

Diplomarbeit

Sucht als Erkrankung des Gehirns

**Einfluss neuer Diagnosesysteme und Initiativen auf
die Konzeptualisierung und Therapie von
Suchterkrankungen**

eingereicht von

Veronika Luisa Brade

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Psychiatrie und Psychotherapeutische
Medizin**

unter der Anleitung von

Univ. Prof. PD mult. Dr. Dr. Human-Friedrich Unterrainer

Berlin, 01.05.24

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.

Berlin, am 01.05.24

Veronika Luisa Brade eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei Univ. Prof. PD mult. Dr. Dr. Human-Friedrich Unterrainer für seine unerschöpfliche Geduld bedanken.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinen lieben Freund*innen Mag. Johannes von Hoyer; Mag. Jan Beckmann; Markus Meschik, PhD und Iris Gruber, MA, MSc. für die konstruktive Kritik.

Zuletzt möchte ich mich auch ausdrücklich bei Alexandra Elbakyan bedanken, die Wissenschaft weltweit zugänglicher macht.

Zusammenfassung

Auch heute gilt Sucht in der Gesellschaft noch weit verbreitet als ein Stigma, eine Art der Schwäche, der Sündhaftigkeit, welche durch reine Willenskraft überwunden werden könnte. Spätestens bei der Recherche zu Erklärungsmodellen der Sucht wird klar, dass unzählige Theorien zur Suchtentstehung existieren. In der Medizin wissen wir durch den Fortschritt der Forschung heutzutage von den genetischen, biochemischen und neuroplastisch-strukturellen Veränderungen des Gehirns, die mit Suchterkrankungen einhergehen, welche für die Herausforderungen und Hürden verantwortlich sind, mit denen wir gemeinsam mit dem suchterkrankten Individuum in der Behandlung konfrontiert sind. Viele Expert*innen beschreiben, dass in der Diagnostik und im vorherrschenden Konzept von Suchterkrankungen ein Paradigmenwechsel erfolgen muss, um auf lange Sicht die medizinische Versorgung zu verbessern. Im Rahmen einer Literaturrecherche sollen die neuen, auf aktuellem neurobiologischem Forschungsstand basierenden, diagnostischen Initiativen vorgestellt und mit in der Klinik etablierten Systemen, der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) und dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), verglichen werden. Dabei soll auf die Vor- und Nachteile für die individuelle Therapie von Suchterkrankten eingegangen werden. Es gibt neue und vielversprechende Ansätze, wie *Addictions Neuroclinical Assessment* (ANA) und *Research Domain Criteria* (RDoC), die auf lange Sicht gesehen große Vorteile für die Suchtforschung und die personalisierte Behandlung von Suchtkranken bringen können. Ein Ausblick in die Zukunft mit einem Fokus auf eine personalisierte Medizin in der Psychiatrie soll in dieser Arbeit ermöglicht werden.

Abstract

Even today, addiction is still widely regarded in society as a stigma, a kind of weakness, of sinfulness, that could be overcome by sheer force of will. When researching the explanatory models of addiction, it becomes clear that there are countless theories on the development of addiction. In medicine, however, thanks to advances in research, we now know about the genetic, biochemical, and neuroplastic-structural changes in the brain that are associated with addiction and that are responsible for the challenges and hurdles that we face together with the addicted individual in treatment. Many experts describe the need for a paradigm shift in diagnostics and in our concept of addiction to improve medical care in the long term. As part of a literature review, new initiatives based on current neurobiological research will be presented and compared with established clinical systems, the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). The advantages and disadvantages for the individual therapy of addicts will be discussed. There are new and promising approaches, such as Addictions Neuroclinical Assessment (ANA) and Research Domain Criteria (RDoC), which in the long term offer great advantages for addiction research and personalized addiction treatment. An outlook into the future with a focus on personalized medicine in psychiatry will be made possible in this thesis.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Abkürzungen	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	5
1.1 Definition der Sucht	5
1.2 Sucht, Missbrauch und Abhängigkeit.....	5
1.3 Psychotrope Substanzen und Gesellschaft	6
1.4 Geschichte der Diagnostik von Suchterkrankungen	7
1.5 Aktuelle Situation der Diagnostik von Suchterkrankungen.....	15
1.5.1 DSM-5	15
1.5.2 ICD-10.....	17
1.5.3 Neuerungen in der ICD-11	18
1.6 Erklärungsmodelle der Sucht.....	20
1.6.1 Die Sucht als exzessiver Appetit	20
1.6.2 Die Sucht als erlerntes Verhalten.....	20
1.6.3 Die Sucht als Bindungs- und Beziehungsstörung	21
1.6.4 Die Sucht als Selbstmedikation	24
1.7 Aufzeigen der Kenntnislücke und Spezifizierung der Forschungsfrage	24
1.8 Zielsetzungen und Einschränkungen	25
2. Material und Methoden	26
3. Ergebnisse.....	27
3.1 Psychotrope Substanzen und ihre Wirkung	28
3.1.1 Alkohol	28
3.1.2 Nikotin	29
3.1.3 Opioide.....	29
3.1.4 Flüchtige Lösungsmittel.....	30
3.1.5 Sedative Hypnotika und Benzodiazepine	30

3.1.6 Cannabinoide	30
3.1.7 Stimulantien	31
3.1.8 Kokain	31
3.1.9 Halluzinogene	32
3.1.10 Dissoziative Substanzen	32
3.1.11 MDMA und verwandte Substanzen	32
3.1.12 NPS	33
3.2 Neurobiologische Erkenntnisse	33
3.3 Addictions Neuroclinical Assessment	41
3.3.1 Studien zum ANA	46
3.3.2 Aktuell noch laufende klinische Studien zum ANA	47
3.4 Research Domain Criteria	49
4. Diskussion	52
4.1 Kritik der etablierten Systeme	52
4.2 Die Scheu vor Veränderung	55
4.3 Muss es einen Paradigmenwechsel geben?	56
4.4 Personalisierte Psychiatrie – wohin soll das alles führen?	57
4.5 Fazit	60
4.6 Limitationen	61
5. Literaturverzeichnis	63

Abkürzungen

1-P-LSD	1-Propanoyl-Lysergsäurediethylamid
3-MMC	3-Methylmethcathinon
4-MA	4-Methylamphetamin
4-MMC	4-Methylmethcathinon
AA	Anonyme Alkoholiker
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ANA	Addictions Neuroclinical Assessment
APA	American Psychiatric Association
CBD	Cannabidiol
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
DMT	Dimethyltryptamin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-I	Erste Edition des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-II	Zweite Edition des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-III	Dritte Edition des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-IV	Vierte Edition des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-5	Fünfte Edition des Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GHB	Gamma-Hydroxybuttersäure
GBL	Gamma-Butyrolacton
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

ICD-6	Sechste Revision der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-7	Siebte Revision der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-8	Achte Revision der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-9	Neunte Revision der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-10	Zehnte Revision der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-11	Elfte Revision der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILCD	International List of Causes of Death
LSD	Lysergsäurediethylamid
MAO	Monoaminoxidase
MDMA	Methylendioxy-N-methylamphetamin
NHGRI	National Human Genome Research Initiative
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NIAAA	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
NIMH	National Institute of Mental Health
NPS	Neue Psychoaktive Substanzen
PCP	Phencyclidin
RDoC	Research Domain Criteria
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetresonanzstimulation
SNPs	Single Nukleotid-Polymorphismen
THC	Tetrahydrocannabinol
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: ANA-Hauptdomänen und ergänzende Bereiche, Adaptiert nach (57)</i>	
_____	44
<i>Abbildung 2 : Matrix der Negativen Valenzsysteme, Angefertigt und frei übersetzt aus dem Englischen nach (135)</i>	
_____	49
<i>Abbildung 3: Wichtige beschlossene Konstrukte und Subkonstrukte in der RDoC für Abhängigkeitserkrankungen, Nach (140)</i>	
_____	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Vorgeschlagene Testungen für ANA, Adaptiert nach (57) _____ 43

Tabelle 2 : Laufende und abgeschlossene Studien zu ANA _____ 48

1. Einleitung

1.1 Definition der Sucht

Nach dem etymologischen Wörterbuch der deutschen Sprache wird das Wort „Sucht“ vom mittelhochdeutschen Wort „*Siech*“ bedeutend Seuche, oder Krankheit, aus dem achten bis neunten Jahrhundert abgeleitet. Dies bezog sich ursprünglich auf langwierige Erkrankungen und scheint auch verwandt mit dem Wort „saugen“, da davon ausgegangen wurde, dass solch schwere Erkrankungen wie die Schwindsucht, Gelbsucht oder Miselsucht von Kräfte saugenden Dämonen ausgehen würden (1). Heutzutage wird der Begriff „Sucht“ in der allgemeinen Sprachverwendung üblicherweise als Synonym für ein starkes Verlangen oder zur Beschreibung von Abhängigkeiten von Substanzen oder Verhaltensweisen verwendet (2).

1.2 Sucht, Missbrauch und Abhängigkeit

Da im weiteren Verlauf der Arbeit auf diagnostische Entitäten Bezug genommen werden soll, ist es wichtig vorab die Nomenklatur zu klären, welche bei den Abhängigkeitserkrankungen für Verwirrungen sorgen kann. Der Begriff „Sucht“ ist im medizinischen Sprachgebrauch durch den Begriff der Abhängigkeit ersetzt worden (3), wird jedoch umgangssprachlich auch in der Klinik weiterhin verwendet, wenn unter Kolleg*innen von „den Suchtpatient*innen“ oder „der Suchtstation“ gesprochen wird. Unterschieden werden bei den Abhängigkeitserkrankungen die substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen von den behavioralen oder substanzungebundenen Abhängigkeitserkrankungen. In der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) spricht man an sich, zumindest bei den substanzgebundenen Suchterkrankungen, als Überbegriff von Störungen durch den Substanzkonsum psychotroper Substanzen. Darunter fallen der Substanzmissbrauch und das Abhängigkeitssyndrom. Der Substanzmissbrauch stellt dabei eine Art Vorstufe der Substanzabhängigkeit dar, bei der nicht sämtliche Kriterien der Abhängigkeit erfüllt sind, jedoch bereits aufgetretene schädliche Folgen des Konsums, wie zum Beispiel eine Leberschädigung durch wiederholten Alkoholkonsum, in Kauf genommen werden (4). Als Überbegriff im *Diagnostic and Statistical Manual of*

Mental Disorders (DSM) gilt die Substanzgebrauchsstörung, die anhand der Symptome von mild bis schwer eingestuft werden kann (5).

1.3 Psychotrope Substanzen und Gesellschaft

Doch nicht jeglicher Konsum psychotrop wirksamer Substanzen ist gleich zu pathologisieren. Sich zu berauschen kann auch bedeuten sich Neugierde, Fantasien und Affektzuständen hinzugeben und sich los zu lösen vom Alltag (6). Von Anbeginn der Menschheit machte sie sich im Rahmen spiritueller Rituale oder auch zum Genuss psychotrope Substanzen zu Nutze- Hinweise auf Rausch, Exzess, aber auch Missbrauch und Abhängigkeit reichen bis zu den Anfängen der aufgezeichneten Menschheitsgeschichte zurück (7). So alt wie der Genuss von psychotropen Substanzen ist wohl auch der Missbrauch derselbigen. In der Antike waren Koffein, Nikotin und Alkohol gesellschaftlich anerkannte und viel konsumierte Substanzen. Aber auch halluzinogene Pilze und Opium wurden damals regelmäßig zu religiösen und zu medizinischen Zwecken konsumiert (7). Bereits in der Bibel, im Koran, und in östlichen, religiösen Texten werden die negativen Auswirkungen des übermäßigen Wein- oder Bierkonsums beschrieben und Trunkenheit verurteilt (7). Auch in der heutigen westlichen Kultur sind einige dieser sogenannten Genussmittel von tagtäglicher Bedeutung. Legale psychotrope Substanzen, die im Alltag eine besonders große Rolle spielen sind Koffein, Nikotin und Alkohol. So trinkt der oder die durchschnittliche Österreicher*in täglich drei Tassen Kaffee (8). In einer Befragung aus dem Jahr 2019 des Bundesministeriums Österreichs konnte erhoben werden, dass rund 1,5 Millionen Menschen in Österreich täglich zur Zigarette greifen (9). 8,9% der Männer und 2,5% der Frauen trinken in Österreich täglich Alkohol (9). Laut dem „Epidemiologiebericht Sucht“ des Bundesministeriums Österreich aus dem Jahr 2023 hatten fast 80% der Befragten im letzten Monat Alkohol konsumiert und rund 1,3 Millionen Menschen Alkohol im letzten Jahr in einem die Gesundheit gefährdenden Ausmaß konsumiert (10). Die konsumierten illegalen Drogen, die in Österreich 2023 am häufigsten zu gesundheitsbezogenen Problemen führten waren Opioide, Kokain, Cannabis und Stimulanzien (10). Diese Konsumtrends spiegeln auch die Daten des *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) wider, laut denen die häufigsten konsumierten illegalen Substanzen in Europa im Jahr 2023 in absteigender Reihenfolge Cannabis (22.6

Millionen Konsument*innen), Kokain (3,7 Millionen Konsument*innen), Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA) (2,3 Millionen Konsument*innen) und Amphetamine (2 Millionen Konsument*innen) waren (11). Opiode führten jedoch am häufigsten von allen Substanzen zu einer notwendigen medizinischen Behandlung (11). Rund 27.000 Personen (78% davon männlichen Geschlechts) befanden sich 2022 in Österreich in drogenbezogener Behandlung (10). In Österreich waren 2021 Opiode für 86% der drogenassoziierten Tode verantwortlich (11). Rund 85% der an tödlichen Überdosierungen mit illegalen Substanzen Verstorbenen waren 2021 in Österreich männlichen Geschlechts (12). Laut dem Global Drug Survey, einer weltweiten Umfrage, die sich an Nutzer*innen illegaler Substanzen wendet, wurden 2021 bis zu 30% der illegalen Drogen aus Internetquellen (öffentlich zugänglichen Webseiten, Darknet, Apps, Televend) bezogen (13).

1.4 Geschichte der Diagnostik von Suchterkrankungen

Die Erläuterung der Geschichte der Diagnostik von Suchterkrankungen im Zusammenspiel mit gesellschaftlichen Veränderungen ist von wesentlicher Bedeutung, um einen Begriff dafür zu entwickeln, wie sich die Perspektive auf Suchterkrankungen im Verlauf der letzten zwei Jahrhunderte entwickelt hat. Veränderungen in unseren Annahmen über diese Erkrankungen sind auf den stetigen Wissensgewinn über Suchterkrankungen und auf die Bemühungen psychiatrische Krankheiten zu kategorisieren zurückzuführen und zeigen, dass unser Verständnis von Suchterkrankungen wandelbar ist.

Eines der ersten Werke, welches sich ausschließlich der Beschreibung des Alkoholmissbrauches, der Alkoholabhängigkeit, wie auch deren Behandlung widmete, war 1804 das Werk „*Essay on Drunkenness*“ des britischen Arztes Thomas Trotter (14). Er beschreibt darin die vermeintliche Herkunft der Erkrankung in der frühen Kindheit und bezeichnet den Alkohol auch als „*milk of old age*“ (14). Des Weiteren beschäftigt er sich mit den Folgeerkrankungen, wie Krämpfen, Gastritis, Hepatitis, Gicht und Dyspepsie (14). Erst um die Zeit Trotters kam der Gedanke auf, Sucht als eine Erkrankung zu verstehen (15). So diagnostizierte der Arzt Wilhelm Hufeland zur gleichen Zeit in Deutschland die Begierde nach dem Rausch mit Alkohol als krankhafte Folge der Vergiftung von Gehirn und Nerven durch den selbigen (6). Die Sucht war zuvor noch als eine

Sünde und damit als Spezialgebiet der Kirche verstanden worden. Befeuert wurde dieser Gedanke der Sucht als Erkrankung schließlich auch von der Industriellen Revolution, die den gesellschaftlichen Bedarf an verlässlicher und belastbarer Arbeitskraft erhöhte, was zu einer höheren sozialen Kontrolle der Alkoholabhängigkeit führte (7).

Demografische Zählungen der Vereinigten Staaten von Amerika erhoben 1840 zum ersten Mal die Häufigkeit von „*insanity*“ in der Bevölkerung. Eine der sieben erhobenen Unterkategorien der „*insanity*“ war dabei die „*dipsomania*“, frei übersetzt „Trunksucht“. Einheitliche diagnostische Systeme existierten nicht, was dazu führte, dass psychiatrische Kliniken und medizinische Zentren eigene Diagnosesysteme verwendeten, was die Kommunikation von Befunden und Krankheitsbildern unter Kolleg*innen und damit auch die Datenerhebungen stark erschwerte (7).

Der deutsche Psychiater Emil Kraepelin gilt als Begründer der modernen Klassifikation und Systematik der Psychiatrie am Ende des 19. Jahrhunderts. Kraepelins Ansichten zur Ätiologie psychischer Erkrankungen, die in seinen Lehrbüchern für Studierende und Ärzt*innen vertreten wurden, betonten die Rolle biologischer, pathomechanistischer und genetischer Faktoren bei der Entstehung der Erkrankungen und unterstrichen die Relevanz der Beobachtung und Beschreibung von Symptomen über einen klinischen Verlauf hinweg, und darauf basierend der Diagnose (16). Daher werden moderne Diagnosesysteme, wie das DSM und die ICD als neo-kraepelinisch bezeichnet. Auch sie erfordern eine longitudinale Beobachtung des Verhaltens und der Symptome und basieren damit auf den Lehren Kraepelins. In Bezug auf Alkoholabhängigkeit vertrat auch Kraepelin die Ansicht, dass es sich vielmehr um eine medizinische Störung als um eine Charakterschwäche oder Sünde handle. Seine bekannte Abneigung gegen die Erkrankung beruhte vermutlich auf der Tatsache, dass sein Vater zeitlebens unter dieser gelitten hatte (7).

Zur gleichen Zeit versuchte Carl Wernicke, ein deutscher Neurologe und Psychiater, eine psychiatrische Klassifikation auf Basis von neurobiologischen Gegebenheiten zu entwickeln. Laut Wernicke beruhten sämtliche psychische Erkrankungen auf Unterbrechungen in neuronalen Systemen, die entweder zur Hypo- Hyper- oder Parafunktion der intrapsychischen, psychomotorischen oder psychosensorischen Systeme führen (17). Damit scheint er, bereits vor über

hundert Jahren, als Pionier einer neurobiologischen Sichtweise, auf die auch heute noch Bezug genommen wird (16). Er brachte die Alkoholabhängigkeit in Zusammenhang mit paranoiden Zuständen und Halluzinationen, und beschrieb die toxische Wirkung von Alkohol auf die Nervenendigungen (17). Bekannt ist er auch als Namensgeber der meist durch Alkohol ausgelösten Wernicke – Enzephalopathie (17).

Anfang des 20. Jahrhunderts verbreitete sich in Europa die auf den Lehren Freuds basierende Psychoanalyse und die damit verbundene Idee des psychischen Apparates. Auch wenn diese nicht den Anspruch auf ein medizinisches Klassifikationssystem erhebt, sondern darauf, eine Theorie und Struktur der Psyche des Menschen zu entwickeln, so hatte sie weltweit einen großen Einfluss auf das Verständnis und die Konzeption von psychischen Erkrankungen und damit auch auf die Klassifikation von Pathologien und medizinischen Diagnosesystemen (18).

Ein weiteres einflussnehmendes Element für die Entwicklung des Begriffs von Suchterkrankungen war die Gründung der Anonymen Alkoholiker (AA) 1935. Erwachsene aus der sogenannten Oxford-Gruppe, einer spirituellen Selbsthilfegruppe, feierten der Arzt Bob S. und der Wertpapierhändler Bill W. schnell Erfolge in ihrer Arbeit mit Alkoholkranken in Nordamerika. Beide waren selbst alkoholabhängig, hatten aber zuvor ihre Alkoholabhängigkeit nicht als Krankheit, sondern als eine Sünde verstanden. Den Kern der AA-Selbsthilfegruppen bilden damals wie heute ein spirituelles 12-Schritte-Programm, und ein System, in dem ehemalige Erkrankte Gruppen und Unterstützung für Hilfesuchende anbieten. Sie vereinten damals das Verständnis von Sucht als Erkrankung, welcher man laut dem Programm ausgeliefert war, mit dem damals immer noch weit verbreiteten Verständnis von Sucht als Sünde. Man solle zu Gott beten, um Heilung zu erlangen. Heute sind die Treffen der AA weltweit in 180 Ländern vertreten und zählen um die zwei Millionen Mitglieder (19).

Bedeutende Beiträge zur Klassifizierung von Suchterkrankungen in einem modernen Kontext leistete auch Elvin Morton Jellinek. Im Jahr 1960 publizierte er sein seither vielfach zitiertes und immer noch gelehrtes Werk „*The Disease Concept of Alcoholism*“ (20). Er beobachtete dazu Mitglieder der Selbsthilfegruppe der AA. Darin wird die Heterogenität der suchterkrankten Individuen hervorgehoben, welche in Subtypen unterteilt werden sollten. Nicht alle der

Subtypen erfüllten laut Jellinek die Kriterien einer Erkrankung in diesem Sinne (20). Er beschreibt die Krankheit des Alkoholismus als eine neurobiologische Vulnerabilität, deren Ausbruch und Ausmaß von kulturellen und sozioökonomischen Faktoren abhängig ist. Damit bediente er vor bereits mehr als 60 Jahren ein äußerst modernes Verständnis von substanzgebundenen Suchterkrankungen (21).

Durch den zweiten Weltkrieg wurden die Bemühungen um die Entwicklung eines einheitlichen psychiatrischen Klassifikationssystems vorangetrieben. In den Vereinigten Staaten von Amerika mussten die Ursachen für die Mortalität und Morbidität bei Soldat*innen während des Krieges systematisch erhoben werden. Dabei ergab sich das Problem, dass einige der Soldat*innen psychiatrische Symptome zeigten, die nicht klassifiziert und damit nicht statistisch erfasst werden konnten (7). Am Ende des zweiten Weltkrieges begann die Entwicklung der 1952 erschienenen ersten Edition des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-I) durch die *American Psychiatric Association* (APA) in Zusammenarbeit mit der Vereinigung von Veteranen und dem Verteidigungsministerium (7). Die ICD, 1946 von der damals neu gegründeten *World Health Organisation* (WHO) übernommen, ging ursprünglich aus dem Todesursachenverzeichnis *International List of Causes of Death* (ILCD), welches auf Initiative des *International Statistical Institute* schon Jahrzehnte vorher weltweit fungierte, hervor (22). Diese Liste der Todesursachen beinhaltete auch psychiatrische Erkrankungen als Todesursachen. In der ersten von der WHO veröffentlichten Ausgabe, der so bezeichneten sechsten Revision der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-6) in 1948 wurden auch internationale Daten für die epidemiologische Erhebung von Morbidität verarbeitet (16). Die ursprünglichen Wurzeln der Klassifizierungssysteme waren hiermit von pragmatischer, statistischer Natur. Die akute, als auch die chronische Alkohol- und Drogenintoxikation wurden im DSM-I als Gehirnsyndrome klassifiziert. In die Kategorie der Persönlichkeitsstörungen fielen die soziopathischen Persönlichkeitsstörungen, welche dissoziales und antisoziales Verhalten, sexuelle Abweichungen und Substanzabhängigkeit beinhalteten (23). Auch in der zweiten Edition des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-II) wurden Alkohol- und Drogenabhängigkeit in einem Kapitel zusammen mit den

Persönlichkeitsstörungen und sexuellen Abweichungen aufgeführt (24). Während im DSM-I nur die Substanzen Alkohol und Drogen vorkommen, werden die Drogen im DSM-II bereits in mehrere Substanzen und Substanzklassen unterteilt, darunter Opium, Barbiturate, Sedativa, Kokain, andere Psychostimulantien, Cannabis, und Halluzinogene. Ausgeschlossen für die Diagnose einer Abhängigkeit sind im DSM-II die Substanzen Koffein und Tabak und sämtliche medizinisch verordnete Substanzen, da diese angeblich keine Abhängigkeit erzeugen könnten (24). Mit der Einführung der dritten Edition des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III) wurden die fünf Achsen des heute nicht mehr gültigen multiaxialen Systems entwickelt. Dieses System zielte darauf ab, zusätzliche Informationen über den Patienten bereitzustellen, um die Validität zu erhöhen (7). Auch war es das erste DSM, welches vor der offiziellen Einführung Feld-Experimente durchführte, um Problemfelder in der Diagnostik zu identifizieren, und um die klinische Anwendbarkeit und damit die Akzeptanz in der Klinik zu erhöhen (25). Substanzgebrauch, Substanzmissbrauch und Substanzabhängigkeit wurden im DSM-III strikt voneinander getrennt und in einem eigenständigen Abschnitt behandelt, und nicht mehr wie zuvor in einen direkten und stigmatisierenden Zusammenhang mit antisozialem und dissozialem Verhalten, Persönlichkeitsstörungen oder sexuellen Abweichungen gebracht (7,25). Um Stigmatisierung zusätzlich zu verhindern, wird in der Einleitung betont, dass medizinische Klassifikationen keine Individuen, sondern Störungen kategorisieren- es sollte nicht von Alkoholiker*innen, sondern von Individuen mit Alkoholabhängigkeit gesprochen werden (25). Die Rückkehr zum Versuch einer wissenschaftlichen Form der Diagnosestellung mit diagnostischen Kriterien, wie einst bei Kraepelin, forderte als notwendige Symptome für die Diagnose zum ersten Mal die körperlichen pathophysiologischen Phänomene, wie Entzugssymptome und Toleranzentwicklung. Dies erhöhte auch die Reliabilität der Diagnosen (26). Während im DSM-I, DSM-II und der neunten Revision der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-9) von 1975 keine expliziten diagnostischen Kriterien angegeben waren, sind im DSM-III Kliniker*innen nicht mehr darauf angewiesen diagnostische Kriterien selbst zu definieren (25). Substanzen, die nach damaligem Kenntnisstand keine Toleranzentwicklung oder Entzug hervorrufen konnten, wie zum Beispiel Kokain, konnten somit weiterhin keine Abhängigkeit auslösen, sondern höchstens einen

Missbrauch der Substanz (25). In der Revision des DSM-III 1987 wurde die Kategorie der Substanzabhängigkeit erweitert, sodass für die Diagnose nicht mehr ausschließlich diese Symptome, sondern auch Verhalten, wie zum Beispiel Kontrollverlust über den Konsum, für die Abhängigkeit eine Rolle spielte (7). In der vierten Edition des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) wurden 1994 die Substanzklassen erweitert. Es wurden die Substanzen Alkohol, Amphetamine, Koffein, Cannabis, Kokain, Halluzinogene, Inhalantien, Nikotin, Opiate, Phencyclidin, Sedativa, Hypnotika, und Anxiolytika aufgelistet (27). Auch die Polytoxikomanie als solche wurde zum ersten Mal als mögliche Diagnose im DSM aufgeführt. Eine Abhängigkeit konnte für alle dieser Substanzen außer für Koffein bestehen. Es wird beschrieben, dass nicht alle Substanzen die gleichen Symptome, oder Entzugssymptome, hervorrufen. Trotzdem werden alle Substanzen unter den gleichen diagnostischen Kriterien vereint. Craving wird als Symptom erwähnt, gilt jedoch nicht als diagnostisches Kriterium. Ähnlich der heute gültigen fünften Edition des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) mussten für die Diagnose der Abhängigkeit mindestens drei der folgenden sieben diagnostische Kriterien innerhalb von 12 Monaten zutreffen: Toleranzentwicklung; Entzugssymptome; Substanzkonsum in großen Mengen, obwohl zuerst anders intendiert; gescheiterte Bemühungen Substanzkonsum zu limitieren oder Substanzkonsum einzustellen; ein hoher Zeitaufwand um die Substanz zu besorgen, zu konsumieren, oder sich vom Konsum zu erholen; Aufgabe von sozialen Beziehungen oder Interessen, um Substanz weiter zu konsumieren; Substanzkonsum trotz bewusster psychologischer oder physiologischer Probleme, die entstehen oder bereits entstanden sind. Substanzmissbrauch wurde definiert als mindestens eines der folgenden fünf Kriterien innerhalb eines Zeitraumes von 12 Monaten: wiederholter Substanzkonsum, worunter Verpflichtungen im Beruf oder zuhause leiden; wiederholter Substanzkonsum in gefährlichen Situationen (zum Beispiel Autofahren unter Substanzeinfluss); Probleme mit der Justiz aufgrund des Konsums; wiederholter Substanzkonsum trotz sozialer Probleme die daraus resultieren (27).

Wie schon erwähnt, war die ICD hingegen aus einer Liste zur internationalen statistischen Erfassung von Todesursachen hervorgegangen und um Kategorien für nicht tödliche Krankheiten und Verletzungen erweitert worden. Nach

Übernahme der WHO wurde in der deutschsprachigen Version der ICD-6 die Diagnose „Alkoholismus“ unter dem Kapitel „Anomalien des Charakters, des Benehmens und der Intelligenz“ aufgeführt (28). Als Weiterentwicklung der Internationalen Liste für Todesursachen war die ICD-6 eine schlichte Auflistung zur Codierung ohne jegliche Erwähnung von Symptomen oder Kriterien für die Diagnosestellung. Des Weiteren wurden dort auch andere Süchte oder chronische Vergiftungen durch verschiedenste Arzneimittel und Substanzen aufgelistet, unter anderem Barbitursäure, Benzodrin, Bromide, Chloral, Cannabis indica, Kokain, Kodein, Morphin, Opium, Paraldehyd, und viele weitere Substanzen (28). Auch in der siebten Revision der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-7) ergaben sich im Rahmen der siebten Revisionskonferenz in 1955 keine wesentlichen Veränderungen für diese stigmatisierende Auflistung in einem Kapitel mit Diagnosen wie „Pädophilie“, „Sadismus“ und „Schwachsinn“ (29). Sowohl das DSM-II als auch die achte Revision der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-8) traten 1968 in Kraft. Es wurde die Entscheidung getroffen, die Diagnosesysteme fortan in Einklang zu entwickeln. Das DSM sollte daher auf dem Abschnitt für psychische Störungen der ICD-8 zu basieren, für welchen wiederum Vertreter der APA Beratung geleistet hatten (25). Es ergaben sich dadurch im Aufbau der Kategorisierung massive Veränderungen, unter anderem für die damals so bezeichneten „Seelischen Störungen“ (22). Die damalige von der Psychoanalyse beeinflusste Auffassung von psychiatrischen Erkrankungen, die sowohl im DSM als auch in der ICD Einzug fand, teilte diese auf in Neurosen und Psychosen. So wurden in der ICD-8 „Alkoholismus“ und „Suchtstoffabhängigkeit“ unter den nicht-psychotischen seelischen Störungen aufgeführt (30). Scheinbar beeinflusst durch Jellineks Typisierungsversuche wurde hier bei der Diagnose „Alkoholismus“ unterschieden zwischen „Episodischem Trinken“, „Gewohnheitsmäßigem Trinken im Übermaß“ und „Alkoholsucht“ (30). Bei der so bezeichneten „Suchtstoffabhängigkeit“ wurden die Substanzen zum ersten Mal streng voneinander getrennt in Substanzklassen aufgeführt. Dabei unterschieden wurden Opium, Opium-Alkaloide und ihre Derivate; synthetische Analgetika mit morphinähnlicher Wirkung; Barbituratsäurepräparate; Sonstige Schlafmittel und Sedativa oder Tranquilizer; Kokain; Cannabis sativa; Sonstige psychische Stimulationsmittel; Halluzinogene Substanzen; Sonstige Suchtstoffe (Drogen) und

nicht näher bezeichnete Suchstoffe (Drogen), welche auch die Arzneimittel beinhaltenen (30).

Zu den Neuerungen für die 1976 erschienene neunte Revision der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-9) wurden, für die unter Kapitel V. aufgeführten psychiatrischen Diagnosen, acht internationale Seminare mit Psychiatern aus 40 Ländern abgehalten, um bestehende diagnostische Probleme zu lösen. 1971 fand in Tokio ein Seminar anlässlich der Persönlichkeitsstörungen und Medikamenten- und Drogenabhängigkeit statt (31). In der deutschen Ausgabe des ICD-9 wird beschrieben, dass psychiatrische Diagnosen aufgrund ihrer Natur notwendigerweise eher aus der Beschreibung von Symptombildern und Syndromen als aus klaren und sich gegenseitig ausschließenden Definitionen bestehen würden, da es noch keine ausreichenden Belege für die Entstehung dieser Erkrankungen, anders als bei organischen Erkrankungen, gäbe. Das gesamte Kapitel wurde hier als Kompromiss beschrieben (31). Deshalb wurde speziell und allein Kapitel V. ein Glossar beigelegt, das in Absprache in den acht internationalen Seminaren entstanden ist. Hier wurden auch Alkoholabhängigkeit und Medikamenten-/Drogenabhängigkeit näher beschrieben (31). Dabei wurde die Abhängigkeit von Substanzen vorrangig als „psychischer“, aber „manchmal auch körperlicher Zustand“ beschrieben, der durch den Zwang eine Substanz zu konsumieren definiert war (31). Damit wird spätestens klar, dass die Suchterkrankungen damals nicht als eine Erkrankung des Gehirns, sondern der Seele galten. Zum ersten Mal wird im ICD-9 die Diagnose der Polytoxikomanie unter der Medikamenten- und Drogenabhängigkeit aufgeführt, unterschieden wurde dabei zwischen der „Polytoxikomanie einschließlich des Morphintyps“ und der „Polytoxikomanie ohne Morphintyp“ (31). Substanzmissbrauch wurde für alle Fälle definiert, die aus Gründen des Konsums in ärztlicher Behandlung waren, jedoch „nicht anderweitig klassifizierbar sind“. Darunter fallen selbst der „Alkoholkater“, und die „nicht näher bezeichnete Trunkenheit“ (31), von welchen in den Raum gestellt sei, ob diese nicht auch jede*r Leser*in bereits durchlebt habe, ohne dabei an einer psychiatrischen Störung zu leiden. Offensichtlich wird hier, dass strenge diagnostische Kriterien, wie sie benötigt werden, um Krankheit von Gesundheit zu trennen, und um Krankheitsbilder voneinander zu trennen bis vor 30 Jahren nicht zur Anwendung kamen. Die Probleme der damaligen wie heutigen

Zeit werden klar. Im DSM-I und seiner Weiterentwicklung dem DSM-II war die diagnostische Reliabilität, vor allem die Interbeurteiler-Reliabilität, ein großes Problem. 1980 im DSM-III konnte dieses Problem durch die Verwendung von Diagnosekriterien mit einer hohen Interbeurteiler-Reliabilität gelöst werden (18). Selbst im ICD-9 steht noch geschrieben, dass die Beschreibungen des Glossars wahrscheinlich den „diagnostischen Vorlieben vieler Psychiater“ nicht entsprechen werden, und dass es diesen daher freistehe „ihren eigenen Überzeugungen“ angepasste Begriffe für den diagnostischen Gebrauch zu modifizieren (31). Eine gemeinsame diagnostische Sprache und damit einhergehend eine einheitliche und wissenschaftliche Auffassung von Suchterkrankungen sind, auch wenn sie heute als gegeben wirken, insofern eine relativ zeitnahe Entwicklung.

1.5 Aktuelle Situation der Diagnostik von Suchterkrankungen

Im klinischen Alltag sind in der Diagnostik der Abhängigkeitserkrankungen die zehnte Revision der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) und das DSM-5 in Verwendung. Im November 2016 wurde zusätzlich als Erneuerung der ICD, rund 25 Jahre nach der letzten Ausgabe, die elfte Revision der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-11) vorgestellt. Die ICD der WHO beinhaltet sämtliche Diagnosen psychischer und physischer Natur und wird obligat in allen Ländern verwendet, die Mitglieder der WHO sind (32). Das DSM-5 der APA, welches sich auf Klassifikationen psychischer Störungen begrenzt, wird vor allem in den Vereinigten Staaten von Amerika verwendet.

1.5.1 DSM-5

Große Hoffnungen für einen Paradigmenwechsel zu einem biologischen Verständnis von psychiatrischen Erkrankungen wurden auf das DSM-5 gesetzt. Jedoch konnten diese nicht erfüllt werden, und so waren die Veränderungen von DSM-IV zu DSM-5 relativ konservativ (16). Im DSM-5, welches 2013 veröffentlicht wurde, ist die Masterdiagnose für die Diagnostik der substanzgebundenen Suchterkrankungen die Substanzgebrauchsstörung, unter die sowohl Substanzmissbrauch als auch Substanzabhängigkeit fallen. Es werden zehn verschiedene Klassen von psychotropen Substanzen miteinbezogen: Alkohol; Koffein; Cannabis; Halluzinogene; Inhalate; Opioide;

Sedativa und Anxiolytika; Stimulantien; Tabak; Andere oder unbekannte Substanzen. 11 diagnostische Kriterien werden für die Diagnose einer Substanzgebrauchsstörung gelistet. Dabei kann je nach Schweregrad abgestuft werden.

- Mild: Zwei bis drei von 11 Kriterien werden erfüllt
- Moderat: Vier bis Fünf von 11 Kriterien werden erfüllt
- Schwer: Sechs oder mehr von 11 Kriterien werden erfüllt

Die 11 diagnostischen Kriterien, die innerhalb einer Periode von 12 Monaten auftreten müssen, sind dabei die Folgenden:

- 1) Es besteht Craving oder der starke Drang eine Substanz zu konsumieren.
- 2) Es besteht der konstante Wunsch und/ oder erfolglose Versuche den Konsum der Substanz zu verringern, oder zu kontrollieren.
- 3) Die Substanz wird oft in größeren Mengen oder über eine längere Zeitperiode konsumiert als ursprünglich intendiert.
- 4) Der wiederholte Substanzgebrauch resultiert darin, dass wichtige Rollenverpflichtungen am Arbeitsplatz, in der Schule oder zu Hause nicht erfüllt werden.
- 5) Viel Zeit wird für Aktivitäten aufgewendet, die notwendig sind, um die Substanz zu beschaffen, die Substanz zu konsumieren oder sich von den Auswirkungen der Substanz zu erholen.
- 6) Anhaltender Substanzkonsum trotz anhaltender oder wiederkehrender sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme, die durch die Wirkungen der Substanz verursacht oder verschlimmert werden.
- 7) Die Toleranz wird definiert durch:
 - a) die Notwendigkeit deutlich erhöhter Mengen der Substanz, um eine Intoxikation oder gewünschte Wirkung zu erzielen;
 - b) eine deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetztem Konsum der gleichen Menge der Substanz.
- 8) Der Entzug manifestiert sich durch: a) das charakteristische Entzugssyndrom für die Substanz oder b) Die Substanz (oder eine eng verwandte Substanz) wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden.

- 9) Der Konsum der Substanz wird trotz des Wissens um ein anhaltendes oder wiederkehrendes physisches oder psychisches Problem, das durch diese Substanz verursacht oder verschlimmert wird, fortgesetzt.
- 10) Wiederholter Konsum in Situationen mit körperlicher Gefährdung.
- 11) Wichtige soziale, beschäftigende- oder Erholungsaktivitäten werden aufgegeben oder durch den Substanzkonsum vermindert. (5)

1.5.2 ICD-10

Die ICD der WHO ist in ihrer zehnten Version seit 30 Jahren verfügbar.

Schädlicher Substanzgebrauch (F10.1 - F19.1) wird in der ICD-10 als Vorstufe der Substanzabhängigkeit (F10.2 - F19.2) betrachtet. Diese Diagnose kommt zum Einsatz, wenn eine Schädigung durch den Substanzkonsum gegeben ist, jedoch noch keine Abhängigkeit von besagter Substanz besteht. Die Substanzklassen im ICD-10 beinhalten: Alkohol; Cannabinoide; flüchtige Lösungsmittel; Opioide; sedative Hypnotika; Tabak; Andere Stimulantien (inklusive Koffein); Kokain; Halluzinogene; multipler Substanzgebrauch und andere psychoaktive Substanzen.

Drei oder mehr der folgenden sechs Kriterien müssen für die Diagnose Substanzabhängigkeit für mindestens einen Monat oder wiederholt in 12 Monaten gemeinsam auftreten:

- 1) Starkes Verlangen oder Zwang die Substanz zu konsumieren.
- 2) Kontrollverlust des Konsums der Substanz in Bezug auf den Beginn, die Dauer oder die Menge.
- 3) Ein physiologischer Entzugszustand, wenn der Substanzkonsum beendet oder reduziert wird; oder Verwendung derselben (oder einer eng verwandten) Substanz mit der Absicht, Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden.
- 4) Toleranz, so dass höhere Dosen der psychoaktiven Substanz erforderlich sind, um die ursprünglich mit niedrigeren Dosen erzielte Wirkung zu erzielen.
- 5) Fortschreitende Vernachlässigung alternativer Beschäftigungen und Verpflichtungen aufgrund des Konsums der Substanz oder aufgrund eines erhöhten Zeitaufwands, der notwendig ist, um die Substanz zu erhalten oder sich von ihren Auswirkungen zu erholen.

- 6) Fortgesetzter Substanzkonsum trotz eindeutiger Beweise für schädliche Folgen. (4)

1.5.3 Neuerungen in der ICD-11

Im November 2016 wurde die ICD-11 für Kommentare veröffentlicht. Am 01.01.2022 ist die ICD-11 in Kraft getreten. Zum ersten Mal soll diese auch vollständig elektronisch abrufbar werden. Sowohl die englische als auch die spanische Version sind nun bereits online abrufbar und die Vorbereitungen für die Implementierung der neuen ICD laufen weltweit. Laut WHO werden Mitgliedsstaaten für die vollständige Umsetzung der neuen Version der ICD bis zu 5 Jahre benötigen (33). Eine offizielle Version in deutscher Sprache gibt es zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht.

In der neuen Fassung wird Substanzabhängigkeit als Masterdiagnose beibehalten - „Episode von Substanzmissbrauch“ (6C40.0 - 6C49.0, 6C4A.0 - 6C4H.0), „Substanzmissbrauch“ (6C40.1 - 6C49.1, 6C4A.1 - 6C4H.1), und „Substanzabhängigkeit“ (6C40.2 - 6C49.2, 6C4A.2 - 6C4H.2) können kodiert werden. Viele Substanzklassen wurden in der ICD-11 genauer aufgeführt als in der ICD-10 und viele Substanzen wurden hinzugefügt. Zu den erwähnten Substanzklassen der ICD-10 wurden folgende hinzugefügt: synthetische Cannabinoide; Stimulantien inklusive Amphetamine, Methamphetamine oder Methcathinone; synthetische Cathinone; dissoziative Substanzen inklusive Ketamin und Phencyclidin; MDMA und verwandte Substanzen inklusive MDA; unbekannte oder unspezifizierte psychoaktive Substanzen.

Zur Vereinfachung einer Diagnosestellung wurden drei zentrale Merkmale ausgewählt, von denen mindestens zwei der drei Kriterien zur gleichen Zeit vorhanden sein müssen und wiederholt über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten oder kontinuierlich über einen Zeitraum von mindestens einem Monat auftreten:

- 1) Beeinträchtigte Kontrolle über den Substanzkonsum - hinsichtlich des Beginns, des Umfangs, der Umstände oder des Endes des Konsums. Häufig, aber nicht notwendigerweise, begleitet von einem subjektiven Gefühl des Drangs oder Verlangens, die Substanz zu konsumieren.
- 2) Der Konsum der Substanz wird zu einer zunehmenden Priorität im Leben, so dass der Konsum vor anderen Interessen oder Vergnügungen, täglichen

Aktivitäten, Verantwortung oder Gesundheits- oder Körperpflege Vorrang hat. Der Konsum nimmt eine immer zentralere Rolle im Leben der konsumierenden Person ein und verdrängt andere Lebensbereiche an die Peripherie. Der Konsum wird oft trotz des Auftretens von Problemen fortgeführt.

- 3) Physiologische Kriterien, die sich wie folgt manifestieren:
- a) Toleranz
 - b) Entzugssymptome nach dem Absetzen oder der Reduzierung des Konsums dieser Substanz
 - c) Wiederholte Anwendung der Substanz oder einer pharmakologisch ähnlichen Substanz zur Verhinderung oder Linderung von Entzugssymptomen. Entzugssymptome müssen für das Entzugssyndrom für eine bestimmte Substanz charakteristisch sein. (34)

So muss, laut dem Entwurf der ICD-11, ein weiteres Kriterium außer Entzugssymptomen und Toleranz erfüllt werden, was in der ICD-10 und dem DSM-5 nicht der Fall ist. Dies kann in der klinischen Anwendung den Vorteil haben, dass Individuen, welche Medikamente verschrieben bekommen, die körperlich abhängig machen, nicht automatisch pathologisiert und/ oder stigmatisiert werden.

Sowohl im DSM-5 wie auch in der ICD-11 wurde die Diagnose „Polytoxikomanie“ nicht inkludiert. Stattdessen sollen die Substanzen, die für die Abhängigkeitserkrankung verantwortlich sind, zukünftig einzeln genannt werden. Andere diagnostische Entitäten beinhalten, im ICD-System wie auch im DSM, akute Substanzintoxikation und Entzugssyndrom.

In der ICD werden zusätzlich noch weitere Suchterkrankungen aufgrund nicht-psychoaktiver Substanzen (Abführmittel, Diuretika, Erythropoietin, Anabolika, pflanzliche Heilmittel) aufgeführt, außerdem spezifische substanzinduzierte psychische Störungsbilder und spezifische substanzinduzierte physische Störungsbilder (34).

1.6 Erklärungsmodelle der Sucht

Abgesehen von den biologischen Wirkungen der psychotropen Substanzen auf unser Gehirn und die damit verbundenen Mechanismen der Suchtentstehung (35) gibt es Individuen, die diese Substanzen ausschließlich in der Freizeit gebrauchen (sogenannter „*recreational use*“), aber auch solche, die diese Substanzen missbrauchen oder gar eine schwere Abhängigkeitserkrankung entwickeln. Was sind die Theorien für die Entstehung einer Abhängigkeitserkrankung? Im folgenden Kapitel soll auf die Erklärungsmodelle- und Ansätze zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen eingegangen werden.

1.6.1 Die Sucht als exzessiver Appetit

Jim Orford bringt in seinem Buch und folgendem Artikel „*Addictions as excessive appetite*“ Sucht in den direkten Zusammenhang mit einem unstillbaren Appetit nach den sogenannten „*appetites*“. Substanzen, Spielen, Nahrung und Sex können dabei als „*appetites*“ zum Suchtobjekt werden und beliebig untereinander ausgetauscht werden: so sei die Nahrung der ess- und brechsüchtigen Person gleich der Zigarette des Tabakabhängigen und so weiter (36). Die starken Bindungen an diese „*appetites*“ sind dabei in der Gesellschaft normal verteilt, einer Glockenverteilung unterlegen, und so würden die Grenzen zwischen Normalität und Pathologie viel flüider seien, als in bekannten Diagnosesystemen beschrieben. Aus dieser Perspektive scheint es Orford so, als würden die starren binären Konzepte von DSM und ICD, die eine allgemeine Gültigkeit ihres Verständnisses erheben, im Weg von wissenschaftlichem Fortschritt stehen, da sie laut Orford zu sehr in Absoluten und Pathologien denken (36).

1.6.2 Die Sucht als erlerntes Verhalten

Die Lerntheorie kann laut Smith in drei wichtige Strömungen unterteilt werden: die klassische Konditionierung nach Ivan Pavlov, die instrumentelle Konditionierung nach Burrhus Frederic Skinner und die sozialkognitive Lerntheorie nach Albert Bandura (37). Bei dem bekannten Beispiel der klassischen Konditionierung anhand des Pawlowschen Hundes, wird ein zuvor neutraler Stimulus mit einer biologischen Reaktion verknüpft (37). Die erlernte, adaptive Antwort auf einen Stimulus hat meist evolutionsbiologische Vorteile, die Verknüpfungen bei einer Suchterkrankung beschreibt Smith jedoch als maladaptiv (37). Der Anblick der

Substanz selbst, wie auch Orte, Personen oder Gerüche können so zu Stimuli werden, zumal sich die Person dieser Stimuli nicht bewusst sein muss, aber es trotzdem durch den Stimulus zu einem konditionierten Verhalten, dem starken Verlangen nach dem Konsum der Substanz oder gar einem Rückfall kommen kann (38). Nach der lerntheoretischen Auffassung der instrumentellen Konditionierung wird belohntes Verhalten wiederholt, bestrafte Verhalten wird vermieden. Beim Konsum von psychotropen Substanzen kommt es zur Aktivierung unseres Belohnungssystems und zur Ausschüttung von Dopamin (39). Schlussendlich wird der Substanzkonsum aufgrund der positiven Verstärkung der Dopamin-Ausschüttung fortgesetzt und ist also nicht von neurobiologischen Grundannahmen zu trennen. Das sozialkognitive Lernmodell geht von einer komplexeren reziproken Interaktion von individuellen Voraussetzungen im Zusammenspiel mit der Umwelt aus, in welcher das Individuum sich in einem Zustand ständiger Weiterentwicklung befindet (37). In der Entwicklung der Abhängigkeit kommt nach dieser Theorie dem sozialen Umfeld des Individuums die größte Bedeutung zu - menschliches Verhalten wird moduliert durch Observation, Imitation und Lob, sozialen Kontakt und Inklusion oder Zurückweisung und Ausgrenzung (37). Individuen, die in ihrem Umfeld regelmäßig mit Substanzkonsum konfrontiert werden, neigen dieser Theorie nach eher dazu dieses Verhalten nachzuahmen und selbst zu Substanzen greifen. Eine Person, die also als Kind beobachtet, wie ihr Vater abends zur Entspannung stets ein Glas Rotwein trinkt, wird zum Beispiel nach einem anstrengenden Tag eher bei einem Glas Wein entspannen. Bahr, Hoffmann und Yang konnten signifikante Zusammenhänge zwischen dem Substanzkonsumverhalten der Familie, aber vor allem der engen Peer-Gruppe, und dem Konsumverhalten von Jugendlichen feststellen (40).

1.6.3 Die Sucht als Bindungs- und Beziehungsstörung

In den psychodynamischen Theorien kann man die Abhängigkeitserkrankungen auch als Störung der Beziehung und der Bindung auffassen.

Sigmund Freud verstand die Sucht als eine rein triebhafte Handlung und in diesem Sinne als eine Zurückwendung auf die orale Phase der Entwicklung (41,42).

Suchtkranke wurden als Individuen gesehen, welche als Erwachsene unfähig sind eine reife Liebesbeziehung und ein damit verbundenes reifes Sexualleben zu

führen, die Substanz nimmt den Platz des lustvollen Objektes ein, so erklärt sich auch die Einordnung der Suchterkrankungen in den frühen, von der Psychoanalyse beeinflussten Diagnosewerken DSM-I und DSM-II zu den sexuellen Abweichungen und Perversionen. Bekannte Analytiker*innen entwickelten diese Auffassung unter anderem in der Objektbeziehungstheorie und in der Selbstpsychologie stetig weiter. Gewisse unaushaltbare Affektzustände, ein Gemisch aus Wut und Angst, Hilflosigkeit und Leere, Scham und Schuld, und die Unfähigkeit des Ichs diese unlustvollen Affekte sowie Triebversagungen auszuhalten, beschrieb der Analytiker Sándor Radó als Ursache für Suchterkrankungen (sogenannte Initialverstimmung). Die Erlösung finde der oder die Kranke in der Dämpfung der unaushaltbaren Affekte durch die psychotrope Substanz. Die Dämpfung dieser negativen Affekte kommt dabei aus der Zerstörung von kritischen Introjekten und Gewissensstimmen, die Scham und Schuld erzeugen. Damit kommt es auch zu einem Schutz der als positiv wahrgenommenen Selbstanteile (43). Daraus lässt sich schließen, dass nicht jede*r beim Konsum psychotroper Substanzen die gleichen Voraussetzungen für die Entstehung einer Suchterkrankung hat. Schwer aushaltbare und anhaltende affektive Zustände entstehen oft durch frühkindliche Notlagen, wie körperliche Gewalt oder Vernachlässigung und ein fehlendes Urvertrauen (6) (vergleichbar mit einer fehlenden sicheren Bindung). Heinz Kohut betonte die notwendige „Einführung“ der Bezugspersonen mit dem Säugling und dem Kleinkind für die Entwicklung des Selbst und damit der Fähigkeiten der Affekttoleranz, der Differenzierung von Affekten und Bedürfnissen und der Verbalisierung von Affekten und Bedürfnissen, vergleichbar mit Begriff der „Feinfühligkeit“ von Mary Ainsworth in der Bindungstheorie (44,45). Ainsworth fand heraus, dass Kinder von Eltern, die die Bedürfnisse der Kinder erkennen und darauf adäquat reagieren konnten, häufiger einen sicheren Bindungsstil entwickelten (45). Auch Ruth Feldman betont die „*Synchrony*“ (vergleichbar mit der „Einführung“ bei Kohut, oder dem „Feingefühl“ bei Ainsworth) der Bezugspersonen, im Zusammenhang mit der Ausschüttung von Oxytocin als wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Fürsorge um den Säugling (46). Versuche haben gezeigt, dass eine sichere Bindung Veränderungen in den biochemischen und neurophysiologischen Funktionen des Gehirns, aber auch der gesamten physiologischen Funktionen des Körpers bewirkt (47). Interessanterweise spielt in der Bindung zwischen primären

Bezugspersonen und dem Säugling, sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen, das dopaminerge Belohnungssystem eine wichtige Rolle (46). In einer Überblicksarbeit von Unterrainer, Hiebler-Ragger, Rogen und Kapfhammer konnte gezeigt werden, dass in 10 von 12 empirischen Studien ein relevanter Zusammenhang zwischen einem unsicheren Bindungsstil und einer vorliegenden substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankung bestand (48). Die Theorie der sicheren und unsicheren Bindung aufgrund frühkindlicher Beziehungserfahrungen mit relevanten Bezugspersonen gründet dabei auf den Schriften des Psychiaters John Bowlby. Bowlby betrachtet Bindung als biologische Gegebenheit, als evolutionäre Notwendigkeit für das Überleben (49). Die moderne Bindungstheorie besagt, dass das kindliche Explorationsverhalten, das spätere Bindungsverhalten im Erwachsenenalter, und auch die Möglichkeiten der Affektregulation des Individuums, durch Erfahrungen mit den wichtigen Bezugspersonen im ersten Lebensjahr geprägt werden (50).

Suchterkrankte wenden sich an unbelebte Objekte (Alkohol, Drogen, ...) - das unbelebte Objekt kann sich nicht entziehen, stellt keine Anforderungen, ist in dem Sinne „zuverlässig“ und wirkt beruhigend in der Isolation, während eine Beziehung zu einem belebten Objekt (zum Beispiel zu einem Partner oder zu einer Partnerin) eine Gefahr darstellen würde, da sich dort Verletzungen und Frustration der frühkindlichen Abhängigkeit und Traumatisierung wiederholen könnten (6). Die Sucht kann damit als Wunsch nach Abgabe von Verantwortung bei gleichzeitigem Schutz durch ein lebloses Objekt begriffen werden (6).

Auch laut Philipp Flores ist die Prädisposition zur Entwicklung einer Suchterkrankung das Resultat einer Beziehungs- und Bindungsstörung, woraus sich laut ihm die Vorzüge und auch Erfolge der Gruppentherapie und Selbsthilfegruppen, wie den Anonymen Alkoholikern, ableiten lassen. Dabei wird durch das Erleben neuer Beziehungserfahrungen und vor allem durch das Aushalten von notwendiger Frustration und Intimität in Beziehungen die Selbst-Struktur neu geschaffen (51). Beziehungserfahrungen scheinen nicht absolut. Wer frühkindliche Traumatisierungen erlebt hat muss also nicht als „gebranntes Kind“ ohne Möglichkeiten der Affektregulationen weiterleben. Vielmehr betont er die lebenslangen Möglichkeiten von Beziehungserfahrungen und die Auswirkungen dieser auch auf neurobiologischer Ebene (51).

1.6.4 Die Sucht als Selbstmedikation

Auch Edward Khantzian war der Auffassung, dass unaushaltbare Affektzustände, unter anderem aufgrund von frühkindlichen Traumatisierungen, aber auch aufgrund von psychiatrischen Komorbiditäten wie Affektiven Erkrankungen, Posttraumatischer Belastungsstörung oder der Borderline Persönlichkeitsstörung, eine große Rolle in der Entstehung von Suchterkrankungen spielen (52). Dabei kommt in seiner Auffassung der pharmakologischen Wirkung in der Entwicklung einer Abhängigkeit von der Substanz der Wahl eine Bedeutung zu. Zum Beispiel könne der beruhigende, wärmende Effekt von Opiaten unaushaltbare aggressive Affekte gegen das Selbst oder die Umwelt lindern (52). Das suchtkranke Individuum hat laut Khantzian aber auch Defizite im Selbstwert, der Beziehungsgestaltung und der Selbst-Fürsorge. Aber vor allem die Regression und das Verharren in einem Entwicklungsstadium, wo Affektzustände nicht verbalisiert werden können, sind die entscheidenden Faktoren, weshalb manche Individuen suchtkrank werden würden, und manche nicht (52).

1.7 Aufzeigen der Kenntnislücke und Spezifizierung der Forschungsfrage

In der Annäherung an das Thema der Suchterkrankungen wird offensichtlich, dass Diagnostik, Konzepte und Ideen zu Suchterkrankungen in der Vergangenheit bis in die Gegenwart höchst heterogen sind. Ist die Sucht als Sünde zu verstehen, als Regression, als Beziehungsstörung, als erlernte Verhaltensweise, als ein allzu exzessiver Appetit, als Selbstmedikation, oder kann substanzgebundene Sucht als Erkrankung durch Eingriff der Substanzen auf Neurotransmittersysteme im Gehirn gelten? Unser Konzept der Abhängigkeitserkrankungen spiegelt sich in den diagnostischen Werken DSM und ICD wider. Diese diagnostischen Systeme stützen sich heutzutage auf klinischen Beobachtungen, auf diagnostische Kriterien, nicht jedoch auf Ätiologie. In der neuen Ausgabe der englischsprachigen Version der ICD-11 wurden laut John B. Saunders seit Jahrzehnten belegte neurowissenschaftliche Kenntnisse nicht ausreichend berücksichtigt (53). Auch Rehm, Heilig und Gual stellten fest, dass die ICD-11 viele offene Fragen, unter anderem die der neurowissenschaftlichen Grundlagen der Erkrankungen, nicht ausreichend beantwortet (54). Ray, Nieto und Grodin argumentieren, dass die Substanzgebrauchsstörungen heterogene Störungen, mit sehr limitierten

nachhaltig wirksamen Behandlungsoptionen sind (55). Hirjak, Schwarz und Meyer-Lindenberg führen die in der Psychiatrie häufig vorkommenden chronischen und rezidivierenden Verläufe von Krankheiten auf die fehlende Übersetzung von pathophysiologischen Mechanismen auf Diagnostik und Therapie zurück und bezeichnen die Situation gar als „translationale Krise“ (56). Es existiert laut vielen Expert*innen im Bereich der Suchtforschung eine Lücke zwischen dem Wissen, welches wir in den letzten Jahrzehnten aufgrund von modernen wissenschaftlichen Möglichkeiten über die neurobiologischen Korrelate von Suchterkrankungen erlangen konnten (57), und unserer auf dem letzten Jahrhundert basierenden Diagnostik, Klassifizierung und damit unserem Konzept von Suchterkrankungen. Die Forschungsfragen dieser Arbeit lauten demnach wie folgt:

Was sind die neurobiologischen Grundlagen für Suchtentstehung- und -erhaltung?
Welche, auf neurobiologischen Erkenntnissen basierenden, Initiativen und Ansätze stellen sich aktuell als vielversprechend dar, um die aktuelle Forschung zu etablieren und damit das Konzept der Substanzgebrauchsstörungen nachhaltig zu verändern, wie viele Expert*innen es fordern?

1.8 Zielsetzungen und Einschränkungen

Im Rahmen einer breitgefächerten Literaturübersicht sollen die neurobiologischen Grundlagen der Suchterkrankungen herausgearbeitet werden, neue diagnostische Initiativen aufgezeigt werden, und diese mit in der Klinik etablierten Systemen und bestehenden Konzepten verglichen und dabei auf die Vor- und Nachteile für die Klinik, Forschung und die individuelle Therapie von Suchterkrankten eingegangen werden. Dabei soll immer ein Fokus auf neurobiologischer Suchtforschung liegen. Ein Ausblick in die Zukunft mit einem Fokus auf eine personalisierte Medizin in der Psychiatrie soll dadurch möglich werden.

Auch wenn neue Erkenntnisse über behaviorale und substanzungebundene Abhängigkeitserkrankungen immer mehr Beachtung finden, und sich auch Neuerungen im ICD-11 diesbezüglich ergeben, können diese nur angeschnitten werden. Diese Arbeit wird sich im Verlauf auf substanzgebundene Abhängigkeitserkrankungen beschränken. Obwohl es bei den Abhängigkeitserkrankungen bekannterweise besonders häufig psychiatrische

Komorbiditäten gibt (52,58) soll das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der Diagnose der substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen bleiben.

2. Material und Methoden

Um den aktuellen Wissenstand in der Literatur zur erfassen wurde im November 2020 und zuletzt im März 2024 eine ausführliche Literaturrecherche in der Datenbank *Pubmed* durchgeführt. Vorerst wurde zu neurobiologischen Korrelaten der Suchterkrankungen recherchiert, um einen Überblick über den gegenwärtigen Forschungsstand zu erlangen. Anschließend wurde nach neuen diagnostischen Initiativen gesucht, die auf neurobiologischer Forschung basieren. Dafür wurden die Schlagwörter “*Neurobiology*“ AND (“*Addiction*“ OR “*Substance Dependence*” OR “*Substance Abuse*”); “*Neurocircuitry*“ AND (“*Addiction*“ OR “*Substance Dependence*” OR “*Substance Abuse*”); “*Diagnostic*“ AND (“*Addiction*” OR “*Substance Dependence*” OR “*Substance Abuse*”); “*Psychiatric Nosology*”; (“*Psychiatric Nosology*” OR “*Psychiatric Classification*”) AND (“*Addiction*” OR “*Substance Dependence*” OR “*Substance Abuse*”); “*Concept*” AND “*Addiction*”; “*ICD11*”; “*ICD11*” AND (“*Addiction*” OR “*Substance Dependence*” OR “*Substance Abuse*”); “*Precision Psychiatry*”; “*Precision Psychiatry*” AND (“*Addiction*” OR “*Substance Dependence*” OR “*Substance Abuse*”) genutzt. Schließlich wurden die Initiativen *Addictions Neuroclinical Assessment* (ANA) und *Research Domain Criteria* (RDoC) isoliert. Im Anschluss wurde die Datenbank *Pubmed* weiter nach den Schlagwörtern “*Addictions Neuroclinical Assessment*“; “*RDoC*”; “*RDoC*” AND (“*Addiction*” OR “*Substance Dependence*” OR “*Substance Abuse*”) durchsucht. Sämtliche Texte, bei denen der Fokus auf behavioralen Suchterkrankungen lag, sowie sämtliche Texte, die vorrangig Komorbiditäten untersuchten, wurden ausgeschlossen, da sie nicht zum Fokus der Arbeit passen. Arbeiten und Texte, die Personen untersuchten, die nicht nach aktuellen diagnostischen Kriterien des DSM oder der ICD erkrankt waren, wurden ausgeschlossen. Es wurden ausschließlich Ergebnisse in englischer und deutscher Sprache gesichtet. Die Suche nach Studien zum ANA in der Datenbank *Pubmed* ergab 23 Ergebnisse. Nach Sichtung der Abstracts wurden nach den genannten Kriterien drei Studien in die Arbeit miteinbezogen, die die Testgütekriterien des ANA untersuchten. Die Suche in *Pubmed* nach Untersuchungen zu RDoC ergab 61 Ergebnisse. Eine internationale Delphi-Consensus-Studie, welche die

Forschungsgebiete im RDoC für Abhängigkeitserkrankungen absteckte, sowie drei Arbeiten, die diese vorgeschlagenen Forschungsgebiete untersuchten, wurden mit einbezogen. Die Webseite *Clinicaltrials.gov* wurde zuletzt im März 2024 zur Recherche von aktuell laufenden Studien zu den neuen Diagnosesystemen und Initiativen durchsucht. Dabei ergaben sich zwei laufende Studien: eine Studie zur Anwendung des ANA, „*Addictions Neuroclinical Assessment*“ des *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) und eine Studie zum Thema „*Phenotyping Patients with Alcohol and Cannabis Use Disorders Using the Addictions Neuroclinical Assessment*“ des *Centre for Addiction and Mental Health*. Zusätzlich wurden zur Darstellung der aktuellen Lage die im deutschsprachigen Raum zur Diagnostik verwendeten Werke DSM-5 und ICD-10 herangezogen und der ICD-11 in englischsprachiger Version online abgerufen. Auch das DSM-I bis DSM-IV und die ICD-6 bis ICD-9 wurden herangezogen, um die Geschichte und Konzepte der substanzgebundenen Suchterkrankungen aufzuarbeiten. Die Webseiten des EMCDDA, des *National Institute of Mental Health* (NIMH) und der WHO wurden abgerufen, um aktuelle Informationen über psychotrope Substanzen, Initiativen und Diagnosesysteme zu erhalten. Gesundheitsreporte des Bundesministeriums Österreich und der Epidemiologiebericht Sucht des Jahres 2023 des Bundesministeriums Österreichs wurden für die aktuelle Datenlage herangezogen.

3. Ergebnisse

Im folgenden Teil wird der aktuelle Wissensstand der Wirkweisen von psychotropen Substanzen im Gehirn und der aktuellen neurobiologischen Forschung in Bezug auf substanzgebundene Suchterkrankungen näher erläutert, und Initiativen für psychiatrische- und Suchterkrankungen auf der Basis der aktuellen neurobiologischen Forschung werden vorgestellt. Dabei soll auch auf die Vor- und Nachteile in der Klinik und Vor- und Nachteile für das süchtige Individuum eingegangen werden und die Brücke zur personalisierten Medizin geschlagen werden.

3.1 Psychotrope Substanzen und ihre Wirkung

Vorerst wird auf die verschiedenen Substanzen und ihre Wirkung im Gehirn eingegangen, um eine Grundlage für das Verständnis biologischer Mechanismen von Suchterkrankungen zu schaffen. Dabei werden die Substanzklassen angelehnt an die Substanzklassen der im Jahr 2022 in der englischen Sprache erschienenen ICD-11 abgehandelt, um den aktuellen Stand der Substanzklassen zu erfassen. Die Wirkungen der psychotropen Substanzen auf das Gehirn sind heutzutage bereits gut untersucht. Psychotrope Substanzen selbst beeinflussen durch ihre Wirkweisen die Pathogenese von Abhängigkeitserkrankungen (59). Obwohl die Substanzen unterschiedliche Systeme im Gehirn beeinflussen und dadurch unterschiedlichste Wirkungen entfalten (Stimulation, Beruhigung, Dissoziation) haben sie doch die Gemeinsamkeit der Abhängigkeitsentwicklung (60). Eine wichtige Rolle bei der Entstehung von berauschten Zuständen, aber damit auch von Abhängigkeit, spielt das dopaminerge Belohnungssystem (35). Sämtliche psychotrope Substanzen scheinen auf die eine oder andere Art in dieses einzugreifen. Je nach Konsumart (oral, inhalativ, intranasal, intravenös, intramuskulär, rektal, vaginal, transdermal) werden unterschiedliche Plasmaspiegel für die Substanzen erreicht, und damit eine unterschiedlich schnelle Anflutung der Wirkung oder eine stärkere Wirkung durch eine höhere Bioverfügbarkeit bei Umgehung des First-Pass-Effektes der Leber über die Hohlvene bei vaginalem oder rektalen Konsum oder bei inhalativem Konsum (61).

3.1.1 Alkohol

Das kleine Molekül Ethanol wirkt nach dem oralen Konsum über die Schleimhäute des Magendarmtraktes und den Transport und Verarbeitung durch die Leber nach Durchtritt der Blut-Hirn-Schranke als wasserlösliche Substanz an verschiedenen Rezeptorstrukturen des Gehirns. An den ligandengesteuerten Gamma-Aminobuttersäure (GABA)- Rezeptoren und durch Antagonisierung der glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- Rezeptoren im zentralen Nervensystem entfaltet sich die inhibitorische, zentral dämpfende und dosisabhängig analgetische Wirkung der Substanz (62,63). Eine zusätzliche Wirkung im serotonergen System und dem opioidergen System führt zu einer Erhöhung des Serotoninspiegels und zur Freisetzung endogener Opioide nach Konsum der Substanz (64,65). Des Weiteren greift Alkohol in die dopaminerge

Transmission im mesolimbischen System ein, und sorgt dort für die Freisetzung von Dopamin (65).

3.1.2 Nikotin

Nikotin kommt natürlicherweise in der Tabakpflanze vor. Beim Rauchen von Pfeifen wird über die Mundschleimhäute bereits ein geringer Teil Nikotin resorbiert. Bei Inhalation des Zigaretten- oder Pfeifenrauchs gelangt anschließend das Nikotin über die Lungenalveolen ins Blut und umgeht dabei den First-Pass-Effekt der Leber, flutet dadurch regelrecht das Gehirn mit Nikotin (66). Nikotin bindet an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren, welche wiederum eine gesteigerte Aktivität an dopaminergen Synapsen bedingen (67). In niedriger Dosierung wird unter anderem über die cholinerge und katecholaminerge Wirkung die Konzentration gesteigert (68). Bei höheren Dosierungen entfaltet das Nikotin durch cholinerge Wirkung und eine endogene Endorphinausschüttung einen entspannenden, beruhigenden Effekt (66).

3.1.3 Opioide

Die Opioide sind eine Gruppe verschiedenster Substanzen. Sie beinhalten auch die körpereigenen endogenen Opioide, die Endorphine. Weitere exogene Opioide sind zum Beispiel Methadon und Fentanyl. Opiate bezeichnen streng genommen die aus dem Schlafmohn synthetisierten Opioide, wie Morphin, Codein und Diacetylmorphin, auch unter dem Namen Heroin bekannt. Opioide können auf jegliche Art und Weise konsumiert werden, häufig werden sie intravenös oder oral eingenommen oder aber geraucht. Alle Opioide wirken über einen Agonismus an Opioidrezeptoren, aber auch über weitere Rezeptoren, zum Beispiel an glutamatergen NMDA-Rezeptoren und durch eine Wiederaufnahmehemmung von Serotonin (69,70). Sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem befinden sich Opioidrezeptoren, die in μ -, κ - und δ - Opioidrezeptoren eingeteilt werden. Die Aktivierung dieser Rezeptoren bewirkt eine starke Analgesie und Euphorie, aber auch Harnverhalt, Verstopfung und bei höheren Dosen eine Atemdepression (70). Im medizinischen Bereich werden Opioide in der Notfallmedizin bei akuten starken Schmerzen, wie Morphin, aber auch als Antitussivum, wie Codein, als Durchfallmittel, wie Loperamid, oder als Substitutionsmedikament, wie Methadon, eingesetzt.

3.1.4 Flüchtige Lösungsmittel

Unter die flüchtigen Lösungsmittel fallen eine Vielzahl unterschiedlicher Stoffe, denen die Eigenschaft zugleich ist, dass sie leicht Dämpfe abgeben, die man inhalieren kann. Darunter fallen zum Beispiel Aceton aus Nagellackentferner, aber auch Ether aus Klebstoffen oder Aerosole aus Deodorant- Sprays. Sie wirken sehr rasch und kurz psychoaktiv über dopaminerge, glutamaterge, GABAerge und serotonerge Systeme, aber auch an Ionenkanälen (71). Verschiedenste Effekte werden beschrieben: unter anderem Euphorie, Schwindel und Benommenheit, und intensive Entspannung, aber auch Aggression, Desorientierung, Ataxie und Halluzinationen (71,72).

3.1.5 Sedative Hypnotika und Benzodiazepine

Grundsätzlich gehören zu dieser heterogenen Gruppe von Substanzen Barbiturate, Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) und Gamma-Butyrolacton (GBL) - oft als „K.O.-Tropfen“ oder „*Liquid Ecstasy*“ bezeichnet, Benzodiazepine und Nicht-Benzodiazepin-Agonisten, auch Z-Drugs genannt. Die sogenannten Z-Drugs beinhalten Zopiclon, Zolpidem und Zaleplon. Diese Substanzen werden häufig oral konsumiert. Allen genannten Substanzen gemeinsam ist eine gewisse Wirkung an inhibitorischen GABA- Rezeptoren, welche für die zentral dämpfenden Eigenschaften verantwortlich sind. Der Effekt der Substanzen ist sedierend, muskelrelaxierend, anxiolytisch (73–75). Die Krampfschwelle kann durch sie gehoben werden, sie wirken also antikonvulsiv. Es kann zu einer retrograden Amnesie kommen (74).

3.1.6 Cannabinoide

Die Gruppe der Cannabinoide beinhalten die schon lange bekannten pflanzlichen Cannabinoide. Meistens werden die Blütenpflanzen geraucht, oder die Stoffe oral aufgenommen. Die vielfältig wirkenden synthetischen Cannabinoide werden unter den neuen psychoaktiven Substanzen (NPS) erwähnt. Sehr bekannte aktiv wirkende Phytocannabinoide in der Cannabispflanze sind das Tetrahydrocannabinol (THC) und das Cannabidiol (CBD) (76). Cannabinoidrezeptoren finden sich unter anderem auf peripheren und zentralen Neuronen und können verschiedene Neurotransmitter beeinflussen, unter anderem Noradrenalin, Dopamin, Serotonin, GABA und Glutamat (77). THC

bindet an die Cannabinoidrezeptoren und verursacht damit einerseits eine Muskelrelaxation, Blutdrucksenkung, Appetitsteigerung, Sedierung, ist aber auch verantwortlich für psychische Zustände, wie Euphorie, Depersonalisation und Angstzustände. Durch weitere Cannabinoidrezeptoren kommt eine gewisse antientzündliche Wirkung zustande (76).

3.1.7 Stimulantien

Diese weitere heterogene Gruppe von Substanzen beinhaltet neben Amphetaminen, Methamphetaminen und Methcathinonen auch Koffein. Streng genommen ist Kokain auch ein Stimulanz, wird jedoch aufgrund seiner Relevanz als für sich allein stehende Substanz angeführt. Die klassischen Stimulantien und amphetaminartigen Substanzen sorgen für eine Konzentrationserhöhung von Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) im synaptischen Spalt, durch Ausschüttung und durch die zusätzliche Hemmung der Monoaminoxidase (MAO), und damit zu einer stimulierenden, psychoaktiven und vegetativen Wirkung (78,79). Koffein wirkt aufgrund einer Antagonisierung der Adenosinrezeptoren und aufgrund einer Ausschüttung von Dopamin, Noradrenalin, Serotonin und Glutamat (80,81). Es erhöht so die Wachsamkeit und reduziert Müdigkeit. Adenosinrezeptoren befinden sich neben dem Gehirn auch im Herzkreislaufsystem, im respiratorischen System, im gastrointestinalen System und in der Niere. Zusätzlich hat Koffein also bekannte diuretische und kreislaufstimulierende Eigenschaften (80).

3.1.8 Kokain

Kokain ist ein Stimulanz des Nervensystems. Bekannt ist die euphorisierende und selbstwertsteigernde Wirkung von Kokain. Es kann intranasal konsumiert oder geraucht werden (82). Es wirkt als Wiederaufnahmehemmer von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin im synaptischen Spalt. Vor allem die Ausschüttung von Dopamin mit einer Überstimulation der Dopaminrezeptoren führt zu einer Euphorie, aber wohl auch zum bekannten starken Abhängigkeitspotential dieser Substanz (82).

3.1.9 Halluzinogene

Unter diese Kategorie der Substanzen fallen Meskalin, Lysergsäurediethylamid (LSD), Dimethyltryptamin (DMT) und Psilocybin. Halluzinogene, auch Psychedelika genannt, beeinflussen Wahrnehmung, Affekt, und Kognition. Die unter anderem sympathomimetische Wirkung kommt dabei hauptsächlich durch einen Agonismus an Serotoninrezeptoren zustande, die Substanzen weisen eine strukturelle Ähnlichkeit mit Serotonin auf (83). Dosisabhängig entfalten sie die Veränderungen der Wahrnehmung, das Erleben wird intensiviert. LSD aktiviert auch direkt Dopaminrezeptoren (84). Des Weiteren wird heutzutage intensiv an der Wirkung von Halluzinogenen im Glutamatsystem im Zusammenspiel mit den serotonergen Rezeptoren geforscht (83).

3.1.10 Dissoziative Substanzen

Den verschiedenen Substanzen in dieser Gruppe, darunter Ketamin, Lachgas und Phencyclidin (PCP) ist der Effekt der Dissoziation, also eine gewisse Trennung von Körper und Geist, gemeinsam. Ketamin ist unter anderem als starkes Analgetikum und Anästhetikum bei erhaltenen Schutzreflexen ein in der Notfallmedizin beliebtes Medikament. PCP war dies in den 1960er Jahren, wurde jedoch aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofil eingestellt, und ist heute nur mehr illegal unter dem Namen „*Angel Dust*“ bekannt (85). Die Substanzen erreichen ihre Wirkung hauptsächlich durch einen Antagonismus am glutamatergen NMDA-Rezeptor. Des Weiteren wirken diese agonistisch an den verschiedenen Opioidrezeptoren, einige wirken zusätzlich mit einer serotonergen Komponente (85–87).

3.1.11 MDMA und verwandte Substanzen

Die entaktogene, euphorisierende und empathogene Wirkung von MDMA entfaltet sich durch die Freisetzung von Serotonin, aber auch Dopamin und Noradrenalin werden freigesetzt. Zudem bindet die Substanz mit moderater Affinität an serotonergen, muskarinergen, histaminergen und adrenergen Rezeptoren (88,89). Über die Affinität am Serotoninrezeptor wird zusätzlich das Hormon Oxytocin ausgeschüttet (90). Dem MDMA verwandte Substanzen wie etwa 4-Methylamphetamin (4-MA) wirken über dieselben Mechanismen und werden zu den NPS gezählt (89).

3.1.12 NPS

Die NPS, auch „*Research Chemicals*“, „*legal highs*“ oder „Designerdrogen“ genannt sind eine sehr große und stetig wachsende Gruppe von psychotropen Substanzen. In diese Gruppe fallen synthetische Cannabinoide, synthetische Cathinone (auch als Badesalze bezeichnet), synthetische Opioide, synthetische Benzodiazepine, und sämtliche Substanzen, die im Labor chemisch verändert werden, um der Illegalisierung aus dem Weg zu gehen, oder chemisch im Labor neu kreiert werden, um bereits bekannte psychotrope Substanzen zu imitieren (91,92). Einige Beispiel hierfür sind 4-MA, 3-Methylmethcathinon (3-MMC), 4-Methylmethcathinon (4-MMC)/ Mephedron, 1-Propanoyl-Lysergsäurediethylamid (1-P-LSD), Spice und Bromo-DragonFLY. Um die 900 neuen Substanzen wurden Ende 2022 vom EMCDDA beobachtet (11). Eine große Gefahr der NPS sind die je nach Substanz teilweise noch schlecht erfassten Wirkprofile, Nebenwirkungen und Langzeitfolgen und ihre teils sehr hohe Potenz. Synthetische Cannabinoide, wie zum Beispiel Spice, haben eine viel höhere Potenz als THC an den Cannabinoidrezeptoren, was zu unkontrollierbaren Wirkungen und einer erhöhten Gefahr von drogeninduzierten Psychosen führt (91,92). Die vielfältigen Wirkungen entfalten sich durch Ausschüttung von Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, häufig zusätzliche Hemmung der MAO, Wirkungen an Cannabinoidrezeptoren, Serotoninrezeptoren, GABA-Rezeptoren, NMDA-Rezeptoren (91).

3.2 Neurobiologische Erkenntnisse

Wie schon beschrieben greifen sämtliche psychotrope Substanzen direkt in unser Belohnungssystem im Gehirn ein. Wichtige Teile des mesokortikolimbischen Belohnungssystems sind die Nuclei des Gehirns, vor allem der Nucleus accumbens (Teil des ventralen Striatum) mit Verbindungen zum mesencephalen ventralen Tegmentum, zum Frontallappen, und zum limbischen System (damit zur Amygdala und zum Hippocampus), aber auch körpereigene Endorphine und Transmittersysteme (vor allem von Dopamin, aber auch Noradrenalin, Serotonin und GABA) (35,93–95). Störungen in diesem System können unter anderem die Vulnerabilität einzelner Individuen und die Entstehung der Sucht begünstigen (96). Bereits 1997 beschrieb Alan Leshner Abhängigkeitserkrankung als „*chronic, relapsing brain disorder*“ (94). Gehirne von substanzabhängigen Individuen sind laut Leshner fundamental anders im Vergleich zu gesunden Individuen betreffend

metabolischer Aktivität in bestimmten Regionen, Reaktionsbereitschaft auf Stimuli, Genexpressionen, und Rezeptorenprofile (94). Im folgenden Abschnitt soll auf die neurobiologischen Korrelate von Suchterkrankungen basierend auf der aktuellen Forschungslage eingegangen werden. Auch die neurobiologischen Korrelate der individuellen Vulnerabilität für die Entstehung dieser Erkrankungen sollen besprochen werden.

Jahrelang herrschte die Idee vor, dass das Belohnungssystem, mit seinem wichtigsten Botenstoff Dopamin, die zentrale Rolle in der Suchtentstehung im Gehirn spiele. Dopamin wird im Körper auf zwei verschiedene Arten ausgeschüttet: entweder in einem tonischen Modus, also einer gleichmäßig-kontinuierlichen Aktivität, oder in einem phasischen „*Burst*“-Modus, wobei verstärkt Dopamin freigesetzt wird, meist als Reaktion auf einen Stimulus (97). Psychotrope Substanzen führen zu einer hohen Dopamin-Ausschüttung, ähnlich des natürlichen „*Burst*“-Modus (97). Die Dopamin-Antwort auf natürliche Belohnungen wie Körperkontakt, Sex oder Nahrung ist erschöpflich, während beim Konsum von psychotropen Substanzen immer wieder Dopamin ausgeschüttet wird (97,98). Psychotrope Substanzen überlisten das evolutionär sinnvolle Belohnungssystem, welches normalerweise auf natürliche Belohnungen reagiert, die wichtig für das Überleben einer Spezies sind. Sie bieten immer wieder eine Belohnung, ohne dass dahinter eine biologische Notwendigkeit bestehen würde (35). Dopamin wird schon allein bei der Erwartung der Belohnung (also bei Erwartung des Substanzkonsums durch Stimuli) ausgeschüttet (95). Dies kann nach dem Pawlowschen Lernmodell als konditionierte Antwort auf bestimmte mit dem Konsum verbundene Stimuli verstanden werden. Diese Konditionierung kann so stark sein, dass auch nach langen Phasen der Abstinenz von einer Substanz ein Stimulus (der Anblick der Substanz selbst, die gewohnte Umgebung des Konsums, ein Geruch, ein Gefühlszustand, eine Person) ausreicht, um die suchterkrankte Person in einen sogenannten „*Binge*“ zu stürzen (99). Der Vorhersagefehler, definiert als die Differenz zwischen der erwarteten Belohnung und der tatsächlichen Belohnung (positiv, wenn die eingetretene Belohnung größer ist als erwartet, und negativ wenn die eingetretene Belohnung kleiner ist als erwartet) spielt in diesem lerntheoretischen Modell der instrumentellen Konditionierung eine wichtige Rolle (95,100). Eine Belohnung, die dabei überraschend oder unerwartet ist, oder größer als erwartet, löst eine Dopamin-

Reaktion aus, die zu einer stark erhöhten Lernbereitschaft führt (95). In dem beeinträchtigten System infolge des Substanzkonsums wird jedoch, anders als beim natürlichen Lernen von Verhaltensweisen, immer nach dem Konsum eine Dopamin-Antwort ausgelöst (100). So argumentieren etwa Charlet, Müller und Heinz, dass dadurch die Lernfähigkeit nicht-substanzbezogene Verhaltensweisen zu erlernen in suchterkrankten Individuen stark beeinträchtigt sein kann, was von uns allen, als Therapeut*innen, Ärzt*innen und Mitmenschen, in der Interaktion eine große Geduld fordert (101). Zu Anfang des Substanzkonsums oder beim „*recreational use*“ scheinen vor allem die Dopamin-Antwort im Nucleus Accumbens (damit im ventralen Striatum) und die Amygdala eine Rolle zu spielen, während nach einer längeren Phase des Substanzkonsums das dorsale Striatum eine größere Rolle zu spielen scheint (102). Während der Nucleus accumbens in die Bewertung motivierender Stimuli involviert ist, ist das dorsale Striatum wichtig für längerfristiges Lernen und Verhalten (103). In Tierstudien konnte so nach lang bestehendem Konsum eine Dopamin-Antwort vor allem im dorsalen Striatum nachgewiesen werden und das Blockieren der Dopamin-Rezeptoren im dorsalen Striatum führte zu einer signifikanten Reduktion des substanzsuchenden Verhaltens (103). Hyman und Malenka schlagen vor, dass Dopamin in seiner Rolle als Botenstoff des Belohnungssystems unterschätzt wird, seine Rolle in diesem System viel komplexer als „nur“ Belohnung, Vergnügen, Lust sein kann. Sie betonen, dass das mesokortikolimbische Dopamin-System vielleicht gar nicht als „Belohnungssystem“ verstanden werden sollte (104). Passend zu den besprochenen lerntheoretischen Auffassungen schlagen sie vor, Dopamin als eine Art Lern- oder Fehlersignal des Gehirns zu verstehen (104). Im Tierversuch konnte unter anderem gezeigt werden, dass Tiere, die so gezüchtet wurden, dass ihre Gehirne zu keiner Dopamin-Ausschüttung mehr fähig waren, auch nicht mehr fähig waren konditionierte Reflexe zu erlernen (39).

Die von psychotropen Substanzen ausgelöste Dopamin-Antwort fördert zusätzlich die Neuroplastizität und führt damit auf strukturellem Niveau zur nachhaltigen Modifikation von neuronalen Schaltkreisen und zu Veränderungen der Genexpression (35). Nachhaltige neuroplastische Veränderungen durch psychotrope Substanzen konnten so im Nucleus accumbens, im dorsalen Striatum, der Amygdala, dem Hippocampus und dem präfrontalen Kortex nachgewiesen werden (99). George F. Koob und Michel Le Moal beschreiben

diese Veränderungen als Allostase, den dynamischen Versuch des Gehirns Homöostase aufrecht zu erhalten, während das mesokortikolimbische System sich pathologisch verändert (105). Wie durch multiple Studien gezeigt werden konnte, sind Veränderungen im neurobiologischen System zum Zeitpunkt der Suchterkrankung schon so weit fortgeschritten, dass diese, auch durch Entzug und Abstinenz, nicht so leicht wieder rückgängig gemacht werden können (99). Dies könnte unter anderem ein Grund sein, warum es bei Suchterkrankungen so häufig zu Rückfällen kommt.

Piazza und Le Moal postulieren, dass die erhöhte Bereitschaft Substanzen wiederholt zu konsumieren mit einer, eventuell genetisch bedingten, erhöhten Sensitivität postsynaptischer dopaminerger Antworten zusammenhängen könnte (60). Im Widerspruch zu der Hypothese, dass Suchterkrankung durch eine belohnende Dopamin-Antwort zustande kommt, konnte bei Personen mit chronischem Alkoholkonsum und bei Personen, die die Kriterien einer Abhängigkeitserkrankung erfüllten, gezeigt werden, dass im Vergleich zu gesunden Personen ein Konsum bei diesen Personen nicht regelhaft zu einer erneuten Dopaminausschüttung führt, die dopaminergen Antworten eher vermindert sind, und dass postsynaptische Dopaminrezeptoren vermindert sind (106,107). Es stellt sich die Frage ob Personen mit Abhängigkeitserkrankungen vielleicht versuchen ein weniger sensibles, „geschwächtes“ Dopamin-System durch die wiederholte Exposition dopamin-ausschüttenden Konsums auszugleichen (106). George F. Koob und Michel Le Moal schlagen die Theorie des sogenannten „Anti-Belohnungssystems“ des Gehirns vor (108). Suchtkranke Individuen verspüren vor dem Konsum starke Spannungszustände und Erregung, schlussendlich beim Konsum der Substanz höchstens Erleichterung, nicht jedoch die Euphorie, die anfänglich zum Konsum geführt haben mag (108). Eine Rolle dabei spielen stressmodulierende Neurotransmitter, wie Norepinephrin, das endogene Opioid Dynorphin und das Hormon Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), und das Neuropeptid Y (108). Die wichtigste Funktion hat dabei laut Koob und Le Moal die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und damit die Aktivierung von CRH und im Zusammenspiel mit der Amygdala (108). In einer akuten Stresssituation, wie sie der Entzug von psychotropen Substanzen zum Beispiel ist, wird CRH ausgeschüttet, und die HPA-Achse wird aktiviert. So ist CRH im akuten Entzug im Gehirn extrazellulär

erhöht (109), und CRH-Rezeptor-Antagonisten führen im präklinischen Tierversuch zu einer Abnahme von exzessivem Konsumverhalten bei substanzabhängigen Tieren, was leider bis jetzt in klinischen Studien mit CRH-Rezeptor-Antagonisten im Menschen nicht bestätigt werden konnte (110). Aufgrund der Desensibilisierung des Belohnungssystems und seiner Schaltkreise wird es dem suchtkranken Individuum im Alltag schwierig bis unmöglich Motivation und Freude zu verspüren. Anhedonie und Dysphorie herrschen vor, was die Entstehung der Suchterkrankung noch zusätzlich antreibt (99). Die Motivation zum weiteren Konsum erfolgt nach dem lerntheoretischen Modell der instrumentellen Konditionierung durch die negative Verstärkung der emotional schwer aushaltbaren affektiven Zustände. Auch die neuroplastischen Veränderungen mit Folgen wie Dysphorie und Stresszuständen und Anspannung tragen dazu bei, dass die psychotrope Substanz nicht mehr zur Aktivierung des Belohnungssystems, sondern zum Ausbruch aus diesen unaushaltbaren Affektzuständen konsumiert wird (99).

Es kann nachgewiesen werden, dass eine erhöhte Reaktivität der HPA-Achse eine schwerere Abhängigkeit mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Rückfälle begünstigt (60), umgekehrt kann durch die Wirkung psychotroper Substanzen im Gehirn auch Substanzmissbrauch, von zum Beispiel Alkohol und Nikotin, die HPA-Achse dysregulieren (111). Diese ist mit ihrem Endprodukt, der Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde, hauptverantwortlich für Stress-Antworten in unserem Körper. Eine erhöhte Cortisol-Sekretion, als Endprodukt der HPA-Achse, führt über Kortikosteroid-Rezeptoren an dopaminergen Neuronen zu einer gesteigerten Aktivität mesencephaler dopaminergener Neurone (60) und dopaminerge Neurone im mesokortikolimbischen Belohnungssystem weisen eine hohe Kortikosteroid-Rezeptoren-Dichte auf (112). Frühkindliche Stresserfahrungen (jegliche Form des Missbrauchs und der Vernachlässigung, Aufwachsen in Armut, Aufwachsen in institutioneller Unterbringung) können erwiesenermaßen die HPA-Achse und die Ausschüttung von Cortisol und im Verlauf die neuronale Entwicklung, vor allem der subkortikalen mesokortikolimbischen Systeme, beeinflussen (112,113). So konnte in Tierversuchen mit Ratten die Anwesenheit, sowie auch allein der Geruch des Muttertiers die Reaktivität der HPA-Achse bei Stress langfristig senken (113). Weaver, Cervoni, Champagne, D'Alessio Sharma und Seckl konnten zeigen, dass das Vernachlässigen des Leckens und der Pflege

des Nachwuchses von Ratten einen direkten Einfluss auf das Epigenom des Nachwuchses, genauer gesagt auf den Promoter des Gens für den Glukokortikoid-Rezeptor im Hippocampus (welcher wiederum nachhaltig die HPA-Achse beeinflusst) hatte (114). Die kam durch die Acetylierung von Histonen zustande, und war durch Histon-Deacetylase-Inhibitoren, aber auch durch den späteren Ersatz der Pflege des Nachwuchses durch Ersatz-Ratten reversibel (114). Die subjektiven euphorischen oder dämpfenden Effekte einer Substanz werden von Personen mit frühkindlichen Stresserfahrungen in Befragungen stärker wahrgenommen, und auch die Dopamin- Antwort im mesokortikolimbischen Belohnungssystem nach akutem Konsum ist bei diesen Personen in multiplen Studien stärker ausgeprägt (112). Die neurobiologischen Korrelate von frühkindlichen Stresserfahrungen und Abhängigkeitserkrankungen sind erstaunlich ähnlich (112). So zeigen zum Beispiel Menschen mit frühkindlichen Stresserfahrungen und Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen eine erhöhte Impulsivität/ verminderte exekutive Funktionen, eine Hyperreaktivität der HPA-Achse und neuroplastisch veränderte subkortikale Areale, wie Amygdala und Hippocampus (96,112,115).

Laut Kirsch und Lippard zeigen sich die Auswirkungen von frühkindlichen Stresserfahrungen, und der damit verbundenen erhöhten Stressantwort, in der Adoleszenz durch die erhöhte Bereitschaft zum Substanzkonsum und der daraus folgenden Konsequenz: ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung (112). Ein besonders vulnerable Phase für die Suchtentstehung ist auch laut Volkow und Boyle die Jugendzeit (96). Das Gehirn weist in dieser Zeit eine besonders ausgeprägte Plastizität (die Fähigkeit des Gehirns sich aufgrund von Einflüssen auf zellulärer Ebene neu zu vernetzen) auf, wobei besonders die limbischen Areale in dieser Zeit hyperaktiv sind (115). Die limbischen Areale, die für Emotionalität, Belohnung und Motivation verantwortlich sind, sind nicht nur hyperaktiv, sondern weisen in der Jugendzeit auch eine höhere Plastizität auf als die kortikal liegenden sogenannten „*top-down*“- Areale (115). Zusätzlich reifen die Verbindungen des präfrontalen Kortex mit den subkortikalen Arealen zu dieser Zeit erst vollständig aus, weshalb sie besonders anfällig für Störungen sind (112).

Bei suchterkrankten Individuen sind die limbischen Schaltkreise und die HPA-Achse hyperaktiv (96), während die präfrontal-kortikalen Schaltkreise, die für die

exekutiven Funktionen notwendig sind, teilweise durch genetische Vulnerabilität (116), teilweise durch wiederholte Exposition, welche zu dopamininduzierten neuroplastischen Veränderungen führt (99), hypoaktiv sind (117). Die neuroplastischen Veränderungen in diesen Arealen, wie auch die Veränderungen in der glutamatergen Übertragung im präfrontalen Kortex tragen noch zusätzlich zur Dysfunktion bei (99). Im Gehirn eines gesunden Individuums wird das Verlangen nach einer bestimmten Substanz erkannt, und der Konsum durch die exekutiven Funktionen der präfrontal-kortikalen Regionen nachhaltig abgewogen. Diese exekutiven Funktionen beinhalten Aufmerksamkeitslenkung, die längerfristige Planung und Organisation, Regulation von Emotionen und Selbstregulation und damit auch die sogenannte „*top-down*“ Kontrolle (Regulation tiefer gelegener Hirnregionen durch höhere Zentren). Diese Funktionen sind wichtig, um nachhaltige und rationale Entscheidungen zu treffen (96), und auch um inhibitorisch auf konditionierte Antworten einzuwirken (118). Zusätzlich spielen die Beeinträchtigungen des präfrontalen Kortex bei Antizipation des Konsums und Craving eine nicht zu vernachlässigende Rolle (99). Auch Guardia, Trujols, Burguete, Luquero und Cardús gehen davon aus, dass bei Suchterkrankungen vor allem die Kontrolle und Hemmung der Reaktion auf Stimuli beeinträchtigt ist (118). Neben einem intensiven Verlangen nach einer Substanz spielt in der Suchtentstehung die Möglichkeit Verlangen zu kontrollieren eine große Rolle, weshalb Guardia, Trujols, Burguete, Luquero und Cardús sogar ein eigenes Testinstrument mittels Fragebogen zur Einschätzung der beeinträchtigten Aufmerksamkeitslenkung und Anworthemmung entwickelten (118). Bei den sogenannten „*recreational users*“ von psychotropen Substanzen können also die sofortig einsetzende Euphorie, Wachheit oder Entspannung (je nach Substanz) mit den mittelfristigen und längerfristigen Folgen des Konsums abgewogen werden und schließlich eine differenzierte Entscheidung für oder gegen den Konsum erfolgen (96). Erkrankte Individuen können diese differenzierte Entscheidung nicht mehr treffen - nur so lässt sich laut Volkow, Koob und McLellan die hohe Rückfallquote bei Personen erklären, die längerfristig ein Leben ohne Substanzen führen wollen. Ihnen wird es fast unmöglich gemacht diesen Wunsch umzusetzen (99).

Auch das im allgemeinen Sprachgebrauch als „Bindungshormon“ bezeichnete Neuropeptid Oxytocin, welches bei Geschlechtsverkehr, Geburt, Stillen, Wärme

und Hautkontakt ausgeschüttet wird (119), scheint eine nicht zu vernachlässigende Rolle in der Suchtentwicklung zu spielen (120). So zeigten präklinische Studien, dass die Gabe von Oxytocin die Entwicklung von Toleranz und Entzug stark beeinflusst. Es gibt Hinweise dafür, dass Oxytocin hilfreich ist, um neuroplastische Veränderungen durch Substanzkonsum rückgängig zu machen (120). Die durch MDMA ausgelöste Ausschüttung von Oxytocin ist bekannt (90), jedoch konnten auch bei anderen Substanzen in Tierversuchen sowohl nach dem akuten, als auch nach dem längerfristigen Konsum Veränderungen im Oxytocin-System nachgewiesen werden (120). Es zeigten sich verminderte Plasma-Konzentrationen für Oxytocin und eine erhöhte Rezeptordichte in Amygdala und Hippocampus. Diese Effekte konnten für Kokain, Methamphetamine, Alkohol und Morphin nachgewiesen werden (121). Des Weiteren gibt es zahlreiche Interaktionen von Oxytocin mit der HPA-Achse und auch verschiedenen Neurotransmitter-Systemen, die eine große Rolle in der Suchtentstehung spielen, wie beispielsweise Dopamin, GABA, Serotonin oder Glutamat (120,121). Oxytocin wirkt direkt und über die Modulation der HPA-Achse stark anxiolytisch, was ein Ansatz für die Therapie bei Abhängigkeitserkrankungen sein könnte, bei welchen der Konsum der Substanz meist nur noch zur Verhinderung negativer Affekte, Spannungszustände, wie auch Angst erfolgt (120). Eine schmerzlindernde Wirkung von Oxytocin kommt durch die verstärkende Wirkung auf GABA (121) und die Interaktion mit dem endogenen Opioidsystem zustande (122).

Multiple genetische Korrelate von Suchterkrankungen sind bereits gut untersucht (116,123). Genetische Vulnerabilität gegenüber diesen Erkrankungen kann sowohl die generelle Wahrscheinlichkeit für das Entstehen einer Suchterkrankung, als auch die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Abhängigkeit von einer bestimmten Substanz, so wie es zum Beispiel bei einem genetischen Unterschied des Enzyms Alkoholdehydrogenase für die Entstehung von Alkoholabhängigkeit entdeckt worden ist, begünstigen (116). Genetische Variationen können auch die Wahrscheinlichkeit von epigenetischen Veränderungen beeinflussen (124). Philip Mews und Erin Calipari argumentieren, dass auch die Berücksichtigung der Epigenetik gemeinsam mit neuronalen Schaltkreisen bei der Entwicklung von neuen Therapien nicht vernachlässigt werden darf, da ansonsten Behandlungsansätze durch isolierte Modulation einzelner Komponenten ineffektiv

sein könnten (125). Epigenetik ist definiert als die Veränderungen der Genexpression durch Umwelteinflüsse, indem die Desoxyribonukleinsäure (DNS) oder Histone methyliert werden, oder Histone acetyliert werden, wobei diese Prozesse die Transkription und damit die Funktionsweise von Zellen nachhaltig beeinflussen. Zusätzlich scheinen die epigenetischen Veränderungen einen großen Einfluss auf die neuroplastischen Veränderungen zu haben (123). Es existieren multiple nachgewiesene epigenetische Korrelate von Suchterkrankungen. So konnten Egervari, Landry, Callens, Fullard, Roussos, Keller *et al.* epigenetische Veränderungen durch Acetylierung und darauffolgende Veränderungen im Gen für glutamaterge Funktionen bei heroinabhängigen Suchterkrankten feststellen (126) und Pierce, Fant, Swinford-Jackson, Heller, Berrettini und Wimmer beschreiben epigenetische Veränderungen für kokainabhängige Individuen (127). Beide Forschungsgruppen zeigen damit das neu aufkommende therapeutische Potential dieser Ansätze auf.

3.3 Addictions Neuroclinical Assessment

Das neurowissenschaftlich fundierte Rahmenwerk ANA von Kwako, Momenan, Litten, Koob und Goldman (57) schlägt ein System zur individuelleren Diagnosestellung vor. Das Ziel ist es dabei, durch das Sammeln multidimensionaler Informationen das Verständnis der Mechanismen der Sucht zu verbessern, um Prävention und Behandlung gezielter für das Individuum anzuwenden. Dies ist laut den Autor*innen ein Prozess, der in der weiteren Umsetzung zur Präzisionsmedizin führen soll (57). Drei neurofunktionelle Hauptbereiche im Kreislauf der Suchtentstehung, die „Exekutiven Funktionen“, die „Anreiz-Salienz“ und die „Negative Emotionalität“, sollen bei Individuen mit Suchterkrankungen und gefährdeten Personen mittels unterschiedlicher Testungen (Verhaltensbasiert, Selbstbericht, oder Neurologische Bildgebung) untersucht werden (siehe Tabelle 1 : Vorgeschlagene Testungen für ANA, Adaptiert nach (57)). Alle dieser drei Bereiche sind bei Suchtkranken wie bereits beschrieben dysfunktional.

1) Exekutive Funktionen

Die Störungen in den exekutiven Funktionen, die zum Verlust der Kontrolle von „*top-down*“ im frontalen Kortex führt, ist ursächlich für viele Defizite, und wirkt sich direkt auf die Salienz und Impulsivität der Anreize im Stadium der

„Binge“-Intoxikation aus, vermutlich über glutamaterge Verbindungen zu den Basalganglien, zur erweiterten Amygdala, und auf negative emotionale Zustände aus (99,105). Im ANA liegt der Fokus der Testungen dabei auf bestimmten Teilbereichen dieser Funktionen, die besondere Bedeutung für Suchterkrankungen haben. Diese sind Aufmerksamkeit, Reaktionshemmung, Planung, Verhaltensflexibilität und die Bewertung zukünftiger Ereignisse (57).

2) Anreiz-Salienz (Anreizhervorhebung)

Die sogenannte Anreizhervorhebung definiert einen Prozess, der die Wahrnehmung von Stimuli verändert- im Rahmen dieses Prozesses werden Stimuli reizvoller wahrgenommen. Veränderungen der Anreizhervorhebung sind in abhängigkeiterkrankten Personen gut dokumentiert und eng assoziiert mit dem ventralen und dorsalem Striatum, Amygdala und Hippocampus und dopaminerger Aktivierung des mesokortikolimbischen Systems (102,115). Ein Vorschlag für die Testungen dieser Domäne sind zum Beispiel sogenannte „*cue-reactivity-tasks*“, bei denen die Testpersonen unter Beobachtung in der neurologischen Bildgebung (zum Beispiel Magnetresonanztomografie) Stimuli ausgesetzt werden.

3) Negative Emotionalität

Es gibt die Auffassung, dass der übermäßige Konsum von Suchtmitteln zur Verringerung von negativen emotionalen Zuständen erfolgt. Dies wird auch als Selbstmedikation oder Spannungsabbau verstanden und kann in den engen Zusammenhang mit den Überaktivierungen der Stress-Systeme, wie einer überaktiven HPA-Achse und einem dysregulierten limbischen System in Verbindung gebracht werden (52,99,108). Die vorgeschlagenen Testungen (siehe Tabelle 1 : Vorgeschlagene Testungen für ANA, Adaptiert nach (57)) beziehen zum Beispiel die bekannte „*Beck-Depression-Scale*“ oder den „*Trier-Social-Stress-Test*“ ein.

<i>Testung</i>	<i>Zeitaufwand</i>	<i>Art der Aufgabe</i>
Exekutive Funktionen		
<i>Stop Signal Reaction Task</i>	10 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Appetitive Go-NoGo</i>	10 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Continuous Performance Test</i>	15 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Tower of London</i>	15 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>	15 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Delay Discounting</i>	15 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>N-Back</i>	10 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Beads in a Jar Task</i>	5 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Barratt Impulsiveness Scale</i>	5 Minuten	Selbstbericht
100 Minuten		
Anreiz-Salienz		
<i>Choice Task (Explicit Version)</i>	15 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Dot-Probe Attentional Bias Task (Cues)</i>	10 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Obsessive-Compulsive Drinking Scale</i>	5 Minuten	Selbstbericht
<i>Cue Reactivity Task</i>	10 Minuten	Neurologische Bildgebung
<i>Monetary Incentive Delay Task</i>	10 Minuten	Neurologische Bildgebung
50 Minuten		
Negative Emotionalität		
<i>Approach Avoidance Task</i>	10 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Cyberball</i>	10 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Trier Social Stress Test</i>	20 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Cold Pressor Task</i>	10 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Digit Span</i>	5 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Two-Step Task (Model-Free Model-Based)</i>	15 Minuten	Verhaltensbasiert
<i>Beck Depression Inventory</i>	5 Minuten	Selbstbericht
<i>Beck Anxiety Inventory</i>	5 Minuten	Selbstbericht
<i>Fawcett-Clark Pleasure Scale</i>	5 Minuten	Selbstbericht
<i>Toronto Alexithymia Scale</i>	5 Minuten	Selbstbericht
<i>Childhood Trauma Questionnaire</i>	5 Minuten	Selbstbericht
<i>Facial Emotion Matching Task</i>	10 Minuten	Neurologische Bildgebung
105 Minuten		

Tabelle 1 : Vorgeschlagene Testungen für ANA, Adaptiert nach (57)

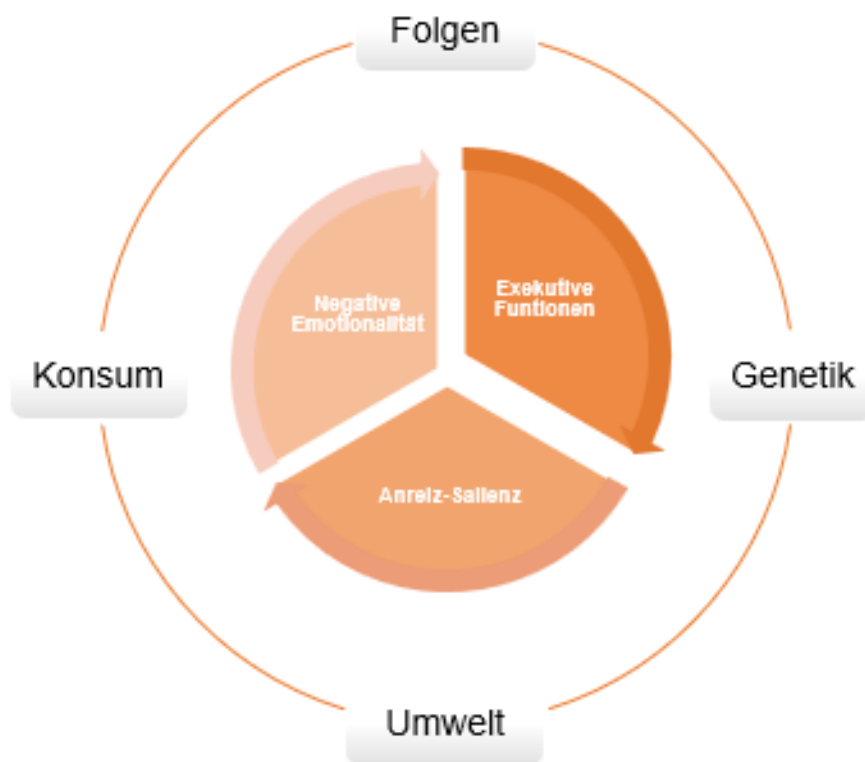


Abbildung 1: ANA-Hauptdomänen und ergänzende Bereiche, Adaptiert nach (57)

Geleitet von klinischen Erfahrungen sollen auch weitere Daten erfasst werden, die nicht zu den Hauptbereichen zählen, aber wichtig für die umfassende Diagnostik des Individuums sind (siehe Abbildung 1: ANA-Hauptdomänen und ergänzende Bereiche, Adaptiert nach (57)). Diese ergänzende Beurteilung beinhaltet die Folgen der Suchterkrankung (Probleme am Arbeitsplatz, Probleme mit dem Gesetzgeber, Probleme der physischen Gesundheit), Umwelteinflüsse (sozioökonomischer Status, Ausbildung, Kultur, Ernährung), die Geschichte des Konsumverhaltens (Beginn des Konsums, Art und Weise des Konsums, Konsummuster, verschriebene Medikamente, Polysubstanzgebrauch, Schweregrad vorhergehender Entzüge) und genetische Variablen (Genetik und Familiengeschichte, psychiatrische Erkrankungen, Pharmakogenomik, Epigenetik). Am Ende soll eine Art Sucht-Profil entstehen, um Personen in Gruppen zu unterteilen - so sollen sich individuellere Therapien ableiten lassen. Schlussendlich wird diese auf den derzeit bestehenden Behandlungsmöglichkeiten aufbauen, um jene herauszufiltern, die gezielter auf

ein Individuum zugeschnitten sind (57). Kwako, Momenan, Litten, Koob und Goldman betonen, dass die zukünftige Relevanz von Genetik zum Verständnis der Suchterkrankungen, vor allem aber zum Verständnis der Heterogenität der Suchterkrankungen, nicht unterschätzt werden sollte (57). Das Rahmenwerk weist Parallelen mit dem von anderen Expert*innen vorgeschlagenen auf neurobiologischen Erkenntnissen basierenden Modellen auf, zum Beispiel dem Modell von Volkow, Koob und McLellan für den Prozess der Suchterkrankung in einem Teufelskreis aus drei wiederkehrende Phasen (99). Sie benennen die Phasen „Exzess und Intoxikation“, „Entzug und negativer Affekt“, „Beschäftigung und Antizipation“ (99). Das System, welches die Forscher*innen vorschlagen, hört sich vielversprechend an. Zurzeit kann ihre Initiative aber nur als ein nützlicher Rahmen für weitere Erforschung und Evaluation dienen. Schon allein der vorgeschlagene diagnostische Arbeitsaufwand von mindestens vier Stunden (siehe Tabelle 1 : Vorgeschlagene Testungen für ANA, Adaptiert nach (57)) stellt die klinische Anwendbarkeit in Frage. Potenziell rechnen Kwako, Momenan, Litten, Koob und Goldman aber sogar mit einem Arbeitsaufwand von bis zu zehn Stunden. Auch die hohen Kosten von neurologischer Bildgebung und vorgeschlagener genetischer Testungen sprechen gegen die aktuelle klinische Anwendbarkeit des ANA. Die Autor*innen argumentieren diesbezüglich jedoch, dass sich eine solche Investition in Zeit und Geld (die Autor*innen rechnen mit Kosten von ungefähr 3.000 US-Dollar pro Individuum) langfristig lohnen würde, wenn dadurch die Prognose und die Behandlung von suchterkrankten Individuen auf lange Sicht ökonomischer wird (57). 2022 betragen die Kosten für Suchtbehandlung in Österreich 8,76 Millionen Euro (128). Bei den rund 27.000 Personen, die sich 2022 in Österreich in drogen-bezogener Behandlung befanden (10) sind das nur 324€ für die Behandlung pro Individuum. Laut den Berechnungen pro Individuum der Autor*innen des ANA (57) würden sich die Kosten bei 27.000 Personen auf mindestens 75 Millionen Euro, also fast die zehnfachen Kosten erhöhen, wobei dies ausschließlich das Minimum der Kosten für den diagnostischen Aufwand decken würde, nicht die Behandlung der suchtkranken Individuen. Weitere Punkte, die bei den vorgeschlagenen Testungen beachtet werden sollten, sind die Compliance und Adherence von suchtkranken Individuen für diese vorgeschlagenen Testungen über mehrere Stunden. Es ist bekannt, dass Compliance und Adherence bei psychiatrischen

Erkrankungen, vor allem aber bei Substanzgebrauchsstörungen, stark beeinträchtigt sind (129).

3.3.1 Studien zum ANA

Es gibt einige Studien zur Testbatterie des ANA (siehe Studie 1.-3., Tabelle 2 : Laufende und abgeschlossene Studien zu ANA). Diese beschäftigen sich mit der Konstruktvalidität, der Messinvarianz, und der Vorhersagevalidität der Domäne „Negative Emotionalität“ (130,131) und der Validität und Messinvarianz der Domäne „Anreiz-Salienz“ (132). Votaw, Stein und Witkiewitz fanden in einer sekundären Datenanalyse einer multizentrischen, prospektiven Studie Belege für die Vorhersagevalidität der Domäne der „Negativen Emotionalität“ für die Intensität des Trinkens und für die Bewältigungsstrategien bei Individuen, die einen Rückfall erlitten hatten (130). In einer weiteren sekundären Datenanalyse einer multizentrischen, prospektiven Studie konnte von Votaw, Pearson, Stein und Witkiewitz gezeigt werden, dass die Konstruktvalidität der Domäne „Negative Emotionalität“ gegeben war, die Domäne war zu jedem Zeitpunkt stark mit dem Trinken aufgrund negativer Emotionen korreliert ($0.48 < r < 0.64$). Die Messinvarianz der Domäne „Negative Emotionalität“ war dabei über die Zeit hinweg stabil ($r = 0.738$) (131). Stein, Votaw, Swan und Witkiewitz konnten in einer sekundären Datenanalyse derselben Datensets eine gute Vorhersagevalidität für die Domäne „Anreiz-Salienz“ herstellen, diese war ein besseres Instrument für die Vorhersage des Erfolg innerhalb 12 Monaten keinen Rückfall zu erleiden, als bisherige Messinstrumente ($R^2 = 0.021$; $p = 0.003$) (132). Die Konstruktvalidität der Domäne „Anreiz-Salienz“ konnte aufgezeigt werden: die Domäne war signifikant negativ mit Tagen der Abstinenz ($r = -0.284$; $p < 0.001$) assoziiert, und signifikant positiv mit der täglichen Trinkmenge ($r = 0.431$; $p < 0.001$), der Anzahl von Tagen mit übermäßigem Konsum ($r = 0.345$; $p < 0.001$), der persönlichen Kontrolle über den Konsum ($r = 0.384$; $p < 0.001$) und dem Drang zu konsumieren ($r = 0.529$; $p < 0.001$) assoziiert (132). Die Messinvarianz war über das Geschlecht hinweg gegeben (132).

3.3.2 Aktuell noch laufende klinische Studien zum ANA

Seit 2021 und noch bis 2031 läuft eine klinische Studie des NIAAA (siehe Studie 4., Tabelle 2 : Laufende und abgeschlossene Studien zu ANA), in welcher 1400 Personen mit Alkoholgebrauchsstörung mit der Testbatterie des ANA nach der gesamten vorgeschlagenen Batterie getestet werden sollen (133). Die latenten Faktoren sollen identifiziert werden und darüber soll eine Zuordnung der Individuen in Subtypen/ Gruppen möglich gemacht werden (133). Die zweite noch laufende identifizierte klinische Studie (siehe Studie 5., Tabelle 2 : Laufende und abgeschlossene Studien zu ANA) des *Centre for Addiction and Mental Health* in Toronto, „*Phenotyping Patients With Alcohol and Cannabis Use Disorders Using the Addictions Neuroclinical Assessment*“ läuft seit 2022 und bis 2027 (134). Es werden die drei Hauptdomänen des ANA mittels der vorgeschlagenen Testbatterie bei Personen mit Alkoholgebrauchsstörung und bei Personen mit Cannabisgebrauchsstörung untersucht. Dabei erhalten die in die Studie eingeschlossenen Patient*innen zusätzlich über 12 Wochen hinweg Verhaltens- und Pharmakotherapie. Die Patient*innen werden durch die vorgeschlagenen Testungen untersucht und subtypisiert. Dabei soll das Hauptziel sein, die Subtypisierung mit dem Behandlungsansprechen in Verbindung zu bringen (134).

Studie	Studienort	Studienzeitraum	Stichprobe	Primäre Endpunkte	Quelle
1.	USA	Abgeschlossen, sekundäre Datenanalyse (Datensatz 1996)	263 erwachsene Personen mit Alkoholgebrauchsstörung nach DSM	Vorhersagevalidität der Domäne „Negative Emotionalität“	(130)
2.	USA	Abgeschlossen, sekundäre Datenanalyse (Datensatz 1996)	563 erwachsene Personen mit Alkoholgebrauchsstörung nach DSM	Konstruktvalidität und Messinvarianz der Domäne „Negative Emotionalität“	(131)
3.	USA	Abgeschlossen, sekundäre Datenanalyse (Datensatz 1996)	563 erwachsene Personen mit Alkoholgebrauchsstörung nach DSM	Validität und Messinvarianz der Domäne „Anreiz-Saliens“	(132)
4.	USA	12/2021-12/2031	1400 erwachsene Personen mit Alkoholgebrauchsstörung nach DSM	Anwendung der Testbatterie des ANA	(133)
5.	Canada	11/2022-12/2027	400 erwachsene Personen mit Alkohol- oder Cannabisgebrauchsstörung nach DSM	Untersuchung der Antwort auf Therapiemaßnahmen (Verhaltenstherapie, Pharmakotherapie) nach ANA- Domänen	(134)

Tabelle 2 : Laufende und abgeschlossene Studien zu ANA

3.4 Research Domain Criteria

2009 ursprünglich häufig als solches verstanden, ist die RDoC des NIMH nicht als diagnostisches Tool gedacht, und soll ausschließlich als dynamisches, transdiagnostisches Forschungsrahmenwerk dienen (135). Die RDoC könnte die zukünftige biologische Klassifizierung (außerdem Subtypisierung und Neutypisierung) von psychiatrischen Diagnosen vorantreiben, indem sechs neurobehaviorale Domänen des Menschen erforscht werden. Diese sechs Domänen beinhalten: Positive Valenzsysteme, Negative Valenzsysteme, Soziale Prozesse, Kognitive Prozesse und Sensorimotorische Prozesse (135). Es entsteht eine komplexe Matrix, da die einzelnen Hauptdomänen einerseits durch weitere Domänen (Umwelt, Lebensspanne und Entwicklung) ergänzt werden und andererseits die Domänen verschiedene Konstrukte und Subkonstrukte beinhalten. So setzt sich die Domäne „Negative Valenzsysteme“ zum Beispiel aus den Konstrukten „Furcht/ akute Bedrohung“, „Angst/ potenzielle Bedrohung“, „fortdauernde Bedrohung“, „Verlust“, „Frustration/ Nicht-Belohnung“ zusammen (siehe Abbildung 2 : Matrix der Negativen Valenzsysteme, Angefertigt und frei übersetzt aus dem Englischen nach (135)). In den unterschiedlichen zu analysierenden Einheiten (Moleküle, Zellen, Schaltkreise, Physiologie, Verhaltensweisen, Selbst-Bericht, Paradigmen) werden Erkenntnisse unter Elementen zusammengefasst. Hier sollen neue Erkenntnisse durch Daten, von gesunden bis hin zu kranken Personen, gesammelt, erweitert und untersucht werden und biologische Marker schließlich wissenschaftlich gestützte Phänotypen herausbilden (135).

Negative Valenzsysteme

Konstrukt	Gene Hinweis	Moleküle	Zellen	Schaltkreise	Physiologie	Selbst-Bericht	Paradigmen
Akute Bedrohung („Furcht“)	↗	Elemente	Elemente	Elemente	Elemente	Elemente	Elemente
Potenzielle Bedrohung („Angst“)		Elemente	Elemente	Elemente	Elemente	Elemente	Elemente
Fortdauernde Bedrohung		Elemente	Elemente	Elemente	Elemente	Elemente	Elemente
Verlust		Elemente	Elemente	Elemente	Elemente	Elemente	Elemente
Frustration/ Nicht-Belohnung		Elemente	Elemente	Elemente	Elemente	Elemente	Elemente

Abbildung 2 : Matrix der Negativen Valenzsysteme, Angefertigt und frei übersetzt aus dem Englischen nach (135)

Die verweisenden Elemente auf Gene wurden 2017 entfernt, die Spalte jedoch beibehalten, um in Zukunft genomische Aspekte auf robuster Evidenz einzubauen (135).

Der transdiagnostische Ansatz soll Ähnlichkeiten zwischen unterschiedlichen herkömmlichen Diagnosen und Unterschiede innerhalb von herkömmlichen Diagnosen aufzeigen. Solche Phänomene sollen zukünftig einfacher sichtbar gemacht werden. In einer internationalen Delphi-Consensus-Studie aus 2019 (140) wurden wichtige Konstrukte und Subkonstrukte in der RDoC für die Erforschung von Abhängigkeitserkrankungen beschlossen. Diese beinhalteten die Konstrukte und Subkonstrukte (mit Zustimmung von $\geq 80\%$ der Expert*innen) „Belohnungsbewertung“, „Erwartung“, „Belohnungslernen“, „Handlungsselektion“ und „Gewohnheit“ aus der Domäne „Positive Valenzsysteme“ und aus der Domäne „Kognitive Prozesse“ das Konstrukt der „Kognitiven Kontrolle“, mit dem Subkonstrukt „Antwort-Unterdrückung“ (140). Ein weiteres, durch die Expert*innen vorgeschlagenes Konstrukt, ist die „Zwanghaftigkeit“ (140) (siehe Abbildung 3: Wichtige beschlossene Konstrukte und Subkonstrukte in der RDoC für Abhängigkeitserkrankungen, Nach (140)). Dabei ist laut den Expert*innen auch zu beachten, dass unterschiedliche Konstrukte und Subkonstrukte unterschiedliche Relevanz zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Suchtentstehung spielen. Während am Anfang der Erkrankung „Positive Valenzsysteme“ eine größere Rolle spielen, werden später „Negative Valenzsysteme“ wichtiger, und am Ende resultiert daraus eine „Gewohnheit“ (140).

Brooks, Lochner, Shoptaw und Stein untersuchten anhand der RDoC-Matrix Impulsivität und Zwanghaftigkeit bei substanzungebundenen sowie substanzgebundenen Suchterkrankungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Zwangserkrankungen und Essstörungen, da bei allen diesen Erkrankungen Impulsivität und Zwanghaftigkeit wichtige Rollen spielen (136). Brooks, Lochner, Shoptaw und Stein spekulierten schließlich, dass über alle Diagnosen hinweg frühkindliche Stresserfahrungen und ähnliche genetische Grundlagen impulsive Reaktionen und zwanghafte Verarbeitungsstrategien verursachen (136). Zhang, Yang, Wu, Wang, Lui, Yang *et al.* stellten in einer RDoC-Studie mit 465 Heranwachsenden (362 Heranwachsende mit ADHS-Diagnose, 103 neurotypische Heranwachsende) vier unterschiedliche Subtypen des ADHS mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung

anhand der Ausprägung der verminderten exekutiven Funktionen fest (137) (welche, wie bereits beschrieben auch bei Substanzgebrauchsstörungen beeinträchtigt sind). Levitt, Oshri, Amlung, Ray, Sanchez-Roige, Palmer *et al.* untersuchten das RDoC-Subkonstrukt der Verzögerungsaversion bei 1388 Erwachsenen, und fanden signifikante Zusammenhänge mit vertretenen Erkrankungen, wie Substanzgebrauchsstörungen, aber auch ADHS, schwerer Depression und Angststörungen ($p < 0.05 - 0.001$) (138). Die meisten Studien benutzen zur Erweiterung der RDoC-Matrix weiterhin DSM- oder ICD-Diagnosen aus herkömmlichen Kategorien (139). Marc-Antoine Crocq schlägt vor die Systeme DSM, ICD und RDoC in der Zukunft komplementär zu nutzen (26).



Abbildung 3: Wichtige beschlossene Konstrukte und Subkonstrukte in der RDoC für Abhängigkeitserkrankungen, Nach (140)

4. Diskussion

4.1 Kritik der etablierten Systeme

Die aktuellen Diagnosesysteme DSM und ICD bilden eine solide Grundlage für die Kommunikation über Determinantien von Suchterkrankungen, aber werden auch vielfach kritisiert. Laut John B. Saunders sind die aktuellen Diagnosesysteme ICD und DSM auf sehr begrenzten Grundlagen gebaut (53). So basierte die ursprüngliche Beschreibung des Alkoholabhängigkeits-Syndroms auf den Daten von nur 100 Patient*innen und die Erkenntnisse dieses Abhängigkeitssyndroms wurden an Substanzen, zum Beispiel an Psychostimulanzien, überprüft, anstatt neue Daten zu sammeln (53). In den herkömmlichen Diagnosesystemen wird nach psychotropen Substanzen klassifiziert (4,5,33). Es gelten die gleichen Diagnosekriterien für alle Substanzen, trotz bekannter unterschiedlicher Wirkweise der Substanzen im Gehirn. Eine Übersetzung der neurowissenschaftlichen Erkenntnisse in die Praxis kann die ätiologischen Faktoren und Ausprägungen identifizieren, die Menschen gemeinsam sind, die von verschiedenen Wirkstoffen abhängig sind, und die Menschen unterscheiden, die von demselben Wirkstoff abhängig sind (57). Grenzen der aktuellen Diagnosesysteme sind laut Hirjak, Schwarz und Meyer-Lindenberg der deskriptive Ansatz und die damit verbundene fehlende Möglichkeit die Ätiopathogenese von psychiatrischen Diagnosen einzubeziehen und die niedrige biologische Validität der Klassifikationssysteme (56). Die vorhandenen Diagnosen und Klassifizierungen können durch die niedrige biologische Validität nur unzureichend mit bekannten neurobiologischen Erkenntnissen in Verbindung gebracht werden (56).

Kwako, Momenan, Litten, Koob und Goldman sehen in den aktuellen Diagnoseentitäten vor allem ein Problem in der klinischen Heterogenität innerhalb der Diagnose einer Suchterkrankung (57). Schon in den 1960er Jahren beschrieb Jellinek dieses Problem der Heterogenität unter alkoholabhängigen Personen, und versuchte diese nach Konsummuster, dem Verlauf und der Schädigung in fünf Gruppen einzuteilen (damals bezeichnet als Alpha-Alkoholismus, Beta-Alkoholismus, Gamma-Alkoholismus, Delta-Alkoholismus und Epsilon-Alkoholismus) (141). Auch viele weitere haben seither versucht Modelle für Subtypen von Alkoholkranken zu etablieren, unter Ihnen Cloninger,

Babor, Hill und Lesch, um die präziseste Behandlungsstrategie für unterschiedliche Subtypen zu schaffen (142). Doch keine dieser Typisierungen ist nachhaltig in der Klinik angekommen und das Problem der Heterogenität sämtlicher psychiatrischer Diagnosen besteht. Das NIMH präsentiert auf seiner Webseite wichtige Argumente zur Einführung der RDoC, eines davon betrifft die Heterogenität innerhalb der Diagnosen: so können zwei Personen mit derselben Diagnose unter Umständen unter keinem einzigen gemeinsamen Symptom leiden. Die neurofunktionalen betroffenen Schaltkreise können dann komplett verschiedene sein (135). Zusätzlich kommen zwischen Diagnosen häufig ähnliche Diagnosekriterien vor, was dazu führt, dass Patient*innen mit mehreren Störungen diagnostiziert werden (56), was weiter zur Heterogenität beiträgt (135). Besonders groß ist dieses Problem im DSM-5, da hier sämtliche Formen des Substanzmissbrauchs bis zur schweren Substanzabhängigkeit unter Substanzgebrauchsstörung zusammengefasst werden (5). Das Resultat ist eine große, heterogene Gruppe an suchterkrankten Personen, was zu Problemen in der klinischen Anwendung und noch größeren Problemen in der Forschung führt (53). Die heterogenen Kategorien lassen sich nicht so leicht mit genetischen, oder auch neurobiologischen, Konstrukten vereinen- so könnte die bisherige Konzeptualisierung von Suchterkrankungen den Fortschritt im pathophysiologischen Verständnis dieser Erkrankungen sogar behindert haben. Innerhalb der starren Diagnosesysteme habe die Unschärfe der Diagnosen im DSM-5 zu einem großen Teil zu inkonklusiven Ergebnissen von Arzneimittelstudien beigetragen, argumentiert Marc-Antoine Crocq (26). Ein zusätzlicher Mangel, der alle psychiatrischen Diagnosen eint, ist, dass diese, im Kontrast zu anderen medizinischen Diagnosen oft ergebnis- statt prozessorientiert sind. Kwako, Momenan, Litten, Koob und Goldman und Charney, Botteron, Gur, Lin und Angeles argumentieren, dass sich dies durch ein auf pathophysiologischen Merkmalen gestütztes Rahmenwerk verändern kann (57,143).

Ein weiteres aktuelles Problem zeigt die weltweite Initiative *Global Drug Survey* auf. Dort wird festgehalten, dass 2019 die häufigsten Substanzen, die weltweit zu medizinischen Notfallbehandlungen führten Heroin, NPS, Methamphetamine und synthetische Cannabinoide waren (13). In der ICD-10 ist es bis jetzt zum Beispiel nicht möglich synthetische Cannabinoide zu kodieren. Dies wird in der

ICD-11 aufgegriffen. Hier wurden einige Substanzklassen neu hinzugefügt. Der Markt für neuartige Substanzen wächst stetig. In einem internationalen Nachschlagewerk sollten Trends im Konsumverhalten der letzten 20 Jahre in den unterschiedlichen Substanzklassen auf jeden Fall aufgegriffen werden, da sie nur so diagnostiziert und klinisch beobachtet werden können. Ob dies in der klinischen Verwendung und in der Forschung Vorteile bringen wird gilt es zu evaluieren. Ein weiterer Vorteil der ICD-11 ist, dass die neue Diagnose „Episode von Substanzmissbrauch“ hinzugefügt wurde, und so eine frühzeitige Prävention und Intervention möglich werden kann (144). Heinz, Gül, Gutwinski, Beck und Liu argumentieren, dass in der ICD-11 durch die Zusammenfassung von Symptomen in drei Kategorien neurofunktionelle Erkenntnisse bis zu einem gewissen Grad bereits berücksichtigt worden sind (145). So wurden physiologische Symptome in einer Symptomkategorie zusammengefasst, was die Erkenntnis, dass Entzug nur ein Aspekt der Toleranzentwicklung ist (beide resultieren aus Mechanismen der Regulation von Rezeptordichten) berücksichtigt und verminderte Kontrolle über den Konsum wird gemeinsam mit Craving aufgeführt, was neurofunktionellen Erkenntnissen über den präfrontalen Kortex mit seiner Kontrollfunktion und der Antizipation gleichkommt (145). In einer Untersuchung von Degenhardt, Bharat, Bruno, Glantz, Sampson, Aguilar *et al.* in 10 Ländern konnte eine gute Konkordanz zwischen den Systemen ICD-10, DSM-IV und der neuen ICD-11 festgestellt werden (146). Lediglich das DSM-5 und die ICD-11 konnten aufgrund der geringen Übereinstimmung von den Diagnosen der milden Substanzgebrauchsstörung und des Substanzmissbrauchs keine gute Konkordanz aufweisen (146). Jedoch konnte in der Untersuchung auch gezeigt werden, dass durch die Anwendung der ICD-11 in einigen Ländern im Vergleich zur ICD-10 Alkoholabhängigkeit häufiger diagnostiziert wurde (146). Dies könnte auch deshalb sein, da eines der drei Diagnosekriterium der ICD-11 ist, dass der Konsum trotz Auftreten von Problemen fortgeführt wird und diese „Probleme“ kultur- und gesellschaftsspezifisch sind (145). Zum Beispiel gelten im Irak strengere gesellschaftliche und gesetzliche Regelungen zum Alkoholkonsum als in Polen, was zu „Problemen“ im Irak führen könnte, die in Polen keine solchen wären. Die ICD ist allerdings ein internationales Diagnosesystem und sollte über alle Kulturkreise angewandt werden können, ansonsten droht eine Wiederholung von

geschichtlichen Fehlern in der klinischen Anwendung, mit niedriger Reliabilität in den Diagnosesystemen.

4.2 Die Scheu vor Veränderung

Bowlby schrieb bereits 1988: *“Clinicians are very busy people who are naturally reluctant to spend time trying to master a new and strange conceptual framework until they have strong reasons for believing that to do so will improve their clinical understanding and therapeutic skills.”* (49)

Das Konzept von Suchterkrankungen als Erkrankungen des Gehirns wird auch von Ärzten und Ärztinnen weiterhin stark in Frage gestellt und ist auch deshalb noch nicht im klinischen Alltag und der Diagnostik angekommen. Im Gespräch mit Kolleg*innen wird klar, dass vor allem die Furcht vor der Reduktion des Individuums auf eine rein biologische Ebene die Scheu vor Veränderung bedingt. Wichtig zu erwähnen ist hier, dass ein neurobiologisches Erklärungsmodell von Sucht soziale und kulturelle Faktoren, frühkindliche Erfahrungen und Beziehungserfahrungen, erbliche Faktoren und Vulnerabilität durch Komorbiditäten auf keinen Fall ausschließt. Im Gegenteil beschreiben Nora Volkow und Maureen Boyle Suchterkrankungen als *„...complex interactions between biological factors (genetic, epigenetics, developmental attributes, neurocircuitry) and environmental factors (social and cultural systems, stress, trauma, exposure to alternative reinforcers).“* (96), um ein neurobiologisches Modell zu stützen. Schlussendlich stehen auch frühkindliche Erfahrungen, Bindungsverhalten, Emotionsregulation, und Verhaltensweisen in Beziehung zu bestimmten Gehirnregionen und Umweltfaktoren beeinflussen in Einklang mit einem Bio-Psycho-Sozialen-Modell unser neuroplastisches Gehirn über Schaltkreise und Epigenetik, die wiederum in Folge unsere Verhaltensweisen stark beeinflussen können. Weder unser moralisches Wertesystem noch erlerntes Verhalten und Motivation sind von zuständigen neuronalen Schaltkreisen im Gehirn zu trennen. Um in der Klinik zu bestehen, muss nicht nur diese Erkenntnis dort ankommen, sondern auch ein praktisch anwendbares, zeit- und kosteneffizientes Rahmenwerk geschaffen werden.

4.3 Muss es einen Paradigmenwechsel geben?

Der damalige Direktor des *National Institute on Drug Abuse* Alan Leshner kritisierte 1997, dass eine Diskrepanz zwischen Fortschritten in der Forschung und ihrer Wertschätzung in Gesellschaft und der klinischen Anwendung der neuen Erkenntnisse existiert und fordert einen Paradigmenwechsel (94). Eine Veränderung in den diagnostischen Entitäten von Suchterkrankungen lässt bis heute auf sich warten. Viele hatten bereits mit der Einführung des DSM-5 auf solche Veränderungen gehofft (147). Die Frage, ob diese Revolution unbedingt nötig sei, ist zum Teil berechtigt. Schließlich gibt es in der klinischen Anwendung, wie in der Forschung, diagnostische Entitäten, die auf Symptomen und klinischen Erscheinungsbildern basieren und seit Jahrzehnten funktionieren. Wie bereits erwähnt, gibt es Hinweise, dass die herkömmlichen Diagnosesysteme und ihre Kategorisierung Forschung behindern könnte (26,53), auch deshalb erfolgt die Forschung bei RDoC ohne diese Einteilung.

Expert*innen, die gegen die neurobiologische Sichtweise von Suchterkrankungen argumentieren, meinen, dass Suchterkrankungen als Gehirnerkrankungen zu verstehen die Gefahr der Opferrolle der suchterkrankten Personen birgt (148). Die Idee Suchterkrankung als Gehirnerkrankung zu verstehen, würde die Handlungsfähigkeit, und die Übernahme der Verantwortung für das individuelle Verhalten (zum Beispiel ein wichtiger Schritt der Therapie der AA) des Individuums schmälern (148). Allerdings müssen Erkrankungen im Rahmen des Bio-Psycho-Sozialen-Modells verstanden werden. Aktuell wirkt es so, als würden Abhängigkeitserkrankungen in der Klinik in einem Psycho-Sozialen-Modell verstanden. Dies muss sich eindeutig ändern, auch um Stigmatisierung innerhalb der medizinischen Behandlung zu reduzieren. Denn es konnte gezeigt werden, dass Stigma und die negative Einstellung gegenüber suchterkrankten Individuen bei Gesundheitsfachkräften negative Auswirkungen auf die medizinische Behandlung hat (150,151). In einer internationalen Studie von Ochterbeck, Frense und Forberger mit 190 Forscher*innen stimmten 60% der Befragten der Aussage, dass suchtkranke Menschen selbst verantwortlich für ihre Erkrankung seien, zu (148). Makki, Day und Chaar konnten in einer qualitativen Studie unter Gesundheitsfachkräften Stigmatisierung gegen Menschen mit Methamphetamin-Abhängigkeit bei nahezu allen Studienteilnehmer*innen nachweisen (149). Auch in

verschiedenen weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Stigma, welches suchtkranke Menschen umgibt, unter Forscher*innen und Menschen im medizinischen System hoch ist (148). Wie wir Dinge benennen, beeinflusst auch unsere Haltung diesen gegenüber. Sucht in der Gesellschaft ganzheitlich als Erkrankung des Gehirns zu verstehen könnte das vorhandene Stigma reduzieren. Das Argument der Gefahr der Opferrolle greift auch deshalb nicht, da dem Individuum bei somatischen Erkrankungen, trotz Anerkennung der körperlich-biologischen Komponente, eine Handlungsfähigkeit zugesprochen wird (zum Beispiel die purinreiche Ernährung bei Gicht, oder der Aktivitätsgrad bei Osteoporose).

4.4 Personalisierte Psychiatrie – wohin soll das alles führen?

Wie schon erwähnt kann eine auf das Individuum zugeschnittene, personalisierte, medizinische Behandlung im Sinne der personalisierten Psychiatrie zumindest in diesem Bereich nur ein Konzept der Zukunft sein, in dessen Richtung Initiativen wie RDoC und ANA den Weg ebnen. Bei genaueren Betrachtungen der Initiativen wird schnell klar, dass diese aufgrund der hohen damit verbundenen Kosten, dem enormen Zeitaufwand und dem aktuellen Forschungsstand aktuell nur schwer klinisch anwendbar sind und so bis auf weiteres Gebiet der Forschung bleiben. Es gibt auch an diesen Initiativen wichtige Kritikpunkte. Ein Nachteil der RDoC könnte laut Prof. Henrik Walter eine Vernachlässigung des subjektiven Erlebens der psychiatrischen Erkrankungen sein. Die Gefahr ist ein Vernachlässigen der Psychopathologie welche, sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung, weiterhin wichtig bleiben wird (152). In verschiedenen sekundären Datenanalysen konnten für die ANA-Domänen „Negative Emotionalität“ und „Anreiz-Salienz“ bereits eine gute Konstruktvalidität, Messinvarianz und Vorhersagevalidität festgestellt werden (130–132). Diese Datenanalysen beruhten jedoch auf einem Datensatz aus 1996, zusätzliche Untersuchungen und Forschung zur Anwendung des ANA werden notwendig sein.

Das Ziel der Präzisionsmedizin darf auch keinesfalls als personalisierte Medizin verstanden werden. In der Präzisionsmedizin sollen durch Messungen, Erhebung und Festhaltung von großen Datenmengen eine Art Biosignatur der unterschiedlichen Populationen an Erkrankten, zum Beispiel Gruppen von

Suchtkranken, unterschieden werden. Somit kann die Präzisionsmedizin als Zwischenschritt zu einer personalisierten Psychiatrie gesehen werden (153). Schließlich geben alle diese Initiativen Hoffnung auf eine komplette Veränderung der Diagnosesysteme in der Klinik, Sichtweisen auf süchtige Personen und deren Sichtweise auf ihre eigene Erkrankung, aber auch Behandlung von Suchtkranken durch die Forschung.

Volkow, Koob und Baler treffen die Aussage, dass Prävention und Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen durch die Identifikation und Anwendung von Biomarkern um Patient*innen in unterschiedliche Gruppen zu unterteilen, verbessert werden könnten (124). Keine der aktuell angewandten Diagnosesysteme beziehen Biomarker oder toxikologische Nachweise zur Diagnostik von Suchterkrankungen ein. Kirsch und Lippard schlagen zum Beispiel die Dysregulation der HPA-Achse als Biomarker für das Risiko eines schweren Verlaufs einer Suchterkrankung bei Menschen mit frühkindlichen Stresserfahrungen vor (112). In Zukunft kann auch genetische und epigenetische Diagnostik für die Erarbeitung zusätzlicher Biomarker herangezogen werden (124). Noch existieren Biomarker zum klinischen Nachweis des Konsums psychotroper Substanzen nur im begrenzten Ausmaß. So kann zum Beispiel der akute Konsum von Alkohol durch die Blutalkoholkonzentration oder den Atemalkohol und der langfristige Konsum über die Zusammenschau der Leberparameter und kohlenhydratdefizientem Transferrin abgeschätzt werden (3). Je nach Substanz können aber einige Substanzen nur sehr kurz, oder andere bestimmte NPS, heutzutage noch gar nicht nachgewiesen werden. Abschließend muss gesagt werden, dass der alleinige Nachweis des Konsums durch Nachweis im Blut, der Atemluft, Urin oder Haaren an sich noch nicht für eine Substanzgebrauchsstörung oder Abhängigkeitserkrankung spricht. Es kann sein, dass wir für die existierenden symptom-basierten Diagnosen niemals ausreichende Biomarker identifizieren werden können, da diese nicht auf biologischer Validität aufbauen (154). Die bis 2025 laufende Studie „BeCOME“ des Max-Planck-Institutes versucht durch die Phenotypisierung von 1500 Menschen mit psychiatrischen Diagnosen, und durch die Omic-Charakterisierung, biologisch basierte Daten und Biomarker zu identifizieren (155). Die umfangreiche so bezeichnete „Omic“ bezeichnet dabei unterschiedliche Felder, wie Genomik, Transkriptomik, Metabolomik,

Pharmakogenomik und Pharmakometabolomik eines Individuums (153). Kwako, Momenan, Litten, Koob und Goldman schlagen die Exom-Sequenzierung zur Detektion einzelner Single Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) zur Ergänzung des ANA im Bereich der Genomik vor (57).

Zur Entwicklung der Präzisionsmedizin sind große Datenmengen (auch bezeichnet als „*Big Data*“) notwendig (153). Unter anderem gibt es zur Sammlung von suchtbewogenen großen Datenmengen bereits weitere Projekte, wie PhenX-Toolkit, finanziert vom *National Human Genome Research Institute* (NHGRI), welches Gen-Umweltinteraktionen multipler Krankheiten aufdecken will und eine eigene Unterkategorie zum Thema Substanzmissbrauch und Sucht anbietet (156). Das Projekt versucht Forschung durch Protokolle zu vereinheitlichen, sodass in Zukunft größere Datenmengen miteinander vergleichbar werden.

Generell gibt es in der Behandlung von suchterkrankten Personen keine Behandlungsmöglichkeiten, die längerfristig für alle erkrankten Individuen hilfreich sind (157). Hier deshalb einige Beispiele für Präzisionsmedizin: Volkow, Koob und Baler argumentieren, dass Individuen mit besonders geschwächten exekutiven Funktionen durch Interventionen mit repetitiver transkranieller Magnetresonanzstimulation (rTMS) gestärkt werden können (124). Erkrankte, die besonders in der ANA-Domäne „Negative Emotionalität“ auffällig sind, könnten einer höheren Gefahr für Rückfälle und Exzess unterliegen. Negative Affekte zu regulieren könnte hier ein Therapieansatz durch Verhaltenstherapie oder Mindfulness-basierter Prävention sein, von der diese Individuen in der Therapie profitieren, andere Populationen an Suchterkrankten hingegen nicht (131).

4.5 Fazit

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand der durchgeführten Literaturrecherche bearbeitet, inwiefern Suchterkrankungen als Erkrankungen des Gehirns gelten können, und wie diese Sichtweise der Suchterkrankungen als chronische Gehirnerkrankungen über diagnostische Initiativen Anwendung in der Praxis und der Konzeptualisierung von Suchterkrankungen finden könnte. Psychiatrische Erkrankungen als Krankheiten des Gehirns zu verstehen ist keinesfalls eine neue Idee. Bereits Wernicke versuchte am Ende des 19. Jahrhunderts psychiatrische Erkrankungen anhand biologischer Gehirnfunktionen zu kategorisieren (17). Nach der Betrachtung sämtlicher neurologischer, biologischer und pathophysiologischer Korrelate von Suchterkrankungen wird deutlich, dass Abhängigkeitserkrankungen heutzutage mitunter als Erkrankungen des Gehirns gelten können, nachdem jahrhunderterlang nach Konzepten für diese Erkrankungen gesucht wurde. Wie aber kann diese Erkenntnis Platz im Konzept, in der Klinik und in der Therapie von Suchterkrankungen erhalten? Es gibt mehrere Expert*innen, die Veränderungen in unserem Konzept von Suchterkrankung fordern (158). Weshalb diagnostische Systeme dabei eine solch tragende Rolle spielen, wird mit einem Zitat von John B. Saunders klar: *„Diagnostic systems are essential for communicating accurately our clinical findings to colleagues and patients, for epidemiological data gathering, and for providing a basis for precision in research.“* (53)

Zusätzlich ermöglichen diagnostische Systeme über Kodierungen medikamentöse, psychosoziale und psychotherapeutische Interventionen, welche auf ein Individuum, in diesem Fall den suchtkranken Menschen, zugeschnitten sind. Veränderungen in Diagnosesystemen haben so direkte Auswirkungen auf betroffene Personen - Krankenkassen bezahlen nur Therapien für kodierbare Diagnosen.

Die Initiativen ANA und RDoC zeigen Potential, um langfristig Veränderungen in unserer Konzeptualisierung in Gang zu setzen. ANA versucht dabei die heterogenen Gruppen von Suchtkranken zu subtypisieren, RDoC trägt durch Einblicke in zugrundeliegende Mechanismen der Sucht zum Fortschritt bei. Der Enthusiasmus, der diesbezüglich vorherrscht (57, 135) sollte nicht gezügelt werden, jedoch sollte es klar sein, dass diese Initiativen Jahrzehnte bis zur

vollständigen Implementation benötigen könnten. Bis dahin werden noch viel Arbeit und Forschung nötig sein.

Die Psychiatrie ist ein Feld, welches noch wenig bis gar nicht von den Vorteilen der Präzisionsmedizin profitiert. So könnte vor allem in der psychiatrischen Forschung und der psychiatrischen Klinik ein Paradigmenwechsel stattfinden, um ein integratives Verständnis von Suchterkrankungen als Erkrankungen des Gehirns zu ermöglichen (153). In längerer Folge soll dies über multidimensionale Diagnosesysteme, wie ANA oder Forschungssysteme wie RDoC, die auf neuen neurobiologischen Kenntnissen über substanzgebundenen Süchten basieren, etabliert werden, und zu einer personalisierteren Behandlung von psychiatrischen Krankheiten führen. Es gilt zu hoffen, dass neurobiologische Erkenntnisse die Entwicklung der Diagnostik von Suchterkrankungen verändern werden.

Abhängigkeitserkrankungen als Erkrankungen des Gehirnes zu verstehen könnte unter anderem dazu führen, das auch heute noch vorherrschende Stigma dieser Erkrankungen in der Gesellschaft und medizinischen Versorgung abzubauen (21).

Es ist an der Zeit neurobiologische Erkenntnisse, und neue Erkenntnisse zur Suchtentstehung und Suchterhaltung, in Diagnosesysteme einzubeziehen.

Schlussendlich bedeuten gravierende Veränderungen in der Gehirnstruktur eines süchtigen Individuums auch, dass ein großes Ziel der Therapie oder der Behandlung sein sollte an diesen neurobiologischen Veränderungen anzusetzen.

Dies betrifft nicht ausschließlich Arzneimittelinterventionen, sondern auch Mindfulness-basierte Verfahren, rTMS, Gruppenerfahrungen und viele weitere.

4.6 Limitationen

Um den Fokus der Arbeit nicht zu überschreiten konnte auf wichtige Aspekte, wie die hohe Rate an Komorbiditäten bei Abhängigkeitserkrankungen, nicht genauer eingegangen werden. Um ein ganzheitliches Bild von neurobiologischen Korrelaten dieser Erkrankungen zu erlangen, scheint es aufgrund der hohen Korrelation von psychiatrischen Diagnosen mit Abhängigkeitserkrankungen unverzichtbar diese in Zukunft mit einzubeziehen. Vor allem, da die auf neurobiologischen Erkenntnissen basierenden Initiativen teilweise einen transdiagnostischen Ansatz haben, und aus den Unzulänglichkeiten der aktuell gültigen Diagnosen entstanden sind. Das NIMH beschreibt dieses Problem in der Forschung: Wissenschaftler*innen schließen in ihrer Forschung häufig

Komorbiditäten aus- um Heterogenität zu reduzieren, was jedoch schließlich dazu geführt haben könnte, dass wir über Jahrzehnte Diagnosen in Isolation von anderen Diagnosen betrachtet haben und die Dimensionen, die diagnostische Entitäten verbinden, zu wenig erforscht wurden (135). Als weitere Limitation der Arbeit kann gesehen werden, dass sich sehr viele zitierte Studien und Untersuchungen auch heutzutage ausschließlich auf die geschichtlich gesehen ursprüngliche Abhängigkeitssubstanz stützen: Alkohol. Viele der neurobiologischen Erkenntnisse über Suchterkrankungen und die Daten des ANA basieren auf den Daten von alkoholabhängigen Individuen. Es wurde auf die unterschiedliche Wirkweise der unterschiedlichen psychotropen Substanzen und das Problem der vielfältigen Wirkweisen der NPS eingegangen. In Zukunft müssen Phenotypisierung wie durch ANA und Forschung wie durch RDoC über sämtliche Substanzklassen erfolgen.

5. Literaturverzeichnis

1. Kluge F. Etymologisches Wörterbuch der deutschen Sprache. 25. Auflage. Berlin: DeGruyter; 2011.
2. Dudenredaktion. DUDEN - Deutsches Universalwörterbuch. 9. Auflage. Berlin: Dudenverlag; 2019.
3. Soyka M. Kapitel 1, Diagnostische Kriterien für Suchterkrankungen. In: Soyka M, Batra A, Heinz A, Moggi F, Walter M, Hrsg. Suchtmedizin. München: Elsevier; 2019. S. 4–11.
4. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, Fifth Edition. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
6. Voigtel R. Der Sinn der Sucht, Eine Krankheit psychodynamisch verstehen. Gießen: Psychosozial-Verlag; 2022.
7. Nathan PE, Conrad M, Skinstad AH. History of the Concept of Addiction. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016;12:29–51.
8. Statista Research Department. Wie viele Tassen Kaffee trinken Sie durchschnittlich pro Tag? Umfrage zum Kaffeekonsum pro Tag in Österreich nach Bundesland im Jahr 2023 [Internet]. 2024 [zitiert am 16.02.2024]. Verfügbar unter:
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1391595/umfrage/umfrage-zum-kaffeekonsum-pro-tag-in-oesterreich-nach-bundesland/>
9. Klimont J. Österreichische Gesundheitsbefragung 2019. Wien: STATISTIK AUSTRIA, Im Auftrag des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz; 2019.
10. Anzenberger J, Akartuna D, Busch M, Klein C, Schmutterer I, Schwarz T, et al. Epidemiologiebericht Sucht 2023, Illegale Drogen, Alkohol und Tabak. Wien: Gesundheit Österreich GmbH, Im Auftrag des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz; 2023.
11. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2023: Trends and Developments [Internet]. 2023 [zitiert am

- 06.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.emcdda.europa.eu/index_en
12. Anzenberger J, Busch M, Klein C, Priebe B, Schmutterer I, Strizek J. Epidemiologiebericht Sucht 2022, Illegale Drogen, Alkohol und Tabak. Wien: Gesundheit Österreich GmbH, Im Auftrag des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz; 2022.
 13. Winstock AR, Maier LJ, Zhuparris A, Davies E, Puljevic C, Kuypers KPC, et al. GLOBAL DRUG SURVEY (GDS) 2021 KEY FINDINGS REPORT. London: GLOBAL DRUG SURVEY; 2021.
 14. Edwards G. Thomas Trotter's "Essay on Drunkenness" appraised. *Addiction*. 2012;107(9):1562–79.
 15. Rosenthal RJ, Faris SB. The etymology and early history of 'addiction.' *Addict Res Theory*. 2019;27(5):437–49.
 16. Aftab A, Ryznar E. Conceptual and historical evolution of psychiatric nosology. *Int Rev Psychiatry*. 2021;33(5):486–99.
 17. Miller R, Dennison J. *An Outline of Psychiatry in Clinical Lectures: The Lectures of Carl Wernicke*. Cham: Springer; 2015.
 18. Joobar R, Tabbane K. From the neo-Kraepelinian framework to the new mechanical philosophy of psychiatry: regaining common sense. *J Psychiatry Neurosci*. 2019;44(1):3–7.
 19. Alcoholics Anonymous. History of A.A. [Internet]. 2024 [zitiert am 24.01.2024]. Verfügbar unter: <https://www.aa.org/aa-history>
 20. Jellinek EM. *The Disease Concept of Alcoholism*. New Haven: Hillhouse Press; 1960.
 21. Kelly JF. E. M. Jellinek's Disease Concept of Alcoholism. *Addiction*. 2019;114(3):555–9.
 22. Moriyama IM, Loy RM, Robb-Smith AHT. *History of the Statistical Classification of Diseases and Causes of Death*. Centers for Disease Control and Prevention. Hyattsville: National Center for Health Statistics; 2011.
 23. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, First Edition*. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1952.
 24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Second Edition*. Washington D.C.: American Psychiatric

- Association; 1968.
25. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1980.
 26. Crocq M-A. Can psychopathology and neuroscience coexist in psychiatric classifications? *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(3):155–61.
 27. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
 28. Statistisches Bundesamt. Handbuch der internationalen statistischen Klassifizierung der Krankheiten, Gesundheitsschädigungen und Todesursachen, 6. Überarbeitung des internationalen Verzeichnisses der Krankheiten und Todesursachen angenommen 1948 von der Weltgesundheitsorganisation in Genf. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 1950.
 29. Statistisches Bundesamt. Handbuch der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen, Auf der Grundlage der Empfehlung der 7. Revisionskonferenz 1955 und gemäß der von der WHO-Vollversammlung angenommenen Regulationen. Statistisches Bundesamt, Hrsg. Wiesbaden: W. Kohlhammer GmbH; 1958.
 30. Statistisches Bundesamt. Handbuch der internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen (ICD) 1968, 8. Revision, Band 1 Systematisches Verzeichnis. Wiesbaden: W. Kohlhammer GmbH; 1968.
 31. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde. Diagnoseschlüssel und Glossar psychiatrischer Krankheiten, Deutsche Ausgabe der internationalen Klassifikation der Krankheiten der WHO, ICD (=International Classification of Diseases), 9. Revision, Kapitel V. 5. Auflage. Degkwitz R, Helmchen H, Kockott G, Mombour W, Hrsg. Berlin: Springer Verlag; 1980.
 32. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) [Internet]. 2023 [zitiert am 12.12.2023]. Verfügbar unter:
<https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>

33. World Health Organization. ICD-11 International Classification of Diseases 11th Revision [Internet]. 2023 [zitiert am 12.12.2023]. Verfügbar unter: <https://icd.who.int/en>
34. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. 2023 [zitiert am 12.12.2023]. Verfügbar unter: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F590211325>
35. Lewis RG, Florio E, Punzo D, Borrelli E. The Brain's Reward System in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1344:57–69.
36. Orford J. Addiction as excessive appetite. *Addiction.* 2001;96:15–31.
37. Smith MA. Social Learning and Addiction. *Behav Brain Res.* 2021;398:112954.
38. O'Brien CP, Childress AR, McLellan TA, Ehrman R. Classical Conditioning in Drug-Dependent Humans. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;654(1):400–15.
39. Wise RA, Robble MA. Dopamine and Addiction. *Annu Rev Psychol.* 2020;71:79–106.
40. Bahr SJ, Hoffmann JP, Yang X. Parental and Peer Influences on the Risk of Adolescent Drug Use. *J Prim Prev.* 2005;26(6):529–51.
41. Freud S. *Drei Abhandlungen zur Sexualtheorie.* 5. Auflage. Wien: Franz Deuticke; 1922.
42. Subkoswki P. Störungen der Trieborganisation in Suchtenwicklungen. In: Bilitza KW, Hrsg. *Psychodynamik der Sucht, Psychoanalytische Beiträge zur Theorie.* Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht GmbH & Co. KG; 2008. S. 30–57.
43. Rado S. Psychoanalyse der Pharmakothymie (Rauschgiftsucht). *Int Zeitschrift für Psychoanal.* 1934;XX:16–32.
44. Kohut H. *THE RESTORATION OF THE SELF.* Chicago: The University of Chicago Press; 2009.
45. Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall S. *Patterns of ATTACHMENT, A Psychological Study of the Strange Situation.* New York: Psychology Press Taylor & Francis Group; 2014.
46. Feldman R. The neurobiology of mammalian parenting and the biosocial context of human caregiving. *Horm Behav.* 2015;77:3–17.
47. Lewis T, Amini F, Lannon R. *A GENERAL THEORY OF LOVE.* New York:

- Random House; 2000.
48. Unterrainer HF, Hiebler-Ragger M, Roggen L, Kapfhammer HP. Sucht als Bindungsstörung. *Nervenarzt*. 2018 Sep 1;89(9):1043–8.
 49. Bowlby J. *A SECURE BASE, Parent-Child Attachment and Healthy Human Development*. New York: Basic Books; 1988.
 50. Waters E, Crowell J, Elliott M, Corcoran D, Treboux D. Bowlby's secure base theory and the social/personality psychology of attachment styles: Work(s) in progress. *Attach Hum Dev*. 2002;4(2):230–42.
 51. Flores PJ. Addiction as an attachment disorder: Implications for Group Therapy. *Int J Group Psychother*. 2001;51(1):63–81.
 52. Khantzian EJ. The Self-Medication Hypothesis of Substance Use Disorders: A Reconsideration and Recent Applications. *Harv Rev Psychiatry*. 1997;4(5):231–44.
 53. Saunders JB. Substance use and addictive disorders in DSM-5 and ICD 10 and the draft ICD 11. *Current Opinion in Psychiatry*. 2017;30:227–37.
 54. Rehm J, Heilig M, Gual A. ICD-11 for Alcohol Use Disorders: Not a Convincing Answer to the Challenges. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(11):2296–300.
 55. Ray LA, Nieto SJ, Grodin EN. Translational Models of Addiction Phenotypes to Advance Addiction Pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2023;1519(1):118–28.
 56. Hirjak D, Schwarz E, Meyer-Lindenberg A. Zwölf Jahre Research Domain Criteria in der psychiatrischen Forschung und Praxis: Anspruch und Wirklichkeit. *Nervenarzt*. 2021;92:857–67.
 57. Kwako LE, Momenan R, Litten RZ, Koob GF, Goldman D. Addictions Neuroclinical Assessment: A Neuroscience-Based Framework for Addictive Disorders. *Biol Psychiatry*. 2016;80:179–89.
 58. Palomo T, Archer T, Kostrzewa RM, Beninger RJ. Comorbidity of Substance Abuse with Other Psychiatric Disorders. *Neurotox Res*. 2007;12(1):17–27.
 59. Uhl G, Koob G, Cable J. The neurobiology of addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1451(1):5–28.
 60. Piazza PV, Le Moal M. PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS OF VULNERABILITY TO DRUG ABUSE: Role of an Interaction Between Stress, Glucocorticoids, and Dopaminergic Neurons. *Annu Rev Pharmacol*

- Toxicol. 1996;36:359–78.
61. Hohmann N. Teil VII, Pharmakologische Grundlagen. In: Von Heyden M, Jungaberle H, Majic T, Hrsg. Handbuch Psychoaktive Substanzen. Berlin: Springer; 2018. S. 339–87.
 62. Basavarajappa B, Ninan I, Arancio O. Acute ethanol suppresses glutamatergic neurotransmission through endocannabinoids in hippocampal neurons. *J Neurochem.* 2008;107:1001–13.
 63. Deutschenbauer L, Walter M. Neurobiologische Effekte von Alkohol. *Psychiatr Neurol.* 2014;1:4–10.
 64. Marcinkiewicz CA. Serotonergic Systems in the Pathophysiology of Ethanol Dependence: Relevance to Clinical Alcoholism. *ACS Chem Neurosci.* 2015;6(7):1026–39.
 65. Yoshimoto K, Ueda S, Kato B, Takeuchi Y, Kawai Y, Noritake K. Alcohol enhances characteristic releases of dopamine and serotonin in the central nucleus of the amygdala. *Neurochem Int.* 2000;37:369–76.
 66. Benowitz NL. CLINICAL PHARMACOLOGY OF NICOTINE. *Annu Rev Med.* 1986;37:21–32.
 67. Fowler CD, Turner JR, Imad Damaj M. Molecular Mechanisms Associated with Nicotine Pharmacology and Dependence. In: Nader M, Hurd Y, Hrsg. Substance Use Disorders Handbook of Experimental Pharmacology. Cham: Springer Nature; 2020. S. 373–93.
 68. Warburton DM. NICOTINE AS A COGNITIVE ENHANCER. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1992;16(2):181–92.
 69. Codd EE, Shank RP, Schupsky J. J, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274(3):1263–70.
 70. Inturrisi CE. Clinical Pharmacology of Opioids for Pain. *Clin J Pain.* 2002;18:3–13.
 71. Garland EL, Howard MO. Volatile Substance Misuse, Clinical considerations, Neuropsychopharmacology and Potential Role of Pharmacotherapy in Management. *CNS Drugs.* 2012;26:927–35.
 72. Brouette T, Anton R. Clinical Review of Inhalants. *Am J Addict.* 2001;10:79–94.

73. Greenblatt D. Pharmacology of benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychiatry*. 1992;53:7–13.
74. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):197–245.
75. Busardo F, Jones A. GHB Pharmacology and Toxicology: Acute Intoxication, Concentrations in Blood and Urine in Forensic Cases and Treatment of the Withdrawal Syndrome. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13:47–70.
76. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):327–60.
77. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153:199–215.
78. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present - a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*. 2013;27(6):479–96.
79. Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine : An Update on Epidemiology, Pharmacology, Clinical Phenomenology, and Treatment Literature. *Drug Alcohol Depend*. 2014;143:11–21.
80. Benowitz NL. CLINICAL PHARMACOLOGY OF CAFFEINE. *Annu Rev Med*. 1990;41:277–88.
81. Cappelletti S, Daria P, Sani G, Aromatario M. Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug? *Curr Neuropharmacol*. 2015;13:71–88.
82. Roque Bravo R, Faria AC, Brito-Da-costa AM, Carmo H, Mladěnka P, Dias da Silva D, et al. Cocaine: An Updated Overview on Chemistry, Detection, Biokinetics, and Pharmacotoxicological Aspects including Abuse Pattern. *Toxins*. 2022;14(4):278.
83. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev*. 2016;68:264–355.
84. Marona-Lewicka D, Thisted RA, Nichols DE. Distinct temporal phases in the behavioral pharmacology of LSD: dopamine D2 receptor-mediated effects in the rat and implications for psychosis. *Psychopharmacology*. 2005;180:427–35.
85. Lodge D, Mercier MS. Ketamine and phencyclidine: The good, the bad and

- the unexpected. *Br J Pharmacol.* 2015;172:4254–76.
86. Jelen LA, Young AH, Stone JM. Ketamine: A tale of two enantiomers. *J Psychopharmacol.* 2021;35(2):109–23.
 87. Hellenthal A, Lauen PM. Klinische Pharmakologie von Stickoxidul. *Anästhesiologie Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie.* 2001;36:642–4.
 88. Nichols DE. Differences between the Mechanism of Action of MDMA, MBDB, and the Classic Hallucinogens. Identification of a New Therapeutic Class: Entactogens. *J Psychoactive Drugs.* 1986;18(4):305–13.
 89. Liechti ME. “Ecstasy” (MDMA): Pharmakologie, Toxikologie und Behandlung der akuten Intoxikation. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2003;128:1361–6.
 90. Kirkpatrick MG, Francis SM, Lee R, De Wit H, Jacob S. Plasma oxytocin concentrations following MDMA or intranasal oxytocin in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;46:23–31.
 91. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. New psychoactive substances: a review and updates. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:1–21.
 92. Huestis MA, Tyndale RF. Designer Drugs 2.0. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(2):152–7.
 93. Kurz M. Störungen durch psychotrope Substanzen. In: Hinterhuber H, Hrsg. *Lehrbuch Psychiatrie.* Wien: SpringerWienNewYork; 2012. S. 51–110.
 94. Leshner AI. Addiction Is a Brain Disease, and It Matters. *Science.* 1997;278:45–7.
 95. Schultz W. MULTIPLE REWARD SIGNALS IN THE BRAIN. *Nat Rev Neurosci.* 2000;1:199–207.
 96. Volkow ND, Boyle M. Neuroscience of addiction: Relevance to prevention and treatment. *Am J Psychiatry.* 2018;175(8):729–40.
 97. Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, et al. Dopamine and drug addiction: The nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology.* 2004;47:227–41.
 98. Kelley AE, Berridge KC. The Neuroscience of Natural Rewards: Relevance to Addictive Drugs. *J Neurosci.* 2002;22(9):3306–11.
 99. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain

- Disease Model of Addiction. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2016;374(4):363–71.
100. Keiflin R, Janak PH. Dopamine Prediction Errors in Reward Learning and Addiction: From Theory to Neural Circuitry. *Neuron*. 2015;88:247–63.
 101. Charlet K, Müller C, Heinz A. Alkoholabhängigkeit als erlerntes Verhalten. *Suchtmedizin Forsch und Prax*. 2011;13:19–24.
 102. Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Trevor W. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos Trans R Soc B*. 2008;363:3125–35.
 103. Vanderschuren LJMJ, Ciano P Di, Everitt BJ. Involvement of the Dorsal Striatum in Cue-Controlled Cocaine Seeking. *J Neurosci*. 2005;25(38):8665–70.
 104. Hyman SE, Malenka RC. ADDICTION AND THE BRAIN: THE NEUROBIOLOGY OF COMPULSION AND ITS PERSISTENCE. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:695–703.
 105. Koob GF, Le Moal M. Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24:97–129.
 106. Heinz A, Dufeu P, Kuhn S, Dettling M, Gräf K, Kürten I, et al. Psychopathological and Behavioural Correlates of Dopaminergic Sensitivity in Alcohol-Dependent Patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:1123–8.
 107. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding Y, et al. Decreases in Dopamine Receptors but not in Dopamine Transporters in Alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(9):1594–8.
 108. Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the “dark side” of drug addiction. *Nat Neurosci*. 2005;8(11):1442–4.
 109. Pich EM, Lorang M, Yeganeh M, De Fonseca FR, Raber J, Koob GF, et al. Increase of Extracellular Corticotropin-Releasing Factor-Like Immunoreactivity Levels in the Amygdala of Awake Rats during Restraint Stress and Ethanol Withdrawal as Measured by Microdialysis. *J Neurosci*. 1995;15(8):5439–47.
 110. Kwako LE, Spagnolo PA, Schwandt ML, Thorsell A, George DT, Momenan R, et al. The Corticotropin Releasing Hormone-1 (CRH1) Receptor Antagonist Pexacerfont in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Experimental Medicine Study. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40:1053-

- 63.
111. Lovallo WR. Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk. *Int J Psychophysiol.* 2006;59:195–202.
112. Kirsch DE, Lippard ETC. Early life stress and substance use disorders: The critical role of adolescent substance use. *Pharmacol Biochem Behav.* 2022;215:173360.
113. Packard K, Opendak M, Soper CD, Sardar H, Sullivan RM. Infant Attachment and Social Modification of Stress Neurobiology. *Front Syst Neurosci.* 2021;15:718198.
114. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004;7(8):847–54.
115. Giedd JN. The Teen Brain: Insights from Neuroimaging. *J Adolesc Heal.* 2008;42:335–43.
116. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci.* 2005;8(11):1450–7.
117. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12:652–69.
118. Guardia J, Trujols J, Burguete T, Luquero E, Cardús M. Impaired Response Inhibition Scale for Alcoholism (IRISA): Development and Psychometric Properties of a New Scale for Abstinence-Oriented Treatment of Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(2):269–75.
119. Uvnäs Moberg K. Oxytocin, das Hormon der Nähe. Berlin: Springer Spektrum; 2016.
120. King CE, Gano A, Becker HC. The Role of Oxytocin in Alcohol and Drug Abuse. *Brain Res.* 2020;1736:146761.
121. Lee MR, Rohn MCH, Tanda G, Leggio L. Targeting the Oxytocin System to Treat Addictive Disorders: Rationale and Progress to Date. *CNS Drugs.* 2016;30(2):109–23.
122. Tracy LM, Georgiou-Karistianis N, Gibson SJ, Giummarra MJ. Oxytocin and the modulation of pain experience: A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;55:53–67.

123. Walker DM, Cates HM, Heller EA, Nestler EJ. Regulation of chromatin states by drugs of abuse. *Curr Opin Neurobiol.* 2015;30:112–21.
124. Volkow ND, Koob G, Baler R. Biomarkers in Substance Use Disorders. *ACS Chem Neurosci.* 2015;6(4):522–5.
125. Mews P, Calipari ES. Chapter 2, Cross-talk between the epigenome and neural circuits in drug addiction. In: Calvey T, Daniels W, Hrsg. *Brain Research in Addiction Progress in Brain Research.* Cambridge: Elsevier B.V.; 2017. S. 19–63.
126. Egervari G, Landry J, Callens J, Fullard JF, Roussos P, Keller E, et al. Striatal H3K27 acetylation linked to glutamatergic gene dysregulation in human heroin abusers holds promise as therapeutic target. *Biol Psychiatry.* 2017;81(7):585–94.
127. Pierce RC, Fant B, Swinford-Jackson SE, Heller EA, Berrettini WH, Wimmer ME. Environmental, genetic and epigenetic contributions to cocaine addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43:1471–80.
128. Statista Research Department. Ausgaben des österreichischen Bundesministerium für Verfassung, Reformen, Deregulierung und Justiz für Suchtbehandlung von 2011 bis 2022 (in Millionen Euro) [Internet]. 2024 [zitiert am 25.03.2024]. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/974436/umfrage/ausgaben-des-oesterreichischen-bmvr-dj-fuer-suchtbehandlung/>
129. Magura S, Rosenblum A, Fong C. Factors associated with medication adherence among psychiatric outpatients at substance abuse risk. *Open Addict J.* 2011;4:58–64.
130. Votaw VR, Stein ER, Witkiewitz K. A Longitudinal Mediation Model of Negative Emotionality, Coping Motives and Drinking Intensity among Individuals Receiving Community Treatment for Alcohol Use Disorder. *Alcohol Alcohol.* 2021;56(5):573–80.
131. Votaw VR, Pearson MR, Stein E, Witkiewitz K. The Addictions Neuroclinical Assessment Negative Emotionality Domain among Treatment-Seekers with Alcohol Use Disorder: Construct Validity and Measurement Invariance. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020;44(3):679–88.
132. Stein ER, Votaw VR, Swan JE, Witkiewitz K. Validity and measurement invariance of the Addictions Neuroclinical Assessment Incentive Salience

- Domain among treatment-seekers with alcohol use disorder. *J Subst Abuse Treat.* 2021;122:108227.
133. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29.02.2000- . Identifier NCT04946851, Addictions Neuroclinical Assessment; 30.06.2021 [zitiert am 16.02.2024]. Verfügbar unter: [https://clinicaltrials.gov/study/NCT04946851?term=addictions neuroclinical assessment&rank=1#study-plan](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04946851?term=addictions+neuroclinical+assessment&rank=1#study-plan)
 134. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29.02.2000- . Identifier NCT05855668, Phenotyping Patients with Alcohol and Cannabis Use Disorder Using the Addictions Neuroclinical Assessment; 04.04.2023 [zitiert am 16.02.2024]. Verfügbar unter: [https://clinicaltrials.gov/study/NCT05855668?term=addictions neuroclinical assessment&rank=2](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05855668?term=addictions+neuroclinical+assessment&rank=2)
 135. National Institute of Mental Health. RDoC Initiative [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. 2024 [zitiert am 22.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc>
 136. Brooks SJ, Lochner C, Shoptaw S, Stein DJ. Chapter 8, Using the research domain criteria (RDoC) to conceptualize impulsivity and compulsivity in relation to addiction. In: Calvey T, Daniels W, Hrsg. *Brain Research in Addiction Progress in Brain Research*. Cambridge: Elsevier B.V.; 2017. S. 177–218.
 137. Zhang S, Yang T, Wu Z, Wang Y, Lui SSY, Yang B, et al. Identifying subgroups of attention-deficit/hyperactivity disorder from the psychopathological and neuropsychological profiles. *J Neuropsychol.* 2024;18(1):173–89.
 138. Levitt EE, Oshri A, Amlung M, Ray LA, Sanchez-Roige S, Palmer AA, et al. Evaluation of delay discounting as a transdiagnostic research domain criteria indicator in 1388 general community adults. *Psychol Med.* 2023;53:1649–57.
 139. Stoyanov D, Correia DT, Cuthbert BN. The Research Domain Criteria (RDoC) and the historical roots of psychopathology: A viewpoint. *Eur Psychiatry.* 2019;57:58–60.

140. Yücel M, Oldenhof E, Ahmed SH, Belin D, Billieux J, Bowden-Jones H, et al. A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: an international Delphi consensus study. *Addiction*. 2019;114(6):1095–109.
141. Jellinek EM. ALCOHOLISM, A GENUS AND SOME OF ITS SPECIES. *Can Med Assoc J*. 1960;83(26):1341–5.
142. Leggio L, Kenna GA, Fenton M, Bonenfant E, Swift RM. Typologies of alcohol dependence. From Jellinek to Genetics and Beyond. *Neuropsychol Rev*. 2009;19:115–29.
143. Charney D, Barlow DH, Botteron K, Cohen JD, Goldman D, Gur RE, et al. Chapter 2, Neuroscience Research Agenda to Guide Development of a Pathophysiologically Based Classification System. In: Kupfer DJ, First MB, Regier DA, Hrsg. *A Research Agenda for DSM-V*. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 2002. S. 31–83.
144. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry*. 2019;18(1):3–19.
145. Heinz A, Gül Halil M, Gutwinski S, Beck A, Liu S. ICD-11: Änderungen der diagnostischen Kriterien der Substanzabhängigkeit. *Nervenarzt*. 2022;93:51–8.
146. Degenhardt L, Bharat C, Bruno R, Glantz MD, Sampson NA, Aguilar S, et al. Concordance between the diagnostic guidelines for alcohol and cannabis use disorders in the draft ICD-11 and other classification systems : Analysis of data from the WHO ' s World Mental Health Surveys. *Addiction*. 2019;114(3):534–52.
147. Lilienfeld SO, Treadway MT. Clashing Diagnostic Approaches: DSM-ICD Versus RDoC. *Annu Rev Clin Psychol*. 2016;12:435–63.
148. Ochterbeck D, Frense J, Forberger S. A survey of international addiction researchers' views on implications of brain-based explanations of addiction and the responsibility of affected persons. *NAD Nord Stud Alcohol Drugs*. 2024;41(1):39–56.
149. Makki A, Day C, Chaar BB. Professional stigma towards clients with methamphetamine use disorder – a qualitative study. *J Pharm Policy Pract*. 2024;17(1):2306869.

150. Lloyd C. The stigmatization of problem drug users: A narrative literature review. *Drugs Educ Prev Policy*. 2013;20(2):85–95.
151. Rundle SM, Cunningham JA, Hendershot CS. Implications of addiction diagnosis and addiction beliefs for public stigma: A cross-national experimental study. *Drug Alcohol Rev*. 2021;40(5):842–6.
152. Walter H. Research Domain Criteria (RDoC): Psychiatrische Forschung als angewandte kognitive Neurowissenschaft. *Nervenarzt*. 2017;88(5):538–48.
153. Fernandes BS, Williams LM, Steiner J, Leboyer M, Carvalho AF, Berk M. The new field of “precision psychiatry”. *BMC Med*. 2017;15:80.
154. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoc) Project: Precision Medicine for Psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2014;171(4):395–7.
155. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29.02.2000- . Identifier NCT039840841, Biological Classification of Mental Disorders (BeCOME); 24.05.2019 [zitiert am 08.04.2024]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03984084?term=beCOME&rank=3>
156. Research Triangle Institute International. PhenX Toolkit [Internet]. 2024 [zitiert am 08.04.2024]. Verfügbar unter: <https://www.phenxtoolkit.org/index.php>
157. Van Der Stel J. Precision in Addiction Care: Does It Make a Difference? *Yale J Biol Med*. 2015;88(4):415–22.
158. Verdejo-Garcia A, Lorenzetti V, Manning V, Piercy H, Bruno R, Hester R, et al. A Roadmap for Integrating Neuroscience Into Addiction Treatment: A Consensus of the Neuroscience Interest Group of the International Society of Addiction Medicine. *Front Psychiatry*. 2019;10:877.