



HIRNFORSCHUNG | DROGENWIRKUNG

Die Suchtfalle

Rauschgifte wie Kokain und Heroin blockieren über neuronale Lernmechanismen die Fähigkeit, bewusste Entscheidungen zu treffen. Der Genfer Neurobiologe **Christian Lüscher** untersucht, was dabei genau an den Nervenzellen vor sich geht.

VON CHRISTIAN LÜSCHER



FOTO: MIT FREI. GEN. VON CHRISTIAN LÜSCHER

TRÜGERISCHES IDYLL

Ein Bauernhof im Berner Oberland nach der Heuernte. Der Anblick der weißen Plastikballen kann bei Kokainsüchtigen zu erhöhter Herzfrequenz und starkem Verlangen nach der Droge führen.

AUF EINEN BLICK

Sucht – eine Hirnerkrankung

1 Bei jeder Suchterkrankung führen biologische Lernmechanismen dazu, dass sich der Konsum einer Substanz oder ein Verhalten automatisiert.

2 Drogen wie Kokain oder Heroin verändern im Mittelhirn Glutamatrezeptoren vom NMDA- und AMPA-Typ. Das setzt eine Signalkaskade in Gang, an deren Ende die Suchterkrankung steht.

3 Die Aktivierung von »metabotropen« Glutamatrezeptoren verhindert die durch Drogen vermittelte synaptische Plastizität – und so vielleicht auch die Suchtentstehung. Hier könnten zukünftige Therapien ansetzen.

Betrachten Sie einmal die oben abgebildete Berglandschaft. Hübsch, nicht wahr? Und so beruhigend! Ganz anders reagieren allerdings Kokainsüchtige auf diese Aufnahme: Ihr Puls steigt, die Hände werden feucht, es überkommt sie ein starkes Verlangen nach der Droge. Das beobachtete der Suchtforscher Daniele Zullino vom Genfer Universitätsspital bei mehreren Patienten, denen er das Bild zeigte.

Die Erklärung: Die in weißes Plastik gehüllten Heuballen erinnern Betroffene an eine übliche Verpackungsform von Kokain. In vielen Fällen reichen solche Bilder schon aus, um ein sehr starkes Verlangen nach dem Rauschgift auszulösen und damit unter Umständen sogar einen Rückfall zu provozieren.

Das Experiment demonstriert das Grundproblem jeder Sucht (siehe Kasten S. 50): Bestimmte Assoziationen mit dem Drogenkonsum können zu einem Kontrollverlust führen und damit zu zwanghaftem Konsum. Oft ist diese Verknüpfung so tief eingegraben, dass der Süchtige sie gar nicht mehr bewusst wahrnimmt. In Europa leiden 37 Millionen Menschen an einer subs-

tanzgebundenen Sucht; die häufigsten Drogen sind Nikotin, Alkohol, Kokain und Heroin. Hinzu kommen Millionen Spiel- oder Esssüchtige. Klinisch gesehen ist ihnen eines gemeinsam – der Kontrollverlust. Trotz negativer Auswirkungen ziehen die Betroffenen zwanghaft das Konsumieren einer Substanz oder ein bestimmtes Verhalten allen anderen Tätigkeiten vor. Eine vollständige Heilung ist bislang kaum möglich. Ein klarer Auftrag an die neurobiologische Forschung, denn Sucht stellt eine Erkrankung des Gehirns dar.

In den letzten zehn Jahren haben Neurobiologen bereits einiges über die zu Grunde liegenden körperlichen Vorgänge herausgefunden. Wir wissen heute, dass die übermäßige Aktivierung eines bestimmten, kleinen Teils des Mittelhirns Sucht hervorrufen kann. Diese Region heißt ventrales Tegmentum (englisch *ventral tegmental area*, kurz VTA). Experimente wie das eingangs beschriebene sowie Tierversuche zeigen, dass Sucht durch einen pathologischen Lernvorgang entsteht, bei dem das ventrale Tegmentum eine zentrale Rolle spielt.

Nächste Schritte

Forscher wollen bessere Tiermodelle entwickeln, die das Phänomen Sucht umfassender abbilden und genetischen, molekularen sowie zellbiologischen Techniken zugänglich sind. Neue Methoden – etwa durch Licht aktivierbare Ionenkanäle, die gezielt in Neurone des Belohnungszentrums eingebaut werden – sollten es erlauben, Hypothesen an solchen Modellen zuverlässiger zu testen.

Um das Phänomen Sucht zu erfassen, muss man sich zunächst mit der grundsätzlichen Frage beschäftigen, was geschieht, wenn Menschen souveräne Entscheidungen treffen – denn bei Suchtkranken ist die Fähigkeit dazu stark beeinträchtigt. Tiere und Menschen besitzen zwei komplementäre Systeme der Entscheidungsfindung, die auch anatomisch in unterschiedlichen Teilen des Gehirns angesiedelt sind (siehe Kas- ten S. 52):

1. Eine abwägende Entscheidung hat das bestmögliche Ergebnis zum Ziel. Hierfür gilt es verschiedene Optionen zu vergleichen, was wiederum Zeit braucht. Diese Vorgehensweise ist sehr flexibel – das heißt, je nach den Bedingungen kann eine andere Wahl getroffen werden.

2. Beim automatischen Entscheiden führt ein Reiz zu einer sehr schnellen Reaktion. Dies hat den Vorteil, dass Handlungen unbewusst ablaufen. Man kann dann seine Aufmerksam-

keit gleichzeitig auf andere Tätigkeiten richten – sich etwa am Steuer eines Autos mit dem Beifahrer unterhalten.

Verhaltensexperimente bei Ratten und Mäusen deuten darauf hin, dass süchtig machende Drogen diese beiden Systeme miteinander verknüpfen. Die Folge ist eine »Automatisierung« des Konsums: Man entscheidet sich nicht mehr willentlich für die Droge, sondern steht unter einem Zwang. Um diese Vermutung zu überprüfen, durchtrennte David Belin in Barry Everitts Labor an der University of Cambridge bei kokainsüchtigen Ratten jene Nervenbahnen, welche die beiden Entscheidungssysteme im Gehirn miteinander verbinden. Daraufhin interessierten sich die Tiere viel weniger für das weiße Pulver, die Automatisierung des Konsums war gestoppt.

2001 machte Mark Ungless im Labor von Antonello Bonci und Robert Malenka an der University of California in San Francisco eine wegweisende Beobachtung: Schon eine einzige Kokaindosis verstärkt bestimmte Synapsen im ventralen Tegmentum. Diesen mehrere Tage andauernden Effekt vermitteln Kalziumionen, die über so genannte NMDA-Rezeptoren – Antennenmoleküle für den Botenstoff Glutamat – in die Zelle einströmen. Der erhöhte Kalziumspiegel löst eine Kaskade von biochemischen Vorgängen aus, in deren Folge sich die Glutamatrezeptoren eines anderen Typs verändern: die AMPA-Rezeptoren.

Abhängigkeit und Sucht – nicht dasselbe

Umgangssprachlich werden die Begriffe Abhängigkeit und Sucht oft synonym verwendet. Aus neurobiologischer Sicht müssen sie jedoch unterschieden werden.

Abhängigkeit ist definiert durch das Auftreten eines Entzugssyndroms, sobald die Droge nicht mehr verabreicht wird. Ausgeprägt ist das bei Heroin und anderen Opiaten, wo schon Stunden nach der letzten Dosis ein charakteristisches Entzugssyndrom auftritt. Abhängigkeit lässt sich durch ein Entzugsprogramm erfolgreich behandeln.

Sucht hingegen bezeichnet einen dauerhaften Zustand, trotz aller negativen Auswirkungen zwanghaft eine Substanz zu konsumieren oder ein bestimmtes Verhalten auszuüben. Das heißt aber auch: Nach einem erfolgreichen Entzug ist ein Betroffener zwar nicht mehr abhängig, jedoch immer noch süchtig! Nimmt er die Droge erneut zu sich, wird er schnell wieder die Kontrolle verlieren.

Während manche Drogen, etwa Opiate wie Heroin, jeden Menschen sehr schnell abhängig machen, werden bei Weitem nicht alle Abhängigen süchtig. Bei Opiaten betrifft das wenige Prozent der Konsumenten, und selbst für die am stärksten süchtig machende Droge Kokain erfüllt nur jeder fünfte die Diagnosekriterien einer Sucht. Ähnlich verhält es sich mit Verhaltensweisen und Handlungen wie etwa dem Glückspiel. Laut epidemiologischen Studien tritt Spielsucht nur bei weniger als einem Prozent aller Menschen auf, die in ihrem Leben einmal gespielt haben. Die weitaus meisten können also ohne Gefahr ein Casino besuchen – sie werden es problemlos wieder verlassen.

Die Abgrenzung von Sucht und Abhängigkeit sowie die Beobachtung, dass selbst bei wiederholter Exposition nur eine Minderheit die Kontrolle über ihr Verhalten verliert, führt zu den zwei Grundfragen der modernen Suchtforschung: An welchen Hirnstrukturen greifen die Drogen an und welche Veränderungen verursachen sie dort? Zudem gilt es zu verstehen, inwiefern sich diese Veränderungen in denjenigen Individuen unterscheiden, die wirklich süchtig werden.

Fataler Lernmechanismus

Mittlerweile bestätigten mehrere Forschungsgruppen diese Beobachtung auch bei allen anderen Sucht verursachenden Drogen. Diese Substanzen verändern also Kontaktstellen zwischen Nervenzellen im Gehirn. Neuroforscher sprechen von synaptischer Plastizität – einem Vorgang, der auch immer dann auftritt, wenn wir etwas lernen.

In unserem Labor in Genf versuchen wir, dem molekularen Mechanismus bei der Suchtentstehung auf die Spur zu kommen. Meine Mitarbeiterin Camilla Bellone nahm die Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ genauer unter die Lupe und stellte fest, dass sich mit der Verstärkung der Signalübertragung der Aufbau dieser Rezeptoren grundlegend verändert: Statt einer GluR2- und einer GluR1-Untereinheit enthalten sie jetzt nur noch GluR1-Untereinheiten.

Dieses Bäumchen-wechsel-dich beeinflusst die Funktion der Synapsen gleich doppelt: Die Rezeptoren reagieren nun empfindlicher – die

Drei Wege zur Sucht

Das **ventrale Tegmentum des Mittelhirns** ist eine Ansammlung von Nervenzellkörpern – ein »Nervenkern« – mit zwei Typen von Neuronen: Projektionsneurone setzen den Botenstoff Dopamin im ventralen Striatum (genauer: im Nucleus accumbens) und im präfrontalen Kortex frei. Interneurone schütten den hemmenden Transmitter GABA im ventralen Tegmentum selbst aus und bremsen so die Tätigkeit der Projektionsneurone. Alle Sucht erzeugenden Drogen erhöhen den Dopaminspiegel im Nucleus accumbens; die molekularen Grundlagen hierfür wurden in den letzten Jahren an genetisch veränderten Mäusen entdeckt. Heute unterscheiden Forscher drei Mechanismen.

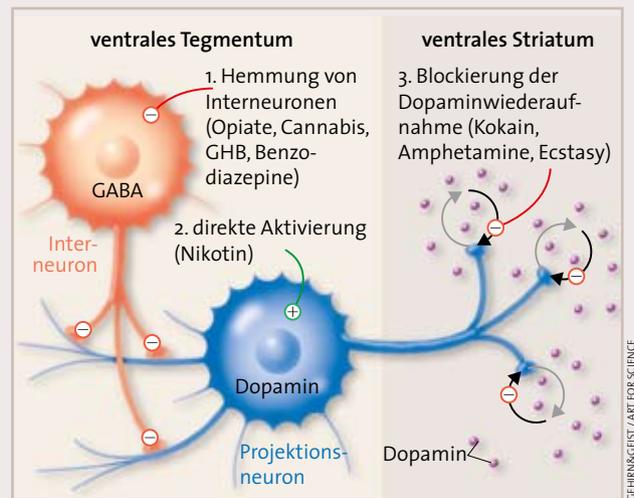
1) Einige Drogen hemmen die Interneurone und verstärken damit die Aktivität der Dopaminneurone. In diese Klasse gehören die Opiate, Cannabis, Gammahydroxybutyrat (GHB) sowie sehr wahrscheinlich auch die Benzodiazepine, obwohl bei diesen der experimentelle Beweis noch aussteht.

2) Nikotin aktiviert durch $\alpha 4\beta 2$ -Acetylcholinrezeptoren Dopaminneurone direkt. Dies zeigte ein Experiment mit Mäusen, denen die $\beta 2$ -Rezeptoruntereinheit fehlt: Die Tiere haben keinerlei Interesse an Nikotin, das ihnen offeriert wird. Als Uwe Maskos vom Pariser Institut Pasteur bei solchen Nagern die $\beta 2$ -Untereinheit in den Nervenzellen des ventralen Tegmentums wiederherstellte, begannen die Mäuse sich angebotenes Nikotin zu verabreichen.

3) Kokain, Amphetamine und Ecstasy verändern Dopamintransporter, die in den synaptischen Spalt zwischen zwei Nervenzellen freigesetztes Dopamin wiederaufnehmen, und blo-

ckieren so diesen Vorgang. Amphetamine gelangen zudem in das Zellinnere und verhindern dort, dass sich die synaptischen Vesikel mit Dopamin füllen. Das erhöht die Dopaminkonzentration im Zellinnern und kehrt letztlich die Richtung des Dopamintransports um: Es wird weniger Dopamin in die Zelle aufgenommen und mehr in die Synapse freigesetzt. Wie die Amphetamine dringt auch Ecstasy ins Zellinnere ein und tötet dadurch Neurone ab – im Unterschied zu Kokain.

Drogen wie Lysergsäurediethylamid (LSD) erhöhen hingegen den Dopaminspiegel nicht und machen daher auch nicht süchtig.



neuronale Antwort wird also stärker – und werden zusätzlich auch noch für Kalziumionen durchlässig. Letztere dienen nicht nur als Botenstoff für synaptische Plastizität, sondern steuern auch viele andere wichtige Funktionen in der Zelle.

Manuel Mameli ging in unserem Labor daraufhin der Frage nach, wie sich eine durch Drogen hervorgerufene Plastizität wieder rückgängig machen lässt. Er isolierte dünne Schnitte von Mäusegehirnen in Petrischalen und wies an ihnen durch elektrische Messungen nach, dass hierfür wiederum ein anderer Typ von Glutamaterezeptoren nötig ist – der »metabotrope«. Nach dessen Aktivierung werden innerhalb von Minuten neue GluR2 enthaltende AMPA-Rezeptoren produziert und in die Synapse eingebaut. In einem weiteren Experiment zeigte Mameli, dass dieser Mechanismus nicht nur in Hirnschnitten, sondern auch in lebendigen Mäusen stattfindet.

Die metabotropen Glutamaterezeptoren stellen demnach eine Art Verteidigungssystem ge-

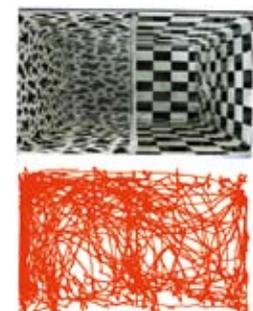
gen Sucht dar – was erklären könnte, warum nur ein kleiner Prozentsatz aller Drogenkonsumenten tatsächlich klinisch süchtig wird: Möglicherweise sind solche Menschen besonders suchtfähig, deren metabotrope Rezeptoren nur schlecht aktivierbar sind.

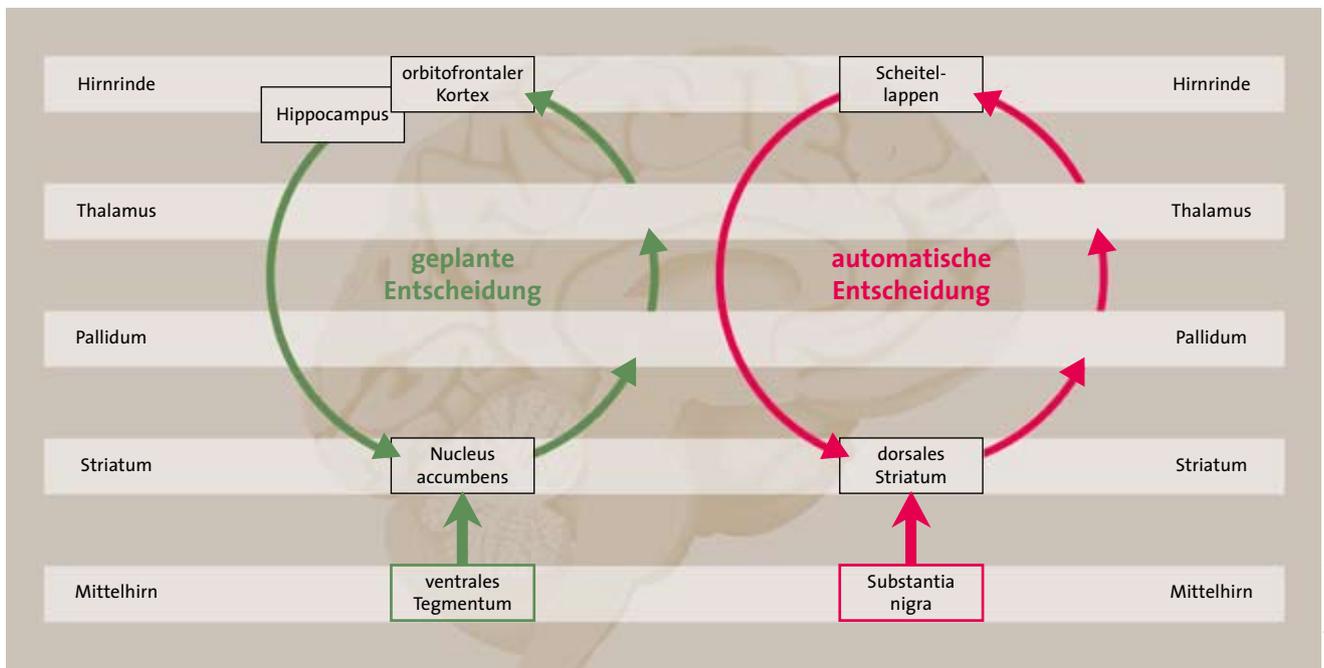
Durch Drogen hervorgerufene Plastizität ist nicht auf das ventrale Tegmentum beschränkt, sondern kann auch in der Großhirnrinde oder im Nucleus accumbens beobachtet werden, die beide direkt mit dem ventralen Tegmentum verbunden sind. Für diese Art von Hirnveränderung muss beispielsweise eine Ratte jedoch mindestens eine Woche lang wiederholt die Droge verabreicht bekommen – ein deutlicher Unterschied zum eindrucksvollen »Einmal-effekt« bei den NMDA-Glutamaterezeptoren im ventralen Tegmentum.

Diese zeitliche Abfolge lässt vermuten, dass die verschiedenen Formen drogeninduzierter Plastizität voneinander abhängen – zusammen ergeben sie eine Kettenreaktion. So könnten die synaptischen Veränderungen im ventralen Teg-

Gedächtniseffekt von Kokain bei Mäusen

In einem Käfig mit zwei unterschiedlich gestalteten Hälften wird das Tier 15 Minuten lang mit der Videokamera gefilmt. Nach einer Kokaingabe entwickelt es eine Präferenz für diejenige Käfigseite, auf der die Drogeninjektion stattfand – hier die linke (Laufwege der Maus: unteres Bild).





ENTSCHEIDENDER UNTERSCHIED

Eine geplante, bewusste Entscheidung entsteht im ventralen Striatum (Nucleus accumbens), im Hippocampus und im orbitofrontalen Kortex. Automatische Entscheidungen hingegen aktivieren weiter hinten liegende Bereiche des Scheitellappens und des Striatums. Beide Systeme werden durch Dopamin reguliert, einmal vom ventralen Tegmentum und einmal von der Substantia nigra aus.

QUELLEN

Lüscher, C., Bellone, C.: Cocaine-Evoked Synaptic Plasticity: a Key to Addiction? In: Nature Neuroscience 11, S. 737–738, 2008.

Mameli, M. et al.: Cocaine-Evoked Synaptic Plasticity: Persistence in the VTA Triggers Adaptations in the NAC. In: Nature Neuroscience 12, S. 1035–1041, 2009.

Weitere Quellen unter:

www.gehirn-und-geist.de/artikel/1011025

mentum mit der Zeit ihrerseits zu Umbauten an den Nervenzellen im Nucleus accumbens führen. Erst Letztere würden dann die Entscheidungsfindung in den automatischen Modus abgleiten lassen, bis hin zum Zwangsverhalten.

Um diese Annahme zu überprüfen, bieten sich Verhaltenstests an, beispielsweise bei Mäusen. Allerdings lässt sich das komplexe Phänomen Sucht bei den Nagern nicht umfassend nachbilden. Deshalb konzentrieren sich Forscher auf einzelne Aspekte – etwa das eingangs erwähnte Aktivieren des Suchtverhaltens durch Gedächtnisinhalte. Für solche Experimente wird eine Maus in einem zweigeteilten Käfig gehalten, dessen Wände in der linken und der rechten Hälfte unterschiedlich angemalt sind. Eine Videokamera registriert eine Viertelstunde lang die spontanen Bewegungen des Tiers und zeichnet seinen Weg auf (siehe S. 51 rechts unten).

Kleine Dosis, lange Wirkung

Jetzt erhält die Maus eine Kokaininjektion, woraufhin der Versuchsleiter sie durch eine Absperrung in der linken Käfighälfte hält. Am folgenden Tag entfernt er die Barriere wieder. Dennoch hält sich die Maus lieber im linken Käfigteil auf, dessen Wandbemalung sie offenbar mit der Droge assoziiert. Dieser Gedächtniseffekt hält mehrere Tage an und kann sogar noch nach Wochen durch eine geringe Dosis Kokain wieder hervorgerufen werden – wie bei menschlichen Suchtkranken.

Ainhoa Bilbao im Labor von Rainer Spanagel am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in

Mannheim führte 2008 den gleichen Test mit einer genetisch veränderten Maus durch. Dem Tier fehlten die oben beschriebenen NMDA-Rezeptoren in den Dopaminneuronen des ventralen Tegmentums, deren Aktivierung den Startschuss zur Entwicklung einer Drogensucht gibt. Das Resultat war eindeutig: Im Gegensatz zu normalen Mäusen konnte eine geringe Einzeldosis Kokain den Gedächtniseffekt nach längerer Zeit nicht wieder hervorrufen.

Hatte der Nager also den Zusammenhang von Raum und Droge einmal vergessen, ließ sich die Erinnerung nicht mehr reaktivieren. Es bestand folglich keine dauerhafte Rückfallgefährdung – und damit auch keine Sucht mehr im klinischen Sinn.

Kürzlich konnten wir nun nachweisen, dass sich die durch Drogen hervorgerufene synaptische Plastizität tatsächlich im Verlauf einiger Tage vom ventralen Tegmentum ins Striatum hinein ausbreitet. Es werden also immer weitere Kreise des Belohnungssystems verändert, was schließlich zum Kontrollverlust führen kann.

Unser wachsendes Wissen über diese Mechanismen lässt hoffen, dass wir bald verstehen, warum verschiedene Menschen so unterschiedlich anfällig für Sucht sind. Dann sollte auch endlich eine kausale Therapie in erreichbare Nähe rücken, welche die Krankheit bei ihren Wurzeln packt. ~

Christian Lüscher ist Neurologe und Neurobiologe sowie Professor an der Medizinischen Fakultät der Universität Genf.