

# EUROBRAIN D

## *Abhängigkeit*

- 1 ABHÄNGIGKEIT
- 2 DAS PROBLEM  
DES RÜCKFALLS
- 2, 3 & 4 HIRNMECHANISMEN  
IM ZUSAMMENHANG  
MIT SUCHT
- 4 HINWEISE  
AUS DER FORSCHUNG
- 5 & 6 INDIVIDUELLE  
SUCHTANFÄLLIGKEIT

Drogensucht stellt in unseren Wohlstandsgesellschaften ein wachsendes Problem dar und ist wegen ihres Einflusses auf Kriminalität und Gesundheit mit grossen sozialen und wirtschaftlichen Kosten verbunden. In den letzten fünfzig Jahren bestand unsere Politik darin, Süchtige als Kriminelle zu behandeln und zu bestrafen, aber offensichtlich ist es dadurch nicht gelungen, eine Zunahme des Drogenmissbrauchs zu verhindern. Auch Kampagnen, welche die Leute über die Gefahren von Drogen, Tabak und Alkohol aufklären sollten, zeigten nur eine relativ kleine Wirkung. Die Neurowissenschaften verstehen Sucht mehr und mehr als eine organische Störung der Hirnfunktionen; wenn diese Einsicht vermehrt anerkannt würde, könnten Süchtigen wirksamere Behandlungsformen angeboten werden. Die Definition von „Sucht“ hat sich in den letzten Jahren verändert. Früher gebräuchte man den Ausdruck ausschliess-

lich im Zusammenhang mit „harten“ Drogen, wie Heroin, das bei gewohnheitsmässigem Konsum zu offenkundigen Anzeichen von Toleranz und körperlicher Abhängigkeit und beim Absetzen der Droge zu einem schmerzvollen oder gar lebensgefährlichen Entzugssyndrom führt. Heute ist in der Psychiatrie der Ausdruck „Abhängigkeit (von einer Substanz)“ geläufig, der sowohl die psychische Abhängigkeit (möglicherweise ohne erkennbares Entzugssyndrom oder Toleranz) als auch die körperliche Abhängigkeit umfasst. Wer Zigaretten raucht und nicht davon los kommt oder wer Cannabis raucht und von dieser Gewohnheit beherrscht wird, ist trotz der vergleichsweise geringen Entzugssymptome im Falle eines Absetzens der Droge nicht weniger süchtig als der chronische Heroinkonsument.

Leslie Iversen, Pharmakologisches Institut,  
Universität Oxford, England



The  
European  
Dana Alliance  
for the Brain

### CONTACT

**Béatrice Roth**, Ph.D.  
Institut de Physiologie  
7, rue du Bugnon  
CH-1005 Lausanne  
Switzerland  
Tél./Fax: +41 21 692 55 25  
dana1997@iphsiolsg1.unil.ch

**Elaine Snell**  
Vicarage House  
58-60 Kensington Church Street  
London W8 4DB UK  
Tel.: +44 171 937 7713  
Fax: +44 171 937 4314  
edab@which.net

# Hirnmechanismen

## Zusammenhang

### WIE WIRKEN DROGEN AUF DAS GEHIRN?

Das Verständnis der Mechanismen, über welche Abhängigkeit erzeugende Substanzen auf das Gehirn einwirken, hat wesentlich zugenommen. Denken wir etwa an die „Psychostimulantien“ – eine grosse Gruppe von Substanzen, zu denen Kokain und verschiedene Amphetamine gehören. Ihre Wirkung besteht in einer Stimulierung jener Rezeptoren, die auf den Neurotransmitter Dopamin ansprechen. Kokain verhindert die Desaktivierung von Dopamin nach seiner Freisetzung durch die

Nervenendungen im Gehirn – ein Vorgang, bei welchem die freigesetzte Substanz von den Nervenendungen wieder aufgenommen wird. Wenn dies verhindert wird, steht mehr Dopamin zur Verfügung, um die Hirnrezeptoren zu stimulieren. Die Wirkung der Amphetamine beruht darauf, dass sie das Dopamin von den Nervenendungen verdrängen. Die *rave dance* -Droge Ecstasy ist ein Amphetaminderivat, das die anregenden (Dopamin) Eigenschaften mit einer leichten halluzinogenen Wirkung kombiniert – diese beruht vermutlich auf der Stimulierung der Rezeptoren für einen anderen Botenstoff im Gehirn, das Serotonin. Die Opiate (z. B. Heroin), Cannabis und Nikotin beeinflussen je besondere im Gehirn vorhandene Rezeptoren, welche auf diese Drogen ansprechen. Wenn sich die Droge an den Rezeptor bindet, löst sie die Aktivierung der Nervenzellen aus. Man mag sich fragen, weshalb das Gehirn über solche Rezeptoren verfügt, da es sich bei diesen Drogen ja um pflanzliche Produkte handelt, die im Gehirn nicht natürlicherweise vorkommen. Der Grund dafür besteht darin, dass für die Aktivierung eines jeden dieser Rezeptoren sehr wohl natürliche Substanzen existieren und dass die Drogenmoleküle diese normalen Mechanismen des Gehirns in Beschlag nehmen. Ausgerechnet beim Alkohol wissen wir nicht genau, wie er wirkt; aber man vermutet, dass er die Empfindlichkeit des Gehirns auf das grundlegende chemische Signal des „Ein- und Ausschaltens“ (durch Glutaminsäure und GABA) verändert und so seine Erregbarkeit herabsetzt.

### DER „SCHALTKREIS DES WOHLBEFINDENS“

Die Erkenntnis des Wirkmechanismus dieser Substanzen erklärt noch nicht,

### DAS PROBLEM DES RÜCKFALLS

Zusätzlich zur Veränderung des Gehirns und des Verhaltens als Folge des chronischen Drogenkonsums, sind möglicherweise auch die Umwelt und Gewohnheiten Faktoren, welche die Funktionsweise des Gehirns verändern und die Wirkungen der Droge beeinflussen. Diese Umweltfaktoren oder bedingten Auslöser – etwa Leute, Orte und Dinge, die mit dem Drogenkonsum in Verbindung gebracht wurden – können bei der Entstehung einer Sucht eine wesentliche Rolle spielen. Auch wenn gar keine Drogen vorhanden sind, können diese Auslöser ein gewaltiges Verlangen nach ihnen hervorrufen. Dieses Verlangen, dieser starke und überwältigende Wunsch, eine Droge zu konsumieren, kann bei einem ehemals Süchtigen sogar noch nach Jahren erfolgreicher Abstinenz einen Rückfall herbeiführen.

Eine lebenslange völlige Abstinenz kommt relativ selten vor; Rückfälle entsprechen eher der Norm. Deshalb sollte man eine Sucht eher wie eine chronische Krankheit – etwa Diabetes, chronisch erhöhten Blutdruck – und nicht wie eine akute Erkrankung – etwa einen bakteriellen Infekt oder einen gebrochenen Knochen – behandeln. Das Verlangen und den Rückfall als einen wesentlichen Teil der Sucht anzusehen ist für die Entwicklung von Behandlungsstrategien von grösster Bedeutung. Insbesondere müssen diese Strategien es dem Patienten ermöglichen, Verhaltensweisen zu entwickeln, die es erlauben, noch lange nach Beendigung der eigentlichen Therapie mit Auslösern umzugehen, die mit der Droge in Zusammenhang gebracht werden.

Alan Leshner, Ph.D.

# n im mit Sucht

weshalb sie zu Abhängigkeit führen. Zudem scheint durch die verschiedenen Typen von Drogen eine verwirrende Vielzahl unterschiedlicher Hirnvorgänge aktiviert zu werden. Entsprechend gross war das Interesse, als sich erste Anzeichen von gemeinsamen Wirkmechanismen sich abzeichnen begannen. Eine Reihe von bedeutenden Forschungsergebnissen weist darauf hin, dass alle uns bekannten Abhängigkeit erregenden Drogen denselben Hirnvorgang aktivieren: Es handelt sich dabei um die Aktivierung des Dopamin-Mechanismus in einem Gebiet des Vorderhirns, dem sogenannten Nucleus accumbens (Fig. 1). Dieses kleine dopaminhaltige Gebiet im Gehirn, liegt unter den grösseren, für die Bewegungskontrolle verantwortlichen, dopaminhaltigen Zentren – dem Nucleus caudatus und Putamen. Der Nucleus accumbens gehört zum limbischen System des Vorderhirns, das für emotionales Verhalten sowie für Schmerz und Wohlbefinden bedeutsam ist. Direkte Messungen der Dopaminfreisetzung im Gehirn von Tieren, denen man feine Sonden in den Nucleus accumbens eingeführt hatte, ergaben, dass Kokain, Amphetamine, Alkohol, Nikotin und Cannabis eine Wirkung gemeinsam haben: Sie bewirken einen erhöhten Dopaminspiegel. Werden die Drogen nur in kleinen Mengen verwendet, weist nur der Nucleus accumbens einen erhöhten Dopaminspiegel auf. Zudem fand man, dass Ratten, deren Dopamin enthaltenden Nervenendungen im Nucleus accumbens (durch das selektiv wirkende Neurotoxin 6-Hydroxydopamin) zerstört worden waren, sich nicht mehr selbst Amphetamine oder Kokain verabreichten. Könnte es also sein, dass die Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens der gemeinsame

Mechanismus ist und den angenehmen Wirkungen dieser Drogen zu Grunde liegt? Somit würden also die Drogen lediglich einen normalen Hirnvorgang ausnützen, dessen angenehme oder „verstärkende“ Reize dazu beitragen, dass das Tier lernt, ein bestimmtes Verhalten zu wiederholen. Sucht liesse sich demnach als ein „fehlge-

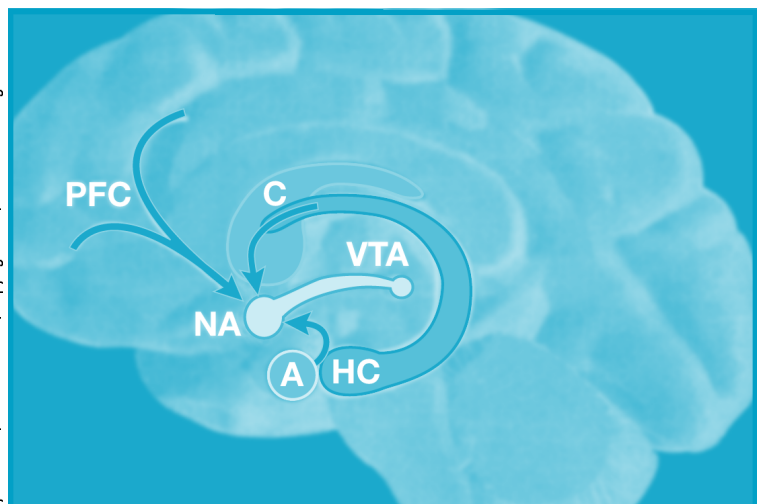
lenen“ verstehen – die Drogen verwenden Hirnvorgänge, die normalerweise für das kognitive und emotionale Lernen nötig sind, und leiten ihre Funktion fehl; dadurch „lernt“ die süchtige Person, die Droge weiterhin zu konsumieren.

## ABHÄNGIGKEIT ERZEUGENDE MECHANISMEN

Zu verstehen, wie Abhängigkeit hervorru- fende Drogen auf das System der chemi-

schen Botenstoffe im Gehirn einwirken, macht es sicher leichter, einen gemeinsamen Nenner zu finden, aber reicht nicht aus, um den Vorgang der Sucht, der auf einer allmählichen Anpassung normaler Hirnvorgänge beruhen muss, zu erklären. Daher wendet sich die Forschung heute vor allem der Frage zu, in welcher Weise

Wiederabdruck mit freundlicher Genehmigung von Nature und der Autoren (Trevor W. Robbins und Barry J. Everitt, Nature 398:567) copyright 1999, Macmillan Magazines Ltd.



Figur 1

Hirnstrukturen, die durch Abhängigkeit erzeugende Substanzen betroffen sind. Das mesolimbische Dopaminsystem hat seinen Ursprung im ventralen Tegmentum des Mittelhirns (VTA) und projiziert in den Nucleus accumbens (NA). Die Amygdala (A), der Hippocampus (HC) und der mediale präfrontale Cortex (PFC) senden exzitatorische Axone in den Nucleus accumbens (NA). C, Nucleus caudatus (Striatum).

Fortschritte erzielt, doch zeigt sich bisher kein gemeinsamer Nenner für die Wirkungsweise der verschiedenen Abhängigkeit erzeugenden Drogen.

Trotzdem wurden gewisse Gemeinsamkeiten bei Abhängigkeit erzeugenden Drogen gefunden, die scheinbar sehr unterschiedliche Wirkmechanismen aufweisen. Beispielsweise aktiviert Cannabis, ebenso wie andere Sucht erzeugende Drogen die Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens; diese Wirkung kommt aber offensichtlich indirekt zustande über die Aktivierung eines Opiat-systems im Gehirn. Werden die Tiere mit der Substanz Naloxon behandelt, welche selektiv die Hirnrezeptoren für Opiate hemmt, vermag Cannabis keine Freisetzung von Dopamin zu bewirken. Ausserdem finden sich bei Tieren, die wiederholt mit hohen Dosen von Cannabis behandelt wurden, gewisse Zeichen eines körperlichen Entzugs, wenn man ihnen Naloxon verabreicht. Mit der Substanz Naltrexon, einem anderen Opiat-Rezeptor-Antagonisten, konnten chronische Alkoholiker erfolgreich vor Rückfällen bewahrt werden – ein Hinweis darauf, dass auch Alkohol Opiat-Mechanismen im Gehirn aktivieren könnte.

#### **ZUKÜNFTIGE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN**

Trotz der grossen Bedeutung, die dieses Forschungsgebiet hat, wenn es um zukünftige Behandlungsstrategien geht, stehen zur Zeit bedauerlich wenig Mittel zur Verfügung. Wenn wir an Behandlungen denken, die dazu beitragen könnten, Süchtige von ihrem Stoff zu entwöhnen, müssen wir verschiedene Zielvorstellungen entwickeln: darauf hin wirken, dass das Verlangen nach der Droge nachlässt; mithelfen, dass die psychischen und

#### **HINWEISE AUS DER FORSCHUNG**

Man weiss heute mehr über den Zusammenhang von Hirnvorgängen und Drogenmissbrauch als über beinahe irgend einen anderen Bereich der Hirnfunktionen. Grund dafür sind Aufsehen erregende Fortschritte der letzten zwei Jahrzehnte im Bereich der Neuro- und der Verhaltenswissenschaften. Forschenden ist es z. B. gelungen, für jede häufig missbräuchlich verwendete Substanz die entsprechenden Moleküle im Gehirn zu identifizieren. Sie haben die Rezeptoren auf Nervenzellen identifiziert, an die sich Drogen wie Kokain, Marihuana und Opiate im Gehirn binden. Im Falle von Kokain wurde erkannt, dass der Dopamin-Wiederaufnahme-Transporter in spezifischen Nervenzellen einer der wichtigsten Wirkungsorte für das Kokain ist.

Die Forschenden haben nicht nur spezifische Schaltkreise im Gehirn entdeckt, die mit Erlebnissen während des Drogengebrauchs, etwa der Euphorie, zusammenhängen, sondern auch herausgefunden, dass die Entwicklung einer Sucht die Folge von Langzeitwirkungen missbräuchlich verwendeter Stoffe auf das Gehirn ist – und dass die Sucht selbst zu einem veränderten Gehirn führt.

Im Laufe der Jahre wurde auch viel unternommen, um mit gewissen Ammenmärchen im Zusammenhang mit Sucht aufzuräumen (allerdings haben wir noch einen weiten Weg vor uns). Im Gegensatz zur weit verbreiteten Meinung, ist Sucht wissenschaftlich nicht einfach mit einem grossen Drogenkonsum gleichzusetzen. Vielmehr handelt es sich dabei um eine andere Weise des Seins, einen Zustand, in dem das Bewusstsein von Drogen beherrscht wird. Es handelt sich dabei tatsächlich um eine Hirnkrankheit. Bei jemandem, der süchtig geworden ist, dreht sich das ganze Leben nur noch um die Suche nach Drogen und ihren Konsum. Ein Süchtiger kümmert sich nicht mehr um die Folgen der Drogeneinnahme. Dies unterscheidet ihn grundlegend von jemandem, der einfach eine Substanz missbräuchlich verwendet. Der letztere hat die Wahl, ob er den Stoff anwenden möchte oder nicht. Deshalb wird Drogenmissbrauch oft als eine Willensentscheidung angesehen; Drogensucht ist aber eine Krankheit, die sich durch ein zwanghaftes, oft unkontrollierbares Verhalten der Drogensuche und -anwendung – selbst angesichts entsetzlicher negativer Folgen – charakterisieren lässt.

Man weiss heute auch, weshalb Leute Drogen konsumieren. Es gibt dafür verschiedene Gründe: sie wollen ihre Stimmung beeinflussen, ihre Wahrnehmung, ihren emotionalen Zustand; oder sie versuchen, sich selbst zu behandeln, um eigene Probleme zu bewältigen. Im Grunde genommen nimmt man Drogen, weil man sich durch sie sofort besser fühlt – was eine Folge der durch Drogen veränderten Hirnfunktion ist. Die Vorliebe für Drogen bezieht deshalb weniger auf sie selbst als auf deren Wirkung auf das Gehirn.

Alan Leshner, Ph.D.

physischen Entzugssymptome erträglich werden; dazu beitragen, den gebesserten Süchtigen vor dem Rückfall zu bewahren. Zur Zeit sind wir keinem dieser Ziele sehr nahe. Die beste Strategie, über die wir momentan verfügen, besteht darin, die Süchtigen mit einer sichereren Form der Droge selbst zu behandeln – den

Heroin-süchtigen mit Methadon, den Zigarettenraucher mit Nikotin-pflastern oder Kaugummi. Um dem Problem wirkungsvoll begegnen zu können, brauchen wir aber sowohl differenziertere als auch wirksamere Methoden.

Leslie Iversen, Pharmakologisches Institut, Universität Oxford, England

Michel Le Moal,  
Universität von Bordeaux, Frankreich

# *Individuelle Suchtanfälligkeit*

Michel Le Moal, Professor für experimentelle Psychopathologie an der Universität von Bordeaux 2 (Frankreich) ist der Ansicht, dass die in den Gemeinschaften der westlichen Welt durch Sucht entstandenen Probleme zu einseitig von einem klassischen epidemiologischen Standpunkt aus betrachtet wurden: Man versuchte, die Händler zu eliminieren. Dem „Drogen zentrierten“ Ansatz entsprechend habe sich die sogenannte „Drogenbekämpfung“ darauf konzentriert, die Verfügbarkeit illegaler Substanzen einzuschränken; man meinte, weniger Drogen bedeuteten automatisch auch weniger Süchtige. Um dieses Ziel zu erreichen, verschlangen Polizeischulungen und Erziehungskampagnen auch weiterhin enorme Summen. Dennoch hat die Drogensucht auch am Ende dieses Jahrhunderts nichts von ihrer heimtückischen Gefahr eingebüsst. Gleichzeitig sehen sich Ärzte, Psychiater und Sozialarbeiter vor eine andere Logik gestellt. Wenn man bedenkt, wie viele Leute in ihrer Freizeit oder in einem bestimmten gesellschaftlichen Umfeld Drogen konsumieren, fällt auf, dass nur sehr wenige von ihnen zu einem ernst-

haften Missbrauch schädlicher Substanzen übergehen und nur ein kleiner Prozentsatz abhängig, also süchtig wird. Weshalb einige dem Stoff verfallen und andere nicht, ist eine grundlegende biomedizinische Frage, die laut Le Moal zu einer völlig anderen, nämlich der „Menschen zentrierten“ Betrachtungsweise führt. Die Frage, weshalb manche Leute auf Drogen biologisch anfällig sind, führt immer mehr zu einem medizinischen Ansatz. „Die beiden Ansichten müssen sich ergänzen“ meint Le Moal, „aber noch immer erwägen nur wenige Institutionen die Gründe dieser individuellen Unterschiede, seien sie nun angeboren oder erworben.“

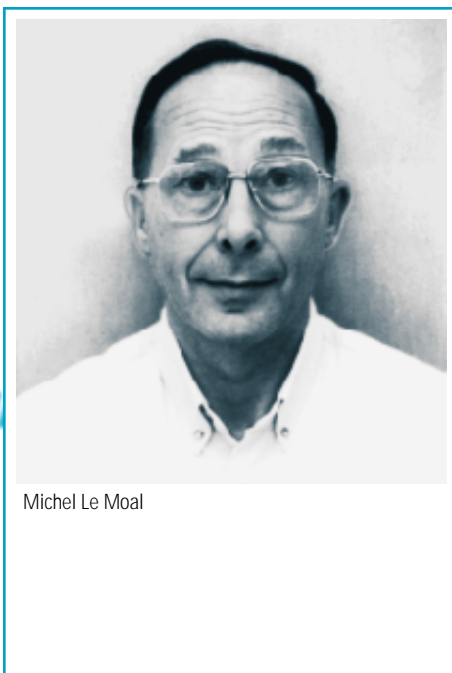
Das im letzten Jahrzehnt enorm gewachsene Verständnis, was die Einwirkung von Drogen auf bestimmte chemische Botenstoffe im Gehirn anbelangt – die Systeme der Neurotransmitter auf der Ebene der Zellen und der Moleküle und ganz besonders die langfristigen, sich anpassenden Veränderungen der Nerven – all dies muss von einer neuen Warte aus betrachtet werden. Nach Le Moal lässt sich nicht leugnen, dass gewisse Personen einen „besonderen Hirnzustand“ aufwei-

sen, und die medizinische Anfälligkeit muss mit dem Ziel weiter erforscht werden, jene verlässlichen biologischen Parameter zu entdecken, die zwingend vorherbestimmen, ob gewisse Leute abhängig werden. Ein solcher Ansatz bildet die Grundlage für eine moderne Medizin und Psychiatrie.

Während der letzten fünfzehn Jahre haben Prof. Le Moal und seine Gruppe, der auch P. V. Piazza angehört, Arbeitshypothesen und Tiermodelle entwickelt, um die pathophysiologische Kette jener Ereignisse zu erforschen, die zu dieser unterschiedlichen Anfälligkeit führen.

Sie zeigten auf, dass Stress und Stresshormone, vor allem Adrenalin, Glucocorticoide, über die Dopamin-Neuronen des Gehirns wirken, also über den selben zentralen Weg, den sämtliche Drogen nehmen, und dass sie die Ansprechbarkeit dieser Neuronen auf Drogen steigern. Das heisst: Bei diesen Personen ist die Stressregulierung in bestimmten, für die Integration von Belohnung verantwortlichen, Hirnbereichen auf der molekularen Ebene der Zelle gestört; Ursache dafür können – möglicherweise bereits vorgeburtliche – Lebenserfahrungen oder





Michel Le Moal

Erbanlagen und lang andauernde Veränderungen des Dopaminspiegels sein. Interessanterweise konnte das Team nachweisen, dass als „resistent“ eingestufte Tiere – völlig unabhängig von der Menge der zur Verfügung stehenden Drogen – weniger dazu neigten, sich die Droge zuzuführen als anfällige. Letztere unterscheiden sich auch bezüglich des Dopaminsystems und dem Funktionieren ihrer Stressregulierung.

#### ABHÄNGIGKEIT UND ANPASSUNGSMECHANISMEN

In seinen neuesten, gemeinsam mit G. F. Koob, San Diego veröffentlichten Publikationen (Koob, G. F. & Le Moal, M., *Science*, 278, S. 52-58, 1997) betont Le Moal, dass die biologischen Grundlagen der Abhängigkeit – so bedeutungsvoll sie auch sein mögen – nur einen Teil der Komplexität menschlicher Abhängigkeit ausmachen. Tiermodelle werden nicht allen Aspekten der Krankheit gerecht. Für Wissenschaftler wie Le Moal gibt die Art und Weise, wie unser Gehirn unter normalen Umständen das Streben nach Wohlbefinden und Belohnung reguliert,

Hinweise auf gestörte Mechanismen, die dann zur Drogenabhängigkeit führen. Die Nervenstrukturen, die Belohnung und Bestrafung regulieren, also das Belohnungssystem, werden, wie die übrigen Systeme, durch die Erziehung und das soziale Umfeld beeinflusst. Durch Üben lassen sich die Verknüpfungen erweitern und vermehren. Nach Ansicht von Le Moal lernen wir sehr früh in unserem Leben – zu einer Zeit, in der die Formbarkeit unseres Nervensystems optimal ist – unser Verhalten zu steuern und unser natürliches Bedürfnis nach Wohlbefinden zu hemmen. Kontrollverlust steht im Zentrum der medizinischen Definition von Sucht und Abhängigkeit. Wenn wir, zusammen mit Prof. Le Moal davon ausgehen, dass Umgebung, Übung, Erziehung, Psychologie sowie die Struktur und Funktionsweise des Gehirns miteinander in Beziehung stehen, ist es notwendig, die Forschung in all diesen Bereichen zu fördern; dann liesse sich die Bedeutung von „Hemmung“, „Selbstbeherrschung“, und „Kontrollverlust“ auf der begrifflichen Ebene der Neurobiologie klären.

#### Editorial board:

**Pierre J. Magistretti, Chairman**  
**Colin Blakemore, Leslie Iversen**  
**Wolf Singer, Piergiorgio Strata**  
**Jacques Glowinski, Norbert Herschkowitz**

Production Manager:  
**Béatrice Roth**

Contributing editor:  
**Elaine Snell**



The  
 European  
 Dana Alliance  
 for the Brain

Chairman  
**David Mahoney**

Vice Chairmen  
**Colin Blakemore,**  
*PhD, ScD, FRS*  
**W. Maxwell Cowan,**  
*BM, BCh, DPhil, FRS*

Chief Executive  
**Colin Blakemore,**  
*PhD, ScD, FRS*

Executive Committee  
**Alain Berthoz, Dr ès Sci, Dr Ing**  
**Albert Gjedde, Dr Med**  
**Malgorzata Kossut, MSc, PhD**  
**Pierre J. Magistretti, MD, PhD**  
**Richard Morris, DPhil, FRSE, FRS**  
**Wolf Singer, MD PhD**  
**Piergiorgio Strata, MD**

**Dana Alliance  
 for Brain Initiatives – US**

Executive Director  
**Barbara E. Gill**

European Dana Alliance for the Brain Limited  
 Registered Office: 165 Queen Victoria Street,  
 London EC4V 4DD  
 Registered in England: 3532108