

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Sensibilisierung auf Amphetamine:
Bedeutung für die Schizophrenie-
und Suchtforschung // Sensitization
to amphetamines: Relevance for
schizophrenia and addiction
research**

Weidenauer A, Sauerzopf U

Bartova L, Bauer M

Praschak-Rieder N, Kasper S

Willeit M

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2018; 19 (2), 66-71

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Sensibilisierung auf Amphetamine: Bedeutung für die Schizophrenie- und Suchtforschung

A. Weidenauer¹, U. Sauerzopf¹, L. Bartova¹, M. Bauer^{1,2}, N. Praschak-Rieder¹, S. Kasper¹, M. Willeit¹

Kurzfassung: Sensibilisierung (engl.: sensitization) ist ein Phänomen, bei dem es nach wiederholter Reizexposition zu einer gesteigerten Reaktion auf diesen Reiz kommt. Dieser Effekt kann sowohl bei Tieren als auch bei Menschen ausgelöst werden und wird als Gegenteil der Toleranzentwicklung verstanden. Beispielsweise kommt es bei wiederholter, intermittierender Gabe von Psychostimulantien wie Amphetamin oder Kokain zu einer Verstärkung der psychischen und somatischen Substanz-Wirkungen. Bei Nagetieren konnte vermehrte Bewegungsaktivität und Dopaminausschüttung im Gehirn nach wiederholter Stimulantiengabe gemessen werden. Bei Menschen kann dieser Effekt mit Radioliganden, die an D2/3-Dopamin-Rezeptoren mittels Positronen-Emissionstomographie binden, quantifiziert werden. Sensibilisierung wird als Lernprozess gesehen, der sowohl bei der Schizophrenie als auch bei der Entwicklung von Suchterkrankungen eine entscheidende Rolle spielt und an dem mehrere Gehirnregionen beteiligt sind.

Die Schizophrenie ist eine schwere psychiatrische Erkrankung, die mit einer Störung des präsynaptischen Dopaminsystems assoziiert ist. Wiederholt konnte eine gesteigerte

Dopaminsynthese wie auch eine verstärkte Reaktion auf Stress oder Stimulantien bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen werden. Auch bei Suchterkrankungen werden Sensibilisierungseffekte als wichtiger Schritt für die Suchtentwicklung gesehen. Durch wiederholte Verabreichung von niedrig dosiertem Amphetamin an gesunde Probanden kann das Phänomen der Sensibilisierung genauer erforscht werden, um dadurch Suchterkrankungen und Schizophrenie besser verstehen und behandeln zu können.

Schlüsselwörter: Dopamin, Schizophrenie, Amphetamin, Sensibilisierung

Abstract: Sensitization to amphetamines: Relevance for schizophrenia and addiction research. Sensitization defines a phenomenon where repeated exposure to a certain stimulus leads to an enhanced response to the same stimulus. It is seen as the opposite of tolerance. Sensitization can be elicited in humans as well as in animals. After repeated, intermittent administration of stimulants like cocaine or amphetamine an increased response on a be-

havioral and neurochemical level is observed. In rodents, locomotion and dopamine release are augmented after sensitization. In humans, this effect can be measured by positron emission tomography and radioligands binding to dopamine receptors. Sensitization is seen as a learning process relevant to disorders like schizophrenia and addiction.

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder with distinct changes in the dopaminergic system. An increased dopamine synthesis capacity and an increased neuronal response to stimulants and stress have been observed repeatedly. In addiction research, sensitization is seen as a critical step in the early development of addiction that manifests on a behavioral and neurochemical level. Via sensitization elicited in healthy subjects by repeated administration of low dose amphetamine this phenomenon can be studied in more detail in order to better understand, and hopefully better treat, schizophrenia and addictive disorders. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2018; 19 (2): 66–71.

Keywords: dopamine, schizophrenia, amphetamine, sensitization

■ Einleitung

Der Begriff „Sensibilisierung“ bezeichnet eine verstärkte neurochemische und Verhaltensantwort auf einen Reiz nach wiederholter Reizexposition. Da Sensibilisierung ein Phänomen ist, das sowohl für Schizophrenie als auch für Suchtentwicklung eine hohe Relevanz hat, wurde viel Forschungsarbeit auf diesem Gebiet durchgeführt. Amphetaminsensibilisierung wurde hierbei besonders gerne eingesetzt, da mit Amphetaminen eine starke Dopaminausschüttung ausgelöst und somit eine Sensibilisierung des Dopaminsystems leicht erreicht wird und in der Folge als Forschungsmodell untersucht werden kann. Nach wiederholter, intermittierender Gabe von Amphetamin können beispielsweise bei Versuchstieren eine gesteigerte Bewegungsaktivität und Stereotypen beobachtet werden. Auf neurochemischer Ebene findet sich eine gesteigerte Dopaminantwort im Gehirn. Die erhöhte Ausschüttung von Dopamin kann dadurch berechnet werden, dass Radioliganden, welche an D2/3-Rezeptoren binden, durch die Amphetamin-induzierte Dopaminausschüttung und die erhöhte Bindung von Dopamin an die D2/3-Rezeptoren verdrängt werden [1–6].

Im Folgenden sollen zunächst dopaminerge Veränderungen bei der Schizophrenie und bei Suchterkrankungen im Allgemeinen erläutert und anschließend die Rolle der Sensibilisierung des Dopaminsystems beschrieben werden.

■ Dopaminerge Veränderungen bei der Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine oft schwere psychiatrische Erkrankung, bei der es zu Veränderungen der Wahrnehmung, des Denkens, der Emotionen und des Verhaltens kommt. Mit einer Prävalenz von 1 % ist es eine Erkrankung, die bei einem wesentlichen Teil der Patienten zu einer deutlichen Beeinträchtigung im täglichen Leben führt [7]. Bereits vor mehr als 50 Jahren wurde vermutet, dass die Schizophrenie mit einer Veränderung des Dopaminsystems einhergeht. Dieses Konzept entstand aus der Beobachtung, dass Dopaminantagonisten, also Medikamente wie Chlorpromazin oder Haloperidol, antipsychotisch wirksam sind [8]. Dass Schizophrenie eng mit dem Dopaminsystem assoziiert ist, wird dadurch verdeutlicht, dass auch bei gesunden Menschen nach wiederholter Gabe höherer Dosierungen von Psychostimulantien (z. B. Amphetamin oder Kokain) ein breites Spektrum von Schizophrenie-typischen psychotischen Symptomen ausgelöst werden kann [9]. Weiters konnte nach Gabe solcher Substanzen bei Patienten mit Schizophrenie eine übersteigerte Reaktion beobachtet werden, so dass das Gefühl der Berauschtigkeit und Wachheit, aber auch teilweise psychotische Symptome eine signifikante Zunahme erfuhren, parallel zu der neurochemischen Antwort, die im nächsten Absatz genauer beschrieben wird [10, 11].

Eingelangt am 24.04.2017, angenommen nach Überarbeitung am 27.06.2017, Pre-Publishing Online am 21.08.2017

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, und ²Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Ana Weidenauer, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, AKH, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: ana.weidenauer@meduniwien.ac.at

In den letzten Jahren wurden vermehrt moderne Methoden für die bildgebende Darstellung des Dopaminsystems bei Patienten mit Schizophrenie eingesetzt. Neben struktureller und funktioneller Magnetresonanztomographie gibt es mittlerweile zahlreiche Radioliganden für Positronen-Emissionstomographie (PET), die an dopaminerge Zielstrukturen im Gehirn binden [12]. Um die Dopaminsynthese in dopaminergen Neuronen zu berechnen, wird radioaktiv markiertes Dihydroxy-Phenylalanin ($[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$) eingesetzt, eine metabolische Vorstufe von Dopamin. Um die Dichte der Dopaminrezeptoren zu bestimmen und um indirekt die Dopaminausschüttung zu quantifizieren, kommen Liganden zum Einsatz, die spezifisch an Dopamin-D2/3-Rezeptoren binden (beispielsweise $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$ oder $[^{11}\text{C}]\text{-(+)-PHNO}$) [13–15]. Rezente Meta-Analysen konnten belegen, dass eine erhöhte Dopamin-Synthesekapazität, bzw. eine vermehrte Aufnahme von $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ in das dopaminerge Neuron eine robust nachweisbare Veränderung bei der Schizophrenie ist [1].

Nachdem Patienten mit Schizophrenie eine im Vergleich zu gesunden Probanden erhöhte Sensibilität gegenüber Psychostimulantien aufweisen, wurde dieses Phänomen mehrfach auf neurochemischer Ebene untersucht [16–18]. Dabei wurde die Dopaminausschüttung indirekt über die Verdrängung von Radioliganden, die an den Dopaminrezeptoren binden, berechnet [15]. Die gesteigerte Verhaltensreaktion von Patienten mit Schizophrenie auf Amphetamine konnte durch eine überschießende Dopaminfreisetzung erklärt werden [19–22].

Neuere Befunde zeigen, dass es auch bei gesunden Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie bzw. bei Personen mit abgeschwächten psychotischen Symptomen, sogenannte „At-Risk Mental State“- (ARMS) oder „Clinical High Risk“- (CHR) Personen [23], zu einer Veränderung des Dopaminsystems kommen kann. So wurde bei diesen sogenannten Hoch-Risiko-Personen im Mittel eine höhere Dopaminsynthese gemessen, die über jener gesunder Probanden ohne erhöhtes Psychoserisiko lag, jedoch nicht so hoch wie bei Patienten mit manifester Schizophrenie war [24, 25]. Im weiteren Verlauf stellte sich heraus, dass die Veränderungen im Dopaminsystem vor allem bei jenen Hoch-Risiko-Personen zu finden waren, die in der Folge tatsächlich eine psychotische Erkrankung entwickelten. Bei Hoch-Risiko-Personen ohne Veränderungen im Dopaminsystem entwickelte sich keine voll ausgeprägte psychotische Erkrankung. Aufgrund dieser Befunde wurde die Hypothese formuliert, dass es vor dem Ausbruch einer Schizophrenie bereits zu einer progredienten Veränderung des Dopaminsystems kommt, die eng mit der akuten psychotischen Symptomatik, vor allem mit der Positivsymptomatik, assoziiert ist [26].

Wichtig ist es jedoch festzuhalten, dass die Größe der Stichprobe dieser Untersuchungen bisher klein ist und dass es daher weiterer Untersuchungen zur Bestätigung dieser Ergebnisse bedarf.

In Metaanalysen konnte bezüglich Verfügbarkeit von Dopaminrezeptoren oder Dopamintransportern bei medikationsfreien Patienten mit akuter Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden keine eindeutige Veränderung nachgewiesen werden [14, 27].

Die Frage, was die Ursache der dopaminergen Veränderungen sein könnte, ist bisher noch nicht beantwortet. Es wird vermutet, dass unter anderem durch eine veränderte Gehirnentwicklung das mesolimbische Dopaminsystem für eine Sensibilisierung prädisponiert [16, 28]. Der präfrontale Kortex, in dem besonders in der Entwicklungsphase ein Umbau geschieht, sowie der Hippokampus wirken regulierend auf dopaminerge Bahnen [29–32]. Glutamaterge Verbindungen von kortikalen Arealen können hemmende Neurone, die sich vor allem des Neurotransmitters GABA (Gamma-Aminobuttersäure) bedienen, aktivieren und beeinflussen hierbei über neuronale Verbindungen dopaminerge Neuronen im Striatum [33–36]. Dabei haben spezifische Teilregionen des Striatums eigene kortikal regulierende Bahnen [37, 38]. Eine fehlerhafte Entwicklung von kortikalen Strukturen kann eine solche Feinabstimmung im Dopaminsystem vermutlich nicht mehr gewährleisten. Tiermodelle konnten diese Hypothese wiederholt bestätigen: Beispielsweise wurde in Tierstudien nach Läsion des präfrontalen Kortex ein erhöhter Dopaminstoffwechsel gefunden [39, 40]. Außerdem führte in einem weiteren Tiermodell der Schizophrenie eine perinatale Hippokampusläsion zu einer Dysfunktion des präfrontalen Kortex im Erwachsenenalter [2].

Beim gesunden Menschen konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Dichte der präfrontalen grauen Substanz und der Amphetamin-induzierten Dopaminausschüttung gezeigt werden [41]. Probanden mit einer höheren kortikalen Dicke wiesen eine geringere Dopaminausschüttung unter Amphetamin auf. Weiters konnte gezeigt werden, dass transkranielle Magnetstimulation von präfrontalen Gehirnbereichen die Dopaminausschüttung beeinflusst [42–44] und dass eine höhere metabolische Aktivität präfrontal mit einer geringeren Amphetamin-induzierten Dopaminausschüttung im Striatum einhergeht [45].

■ Dopamin und Symptome der Schizophrenie

Dopamin ist ein Neurotransmitter mit vielfältigen Aufgaben. Einerseits spielt Dopamin eine wichtige Rolle bei Motivation, positiver Verstärkung, kognitiven Funktionen und bei der Einordnung von wahrgenommenen inneren und äußeren Reizen. Andererseits ist Dopamin auch für die Regulation der Signalübertragung im motorischen System notwendig [46]. Dies erklärt, warum sich die Schizophrenie in vielen verschiedenen Ausprägungen und Symptomen zeigt [47]. Man weiß, dass dopaminerge Veränderungen mit der Symptomatik in der akuten Krankheitsphase der Schizophrenie zusammenhängen. Vor allem die Positivsymptomatik zeigt mit dopaminergen Veränderungen eine Korrelation, wobei durch moderne Bildgebung auch kognitiven Beeinträchtigungen und der Negativsymptomatik eine dopaminerge Komponente, beispielsweise bezüglich der Dopamin-D1-Rezeptoren im präfrontalen Kortex, zugeschrieben werden konnte [3–5]. Wie genau beispielsweise visuelle oder akustische Halluzinationen oder Wahn entstehen, ist jedoch noch nicht zur Gänze geklärt [48].

Derzeit wird in der wissenschaftlichen Gemeinschaft vermutet, dass bei Patienten mit Schizophrenie durch verstärkte und spontane Aktivierung von dopaminergen Neuronen inneren und äußeren Reizen eine erhöhte Bedeutung zugeschrieben

wird. Da es eine der Funktionen von Dopamin ist, die Bedeutung von Reizen zu signalisieren, kommt es durch die überschießende und spontane Aktivierung dopaminerger Nervenzellen zu einem sogenannten „abnormen Bedeutungserleben“. Als Konsequenz daraus erscheinen zuvor als wenig bedeutsam wahrgenommene Reize als besonders eindrücklich, wichtig oder vielsagend [47]. Die anschließende Interpretation dieser abnorm wahrgenommenen Reize führt laut der aktuellen Hypothese zu halluzinatorischem Erleben und Wahnsymptomen [47]. Durch die Hemmung der dopaminergen Signalübertragung durch Antipsychotika, die Antagonisten (oder partielle Agonisten) an D2/3-Rezeptoren sind, soll mit der Zeit dieses abnorme Bedeutungserleben verringert werden, sodass psychotische Symptome in den Hintergrund gedrängt werden.

Wichtig ist jedoch auch anzumerken, dass nicht nur das Dopaminsystem bei Patienten mit Schizophrenie verändert ist, sondern dass es auch Hinweise gibt, dass Störungen beispielsweise auch im Glutamatsystem oder im Serotoninsystem vorhanden sind [6, 7].

■ Die Wirkung von Antipsychotika

Antipsychotika der ersten Generation, auch als typische Antipsychotika bezeichnet, wirken hauptsächlich über die hochaffine Blockade von postsynaptischen D2/3-Rezeptoren. Je nach chemischer Struktur bestehen auch Wechselwirkungen mit anderen Rezeptoren wie z. B. Histamin-Acetylcholin- oder Alpha-Adrenorezeptoren, wodurch manchmal erwünschte Wirkungen wie Sedierung, aber auch unerwünschte Wirkungen wie Gewichtszunahme oder Mundtrockenheit entstehen können. Mit dem Begriff „neuroleptische Potenz“ bezeichnete man ursprünglich die Schwellendosis, bei der extrapyramidal-motorische Symptome (EPMS) auftreten. Man dachte, dass das Auftreten von EPMS essentiell für die antipsychotische Wirksamkeit einer Substanz sei. In gewisser Weise hatte dieses Konzept auch aus heutiger Sicht eine Berechtigung: Man geht mittlerweile davon aus, dass eine Blockade von etwa 65 bis 80 % der striatalen Dopamin-D2/3-Rezeptoren einen optimalen Wert für die Behandlung psychotischer Symptome darstellt. Bei geringerer Blockade ist das Ansprechen auf die Behandlung unzureichend, bei einer Blockade von über 80 % kommt es mit hoher Wahrscheinlichkeit zu EPMS [49].

Zu den Antipsychotika der zweiten Generation, auch als atypische Antipsychotika bezeichnet, gehören Substanzen, die seltener und in geringerer Ausprägung EPMS auslösen. Gelegentlich werden diesen auch Effekte auf Ebene der kognitiven und Negativ-Symptome der Schizophrenie zugeschrieben [49]. Eine Überlegenheit der antipsychotischen Potenz der einen oder anderen Klasse (die Klassenzugehörigkeit ist nicht immer eindeutig) konnte nicht belegt werden. Das Nebenwirkungsprofil ist jedoch von besonderer Wichtigkeit für die Behandlung von Patienten mit Schizophrenie [49–52].

■ Das Dopaminsystem bei Suchterkrankungen

Bei der Sucht handelt es sich um eine komplexe Störung, deren Entstehung und Aufrechterhaltungsbedingungen durch die Wechselwirkung biologischer, psychischer und sozialer Fakto-

ren gekennzeichnet ist [53]. Sucht ist mit hohen sozioökonomischen Kosten und mit erheblichem Leid für die betroffenen Personen und ihre Angehörigen verbunden. Schizophrenie und Sucht haben gemeinsam, dass der Beginn der Erkrankung meist in der späteren Adoleszenz bzw. im jungen Erwachsenenalter liegt. Bei beiden Erkrankungen besteht die Vermutung, dass eine veränderte Gehirnentwicklung einen Einfluss auf deren Ausbruch ausüben könnte. Außerdem weisen Patienten mit Schizophrenie eine deutlich höhere Prävalenz für Suchterkrankungen auf [54].

Es ist seit langem bekannt, dass das Dopaminsystem bei Suchterkrankungen eine große Rolle spielt. Substanzen, die Sucht erzeugen können, führen zu stärkeren Dopaminausschüttungen im Gehirn als „natürliche“ Belohnungsreize, wie beispielsweise zwischenmenschlicher Kontakt, Essen, sexuelle Erfahrungen oder erfreuliche Erlebnisse. Zu diesen Substanzen gehören unter anderem Amphetamin, Kokain, Alkohol und Opiate. Es konnte auch gezeigt werden, dass ein positiver Zusammenhang zwischen dem subjektiven Euphorie- und Rauschgefühl und der Dopaminausschüttung besteht [55].

Sucht entsteht jedoch nicht schon beim ersten Kontakt mit der Substanz. Erst mit der wiederholten Einnahme in einem bestimmten Kontext, wie zum Beispiel in sozialen Situationen, werden Sucht-assoziierte neurobiologische und verhaltensbezogene Prozesse initiiert [53]. Es ist bekannt, dass Dopamin als essentieller Botenstoff für das Lernen in frühen Stadien der Suchtentwicklung großen Einfluss darauf hat, ob sich ein bestimmtes Verhalten, also das Konsumieren einer Substanz in einer bestimmten Situation auch tatsächlich manifestiert – also gelernt wird [55].

Hierbei ist die Sensibilisierung von besonderer Bedeutung. Da durch wiederholte Amphetamingabe eine solche Sensibilisierung auch in gesunden Probanden und im Tiermodell ausgelöst werden kann, eignet sich das Amphetamin-Sensibilisierungsmodell besonders gut zur Erforschung dieses Aspekts der frühen Suchtentwicklung. Mittels PET konnten zahlreiche interessante Befunde bei Patienten mit Suchterkrankungen erhoben werden. Es konnte eine verringerte Dichte von D2-Rezeptoren und Dopamintransportern bei Patienten mit einer Substanzabhängigkeit gefunden werden [55–57]. Studien, die zeigen konnten, dass sich diese Veränderungen zurückbildeten, nachdem die Personen über längere Zeit abstinente gewesen waren, unterstreichen die Plastizität und Anpassungsfähigkeit des Gehirns [58, 59]. Andererseits konnte eine erhöhte Dichte von D3-Rezeptoren bei Menschen mit Kokain- oder Alkoholabhängigkeit gemessen werden [60, 61]. Obwohl aufgrund der wiederholten Substanzexposition von einer Sensibilisierung bei diesen Patienten ausgegangen werden kann, ist die Studienlage nicht eindeutig, da einige Studien eine gesteigerte Amphetamin-induzierte Dopaminausschüttung bei Patienten mit einer Suchterkrankung feststellen konnten [62, 63], während andere Studien eher eine abgeschwächte Dopaminausschüttung fanden [45, 64]. Dies führte zu der Annahme, dass die Sensibilisierung eher in Anfangsstadien der Suchtentwicklung eine Rolle spielt und zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr messbar ist.

Es wurde dabei die Hypothese aufgestellt, dass die gesteigerte Dopaminausschüttung eine Folge von vermindert wirksamen

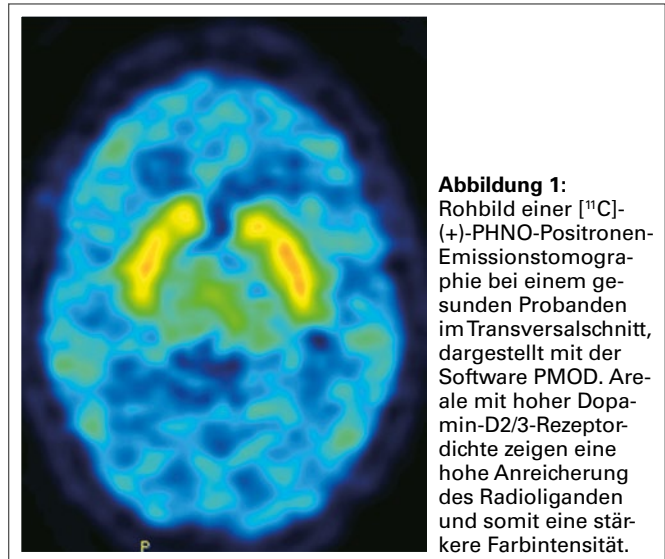
Regulationsmechanismen, zum Beispiel durch Dopamin-Autorezeptoren, sein könnte. Die vermehrte Ausschüttung von Dopamin beeinflusst wahrscheinlich Lernprozesse im Kontext der Substanzeinnahme, sodass sich Suchtverhalten entwickelt. Offenbar ist dieser Lernprozess von Person zu Person unterschiedlich und wird von kortikalen Regionen wie dem präfrontalen Kortex und dem Hippokampus reguliert. Es konnte auch gezeigt werden, dass Menschen mit einer größeren Dicke des präfrontalen Kortex eine geringere Amphetamin-induzierte Dopaminausschüttung aufweisen [41].

Im Feld der Suchtforschung ergab sich die Frage, wieso bestimmte Personen nach mehrmaligem Kontakt mit einer Substanz abhängig werden, während andere Personen in dieser Hinsicht eher resilient sind. Dies konnte auch mithilfe von Bildgebung des Dopaminsystems gezeigt werden. Dabei fand sich ein Zusammenhang zwischen der Verfügbarkeit von Dopaminrezeptoren und dem subjektiven Gefallen einer Substanz: Personen mit niedriger Rezeptordichte hatten nach Amphetamingabe subjektiv ein höheres Wohlbefinden im Gegensatz zu Personen mit einer hohen Rezeptordichte [65]. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass Personen mit hohem Gefallen an Amphetamin entweder eine erhöhte Menge an extrazellulärem Dopamin aufweisen und dass dadurch die Rezeptordichte verringert scheint, oder dass die Anzahl der membranständigen Rezeptoren tatsächlich verringert ist [66]. Neben rein neurobiologischen Faktoren ist bekannt, dass unterschiedliche Persönlichkeitsfaktoren zu einer unterschiedlichen Prädisposition gegenüber Sucht führen können. Interessanterweise wurde bei Personen mit einer erhöhten Impulsivität eine abgeschwächte Amphetamin-induzierte Dopaminausschüttung gemessen. Diese Personen gaben auch an, die Wirkung des Amphetamins mehr zu schätzen als Personen, die eine niedrige Impulsivität aufwiesen [67].

Auf Gehirn-Netzwerkebene beobachtet man bei Personen mit verminderter Fähigkeit zu Impulsaufschub in der funktionellen Magnetresonanztomographie erhöhte neuronale Aktivierung. Nicht nur führt gesteigerte Impulsivität zu mehr Substanzkonsum, es wurde in einer Studie nach dem Konsum von Ecstasy auch eine Zunahme der Impulsivität festgestellt [68], was den selbstverstärkenden Prozess der Suchtentwicklung verdeutlicht. Es wird angenommen, dass höhere Impulsivität die Folge einer geringeren Dichte von D2/3-Autorezeptoren in dopaminergen Kerngebieten des Mittelhirn ist, wodurch die reizinduzierte Dopaminausschüttung weniger stark gehemmt werden kann, die Reizantwort also größer ist [69]. Im klinischen Test dieses Modells fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen hohen Werten in der „Barett Impulsiveness Scale“ (BIS-11) und der Dopaminausschüttung im Striatum, sowie ein negativer Zusammenhang mit der D2/3-Rezeptordichte im Mittelhirn [70].

■ Neue Forschungsansätze

In der Psychosereforchungsguppe der Abteilung für Allgemeine Psychiatrie der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität Wien werden derzeit mehrere Projekte zum Thema „Sensibilisierung des Dopaminsystems bei Patienten und Patientinnen mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie“ durchgeführt. Mittels



Positronen-Emissionstomographie und dem Radioliganden [11C]-(+)-PHNO wird untersucht, ob sich Patienten mit einer Schizophrenie in einem Zustand „natürlicher Sensibilisierung“ befinden. [11C]-(+)-PHNO ist ein Dopamin-D2/3-Rezeptor-Agonist-Radioligand und daher besonders gut geeignet, Veränderungen in extrazellulären Dopaminspiegeln zu messen (siehe Abbildung 1). In aktuell laufenden Studien werden gesunde Probanden durch mehrfache Amphetamingabe sensibilisiert und die Dopaminausschüttung wird vor und nach Sensibilisierung gemessen. Unbehandelte Patienten mit Schizophrenie werden zweimal mit PET untersucht, einmal vor und einmal nach Amphetamineinnahme. Dabei handelt es sich um eine sehr geringe Amphetamindosis (20–30 mg), die bei vielen Patienten zu einer vorübergehenden Abnahme der Negativsymptomatik und bei wenigen Patienten zu einer vorübergehenden Zunahme der Positivsymptomatik führte, die jedoch nach wenigen Stunden wieder vollständig remitierte. Von allen Patienten wurde die Einnahme gut toleriert und erforderte auch keine Bedarfsmedikation. Die Werte der beiden Gruppen werden analysiert, um eventuelle Sensibilisierungsmechanismen genauer zu verstehen.

Dies ist die erste Studie, in der mittels [11C]-(+)-PHNO und PET prospektiv sensibilisierte gesunde Probanden untersucht und mit Patienten mit Schizophrenie verglichen werden. In einem weiteren geplanten Projekt soll bei gesunden Probanden vor und nach Amphetaminsensibilisierung erstmalig gleichzeitig die Veränderung der Dopaminsynthese und der Zusammenhang von Dopaminsynthese und Dopaminausschüttung mittels [18F]FDOPA und [11C]-(+)-PHNO-PET analysiert werden. Die Erforschung der strukturellen und funktionellen Veränderungen nach Sensibilisierung, sowie der Einfluss der Gehirnstruktur auf die Sensibilisierung, gemessen mit struktureller Magnetresonanztomographie, soll zu einem besseren Verständnis der Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis führen.

■ Key Points

Sensibilisierung auf einen Reiz ist gekennzeichnet durch eine gesteigerte Reaktion auf neuronaler sowie auf Verhaltensebene nach wiederholter Reizexposition.

Bei der Schizophrenie wird eine natürlich bestehende Sensibilisierung des Dopaminsystems vermutet. Die Ursachen dafür sind noch unklar, es besteht jedoch die Vermutung, dass eine veränderte Gehirnentwicklung dafür verantwortlich sein könnte.

Bei Suchterkrankungen sieht man die Sensibilisierung des Dopaminsystems als wichtigen Schritt im Rahmen von mit der Suchtentwicklung assoziierten Lernprozessen.

Die Untersuchung der Amphetaminsensibilisierung bei gesunden Probanden hilft dabei, neurochemische Veränderungen zu erforschen, die eine große Relevanz für Suchterkrankungen und Schizophrenie haben.

Dr. Ana Weidenauer



Assistenzärztin an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Seit dem Abschluss ihres Medizinstudiums im Jahre 2013 forscht sie in der Arbeitsgruppe von Prof. Willeit zum Thema „Dopaminsystem bei Schizophrenie“ und steht kurz vor dem Abschluss ihres PhDs im Programm „Clinical Neuroscience“. Im Jahre 2016 erhielt sie vom Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank die Förderung für ein eigenes Projekt zu diesem Thema.

Literatur:

- Robinson TE, Badiani A. Drug-induced adaptations in catecholamine systems: on the inevitability of sensitization. *Adv Pharmacol* 1998; 42: 987–90.
- Robinson TE, Browman KE, Crombag HS, et al. Modulation of the induction or expression of psychostimulant sensitization by the circumstances surrounding drug administration. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22: 347–54.
- Kalivas PW, Duffy P. Time course of extracellular dopamine and behavioral sensitization to cocaine. II. Dopamine perikarya. *J Neurosci* 1993; 13: 276–84.
- Wolf ME, White FJ, Nassar R, et al. Differential development of autoreceptor subsensitivity and enhanced dopamine release during amphetamine sensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 249–55.
- Paulson PE, Robinson TE. Amphetamine-induced time-dependent sensitization of dopamine neurotransmission in the dorsal and ventral striatum: a microdialysis study in behaving rats. *Synapse* 1995; 19: 56–65.
- Pierce RC, Kalivas PW. Amphetamine produces sensitized increases in locomotion and extracellular dopamine preferentially in the nucleus accumbens shell of rats administered repeated cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 1019–29.
- McGrath J, Saha S, Welham J, et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004; 2: 13.
- Carlsson A, Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963; 20: 140–4.
- Angrist BM, Gershon S. The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis--preliminary observations. *Biol Psychiatry* 1970; 2: 95–107.
- Breier A, Su TP, Saunders R, et al. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 2569–74.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 9235–40.
- Howes OD, Kambeitz J, Kim E, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 776–86.
- Rami-Mark C, Ungersboeck J, Haeusler D, et al. Reliable set-up for in-loop (11)C-carboxylations using Grignard reactions for the preparation of [carbonyl-(11)C]WAY-100635 and [(11)C]-(+)-PHNO. *App Rad Iso* 2013; 82: 75–80.
- Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: meta-analysis of [(18)F]/(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophr Bull* 2013; 39: 33–42.
- Willeit M, Ginovart N, Graff A, et al. First human evidence of d-amphetamine induced displacement of a D2/3 agonist radioligand: A [(11)C]-(+)-PHNO positron emission tomography study. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 279–89.
- Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Rev* 2000; 31: 371–84.
- Antelman SM, Eichler AJ, Black CA, et al. Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science* 1980; 207: 329–31.
- Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 561–7.
- Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 761–7.
- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 8104–9.
- Graff-Guerrero A, Mizrahi R, Agid O, et al. The dopamine D2 receptors in high-affinity state and D3 receptors in schizophrenia: a clinical [(11)C]-(+)-PHNO PET study. *Neuropsychopharmacol* 2009; 34: 1078–86.
- Wulff S, Pinborg LH, Svarer C, et al. Striatal D(2/3) Binding Potential Values in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Patients Correlate With Treatment Outcome. *Schizophr Bull* 2015; 41: 1143–52.
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 107–20.
- Howes OD, Bose S, Turkheimer F, et al. Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 885–6.
- Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [(18)F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1311–7.
- Bauer M, Praschak-Rieder N, Kasper S, et al. Is dopamine neurotransmission altered in prodromal schizophrenia? A review of the evidence. *Curr Pharmaceut Des* 2012; 18: 1568–79.
- Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, Part I: meta-analysis of dopamine active transporter (DAT) density. *Schizophr Bull* 2013; 39: 22–32.
- Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacol* 1997; 17: 205–29.
- Nakano K, Kayahara T, Tsutsumi T, et al. Neural circuits and functional organization of the striatum. *J Neurol* 2000; 247 (Suppl 5): V1–15.
- Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2007; 78: 1–39.
- Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 2005; 46: 703–13.
- Bethus I, Tse D, Morris RG. Dopamine and memory: modulation of the persistence of memory for novel hippocampal NMDA receptor-dependent paired associates. *J Neurosci* 2010; 30: 1610–8.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci* 1985; 5: 776–94.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357–81.
- Lawrence AD, Weeks RA, Brooks DJ, et al. The relationship between striatal dopamine receptor binding and cognitive performance in Huntington's disease. *Brain* 1998; 121: 1343–55.
- Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 4–26.

Relevanz für die Praxis

Die Befunde, dass Patienten mit Schizophrenie von Natur aus ein sensibilisiertes Dopaminsystem haben und die Veränderungen des Dopaminsystems eng mit der psychotischen Symptomatik verbunden sind, legt nahe, warum diese beim Konsum von Stimulantien eine Zunahme der psychotischen Symptomatik erfahren. Es ist für die Praxis jedoch wichtig zu wissen, dass diese Veränderungen durch die Gabe von antipsychotischer Medikation zum Teil rückgängig gemacht werden können. Für die Entwicklung von Suchterkrankungen spielen nicht nur die angeborenen und durch die Entwicklung und Umwelteinflüsse entstandenen Eigenschaften des Dopaminsystems wie Rezeptordichte und provozierte Dopaminausschüttung eine Rolle, sondern auch die wiederholte Einnahme einer Substanz in einem sozialen Kontext. Dadurch wird die Komplexität der Erkrankung bezüglich der Behandlung aufgrund der Notwendigkeit von multimodalen Ansätzen (Substitution, soziale Interventionen, Psychotherapie) verdeutlicht.

Interessenkonflikt

Siegfried Kasper erhielt innerhalb der drei letzten Jahre Förderungen und Honorare von Angelini, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen, KRKA-Pharma, Lundbeck, Neuraxpharm, Pfizer, Pierre Fabre, Schwabe und Servier.

Die anderen Autoren haben keinen Interessenkonflikt vorzuweisen.

37. Joel D, Weiner I. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience* 2000; 96: 451–74.
38. Martinez D, Slifstein M, Broft A, et al. Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography. Part II: amphetamine-induced dopamine release in the functional subdivisions of the striatum. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 2003; 23: 285–300.
39. Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature* 1980; 286: 74–6.
40. Deutch AY, Clark WA, Roth RH. Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain Res* 1990; 521: 311–5.
41. Casey KF, Cherkasova MV, Larcher K, et al. Individual differences in frontal cortical thickness correlate with the d-amphetamine-induced striatal dopamine response in humans. *J Neurosci* 2013; 33: 15285–94.
42. Strafella AP, Paus T, Barrett J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001; 21: RC157.
43. Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, et al. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [¹¹C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 484–9.
44. Ko JH, Monchi O, Pito A, et al. Theta burst stimulation-induced inhibition of dorsolateral prefrontal cortex reveals hemispheric asymmetry in striatal dopamine release during a set-shifting task: a TMS-[(¹¹C)raclopride PET study. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 2147–55.
45. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. *J Neurosci* 2007; 27: 12700–6.
46. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neurosci* 2004; 5: 483–94.
47. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 13–23.
48. Winton-Brown TT, Fusar-Poli P, Ungless MA, et al. Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends Neurosci* 2014; 37: 85–94.
49. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, et al. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 1206–27.
50. Meltzer HY, Massey BW, Horiguchi M. Serotonin receptors as targets for drugs useful to treat psychosis and cognitive impairment in schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 1572–86.
51. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 123–34.
52. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics. *BMJ* 2000; 321: 1360–1.
53. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neurosci* 2005; 8: 1481–9.
54. Volkow ND. Substance use disorders in schizophrenia—clinical implications of comorbidity. *Schizophr Bull* 2009; 35: 469–72.
55. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 409–15.
56. Martinez D, Saccone PA, Liu F, et al. Deficits in dopamine D(2) receptors and presynaptic dopamine in heroin dependence: commonalities and differences with other types of addiction. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 192–8.
57. Martinez D, Broft A, Foltin RW, et al. Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacol* 2004; 29: 1190–202.
58. Cosgrove KP. Imaging receptor changes in human drug abusers. *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 3: 199–217.
59. Volkow ND, Wang GJ, Smith L, et al. Recovery of dopamine transporters with methamphetamine detoxification is not linked to changes in dopamine release. *NeuroImage* 2015; 121: 20–8.
60. Payer DE, Behzadi A, Kish SJ, et al. Heightened D3 dopamine receptor levels in cocaine dependence and contributions to the addiction behavioral phenotype: a positron emission tomography study with [¹¹C]–+–PHNO. *Neuropsychopharmacol* 2014; 39: 311–8.
61. Erritzoe D, Tziortzi A, Bargiela D, et al. In vivo imaging of cerebral dopamine D3 receptors in alcoholism. *Neuropsychopharmacol* 2014; 39: 1703–12.
62. Boileau I, Payer D, Rusjan PM, et al. Heightened Dopaminergic Response to Amphetamine at the D3 Dopamine Receptor in Methamphetamine Users. *Neuropsychopharmacol* 2016; doi: 10.1038/npp.2016.108
63. Boileau I, Payer D, Chugani B, et al. In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: a positron emission tomography study with [¹¹C]–(+)-PHNO. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 1305–13.
64. Martinez D, Narendran R, Foltin RW, et al. Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 622–9.
65. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1440–3.
66. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 2015; 162: 712–25.
67. Oswald LM, Wong DF, Zhou Y, et al. Impulsivity and chronic stress are associated with amphetamine-induced striatal dopamine release. *NeuroImage* 2007; 36: 153–66.
68. de Win MM, Reneman L, Jager G, et al. A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32: 458–70.
69. Tournier BB, Steimer T, Millet P, et al. Innately low D2 receptor availability is associated with high novelty-seeking and enhanced behavioural sensitization to amphetamine. *Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1819–34.
70. Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL, et al. Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science* 2010; 329: 532.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)