



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Effects of Oxytocin and Cannabidiol on Alcohol Craving, Neuronal Cue-Reactivity and Negative Affect in Alcohol Use Disorder

Autor: Sina Adeline Vetter
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. P. Bach

Weltweit erfüllen über 400 Millionen Menschen die Kriterien einer Alkoholkonsumstörung, die mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen, erhöhter Sterblichkeit und negativen sozialen Folgen einhergeht. Ein zentrales Symptom ist das Alkoholverlangen, das durch die Exposition mit Alkoholreizen oder Stressoren ausgelöst werden kann. Alkoholverlangen, Reizreaktivität und negativer Affekt gelten als Risikofaktoren für Alkoholrückfälle. Obwohl der Bedarf einer wirksamen Behandlung hoch ist und bisher zugelassene Pharmakotherapien wie Naltrexon und Acamprosat auf die Reduktion von Alkoholverlangen abzielen, zeigen diese nur eine begrenzte Effektivität. Daher sind neue wirksame und gut verträgliche Behandlungsansätze erforderlich, um die bestehende Versorgungslücke zu schließen. Cannabidiol und Oxytocin gelten aufgrund der potentiellen Effekte auf zentrale Mechanismen der Alkoholkonsumstörung als vielversprechende Kandidaten zur Ergänzung bisheriger medikamentöser Behandlungsansätze. Präklinische und erste klinische Studien deuten auf positive Effekte von Cannabidiol auf Substanzkonsum und -verlangen, Rückfall, Impulsivität und alkoholbezogene Schädigungen der Leber und des Gehirns hin. Für Oxytocin wurden positive Effekte auf Alkoholverlangen, Alkoholentzugssymptome, Stressregulation und die Reduktion von negativem Affekt gezeigt. Frühere Studien basierten jedoch überwiegend auf kleinen, oft ausschließlich männlichen Stichproben. Ziel dieser Dissertation war es daher die Effekte von Cannabidiol auf die Reduktion der Alkohol-Reizreaktivität im Nucleus Accumbens und das Alkoholverlangen sowie die Effekte von Oxytocin auf die Reduktion der Amygdala-Aktivierung während der Emotionsverarbeitung und das Alkoholverlangen zu untersuchen. In der ersten randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie erhielten 28 Männer und Frauen mit Alkoholkonsumstörung entweder 800mg Cannabidiol oder ein Placebo in Kapselform. Anschließend erfolgte eine kombinierte Stress- und Alkoholexposition sowie eine Untersuchung der neuronalen Alkohol-Reizreaktivität mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und wiederholte Messungen des subjektiven Alkoholverlangens. In der zweiten randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Crossover Studie erhielten 24 Männer und Frauen mit Alkoholkonsumstörung intranasal jeweils einmal 24 IE Oxytocin und einmal ein Placebo. Anschließend wurde eine Alkoholexposition mit dem bevorzugten alkoholischen Getränk sowie eine Untersuchung der neuronalen Aktivierung der Amygdala während der Emotionsverarbeitung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und wiederholte Messungen des subjektiven Alkoholverlangens durchgeführt. Cannabidiol reduzierte die bilaterale Aktivierung des Nucleus Accumbens sowie das Alkoholverlangen bei der Betrachtung von Alkoholreizen im funktionellen Magnetresonanztomographen. Verglichen mit dem Placebo zeigte sich ein geringerer Anstieg des Alkoholverlangens nach der kombinierten Stress- und Alkoholexposition. Die Cannabidiolspiegel im Blutplasma waren signifikant höher nach der Gabe von Cannabidiol und korrelierten negativ mit der Reizreaktivität des Nucleus Accumbens, was auf eine dosisabhängige Wirkung von Cannabidiol hindeutet. Oxytocin reduzierte die Aktivierung der rechten Amygdala während der Verarbeitung negativer emotionaler Stimuli, was mit situativem Alkoholverlangen nach der Alkoholexposition korrelierte. Ein direkter Effekt von Oxytocin auf das Alkoholverlangen konnte nicht beobachtet werden. Beide Substanzen wurden gut vertragen, sind nicht-invasiv applizierbar und weisen ein geringes Missbrauchspotential auf. Während Cannabidiol insbesondere auf die Reduktion von Reizreaktivität und Alkoholverlangen wirkt, scheint Oxytocin nicht als Medikation gegen Alkoholverlangen geeignet zu sein. Oxytocin könnte dagegen als Intervention bei negativem Affekt wirksam sein, wenn infolge von negativem Affekt Alkoholverlangen auftritt, das mit einem erhöhten Rückfallrisiko einhergehen kann. Oxytocin und Cannabidiol zielen auf unterschiedliche neurobiologische Mechanismen der Alkoholkonsumstörung ab was entweder für eine kontextspezifische Anwendung je nach Risikosituation

(Alkohol-Reizreaktivität oder negativer Affekt) oder für eine Kombination mit bisher zugelassenen Medikamenten, zum Beispiel als Bedarfsmedikation bei bevorstehender Alkoholexposition oder akutem negativen Affekt, wenn bisher zugelassene Medikamente nicht ausreichend wirksam sind, spricht. Da bisher weder Oxytocin noch Cannabidiol zur Behandlung der Alkoholkonsumstörung zugelassen sind und in beiden empirischen Studien ausschließlich akute Effekte bei Individuen mit leichter bis mittelgradiger Alkoholkonsumstörung untersucht wurden, sind größere, randomisierte Placebo-kontrollierte Studien mit männlichen und weiblichen Personen mit stärker ausgeprägter Alkoholkonsumstörung und mehrfacher Applikation erforderlich, um die Ergebnisse zu replizieren und die klinische Relevanz über einen größeren Zeitraum zu evaluieren.