



JANJA BRENNING

Das süchtige Gehirn

Das Suchtgedächtnis verschwindet mit dem körperlichen Entzug nicht. Die Erforschung der neuronalen Hintergründe könnte dazu verhelfen, diese Spuren zu tilgen – oder zumindest die Rückfallgefahr zu schwächen.

Von Eric J. Nestler
und Robert C. Malenka

Ein feiner Streifen weißen Pulvers auf einem kleinen Spiegel. Eine Spritze. Ein Löffel. Fatalerweise genügt dem Drogenkonsumenten noch nach Jahren oft schon der Anblick des Zubehörs, um nach dem »Kick« zu gieren: dem intensiven Glücksrausch, in dem sich der Betreffende im absoluten Einklang mit sich und der Welt wähnt, alle Sorgen und Schmerzen abfallen, die Gedanken und Sinne scharf

und klar, die Gefühle stark und warm erscheinen.

Nur hält der Zustand des »Flash« nicht lange an. Wer nun aber wiederholt zu der Suchtdroge greift, wird bald merken, dass sich in ihm etwas verändert. Damit die Hochstimmung aufkommt, muss er die Ration steigern. Und allein um sich wie früher einfach nur normal zu fühlen und im Alltag zurechtzukommen, braucht er jetzt seine Droge. Ohne sie ist er niedergeschlagen und fühlt sich schwach, ja sogar körperlich krank. Das Potenzial, Sucht zu erzeugen, haben

IN KÜRZE

- ▶ Obwohl die verschiedenen Suchtstoffe ganz unterschiedliche Gehirnmechanismen manipulieren, wirken sie alle über das **Belohnungssystem des Gehirns**. Im natürlichen Zusammenhang bestärkt dieses Lustsystem erfolgreiches Verhalten. So graben sich normalerweise günstige Strategien im Gehirn ein.
- ▶ Bei wiederholtem Drogenkonsum bilden sich **molekulare Anpassungen** an die Situation aus. Allein kann das Gehirn nun immer schlechter Glücksgefühle und schließlich sogar ein normales psychisches und körperliches Wohlfühlgefühl erzeugen. Der Organismus »schreit« nach der Droge.
- ▶ Auch nichtstoffliche Suchtformen, etwa **Spielsucht, Esssucht, Arbeitssucht**, manifestieren sich anscheinend in gleicher Weise im Belohnungssystem.
- ▶ Chronischer Missbrauch erzeugt auch bleibende Veränderungen. Genaue Kenntnisse der neuronalen Hintergründe von Sucht könnten **neue Behandlungswege** eröffnen, um den zellulären und molekularen Entgleisungen zu begegnen.

▶ Rauschgifte, aber auch Alkohol und Nikotin haben bei Süchtigen bleibende Spuren im Gehirn gelegt. Deswegen kann lebenslang schon die geringste Assoziation mit dem Drogenkonsum ein unwiderstehliches Verlangen nach dem Suchtstoff auslösen.

nicht nur »harte« Drogen wie Heroin oder Kokain, sondern beispielsweise auch »Speed« (Amphetamine), Alkohol und Nikotin.

Der Drogensüchtige erlebt einen Teufelskreis: Bald verliert er die Kontrolle über den Konsum, und das »Craving« – der unbezwingbare Drang, sich den Stoff erneut zuzuführen – gewinnt nach jedem Trip schnell wieder überhand. Die Droge bestimmt nun das Leben. Auf Dauer schädigt sie nicht nur die Gesundheit des Betroffenen, sondern der Süchtige gerät auch schnell in finanzielle und soziale Schwierigkeiten.

Rauschgifte aktivieren im Gehirn das so genannte »Lust-« oder »Belohnungssystem«. Dabei handelt es sich um tief liegende komplexe neuronale Schaltkreise, die zu dem Wohlgefühl etwa nach einem guten Essen oder nach dem Geschlechtsverkehr beitragen. Auch beispielsweise ein netter Witz, der Anblick eines schönen Gesichts oder der Gedanke an ein großes Sparkonto aktivieren dieses System. Biologisch gesehen hilft das Belohnungssystem des Gehirns normalerweise dem Organismus, das Richtige zu tun, um zu überleben und sich fortzupflanzen.

Seit Neurobiologen das Lustzentrum vor fünfzig Jahren zufällig entdeckten, haben sie schon eine Menge über die an Sucht beteiligten zellulären und molekularen Mechanismen herausgefunden. Immer besser beginnen sie auch zu verstehen, wieso Drogen Sucht erzeugen und wieso sich dies praktisch lebenslang in die Strukturen des Belohnungssys- ▷



zellen, die von der *Area tegmentalis ventralis* (ATV) im Mittelhirn an der Hirnbasis aus lange erregungsleitende Fortsätze – Axone – zu Zielregionen im Vorderhirn schicken, wo sie bei Bedarf Dopamin freisetzen (Schema unten).

Zielregion im Vorderhirn ist insbesondere der *Nucleus accumbens* (NAc), ein Kerngebiet tief unterhalb der frontalen Großhirnrinde. Die Dopaminbahn zwischen diesen beiden Zellgruppen ist für Sucht entscheidend: Tiere mit Läsionen dieser Hirngebiete interessieren sich nicht mehr für Suchtdrogen.

Neuronale Belohnungssysteme sind stammesgeschichtlich sehr alt. Schon der im Boden lebende, als Forschungsobjekt beliebte Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* besitzt eines. Setzt man bei ihm die Hand voll

Dopamin liefernder Schlüsselneuronen außer Gefecht, kriecht der millimeterlange Wurm an seinem Leibgericht, einem Klumpen Bakterien, einfach vorbei.

Belohnungssystem: mit Gedächtnisstrukturen verknüpft

Das Belohnungssystem von Säugern hat einen komplexeren Aufbau. Außerdem ist es mit einigen anderen Gehirnregionen verschaltet, die Erlebnisse mit Gefühlen belegen helfen. Ihr Zusammenspiel bestärkt Verhalten, das angenehme Empfindungen erzeugt, wie Fressen, Sex oder Sozialkontakt. So trägt der Mandelkern (die Amygdala) dazu bei, die Güte des Erlebten zu bewerten. Er beeinflusst, ob ein Verhalten zukünftig wiederholt werden sollte oder nicht, und hilft, zwischen Erfahrungen und Reizen Verknüpfungen zu schmieden. Eine weitere wichtige Hirnregion in dem Zusammenhang ist der Hippocampus, der beim Gedächtnis mitwirkt und mit dafür zuständig ist, Erlebnisse mitsamt dem Kontext im Gedächtnis abzulegen.

Die vordere Großhirnrinde, der präfrontale Cortex, schließlich koordiniert und verarbeitet all diese Informationen. Dort wird auch über das endgültige Verhalten entschieden. Denn die mesolimbische Dopaminbahn fungiert dabei nur als Gradmesser. Sie teilt den anderen Hirnzentren lediglich mit, in welchem Maße eine Aktivität sich lohnt. Je höher der Wert, desto eher wird der Organismus sie in guter Erinnerung haben und wieder zeigen.

Dass diese Schaltkreise auch beim Menschen vorkommen und unser Ver-

halten



Nervenzelle der Area tegmentalis ventralis
Ausläufer gibt Dopamin-Signale

CREB
Hochschaukeln der Toleranz

1 Bei einem Dopamin-Signal steigen in der Zelle die Konzentrationen von cAMP, einem innerzellulären Botenstoff, und von Kalzium-Ionen.

2 Sehr schnell wird nun CREB aktiviert. Dieses Protein aktiviert seinerseits bestimmte Gene.

durch CREB aktivierte Gene

Dopamin
Dopamin-rezeptor
cAMP
Kalzium-Ionen

Zellkern

Gen für Dynorphin

von delta-FosB gehemmt

von delta-FosB aktiviertes Gen

delta-FosB
dauerhafte Sensibilisierung und »Craving«

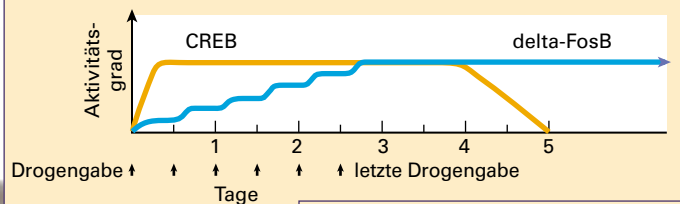
1 Bei wiederholten Dopamin-Signalen entsteht allmählich immer mehr delta-FosB, ein Protein, das sich anhäuft.

2 delta-FosB hemmt die Dynorphin-Synthese und aktiviert andere Gene – nicht die gleichen wie CREB.

3 Die nun hergestellten Proteine erhöhen die Sensitivität auf den Suchtstoff: Die Reaktion darauf fällt stärker aus; schon geringe Reize lösen den Drang nach der Droge aus.

4 Das Protein CDK5 etwa könnte bleibende Strukturveränderungen in den Zellen des *Nucleus accumbens* hervorrufen.

Rasche Anpassung und Dauerschäden



Die Konzentration zweier Moleküle

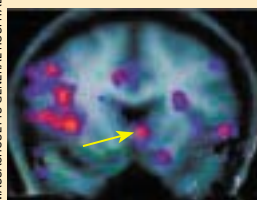
bestimmt mit, ob die Toleranz gegenüber der Droge überhand hat oder ob die Sensibilisierung überwiegt. CREB beherrscht das Geschehen während des akuten Missbrauchs. Solange dieses Protein dominiert, leidet der Süchtige unter Entzugserscheinungen und verlangt nach mehr Stoff. Dieser Effekt verliert sich nach einigen Tagen Enthaltensamkeit.

Delta-FosB akkumuliert sich nur langsam, bleibt aber mindestens wochenlang erhalten. Es löst Strukturveränderungen aus, die für die lebenslange Rückfallgefahr verantwortlich sein könnten.

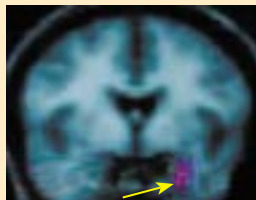
Das Gehirn Kokainsüchtiger

Hotspots nach dem Konsum

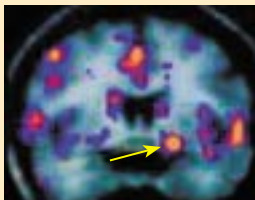
ALLE SCANS: HANS C. BREITER, MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL



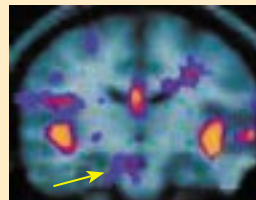
Nucleus accumbens



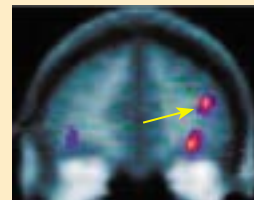
Amygdala



Ausläufer der Amygdala

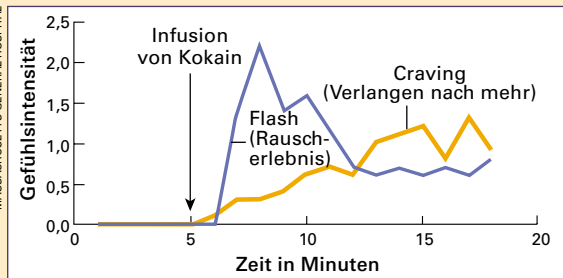


Area tegmentalis ventralis



präfrontale Großhirnrinde

HANS C. BREITER, MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL



Gehirnaufnahmen von Kokainsüchtigen bestätigen, dass sich die Aktivität vieler Hirnregionen direkt nach der Drogenzufuhr verändert. Hier sind nur einige davon markiert: Je heller die Farbe, desto mehr ist das Gebiet beeinflusst.

Die Teilnehmer der Studie gaben während des Versuchs an, wie stark jeweils das Rauscherlebnis und der Drang nach mehr Drogenkonsum in den Minuten nach der Gabe waren. Die *Area tegmentalis ventralis* und der Ausläufer der Amygdala sind demnach für den »Flash« wichtig, die Amygdala sowie der *Nucleus accumbens* für »Craving« (Grafik). Der Drang nach mehr Stoff steigt, wenn das Rauscherlebnis abflaut.

▷ halten ähnlich wie bei anderen Säugern steuern, ergaben in den letzten zehn Jahren Gehirnaufnahmen, auf denen die augenblickliche Aktivität einzelner Hirngebiete zu beobachten ist. Auch das menschliche Belohnungssystem spricht nicht nur an, wenn durch ein natürliches Verhalten eine angenehme Empfindung aufkommt, sondern ebenfalls bei Drogenkonsum.

Bei Kokainsüchtigen beispielsweise flackert der *Nucleus accumbens* – wo das Dopamin ankommt – scheinbar regelrecht auf, sobald man ihnen die Droge anbietet (siehe Bilder oben). Eine kurze

Filmsequenz vom Kokain-Schnupfen, ja nur ein Foto von den Utensilien hat dieselbe Wirkung. Gleichzeitig reagieren auch der Mandelkern sowie einige Regionen der Großhirnrinde. Dieselben Regionen springen bei Spielsüchtigen an, denen Fotos von Glücksautomaten gezeigt werden. Demnach scheint die mesolimbische Bahn auch bei nichtstofflichen Suchtformen eine Schlüsselfunktion einzunehmen.

Gleiche Wirkung auf viele Weise

Abgesehen von ihrer Wirkung auf das Belohnungssystem erzeugen die verschiedenen Suchtstoffe sonst teilweise durchaus unterschiedliche körperliche Effekte. Kokain steigert beispielsweise stark den Herzschlag, wirkt also als Stimulans, und das Opiat Heroin lindert Schmerzen und wirkt sedierend. Trotzdem sorgen beide dafür, dass der *Nucleus accumbens* mit Dopamin überflutet wird, beziehungsweise sie täuschen dort eine Dopaminschwemme vor (siehe Kasten S. 40).

Wie übertönen Drogen den körpereigenen Belohnungseffekt? Normalerweise würden die dopaminhaltigen Zellausläufer den Botenstoff freigeben, wenn sie an der Kontaktstelle zum nächsten Neuron ein Signal ihrer Zelle übertragen sollen. Dann durchquert das Dopamin dort den schmalen synaptischen Spalt zu dem Neuron, wo es an ein passendes Rezeptormolekül andockt, und das Neuron

empfängt das Signal. Später schafft ein Transportsystem das Dopamin wieder zurück in den Zellausläufer zur Wiederverwendung.

Die Suchtdrogen verstärken oder simulieren, jede auf ihre Weise, die Dopaminwirkung. Kokain und ein paar andere Stimulanzien hemmen vorübergehend das betreffende Protein für den Abtransport des Signalmoleküls. So erzeugen sie an den Zellen des *Nucleus accumbens* einen Dopaminüberschuss. Die Opiate hingegen, also auch Heroin, bewirken eine Dopaminschwemme einerseits dadurch, dass sie sich an hemmende Nervenzellen im ATV binden, dem Mittelhirngebiet, wo auch die dopaminproduzierenden Neuronen liegen. Normalerweise können diese hemmenden Nervenzellen die Dopaminneuronen abschalten, was die Opiate aber verhindern. Daneben wirken Opiate auch im *Nucleus accumbens* selbst, denn sie imitieren körpereigene Moleküle, die so genannten Endorphine, die dort ebenfalls als euphorisierende Botenstoffe fungieren (siehe Kasten S. 40).

Leider ist beim Drogenkonsum das unmittelbare Hochgefühl, welches als Belohnung und Bestärkung erlebt wird, nicht die einzige Folge der Dopaminüberflutung. Bald, besonders bei wiederholtem Gebrauch der Substanz, beginnt sich das Belohnungssystem an den Zustand anzupassen. Das leitet die Sucht ein.

GLOSSAR

- ▶ **Mesolimbisches Dopaminsystem:** wichtiger Teil des Belohnungs- oder Lustsystems; Neuronen der **Area tegmentalis ventralis (ATV)** schicken den neuronalen Botenstoff **Dopamin** unter anderem zum **Nucleus accumbens (NAc)**
- ▶ **CREB; delta-FosB:** zwei Proteine für die Genregulation
- ▶ **Toleranz:** verminderte Wirkung der gleichen Drogenmenge
- ▶ **Abhängigkeit:** physiologische Anpassung bei akutem Konsum; Grund für Entzugserscheinungen
- ▶ **Sensitisierung:** gesteigerte Reaktion auf die gleiche Dosis

Für frühe Suchtstadien sind Toleranz und als dessen Folge Abhängigkeit charakteristisch. Toleranz meint, dass sich der Organismus an die Droge gewöhnt hat, also mehr davon verkraftet und vor allem auch mehr benötigt, um noch die gleiche Wirkung etwa auf Stimmung oder Konzentrationsvermögen zu verspüren: ein Prozess, der sich steigert. Zwangsläufig erzeugt die Gewöhnung mitsamt der zunehmenden Dosierung des Suchtstoffs Abhängigkeit von der Droge. Der Körper hat sich nun umgestellt und kommt ohne sie nicht mehr zurecht. Wird sie ihm jetzt vorenthalten, bedeutet das entsetzlich quälende seelische und oft auch körperliche Zustände.

Wie sich das Belohnungssystem auf den Drogenkonsum einstellt

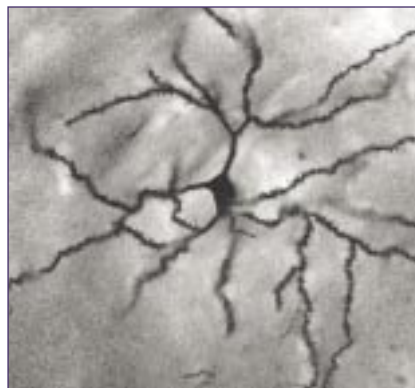
Beides, Toleranz wie Abhängigkeit, ist eine vertrackte Auswirkung davon, dass wiederholter Drogenkonsum die normalen Abläufe im Belohnungssystem des Gehirns immer mehr abschwächt. Das System versucht nämlich gewissermaßen, der unnatürlichen Überschwemmung mit Dopamin entgegenzuwirken. Dabei hilft das Protein »CREB« mit, das als ein so genannter Transkriptionsfaktor die Aktivität bestimmter Gene reguliert.

CREB selbst wird von einem kleinen Signalmolekül aktiviert, dessen Menge in den *Nucleus-accumbens*-Zellen durch das Dopamin-Signal steigt. Nun stimuliert CREB die Synthese bestimmter Proteine, welche das Belohnungssystem drosseln (siehe Kasten S. 36/37). Unter anderem entsteht Dynorphin, ein Protein mit opiatähnlichen Eigenschaften. Dieses Molekül hemmt die Dopamin liefernden Zellen des ATV über eine neuronale Rückwärtsschleife. Das bedeutet: Das System liefert jetzt von selbst nicht mehr genug des Botenstoffs Dopamin, um dem Körper angenehme Rückmeldungen zu geben. Also verlangt er dringend nach der Droge – er ist von ihr abhängig.

Die hemmende Rückkopplung erklärt zudem die steigende Toleranz gegenüber dem Suchtstoff – also dessen sinkende Belohnungskraft sowie das Verkräften größerer Substanzmengen – in der Phase chronischen Drogenmissbrauchs: Das System drosselt die Drogenwirkung, indem es eigene Moleküle dagegen setzt. Versucht der Konsument den dämpfenden Effekt mit mehr Suchtstoff zu übertönen, produzieren die Zel-

len noch mehr eigene hemmende Moleküle.

Der geschilderte Prozess dürfte die Symptome in der akuten Phase des Drogenkonsums mitbestimmen. Dass Drogensüchtige auch Jahrzehnte nach dem Entzug noch rückfallgefährdet sind, muss allerdings mit anderen Mechanis-



NACHDRUCK AUS: S. D. NORRHOLOM ET AL., NEUROSCIENCE BD. 116, 2003, MIT FREUNDL. GENEHMIGUNG VON ELSEVIER

▲ Erhalten Versuchstiere Drogen, die nicht süchtig machen, weisen die signalempfangenden Fortsätze von Neuronen im *Nucleus accumbens* (ganz oben) die normale Dichte von Dornen auf (Mitte). Wenn die Tiere kokainsüchtig sind, sitzen die Dornen viel dichter (unten). Dieses Phänomen könnte der Grund für die Sensibilisierung und stete Rückfallgefahr bei einer Sucht sein.

men zusammenhängen. Denn CREB wird bei Drogenverzicht schon nach ein paar Tagen wieder inaktiviert. Dann schwindet auch die Toleranz. Sie macht jetzt dem gegenteiligen Effekt Platz, der Sensibilisierung: In Zukunft ist der Organismus für den Suchtstoff überempfindlich, was die Rückfallgefahr zu einem wesentlichen Teil bedingt.

Der kleinste Auslöser, sogar schon der Gedanke an die Droge weckt fortan das unwiderstehliche Verlangen – das »Craving« – nach dem Stoff. In diesem Zusammenhang stießen die Forscher auf einen weiteren Transkriptionsfaktor, »delta-FosB« genannt. Dieses Protein ist ungewöhnlich stabil. Es entsteht Tierstudien zufolge nach Drogenkonsum in Neuronen des *Nucleus accumbens* und einigen anderen Hirnregionen und bleibt dort einige Wochen bis Monate aktiv. Dadurch reichert es sich bei wiederholter Drogengabe allmählich an, nimmt also bei chronischem Missbrauch immer mehr zu. Und die hohe Konzentration kann noch lange nach dem letzten Drogenkonsum die genetische Aktivität der Nervenzellen weiter beeinflussen.

Bleibende Spuren der Sucht

Mäuse, die dieses Protein wegen einer genetischen Mutation im *Nucleus accumbens* im Übermaß bilden, neigen von allein zu Überempfindlichkeit auf Drogen. Sie werden nach dem Entzug auch besonders leicht rückfällig. Interessanterweise produzieren die *Nucleus-accumbens*-Zellen der Nager das Protein delta-FosB auch bei anderen wiederholten angenehmen Ereignissen, zum Beispiel wenn die Tiere ausgiebig in einem Lauf rad rennen dürfen oder Süßigkeiten erhalten – ein Hinweis, dass dieser Transkriptionsfaktor auch bei Suchtformen anderer Art mitwirkt. Es könnte sein, dass das Protein generell gebildet wird, wenn man etwas als wohltuend erlebt – oder genauer gesagt, dass der Faktor beteiligt ist, wenn wir ein positiv bestärktes Verhalten gern wiederholen.

Allerdings wird auch delta-FosB nach einigen Monaten Drogenenthaltsamkeit wieder auf ein Normalmaß heruntergedrosselt. Wieso die Sensibilisierung danach nicht verschwindet, könnte ein erst kürzlich entdecktes Phänomen erhellen. Hirnforscher wissen, dass die Zellen des *Nucleus accumbens* bei chronischem Missbrauch von Kokain und anderen Drogen deutlich mehr so genannte den-

▷ dritische Dornen zum Auffangen von Signalen ausbilden. Diese knospenartigen Strukturen sitzen dicht bei dicht auf den verzweigten Ästen der Neuronen, die dem Signalempfang dienen. Nun zeigte sich bei Nagern, dass einige Monate nach Ende des Drogenkonsums noch immer neue Dornen ausknospen (siehe Bilder S. 39).

Ist dafür die noch vorhandene erhöhte Konzentration von delta-FosB verantwortlich? Noch wissen wir nicht sicher, ob auch die fortdauernde übersteigerte Empfänglichkeit des Gehirns für Drogenreize mit den zusätzlich entstandenen dendritischen Dornen zusammenhängt. Es würde bedeuten, dass die Strukturen nun bleibend extrem sensible Signalantennen haben. Vielleicht ist das tatsäch-

lich der Schlüsselmechanismus dafür, dass ein ehemals Abhängiger seine Sucht lebenslang nicht los wird.

Verstärkte Stimuli aus anderen Hirnregionen

Am Drogengedächtnis beteiligen sich, wie bereits angedeutet, weitere Hirnstrukturen, vor allem Mandelkern, Hippocampus und vorderes Stirnhirn. Diese Gebiete stehen mit dem *Nucleus accumbens* und dem ATV in engem wechselseitigem Austausch. Ihre Anweisungen signalisieren sie dem Belohnungssystem durch den Botenstoff »Glutamat« (siehe Kästen unten und S. 36/37).

Wenn Rauschgifte das Belohnungssystem mit Dopamin überschwemmen, verändert das für mehrere Tage auch die

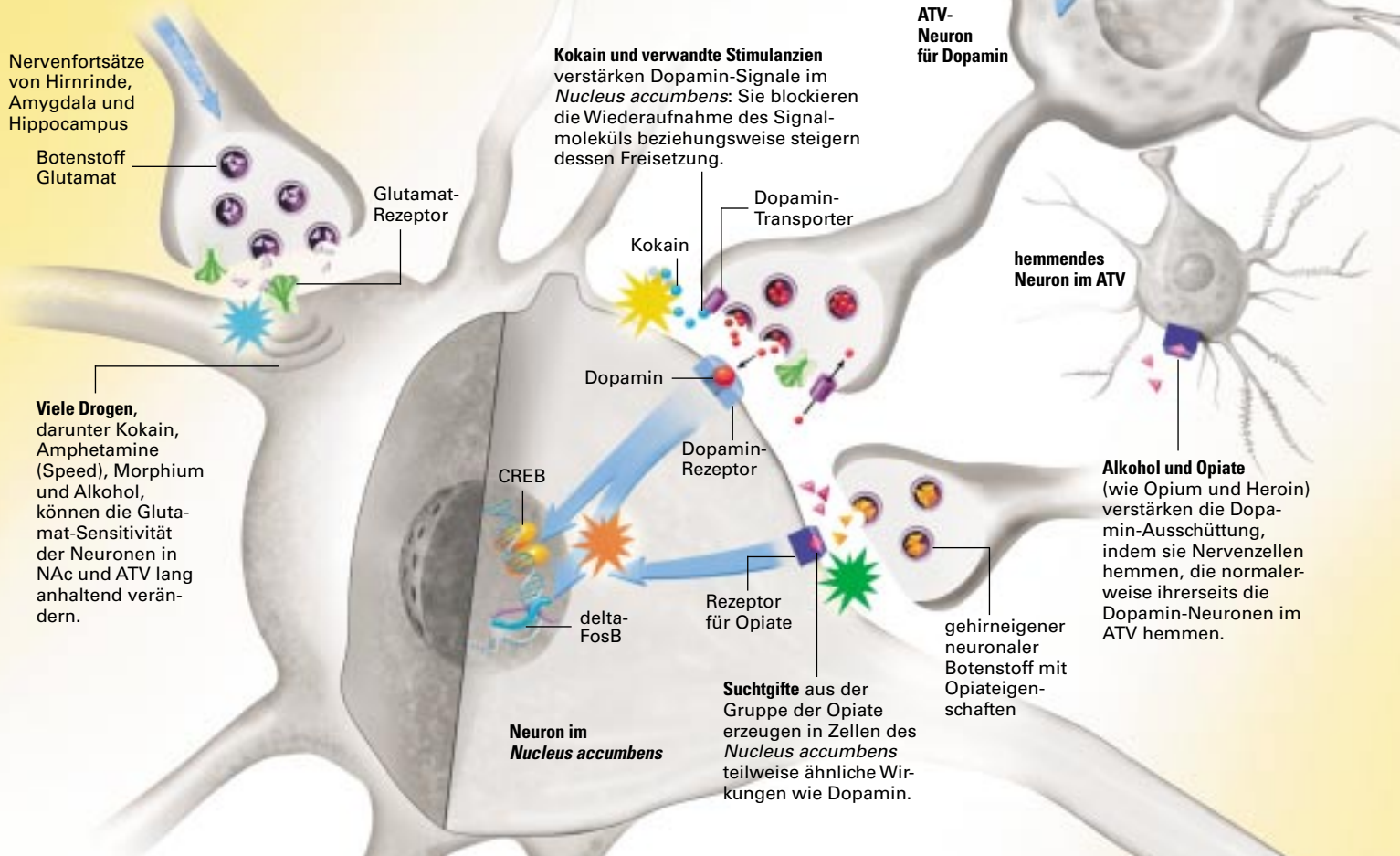
Empfindlichkeit von *Nucleus accumbens* und ATV gegenüber Glutamat. Auf Grund dessen wird Tierexperimenten zufolge wohl einerseits im *Nucleus accumbens* mehr Dopamin freigesetzt werden, und zusätzlich scheinen auch die dortigen Nervenzellen stärker auf Dopamin anzusprechen. Beides aber fördert die Aktivität der beim Drogenkonsum verhängnisvollen Transkriptionsfaktoren CREB und delta-FosB. Was vielleicht das Drogengedächtnis noch mehr beeinflusst: Die erhöhte Sensitivität auf Glutamat könnte jene neuronalen Bahnen stärken, die Erinnerungen an den Drogenkonsum mit Lustgefühlen verknüpfen.

Ganz klar ist noch nicht, wie Drogen die Glutamat-Sensitivität von Neuronen

Gleiche Kernprozesse bei Süchten aller Art?

Dopamin als zentraler Botenstoff

So verschieden die einzelnen Rauschgifte wirken: Direkt oder indirekt tragen sie alle dazu bei, dass im *Nucleus accumbens* (NAc) mehr Dopamin vorhanden ist und zur Suchtentwicklung beiträgt.



im Belohnungssystem verändern. Gedächtnisforscher kennen aber im Hippocampus einen Mechanismus für eine bestimmte Form des Lernens, der vielleicht ähnlich funktioniert. Dort dürfte der Vorgang an der Gedächtnisbildung beteiligt sein. Und zwar steigt die Empfindlichkeit der Zellen für Glutamat für mehrere Stunden, nachdem sie wiederholt kurz angeregt wurden – offenbar weil vorübergehend Rezeptorproteine für Glutamat aus Speichern im Zellinnern an die äußere Zellmembran verfrachtet werden. Rauschgifte beeinflussen im Belohnungssystem ebenfalls den Transport von Glutamat-Rezeptoren. Es gibt Anzeichen, dass sie auch auf die Herstellung einiger dieser Rezeptoren Einfluss nehmen.

Was besagen die geschilderten Befunde? Hirnforscher beginnen zu verstehen, wie Drogen das Belohnungssystem verändern und den Organismus süchtig machen. Zwar bleiben viele Zusammenhänge noch offen, aber man kennt schon molekulare Prozesse, die bei chronischem Drogenkonsum zunehmende Gewöhnung und Abhängigkeit erzeugen, sowie auch Moleküle, die noch lange nach dem Drogenentzug wirken und vielleicht das Gehirn dauerhaft prägen. Diese Mechanismen lassen bereits erahnen, wieso ehemals Drogenabhängige so leicht rückfällig werden – wieso sie schon bei winzigsten Substanzmengen wieder nach dem Suchtstoff gieren und schon kleinste Erinnerungsfetzen den Drang zum Rauschgift unbezwinglich machen.

Mit Sicherheit ist das molekulare und zelluläre Geschehen hinter einer Sucht noch viel facettenreicher als hier beschrieben. Sowohl im Belohnungssystem wie in anderen Hirngebieten werden Neurowissenschaftler weitere wichtige Zusammenhänge entdecken. Schon jetzt liefern die bereits erkannten Vorgänge Ideen für neue Medikamente, um Suchtkranken zu helfen.

Medikamente zur Heilung von Drogensucht?

Der Bedarf an innovativen Therapien ist auch in sozialer und gesellschaftlicher Hinsicht enorm. Medizinisch gesehen bewirkt der Missbrauch von Alkohol, Nikotin und anderen Drogen nicht nur die unmittelbaren körperlichen und psychischen Suchtschäden, sondern gehört zu den Hauptursachen für ernste Krankheiten überhaupt, von der Leberzirrhose bis zum Lungenkrebs oder Aids. Allein die ökonomischen Kosten für solche Folgeerkrankungen betragen viele Milliarden. Hinzurechnen muss man gesundheitliche und andere Auswirkungen anderer Zwangskrankheiten wie Ess- oder Spielsucht.

Die heutigen Behandlungsmöglichkeiten therapieren kaum die Sucht selbst. Bestimmte Medikamente verhindern zwar, dass die Droge ihren Zielort im Gehirn erreicht, allerdings fordert der Organismus die Substanz weiterhin. Andere Mittel imitieren Drogenwirkungen, was das Verlangen vermindert und den Entzug erleichtert. Das ersetzt aber vielleicht nur einen Zwang durch einen anderen. Die etablierten Rehabilitationsprogramme sind oft wirklich hilfreich,

doch auch sie können das Rückfallrisiko nur vermindern, aber nicht verschwinden lassen.

Von Forschungserkenntnissen wie den hier dargestellten versprechen wir uns neue Therapieansätze. Wir rechnen damit, dass es eines Tages Medikamente geben wird, die Langzeiteffekten des Drogenmissbrauchs auf das Belohnungssystem des Gehirns entgegenwirken oder sie kompensieren. Das könnten beispielsweise chemische Verbindungen sein, die spezifisch mit den Glutamat- oder Dopamin-Rezeptoren im *Nucleus accumbens* interagieren, oder Moleküle, die verhindern, dass in dessen Neuronen die Transkriptionsfaktoren CREB oder delta-FosB aktiv werden (siehe Kasten links).

Wünschenswert wäre auch, besonders suchtanfällige Menschen frühzeitig zu erkennen, um gezielt vorsorgende Maßnahmen einleiten zu können. Sicher spielen beim Drogenmissbrauch die psychischen und sozialen Umstände eine große Rolle. Familienstudien deuten aber darauf hin, dass das Suchtrisiko etwa zur Hälfte auf genetischer Disposition beruht. Allerdings muss man beteiligte Gene erst noch finden.

Weil beim Drogenkonsum Gefühle und soziale Beziehungen involviert sind, können Medikamente allein nicht alles leisten. Doch die Hoffnung besteht, dass zukünftige Therapien zumindest die enormen inneren Kräfte zu dämpfen vermögen, welche eine Sucht antreiben: die Abhängigkeit und das starke Verlangen nach der Droge. ◀

Ansätze für Therapien



Ein (noch nicht verfügbares) Anti-Kokain-Medikament könnte verhindern, dass Kokain den Dopamin-Transporter blockiert.



Ein (noch nicht verfügbares) Breitband-Medikament könnte CREB oder delta-FosB beeinträchtigen.



Ein (noch nicht verfügbares) Breitband-Medikament könnte bewirken, dass Glutamat den Drogeneffekt nicht verstärkt.



Bereits verfügbare Opiat-Antagonisten wie Naltrexon (sie blockieren Opiat-Rezeptoren) werden auch bei Alkoholismus und Nikotin-Abhängigkeit eingesetzt. Beide Drogen stimulieren die Freisetzung hirneigener Opiate.

TERESE WINSLOW



Eric J. Nestler und **Robert C. Malenka**

erforschen die neurobiologischen Grundlagen der Drogenabhängigkeit. Nestler leitet am Southwestern Medical Center der Universität von Texas in Dallas die Abteilung für Psychiatrie. Malenka hat an der medizinischen Fakultät der Stanford University (Kalifornien) eine Professur für Psychiatrie und Verhaltenswissenschaften.



Incentive-sensitization and addiction. Von Terry E. Robinson und Kent C. Berridge in: *Addiction*, Bd. 96, Heft 1, S. 103, Januar 2001

Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Von Eric J. Nestler in: *Nature Reviews Neuroscience*, Bd. 2, Heft 2, S. 119, Februar 2001

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.

AUTOREN UND LITERATURHINWEISE