

## Ärzte Zeitung online, 15.08.2008

### Kokainsucht per Genschalter abgestellt

**HEIDELBERG/MANNHEIM (eb).** Forscher aus Heidelberg und Mannheim haben zwei Genschalter entdeckt, mit denen sich die Kokainsucht wahlweise verstärken oder ganz abschalten lässt. In Tierversuchen konnten sie dadurch bei Mäusen das Suchtgedächtnis löschen. Sie versprechen sich davon neue Ansätze gegen Suchtprobleme bei Menschen.

Typische Verhaltensmuster von Suchtkranken sind die andauernde Suche nach dem Rauschgift oder ein Rückfall nach erneutem Drogenkonsum. Bei der Kokainsucht sind dafür molekulare Veränderungen an den Nervenkontaktstellen im Belohnungssystem die Ursache. Dies hat ein Forscherteam aus dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, dem Deutschen Krebsforschungszentrum sowie der Universität Genf herausgefunden. Die Arbeit wurde in der aktuellen Ausgabe der Zeitschrift "Neuron" (59, 2008, 497) veröffentlicht.

Wie die Forscher berichten, hinterlässt die Kokainsucht nachweisbare Spuren im Gehirn: In Bereichen des Zentralnervensystems, die den Botenstoff Dopamin produzieren, bewirkt das Rauschgift Umbauprozesse an den Synapsen, den Kontaktstellen zwischen zwei Nervenzellen. Als Reaktion auf die Droge werden in bestimmten Rezeptorkomplexen Protein-Untereinheiten ausgetauscht. Das hat zur Folge, dass die veränderte Synapse verstärkt Nervensignale übertragen kann - ein Phänomen, das als "drogenvermittelte synaptische Plastizität" in die wissenschaftliche Literatur einging. Forscher vermuten seit vielen Jahren, dass drogenvermittelte synaptische Plastizität bei der Suchtentstehung von entscheidender Bedeutung ist. Bisher fehlen hierzu jedoch experimentelle Nachweise.

Wissenschaftlern um Professor Günther Schütz im Deutschen Krebsforschungszentrum gelang es nun, bei Mäusen selektiv in Dopamin produzierenden Nervenzellen genau diejenigen Eiweiß-Komponenten genetisch auszuschalten, die unter dem Einfluss von Kokain in die Rezeptor-Komplexe eingebaut werden. Gemeinsam mit dem Team von Professor Rainer Spanagel im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim sowie mit der Arbeitsgruppe von Professor Christian Lüscher von der Universität Genf untersuchten die Heidelberger Forscher die Veränderungen in Physiologie und Verhalten der genveränderten Tiere.

Die Wissenschaftler unterzogen die Tiere standardisierten Tests, um Suchtverhalten zu messen. Auf den ersten Blick zeigten sowohl die genveränderten als auch die Kontroll-Tiere das übliche Verhalten unter dem Einfluss von Kokain: Zu verstärkter Beweglichkeit angetrieben, legten sie deutlich längere Laufstrecken zurück und suchten bevorzugt solche Plätze auf, auf die sie durch regelmäßige Drogengaben konditioniert worden waren.

Finden normale Mäuse an den gewohnten Plätzen über einen längeren Zeitraum keine Drogen, so klingt ihr Suchtverhalten langsam ab, und ihre Vorliebe für die Kokain-assoziierten Orte lässt nach. Dies gilt jedoch nicht für die Tiere, deren Rezeptor-Untereinheit GluR1 genetisch ausgeschaltet ist: Diese Mäuse suchen unverändert die Stellen auf, an denen sie die Droge vermuten - ihr Suchtverhalten hält also dauerhaft an.

Mäuse dagegen, deren NR1-Protein ausgeschaltet wurde, überraschen mit einer anderen Auffälligkeit: Im Gegensatz zu Kontrolltieren erwiesen sich die NR1-defizienten Artgenossen als resistent gegenüber einem Rückfall in die Sucht, wenn nach einer Abstinenzphase das Rauschgift erneut verabreicht wurde.

"Es ist faszinierend zu beobachten, wie einzelne Proteine suchttypische Verhaltensmuster bedingen können", sagt Schütz, und sein Kollege Spanagel ergänzt: "Unsere Ergebnisse eröffnen völlig neue Perspektiven, um Suchtkranke zu behandeln: So könnte eine Blockade des NR1-Rezeptors vor einem Rückfall in die Abhängigkeit schützen. Eine selektive Aktivierung von GluR1 würde sogar dazu beitragen, die Sucht zu löschen."