

Warum Schlafmittel wie Valium süchtig machen

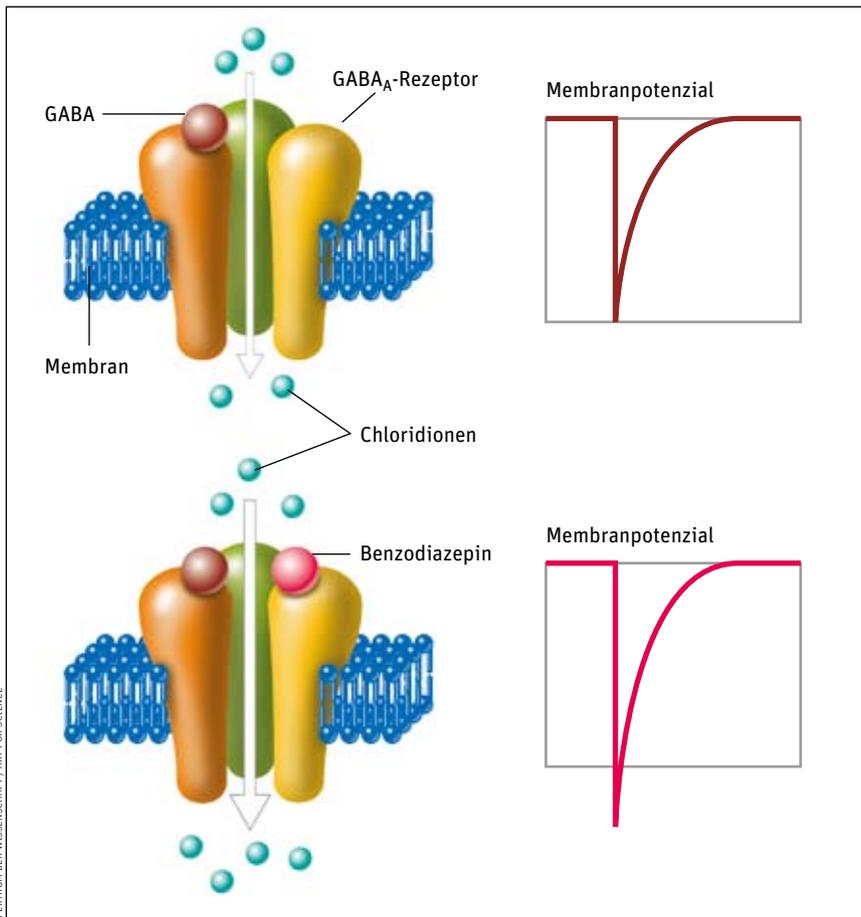
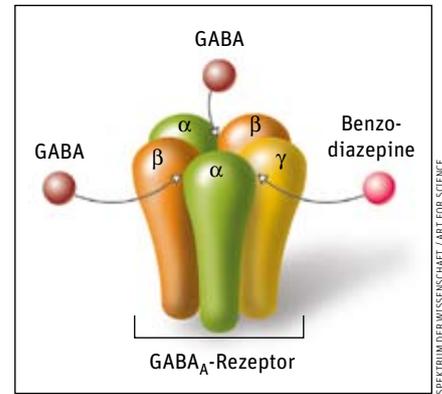
Beruhigungs- und Schlafmittel auf der Basis von Benzodiazepin wirken wie Opiate und Cannabis auf das Belohnungszentrum im Gehirn und bergen deshalb gleichfalls ein Suchtrisiko.

Von Christina Bocklisch,
Kelly Tan und Christian Lüscher

Seit den 1960er Jahren gibt es die Arzneimittelfamilie der Benzodiazepine. Vertreter sind beispielsweise Diazepam und Midazolam, besser bekannt unter den Handelsnamen Valium und Dormicum. Sie wirken gegen Angst- und Erregungszustände. Außerdem werden sie bei Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelkrämpfen und epileptischen Anfällen verschrieben. Beliebt sind sie

aber auch als so genannte Chill-out-Drogen zur Beruhigung überreizter und erschöpfter Tänzer auf Technopartys. Bei regelmäßigem Gebrauch wird ein Teil der Konsumenten süchtig. Mit etwa 1,5 Millionen Fällen liegt der Benzodiazepin-Missbrauch an der Spitze des schädlichen Arzneimittelkonsums in Deutschland.

Warum Valium und verwandte Medikamente süchtig machen, ist noch kaum erforscht. Wir haben nun bei Mäusen einen Mechanismus nachgewiesen, der eine Erklärung dafür liefern könnte. Unse-



re Untersuchungen ergaben pharmakologische Gemeinsamkeiten zwischen diesen Wirkstoffen und bekannten Suchtmitteln wie Opiaten oder Cannabis.

Benzodiazepine beeinflussen die Signalübermittlung an Synapsen, den Schaltstellen zwischen Neuronen. Sie binden sich dort an GABA_A-Rezeptoren, die von dem Botenstoff Gamma-Aminobuttersäure (GABA) aktiviert werden. Dabei handelt es sich um Ionenkanäle, die aus fünf Untereinheiten bestehen und negativ geladene Chloridionen in die Zelle einschleusen. Das macht sie zu den wichtigsten hemmenden Rezeptoren im zentralen Nervensystem. Lagert sich GABA an, das von einem vorgeschalteten Neuron freigesetzt wurde, vermindert sich die Erregbarkeit der betreffenden Nervenzelle. Sie erzeugt weniger Aktionspotenziale und leitet eintreffende Signale deshalb nur seltener weiter. Benzodiazepine verstärken diese Hemmwirkung noch. Indem sie sich zwischen die alpha- und der gamma-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors schieben, verändern sie die Struktur des Kanals derart, dass er sich langsamer schließt und mehr Chloridionen durchlässt.

Bei diesem Wirkmechanismus spielt die alpha-Untereinheit eine besondere Rolle. Sie existiert in mehreren Varianten: alpha₁ bis alpha₆. Welche davon in einem GABA_A-Rezeptor enthalten ist, hängt von der

Bei Anlagerung von GABA an der Schnittstelle zwischen der alpha- und beta-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors öffnet sich der Kanal und lässt Chloridionen in die Zelle strömen, wodurch das Membranpotenzial negativer wird. Das führt zu einer Hemmung des Neurons. Benzodiazepine schieben sich zwischen die alpha- und gamma-Untereinheit und verstärken die Wirkung von GABA, so dass der Ionenstrom zunimmt – und damit auch die Hemmung.

Der GABA_A-Rezeptor ist ein Ionenkanal, der typischerweise aus fünf Untereinheiten besteht. Diese stammen aus sieben verschiedenen Klassen, wovon die wichtigsten α , β und γ sind. Der Botenstoff GABA und Benzodiazepine können sich zwischen den Untereinheiten anlagern.

Hirnregion und dem Typ der Nervenzelle ab. Die heute gebräuchlichen Benzodiazepine wirken mit einer Ausnahme nur auf vier Varianten (α_1 , α_2 , α_3 und α_5).

Um deren jeweilige Rolle zu ergründen, schuf das Forscherteam um Hanns Möhler und Uwe Rodolph von der Universität Zürich schon vor einiger Zeit Mauslinien, bei denen verschiedene α -Varianten so verändert sind, dass sich Benzodiazepine nicht mehr an die betreffenden GABA_A-Rezeptoren heften können. Dazu machten die Wissenschaftler die übliche

Bindungsstelle im Protein durch die Mutation einer einzelnen Aminosäure für die Wirkstoffe unkenntlich. Beispielsweise ersetzten sie bei α_1 ein Histidin (H) in Position 101 durch Arginin (R).

Als sie Diazepam an dieser α_1 (H101R)-Mauslinie testeten, zeigte sich, dass der schlaffördernde Effekt verschwunden war, der angstlösende dagegen nicht. Demnach sind GABA_A-Rezeptoren mit der α_1 -Untereinheit für die einschläfernde Wirkung verantwortlich; die Dämpfung von Angst- und Erregungszuständen beruht dagegen auf der Wechselwirkung mit anderen Varianten. Wie Versuche mit weiteren mutanten Mauslinien ergaben, handelt es sich dabei um α_2 and α_3 . Doch welche α -Untereinheit sorgt dafür, dass Benzodiazepine süchtig machen?

Substanzen, die eine Sucht hervorrufen, haben einige Eigenschaften gemeinsam. So erhöhen sie alle den Dopaminspiegel im Belohnungszentrum des Gehirns, dem ventralen Tegmentum. Außerdem hinterlassen sie Spuren im neuronalen Informationsfluss, indem sie die Übertragung der Signale an Synapsen dauerhaft verändern. Man spricht von

drogeninduzierter synaptischer Plastizität. Das lässt sich eindrucksvoll bei erregenden Synapsen der Dopaminzellen beobachten, in denen Glutamat als Botenstoff dient. Schon nach einer Dosis Kokain, Morphin oder Nikotin werden hier Rezeptoren vom AMPA-Typ, die normalerweise undurchlässig für Kalzium sind, durch solche ersetzt, die das Element passieren lassen und so das Neuron leichter erregbar machen.

Wir fragten uns, ob Benzodiazepine auch diese beiden Eigenschaften haben. Über welche zellulären Mechanismen sorgen sie für einen Anstieg des Dopaminspiegels? Und bewirken sie auch dauerhafte synaptische Veränderungen?

Parallelen zu Opiaten

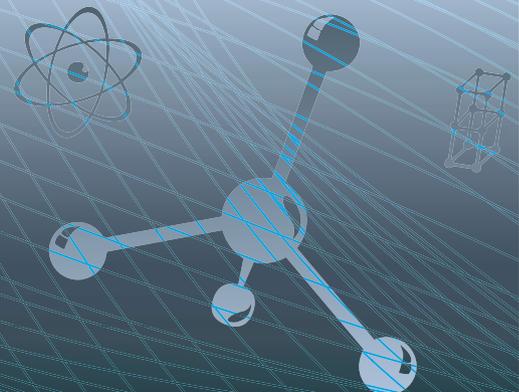
Am Beginn unserer Arbeit stand die Beobachtung, dass im Belohnungszentrum des Gehirns GABA_A-Rezeptoren mit der α_1 -Variante nur auf hemmenden Nervenzellen vorkommen: den so genannten Interneuronen. Wie wir mittels elektrophysiologischer Messungen weiter feststellen konnten, sorgen sie dort für einen wesentlich größeren Einstrom von Chloridionen als bei den Dopaminneuronen, die

www.spektrum.de/aboplus

Der Premiumbereich – exklusiv für Abonnenten von Spektrum der Wissenschaft

Treue **Spektrum der Wissenschaft**-Leser profitieren nicht nur von besonders günstigen Abo-Konditionen, exklusiv auf sie warten unter www.spektrum.de/aboplus auch eine ganze Reihe weiterer hochwertiger Inhalte und Angebote:

- alle **Spektrum der Wissenschaft**-Artikel seit 1993 im Volltext
- jeden Monat ein neuer Bonusartikel – und das Archiv mit allen Bonusartikeln
- ausgewählte Ausgaben anderer Zeitschriftentitel aus dem Programm der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH als kostenlose Downloads
- ein Mitgliedsausweis, dessen Inhaber in zahlreichen Museen und wissenschaftlichen Einrichtungen Vergünstigungen erhält
- das **spektrumdirekt**-Premiumabo sowie das »Produkt des Monats« – jeweils zum exklusiven Vorteilspreis
- unter allen Abonnenten verlosen wir jeden Monat 4 Gutscheine im Wert von € 25,- für den Science-Shop.de



über andere Varianten der α -Untereinheit verfügen. Das brachte uns auf die Vermutung, dass Benzodiazepine genau wie Opiate oder Cannabis die Dopaminneurone nicht direkt beeinflussen. Vielmehr verstärken sie den Einstrom von Chloridionen in die Interneuronen und unterdrücken deren Aktivität. Auf diese Weise aber unterbinden sie die hemmende Wirkung dieser Nervenzellen auf die

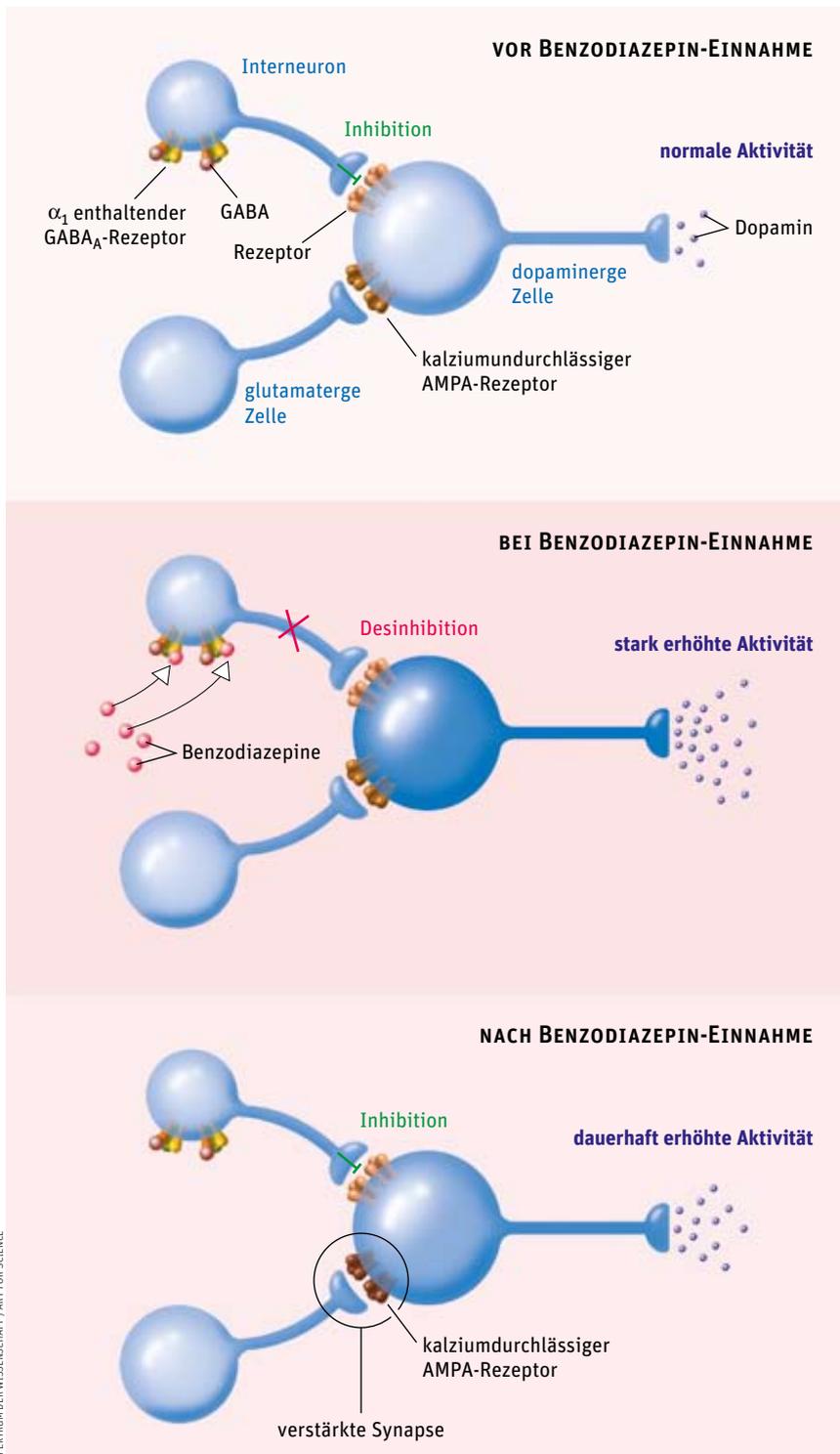
Dopaminneurone. Deren Aktivität kann deshalb unbremst ansteigen. Damit ist die erste Bedingung für eine Suchtwirkung erfüllt: Benzodiazepine erhöhen den Dopaminspiegel im ventralen Tegmentum. Das bestätigte sich auch bei Versuchen an α_1 (H101R)-Mäusen. Bei ihnen blieb Midazolam ohne Effekt auf die Interneurone, wogegen es sie in Wildtyptieren hemmte.

Als Nächstes prüften wir, ob Benzodiazepine auch Spuren an den erregenden glutamatergen Synapsen der Dopamin ausschüttenden Nervenzellen hinterlassen. Tatsächlich konnten wir schon nach einer Dosis Midazolam oder Diazepam in Dopaminneuronen den für Kalzium durchlässigen Typ von AMPA-Rezeptoren nachweisen. Dieser Nachweis gelang auch im Belohnungszentrum des Gehirns, wenn wir den Wirkstoff direkt dort injizierten. Demnach verändern Benzodiazepine die Struktur der glutamatergen Synapsen im ventralen Tegmentum tatsächlich derart, dass die Signalübertragung dauerhaft verstärkt wird. In den α_1 (H101R)-Mäusen war eine solche drogeninduzierte Plastizität nicht nachweisbar.

Die entscheidende Rolle der α_1 -Untereinheit bei der süchtig machenden Wirkung von Midazolam bewiesen auch Versuche, in denen wir Mäusen die freie Wahl zwischen Zuckerwasser mit der Substanz und ohne sie gaben. Wildtyptiere tranken nach einigen Tagen viermal so viel aus der Flasche mit dem Benzodiazepin, während α_1 (H101R)-Mäuse keinerlei Vorliebe entwickelten.

Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, wie die suchterzeugende Wirkung von Benzodiazepinen zu Stande kommen könnte: Die Substanzen binden sich an α_1 enthaltende Rezeptoren, die in hoher Zahl auf den Interneuronen im ventralen Tegmentum vorkommen. Dabei unterdrücken sie diese hemmenden Nervenzellen, was die Aktivität der nachgeschalteten Dopaminneurone erhöht, so dass sie mehr Dopamin ausschütten. Zugleich machen Benzodiazepine die Glutamaterezeptoren durch Umstrukturierung für Kalzium durchlässig. Das fördert die Erregbarkeit der Dopaminneurone im Belohnungszentrum, die über solche Glutamaterezeptoren verfügen. Somit aktivieren Benzodiazepine das Dopaminsystem auf ähnliche Weise wie Morphinium und

Benzodiazepine sorgen auf zweierlei Weise für eine vermehrte Ausschüttung von Dopamin im Belohnungszentrum des Gehirns. Zum einen inaktivieren sie für kurze Zeit die Interneurone, welche die Dopaminneurone normalerweise hemmen. Zum anderen machen sie die AMPA-Rezeptoren, über die Glutamat die Dopamin ausschüttenden Nervenzellen aktiviert, für Kalzium durchlässig. Dadurch werden die Dopaminneurone dauerhaft leichter erregbar.



SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT / ART FOR SCIENCE

Cannabis. Der Unterschied zu den Opiaten ist nur, dass sie die Interneurone über einen anderen Rezeptor hemmen. Das erklärt ihr höheres Suchtpotenzial.

Benzodiazepine ohne Suchtrisiko?

Die Weiterentwicklung der Benzodiazepine zielt darauf ab, ihre Spezifität für die einzelnen α -Untereinheiten der GABA_A-Rezeptoren zu erhöhen. Ein Beispiel dafür ist Zolpidem, das sich mit Vorliebe an α_1 bindet und dadurch in erster Linie schlaffördernd wirkt. Nach unseren Erkenntnissen sollte es aber ein hohes Suchtrisiko bergen. Tatsächlich wurde die anfänglich optimistische Einschätzung dieses Medikaments in den letzten Jahren wieder in Frage gestellt. So zeigte sich, dass Tiere sich Zolpidem selbst verabreichen. Auch wurden die geschilderten synaptischen Veränderungen beobachtet und bei Menschen Fälle von Zolpidem-sucht dokumentiert.

Wünschenswert wären Benzodiazepine, die sich ausschließlich an GABA_A-Rezeptoren mit α_2 -, α_3 - und α_5 -Untereinheiten anlagern, α_1 dagegen nicht aktivieren. So ließe sich die angstlösende Wirkung dieser Stoffklasse nutzen, ohne dass eine Abhängigkeit entstünde. Tatsächlich existieren solche Wirkstoffe schon für den experimentellen Gebrauch. Wie sich gezeigt hat, werden sie von Tieren nur zögernd selbst verabreicht und führen auch nicht zu synaptischen Veränderungen.

Gelingt es, diese Substanzen für den menschlichen Gebrauch weiterzuentwickeln, stehen in Zukunft vielleicht Benzodiazepine zur Verfügung, die nur ein geringes Suchtrisiko bergen. Doch Vorsicht ist geboten. Schließlich lassen sich Ergebnisse von Tierversuchen nicht einfach auf den Menschen übertragen, und viele Punkte bleiben zu klären. Für die Benzodiazepin- und Drogensucht im weiteren Sinn wird es in den nächsten Jahren noch keine Behandlungsmöglichkeiten geben, welche die tieferen Ursachen beseitigen. Die Beobachtung, dass alle Drogen über die gleichen neuronalen Mechanismen das verhängnisvolle Suchtverhalten auslösen, sollte aber die Forschung stimulieren und die Kräfte bündeln.

Christian Lüscher forscht als Professor an der Universität Genf über neuronale Mechanismen der Sucht. **Kelly Tan** ist Postdoc in seiner Arbeitsgruppe und **Christina Bocklich** Studentin im »Lemanc Neuroscience Program« der Universitäten Lausanne und Genf.

Springers Einwürfe

Enttäuschende Modelle

Simulationen geben nie Gewissheit.

Was haben der Klimawandel, die Schweinegrippe und ein Vulkanausbruch gemeinsam? Sie stehen für ein Risiko, das nur abgeschätzt werden kann.

Die Rolle von Wahrsagern nehmen heute Wissenschaftler ein, an die Stelle des delphischen Orakels ist die Computersimulation getreten. Die alte Pythia hockte auf einem dreibeinigen Schemel über einer Felsspalte, aus der giftige Gase aufstiegen, und lallte interpretationsbedürftige Worte, die von Priestern als Zukunftsprognosen gedeutet wurden. Als der lydische König Krösus wissen wollte, ob er bei einem Angriff auf Persien siegen würde, lautete die Antwort: Du wirst ein großes Reich zerstören. Leider entpuppte es sich als sein eigenes.

Heutige Prognosen sind aussagekräftiger. Zum Beispiel simulieren Forscher, fußend auf bestem Faktenwissen, die Ausbreitung eines gefährlichen Erregers und berechnen die Wahrscheinlichkeit für den Ausbruch einer Pandemie. Andere Wissenschaftler schätzen den längerfristigen Anstieg der mittleren Temperatur infolge zunehmender Treibhausgaskonzentrationen. Wieder andere beschreiben die Wanderung einer Vulkanaschenwolke von Island nach Mitteleuropa.

In all diesen Fällen besagt die Prognose nicht, das Vorhergesagte müsse so und nicht anders eintreffen. Schon die Ausgangsdaten sind mit Fehlermargen behaftet, und die Modelle geben die wirklichen Zusammenhänge nur krass vereinfacht wieder. Darum ist das Ergebnis einer Computersimulation unweigerlich ungenau.

Was sollen die armen Entscheidungsträger mit solchen Wahrscheinlichkeitsausagen anfangen? Wenn sie irgendeinen mittleren Prognosewert zur Richtschnur ihres Handelns nehmen, tun sie zwar nichts Falsches, aber sie riskieren, dass das tatsächliche Ereignis schlimmer ausfällt und man sie skandalösen Leichtsinns beschuldigt. Also beschließen sie, auf der sicheren Seite zu bleiben, und sorgen für den schlimmsten Fall vor: Sie lassen Unmengen von Impfstoff für eine Pandemie produzieren, propagieren eine möglichst starke Reduktion der Treibhausgasemissionen, stoppen angesichts der isländischen Aschewolke den gesamten Flugverkehr.

Kaum ist alles glimpflich abgelaufen, erhebt sich ein großes Wutgeschrei. Das bisschen Schweinegrippe, das bisschen Asche – und diese Überreaktion! Auch beim Klimawandel meinen jetzt viele: So schlimm, wie Al Gore es an die Filmleinwand malt, wird es schon nicht kommen. Wie der Kölner sagt: Ett hett noch immer jut jejange.

Aber was, wenn nicht? Wenn uns eine Pandemie überrannt hätte, und für Millionen hätte es keinen Impfstoff gegeben? Wenn auch nur ein voll besetztes Flugzeug mit verstopften Turbinen abgestürzt wäre? Was, wenn die Prognosen des Weltklimarats bei weiter steigendem CO₂-Ausstoß einigermaßen eintreffen?

Entscheidungsträger müssen entscheiden. Als Entscheidungshilfe bieten ihnen die Wissenschaftler ungefähre Wenn-dann-Aussagen an; die Entscheidung abnehmen können sie ihnen nicht. Ich möchte nicht in der Haut eines Politikers stecken, der über kostspielige Vorsichtsmaßnahmen gegen eine verheerende, aber nur mehr oder weniger wahrscheinliche Katastrophe zu befinden hat.

In der lokalen, meinen Beschlüssen zugänglichen Welt verhalte ich mich vernünftig, wenn ich im Auto den Gurt anlege oder, bevor ich aufs Fahrrad steige, den komischen Plastikhelm. Solche Vorsorge mutet unспортlich, schrullig, überängstlich an – bis sie sich als normal eingebürgert hat. So werden wir uns angewöhnen, unser Leben im Großen von Computersimulationen bestimmen zu lassen wie schon heute vom Wetterbericht.



Michael Springer