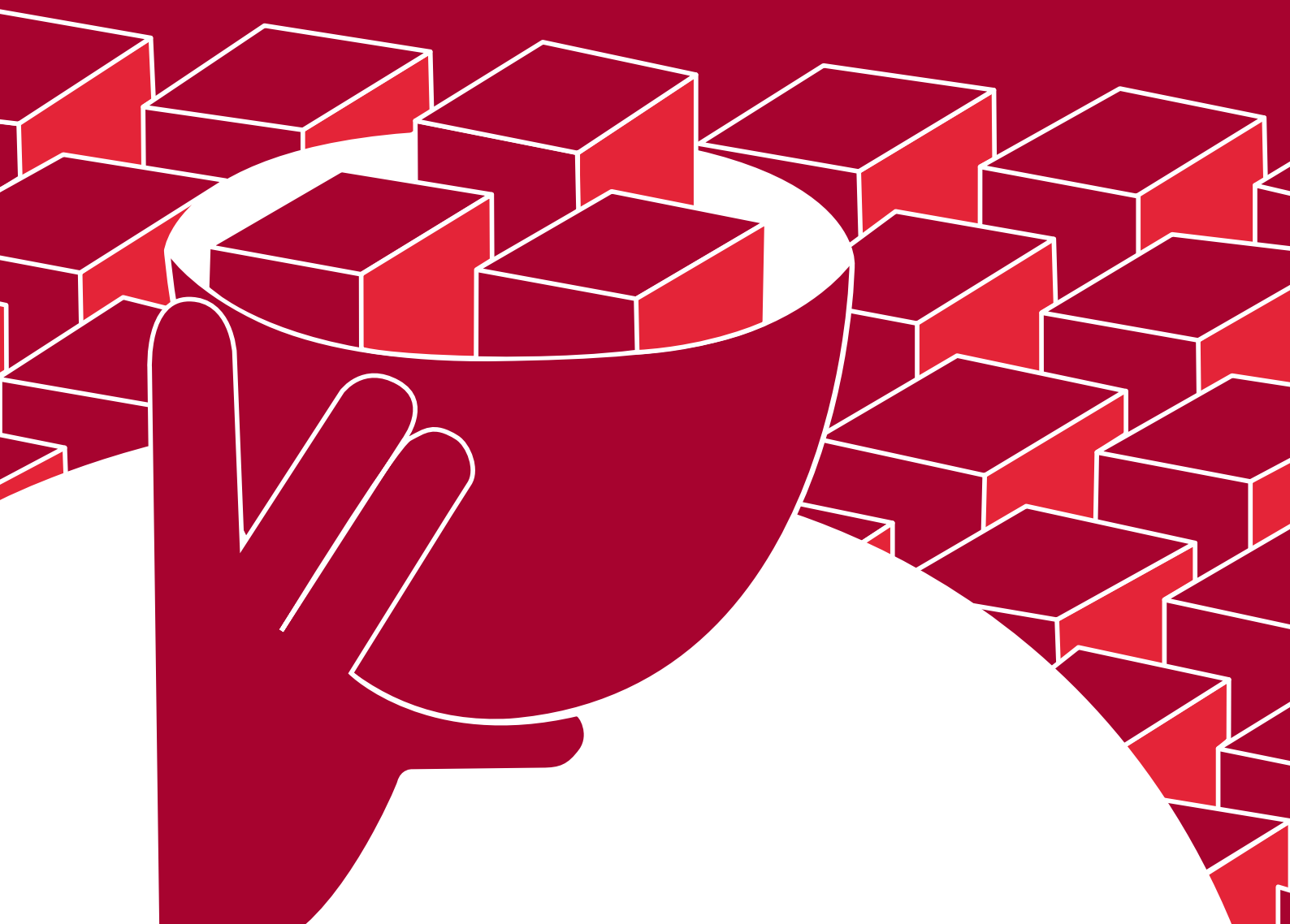


Neurowissenschaften und Sucht



Herausgeber: Collège romand de médecine de l'addiction
www.romandieaddiction.ch

© **CoRoMA**

Vervielfältigung bedarf der schriftlichen Genehmigung und Angabe der Quelle

November 2009

Information : info@romandieaddiction.ch

Autoren: Société Axess
www.axess-lab.ch

Eine Publikation im Auftrag und mit der finanziellen Unterstützung des Bundesamtes für Gesundheit

Mit der wissenschaftlichen Unterstützung der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin
www.ssam.ch

Zeichnung auf der Titelseite : Aloys Lolo
Layout : FILLION imprimerie

Neurowissenschaften und Sucht

INHALTSVERZEICHNIS

Begleitwort	p. 7
Vorwort	p. 9
1. Einleitung	p. 11
2. Das Gehirn	
2.1. Organisation	p. 11
2.2. Neuronen	p. 11
2.3. Limbisches System	p. 12
2.4. Belohnungssystem	p. 14
2.5. Dopamin	p. 15
3. Substanzkonsum	
3.1. Alkohol	p. 16
3.2. Nikotin	p. 17
3.3. Cannabis	p. 18
3.4. Kokain	p. 18
3.5. Heroin	p. 19
4. Abhängigkeit	
4.1. Anpassung des Belohnungssystems	p. 20
4.2. Molekulare Mechanismen	p. 20
4.3. Entzug	p. 21
5. Sucht	
5.1. Hinweisreize und Gedächtnis	p. 22
5.2. Substanzungebundene Süchte	p. 23
5.3. Präfrontaler Kortex	p. 23
6. Individuelle Faktoren der Suchtanfälligkeit	
6.1. Genetische Faktoren	p. 24
6.2. Stress und Sucht	p. 24
6.3. Risikofaktoren während der Adoleszenz	p. 25
6.4. Persönliche Vorgeschichte	p. 25
7. Behandlungsformen	
7.1. Psychologische Therapien	p. 26
7.2. Pharmakologische Behandlungen	p. 26
8. Fazit	p. 28
Glossar	p. 29
Referenzen	p. 30

BEGLEITWORT

Die Erkenntnisse der Neurowissenschaftler haben in der Debatte über Suchtfragen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dieser Umstand ist nicht weiter verwunderlich, denn in den vergangenen zehn Jahren haben die Neurowissenschaften auf dem Gebiet der Sucht eine bemerkenswerte Entwicklung durchgemacht.

Die Sucht- und Abhängigkeitsphänomene entfachen seit jeher leidenschaftlich geführte Diskussionen, bei denen gesichertes Wissen und vorgefasste Meinungen nicht immer leicht auseinanderzuhalten sind. So tauchten denn auch in der jüngsten Auseinandersetzung über die Revision des Betäubungsmittelgesetzes erneut Ansichten auf, die jeglicher wissenschaftlicher Grundlage entbehren und eine klare Betrachtung erschweren.

Das Bundesamt für Gesundheit hat sich schon immer darum bemüht, im öffentlichen und fachlichen Diskurs auf Fakten basierende Argumente einzubringen. Dies ist das primäre Ziel der vorliegenden Broschüre, die sich als populärwissenschaftliche Publikation versteht. Die Mechanismen des Gehirns sind äusserst komplex. Für deren Verständnis sind profunde Kenntnisse erforderlich, über welche nur die Spezialisten verfügen. Eine Standortbestimmung in einer breiten Öffentlichkeit aus Fachleuten und Entscheidungsträgern zugänglichen Sprache tat daher Not.

Angesichts des rasanten Wandels der wissenschaftlichen Disziplinen und Technologien, welche die Entwicklung der Neurobiologischen Suchtforschung vorantreiben, wird die Broschüre in elektronischer Form publiziert, damit sie mit den Forschungsergebnissen Schritt halten kann. Sie richtet sich in erster Linie an Fachkräfte, die ihr Wissen auf den neusten Stand bringen möchten, und lässt sich auch als didaktisches Instrument einsetzen. Ein umfangreiches Literaturverzeichnis soll Studierenden bei der Vertiefung der Thematik behilflich sein. Für die politischen Entscheidungsträger und die breite Öffentlichkeit wurde eine Kurzfassung erstellt.

Ich danke den Mitarbeitenden von aXess für die Erarbeitung der vorliegenden Broschüre, dem Collège romand de médecine de l'addiction für die Projektleitung und den Mitgliedern des entsprechenden Netzwerkes für deren wertvollen Anregungen sowie dem wissenschaftlichen Beirat der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin für die Sicherstellung der wissenschaftlichen Qualität-der vorliegenden Publikation.

Bern, September 2009,

René Stamm, Projektleiter im BAG

R. Stamm

VORWORT

Das Collège romand de médecine de l'addiction (COROMA), die vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) unterstützte Expertengruppe Weiterbildung Sucht (EWS) sowie die Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM) freuen sich, der interessierten Öffentlichkeit eine Informationsschrift zur Thematik „Neurowissenschaften und Sucht“ zu präsentieren. Diese populärwissenschaftliche Arbeit in einem aktuellen und aufstrebenden Gebiet deckt ein echtes Bedürfnis nicht nur aller betreffenden Fachleute, sondern auch der breiten Öffentlichkeit ab.

Um das Thema Sucht ranken sich nämlich Vorurteile und Meinungsverschiedenheiten, denen mit einem wissenschaftlichen Austausch auf dem aktuellen Stand der Erkenntnis zu begegnen ist. Das Konzept der Suchtwissenschaften begründet eine neue fachübergreifende Disziplin, die auf einem ganzheitlichen Wissensideal (logos) aufbaut. In dieser Interdisziplinarität spielen viele Berufsfelder und Fachgebiete eine wichtige Rolle. Die Suchtmedizin setzt ihrerseits grosse Hoffnungen in die Neurobiologie, damit sich Fortschritte im Bereich der Diagnose und Behandlung erzielen lassen. Sie ist sich indessen bewusst, dass bei Personen mit komplexen Krankheitsbildern stets ein holistischer und mehrdimensionaler Ansatz angezeigt ist. Im Falle von psychischen Erkrankungen beispielsweise prägen sich die biologische, psychologische und soziale Vulnerabilität in Abhängigkeit vom Kontext und von der Umwelt aus.

Neurowissenschaften sind facettenreich und bedienen sich zahlreicher Subdisziplinen, von der Molekularbiologie (Genetik) über die Psychopharmakologie und Neuropsychologie bis hin zu den Humanwissenschaften (soziale Neurowissenschaften). Die Neurowissenschaften machen derzeit eine beeindruckende Entwicklung durch, die vor allem durch die neuen bildgebenden Techniken des Gehirns beflügelt wird. Tausende von Forschern begeben sich mit der Ergründung des Bewusstseins auf die Reise zum letzten Abenteuer der Menschheit. Wie alle jungen Wissenschaftszweige lassen sich Vertreter der Neurowissenschaften bisweilen von ihrer Begeisterung hinreissen und laufen Gefahr, einem potenziell reduktionistischen Erfolgsoptimismus zu verfallen. Den erfahrenen Neurowissenschaftlern ist indessen bewusst, dass sie der Forschungsgegenstand zur grössten Bescheidenheit mahnt.

Die neurowissenschaftliche Herangehensweise eignet sich ausgesprochen gut für die Suchtproblematik, denn die psychoaktiven Substanzen üben einen beobachtbaren und nachweisbaren Einfluss auf das Gehirn aus. Dies trifft auf Tiermodelle zu, die dem Verständnis menschlichen Verhaltens vor allem im Bereich des Paradigmas der Selbstverabreichung psychoaktiver Substanzen dienen.

Vor diesem Hintergrund können die Leserinnen und Leser erkennen, dass die vorliegende Broschüre in das Zusammenspiel der bereits bestehenden interdisziplinären Ansätze einen interessanten und wichtigen Standpunkt einbringt. Die Neurobiologie der Sucht fügt der Suchtwissenschaft (Addictologie) einen weiteren Baustein hinzu und trägt dazu bei, dass in der Öffentlichkeit moralische Werturteile klinischen und wissenschaftlichen Aussagen weichen und an Suchtkrankheiten leidende Menschen von ihrem Stigma befreit werden.

Lausanne, September 2009

Robert Hämmig,
Präsident der SSAM



Jacques Besson,
Präsident des wissenschaftlichen Beirates der SSAM



1. Einleitung

Auf der Suche nach dem Schlüssel für das Verständnis der Mechanismen, die der Sucht* zugrunde liegen, setzen die Neurowissenschaftler ihre Forschungsarbeiten nicht nur auf der molekularen und zellulären, sondern auch auf der kognitiven und verhaltensbezogenen Ebene fort. Dank der Fortschritte der Forschungsmethoden liessen sich die Veränderungen der Hirnfunktionen bei gelegentlichem oder chronischem Konsum psychotroper Substanzen* visuell darstellen und die Mechanismen der Abhängigkeit* und der Sucht differenzieren. Die Daten der Neuropsychologie, der Neurobiologie und der zerebralen Bildgebung konnten folglich nachweisen, dass die Abhängigkeit von psychoaktiven Substanzen das Ergebnis der durch die psychotrope Wirkung ausgelösten Adaptionsprozesse des Gehirns ist und Sucht nichts mit Willensschwäche zu tun hat, sondern mit einer Veränderung der Lernmechanismen im Gehirn, welche die Motivations- und Entscheidungsprozesse beeinflussen. Dies erklärt denn auch die Schwierigkeiten der betroffenen Personen, ihr Konsumverhalten zu kontrollieren oder zu stoppen.

Indem neurowissenschaftliche Erkenntnisse über die Sucht in der Gesellschaft verbreitet werden, bietet sich die Möglichkeit, mit gewissen hartnäckigen Vorurteilen aufzuräumen, die zur Stigmatisierung der Drogenabhängigkeit sowie zu falschen therapeutischen und administrativen Massnahmen führen.

Die vorliegende Broschüre widmet sich zwar dem Zusammenhang zwischen psychotropen Substanzen und Gehirn, es gilt aber zu bedenken, dass weitere wichtige Faktoren beim Gebrauch psychoaktiver Substanzen* und beim Ausstieg aus deren Konsum mit im Spiel sind: Dazu gehören unter anderem das familiäre, soziale, kulturelle und wirtschaftliche Umfeld.

2. Das Gehirn

2.1. Organisation

Das Gehirn verfügt über eine strukturelle und funktionelle Organisation. Bestimmte

Hirnregionen sind insbesondere für die Steuerung gewisser Aspekte des Verhaltens oder des Denkens verantwortlich. Diese Unterteilung ist allerdings nicht strikt, denn die Informationen werden in der Regel durch ein Netzwerk von Strukturen verarbeitet.

Dennoch lässt sich grob eine schematische Karte der einzelnen Hirnareale aufgrund ihrer Beteiligung an verschiedenen physiologischen und psychologischen Funktionen erstellen.

2.2. Neuronen

Das Gehirn besteht aus erregbaren Zellen, den Neuronen. Wird eine solche Nervenzelle erregt, sendet sie elektrische Signale (Aktionspotenziale) in ihren als Axon bezeichneten Fortsatz. Nach den aktuellen neurowissenschaftlichen Erkenntnissen stellt die Frequenz dieser Aktionspotenziale den Hauptweg der Informationsübertragung dar. Die Zellfortsätze berühren einander nicht, sondern sind über hoch spezialisierte Strukturen, die so genannten Synapsen, verbunden. Damit der elektrische Impuls vom Ende des Axons an die nachgeschaltete Nervenzelle weitergeleitet wird, muss er einen rund 10 bis 40 Nanometer messenden Zwischenraum überwinden: den synaptischen Spalt. Schätzungen zufolge können die Synapsen bis zu 40 % der Oberfläche eines Neurons einnehmen.

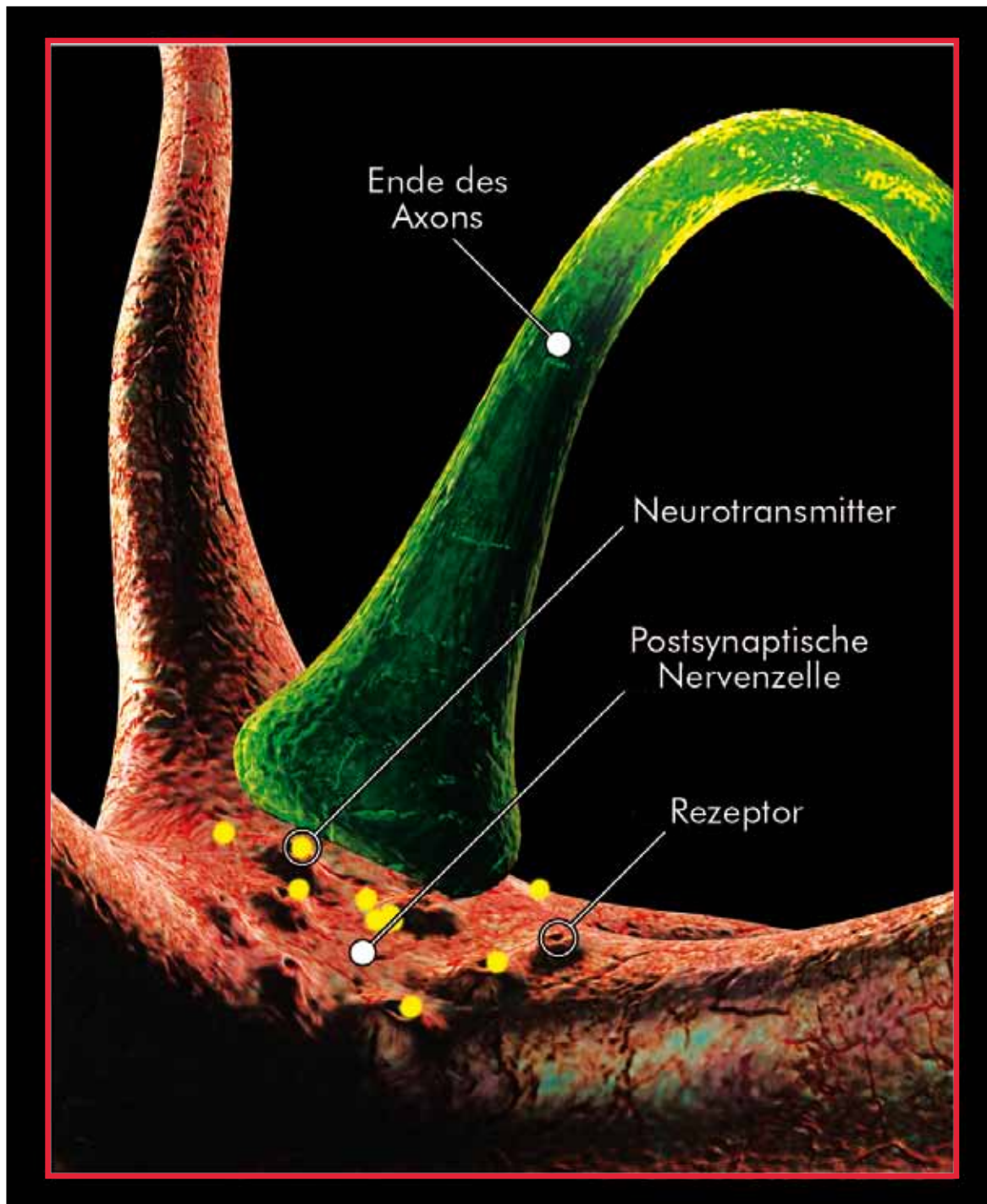
Auf dieser Ebene ändert sich die Art der Informationsübertragung, indem das elektrische Signal die Ausschüttung eines chemischen Botenstoffs (Neurotransmitter*) auslöst. Die Frequenz der Aktionspotenziale moduliert in der Synapse die Konzentration an Neurotransmittern, welche zur Membran der Empfängerzelle gelangen. Die Bindung des Neurotransmitters an seinen spezifischen Rezeptor, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip funktioniert, ruft eine physiologische Antwort hervor, die als postsynaptisches Potenzial bezeichnet wird. Die sowohl zeitliche als auch räumliche Summation dieser postsynaptischen Potenziale „entscheidet“ aufgrund eines Schwellenwertes, ob ein Aktionspotenzial in der postsynaptischen Nervenzelle aufgebaut wird oder nicht.

Das Gehirn produziert Dutzende verschiedener Typen von Neurotransmittern: Einige davon sind an den Mechanismen des Konsums psychoaktiver Substanzen beteiligt, so die Botenstoffe Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, endogene Opiate, Cannabinoide,

GABA (Gamma Amino Butyric Acid) oder Glutamat.

Die Veränderung des neuronalen Signals findet vorwiegend in den Synapsen statt: Hier kann es entweder zu einer Verstärkung des Signals kommen, wenn die Synapse potenziert wird (über einen Anstieg der Neurotransmitterkonzentration oder eine Erhöhung der Rezeptorenzahl) oder auch zu einer Abschwächung, wenn eine

Depression der Synapse erfolgt. Diese Mechanismen werden unter dem Begriff der synaptischen Plastizität subsumiert. Es wird angenommen, dass die Mechanismen der synaptischen Plastizität, durch welche sich die Effizienz der Informationsübertragung zwischen den Neuronen zeitlich modifizieren lässt, den Lern- und Gedächtnisprozessen zugrunde liegen.

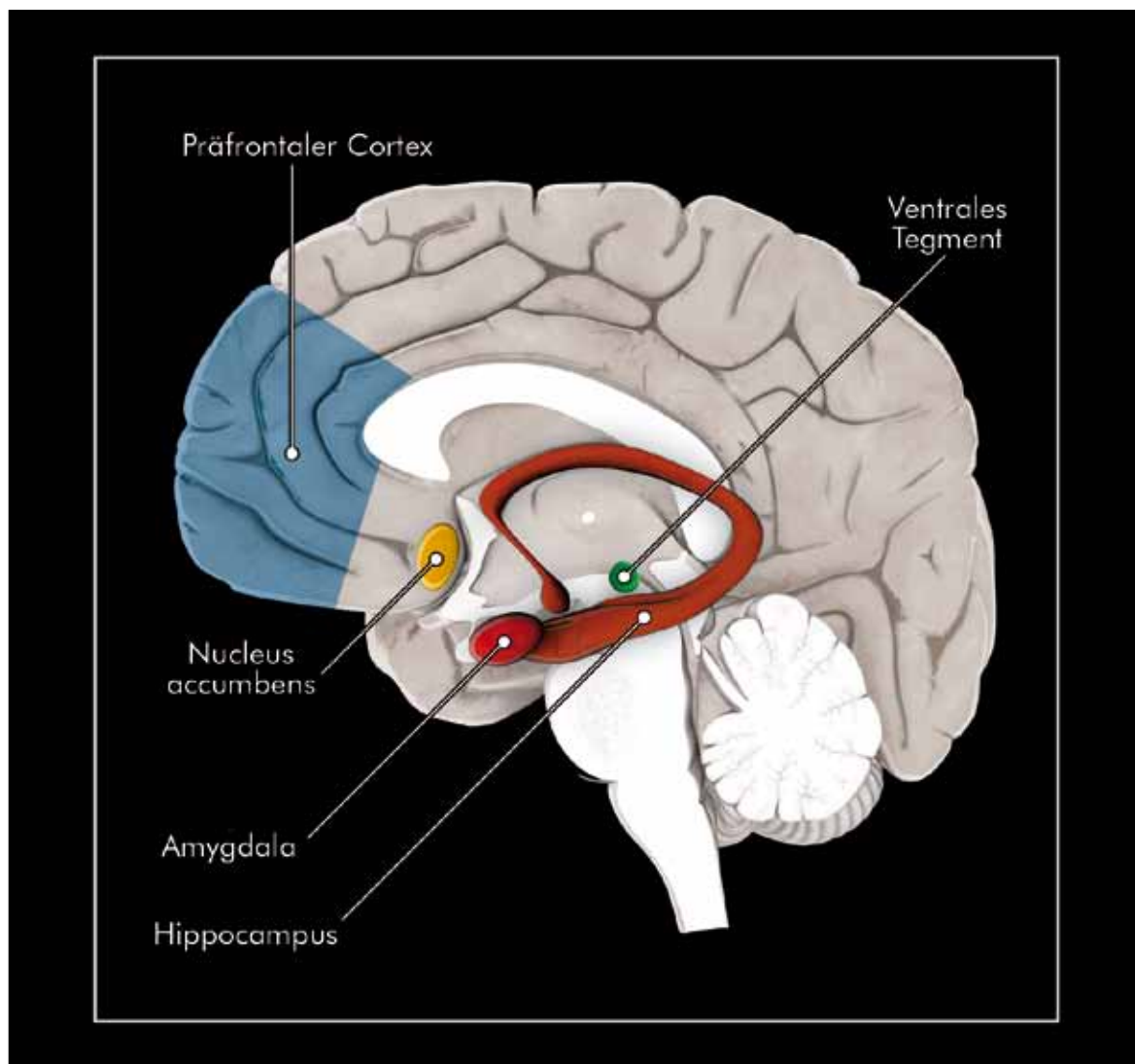


Die synapse

2.3. Limbisches System

Das limbische System stellt keine eigentliche Gehirnstruktur dar, sondern bildet ein Netzwerk aus Nervenbahnen: Dazu gehören bestimmte Strukturen in der Tiefe der Temporallappen wie der Hippocampus, der für die Speicherung von erfahrungsbasierten Gedächtnisinhalten verantwortlich ist, oder die Amygdala (Mandelkern), die bei der emotionalen Bewertung eines Ereignisses mithilft. Das limbische System hängt sehr eng mit dem Hypothalamus zusammen, der eine zentrale Rolle bei der Steuerung der Körperfunktionen spielt (Regulation der Körpertemperatur, circadianer Rhythmus, Nahrungsaufnahme usw.), sowie mit dem Präfrontales Kortex, der für die kognitiven Funktionen, die Planung, die Motivation und die Entscheidungsfindung zuständig ist. Es beeinflusst sowohl das

endokrine System (Hormonsekretion) als auch das autonome Nervensystem, das für die unwillkürlichen Funktionen (Atmung, Verdauung, Herzrhythmus usw.) und die Aufrechterhaltung des inneren Gleichgewichts (Homöostase) verantwortlich ist. Es handelt sich entwicklungs geschichtlich um eine der ältesten Hirnstrukturen, die auch bei Fischen und Reptilien vorkommt. Eine der Hauptfunktionen des limbischen Systems besteht darin, die zentralen arterhaltenden Verhaltensweisen wie Fortpflanzung, Nahrungsaufnahme oder Verteidigung gegenüber Angreifern zu verstärken. In gewissem Sinne stellt es eine Art Kreuzung dar, an welcher die Informationen aus mehreren verschiedenen Hirnstrukturen verarbeitet werden mit dem Ziel, zur Ausübung eines der jeweiligen Situation angemessenen Verhaltens zu führen.

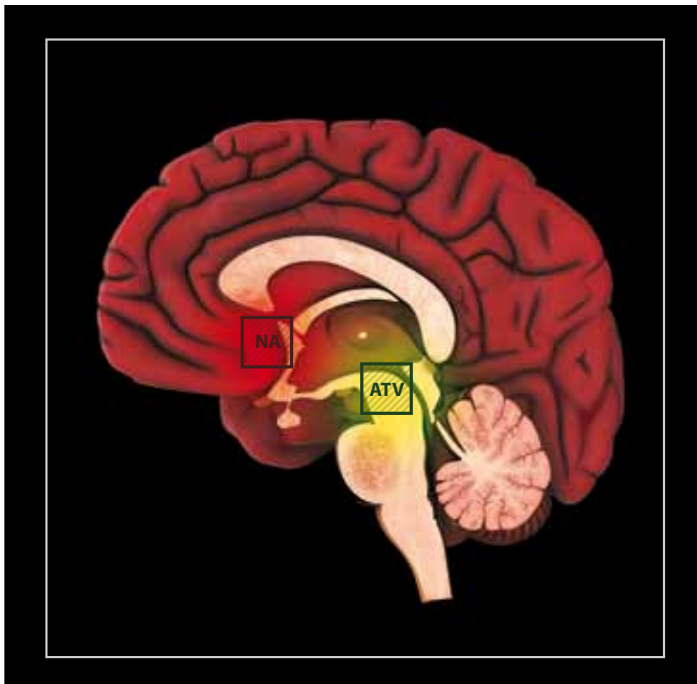


Das limbische System

2.4. Belohnungssystem

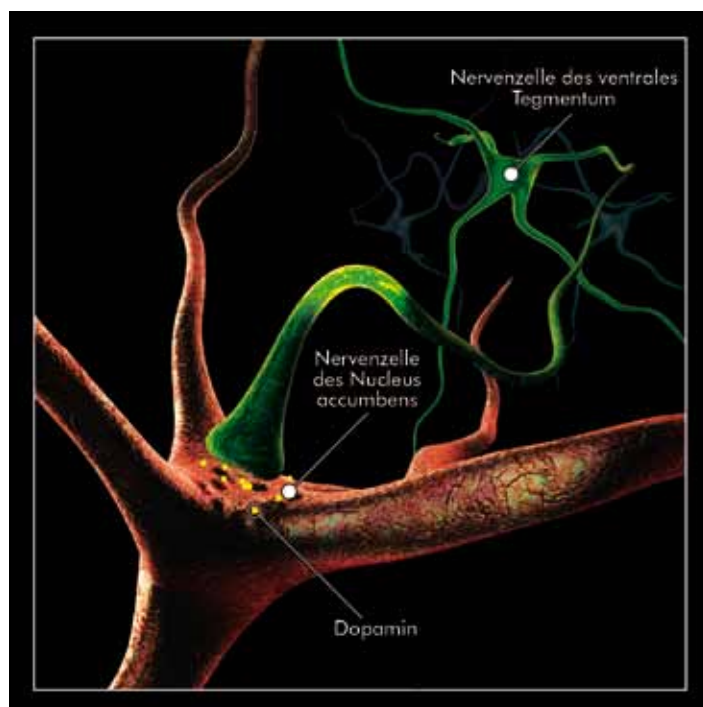
Allen Suchtmitteln ist gemeinsam, dass sie auf einen bestimmten Teil des limbischen Systems einwirken, und zwar auf das Belohnungssystem: Sie aktivieren insbesondere ein als „ventrales Tegmentum“ bezeichnetes Areal, das sich im Zentrum des Gehirns befindet. In dieser Struktur laufen aus mehreren Gebieten des limbischen Systems Informationen über den Befriedigungsgrad der Grundbedürfnisse zusammen (Atmung, Nahrungsaufnahme,

Ausscheidung, Temperaturregulation, Ruhe und Schlaf, Muskel- und Nervenaktivität, körperliche Unversehrtheit, soziale Kontakte, Sexualität) und werden anschliessend an eine andere Hirnstruktur, den weiter vorne im Gehirn gelegenen Nucleus accumbens weitergeleitet. Dank dieses Schaltkreises werden die für den Menschen interessanten Handlungen ermittelt und verstärkt, damit sie künftig in derselben Situation erneut ausgeführt werden. Der von diesen Neuronen verwendete Neurotransmitter ist Dopamin.



Der Belohnungsschaltkreis setzt sich aus dem ventralen Tegmentum (ATV) und dem Nucleus accumbens (NA) zusammen.

Das Belohnungssystem ermittelt die unerwarteten und positiven Folgen eines Verhaltens in einer gegebenen Situation und generiert ein Lernsignal, damit dieses Verhaltensmuster in Zukunft wiederholt wird. Beispiel: Ein Mann geht in ein neues Restaurant, um zu essen. Die Speisen, die Atmosphäre und die zuvorkommende Bedienung sagen ihm so sehr zu, dass sein Belohnungssystem stimuliert wird und ein Lernsignal aussendet. Dank dieses Signals prägt er sich ein, dass die Konsequenz seiner Handlung äusserst positiv ist, was ihn nächstens zu einem erneuten Restaurantbesuch bewegen könnte.



2.5. Dopamin

Dopamin ist der zentrale Botenstoff des Belohnungssystems. Die bahnbrechenden Affenexperimente von Schultz (1998, 2000a,b) an der Universität Cambridge haben gezeigt, dass die Aktivität der Dopamin produzierenden Nervenzellen des Belohnungssystems stark erhöht ist, wenn ein Affe eine Belohnung erhält, die er nicht vorausgesehen hat. Wird das Tier hingegen in der erwarteten Weise belohnt, aktivieren sich die dopaminergen Neuronen in normalem Mass. Wenn der Affe vergeblich auf eine Belohnung wartet, verringert sich die Aktivität der dopaminergen Neuronen deutlich, und die Dopaminkonzentration fällt unter den normalen Wert. Dopamin informiert auf diese Weise das Nervensystem über eine Abweichung zwischen der erwarteten und der tatsächlich erhaltenen Belohnung. Der Umstand, dass eine vorhergesehene Belohnung keine maximale Dopaminfreisetzung hervorruft,

soll wahrscheinlich ein zu gutes Erlernen von Verhaltensmustern verhindern, damit diese wieder gelöscht oder modifiziert werden können, wenn sich ihre Konsequenzen ändern sollten.

Anders, als man lange Zeit angenommen hat, ist Dopamin demzufolge nicht für die hedonistischen Zustände verantwortlich, sondern kommt vielmehr einem Lernsignal gleich, das mit einer Belohnung in einer bestimmten Situation verbunden ist. Dies würde bedeuten, dass das Dopamin das Herausragende (Saliency) oder die Bedeutung eines Ereignisses oder eines Verhaltens signalisiert.

Studien im Bereich der neuronalen bildgebenden Verfahren haben nachgewiesen, dass sich dieselben Verstärkungsprinzipien auch auf den Menschen übertragen lassen, obwohl andere kognitive Systeme dieses evolutionär primitive System noch ergänzen, verändern oder beeinträchtigen (McClure et al., 2003, 2003b, 2004).

Suchtmittel Dopamin, das vom Gehirn bei einer positiven und unvorhergesehenen Konsequenz eines Verhaltens in einer bestimmten Situation ausgeschüttet wird, entspricht einem regelrechten Lernsignal. Auf diese Weise erhöht das Gehirn die Auftretenswahrscheinlichkeit dieses Verhaltensmusters.

3. Substanzkonsum

Jede Substanz entfaltet eine ihr eigene Wirkung, die je nach Zugehörigkeit zu einer der drei grossen Gruppen psychoaktiver Substanzen anregend, dämpfend oder halluzinogen sein kann.

Entsprechend unterschiedlich fallen auch das Verhalten, die Schnelligkeit der Ausbildung einer Toleranz*, die Symptome des Entzugs* sowie die kurz- und langfristigen Folgen der

greifen in dieses System ein, indem sie die Serotoninkonzentration in verschiedenen Bereichen des Nervensystems verändern.

Nachfolgend sind die wichtigsten physiologischen und verhaltensbezogenen Wirkungen der fünf meist erforschten psychoaktiven Substanzen beschrieben: Alkohol, Nikotin, Cannabis, Kokain und Heroin. Die genannten Substanzen ahmen die Aktivität endogener Moleküle nach. Indem sie an bestimmte Rezeptoren auf

Substanz	Anregung	Dämpfung	Halluzination
Alkohol		X	
Nikotin	X		
Cannabis		X	X
Kokain	X		
Heroin		X	

jeweils konsumierten Substanz aus.

Neben ihrer spezifischen Einwirkung auf das Gehirn ist sämtlichen Suchtmitteln ein Merkmal gemeinsam: Sie haben alle eine erhöhte Dopaminausschüttung im Belohnungssystem zur Folge. Dies bedeutet, dass bei ihrer Einnahme ein starkes Lernsignal entsteht, das einen erneuten Konsum fördert. Während die Dopaminkonzentration in der Regel nur dann ansteigt, wenn das Verhalten eine positive und vor allem überraschende Konsequenz hat, führt jede Substanzzufuhr unweigerlich zu einer Steigerung der Dopaminfreisetzung. Das Gehirn strebt in der Folge nach einem neuen Gleichgewicht, damit es trotz der psychoaktiven Substanzen wieder normal funktionieren kann. Diese Regulierungsvorgänge werden in Kapitel 4.1 näher beschrieben. Zusätzlich zu den dopaminergen Neuronen werden zahlreiche weitere Nervenzellen durch die psychotropen Substanzen beeinflusst: Dazu gehört beispielsweise das serotonerge System, dessen Verzweigungen von den Raphekernen ausgehen und sich nahezu im gesamten Gehirn sowie im Rückenmark ausdehnen. Dieses System ist an den Prozessen zur Regulierung der Körpertemperatur, des Schlafes, des Gemütszustandes, des Appetits und der Schmerzempfindung beteiligt.

Kokain, Amphetamine, LSD und Alkohol

den Neuronen ankoppeln, können sie diese aktivieren oder inaktivieren und dadurch biochemische Reaktionen in den Synapsen auslösen.

3.1. Alkohol

Ethanol, die im Alkohol enthaltene psychoaktive Substanz, wird direkt vom Verdauungstrakt über das Blut in das Gehirn transportiert, wo es mit dem dopaminergen, serotoninergen und endorphinergen (schmerzhemmenden) System interagiert.

Bis jetzt konnte der Rezeptor, an welchen sich Ethanol anlagert, noch nicht entdeckt werden. Man weiss aber, dass diese Substanz praktisch überall im Gehirn die inhibitorischen Neuronen aktiviert und die exzitatorischen Neuronen hemmt! Inhibitorische Nervenzellen haben die Funktion von Bremsen, während exzitatorische Nervenzellen den Vorgang der neuronalen Signalübertragung stimulieren.

Diese beiden gleichzeitig ausgeübten Wirkungen von Ethanol haben eine allgemeine Verlangsamung der Funktionsweise des zentralen Nervensystems zur Folge und rufen ein beruhigendes und entspanntes Gefühl hervor, machen schläfrig, beeinträchtigen die motorischen Fähigkeiten, verlangsamen die Atemfrequenz, verursachen Übelkeit

und können je nach Dosis bis zum Koma führen. Die Aktivität des Hippocampus wird gestört, was die bei Missbrauch* von Alkohol allgemein bekannten Gedächtnisausfälle erklärt. Die Urteilsfähigkeit wird durch diese Verlangsamung ebenfalls beeinträchtigt.

Im Belohnungssystem entfaltet Ethanol eine andere Wirkung als im restlichen Gehirn und inaktiviert die inhibitorischen Neuronen, welche die dopaminergen Nervenzellen hemmen. Auf die Alkoholzufuhr folgt daher eine Zunahme der Dopaminfreisetzung im Belohnungssystem. Dieses Lernsignal verstärkt das Verhaltensmuster und erhöht die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Alkoholkonsums.

Eine längerfristige Alkoholeinnahme zwingt die Leber zu einem schnelleren Ethanolabbau, wodurch die Rauschempfindung abnimmt. Das Gehirn passt sich seinerseits an, damit es weniger empfindlich wird und trotz des Alkoholkonsums wieder zu einer „normalen“ Funktionsweise findet. Aufgrund dieser adaptiven Vorgänge werden grössere Mengen benötigt, um weiterhin die Wirkung des Alkohols zu spüren. Beim Absetzen des Alkoholkonsums kommt es aufgrund der beschriebenen Anpassungsvorgänge, welche die Alkoholwirkung durch die Hemmung der inhibitorischen Nervenzellen und durch die Steigerung der Aktivität der exzitatorischen Nervenzellen abgeschwächt haben, zu einer Überstimulation des Gehirns. Die Folge davon sind Rastlosigkeit, Schlaflosigkeit oder sogar epileptische Anfälle. Die Zelltodrate steigt mit regelmässigem Alkoholkonsum an und das Volumen des Gehirns, insbesondere des präfrontalen Kortex schwindet. Dadurch werden kognitive Defizite bis hin zum Korsakow-Syndrom mit Gedächtnis-, Denk-, Verhaltens- und Affektstörungen verursacht. (Für Literaturübersichten vgl. Nevo et Hamon, 1995; Fadda et Rossetti, 1998; Oscar-Berman und Marinkovic, 2007).

3.2. Nikotin

In der Zusammensetzung von Zigaretten wurden Tausende chemischer Substanzen nachgewiesen. Der Fokus der wissenschaftlichen Untersuchungen richtete sich schnell auf das Nikotin, es scheint aber, dass weitere Alkaloide ebenfalls bei der Tabaksucht mitspielen.

Als isolierte Substanz war Nikotin übrigens wegen seiner neuroprotektiven Wirkung bei neurodegenerativen Krankheiten, wie

Alzheimer und Parkinson, auf molekularer Ebene, sondern auch wegen seiner stimulierenden Eigenschaften auf die kognitiven Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Gedächtnisfunktionen (Picciotto et Zoli, 2008). Beim Tabakkonsum wird Nikotin über die Mund-, Nasen- und Lungenschleimhäute aufgenommen und im gesamten Körper verteilt. Im Gehirn ahmt es die Aktivität von Azetylcholin nach und bindet sich an einen seiner beiden Rezeptoren. Azetylcholin ist ein Neurotransmitter, der hauptsächlich dafür bekannt ist, die Übertragung zwischen Neuronen und Muskeln der Motorik, der Herzrhythmickeit, der Atmung oder auch der Verdauung sicherzustellen. Ihm kommt aber auch beim Schlaf-Wach-Rhythmus eine tragende Rolle zu. Nach der Freisetzung in die Synapse wird das an den Rezeptoren andockende Azetylcholin rasch von Enzymen abgebaut. Nikotin übt zwar dieselben Funktionen aus, kann aber durch die Enzyme nicht abgebaut werden. Es hält sich daher länger im synaptischen Spalt auf als Azetylcholin. Indem es an den Rezeptoren haften bleibt, wirkt es entsprechend stärker. Die grössere Wirkung von Nikotin fördert die Konzentrationsfähigkeit, vermittelt ein Gefühl der Entspannung, verbessert die Stimmungslage und die Wachheit und steigert das Genusemfinden. Reaktionsfähigkeit, Ängstlichkeit und Appetit nehmen ab (vgl. Rose, 2007; Benowitz, 2008, für Literatur-Reviews zur Nikotintoleranz).

Azetylcholin ist auch für seine stimulierende Wirkung auf dopaminerge Neuronen des Belohnungssystems bekannt. Durch eine massive Nikotinzufuhr werden die exzitatorischen Neuronen, welche die Dopamin produzierenden Nervenzellen stimulieren, aktiviert und die inhibitorischen Neuronen, welche die Dopamin produzierenden Nervenzellen hemmen, inaktiviert. Da die Enzyme, die normalerweise für den Abbau von Azetylcholin zuständig sind, Nikotin nicht abbauen können, verbleibt eine erhöhte Dopaminkonzentration im Belohnungssystem und generiert ein starkes Lernsignal, welches die Wiederholung des Nikotinkonsums begünstigt.

Bei einem Tabakkonsum über eine längere Zeit erhöhen die Neuronen die Anzahl der nikotinergen Rezeptoren, um den unregelmässigen Nikotinzufuss besser regulieren zu können. Diese Modifizierung erfolgt über eine neue genetische Aktivität.

Es treten folglich Entzugserscheinungen auf, wenn das Rauchen eingestellt wird.

3.3. Cannabis

Die Forschung über die Cannabiswirkung hat zur Entdeckung von natürlichen (endogenen) Cannabinoiden im Gehirn geführt. Eine Studie weist ihnen eine Funktion bei den nach grösserer Anstrengung entstehenden Empfindungen zu. Lange Zeit ging man davon aus, dass die Schmerzunterdrückung und das Rauschgefühl, welche sich bei körperlicher Anstrengung einstellen, auf die Endorphine (endogene Opiate) zurückzuführen sind. Nun scheinen vielmehr die Cannabinoide dafür zuständig zu sein. Sie haben zweifelsohne weitere physiologische und psychologische Effekte (Sparling et al., 2003), deren Mechanismen indessen noch zu erforschen sind.

Cannabinoid-Rezeptoren sind an der Modulation der Ausschüttung verschiedener Neurotransmitter beteiligt. Sie beeinflussen die Lern- und Gedächtnisprozesse, spielen eine Rolle bei der motorischen Kontrolle, der Schmerzempfindung sowie bei der Sinneswahrnehmung und wirken auch auf das Immunsystem ein.

Von THC (psychoaktives Molekül von Cannabis) wird angenommen, dass es sich an dieselben Rezeptoren andockt wie endogene Cannabinoide- allerdings dort eine grössere Wirkung entfaltet.

Auf der Ebene des Belohnungssystems blockiert THC durch die Rezeptorenanbindung die Neuronen, welche die dopaminergen Nervenzellen hemmen. Die Wirkung auf die Dopaminausschüttung ist demzufolge im Falle von Alkohol und THC vergleichbar, obwohl es sich um verschiedene Rezeptoren handeln dürfte. Infolge dieser Blockade steigt der Dopaminspiegel an, was Verhaltensmuster in Zusammenhang mit dem Cannabiskonsum verstärkt.

Mit anhaltender Aktivität von THC kommt es zu einer Anpassung der Cannabinoid-Rezeptoren: Sowohl ihre Anzahl als auch ihre Empfindlichkeit verringern sich. Es müssen daher immer grössere Mengen konsumiert werden, bis der erwünschte Effekt eintritt.

Diese Rezeptorenveränderungen setzen auch die Empfindlichkeit gegenüber den körpereigenen Endocannabinoiden herab.

Epidemiologische Studien beziffern den Anteil an „süchtigen“ Personen unter den regelmässigen Cannabiskonsumern auf 10 %. Das amotivationale Syndrom wurde häufig als Merkmal für einen exzessiven Cannabiskonsum beschrieben. Heute werden allerdings eine direkte Beziehung zum Cannabiskonsum wie auch die Gefahr der

Entwicklung psychotischer Störungen und paranoiden Verhaltens kontrovers beurteilt (Laqueille, 2005; Ben Amar et Potvin, 2007; DeLisi, 2008; Cooper et Haney, 2008; Fattore et al., 2008).

3.4. Kokain

Kokain hat eine aufputschende, euphorisierende und erregende Wirkung, belebt das Denken und führt zu Allmachtsphantasien sowie Bewegungsunruhe. Aggressivität kann manchmal ebenfalls auftreten. Kokain wirkt schnell und kurzfristig: Gerauchtes Kokain ruft innerhalb weniger Sekunden euphorische Gefühle hervor, die lediglich während fünf bis zehn Minuten andauern. Injiziert stellt sich in wenigen Minuten ein Hochgefühl ein, das 20 bis 60 Minuten anhalten kann. Geschnupft tritt die Wirkung innerhalb von wenigen Minuten ein und kann 60 bis 90 Minuten dauern. Diesen kurzfristigen Effekten folgt eine durch Depression, Ängstlichkeit und durch sehr unangenehme Muskelverspannungen gekennzeichnete Phase, die gemeinhin als „Crash“ bezeichnet wird. Als Folge davon entsteht ein Drang zu einer raschen erneuten Kokainzufuhr oder zu einem Umstieg auf eine andere Substanz wie Cannabis oder Heroin, um die Auswirkungen des Crashes zu mildern. In physiologischer Hinsicht verhindert Kokain die Wiederaufnahme* von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin. Diese Neurotransmitter verbleiben daher länger im synaptischen Spalt, wodurch sich ihre Wirkung beträchtlich steigert. Wenn Kokain in Wechselwirkung mit Nervenzellen tritt, die für die Bewegungskontrolle verantwortlich sind, führt dies zu einer Erhöhung der motorischen Aktivität. Bei einer Interaktion von Kokain mit serotoninerger Neuronen werden Schlafstörungen und Appetitverlust verursacht. Da das Dopamin nach seiner Freisetzung in den synaptischen Spalt nicht wieder aufgenommen werden kann, erfolgt eine unnatürliche Verlängerung seiner Wirkung auf der Ebene des Belohnungssystems. Die Verhaltensmuster in Zusammenhang mit dem Kokainkonsum werden dadurch verstärkt. Bei fortgesetztem Kokaingebrauch erhöht sich die Zahl der Rezeptoren auf den inhibitorischen Neuronen um rund 20 % (Unterwald et al., 1994; Chevalley, 2002). Das Gehirn passt sich also an und greift auf präsynaptischer Ebene ein, indem es Möglichkeiten entwickelt, die Dopamin produzierenden Neuronen zu hemmen (für eine Literaturübersichten vgl. Nestler, 2005; Thomas et al., 2008).

3.5. Heroin

Heroin bindet sich an die Opioidrezeptoren der Nervenzellen, die normalerweise von Endorphinen (vom Gehirn selbst produzierte Substanzen) besetzt werden. Entsprechend den zugehörigen neuronalen Systemen sind diese Rezeptoren an der Schmerzlinderung, der Atemkontrolle, der Darmpassage, der Pupillenkontraktion, der Hormonmodulation, am Schlafanstoss, an der Empfindung von Lust und Euphorie und an der Stressreduktion beteiligt.

Nach der Freisetzung von Endorphinen in die Synapse hemmen diese in der Regel die Neuronen und rufen dadurch einen analgetischen Zustand hervor. Endorphine können in geringerer Masse bestimmte Nervenzellen auch erregen. Bei körperlicher Betätigung, anstrengender Arbeit oder Stress werden Endorphine ausgeschüttet. In

der Folge entspannt sich der Organismus, manchmal bis hin zur Euphorie, und dämpft die Schmerzen. Heroin ist potenter als natürliche Endorphine und entfaltet eine entsprechend grössere Wirkung.

Heroin setzt die Aktivität der inhibitorischen Neuronen (welche Dopamin produzierende Neuronen hemmen) im Belohnungssystem herab. Das Wegfallen dieser Hemmung, die normalerweise eine Überaktivierung der dopaminergen Neuronen verhindert, führt zu einem Anstieg der Dopaminkonzentration, was ein starkes Lernsignal bildet. Die Wiederholung des Heroinkonsums wird entsprechend wahrscheinlicher.

Wird über längere Zeit Heroin konsumiert, kommt es zu Adaptionsvorgängen des Gehirns, welche die Empfindlichkeit der Rezeptoren verringern. (Für Literatur-Reviews über die heroininduzierten zerebralen Mechanismen vgl. Büttner et al., 2000; Christie, 2008).

Substanz	Allgemeine Wirkung	Wirkung auf Belohnungssystem	Anhaltender Substanzkonsum	Suchtpotenzial
Alkohol	Einwirkung auf das Dopamin-, Serotonin-, und Endorphinsystem. Aktivierung von inhibitorischen Neuronen. Hemmung von exzitatorischen Neuronen. Verlangsamung des zentralen Nervensystems.	Enthemmung von dopaminergen Neuronen. Erhöhung der Dopaminkonzentration.	Abschwächung des Rauschempfindens. Anpassung des Gehirns. Überstimulierung bei Entzug. Abnahme des Gehirnvolumens. Kognitive Defizite.	Mässig bis erhöht
Nikotin	Wirkung auf einen Typ cholinergischer Rezeptoren. Langsamer synaptischer Abbau. Steigerung von Entspannung, Stimmung, Wachheit und Wohlfühlgefühl. Abnahme von Reaktionsvermögen, Ängstlichkeit und Appetit.	Direkte Aktivierung von dopaminergen Neuronen. Stimulierung von Neuronen, die dopaminerge Neuronen aktivieren. Enthemmung von dopaminergen Neuronen. Verlängerung der Dopamin-ausschüttung. Erhöhung der Dopaminkonzentration.	Regulierung des Nikotins durch Zunahme der Rezeptorenzahl.	Erhöht
Cannabis	Modulierte Freisetzung mehrerer Neurotransmitter. Verschlechterung von Aufnahmefähigkeit und Gedächtnisleistung. Beeinträchtigung der motorischen Kontrolle. Störung der Schmerzempfindung. Veränderung der Sinneswahrnehmungen. Störung des Immunsystems.	Enthemmung von dopaminergen Neuronen. Erhöhung der Dopaminkonzentration.	Herabsetzung der Anzahl und Empfindlichkeit von Rezeptoren.	Mässig bis schwach
Kokain	Stimulierende Wirkung gefolgt von depressivem Stadium. Hemmung der Wiederaufnahme von Neurotransmittern. Potenzierung der Neurotransmitter-Aktivität.	Hemmung der Dopamin-Wiederaufnahme. Erhöhung der Dopaminkonzentration.	Zunahme der Rezeptorenzahl auf inhibitorischen Neuronen. Grössere Möglichkeit der Hemmung von dopaminergen Neuronen.	Erhöht
Heroin	Andockung auf Rezeptoren endogener Opiode. Hemmung, die zu analgetischem Zustand führt.	Enthemmung von dopaminergen Neuronen. Erhöhung der Dopaminkonzentration.	Anpassung von Opioidrezeptoren.	Hoch

4. Abhängigkeit

Da psychotrope Substanzen die Aktivität der vom Gehirn selbst produzierten Moleküle nachahmen, stört ihr Vorhandensein im Organismus das innere Gleichgewicht.

Bei wiederholtem Konsum psychotroper Substanzen passt sich das Gehirn an, da es wieder ein Gleichgewicht anstrebt.

Das Gehirn kann hierfür vielfältige Mechanismen entwickeln: Verringerung der Rezeptorenanzahl an der Oberfläche der Nervenzellen, Veränderung der Empfindlichkeit der Rezeptoren, Drosselung der Neurotransmitter-Ausschüttung und sogar Aktivierung bisher inaktiver Gene. All diese Anpassungen können langfristig erfolgen und liegen den Toleranzmechanismen zugrunde, die mit regelmässigem Konsum psychotroper Stoffe auftreten. Als Folge davon müssen immer grössere Dosen konsumiert werden, um die ursprüngliche Wirkung zu erzielen. Die gelegentliche Einnahme psychotroper Substanzen vermittelt zwar ein angenehmes Gefühl, dessen Intensität im Vergleich zum Normalzustand deutlich grösser ist. Bei wiederholtem und chronischem Konsum passt sich aber das Gehirn an, um die Wirkungen der Substanz abzuschwächen, und es entsteht ein Gefühlsgemisch aus Traurigkeit, Ängstlichkeit und Reizbarkeit (Dysphorie). Dieser negative Gemütszustand veranlasst zu einem erneuten Konsum. Dabei stehen nicht mehr die positiven Wirkungen der Substanz im Vordergrund, sondern es geht vielmehr darum, die nachteiligen Folgen der Abstinenz zu vermeiden. Die Frustrationsgefühle drängen also zum Konsum erhöhter Mengen bzw. zum Gebrauch einer zusätzlichen oder einer neuen Substanz. Ziel des Substanzkonsums ist daher nicht mehr, eine Verbesserung des Normalzustandes herbeizuführen, sondern diesen wiederzufinden. Das Problem besteht jedoch darin, dass dieser Zustand in der Zwischenzeit unerreichbar geworden ist. Nur über die Zufuhr psychoaktiver Substanzen lässt sich das aus dieser Abweichung resultierende psychische Unwohlsein teilweise und vorübergehend beheben.

4.1. Anpassung des Belohnungssystems

Der wiederholte Substanzkonsum bewirkt, dass sich die Funktionsweise der

Nervenzellen des Belohnungssystems schrittweise verändert. Auf zellulärer Ebene gibt das Gehirn auf die Überstimulierung dopaminerger Nervenzellen Gegensteuer, indem es beispielsweise die Dopaminrezeptoren ins Zellinnere der Neuronen verlegt. Dieser Mechanismus macht die Rezeptoren für Dopamin unerreichbar, was eine Abnahme der Lernsignale nach sich zieht. Leider erfolgt diese Verringerung der Lernsignale auch in alltäglichen Lebenssituationen, in denen kein Substanzkonsum vorliegt. Das Gehirn verliert auf diese Weise seine Fähigkeit, die Wiederholung eines für das Überleben vorteilhaften Verhaltens durch das Aussenden von Lernsignalen zu fördern. Forscher haben diesen Regulationsmechanismus des Nervensystems als einen „zu den Drogen gegenläufigen Prozess“ bezeichnet (Koob et Le Moal, 2008; Solomon et Corbit, 1974).

Psychoaktive Substanzen stören die normale Funktionsweise nicht nur von neuronalen Schaltkreisen wie des Belohnungssystems, sondern auch von zahlreichen weiteren zerebralen Schaltkreisen. Man nimmt daher an, dass eine wiederholte Exposition zur Ingangsetzung anhaltender Kompensationsprozesse führt, die den verursachten Störungen entgegenwirken. Es handelt sich dabei um eine Art „Sicherheitsnetz“, dank welchem die Hirnfunktion in einem gewissen Grad aufrechterhalten werden soll. Diese dynamische Suche nach einem neuen Gleichgewicht würde zusammen mit weiteren Substanzeinnahmen zu einer allmählichen Herabsetzung des dopaminergen Stoffwechsels führen. Jeder erneute Konsum, mit dem die Wiederherstellung des Ausgangsniveaus angestrebt wird, würde aber im Gegenteil den Metabolismus weiter reduzieren. Diese Dynamik könnte zur Wiederholung der Substanzkonsums und zur Dosissteigerung animieren.

4.2. Molekulare Mechanismen

Die Neurowissenschaftler versuchen zu erforschen, wie der chronische Gebrauch psychotroper Substanzen die Hirnfunktion ausnützt und modifiziert. Untersuchungen an Tiermodellen konnten auf molekularer Ebene zwei Arten von Mechanismen nachweisen:

Der erste Mechanismus erfolgt kurzfristig: Es handelt sich dabei um die Überaktivierung des so genannten CREB-Proteins im Belohnungssystem. Dieses Protein stimuliert die Expression bestimmter Gene, von denen insbesondere ein Gen die Hemmung dopaminerger Neuronen bewirkt (über ein als Dynorphin bezeichnetes Molekül). Als Folge davon wird das Belohnungssystem teilweise blockiert. Mit dem zweiten Mechanismus scheint eine etwas längerfristige Wirkung verbunden zu sein: Es handelt sich um die Überexpression des Proteins delta-FosB. Dieses Protein ist äusserst stabil und bleibt nach einer chronischen Substanzeinnahme lange Zeit in den Neuronen aktiv (während Wochen oder sogar Monaten). Es bewirkt die Aktivierung von Genen, welche Änderungen in den Neuronenstrukturen hervorrufen (Nestler et al., 2005; Kalivas et O'Brien, 2008).

Auf zellulärer Ebene lösen die psychoaktiven Substanzen eine Kaskade von Vorgängen aus, die bis zu erstaunlichen morphologischen Veränderungen gehen kann!

4.3. Entzug

Die heftigen Reaktionen des Körpers auf einen Entzug lassen sich durch ein massives Ungleichgewicht in der Funktion der Neuronen erklären, die sich an das

Vorhandensein psychotroper Substanzen stark angepasst haben. Wenn der Substanzkonsum gestoppt wird, vollzieht nämlich das Gehirn diese Änderung nicht sofort nach. Es erhält im Gegenteil die Mechanismen aufrecht, welche die Substanzwirkung durchbrechen sollen.

Die Entzugserscheinungen* widerspiegeln lediglich dieses neue Ungleichgewicht.

Aus klinischer Perspektive dienen diese Symptome als Kriterium für die Diagnose der Abhängigkeit, von welcher 100% der Personen mit wiederholter Zufuhr einer psychotropen Substanz betroffen sind. Ein Gleichgewicht stellt sich je nach konsumierter Substanz und individuellen Faktoren in ein paar Wochen bzw. Monaten wieder ein. Oft wird eine schrittweise Dosisverringerung empfohlen, um die Entzugssymptome zu mildern. Doch auch nach einem geglückten Ausstieg bleibt das Gehirn von den verschiedentlich durchgemachten Umbauprozessen

gezeichnet, womit eine bleibende „Vulnerabilität“ gegenüber psychotropen Substanzen einhergeht. Entsprechend gross ist denn auch die Rückfallgefahr.

Viele Fragen sind aber nach wie vor offen: Nach wie langer Abstinenzzeit erreichen die Rezeptoren wieder ihre ursprüngliche Anzahl? Ist eine solche Normalisierung überhaupt noch möglich oder sind die Veränderungen irreversibel? Es wird die Aufgabe weiterer wissenschaftlicher Studien sein, Antworten auf diese Fragen zu finden.

5. Sucht

Zwischen Abhängigkeit und Sucht herrscht häufig eine Begriffsverwirrung: Unter Abhängigkeit, wie sie in Kapitel 4 beschrieben ist, wird der Mechanismus verstanden, über den der regelmässige Substanzkonsum ein Ungleichgewicht der neurobiologischen Funktionsweise des Individuums herbeigeführt hat. Dieses Ungleichgewicht erzeugt ein körperliches und psychisches Unwohlsein, wodurch sich ein Drang zur Fortsetzung des Konsums bildet. Dabei stehen nicht mehr die angenehmen Wirkungen der psychotropen Substanz im Zentrum, sondern die Vermeidung der negativen Folgen eines Konsumstopps. Im Gegensatz zur Abhängigkeit betrifft die Sucht nur einen Teil der chronischen Konsumenten psychotroper Substanzen. Sie ist durch ein übermächtiges Verlangen charakterisiert, die Substanz zu konsumieren trotz der schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit und das soziale Leben.

Wie die neurowissenschaftlichen Arbeiten der vergangenen Jahre zeigen, handelt es sich bei der Sucht um eine Krankheit, die mit der Inangabe pathologischer Lernprozesse zusammenhängt.

Sucht entsteht, wenn willentliche Verhaltensweisen in automatisierte und zwanghafte Verhaltensschemata abgleiten. Folglich ist die Sucht nicht alleine das Ergebnis eines Substanzkonsums. Sie kann auch im Falle von Verhaltensformen wie Essen, Glücksspielen, Internet-Surfen usw. auftreten. Nach diesem Erklärungsmodell können Konsumenten zwar abhängig, aber nicht süchtig sein, und Menschen können nach einem Verhalten süchtig, aber nicht von einer Substanz abhängig sein.

Eine für das Suchtgeschehen grundlegende Erkenntnis der Neurowissenschaften war der Nachweis, dass zwar die einzelnen Suchtmittelgruppen ihre eigenen pharmakologischen Wirkmechanismen entfalten, ihnen allen aber eine Erhöhung der Dopaminausschüttung im Belohnungssystem gemeinsam ist (für eine Literaturübersicht vgl. Lüscher et Ungless, 2006). Nach diesem Prinzip lässt sich eine Substanz, die abhängig machen kann, von einem Suchtmittel unterscheiden. Fluoxetin beispielsweise, das als Antidepressivum eingesetzt wird (mit einem serotonergen Wirkmechanismus), oder einzelne Bronchodilatoren (mit

einem adrenergen Wirkmechanismus) rufen zwar häufig eine Abhängigkeit hervor, erzeugen aber keine Sucht. Die letztendlich ähnliche Wirkungsweise sämtlicher Suchtmittel könnte ausserdem erklären, weshalb viele süchtige Patienten eine Politoxikomanie aufweisen wie z. B. eine Nikotin- und Cannabissucht oder eine Nikotin- und Alkoholsucht.

Die Suchtwirkung beruht auf dem Umstand, dass nicht nur das Ausmass der Dopaminfreisetzung um ein Vielfaches grösser ist, sondern auch die Suchtmittel im Gegensatz zu den natürlichen Belohnungen bei jeder Exposition unweigerlich eine erhöhte Dopaminausschüttung bewirken und dadurch jedes Mal ein starkes Lernsignal erzeugen. Bei der Wahl zwischen dem Substanzkonsum und einer natürlichen Belohnung wird folglich das Suchtmittel überbewertet, was das Pendel zu seinen Gunsten ausschlagen lässt und zu verzerrten Entscheidungen verleitet.

5.1. Hinweisreize und Gedächtnis

Der Suchtzustand äussert sich nicht nur in der grossen Bedeutung, die einer Substanz zugemessen wird, sondern auch in der Abspeicherung von damit assoziierten Hinweisreizen im Gedächtnis. Der Park, in welchem die Substanz gekauft wurde, das Gesicht einer Person, die an den Konsum erinnert, ein beim Arzt erhaschter Blick auf eine Spritze usw. Diese Hinweise verankern sich so tief im Gedächtnis, dass sie alleine das Annäherungsverhalten und den Substanzkonsum auslösen können.

Bei „süchtigen“ Personen ist das Verhalten nicht mehr zielgeleitet (Substanzwirkung), sondern hängt von einem Automatismus ab und wird von Hinweisreizen beeinflusst, die in der Vergangenheit mit dem Konsum psychotroper Substanzen in Beziehung gebracht wurden. Unter diesen Voraussetzungen reiht die betroffene Person automatische Reiz-Reaktions-Verbindungen aneinander, in denen sie die Konsequenzen ihres Verhaltens ausblendet (Waelti et al., 2001). Die Verstärkung dieses Reiz-Reaktions-Lernens würde die hohe Rückfallquote bei Patienten erklären, die mit der

Substanzzufuhr bestimmte Hinweisreize verknüpfen. Die Sucht wäre demnach eine Folge davon, dass sich psychotrope Stoffe neuronale Lern- und Gedächtnisprozesse zu eigen machen (Hyman et al., 2005). Auf molekularer und zellulärer Ebene zieht die Exposition gegenüber psychotropen Substanzen bereits mit den ersten Einnahmen grundlegende Adaptionsvorgänge nach sich. Einige davon bilden sich rasch wieder zurück, andere hingegen dauern auch nach Absetzen der Substanz weiter fort. Bei wiederholtem Substanzgebrauch kumulieren sich diese mittel- und langfristigen Veränderungen und können über Jahre anhalten oder sogar irreversibel sein. Besondere Angriffspunkte für solch dauerhafte Anpassungen sind die Synapsen, die den neuronalen Netzwerken zu Grunde liegen, und die Genexpression, die bei der Gedächtnisspeicherung eine tragende Rolle spielt.

5.2. Substanzungebundene Süchte

Interessanterweise entwickelt sich das Suchtkonzept weiter: Wie immer mehr wissenschaftliche Artikel betonen, können sich substanzunabhängige Suchtformen wie z. B. Spiel-, Arbeits-, Sex- oder Internetsucht ausprägen, welche dieselben Veränderungen des Gehirns auslösen wie die an psychotrope Substanzen gebundenen Suchterkrankungen (Grant et al., 2006; Potenza, 2006). Klinisch betrachtet ruft beispielsweise das pathologische Glücksspiel eine Euphorie, ein Craving* (zwanghaftes Verlangen, das Suchtverhalten zu wiederholen), eine Toleranzbildung und Entzugserscheinungen beim Aufhören mit dieser Tätigkeit hervor. Potenza und seine Mitarbeiter (2001) konnten nachweisen, dass im Falle von pathologischen Glücksspielern

nur schon durch das Beobachten anderer Personen beim Spielen oder Sprechen davon Veränderungen der Gehirnaktivität in denselben Arealen feststellbar sind wie bei Kokainsüchtigen, die kokainassoziierten Reizen ausgesetzt werden (Goldstein et al., 2007).

Die fortschreitenden Erkenntnisse über die Sucht fördern generell eine ganzheitlichere Sichtweise dieser Krankheit und liefern Argumente für eine Vernetzung der Behandlungsstrategien.

5.3. Präfrontaler Kortex

Auf psychologischer Ebene kommt dem Kontrollverlust als Schlüsselkriterium für die Definition der Sucht seit einigen Jahren eine wachsende Bedeutung in der neurowissenschaftlichen Suchtforschung zu. Der präfrontale Kortex, der im Zentrum der an der Entscheidungsfindung beteiligten zerebralen Mechanismen steht, ist bei suchtkranken Menschen beeinträchtigt.

Neuro-Studien mit bildgebenden Verfahren haben bei Personen, die eine Sucht aufgrund verschiedener psychoaktiver Substanzen entwickelt haben, eine Herabsetzung des Grundmetabolismus im präfrontalen Kortex gezeigt (Volkow et Fowler, 2000). Werden diese Personen mit Hinweisreizen, die mit der Substanz assoziiert sind, konfrontiert, steigert sich hingegen der Metabolismus im präfrontalen Kortex wesentlich deutlicher, als wenn ihnen Hinweisreize im Zusammenhang mit einer gewöhnlicheren Belohnung gezeigt werden (Childress et al., 1999). Der präfrontale Kortex dieser Personen scheint die Fähigkeit verloren zu haben, die Suche nach natürlichen Belohnungen auszulösen und das Annäherungsverhalten an psychoaktive Substanzen zu unterbinden.

6. Individuelle Faktoren der Suchtanfälligkeit

Das Abhängigkeitsphänomen tritt zwar systematisch nach einer wiederholten Einnahme psychoaktiver Substanzen auf, dennoch entwickelt sich dieser Prozess lediglich bei vulnerablen Personen bis zur Sucht. Weder die Häufigkeit der Substanzzufuhr noch die konsumierten Mengen bieten eine hinreichende Erklärung für den Umstand, dass gewisse Menschen für die Entwicklung einer Sucht anfälliger sind als andere. Worauf lassen sich diese Unterschiede zurückführen?

6.1. Genetische Faktoren

Untersuchungen zur Vererbung mit Zwillingen und adoptierten Personen beleuchten die Bedeutung genetischer Faktoren bei der Entstehung einer Suchtkrankheit (Johnson et al., 1996). Aufschlussreich war vor allem der Übergang zu Tiermodellen: Es wurden Nagetierstämme aufgrund ihrer Appetenz oder ihres Desinteresses für psychotrope Substanzen wie Alkohol, Amphetamine, Kokain, Nikotin oder Morphin gezüchtet. Dabei bestätigte sich, dass die Disposition für eine Abhängigkeit oder eine Sucht mit genetischen Faktoren zu tun hat (Gardner et al., 2000). Genetiker forschten daher nach Gensequenzen, die möglicherweise mit einer Vulnerabilität der Tiere korrelieren. Die Liste der Gene, von denen eine Variante (ein Allel) statistisch mit einem Suchtverhalten in Verbindung zu stehen scheint, wurde im Zuge der Untersuchungen immer länger (Goldman et al., 2005; Ball, 2008) und die experimentelle Ausschaltung einiger dieser Gene brachte Tiere hervor, die gegenüber psychotropen Substanzen offenbar nicht anfällig sind. Mit der Zeit wies diese Liste allerdings so viele Gene auf, dass sie an Aussagekraft verlor. Ein neues Forschungsfeld eröffnete sich mit den Genomanalysen, welche die gleichzeitige Messung des Expressionsniveaus Tausender von Genen ermöglichen. Auf diese Weise konnte nach einem suchtspezifischen Expressionsprofil von «gewöhnlichen» Genen und nicht mehr nach einzelnen Allelen gesucht werden. Die Forscher ermittelten in der Folge Hunderte von Genen, deren Expression bei vulnerablen Nagetieren verändert ist (Rhodes et Crabbe, 2005).

Das Problem bei diesen Techniken besteht jedoch darin, dass nicht bekannt ist, ob die beobachteten Unterschiede in den Expressionsprofilen der Gene die Ursache oder die Folge einer Suchtentwicklung sind. Es mögen zwar genetische Faktoren für die Anfälligkeit gegenüber Suchtmitteln existieren, die in gewisser Weise günstige Voraussetzungen für eine Suchtentwicklung schaffen, diese lassen sich aber mit den aktuellen Methoden noch nicht erfassen. Dabei darf auch nicht vergessen gehen, dass sich ein Gen in einem bestimmten Umfeld ausdrückt; Angeborenes und Erworbenes sind daher untrennbar miteinander verbunden. Dennoch bleiben genetische Studien von zentraler Bedeutung und müssen aus medizinischen Gründen fortgeführt werden. Genetische Merkmale könnten nämlich die Entwicklung von therapeutischen Molekülen je nach identifiziertem Zielmechanismus beeinflussen.

6.2. Stress und Sucht

In Stresssituationen werden im Gehirn grosse Mengen an Stresshormonen (Glucocorticoide) ausgeschüttet. Diese Hormone erhöhen die Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber psychotropen Substanzen und begünstigen die Entstehung von Suchtverhalten bei regelmässig unter Stress stehenden Tieren (Piazza et Le Moal, 1998; Marinelli et Piazza, 2002). Versuche an „süchtig“ gemachten Ratten zeigen gleichzeitig, dass die Gabe von Molekülen, welche die Aktivität von Stresshormonen herabsetzen, eine Verringerung des Substanzkonsums der Nagetiere bewirkt (Richardson et al., 2008; Shalev et al., 2006; Specio et al., 2008; Zisli et al., 2007). Jeder Mensch besitzt eine individuelle Stresstoleranzschwelle. Die Sekretion von Glucocorticoiden ist daher unterschiedlich hoch. Diese Stressempfindlichkeit hat einen Einfluss auf die Anfälligkeit für Suchterkrankungen (Piazza et Le Moal, 1996). Der umgekehrte Fall liess sich kürzlich ebenfalls nachweisen. Kokainsüchtige weisen in der Tat eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Stressereignissen auf (Fox et al., 2008). Stress wird daher zum wichtigen Risikofaktor für einen Rückfall. Ausserdem kann sich der Stress bei suchtkranken Personen verselbständigen und sich in einer Überaktivierung bestimmter Nervenzellen der Amygdala äussern, welche Stresshormone

produzieren. Die Beziehung zwischen Stress und Sucht weist eine weitere Besonderheit auf: Sie besteht auch nach Beendigung des Stressereignisses fort. Ein früher Stress während der Kindheit oder sogar intrauterin, d. h. wenn sich das Gehirn noch mitten in der Entwicklung befindet, scheint dessen Empfindlichkeit gegenüber psychotropen Substanzen irreversibel zu beeinflussen, indem Anomalien in der Entwicklung von Nervenzellen des Hippocampus und von Systemen der Neurotransmission hervorgerufen werden (Deminière et al., 1992; Henry et al., 1995; Andersen et Teicher, 2008). Die Rolle von Stress als Risikofaktor für die Entwicklung einer Suchtkrankheit muss daher in der Prävention und in der Behandlung unbedingt Berücksichtigung finden.

6.3. Risikofaktoren während der Adoleszenz

Ein Kennzeichen von Sucht ist, dass wiederholt planlos Entscheide getroffen werden ohne Berücksichtigung von deren Konsequenzen. Diese „Verhaltensenthemmung“ lässt sich in geringerer Ausprägung auch bei gesunden Menschen beobachten und nennt sich Impulsivität. Sensation Seeking und Gefahrenbereitschaft, zwei Komponenten von Impulsivität (Sarramon et al., 1999), sind typische Merkmale der Adoleszenz (Kelley et al., 2004). Das erste Ausprobieren psychotroper Substanzen verschiebt sich heute tendenziell immer weiter nach vorne, was sehr gefährlich ist, denn das jugendliche Gehirn (~12 bis 25 Jahre) reagiert auf die toxischen und Sucht erzeugenden Wirkungen psychoaktiver Substanzen viel empfindlicher als das Gehirn im Erwachsenenalter (Crews et al., 2007). Die Entwicklung des Gehirns setzt sich nämlich weit über das Kindes- und Jugendalter hinaus fort. Das jugendliche Gehirn ist noch unreif und erfährt weiterhin eine bedeutende Umgestaltung (Wachstum des Gehirns und Schaffung neuer Verbindungen). Gemäss den Erkenntnissen aus jüngsten zerebralen Bildgebungsstudien gehört der präfrontale Kortex, der am Urteilsvermögen, der Entscheidungsfindung und der affektiven Kontrolle beteiligt ist, zu den zuletzt reifenden Gehirnarealen (Gur, 2005). Die Unreife des Gehirns mag teilweise die Risikobereitschaft, die Suche nach dem Nervenkitzel und die daraus resultierenden Konsequenzen erklären (Chambers et al., 2003). Die Exposition mit psychoaktiven

Substanzen in der Jugendphase kann möglicherweise die Vulnerabilität gegenüber psychotropen Wirkungen steigern und schädliche Auswirkungen auf die Entwicklung des Gehirns haben (Crews et al., 2007). Ausserdem scheinen Suchtprobleme im Erwachsenenalter umso ausgeprägter zu sein, je früher mit dem Suchtmittelkonsum begonnen wird (Stansfield et Kirstein, 2007). Dies bedeutet, dass eine frühzeitige Exposition mit einer psychoaktiven Substanz die Anfälligkeit für eine Suchterkrankung im Erwachsenenalter begünstigen kann.

6.4. Persönliche Vorgeschichte

Das Genom* bietet kein allumfassendes Erklärungsmodell. Die persönliche Vorgeschichte stellt ebenfalls einen wichtigen Faktor dar, dem es bei der Suchtdisposition Rechnung zu tragen gilt. Dabei handelt es sich nicht nur um die Auswirkungen der Umwelt, sondern auch um persönliche Wesensmerkmale, die durch die Umwelt geformt wurden. Wenn ein aufreibendes Umfeld die spätere Entwicklung einer Sucht begünstigen kann, liesse sich dann angenehme Umgebungsbedingungen eine Schutzwirkung zuschreiben? In einer bereichernden Umgebung gezüchtete Mäuse (Gruppenhaltung in grosszügigen Käfigen mit regelmässig ausgewechselten Gegenständen zur Beschäftigung der Tiere) sind vor der Suchtwirkung von Kokain «geschützt» (Bezard et al., 2003). Erschliessen sich hier neue Erkenntnisse für den Menschen, auch wenn diese Schutzmechanismen noch unerforscht sind? Eines ist gewiss: Die Suchtforschung darf weder die psychologischen und kognitiven Aspekte aussparen, noch den persönlichen und sozialen Hintergrund des Individuums vernachlässigen.

Die Frage nach den individuellen Unterschieden bezüglich der Vulnerabilität für die Entwicklung einer Suchtkrankheit ist komplex. Es scheint sich um ein Zusammenspiel mehrerer biologischer, persönlicher, umweltbedingter, sozialer und kultureller Faktoren zu handeln, das die Wahrscheinlichkeit einer Suchtentwicklung erhöht oder senkt. Eine effiziente Betreuung von suchtkranken Menschen muss daher auf all diesen Ebenen ansetzen.

7. Behandlungsformen

Psychotrope Substanzen nehmen die zerebralen Systeme in Beschlag, die normalerweise aktiviert werden, wenn ein Verhaltensmuster zu einem interessanten Ergebnis geführt hat und daher wiederholt eingesetzt werden soll, um das Überleben des Individuums und der Art zu sichern. Das Gehirn wird durch diese regelrechten „trojanischen Pferde“ getäuscht und das Individuum zu Verhaltenweisen animiert, als ob diese Substanzen und der damit verbundene Kontext für sein Überleben zu einer biologischen Notwendigkeit geworden wären. Moleküle, Gene und neuronale Systeme tragen von den Änderungsprozessen des Gehirns, die der Konsum psychotroper Substanzen ausgelöst hat, und den damit verbundenen Folgen dauerhafte Spuren davon. Sogar noch nach Monaten oder Jahren der Abstinenz kann sich das Interesse für psychoaktive Substanzen durch das Umfeld, durch Personen oder konsumassoziierte Gegenstände erneut heftig entfachen. Das sich zurückmeldende mächtige Verlangen kann den Betroffenen überwältigen und einen Rückfall herbeiführen. Die Rückfallneigung widerspiegelt damit nicht nur den Einfluss des Suchtobjekts auf das Gedächtnis, sondern auch das Unvermögen der betroffenen Person, dem Verlangen zu widerstehen: Sie zeigt den Verlust der Fähigkeit auf, das Suchtverhalten zu kontrollieren und zu unterbinden. Es handelt sich dabei in keiner Weise um Willensschwäche, sondern vielmehr um die Unfähigkeit, einen Willen auch tatsächlich in ein Verhalten umzuwandeln. Die dopaminergen Bahnen des Belohnungssystems sind eng mit den Motivations- und Entscheidungsprozessen verknüpft. Die Motivation stellt den Vorgang dar, über welchen je nach den antizipierten Folgen einer Handlung die Aufmerksamkeits- und Verhaltensressourcen mobilisiert werden. Wenn eine Person z. B. Hunger hat, können der Anblick oder der Geruch eines Nahrungsmittels ihre Aufmerksamkeit vermehrt auf diese Stimuli fokussieren und sie ein Verhalten annehmen lassen, das der Beschaffung des Nahrungsmittels dient. Dank der präziseren Identifizierung der Mechanismen des Suchtgeschehens beginnen die Neurowissenschaften

eine wichtige Erkenntnisgrundlage für die Konzipierung und Erarbeitung von Behandlungen zu liefern, die sich mit Entzugssymptomen, Substitution, Komorbidität, Suchtgenese oder Rückfallprävention befassen.

7.1. Psychologische Therapien

Die psychologischen Suchttherapien arbeiten mit denselben zerebralen Motivationsvorgängen, die sich auch die psychoaktiven Substanzen zu Nutze machen. Dabei soll die Motivation, solche Substanzen zu gebrauchen, durch die Motivation, andere Verhaltensweisen zu vollziehen, ersetzt werden. Zusammen mit der Rückfallprävention helfen diese Therapieformen den Betroffenen, neue Reiz-Reaktions-Verbindungen herzustellen, die sowohl vom Substanzgebrauch als auch vom Verlangen danach losgelöst sind. Mithilfe dieser Prinzipien sollen substanzassoziierte Verhaltensmuster verlernt und andere adaptive Antworten erlernt werden.

7.2. Pharmakologische Behandlungen

Es gibt ein breites Spektrum an pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten: Dazu gehören z. B. Arzneimittel oder Methoden, welche die Wirkung der psychotropen Substanz auf den Organismus modifizieren und die angenehmen Aspekte ausschalten. Naloxon und Naltrexon beispielsweise schwächen die Wirkung von Opiaten und Alkohol ab, indem sie die Opioidrezeptoren blockieren (Haile et al., 2008). Disulfiram (Antabus) ruft eine äußerst unangenehme Reaktion bei Alkoholkonsum hervor, indem es auf dessen Metabolismus einwirkt (Carper et al., 1987). Heute wird in Frage gestellt, ob der psychologische Effekt des Arzneimittels bzw. die Angst vor den unangenehmen Wirkungen nicht stärker ins Gewicht fällt als die chemische Wirkung an sich. Eine weitere pharmakologische Behandlungsform, die unter der Bezeichnung der Substitutionstherapie bekannt ist, beruht auf dem Einsatz chemischer Komponenten, die einzelne Effekte psychotroper Substanzen nachahmen, ohne allerdings die schädlichen Wirkungen hervorzurufen.

Auf diese Weise sollen sowohl das Suchtverhalten als auch das Sterberisiko reduziert werden, das mit der Qualität der auf der Gasse beschafften Mittel, mit deren Dosierung und der Beschaffungskriminalität einhergeht. Es handelt sich um die meist verbreitete Methode bei der Behandlung von Opiatabhängigen mit Methadon oder Buprenorphin (Kreek et al., 2002). Allerdings ist diese Behandlungsform nicht für alle psychoaktiven Substanzen wie z. B. Kokain verfügbar. Hauptgrund dafür sind die mit der somatischen Wirkung des Substanzkonsums verbundenen medizinischen Risiken. Heute wird grosse Hoffnung in die Entwicklung chemischer Komponenten gesetzt, welche der Substanzwirkung vorgeifen und beispielsweise die Appetenz oder das zwanghafte Annäherungsverhalten mindern. Selbstverständlich ist eine ergänzende psychosoziale Begleitung unerlässlich, damit der Komplexität des Betroffenen in seinem Umfeld Rechnung getragen werden kann und die Behandlung erfolgreich verläuft. Eine heikle Frage ist jene nach der Wirksamkeit der Behandlung: Zeugt mit Blick auf die Resultate nur eine totale Abstinenz von der Wirksamkeit einer Therapie oder kann auch

eine Abnahme der Dosis, der Häufigkeit, der substanzinduzierten Risiken oder auch der Rückfallgefahr als Erfolg gewertet werden? Die Sucht ist eine chronische und rezidivierende Krankheit und die Gefahr eines Rückfalls stellt selbst nach einer langen Abstinenzphase eine der grössten Herausforderungen der Suchtbehandlung dar. Das Krankheitsbild wird noch dadurch kompliziert, dass die Sucht oft zusammen mit anderen physischen oder psychischen Störungen auftritt (Brady et al., 2007). Gute Behandlungs- und Interventionspraktiken müssen daher der Komorbidität zwischen Suchtmittelkonsum und anderen Störungen unbedingt Beachtung schenken.

Nach dem heutigen Stand der neurowissenschaftlichen Forschung über Suchtbehandlungen dürfte den Patienten am effizientesten mit einer Kombination aus pharmakologischen und psychologischen Therapieformen geholfen werden (Roques, 2000).

8. Fazit

Die Neurowissenschaftler gehen heute darin einig, dass sich Suchtmittel die Entscheidungs- und Gedächtnisprozesse sowohl auf zellulärer als auch auf kognitiver Ebene zu Nutze machen, indem sie das an Verstärkung und Motivation beteiligte neuronale Schaltkreisgefüge überlisten. Die Lernmechanismen geraten dadurch ausser Kontrolle und werden fehlgeleitet. Die Suchtmittel verändern insbesondere die Plastizität des Gehirns, sodass das Suchtverhalten „erlernt“ und anschliessend in hohem Masse verstärkt wird. Dadurch fördern sie die zwanghafte Substanzzufuhr und führen ungeachtet der bekannten negativen Auswirkungen auf physischer, psychischer, affektiver, familiärer, sozialer und beruflicher Ebene zum Verlust der Konsumkontrolle.

Alle Suchtmittel können je nachdem, auf welche Art, in welcher Menge und mit welcher Häufigkeit sie konsumiert werden, schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit haben. Eine erste Einnahme psychotroper Substanzen führt nicht zwangsläufig in die Abhängigkeit und noch weniger in die Sucht. Je grösser die zugeführten Mengen und je häufiger der Konsum erfolgt, umso höher ist allerdings das Abhängigkeitsrisiko; ausserdem können bestimmte individuelle Vulnerabilitäten die Entwicklung einer Sucht begünstigen. Anzuführen ist, dass sich die Schäden für die Gesellschaft nicht nur den suchtkranken Personen anlasten lassen.

Beträchtlichen gesellschaftlichen Schaden verursachen nämlich akute Intoxikationen oder Überdosen, wie dies die jüngste Mode des Botellón oder des Binge Drinking (Rauschtrinken) auf dem Gebiet der Alkoholologie deutlich vor Augen führen.

Studien zu neurowissenschaftlichen bildgebenden Verfahren weisen auf die tragende

Rolle des präfrontalen Kortex bei den kognitiven und verhaltens-spezifischen Folgen des Suchtphänomens hin. Da die präfrontalen Hirnregionen an zentralen Kontroll- und Hemmungsmechanismen beteiligt sind, ruft eine fortgesetzte Exposition gegenüber psychotropen Substanzen kognitive Fehlfunktionen hervor, die dazu führen, dass die Verhaltensmuster der Substanzsuche und des Substanzkonsums nicht mehr unterbunden werden können. Schwer-wiegende strukturelle und funktionelle Anomalien des präfrontalen Kortex sowie die Verschlechterung der hemmenden Kontrollfunktionen und der Entscheidungsfindung veranlassen die betroffene Person dazu, sich ungezügelt für die unmittelbare Belohnung zu entscheiden und ihr Verhalten nicht hinauszuzögern. Die Fähigkeit, zwischen Verhaltensweisen auszuwählen, und folglich die Handlungsfreiheit sind bei suchtkranken Menschen beeinträchtigt. Doch welches Ausmass der Substanzkonsum auch annehmen mag, alle Menschen haben dieselben Rechte und Chancen auf Gesundheit und gesellschaftliche Wiedereingliederung.

Wie die Erkenntnisse der Neurowissenschaften zeigen, ist Sucht kein Zeichen von Charakterschwäche, sondern eine komplexe Störung, welche biologische Mechanismen in Zusammenhang mit den Lernvorgängen des Gehirns und der Fähigkeit der Konsumkontrolle tangiert. Die Determinanten sind allerdings nicht nur biologischer und genetischer, sondern auch psychologischer, sozialer, umweltbedingter und kultureller Natur. Vor diesem Hintergrund kommt der Präventionspolitik eine wichtige Funktion zu, indem sie die Öffentlichkeit aufklärt, auf Risikoverhalten aufmerksam macht und die Entwicklung von Kompetenzen fördert, dank denen eine selbstbestimmte Haltung gegenüber Suchtmitteln möglich ist.

GLOSSAR

Abhängigkeit

Zustand einer Person, die nicht mehr auf eine psychoaktive Substanz verzichten kann. Unter dem klinischem Gesichtspunkt definiert sich die Abhängigkeit durch die Entzugssymptome, die bei Beendigung des Konsums auftreten und psychischer Art (Unbehagen, Ängstlichkeit, depressiver Zustand) oder körperlicher Art (Schmerzen, Krämpfe, Übelkeit und Durchfall) sein können.

Craving

Heftiges und unabweisbares Verlangen, das Suchtverhalten auszuführen.

Entzug

Einstellung des Konsums einer psychoaktiven Substanz. Der Entzug kann abrupt (totale und unverzügliche Abstinenz) oder schrittweise erfolgen: Der Konsum wird allmählich verringert, manchmal mit Hilfe einer Substitutionsbehandlung.

Entzugerscheinungen

Auch Entzugssyndrom genannt: Die psychischen und körperlichen Beeinträchtigungen oder Leiden einer von einer psychoaktiven Substanz abhängigen Person, nachdem sie mit dem Konsum aufgehört hat.

Genom

Gesamtheit des genetischen Materials eines Individuums, das durch die DNA kodiert ist und auch als Erbgut bezeichnet wird.

Missbrauch

Fortwährender oder periodischer exzessiver und freiwilliger Gebrauch einer oder mehrerer psychoaktiver Substanzen, die schädliche Auswirkungen auf die physische oder psychische Gesundheit haben.

Neurotransmitter

Chemischer Botenstoff, welcher die Signalübertragung zwischen zwei Nervenzellen sicherstellt.

Psychotrope / psychoaktive Substanz

Substanz, welche die Psyche, insbesondere die Stimmung, das Denken und die Wahrnehmung verändert. Diese Substanzen können eine stimulierende, halluzinogene oder dämpfende Wirkung entfalten.

Sucht

Sucht bezeichnet den Prozess, mit welchem ein Verhaltensmuster, das anfänglich ein Wohlbefinden verschaffen oder ein Unbehagen lindern soll, unkontrolliert und trotz des Wissens um die nachteiligen Folgen fortgesetzt wird (Goodman, 1990).

Toleranz

Dieselbe Dosis einer Substanz entfaltet weniger Wirkung als vorher. Um die ursprünglich durch niedrigere Dosis erreichten Wirkungen hervorzurufen, werden die Mengen und die Häufigkeit der Einnahme gesteigert, wodurch sich auch die mit der konsumierten Substanz verbundenen Risiken erhöhen.

Wiederaufnahme

Die Informationsübertragung im Gehirn erfolgt auf der Ebene der Synapsen, indem Neurotransmitter durch ein Senderneuron an das Empfängerneuron ausgeschüttet werden. Gewisse Neurotransmitter verbleiben im synaptischen Spalt; sie werden anschliessend entweder durch das Senderneuron wieder-aufgenommen (Reuptake) oder abgebaut. Auf diese Weise wird die Aktivität der Neurotransmitter zeitlich begrenzt. Wenn die Wiederaufnahme blockiert wird, verbleibt der Neurotransmitter im synaptischen Spalt und die Informationsübertragung an das Empfängerneuron fällt entsprechend länger und stärker aus.

REFERENZEN

- Andersen S.L., Teicher M.H. (2008) Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends Neurosci.* 31(4) : 183-91.
- Ball D. (2008) Addiction science and its genetics. *Addiction* 103(3): 360-7.
- Ben Amar M., Potvin S. (2007) Cannabis and psychosis: what is the link? *J. Psychoactive Drugs* 39(2): 131-42.
- Benowitz N.L. (2008) Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. *Am. J. Med.* 121(4 suppl. 1): S3-10.
- Bezard E., Dovero S., Belin D., Duconger S., Jackson-Lewis V., Przedborski S., Piazza P.V., Gross C.E., Jaber M. (2003) Enriched environment confers resistance to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and cocaine : involvement of dopamine transporter and trophic factors. *J. Neurosci.* 23(35) : 10999-11007.
- Brady K.T., Verduin M.L., Tolliver B.K. (2007) Treatment of patients comorbid for addiction and other psychiatric disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 9(5): 374-80.
- Büttner A., Mall G., Penning R., Weiss S. (2000) The neuropathology of heroin abuse. *Forensic Sci. Int.* 113(1-3): 435-42.
- Carper W.R., Dorey R.C., Beber J.H. (1987) Inhibitory effect of disulfiram (Antabuse) on alcohol dehydrogenase activity. *Clin. Chem.* 33(10) : 1906-8.
- Chambers R.A., Taylor J.R., Potenza M.N. (2003) Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence : a critical period of addiction vulnerability. *Am. J. Psychiatry* 160(6): 1041-52.
- Chevalley A.F. (2002) Neurobiologie des effets de la cocaïne. *Dépendances* 18 : 14-17.
- Childress A.R., Mozley P.D., McElgin W., Fitzgerald J., Reivich M., O'Brien C.P. (1999) Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am. J. Psychiatry* 156(1): 11-8.
- Christie M.J. (2008) Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *Br. J. Pharmacol.* 154(2): 384-96.
- Cooper Z.D., Haney M. (2008) Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor. *Addict. Biol.* 13(2): 188-95.
- Crews F. He J., Hodge C. (2007) Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 86(2): 189-99.
- DeLisi L.E. (2008) The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia ? *Curr. Opin. Psychiatry* 21(2): 140-50.
- Deminière J.M., Piazza P.V., Guegan G., Abrous N., Maccari S., Le Moal M., Simon H. (1992) Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res.* 586(1): 135-9.
- Fadda F., Rossetti Z.L. (1998) Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Prog. Neurobiol.* 56(4): 385-431.
- Fattore L., Fadda P., Spano M.S. Pistis M., Fratta W. (2008) Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 286(1-2 Suppl. 1): S97-S107.
- Fox H.C., Hong K.I., Siedlarz K., Sinha R. (2008) Enhanced sensitivity to stress and drug/alcohol craving in abstinent cocaine-dependent individuals compared to social drinkers. *Neuropsychopharmacology* 33(4): 796-805.
- Gardner E.L. (2000) What we have learned about addiction from animal models of drug self-administration. *Am. J. Addict.* 9(4): 285-313.
- Goldman D., Oroszi G., Ducci F. (2005) The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nat. Rev. Genet.* 6(7): 521-32.
- Goldstein R.Z., Tomasi D., Rajaram S., Cottone L.A., Zhang L., Maloney T., Telang F., Alia-Klein N., Volkow N.D. (2007) Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. *Neuroscience* 144(4) : 1153-1159.
- Goodman A. (1990) Addiction: definition and implications. *Br. J. Addict.* 85(11): 1403-8.
- Grant J.E., Brewer J.A., Potenza M.N. (2006) The neurobiology of substance and behavioural addictions. *CNS Spectr.* 11(12): 924-30.
- Gur R.C. (2005) Brain maturation and its relevance to understanding criminal culpability of juveniles. *Curr. Psychiatry Rep.* 7(4): 292-6.
- Haile C.N., Kosten T.A., Kosten T.R. (2008) Pharmacogenetic treatments for drug addiction : alcohol and opiates. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 34(4) : 355-81.
- Henry C., Guegant G., Cador M., Arnould E., Le Moal M., Demotes-Mainard J. (1995) Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Res.* 685(1-2): 179-86.
- Hyman S.E. (2005) Addiction : a disease of learning and memory. *Am. J. Psychiatry* 162(8) : 1414-22.
- Johnson E.O., van den Bree M.B., Uhl G.R., Pickens R.W. (1996) Indicators of genetic and environmental influences in drug abusing individuals. *Drug Alcohol Depend.* 41(1): 17-23.
- Kalivas P.W., O'Brien C. (2008) Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 33(1) : 166-80.
- Kelley A.E., Schochet T., Landry C.F. (2004) Risk taking and novelty seeking in adolescence: introduction to part I. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1021: 27-32.
- Koob G.F., Le Moal M. (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24(2): 97-129.

- Koob G.F., Le Moal M. (2008) Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.* 363 (1507) : 3113-23.
- Kreek M.J., LaForge K.S., Butelman E. (2002) Pharmacotherapy of addictions. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1(9) : 710-26.
- Laqueille X., (2005) Related, induced and associated psychiatric disorders to cannabis. *Rev. Prat.* 55(1): 30-4.
- Lüscher C, Ungless MA (2006) The mechanistic classification of addictive drugs. *PLoS Med* 3:e437.
- Marinelli, M., Piazza P.V. (2002) Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur. J. Neurosci.* 16(3) : 387-94.
- McClure, S. M., Berns, G. S. & Montague, P. R. (2003) Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38(2):339-46.
- McClure, S. M., Daw, N. & Montague, R. (2003) A computational substrate for incentive salience. *Trends in Neuroscience* 26:423-28.
- McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G. & Cohen, J. D. (2004) Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 306(5695):503-507.
- Nestler E.J. (2005) Is there a common molecular pathway for addiction ? *Nat. Neurosci.* 8 (11) : 1445-9.
- Nestler E.J. (2005) The neurobiology of cocaine addiction. *Sci. Pract. Perspect.* 3(1): 4-10.
- Nevo I., Hamon M. (1995) Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem. Int.* 26(4): 337-42.
- Oscar-Berman M., Marinkovic K. (2007) Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology Review* 17(3): 239-57.
- Piazza P.V., Le Moal M. (1996) Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse : role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 36: 359-78.
- Piazza P.V., Le Moal M. (1998) The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol. Sci.* 19(2) : 67-74.
- Picciotto M.R., Zoli M. (2008) Neuroprotection via nAChRs : the role of nAChRs in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease. *Front. Biosci.* 13: 492-504.
- Potenza M.N., Steinberg M.A., Skudlarski P., Fulbright R.K., Lacadie C.M., Wilber M.K., Rounsaville B.J., Gore J.C., Wexler B.E. (2003) Gambling urges in pathological gambling, a functional magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 60 : 828-836.
- Potenza M.N. (2006) Should addictive disorders include non-substance-related conditions? *Addiction* 101 Suppl. 1: 142-51.
- Rhodes J.S., Crabbe J.C. (2005) Gene expression induced by drugs of abuse. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5(1): 26-33.
- Richardson H.N., Zhao Y., Fekete E.M., Funk C.K., Wirsching P., Janda K.D., Zorrilla E.P., Koob G.F. (2008) MPZP : a novel small molecule corticotropin-releasing factor type 1 receptor (CRF1) antagonist. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 88(4) : 497-510.
- Roques B.P. (2000) La dangerosité des drogues : mécanismes neurobiologiques des addictions et approches thérapeutiques. *Médecine / Sciences* 16 : 1346-54.
- Rose J.E. (2007) Multiple brain pathways and receptors underlying tobacco addiction. *Biochem. Pharmacol.* 74(8): 1263-70.
- Sarramon C., Verdoux H., Schmitt L., Bourgeois M. (1999) Addiction and personality traits: sensation seeking, anhedonia, impulsivity. *Encephale* 25(6): 569-75.
- Schultz W (1998) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80:1-27.
- Schultz W, Dickinson A (2000) Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci* 23:473-500.
- Schultz, W. (2000) Getting Formal with Dopamine and Reward. *Neuron* 36: 241-263.
- Shalev U., Finnie P.S., Quinn T., Tobin S., Wahi P. (2006) A role for corticotropin-releasing factor, but not corticosterone, in acute food-deprivation-induced reinstatement of heroin seeking in rats. *Psychopharmacology* 187(3): 376-84.
- Sparling P.B., Giuffrida A., Piomelli D., Rosskopf L., Dietrich A. (2003) Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport* 14(17): 2209-11.
- Solomon R.L., Corbit J.D. (1974) An opponent-process theory of motivation : 1. Temporal dynamics of affect. *Psychol. Rev.* 81: 119-145.
- Specio S.E., Wee S., O'Dell L.E., Boutrel B., Zorrilla E.P., Koob G.F. (2008) CRF(1) receptor antagonists attenuate escalated cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology* 196(3): 473-82.
- Stansfield K.H., Kirstein C.L. (2007) Chronic cocaine or ethanol exposure during adolescence alters novelty-related behaviours in adulthood. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 86(4): 637-42.
- Thomas M.J., Kalivas P.W., Shaham Y. (2008) Neuroplasticity in the mesolimbic dopamine system and cocaine addiction. *Br. J. Pharmacol.* 154(2): 327-42.
- Unterwald E.M., Rubinfeld J.M., Kreek M.J. (1994) Repeated cocaine administration upregulates kappa and mu, but not delta, opioid receptors. *Neuroreport* 5(13): 1613-6.
- Volkow N.D., Fowler, J.S. (2000) Addiction, a disease of compulsion and drive : involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex* 10: 318-325.
- Waelti P, Dickinson A, Schultz W (2001) Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* 412:43-48.
- Zislis G., Desai T.V., Prado M., Shah H.P., Bruijnzeel A.W. (2007) Effects of the CRF receptor antagonist D-Phe CRF(12-41) and the alpha2-adrenergic receptor agonist clonidine on stress-induced reinstatement of nicotine-seeking behaviour in rats. *Neuropharmacology* 53(8): 958-66.



Autoren

axess

www.axess-lab.ch

Mit der wissenschaftlichen Unterstützung der

• S • S • A • M •

Swiss Society of Addiction Medicine

www.ssam.ch

im Auftrag und mit der finanziellen
Unterstützung des

**Bundesamtes
für Gesundheit**