

Serie: Alkoholismus

Andreas Heinz
Karl Mann

Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit

Zusammenfassung

Die aktuelle Forschung konnte eine Vielzahl jener neurobiologischen Veränderungen identifizieren, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit beitragen. Die Disposition zur Alkoholabhängigkeit resultiert nicht aus moralisch bewertbaren Auffälligkeiten wie einer Willensschwäche oder Genusssucht, sondern aus so unscheinbaren Bedingungen wie der Fähigkeit, viel Alkohol konsumieren zu können, ohne unangenehme Folgewirkungen zu verspüren. Die zunehmende Kenntnis der neurobiologischen Grundlagen der Alkoholabhängigkeit bietet neue Möglichkeiten, die hohe Rückfallgefährdung durch den spezifischen Einsatz von Pharmaka in integrierten Behandlungsprogrammen zu reduzieren.

Schlüsselwörter: Alkoholentzug, dopaminerges Belohnungssystem, NMDA-Rezeptor, Sensitivierung, Alkoholverlangen

Summary

Neurobiological Basis of Alcoholism
Current research has identified a variety of neurobiological factors that are involved in the pathogenesis and maintenance of alcoholism. Unlike previously assumed predisposing factors do not include moral vices such as debauchery or the lack of a strong will. Instead, the disposition to alcoholism is associated with the rather unsuspecting ability to consume a high amount of alcohol without experiencing unpleasant effects. The knowledge about the neurobiological basis of alcoholism is increasing and may lead to the use of specific medications in holistic treatment programs.

Key words: alcohol withdrawal, dopamine reward system, NMDA receptor, sensitization, alcohol craving

Eine Vielzahl von Studien zeigt übereinstimmend, dass genetische Faktoren deutlich zur Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit beitragen (12, 31). Dieser genetische Anteil ist offenbar in Subgruppen alkoholabhängiger Patienten mit besonders schwerem Krankheitsverlauf am stärksten ausgeprägt. Er könnte dort für die Entwicklung der Abhängigkeitserkrankung bedeutsamer sein als der Einfluss von Umweltfak-

toren (31). Patienten mit einem derart schweren Verlauf der Alkoholabhängigkeit erkranken oft bereits vor dem 25. Lebensjahr (30).

Disposition zur Alkoholabhängigkeit

Cloninger hatte 1987 postuliert (11), dass es sich bei diesen Patienten um einen Subtyp, den so genannten „Typ 2“ der Alkoholabhängigkeit, handelt, der durch eine hohe genetische Disposition zur Abhängigkeit sowie durch Impulsivität, Aggressivität und antisoziale Persönlichkeitszüge gekennzeichnet sei. Neuere Studien haben dies allerdings nicht bestätigen können. So war das Auftreten aggressiver Handlungen bei Alkoholabhängigen nicht signifikant mit einer genetischen Disposition verbunden (31). Zudem reichten die von Cloninger benannten diagnostischen Kriterien nicht aus, um einen „Typ 2“ der Alkoholabhängigkeit klinisch von anderen Subgruppen alkoholabhängiger Patienten abzugrenzen (57). Das gemeinsame Auftreten einer antisozialen Persönlichkeitsstörung und einer Alkoholabhängigkeit ist offenbar vielmehr als eine Komorbidität zu verstehen, bei der die Alkoholabhängigkeit nur eines der Probleme darstellt, die in Zusammenhang mit der antisozialen Persönlichkeitsstörung auftreten (8, 30). Auch kann die antisoziale Persönlichkeitsstörung nicht als einer der erblichen Faktoren gewertet werden, die zur Alkoholabhängigkeit disponieren, da ihr Auftreten überwiegend von Umweltfaktoren bestimmt wird (10, 14). Zudem finden sich Hinweise auf eine antisoziale Persönlichkeitsstörung nur bei einer geringen Zahl Alkoholabhängiger (8); bei der überwiegenden Mehrzahl kann die Entwicklung der Alkoholabhängigkeit also nicht als Folge antisozialer Persönlichkeitszüge verstanden werden.

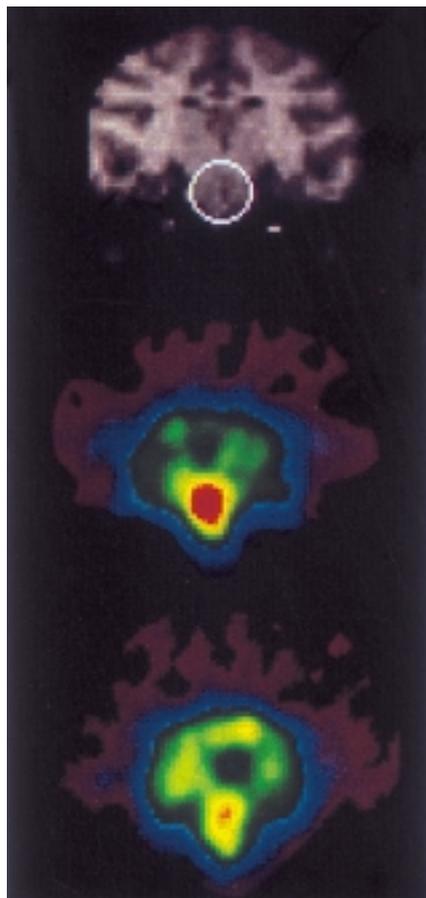


Abbildung 1: Serotonerge Funktionsstörung bei erwachsenen Primaten. a) Lokalisation der Raphekerne, des Ursprungsgebiets der zentralen serotonergen Neurone, in der koregistrierten Kernspinaufnahme. b) Gesunder Primat. c) Störung der Serotonintransporter bei einem erwachsenen Tier als Folge einer Stressbelastung durch frühe soziale Isolation (23).

Toleranz gegenüber akuten Alkoholwirkungen

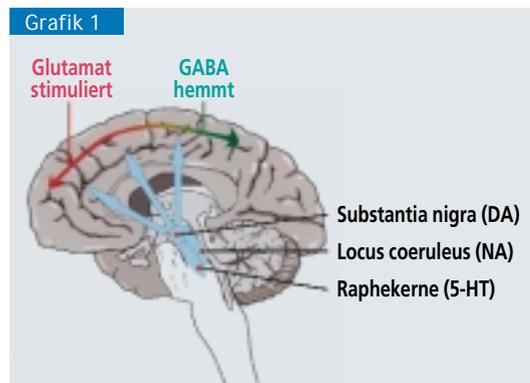
Ein viel unscheinbareres Merkmal ist nach Studien von Schuckit und Mitarbeitern entscheidend an der Disposition zur Alkoholabhängigkeit beteiligt, nämlich eine teilweise genetisch bedingte, schwache Auswirkung akuten Alkoholkonsums (47). Prospektiv wurde bei jungen Männern und Frauen, die erstmals begonnen hatten, Alkohol zu konsumieren, die Frage untersucht, welche Charakteristika eine spätere Alkoholabhängigkeit voraussagen würden (47, 48). Als wesentlicher Risikofaktor zeigte sich das Ausmaß der akuten Alkoholwirkungen, beispielsweise der eintretenden Sedierung oder der Ataxie. Dabei waren die Personen besonders gefährdet, die akut nur wenig Auswirkungen des Alkohols verspürten. Offenbar ruft Alkoholkonsum bei diesen Menschen kaum unangenehme Wirkungen hervor, sodass ein natürliches Warnsignal fehlt, das den Betroffenen anzeigt, wie gefährlich exzessiver Alkoholkonsum für sie ist (47). Aktuelle genetische Studien und Untersuchungen im Primatenmodell weisen darauf hin, dass die erhöhte Alkoholtoleranz Folge einer Unterfunktion der serotonergen Neurotransmission sein könnte. Diese serotonerge Funktionsstörung kann genetisch bedingt sein oder als Folge früher sozialer Stressbedingungen auftreten. Sie vermindert offenbar die Reaktion auf sedierende, GABAerg (GABA, Gammaaminobuttersäure) vermittelte Wirkungen des Alkohols (15, 23, 46).

Abbildung 1 zeigt eine serotonerge Funktionsstörung bei erwachsenen Primaten. Die stressbelasteten Tiere weisen einen verminderten Serotoninsatz auf, der sich auch im Erwachsenenalter noch nachweisen ließ, und eine erhöhte Verfügbarkeit ihrer Serotonintransporter. Die serotonerge Funktionsstörung war mit zwei Faktoren verbunden, die zum späteren exzessiven Alkoholkonsum disponieren: erhöhter Aggressivität und erhöhter Toleranz gegenüber den Wirkungen akuten Al-

koholkonsums (23).

Die Regulation der Informationsvermittlung im Kortex und in subkortikalen Hirnarealen ist in *Grafik 1* dargestellt. Eine Verminderung der serotonergen Neurotransmission führt zu einer verminderten GABAergen Sedation und einer erhöhten Toleranz gegenüber den akuten Alkoholwirkungen. Diese kann zum exzessiven Alkoholkonsum disponieren, da unangenehme Wirkungen beziehungsweise Warnzeichen des Alkoholkonsums erst verspätet eintreten (13).

In eine ähnliche Richtung zeigt die Untersuchung der Alkoholmetabolisation. Bei Menschen mit einer genetisch



Grafik 1
Die rasche Informationsverarbeitung erfolgt im Kortex mithilfe des exzitatorisch wirkenden Botenstoffs Glutamat und des inhibitorischen Neurotransmitters GABA. Die aus dem Hirnstamm aufsteigenden dopaminergen, noradrenergen und serotonergen (DA-, NA- und 5-HT-) Systeme modulieren die zentrale Neurotransmission. GABA, Gammaaminobuttersäure.

bedingten Verlangsamung des Alkoholabbaus steigt der toxische Metabolit Acetaldehyd an und verursacht höchst unangenehme Wirkungen, die die Betroffenen meist vor einem exzessiven Alkoholkonsum und der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit bewahren (3). Die entsprechenden Genotypen, Varianten der Alkohol-Dehydrogenase und der Aldehyd-Dehydrogenase, finden sich häufiger bei Menschen aus Asien und könnten regionale Unterschiede in Trinkmustern und der Häufigkeit des Auftretens einer Alkoholabhängigkeit erklären (42). Gemeinsames Kennzeichen dieser Risikofaktoren ist also, dass sie mit einer geringen Ausprägung unangenehmer Wirkungen akuten Alkoholkonsums einhergehen. Dies wird von den Betroffenen meist nicht als Gefahr,

sondern eher als vermeintliche Stärke erlebt („ich kann andere unter den Tisch trinken“). Gerade jene jungen Menschen, die viel Alkohol vertragen, sind aber besonders gefährdet, auf längere Sicht alkoholabhängig zu werden. Diese wichtige Beobachtung sollte gerade in der schulischen Präventionsarbeit verstärkt beachtet werden.

Einfluss sozialer Isolation

Rhesusaffen, die ohne Mütter aufwachsen müssen, zeigten in Studien als erwachsene Tiere einen exzessiven Alkoholkonsum (27). Während die Primaten vor der Pubertät eher ängstlich und angespannt sind, wirken die männlichen Tiere nach der Pubertät aggressiv und gereizt (23, 26). Als Folge der frühen sozialen Isolation findet sich bei diesen Tieren eine persistierende serotonerge Funktionsstörung, die mit der Schwere der Aggressivität und dem Alkoholkonsum korreliert (23). Möglicherweise konsumieren diese Tiere exzessiv Alkohol, weil dessen sedierende Wirkung dem Gefühl der Bedrohung und Angst entgegenwirkt.

In Adoptionsstudien zeigte sich, dass auch Menschen, die in ihrer frühen Kindheit lange in Heimen leben mussten, als Erwachsene häufig exzessiv Alkohol konsumieren und ein erhöhtes Risiko aufweisen, alkoholabhängig zu werden (7, 12). Aus anthropologischer Sicht ist soziale Isolation einer der wichtigsten Stressfaktoren bei Menschen und Primaten (6). Verschiedene soziopsychologische Theorien verweisen auf die Bedeutung der fehlenden sozialen Integration und gesellschaftlichen Anerkennung (28) für die Entstehung abhängigen Verhaltens. Eine erhebliche Diskrepanz zwischen Wünschen und sozialen Möglichkeiten kann zum Rückzug in einen exzessiven Alkoholkonsum beitragen, und die gesellschaftliche Ablehnung und abwertende Etikettierung abhängigen Verhaltens kann die soziale Isolation weiter verstärken (45). Auch der Eintritt von Arbeitslosigkeit gilt als sozialer Stressfaktor, der bereits bestehende Alkoholprobleme verschärfen kann (25). Leider liegen fast keine Untersuchungen dazu vor, wie sich derartige Belastungen auf die neurobiologischen Korrelate ab-

hängigen Verhaltens auswirken.

Es ist bekannt und in vielen Studien dokumentiert, dass weitere individuelle, soziale und kulturelle Faktoren entscheidend zur Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit beitragen. Zu diesen Faktoren gehören persönliche Einstellungen, kulturelle Trinkgepflogenheiten und Zwänge, das Konflikterleben und andere aktuelle Belastungen (25, 36, 45). Diese wichtigen Faktoren werden in nachfolgenden Artikeln im Deutschen Ärzteblatt erörtert.

Neurobiologische Korrelate des chronischen Alkoholmissbrauchs

In den aktuellen Klassifikationssystemen psychiatrischer Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation (ICD-10) und der American Psychiatric Association (DSM-IV) wird der Alkoholmiss-

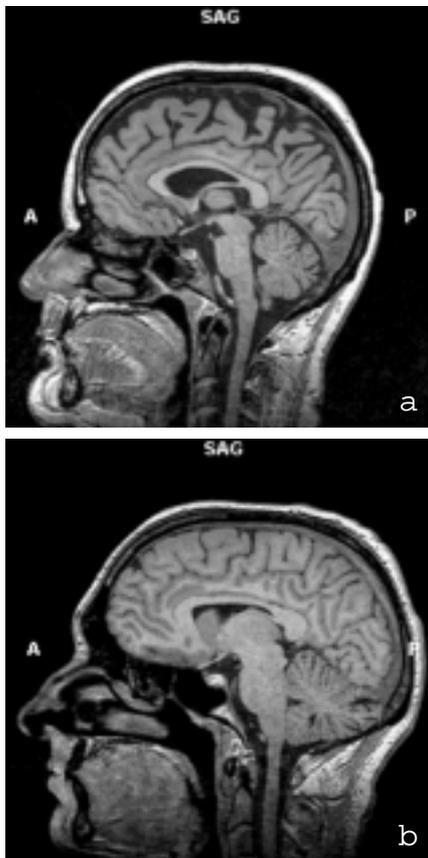


Abbildung 2: Hirnatrophie mit Verbreiterung der Sulci und Ventrikelverbreiterung bei einer Person mit chronischem Alkoholmissbrauch (a) im Vergleich zur Darstellung einer gleichaltrigen Kontrollperson (b) (MRT, sagittale Darstellung).

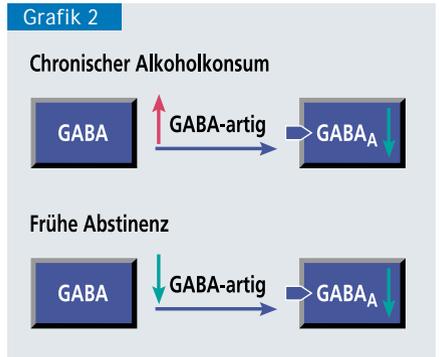
brauch nicht durch die Menge des konsumierten Alkohols, sondern durch die aufgrund von Alkoholkonsum auftretenden Folgeschäden definiert. Zu diesen zählen körperliche oder seelische Folgeschäden wie beispielsweise eine depressive Episode nach exzessivem Alkoholkonsum (22). Als einer der wichtigsten Schäden infolge von Alkoholkonsum ist die alkoholassoziierte Hirnatrophie zu nennen, die die graue und weiße Substanz betrifft und sich als Ventrikelverbreiterung und Verbreiterung der Sulci in bildgebenden Verfahren darstellen lässt (Abbildung 2) (9, 32, 37).

Bei vergleichbarem Alkoholkonsum sind Frauen von einer Hirnatrophie stärker betroffen als Männer (35). Die Hirnatrophie ist im frontalen Kortex und Zerebellum besonders ausgeprägt (33), findet sich aber auch im anterioren Hippocampus alkoholabhängiger Patienten, und zwar unabhängig vom Vorliegen eines Wernicke-Korsakow-Syndroms (53). Das Ausmaß der alkoholassoziierten Hirnatrophie im frontalen und temporalen Kortex ist klinisch besonders wichtig, da eine Störung der genannten Hirnareale die längerfristige Handlungsplanung und das Arbeitsgedächtnis beeinträchtigen und einen auf kurzfristige Belohnung angelegten Alkoholkonsum verstärken kann (2, 4, 13).

Bei langfristiger Abstinenz bildet sich die Atrophie zumindest partiell zurück (32). Damit bildet die Alkoholabhängigkeit im Gegensatz zum irreversiblen Verlauf demenzieller Prozesse (zum Beispiel beim Morbus Alzheimer) ein heuristisches Modell, welches einen direkten Einblick in die Plastizität des menschlichen Gehirns erlaubt (34).

Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit

Zu den Symptomen der Alkoholabhängigkeit zählen die Toleranzerhöhung, Entzugssymptome bei Beendigung des Konsums, ein Verlangen nach Alkohol, die Kontrollminderung beim Alkoholkonsum, ein anhaltender Missbrauch trotz schädlicher Folgen und ein Vorrang des Alkoholkonsums vor anderen



GABAerge Neurotransmission in der frühen Abstinenz. Alkoholkonsum in höheren Dosen sediert, ein Effekt, der über zentrale GABA_A-Rezeptoren vermittelt wird. Bei chronischem Alkoholkonsum nimmt die Toleranz gegenüber diesen sedierenden Wirkungen zu und der Patient trägt subjektiv mehr Alkohol. GABA, Gammaaminobuttersäure

Aktivitäten und Verpflichtungen (29). Diese auf den ersten Blick heterogen wirkenden Symptome werden im Folgenden anhand ihrer neurobiologischen Korrelate diskutiert.

Toleranzentwicklung und Entzugssymptomatik

Bedeutsame Merkmale für ein neurobiologisches Verständnis der Alkoholabhängigkeit sind einerseits die zunehmende Toleranz gegenüber den Auswirkungen des exzessiven Alkoholkonsums und das Auftreten von Entzugssymptomen bei Unterbrechung der Alkoholfuhr und andererseits eine Sensitivierung gegenüber den verhaltensmodulierenden Wirkungen des Alkoholkonsums. Die Toleranzentwicklung und das Auftreten von Entzugssymptomen wurden von Edwards (16) in das Zentrum des modernen Abhängigkeitskonzepts gesetzt. Um das Konzept der Toleranzentwicklung zu verstehen, muss man sich vergegenwärtigen, dass das Gehirn als autoreglatives Organ auf die Beibehaltung einer Homöostase eingerichtet ist. Wird diese beispielsweise durch die alkoholbedingte Sedierung aus dem Gleichgewicht gebracht, reagiert das Gehirn mit einer gegenregulatorischen Verminderung der GABA_A-Rezeptoren, über die ein wichtiger Teil der sedativen Wirkungen des Alkohols vermittelt wird (1). Vor kurzem gelang es der Arbeitsgruppe von Harris und Mitarbeitern (38, 39),

die Angriffsstelle des Alkohols am GABA_A-Rezeptor zu identifizieren. Dabei handelt es sich um eine relativ kleine, durch 45 Aminosäuren gebildete „Tasche“, die die Alkoholwirkung auf den Ionenkanal des GABA_A-Rezeptors vermittelt. Zudem blockiert Alkohol die Übertragung am glutamatergen NMDA-Rezeptor (NMDA, N-Methyl-D-Aspartat) (54). So kann zunehmend mehr Alkohol konsumiert werden, ohne dass eine exzessive Sedierung erfolgt. Diese Befunde könnten ein ganz neues Kapitel der Pharmakologie des Alkohols eröffnen.

Die Kehrseite der Medaille ist die erhöhte Empfindlichkeit gegen eine Unterbrechung der Alkoholzufuhr. Denn zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen Erregung und Hemmung steigt die Zahl der durch Alkohol in ihrer Funktion behinderten NMDA-Rezeptoren an (54). Im Entzug trifft der exzitatorische Botenstoff Glutamat auf eine erhöhte Zahl glutamaterger Rezeptoren, während sein Gegenspieler, der sedierende Neurotransmitter GABA, nur auf eine reduzierte Rezeptorenzahl einwirken kann (Grafik 2). Damit verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen Exzitation und Sedation im Gehirn und es kann zu Krampfanfällen oder anderen Entzugssymptomen kommen (19, 54). In fortgeschrittenen Fällen genügt die Unterbrechung der Alkoholzufuhr während des Nachtschlafs, um eine morgendliche Entzugssymptomatik auszulösen. Diese morgendliche Entzugssymptomatik ist eines der verlässlichsten Symptome einer eingetretenen Alkoholabhängigkeit.

Konditionierter Entzug

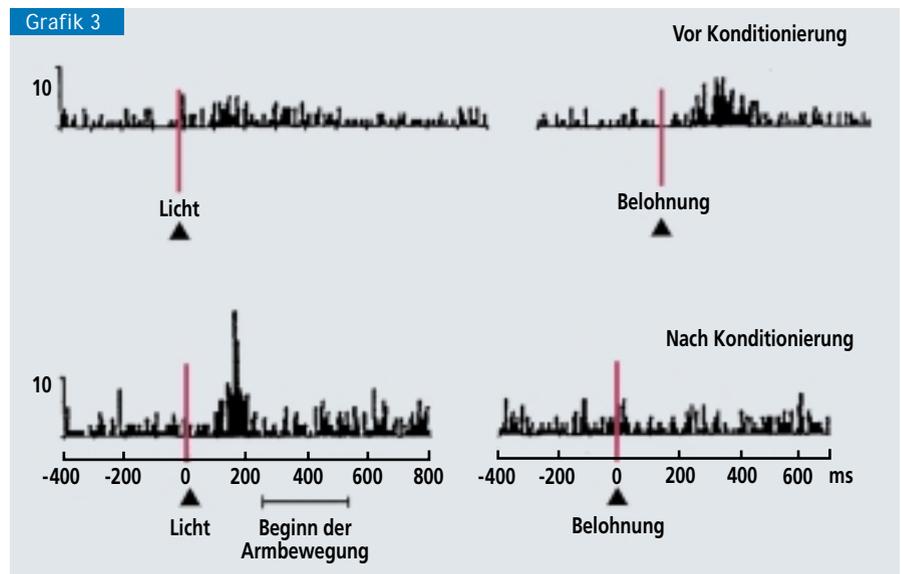
Wenn eine Alkoholabhängigkeit eingetreten ist, wird der chronische Alkoholkonsum oft beibehalten, um das Auftreten von unangenehmen und körperlich bedrohlichen Entzugserscheinungen zu vermeiden (16, 59). Entzugssymptome können aber auch als konditionierte Reaktionen auftreten. Dann lösen Umweltreize, die bisher mit dem Alkoholkonsum assoziiert waren, im Organismus die Erwartung aus, dass jetzt der Alkoholkonsum unmittelbar bevorsteht. Das Konzept geht auf Wikler (58) zurück, der beobachtete, dass

Laborratten, die an eine Opiatgabe in einer bestimmten Umgebung gewöhnt waren, Entzugserscheinungen zeigten, wenn sie in dieser Umgebung kein Opiat erhielten. Wikler (58) und Siegel (51) folgerten, dass als konditionierte Reaktion Prozesse auftreten, die der Wirkung der Suchtsubstanz entgegengesetzt sind. Die Wirkung des Suchtmittelkonsums wird so begrenzt und eine zu starke Störung der Funktion des zentralen Nervensystems wird verhindert. Auf den Alkoholkonsum bezogen bedeutet das, dass beispielsweise die sedierende Wirkung des Alkohols durch eine konditionierte Verstärkung der exzitatorischen Übertragung im Nervensystem ausgeglichen wird. Kommt es allerdings nicht zur antizipierten Alkohol-

NMDA-Rezeptor (41, 52). In kontrollierten Studien verringerte die Acamprosatgabe die Rückfallrate entgifteter Patienten (44). Möglicherweise sprechen gerade die Patienten besonders gut auf Acamprosat an, die unter einem konditionierten Alkoholentzug und Alkoholverlangen leiden (55).

Sensitivierung und Alkoholverlangen

Alkohol beeinflusst nicht nur die Wirkung inhibitorischer und exzitatorischer Botenstoffe wie GABA und Glutamat, sondern auch die Ausschüttung von Katecholaminen wie Dopamin, Serotonin und Noradrenalin und ihre Interaktion mit dem Neurotransmitter Acetylcholin. Dopaminerge,



Bedeutung der dopaminergen Neurotransmission für das Verlangen nach belohnenden Substanzen. Dargestellt ist ein Tierversuch von Schultz und Mitarbeitern (49) bei dem ein Affe erlernt, auf einen konditionierten Reiz hin (das Aufleuchten eines Lichts) einen Knopf zu drücken und so eine Banane zu erhalten. Wenn die Banane überraschend eintrifft, steigt die Entladungsrate der dopaminergen Nervenzellen im Belohnungssystem des Gehirns (oben). Das Tier lernt, dass das Aufleuchten des Lichts einen (konditionierten) Reiz darstellt, der nach der Durchführung einer zweckdienlichen Handlung das Eintreffen einer Belohnung (der Banane) verspricht. Sobald es dies gelernt hat, feuern die dopaminergen Neurone bei Präsentation des konditionierten Reizes, nicht aber beim Eintreffen der Banane (unten).

einnahme, kann der Patient subjektiv die zentralnervöse Übererregung als innere Unruhe, Ängstlichkeit und Alkoholverlangen spüren (55).

Die Übererregung des Zentralnervensystems im konditionierten Entzug kann durch die so genannte „Anti-Cravingsubstanz“ Acamprosat abgeschwächt werden. Acamprosat reduziert die glutamaterge Übertragung am

serotonerge und noradrenerge Nervenzellen sind jeweils im Stammhirn lokalisiert, wirken mit aufsteigenden Projektionsbahnen modulierend auf eine Vielzahl zentraler Hirnareale ein und werden mit spezifischen Verhaltenskorrelaten in Verbindung gebracht (5, 59). Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit kommt offenbar der Interaktion zwischen der opioid-

ergen und dopaminergen Neurotransmission eine Schlüsselrolle zu (20). Das so genannte dopaminerge Belohnungssystem ist ein entwicklungsgeschichtlich altes System, das durch überlebensnotwendige Reize wie Essen oder Sexualität angesprochen wird. Dopaminerge Stimulation des ventralen Striatums, des Kernbereichs des hirneigenen Belohnungssystems, führt zum verstärkten Auftreten all jener Verhaltensweisen, die die Dopaminausschüttung verursacht haben (21). Wie andere Drogen mit Abhängigkeitspotenzial stimuliert Alkohol die Dopaminfreisetzung und verstärkt so den Alkoholkonsum (59). Der Grund für diese Verhaltensverstärkung liegt offenbar darin, dass Reize, die mit dem Alkoholkonsum gepaart

rotransmission vermittelt werden. Die alkoholinduzierte Dopaminausschüttung spielt demnach eine wesentliche Rolle in der Entstehung des Alkoholverlangens („Cravings“). In prospektiven Studien war das Ausmaß der Veränderung der dopaminergen Neurotransmission mit einem hohen Rückfallrisiko verbunden (22, 24).

Die alkoholbedingte Dopaminausschüttung wird teilweise durch Stimulation der μ -Opiatrezeptoren vermittelt (20). Während die Dopaminfreisetzung entscheidend zum Alkoholverlangen beiträgt (43), könnte die Aktivierung weiterer Opioidrezeptoren im ventralen Striatum mit den angenehmen Gefühlen in Verbindung stehen, die durch Alkoholkonsum ausgelöst werden können. Zumindest stellt sich das Wohlbefinden, das durch Alkoholkonsum ausgelöst werden kann, nach Blockade der μ -Opiatrezeptoren mittels Naltrexon nicht mehr ein (56).

Das hirneigene Verstärkungssystem weist nun eine Eigenschaft auf, die für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit von entscheidender Bedeutung sein könnte: es wird durch wiederholten Alkoholkonsum immer empfindlicher (60). Diese Sensitivierung zeigt sich als erhöhte Attraktivität jener Reize, die mit dem Suchtmittelkonsum in Verbindung stehen (*Grafik 4*) (44). Selbst kleine Mengen konsumierten Alkohols und Reize, die mit einem früheren Alkoholkonsum verbunden sind, können deshalb eine verstärkte dopaminerge Neurotransmission auslösen, die sich als Alkoholverlangen und verminderte Kontrolle über den Alkoholkonsum zeigt. Wenn sich also ein Patient in eine Situation begibt, in der er regelmäßig Alkohol getrunken hat oder wenn er den Alkoholkonsum nach Entgiftung wieder aufnimmt, kann es zu einer verstärkten dopaminergen Neurotransmission im Belohnungssystem kommen, die sich als Alkoholverlangen und Kontrollminderung zeigt. Tatsächlich war der hirneigene Dopaminumsatz bei Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko erhöht (17, 18). Eine Blockade der zentralen Dopaminrezeptoren beispielsweise durch Neuroleptika bietet sich allerdings nicht als therapeutische Strategie an, da das dopaminerge System bei

allen neu auftretenden, Genuss oder Belohnung verheißenden Reizen anspringt (50). Seine Blockade würde also verhindern, dass ungewohnte, belohnungsanzeigende Reize die Patienten zu neuen Aktivitäten motivieren. In einer Situation, in der entgiftete Patienten andere genussvolle Tätigkeiten an die Stelle des Alkoholkonsums setzen sollen, wäre eine solche Blockade kontraproduktiv. Vielpersprechender scheint zumindest bei einer Subgruppe der Patienten der Versuch zu sein, die Wirkungen des Alkoholkonsums auf die μ -Opiatrezeptoren abzublocken und so das Verlangen nach Alkohol und die Lust am Trinken zu reduzieren (40, 56). Derartige medikamentengestützte Behandlungsversuche machen natürlich nur Sinn, wenn sie im Rahmen einer ganzheitlichen Behandlung unter Einbeziehung von Selbsthilfegruppen und Beratungsstellen erfolgen.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 2001; 98: A 2279–2283 [Heft 36]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

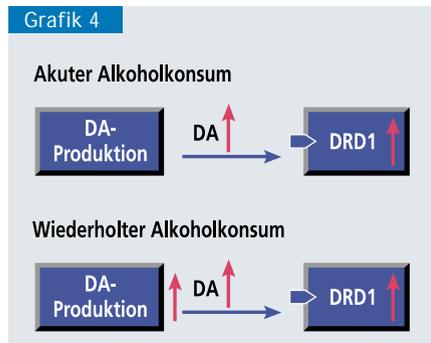
Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Karl Mann
Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
68159 Mannheim
E-Mail: sucht@as200.zi-mannheim.de

In der Serie Alkoholismus sind bisher erschienen:

Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit
Prof. Dr. med. Rainer Tölle
Dt Ärztebl 2001; 98: A 1957 [Heft 30]

Das Alkoholproblem in der Medizingeschichte
Prof. Dr. med. Dr. phil. Heinz Schott
Dt Ärztebl 2001; 98: A 1958–1962 [Heft 30]

Alkoholassoziierte Organschäden
Befunde in der Inneren Medizin, Neurologie und Geburtshilfe/Neonatologie
Prof. Dr. med. Manfred V. Singer,
Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Teysen
Dt Ärztebl 2001; 98: A 2109–2120 [Heft 33]



Sensitivierung der zentralen dopaminergen Neurotransmission. Akuter Alkoholkonsum stimuliert die Dopaminfreisetzung im Striatum. Chronischer Konsum und Entzug von Alkohol kann zu einer erhöhten Empfindlichkeit der zentralen dopaminergen Neurotransmission führen. Dabei können alkoholassoziierte Reize eine verstärkte präsynaptische Ausschüttung von Dopamin (DA) bewirken, das zudem postsynaptisch auf Dopamin-D1-Rezeptoren (DRD1) mit erhöhter Stimulierbarkeit trifft (21, 43, 60).

sind, durch die begleitende Dopaminausschüttung als besonders begehrenswert erscheinen und das Individuum motivieren, nach diesen Reizkonstellationen zu suchen und Alkohol zu konsumieren (*Grafik 3*) (43, 50). Die dopaminerge Stimulation motiviert offenbar zu zielgerichteten Handlungen, um eine belohnende Substanz zu erringen, und ruft wahrscheinlich das Verlangen nach dieser Substanz hervor (55). Der Genuss beim Verspeisen der Belohnung ist dagegen nicht an die dopaminerge Aktivierung gebunden und könnte durch weitere Neurotransmittersysteme wie die opioiderge oder serotonerge Neu-