

Der Schalter, der süchtig macht

Rauschmittel verändern langfristig, wie Nervenzellen miteinander kommunizieren. Der Neurologe Christian Lüscher erhält für seine Erkenntnisse über die Synapsen der Sucht den Otto-Naegeli-Preis. VON LENA STALLMACH

Drogen wie Heroin und Kokain gelten als besonders gefährlich, weil sie schnell süchtig machen. In den 1990er Jahren lautete die Warnung gar: Bereits der einmalige Konsum könne in der Sucht enden. Mittlerweile weiss man, dass das nicht stimmt. Zwar führt vor allem Heroin bei regelmässigem Konsum schnell zu einer körperlichen Abhängigkeit. Dabei gewöhnt sich der Körper an die Droge und reagiert mit Entzugssymptomen, wenn sie nicht mehr konsumiert wird.

Dennoch werden «nur» 20 bis 30 Prozent der gelegentlichen Konsumenten süchtig, was bedeutet, dass sie den Konsum nicht mehr kontrollieren können und auch bei negativen Konsequenzen nicht darauf verzichten können. Beim Rauchen geht man davon aus, dass dies bei etwa 5 bis 10 Prozent der Personen, die damit anfangen, geschieht. Aber woran liegt es, dass manche Menschen eine Sucht entwickeln und andere den Konsum gut kontrollieren können? Diese Frage beschäftigt Suchtforscher schon seit vielen Jahrzehnten.

Der Neurologe Christian Lüscher von der Universität Genf sucht tief im Gehirn nach einer Antwort, nämlich auf der Ebene der Nervenzellen und der sie verbindenden Kontakte, der Synapsen. Seit gut zwanzig Jahren erforscht er die Schaltkreise der Sucht und wird dafür nun mit dem Otto-Naegeli-Preis ausgezeichnet. Seine Ergebnisse beruhen auf Untersuchungen bei Mäusen. Sie weisen einen Weg auf der Suche nach medizinisch-therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung von Drogen- und Esssucht, wie es in der Medienmitteilung der Otto-Naegeli-Stiftung heisst.

Lüscher begann seine Arbeit in einer Zeit, als man dazu überging, Sucht als eine Erkrankung des Gehirns zu sehen. Jahrzehntelange Forschung hatte gezeigt, dass viele Drogen, ebenso wie gutes Essen oder Sex, das Hirn-interne Belohnungssystem aktivieren. So unterschiedlich Substanzen wie Nikotin, Kokain oder Ecstasy sind – sie alle erhöhen die Menge des Botenstoffs Dopamin im sogenannten Nucleus accumbens, was neurobiologisch wie eine Belohnung wirkt.

Drogen sind ein Lernsignal

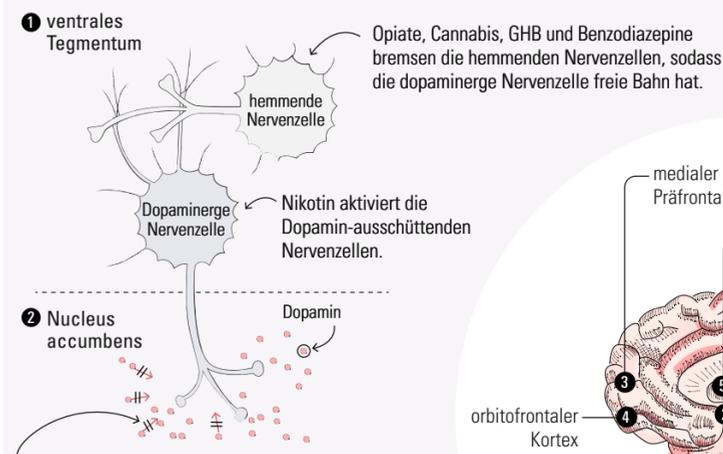
«Dopamin ist ein Lernsignal, das bewirkt, dass ein Verhalten wiederholt wird. So lernen Menschen und Tiere, welche Verhaltensweisen sich lohnen», erklärt Lüscher. Süchtig machende Substanzen lösen einen heftigen Anstieg von Dopamin aus, deshalb ist das Lernsignal besonders stark.

Das tun sie auf verschiedene Art und Weise. So docken Cannabis, Nikotin oder Kokain an unterschiedliche Rezeptoren und Nervenzellen an. Aber immer mit dem gleichen Effekt: In einem zentralen Teil des Belohnungssystems, dem Nucleus accumbens, wird mehr Dopamin ausgeschüttet (siehe Infografik). Zu dieser Erkenntnis haben Lüscher Arbeiten wesentlich beigetragen.

Des Weiteren haben er und sein Team gezeigt, wie die drogenbedingte Dopaminausschüttung die Kommunikation der Nervenzellen langfristig verändert. Dopamin führt dazu, dass Synapsen ausgebaut und verstärkt werden, was die Signalübertragung fördert. Eine solche Verstärkung haben amerikanische Forscher 2001 bei Mäusen bereits nach einer einmaligen Dosis Kokain beobachtet. Allerdings werden solche Veränderungen mit der Zeit auch wieder rückgängig gemacht.

Bei wiederholtem Konsum entstehen aber drogenbezogene Schaltkreise zwischen verschiedenen Hirnregionen, mit dem Effekt, dass Mäuse ebenso wie Menschen ein stärkeres Verlangen nach der Droge entwickeln. Dabei erhalten beispielsweise Erinnerungen an bestimmte Orte oder Personen, die mit der Drogeneinnahme zusammenhängen, eine besondere Bedeutung. Sie können

Drogen aktivieren das Belohnungssystem

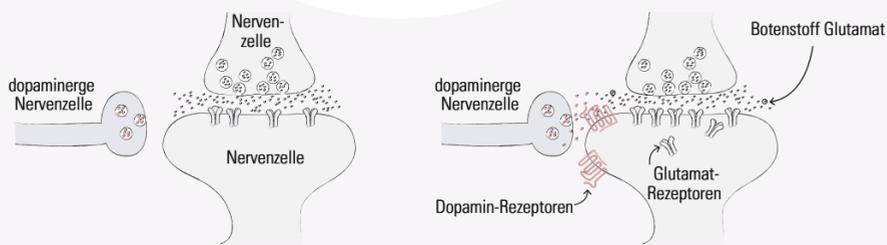


Kokain, Amphetamin und Ecstasy erhöhen die Dopamin-Menge, indem sie die Wiederaufnahme von Dopamin in die Nervenzelle blockieren.

Auf unterschiedliche Weise steigern Drogen die Dopamin-Ausschüttung im Nucleus accumbens, was neurobiologisch wie eine Belohnung wirkt.

Synapsen werden weiter ausgebaut und damit das Signal verstärkt

Dopamin bewirkt, dass mehr Glutamat-Rezeptoren eingebaut werden, was die Synapsen verstärkt. Dadurch verändern sich die Schaltkreise im Hirn und damit das Verhalten.



QUELLE: C. L. UNIVERSITÄT GENF

NZZ Visuals / Joana Kelen

den Drang verstärken und sogar viele Jahre nach einem Entzug einen Rückfall auslösen.

Doch nicht nur die drogenbezogenen Schaltkreise steuern das Verhalten, sondern auch andere Nervenzellverbindungen, die beispielsweise einen Menschen an das unangenehme Gefühl nach der Drogeneinnahme erinnern, an das leere Portemonnaie oder an das Bedürfnis, sich besser um die Kinder zu kümmern. Solange die negativen Konsequenzen einen Menschen davon abhalten können, Kokain zu nehmen oder übermässig Alkohol zu trinken, spricht man nicht von Sucht. Doch bei manchen Menschen kippt das Verhältnis zwischen diesen Schaltkreisen, und das Verlangen nach der Droge ist stärker als alles andere.

Belohnung auf Knopfdruck

Vor zwei Jahren hat Lüscher's Team bei Mäusen einen Schaltkreis identifiziert, der bei der Entstehung dieses zwanghaften Drogenkonsums eine entscheidende Rolle spielt. Die Forscher arbeiteten dafür mit Mäusen, denen sie eine Art Schalter ins Gehirn eingebaut hatten. Dieser ermöglicht eine direkte Stimulation des Dopaminsystems durch einen Laserstrahl, was dann ähnlich wie eine besonders starke Droge wirkt. Wenn die Mäuse einen Hebel in ihrem Käfig dreimal drückten, folgte die Stimulation der Nervenzellen und damit eine sofortige Belohnung.

Die Mäuse fanden grossen Gefallen daran und betätigten den Hebel schon bald so häufig, dass sie ihr Belohnungszentrum 80 Mal pro Stunde stimulierten, und erreichten damit die von den Forschern gesetzte maximale Dosis.

Viel wichtiger für den Versuch war aber, dass die Mäuse dafür auch Schmerzen in Kauf nahmen. In einem nächsten Versuch folgte jedes dritte Mal nämlich anstatt einer Belohnung ein Elektroschock. Einige Tiere liessen daraufhin von dem Hebel ab, sie konnten ihr Verhalten also noch kontrollieren. Doch 60 Prozent der Mäuse betätigten den Hebel fast gleich oft wie zuvor – äh-



«Es gibt Tausende Parkinsonpatienten, die bereit sind, sich eine Elektrode ins Gehirn zu implantieren. Doch bei Suchtpatienten ist dies nicht der Fall.»

Christian Lüscher
Neurologe an der Universität Genf

lich wie drogenstüchtige Menschen, die für ihren Konsum negative Konsequenzen in Kauf nehmen.

Die Forscher untersuchten daraufhin, wie sich die Schaltkreise der süchtigen Mäuse von denen der nicht-süchtigen unterschieden. Dabei machten sie eine verstärkte Verbindung zwischen dem sogenannten orbitofrontalen Kortex im Vorderhirn und dem dorsalen Striatum aus, das ebenfalls Teil des Belohnungssystems ist. Verstärkten die Forscher diese Verbindung bei den nicht-süchtigen Mäusen durch gezielte elektrische Stimulationen, zeigten auch diese Tiere im Experiment mit den Elektroschocks einen zwanghaften Konsum. Schwächten die Forscher die Verbindung dagegen bei den süchtigen Mäusen, konnten sich diese nachher besser beherrschen.

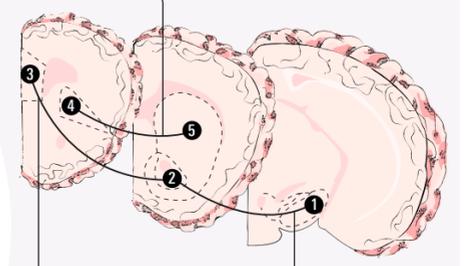
Warum dieser entscheidende Schaltkreis bei einem Teil der Tiere verstärkt wird und bei einem anderen nicht, untersuchen die Forschenden derzeit. Sie nehmen an, dass die beiden Gruppen unterschiedliche Voraussetzungen mitbrachten. Da die Versuchstiere genetisch identisch waren, kann es nicht an den Genen liegen. Zwar ist Suchtverhalten zu einem gewissen Teil genetisch bedingt, wie man aus Zwillingsstudien weiss, doch die psychosozialen Umstände spielen ebenfalls eine grosse Rolle. So weiss man etwa, dass traumatische Erlebnisse in der Kindheit, aber auch langanhaltender Stress das Risiko für eine Suchterkrankung erhöhen. «Solche Erfahrungen schlagen sich auch auf die Biochemie der Zellen nieder, was die Entstehung bestimmter Schaltkreise begünstigen kann. Man spricht von epigenetischen Mechanismen», erklärt Lüscher.

Therapien verbessern

Auch wenn es den Forschern damit noch nicht gelungen ist, die Ursache zu klären, so kann das Wissen über zentrale neurobiologische Schaltkreise wertvoll sein, wenn es um künftige Therapien geht. Zwar sind die Methoden, mit denen sich die Schaltkreise der

Es entstehen neuronale Schaltkreise der Sucht

Eine Verstärkung der Synapsen in diesem Schaltkreis führt zu zwanghaftem Drogenkonsum (für Kokain in etwa 20 Prozent der Konsumenten).



Eine Verstärkung der Synapsen motiviert dazu, den Drogenkonsum zu wiederholen. Diese initiale Verhaltensveränderung nach Drogenexposition wird bei allen Konsumenten beobachtet.

Sucht durch elektrische Stimulation bei den Mäusen auflösen lassen, nicht für den Einsatz am Menschen geeignet. Denn eine so gezielte Stimulation ist nur möglich, wenn man den Tieren mit gentechnischen Methoden molekulare Schalter einbaut.

Doch haben die Forscher in einem weiteren Experiment mit Mäusen gezeigt, dass auch eine unspezifische Elektrostimulation wie die Tiefe Hirnstimulation, die etwa bei Parkinsonpatienten zum Einsatz kommt, in Kombination mit Medikamenten eine gute Wirkung erzielt. Dabei wird eine Elektrode in das Gehirn implantiert und kann dort gewisse Areale stimulieren. Das Problem ist nur, dass alle Nervenzellen gleichermaßen stimuliert werden: solche, die eine Synapse schwächen, ebenso wie diejenigen, die sie stärken. Deshalb kann sich die Wirkung aufheben. In Kombination mit einem Medikament, das die Dopaminrezeptoren blockiert, erzielte die Stimulation jedoch den gewünschten Effekt: Die Synapse wurde geschwächt, und das Suchtverhalten nahm ab.

In der Theorie ist dies eine elegante Lösung. Doch die praktische Umsetzung ist schwierig. Zwar gibt es ein paar Beispiele, bei denen die Tiefe Hirnstimulation bei Suchtpatienten eingesetzt wurde. Aber eine Studie mit mehreren Patienten habe sich noch nicht realisieren lassen, sagt Lüscher. In den Niederlanden hätten Forscher einen Versuch gestartet, aber sie hätten nicht genug Freiwillige gefunden. «Es gibt Tausende Parkinsonpatienten, die bereit sind, sich eine Elektrode ins Gehirn zu implantieren. Doch bei Suchtpatienten ist dies nicht der Fall», sagt er. Eine Therapie, die auf diesem Konzept beruht, lässt sich derzeit nicht verwirklichen.

Aber das Wissen über die Schaltkreise und synaptischen Veränderungen könne auch sonst für die klinische Forschung genutzt werden, sagt Lüscher, beispielsweise beim Testen neuer pharmakologischer Substanzen. Aber auch für Verhaltenstherapien kann es nützlich sein, um die Problematik des Suchtverhaltens besser zu erklären.