

R. Spanagel¹ · J. Kornhuber²

¹Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

²Psychiatrische Universitätsklinik, Göttingen

Glutamatrezeptorantagonisten und Alkoholabhängigkeit

Präklinische Befunde

In einer kürzlich im *Nervenarzt* erschienenen Übersicht haben wir über neue therapeutische Möglichkeiten mit niederaffinen N-Methyl-D-Asparat (NMDA)-Rezeptorantagonisten berichtet [10]. Ein aktueller Aspekt in diesem Forschungsbereich ist der Einsatz niederaffiner NMDA-Rezeptorantagonisten zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit insbesondere zur Rückfallprophylaxe bei alkoholkranken Patienten. Diese kurze Übersicht beschreibt die Entwicklungen für Memantin, einen Prototyp dieser Substanzgruppe.

Memantin (1-Amino-3,5-dimethyladamantan) ist ein niederaffiner nicht-competitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor [2, 7, 14]. Die therapeutische Konzentration liegt im submikromolaren Bereich [8] und damit in der Größenordnung der Hemmkonstante an der PCP-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors. Unter therapeutischen Bedingungen findet eine spezifische Interaktion mit dem NMDA-Rezeptor statt [3, 11, 12]. Im Gegensatz zu PCP wirkt Memantin bei jungen, gesunden Probanden nicht psychotomimetisch [9]. Die unterschiedlichen psychotomimetischen Effekte sind wahrscheinlich auf die niedrige Affinität und damit verbundene schnelle off-Kinetik von Memantin am Ionenkanal des NMDA-Rezeptors zurückzuführen [10, 11, 14].

Die Wirksamkeit von Memantin als Rückfallprophylaxe wurde an alkoholabhängigen Ratten in einem Langzeittrinkmodell untersucht [6]. Dieses Trinkmodell wurde in den letzten Jahren entwickelt und beinhaltet viele Kri-

terien einer Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV [1, 17, 18, 19]. Im folgenden wird das Langzeittrinkmodell detailliert dargestellt:

Einzel gehaltene Ratten hatten die freie Wahl zwischen Wasser, einer 5%igen, einer 10%igen und einer 20%igen Alkohollösung. Das Trinkverhalten wurde über ein Jahr studiert. Den Tieren wurde in diesem Zeitraum regelmäßig (alle 4 Wochen) für 3 Tage der Alkohol vorenthalten. Nach diesen kurzen Entzugsperioden wurde den Ratten wieder die freie Wahl zwischen Wasser und den verschiedenen konzentrierten Alkohollösungen gegeben. Es zeigte sich ein ausgeprägtes rückfallähnliches Verhalten, d.h. die Tiere tranken signifikant mehr Alkohol als vor der kurzen Entzugsphase und hatten wesentlich höhere Blutalkoholwerte als vor dem Alkoholentzug. Dieser Anstieg in Alkoholkonsum und Präferenz nach einer Entzugsphase wird als Alkoholdeprivationseffekt bezeichnet [16]. Neben diesem starken Anstieg im Alkoholkonsum war auffällig, daß sich das Trinkverhalten der Tiere über die Zeit hinweg verändert. So zeigte sich eine signifikante Präferenzverschiebung der einzelnen Alkohollösungen. Während die Tiere in den ersten Monaten eine deutlich erhöhte Präferenz für die 5%ige Alkohollösung aufwiesen, deckten sie nach einem Jahr Alkoholkonsum ihren Bedarf hauptsächlich über die 20%ige Alkohollösung [19]. Die Tiere versuchten offensichtlich über die Aufnahme einer hochkonzentrierten Alkohollösung in nur kurzer Zeit hohe Blutalko-

holwerte aufzubauen. Ferner war der Tag/Nachtrhythmus in der Trinkaktivität stark verändert; viele Tiere waren Spiegeltrinker, d.h. sie tranken auch während der normalerweise inaktiven Tagphase regelmäßig Alkohol [19].

Wir versuchten durch bestimmte Manipulationen den Alkoholdeprivationseffekt zu beeinflussen: z.B. wurde in einem Experiment den Alkohollösungen, nicht jedoch dem Wasser, Chinin beigemischt. Chinin ist eine Substanz die einen stark bitteren Beigeschmack erzeugt und unter normalen Umständen von Ratten nicht getrunken wird. Für den Chinintest wurde den Tieren, die erst einen Monat freien Zugang zu Alkohol hatten, der Alkohol für drei Tage vorenthalten. Anschließend wurde ihnen die Chinin-vergällte Alkohollösung zur freien Wahl mit Wasser gegeben. Der Alkoholkonsum war im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollen stark vermindert. Wurde jedoch dieser Chinintest nach einem Jahr Alkoholexposition durchgeführt, so zeigten die Tiere ein ausgeprägtes Alkohol Rückfallverhalten, d.h. sie tranken trotz des stark aversiven Chinin-Geschmacks über mehrere Tage deutlich erhöhte Mengen an Alkohol [17, 19]. Eine weitere Manipulation wurde in den Langzeit-Alkohol-exponierten Ratten durchgeführt, indem den Tieren an

Priv.-Doz. Dr. R. Spanagel
Max-Planck-Institut für Psychiatrie,
Kraepelinstraße 2–10, D-80804 München

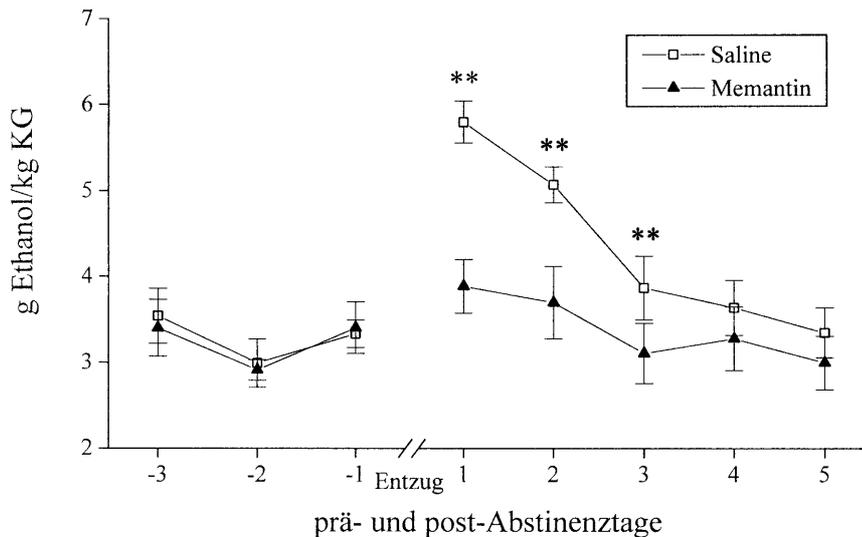


Abb. 1 ▲ Einfluß von Memantin auf den gesteigerten Alkoholkonsum bei Ratten nach einer längeren Abstinenzphase. Der tägliche Alkoholkonsum (in g Ethanol pro kg Körpergewicht) ist 3 Tage vor (basaler Alkoholkonsum) bzw. 3 Tage nach der abstinenter Phase dargestellt. ** $p < 0,01$ vs. Memantin. (Die Abbildung wurde adaptiert mit Erlaubnis nach Hölter et al. 1996, Eur J Pharmacol)

Stelle eines dreitägigen Entzugs der Alkohol für zwei Monate vorenthalten wurde. Trotz dieser langen Abstinenzphase konnte nach erneuter Alkoholaufnahme ein ausgeprägtes Rückfallverhalten beobachtet werden [17]. Eine ähnliche Beobachtung konnte Wolffgramm [22] machen: Er zeigte, daß Ratten nach einer Langzeit-Alkoholexposition einen starken Rückfall selbst nach einer einjährigen Abstinenzphase hatten.

Zusammenfassend lassen diese Beobachtungen den Schluß zu, daß Ratten nach einer Langzeit-Alkoholexposition (ca. ein Jahr) unter den beschriebenen Versuchsbedingungen ein süchtiges Verhalten entwickeln [17–19, 22]. Das bei diesen Tieren beobachtete Alkohol-Rückfallverhalten zeigt einen starken, nicht kontrollierbaren Charakter auf [5, 19, 22]; ein Verhalten, welches dem „craving“ und dem darauffolgenden Rückfall bei Alkoholikern nahe kommt. Das hier beschriebene Modell erfüllt somit die Eigenschaften um sogenannte Anticraving-Wirkungen eines Medikaments zu erfassen [18]. In Deutschland ist bereits seit April 1996 eine Substanz, das Acamprosat zur Unterstützung der Rückfallprophylaxe bei Alkoholkranken zugelassen. Zur weiteren Validierung des Trinkmodells wurden deshalb verschiedene Dosierungen von Acamprosat in dem Langzeit-Trinkmodell getestet. Es zeigte sich eine dosisabhängige Verminderung des Alkoholdeprivationseffektes nach

Acamprosatgabe [17]. Dieser Befund geht mit den Ergebnissen einer klinisch großangelegten Doppelblindstudie einher [15, 21] und bestätigt somit, daß anhand des Trinkmodells die Wirksamkeit einer Substanz als Rückfallprophylaxe nachgewiesen werden kann.

Memantin wurde ebenfalls in dem Langzeit-Trinkmodell getestet. Nach einjährigem freiwilligen Alkoholkonsum wurde den Ratten über einen Zeitraum von 2 Wochen die verschiedenen konzentrierten Alkohollösungen entzogen. Den Tieren wurde dann unter Halothannarkose subkutan osmotische Minipumpen (ALZET; Pumprate: 5 μ l/h) implantiert. 9 Tiere wurden mit einer mit Memantin (40 mg/ml) gefüllten Pumpe versehen, weitere 9 Kontrolltiere erhielten eine Pumpe mit Wasser gefüllt. Pharmakokinetische Voruntersuchungen in gleichaltrigen Tieren zeigten, daß die gewählte Memantin-Dosis zu Plasmaspiegeln führte, die innerhalb der therapeutischen Breite von Memantin lagen ($1,4 \pm 0,3$ μ M; vergleichbar zu Plasmaspiegeln bei der Behandlung von parkinsonähnlichen Erkrankungen) und keine erkennbaren Nebenwirkungen erzeugten. 24 h nach Implantation wurden die Alkoholflaschen wieder in den Heimkäfig gestellt.

In Abb. 1 sind die Ergebnisse dargestellt. Zwischen beiden Gruppen zeigten sich vor dem Entzug (basales Trinken) keine Unterschiede im Trinkverhalten

(hier dargestellt: Alkoholeinnahme in g/kg). Nach dem Entzug zeigte die Kontrollgruppe jedoch einen deutlich ausgeprägten Alkoholdeprivationseffekt wohingegen in den Memantin behandelten Tieren kein Alkoholdeprivationseffekt beobachtet werden konnte (ANOVA: Signifikante Effekte der Behandlung [$F(1,16)=10,93$; $p < 0,01$], Zeit [$F(2,32)=29,02$; $p < 0,0001$], Interaktion [$F(2,32)=5,07$; $p < 0,05$]). Statistisch analysiert wurde ebenfalls die Präferenzen für die einzelnen Lösungen. Ein signifikanter Anstieg ließ sich in der Präferenz für die 20%ige Alkohollösung nach Alkoholentzug nachweisen (Kontrollgruppe: $19,0 \pm 1,9\%$ basal vs. $40,4 \pm 4,4\%$ nach dem Entzug). Dieser signifikante Präferenzanstieg trat bei den Memantin behandelten Ratten nicht auf ($20,0 \pm 2,2\%$ basal vs. $29,2 \pm 2,9\%$). Die Memantinbehandlung hatte keinen Einfluß auf die Futtereinnahme, auf die Gesamtflüssigkeitstrinkmenge bzw. auf die Gewichtsentwicklung der Tiere. Darüber hinaus führte die Memantinbehandlung zu keiner veränderten lokomotorischen Aktivität (Messungen im offenen Feld) gegenüber den Kontrollen.

Die vorliegende Studie zeigt, daß Memantin in einem Langzeit-Trinkmodell die Wahrscheinlichkeit verringert, daß es angesichts einer entsprechenden Provokation zu einem Rückfall kommt. Die Daten geben somit berechtigte Hoffnung die Rückfallrate bei abstinenten Alkoholikern durch eine Memantinbehandlung zu senken.

Die primäre Wirkung von Memantin ist eine nichtkompetitive Blockade des NMDA-Rezeptors (s. oben). Es wird vermutet, daß die Behandlung mit NMDA-Antagonisten der durch chronische Alkoholaufnahme hervorgerufenen „Upregulation“ und veränderten Zusammensetzung von NMDA-Rezeptoren [4, 18] entgegenwirkt. Die während des Alkoholentzugs auftretende NMDA-Rezeptor vermittelte Übererregbarkeit [18], die u.a. auch zu neuronalem Zelltod führt, wird durch NMDA-Antagonisten vermindert. Aufgrund dieser Überlegungen, die bereits mehrfach experimentell untermauert wurden, wird in der Literatur darauf hingewiesen, daß NMDA-Antagonisten in der Pharmakotherapie von Alkoholikern insbesondere in der Behandlung der Entzugssymptomatik eingesetzt werden könnten [13]. Memantin scheint

daher auch zur Entgiftung von Alkoholpatienten geeignet; ein nahtloser Übergang von der Entgiftung bis zur anschließenden Rückfallbehandlung wäre somit gewährleistet. Die Kombination der Entgiftungs-/Rückfallbehandlung mit einem Medikament könnte auch einen günstigen Einfluß auf die Compliance nehmen. In diesem Zusammenhang sollte auch die neuroprotektive Wirkung von Memantin hervorgehoben werden [12, 20]. NMDA-Rezeptor vermittelte neurodegenerative Vorgänge, wie sie während des Alkoholentzugs auftreten, könnten durch eine Memantinbehandlung vermieden werden.

Literatur

- Altman J, Everitt BJ, Glautier S, Markou A, Nutt D, Oretti R, Phillips GD, Robbins TW (1996) **The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate.** *Psychopharmacology* 125:285–345
- Bormann J (1989) **Memantine is a potent blocker of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor channels.** *Eur J Pharmacol* 166:591–592
- Danysz W, Parsons CG, Kornhuber J, Schmidt WJ, Quack G (1997) **Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and anti-parkinsonian agents – preclinical studies.** *Neurosci Biobehav Rev* 21:455–468
- Darstein M, Albrecht C, López-Francos L, Knörle R, Höltner SM, Spanagel R, Feuerlein TJ (1998) **Release and accumulation of neurotransmitters in rat brain; Acute effects of ethanol in vitro and effects of long-term voluntary ethanol intake.** *Alcohol Clin Exp Res* 22:704–709
- Dole VP (1986) **On the relevance of animal models to alcoholism in humans.** *Alcohol Clin Exp Res* 10:361–363
- Höltner SM, Danysz W, Spanagel R (1996) **Evidence for alcohol anti-craving properties of memantine.** *Eur J Pharmacol* 314:R1–R2
- Kornhuber J, Bormann J, Retz W, Hübers M, Riederer P (1989) **Memantine displaces [³H]MK-801 at therapeutic concentrations in postmortem human frontal cortex.** *Eur J Pharmacol* 166:589–590
- Kornhuber J, Quack G (1995) **Cerebrospinal fluid and serum concentrations of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine in man.** *Neurosci Lett* 195:137–139
- Kornhuber J, Retz W, Sitzmann L, Schmidtke A, Herbert MK (1996) **The NMDA-receptor antagonist memantine is not psychotomimetic in young healthy volunteers.** *Soc Neurosci Abstr* 22:178
- Kornhuber J, Weller M (1996) **Neue therapeutische Möglichkeiten mit niederaffinen NMDA-Rezeptor-antagonisten.** *Nervenarzt* 67:77–82
- Kornhuber J, Weller M (1997) **Psychogenicity and NMDA receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy.** *Biol Psychiatry* 41:135–144
- Kornhuber J, Weller M, Schoppmeyer K, Riederer P (1994) **Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties.** *J Neural Transm [Suppl]* 43:91–104
- Miller NS (1995) **Pharmacotherapy in alcoholism.** *J Addict Dis* 14:23–46
- Parsons CG, Quack G, Bresink I, Baran L, Przegalinski E, Kostowski W, Krzascik P, Hartmann S, Danysz W (1995) **Comparison of the potency, kinetics and voltage-dependency of open channel blockade for a series of uncompetitive NMDA antagonists in vitro with anticonvulsive and motor impairment activity in vivo.** *Neuropharmacology* 34:1239–1258
- Sass H, Soyka M, Mann K, Ziegglängsberger W (1996) **Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence.** *Arch Gen Psychiatry* 53:673–680
- Sinclair JD, Senter RJ (1967) **Increased preference for ethanol in rats following alcohol deprivation.** *Psychonom Sci* 8:11–12
- Spanagel R, Höltner SM, Allingham K, Landgraf R, Ziegglängsberger W (1996) **Acamprosate and alcohol 1. Effects on alcohol intake following alcohol deprivation in the rat.** *Eur J Pharmacol* 305:39–44
- Spanagel R, Ziegglängsberger W (1997) **Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes.** *Trends Pharmacol Sci* 18:54–59
- Spanagel R, Höltner SM (1999) **Long-term alcohol self-administration with repeated alcohol deprivation phases: an animal model of alcoholism?** *Alcohol Alcoholism* (in press)
- Wenk GL, Danysz W, Mobley SL (1995) **MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis.** *Eur J Pharmacol* 293:267–270
- Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM, Nimmerrichter A, Oberbauer H, Platz T, Potgieter A, Walter H, Fleischhacker WW (1996) **Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence.** *Lancet* 347:1438–1442
- Wolffgramm J, Heyne A (1995) **From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat.** *Behav Brain Res* 70:77–94