chandrasekera S, Erritzoe D, Mendez MA, Gunn RN, Rabiner EA, Searle GE, Galduróz JC, Waldman AD, Bowden-Jones H, Clark L, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Addict Biol.* 2017 Nov;22(6):1601-1609. <https://doi.org/10.1111/adb.12457>. Epub 2016 Oct 13.

Mick I, Ramos AC, Myers J, Stokes PR, Chandrasekera S, Erritzoe D, Mendez MA, Gunn RN, Rabiner EA, Searle GE, Galduróz JC, Waldman AD, Bowden-Jones H, Clark L, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Addict Biol.* 2017 Nov;22(6):1601-1609. <https://doi.org/10.1111/adb.12457>. Epub 2016 Oct 13.



Mick I, Ramos AC, Myers J, Stokes PR, Chandrasekera S, Erritzoe D, Mendez MA, Gunn RN, Rabiner EA, Searle GE, Galduróz JC, Waldman AD, Bowden-Jones H, Clark L, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Addict Biol.* 2017 Nov;22(6):1601-1609. <https://doi.org/10.1111/adb.12457>. Epub 2016 Oct 13.

Mick I, Ramos AC, Myers J, Stokes PR, Chandrasekera S, Erritzoe D, Mendez MA, Gunn RN, Rabiner EA, Searle GE, Galduróz JC, Waldman AD, Bowden-Jones H, Clark L, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Addict Biol.* 2017 Nov;22(6):1601-1609. <https://doi.org/10.1111/adb.12457>. Epub 2016 Oct 13.

Mick I, Ramos AC, Myers J, Stokes PR, Chandrasekera S, Erritzoe D, Mendez MA, Gunn RN, Rabiner EA, Searle GE, Galduróz JC, Waldman AD, Bowden-Jones H, Clark L, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Addict Biol.* 2017 Nov;22(6):1601-1609. <https://doi.org/10.1111/adb.12457>. Epub 2016 Oct 13.

Mick I, Ramos AC, Myers J, Stokes PR, Chandrasekera S, Erritzoe D, Mendez MA, Gunn RN, Rabiner EA, Searle GE, Galduróz JC, Waldman AD, Bowden-Jones H, Clark L, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Addict Biol.* 2017 Nov;22(6):1601-1609. <https://doi.org/10.1111/adb.12457>. Epub 2016 Oct 13.

Mick I, Ramos AC, Myers J, Stokes PR, Chandrasekera S, Erritzoe D, Mendez MA, Gunn RN, Rabiner EA, Searle GE, Galduróz JC, Waldman AD, Bowden-Jones H, Clark L, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR  
*Addict Biol.* 2017 Nov;22(6):1601-1609. <https://doi.org/10.1111/adb.12457>. Epub 2016 Oct 13.

### 3 Diskussion

In der vorliegenden Habilitationsschrift wurden Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen stoffgebundenen und stoffungebundenen Süchten untersucht. Sowohl Alkoholkonsum als auch Glücksspiel in seinen vielfältigen Formen sind gesellschaftlich akzeptiert und werden meist positiv bewertet. Die Entwicklung einer Abhängigkeit von entweder dem einen oder dem anderen führt jedoch häufig zu weitreichenden persönlichen und psychosozialen Problemen.

In der ersten Studie wurde der Unterschied im experimentellen Alkohol-Selbstverabreichungsverhalten zwischen Probanden mit einer positiven Familienanamnese (FAP) für Alkoholabhängigkeit und Probanden ohne positive Familienanamnese (FAN) untersucht. FAP Probanden präferierten höhere Alkoholspiegel als FAN Probanden (Zimmermann et al., 2009). Nachkommen alkoholabhängiger Patienten haben ein erhöhtes Risiko später ebenfalls an einer alkoholbezogenen Störung zu erkranken. Studien haben gezeigt, dass dies zu einem Teil von komplexen genetischen Faktoren beeinflusst wird (Palmer et al., 2015).

Frühere Arbeiten zu Unterschieden im Selbstverabreichungsverhalten je nach Familienanamnese haben keine signifikanten Unterschiede gefunden (de Wit and McCracken, 1990, Krishnan-Sarin et al., 2007). Ein wesentlicher Unterschied dieser Studien zu unserer war jeweils die Art der Alkohol-Administration. In der vorliegenden Arbeit wurde Alkohol nicht, wie in den anderen beiden, oral, sondern via i.v. Injektion, gesteuert über eine Computer-Software, appliziert. Diese Computer-Software (CASE) ist in der Lage, nur aufgrund von Größe, Gewicht und Geschlecht, auf Grundlage eines pharmakokinetischen Modells, die Alkoholinfusion so zu steuern, dass starke interindividuelle Schwankungen des Blutalkoholspiegels (BAC) vermieden werden. Bei oraler Applikation können akute Alkoholeffekte im Vergleich zur Alkohol-Infusion erst zu einem späteren Zeitpunkt tatsächlich wahrgenommen werden und dies kann die Entscheidung bezüglich gewollter weiterer Applikation oder nicht deutlich beeinflussen. Das Trinken ein und desselben Standardgetränks führt bei jedem zu unterschiedlichen BAC-Werten, es kommt zu einer starken interindividuellen Variabilität. Dies kann durch den Einsatz von CASE verhindert werden. Des Weiteren macht CASE es möglich, jegliche gustatorische und olfaktorische Präferenzen oder

Abneigungen zu eliminieren - allein objektive BAC-Spiegel können so untersucht werden.

Krishnan-Sarin et al. konnten bei alkoholabhängigen Probanden einen Trend hin zu höheren Alkoholspiegeln bei FAP nachweisen (Krishnan-Sarin et al., 2007). Ein Grund für die fehlende Signifikanz im Vergleich zu unserer Studie könnte sein, dass in der vorliegenden Arbeit auch FAN Probanden mit Alkoholabhängigkeit bei Angehörigen zweiten Grades ausgeschlossen wurden, dies war bei Krishnan-Sarin et al. nicht der Fall.

Ein bemerkenswerter Punkt hinsichtlich psychologischer Fragebögen, die in unserer Studie eingesetzt wurden, ist die Tatsache, dass FAP Probanden nicht, wie erwartet, höhere Punktzahlen im AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test) aufwiesen. Der AUDIT erfragt zurückliegendes Trinkverhalten, das sich laut Studien bei FAP Probanden im Vergleich zu FAN Probanden häufig unterscheidet (Lee et al., 2013). Der fehlende Unterschied im AUDIT Score zeigt erneut die hohe Sensitivität, mit der i.v.-Alkohol-Selbstverabreichungs-Experimente mit CASE in der Lage sind, Familienanamnese-Unterschiede zu erfassen.

Zusammenfassend ist dies die erste Studie, bei der nachgewiesen werden konnte, dass Probanden mit einer positiven Familienanamnese für Alkoholabhängigkeit im Vergleich zu FAN Probanden höhere Alkoholspiegel im experimentellen i.v.-Selbstverabreichungsverhalten bevorzugen.

Auch wenn riskantes Trinkverhalten unter Jugendlichen in den letzten Jahren eher rückläufig war (Orth, 2015), kommt es dennoch immer wieder zu alkoholbedingten stationären Einweisungen in dieser Altersgruppe. Da nicht nur die Familienanamnese für die Entstehung einer späteren alkoholbezogenen Störung eine Rolle spielt, sondern es sich hierbei um zahlreiche komplexe Faktoren, die ineinander gereichen, handelt, untersuchte die zweite vorliegende Arbeit das Phänomen der Notwendigkeit stationärer Aufnahmen wegen Alkoholintoxikation bei Jugendlichen in drei Städten in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2008. Damals war die Zahl dieser Einweisungen noch alarmierend und nahm sogar zu (Schoberl et al., 2008).

Alkoholbedingte Beeinträchtigung (ABB), die aus zwei simplen klinischen Parametern, die bei jeder alkoholbedingten stationären Aufnahme stets erhoben werden sollten, BAC und GCS (Glasgow Coma Scale), berechnet wurde, zeigte eine hohe Variabilität. Die statistische Korrelation zwischen beiden Werten war so gering, dass geschlossen

werden kann, dass sich die hier untersuchten Jugendlichen sehr stark im Intoxikationsgrad unterschieden (ABB Werte von 1,07 bis 13,33), dies jedoch nur zu einem geringen Teil mit der Menge an aufgenommenem Alkohol/ Blutalkoholspiegel erklärt werden konnte (Mick et al., 2015).

Bereits in früheren Studien wurde gezeigt, dass eine „low-level-of-response“ (niedrige ABB-Werte) mit mehr alkoholbezogenen Problemen sowie einer höheren Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer späteren Alkoholabhängigkeit vergesellschaftet ist (Trim et al., 2010).

ABB-Werte in unserer Studie waren von Alter und Geschlecht beeinflusst. Bei Jungen zeigte sich eine Abnahme mit zunehmendem Alter, bei Mädchen nahmen die Werte mit dem Alter zu. Eine mögliche Erklärung für die Abnahme bei männlichen Jugendlichen ist eine sich über die Jahre entwickelnde Toleranz gegenüber Alkohol. Ein Grund für Geschlechterunterschiede kann die spätere Pubertätsentwicklung bei Jungen im Vergleich zu Mädchen sein (Kahl et al., 2007).

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Aktenrecherche handelt, ist eine zu erwähnende Schwäche der Arbeit fehlende Daten. So kann zum Beispiel nicht sicher ausgeschlossen werden, dass Jugendliche mit vergleichsweise hoher Beeinträchtigung unter somatischen Vorerkrankungen oder zusätzlichen Intoxikationen mit illegalen Drogen litten. Um diese Arbeit weiter zu komplettieren, wäre die longitudinale Befragung der Jugendlichen bezüglich ihres Alkoholkonsums zu einem späteren Zeitpunkt interessant gewesen. Ob die Studie von Trim et al. (Trim et al., 2010) hätte bestätigt werden können, kann nicht exploriert werden.

Dennoch sollte es Aufgabe von Ärzten und anderem medizinischen Personal auf Stationen mit alkoholintoxikierten Kindern und Jugendlichen sein, diese darauf hinzuweisen, dass die Tatsache, dass sie gegebenenfalls mehr Alkohol als ihre Freunde vertragen und damit niedrigere ABB-Werte aufweisen, nicht unbedingt positiv zu bewerten ist, sondern ein potentiellies Risiko für die spätere Entwicklung einer alkoholbezogenen Störung birgt.

Mit einer Prävalenz von 3,4% entwickelt sich im Laufe des Lebens eine Alkoholabhängigkeit (Pabst et al., 2013). Eine mögliche Behandlungsoption sind Opiatrezeptor-Antagonisten (Lingford-Hughes et al., 2012b). Naltrexon als ein Vertreter ist seit 2010 in Deutschland zugelassen. 2014 kam Nalmefen, ebenfalls ein Opiatrezeptor-Antagonist, zusätzlich auf den Markt.



Ein wesentlicher Unterschied in der Wirkweise von Nalmefen ist der partielle  $\kappa$ -Rezeptor-Agonismus (Emmerson et al., 1994) zusätzlich zum  $\mu$ - und  $\delta$ -Rezeptor-Antagonismus. In der dritten Arbeit wurden mithilfe von fMRT und computerassistierter Alkoholinfusion neurobiologische Grundlagen zur Wirksamkeit von Nalmefen untersucht. Bei alkoholabhängigen Patienten ohne Therapiemotivation zeigte sich nach einer Einzeldosis Nalmefen im fMRT ein abgeschwächtes BOLD-Signal im Striatum während der Antizipationsphase einer geldwerten Belohnung in der MID Task (Quelch et al., 2017).

Bereits frühere Studien untersuchten das BOLD-Signal mithilfe der MID bei sowohl seit kurzer Zeit abstinenten alkoholabhängigen Patienten (Wrase et al., 2007) als auch gesunden Probanden mit einer positiven Familienanamnese für Alkoholabhängigkeit (Andrews et al., 2011). Die Ergebnisse waren nicht eindeutig. Einige Studien konnten ein abgeschwächtes BOLD-Signal nachweisen (Wrase et al., 2007, Beck et al., 2009), andere nicht (Bjork et al., 2012). In einer weiteren Arbeit wurde zwar eine Reduktion des BOLD-Signals sichtbar, jedoch war dies nicht mit Naltrexon beeinflussbar (Nestor et al., 2017). Im Unterschied zu der vorliegenden Studie, die alkoholabhängige Probanden ohne Therapiemotivation einschloss, wurden in der letztgenannten Patienten, die teilweise bereits lange Abstinenzzeiten aufwiesen, untersucht.

Die Reaktion auf Alkohol-Reize ist eine weitere Möglichkeit, neurobiologische Grundlagen im Gehirn zu untersuchen. Myrick et al. fanden ein abgeschwächtes BOLD-Signal nach Naltrexon bei alkoholabhängigen Patienten in einer Alkohol-Reize Task (Myrick et al., 2004).

Die vorliegende Arbeit liefert einen weiteren Anhaltspunkt dafür, dass Opiatrezeptor-Antagonisten über eine Reduktion der mesolimbischen Aktivität zu Trinkmengenreduktion führen (Spanagel et al., 1992). Das mesolimbische System wird auch vom  $\kappa$ -Rezeptor-System, einem Bestandteil der Nalmefen-Wirkweise, beeinflusst. Im Unterschied zum  $\mu$ -Rezeptor-System, das bei Aktivierung für die positive Komponente der Suchtaufrechterhaltung wie Entspannung verantwortlich ist, spricht das  $\kappa$ -Rezeptor-System bei Aktivierung die negative Komponente wie Dysphorie an (Zhang et al., 2004). Tierstudien haben eine Trinkmengenreduktion bei Blockade hochregulierter  $\kappa$ -Rezeptor-Funktion nachweisen können (Walker et al., 2011).

In der Zusammenschau mit unserem Ergebnis kann davon ausgegangen werden, dass Nalmefen als partieller  $\kappa$ -Rezeptor-Agonist bei hochreguliertem Dynorphin-System als funktioneller Antagonist im Striatum Trinkmengenreduktion hervorruft.

Ein wesentlicher Vorteil dieser vorliegenden Arbeit gegenüber früheren Studien ist die Möglichkeit, alkoholabhängige Patienten unter naturalistischen Bedingungen, nämlich unter Alkoholeinfluss, zu untersuchen. Dies wurde durch den Einsatz der CASE Software möglich gemacht; so konnte sichergestellt werden, dass alle Probanden denselben BAC während der MID Task aufwiesen. Nalmefen wird im klinischen Kontext häufig zur Trinkmengenreduktion und nicht unbedingt nur zur Aufrechterhaltung vollständiger Abstinenz eingesetzt; diese therapeutische Besonderheit konnte in unserer Studie durch die Alkoholinfusion sowohl bei Nalmefen- als auch Placebo-Kondition gut nachgeahmt werden.

Wie oben beschrieben, unterscheidet sich die Alkohol-Selbstverabreichung je nach Familienanamnese (FA). Eine bisher ungeklärte Frage, ob sich das Belohnungssystem und damit das BOLD-Signal während der MID Task unter Alkoholeinfluss je nach FA unterscheidet, konnte in unserer Studie nicht exploriert werden und sollte Bestandteil zukünftiger Forschung sein.

Nicht nur fMRT als eine Untersuchungsmethode bietet die Möglichkeit zur genaueren Exploration zugrundeliegender Mechanismen im Gehirn von Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen. PET, als ein nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren, kann mithilfe eines schwach radioaktiven Liganden Stoffwechselprozesse im Gehirn sichtbar machen.

Ziel der vierten Arbeit war, Colasanti et al. (Colasanti et al., 2012) zu replizieren. Es konnte gezeigt werden, dass mithilfe einer oralen pharmakologischen Amphetamin-Challenge in Kombination mit  $^{11}\text{C}$ -Carfentanyl-PET sowohl Baseline MOR-Verfügbarkeit im Gehirn als auch auf Grundlage kompetitiver Verdrängung die Freisetzung von endogenen Opioiden sichtbar gemacht werden kann (Mick et al., 2014). Diese Untersuchungsmethode eignet sich daher für eine genauere Exploration psychiatrischer Erkrankungen, wie zum Beispiel Abhängigkeitserkrankungen, bei denen das Opiatsystem eine zentrale Rolle einnimmt.

Bereits Guterstam et al. haben mithilfe einer  $^{11}\text{C}$ -Carfentanyl-PET-Studie versucht, die oben genannten Ergebnisse zu replizieren, sie konnten jedoch keine endogene Opioid-Freisetzung nach i.v.-Amphetamin-Challenge darstellen (Guterstam et al.,

2013). Ein wesentlicher Unterschied der Guterstam-Studie zu dieser vorliegenden, ist die Art der Amphetamin-Applikation. Diese wurde in unserer Arbeit, genau wie bei Colasanti et al., oral verabreicht. Auch wenn eine i.v.-Injektion sicher zu einem früheren Plasma-Peak-Level führt, könnte ein Grund für den fehlenden Nachweis bei Guterstam et al. der gewesen sein, dass die zweite <sup>11</sup>C-Carfentanyl-PET Untersuchung bereits Minuten nach Amphetamin-Administration und damit zu früh stattfand. In unserer Studie wurden regelmäßig Amphetamin-Plasma-Spiegel bestimmt, so dass wir sicher waren, dass 3 Stunden nach oraler Applikation ein Peak erreicht und damit der optimale Zeitpunkt für die zweite PET-Untersuchung war. Allerdings ist nicht der eigentliche Amphetamin-Plasma-Peak von zentraler Bedeutung, sondern v.a. der Peak der Freisetzung von endogenen Opioiden. Erst dieser kann durch kompetitive Bindung <sup>11</sup>C-Carfentanyl vom MOR verdrängen und so eine Reduktion der Bindungsaffinität verursachen. Dieser Mechanismus scheint eine gewisse Zeit in Anspruch zu nehmen. Präklinische Studien sollten hier in Zukunft Gewissheit bringen.

In der vorliegenden Arbeit wurde auf eine Placebo-Applikation verzichtet, weil bereits in Colasanti et al. gezeigt werden konnte, dass sehr geringe Amphetamin-Dosen keinen Effekt auf die endogene Opioid-Freisetzung hatten (Colasanti et al., 2012). Erwartung als Trigger scheint hier keine Rolle zu spielen, denn die Probanden wussten, dass sie Amphetamin erhalten würden, wurden jedoch nicht über die jeweilige Dosis aufgeklärt. Eine weitere PET-Studie mit <sup>11</sup>C-Racloprid, die die Erwartungshaltung gegenüber einer Heroin-Applikation bei opiatabhängigen Patienten untersucht hat, konnte ebenfalls keine Dopamin-Level-Veränderung allein bei Erwartung einer erneuten Heroin-Dosis nachweisen (Watson et al., 2014).

Auf Grundlage der Replikationsstudie, in der <sup>11</sup>C-Carfentanil in Kombination mit einer oralen Amphetamin-Challenge sich als geeignet gezeigt hat, das Opiat-Rezeptor-System bei neuropsychiatrischen Erkrankungen zu charakterisieren, basiert die fünfte Arbeit. Es wurde zum einen erstmals gedämpfte endogene Opioid-Freisetzung bei PS Probanden im Vergleich zu GK Probanden, zum anderen fehlende Unterschiede der Baseline MOR-Verfügbarkeit zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen (Mick et al., 2016).

Aufgrund ihrer fehlenden direkten toxischen Wirkung auf das Gehirn eignet sich die Verhaltenssucht gut als Exempel für die Untersuchung neurobiologischer Abläufe im Gehirn bei Abhängigkeitserkrankungen im Allgemeinen. Patienten mit pathologischem

Glücksspiel weisen klinisch sehr ähnliche Symptome wie Patienten mit stoffgebundenen Süchten auf (Clark, 2014, Clark and Limbrick-Oldfield, 2013). Basierend auf Ergebnissen bezüglich Alkohol- (Heinz et al., 2005), Kokain- (Zubieta et al., 1996) und Opiatabhängigkeit (Williams et al., 2007) als stoffgebundene Süchte, war eine unserer Hypothesen für die vorliegende Studie, dass auch PS Probanden eine höhere Baseline MOR-Verfügbarkeit haben als GK. Auch der Einsatz von Opiatantagonisten in der Behandlung von pathologischem Glücksspiel rechtfertigt diese Hypothese (Bartley and Bloch, 2013); bestätigt werden konnte sie jedoch nicht. Trotz klinischer Ähnlichkeit besteht hier ein wesentlicher Unterschied.

Vor allem Abstinenz als ein Haupteinflussmerkmal auf die Opioid-Verfügbarkeit sollte in Zukunft für Verhaltenssüchte weiter untersucht werden. PS Probanden in unsere Studie waren seit mindestens 3 Tagen abstinent und befanden sich in Behandlung. Andere Studien haben bei Probanden mit Kokainabhängigkeit einen Zusammenhang zwischen Abstinenzdauer und MOR-Verfügbarkeit (Ghitza et al., 2010) gefunden, während sich dies bei alkoholabhängigen Probanden nicht bestätigte (Williams et al., 2009).

Die gedämpfte endogene Opioid-Freisetzung bei PS Probanden als unser Hauptergebnis dieser Studie bestätigt erneut die Bedeutsamkeit des Opiatsystems bei sowohl stoffgebundenen als auch –ungebundenen Abhängigkeiten.

Zusätzlich zur gedämpften endogenen Opioid-Freisetzung zeigten PS Probanden ebenfalls gedämpfte subjektive Reaktionen bei Euphorie-Scores nach oraler Amphetamin-Challenge. Boileau et al. fanden im Gegensatz dazu gesteigerte Euphorie-Werte nach Amphetamin-Challenge und eine erhöhte Dopamin-Freisetzung untersucht mit  $^{11}\text{C}$ -PHNO–PET bei pathologischen Spielern (Boileau et al., 2014). Ein Hauptunterschied zu unserer Studie war, dass Boileau pathologische Spieler ohne Therapiemotivation untersucht hat. Ein weiterer wichtiger Punkt, der die gedämpfte Euphorie-Antwort erklären kann, ist, dass sowohl PS als auch GK Probanden in der vorliegenden Studie keine Vorerfahrungen mit Stimulantien hatten. „Non-salient“ Reize rufen im Vergleich zu „salient“ Reizen bei abhängigen Patienten gedämpfte Reaktionen hervor (Lubman et al., 2008).

Zusammenfassend ist dies die erste Studie, die Hinweise auf eine Opioid-Dysregulation bei pathologischem Glücksspiel als Verhaltenssucht in Form

gedämpfter endogener Opioid-Freisetzung nach Amphetamin-Challenge bei gleichzeitig fehlender erhöhter Baseline MOR-Verfügbarkeit liefert (Mick et al., 2016).

Da auch das GABAerge System eine wesentliche Rolle bei Abhängigkeitserkrankungen spielt, bisher aber nur unzureichend untersucht wurde (Hayes et al., 2014), beschäftigt sich die sechste Arbeit mit diesem als potenziellem Angriffspunkt für zukünftige Therapieoptionen. Auch in dieser Studie wurde wieder pathologisches Glücksspiel als Verhaltenssucht mithilfe von diesmal 11C-Ro15-4513 als relativ selektivem Ligand für die  $\alpha 5$ -Subeinheit des Benzodiazepinrezeptors untersucht.

In der PS Gruppe im Vergleich zur GK Gruppe zeigte sich sowohl eine erhöhte 11C-Ro15-4513-Bindungsaffinität im rechten Hippocampus als auch eine positive Korrelation mit Impulsivität (Mick et al., 2017). Auch hier liegt wieder ein Unterschied zu stoffgebundenen Süchten vor. Studien zu Alkoholabhängigkeit haben mit 11C-Ro15-4513-PET eine reduzierte Bindungsaffinität sowohl im Hippocampus als auch im Nucleus accumbens nachgewiesen (Lingford-Hughes et al., 2012a). Auch opiatabhängige Patienten zeigten eine verminderte Bindungsaffinität im Hippocampus (Lingford-Hughes et al., 2016). Eine andere 11C-Ro15-4513-PET Studie fand, ähnlich wie unsere Arbeit, eine erhöhte Bindungsaffinität bei Ex-Rauchern (Stokes et al., 2013). Da die Anzahl der Raucher in dieser vorliegenden Studie zu gering war, kann hier keine Aussage zum Zusammenhang Rauchen und 11C-Ro15-4513-Bindungsaffinität getroffen werden.

Übereinstimmend mit früheren Verhaltenssucht-Studien scorten PS Probanden höher auf Impulsivitätsskalen als gesunde Kontrollen (Michalczuk et al., 2011). „Negative Dringlichkeit“, als ein Konstrukt stimmungsbezogener Impulsivität, korrelierte signifikant mit der 11C-Ro15-4513-Bindungsaffinität in limbischen Regionen der PS Gruppe. Dieses Ergebnis liefert weitere Evidenz zu der bestehenden Annahme, dass in erster Linie genau diese stimmungsbezogene Impulsivität bei pathologischem Glücksspiel von großer Bedeutung zu sein scheint (Clark et al., 2012).

Auch wenn das pathologische Glücksspiel aufgrund seiner sehr ähnlichen klinischen Symptomatik im DSM-5 zu einer Abhängigkeitserkrankung reklassifiziert wurde, müssen auf Grundlage der hier vorliegenden Ergebnisse weitere Studien folgen, um Überschneidungen aber auch Unterschiede zwischen stoffgebundenen und stoffungebundenen Süchten genauer zu explorieren.

## 4 Zusammenfassung

Mit Hilfe der vorliegenden sechs Arbeiten dieser Habilitationsschrift sind neue Erkenntnisse zu Ähnlichkeiten und Unterschieden zwischen stoffgebundenen und stoffungebundenen Süchten erbracht worden. Alkohol und Spielen - same same but different.

Hierzu wurden Studien bezüglich Familienanamnese für Alkoholabhängigkeit, Folgen von Rauschtrinken bei Jugendlichen, Nalmefen, einer pharmakologischen Behandlungsmöglichkeit, sowie PET-Studien mit unterschiedlichen Radioliganden zu pathologischem Glücksspiel herangezogen.

Es konnte gezeigt werden, dass Probanden mit einer positiven Familienanamnese für Alkoholabhängigkeit im experimentellen i.v.-Alkohol-Selbstverabreichungsverhalten höhere Spiegel als Probanden mit negativer Familienanamnese präferieren. Auch auf Grundlage früherer Studien kann dies ein weiterer wichtiger Aspekt zur Klärung von Faktoren für die spätere Entwicklung einer alkoholbezogenen Störung sein.

Eine retrospektive Aktenrecherche zu alkoholintoxikationsbedingten stationären Aufnahmen bei Jugendlichen erbrachte einen Geschlechterunterschied bezüglich alkohol-bedingter Beeinträchtigung (ABB), ein Maß, das einfach aus zwei klinischen Parametern (BAC und GCS) berechnet werden und zur möglichen Beurteilung der Entwicklung einer späteren Alkoholabhängigkeit herangezogen werden kann.

Verändertes Belohnungsverhalten als ein Merkmal von Abhängigkeitserkrankungen konnte in einer fMRT-Studie unter Alkoholeinfluss nach einer Einzeldosis Nalmefen bei alkoholabhängigen Probanden ohne Therapiemotivation modifiziert werden. Dies liefert erste Erklärungen für zugrundeliegende neurobiologische Nalmefen-Effekte.

Eine <sup>11</sup>C-Carfentanyl-PET-Replikations-Studie erbrachte die Bestätigung, dass eine orale pharmakologische Amphetamin-Challenge in Kombination mit <sup>11</sup>C-Carfentanyl-PET eine gute Möglichkeit bietet, psychiatrische Erkrankungen, bei denen das Opiatsystem eine zentrale Rolle einnimmt, zu charakterisieren.

Auf Grundlage derer konnte mit einer <sup>11</sup>C-Carfentanyl-PET-Studie mit Amphetamin-Challenge bei Probanden mit pathologischem Glücksspiel eine gedämpfte endogene Opioid-Freisetzung bei zugleich im Gegensatz zu stoffgebundene Süchten fehlender erhöhter Baseline  $\mu$ -Opiatrezeptor-Verfügbarkeit nachgewiesen werden.

Auch im GABAergen System bei Probanden mit pathologischem Glücksspiel konnten mithilfe von 11C-Ro15-4513-PET Unterschiede zu stoffgebundenen Süchten gezeigt werden. Bei gleichzeitig positiver Korrelation mit stimmungsbezogener Impulsivität zeigte sich im rechten Hippocampus eine erhöhte 11C-Ro15-4513-Bindungsaffinität im Vergleich zu gesunden Probanden. In früheren Studien zu stoffgebundenen Süchten war eine verminderte 11C-Ro15-4513-Bindungsaffinität nachgewiesen worden.

#### **4.1 Ausblick**

Sowohl zwei der hier vorliegenden Arbeiten (Mick et al., 2016, Mick et al., 2017) als auch frühere PET-Untersuchungen zum dopaminergen System bei pathologischen Spielern (Clark et al., 2012) haben klare Unterschiede zu stoffgebundenen Süchten aufgedeckt. Trotz einer sehr ähnlichen klinischen Symptomatik, die letztlich zu einer Reklassifikation von einer Impulskontrollstörung zur ersten anerkannten Verhaltenssucht im DSM-5 geführt hat, muss die Annahme, dass sich Verhaltenssüchte auch neurobiologisch und -pharmakologisch nur wenig von stoffgebundenen Süchten unterscheiden, weiter hinterfragt werden und sollte Bestandteil weiterer Forschung sein.

In neuen Studien muss bestätigt werden, ob sich experimentelles Selbstverabreichungsverhalten tatsächlich auch als langfristiger Prädiktor für eine alkoholbezogene Störung eignet. Longitudinale Untersuchungen bezüglich der Entstehung einer Abhängigkeitserkrankung sollten auf Verhaltenssüchte ausgeweitet werden. Welche Prädiktoren können in der Adoleszenz für die spätere Entwicklung einer solchen herangezogen werden und wie kann hier Prävention betrieben werden?

Die vorliegenden PET-Studien haben erste Hinweise darauf erbracht, welchen Transmitter-Systemen zentrale Bedeutung bei therapeutischen Optionen zur Behandlung des pathologischen Glücksspiels als ein Vertreter der Verhaltenssüchte zukommt. Zukünftige klinische Studien sollten hier weitere Gewissheit bringen.

- ANDREWS, M. M., MEDA, S. A., THOMAS, A. D., POTENZA, M. N., KRYSTAL, J. H., WORHUNSKY, P., STEVENS, M. C., O'MALLEY, S., BOOK, G. A., REYNOLDS, B. & PEARLSON, G. D. 2011. Individuals family history positive for alcoholism show functional magnetic resonance imaging differences in reward sensitivity that are related to impulsivity factors. *Biol Psychiatry*, 69, 675-83.
- BART, G., SCHLUGER, J. H., BORG, L., HO, A., BIDLACK, J. M. & KREEK, M. J. 2005. Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? *Neuropsychopharmacology*, 30, 2254-62.
- BARTLEY, C. A. & BLOCH, M. H. 2013. Meta-analysis: pharmacological treatment of pathological gambling. *Expert Rev Neurother*, 13, 887-94.
- BECK, A., SCHLAGENHAUF, F., WUSTENBERG, T., HEIN, J., KIENAST, T., KAHNT, T., SCHMACK, K., HAGELE, C., KNUTSON, B., HEINZ, A. & WRASE, J. 2009. Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. *Biol Psychiatry*, 66, 734-42.
- BJORK, J. M., SMITH, A. R., CHEN, G. & HOMMER, D. W. 2012. Mesolimbic recruitment by nondrug rewards in detoxified alcoholics: effort anticipation, reward anticipation, and reward delivery. *Hum Brain Mapp*, 33, 2174-88.
- BOILEAU, I., PAYER, D., CHUGANI, B., LOBO, D. S., HOULE, S., WILSON, A. A., WARSH, J., KISH, S. J. & ZACK, M. 2014. In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: a positron emission tomography study with [(11)C]-(+)-PHNO. *Mol Psychiatry*, 19, 1305-13.
- BOWDEN-JONES, H. & CLARK, L. 2011. Pathological gambling: a neurobiological and clinical update. *Br J Psychiatry*, 199, 87-9.
- CLARK, L. 2014. Disordered gambling: the evolving concept of behavioral addiction. *Ann N Y Acad Sci*, 1327, 46-61.
- CLARK, L. & LIMBRICK-OLDFIELD, E. H. 2013. Disordered gambling: a behavioral addiction. *Curr Opin Neurobiol*, 23, 655-9.
- CLARK, L., STOKES, P. R., WU, K., MICHALCZUK, R., BENECKE, A., WATSON, B. J., EGERTON, A., PICCINI, P., NUTT, D. J., BOWDEN-JONES, H. & LINGFORD-HUGHES, A. R. 2012. Striatal dopamine D(2)/D(3) receptor binding in pathological gambling is correlated with mood-related impulsivity. *Neuroimage*, 63, 40-6.
- COLASANTI, A., SEARLE, G. E., LONG, C. J., HILL, S. P., REILEY, R. R., QUELCH, D., ERRITZOE, D., TZIORTZI, A. C., REED, L. J., LINGFORD-HUGHES, A. R., WALDMAN, A. D., SCHRUERS, K. R., MATTHEWS, P. M., GUNN, R. N., NUTT, D. J. & RABINER, E. A. 2012. Endogenous opioid release in the human brain reward system induced by acute amphetamine administration. *Biol Psychiatry*, 72, 371-7.
- COWLISHAW, S., MERKOURIS, S., DOWLING, N., ANDERSON, C., JACKSON, A. & THOMAS, S. 2012. Psychological therapies for pathological and problem gambling. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, Cd008937.
- CYDERS, M. A., SMITH, G. T., SPILLANE, N. S., FISCHER, S., ANNUS, A. M. & PETERSON, C. 2007. Integration of impulsivity and positive mood to



- predict risky behavior: development and validation of a measure of positive urgency. *Psychol Assess*, 19, 107-18.
- DE WIT, H. & MCCracken, S. G. 1990. Ethanol self-administration in males with and without an alcoholic first-degree relative. *Alcohol Clin Exp Res*, 14, 63-70.
- DROGENBEAUFTRAGTE DER BUNDESREGIERUNG. 2017. *Drogen- und Suchtbericht* 2017 [Online]. [https://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/4\\_Presse/1\\_Pressemitteilungen/2017/2017\\_III\\_Quartal/Drogen- und Suchtbericht 2017 V2.pdf](https://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/4_Presse/1_Pressemitteilungen/2017/2017_III_Quartal/Drogen- und Suchtbericht 2017 V2.pdf). [Accessed 18.05. 2018].
- EFFERTZ, T., VERHEYEN, F. & LINDER, R. 2017. The costs of hazardous alcohol consumption in Germany. *Eur J Health Econ*, 18, 703-713.
- EMMERSON, P. J., LIU, M. R., WOODS, J. H. & MEDZIHRADESKY, F. 1994. Binding affinity and selectivity of opioids at mu, delta and kappa receptors in monkey brain membranes. *J Pharmacol Exp Ther*, 271, 1630-7.
- GHITZA, U. E., PRESTON, K. L., EPSTEIN, D. H., KUWABARA, H., ENDRES, C. J., BENCHERIF, B., BOYD, S. J., COPERSINO, M. L., FROST, J. J. & GORELICK, D. A. 2010. Brain mu-opioid receptor binding predicts treatment outcome in cocaine-abusing outpatients. *Biol Psychiatry*, 68, 697-703.
- GUAL, A., HE, Y., TORUP, L., VAN DEN BRINK, W. & MANN, K. 2013. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23, 1432-42.
- GUTERSTAM, J., JAYARAM-LINDSTROM, N., CERVENKA, S., FROST, J. J., FARDE, L., HALLDIN, C. & FRANCK, J. 2013. Effects of amphetamine on the human brain opioid system--a positron emission tomography study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16, 763-9.
- HAYES, D. J., JUPP, B., SAWIAK, S. J., MERLO, E., CAPRIOLI, D. & DALLEY, J. W. 2014. Brain gamma-aminobutyric acid: a neglected role in impulsivity. *Eur J Neurosci*, 39, 1921-32.
- HEINZ, A., REIMOLD, M., WRASE, J., HERMANN, D., CROISSANT, B., MUNDLE, G., DOHMEN, B. M., BRAUS, D. F., SCHUMANN, G., MACHULLA, H. J., BARES, R. & MANN, K. 2005. Correlation of stable elevations in striatal mu-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 57-64.
- HODGINS, D. C., STEA, J. N. & GRANT, J. E. 2011. Gambling disorders. *Lancet*, 378, 1874-84.
- JOHN, U. & HANKE, M. 2002. Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country -- Germany. *Alcohol Alcohol*, 37, 581-5.
- JOHN, U. & HANKE, M. 2018. *DHS Jahrbuch Sucht*, Lengerich: Pabst Science Publishers.
- JONAS, D. E., AMICK, H. R., FELTNER, C., BOBASHEV, G., THOMAS, K., WINES, R., KIM, M. M., SHANAHAN, E., GASS, C. E., ROWE, C. J. & GARBUTT, J. C. 2014. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 311, 1889-900.
- KAHL, H., SCHAFFRATH ROSARIO, A. & SCHLAUD, M. 2007. [Sexual maturation of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and

- Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50, 677-85.
- KRISHNAN-SARIN, S., KRYSTAL, J. H., SHI, J., PITTMAN, B. & O'MALLEY, S. S. 2007. Family history of alcoholism influences naltrexone-induced reduction in alcohol drinking. *Biol Psychiatry*, 62, 694-7.
- KUZELOVA, M., HARAROVA, A., ONDRIASOVA, E., WAWRUCH, M., RIEDEL, R., BENEDEKOVA, M., KOVACS, L. & PLAKOVA, S. 2009. Alcohol intoxication requiring hospital admission in children and adolescents: retrospective analysis at the University Children's Hospital in the Slovak Republic. *Clin Toxicol (Phila)*, 47, 556-61.
- LEE, S. H., LEE, B. C., KIM, J. W., YI, J. S. & CHOI, I. G. 2013. Association between Alcoholism Family History and Alcohol Screening Scores among Alcohol-dependent Patients. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 11, 89-95.
- LINGFORD-HUGHES, A., MYERS, J., WATSON, B., REID, A. G., KALK, N., FEENEY, A., HAMMERS, A., RIANO-BARROS, D. A., MCGINNITY, C. J., TAYLOR, L. G., ROSSO, L., BROOKS, D. J., TURKHEIMER, F. & NUTT, D. J. 2016. Using [<sup>11</sup>C]Ro15 4513 PET to characterise GABA-benzodiazepine receptors in opiate addiction: Similarities and differences with alcoholism. *Neuroimage*, 132, 1-7.
- LINGFORD-HUGHES, A., REID, A. G., MYERS, J., FEENEY, A., HAMMERS, A., TAYLOR, L. G., ROSSO, L., TURKHEIMER, F., BROOKS, D. J., GRASBY, P. & NUTT, D. J. 2012a. A [<sup>11</sup>C]Ro15 4513 PET study suggests that alcohol dependence in man is associated with reduced alpha5 benzodiazepine receptors in limbic regions. *J Psychopharmacol*, 26, 273-81.
- LINGFORD-HUGHES, A. R., WELCH, S., PETERS, L. & NUTT, D. J. 2012b. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol*, 26, 899-952.
- LUBMAN, D. I., ALLEN, N. B., PETERS, L. A. & DEAKIN, J. F. 2008. Electrophysiological evidence that drug cues have greater salience than other affective stimuli in opiate addiction. *J Psychopharmacol*, 22, 836-42.
- LUIJTEN, M., SCHELLEKENS, A. F., KUHN, S., MACHIELSE, M. W. & SESCOUSSE, G. 2017. Disruption of Reward Processing in Addiction : An Image-Based Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *JAMA Psychiatry*, 74, 387-398.
- MANN, K., BLADSTROM, A., TORUP, L., GUAL, A. & VAN DEN BRINK, W. 2013. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry*, 73, 706-13.
- MEYER, G. 2018. *Glücksspiel – Zahlen und Fakten, DHS Jahrbuch Sucht 2017*, Lengerich: Pabst Science Publishers.
- MICHALCZUK, R., BOWDEN-JONES, H., VERDEJO-GARCIA, A. & CLARK, L. 2011. Impulsivity and cognitive distortions in pathological gamblers attending the UK National Problem Gambling Clinic: a preliminary report. *Psychol Med*, 41, 2625-35.
- MICK, I., GROSS, C., LACHNIT, A., KALKBRENNER, M., HOPPE, L., REICHERT, J. & ZIMMERMANN, U. S. 2015. Alcohol-induced impairment in adolescents admitted to inpatient treatment after heavy episodic drinking: effects of age and gender. *J Stud Alcohol Drugs*, 76, 493-7.

- MICK, I., MYERS, J., RAMOS, A. C., STOKES, P. R., ERRITZOE, D., COLASANTI, A., GUNN, R. N., RABINER, E. A., SEARLE, G. E., WALDMAN, A. D., PARKIN, M. C., BRAILSFORD, A. D., GALDUROZ, J. C., BOWDEN-JONES, H., CLARK, L., NUTT, D. J. & LINGFORD-HUGHES, A. R. 2016. Blunted Endogenous Opioid Release Following an Oral Amphetamine Challenge in Pathological Gamblers. *Neuropsychopharmacology*, 41, 1742-50.
- MICK, I., MYERS, J., STOKES, P. R., ERRITZOE, D., COLASANTI, A., BOWDEN-JONES, H., CLARK, L., GUNN, R. N., RABINER, E. A., SEARLE, G. E., WALDMAN, A. D., PARKIN, M. C., BRAILSFORD, A. D., NUTT, D. J. & LINGFORD-HUGHES, A. R. 2014. Amphetamine induced endogenous opioid release in the human brain detected with [(1)(1)C]carfentanil PET: replication in an independent cohort. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17, 2069-74.
- MICK, I., RAMOS, A. C., MYERS, J., STOKES, P. R., CHANDRASEKERA, S., ERRITZOE, D., MENDEZ, M. A., GUNN, R. N., RABINER, E. A., SEARLE, G. E., GALDUROZ, J. C. F., WALDMAN, A. D., BOWDEN-JONES, H., CLARK, L., NUTT, D. J. & LINGFORD-HUGHES, A. R. 2017. Evidence for GABA-A receptor dysregulation in gambling disorder: correlation with impulsivity. *Addict Biol*, 22, 1601-1609.
- MYRICK, H., ANTON, R. F., LI, X., HENDERSON, S., DROBES, D., VORONIN, K. & GEORGE, M. S. 2004. Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology*, 29, 393-402.
- NESTOR, L. J., MURPHY, A., MCGONIGLE, J., ORBAN, C., REED, L., TAYLOR, E., FLECHAS, R., PATERSON, L. M., SMITH, D., BULLMORE, E. T., ERSCHKE, K. D., SUCKLING, J., TAIT, R., ELLIOTT, R., DEAKIN, B., RABINER, I., LINGFORD-HUGHES, A., NUTT, D. J., SAHAKIAN, B. & ROBBINS, T. W. 2017. Acute naltrexone does not remediate fronto-striatal disturbances in alcoholic and alcoholic polysubstance-dependent populations during a monetary incentive delay task. *Addict Biol*, 22, 1576-1589.
- NEWLIN, D. B. & THOMSON, J. B. 1990. Alcohol challenge with sons of alcoholics: a critical review and analysis. *Psychol Bull*, 108, 383-402.
- NUTT, D. J., KING, L. A. & PHILLIPS, L. D. 2010. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*, 376, 1558-65.
- ORTH, B. 2015. *Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland 2015. Rauchen, Alkoholkonsum und Konsum illegaler Drogen: aktuelle Verbreitung und Trends. BZgA-Forschungsbericht.* [Online]. [https://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien/dba/Drogenbeauftragte/2\\_Themen/2\\_Suchtstoffe\\_und\\_Abhaengigkeiten/6\\_Cannabis/Downloads/DAS\\_2015\\_Basis-Bericht\\_fin.pdf](https://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien/dba/Drogenbeauftragte/2_Themen/2_Suchtstoffe_und_Abhaengigkeiten/6_Cannabis/Downloads/DAS_2015_Basis-Bericht_fin.pdf). Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. [Accessed 18.05. 2018].
- PABST, A., KRAUS, L., GOMES DE MATOS, E. & PIONTEK, D. 2013. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *Sucht*, 59, 321- 331.
- PALMER, R. H., MCGEARY, J. E., HEATH, A. C., KELLER, M. C., BRICK, L. A. & KNOPIK, V. S. 2015. Shared additive genetic influences on DSM-IV criteria for alcohol dependence in subjects of European ancestry. *Addiction*, 110, 1922-31.

- PATERSON, L. M., TYACKE, R. J., NUTT, D. J. & KNUDSEN, G. M. 2010. Measuring endogenous 5-HT release by emission tomography: promises and pitfalls. *J Cereb Blood Flow Metab*, 30, 1682-706.
- PAUS, T., KESHAVAN, M. & GIEDD, J. N. 2008. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*, 9, 947-57.
- QUELCH, D. R., MICK, I., MCGONIGLE, J., RAMOS, A. C., FLECHAIS, R. S. A., BOLSTRIDGE, M., RABINER, E., WALL, M. B., NEWBOULD, R. D., STEINIGER-BRACH, B., VAN DEN BERG, F., BOYCE, M., OSTERGAARD NILAUSEN, D., BREUNING SLUTH, L., MEULIEN, D., VON DER GOLTZ, C., NUTT, D. & LINGFORD-HUGHES, A. 2017. Nalmefene Reduces Reward Anticipation in Alcohol Dependence: An Experimental Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry*, 81, 941-948.
- SCHOBBERL, S., NICKEL, P., SCHMUTZER, G., SIEKMEYER, W. & KIESS, W. 2008. [Acute ethanol intoxication among children and adolescents. A retrospective analysis of 173 patients admitted to a university children hospital]. *Klin Padiatr*, 220, 253-8.
- SCHUCKIT, M. A. 1984. Subjective responses to alcohol in sons of alcoholics and control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 41, 879-84.
- SCHUCKIT, M. A. 1994. Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. *Am J Psychiatry*, 151, 184-9.
- SPANAGEL, R., HERZ, A. & SHIPPENBERG, T. S. 1992. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 2046-50.
- STOKES, P. R., BENECKE, A., MYERS, J., ERRITZOE, D., WATSON, B. J., KALK, N., BARROS, D. R., HAMMERS, A., NUTT, D. J. & LINGFORD-HUGHES, A. R. 2013. History of cigarette smoking is associated with higher limbic GABAA receptor availability. *Neuroimage*, 69, 70-7.
- TRIM, R. S., SIMMONS, A. N., TOLENTINO, N. J., HALL, S. A., MATTHEWS, S. C., ROBINSON, S. K., SMITH, T. L., PADULA, C. B., PAULUS, M. P., TAPERT, S. F. & SCHUCKIT, M. A. 2010. Acute ethanol effects on brain activation in low- and high-level responders to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*, 34, 1162-70.
- VAN DEN BRINK, W., AUBIN, H. J., BLADSTROM, A., TORUP, L., GUAL, A. & MANN, K. 2013. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol*, 48, 570-8.
- VAN HOLST, R. J., VAN DEN BRINK, W., VELTMAN, D. J. & GOUDRIAAN, A. E. 2010. Why gamblers fail to win: a review of cognitive and neuroimaging findings in pathological gambling. *Neurosci Biobehav Rev*, 34, 87-107.
- VERDEJO-GARCIA, A., LAWRENCE, A. J. & CLARK, L. 2008. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 32, 777-810.
- VICTORRI-VIGNEAU, C., SPIERS, A., CAILLET, P., BRUNEAU, M., CHALLET-BOUJU, G. & GRALL-BRONNEC, M. 2017. Opioid antagonists for pharmacological treatment of gambling disorder: Are they relevant? *Curr Neuropharmacol*.

- WALKER, B. M., ZORRILLA, E. P. & KOOB, G. F. 2011. Systemic kappa-opioid receptor antagonism by nor-binaltorphimine reduces dependence-induced excessive alcohol self-administration in rats. *Addict Biol*, 16, 116-9.
- WATSON, B. J., TAYLOR, L. G., REID, A. G., WILSON, S. J., STOKES, P. R., BROOKS, D. J., MYERS, J. F., TURKHEIMER, F. E., NUTT, D. J. & LINGFORD-HUGHES, A. R. 2014. Investigating expectation and reward in human opioid addiction with [(11) C]raclopride PET. *Addict Biol*, 19, 1032-40.
- WEBER, S. C., BECK-SCHIMMER, B., KAJDI, M. E., MULLER, D., TOBLER, P. N. & QUEDNOW, B. B. 2016. Dopamine D2/3- and mu-opioid receptor antagonists reduce cue-induced responding and reward impulsivity in humans. *Transl Psychiatry*, 6, e850.
- WILLIAMS, T. M., DAGLISH, M. R., LINGFORD-HUGHES, A., TAYLOR, L. G., HAMMERS, A., BROOKS, D. J., GRASBY, P., MYLES, J. S. & NUTT, D. J. 2007. Brain opioid receptor binding in early abstinence from opioid dependence: positron emission tomography study. *Br J Psychiatry*, 191, 63-9.
- WILLIAMS, T. M., DAVIES, S. J., TAYLOR, L. G., DAGLISH, M. R., HAMMERS, A., BROOKS, D. J., NUTT, D. J. & LINGFORD-HUGHES, A. 2009. Brain opioid receptor binding in early abstinence from alcohol dependence and relationship to craving: an [11C]diprenorphine PET study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 19, 740-8.
- WRASE, J., SCHLAGENHAUF, F., KIENAST, T., WUSTENBERG, T., BERMPOHL, F., KAHNT, T., BECK, A., STROHLE, A., JUCKEL, G., KNUTSON, B. & HEINZ, A. 2007. Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage*, 35, 787-94.
- ZHANG, Y., BUTELMAN, E. R., SCHLUSSMAN, S. D., HO, A. & KREEK, M. J. 2004. Effect of the kappa opioid agonist R-84760 on cocaine-induced increases in striatal dopamine levels and cocaine-induced place preference in C57BL/6J mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 173, 146-52.
- ZIMMERMANN, U. S., MICK, I., LAUCHT, M., VITVITSKIY, V., PLawecki, M. H., MANN, K. F. & O'CONNOR, S. 2009. Offspring of parents with an alcohol use disorder prefer higher levels of brain alcohol exposure in experiments involving computer-assisted self-infusion of ethanol (CASE). *Psychopharmacology (Berl)*, 202, 689-97.
- ZIMMERMANN, U. S., MICK, I., VITVITSKYI, V., PLawecki, M. H., MANN, K. F. & O'CONNOR, S. 2008. Development and pilot validation of computer-assisted self-infusion of ethanol (CASE): a new method to study alcohol self-administration in humans. *Alcohol Clin Exp Res*, 32, 1321-8.
- ZUBIETA, J. K., GORELICK, D. A., STAUFFER, R., RAVERT, H. T., DANNALS, R. F. & FROST, J. J. 1996. Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nat Med*, 2, 1225-9.

## Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. A. Heinz dafür bedanken, dass er sich bereit erklärt hat, diese Arbeit als mein Fachvertreter zu betreuen.

Vielen Dank an Herrn Prof. Christof Schaefer, der mich immer wieder ermutigt hat, diese Habilitationsschrift zu beginnen.

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ulrich Zimmermann, der mich für die wissenschaftliche Arbeit begeistert und stets unterstützt hat.

Prof. Anne Lingford-Hughes und Prof. David Nutt - Danke! Sie haben mir ermöglicht, in einer für mich wunderschönen Stadt, in einem unvergleichlichen Team zu arbeiten und mir gezeigt, dass Forschung in allererster Linie Spaß macht. Während meiner Zeit am Imperial College London habe ich unendlich viel und auch „fürs Leben“ gelernt.

Ein besonderer Dank gilt den Probanden, die an den Studien teilgenommen haben und ohne die diese nie möglich gewesen wären.

Meinen Eltern und meinem Bruder Benedikt - Danke, dass Ihr immer für mich da seid!  
Meiner Oma danke ich für ihre innerliche Unterstützung von weit her.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann - er ist der Beste! Unseren beiden Söhnen - Karl und Franz - schön, dass es Euch gibt!

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurde.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Juni 2018

Datum

Unterschrift