

Träger des «Otto Naegeli-Preises» 2020

Schaltkreismodell der Drogensucht: Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten

Prof. Dr. med. Christian Lüscher

Département des Neurosciences fondamentales, Faculté de Médecine, Université de Genève, Genève

Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 376–377 in dieser Ausgabe.

Einleitung

In den letzten 15 Jahre ermöglichten neue Untersuchungsmethoden der Hirnforschung, jene neuronalen Veränderungen zu erforschen, die kompulsivem Suchtverhalten zugrunde liegen. Am Anfang des Drogenkonsums steht der Anstieg des Botenstoffs Dopamin im Belohnungszentrum. In der Folge verändert sich die Kommunikation zwischen Nervenzellen wichtiger Entscheidungszentren, die neuronalen Schaltkreise verändern sich. Dann verlieren vulnerable Individuen die Kontrolle über ihren Konsum. Lassen sich diese Prozesse beeinflussen? Das Schaltkreismodell eröffnet innovative Möglichkeiten medizinischer Suchttherapien.

Drogen sind omnipräsent. Sie dienen vielen Menschen als Genussmittel und als Hilfen, Stress und Angstzustände zu unterdrücken. Typischerweise werden erste Konsumerfahrungen in der Adoleszenz gemacht. Alkohol und Cannabis spielen eine grosse Rolle. Obschon sich viele der Gefahren bewusst sind, kann es zu Eskalationen und dann Schritt für Schritt zu Kontrollverlust kommen. *Zwanghafter Konsum*, der nicht aufhört, wenn starke negative Auswirkungen auftreten, *definiert Sucht*.

Ob jemand süchtig wird, hängt sowohl von der Substanz (Heroin macht schneller süchtig als Cannabis) und von der Person sowie ihren Lebenswelten ab. Es gibt Menschen, welche die Kontrolle schon nach einigen Wochen verlieren; andere können während Jahren kontrolliert konsumieren. Dieser Unterschied zeigt sich beispielsweise bei Kokain; hier werden schliesslich etwa 20% der Konsumierenden süchtig [1].

Seit den frühen 2000er Jahren forschen wir in unserem Labor an der Medizinischen Fakultät der Universität Genf in diesem Feld. Unsere Experimente betreffen die nachfolgenden Fragestellungen.



Christian Lüscher

Otto Naegeli-Preis für die medizinische Forschung



Der «Otto Naegeli-Preis für die medizinische Forschung» wurde 1960 zum Andenken an den 1938 verstorbenen grossen Wissenschaftler und Lehrer für

Innere Medizin an der Universität Zürich, Professor Otto Naegeli, geschaffen. Der Preis gilt als einer der bedeutendsten wissenschaftlichen Preise der Schweiz. Er geniesst hohe internationale Anerkennung.

Der «Otto Naegeli-Preis» bezweckt die Förderung der medizinischen Forschung (biomedizinische Grundlagenforschung und klinische Forschung) und wird in der Regel alle zwei Jahre an Forschende in der Schweiz verliehen. Die Preissumme beträgt zurzeit 200 000 CHF. Mit dem Preis sollen auch jüngere Forschende zu weiteren Leistungen angeregt werden.

Dopamine, der gemeinsame Nenner suchtmachender Drogen

Ausgangspunkt sind die Arbeiten von Assunta Imperato und Geatano di Chiara in Sardinien Ende der 1980er Jahre. Sie konnten mittels Mikrodialyse Dopamin in winzigen Proben des Striatums messen [2]. Kokain, Amphetamin und Morphin erhöhten die Dopaminkonzentration über Minuten im ventral gelegenen Nucleus accumbens, jedoch nicht im dorsalen Striatum. Diese Erkenntnis prägte in der Folge die sogenannte «Dopaminhypothese» der Sucht: Wenn immer eine Substanz Dopamin im Accumbens erhöht, besteht die Gefahr, süchtig zu werden.

Gestützt auf diese Hypothese testeten wir 2004 die Klubdroge γ -Hydroxybutyrat (GHB) und 2010 Benzodiazepine [3]. Dabei stützten wir uns vor allem auf Methoden, welche die elektrische Aktivität der Dopaminneuronen erfassen. Seit vier Jahren nutzen wir nun auch einen sogenannten dLight-Sensor [4]; ein Protein,

das wir mittels eines viralen Vektors im Accumbens exprimieren. Da dLight intensiver fluoresziert, wenn die Konzentration ansteigt, können wir Dopamin messen, um frühere Ergebnisse bestätigen und neue Substanzen zu testen. Im Moment wenden wir diesen Zugang an, um das Suchtrisiko von Ketamin zu evaluieren.

Die eigenen Ergebnisse und andere, die publiziert wurden, ermöglichten uns, eine mechanistische Drogenklassifizierung zu erstellen [5]. Sie beruht auf drei zellulären Mechanismen, die Dopamin erhöhen. Kokain, Amphetamin und Ecstasy binden an das Protein, das das freigesetzte Dopamin normalerweise wieder in die Zelle aufnimmt, und unterbinden so die Rückführung des Botenstoffs, was diesen ansteigen lässt. Opiate wie Heroin, Morphin und Fentanyl aktivieren μ -Opiatrezeptoren, die sich im ventralen tegmental Areal (VTA) nur auf den γ -Aminobuttersäure-(GABA-) Neuronen befinden. Hemmende Zellen werden inhibiert, was letztlich zu einer Desinhibition der Dopaminneuronen führt. Derselbe zelluläre Mechanismus liegt dem Effekt von Cannabis, GHB und Benzodiazepinen [6] zugrunde. Nikotin wiederum aktiviert die Dopaminneuronen direkt via den nikotinergen Azetylcholinrezeptor. Nur Alkohol konnte wegen der vielen verschiedenen molekularen Zielscheiben nicht eindeutig eingeordnet werden.

Drogeninduzierte synaptische Plastizität als Korrelat von Suchtverhalten

Süchtig machende Drogen haben starke Effekte auf das Verhalten von Menschen und Tieren. Erhalten Mäuse eine Kokaininjektion, entwickeln sie beispielsweise einen starken Bewegungsdrang, der nach Injektion sowie in den folgenden Tagen immer stärker auftritt. In den 1990er Jahren schlugen Terry Robinson und Kent Berridge von der University of Michigan für dieses Phänomen den Begriff «*lokomotorische Sensibilisierung*» vor [7]. Alles deutet darauf hin, dass Dopamine für diese Verhaltensveränderung verantwortlich sind. 2001 hatte Robert Malenka mit seinem Team in Stanford (USA) beobachtet, dass alle süchtig machenden Drogen bereits nach der ersten Injektion zu verstärkten Glutamatsynapsen im Belohnungszentrum führten [8]. 2006 reproduzierten wir diese Beobachtung in Genf und erarbeiteten den molekularen Mechanismus [9, 10]. Dies erlaubte es uns, 2012 ein Stimulationsprotokoll zu entwickeln, das die Synapsen unmittelbar nach ihrer Verstärkung durch Kokain wieder in den ursprünglichen Zustand zurückführte [11]. Damit verschwand die lokomotorische Sensibilisierung; die Mäuse verhielten sich bei den nachfolgenden Kokaininjektionen, als hätten sie nie zuvor Kokain erhalten. Dieses Experiment bestätigte zu ersten Mal, dass das

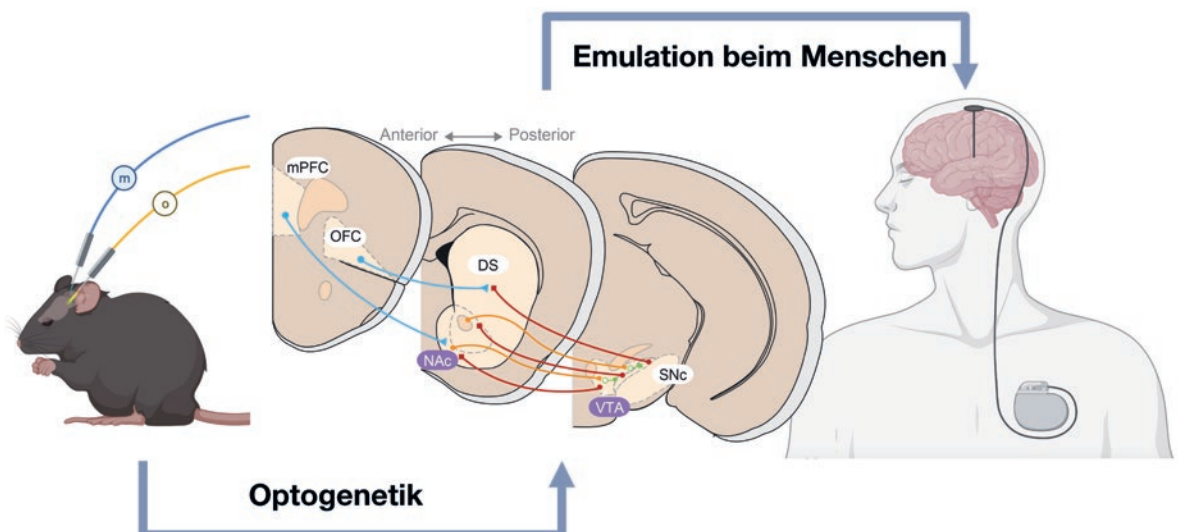


Abbildung 1: Schaltkreismodell der Drogensucht. Optogenetische Observation (o) und Manipulationen (m) erlauben die Einführung eines kausalen Schaltkreismodells. Die Hirnschnitte zeigen das ventrale Belohnungssystem, das initial von Drogen beeinflusst wird (VTA: ventrales tegmentales Areal; NAc: Nucleus accumbens; mPFC: medialer präfrontaler Kortex). Es zeigt auch die dorsale Verbindung des Orbitofrontalen Kortex (OFC) zum dorsalen Striatum (DS), die bei compulsiven Individuen verstärkt ist. Das Modell hilft, neue Therapien zu entwickeln, indem diejenigen optogenetischen Manipulationen, die bei Tieren erfolgreich Suchtverhalten vermindert haben, beim Menschen mittels elektrischer Stimulation oder Pharmaka emuliert werden. Modifiziert von [17]: Nestler EJ, Lüscher C. The Molecular Basis of Drug Addiction: Linking Epigenetic to Synaptic and Circuit Mechanisms. *Neuron*. 2019;102(1):48-59. doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.016. © 2019 Published by Elsevier Inc. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Inc.

veränderte Verhalten nach Drogenkonsum durch die drogeninduzierte synaptische Plastizität verursacht wird. Unsere Publikation aus 2012 dokumentierte somit einen Kausalitätsnachweis. Drogen verändern somit das Verhalten, indem sie die Kommunikation zwischen Hirnzellen in den sogenannten Schaltkreisen verändern. Dies wurde mittlerweile auch von anderen Gruppen nachvollzogen und lässt sich auf den Konsum von anderen Drogen anwenden. Gestützt darauf publizierten wir 2016 die erste Fassung eines «Schaltkreismodels der Sucht» (Abb. 1) [12].

Übergang zu kompulsivem Drogenkonsum

Selbst regelmässiger rekreativer Konsum von harten Drogen führt nur bei einer Minderheit der Individuen zu Sucht. Für Kokain beispielsweise verliert – wie erwähnt – über die Jahre etwa ein Fünftel der Konsumierenden die Kontrolle und entwickelt ein zwanghaftes Verhalten – wie das Team von Pier Vincenzo Piazza am Institut Magendie in Bordeaux zeigen konnte [13]. Dieser Übergang liess sich mit der ersten Version unseres Modells jedoch nicht erklären. Wir versuchten darum herauszufinden, wo im Gehirn die Entscheidung getroffen wird, immer wieder erneut zur Droge zu greifen, obwohl das ganz offensichtlich schädigt und nicht eigentlich gewollt ist.

Der relativ geringe Prozentsatz von 20% Kokainsüchtigen stellt eine grosse Herausforderung dar, weil wir für die Experimente sehr viele Tiere einbeziehen mussten. Wir entwickelten ein Suchtmodell mit einer höheren Übergangsrate von 50% der Individuen zu kompulsivem Verhalten [14]. Wir gaben den Mäusen die Möglichkeit, die Dopaminneurone des VTA selbst zu stimulieren. Dabei erhielten die Tiere keine Drogen, sondern aktivierten einen Hebel, der einen Laser aktivierte, der Licht über eine optische Faser ins Gehirn brachte. Dort hatten wir zuvor mittels einer optogenetischen Manipulation die Dopaminneurone lichtempfindlich gemacht, und zwar mittels eines viralen Vektors, der das Gen für den lichtempfindlichen Kanal Channelrhodopsin enthält. Dies führte dazu, dass die Tiere immer wieder den Hebel betätigten; schliesslich wurde bei rund der Hälfte der Tiere das Verhalten zwanghaft. Bei diesen Individuen wurden Neuronen des Orbitofrontalkortex (OFC) stärker aktiviert, was eine Verstärkung der Synapsen im dorsalen Striatum, dem Zielkern der OFC-Neuronen bewirkte. Wie im Hippocampus war es uns auch hier möglich, einen kausalen Zusammenhang zwischen synaptischer Plastizität und Verhalten herzustellen [15].

Diese Beobachtung liess uns zwar die neuronalen Mechanismen hinter der Sucht besser verstehen. Doch sie ermöglichte keine Antwort auf die Frage, warum manche Menschen eher süchtig werden als andere. Aus der klinischen Forschung ist bekannt, dass dafür gewisse Persönlichkeitsmerkmale von Belang sind. So sind Personen, die zu voreiligen, impulsiven Entscheidungen tendieren, besonders suchtanfällig. Trevor Robbins und Barry Everett von der University of Cambridge fanden, dass sich dies auch beim Rattenmodell ähnlich verhält [16].

Aktuell suchen wir deshalb nach neuronalen Korrelaten einer vorbestehenden Vulnerabilität. Dabei stehen epigenetische Mechanismen im Vordergrund, die der Grund sein könnten, dass aufgrund gewisser Lebenserfahrungen (z.B. Stress) Gene in den Neuronen des OFC exprimiert werden, die diese Zellen wiederum besonders aktiv werden lassen. Diese epigenetische Forschungsrichtung scheint uns vielversprechend, da bei Nagern und bei Menschen immer ein etwa gleich grosser Anteil an Individuen die Kontrolle über den Konsum verliert. Die Labortiere sind jedoch genetisch quasi identisch. Das Genom menschlicher Probanden hingegen variiert stark. Die Vulnerabilität ist daher wohl eher nicht Folge vererbter Dispositionen. Die Genaktivität könnte via genannte Methylgruppen oder Acetylierungen gesteuert sein, die den Zugang zur DNA kontrollieren. Welche solcher Anhängsel ein Gen trägt, wird auch durch die persönlichen Lebenswelten bestimmt. In diesem Zusammenhang sind die Arbeiten von Eric Nestler der Mount Sinai School of Medicine in New York von Interesse [17]. Er erforscht, wie Kokainexposition Genexpression reguliert, was wir nun in unseren Experimenten mit epigenetischer Vulnerabilität vergleichen können.

Möglichkeiten und Herausforderungen für neue Suchttherapien

2021 veröffentlichten wir zusammen mit Patricia Janak von der John's Hopkins University in Baltimore eine zweite Version des Schaltkreismodells [18]. Es akzentuiert die Frage: Was bedeuten diese Erkenntnisse für die Suchttherapie? Das oberste Behandlungsziel sollte sein, die normale Funktion der Hirnschaltkreise wiederherzustellen und damit auch das Verhalten in geregelte Bahnen zu lenken. Das könnte mittels gezielter pharmakologischer oder elektrischer Stimulation erreicht werden. Tiefe elektrische Hirnstimulation («deep brain stimulation» [DBS]) nutzt die Medizin seit den 1990er Jahren zur Behandlung von Morbus Parkinson [19]. Das Verfahren könnte auch gegen Sucht helfen. Bereits 2015 stiessen wir in unserem Team bei

kokainabhängigen Mäusen auf diese Spur, indem es uns gelang, per gezielter optogenetischer Stimulation die durch Drogenkonsum veränderten Synapsen wieder in ihren Normalzustand zu überführen [20]. Wir versuchten nun, die Neuronen mit vergleichbaren elektrischen Impulsen anzuregen, da man diese im Gegensatz zu optogenetischen Manipulationen auch bei Menschen einsetzen könnte. Und tatsächlich: Die Wirkung war die gleiche; die Tiere verloren ihr ungebremstes Verlangen nach Kokain.

Die Methode hat man allerdings bisher nicht an Menschen testen können. Ein wichtiger Grund liegt darin, dass ein chirurgischer Eingriff für die wenigsten Süchtigen infrage kommt. Deshalb versuchen sich mehrere Forscherteams an der nicht invasiven Magnet- oder Ultraschallstimulation über die Schädeldecke. Da die Magnetfelder nicht sehr tief ins Gehirn vordringen, müssen dazu oberflächlichere Hirnareale angepeilt werden – etwa der präfrontale oder der orbitofrontale Kortex.

Nicht zuletzt spielen beim alltäglichen Drogenkonsum von Menschen auch soziale Umstände eine wichtige Rolle. Neben den direkten Eingriffen in die Hirnschaltkreise der Sucht ist es daher ebenso wichtig, den Betroffenen eine angemessene psychosoziale Unterstützung anzubieten.

Dank des neuen Schaltkreismodells wissen wir heute schon sehr viel besser, was bei einer Drogensucht im Gehirn passiert. Die langwierige und manchmal sogar ziellos erscheinende Grundlagenforschung lohnt sich spätestens am Tag, an dem sich die neuen Schaltkreistherapien bei Süchtigen als effizient erweisen.

Verdankung

Ich danke allen derzeitigen und früheren Mitarbeitenden des Lüscher-Labors für ihre unschätzbaren Beiträge. Die Forschung des Lüscher-Labors wird seit Jahren durch den Schweizerischen Nationalfonds, den Europäischen Forschungsrat und viele private Stiftungen unterstützt. Die Grafiken wurden mit Biorender erstellt. Eine erweiterte Version der Beschreibung der Arbeit des Lüscher-Labors wurde am 29.06.2021 in *Gehirn und Geist, Spektrum der Wissenschaften*, veröffentlicht.

Disclosure Statement

Der Autor hat deklariert, Unterstützungen vom Europäischen Forschungsrat (F-Addict), dem Schweizerischen Nationalfonds sowie von privaten Stiftungen erhalten zu haben.

Literatur

- 1 Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the national comorbidity survey. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 1994;2:244–68.
- 2 Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988;85:5274–8.
- 3 Cruz HG, et al. Bi-directional effects of GABA(B) receptor agonists on the mesolimbic dopamine system. *Nature Neuroscience*. 2004;7:153–9.
- 4 Patriarchi T, et al. Ultrafast neuronal imaging of dopamine dynamics with designed genetically encoded sensors. *Science*. 2018;360:eaat4422.
- 5 Lüscher C, Ungless MA. The mechanistic classification of addictive drugs. *PLoS medicine*. 2006;3:e437.
- 6 Tan KR, et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature*. 2010;463:769–74.
- 7 Robinson T. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*. 1993;18:247–91.
- 8 Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature*. 2001;411:583–7.
- 9 Mameli M, et al. Cocaine-evoked synaptic plasticity: persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc. *Nature Neuroscience*. 2009;12:1036–41.
- 10 Bellone C, Lüscher C. Cocaine triggered AMPA receptor redistribution is reversed in vivo by mGluR-dependent long-term depression. *Nature Neuroscience*. 2006;9:636–41.
- 11 Pascoli V, Turiault M, Lüscher C. Reversal of cocaine-evoked synaptic potentiation resets drug-induced adaptive behaviour. *Nature*. 2012;481:71–5.
- 12 Lüscher C. The Emergence of a Circuit Model for Addiction. *Annual Review of Neuroscience*. 2016;39:257–76.
- 13 Deroche-Gammonet V, Belin D, Piazza PV. Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science*. 2004;305:1014–7.
- 14 Pascoli V, Terrier J, Hiver A, Lüscher C. Sufficiency of mesolimbic dopamine neuron stimulation for the progression to addiction. *Neuron*. 2015;88(5):1054–66.
- 15 Pascoli V, et al. Stochastic synaptic plasticity underlying compulsion in a model of addiction. *Nature*. 2018;564:366–71.
- 16 Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*. 2008;320:1352–5.
- 17 Nestler EJ, Lüscher C. The Molecular Basis of Drug Addiction: Linking Epigenetic to Synaptic and Circuit Mechanisms. *Neuron*. 2019;102:48–59.
- 18 Lüscher C, Janak PH. Consolidating the circuit model for addiction. *Annual Review Neuroscience*. 2021;44:173–95.
- 19 Limousin P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339:1105–11.
- 20 Creed MC, Pascoli V, Lüscher C. Refining deep brain stimulation to emulate optogenetic treatment of synaptic pathology. *Science*. 2015;347(6222):659–64.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Christian Lüscher
Faculté de Médecine
Université de Genève,
Rue Michel Servet 1
CH-1211 Genève 4
christian.luscher[at]unige.ch