

Machen Psychopharmaka abhängig?

Andreas Heinz, Martin Voss

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte und

Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig Krankenhaus Berlin

Der Begriff der Abhängigkeitserkrankungen wird derzeit gleichbedeutend mit dem Begriff der Suchterkrankungen gebraucht. Unter Suchterkrankungen versteht man Krankheitsbilder, die erstens einen nachweisbaren Schaden durch den Drogenkonsum oder die exzessiv betriebene Tätigkeit (im Augenblick nur Glücksspielsucht als Verhaltenssucht) bewirken. Zweitens kommt es zu einer Toleranzentwicklung, d.h. zu einer Gewöhnung an die Droge oder die Tätigkeit. Dies ist im Gehirn nachvollziehbar, meistens werden die Drogenwirkungen durch gegenregulatorische, diesen Wirkungen entgegengesetzte Veränderungen reduziert. Wirkt also bspw. die Einnahme eines Beruhigungsmittels sedierend, indem Benzodiazepine wie Diazepam an bestimmte Andockstellen (Rezeptoren) binden, die hemmend wirken (sogen. GABA-Rezeptoren), werden diese Rezeptoren in der Regel herunterreguliert (Abbildung 1). Damit kommt es aber zu einem neuen Gleichgewicht zwischen der Drogeneinnahme und dem an die Drogeneinnahme angepassten Gehirn, sodass es beim plötzlichen Absetzen der Medikamente zu einer Entzugssymptomatik kommen kann. Diese ist das dritte und wesentliche Kennzeichen einer Suchterkrankung.

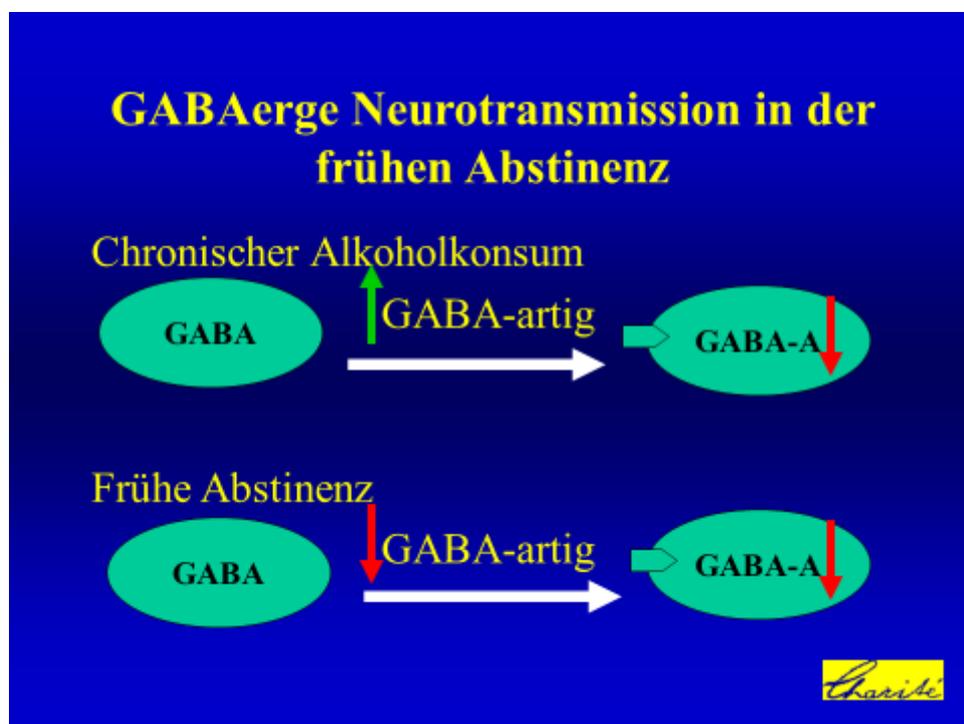


Abbildung 1:

Obere Reihe: Die grünen Ovale stellen Nervenzellen dar, Alkohol wirkt wie Benzodiazepine (z.B. Valium) sedierend (beruhigend), weil es wie der körpereigene Botenstoff GABA die nachfolgende (hier die rechte) Nervenzelle hemmt. Der Körper reagiert darauf, indem die GABA-Rezeptoren, d.h. die

Andockstellen für GABA, herunterreguliert werden, es kommt also zu einer Gegenregulation, die der Drogen- oder Medikamentenwirkung entgegengesetzt ist und das Gleichgewicht zwischen hemmenden Botenstoffwirkungen und ihren Andockstellen (Rezeptoren) aufrechterhält.

Untere Reihe: Wenn die Droge oder das Medikament plötzlich abgesetzt wird, dann fehlt die hemmende Wirkung des Alkohols oder der Benzodiazepine, weil die Rezeptoren sich nur verzögert erholen (wieder heraufregulieren), es fehlt also „Hemmung“ im Gehirn und es kann zu Entzugserscheinungen kommen (Schwitzen oder Zittern etc.)

Solche Gewöhnungseffekte gibt es auch an Psychopharmaka, bspw. an Neuroleptika: diese blockieren Dopamin-D2-Rezeptoren, im Gegenzug gibt es eine Hochregulierung der Dopamin-D2-Rezeptoren, offenbar sowohl was ihre Zahl wie ihre Empfindlichkeit (Sensitivität) angeht (Seeman et al., 2006; Samaha et al., 2008; abbildung 2). Solche Absetzsymptome gibt es allerdings auch bei allen anderen wirksamen Medikamenten, bspw. können Mittel gegen Bluthochdruck zu gegenregulatorischen Veränderungen führen, die beim Absetzen der Medikamente ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auslösen (Reidenberg, 2011).

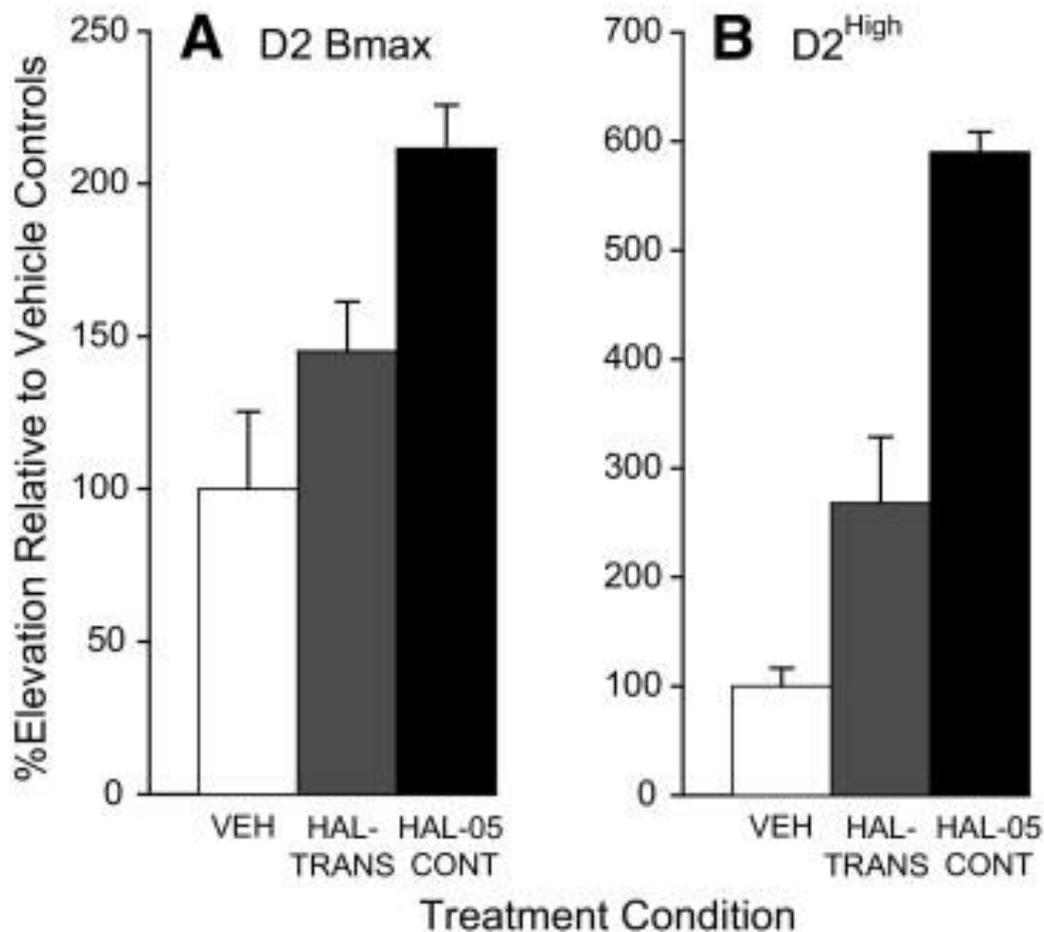


Abbildung 2:

Bei Gabe von Neuroleptika, die Andockstellen für Dopamin blockieren (sogenannte Dopamin D2 Rezeptortypen), werden diese in ihrer Dichte (oben links) wie in ihrer Empfindlichkeit heraufreguliert, und zwar bei Gabe eines Depots (Hal-05 cont = kontinuierlich) stärker als bei intermittierender Gabe (Hal trans = transient); Veh = Vehikel, also Gabe von Wasser als Kontrollkondition (aus Samaha et al., 2008).

Von einer Suchterkrankung wird nur gesprochen, wenn zusätzlich zur Toleranzentwicklung und Entzugssymptomatik ein starkes Verlangen nach der Substanz auftritt und eine Kontrollminderung im Umgang damit, d.h. wenn Personen wiederholt versuchen, den Drogenkonsum oder das Glücksspielen einzuschränken, dies aber nicht schaffen. Für dieses starke Verlangen und die Kontrollminderung wird angenommen, dass sie aufgrund der belohnenden Wirkungen der Drogen oder des exzessiven Glücksspiels auftreten und mit der verstärkten Freisetzung von Botenstoffen wie Dopamin verbunden sind (Abbildung 3). Von daher ist verständlich, dass solche Symptome bei Gabe von Neuroleptika, die Dopamin-Rezeptoren blocken und damit der Dopaminwirkung entgegengesetzt sind, nicht auftreten. Neuroleptika werden dementsprechend oft eher als aversiv, psychisch beeinträchtigend bzgl. des Wohlbefindens und bei hoher Dosierung auch als psychomotorisch verlangsamernd erlebt.

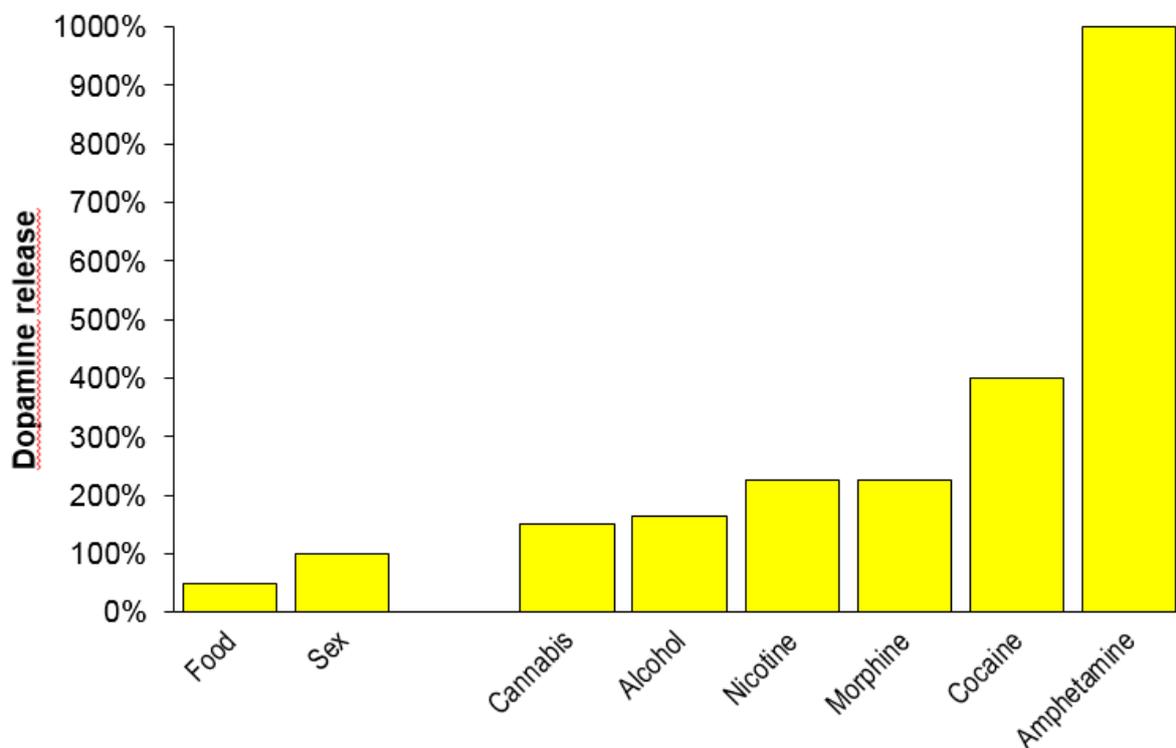


Abbildung 3:

Alle Drogen mit Abhängigkeitspotential setzen Dopamin frei, und zwar deutlich mehr als die bei „natürlichen Verstärkern“ wie der Nahrungsaufnahme (food) oder sexueller Aktivität der Fall ist. Je stärker und schneller die Dopaminfreisetzung im sogenannten Belohnungs-System (dem ventralen Striatum) einsetzt, desto stärker macht eine Substanz abhängig. Denn die Dopaminfreisetzung verstärkt das Verhalten, das dazu geführt hat, also den Drogenkonsum und das Verlangen danach. So erklären sich das Verlangen nach einer Droge oder einem Medikament wie dem Amphetamin und die Kontrollminderung im Umgang damit. Neuroleptika blockieren Dopamin, lösen also kein Verlangen und keine Kontrollminderung im Umgang mit Neuroleptika aus, sondern bewirken bei höherer Dosierung eher das Gegenteil, also Apathie (Motivationsstörungen). Auch Antidepressiva setzen akut kein Dopamin im Belohnungs-System frei (Heinz und Batra, 2003).

Antidepressiva steigern die Stimmung und beeinflussen auf unterschiedliche Art und Weise auch die Dopaminfreisetzung, der relativ lange Zeitraum zwischen Einnahme der Medikamente und Einsetzen der antidepressiven Wirkung (i.d.R. ca. 2 Wochen) führt aber nicht dazu, dass diese Substanzen von Seiten der Betroffenen ähnlich wie Drogen selbstständig mehrfach am Tag mit immer höheren Dosierungen eingenommen werden. Der für Suchterkrankungen wichtige Teil der Kontrollminderung und des starken Verlangens nach der Substanz/Droge tritt also in aller Regel nicht ein. Dem gegenüber kommt es bekanntermaßen zu deutlichen Absetzsymptomen, bspw. bei langsamem Ausschleichen von Sertralin bei ca. einem Drittel der Betroffenen zu mittleren bis schweren Entzugssymptomen, bei 24% zu milden Entzugssymptomen und bei weiteren 24% zu sehr geringen Entzugssymptomen. Auch beim Absetzen von Escitalopram berichten bis zu 10% der Betroffenen von Schlafstörungen, Nervosität, Angst, Irritabilität und verschlechterter Stimmung, wobei ein Teil, aber eben nicht alle dieser Symptome auch durch das Wiederauftreten der Depression erklärt werden können. Müdigkeit und Schwindel wurden bspw. auch beim plötzlichen Absetzen vs. Weitergeben von Fluoxetin beobachtet, beide Symptome sind keine klassischen Symptome einer Depression und von daher deutlich auf das Absetzen zurückzuführen (Fava et al., 2015). Solche Absetzsymptome werden bei Antidepressiva möglicherweise dadurch verstärkt, dass die Blockade der Serotonin-Transporter keine Gegenregulation (d.h. keine Erhöhung der Serotonin-Transporter) sondern eher eine weitere Verringerung bedingt, sodass man hier beim Absetzen besonders vorsichtig sein sollte, d.h. die Medikation langsam in nur kleinen Dosisschritten reduzieren sollte.

Aus dem Genannten ergibt sich auch, dass bereits bei der Eindosierung von Medikamenten auf das mögliche Absetzen geachtet werden muss. Beispielsweise genügt bei einer nicht vorbehandelten Person i.d.R. eine Dosis von 3mg Haloperidol, um in einen wirksamen Bereich zu kommen (Heinz et al., 1996).

Damit kann auch die eingangs gestellte Frage nochmal eingegangen werden, inwieweit Psychopharmaka abhängig machen. Versteht man unter Abhängigkeit das Entwickeln von Gewöhnungseffekten (Toleranzentwicklung) und Absetzphänomene bzw. Entzugserscheinungen, ist die Frage zu bejahen. Das gilt allerdings für alle wirksamen Medikamente, eben auch für Bluthochdruckmittel etc.

Heutzutage werden unter Abhängigkeitserkrankungen aber im Wesentlichen Suchterkrankungen verstanden. Der Begriff der „Abhängigkeitserkrankung“ ist gegenüber dem der „Suchterkrankung“ zu bevorzugen, da unter „Suchterkrankungen“ häufig zu sehr und für die Betroffenen stigmatisierend die vermeintliche „Gier“ nach der Droge bzw. das starke Verlangen und eine angebliche Kontrollunfähigkeit der Betroffenen thematisiert wurde, wobei es bei Letzterem um eine Kontrollminderung und nicht etwa um „haltlose“ oder andere, negativ bewertete Charakterzüge geht. Um genau von solchen stigmatisierenden und abwertenden Bildern wegzukommen hat man insbesondere in der internationalen, aber auch in der deutschen Suchtdiskussion von „Abhängigkeitserkrankungen“ und nicht von Suchterkrankungen gesprochen (im Engl. „dependence“ statt „addiction“), dieser Trend ist leider derzeit rückläufig. Wenn man also von der abhängig machenden Wirkung von Psychopharmaka spricht, sollte man dies nicht mit klassischen Suchterkrankungen verwechseln. Es handelt sich um die körpereigenen Anpassungsvorgänge an jegliche Form von Medikation.

Literatur:

Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 2015 84:72-81

Heinz A, Batra A. *Neurobiologie der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit.* Kohlhammer, Stuttgart. 2003

Heinz A, Knable MB, Weinberger DR., Dopamine D2 receptor imaging and neuroleptic drug response. *J Clin Psychiatry.* 1996 57 Suppl 11:84-8.

Samaha AN, Reckless GE, Seeman P, Diwan M, Nobrega JN, Kapur S. [Less is more: antipsychotic drug effects are greater with transient rather than continuous delivery.](#) *Biol Psychiatry.* 2008 64:145-52

Seeman P, Schwarz J, Chen JF, Szechtman H, Perreault M, McKnight GS, Roder JC, Quirion R, Boksa P, Srivastava LK, Yanai K, Weinshenker D, Sumiyoshi T. Psychosis Pathways Converge via D2^{High} Dopamine Receptors. *Synapse.* 2006 60:319-46

Reidenberg, drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011 39: 324-328