

Diplomarbeit

Die Beschreibung und Behandlung von Suchterkrankungen aus einer neuroevolutionären Perspektive

eingereicht von

Iris Elisabeth Pfleging

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. DDr. Human-Friedrich Unterrainer

Graz, am 11. Oktober 2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 11. Oktober 2017

Iris Elisabeth Pfleging eh.

Danksagungen

Ein großer Dank geht an meine Familie, die mir durch Rat, Geduld und guter Zusprache bei der Erstellung dieser Diplomarbeit ungemein geholfen hat.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich Herrn DDr. Unterrainer für die gute Betreuung und das interessante Thema aussprechen.

Zu guter Letzt einen lieben Dank an die Äffinenbande Eza, Floris, Kaktus und Ninja sowie den liebevollen Neandertalern Basti und Michi.

Zusammenfassung

Der Konsum psychotroper Substanzen ist in der heutigen Gesellschaft allgegenwärtig. Eine der schwerwiegendsten Folgen, die mit dem Konsum einhergehen können, stellt die Suchterkrankung dar. Suchtverhalten ist auch bei Tieren zu beobachten. Die Fragestellung über die neuroevolutionären Ursprünge von Suchtverhalten wird anhand einer Literaturrecherche versucht zu beantworten. Es zeigt sich, dass sich psychotrope Substanzen an endogene Rezeptoren von Hirnstrukturen binden, die für das Streben nach steigender „biologischer Fitness“ verantwortlich sind. Das Erleben positiver Emotionen wird als die treibende Kraft für diese Verhaltensabläufe gesehen. Genetische Faktoren können zu Verstärkung oder Minderung der positiven Emotionen führen und somit auf die Entwicklung süchtigen Verhaltens Einfluss nehmen.

Im Fachgebiet der Affektiven Neurowissenschaften bilden Affekte die Forschungsgrundlage. Affekte werden als evolutionäre Grundemotionen angesehen, die alle Säugetiere und somit auch Menschen miteinander teilen. Auf Affektstimulierung folgt ein unkonditioniertes motorisches Verhaltensmuster, welches elementar für die Erhaltung und Steigerung biologischer Fitness ist. Aus Sicht der Affektiven Neurowissenschaften liegt bei der Entstehung von Suchtverhalten eine Dysregulation des dopaminergen SEEKING- Systems sowie ein Problem im opioidabhängigen PANIC/GRIEF- System vor. Eine Aktivierung (SEEKING) bzw. Hemmung (PANIC/GRIEF) der Systeme durch psychotrope Substanzen signalisiert dem/ der KonsumentIn einen großen Gewinn an biologischer Fitness. Mensch und Tier sind nicht in der Lage zwischen einem realen und artifiziellen Gewinn biologischer Fitness zu unterscheiden. Dies führt zu den verheerenden Folgen des chronischen Substanzmittelkonsums. Die Stimulierung der Grundemotionen hängt von neurochemischen Prozessen ab. Diese sind von genetischen Prädispositionen abhängig. Zudem sind sie, über epigenetische Prägung, von Umweltfaktoren beeinflussbar. Die neuroevolutionäre Sichtweise zeigt auf, dass die Entwicklung von Suchtverhalten von Interaktionen zwischen biologischen, emotionalen/psychischen und sozialen Prozessen abhängig ist. Im Blick auf die neurochemischen Grundlagen der Emotionsprozesse lassen sich neue Therapieimplikationen ableiten.

Abstract

The consumption of psychotropic substances is ubiquitous in today's society. One of the most serious consequences that can result from consumption is addiction. Addictive behavior is also observed in animals. This literature work is based on the question of the neuro-evolutionary origins of addictive behavior. Evidence is found in the fact that psychotropic substances bind on endogenous receptors in brain structures, which are responsible for the quest of rising "biological fitness". Experiencing positive emotions is seen as the driving force for this behavioral process. Genetic factors can lead to amplification or reduction of positive emotions and thus influence the development of addictive behavior.

In the field of affective neuroscience, affects are the basic research theme. Affects are regarded as evolutionary primal emotions. All mammals and thus, all human beings share these emotions. Affect stimulation results in an unconditioned locomotive pattern of behavior, which is fundamental to the conservation and enhancement of biological fitness. In an affective neuroscientific view, addictive behavior is based on a dysregulation of the dopaminergic SEEKING system as well as on a problem in the opioid-dependent PANIC/GRIEF system. The activation (SEEKING) and respectively inhibition (PANIC/GRIEF) of these systems by ingestion of psychotropic substances signals a huge increase of biological fitness to the consumer. Humans and animals are not able to distinguish between real and artificial fitness benefits. This leads to the devastating consequences of chronic substance consumption. The stimulation of fundamental emotions depends on neurochemical processes. These are dependent on genetic predispositions as well as epigenetic processes, which are influenced by environmental factors. Thus, the neuro-evolutionary perspective affirms that the development of addictive behavior is based on biological, emotional/psychological and social processes. Focusing on the neurochemical basics for the emotional processes, new therapeutical implications can be found.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Tabellenverzeichnis.....	ix
1 Einleitung	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Evolution und Medizin.....	3
1.2.1 Was ist Evolution?.....	3
1.2.2 Krankheit aus evolutionären Blickwinkel	4
1.3 Suchterkrankungen.....	6
1.3.1 Definitionen.....	6
1.3.2 Diagnostik.....	6
1.3.3 Therapie	8
1.3.4 Neurobiologische Grundlagen der Sucht.....	9
1.3.5 Psychologische Grundlagen	11
2 Material und Methoden	13
3 Ergebnisse.....	14
3.1 Suchtverhalten bei Tieren.....	14
3.2 Co- Evolutionäre Entwicklung zwischen Säugern und Pflanzen	16
3.2.1 Das Aufsuchen psychotroper Substanzen als Adaptionmechanismus.....	17
3.3 Genetische Aspekte der Suchterkrankung.....	19
3.4 Emotionen und Evolution.....	22
3.4.1 Mismatch- Theorie	23

3.4.2	Affektive Neurowissenschaften.....	24
3.4.2.1	Grundlagen der Affektiven Neurowissenschaften	25
3.4.2.1.1	Primärprozesseemotionen.....	27
3.4.2.2	Sucht aus neuroaffektiver Perspektive	28
3.4.2.2.1	SEEKING	28
3.4.2.2.2	PANIC/ GRIEF	31
3.4.2.2.3	Zusammenführung von SEEKING und PANIC/ GRIEF	35
3.5	Therapeutische Implikationen einer neuroevolutionären Betrachtungsweise	36
4	Diskussion	39
5	Anhang	46
5.1	„Incentive Sensitization Theory of Addiction“	46
6	Literaturverzeichnis	48

Glossar und Abkürzungen

Δ^9 - THC	Δ^9 -trans-Tetrahydrocannabinol
ALDH2	Alkoholdehydrogenase 2
CRH	Corticotropin- Releasing Hormone
D1-R	Dopamin-1-Rezeptor
D2-R	Dopamin-2-Rezeptor
DRD2	Dopamin2-Rezeptor-Gen
DSM- 5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition
GABA	Gamma- Aminobuttersäure
ICD- 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MDMA	3,4-Methylenedioxy-N-Methamphetamine
NAC	Nucleus accumbens
PAG	Periaquäduktales Grau
VTA	ventrales Tegmentum

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Direkte und indirekte Einflüsse der akuten Drogeneinwirkung auf das Transmittersystem</i>	10
<i>Tabelle 2: Beziehung und Interaktionsmechanismus zwischen ZNS- Rezeptoren und pflanzlicher Neurotoxine</i>	16
<i>Tabelle 3: Genabschnitte welche mit einer Substanzabhängigkeit in Verbindung gebracht werden. Verifiziert durch Metaanalyse</i>	20
<i>Tabelle 4: Kontrollebenen der Affekt-Emotions-Prozesse im Gehirn</i>	26
<i>Tabelle 5: Gemeinsamkeiten zwischen der Entwicklung einer Opiatabhängigkeit und dem Verlauf sozialer Bindungen</i>	34

1 Einleitung

1.1 Einleitung

Psychotrope Substanzen sind in der heutigen Gesellschaft allgegenwärtig. Trotz der Kenntnis über das gesundheitliche Risiko bilden legale Drogen wie Koffein, Alkohol oder Nikotin einen festen Bestandteil im Alltag vieler Menschen. Maßnahmen, wie die in den 1920er Jahren durchgeführte „Prohibition“ haben gezeigt, dass die meisten Menschen auf den Konsum psychotroper Substanzen nicht verzichten wollen (Lüpke 2013, Stockrahm 2017a). So zeigt sich auch heute, dass illegale Substanzen wie Cannabis, Opiate, Kokain, oder Kokain trotz Verbots in großen Mengen konsumiert werden. Tatsächlich schätzt die „United Nations Office on Drugs and Crime“, dass im Jahr 2014 ca. 247 Millionen Menschen, zwischen 15 und 64 Jahren, illegale psychotrope Substanzen konsumiert haben. Nur 12 Prozent dieser Gruppe, sprich etwa 29 Millionen, zeigen jedoch ein risikoreiches Verhalten gegenüber dem Substanzkonsum auf (United Nations Office on Drugs and Crime 2016). Das heißt, dass viele Menschen Drogen konsumieren können ohne körperliche oder seelische Beschwerden davon zu tragen. Es überrascht daher nicht, dass ein steigendes öffentliches Interesse für die Erweiterung legaler psychotroper Substanzen zu beobachten ist (Stockrahm 2017b).

Doch so alltäglich wie der Konsum psychotroper Substanzen ist, begegnet man auch dessen negativen Folgeerscheinungen. Eine der schwerwiegendsten stellt die Suchterkrankung dar. Suchterkrankte bilden eine gesellschaftliche Randgruppe und unterliegen häufig Stigmatisierungen. Grund dafür liegt möglicherweise darin, dass das selbstschädigende Verhalten auf Unverständnis trifft.

Interessanterweise stellt Suchtverhalten keine menschliche Eigenheit dar. Es zeigt sich, dass auch Tiere süchtiges Verhalten entwickeln können. Dies weist darauf hin, dass dem Suchtverhalten, „[...] die Kräfte des Verstandes untergeordnet werden“ (Wanke 1985, S.20).

Die Tatsache, dass sowohl Mensch als auch Tier süchtig werden können, lässt vermuten, dass Suchtverhalten einen evolutionären Nutzen in sich bergen muss. Warum sollte sonst im Laufe der Evolution ein derartiges Verhalten resistent gegenüber der natürlichen Selektion gewesen sein. Überhaupt erscheint es seltsam, dass der menschliche und tierische Organismus endogene Rezeptoren wie Opiod- oder Cannabinoid-Rezeptoren besitzt, die au-

genscheinlich von pflanzlichen psychotrope Substanzen (Opium/ Cannabis) abgeleitet sind.

Die folgende Arbeit beschäftigt sich daher mit der Fragestellung, wie Suchtverhalten evolutionär entstanden ist. Dabei wird der Schwerpunkt auf eine neuroevolutionäre Entwicklung gelegt, die besonders im Bereich der Affektiven Neurowissenschaften Beachtung findet. Abschließend wird geprüft, ob die evolutionäre Betrachtungsweise neue Therapieoptionen für die Behandlung von SuchtpatientInnen bieten kann.

Grundsätzlich wird es sich bei der Arbeit, wie schon zu Beginn ersichtlich, um die evolutionäre Entstehung substanzgebundener Süchte handeln. Parallelen zu der Entwicklung von nicht- substanzgebundenen Süchten können möglich sein, werden an dieser Stelle jedoch keine Erwähnung finden.

1.2 Evolution und Medizin

1.2.1 Was ist Evolution?

Im naturwissenschaftlichen Kontext steht Evolution für den stetigen Wandel der Arten auf der Erde und liegt in der Evolutionstheorie begründet. Die Theorie, zunächst als Deszendenztheorie bezeichnet, wurde 1859 von Charles Darwin mit seiner Publikation „On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle of life“ erstmals veröffentlicht und hat bis heute Gültigkeit.

Evolution kann sich nur auf Populationen auswirken und nicht auf einzelne Individuen. Grundsätzlich baute Darwin seine Theorie auf drei Hypothesen auf, die bisher nicht widerlegt wurden. Zum einen unterliegen Arten einer stetigen Wandlung, sie sind nicht unveränderlich. Desweiteren ist allen Arten (so verschieden sie auch sein mögen) eine gemeinsame Abstammungslinie gemein. Der Mechanismus der zu dem Artenwandel führt wird als „natürliche Selektion“ oder auch „natürliche Zuchtwahl“ bezeichnet.

Selektion kann sich stabilisierend, gerichtet oder disruptiv auf eine Population auswirken. Mit „natürlicher Selektion“ ist der Fortpflanzungserfolg der, an die jeweils herrschenden Umweltbedingungen, best angepasst/ adaptierten Individuen gemeint. Die natürliche Selektion beschränkt sich auf den Phänotyp, das heißt die „äußerlichen“ Merkmale eines Organismus. Das Überleben und der Reproduktionserfolg eines Individuums gegenüber seinen Artgenossen einer Population werden als biologische Fitness bezeichnet.

Weitere Mechanismen für die Entwicklung von Artenvielfahrt, die sich nicht auf den Phänotyp beschränken, sondern den Genotyp betreffen sind u.a. Mutation, Genfluss, genetischer Drift oder nicht- zufällige Paarung. Diese zusätzlichen Mechanismen haben bei Darwin noch keine Erwähnung gefunden, da die molekulargenetischen Grundlagen der Vererbung bis dahin noch nicht bekannt waren. Mit der Integration neuer Erkenntnisse in den Bereichen der Populationsgenetik, Paläontologie und Biochemie entwickelte sich die Synthetische Evolutionstheorie, welche sich bis heute in ständiger Erweiterung befindet (Markl 2011).

1.2.2 Krankheit aus evolutionären Blickwinkel

„Wenn die Evolution imstande ist, über die natürliche Selektion so ausgeklügelte Mechanismen wie das Auge, Herz und Gehirn zu formen, warum hat sie dann nicht auch Mechanismen geschaffen, Kurzsichtigkeit, Herzinfälle und die Alzheimersche Krankheit zu verhindern?“ (Nesse, Williams 1997, S.15)

Evolutionsmedizin beschäftigt sich mit der Entstehung von Krankheiten aus evolutionsbiologischer Perspektive. Grundsätzlich wird dabei im Sinne von Darwins Evolutionstheorie untersucht, warum sich der menschliche Organismus durch natürliche Selektion so adaptiert hat, dass er für Krankheiten anfällig bzw. resistent ist. Dies wird als Erforschung der „*evolutionären* (ultimativen) Ursachen“ (Nesse, Williams 1997, S. 18) bezeichnet und steht konträr zur Erforschung der „*unmittelbare[n]* (proximative[n]) Ursachen“ (ebd., S.18), die sich in der Pathogenese auf physiologische Mechanismen beschränkt. Das Verfolgen ultimativer Fragestellungen soll der Entwicklung neuer Forschungshypothesen dienen, die ergänzend auf die proximative Ursachenforschung einwirkt (Nesse, Williams 1997).

Bereits Darwin sah einen Zusammenhang zwischen Psychopathologie und Evolution. 1872 veröffentlichte er sein Werk „*The Expression of the Emotions in Man and Animals*“, in dem er seiner Beobachtungen über die gleiche Art und Weise wie Tier und Mensch Emotionen über beispielsweise Gesichtsmuskeln und Verhalten zum Ausdruck bringen, schilderte (Shorter 2009).

Mit der allgemeinen Anerkennung von Darwins Evolutionstheorie begannen WissenschaftlerInnen psychische Erkrankungen aus evolutionären Blickwinkel zu hinterfragen. Vor dem Hintergrund der Degenerationstheorie bereitet damit Ende 19. Jahrhunderts/Anfang 20. Jahrhunderts radikales Gedankengut den Weg für die Eugenik bzw. den Sozialdarwinismus. Dies hatte den Tod mehrerer tausend psychisch und körperlich erkrankter Menschen zur Folge (Adriaens, De Block 2010). Von diesem menschenverachtenden Kapitel der Evolutionsmedizin- bzw. psychiatrie distanzieren sich die heutigen WissenschaftlerInnen eindeutig. So schreibt Nesse, dass es der Evolutionsmedizin nicht daran gelegen ist, eine Wertung des genetischen Erbes vorzunehmen. Darwinismus kann demzufolge keine Moralinstanz für medizinisches Handeln oder Gesellschaftsformen darstellen (Nesse, Williams 1997).

Als Wegbereiter der modernen Evolutionspsychiatrie gelten u.a die Wissenschaftler Konrad Lorenz und Nikolaas Tinbergen (Tinbergen 1963). Mit deren Entwicklung der komparativen Ethologie bilden sie eine der zwei Hauptausrichtungen in der Evolutionspsychiatrie. Hierbei werden Symptomatiken psychiatrischer Erkrankungen mit dem Verhalten von Tieren verglichen. So erhofft man sich ein größeres Verständnis für psychiatrische Erkrankungen. Die andere Ausrichtung der Evolutionspsychiatrie versucht Erklärungen für den evolutionären Verbleib mentaler Störungen zu finden. Hier wird ein stärkerer Fokus auf die „Synthetische Evolutionstheorie“ gelegt und damit auf genetische Aspekte der Krankheitsentwicklung (Adriaens, De Block 2010).

Vorteile bzw. Ziele des evolutionsbiologischen Zugangs gegenüber psychischen Erkrankungen werden in der Veröffentlichung von Nesse „Eight Fundamental Contributions. An evolutionary perspective on mental disorders“ (2005) dargelegt. So werden neue Fragestellungen über die Disposition psychiatrischer Morbidität erschlossen. Dies impliziert, über die Entwicklung und den Einfluss frühkindlicher Erfahrungen auf die spätere Persönlichkeit nachzudenken. Desweiteren wird eine Grundlage für das Verstehen von Emotionen und deren Regulierung geboten. Zudem soll einerseits die Möglichkeit eines wissenschaftlich fundierten Diagnosesystems, andererseits ein multifaktorielles Rahmenkonzept für die psychiatrische Vulnerabilität geschaffen werden.

Dieser Intention folgend, wurde im August 2015 erstmals eine „Evolutionary Psychiatry Special Interest Group of the Royal College of Psychiatrists“ in Großbritannien gegründet (Abed, St John-Smith 2016).

1.3 Suchterkrankungen

1.3.1 Definitionen

Das Wort „Sucht“ stammt von dem alt- und mittelhochdeutschen Wort „suht“ und später „siech“ ab (Drosdowski 1989, S.726). „Siech“ stellte zunächst die Bezeichnung für Aussätzige dar. In der Folge wurde das Verb „siechen“ als allgemeiner Ausdruck für „lange Zeit krank sein“ verwendet (ebd., S. 672). Im Neuhochdeutschen wurde das Wort „Sucht“ als ein „krankhaftes Verlangen“ mit lasterhaften Verhaltensweisen wie Tobsucht oder Selbstsucht in Verbindung gebracht. Schließlich fand es in den Sprachgebrauch im Kontext einer „krankhaften Abhängigkeit“ Einzug (ebd., S.726).

Der Begriff „Sucht“ oder „Suchterkrankung“ findet weder in der klinischen Klassifikation des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- 5th Edition“ (DSM- 5), noch im Kodierungssystem des „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD- 10) Anwendung. Stattdessen findet man im ICD- 10 den Begriff „Abhängigkeitssyndrom“ und im DSM- V die Definition einer „Substanzkonsumstörung“¹ (WHO 2015, APA 2015).

1.3.2 Diagnostik

Die Diagnosestellung von Abhängigkeitserkrankungen umfasst somatische, psychiatrische und suchtspezifische Anamnesegespräche, klinische Untersuchungen sowie Labor-diagnostik.

Die Anamnese wird auf allen Ebenen des biopsychosozialen Modells erstellt. Über Interviews, Fragebögen und Selbsteinschätzung der PatientInnen, werden Informationen zur Suchtbiografie, deren Schweregrad und möglicher Komorbiditäten gesammelt. Desweiteren werden Informationen über die Therapiemotivation und die soziale Einbindung der PatientInnen erhoben (Constantinescu- Fomino, Rath et al. 2017).

Im ICD- 10 findet man unter der Kategorie „Psychische und Verhaltensstörungen durch Psychotrope Substanzen“ (F10- F19) neben Diagnosen wie „Akute Intoxikation“ oder

¹ Der Begriff „Sucht“ oder „Suchterkrankung“ scheint als ärztlicher Terminus eigentlich obsolet zu sein. Durch dessen fortwährende Verwendung im klinischen Alltag und Fachbüchern (wie „Praxisbuch- Sucht“ oder „Suchtmedizin kompakt“) wird der Begriff in dieser Arbeit ebenfalls weiterhin verwendet.

„Schädlicher Gebrauch“, die Diagnose „Abhängigkeitssyndrom“ (F1x.2.). Die Substanzspezifikation (Stelle x: 1-9) steht für folgende psychotrope Substanzen: Alkohol, Cannabinoide, flüchtige Lösungsmittel, Halluzinogene, Hypnotika und Sedativa, Kokain, Opioide, Sedativa, sonstige Stimulantien einschließlich Koffein, Tabak, multiple Substanzen und sonstige psychotrope Substanzen. Die Codierung findet spezifisch für die jeweilige psychotrope Substanz statt. Für die Diagnose „Abhängigkeitssyndrom“ müssen mindestens drei der folgenden Kriterien in einem Zeitraum von 12 Monaten bei einer Person zutreffen:

- (1) Starkes Verlangen oder Drang die Substanz zu konsumieren („Craving“)
- (2) Kontrollverlust gegenüber Substanzeinnahme, -menge und -beendigung
- (3) Auftreten eines Entzugssyndroms nach längerer Konsumpause oder Dosisminderung
- (4) Toleranzentwicklung, welche sich in einer Dosissteigerung manifestiert
- (5) Zunehmender Interessensverlust an früheren Aktivitäten, stattdessen großer Zeitaufwand für Beschaffung und Konsum der Substanz
- (6) Fortführung des Substanzkonsums im Wissen, dass es zu körperlichen oder psychischen Folgeschäden kommen kann, bzw. bereits bestehende Erkrankungen sich verschlimmern können (WHO 2015).

Mit der Einführung des DSM- V im Jahre 2013 (deutsche Ausgabe seit 2014) wird zwischen der zuvor noch herrschenden Differenzierung von „Substanzmissbrauch“ und „Substanzabhängigkeit“ nicht mehr unterschieden. Stattdessen werden die beiden Begriffe unter der Kategorie „Substanzkonsumstörung“ zusammengefasst. Die Diagnosekriterien sind auf 11 Kriterien erweitert, von denen mindestens zwei innerhalb der letzten 12 Monate auf den/ die PatientIn zutreffen müssen.

Neben der sechs ICD- 10- Kriterien, schließt der DSM-5 noch weitere Kriterien mit ein bzw. spezifiziert Einzelpunkte, die im ICD- 10 allgemeiner gefasst werden:

- (7) Die Einnahme der Substanz führt zu Aktivitätsminderung in Arbeit/ Schule oder bei sonstigen gesellschaftlichen Verpflichtungen
- (8) Der Substanzkonsum wird fortgesetzt trotz Entstehung privater und soziale Konflikte, die auf Grund des Konsumverhaltens entstehen
- (9) Einnahme der Substanz in Situationen körperlicher Gefährdung
- (10) Die Anschaffung der Substanz, der Konsum oder Erholung von den Folgen der Substanz nimmt außerordentlich viel Zeit in Anspruch

- (11) Versuche, die Substanzaufnahme zu minimieren oder zu beenden gelingen nicht

Der Schweregrad der Störung wird nach Anzahl der erfüllten Kriterien in leichtgradige (2-3 Kriterien), mittelgradige (4-5 Kriterien) oder schwergradige (>5 Kriterien.) „Substanzkonsumstörungen“ eingeteilt (APA 2015).

Durch klinische Untersuchungen wird nach möglichen suchtspezifischen Begleiterkrankungen bzw. allgemeinen Erkrankungen gesucht. Häufige Komorbiditäten stellen psychische Erkrankungen wie Depression, Suizidalität, Angststörungen und Psychosen dar. Andere Begleiterkrankungen finden sich häufig substanzspezifisch im neurologischen und internistischen Bereich (Constantinescu- Fomino, Rath et al. 2017).

1.3.3 Therapie

Die therapeutische Behandlung eines Abhängigkeitssyndroms ist vielschichtig und zeigt einen hierarchischen Aufbau.

Ganz basal gilt es zunächst das Überleben der PatientInnen zu sichern. Bei akuten Intoxikationen oder schwerer Entzugssymptomatik können notfallmedizinische Interventionen erforderlich sein. In weiterer Folge kann sich die Therapie, je nach Therapiemotivation der PatientInnen, von Beratungsgesprächen, über Entzugs- und Entwöhnungstherapie bis zur Rehabilitation erstrecken. Oberstes Therapieziel für die PatientInnen stellt dabei ein Leben in Zufriedenheit und Abstinenz dar (Werner, Rath et al. 2017).

Wie in der Diagnostik zielt auch die Therapie auf alle Ebenen des biopsychosozialen Modells ab. Sie erfolgt idealerweise über mehrere Monate stationär in dafür spezialisierten Institutionen. Zu Beginn ist ein Entzugsverfahren meist Pflicht. Nikotin- und Opiatabhängigkeit erfordert eventuell eine Substitutionstherapie.

Über medikamentöse Einstellung können Entzugssymptome, suchtspezifische, somatische und psychische Begleiterkrankungen behandelt werden.

Mittels verschiedener psychotherapeutischer Verfahren soll in den PatientInnen eine stärkere Selbstkontrolle erwachsen und Mechanismen der Problembewältigung erlernt werden. Je nach Ressourcen umfassen die Therapieangebote Gruppentherapie, Entspannungstraining, Sporttherapie, Kreativtherapie und vieles mehr. Begleitend werden meist psychoedukative Maßnahmen und „motivational interviewing“ angeboten um Krankheitsverständnis und Akzeptanz zu erlernen und die Motivation zur Veränderung aufrecht zu erhalten (Demmel 2016, Peukert, Bilke- Hentsch 2016).

Auf das stationäre Therapieverfahren folgt die gesellschaftliche Rehabilitation der PatientInnen. Kontinuierliche medizinische, psychische und soziale Begleitung spielen dabei eine wichtige Rolle. Ein breites Angebot von Selbsthilfegruppen, betreuten Wohneinrichtungen und spezialisierten Arbeitsfeldern können einen Rückfall der Drogensucht vorbeugen (McKay 2015).

1.3.4 Neurobiologische Grundlagen der Sucht

Psychotrope oder psychoaktive Substanzen zeichnen sich dadurch aus, dass sie durch ihre Wirkung im Gehirn Wahrnehmung und Verhalten beeinflussen (Schandry 2016).

Die neurochemischen Vorgänge, die zur Entwicklung eines Abhängigkeitssyndroms beitragen, sind trotz jahrzehntelanger Forschungsarbeiten noch immer nicht in voller Gänze verstanden. Der Grund dafür liegt wohl in der Komplexität des Gehirns, welches mit seiner Integrität von ca. 100 Millionen Neuronen und 100 Billionen Synapsen, ein höchst kompliziertes System darstellt (Tretter 2017b).

Psychotrope Substanzen weisen eine starke Ähnlichkeit zu endogenen Neurotransmittern auf und können dadurch als Rezeptorliganden wirken oder spezifische Rücktransporter (re-up-take- Systeme) beeinflussen. Dies hat, je nach Substanz, verschiedene Effekte auf bestimmte Neurotransmitter. Die von psychotropen Substanzen hauptsächlich beeinflussten Neurotransmitter sind Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Glutamat, Gamma- Aminobuttersäure (GABA) und Acetylcholin. Tabelle 1 (siehe folgende Seite). zeigt die verschiedenen Einflüsse auf die Neurotransmitter bei akutem Drogenkonsum (Tretter 2017b). Es zeigt sich, dass die meisten psychotropen Substanzen die Dopaminfreigabe beeinflussen (Wise 1998, Wise, Bozarth 1987).

1954 entdeckten Olds und Millner per Zufall über elektrische Hirnstimulierung sogenannte „Lustzentren“ (“pleasure centers“ (OLDS 1956, S.105)) bei Ratten (OLDS, MILNER 1954, OLDS 1956). Dopamin wurde als Haupttransmitter dieser Lustareale ausgemacht (Wise 1980). Anatomisch wurden diese Hirnregionen dem mesolimbischen System zugeordnet und als Belohnungszentrum bezeichnet. Die Entdeckung, dass auch psychotrope Substanzen genau in diesen Hirnarealen wirken, führte zu zahlreichen Hypothesen über die Rolle des Dopamins und dessen Einfluss auf das Suchtverhalten (Blum, Chen et al. 2012, Wise, Rompre 1989).

Wenn auch Dopamin den wohl wichtigsten Neurotransmitter in diesem System darstellt, sind die anderen beteiligten Neurotransmitter sowie der Einfluss des Opioid- Systems nicht zu vernachlässigen (Tretter 2017b).

Tabelle 1: Direkte und indirekte Einflüsse der akuten Drogeneinwirkung auf das Transmittersystem

Neurotransmitter	Heroin	Cocain	Amphetamine	LSD	Ecstasy	Benzo-diazepine	Alkohol	Cannabis
Noradrenalin	-	++	+	(+)	+	-	+	(-)
Dopamin	++	++	+	(+)	+	-	++	(+?)
Serotonin		(+)	(+)	++	++	-	(-)	(+)
Acetylcholin	+	?	?		(-)	-	(-)	0
Glutamat	(-)	(+)	(+)		(+)	-	-	(-?)
GABA	(-)	?	?	(-)	(-)	+++	++	-
Opioid- System	++	?	?	?	?	(+)	(+)	(-?)

+ = aktivierender Einfluss; - = hemmender Einfluss; ? = ungeklärt; () = unsichere Befundlage
 *wirkt auf das körpereigene Cannabinoid- System

„Direkte (und z. T indirekte) Einflüsse der akuten Drogeneinwirkung (Spalten) auf neurochemische Transmissions-systeme (Zeilen)“aus (Tretter 2017b, S.36), adaptiert von Iris Pflöging (IP)

Der Konsum psychotroper Substanzen hat einen überproportionalen Anstieg des Dopamins im Nucleus accumbens (NAC) zur Folge. Dieser vermittelt über die Bindung an Dopamin-1- Rezeptoren (D1-R) ein positives Verstärkungssignal und hemmt über die Dopamin-2- Rezeptoren (D2- R) negative Affekte (Volkow, Morales 2015). Die Empfindungen, die auf den starken Dopaminanstieg folgen, werden für den initialen Rauschzustand verantwortlich gemacht. Je nach psychotroper Substanz und somit spezifischer Transmitteraktivität können andere (positive) Gefühle mit dem Konsum einhergehen (Tretter 2017a).

Der Übergang vom nicht-abhängigen Konsum zum Suchtverhalten verläuft schrittweise und unterliegt vielfältigen Einflüssen. Persönlichkeitsstrukturen, genetische Vulnerabilität, soziale Einbettung und das neuronale Entwicklungsstadium spielen dabei eine wichtige Rolle. Desweiteren sind auch die Art der Droge und die Häufigkeit der Einnahme von Bedeutung (Volkow, Morales 2015).

Auf neuronaler Ebene führt chronischer Substanzmittelkonsum zu Umstrukturierungen im Gehirn. Es kommt u.a zu einer Verstärkung oder Schwächung synaptischer Verschaltungen. Dies entspricht Langzeit- Potenzierungs- bzw. Langzeit- Depressions- Prozessen, die

eine wichtige Rolle für die Entwicklung des Lernens und der Gedächtnisfunktion spielen. Erklärt wird die Veränderung der Neuroplastizität durch Änderung der Gen- Expression und -Translation. Chronischer Drogenkonsum hinterlässt demnach ein „molekulares Gedächtnis“ („molecular memory“ (Volkow, Morales 2015, S.715)). Auf Grund der weitreichenden strukturellen Veränderungen wird Sucht von vielen AutorInnen als eine chronische Hirnerkrankung angesehen. (Leshner 1997).

Desweiteren entsteht durch chronische Suchtmittelaufnahme eine Veränderung in der Anzahl verschiedener zerebraler Rezeptoren. Die Abnahme von D2-R im NAC wird für eine verminderte Aktivität im präfrontalen Cortex verantwortlich gemacht (Volkow, Morales 2015). Mit Störungen des präfrontalen Kortex können starke Persönlichkeitsänderungen einhergehen. Es kommt zu reduzierter Konzentrationsfähigkeit, psychischer und motorischer Antriebslosigkeit, Intelligenzminderung und Änderungen des Sozialverhaltens (Trepel 2015). Tendenzen zu zwanghaftem und impulsivem Verhalten sowie verminderte Flexibilität sind zu beobachten (Volkow, Morales 2015).

Mit dem Auslassen des Substanzkonsums entsteht eine Entzugssymptomatik, welche auf eine Störung der Hirnhomöostase zurückgeführt wird (Tretter 2017b). Dem Stresshormon Corticotropin- Releasing Hormone (CRH) wird dabei eine besondere Rolle zugeschrieben (Koob 2009a). Klinisch kann die Entzugssymptomatik, je nach Droge und Individuum, unterschiedlich stark ausgeprägt sein, mitunter auch lebensbedrohlich. Häufig präsentiert sich der Entzug mit gegenteiligen Symptomen zum initialen Rauschzustand. Mit Missstimmung, Nervosität, Aggression ist stets zu rechnen (Tretter 2017a).

1.3.5 Psychologische Grundlagen

Je nach Ausrichtung lassen sich in der Psychologie unterschiedliche Konzepte der Suchtentwicklung ausmachen.

In der Verhaltenspsychologie werden Mechanismen des operanten und klassischen Konditionierens für Suchtverhalten verantwortlich gemacht. Drogenkonsum bewirkt demnach eine positive Verstärkung, welche zu einem repetitiven Konsum führen kann. Dies kann durch positive Erlebnisse, die mit dem Substanzkonsum einhergehen, zusätzlich verstärkt werden. Reize oder Stimuli, die mit dem Substanzkonsum in Verbindung gebracht werden, bewirken klassische Konditionierung. Dies erklärt die häufigen Rückfälle selbst bei schon jahrelang abstinenten SuchtpatientInnen

Aus psychodynamischer Sicht wird Suchtverhalten als ein zwanghafter Antrieb verstanden, der mittels Vernunft nur schwer zu bändigen ist (Tretter 2017b). Suchtmittelkonsum dient den KonsumentInnen als „Triebbefriedigungsersatz, Flucht vor der Realität, Schutz vor unerträglichen inneren Spannungen, narzisstische Ersatzbefriedigung und Kompensation eines strukturellen Mangels“ (Thoms 2016, S.69).

Desweiteren wird Suchtverhalten mit dem Erleben von subjektivem Stress verbunden. Bei zu hohen Differenzen zwischen der Selbstwahrnehmung und der Erwartungshaltung an sich selbst werden negative Gefühle generiert. Anstatt diese negativen Gefühle mittels Reflexion und den daraus entstehenden Handlungsoptionen zu minimieren, versuchen Abhängige, Stressaffekte mittels Substanzkonsum einzudämmen. Abhängige weisen häufig eine unsichere Persönlichkeitsstruktur auf (Tretter 2017b).

2 Material und Methoden

Die Diplomarbeit stellt eine Literaturrecherche über den Zusammenhang von Evolution und Suchterkrankungen auf neuronaler Grundlage dar. Die Literaturrecherche wurde im Zeitraum von August 2016 bis Juli 2017 vorgenommen. Über die Internetdatenbank PubMed wurde die Suche nach vorhanden wissenschaftlichen Publikationen zur gegebenen Thematik durchgeführt. Die Eingabe der MeSH- Terme „biological evolution“ AND „behavior, addictive“ ergab 15 Artikel. Diese wurden anhand der inhaltlichen Kurzzusammenfassungen und der Artikelverfügbarkeit selektiert. Ausgeschlossen wurden jene Artikel in denen kein direkter Bezug auf einen neuro-evolutionären Schwerpunkt festzustellen war. Anhand der verbleibenden Artikel wurde versucht, einen allgemeinen Überblick über die gegebene Thematik zu erstellen. Bei den Artikeln handelt es sich zum größten Teil um wissenschaftliche Abhandlungen in Form von Reviews. Die darin zitierten Arbeiten und Aussagen wurden zur Ergänzung der Literaturliste herangezogen. Mit Hilfe von Fach- und Lehrbüchern der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz sowie der Bibliothek der Karl- Franzens Universität Graz wurde die Literaturarbeit ergänzt.

3 Ergebnisse

3.1 Suchtverhalten bei Tieren

In freier Wildbahn ist vielen Tieren wie Säugern und Vögeln, die in warmen Klimazonen ansässig sind, Alkohol in Form von reifen und überreifen Früchten zugänglich. Eine Vorliebe für das Fressen fermentierter Früchte ist zu beobachten. So zeigt sich, dass die orangenen Früchte der Palmgattung „*Astrocaryum standleyanum*“ (Vorkommen in Mittel- und Südamerika) von verschiedenen Tieren wie dem Rotschwanzhörnchen, Mittelamerikanisches Aguti, Weißschulter- Kapuzineraffen und dem Halsbandpekari gefressen wird. Der Alkoholgehalt dieser Früchte beträgt nach Messungen von Dudley jedoch maximal 0,61% (Dudley 2002).

Suchtverhalten experimentell bei Tieren zu erzeugen ist möglich. Je nach Versuchsaufbau kann das spezifische Tierverhalten den verschiedenen Suchtkriterien (ICD- 10) zugeordnet werden (Vanderschuren, Ahmed 2013). Beispielhaft für Kontrollverlust, Toleranzentwicklung oder Craving bei Tieren zeigen Studien bei denen der Rauschmittelkonsum während kurzer Zeitperioden relativ stabil bleibt. Bei längerdauernden Versuchen kommt es zu einer kontinuierlichen Steigerung des Substanzkonsums. Nach einer längeren Abstinenzphase stellt sich ein überproportionaler Konsum psychotroper Substanzen im Vergleich zu dem Konsum vor der Abstinenzphase ein (Ahmed, Koob 1998, Wolffgramm J. 1996). Den Verlust an natürlichen Interessen, verdeutlichen Studienergebnisse, bei denen die Tiere den Konsum psychotroper Substanzen der Nahrungsaufnahme vorziehen. Trotz lebenslimitierender Folgen dieses Verhaltens, wird der Konsum fortgeführt (Aigner, Balster 1978). Durch Suchtkonditionierung kann selbst bei Flusskrebse eine Platzpräferenz für Wasserbereiche, die mit Amphetamin oder Opioid- Gabe kombiniert wurden, erstellt werden (Alcaro, Panksepp et al. 2011).

Auch bei Tieren lässt sich der Einfluss sozialer Komponenten auf den Substanzmittelkonsum nachweisen (Panksepp, Rodriguez et al. 2016). Bei Tauflieden kann man beobachteten, dass sexuell zurückgewiesene männliche Fliegen eine stärkere Tendenz zu Alkoholkonsum aufweisen, als ihre sexuell erfolgreichen Artgenossen (Shohat-Ophir, Kaun et al. 2012). Als weiteres Beispiel zeigt sich, dass sozial isolierte Mäuse höheren Konsum von Alkohol aufweisen, als Mäuse die in Paaren aufwachsen (Panksepp, Rodrigu-

ez et al. 2016). Ähnliche Ergebnisse wurde für Morphin-(Raz, Berger 2010), Amphetamin-(Meyer, Bardo 2015) und Kokainkonsum (Westenbroek, Perry et al. 2013) festgestellt. Westenbroek macht dabei einen spezifischen Geschlechterunterschied im Kokainkonsum von Ratten aus. Nur weibliche Ratten weisen demnach ein erhöhtes Konsumverhalten von Kokain in Isolation auf.

Die Versuchsmodelle bei Tieren beruhen häufig auf Applikationsverfahren, bei denen die Tiere die psychotrope Substanz entweder selbstbestimmt zuführen oder von dem/ der VersuchsleiterIn verabreicht bekommen. Über Verhaltensanalysen kann das Suchtverhalten beobachtet werden. Über chemische Analysen, wie beispielsweise dem Mikrodialyseverfahren, können (patho-) physiologische Vorgänge gemessen werden (Luigjes, van den Brink et al. 2012).

Seit einigen Jahren wird nun versucht das Modellspektrum zu erweitern, indem sogenannte „self-report“- Modelle für Tiere entworfen werden (Panksepp, Knutson et al. 2002). Der „self-report“ ist ein in der Psychologie häufig angewandtes Verfahren, bei dem meist über Fragebögen oder Interviews die Selbstbeurteilung einer Person eruiert wird und dient der „Persönlichkeits- und Verhaltensbeurteilung“ (Neyer 2017, Zitat online). Über die Laute von Tieren lassen sich Rückschlüsse auf deren Befindlichkeit ziehen. So wurde bei Ratten festgestellt, dass positive Affekte durch 50 kHz-Laute signalisiert werden. Dies ist beispielsweise beim Spielen oder der Aussicht auf Kopulation der Fall. Negative Affekte äußern sich dagegen über 20 kHz- Vokalisationen. Diese werden bei Nahrungsmittelentzug, sozialer Ablehnung, Vergiftung, aber auch Opiat- und Kokainentzug geäußert (Burgdorf, Panksepp 2006, Covington, Miczek 2003).

Eine weitere Methode stellt die neurodynamische Erhebung von Rauschmittelkonsum bei Tieren mittels elektroenzephalographischen Messungen dar. Es soll damit untersucht werden, wie bestimmte Hirnableitungen mit Suchtverhalten, kognitiven und motorischen Funktionen in Verbindung stehen (Alcaro, Panksepp 2011).

3.2 Co- Evolutionäre Entwicklung zwischen Säugern und Pflanzen

Anthropologische Forschungen belegen, dass in indigenen Völkern psychotrope Substanzen seit jeher konsumiert werden (Sullivan, Hagen 2002).

Beispielsweise lässt sich der Konsum der Betelnuss (*Areca catechu*) auf bis vor 13000 Jahren in Timor (Malaiisches Archipel) und vor 10700 Jahren in Thailand nachweisen. Nikotin wird seit mindestens 40000 Jahren in Australien konsumiert und Kokain, in Form der pflanzlichen Koka- Blätter, seit 7000 Jahren in den Anden (Sullivan, Hagen 2002). Man nimmt an, dass dieser Konsum der Erlangung eines Rauschzustands dient, um Kontakt zu transzendenten Wesen wie Göttern oder Verstorbenen aufzunehmen (Westendorf 2013).

Die Frage warum Pflanzen Substanzen anreichern, die den menschlichen und tierischen Neurotransmittern so ähnlich sind, dass sie u.a. an deren Rezeptoren anbinden können, ist damit nicht beantwortet. Folgende Tabelle zeigt den pflanzlichen Ursprung psychotroper Substanzen und die physiologischen Rezeptoren an die sie binden sowie den Interaktionsmechanismus.

Tabelle 2: Beziehung und Interaktionsmechanismus zwischen ZNS- Rezeptoren und pflanzlicher Neurotoxine

Neurotoxin/ typischer Ursprung	ZNS- Rezeptoren	Interaktionsmechanismus
Nikotin/ Tabak	nikotinerger Acetylcholinrezeptor	Agonismus
Arecolin/ Betelnuss	muskarinerger Acetylcholinrezeptor	Agonismus
Kokain/ Koka	adrenerge und dopaminerge Rezeptoren	Wiederaufnahmehemmer
Ephedrin/ Khat	adrenerge und dopaminerge Rezeptoren	Wiederaufnahmehemmer
Koffein/ Kaffee	Adenosinrezeptoren	Anatagonist
Theophyllin/ Tee	Adenosinrezeptoren	Anatagonismus
Morphin/ Opiumblüte	Opioidrezeptoren	Agonismus
Δ 9- THC/ Cannabis	Cannabinoidrezeptoren	Agonismus

„Table 1. Relationships between CNS receptors and plant neurotoxins commonly used as drugs“ nach (Sullivan, Hagen et al. 2008, S.1232), übersetzt und adaptiert von IP)

Die Autoren Sullivan und Hagen vertreten die Meinung, dass Pflanzen und Tiere eine co-evolutionäre Entwicklung durchlaufen haben, die sich über 200 Millionen Jahren erstreckt. Sie bezeichnen dies als eine „deep time relationship“ (Sullivan, Hagen 2002, S.390). Die Anreicherung chemischer Substanzen, z.B. von Alkaloiden, die beim Fressfeind Vergiftungserscheinungen hervorrufen, ist eine Möglichkeit der Pflanze ihr eigenes Überleben zu sichern. Die Pflanze wird in der Folge nicht mehr konsumiert (Wink 1998). Dies bedeutet einen Selektionsvorteil für die Pflanze.

Als Beispiel für einen derartigen Selektionsvorteil sei der Pilz *Claviceps purpurea* (Mutterkorn) genannt. Dieser verbreitet sich parasitär auf Getreide und kann bei Verzehr durch seine vasokonstriktorischen Effekte beim Menschen zum Absterben ganzer Extremitäten führen (Ergotismus gangraenosus, Ergotismus convulsivus). Auf diese Weise wird das Getreide nicht mehr konsumiert und der Pilz kann sich weiter ausbreiten. Im klinischen Bereich werden übrigens die Alkaloide (Ergotamin) des Mutterkorns in der Migränetherapie oder auch Geburtshilfe angewendet. Zudem bildet das Alkaloid die Grundstruktur für die synthetische Droge LSD (Westendorf 2013).

Säuger haben sich im Laufe der Evolution an den Konsum einiger potenziell toxischer Nahrungsmittel adaptiert. Beispielsweise durch das Enzym Cytochrom- P- 450, welches eine wichtige Funktion in der Verstoffwechslung vieler toxischer Substanzen und auch Medikamenten einnimmt (Sullivan, Hagen 2002, Sullivan, Hagen et al. 2008). Einen weiteren Schutzmechanismus stellt das sensorische Erkennen toxischer Substanzen durch Geruch- oder Geschmacksinn dar, sowie das Auslösen von Erbrechen (Sullivan, Hagen 2002).

3.2.1 Das Aufsuchen psychotroper Substanzen als Adaptionsmechanismus

Psychotrope Substanzen als Nahrung

Als Argument für den Konsum psychotroper Substanzen als ein Adaptionsmechanismus, gilt die Tatsache, dass psychotroper Substanzen primär nur in Pflanzen vorkommen. Psychotrope Substanzen stellen also in Kombination mit ihrem pflanzlichen Ursprung ein Nahrungs- und nicht Rauschmittel dar (Sullivan, Hagen 2002). So kann der Konsum unreifer, ethanolhaltiger Früchte aufgrund der größeren Menge an Kalorien einen Nahrungsvorteil sein (Dudley 2000). Ähnliches gilt beispielsweise für die Bestandteile der Khat- oder Koka- Pflanzen. Bestandteilanalysen zeigen, dass sie hohe Konzentrationen an Vitaminen, Aminosäuren, Elektrolyten oder Eisen enthalten (Sullivan, Hagen 2002).

Psychotrope Substanzen für die Hirnhomöostase

Psychotrope Substanzen können zudem (bereits) in früheren Zeiten spezifisch aufgesucht worden sein, um einen Mangel an Neurotransmittern auszugleichen. Grund für diese Annahme bietet die Erkenntnis, dass auch Neurotransmitter ein homöostatisches System bilden (Sullivan, Hagen 2002, Grace 1991). Dies mag möglicherweise gerade in Zeiten von Nahrungsmittelarmut von besonderer Bedeutung gewesen sein (Sullivan, Hagen 2002).

Neurotransmitter wie Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin sind essentiell. Das heißt, ihre Bestandteile (Aminosäuren) müssen über die Nahrung zugeführt werden. Ähnlich wie der „Salzhunger“ kann also ein innerer Drang nach den Bestandteilen der Neurotransmitter bestehen (Liedtke 2014). Dies kann entweder in Form der einzelnen Aminosäuren oder aber, was einen größeren „gain- of- fitness“ implizieren würde, durch den Konsum psychotroper Substanzen, in Form des bereits fertigen Neurotransmitters, erfolgen (Sullivan, Hagen 2002).

Ähnliches wird in Bezug auf Stressadaptation vermutet. Stress gilt als Adaptionsmechanismus für schwierige Umweltbedingungen. Bei chronischem Einwirken kann er jedoch Fehladaptationen, Erschöpfung und Tod zur Folge haben (Saah 2005). Der Grund für die Erschöpfung, bzw. das fehladaptierte Verhalten, wird in einer verminderten Verfügbarkeit bestimmter Neurotransmitter gesehen, die für die Stressadaptation verantwortlich sind. Der Konsum psychotroper Substanzen kann einer Erschöpfung der Neurotransmitter vorbeugen. Chronische Stresssituationen können auf dieser Weise länger überstanden werden (Sullivan, Hagen 2002).

Bei der Entstehung von Suchterkrankungen wird in Bezug auf den Adaptionsmechanismus davon ausgegangen, dass es sich um ein evolutionäres Verhaltensmuster handelt. Das Adaptionsverhalten „substance- seeking“ (Sullivan, Hagen 2002, S. 397) wird auch heutzutage dadurch ausgelöst, dass psychotrope Substanzen (z.B. in Form von Rauschmitteln) eine Veränderung der Neurotransmitterbalance auslösen. Der damalige Selektionsvorteil, der dieses Verhalten in sich barg, muss aber nach Sullivan und Hagen nicht mehr für die heutige Zeit zutreffen (ebd.).

3.3 Genetische Aspekte der Suchterkrankung

Genetischen Faktoren können auf allen Entwicklungsstufen des Suchtverhaltens, wie Erstkonsum, Dauerkonsum und Abhängigkeit, Einfluss nehmen (Vanyukov, Tarter et al. 2012).

Suchtvulnerabilität

Zwillingsstudien erlauben den Einfluss genetischer Faktoren in Abhängigkeit von Umweltfaktoren zu ermitteln (Li, Burmeister 2009). Ergebnisse zeigen, dass der Erstkontakt mit Drogen vorwiegend umweltfaktorenabhängig ist (Han, McGue et al. 1999), wohingegen die Wahrscheinlichkeit an einem Abhängigkeitssyndrom zu erkranken, auf genetischen Faktoren beruht (Kendler, Karkowski et al. 2000). Die Heritabilität von Suchterkrankungen liegt je nach psychotroper Substanz zwischen 30 und 70% und wird somit als moderat bis hoch eingeschätzt (Li, Burmeister 2009). Die Vererbungswahrscheinlichkeit einer Alkoholabhängigkeit liegt zwischen 50- 70% (Agrawal, Lynskey 2008). Diejenige der Nikotinsucht bei ca. 60% (Li, Cheng et al. 2003). Stimulantien, Sedativa und Heroin wird eine Heritabilität von 33%, 27% und 54 % zugesagt (Li, Burmeister 2009).

Genetische Variabilität im Suchtmetabolismus

Der Genotyp wird zur Zeit der Befruchtung festgelegt und legt den Grundstein für mögliche phänotypische Ausprägungen während der ontogenetischen Entwicklung.

Genetische Varianten können entweder protektive Auswirkungen haben oder aber das Risiko an einem Abhängigkeitssyndrom zu erkranken, erhöhen. So zeigt beispielsweise eine Studie mit Teilnehmern verschiedener asiatischer Länder, dass das Vorhandensein einer ALDH2 (Alkoholdehydrogenase 2) - Genvariante vor der Entwicklung eines Alkohol- Abhängigkeitssyndroms schützt (Luczak, Glatt et al. 2006). Durch eine Störung des Abbauenzym ALDH2 wird das toxische Acetaldehyd (Abbauprodukt von Alkohol) langsamer in das ungiftige Acetat umgewandelt. Dies erzeugt bereits bei leichten Alkoholkonsum Unwohlsein. Die Wahrscheinlichkeit, eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln, ist um den Faktor neun vermindert (Szalavitz 2015). Im Gegensatz dazu führt beispielsweise ein Single-Nucleotid-Polymorphismus des CHRNA5- Gens zur Unteraktivität der $\alpha 5$ - Untereinheit der nikotinergen Acetylcholinrezeptoren. Dies hat zur Folge, dass der Nikotinkonsum weniger aversiv empfunden wird. Das Risiko eine Nikotinabhängigkeit zu entwickeln ist dadurch erhöht (Szalavitz 2015, Fowler, Kenny 2014).

Die meisten genetischen Polymorphismen sind nicht spezifisch einem Suchtmittel zuzuordnen (Vanyukov, Tarter et al. 2012). So führen beispielsweise Mutationen nikotinerger Acetylcholinrezeptoren nicht nur zu einer erhöhten Tendenz an einem Nikotinabusus zu erkranken, sondern erhöhen auch das Abhängigkeitsrisiko für andere Rauschgifte (Sherva, Kranzler et al. 2010). Nach True teilen Nikotin- und Alkoholabusus mehr als 60% ihrer genetischen Vulnerabilität (True, Xian et al. 1999).

Weitere Beispiele für genetische Aberrationen in Verbindung mit Substanzkonsumstörungen zeigt die Tabelle 3.

Tabelle 3: Genabschnitte welche mit einer Substanzabhängigkeit in Verbindung gebracht werden. Verifiziert durch Metaanalyse

Genbezeichnung	Exprimierte Funktionseinheit	Biologische Funktion	Chromosomenlokalisierung	Substanzabhängigkeit
5HTT/ SERT	5- Hydroxytryptamine-transporter	Neurotransmittertransport	17q11.1-q12	Alkohol Kokain Heroin Methamphetamin Nikotin
CYP2A6	Cytochrome P450	Oxidation/ Reduktion	19q13.2	Alkohol Nikotin
DAT1	Dopamintransporter	Neurotransmittertransport	5p15.3	Alkohol Kokain Heroin Methamphetamin Nikotin
DRD2	Dopaminrezeptor 2	dopaminerge Transmission	11q23.1-q23.2	Alkohol Kokain Heroin Nikotin
IL10	Interleukin- 10	Cytokinaktivität	1q31-q32	Alkohol
BDNF	„brain- derived neurotropic factor“-Wachstumsfaktor BDNF	Regulierung der synaptischen Plastizität	11p13	Alkohol Nikotin Kokain Methamphetamin

„Table 1: Candidate genes associated with at least one drug addiction that are verified by meta-analysis“ aus (Li, Burmeister 2009, (PMC) S.17); übersetzt und adaptiert von IP

Suchtpersönlichkeit

In Bezug auf Suchterkrankungen wird häufig nach den genetischen Faktoren einer „Suchtpersönlichkeit“ („addictive personality“ (Szalavitz 2015, S.S48)) gesucht. Dabei ist es

nicht ausreichend, sich auf genetische Variationen des Suchtmittelmetabolismus, wie der ALDH2, zu konzentrieren. Spezifische Genloki zu finden, die für die Entwicklung einer Substanzkonsumstörung verantwortlich sind, gestaltet sich jedoch als schwierig (ebd.).

Um ein Beispiel zu nennen, sei jedoch die wissenschaftliche Theorie von Kenneth Blum erwähnt: im Jahr 1996 veröffentlichte er unter dem Titel „Reward Defency Syndrom“ (Blum, Cull et al. 1996, S.132) die Erkenntnis, dass Verhaltensstörungen wie Suchtverhalten, Impulsverhaltensstörungen, Zwangsstörungen und Persönlichkeitsstörungen einer gemeinsamen genetischen Prädisponierung unterliegen. Diese wird auf eine dopaminerge Hypoaktivität als Folge einer genetischen Variante des D2-Rezeptor-Gens (DRD2) zurückgeführt (Blum, Cull et al. 1996). Der Polymorphismus ist mit einer verringerten D2-Rezeptordichte von ca. 30- 40% im Vergleich zur „Normvariante“ verbunden. Betroffene Personen neigen nach Blum zu einem Verhalten, welches mit einer erhöhten Dopaminausschüttung einhergeht. Dazu zählt beispielsweise das Aufsuchen psychotroper Substanzen, abnormes Sexualverhalten oder Hyperaktivität. Für den Konsum psychotroper Substanzen gilt, dass die verminderte Dopaminrezeptoraktivität, im Sinne einer „Eigenmedikation“ („self-medication“ (Blum, Chen et al. 2012, S.136)), auszugleichen versucht wird. Die genetische Variante liegt bei ca. 30 % der US- Bevölkerung vor (Blum, Chen et al. 2012). In Verweis auf Castiglione et al. (1995) ist die Prävalenz je nach Ethnie unterschiedlich. Blum betont zudem, dass für die Entwicklung eines „Reward Defency Syndrome“ die genetische Prädisposition allein nicht ausreicht, sondern von Umweltfaktoren beeinflusst wird und von der Epigenetik abhängt (Blum, Chen et al. 2012).

Epigenetik

Unter Epigenetik versteht man eine Veränderung der genetischen Expression in verschiedensten Zellen. Epigenetische Prozesse finden beispielsweise über Methylierung, Acetylierung oder Phosphorylierung von Histonen statt. Die epigenetische Aktivität wird von Umweltfaktoren beeinflusst. Die resultierenden Veränderungen sind vererbbar (Graw 2015). Das heißt, dass die Umwelt und das Genom interagieren. Das Genom bleibt gleich, allerdings kann es durch Veränderungen der epigenetischen Prozesse zu einer Ab- oder Zunahme von Rezeptoren, Enzymen etc. kommen. Auf diese Weise kommt es zur Prägung des „Verhaltensphänotyp[s]“ („behavioral phenotype“ (Vanyukov, Tarter et al. 2012, S.8)). So bewirken beispielsweise veränderte Aktivitäten der Transkriptionsfaktoren Δ FosB und CREB Veränderungen in der Suchtvulnerabilität. Gesteigerte Aktivität von CREB bewirkt eine Hemmung des Drogenverstärkungssignals wohingegen Δ FosB zu einer Verstärkung

führt (Nestler 2001). Umweltfaktoren können physikalischer (Teratogene während der Schwangerschaft) oder psychisch/ sozialer Natur sein (Vanyukov, Tarter et al. 2012). Wie in der Einleitung bereits erwähnt, werden die epigenetischen Prozesse auch durch chronischen Konsum psychotroper Substanzen beeinflusst. Störungen in der Verhaltensregulation sind die Folge (Nestler 2014).

Perioden starker neuronaler Entwicklung sind für epigenetische Prägung am sensibelsten und stellen daher das größte Risiko für die Entwicklung einer Suchtdisposition dar (Tarter, Vanyukov et al. 1999). Bis einige Jahre nach dem Abschluss der Pubertät befindet sich das zentrale Nervensystem in Entwicklung. Dies vor Allem im Bereich des frontalen und präfrontalen Cortex (Vanyukov, Tarter et al. 2012) und der Basalganglien. Erst nach Vollendung dieser Episode sind Bewusstseins-, Affekt- und Verhaltensregulierung fixiert (Teicher, Krenzel et al. 2003). Frühzeitiger Stress während der Entwicklungsphase kann zu einer Unterentwicklung verschiedener cerebraler Strukturen, die für die Suchtgenese von Bedeutung sind, führen (Teicher, Andersen et al. 2002).

3.4 Emotionen und Evolution

Suchterkrankungen zählen zu den Verhaltensstörungen. Das Triebwerk von Verhalten bilden Emotionen (Vanyukov, Tarter et al. 2012). Unter Emotionen versteht man im allgemeinen Gefühle wie Freude, Wut, Sehnsucht oder Trauer. Die wissenschaftliche Erforschung von Emotionen begann Ende des 19. Jahrhunderts. Eine allgemeingültige Definition von Emotionen gibt es nicht. Die Definitionen reichen von der James- Lange- Theorie, Cannon- Bard- Theorie über den Papez- Schaltkreis bis zur Emotionstheorie von LeDoux (Bear, Connors et al. 2009).

In der Psychologie werden Emotionen definiert als „einen psychophysiologischen Prozess [...], der durch unbewusste und/ oder unbewusste Prozesse (meist Wahrnehmungen, aber auch kognitive Interpretationen von Situationen oder Objekten) ausgelöst wird“ (Jäncke 2013, S. 682).

Evolutionär betrachtet gelten Emotionen als Selektionsvorteil (Panksepp, Knutson et al. 2002, Nesse, Berridge 1997). Durch ihren Einfluss auf Motivation, Lernen und das Treffen von Entscheidungen sind sie direkt am Überleben und damit an der Fitness eines Menschen beteiligt (Nesse, Berridge 1997). Durch sie werden potenzielle Steigerungen und Verminderungen der biologischen Fitness vermittelt. Die Flexibilität von Emotionen wird als ein großer Selektionsvorteil betrachtet. Emotionen sind im Gegensatz zu Reflexen un-

fassender mit anderen Hirnstrukturen vernetzt. Dies ermöglicht beispielsweise antizipatorisch auf Fitness-relevante Reize zu reagieren. Bei Tieren lösen Fitness-steigernde Reize ein Annäherungsverhalten aus, Fitness-senkende Stimuli ein Vermeidungsverhalten (Panksepp, Knutson et al. 2002).

Aus einem Erklärungsversuch Randolph Nesses, die evolutionären Ursprünge des Emotionssystems mit Suchtverhalten in Beziehung zu setzen, entwickelte sich die Mismatch-Theorie (Nesse 1994).

Die Tatsache, dass auch bei Tieren Suchtverhalten entstehen kann, legt nahe, dass es sich bei suchtmittelgenerierten Emotionen nicht nur um kognitiv fassbare Gefühle handeln kann. Der Forschungsbereich, der die gemeinsamen Emotionsmechanismen von Mensch und Tier beforcht, gehört den Affektiven Neurowissenschaften an (Panksepp 2010a).

3.4.1 Mismatch- Theorie

In der Mismatch- Theorie wird die Sucht als eine Folge der modernen Umwelt gesehen. Sucht ist demnach eine Zivilisationskrankheit (Nesse, Williams 1997).

Dem Abhängigkeitssyndrom zu Grunde liegend ist das Emotionssystem. Dieses wurde von der Evolution dahingehend moduliert, dass es bestmöglich zu einer Steigerung der biologischen Fitness von „Jägern und Sammlern“ beitragen kann. Emotionen werden entweder als genussvoll (positiv) oder schmerzhaft (negativ) empfunden. Erfahrungen, die die biologische Fitness erhöhen, erzeugen Genuss. Genussempfinden führt zu Repetitionsverhalten. Beispiele dafür sind gutes Essen, Geschlechtsverkehr, Freundschaft, Nachkommenschaft, bewundert zu werden oder eigener Erkenntnisgewinn (Nesse 1994). Psychoaktive Substanzen kürzen diesen Emotionsmechanismus ab, indem sie allein durch ihre chemischen Eigenschaften ein derartig starkes Gefühl und somit ein Signal von steigender Fitness erzeugen. Dies führt dazu, dass nur noch das Aufsuchen der jeweiligen Substanz verfolgt wird und alle anderen Aktivitäten vergessen werden (Nesse, Berridge 1997, Nesse 1994). Nach Nesse konsumieren „Menschen hauptsächlich deswegen Drogen, um Lust zu suchen und Schmerz zu vermeiden“ („[...] people abuse drugs mainly to seek pleasure and to avoid pain“ übersetzt von IP (Nesse 1994, S. 341)).

Da mit dem Konsum psychotroper Substanzen jedoch kein wirklicher „gain- of- fitness“ einhergeht, ist die Fortführung eines solchen Verhaltens als pathologisch einzustufen. Es führt zu einem „lost- of- fitness“ mit katastrophalen Folgen für das Individuum. So führt

chronischer Drogenkonsum zu einer Desensibilisierung des Emotionssystems mit der Folge, dass das alltägliche Leben an Genuss und Freude verliert (Nesse 1994).

Grundsätzlich ist jeder Organismus, bei dem ein neuronales Emotionssystem oder spezifisches „Belohnungssystem“ vorhanden ist, für Suchterkrankungen anfällig. Der Begriff „Mismatch“ beruht auf der Diskrepanz zwischen dem heutigen ubiquitären Zugang zu zahlreichen psychotropen Substanzen und dem evolutionären Emotionssystem (Nesse, Berridge 1997).

Kritik am Mismatch- Model wird an mehreren Punkten geäußert. Sullivan und Hagen, als Vertreter der co- evolutionären Entwicklung von Tieren und Pflanzen, halten es für ausgeschlossen, dass psychotrope Substanzen nur ein Phänomen der Neuzeit darstellen bzw. dass sich das Säugergehirn in Abwesenheit psychotroper Substanzen entwickelt hat. Sie sind der Auffassung, dass psychotrope Substanzen bereits zu Urzeiten eine „alltägliche“ Ware darstellten. Dennoch wird nicht geleugnet, dass das heutzutage hohe Angebot an psychotropen Substanzen zu Suchterkrankungen führen kann. Das Suchen psychotroper Substanzen sollte dennoch nicht pathologisiert werden (Sullivan, Hagen 2002).

Desweiteren wird die Annahme kritisiert, dass Menschen psychotrope Substanzen einnehmen, um Genuss zu empfinden (ebd.). Studien weisen darauf hin, dass Substanzmittelkonsum häufig ohne Empfindung eines bestimmten Rauschphänomens oder Genussgefühls begonnen (Eissenberg, Balster 2000) oder fortgeführt wird (Lamb, Preston et al. 1991).

3.4.2 Affektive Neurowissenschaften

Affektive Neurowissenschaften stellen ein relativ junges Gebiet der Emotionsforschung dar. Ziel ist es, die neuronalen Mechanismen, die für die Entstehung von Emotionen zuständig sind, zu erforschen (Bear, Connors et al. 2009). Affekte werden als kurzzeitige Emotionen definiert, auf die eine Handlung folgt. Diese Handlung ist jedoch schwer kontrollierbar (Jäncke 2013).

Im Sinne der Evolutionstheorie sind alle Lebewesen auf einen gemeinsamen Ursprung zurückzuführen. Die Verwandtschaftsbeziehung aller Arten wird als Phylogenie bezeichnet. Je mehr sich die Arten untereinander ähneln, desto später kommt es in der evolutionären Entwicklung zur Aufgabelung der gemeinsamen Abstammungslinie (Markl 2011).

Ein Vertreter der Affektforschung bei Mensch und Tieren ist der jüngst verstorbene Psychobiologe Jaak Panksepp. In seinem Werk „Affective Neuroscience: The foundations of Human and Animal Emotion“ (1998) postuliert er, dass die Entwicklung von Emotionen

einem bestimmten Zweck dient. So generiert beispielsweise der Gefühlsaspekt von Emotionen die Motivation zu überleben und sich fortzupflanzen (Zellner, Watt et al. 2011).

Aus dem Blickwinkel der affektiven Neurowissenschaften werden eine Vielzahl psychiatrischer Störungen als eine Dysfunktion verschiedener Affektstadien betrachtet (Alcaro, Panksepp et al. 2011). Daher können Erkenntnisse über die Emotionsmechanismen bei Tieren Erklärungen und Therapieansätze für psychiatrische Störungen schaffen (Panksepp 2012).

3.4.2.1 Grundlagen der Affektiven Neurowissenschaften

Mittels elektrischer und chemischer Hirnstimulierung wurden bisher sieben Basisemotionen bei Säugetieren ausgemacht. Dazu zählen CARE (Fürsorge), FEAR (Angst), GRIEF/PANIC (Kummer), LUST (Lust), PLAY (Spielen), RAGE (Ärger) und SEEKING (Suchen) (Panksepp 2006).

Das Emotionssystem der Säuger wird in drei Ebenen aufgeteilt, die sich sowohl auf- wie absteigend gegenseitig beeinflussen. Die Basisemotionen oder Affekte entstehen vornehmlich in den subkortikalen Hirnregionen und stellen die sogenannte „Primärprozessebene“ dar. Die darüberliegenden Ebenen, werden als Sekundär- und Tertiärprozessebene bezeichnet. Diese sind je nach Organismus unterschiedlich ausgeprägt. In der Sekundärebene, die neuroanatomisch in den Basalganglien anzusiedeln ist, findet der Lernprozess statt. Die Tertiärebene stellt die Fähigkeit des kognitiven Denkens dar. Anatomisch entspricht sie dem Neocortex.

Tabelle 4 (siehe S.26) zeigt die Involvierung der verschiedenen Ebenen in das Emotionssystem.

Basisemotionen zeichnen sich durch folgende Charakteristika aus:

- sie haben typische Verhaltensmuster zur Folge
- sie werden zumindest zu Beginn (mit dem Heranwachsen) durch unconditionierte Reize ausgelöst
- die Folgereaktionen überdauern den auslösenden Effekt
- Basisemotionen sind an der Verarbeitung sensorischer Signale beteiligt
- sie bilden die Grundlage für Lernprozesse sowie höherer kognitiver Funktionen

- mit zunehmender geistiger Reife können kognitive Prozesse die Primärprozesse überlagern (Panksepp 2010a)

Table 4: Kontrollebenen der Affekt-Emotions-Prozesse im Gehirn

Primärprozess, primordial Affekte- sub- neokortikal

- i) emotionale Affekte (emotionales Aktionssystem- „*intentions- in-actions*“)
- ii) Homöostatische Affekte (z.B. Hunger, Durst)
- iii) sensorische Affekte (sensorisch vermittelte angenehme oder unangenehme Gefühle)

Sekundärprozess-Emotionen (lernen über Basalganglien)

- i) klassische Konditionierung
- ii) instrumentelle und operante Konditionierung
- iii) emotionale Gewohnheiten

Tertiärprozesse-Emotionen und neokortikale Bewusstseinsfunktion

- i) kognitive exekutive Funktionen: Gedanken und Planungen
- ii) emotionales Grübeln und Regulationen
- iii) „freier- Wille“ („*intention-to-act*“)

„Table I. Levels of control in brain emotion- affective processing“ aus (Panksepp 2010a, S.534), adaptiert und übersetzt von IP

Die Basisemotionen werden auch als „evolutionäres Gedächtnis“ („*evolutionary memory*“ (Panksepp, Coenen et al. 2013, S. 210) bezeichnet, da sie zumindest bei allen Säugern vorzufinden sind. Mittlerweile hat man aber auch schon ähnliche Mechanismen bei wirbellosen Tieren, beispielsweise Krebsen, gefunden (Alcaro, Panksepp 2011, Panksepp, Huber 2004). Der Vorteil an der Erforschung des emotionalen Verhaltens von Tieren liegt darin, dass deren Affekte weniger durch die höheren Funktionsebenen unterdrückt werden und sich daher in einer nativeren Ausprägung zeigen. Desweiteren wird vermutet, dass im Gegensatz zum Neocortex, die subkortikalen Regionen im Laufe der Evolution verschiedenen Adaptionen unterlagen. Somit kommt ihnen bei einer evolutionären Betrachtungsweise eine besondere Bedeutung zu (Panksepp 2012).

3.4.2.1.1 Primärprozesseemotionen

Generell lassen sich positive und negative Affekte unterscheiden. Tiere streben danach positive Affekte zu erleben und negative Affekte zu meiden. Zu den positiven gehören CARE, LUST, teilweise PLAY und SEEKING. Zu den negativen FEAR, GRIEF/PANIC und RAGE (Panksepp 2010a). Streben und Meiden positiver und negativer Affekte äußert sich durch Annäherungs- und Rückzugsverhalten (Alcaro, Panksepp 2011).

CARE

CARE lässt mütterliche Fürsorge und soziale Bindung gegenüber dem Nachwuchs entstehen. Hormone, die während des Geschlechtsverkehrs ausgeschüttet werden, wie Oxytocin, gelten als Mediatoren. (Panksepp 2010a).

FEAR

Der FEAR- System lässt unkonditioniertes Fluchtverhalten bei Tieren entstehen, wobei die Tiere bei geringerer Stimulierung in eine Körperstarre verfallen. Beteiligte Transmitter sind Neuropeptid Y sowie das CRH (Panksepp, Fuchs et al. 2010).

GRIEF/PANIC

Dieses System wird auch als „Trennungs-Disstress-System“ („separation distress system“ (Panksepp 2010a, S.539)) bezeichnet. Es löst ein Verhalten von „Weinen“ bei Babies oder ähnlichen Lauten bei jungen Tieren, wenn sie sich verlassen fühlen aus. Glutamat und CRH bewirken eine Stimulierung dieses Affektes, wohingegen endogene Opiode, Oxytocin und Prolactin den Schaltkreis hemmen (Panksepp 2010b).

LUST

Dieses System mediiert die sexuelle Lust und wird ab der Geschlechtsreife über die Geschlechtshormone Östrogen und Testosteron beeinflusst. In weiterer Folge kommt es zur Ausschüttung bestimmter Substanzen, die ebenfalls soziale Bindung triggern. Bei den Weibchen stellt dies, wie oben schon erwähnt, Oxytocin dar und bei den Männchen Vasopressin. Es findet eine starke Interaktion mit dem dopaminergen SEEKING- Schaltkreis (s.u.) statt (Pfaff 1999).

PLAY

Das PLAY- System stellt einen besonders hohen Stellenwert bei Jungtieren dar, die durch gemeinsames Rennen, Raufen, Jagen, starke soziale Emotionen empfinden. Bei Ratten macht sich dies beispielsweise durch 50 kHz- Vokalisationen bemerkbar. Das soziale Spiel bildet die Grundlage für das Erlernen sozialer Regeln und Interaktion (Panksepp 2010a).

RAGE

Die Neurotransmitter Substanz P und Glutamat können den Affekt des Ärgerns hervorrufen. RAGE wird durch Irritation und Eingrenzung von Tieren hervorgerufen. Es liegt eine enge Verbindung zu dem FEAR- System vor. Gehemmt wird das System durch endogene Opioide sowie GABA (Panksepp 2010a).

SEEKING

SEEKING löst bei Tieren und Menschen Explorationsverhalten aus. Es wird als Motivationssystem angesehen, welches für das Suchen überlebenswichtiger Dinge zuständig ist und eine wichtige Rolle im Lernprozess spielt (Alcaro, Huber et al. 2007).

3.4.2.2 Sucht aus neuroaffektiver Perspektive

Bei der Suchterkrankung wird von einer Veränderung des SEEKING- Systems sowie von einem Problem im GRIEF/ PANIC- System ausgegangen (Alcaro, Panksepp 2011).

3.4.2.2.1 SEEKING

Allgemein

Das dopaminerge mesolimbische System wird von der Arbeitsgruppe um Jaak Panksepp als das SEEKING- Areal definiert (Alcaro, Panksepp 2011, Zellner, Watt et al. 2011, Panksepp 1982). Das System erstreckt sich anatomisch über das ventrale Tegmentum (VTA), den lateralen Hypothalamus, das olfaktorischen Tuberkel, den Nukleus accumbens und den präfrontalen Cortex (Alcaro, Panksepp 2011). Dies ermöglicht die Verarbeitung von zunächst sehr basalen SEEKING- Mustern in komplexere motorische Verhaltensmuster (Mogenson, Jones et al. 1980). Die wichtige Rolle von sensorisch erfassbaren Reizen für dieses System wird durch die Einbindung des olfaktorischen Tuberkels und des präfrontalen Cortex deutlich (Alcaro, Panksepp 2011).

SEEKING spielt nicht nur eine wichtige Rolle in den sub(neo)kortikalen Strukturen, sondern auch in der Sekundärprozessebene (Lernebene) des Emotionssystems (siehe Tabelle 4). Dem SEEKING kommt somit eine grundlegende Funktion für das konditionierte und operante Lernen sowie den darauf aufbauenden kognitiven Fähigkeiten, zu (Alcaro, Panksepp 2011).

Obgleich das dopaminerge mesolimbische System die wichtigste Rolle im SEEKING- Schaltkreis spielt, darf seine Interaktion mit nicht- dopaminergen Synapsen nicht vernachlässigt werden (Ikemoto 2010, Alcaro, Panksepp 2011).

Obwohl das SEEKING- System auf ein breites Spektrum von Hirnfunktionen Einfluss nimmt, wird SEEKING als ein Affektstadium angesehen, da es nur einem Ziel dient: dem Annähern an eine Stimulationsquelle. Die Stimulationsquelle kann entweder sensorisch erfassbar sein oder über innere Bedürfnisse aktiviert werden (Alcaro, Panksepp 2011).

SEEKING aus evolutionärer Perspektive

SEEKING ist eine weit in die Evolution zurückgreifende Funktionseinheit, welche in sämtlichen Wirbeltieren vorhanden ist (Säugetiere, Vögel, Amphibien, Reptilien und Fischen). Durch die Aktivierung des SEEKING- Systems wird eine Erwartungshaltung gegenüber der Umwelt generiert, die zu Explorationsverhalten führt. Dies äußert sich bei Tieren durch Vorwärtsbewegung und Orientierungsverhalten wie beispielsweise Schnüffeln. Ursprünglich wurde das System deshalb auch als SEEKING/ EXPECTANCY- System bezeichnet (Alcaro, Panksepp 2011). Tiere, bei denen eine Läsion der SEEKING- Areale vorliegt, zeigen sich antriebslos und können nicht mehr für ihr Überleben sorgen (Alcaro, Panksepp 2011, Stellar, Stellar 1985).

SEEKING wird bei Tieren in unterschiedlichen Situationen ausgelöst und ist zunächst unconditioniert (Alcaro, Panksepp 2011). Sobald sich Tiere in einer neuen Umgebung oder in einer gewohnten Umgebung mit neuen Objekten befinden, kommt es zur Aktivierung von SEEKING- Verhalten. Desweiteren bei Nahrungsmittelarmut, sowie in Umgebungen, die eine soziale bzw. physikalische Belohnung beinhalten oder darauf verweisen. Durch die Induktion von moderaten Stress oder die elektrische Stimulierung der definierten Hirnareale ist SEEKING ebenfalls auslösbar. Durch die Applikation psychotroper Substanzen wie Nikotin, THC, Alkohol, Opioide oder Psychostimulantien lässt sich SEEKING- Verhalten auslösen (Alcaro, Panksepp 2011). Beim Menschen wird die Aktivierung des SEEKINGS mit positiven Gefühlen wie Enthusiasmus oder Euphorie begleitet (Drevets, Gautier et al. 2001)

Neurobiologie

Die Dopaminausschüttung im mesolimbischen System, also dem SEEKING- System, erfolgt entweder phasisch oder tonisch (Grace 1991).

Bei der phasischen Ausschüttung der dopaminergen Neuronen wird innerhalb kürzester Zeit eine große Menge an Dopamin in den synaptischen Spalt freigesetzt. Das Dopamin bindet an die postsynaptischen Dopamin- Rezeptoren (Goto, Otani et al. 2007). Eine kurzfristige Auslösung des SEEKING- Musters ist die Folge, welches sich in einem aktiven,

motivierten und zielgerichtetem Verhalten äußert (Alcaro, Panksepp 2011). Phasische Dopaminausschüttung wird bei Umgebungsveränderungen gemessen sowie bei unerwarteten Reizen, die entweder neu, belohnend oder mit Salienz verbunden sind (Horvitz 2000, Wightman, Robinson 2002).

Die tonische Ausschüttung setzt mit einer unregelmäßigen Basalrate Dopamin in den Extrazellulärraum frei (Goto, Otani et al. 2007). Tonische Aktivität wird an der Aufrechterhaltung der emotionalen Komponente des SEEKINGS vermutet. Es hat sich gezeigt, dass tonische Dopaminfreisetzung während des Konsums belohnender Substanzen, während des Suchverhaltens und beim Verfolgen belohnungshinweisender Reize stattfindet (Alcaro, Panksepp 2011). Desweiteren wird vermutet, dass je nach Aktivität der tonischen Dopaminfreisetzung, die phasische Dopaminfreisetzung unterschiedlich reagiert (Alcaro, Huber et al. 2007). Bei zu niedriger tonischer Aktivität, kann die phasische Dopaminfreisetzung nicht ausgelöst werden. Es findet also kein SEEKING statt. Wenn stattdessen die tonische Aktivität überstimuliert ist, kommt es zu SEEKING- Verhalten, jedoch ohne Fokussierung auf ein bestimmtes Ziel (Alcaro, Panksepp 2011). Eine perfekte Abstimmung der tonischen und phasischen Dopamin- Aktivität ist für die optimale Funktionsfähigkeit des SEEKING- Systems notwendig (Zellner, Watt et al. 2011).

Aspekte des SEEKINGS und Suchterkrankungen

Wie schon zuvor erwähnt kommt es bei Suchterkrankungen zu einer Umstrukturierung des SEEKING- Schaltkreises (Alcaro, Panksepp 2011).

„Self- report“- Versuche mit Ratten zeigen, dass 50 kHz- Vokalisationen, die auf ein positives Affektstadium hinweisen, auch bei elektrischer Stimulierung der SEEKING- Areale abgegeben werden. Während der Einnahme von belohnenden Substanzen werden diese Laute nicht abgegeben, sondern nur in Aussicht auf diese (Burgdorf, Panksepp 2006). Wenn jedoch psychotrope Substanzen konsumiert werden, kommt es wiederum zu 50kHz- Vokalisationen (Alcaro, Panksepp 2011). Die enge Verbindung von SEEKING zu (konditioniertem) Lernen wird auch im Tiermodell bestätigt, (Zellner, Watt et al. 2011), da Ratten 50 kHz- Laute auch unter konditionierten Verhältnissen von sich geben (Burgdorf, Knutson et al. 2000).

Durch den „self- report“ der Ratten, zeigt sich, dass die Stimulierung des SEEKING- Schaltkreises, durch psychotroper Substanzen, nicht mit einem befriedigenden Genussgefühl, wie beispielsweise beim Konsum schmackhafter Nahrung, gleichgesetzt werden kann. Stattdessen scheint der Stimulierungseffekt welcher mit der Aktivierung von SEE-

KING einhergeht das reizvolle am Konsum darzustellen. Genauer definieren lässt sich dieses Gefühl bisher nicht. Drogenkonsum kann so jedoch als das Suchen nach Stimulierung interpretiert werden (Zellner, Watt et al. 2011).

Der positive SEEKING- Affekt führt zu Konditionierung und zur Entwicklung eines Suchtgedächtnisses. Durch dauerhafte Überstimulierung des SEEKING- Schaltkreises kommt es zu einem Verfall anderer emotionaler Qualitäten (Koob 2009b, Alcaro, Panksepp 2011).

3.4.2.2 PANIC/GRIEF

PANIC/GRIEF aus evolutionärer Perspektive

Der evolutionäre Nutzen des PANIC/GRIEF- Systems wird in der Entwicklung und Aufrechterhaltung sozialer Bindung gesehen (Panksepp, Herman et al. 1980). Das System, dessen Entstehung auf über 100 Millionen Jahre zurückdatiert wird, scheint zunächst analgetischen und homöostatischen Hirnfunktionen gedient zu haben, bis es die Funktion der Etablierung von Bindungsstrukturen übernommen hat (Zellner, Watt et al. 2011, Panksepp, Coenen et al. 2013).

Unter evolutionären Gesichtspunkt weist die Hemmung des PANIC/GRIEF- Systems einen anderen Aspekt der biologischen Fitness auf. Anders als das SEEKING- System bewirkt die Hemmung des PANIC/GRIEF- Systems die emotionale Komponente der Geborgenheit und damit einem Gefühl der Sicherheit durch die Abwesenheit möglicher Gefahren (Panksepp, Knutson et al. 2002).

Soziale Bindungen bilden einen Selektionsvorteil. Mütter-/ Vättertiere (bei Männchen meist weniger ausgeprägt) und Nachwuchs werden aneinandergebunden, sodass die Weitergabe des genetischen Erbes sowie das individuelle Überleben wahrscheinlicher werden. Dies ist auch durch soziale Bindung an Artgenossen durch Herdenbildung, gegeben. Das PANIC/GRIEF- System ist daher vor allem in sozialen Tiergattungen, wie beispielsweise Herdentieren, stark ausgebildet (Zellner, Watt et al. 2011).

Um soziale Bindungen aufrecht zu erhalten, kommt es bei einem Bruch der Bindung zu einem „Verlustschmerz, der sich über Trennungs-Distress (PANIC) und Traurigkeit (GRIEF) äußert.“ („[...] the pain of social loss: separation distress (PANIC) and sadness (GRIEF).“, übersetzt IP) (Zellner, Watt et al. 2011, S.2005). Neurochemisch äußert sich dies in einer niedrigen Konzentration körpereigener Opiode und Oxytocin. CRH und die glutamaterge Aktivität ist dagegen erhöht (Panksepp, Coenen et al. 2013).

Neurobiologie

Der PANIC/GRIEF- Schaltkreis wird über verschiedene endogene Signalstoffe stimuliert (Glutamat, CRH) bzw. gehemmt (Opioid, Oxytocin, Prolactin) (Panksepp, Knutson et al. 2002).

Das Erregungszentrum des PANIC/GRIEF zieht sich von den zentralen Regionen des Mittelhirns über das mittlere Diencephalon, dem dorsomedialen Thalamus bis zum ventralen cingulären Kortex (Panksepp, Coenen et al. 2013).

Das endogene Opioidsystem

Zu den körpereigenen Opioiden zählen Endorphine, Enkephaline und Dynorphine. Die Rezeptoren werden in μ -, δ - und κ - Rezeptoren eingeteilt (Burkett, Young 2012). Opioid besitzen eine integrative Funktion. Sie vermitteln über spezifische Rezeptoren (vorwiegend μ - Rezeptoren) positive Gefühle wie Genuss, z.B. bei schmackhafter Nahrung (Berridge 1996), Spiel- und Sexualverhalten (Panksepp, Jalowiec et al. 1985, Argiolas 1999). Zusätzlich wirken sie auf das dopaminerge mesolimbische System. So kommt es durch eine endogene Opioidrezeptorbindung zu einer Erhöhung der externen Dopaminkonzentration. Dies geschieht über Hemmung der GABA-ergen Interneurone im VTA (Wise 1998, Zellner, Watt et al. 2011, Johnson, North 1992).

Die Bindung an κ - Rezeptoren erzeugt aversive Gefühle und spielt eine wichtige Rolle bei der Entzugssymptomatik und dem rückfälligen Drogenkonsum (Burkett, Young 2012).

Das Opioidsystem wird nicht nur durch die Aufnahme exogener Opioid (Morphin/ Heroin) beeinflusst, sondern ist bei der Entstehung von Abhängigkeitssyndromen eines jeden Suchtmittels beteiligt (Burkett, Young 2012).

Bei Studien über den Einfluss von Opioiden auf das Bindungsverhalten von Meerschweinchen hat sich folgendes gezeigt: sowohl bei Jungtieren, als auch bei deren Müttern, werden „Distress- Vokalisationen“ durch Morphin- Injektionen vermindert. Durch Naloxon- Gabe (Opioid- Antagonist) werden die Vokalisationen stattdessen verstärkt. Desweiteren wurde Annäherungsverhalten zum Muttertier oder Nachwuchs durch Morphin vermindert und durch Naloxon verstärkt (Herman, Panksepp 1978).

Opioid haben also Einfluss auf die konsumatorische Lustbefriedigung (PLEASURE) sowie auf das soziale Bindungsverhalten (PANIC/ GRIEF). Beides sind wichtige Komponenten für die Entstehung von Suchterkrankungen (Zellner, Watt et al. 2011).

Oxytocin

Das Hormon Oxytocin wird aus der hinteren Hypophyse ausgeschüttet. Spezifische Rezeptoren liegen im Gehirn sowie in der Peripherie (Burkett, Young 2012). Zur Oxytocinausschüttung kommt es bei körperlicher Nähe, wie Umarmungen, Streicheleinheiten und dem Orgasmus (Burkett, Young 2012, Carmichael, Humbert et al. 1987). Spezifisch für Frauen gilt, dass erhöhte Oxytocin- Konzentrationen während der Stimulation der Zervix und der Brustwarzen messbar sind (Christensson, Nilsson et al. 1989). Oxytocin führt bei Menschen zum Aufbau von Blickkontakt, Vertrauen und emotionalem Einfühlungsvermögen (Guastella, Mitchell et al. 2008, Kosfeld, Heinrichs et al. 2005, Domes, Heinrichs et al. 2007).

In Bezug auf psychotrope Substanzen ist vielen Menschen die Wirkung von Oxytocin durch die (Party-)Droge Extasy oder MDMA (3,4-Methylenedioxy-N-Methamphetamin) bekannt. Die chemische Substanz führt unter anderem zu einer erhöhten Ausschüttung von Oxytocin. Das vermehrte Aufsuchen körperlicher Nähe ist in der Folge bei Menschen, aber auch Ratten zu beobachten (Thompson, Callaghan et al. 2007, Solowij, Hall et al. 1992).

In Bezug auf das Konsumverhalten gegenüber Psychostimulantien lässt sich beobachten, dass es unter dem Einfluss von Oxytocin zu einer Verringerung der Drogeneinnahme, sowie suchtspezifischem Verhalten kommt (Carson, Cornish et al. 2010, Sarnyai, Babarczy et al. 1991).

CRH

Das CRH, ist ein Hormon, welches an verschiedene CRH- Rezeptoren bindet. Als Rezeptorligand vermittelt es über die HPA- Achse („hypothalamus- pitury- adrenal- axis“ übersetzt „Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden- Achse“) die Stressreaktion. Dies zeigt sich auf neurochemischer und der Verhaltensebene (Bale, Vale 2004).

Als Versuchstiere für die Erforschung der neurochemischen Mechanismen des Sozialverhaltens, bieten sich die monogam lebenden Präriewühlmäuse an (Carter, DeVries et al. 1995). So führt eine bereits viertägige Isolation von der Partnerin bei männlichen Wühlmäusen zu depressions-ähnlichen Verhalten. Dieses Verhalten kann durch intraventrikuläre Infusionen, die CRH- Rezeptorantagonisten enthalten, vermindert werden (Bosch, Nair et al. 2009). Es wird daher davon ausgegangen, dass das CRH für die Mediierung von sozialen Verlust und Depression verantwortlich ist (Bosch, Nair et al. 2009, Burkett, Young 2012).

CRH wird neben Stress auch während des Entzugs mehrerer psychotroper Substanzen ausgeschüttet (Burkett, Young 2012). Während des Drogenentzugs ist eine vermehrte CRH-Freisetzung vorallem in der anatomischen Region der Amygdala messbar (Burkett, Young 2012). Beispielsweise zeigt sich während des Kokainentzugs bei Ratten eine erhöhte CRH-Produktion in Verbindung mit ängstlichem Verhalten (Sarnyai, Biro et al. 1995).

Zusätzlich beeinflusst das CRH auch die dopaminerge Aktivität im NAC. (Chen, Rada et al. 2012). CRH wird daher eine Rolle bei der Aufrechterhaltung sowie Entwicklung von Suchtverhalten zugeschrieben (Koob 2009a, Zorrilla, Logrip et al. 2014, Koob 2010).

Das PANIC/GRIEF- System unter dem Aspekt der Sucht

Zusammen mit anderen Studien zeigt sich, dass Opioide zum einen soziale Belohnung als auch soziale Motivation beeinflussen (für eine Zusammenfassung siehe: Burkett, Young 2012).

Panksepp sieht starke Überschneidung bei dem Verlauf einer Opiatabhängigkeit und dem Verlauf sozialer Beziehungen, dargestellt in der unteren Tabelle 5 (Zellner, Watt et al. 2011). Zu Beginn der „Beziehung“ bildet sich ein Gefühl von Zugehörigkeit und Mögen zu der Person bzw. der Droge oder dem Drogeneffekt aus (1). Mit der Zeit kommt es zu einem Abnehmen des Mögens, indem sich eine Toleranz entwickelt (2). Der plötzliche Wegfall der Droge oder der Bindungsperson kann dann jedoch zu einer schweren Entzugssymptomatik führen (Panksepp, Herman et al. 1980, Panksepp, Knutson et al. 2002).

Tabelle 5: Gemeinsamkeiten zwischen der Entwicklung einer Opiatabhängigkeit und dem Verlauf sozialer Bindungen

<u>Drogenbeziehung</u>		<u>Soziale Beziehung</u>
(1) Drogenkonsum	↔	Soziale Bindung
(2) Toleranzentwicklung	↔	Entfremdung
(3) Drogenentzug	↔	Trennungsschmerz

„Table 2: Summary of the major similarities between the dynamics of opioid dependence and key features of social attachments“ aus (Zellner, Watt et al. 2011, S.2005), ursprünglich (Panksepp 1998), übersetzt und adaptiert von IP

Es wird angenommen, dass durch Drogenkonsum, insbesondere der von Opiaten, die KonsumentInnen versuchen, den inneren Affekt nach sozialer Bindung zu befriedigen. Durch die Opiatwirkung wird dem/der KonsumentIn zum einen ein Gefühl von Genuss und zum

anderen ein Gefühl von Geborgenheit vermittelt. Es kommt zu einer Reduktion von Trennungs-Distress (Zellner, Watt et al. 2011).

Ein problematisches Bindungsverhalten von Suchtkranken ist häufig festzustellen (Brisch 2013). Es zeigt sich, dass Personen, die einer Abhängigkeit unterliegen, häufiger Persönlichkeitsattribute wie Einzelgänger, Pessimist und Rebell aufweisen (Calsyn, Roszell et al. 1988, Turner, Mayr 1990). Zudem zeigen Studien eine höhere Prävalenz antisozialer Persönlichkeitsstrukturen bei Drogenabhängigen (Goldstein, Compton et al. 2007, Goldstein, Dawson et al. 2007).

3.4.2.2.3 Zusammenführung von SEEKING und PANIC/GRIEF

Die für das Abhängigkeitssyndrom verantwortlichen Primärprozesse sind das dopaminerge SEEKING- und opiodabhängige PANIC/GRIEF- System. Diese Einteilung ähnelt sehr der „Incentive-Sensitization Theory“ von Robinson und Berridge (siehe Anhang) (Zellner, Watt et al. 2011).

Vertreter der affektiven Neurowissenschaften sind jedoch der Meinung, dass das „wanting“ nur einen Teil des umfangreicheren SEEKING- Systems darstellt (Zellner, Watt et al. 2011). Die Entstehung von „incentive salience“ ist von der Erfassung sensorischer Reize abhängig und somit als eine Form der Konditionierung zu verstehen. Von Alcaro et al.(2011) wird daher auch „incentive salience“ als eine „angelernete Zweitbelohnung“ („learned secondary- reward“, übersetzt IP (Alcaro, Panksepp 2011, S. 1807)) bezeichnet. Um dies jedoch zu ermöglichen muss zunächst einmal der Primärprozess SEEKING vorhanden sein, da er die Grundlage für das Lernen bildet (Zellner, Watt et al. 2011).

Die Problematik im Suchtmittelkonsum liegt laut Zellner darin, dass durch die Aktivierung von SEEKING und der Hemmung von PANIC/GRIEF positive Affekte produziert werden, die auf einen „gain- of- fitness“ verweisen. Natürliche Verhaltensmuster, die normalerweise mit einem „gain- of- fitness“ einhergehen wie beispielsweise dem Suchen nach Nahrung ist dabei jedoch nicht mehr notwendig. Der Begriff „leere Vergnügen“ („empty pleasures“ übersetzt von IP (Zellner, Watt et al. 2011, S.2004)) findet hier Anwendung (ebd.).

Aus neuroaffektiver Sicht sind drei Komponenten an der Entstehung eines Abhängigkeitssyndroms beteiligt. Zunächst führt der Primärinstinkt SEEKING zum Aufspüren psychotroper Substanzen. Ein nicht immer vorhandener Belohnungseffekt (PLEASURE) sowie der, durch den Drogenkonsum aufrechterhaltende, positive Affekt der Reizstimulierung (weiteres SEEKING), führt zu Konditionierung. Die dritte Komponente ist die Wirkung

endogener (oder vor allem exogen zugeführter Opiode), die das Grundbedürfnis nach Bindung und sozialer Integrität befriedigen. Auf diese Weise kann sich eine Bindung zur psychotropen Substanz ausbilden. (Zellner, Watt et al. 2011).

3.5 Therapeutische Implikationen einer neuroevolutionären Betrachtungsweise

Einige der zuvor erwähnten Autoren leiteten aus ihren Erkenntnissen über die Suchtentstehung aus neuroevolutionärer Perspektive Behandlungsoptionen ab, die in der Folge kurz dargestellt werden.

Sullivan und Hagen (2002) schließen aus ihren gewonnenen Erkenntnisse einer co-evolutionären Entwicklung zwischen Mensch und Tier keine Konsequenzen für die Behandlung von Suchterkrankungen. Allerdings verweisen sie mit dem Konzept des Suchens nach psychotropen Substanzen als Adaptionmechanismus auf die von E.J. Kantzian aufgestellte „self-medication hypothesis“ (Khantzian 1985, Khantzian 1997). Eigenmedikation mit psychotropen Substanzen kommt demnach aufgrund einer Neurotransmitterimbalance vor allem bei psychiatrischen Erkrankungen wie Depression und Schizophrenie häufig vor (Sullivan, Hagen 2002).

Als ein Vertreter der genetischen Vulnerabilität des Abhängigkeitssyndroms wurde das „Reward Defency Syndrom“ von Kenneth Blum (2012) vorgestellt. Seiner Theorie nach, kann eine genetisch verminderte dopaminerge Aktivität zu der Entwicklung eines Abhängigkeitssyndroms führen. Über eine genetische Analyse des Dopamin-Rezeptor-D2 (DRD2)-Gens, sollten, nach der Meinung Blums, genetisch prädisponierte PatientInnen detektiert werden. Er erklärt, dass dies im Rahmen eines „genetic addiction risk score (GARS)“ (Blum, Chen et al. 2012, S.139) Anwendung finden kann. Das Ergebnis von diesem Test kann präventiven sowie therapeutischen Nutzen haben. Im therapeutischen Setting kann für TherapeutIn und PatientIn das Wissen über eine genetische Prädisposition förderlich sein. Zum einen kann der/ die PatientIn die Erkrankung weniger leugnen zum anderen, kann durch ein positives Ergebnis dem/ der PatientIn Schuldgefühle genommen werden. Zudem kann ein spezifisches Behandlungskonzept für die betroffene Person erstellt werden. Allgemein spricht sich Blum für eine therapeutische Aktivierung des dopaminergen Schaltkreises aus. Dies kann über ernährungs- und neuromodulatorische Behandlungsmethoden geschehen. Den Einsatz von Dopamin- Agonisten soll beispielsweise das Craving vermindern. Allerdings verweist Blum auf die starken Nebenwirkungen, die mit

der Einnahme herkömmlicher Dopamin- Agonisten einhergehen. Stattdessen verweist er auf „KB220“, eine Substanz, die ebenfalls über einen D2- Agonismus seine Wirkung entfaltet und so zu einer Aktivierung des dopaminergen Systems führt. Weiterhin soll es zu einer Vermehrung der D2- Rezeptoren kommen, sodass auch PatientInnen mit einer genetischen Prädisponierung von dem Medikament profitieren können. Bezüglich der Einnahme von Medikamenten sollte dessen Wirksamkeit und die Compliance der PatientInnen stets kontrolliert werden. Je nach Therapiephase sollten verschiedene Medikamente zum Einsatz kommen. Neben der pharmakologischen Therapie, wäre es wünschenswert über einen ganzheitlichen Behandlungsansatz auf das Wohlbefinden der PatientInnen abzielen. Die Anwendung von Meditation, Diäten, Yogaübungen, Musiktherapie Entspannungsübungen, Akupunktur können dazu beitragen und nebenbei zu einer erhöhten Dopamin-Freisetzung führen. Eine kontinuierliche Teilnahme an Selbsthilfegruppen, das Wahrnehmen psychotherapeutischer und spiritueller Angebote sollten Teil der Behandlung und späteren Rehabilitation darstellen (Blum, Chen et al. 2012).

Randolph Nesse (1994) ist der Meinung, dass die theoretische Grundlage des Mismatch-Models eine interessante Komponente für psychoedukative Maßnahmen in der Behandlung von Suchterkrankten bereithalten könnte. Dem Autor nach, kann das Wissen, dass psychotrope Substanzen auf jene Hirnstrukturen wirken, die das Verhalten beeinflussen, beruhigende Effekte haben. Nesse bezeichnet psychotrope Substanzen als „Magnete, in der Nähe des seelischen Kompasses“ („magnets near the compass of the mind“ übersetzt IP; (Nesse 1994, S. 342)). Für die erfolgreiche (psychotherapeutische) Behandlung von SuchtpatientInnen ist daher eine vollkommene Abstinenz von psychotropen Substanzen erforderlich. Ansonsten sind unter dem Einfluss psychotroper Substanzen Wahrnehmung und Verhalten der PatientInnen derart beeinträchtigt, dass therapeutische Methoden nicht greifen können. Eine weitere Komponente der Therapie sollte das (Wieder-) Erlernen von Befriedigung am alltäglichen Leben der PatientInnen darstellen, da schlechte Gefühle bzw. die Abwesenheit guter Gefühle Hauptindikatoren für den Rückfall darstellen (ebd.).

Vertreter der Neuroaffektiven Wissenschaften leiten die theoretischen Therapieimplikationen von einem deutlichen Fokus auf die, dem Suchtverhalten zugrundeliegenden, emotionalen Mechanismen ab. So konsumieren Menschen psychotrope Substanzen, um verschieden Affekte hervorzurufen oder zu hemmen. Über den Verlauf der Suchterkrankung werden verschiedene Affektsysteme angesprochen. Daher dürfen viele Bestandteile des Suchtverlaufs, wie beispielsweise das Craving, nicht als eindimensionale

Prozesse betrachtet werden (Panksepp, Knutson et al. 2002). Um die Affektstadien vermehrt in Diagnostik und Behandlung einzubeziehen werden mehrere Vorschläge gemacht. Generell kann die Verwendung des „Affective Neuroscience Personality Scale“ (für ein review siehe: Davis, Panksepp 2011), eine Möglichkeit bieten, über die Affektzustände der PatientInnen Auskunft zu erhalten. Somit kann individueller auf die möglicherweise gestörten Grundemotionen der PatientInnen eingegangen werden (Panksepp 2010a). Als ein vielversprechender Ansatz wird von Alcaro und Panksepp die Etablierung der „Tiefen Hirnstimulierung“ (engl. DBS: „deep brain stimulation“) bei Substanzabhängigen gesehen. Die AutorInnen glauben, dass auf diese Weise ein „gesünderer Affekttonus“ („healthier more affective tone“ übersetzt IP (Alcaro, Panksepp 2011, S. 1815)) bei den PatientInnen entstehen kann (ebd.). DBS- Verfahren werden bei Tieren in suchtmittelspezifischen Versuchen seit der Jahrtausendwende beforscht. Die Studien zeigen, dass DBS bei Ratten das Substanzsuchen von Cocain (Vassoler, Schmidt et al. 2008, Friedman, Lax et al. 2010), Morphium (Liu, Jin et al. 2008) und Alkohol (Henderson, Green et al. 2010, Knapp, Tozier et al. 2009) signifikant vermindert. Auf pharmakologischer Ebene werden Methoden zur Hemmung des PANIC/GRIEF- Systems im Aussicht gestellt. Hier werden beispielsweise von Panksepp medikamentös wirkende Agonisten an Oxytocin- oder Prolaktin- Rezeptoren vorgeschlagen (Panksepp, Knutson et al. 2002). So hält Oxytocin beispielsweise die Aktivität körpereigener Opioide aufrecht, was zu einer verbesserten Affektregulierung führen kann und somit vermutlich zu einer Verminderung der Substanzabhängigkeit (Panksepp 1992, Panksepp, Coenen et al. 2013). Desweiteren weist die Wissenschaftlerin Margaret Zellner (2011) auf die medikamentöse Verwendung des Analgetikums Buprenorphin hin. Buprenorphin stellt einen Opioid- Agonist dar, der jedoch unter höheren Konzentrationen als Antagonist wirkt. Neben seiner Wirkung als Opioidsubstitutionsmittel kann es jedoch auch das Suchtverhalten gegenüber Amphetamin- und Kokainkonsum hemmen. Begründet wird dies mit dem opioiden Effekt, der zu einer Minderung „gesteigerten psychischen Schmerzes des depressiven Affekts während des Drogenentzugs“ („elevated psychic-pain of depressive affect during drug withdrawal“ übersetzt IP (Zellner, Watt et al. 2011, S. 2006)) führt. Desweiteren betont die Autorin die Notwendigkeit der Einbindung Suchtkrankter in soziale Kreise oder Therapiegruppen. Die Ausbildung neuer Bindungsstrukturen sei für den therapeutischen Erfolg unerlässlich (ebd.).

4 Diskussion

In der Diskussion werden nun die in der Einleitung erwähnten Forschungsfragen anhand der Ergebnisse versucht zu beantworten.

Wie hat sich Suchtverhalten evolutionär entwickeln können?

Man könnte annehmen, dass Suchtverhalten als ein selbstschädigendes Verhalten unter dem Druck der natürlichen Selektion längst hätte eliminiert werden sollen. Dass dies nicht der Fall ist, lässt sich durch das emotionsorientierte Verhalten von Mensch und Tier erklären. Das Verfolgen positiver Gefühle ist grundlegend in Mensch und Tier verankert. Nur durch dieses Verhalten wird das Überleben gesichert. Positive Gefühle weisen auf einen gain- of- fitness hin. Das heißt, alle Tätigkeiten, die als positiv empfunden werden, führen zu Repetitionsverhalten.

Psychotrope Substanzen binden an zerebrale Rezeptoren. Damit bewirken sie eine supra-physiologische Dopaminfreisetzung im mesolimbischen System. Dies erzeugt positive Gefühle. Der Konsum psychotroper Substanzen wird also mit positiven Gefühlen assoziiert. Unabhängig davon, ob diese Gefühle rein subjektiver Natur sind oder unbewusst generiert werden- das Aufsuchen psychotroper Substanzen ist primär, so wie von Sullivan und Hagen geäußert, ein natürliches und logisches Verhalten. Die Problematik besteht nun leider darin, dass der Drogenkonsum keinen wirklichen gain- of- fitness beinhaltet. Das Gehirn scheint nicht in der Lage zu sein zwischen dem realen Fitnessbenefit und dem artifiziellen zu unterscheiden. Die für die positiven Gefühle verantwortlichen Hirnstrukturen müssen also vom kognitiven Denkprozess weitgehend unabhängig sein. Ein zusätzliches Problem entsteht dadurch, dass die positiven Gefühle, die durch psychotrope Substanzen ausgelöst werden, ein stärkeres Signal von Fitnessbenefit vermitteln, als „natürliche“ Tätigkeiten. Aufgrund dessen kann es zu einem ausschließlichen Verfolgen des Drogenkonsums kommen. Es bildet sich ein Suchtverhalten aus, welches mit einem emotionalen und körperlichen Verfall einhergeht.

Eine Ausselektion des Suchtverhaltens würde mit einer Ausselektion der Hirnstrukturen einhergehen, die für die Erhaltung und das Fortbestehen des menschlichen und tierischen Daseins verantwortlich sind.

Wie lassen sich die Erkenntnisse der affektiven Neurowissenschaften am besten vom Tiermodell auf den Menschen übertragen?

Aus Sicht der affektiven Neurowissenschaften handelt es sich bei den positiven Gefühlen, die zum Suchtverhalten führen, um Affekte. Affekte sind Grundemotionen, die Tiere und Menschen teilen. Primär unkonditioniert wandeln sie innere Bedürfnisse in motorische Handlungen um. Dies erklärt die Tatsache, dass auch Tiere süchtig werden können. Viele psychische Erkrankungen entstehen aus neuroaffektiver Sicht aufgrund von Störungen in der Affektregulierung. In Bezug auf Suchterkrankungen wird von einem Problem im SEEKING und PANIC/GRIEF- System ausgegangen.

SEEKING ist ein System, das eine Erwartungshaltung gegenüber der Umwelt erzeugt. Bei Aktivierung, lässt sich bei Tieren Erkundungs- und Orientierungsverhalten beobachten. Das Aufspüren überlebensnotwendiger Dinge wie Nahrung wird durch dieses Verhalten gesichert. Zudem bildet SEEKING die Grundlage für konditioniertes Lernen. Neurochemisch wird es vor allem über das dopaminerge mesolimbische System getriggert. Mit der Einnahme psychotroper Substanzen, kommt es zu einer hohen Dopaminfreigabe, sodass genau dieses System aktiviert wird. Bei Tieren und Menschen wird also eine Erwartungshaltung erzeugt, dass möglicherweise ein Fitnessbenefit in Aussicht steht. Tierversuche haben gezeigt, dass Vokalisationen, die mit positiven Empfindungen assoziiert werden, auch während des SEEKINGs abgegeben werden sowie während des Konsums psychotroper Substanzen. Beim Konsum natürlicher Nahrung werden diese Laute nicht abgegeben. Das Affektsystem scheint also von der Evolution derart moduliert worden zu sein, dass der Affekt, etwas Neues zu entdecken als reizvoller empfunden wird als das tatsächliche Eintreffen einer Fitness- steigernden Tätigkeit. Ganz nach dem Motto „Vorfreude ist die schönste Freude“.

PANIC/ GRIEF ist ein System, welches vorwiegend über das endogene Opioidsystem sowie von Oxytocin und Prolactin gehemmt wird. Eine Aktivierung findet über das CRH und Glutamat statt und hat bei Tieren ängstliches bis depressiv- ähnliches Verhalten zur Folge. Aktiviert wird es beispielsweise bei Menschen und bindungsaffinen Tieren durch den Wegfall von BezugspartnerInnen. Die Funktion des Systems liegt also primär darin, Bindungen aufrecht zu halten, da Bindungsstrukturen für Säugetiere, insbesondere Herdentiere, überlebenswichtig sind. Der gain- of fitness geht hierbei von einer Grundsicherheit durch Bindung aus.

Durch die vorherrschende Komponente des Opioidsystems führen auch exogen zugeführte Opiate zu einer Hemmung des PANIC/GRIEF Systems. Meerschweinchen zeigen durch die Gabe von Morphin ein geringeres Bindungsverhalten als unter dem Einfluss eines Opioid-Antagonisten. Es lässt sich zudem feststellen, dass fast jede Droge Einfluss auf das endogene Opioidsystem hat. Zusätzlich beeinflussen sich das opioide und dopaminerge System gegenseitig.

Eine Erhöhung von CRH entsteht bei Stress. Stress kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden, also nicht nur durch die Auflösung einer Bindungsstruktur. So ist beispielsweise auch jede Entzugssymptomatik von einer Erhöhung des CRHs begleitet. Stresssituationen, angezeigt durch CRH und Glutamat, werden als negativ empfunden, führen also zu einem Verhalten, welches diese Empfindung mindern soll. Die Einnahme psychotroper Substanzen, insbesondere die von Opioiden, hat den Effekt, über die Minderung des PANIC/GRIEFs, Missempfindungen zu tilgen. Der Konsum psychotroper Substanzen kann unter diesem Aspekt als ein Bindungsverhalten angesehen werden, da mit der Einnahme der Substanz die gleiche affektive Qualität erreicht wird, wie beim Eingehen einer natürlichen Bindung.

An der Entstehung von Suchtverhalten sind aus Sicht der Affektiven Neurowissenschaften drei Prozesse beteiligt. Ein generelles SEEKING Verhalten führt zum Aufspüren psychotroper Substanzen. Auf den Konsum folgen positive Gefühle verschiedener Qualitäten: zum einen wird durch eine anhaltende Aktivierung des dopaminergen Systems der positiv empfundene SEEKING Affekt aufrechterhalten, also die Aussicht auf ein Fitnessbenefit. Zum anderen führt die mit dem Substanzkonsum einhergehende Minderung des PANIC/GRIEF Systems zu Gefühlen des Wohlbefindens und Sicherheit. Zusammengenommen bewirken diese positiven Gefühle konditioniertes Lernen, welches durch das SEEKING System vermittelt wird. Auf diese Weise kann sich das Suchtverhalten etablieren. Das große Problem besteht darin, dass bei Suchtverhalten Handlungen, die normalerweise mit den Affekten des SEEKINGS und PANIC/GRIEFs einhergehen müssen, nicht mehr getätigt werden müssen und somit aufgegeben werden. Statt einem „gain-of fitness“ stellt sich eine Leere ein.

Bieten Erkenntnisse über die evolutionäre Entwicklung von Sucht neue therapeutische Möglichkeiten für SuchtpatientInnen?

Aus einer neuroevolutionären Perspektive lassen sich folgende therapeutische Implikationen ableiten:

Im Mittelpunkt von Diagnostik und Therapie stehen die emotionalen Mechanismen und Funktionseinheiten. Durch den Einfluss externer Faktoren auf neurobiologische Prozesse und somit auf Prozesse der Affektregulierung, gilt es in Therapie und Diagnostik diese Komponenten der externen Faktoren zu bearbeiten bzw. über pharmakologisches Eingreifen eine Besserung in der Affektregulierung zu erzielen.

Bereits zu Beginn der Intervention ist es wichtig das Affektstadium der PatientInnen zu beurteilen. Eine Hilfestellung kann dabei der „Affective Neuroscience Personality Scale“ sein. Eine wichtige Komponente stellt auch die genaue Diagnose und Behandlung anderer psychiatrischer Komorbiditäten dar, da jede Affektdysregulierung einen Einfluss auf die Funktion anderer Affekte haben kann.

In der psychotherapeutischen Behandlung sollte es zunächst darum gehen, psychoedukativ den PatientInnen die Ursachen für Suchtverhalten nahezubringen. Erkenntnisse der neuroevolutionären Perspektive wie der, dass das Aufsuchen psychotroper Substanzen im Sinne eines scheinbaren „gain- of- fitness“ als ein natürlicher Prozess anzusehen ist. Für die psychotherapeutischen Erfolge ist eine Abstinenz der Droge Voraussetzung, da sonst Verhalten und Emotionen bei den PatientInnen eingeschränkt sind. In der Folge gilt es nämlich die PatientInnen dorthin zu geleiten, sich ihren Emotionen gegenüber zu öffnen. Nur so können eventuell emotionale Ursache für die neurochemische und emotionale Dysbalance gefunden werden. Ein wichtiger Auslöser können vor allem Bindungsverlust sowie Probleme im Bindungsverhalten darstellen. Daher ist es, wofür sich auch ein Großteil der AutorInnen aussprechen, wichtig, die PatientInnen in Form von Gruppentherapie oder gemeinschaftlicher Aktivitäten wieder in ein soziales Netzwerk zu (re-)integrieren. Die Fähigkeit soziale Beziehungen aufzubauen und emotionale Bindungen einzugehen sowie an alltäglichen Dingen wieder Freude zu empfinden ist für eine erfolgreiche Therapie von großer Notwendigkeit.

Die pharmakologische Anwendung und Wirksamkeit, der von den WissenschaftlerInnen getätigten Vorschläge, wird an dieser Stelle nicht überprüft werden, da dies den Rahmen der Diplomarbeit sprengen würde. Die Grundidee, auf der neurochemischen Ebene der Affektregulierung anzusetzen erscheint jedoch sinnvoll. Die komplexe Interaktion der verschiedenen neurochemischen Prozesse könnte die Entwicklung eines geeigneten Pharmakons jedoch sehr schwierig gestalten.

Ein Therapieversuch zur Verbesserung der Affektregulierung von SuchtpatientInnen stellt die DBS dar. Die Anwendung von DBS bei SuchtpatientInnen ist derzeit noch keine

etablierte Therapie. Allerdings gibt es einige Pilotstudien oder „case reports“ von PatientInnen, die aufgrund eines neurologischen oder psychiatrischen Leidens unter elektrischer Hirnstimulierung stehen. Studienergebnisse liegen derzeit von PatientInnen vor, die an einer Alkohol-, Heroin oder Nikotinabhängigkeit leiden (siehe dazu (Muller, Sturm et al. 2016, Zhou, Xu et al. 2011, Valencia-Alfonso, Luigjes et al. 2012, Kuhn, Bauer et al. 2009). Aus medizinisch ethischen Gründen werden bisher keine großen klinischen Studien an SuchtpatientInnen durchgeführt, da die Diskussion über DBS- Behandlungen bei Verhaltensstörungen noch nicht gelöst ist (Luigjes, van den Brink et al. 2012, Muller, Bogerts et al. 2014).

Die Aussicht auf den Einsatz eines genetischen Screenings von SuchtpatientInnen, um mögliche Prädispositionen festzustellen, ist aus medizinisch-ethischen Gründen ebenso fraglich. Solange kein geeignetes Therapiekonzept zur effektiven Reaktivierung des dopaminergen Systems vorliegt, ist der Nutzen eines Screenings fraglich. Allerdings werden bereits bei PatientInnen in einigen US- Staaten genetische Analysen vorgenommen, um ein möglicherweise erhöhtes Suchtrisiko bei PatientInnen für opioide Schmerzmedikation auszuschließen (Parkinson 2017).

Abschließend lässt sich sagen, dass die vom DSM- V vorgenommene Aufhebung der Differenzierung zwischen „Substanzabhängigkeit“ und „Substanzmissbrauch“ zu begrüßen ist. Mit der Diagnose „Substanzkonsumstörung“ können frühzeitig therapeutische Interventionen bei PatientInnen eingeleitet werden. Dem Verfall anderer emotionaler Qualitäten, die mit dem Substanzmittelkonsum einhergehen, kann so vorgebeugt werden. Die Ausbildung eines zwanghaften Suchtverhaltens wird somit eventuell abgewendet. Zudem könnte sich eine frühzeitige sozialer (Re-) Integration der PatientInnen einfacher gestalten. Das Einbinden noch vorhandener Bindungspersonen wäre möglicherweise auch einfacher.

Conclusio

Es zeigt sich, dass auch aus neuroevolutionärer Perspektive Suchtverhalten einem multifaktoriellen Geschehen unterliegt. Die Vernetzung der drei Komponenten des biospsychosozialen Modells (Egger 2005) sind auch hier wieder zu finden: Die neurochemischen Reaktionen, die durch den Konsum psychotroper Substanzen in Gang gesetzt werden, bilden die biologische Grundlage für die Entwicklung eines Abhängigkeitssyndroms. Die Komplexität wird beispielsweise in der Interaktion zwischen den neurochemischen Prozessen im neuronalen (Dopaminsystem/ Opioidsystem) und hor-

monellen System (Oxytocin/ CRH) deutlich. Diese „biologischen“ Prozesse sind an der Emotionsgenerierung beteiligt. Sie wirken also direkt auf Psyche und Verhalten.

Interessant ist, dass Umweltkomponenten, wie soziale Faktoren Einfluss auf neurochemische Prozesse nehmen. Dies erklärt sich über die Genetik und in Erweiterung, der Epigenetik. Epigenetische Prägung führt zu Veränderungen auf molekularer Basis. Dies betrifft auch neurochemische Prozesse und kann daher zu Veränderungen in der Emotions- und Verhaltensregulierung führen. Die sensibelsten Phasen für epigenetische Veränderungen erstrecken sich von frühesten Kindheit bis einige Jahre nach Abschluss der Pubertät.

Die neuroevolutionäre Perspektive zeigt auf, dass die Entstehung eines Abhängigkeitssyndroms mit dem Verfolgen positiver Gefühle zu tun hat. Der Trugschluss, der jedoch bei vielen Menschen vorliegt, nämlich, dass sich Suchtverhalten allein aus einem Drang nach Genuss und Freude entwickelt, ist falsch. Bei den positiven Emotionen handelt es sich um tief evolutionäre, unbewusste Affekte, die unseren Fortbestand sichern. Der Entwicklung eines Abhängigkeitssyndroms zu Grunde liegend ist häufig eine Störung in der Regulierung dieser Affekte auf einer neurochemischen Ebene. Die anfälligste Periode für Störungen im zerebralen System liegt in der Kindheit bis zum frühen Erwachsenenalter. Störfaktoren können beispielsweise Stress darstellen. Auf diese Weise kann möglicherweise erklärt werden, warum Personen, die während ihrer Kindheit einem traumatischen Erlebnis innerhalb der Familie ausgesetzt sind, ein zweifach erhöhtes Risiko an einem Abhängigkeitssyndrom zu erkranken, aufweisen (Giordano, Ohlsson et al. 2014).

Die neuroevolutionäre Perspektive weist vorallem darauf hin, dass die Verminderung von Suchtverhalten vorallem im Bereich der Prävention liegt. Die Ausbildung des Suchtverhaltens wird aufgrund der evolutionären Hirnstrukturen nicht getilgt werden. Das einzige was geändert werden kann, sind Umweltfaktoren, die zu einer neurochemischen Imbalance und somit Gefühlsdysregulierung beitragen. So ließe sich beispielsweise vermuten, dass Personen, die ihre Kindheit und Jugend ausgeglichen und ohne emotionale Verluste verbringen am ehesten vor affektiver Imbalance und damit vor Abhängigkeit geschützt sind.

Kritische Reflektion und Ausblick

Die vorliegende Literaturrecherche sollte die Genese der Suchterkrankung aus einer neuroevolutionären Perspektive beleuchten. Aufgrund der Komplexität ist es mir nicht möglich gewesen, alle Spektren des Themas umfassend zu beleuchten. Wie teilweise an Publikati-

onsdaten ersichtlich wurden nur basale Grundlagen der Thematik erfasst. Der neurowissenschaftliche Forschungsstand ist teilweise weiter fortgeschritten.

Kritisch kann man zudem sehen, dass sich die Mehrzahl der erwähnten Studien auf psychotrope Substanzen wie Amphetamin, Kokain, Alkohol oder Morphin beziehen. Die Drogen THC und Nikotin finden kaum Berücksichtigung. Generell lässt sich sagen, dass bei den grundlegenden Studien der neuroaffektiven Wissenschaften THC wenig Beachtung findet. Es wäre daher interessant, wie das cannabinoide System auf die Affekte wie PANIC/GRIEF und SEEKING einwirkt.

Unter Genderaspekten kann bei der Erstellung klinischer Studien zum Thema Abhängigkeit generell hinterfragt werden, warum diese überwiegend mit männlichen Probanden durchgeführt werden, die Ergebnisse dann jedoch häufig genderunabhängig getroffen werden. Zu überprüfen wäre, warum Frauen keine repräsentative Probandinnengruppe darstellen. Sind Frauen tatsächlich weniger von Suchterkrankungen betroffen? Hängt dies mit einer anderen Affektregulierung zusammen oder werden Frauen weniger schnell auffällig? Für zukünftige Arbeiten wäre die Forschungsfrage interessant, in wie weit sich Frauen und Männer hinsichtlich der Affektregulierung unterscheiden und sich daraus Unterschiede im Suchtverhalten ergeben.

In Bezug auf nicht-substanzabhängiges Suchtverhalten, wie Spielsucht, Magersucht, Arbeitssucht etc. wäre zu untersuchen, ob identische neuroaffektive Mechanismen vorliegen, die zu derartigen Verhaltenssüchten führen.

Desweiteren wäre von größtem Interesse wissenschaftlich zu untersuchen, wie Umweltfaktoren auf epigenetische oder neurochemische Prozesse einwirken und somit die Primäremotionen beeinflussen.

Die Behandlung von Affektdysregulation auf einer neurochemischen Ebene, wäre von größter Relevanz und sollte Gegenstand einer weiteren Arbeit sein.

5 Anhang

5.1 „*Incentive Sensitization Theory of Addiction*“

Kernproblematiken in Bezug auf die Entwicklung von Suchterkrankungen führten Robinson und Berridge 1993 zur Entwicklung der „Incentive- Sensitization Theory of Addiction“ (Robinson, Berridge 1993). Die Fragen, die mit der Theorie beantwortet werden sollen sind:

- Ist der Drang eine Droge zu konsumieren mit einem Verlangen nach Genuss gleichzusetzen?
- Welche neurochemischen Mechanismen sind für das Craving Abhängiger verantwortlich?
- Warum bleibt das Verlangen nach der Droge auch nach Jahren von Abstinenz bestehen?

In der Theorie wird von zwei unabhängigen neuronalen Systemen ausgegangen, die an der Entstehung von Suchterkrankung beteiligt sind. Zum einen das opioidabhängigen „liking“- (mögen) und das dopaminabhängige „wanting“- (wollen) System. „Liking“ spielt nur zu Beginn des Substanzmittelkonsums eine Rolle. Unter chronischem Substanzkonsum nimmt es kontinuierlich ab. Unabhängig davon, vermittelt stattdessen das dopaminerge „Wanting“- System eine „incentive salience“ (Robinson, Berridge 1993, S.139). Salienz beschreibt das „Hervortreten“ (Ansorge 2017, Zitat online) oder ins Bewusstsein rücken von Objekten oder Reizen (ebd.). In Zusammenhang mit „incentive“ (antreibend), entwickelt sich, über das dopaminerge System vermittelt, eine Motivation spezifisch diese Objekte oder Reize aufzusuchen. Durch den Konsum psychotroper Substanzen wird also den damit verbundenen Reizen vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt und es wird nur noch der Drogenkonsum und die damit assoziierten Reize verfolgt. Alles andere verliert an Bedeutung. Dieser Prozess wird durch eine „sensitization“ („Sensibilisierung“) des dopaminergen Systems erklärt. Mit jeder Einnahme der Droge wird das dopaminerge System stimuliert und sensibler, sodass die „incentive salience“ mit jeder Einnahme stärker wird. Die Droge wird also immer mehr und mehr gewollt. Die Sensibilisierung führt zudem zu neuronalen Adaptionen, die sich in zwanghaftem Verhalten gegenüber dem Aufsuchen und der Konsumierung der Droge äußert. Zudem bleiben durch die Neuroadaption Drogenreize und -stimuli

auch Jahre später für die Suchterkrankten salient. Drogenrückfälle sind wahrscheinlich (Robinson, Berridge 1993).

6 Literaturverzeichnis

ABED, R. and ST JOHN-SMITH, P., 2016. Evolutionary psychiatry: a new College special interest group. *BJPsych bulletin*, **40**(5), pp. 233-236.

ADRIAENS, P.R. and DE BLOCK, A., 2010. The evolutionary turn in psychiatry: a historical overview. *History of psychiatry*, **21**(82 Pt 2), pp. 131-143.

AGRAWAL, A. and LYNKEY, M.T., 2008. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction (Abingdon, England)*, **103**(7), pp. 1069-1081.

AHMED, S.H. and KOOB, G.F., 1998. Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science (New York, N.Y.)*, **282**(5387), pp. 298-300.

AIGNER, T.G. and BALSTER, R.L., 1978. Choice behavior in rhesus monkeys: cocaine versus food. *Science (New York, N.Y.)*, **201**(4355), pp. 534-535.

ALCARO, A., HUBER, R. and PANKSEPP, J., 2007. Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Research Reviews*, **56**(2), pp. 283-321.

ALCARO, A. and PANKSEPP, J., 2011. The SEEKING mind: primal neuro-affective substrates for appetitive incentive states and their pathological dynamics in addictions and depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **35**(9), pp. 1805-1820.

ALCARO, A., PANKSEPP, J. and HUBER, R., 2011. d-Amphetamine stimulates unconditioned exploration/approach behaviors in crayfish: towards a conserved evolutionary function of ancestral drug reward. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, **99**(1), pp. 75-80.

ANSORGE, U., 2017-last update, Salienz [Homepage of Wirtz, M.A.- Dorsch – Lexikon der Psychologie.], [Online]. Available: <https://portal.hogrefe.com/dorsch/salienz/> [27.07., 2017].

APA, 2015. Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen und abhängigen Verhaltensweisen. In: P. FALKAI and H.-. WITTCHEN, eds, *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, DSM-5*. 1. Auflage edn. Göttingen: Hogrefe Verlag GmbH & Co.KG, pp. 661-809.

ARGIOLAS, A., 1999. Neuropeptides and sexual behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **23**(8), pp. 1127-1142.

BALE, T.L. and VALE, W.W., 2004. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **44**, pp. 525-557.

BEAR, M.F., CONNORS, B.W. and PARADISO, M.A., 2009. *Neurowissenschaften- ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie* 3. Aufl. edn. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

BERRIDGE, K.C., 1996. Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **20**(1), pp. 1-25.

BLUM, K., CHEN, A.L., GIORDANO, J., BORSTEN, J., CHEN, T.J., HAUSER, M., SIMPATICO, T., FEMINO, J., BRAVERMAN, E.R. and BARH, D., 2012. The addictive brain: all roads lead to dopamine. *Journal of psychoactive drugs*, **44**(2), pp. 134-143.

BLUM, K., CULL, J.G., BRAVERMAN, E.R. and COMINGS, D.E., 1996. Reward Deficiency Syndrome. *American Scientist*, **84**(2), pp. 132-145.

BOSCH, O.J., NAIR, H.P., AHERN, T.H., NEUMANN, I.D. and YOUNG, L.J., 2009. The CRF System Mediates Increased Passive Stress-Coping Behavior Following the Loss of a Bonded Partner in a Monogamous Rodent. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **34**(6), pp. 1406-1415.

BRISCH, K.H., ed, 2013. *Bindung und Sucht*. Stuttgart: Klett- Cotta.

BURGDORF, J., KNUTSON, B. and PANKSEPP, J., 2000. Anticipation of rewarding electrical brain stimulation evokes ultrasonic vocalization in rats. *Behavioral neuroscience*, **114**(2), pp. 320-327.

- BURGDORF, J. and PANKSEPP, J., 2006. The neurobiology of positive emotions. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **30**(2), pp. 173-187.
- BURKETT, J.P. and YOUNG, L.J., 2012. The behavioral, anatomical and pharmacological parallels between social attachment, love and addiction. *Psychopharmacology*, **224**(1), pp. 1-26.
- CALSYN, D.A., ROSZELL, D.K. and ANDERSON, L.S., 1988. Interpersonal style differences among drug abusers. *Journal of clinical psychology*, **44**(5), pp. 821-830.
- CARMICHAEL, M.S., HUMBERT, R., DIXEN, J., PALMISANO, G., GREENLEAF, W. and DAVIDSON, J.M., 1987. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **64**(1), pp. 27-31.
- CARSON, D.S., CORNISH, J.L., GUASTELLA, A.J., HUNT, G.E. and MCGREGOR, I.S., 2010. Oxytocin decreases methamphetamine self-administration, methamphetamine hyperactivity, and relapse to methamphetamine-seeking behaviour in rats. *Neuropharmacology*, **58**(1), pp. 38-43.
- CARTER, C.S., DEVRIES, A.C. and GETZ, L.L., 1995. Physiological substrates of mammalian monogamy: the prairie vole model. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **19**(2), pp. 303-314.
- CASTIGLIONE, C.M., DEINARD, A.S., SPEED, W.C., SIRUGO, G., ROSENBAUM, H.C., ZHANG, Y., GRANDY, D.K., GRIGORENKO, E.L., BONNE-TAMIR, B., PAKSTIS, A.J., KIDD, J.R. and KIDD, K.K., 1995. Evolution of Haplotypes at the DRD2 Locus. *American Journal of Human Genetics*, **57**(6), pp. 1445-1456.
- CHEN, Y.W., RADA, P.V., BUTZLER, B.P., LEIBOWITZ, S.F. and HOEBEL, B.G., 2012. Corticotropin-releasing factor in the nucleus accumbens shell induces swim depression, anxiety, and anhedonia along with changes in local dopamine/acetylcholine balance. *Neuroscience*, **206**, pp. 155-166.
- CHRISTENSSON, K., NILSSON, B.A., STOCK, S., MATTHIESEN, A.S. and UVNAS-MOBERG, K., 1989. Effect of nipple stimulation on uterine activity and on plasma levels of oxytocin in full term, healthy, pregnant women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **68**(3), pp. 205-210.

CONSTANTINESCU- FOMINO, J., RATH, M., WERNER, P. and GREC, A., 2017. Diagnostik. In: F. TRETTER, ed, *Suchtmedizin kompakt Suchtkrankheiten in Klinik und Praxis*. 3. Auflage edn. Stuttgart: Schattauer GmbH, pp. 55-72.

COVINGTON, H.E., 3rd and MICZEK, K.A., 2003. Vocalizations during withdrawal from opiates and cocaine: possible expressions of affective distress. *European journal of pharmacology*, **467**(1-3), pp. 1-13.

DARWIN, C.R., 1872. *The expression of the emotions in man and animals*. 1st edition edn. London: John Murray.

DARWIN, C.R., 1859. *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle of life*. first edition edn. London: JOHN MURRAY.

DAVIS, K.L. and PANKSEPP, J., 2011. The brain's emotional foundations of human personality and the Affective Neuroscience Personality Scales. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **35**(9), pp. 1946-1958.

DEMMELE, R., 2016. Motivational Interviewing- Psychotherapie auf Augenhöhe. In: A. BATRA and O. BILKE- HENTSCHE, eds, *Praxisbuch Sucht- Therapie der Suchterkrankungen im Jugend- und Erwachsenenalter*. 2. Auflage edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, pp. 51-58.

DOMES, G., HEINRICHS, M., MICHEL, A., BERGER, C. and HERPERTZ, S.C., 2007. Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biological psychiatry*, **61**(6), pp. 731-733.

DREVETS, W.C., GAUTIER, C., PRICE, J.C., KUPFER, D.J., KINAHAN, P.E., GRACE, A.A., PRICE, J.L. and MATHIS, C.A., 2001. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biological psychiatry*, **49**(2), pp. 81-96.

DROSDOWSKI, G., ed, 1989. *Duden >>Etymologie<< 2., völlig neu bearb. u. erw. Aufl./ von Günther Drosdowski*. 2. Auflage edn. Mannheim: Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG.

DUDLEY, R., 2002. Fermenting fruit and the historical ecology of ethanol ingestion: is alcoholism in modern humans an evolutionary hangover? *Addiction (Abingdon, England)*, **97**(4), pp. 381-388.

DUDLEY, R., 2000. Evolutionary origins of human alcoholism in primate frugivory. *The Quarterly review of biology*, **75**(1), pp. 3-15.

EGGER, J.W., 2005. Das biopsychosoziale Krankheitsmodell – Grundzüge eines wissenschaftlich begründeten ganzheitlichen Verständnisses von Krankheit. *Psychologische Medizin*. Wien: Facultas Universitätsverlag, pp. 3-12.

EISSENBERG, T. and BALSTER, R.L., 2000. Initial tobacco use episodes in children and adolescents: current knowledge, future directions. *Drug and alcohol dependence*, **59**, Supplement 1, pp. 41-60.

FOWLER, C.D. and KENNY, P.J., 2014. Nicotine aversion: Neurobiological mechanisms and relevance to tobacco dependence vulnerability. *Neuropharmacology*, **76**(0 0), pp. 10.1016/j.neuropharm.2013.09.008. Epub 2013 Sep 18
doi:10.1016/j.neuropharm.2013.09.008.

FRIEDMAN, A., LAX, E., DIKSHTAIN, Y., ABRAHAM, L., FLAUMENHAFT, Y., SUDAI, E., BEN-TZION, M., AMI-AD, L., YAKA, R. and YADID, G., 2010. Electrical stimulation of the lateral habenula produces enduring inhibitory effect on cocaine seeking behavior. *Neuropharmacology*, **59**(6), pp. 452-459.

GIORDANO, G.N., OHLSSON, H., KENDLER, K.S., SUNDQUIST, K. and SUNDQUIST, J., 2014. Unexpected adverse childhood experiences and subsequent drug use disorder: a Swedish population study (1995-2011). *Addiction (Abingdon, England)*, **109**(7), pp. 1119-1127.

GOLDSTEIN, R.B., COMPTON, W.M., PULAY, A.J., RUAN, W.J., PICKERING, R.P., STINSON, F.S. and GRANT, B.F., 2007. Antisocial behavioral syndromes and DSM-IV drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug and alcohol dependence*, **90**(2-3), pp. 145-158.

GOLDSTEIN, R.B., DAWSON, D.A., SAHA, T.D., RUAN, W.J., COMPTON, W.M. and GRANT, B.F., 2007. Antisocial behavioral syndromes and DSM-IV alcohol use disorders:

results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, **31**(5), pp. 814-828.

GOTO, Y., OTANI, S. and GRACE, A.A., 2007. The Yin and Yang of Dopamine Release: A New Perspective. *Neuropharmacology*, **53**(5), pp. 583-587.

GRACE, A.A., 1991. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, **41**(1), pp. 1-24.

GRAW, J., 2015. *Genetik*. 6. Auflage edn. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.

GUASTELLA, A.J., MITCHELL, P.B. and DADDS, M.R., 2008. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biological psychiatry*, **63**(1), pp. 3-5.

HAN, C., MCGUE, M.K. and IACONO, W.G., 1999. Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins: univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction (Abingdon, England)*, **94**(7), pp. 981-993.

HENDERSON, M.B., GREEN, A.I., BRADFORD, P.S., CHAU, D.T., ROBERTS, D.W. and LEITER, J.C., 2010. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Neurosurgical focus*, **29**(2), pp. E12.

HERMAN, B.H. and PANKSEPP, J., 1978. Effects of morphine and naloxone on separation distress and approach attachment: evidence for opiate mediation of social affect. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, **9**(2), pp. 213-220.

HORVITZ, J.C., 2000. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*, **96**(4), pp. 651-656.

IKEMOTO, S., 2010. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **35**(2), pp. 129-150.

JÄNCKE, L., 2013. *Lehrbuch Kognitive Neurowissenschaften*. 1. Auflage edn. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG.

- JOHNSON, S.W. and NORTH, R.A., 1992. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, **12**(2), pp. 483-488.
- KENDLER, K.S., KARKOWSKI, L.M., NEALE, M.C. and PRESCOTT, C.A., 2000. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Archives of General Psychiatry*, **57**(3), pp. 261-269.
- KHANTZIAN, E.J., 1997. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard review of psychiatry*, **4**(5), pp. 231-244.
- KHANTZIAN, E.J., 1985. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *The American Journal of Psychiatry*, **142**(11), pp. 1259-1264.
- KNAPP, C.M., TOZIER, L., PAK, A., CIRAULO, D.A. and KORNETSKY, C., 2009. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces ethanol consumption in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, **92**(3), pp. 474-479.
- KOOB, G.F., 2010. The role of CRF and CRF-related peptides in the dark side of addiction. *Brain research*, **1314**, pp. 3-14.
- KOOB, G.F., 2009a. Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain research*, **1293**, pp. 61-75.
- KOOB, G.F., 2009b. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory. *Pharmacopsychiatry*, **42 Suppl 1**, pp. S32-41.
- KOSFELD, M., HEINRICHS, M., ZAK, P.J., FISCHBACHER, U. and FEHR, E., 2005. Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, **435**(7042), pp. 673-676.
- KUHN, J., BAUER, R., POHL, S., LENARTZ, D., HUFF, W., KIM, E.H., KLOSTER-KOETTER, J. and STURM, V., 2009. Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *European addiction research*, **15**(4), pp. 196-201.

- LAMB, R.J., PRESTON, K.L., SCHINDLER, C.W., MEISCH, R.A., DAVIS, F., KATZ, J.L., HENNINGFIELD, J.E. and GOLDBERG, S.R., 1991. The reinforcing and subjective effects of morphine in post-addicts: a dose-response study. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, **259**(3), pp. 1165-1173.
- LESHNER, A.I., 1997. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science (New York, N.Y.)*, **278**(5335), pp. 45-47.
- LI, M.D. and BURMEISTER, M., 2009. New insights into the genetics of addiction. *Nature reviews. Genetics*, **10**(4), pp. 225-231.
- LI, M.D., CHENG, R., MA, J.Z. and SWAN, G.E., 2003. A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction (Abingdon, England)*, **98**(1), pp. 23-31.
- LIEDTKE, W., 2014. A Classic Innate Behavior, Sodium Appetite, Is Driven by Hypothalamic Gene-Regulatory Programs Previously Linked to Addiction and Reward. In: L.A. DE LUCA Jr, J.V. MENANI and A.K. JOHNSON, eds, *Neurobiology of Body Fluid Homeostasis: Transduction and Integration*. Boca Raton (FL): by Taylor & Francis Group, LLC
- LIU, H.Y., JIN, J., TANG, J.S., SUN, W.X., JIA, H., YANG, X.P., CUI, J.M. and WANG, C.G., 2008. Chronic deep brain stimulation in the rat nucleus accumbens and its effect on morphine reinforcement. *Addiction Biology*, **13**(1), pp. 40-46.
- LUCZAK, S.E., GLATT, S.J. and WALL, T.L., 2006. Meta-analyses of ALDH2 and ADH1B with alcohol dependence in Asians. *Psychological bulletin*, **132**(4), pp. 607-621.
- LUIGJES, J., VAN DEN BRINK, W., FEENSTRA, M., VAN DEN MUNCKHOF, P., SCHUURMAN, P.R., SCHIPPERS, R., MAZAHERI, A., DE VRIES, T.J. and DENYS, D., 2012. Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Molecular psychiatry*, **17**(6), pp. 572-583.
- LÜPKE, M.V., 05.12., 2013-last update, Ende der Prohibition- Kein Alkohol war auch keine Lösung [Homepage of Spiegel Online], [Online]. Available: <http://www.spiegel.de/einestages/ende-der-prohibition-1933-aus-fuer-das-alkoholverbot-in-den-usa-a-951321.html> [31.07., 2017].

MARKL, J., ed, 2011. *Purves Biologie*. 9. Auflage edn. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

MCKAY, J.R., October 20th, 2015-last update, Continuing care for addiction: Implementation [Homepage of UpToDate], [Online].

Available:http://www.uptodate.com/contents/continuing-care-for-addiction-implementation?source=see_link [June, 2017].

MEYER, A.C. and BARDO, M.T., 2015. Amphetamine self-administration and dopamine function: assessment of gene x environment interactions in Lewis and Fischer 344 rats. *Psychopharmacology*, **232**(13), pp. 2275-2285.

MOGENSEN, G.J., JONES, D.L. and YIM, C.Y., 1980. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in neurobiology*, **14**(2-3), pp. 69-97.

MULLER, U.J., BOGERTS, B., VOGES, J., GALAZKY, I., KOHL, S., HEINZE, H.J., KUHN, J. and STEINER, J., 2014. Deep brain stimulation in psychiatry: ethical aspects. *Psychiatrische Praxis*, **41 Suppl 1**, pp. S38-43.

MULLER, U.J., STURM, V., VOGES, J., HEINZE, H.J., GALAZKY, I., BUNTJEN, L., HELDMANN, M., FRODL, T., STEINER, J. and BOGERTS, B., 2016. Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation for Alcohol Addiction - Safety and Clinical Long-term Results of a Pilot Trial. *Pharmacopsychiatry*, **49**(4), pp. 170-173.

NESSE, R.M., 2005. Evolutionary psychology and mental health. In: D. BUSS, ed, *In The Handbook of Evolutionary Psychology*. New Jersey: John Wiley & Sons, pp. 903-927.

NESSE, R.M., 1994. An evolutionary perspective on substance abuse. *Ethology and Sociobiology*, **15**(5), pp. 339-348.

NESSE, R.M. and BERRIDGE, K.C., 1997. Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science (New York, N.Y.)*, **278**(5335), pp. 63-66.

NESSE, R.M. and WILLIAMS, G.C., 1997. *Warum wir krank werden: die Antworten der Evolutionsmedizin*. erste Auflage edn. München: C.H. Beck'sche Verlagsbuchhandlung (Oskar Beck).

NESTLER, E.J., 2014. Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, **76 Pt B**, pp. 259-268.

NESTLER, E.J., 2001. Molecular neurobiology of addiction. *The American journal on addictions*, **10**(3), pp. 201-217.

NEYER, F., 2017-last update, Selbstbericht. Dorsch – Lexikon der Psychologie. [Homepage of M. A. Wirtz (Hrsg.), Dorsch – Lexikon der Psychologie], [Online]. Available: <https://portal.hogrefe.com/dorsch/selbstbericht/> [15.07., 2017].

OLDS, J., 1956. Pleasure Centers in the brain. *Scientific American*, **195**(4), pp. 105-116.

OLDS, J. and MILNER, P., 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of comparative and physiological psychology*, **47**(6), pp. 419-427.

PANKSEPP, J., 2012. A Synopsis of Affective Neuroscience- Naturalizing the Mammalian Mind. *Journal of Consciousness Studies*, **19**(3- 4), pp. 6-18.

PANKSEPP, J., 2010a. Affective neuroscience of the emotional BrainMind: evolutionary perspectives and implications for understanding depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, **12**(4), pp. 533-545.

PANKSEPP, J., 2010b. The neurobiology of social loss in animals: some keys to the puzzle of psychiatric pain in humans. In: G. MACDONALD and L. JENSEN- CAMPBELL, eds, *Social pain: Neuropsychological and health implications of loss and exclusion*. Washington, DC.: American Psychological Association, pp. 11-51.

PANKSEPP, J., 2006. Emotional endophenotypes in evolutionary psychiatry. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, **30**(5), pp. 774-784.

PANKSEPP, J., 1998. *Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press.

PANKSEPP, J., 1992. Oxytocin effects on emotional processes: separation distress, social bonding, and relationships to psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **652**, pp. 243-252.

PANKSEPP, J., 1982. Toward a general psychobiological theory of emotions. *Behavioral and Brain Sciences*, **5**(3), pp. 407-422.

PANKSEPP, J., COENEN, V.A., SOLMS, M. and SCHLÄPFER, T.E., 2013. Warum tut uns die Depression weh? Ererbter primär- bewusster Trennungsschmerz (Panic) und nachlassende Belohnung (Seeking) und ihre Bedeutung für das Entstehen von Depressionen und Abhängigkeit. In: K.H. BRISCH, ed, *Bindung und Sucht*. 1. Auflage edn. Stuttgart: Klett- Cotta, pp. 208-233.

PANKSEPP, J., FUCHS, T. and IACOBUCCI, P., 2010. The basic neuroscience of emotional experience in mammals: the case of subcortical FEAR circuitry and implications for clinical anxiety. *Applied Animal Behaviour Science*, **129** (2011), pp. 1–17

PANKSEPP, J., HERMAN, B.H., VILBERG, T., BISHOP, P. and DEESKINAZI, F.G., 1980. Endogenous opioids and social behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **4**(4), pp. 473-487.

PANKSEPP, J., JALOWIEC, J., DEESKINAZI, F.G. and BISHOP, P., 1985. Opiates and play dominance in juvenile rats. *Behavioral neuroscience*, **99**(3), pp. 441-453.

PANKSEPP, J., KNUTSON, B. and BURGDORF, J., 2002. The role of brain emotional systems in addictions: a neuro-evolutionary perspective and new 'self-report' animal model. *Addiction (Abingdon, England)*, **97**(4), pp. 459-469.

PANKSEPP, J., RODRIGUEZ, E.D. and RYABININ, A.E., 2016. Sweetened-ethanol drinking during social isolation: Enhanced intake, resistance to genetic heterogeneity and the emergence of a distinctive drinking pattern in adolescent mice. *Genes, brain, and behavior*, **16**(3), pp. 369-383 .

PANKSEPP, J.B. and HUBER, R., 2004. Ethological analyses of crayfish behavior: a new invertebrate system for measuring the rewarding properties of psychostimulants. *Behavioural brain research*, **153**(1), pp. 171-180.

PARKINSON, R., 14.06.2017, 2017-last update, Genetic Testing for Addiction: 5 Things to Know [Homepage of U.S. News & World Report L.P], [Online]. Available: <http://health.usnews.com/health-care/for-better/articles/2017-06-14/genetic-testing-for-addiction-5-things-to-know> [28.07., 2017].

- PEUKERT, P. and BILKE- HENTSCH, O., 2016. Psychoedukation. In: A. BATRA and O. BILKE- HENTSCH, eds, *Praxisbuch Sucht- Therapie der Suchterkrankungen im Jugend- und Erwachsenenalter*. 2. Auflage edn. Stuttgart: Gerorg Thieme Verlag KG, pp. 48-50.
- PFAFF, D., 1999. *Drive: Neurobiological and Molecular Mechanisms of Sexual Behavior*. Cambridge: MIT Press.
- RAZ, S. and BERGER, B.D., 2010. Social isolation increases morphine intake: behavioral and psychopharmacological aspects. *Behavioural pharmacology*, **21**(1), pp. 39-46.
- ROBINSON, T.E. and BERRIDGE, K.C., 1993. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain research. Brain research reviews*, **18**(3), pp. 247-291.
- SAAH, T., 2005. The evolutionary origins and significance of drug addiction. *Harm reduction journal*, **2**, pp. 8.
- SARNYAI, Z., BABARCZY, E., KRIVAN, M., SZABO, G., KOVACS, G.L., BARTH, T. and TELEGDY, G., 1991. Selective attenuation of cocaine-induced stereotyped behaviour by oxytocin: putative role of basal forebrain target sites. *Neuropeptides*, **19**(1), pp. 51-56.
- SARNYAI, Z., BIRO, E., GARDI, J., VECSENYES, M., JULESZ, J. and TELEGDY, G., 1995. Brain corticotropin-releasing factor mediates 'anxiety-like' behavior induced by cocaine withdrawal in rats. *Brain research*, **675**(1-2), pp. 89-97.
- SCHANDRY, R., 2016. *Biologische Psychologie*. 4. Auflage edn. Weinheim: Beltz Verlag.
- SHERVA, R., KRANZLER, H.R., YU, Y., LOGUE, M.W., POLING, J., ARIAS, A.J., ANTON, R.F., OSLIN, D., FARRER, L.A. and GELERNTER, J., 2010. Variation in nicotinic acetylcholine receptor genes is associated with multiple substance dependence phenotypes. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **35**(9), pp. 1921-1931.
- SHOHAT-OPHIR, G., KAUN, K.R., AZANCHI, R., MOHAMMED, H. and HEBERLEIN, U., 2012. Sexual deprivation increases ethanol intake in *Drosophila*. *Science (New York, N.Y.)*, **335**(6074), pp. 1351-1355.

SHORTER, E., 2009. Darwin's contribution to psychiatry. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, **195**(6), pp. 473-474.

SOLOWIJ, N., HALL, W. and LEE, N., 1992. Recreational MDMA use in Sydney: a profile of 'Ecstasy' users and their experiences with the drug. *British journal of addiction*, **87**(8), pp. 1161-1172.

STELLAR, J.R. and STELLAR, E., 1985. *The Neurobiology of Motivation and Reward*. erste Auflage edn. New York: Springer-Verlag.

STOCKRAHM, S., 29.05, 2017a-last update, Drogenbericht 2017- Darum nehmen unsere Leser Drogen [Homepage of Zeit Online], [Online]. Available: <http://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2017-05/drogen-drogenbericht-2017-konsum-global-drug-survey> [31.07., 2017].

STOCKRAHM, S., 22.06.2017, 2017b-last update, Lasst uns das Drogenproblem lösen [Homepage of zeit online], [Online]. Available: <http://www.zeit.de/feature/drogenpolitik-drogengesetz-drogenhandel-jugendschutz-praevention> [31.07., 2017].

SULLIVAN, R.J. and HAGEN, E.H., 2002. Psychotropic substance-seeking: evolutionary pathology or adaptation? *Addiction (Abingdon, England)*, **97**(4), pp. 389-400.

SULLIVAN, R.J., HAGEN, E.H. and HAMMERSTEIN, P., 2008. Revealing the paradox of drug reward in human evolution. *Proceedings.Biological sciences*, **275**(1640), pp. 1231-1241.

SZALAVITZ, M., 2015. Genetics: No more addictive personality. *Nature*, **522**(7557), pp. S48-9.

TARTER, R., VANYUKOV, M., GIANCOLA, P., DAWES, M., BLACKSON, T., MEZ-ZICH, A. and CLARK, D.B., 1999. Etiology of early age onset substance use disorder: a maturational perspective. *Development and psychopathology*, **11**(4), pp. 657-683.

TEICHER, M.H., ANDERSEN, S.L., POLCARI, A., ANDERSON, C.M. and NAVALTA, C.P., 2002. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *The Psychiatric clinics of North America*, **25**(2), pp. 397-426, vii-viii.

TEICHER, M.H., KRENZEL, E., THOMPSON, A.P. and ANDERSEN, S.L., 2003. Dopamine receptor pruning during the peripubertal period is not attenuated by NMDA receptor antagonism in rat. *Neuroscience letters*, **339**(2), pp. 169-171.

THOMPSON, M.R., CALLAGHAN, P.D., HUNT, G.E., CORNISH, J.L. and MCGREGOR, I.S., 2007. A role for oxytocin and 5-HT(1A) receptors in the prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Neuroscience*, **146**(2), pp. 509-514.

THOMS, E., 2016. Psychodynamisch orientierte Therapieformen. In: A. BATRA and O. BILKE- HENTSCH, eds, *Praxisbuch Sucht- Therapie der Suchterkrankungen im Jugend- und Erwachsenenalter*. 2. Auflage edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, pp. 69-73.

TINBERGEN, N., 1963. On aims and methods of Ethology. *Zeitschrift für Tierpsychologie*, **20**(4), pp. 410-433.

TREPEL, M., 2015. *Neuroanatomie- Struktur und Funktion*. 6. Auflage edn. München: Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH.

TRETTNER, F., 2017a. Allgemeines. In: F. TRETTNER, ed, *Suchtmedizin kompakt- Suchterkrankheiten in Klinik und Praxis*. 3. Auflage edn. Stuttgart: Schattauer GmbH, pp. 3-13.

TRETTNER, F., 2017b. Ursachen. In: F. TRETTNER, ed, *Suchtmedizin kompakt- Suchterkrankheiten in Klinik und Praxis*. 3. Auflage edn. Stuttgart: Schattauer GmbH, pp. 14-52.

TRUE, W.R., XIAN, H., SCHERRER, J.F., MADDEN, P.A., BUCHOLZ, K.K., HEATH, A.C., EISEN, S.A., LYONS, M.J., GOLDBERG, J. and TSUANG, M., 1999. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Archives of General Psychiatry*, **56**(7), pp. 655-661.

TURNER, J.A. and MAYR, S., 1990. Interpersonal types among alcohol abusers: a comparison with drug abusers. *Journal of clinical psychology*, **46**(4), pp. 500-506.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME, 2016. *World Drug Report 2016*. New York: United Nations publication, Sales No. E.16.XI.7.

VALENCIA-ALFONSO, C.E., LUIGJES, J., SMOLDERS, R., COHEN, M.X., LEVAR, N., MAZAHERI, A., VAN DEN MUNCKHOF, P., SCHUURMAN, P.R., VAN DEN

BRINK, W. and DENYS, D., 2012. Effective deep brain stimulation in heroin addiction: a case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biological psychiatry*, **71**(8), pp. e35-7.

VANDERSCHUREN, L.J. and AHMED, S.H., 2013. Animal studies of addictive behavior. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, **3**(4), pp. a011932.

VANYUKOV, M.M., TARTER, R.E., KIRILLOVA, G.P., KIRISCI, L., REYNOLDS, M.D., KREEK, M.J., CONWAY, K.P., MAHER, B.S., IACONO, W.G., BIERUT, L., NEALE, M.C., CLARK, D.B. and RIDENOUR, T.A., 2012. Common liability to addiction and "gateway hypothesis": theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug and alcohol dependence*, **123 Suppl 1**, pp. S3-17.

VASSOLER, F.M., SCHMIDT, H.D., GERARD, M.E., FAMOUS, K.R., CIRAULO, D.A., KORNETSKY, C., KNAPP, C.M. and PIERCE, R.C., 2008. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, **28**(35), pp. 8735-8739.

VOLKOW, N.D. and MORALES, M., 2015. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*, **162**(4), pp. 712-725.

WANKE, K., 1985. Normal-abhängig-süchtig. Zur Klärung des Suchtbegriffs. In: DEUTSCHE HAUPTSTELLE GEGEN DIE SUCHTGEFAHREN, ed, *Süchtiges Verhalten*. Hamm. Hoheneck: pp. 11-22.

WERNER, P., RATH, M., CONSTANTINESCU-FOMINO, J. and GREC, A., 2017. Therapie. In: F. TRETTER, ed, *Suchtmedizin kompakt- Suchtkrankheiten in Klinik und Praxis*. 3. Auflage edn. Stuttgart: Schattauer GmbH, pp. 73-83.

WESTENBROEK, C., PERRY, A.N. and BECKER, J.B., 2013. Pair housing differentially affects motivation to self-administer cocaine in male and female rats. *Behavioural brain research*, **252**, pp. 68-71.

WESTENDORF, J., 2013. Naturstoffe. In: H. MARQUART, S.G. SCHÄFER and H. BARTH, eds, *Toxikologie*. 3. Auflage edn. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, pp. 1105-1155.

- WHO, 2015. F1 Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen. In: H. DILLING, W. MOMBOUR and M.H. SCHMIDT, eds, *Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen- ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch- diagnostische Leitlinien*. 10. Auflage edn. Bern: Hogrefe, pp. 107-124.
- WIGHTMAN, R.M. and ROBINSON, D.L., 2002. Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward'. *Journal of neurochemistry*, **82**(4), pp. 721-735.
- WINK, M., 1998. Modes of Action of Alkaloids. *Alkaloids- Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*. Springer US, pp. 301-326.
- WISE, R.A., 1998. Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and alcohol dependence*, **51**(1-2), pp. 13-22.
- WISE, R.A., 1980. The dopamine synapse and the notion of 'pleasure centers' in the brain. *Trends in Neurosciences*, **3**(4), pp. 91-95.
- WISE, R.A. and BOZARTH, M.A., 1987. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological review*, **94**(4), pp. 469-492.
- WISE, R.A. and ROMPRE, P.P., 1989. Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, **40**, pp. 191-225.
- WOLFFGRAMM J., 1996. Die Bedeutung der Grundlagenforschung für die Behandlung von Alkoholabhängigen. In: K. MANN and G. BUCHKREMER, eds, *Sucht. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. Stuttgart: G. Fischer, pp. 3-18.
- ZELLNER, M.R., WATT, D.F., SOLMS, M. and PANKSEPP, J., 2011. Affective neuroscientific and neuropsychanalytic approaches to two intractable psychiatric problems: why depression feels so bad and what addicts really want. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **35**(9), pp. 2000-2008.
- ZHOU, H., XU, J. and JIANG, J., 2011. Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: a case report. *Biological psychiatry*, **69**(11), pp. e41-2.

ZORRILLA, E.P., LOGRIP, M.L. and KOOB, G.F., 2014. Corticotropin releasing factor: a key role in the neurobiology of addiction. *Frontiers in neuroendocrinology*, **35**(2), pp. 234-244.