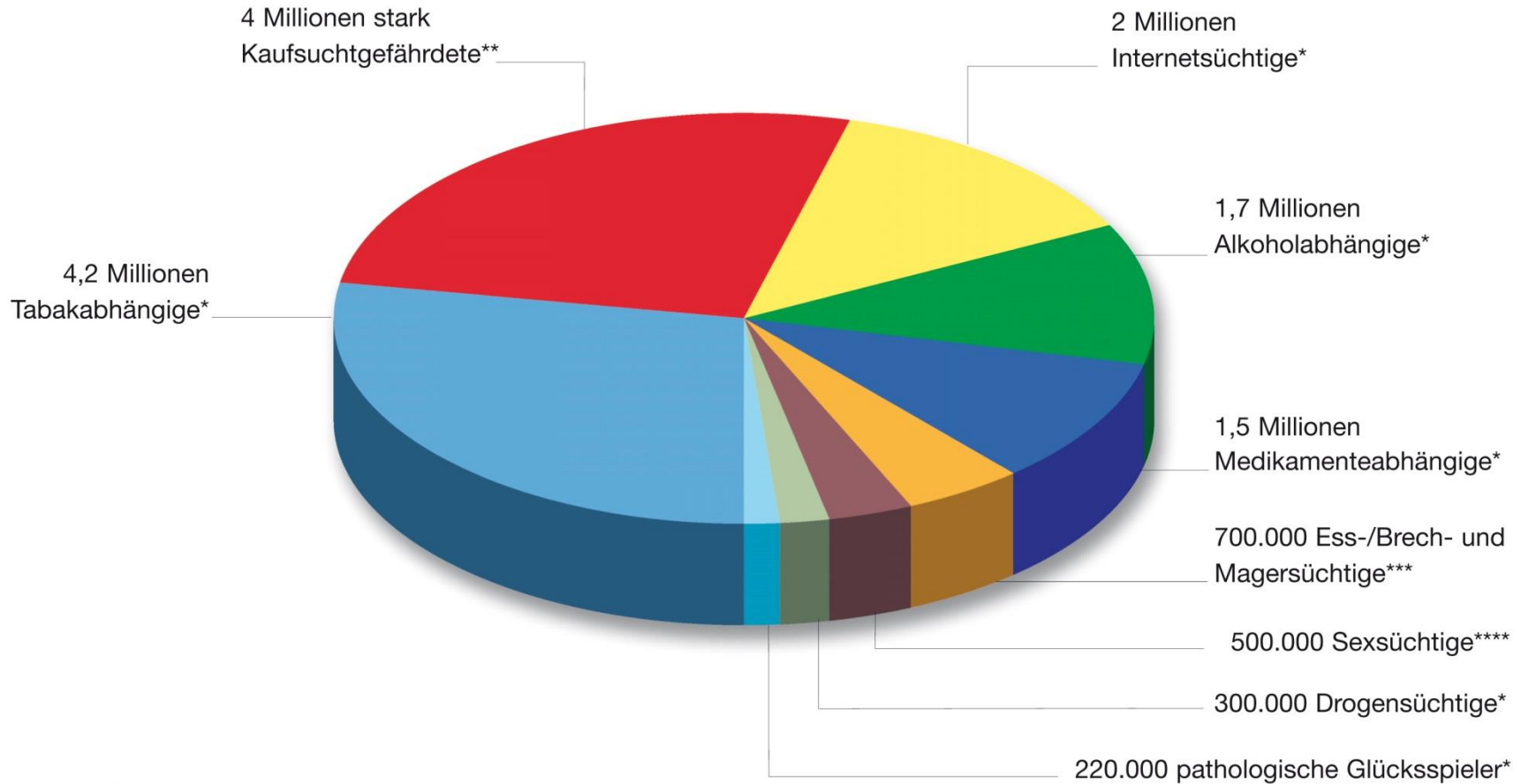


# Was ist Sucht?

Prof. Dr. med. Stefan Dhein

FD Gesundheit Altenburg  
Inst. f. Pharmakologie, Univ. Leipzig

# Suchtrepublik Deutschland

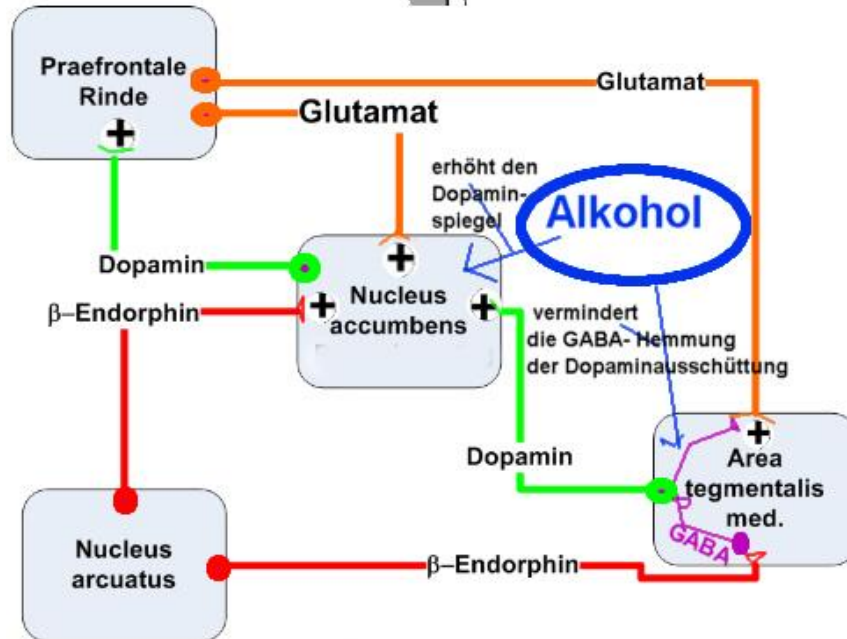
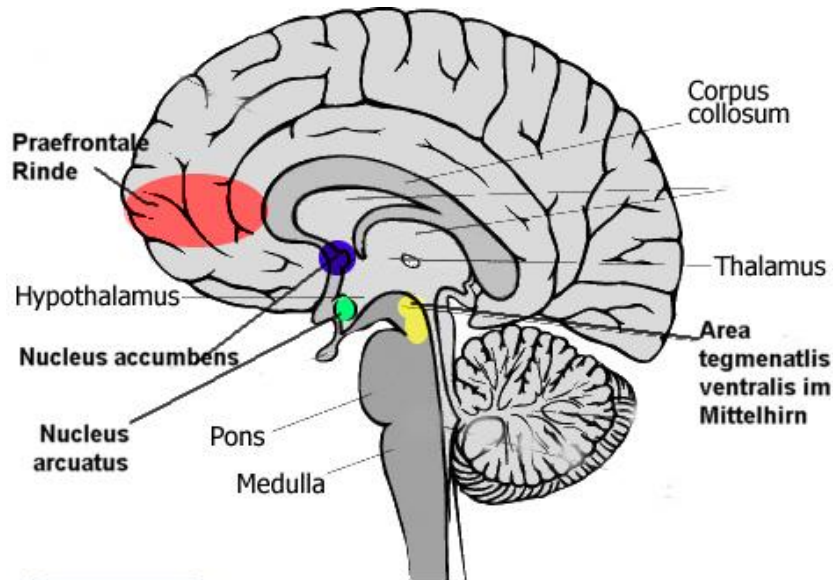


**Quellen:** \* Deutsche Hauptstelle gegen Suchtgefahren (DHS)  
\*\* Uniklinik Erlangen  
\*\*\* Deutsches Institut für Ernährungsmedizin (DIET)  
\*\*\*\* Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie,  
Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)



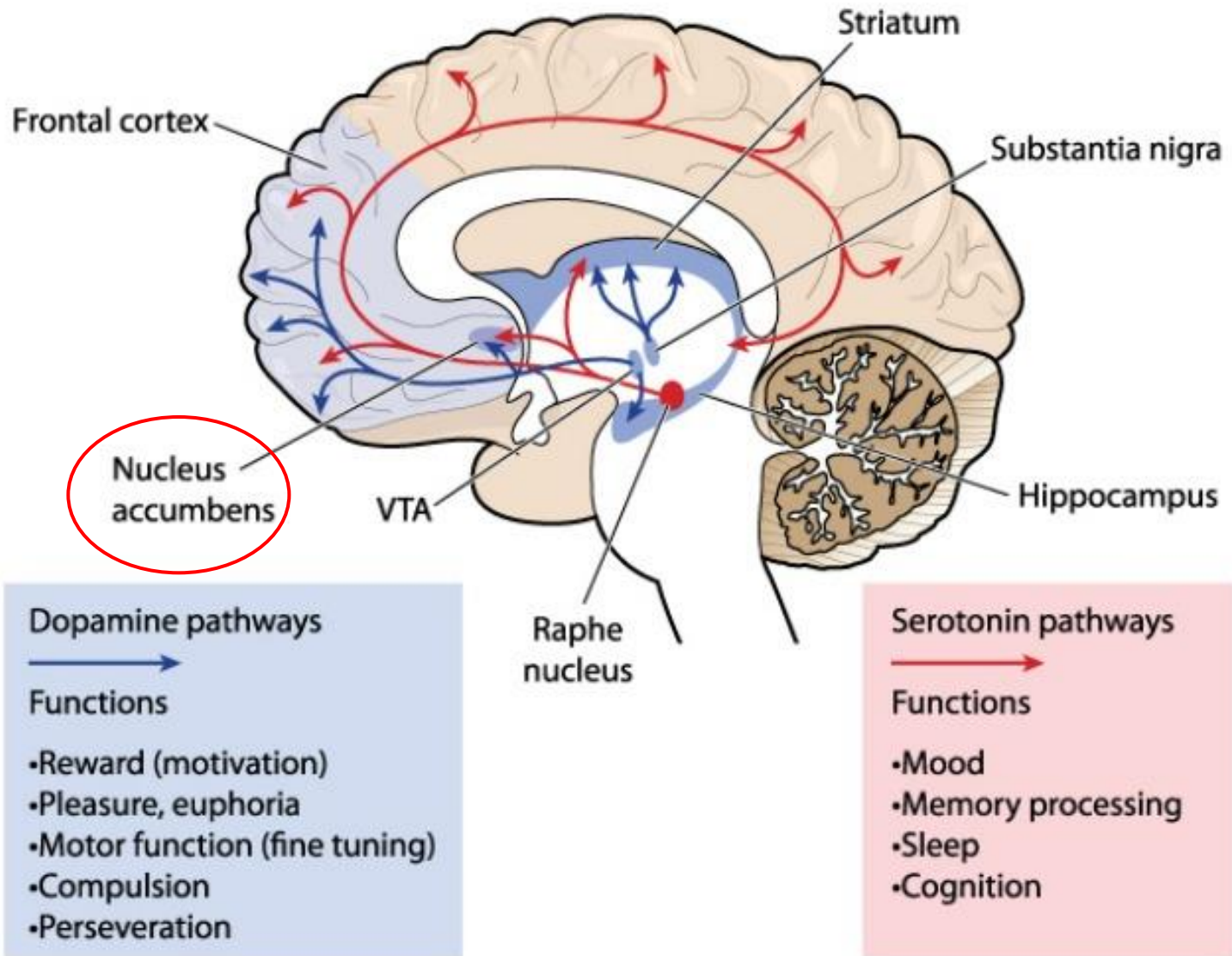
**Sucht hat viele Gesichter => was ist der zentrale Mechanismus?  
Warum neigen wir zur Sucht?**

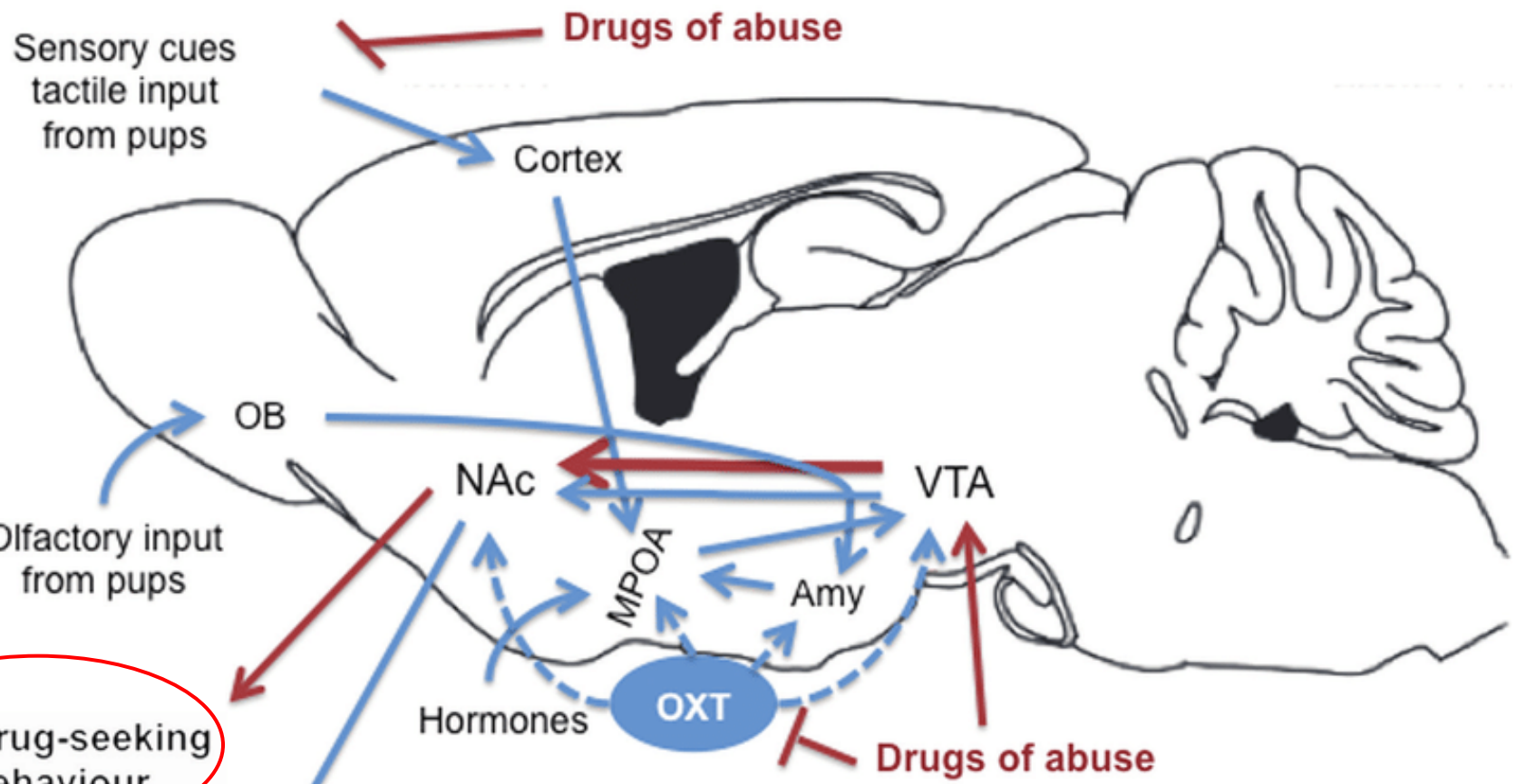
# Das Belohnungssystem



Alkohol => NcAcc Dopamin ↑  
 => Area teg. GABA ↑  
 β-Endorphin ↑  
 => NcAcc: Dopamin ↑  
 => Stimulation Cort.praefront.

# Nucleus accumbens: Zentraler Teil des Belohnungssystems





=> Mütterliches Verhalten wird aufgegeben zugunsten der Suche nach Drogen

Suchtpotential

Gewöhnung



Positive Gefühle

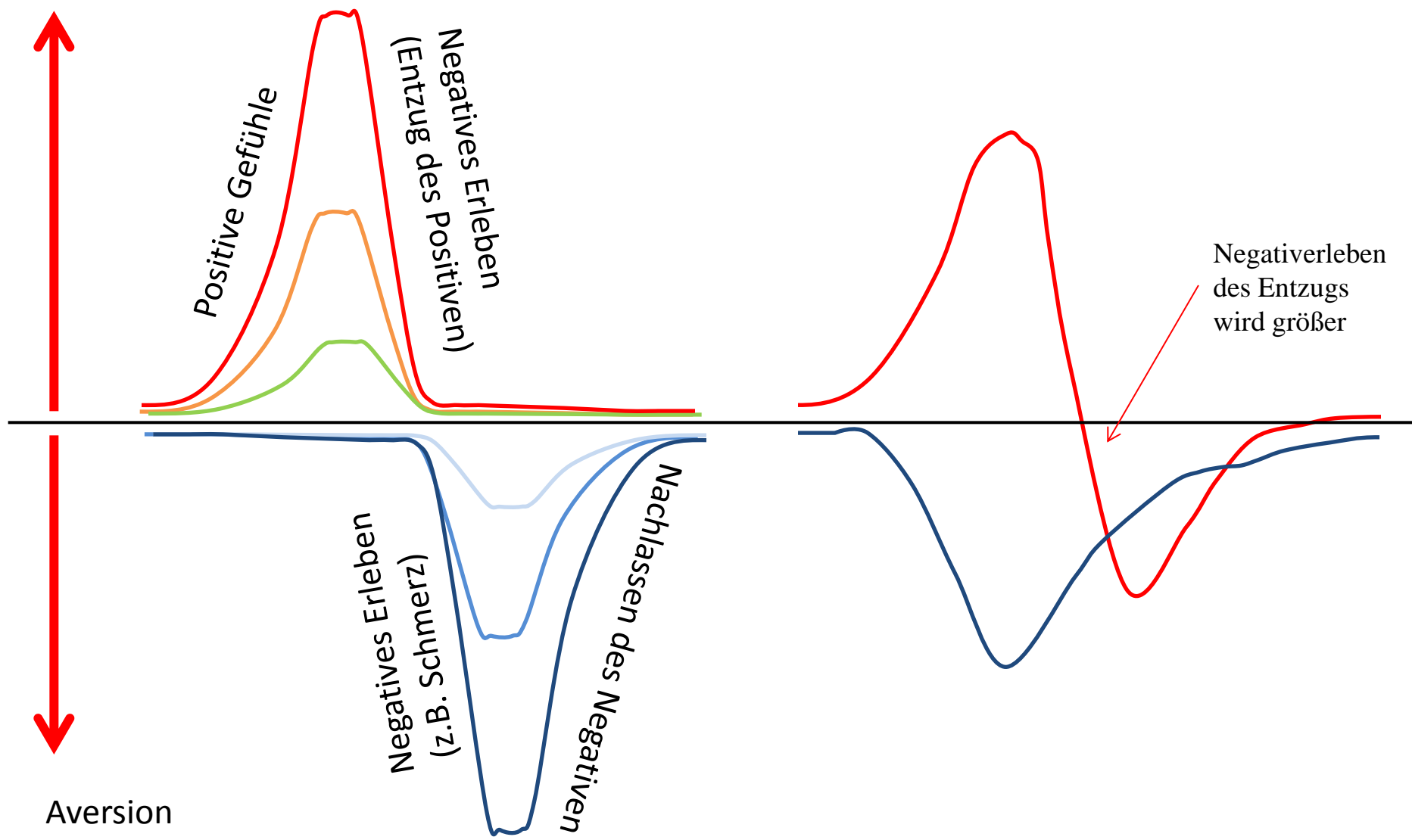
Negatives Erleben  
(Entzug des positiven)

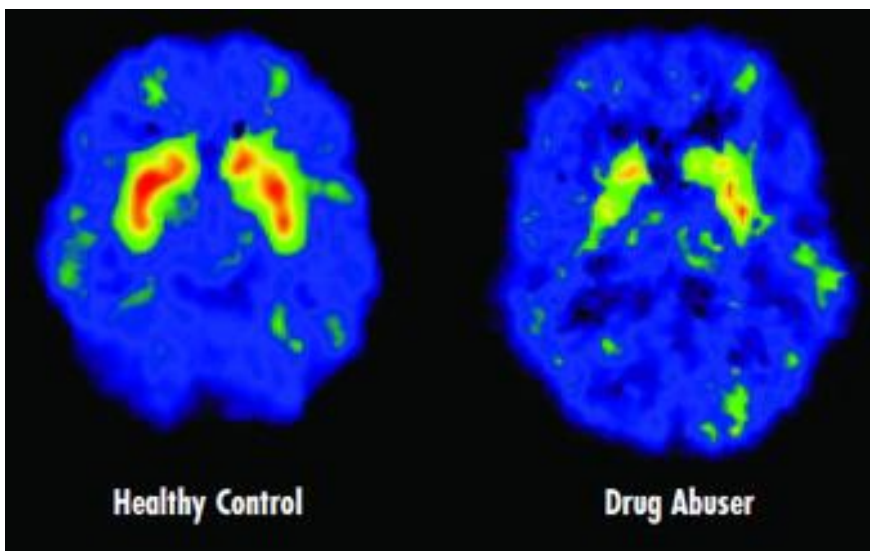
Negatives Erleben  
(z.B. Schmerz)

Nachlassen des Negativen

Negativerleben  
des Entzugs  
wird größer

Aversion





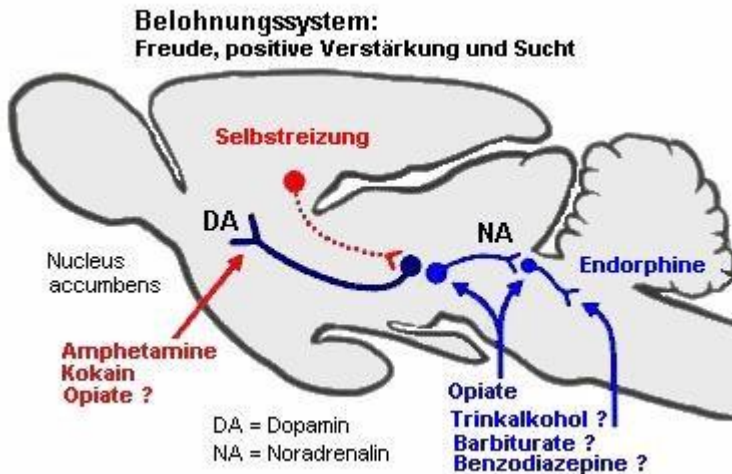
Abgeschwächte neuronale Aktivierung  
Bei einem Amphetamin-User

## Wichtigste Neurotransmitter

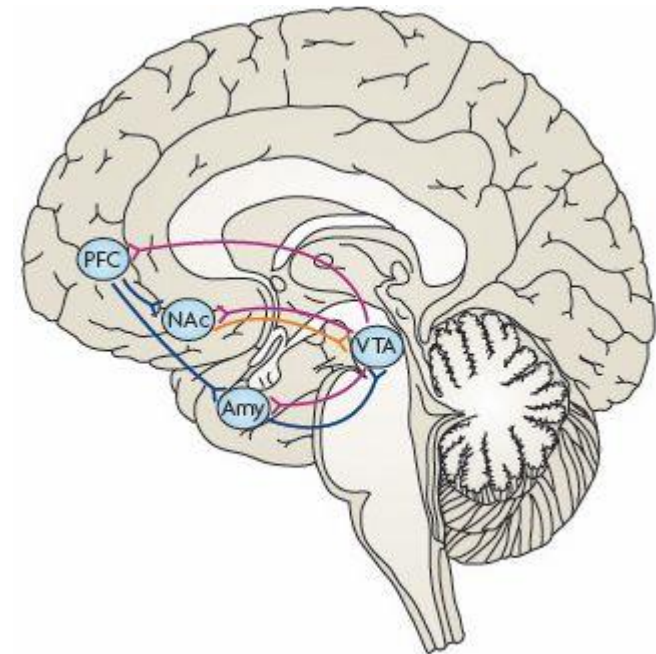
Für die Sucht:

- Dopamin
- Noradrenalin
- Serotonin

<http://addictionisdisease.weebly.com/how-addiction-and-drug-abuse-effect-the-brain.html>



Quelle: <http://www.medizininfo.de/sucht/ursachen/dopamin.shtml>



VTA: ventral tegmental area  
AMY: Amygdala

Quelle: <http://www.gluecksforschung.de/Hirnforschung-und-Glueck.htm>



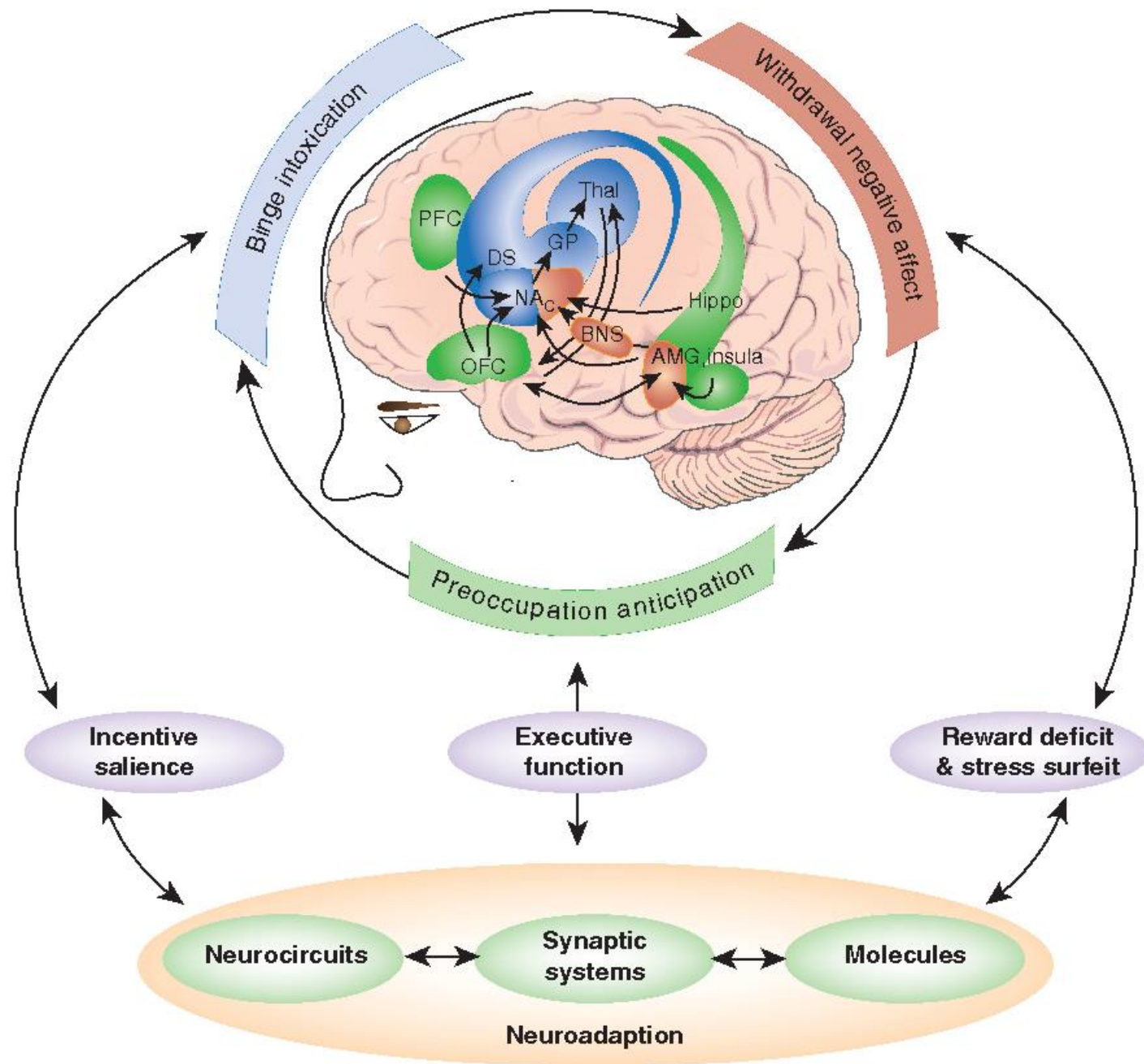
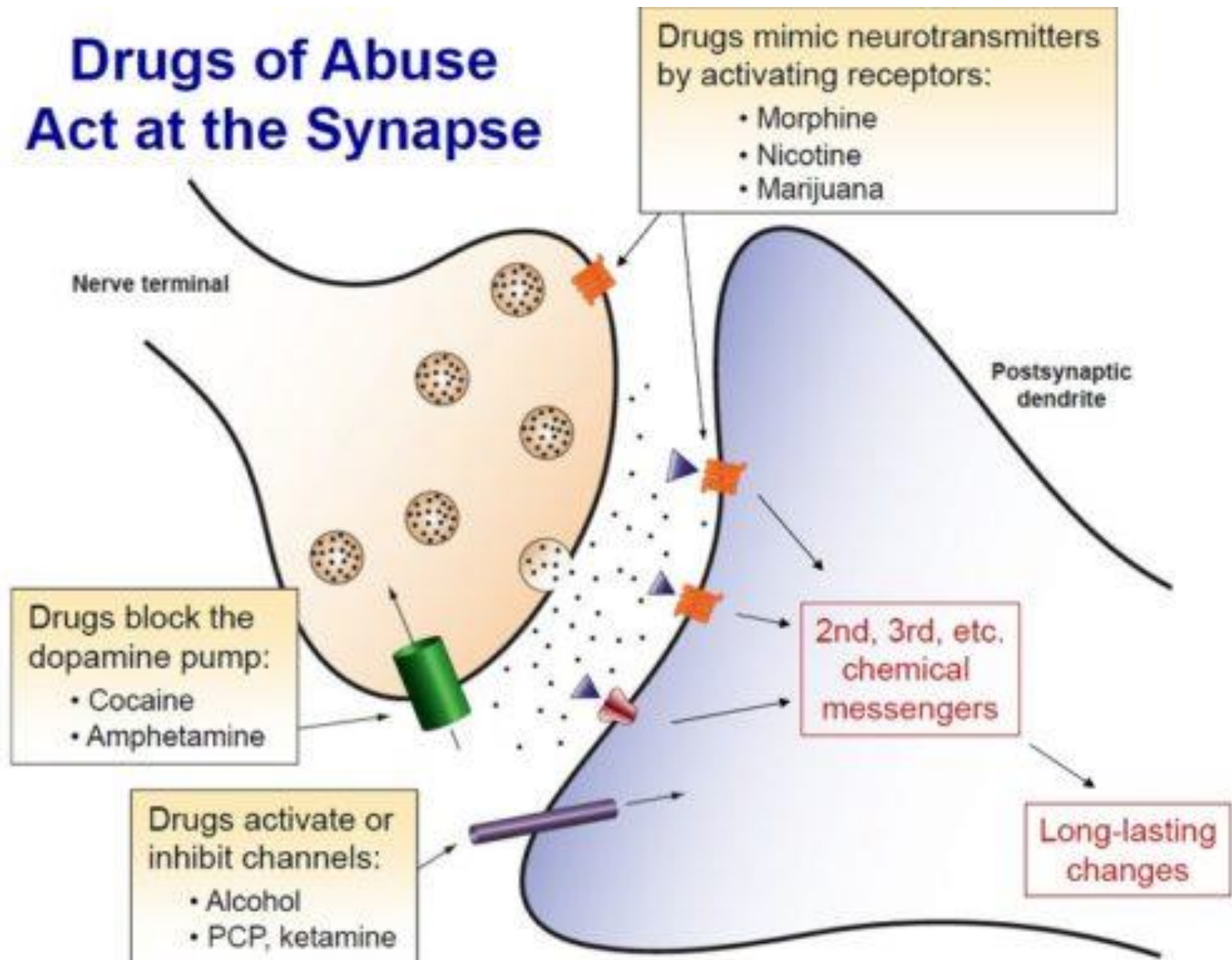
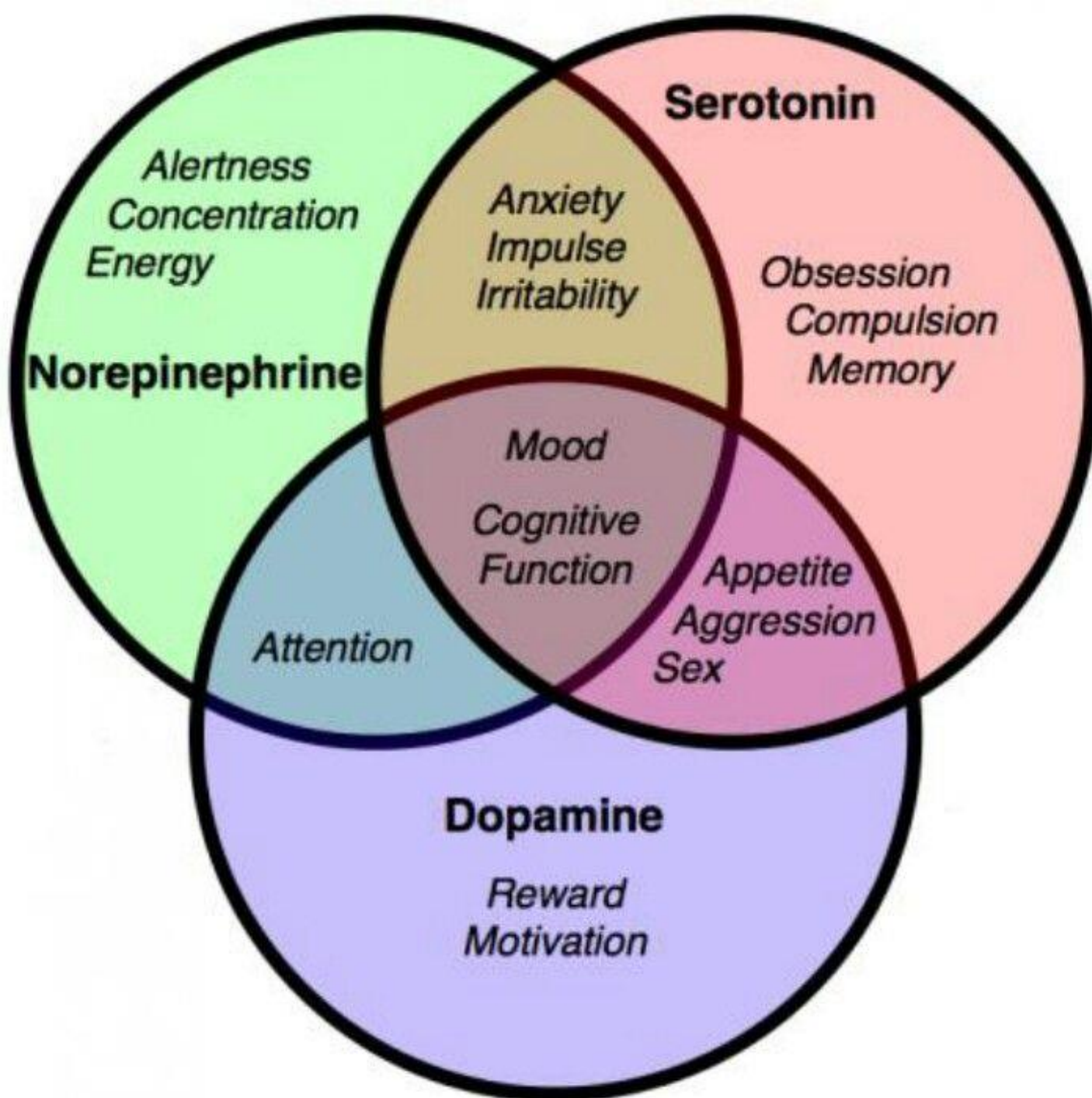


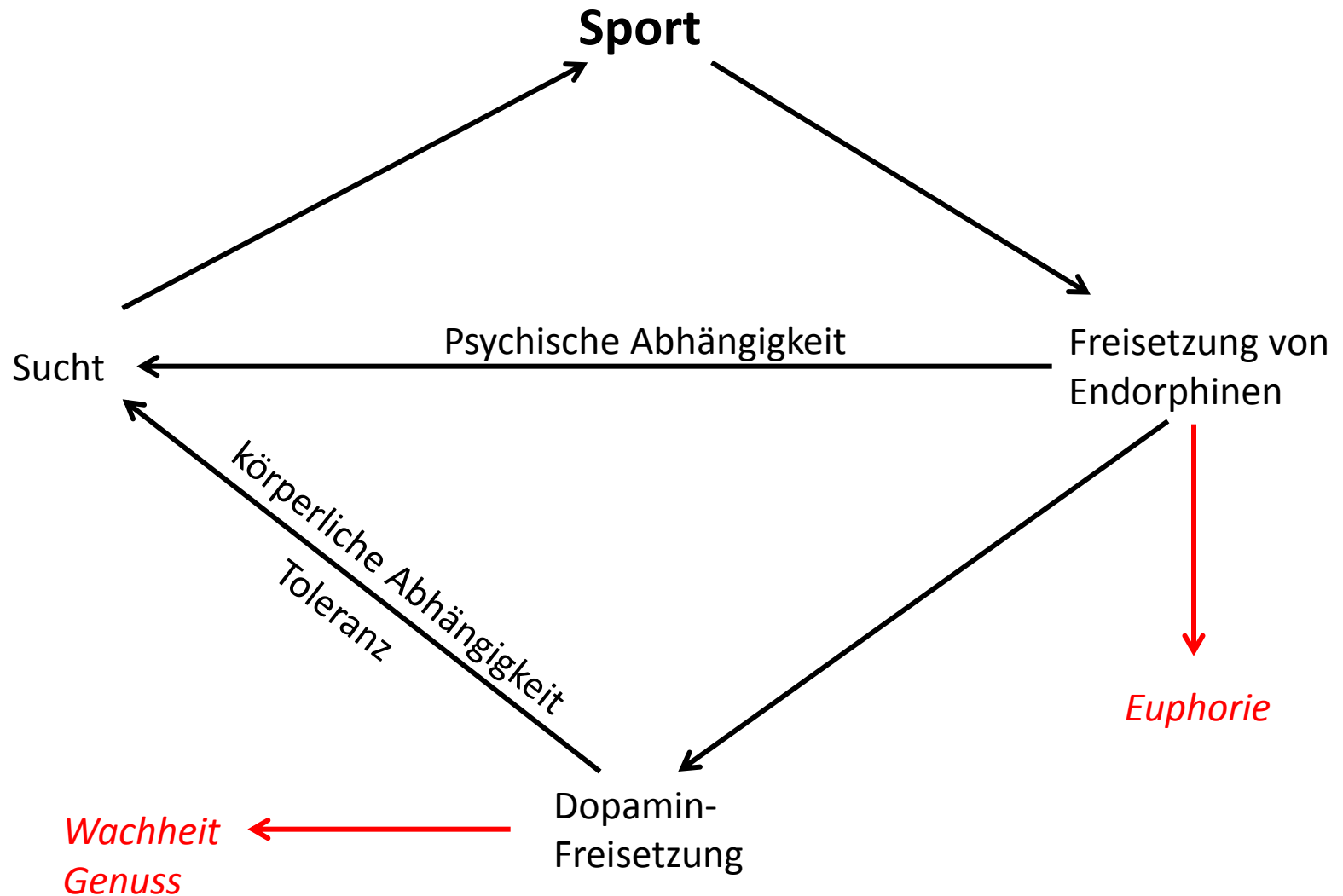
Figure 1. A heuristic perspective. Diagram showing the neurocircuitry of addiction divided heuristically into the three states of

# Drugs of Abuse Act at the Synapse

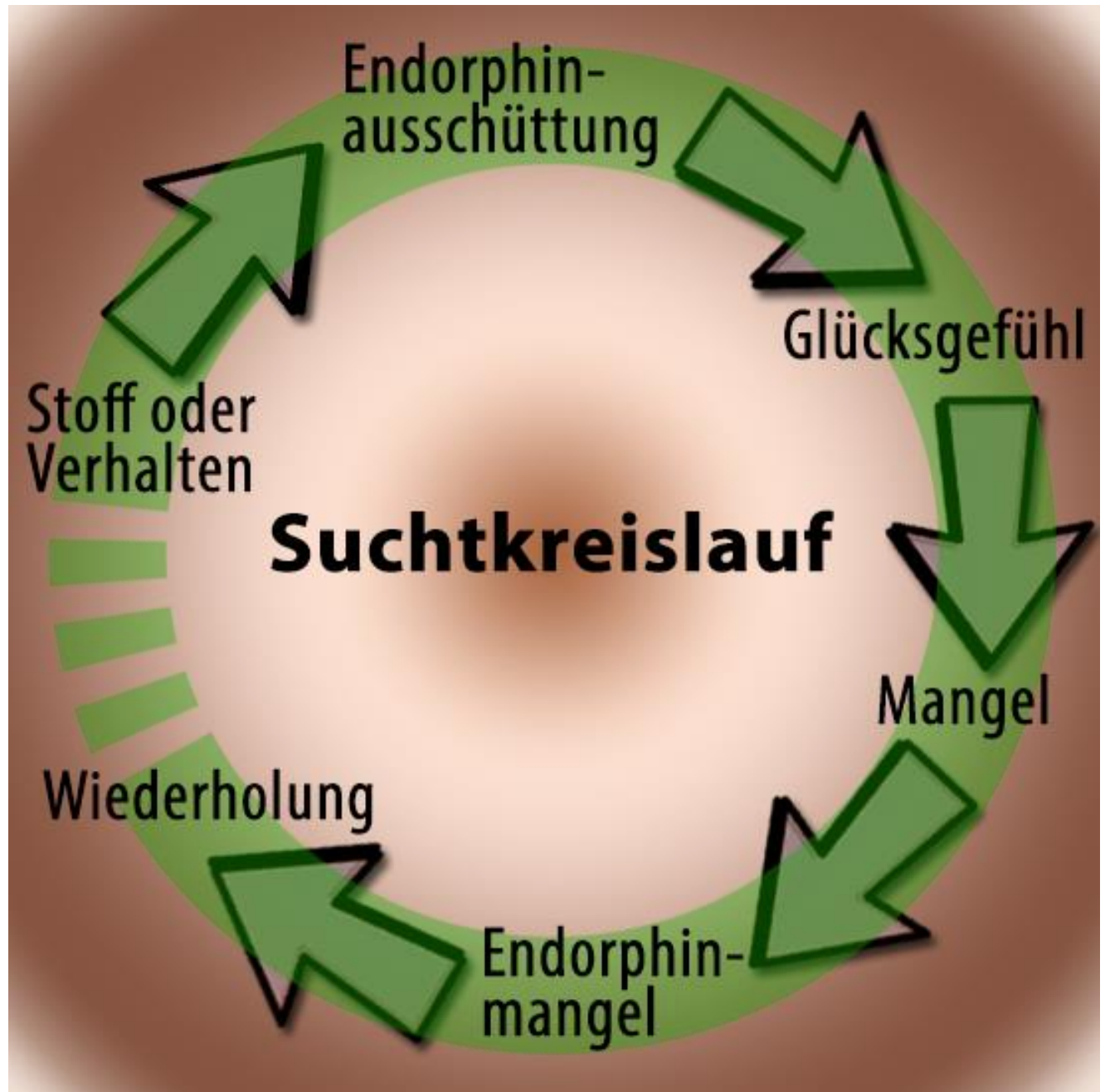




Auch Sport kann süchtig machen...



Viele Dinge können  
den gleichen  
Mechanismus  
der Sucht  
auslösen



## Kriterien der Abhängigkeit

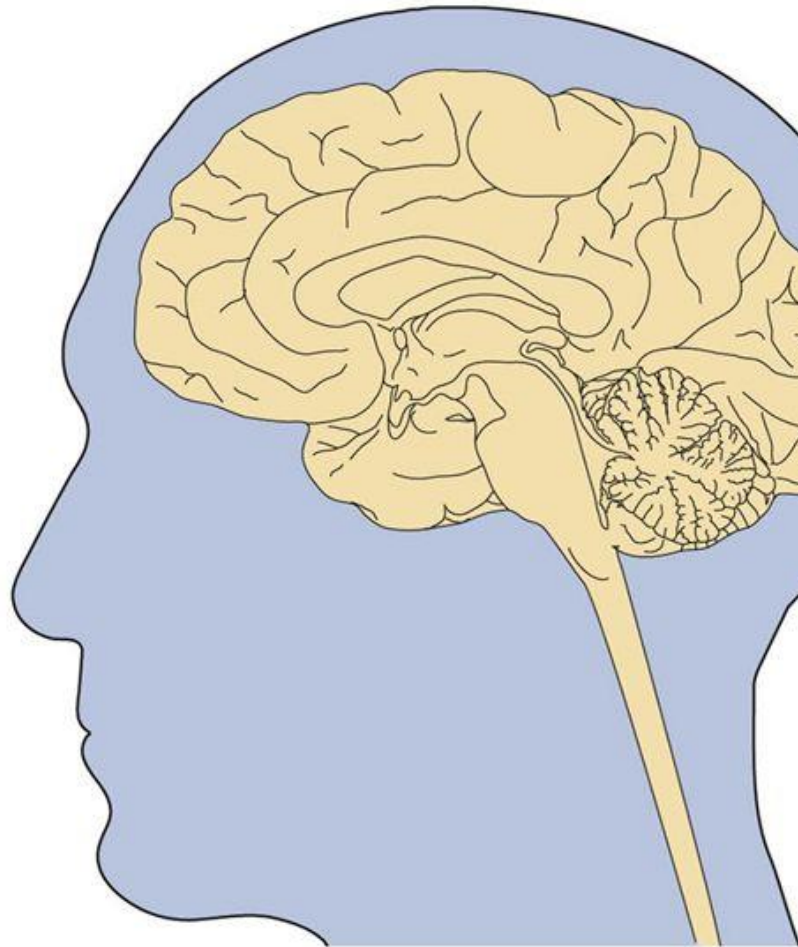
1. Starker Wunsch /Zwang zum Konsum
2. Verminderte Kontrollfähigkeit
3. Körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung
4. Toleranzentwicklung
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen
6. Anhaltender Konsum trotz schädlicher Auswirkungen

3 von 6 Kriterien in den letzten 12 Monaten müssen für mindestens 1 Monat erfüllt sein.

# Was ist der Sinn der Droge für den Betroffenen?

- Unser Bewusstsein ist Spiegel und Interpretation der Umwelt in uns.
- Wenn mir die Umwelt **furchtbar** erscheint und ich die nicht ändern kann / will / ... , dann kann ich aber das Bild dieser Umwelt ändern, das in mir selbst ist.
- Das können Drogen wirklich. Änderung der Wahrnehmung, Änderung der Bedeutung.**
- Leider wird dann die Wirklichkeit viel schlimmer als sie vorher war –dramatisch meist
- Und im Innern wird es schnell wirklich **furchtbar**

# Drug Categories

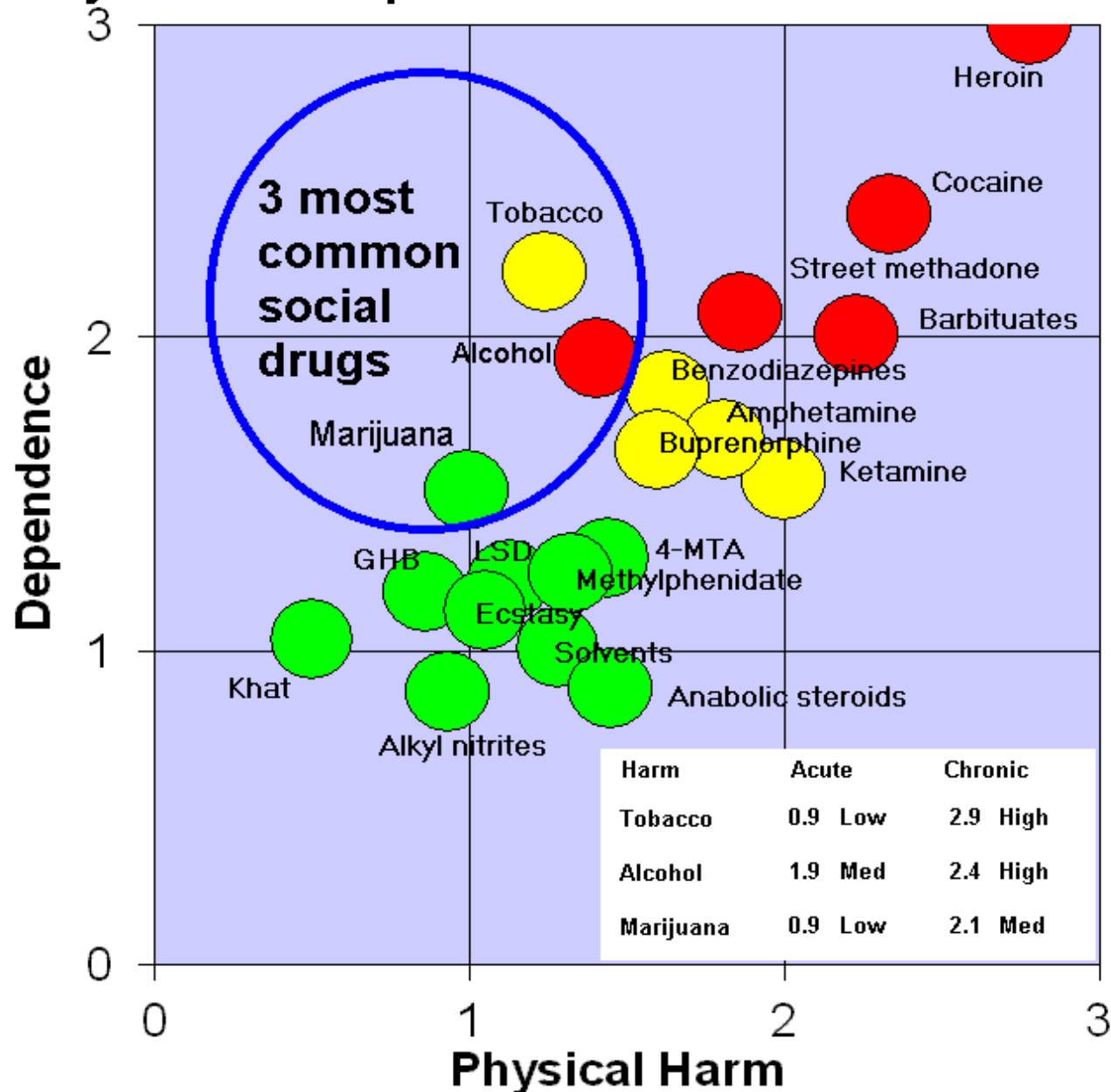


## Psychoactive drugs

CNS stimulants	Amphetamine Cocaine Nicotine
CNS depressants	Barbiturates Alcohol
Analgesics	Morphine Codeine
Hallucinogens	Mescaline LSD Psilocybin
Psychotherapeutics	Prozac Thorazine



# Marijuana in comparison to Alcohol and Tobacco



Data source is The Lancet, 369 (9566): 1047-53 published March 24, 2007

# Einteilung der Drogen I

## 1. Nichtselektive zentralnervös dämpfende Stoffe

Alkohol, Narkotika, Schnüffelstoffe, Barbiturate etc.

## 2. Anxiolytika(Angstlöser)

Benzodiazepine (Valium...), GABA-Agonisten (GHB/GBL)...

## 3. Psychostimulantien–„Badesalze“

Cocain(Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer)

Amphetamine/PE(Dopamin-Freisetzer)

Designercathinone(Triple-Wiederaufnahme-Hemmer)

Coffein (Adenosin-Rezeptoren-Blocker)

Nicotin (Acetylcholin-Rezeptoren-Agonist)

## 4. Mood stabilizers (Lithium, Valproat...)

## 5. Opioide

Agonisten(Morphin, **Fentanyl**, **Heroin**); Antagonisten

## 6. Psychedelische Substanzen und Halluzinogene

Anticholinerg(Scopolamin)

Noradrenerg-catecholaminverwandte(**Mescaline**, **Ecstasy**)

Serotonerg(**LSD**, **Tryptamine**, **Psilocin**, **Bufotenin**..)

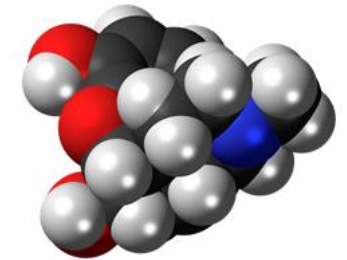
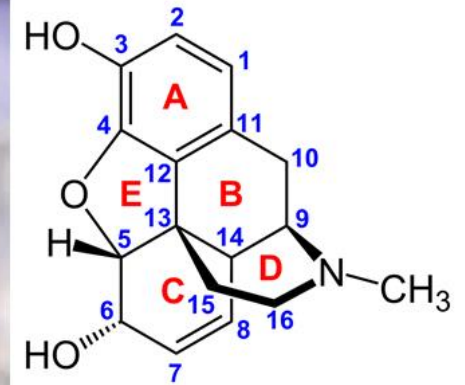
Psychedelische Narkosemittel (Ketamin,**PCP**, **+Dissis**)

Anandamidverwandte(**THC**, **Cannabinoide**)

Sonstige (z. B. **Salvia**.)

## 7. Medikamente (z.B. Schmerzmittel etc.)

## 8. Hormone (viele unterschiedliche Wirkungsausprägungen)



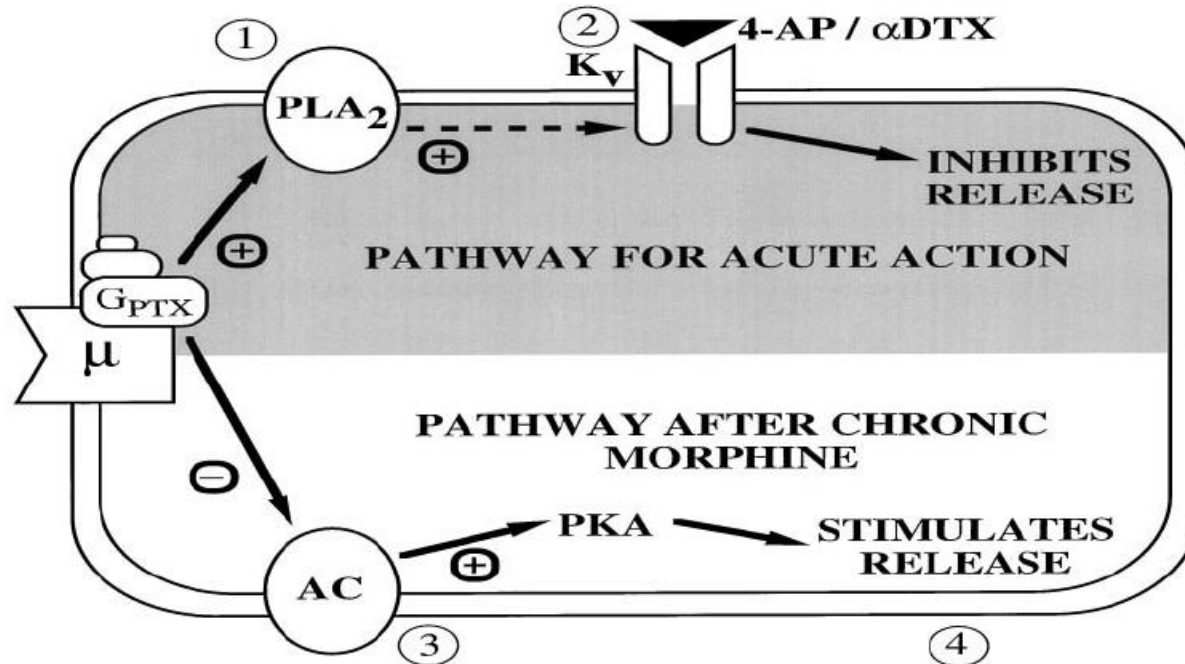
**Friedrich Sertürner** called the alkaloid "**morphium**" after the Greek god of dreams, **Morpheus**.

Anderes Opiumalkaloid:

Noscapin => nur antitussiv, keine analgetische oder psychische Wirkung

# Chronische Anwendung von Opioiden // Sucht

## Veränderungen der Signaltransduktion



Veränderte Kopplung der Signalwege nach chronischer Stimulation von  $\mu$ -Rezeptoren an GABA-ergen Neuronen => **Effekt hält länger als Exposition**



# Cannabis (Marihuana, Haschisch, Gras)

Arabisch „haschischunn“ = Gras



*Cannabis sativa*



## Cannabis „indoor“ Farm



Neuer  
Trend:



Butan-hash-oil (THC in Öl extrahiert, Wasserentzug)

Szene Bezeichnung: Dab

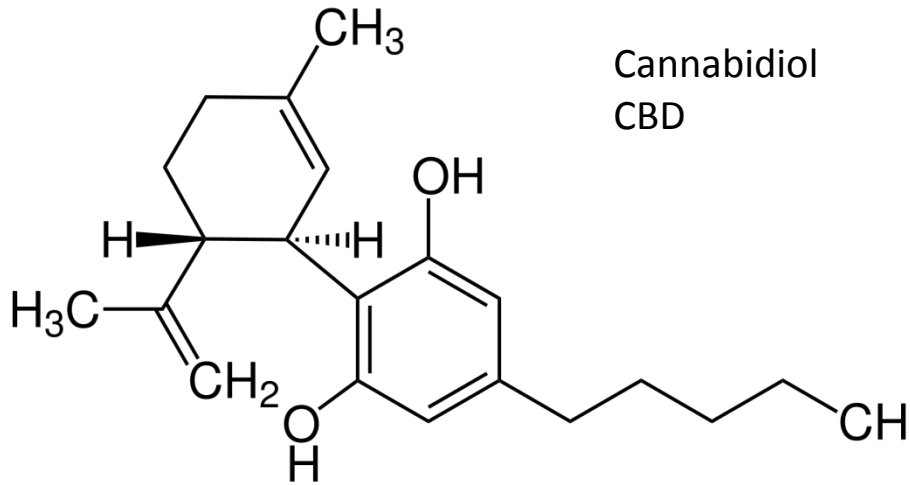
Wachsartige Substanz (dabs), die verdampft und inhaliert wird (dabbing)

Schneller, hoch-lipophil, hoher THC Gehalt (bis 90%)

Konsum als Dabs /Dabbing => „Crack des Cannabis“



Nicht psychoaktiv



Entzündungshemmend, krampflösend,  
Angstlösend, antiemetisch  
CB1, CB2 Agonist

psychoaktiv



Psychoaktiv, Euphorie,  
veränderte Wahrnehmung, antiemetisch  
Hochlipophil => ZNS-Wirkung  
CB1, CB2 Agonist; 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist

**1975: CBD : THC = 3 : 1**

**2017: CBD : THC = 1 : 40**

## **Entzugssymptome bei Cannabisabhängigkeit**

- **Reizbarkeit**
  - **Wut**
  - **Depression**
  - **Unruhe**
  - **Craving**
  - **Schlafstörungen**
  - **Ungewöhnliche Träume**
- 
- **Vermehrter Appetit**
  - **Schwitzen**
  - **Gewaltausbrüche**
  - **Hitzewallungen**
  - **Zittern**
  - **Wackeligkeit**

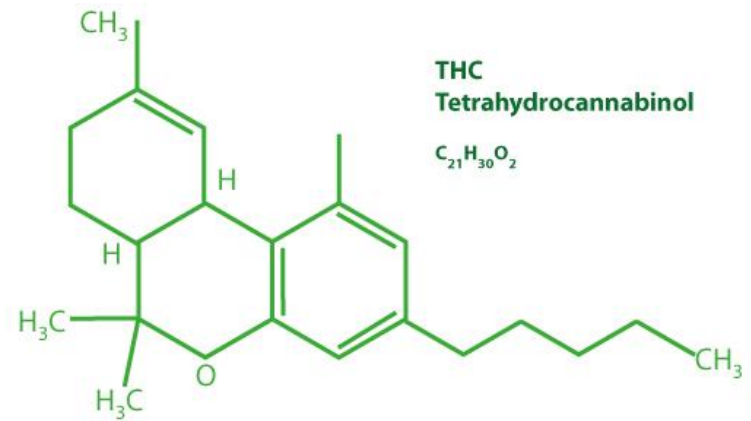
# Wie Cannabis auf das Gehirn wirkt

Gehirnteile mit hoher Dichte an Cannabinoid-Rezeptoren und entsprechende Effekte durch Konsum, unter anderem...

- 1 Großhirn**  
Wahrnehmungs- und Bewusstseinsstörungen
- 2 Hypothalamus**  
Gesteigerter Appetit
- 3 Hirnstamm**  
Anstieg der Pulsfrequenz, schmerzlindernd, muskelentspannend
- 4 Hippocampus**  
Gedächtnisstörungen
- 5 Kleinhirn**  
Koordinations-schwierigkeiten



Grafik: © APA, Quelle: APA/WSJ

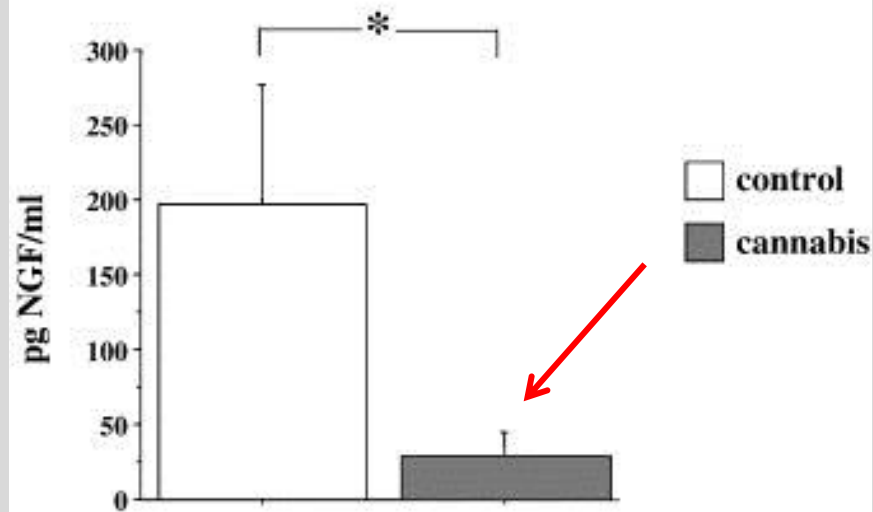


## Der THC Wirkstoffgehalt Siebziger Jahre - heute

	Haschisch	Marihuana
<b>1975</b>	1% -6%	0,3% -4%
Mittel	ca.3-4%	1-2%
Frequenz	bis 4 / Monat –Woche	
<b>2017</b>	4% -30%	4% -25%
Mittel	ca.14%	15%
Frequenz	bis 4 / Woche -Tag	

## Neuronaler Wachstumsfaktor NGF

NGF serum levels in cannabis-users and control





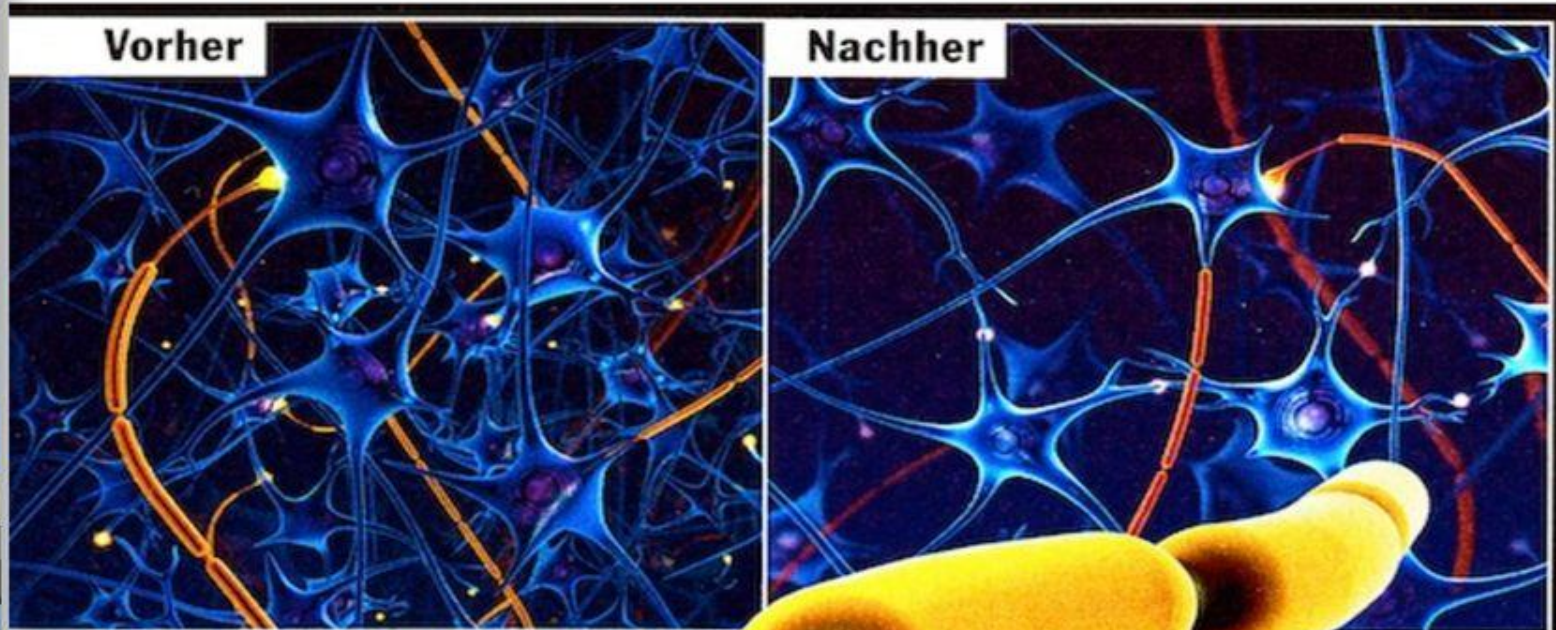
# ACHTUNG!! GEHIRNBAUSTELLE



Mit kurzzeitigen Ausfällen,  
unvermittelten vulkanartigen Ausbrüchen,  
Erinnerungslücken und  
fragwürdigem Experimentieren

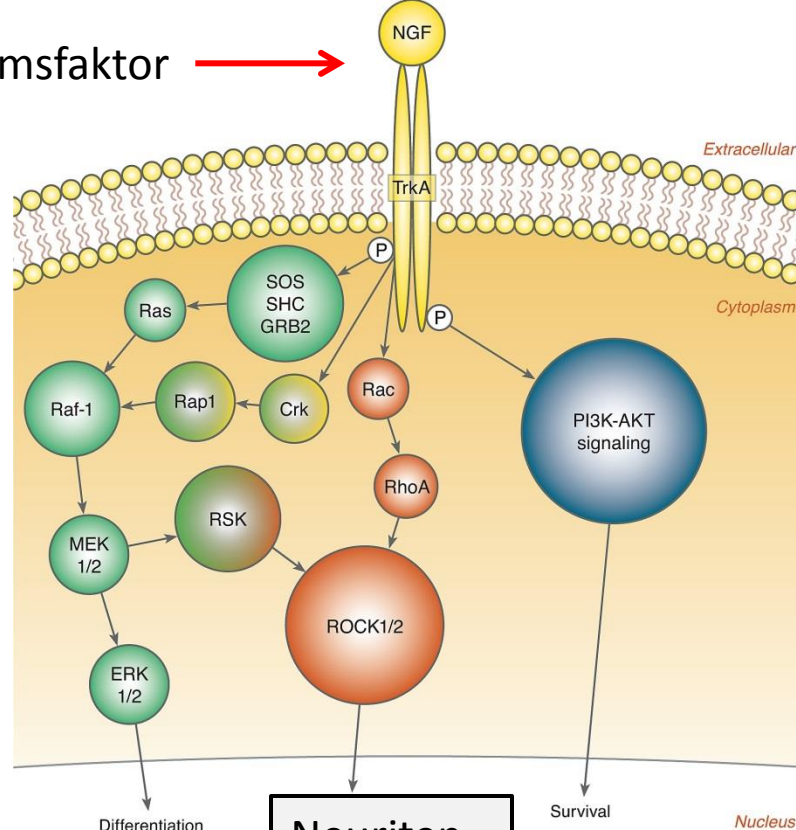
muss **jederzeit** (rund um die Uhr!)  
gerechnet werden.

# Was passiert in der Pubertät im Gehirn



**Vor der Pubertät** erlebt die Hirnrinde einen Wachstumsschub. Der Überschuss an Nervenzellen bereitet die Kinder für neue Erfahrungen vor. Ab dem Alter von zwölf sterben Milliarden Zellen ab. Nur Kontakte, die genutzt werden, überleben. Nach dem Prinzip „Use it or loose it“ können Jugendliche ihre Gehirnleistung beeinflussen. Die Schnelligkeit der Verbindungen nimmt zu, weil sich die **Myelinscheide** um die Axone verdickt.

NGF / neuronaler Wachstumsfaktor →



**Neuriten-  
wachstum**

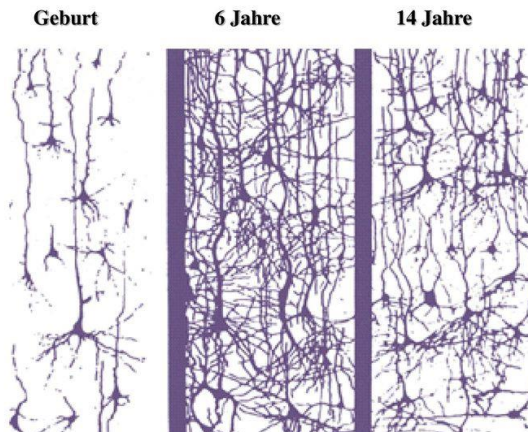
Postnatale Veränderungen synaptischer Verschaltungen

Differentiation  
Survival

Survival

Nucleus

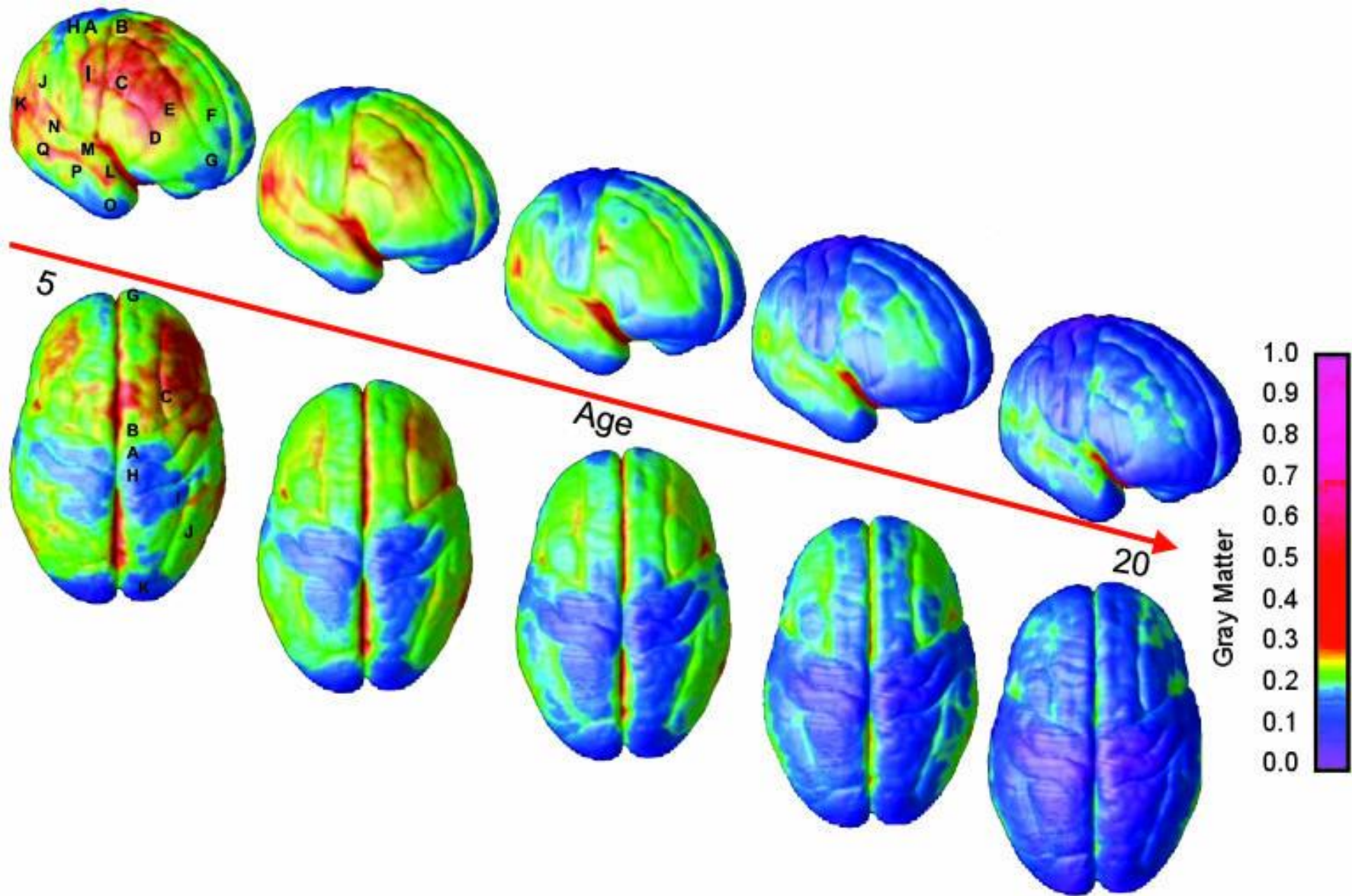
Innerhalb der ersten drei Lebensjahre werden Synapsen mit erstaunlicher Geschwindigkeit gebildet. Während der ersten 10 Lebensjahre besitzt das Kind doppelt so viele Synapsen wie ein Erwachsener.



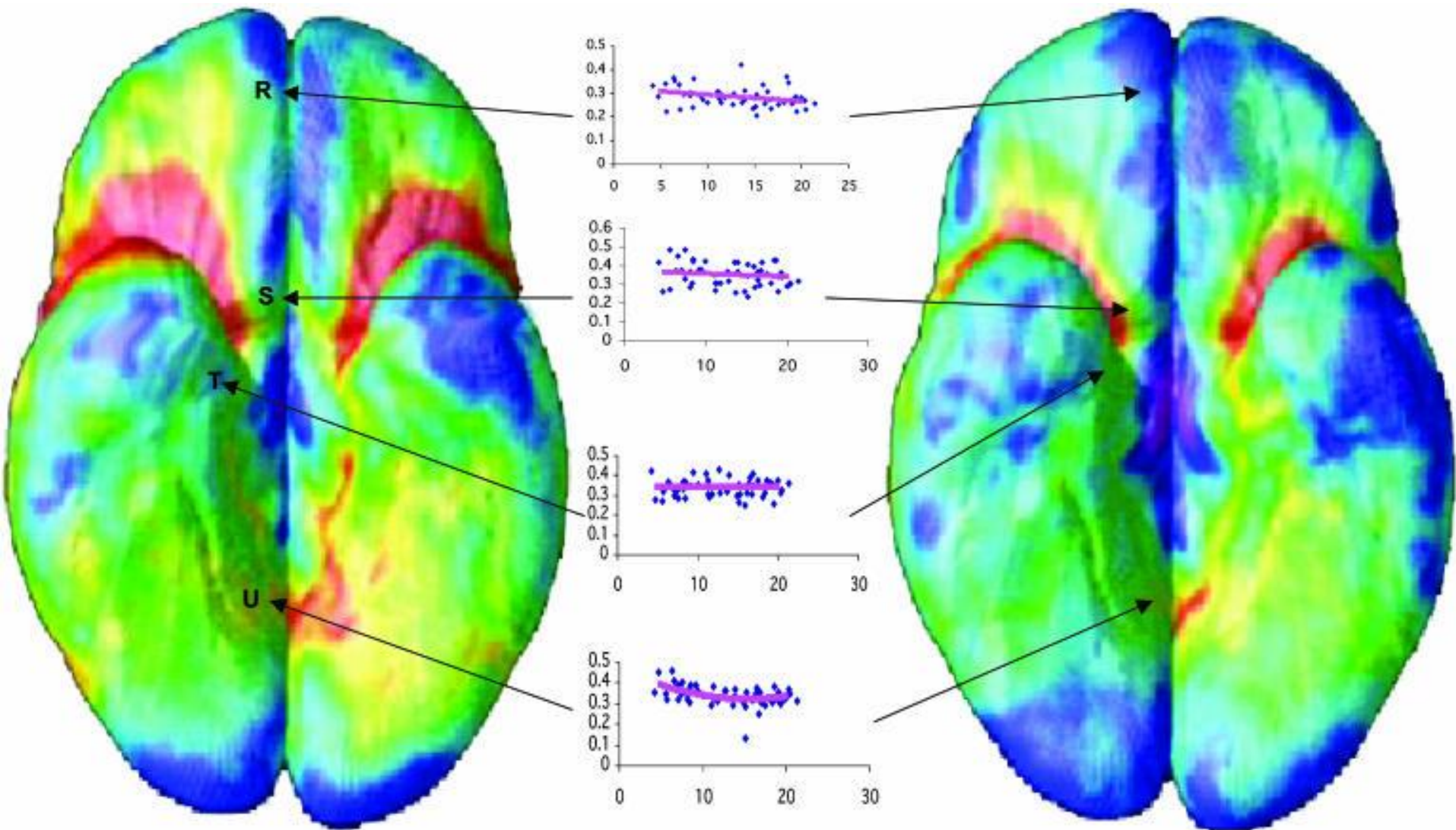
Jugendliches Gehirn

Erwachsenes Gehirn

Kein Umbauprozess mehr



Gogtay N, et al.: Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci 101: 8174-9, 2004



Gogtay N, et al.: Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci 101: 8174-9, 2004



Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife

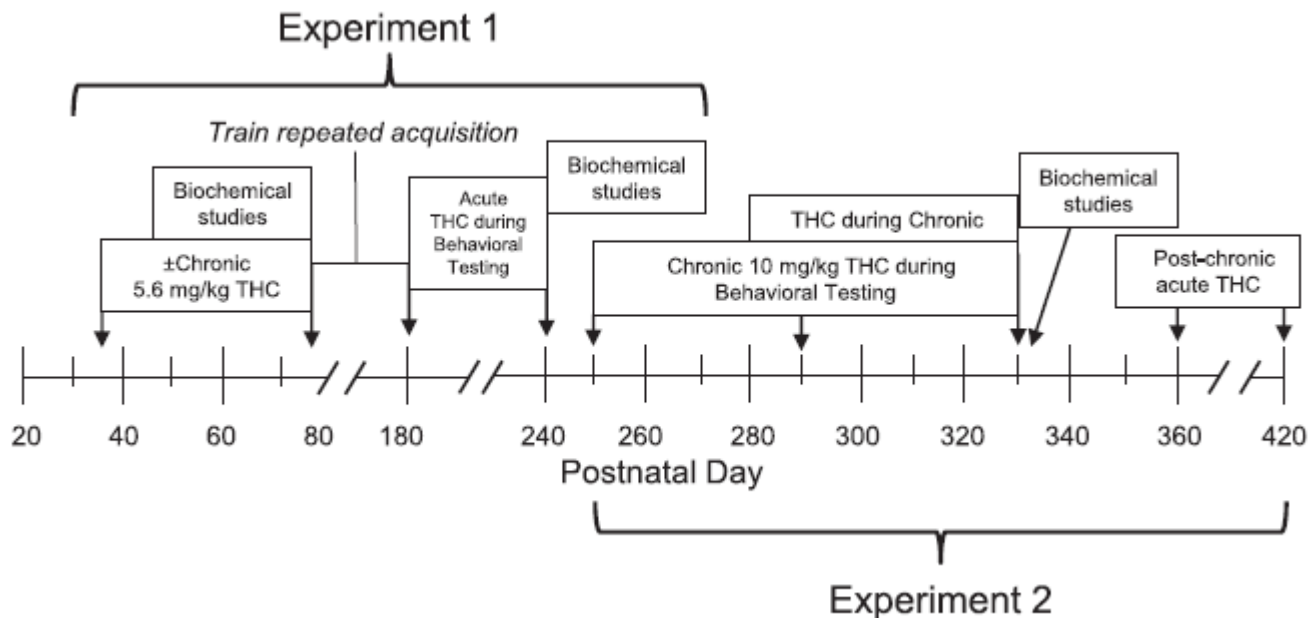
Madeline H. Meier, Terrie E. Moffitt et al.

PNAS. Published online August 27, 2012: E2657–E2664

Results: **Persistent cannabis use was associated with neuropsychological decline** broadly across domains of functioning, even after controlling for years of education. Informants also reported noticing more cognitive problems for persistent cannabis users. Impairment was concentrated among adolescent-onset cannabis users, with more persistent use associated with greater decline. Further, **cessation of cannabis use did not fully restore** neuropsychological functioning among adolescent-onset cannabis users. **Findings are suggestive of a neurotoxic effect of cannabis on the adolescent brain** and highlight the importance of prevention and policy efforts targeting adolescents.

# Chronic $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol during Adolescence Differentially Modulates Striatal CB1 Receptor Expression and the Acute and Chronic Effects on Learning in Adult Rats

Peter F. Weed, Catalin M. Filipeanu, Myles J. Ketchum, and Peter J. Winsauer



# Tierversuchsergebnisse zu Cannabis

## Ratten –Epigenetik

Parental THC Exposure Leads to Compulsive Heroin-Seeking and Altered Striatal Synaptic Plasticity in the Subsequent Generation

H. Szutorisz, ... NY Hurd, et al.

Neuropsychopharmacology 2014 May; 39(6): 1315-23.

“...Here, we show that adolescent exposure to  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol (THC), the main psychoactive component of cannabis, results in behavioral and neurobiological abnormalities in the subsequent generation of rats as a consequence of parental germline exposure to the drug.... These findings demonstrate that parental history of germline THC exposure affects the molecular characteristics of the striatum, can impact offspring phenotype, and could possibly confer **enhanced risk for psychiatric disorders in the subsequent generation**

# Methamphetamin (CrystalMeth)

Wirkungsbeginn Methamphetamin:

geraucht :	nach wenigen Sekunden
geschnupft:	nach 10-20 min
geschluckt:	nach 40 min



Wirkdauer:

6-20 h

Beginn Konzentrationsabfall:

nach 4 h



Rausch:

ab etwa 5-40 mg

Tagesdosen:

100 mg (-2000 mg)

Preis:

ca. 10-70 €/g



Rausch:

hohes Leistungsgefühl, psychomotorische Stimulation, Tachykardie, Blutdruckerhöhung, Euphorie, Mydriasis (sympathomimetisch)  
„wach, aktiv sein, nichts verpassen“

Folgen:

Psychosen (paranoid), Gewichtsabnahme, Neurotoxizität, Depression, Schlafstörungen, kognitive Defizite (irreversibel), Hauteffloreszenzen, Kratzeffekte (taktile Halluzinationen), Zahnveränderungen, Aggression

# Synthese von Methamphetamin

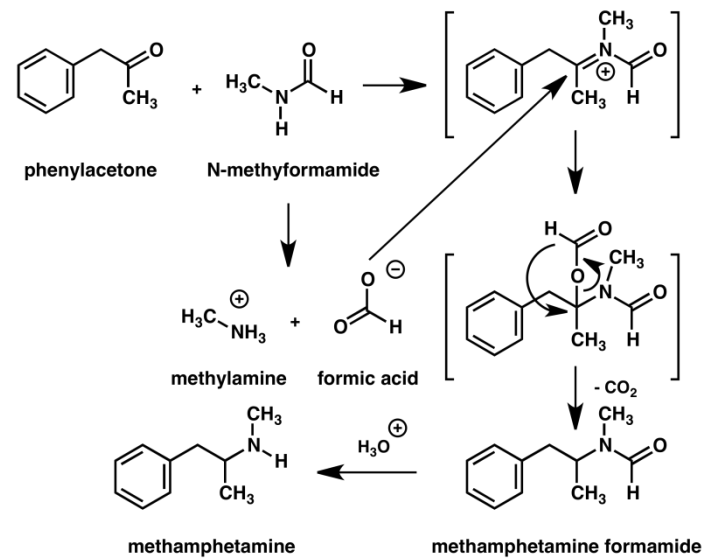
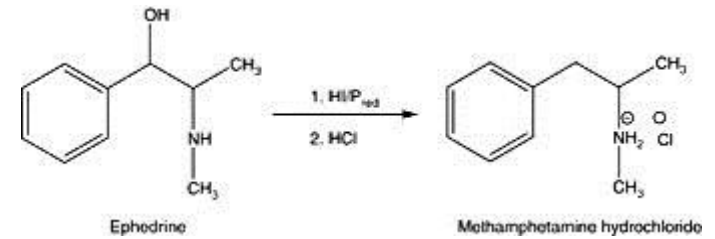
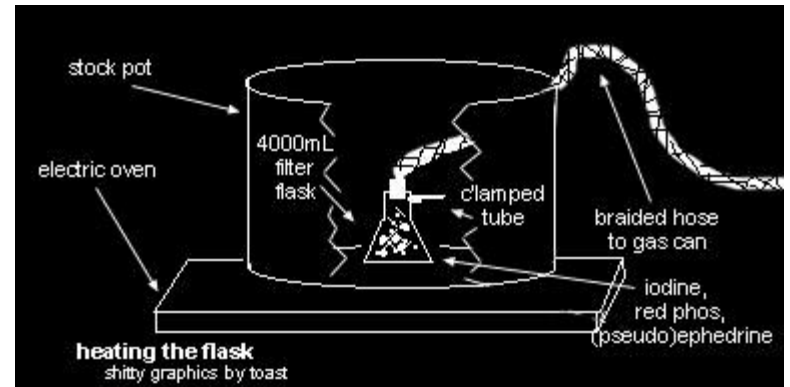
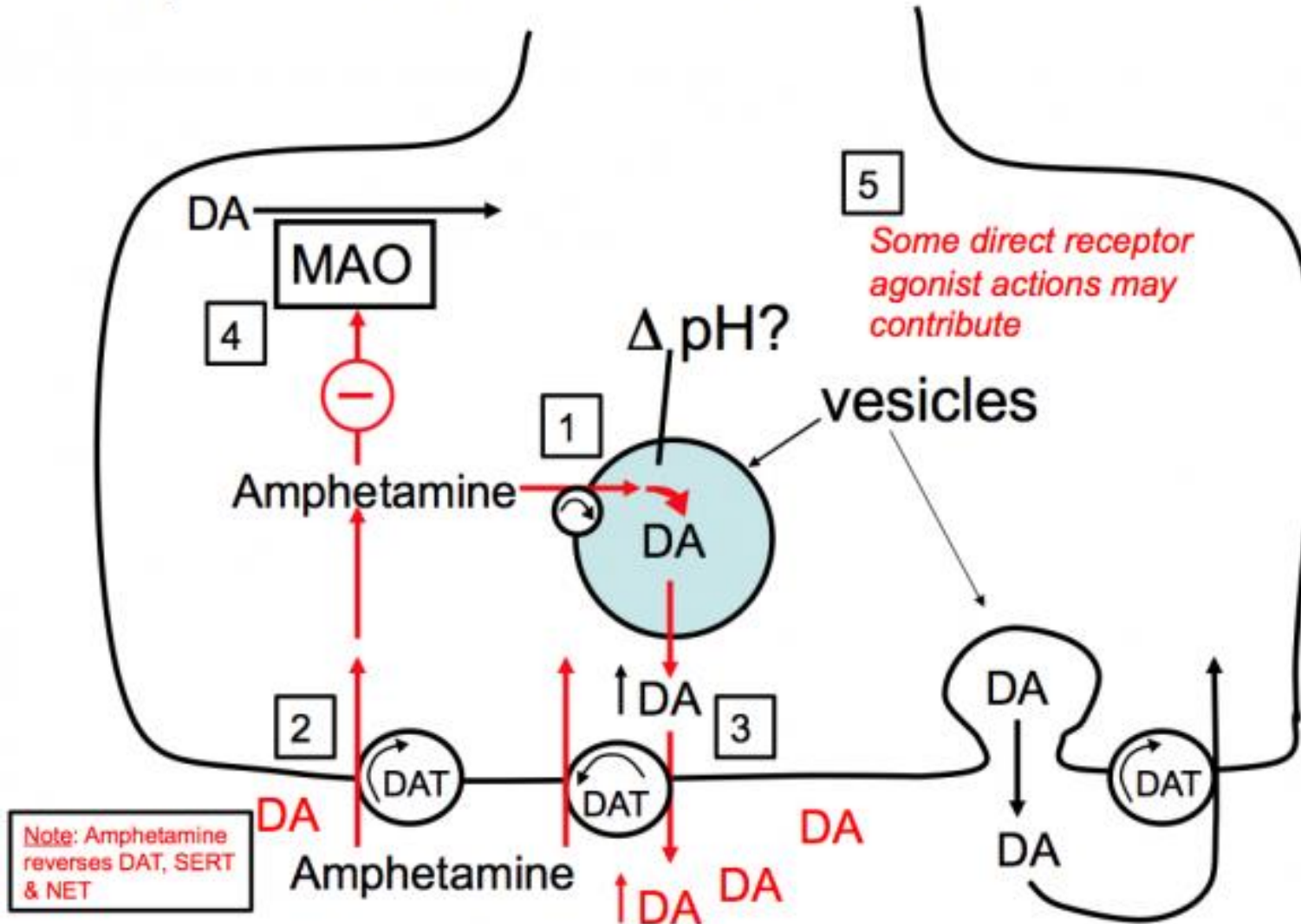


Foto: Kent Valentine via photopin cc

# Amphetamine Mechanism



# **Akute Intoxikation mit Amphetaminen**

- Herzrhythmusstörungen
- Bluthochdruckkrisen
- Diverse kardiale Komplikationen
- Apoplexie (Hirnschlag) z. B. durch Bluthochdruckkrisen
- Epileptische Anfälle
- Akute Intoxikationspsychose (mögl. Folge: Hochrisikoverhalten)
- Hyperthermie

## **Langzeitschäden**

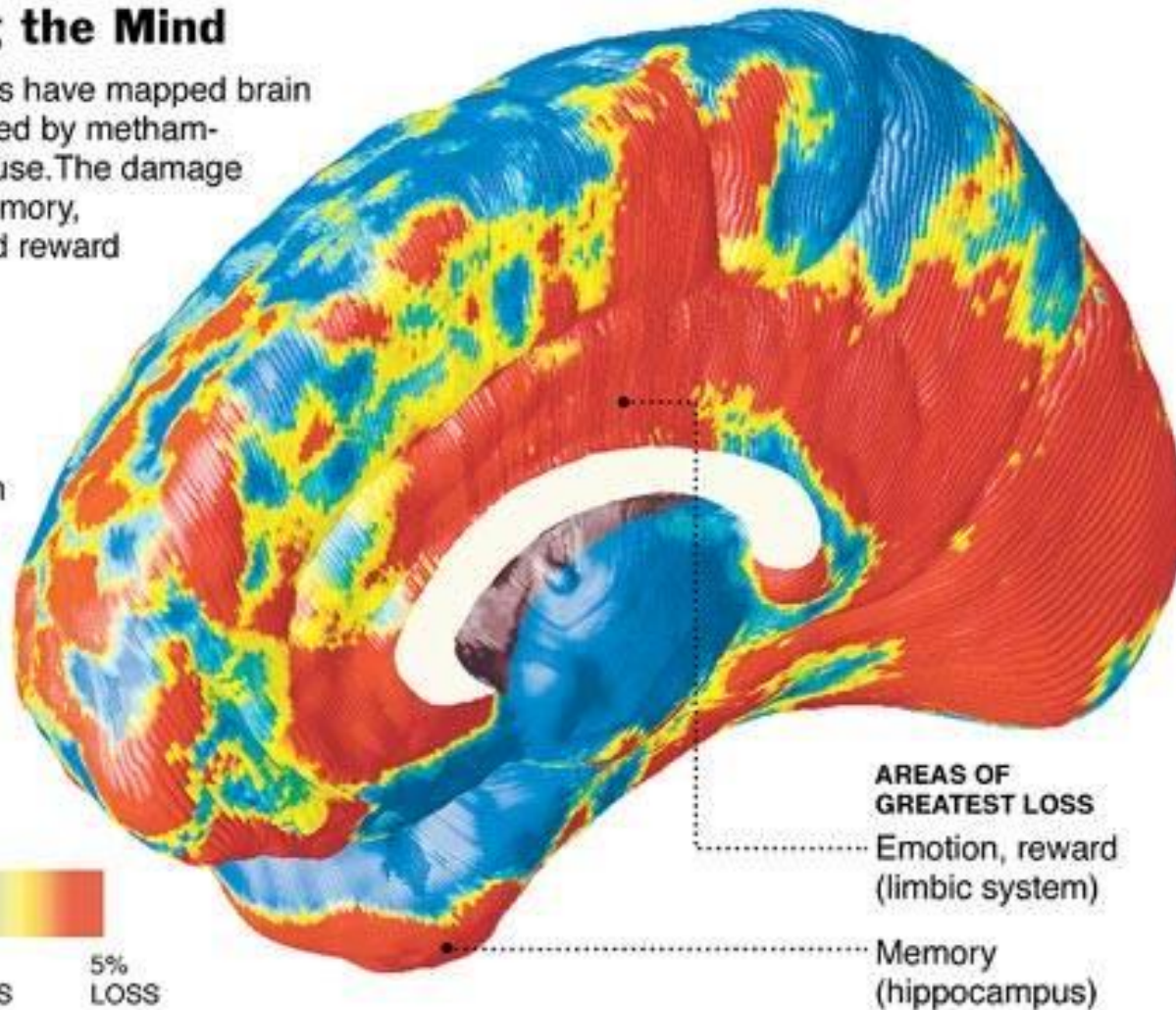
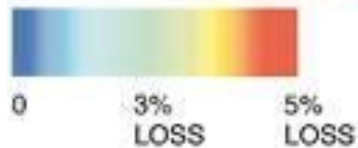
- Fehlende Empathie
- Gedächtniseinbußen
- Gehirn-Defizite(z. T. dauerhaft)
- Hochrisikoverhalten(höhere Durchseuchungsrate als Heroinabh.)
- Gewaltbereitschaft

# Verlust von Neuronen durch Methamphetamin

## Eroding the Mind

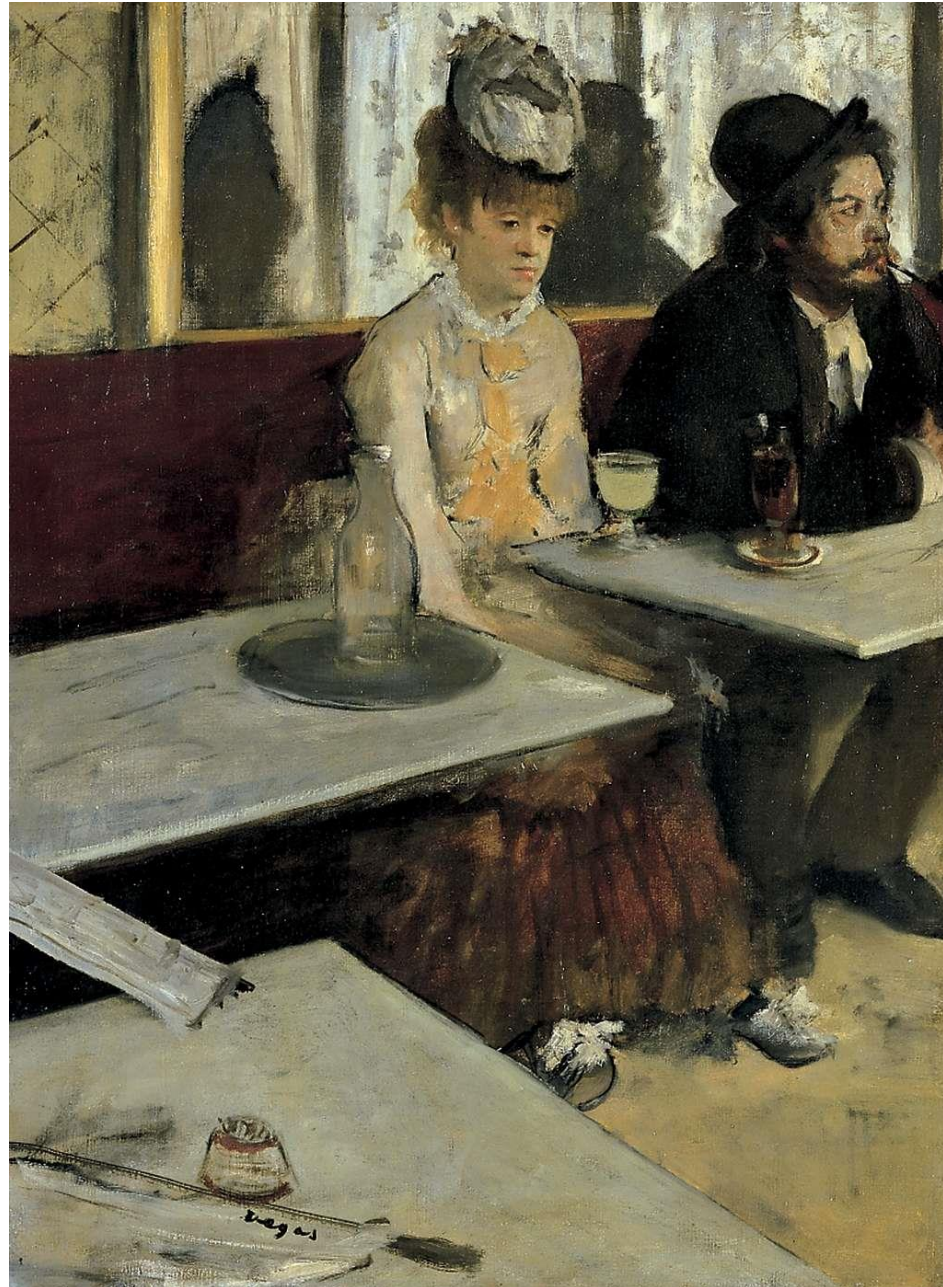
Researchers have mapped brain decay caused by methamphetamine use. The damage affected memory, emotion and reward systems.

Average difference in brain tissue volume of methamphetamine users, as compared with non-users:





**Eines der größten  
Suchtprobleme ist der  
Alkohol...**



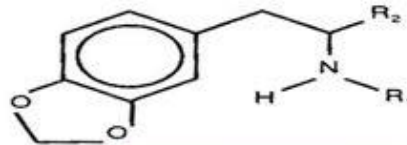
**Vielen Dank!**





# Wirkbogen der Partydrogen

etwas stimulierend, etwas halluzinogen, besonders „herzöffnende“  
indirekt **Serotonerg**, > besonders in höheren Dosen auch Dopaminerg und > Noradrenerg



## Entaktogene

Ecstasy-MDMA,  
MDEE

MDA

Psilocybin

Meskalin

LSD

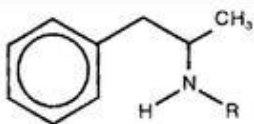
DOM, PCP

Kokain

Amphetamin

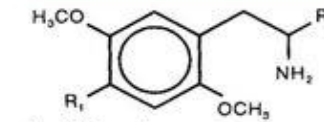
Methamphetamin

## Aufputschmittel



indirekt **Dopaminerg**, > indirekt  
**serotonerg** und > noradrenerg

## Halluzinogene

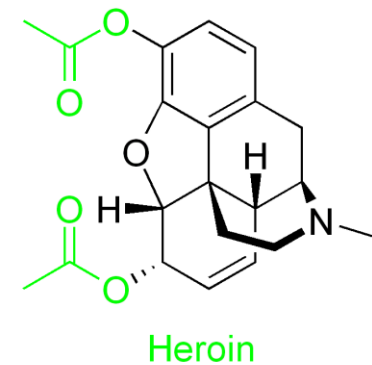
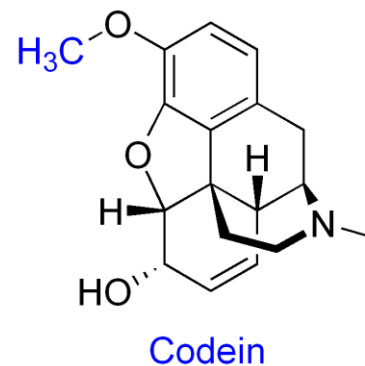
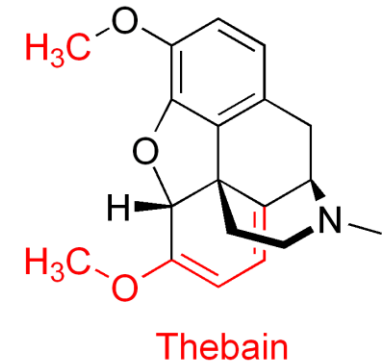
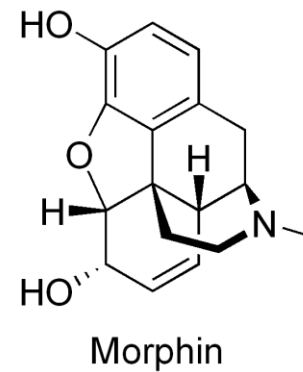
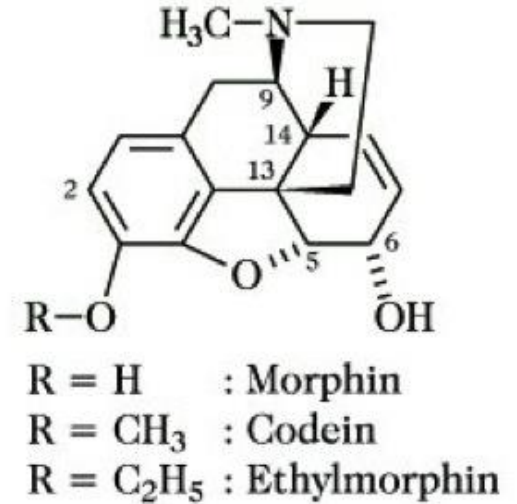
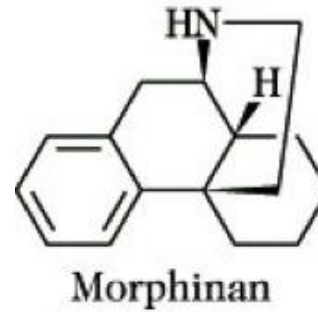


direkt Serotonerg

280 verschiedene  
Substanzen

Crystal-Methamphetamin

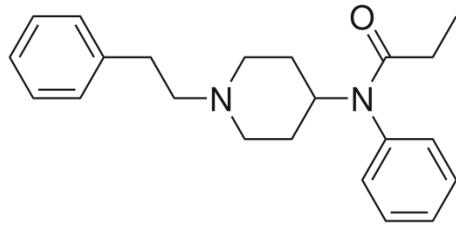
# Opiate (natürlich oder teilsynthetisch)



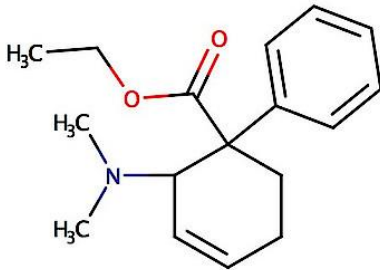
Rezeptorsubtyp	Funktion
$\mu$	<i>Analgesie</i> <i>Atemdepression</i> <i>Euphorie</i> <i>Gastrointestinale Regulation</i> <i>Immunregulation</i> <i>Neuroendokrine Sekretion</i>
$\delta$	<i>Analgesie</i> <i>Diurese</i> <i>Dysphorie</i> <i>Neuroendokrine Sekretion</i> <i>Thermoregulation</i> <i>Sedation</i>
$\kappa$	<i>Analgesie</i> <i>Immunregulation</i> <i>Gastrointestinale Regulation</i>
<b>NOP</b>	<i>Anxiogenese</i> <i>Anxiolyse</i> <i>Kardiovaskuläre Depression</i> <i>Diurese</i> <i>Spinale Analgesie</i> <i>Supraspinale Hyperalgesie</i>

Rezeptorsubtyp	Endogene Liganden	Kopplung /Transduktion
$\mu$	<i><math>\beta</math>-Endorphin</i> <i>Endomorphin-1</i> <i>Endomorphin-2</i>	Gi/o => AC-Hemmung
$\delta$	<i>Leu-Enkephalin</i> <i>Met-Enkephalin</i>	Gi/o => AC-Hemmung
$\kappa$	<i>Big-Dynorphin</i> <i>Dynorphin A</i>	Gi/o => AC-Hemmung G12/13 => PLC-Stimulation
<b>NOP</b>	<i>Nociceptin</i> <i>(anderer Name:</i> <i>Orphanin F/Q)</i> <i>(N/OFQ)</i>	Gi/o => AC-Hemmung

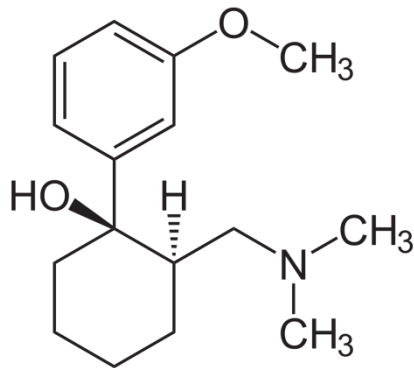
# Opiode (vollsynthetisch)



**Fentanyl**  
(+69 weitere Fentanylderivate)

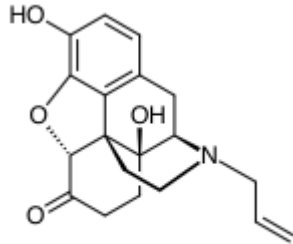


**Tilidin**



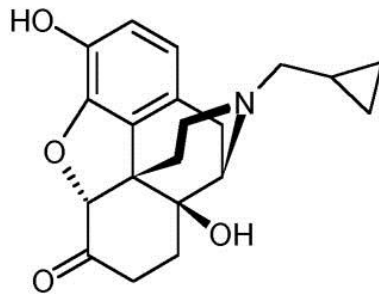
**Tramadol**

# Opiat-Antagonisten



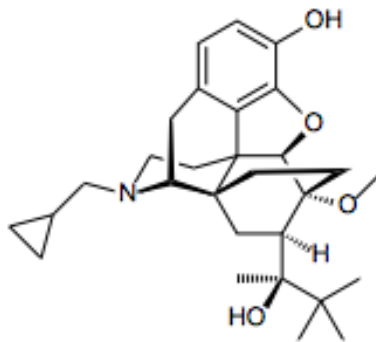
Naloxon

Naloxon



Naltrexon

# Partialagonist



Buprenorphin

Buprenorphin

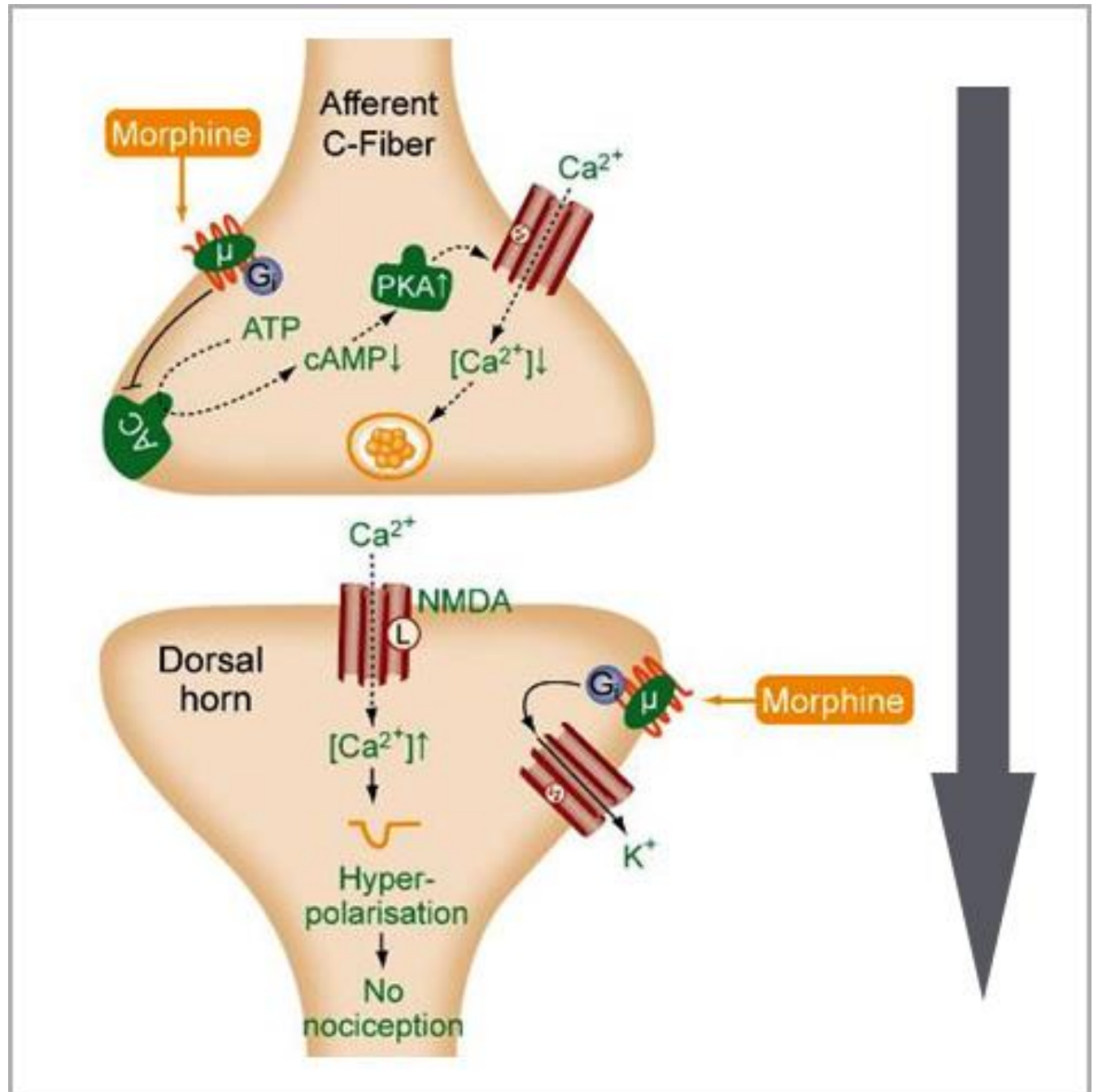


Präsynaptisch:

Hemmung AC  
Hemmung der  
Transmitterfreisetzung

Postsynaptisch:

Öffnung K<sup>+</sup>-Kanal  
Hyperpolarisation  
De-Aktivierung



# Opiate Receptors In The CNS

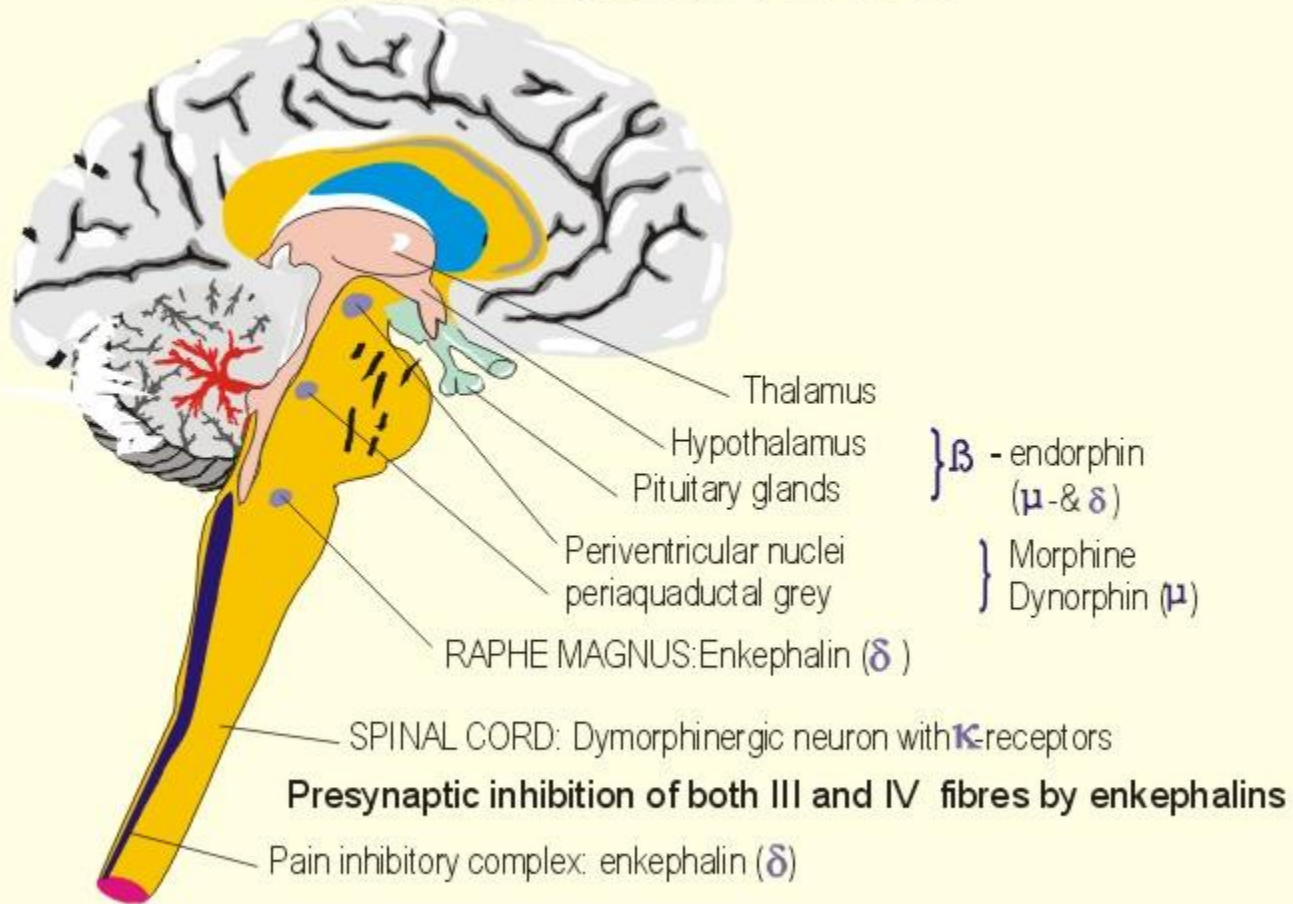
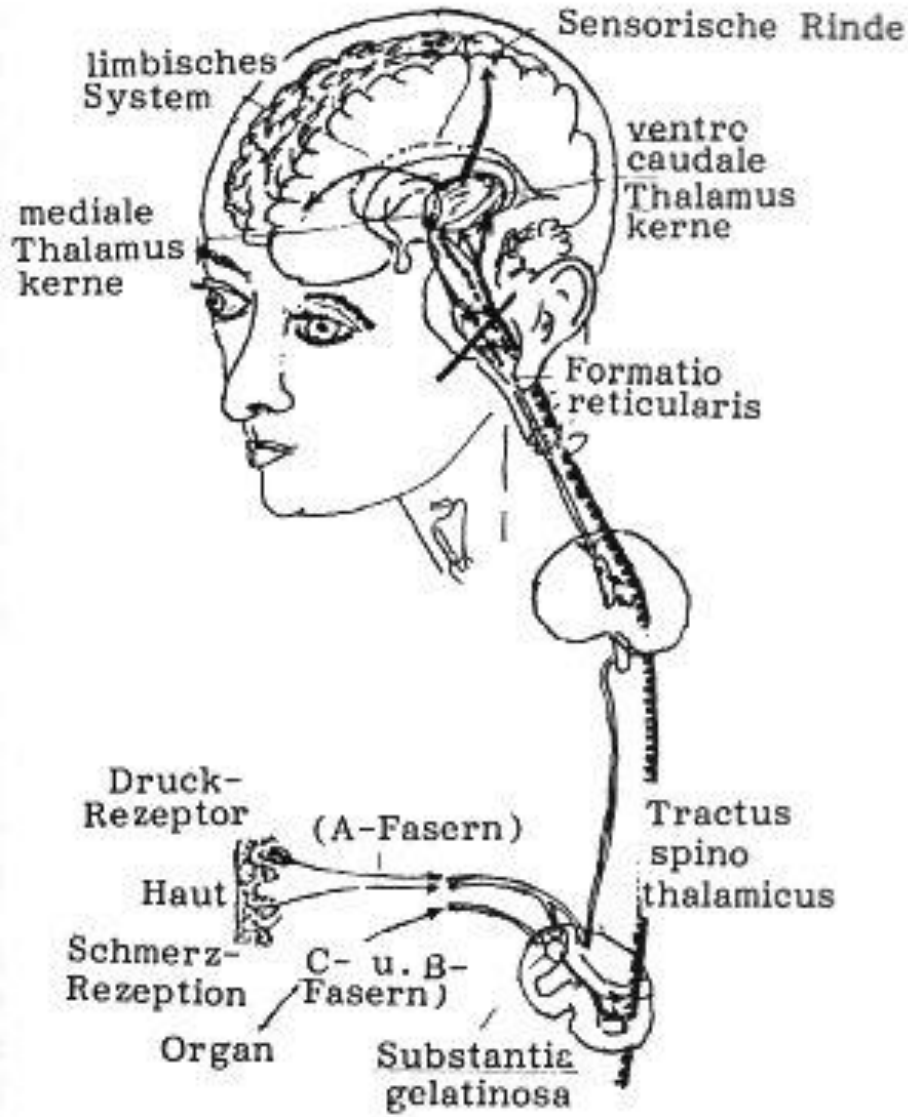


Fig. 3-10

KMc

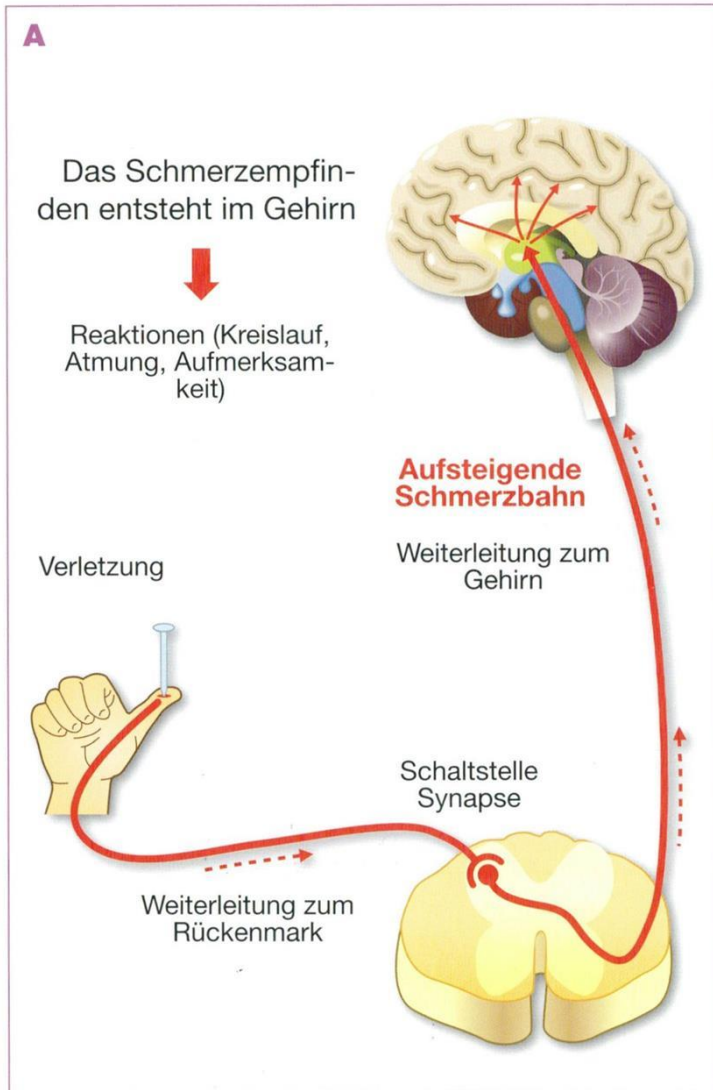
# Die Schmerzbahn



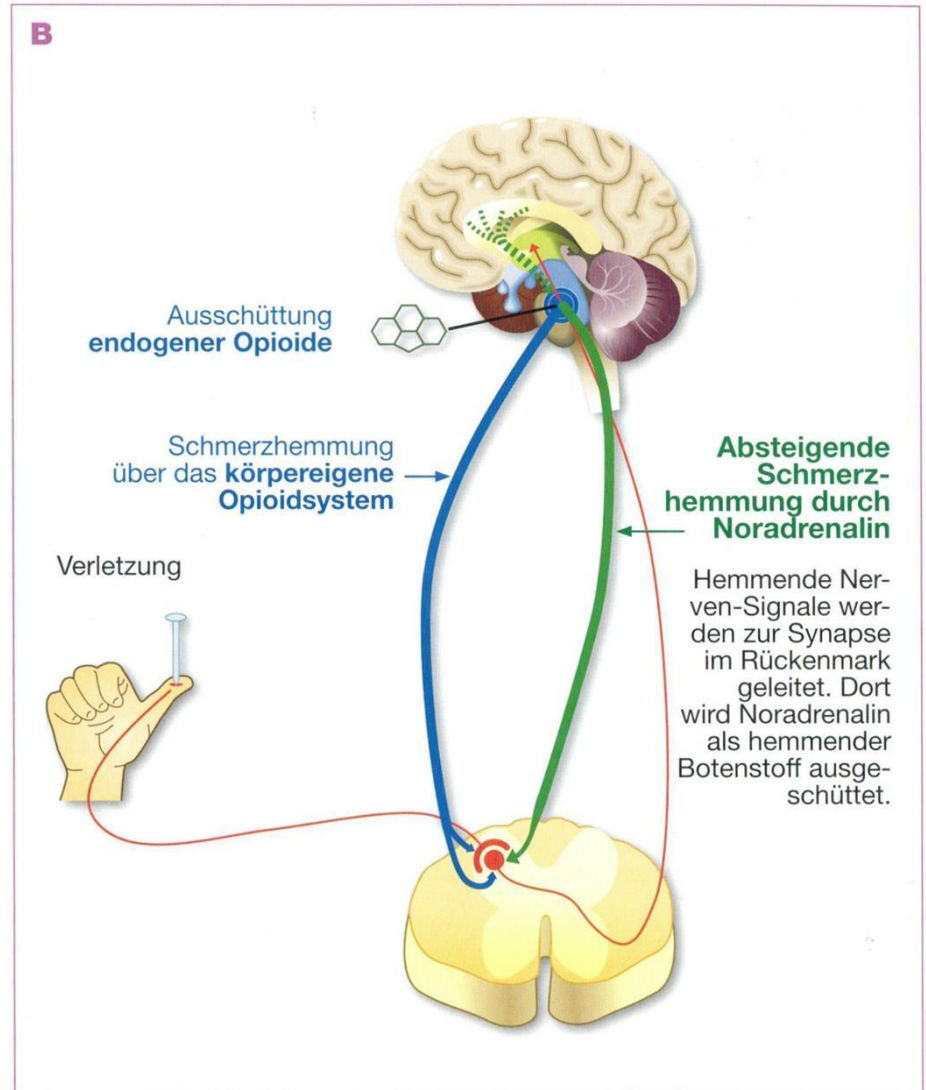
Die Schmerzbahn

# Schmerzhemmung durch Opiate

## Entstehung der Schmerzempfindung

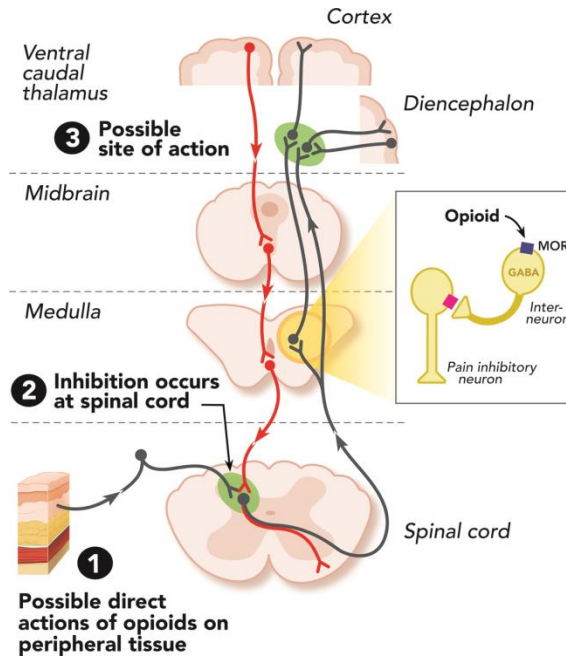


## Hemmung der Schmerzempfindung





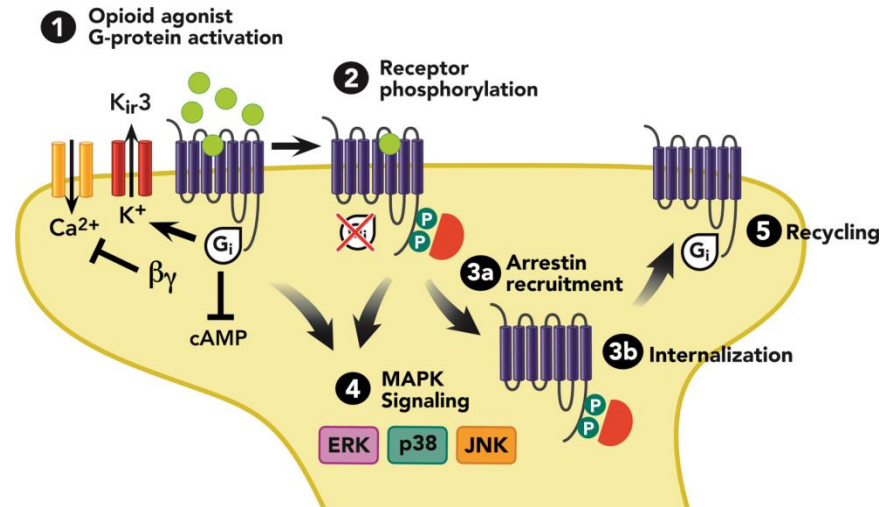
From: Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior  
Anesthes. 2011;115(6):1363-1381. doi:10.1097/ALN.0b013e318238bba6



## Figure Legend:

Fig. 1. Sites of action of opioid analgesics. The gray pathway shows the sites of action on the pain transmission pathway from periphery to central nervous system. The red pathway shows the actions on pain-modulating neurons in the midbrain and medulla. GABA =  $\gamma$ -aminobutyric acid; MOR =  $\mu$  opioid receptor.

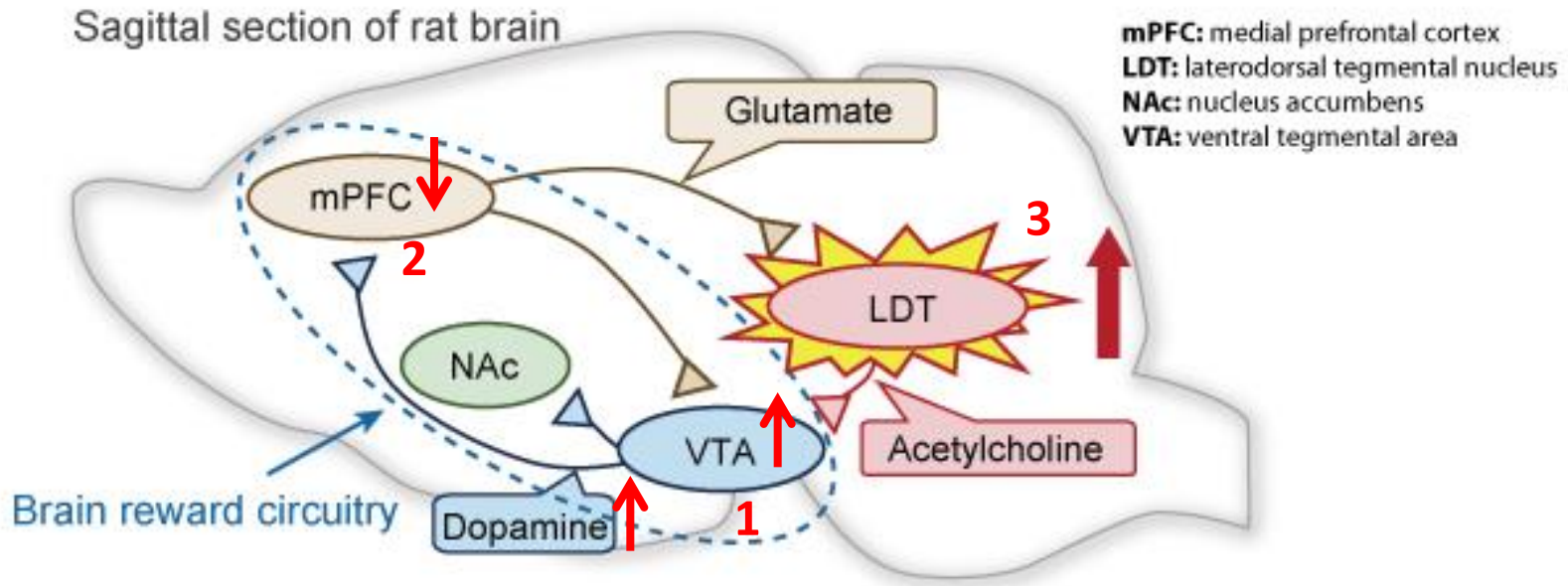
From: Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior  
 Anesthes. 2011;115(6):1363-1381. doi:10.1097/ALN.0b013e318238bba6



## Figure Legend:

Fig. 2. Summary of opioid receptor signaling. Figure depicts opioid receptor signal transduction and trafficking. In general, all four opioid receptor subtypes (mu [μ], delta [δ], kappa [κ], and opioid receptor like-1 [ORL1]) share these common pathways. New research indicates that selective ligands at each opioid receptor can direct opioid receptors to favor one or more of these signaling events (biased agonism or ligand-directed signaling). Arrows refer to activation steps; T lines refer to blockade or inhibition of function. βγ = G protein β-γ subunit; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; ERK = extracellular signal-regulated kinase; JNK = c-jun N-terminal kinase; MAPK = mitogen-activated protein kinases; P = phosphorylation.

# Belohnungssystem



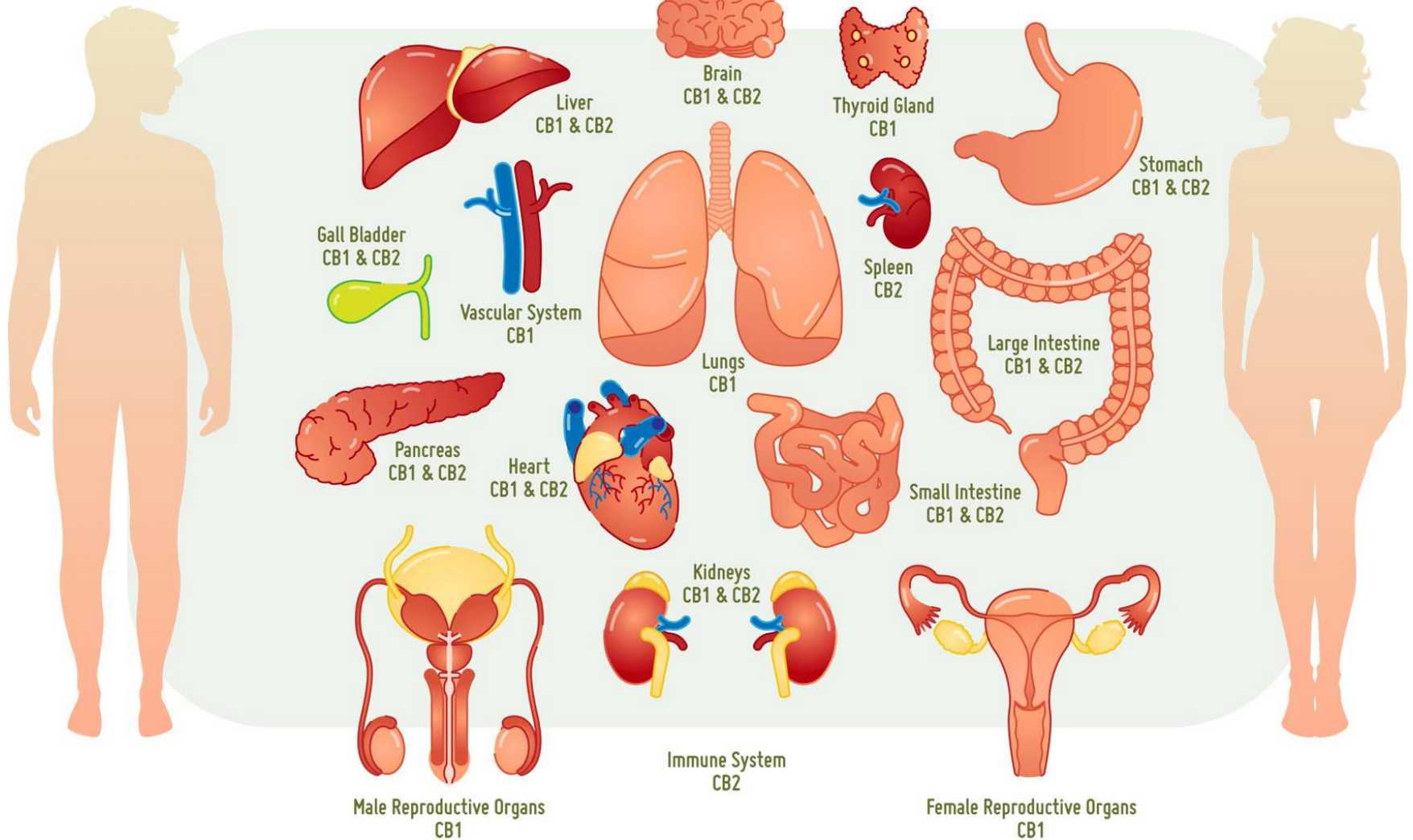
## Model of a neural circuit related to drug addiction

Increase in activity of the dopaminergic neuron in the ventral tegmental area, by plastic strengthening of activity of the laterodorsal tagmental nucleus, is considered to be related to the development of drug addiction.

# The Human Endocannabinoid System

**CB1** Receptors are mostly found in the Nervous System and Brain

**CB2** Receptors are mostly found in the peripheral organs, especially immune cells

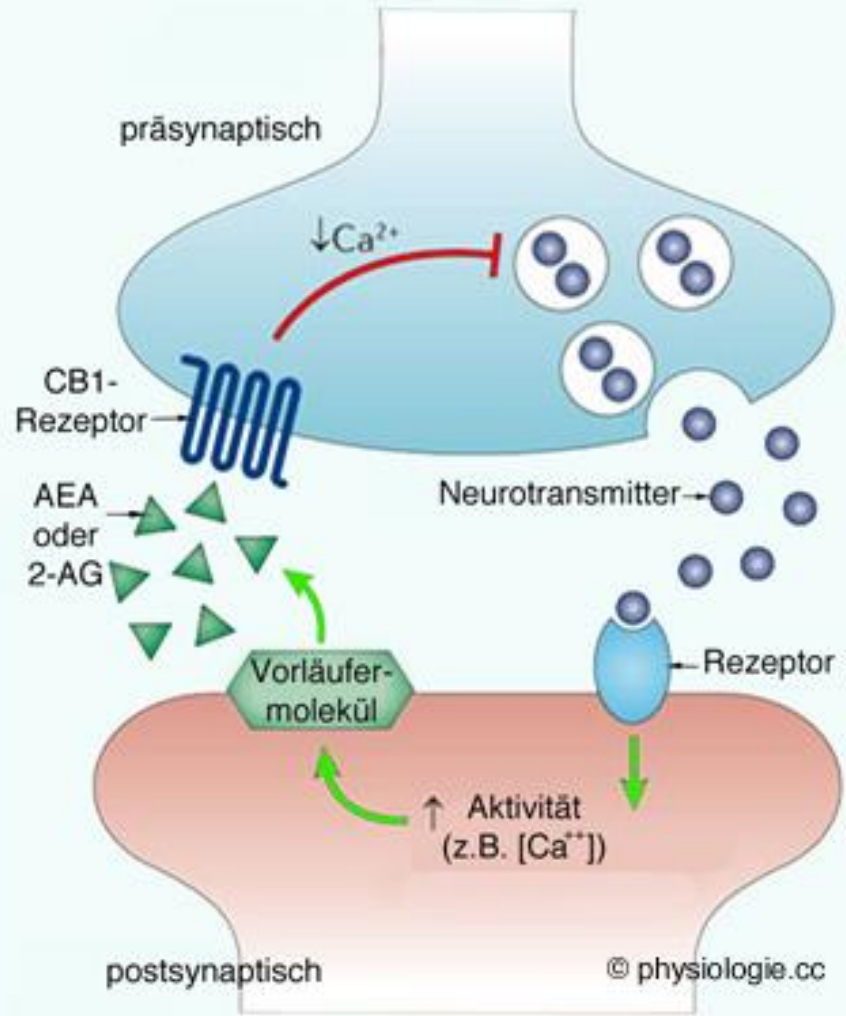
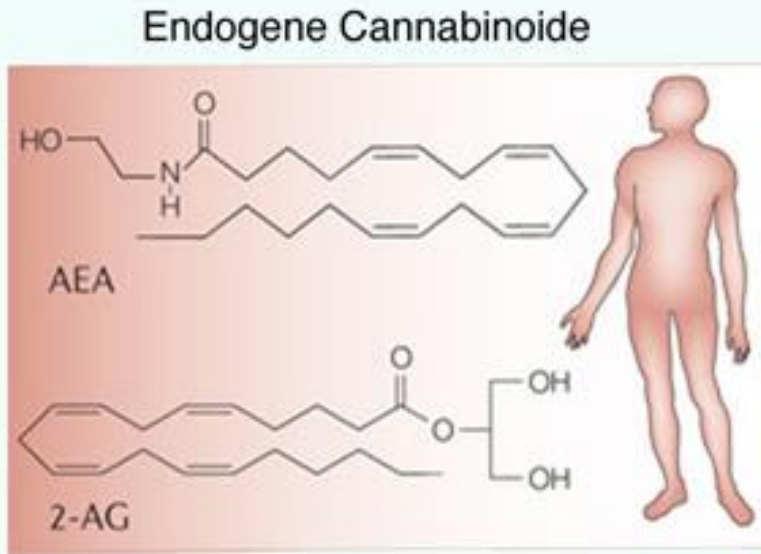
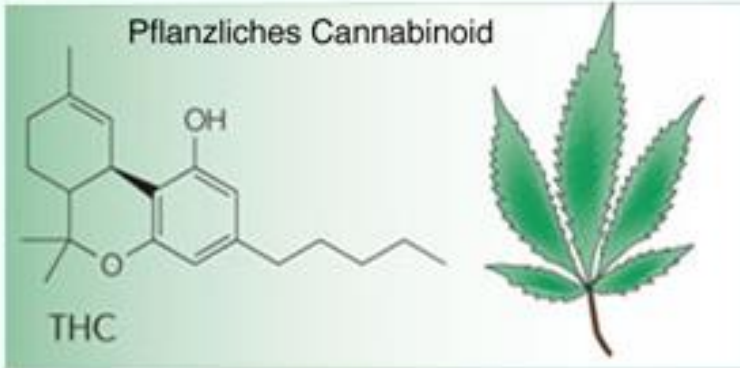


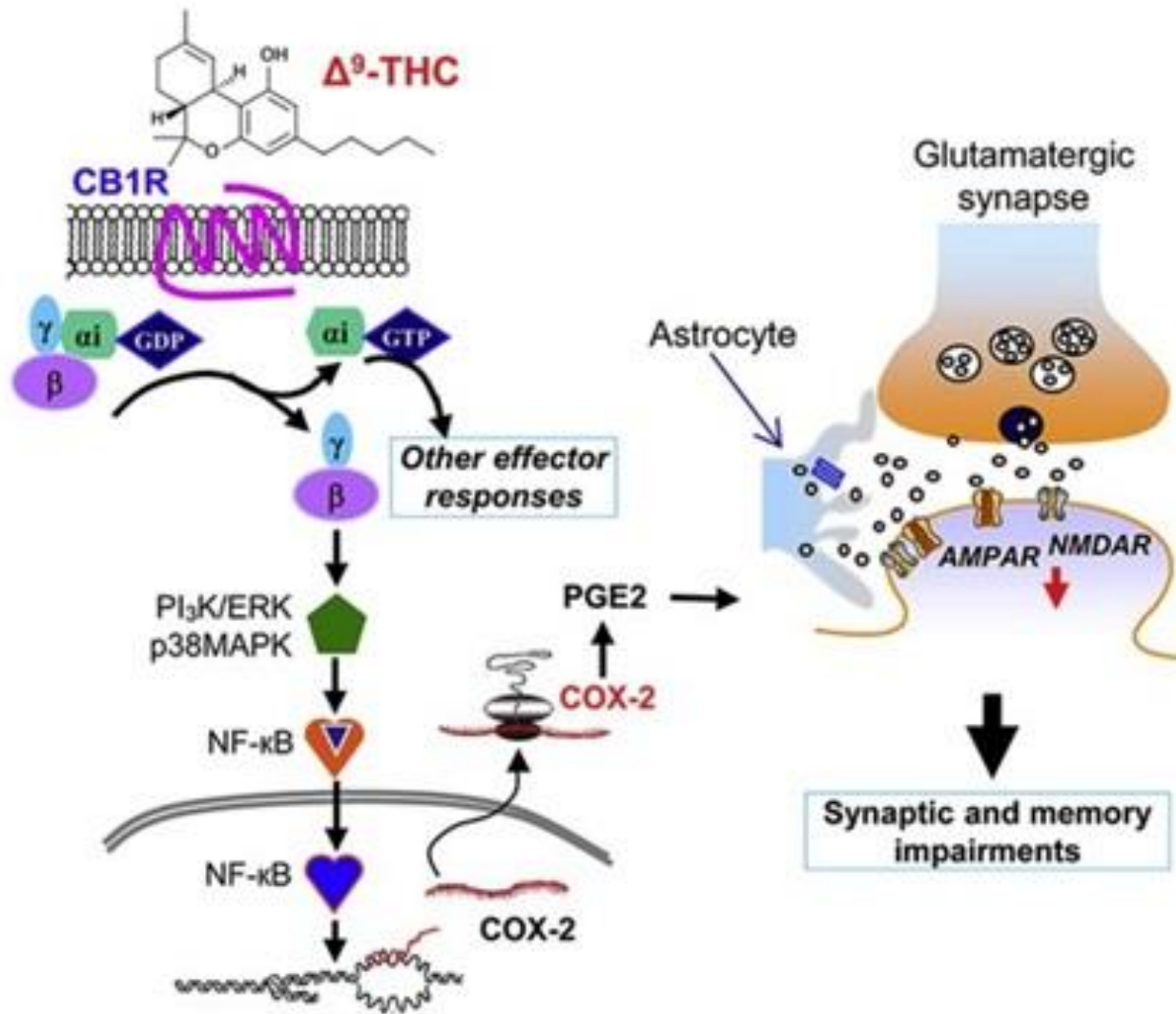
Quelle: SatiMed

Funktion: bislang weitgehend unklar; Immunsystem, Gedächtnis; ZNS

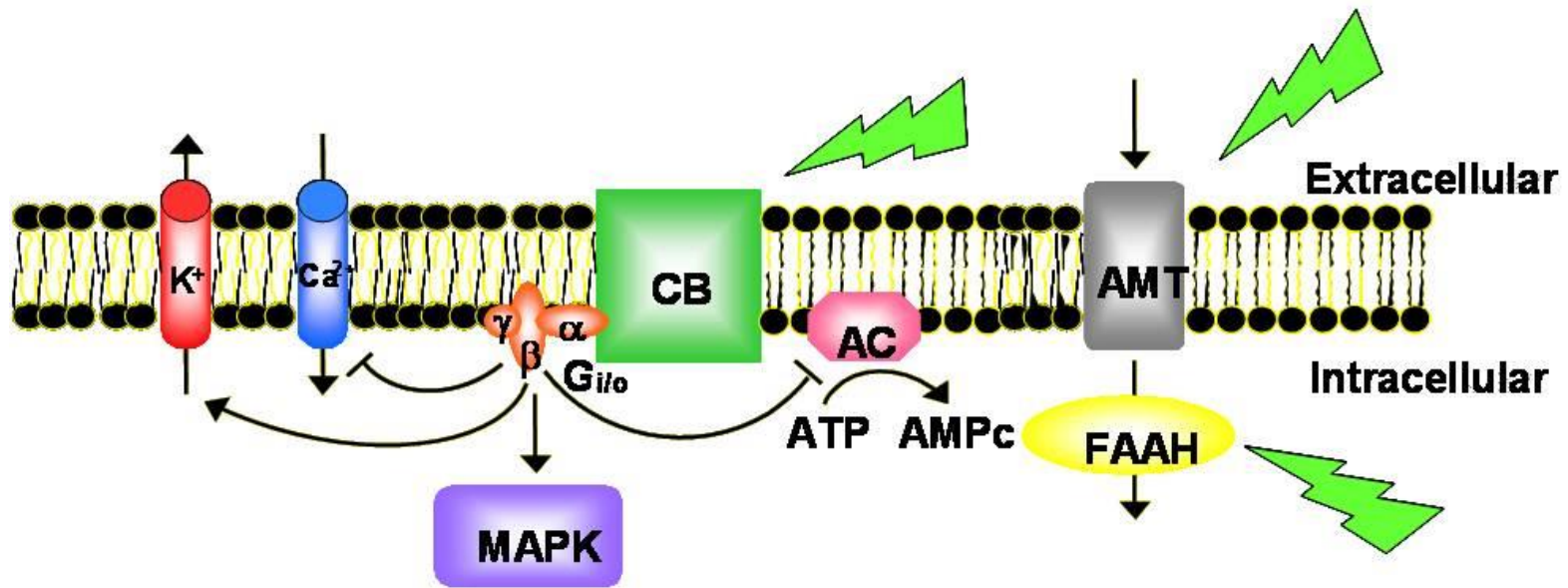


# Cannabis

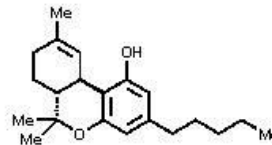




⇒ Effekt hält länger als Exposition



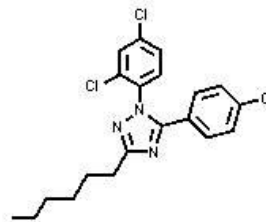
Natural  
phytocannabinoids



$\Delta^9$ -THC



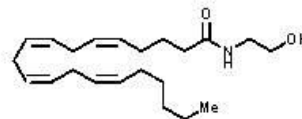
Synthetic  
cannabinoids



LH-21



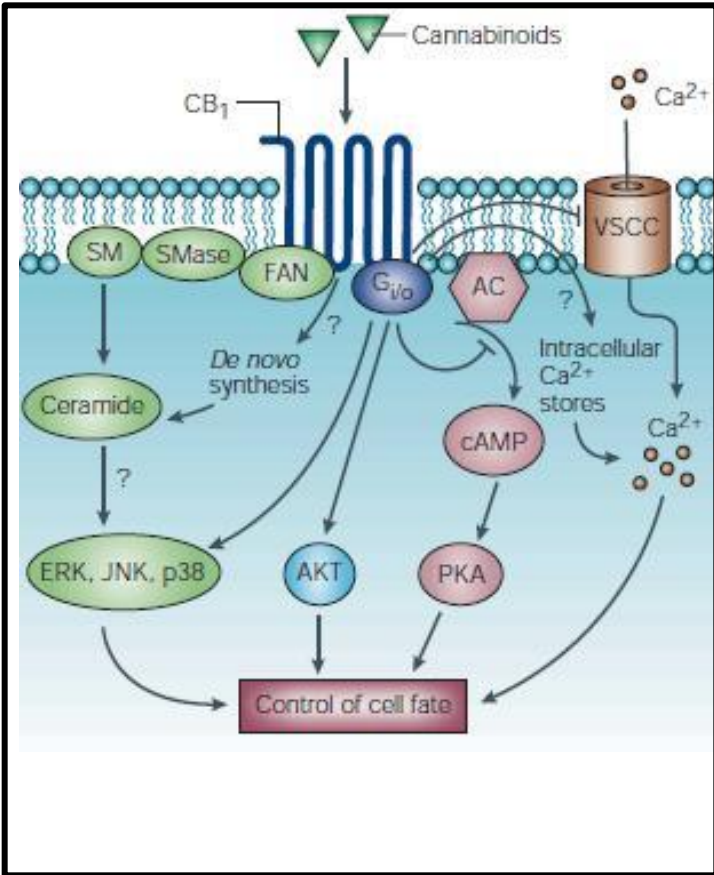
Endocannabinoids



Anandamide (AEA)

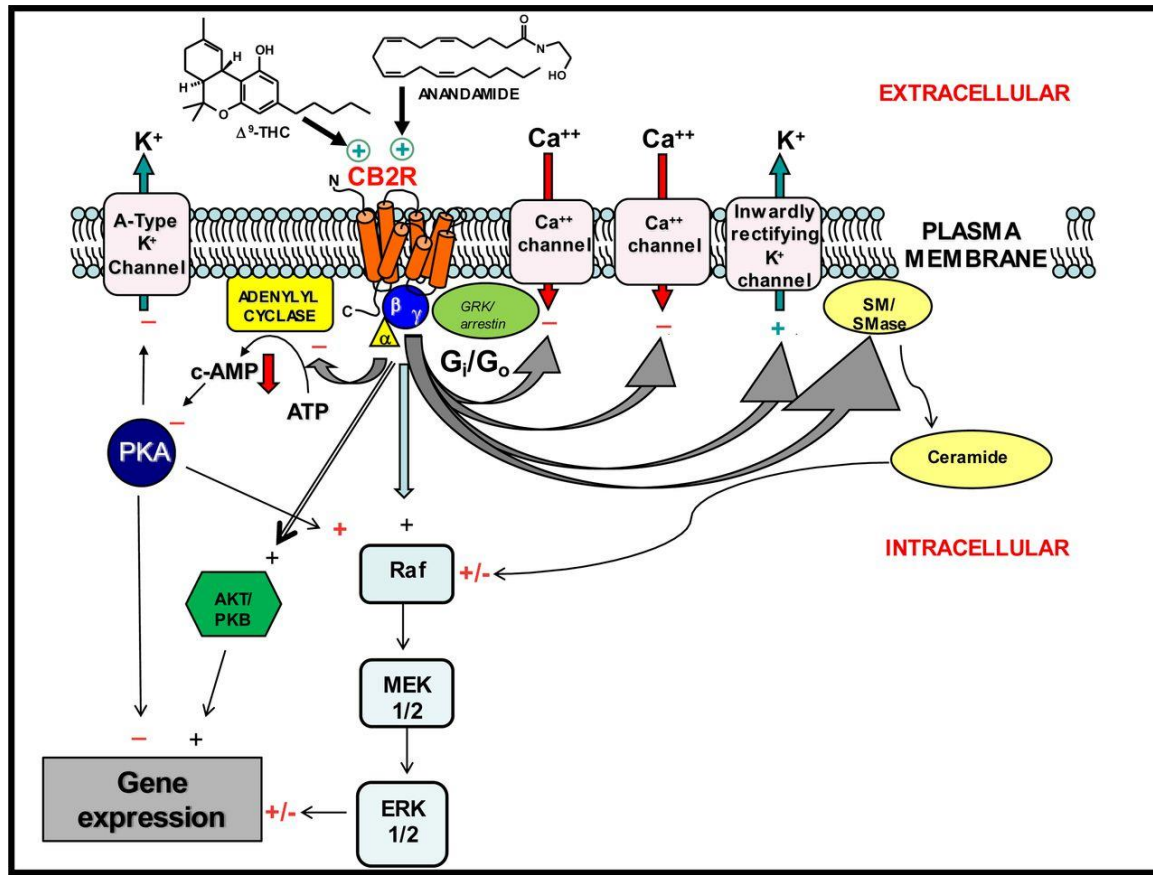
⇒ **Aktivierung MAP-Kinase => langfristige Änderungen der Expression von Proteinen, Zellwachstum und Proliferation (ERK1/2, c-fos, c-jun, c-myc)**

# CB1

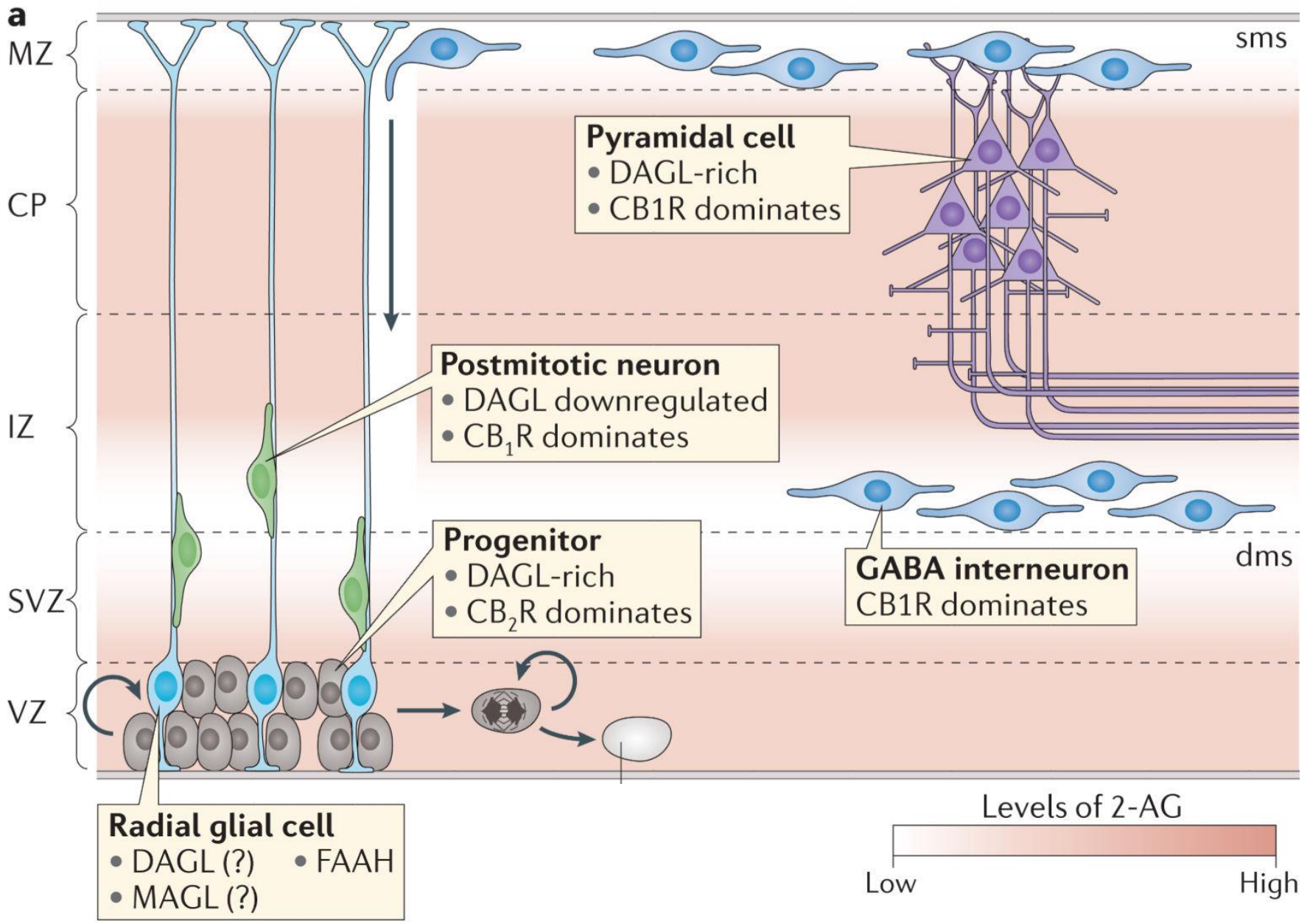


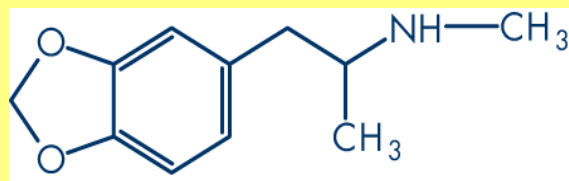
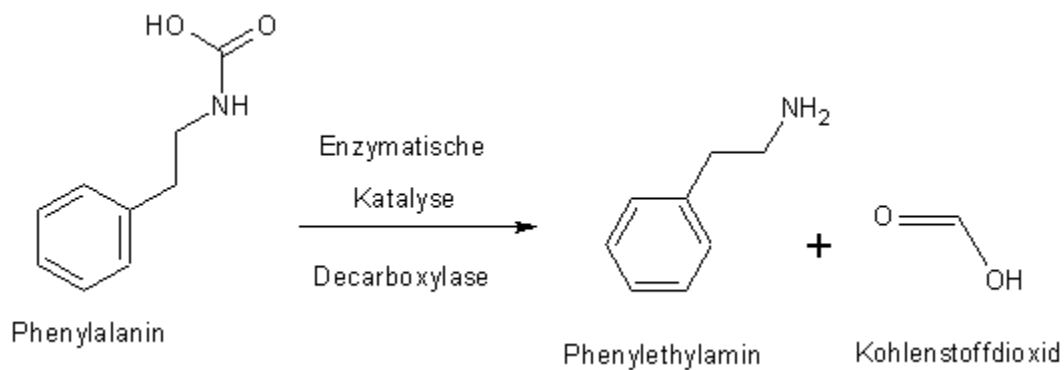
ERK1/2; JNK, p38 MAPK  
 ⇒ Veränderte Genexpression  
 ⇒ Veränderte Zellfunktion  
 ⇒ Effekt hält länger als Exposition

# CB2 Rezeptor



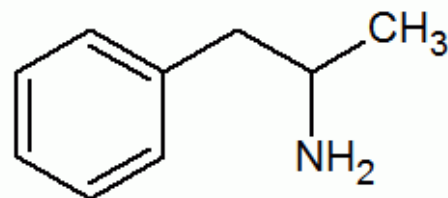
Gehemmter Ca<sup>++</sup>-Einstrom  
 Erhöhter K<sup>+</sup>-Ausstrom } Elektrische Hemmung der Zelle  
 => Sedation



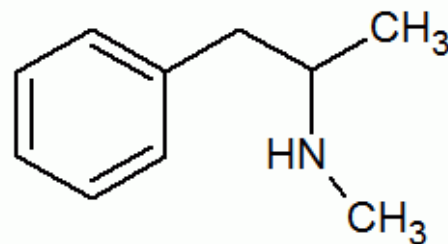


Methylendioxyamphetamin  
 MDMA, Ecstasy T<sub>1/2</sub>=7 h

Entspannend, Angst lösend und  
 indirekt sympathomimetisch



Amphetamin  
 T<sub>1/2</sub>=10 h



Methamphetamin  
 T<sub>1/2</sub>=11 h

Vor allem indirekt sympathomimetisch

**•Phenethylamin-Basis (Buchstabe C und D –Stand 2016):**

- 2C-B, 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine**
- 2C-C, 2,5-dimethoxy-4-chlorophenethylamine**
- 2C-D, 2,5-dimethoxy-4-methyl-phenethylamine**
- 2C-E, 2,5-dimethoxy-4-ethyl-phenethylamine**
- 2C-G, 3,4-dimethyl-2,5-dimethoxyphenethylamine**
- 2C-I, 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine**
- 2C-T-2, 2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine**
- 2C-T-4, 2,5-dimethoxy-4-(i)-propylthiophenethylamine**
- 2C-T-7, 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylthiophenethylamine**
- 2C-T-21, 2,5-dimethoxy-4-(2-fluoroethylthio)phenethylamine**
- 2CB-FLY**
- Bromo-Dragonfly**
- DOB, 2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine**
- DOC, 2,5-dimethoxy-4-chloroamphetamine**
- DOM, 2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine**