

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/277904045>

# Neurobiologische und kognitive Grundlagen der Sucht

Article in *Zeitschrift für Psychiatrie Psychologie und Psychotherapie* · July 2012

DOI: 10.1024/1661-4747/a000118

CITATIONS

2

READS

3,173

4 authors, including:



**Yavor Yalachkov**

University Hospital Frankfurt

28 PUBLICATIONS 646 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Jochen Kaiser**

Goethe-Universität Frankfurt am Main

207 PUBLICATIONS 8,127 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Marcus J Naumer**

Universität Koblenz-Landau

54 PUBLICATIONS 1,861 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Biomarkers in multiple sclerosis [View project](#)

Freier Beitrag

# Neurobiologische und kognitive Grundlagen der Sucht

Yavor Yalachkov<sup>1</sup>, Jochen Kaiser<sup>1</sup>, Jochen Roeper<sup>2</sup> und Marcus J. Naumer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Medizinische Psychologie, Goethe-Universität, Frankfurt am Main

<sup>2</sup>Institut für Neurophysiologie, Goethe-Universität, Frankfurt am Main

**Zusammenfassung.** Obwohl unser Verständnis der Rolle neurobiologischer und kognitiver Mechanismen für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Sucht ständig zunimmt, wird dieses Wissen noch wenig in die ärztliche oder psychotherapeutische Ausbildung und Praxis integriert. Dieser Artikel gibt einen Überblick über diejenigen neuronalen und kognitiven Prozesse, die den verschiedenen Symptomen der Sucht zugrunde liegen. Dazu gehören das Motivations- und Gedächtnissystem sowie automatisiertes Verhalten und exekutive Kontrollfunktionen. Besonders betont wird die Relevanz neurowissenschaftlicher Forschungsergebnisse für ein besseres Verständnis der neurophysiologischen Hintergründe der diagnostischen Kriterien des Abhängigkeitssyndroms.

**Schlüsselwörter:** Sucht, Abhängigkeit, Neurowissenschaften, fMRT, PET

## Neurobiological and cognitive bases of addiction

**Abstract.** Despite the constantly growing evidence for an involvement of neurobiological and cognitive mechanisms in the development and maintenance of addiction, only little of this knowledge is incorporated in medical and psychotherapeutical training and treatment. The present paper reviews the literature on neuronal and cognitive processes underlying the different symptoms of addiction. These include the motivation and memory systems as well as systems controlling automatized behavior and executive functions. In particular, we focus on the relevance of recent neuroscientific research for the understanding of the neurophysiological background of the diagnostic criteria for addiction.

**Keywords:** addiction, dependence, neuroscience, fMRI, PET

## Einführung

Trotz der großen Bedeutung von Abhängigkeitserkrankungen für die gesellschaftliche Gesundheit und der mit ihnen verbundenen Kosten (Küfner, 2010) bleiben viele ihrer zugrunde liegenden Mechanismen unverstanden. Viele Patienten können trotz hoher Motivation zur Entwöhnung ihr Konsummuster nicht ändern und bleiben auch nach langer Abstinenzzeit rückfallgefährdet. Die Erforschung der neurobiologischen und psychologischen Grundlagen von Abhängigkeitserkrankungen ermöglicht die Identifikation von Biomarkern und liefert neue Ansatzpunkte für die Weiterentwicklung pharmakologischer und psychotherapeutischer Behandlungen.

Mehrere neuronale Systeme tragen im Laufe der Abhängigkeit zur Initiierung des Konsums bei bzw. werden von regelmäßiger Einnahme der Substanz pathologisch verändert. Sie erhalten das Suchtverhalten aufrecht und begünstigen einen späteren Rückfall (Baler & Volkow, 2006). Da

allerdings Suchtwissenschaftler auf sehr unterschiedlichen Analyseebenen von den molekularen zu den kognitiven Neurowissenschaften arbeiten, ist die Integration und Interpretation dieser Ergebnisse gerade in Bezug zur klinischen Praxis keine leichte Aufgabe. Der vorliegende Text möchte daher eine Übersicht zu den neurobiologischen Schlüsselprozessen der verschiedenen, zeitlich geordneten Phasen einer Suchterkrankung geben. In diesem Kontext sollen explizit die Verbindungen zu den bereits etablierten und im klinischen Kontext eingesetzten diagnostischen Kriterien für das Abhängigkeitssyndrom [definiert z.B. im «International Classification of Diseases», ICD-10 (Dilling, Mombour, Schmidt & Schulte-Markwort, 2006)] hervorgehoben werden. Das ICD-10 ist ein diagnostisches Instrument mit rein deskriptiven Kriterien. Umso wichtiger ist ihre Einbindung in einen neurobiologischen Kontext, zumal die bevorstehende fünfte Auflage des anderen häufig eingesetzten diagnostischen Instruments «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)»

von den neurowissenschaftlichen Erkenntnissen über die Ätiologie und Pathogenese psychiatrischer Krankheiten stark beeinflusst sein wird (www.dsm5.org).

Besonders wichtig erscheint es uns, zwischen den verschiedenen Phasen der Sucht zu differenzieren. Während Abbildung 1 die neurobiologischen Systeme zeigt, die an den diversen Suchtmechanismen beteiligt sind, stellt Abbildung 2 den zeitlichen Verlauf der Erkrankung dar und zeigt, dass zu unterschiedlichen Zeitpunkten verschiedene Mechanismen eine führende Rolle spielen. Bestimmte neurobiologische Risikofaktoren wie z. B. niedrige striatale D2-Rezeptorverfügbarkeit können die Wahrscheinlichkeit für die Initiierung des Konsums erhöhen und den Weg in die Sucht bahnen. Die frühen Phasen der Sucht sind vor allem durch belohnungsorientiertes Lernen, die Entwicklung von hohen motivationalen Anreizwerten der Droge und der assoziierten Stimuli sowie einen diesbezüglichen Aufmerksamkeitsbias gekennzeichnet. Gleichzeitig verlieren die natürlichen Verstärker ihre Wirksamkeit, und das Verhalten wird immer stärker von der Motivation für die Substanz gesteuert. In den späten Phasen der Sucht ist die Verbindung zwischen den Drogenreizen und den zugehörigen Verhaltensreaktionen stark automatisiert, was in Kombination mit beeinträchtigten exekutiven Funktionen ein zwanghaftes Konsummuster begünstigt. Abschließend

wird darauf hingewiesen, dass auch nach einer Zeit der Abstinenz konditionierte Reize, Stress und erneuter Konsum der Substanz einen Rückfall in das alte Verhaltensmuster auslösen können. Im folgenden Text werden die neurobiologischen und kognitiven Systeme, die in den unterschiedlichen Phasen der Suchterkrankung eine bedeutende Rolle spielen, erläutert und ihre Beziehung zu den klinischen Symptomen dargestellt.

## Motivation und Gedächtnis

Zwei der im ICD-10 definierten Kriterien für das Abhängigkeitssyndrom lauten: «Ein starker Wunsch, die Substanz einzunehmen» und «Dem Substanzgebrauch wird Vorrang vor anderen Aktivitäten und Verpflichtungen gegeben» (Dilling et al., 2006). In der Tat zeigen viele Suchtpatienten ein unwiderstehliches Verlangen (Craving) nach der Droge und sogar nach den mit der Droge assoziierten Umweltreizen. Diese pathologische Motivation war eine der ersten Fragestellungen zum Thema Sucht, die neurowissenschaftlich untersucht wurden (Wise, 1984). Alle süchtig machenden psychoaktiven Substanzen verstärken die Wirkung dopaminerger Neurone, die vom ventralen tegmentalen Areal (VTA) bzw. der Substantia Nigra

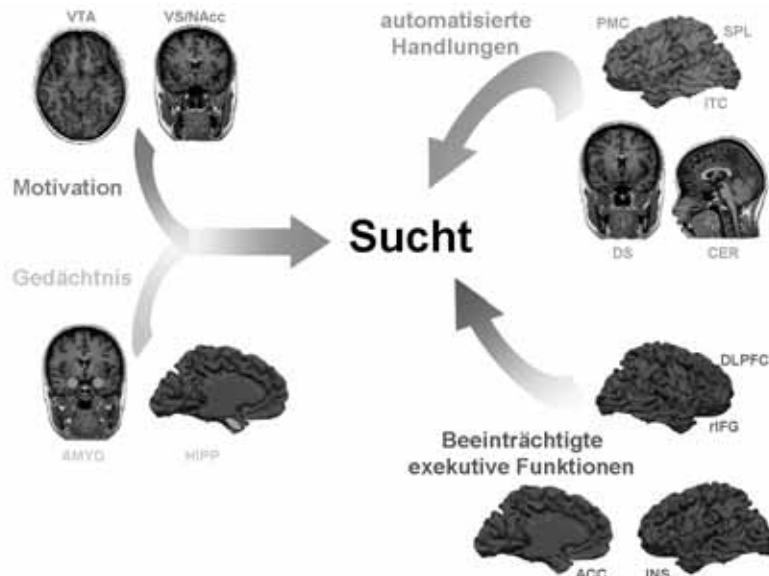


Abbildung 1. Hirnregionen, die an den Mechanismen der Sucht beteiligt sind.

Mehrere Systeme tragen zu der Entwicklung und Aufrechterhaltung der Sucht bei. Während die Hypersensibilität des Motivationssystems (VTA, VS/NAcc) für die Droge im Zusammenspiel mit dem Gedächtnissystem (AMYG, HIPP) die Ausbildung von hohen Anreizwerten der drogenassoziierten Reize fördert, führt überlerntes Verhalten, das durch konditionierte Reize leicht auslösbar ist, zum zwanghaften Konsum. Die neuronalen Korrelate des automatisierten Verhalten finden sich sowohl subkortikal (DS, CER) als auch kortikal (PMC, SPL, ITC). Die exekutiven Kontrollfunktionen Handlungsüberwachung, Fehlerdetektion, Eigenwahrnehmung und Verhaltensinhibierung, die in ACC, DLPFC, INS und rIFG repräsentiert sind, scheinen bei Suchtkranken geschwächt zu sein, was die Regulation von impulsivem Verhalten beeinträchtigt und die Schwelle für einen Rückfall auch nach langer Abstinenzzeit herabsetzen kann. VTA = ventrales tegmentales Areal; VS/NAcc = ventrales Striatum/Nucleus accumbens; AMYG = Amygdala; HIPP = Hippocampus; DS = dorsales Striatum; CER = Cerebellum; PMC = prämotorischer Kortex; SPL = superiorer Parietallappen; TIC = inferiorer Temporallappen; ACC = anteriorer cingulärer Kortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; INS = Insula; rIFG = rechter inferiorer frontaler Gyrus.

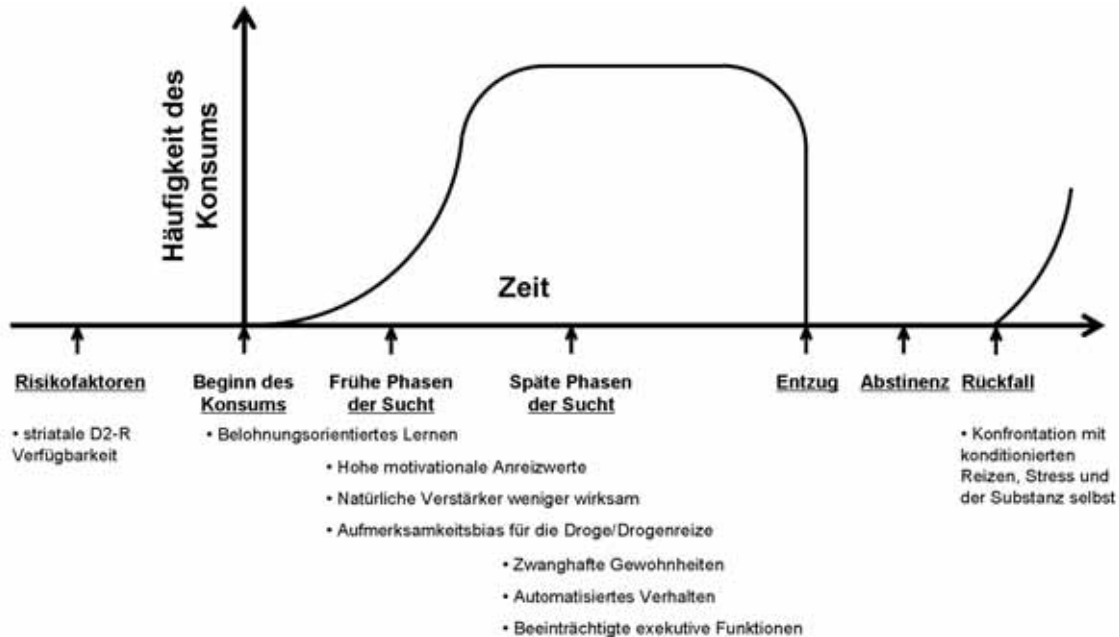


Abbildung 2. Differentielle Beteiligung der neurobiologischen/-kognitiven Systeme zu den unterschiedlichen Zeitphasen der Entwicklung und Aufrechterhaltung der Sucht.

Bestimmte Parameter wie z.B. die verringerte Verfügbarkeit von striatalen D2-Rezeptoren können eine Prädisposition für die Ausbildung einer Sucht sein. Die frühen Phasen der Sucht sind vor allem durch belohnungsorientiertes Lernen, die Entwicklung von hohen motivationalen Anreizwerten von der Droge und den assoziierten Stimuli sowie Aufmerksamkeitsbias für sie gekennzeichnet. Die natürlichen Verstärker verlieren an Wirksamkeit und das Verhalten wird immer stärker von der Motivation für die Substanz gesteuert. In den späten Phasen der Sucht ist die Verbindung zwischen den Drogenreizen und den dazugehörigen Verhaltensreaktionen stark automatisiert, was in Kombination mit den beeinträchtigten exekutiven Funktionen ein zwanghaftes Konsummuster begünstigt. Auch nach einer Zeit der Abstinenz können konditionierte Reize, Stress und erneuter Konsum der Substanz einen Rückfall ins alte Verhaltensmuster auslösen.

(SN) in das ventrale Striatum/Nucleus Accumbens (VS/NAcc), das dorsale Striatum (DS) und den präfrontalen Kortex (PFC) projizieren (Hyman, Malenka & Nestler, 2006), was bei den ersten Einnahmen der Droge zu einer erhöhten extrazellulären Dopaminkonzentration führt. Tatsächlich haben tierexperimentelle Untersuchungen, in denen z.B. In-vivo-Dialyse und Voltammetrie bei gesunden Versuchstieren eingesetzt wurden, nachgewiesen, dass die akute Drogengabe ähnlich wie die Einnahme natürlicher Verstärker mit einer erhöhten extrazellulären Dopaminkonzentration in striatalen und präfrontalen Hirnregionen einhergeht (Ikegami & Duvauchelle, 2004; Joseph, Datla & Young, 2003; Schultz, 2007). Außerdem haben Studien mit bildgebenden Verfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) gezeigt, dass bei akuter Drogengabe die Aktivierung der dopaminerg innervierten subkortikalen Regionen, v.a. des Striatums, bei gesunden Versuchspersonen mit dem subjektiven Erleben von Euphoriegefühlen korreliert (Breiter et al., 1997; Volkow et al., 1997). Dies schien zunächst die Annahmen einer älteren Hypothese zu bestätigen, die davon ausgegangen war, dass Dopamin ein zentraler Botenstoff für das Empfinden von Lust und für die belohnende Wirkung der Droge ist (Wise, 1980). Hierbei wurde angenommen, dass die vorwiegend hedonisch

basierte Motivation mit dem Wunsch nach dem erneuten Empfinden jener Euphorie, die man zu Beginn des Drogenkonsums erlebt hat, nicht nur in den initialen Phasen des Drogenkonsums (s. Abb. 2, «Beginn des Konsums»), sondern auch bei dem später auftretenden, schwer zu therapierenden Suchtverhalten (s. Abb.2, «späte Phasen der Sucht») eine bedeutende Rolle spielt.

Allerdings fanden sich für diese Hypothese keine klaren Beweise. Nicht alle Patienten geben im Laufe ihrer Abhängigkeit den Wunsch nach dem Wiedererleben von Euphorie als Grund für ihren Konsum an. Stattdessen werden oft z.B. impulsive Handlungen angegeben (Miller & Gold, 1994). Außerdem wurde beobachtet, dass eher opioide und nicht dopaminerge Stimulation im Belohnungssystem das Lustempfinden erhöht (Kringelbach & Berridge, 2009). Die Beteiligung des dopaminergen Systems an der initialen hedonischen Komponente der Suchtentwicklung ist daher unwahrscheinlich. Weitere Studien zeigten, dass die dopaminergen Neurone im VTA ihre Ruheaktivität zu einem verstärkten «phasischen Feuern» verändern, wenn das Tier eine unerwartete Belohnung bekommt (Schultz, Dayan & Montague, 1997). Interessanterweise konnte festgestellt werden, dass der Grad der neuronalen Aktivierung, die zu einer verstärkten Dopaminausschüttung führt, mit dem Ausmaß der Belohnung kovarierte. Daraufhin

wurde postuliert, dass die dopaminergen Neurone mit ihrem phasischen Feuern einen Belohnungsvorhersagefehler («prediction error»), d. h. eine Belohnung, die «besser als erwartet» ist, kodieren. Außerdem antworten die dopaminergen Neurone nach einer gewissen Anzahl von Lerndurchgängen mit phasischer Aktivität auf die konditionierten Stimuli, die in den bisherigen Durchgängen der Belohnung vorausgegangen waren und ihre Ankunft vorhergesagt hatten. Damit wurde eine zweite Funktion der dopaminergen Neurone demonstriert: Sie kodieren nicht nur einen Belohnungsvorhersagefehler (phasisches Antwortmuster auf eine unerwartete Belohnung), sondern auch die Erwartung einer Belohnung, die mit dem konditionierten Stimulus verknüpft ist (phasisches Feuern und darauf folgende transiente Erhöhung der Dopaminausschüttung als Antwort auf den konditionierten Reiz).

Im Kontext von Abhängigkeitserkrankungen reagiert das dopaminerge Belohnungssystem, zu dem die Projektionen vom VTA zum VS/Nacc gehören, also auf Drogen und Drogenreize mit gesteigerter Aktivität (Breiter et al., 1997; Childress et al., 2008). Da der Konsum aller süchtig machenden Substanzen zu Beginn der Suchtentwicklung mit einer gesteigerten Dopaminkonzentration im VS/Nacc einhergeht, wurde postuliert, dass jeder Drogenkonsum vom Organismus als eine unerwartet hohe Belohnung wahrgenommen wird. Die drogenassoziierten Reize gewinnen durch Prozesse der synaptischen Plastizität, die durch die drogeninduzierte Dopaminausschüttung stark gefördert werden, einen hohen prädiiktiven Wert und werden als Indikatoren für eine bevorstehende Belohnung interpretiert (Redish, 2004). Im Unterschied zu natürlichen Verstärkern, die nach erfolgter Habituation die Dopaminausschüttung im VS/Nacc nicht mehr steigern können, greifen die Drogen direkt pharmakologisch in das Belohnungssystem ein und lösen zumindest in frühen Phasen jedes Mal eine Erhöhung der extrazellulären dopaminergen Konzentration aus. So würde jeder weitere Drogenkonsum die prädiiktiven Werte der assoziierten Umweltreize noch mehr steigern und – zumindest bis die dopaminabhängige Neuroplastizität eine Sättigung zeigt – die pathologische Motivation für die Droge verstärken.

Mit Rücksicht auf die neueren Forschungsergebnisse zur Funktion des dopaminergen Systems im Kontext von Lernen und Belohnung wurde vorgeschlagen, dass die verstärkte Dopaminausschüttung als Antwort auf die Droge bzw. den Reiz vor allem das Verlangen, d. h. den motivationalen Aspekt der Handlung kodiert, der als «Wanting» bezeichnet wird. Wanting korreliert mit der dopaminergen Aktivität besser als das «Liking», das eher die hedonischen Aspekte des Lustempfindens widerspiegelt (Berridge, 2007). Im klinischen Alltag und in der Suchtforschung ist der Begriff «Craving», der das starke Verlangen nach der Substanz beschreibt, am ehesten mit «Wanting» gleichzusetzen.

Die Aktivität des Belohnungssystems wird im Laufe der Konsumgeschichte durch wiederholten Drogenkonsum verändert (Abb. 2). Eine «Anreizsensibilisierung» des mesokortikolimbischen dopaminergen Systems und eine Zuweisung von motivationalen Anreizwerten («incentive

salience») bewirken eine mit jedem weiteren Konsum ansteigende Antwort auf Drogen und Drogenreize (Robinson & Berridge, 1993). Durch die Sensibilisierung entsteht eine langfristige Überempfindlichkeit des Belohnungssystems für die motivationale Wirkung von Drogen, was zu einer pathologischen Aufmerksamkeitsverzerrung und Motivation führen kann. Die erhöhte Dopaminkonzentration im menschlichen Striatum als Antwort auf intranasal eingenommenes Kokain korreliert positiv mit der Menge an lebenslang konsumierten Psychostimulantien, und gesunde Probanden weisen bereits nach dreimaliger Amphetaminbehandlung eine erhöhte Sensitivität für Amphetamine im VS/Nacc auf (Boileau et al., 2006; Cox et al., 2009). Die neurobiologischen Korrelate des Sensibilisierungsphänomens stellen drogeninduzierte synaptische Plastizitätsprozesse dar, die nach wiederholtem Konsum die Reorganisation des mesokortikolimbischen Belohnungssystems und die Stärkung der entsprechenden Synapsen zur Folge haben (Lüscher & Malenka, 2011; Schultz, 2011).

Bei abhängigen Personen aktivieren Drogenreize auch sensorische Areale in okzipitalen, temporalen und parietalen Hirnbereichen (Yalachkov, Kaiser & Naumer, 2010). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass die frühe Reizverarbeitung in sensorischen kortikalen Strukturen von der Lern- und Belohnungsgeschichte der Stimuli abhängt (Serences, 2008; Shuler & Bear, 2006). Somit spiegelt die Aktivierung dieser Hirnregionen deren Relevanz für die Ausbildung und Aufrechterhaltung der belohnungsabhängigen Motivation für Drogen wider. Möglicherweise führt die verstärkte neuronale Antwort in diesen Regionen zur größeren Salienz der Substanz und der damit assoziierten Stimuli und dadurch zu einem deutlichen Aufmerksamkeits- und Verhaltensbias.

Das Belohnungssystem kann im Zusammenspiel mit der Amygdala und dem Hippocampus motivationale Anreizwerte auf konditionierte Drogenreize übertragen, d. h. auf Reize, die in einem engen zeitlichen und räumlichen Zusammenhang mit der Droge und ihrer Wirkung wiederholt aufgetreten sind, wie z. B. Drogenutensilien, Personen, mit denen man die Droge konsumiert hat, oder Orte, an denen Konsum stattgefunden hat (Robbins, Ersche & Everitt, 2008). Dabei spielt die Amygdala eine Rolle bei der Konditionierung von diskreten Reizen (z. B. Drogenutensilien) und der Hippocampus bei der Kontextkonditionierung (z. B. Situationen und Orte). Durch die Konditionierung erlangen die Drogenreize einen positiven Anreizwert. Das kann erklären, warum Drogenabhängige sich nicht nur zur Droge selbst, sondern auch zu verschiedenen Drogenreizen oder drogenbezogenen Situationen stark hingezogen fühlen (s. Abb. 2, «Hohe motivationale Anreizwerte»). Die starke Antwort von Belohnungs- und Gedächtnissystemen auf Drogenreize wurde bei Abhängigen auch für unterschwellig präsentierte Stimuli gezeigt. Zudem wurde eine Korrelation zwischen dem fMRT-Signal und den Verhaltensreaktionen der Probanden gefunden (Childress et al., 2008). Die zellulären und molekularen Grundlagen dieser drogenassoziierten Gedächtnisspuren

lassen sich mit Prozessen der Langzeitpotenzierung (long-term potentiation, LTP) und -unterdrückung (long-term depression, LTD) erklären. Süchtig machende Drogen beeinflussen stark die LTP- und LTD-vermittelte Neuroplastizität in den Belohnungs- und Gedächtnisstrukturen VTA, VS/NAcc, Amygdala und Hippocampus und tragen dazu bei, dass vor allem solche Synapsen verstärkt werden, die den Zusammenhang zwischen den Drogenreizen und den belohnenden Wirkungen der Drogen vermitteln (Kauer & Malenka, 2007). Die Stärkung dieser Synapsen bewirkt, dass durch konditionierte Drogenreize hervorgerufene exzitatorische neuronale Signale diese Hirnstrukturen leichter aktivieren können (Schultz, 2011).

Ein interessanter Befund betrifft die reduzierte Verfügbarkeit von Dopamin D2-Rezeptoren (D2-R) im Striatum drogenabhängiger Patienten und die abgeschwächte dopaminerge Reaktion auf natürliche Verstärker und Drogen. Diese Veränderung des dopaminergen Systems tritt nach chronischem Konsum auf und äußert sich zusätzlich darin, dass die striatale D2-R-Verfügbarkeit negativ mit dem Craving und positiv mit dem Grundstoffwechsel im orbitofrontalen Kortex (OFC) korreliert (Heinz et al., 2005; Volkow, Fowler, Wang, Baler & Telang, 2009). Nach einer gewissen Abstinenzzeit kann es allerdings zu einer Rückkehr zur ursprünglichen D2-Rezeptorverfügbarkeit kommen. Vermutlich hängt die nach chronischem Konsum abgeschwächte Funktion des dopaminergen Systems mit einer verminderten Motivation für andere, nichtdrogenbezogene Beschäftigungen und einer geringeren durch das Frontalhirn vermittelten Inhibition des Suchtverhaltens zusammen. So können alternative Beschäftigungen nur schwer die Motivationsschwelle überschreiten. Dahingegen können Drogen, die grundsätzlich die Effekte der natürlichen Verstärker auf das Belohnungssystem mehrfach übertreffen, die Dopaminkonzentration ausreichend steigern und somit weiterhin einen hohen Motivationsanreiz darstellen. Dies steht in Einklang mit klinischen Beobachtungen, die der diagnostischen Definition «Dem Substanzgebrauch wird Vorrang vor anderen Aktivitäten und Verpflichtungen gegeben» (Dilling et al., 2006) zugrunde liegen. Außerdem ist bei Menschen mit einer familiären Vorbelastung für Abhängigkeitserkrankungen eine höhere Verfügbarkeit von D2-Rezeptoren mit einem geringeren Suchtrisiko verbunden (Volkow, Wang, Begleiter et al., 2006). Somit könnte ein Risikofaktor für die Entwicklung der Sucht darin bestehen, dass Personen mit einer von Geburt an geringeren Anzahl von D2-Rezeptoren Drogenkonsum als angenehmer bewerten als Menschen mit einer höheren Anzahl (Abb. 2, «Risikofaktoren»).

## Habituelle Gewohnheiten und automatisierte Handlungsschemata

Eine langfristige Folge der operanten Konditionierung ist die Ausbildung von starken habituellen Reiz-Reaktions-Assoziationen, die auch Gewohnheiten («Habits»)

genannt werden. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass in den initialen Phasen des Lernens die Reiz-Reaktions-Assoziation durch natürliche Verstärker oder Drogen gefördert werden kann. Allerdings wird nach einer intensiven und langen Trainingsphase die Verhaltensreaktion auf den Reiz auch in der Abwesenheit von Verstärkern ausgeführt. Auffällig ist die extrem hohe Lösungsresistenz des Verhaltens: die Lernassoziation kann durch eine Abwertung des Ziels, z. B. durch Sättigung der Versuchstiere oder Bestrafung beim Ausführen der operanten Reaktion, kaum abgeschwächt werden. Die gleiche Tendenz, auf Drogenreize mit einem automatischen, zwanghaften Verhalten zu reagieren, kann man auch bei abhängigen Patienten beobachten, die bei einem plötzlichen Rückfall nicht unbedingt ein bewusstes Verlangen nach der Droge als Motiv für den Rückfall angeben (Miller & Gold, 1994). Für die habituellen Gewohnheiten im gesunden Gehirn, aber auch im Kontext von Abhängigkeitserkrankungen sind die Basalganglien und vor allem die striato-nigro-striatale serielle Verbindung zwischen dem ventralen und dem dorsalen Striatum über das VTA verantwortlich (Belin & Everitt, 2008; Everitt & Robbins, 2005). Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass in den frühen Phasen der Sucht vor allem das ventrale Striatum mit gesteigerter Aktivität auf die Drogeneinnahme reagiert. Wird aber die Substanz regelmäßig eingenommen, wird das dorsale Striatum immer stärker einbezogen und die Kontrolle über das Verhalten geht allmählich vom ventralen Striatum und dem belohnungsorientierten Lernen zum dorsalen Striatum und den habituellen Gewohnheiten über (Porrino, Lyons, Smith, Daunais & Nader, 2004) [s. Abb. 2, späte Phasen der Sucht]. Zudem haben funktionelle Bildgebungsstudien gezeigt, dass bei menschlichen Probanden das dorsale Striatum auf Drogenreize mit einer starken Aktivierung reagiert, was möglicherweise die Schwelle für die Ausführung zwanghafter Konsummuster senken kann (Volkow, Wang, Telang et al., 2006; Vollstadt-Klein et al., 2010; Yalachkov, Kaiser & Naumer, 2009).

Aus kognitiver Sicht werden Suchtverhaltensweisen im Laufe der Abhängigkeit als automatisierte Handlungsschemata enkodiert (Tiffany, 1990). Diese Schemata beinhalten motorische Informationen und Wissen über die effiziente Ausführung suchtbezogener Handlungssequenzen und sind eine Konsequenz der lang andauernden und intensiven Erfahrung mit den entsprechenden Objekten und Handlungen. Konditionierte Reize aktivieren diese Handlungsschemata und erhöhen somit die Bereitschaft für ihre Ausführung. Studien an gesunden Probanden haben ergeben, dass motorisches Wissen sowie Objekt- und Handlungsrepräsentationen in einem fronto-parieto-temporalen Netzwerk gespeichert werden, an dem der prämotorische Kortex, der superiore Parietallappen, der inferiore Temporallappen sowie das Cerebellum beteiligt sind (Johnson-Frey, 2004; Lewis, 2006). Abhängige Versuchspersonen zeigen in diesen Hirnregionen ein stärkeres Signal sowohl auf drogenbezogene, als auch auf neutrale Stimuli (Yalachkov et al., 2009, 2010; Yalachkov & Naumer, 2011). Außerdem

kovariiert die durch die Drogenreize induzierte Aktivierung dieser Regionen mit wichtigen klinischen Variablen wie Schweregrad der Abhängigkeit, automatisierten Verhaltensreaktionen und Therapieerfolg (Janes et al., 2010; Kosten et al., 2006; Yalachkov et al., 2009). Diese Befunde legen nahe, dass kortikale und subkortikale Mechanismen der Speicherung und Verarbeitung von neutralen Handlungsrepräsentationen auch Suchtverhaltensweisen enkodieren können. Die neuronalen Korrelate der automatisierten Suchthandlungsschemata, die Tiffany postuliert hat, können demnach auf kortikaler und subkortikaler Ebene beobachtet werden. Ihre Aktivierung durch konditionierte Drogenstimuli kann mit bildgebenden Verfahren gemessen werden und stellt einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Mechanismen von Abhängigkeitserkrankungen dar.

## Exekutive Funktionen

Ist ein Reiz kein guter Belohnungsprädiktor mehr oder wird er sogar mit einer Bestrafung verbunden, muss die neuronale Repräsentation seines motivationalen Anreizwertes aktualisiert werden. Für diese Funktion ist der orbitofrontale Kortex (OFC) zuständig, in dem aktuelle motivationale Informationen repräsentiert und integriert werden. (Schoenbaum & Esber, 2010). Die Relevanz dieser Hirnregion für Abhängigkeitserkrankungen wird durch Experimente gestützt, die zeigen, dass abhängige Patienten einen verminderten Grundstoffwechsel im OFC aufweisen. Außerdem können diese Patienten ähnlich wie Versuchstiere mit einer Läsion im OFC im Vergleich zu gesunden Probanden/Versuchstieren schlechter aus negativen Erfahrungen lernen (Schoenbaum, Roesch & Stalnaker, 2006; Schoenbaum & Shaham, 2007). Diese kognitive Inflexibilität sowie die beeinträchtigte Fähigkeit, die langfristigen Folgen einer Entscheidung stärker als die kurzfristigen zu gewichten, entspricht auch den klinischen Beobachtungen, die im Klassifikationssystem ICD-10 verankert sind: «Anhaltender Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen» (Dilling et al., 2006). Andererseits reagiert der OFC mit hoher Aktivierung auf Drogenreize, und das Ausmaß dieser Aktivierung korreliert positiv mit dem Verlangen nach der Droge. Möglicherweise werden die bereits erlernten positiven Anreizwerte der Drogenreize stark aktiviert (ausgeprägte Antwort des OFC auf Drogenreize) aber nur schlecht mit den negativen Erfahrungen assoziiert und dadurch aktualisiert (geringer Grundstoffwechsel und Hypofunktion des OFC) (Volkow et al., 2009).

Einigen Autoren bezweifelten, ob sich die Patienten wirklich bewusst sind, welche Konsequenzen der Konsum für ihr Leben hat. Es wurde sogar postuliert, dass die Eigenwahrnehmung und die Interozeptionsfähigkeit Suchtkranker beeinträchtigt ist (Goldstein et al., 2009). Gestützt wird diese Hypothese durch Berichte über dysfunktionale Aktivität in der Insula und dem anterioren cingulären Kortex von Suchtpatienten. Beide Hirnregionen sind wichtig für die neuronale Repräsentation von inneren Zuständen

und Affekten sowie für die bewusste Eigenwahrnehmung. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Raucher mit einer Läsion im Bereich der Insula eine hundertfach höhere Wahrscheinlichkeit haben, sofort nach der Läsion mit dem Rauchen aufzuhören, als Raucher mit einer Läsion in einem anderen Hirnbereich (Naqvi & Bechara, 2009; Naqvi, Rudrauf, Damasio & Bechara, 2007). Einige Raucher mit einer Insulaläsion haben sogar berichtet, dass es sich anfühle, als ob ihr Körper «den Wunsch nach Rauchen vergessen habe» (Naqvi et al., 2007). Möglicherweise repräsentiert die Insula den inneren Zustand des Verlangens nach der Substanz (Goldstein et al., 2009). Außerdem weisen Suchtkranke eine geringere Aktivierung der Insula und des ACC auf, wenn sie bei Verhaltensaufgaben Fehler machen, deren sie sich nicht bewusst sind (Hester, Nestor & Garavan, 2009). Diese Ergebnisse werden durch die klinische Beobachtung gestützt, dass Suchtpatienten oft nur eine geringe Einsicht in den Ernst ihrer Abhängigkeit zeigen.

Die beeinträchtigte Verhaltenskontrolle findet in einem weiteren diagnostischen Kriterium des ICD-10 Ausdruck: «Schwierigkeiten, den Konsum zu kontrollieren» (Dilling et al., 2006). Dieser Aspekt der Abhängigkeitserkrankungen wurde oft mit einer Dysfunktion des präfrontalen Kortex (PFC) in Verbindung gebracht. Vor allem sind es Hirnregionen wie der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), der rechte inferiore frontale Gyrus (rIFG) und der ACC, die für die Inhibition eines unerwünschten Verhaltens, den Wechsel von automatisiertem Verhalten zu bewusster Kontrolle und die Fehlerdetektion zuständig sind (Hester & Garavan, 2004; Kübler, Dixon & Garavan, 2006; Ridderinkhof, Ullsperger, Crone & Nieuwenhuis, 2004). Bei abhängigen Patienten liegt eine Dysfunktion von PFC und ACC vor, was sich z.B. in einer Hypoaktivierung dieser Regionen und beeinträchtigten Fehlerdetektionsleistungen niederschlägt (Hester & Garavan, 2004; Hester et al., 2009). Dies legt nahe, dass abhängige Patienten ihr Verhalten nur schlecht inhibieren oder unterbrechen können. In Kombination mit den mächtigen Impulsen, die aus den Belohnungs- und Motivationsstrukturen kommen, kann die geschwächte exekutive Kontrolle einen Rückfall begünstigen. Die zellulären und molekularen Mechanismen der präfrontalen kortikalen Dysfunktion bei Suchtkranken wurden als Konsequenz einer Störung der Glutathomöostase im PFC aufgefasst (Kalivas, 2009; Kalivas, Volkow & Seamans, 2005). Aufgrund des chronischen Drogenkonsums treten eine Reihe von Veränderungen auf der prä- und postsynaptischen Seite von glutamatergen PFC-VS/NAcc-Synapsen auf, die zu einer gestörten Kommunikation zwischen dem PFC und dem VS/NAcc führen. Dadurch verliert der PFC seine Fähigkeit, das durch Drogenreize, Stress oder die Droge selbst ausgelöste Suchtverhalten zu regulieren, was die Schwelle für den Rückfall herabsetzt (Kalivas, 2009).

Relevant für den therapeutischen Eingriff in das dysfunktionale exekutive System der Suchtkranken ist die Beobachtung, dass kokainabhängige Patienten auch im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit ihr Craving regu-

lieren können. Die willentliche Inhibition des drogenreiz-induzierten Cravings geht bei diesen Versuchspersonen mit der Aktivierung des rIFG und einem verringerten Signal im VS/NAcc und OFC einher (Volkow et al., 2010). Das bedeutet, dass psychotherapeutische und pharmakologische Strategien, die die Aktivität des rIFG fördern, die Regulation bzw. Unterdrückung des Verlangens nach der Droge besonders effektiv erhöhen sollten.

## Zusammenfassung

Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Sucht spielen mehrere neurobiologische und kognitive Systeme eine Rolle. Während bestimmte neuronale Eigenschaften wie die verringerte Verfügbarkeit von striatalen D2-Rezeptoren eine Prädisposition für die Ausbildung einer Sucht darzustellen scheinen, wird die Aktivität vieler Hirnfunktionen erst durch den regelmäßigen Substanzkonsum im Laufe der Krankheit beeinflusst. Starke drogenbezogene Motivation und Hypersensibilität für Drogenreize tragen dazu bei, dass das Verhalten von Suchtkranken vor allem durch die Droge und die mit ihr assoziierten Stimuli kontrolliert wird. Der motivationale Anreizwert alternativer Beschäftigungen ist bei Suchtpatienten reduziert, was die Bedeutung der Substanz und der damit verbundenen Reize weiter verstärkt. Aufgrund neuroplastischer Prozesse sind substanzbezogene Repräsentationen fest in kortikalen und subkortikalen Gedächtnisstrukturen verankert und die assoziierten Verhaltensmuster auch nach langer Abstinenzzeit noch aktivierbar. Überlerntes und automatisiertes Verhalten, das durch subkortikale und kortikale sensomotorische Strukturen gesteuert wird, scheint besonders in den späten Phasen der Sucht an Bedeutung zu gewinnen und zu einem zwanghaften drogenassoziierten Verhalten beizutragen. Geschwächte exekutive Funktionen können die Impulse aus den auf Drogen und Drogenreize stark ansprechenden subkortikalen Motivationssystemen nicht ausreichend hemmen, was eine Änderung des Suchtverhaltens schwierig und einen Rückfall wahrscheinlicher macht. Die Kenntnis dieser Prozesse und ihrer neuronalen Korrelate ist von Bedeutung für den klinisch tätigen Arzt und Psychotherapeuten, da sie zum Verständnis der Ätiologie von Abhängigkeitserkrankungen und der Grundlagen des Suchtverhaltens beitragen. Die neurobiologische und neurokognitive Forschung sollte mittelfristig zur Entwicklung wirksamerer pharmakologischer und psychotherapeutischer Behandlungen führen.

## Literatur

Baler, R. D. & Volkow, N. D. (2006). Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends in Molecular Medicine*, 12, 559–566.

Belin, D. & Everitt, B. J. (2008). Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron*, 57, 432–441.

Berridge, K. C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: The case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191, 391–431.

Boileau, I., Dagher, A., Leyton, M., Gunn, R. N., Baker, G. B., Diksic, M. & Benkelfat, C. (2006). Modeling sensitization to stimulants in humans: An [11C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1386–1395.

Breiter, H. C., Gollub, R. L., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., Makris, N., Berke, J. D. ... Hyman, S. E. (1997). Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 19, 591–611.

Childress, A. R., Ehrman, R. N., Wang, Z., Li, Y., Sciortino, N., Hakun, J. O'Brian, C. P. (2008). Prelude to passion: Limbic activation by "unseen" drug and sexual cues. *PLoS One*, 3(1), e1506.

Cox, S. M., Benkelfat, C., Dagher, A., Delaney, J. S., Durand, F., McKenzie, S. A. ... Layton, M. (2009). Striatal dopamine responses to intranasal cocaine self-administration in humans. *Biological Psychiatry*, 65, 846–850.

Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H. & Schulte-Markwort, E. (2006). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V(F): Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis/hrsg. von Horst Dilling*: Huber.

Everitt, B. J. & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8, 1481–1489.

Goldstein, R. Z., Craig, A. D., Bechara, A., Garavan, H., Childress, A. R., Paulus, M. P. & Volkow, N. D. (2009). The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends in Cognitive Sciences*, 13, 372–380.

Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Buchholz, H. G., Grunder, G., Kumakura, Y. ... Bartenstein, P. (2005). Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability: A combined [18F]DOPA and [18F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1515–1520.

Hester, R. & Garavan, H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: Evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *Journal of Neuroscience*, 24, 11017–11022.

Hester, R., Nestor, L. & Garavan, H. (2009). Impaired error awareness and anterior cingulate cortex hypoactivity in chronic cannabis users. *Neuropsychopharmacology*, 34, 2450–2458.

Hyman, S. E., Malenka, R. C. & Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 565–598.

Ikegami, A. & Duvauchelle, C. L. (2004). Nucleus accumbens and medial prefrontal cortex dopaminergic response to self-administered cocaine in naive rats. *Neuroscience Letters*, 354, 205–208.

Janes, A. C., Pizzagalli, D. A., Richardt, S., de, B. F. B., Chuzi, S., Pachas, G. ... Kaufman, M. J. (2010). Brain reactivity to smoking cues prior to smoking cessation predicts ability to maintain tobacco abstinence. *Biological Psychiatry*, 67, 722–729.

Johnson-Frey, S. H. (2004). The neural bases of complex tool use in humans. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 71–78.

Joseph, M. H., Datta, K. & Young, A. M. (2003). The interpretation of the measurement of nucleus accumbens dopamine by in vivo dialysis: The kick, the craving or the cognition? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27, 527–541.

Kalivas, P. W. (2009). The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 561–572.



- Kalivas, P. W., Volkow, N. & Seamans, J. (2005). Unmanageable motivation in addiction: A pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*, *45*, 647–650.
- Kauer, J. A. & Malenka, R. C. (2007). Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*, 844–858.
- Kosten, T. R., Scanley, B. E., Tucker, K. A., Oliveto, A., Prince, C., Sinha, R. ... Wexler, B. E. (2006). Cue-induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, *31*, 644–650.
- Kringelbach, M. L. & Berridge, K. C. (2009). Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*, 479–487.
- Kübler, A., Dixon, V. & Garavan, H. (2006). Automaticity and reestablishment of executive control—an fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*, 1331–1342.
- Küfner, H. (2010). Epidemiology of substance use and substance use disorders in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *53*, 271–283.
- Lewis, J. W. (2006). Cortical networks related to human use of tools. *Neuroscientist*, *12*, 211–231.
- Lüscher, C. & Malenka, R. C. (2011). Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. *Neuron*, *69*, 650–663.
- Miller, N. S. & Gold, M. S. (1994). Dissociation of “conscious desire” (craving) from and relapse in alcohol and cocaine dependence. *Annals of Clinical Psychiatry*, *6*, 99–106.
- Naqvi, N. H. & Bechara, A. (2009). The hidden island of addiction: The insula. *Trends in Neurosciences*, *32*, 56–67.
- Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H. & Bechara, A. (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*, *315*, 531–534.
- Porrino, L. J., Lyons, D., Smith, H. R., Daunais, J. B. & Nader, M. A. (2004). Cocaine self-administration produces a progressive involvement of limbic, association, and sensorimotor striatal domains. *Journal of Neuroscience*, *24*, 3554–3562.
- Redish, A. D. (2004). Addiction as a computational process gone awry. *Science*, *306*, 1944–1947.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A. & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, *306*, 443–447.
- Robbins, T. W., Ersche, K. D. & Everitt, B. J. (2008). Drug addiction and the memory systems of the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1141*, 1–21.
- Robinson, T. E. & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Brain Research Reviews*, *18*, 247–291.
- Schoenbaum, G. & Esber, G. R. (2010). How do you (estimate you will) like them apples? Integration as a defining trait of orbitofrontal function. *Current Opinion in Neurobiology*, *20*, 205–211.
- Schoenbaum, G., Roesch, M. R. & Stalnaker, T. A. (2006). Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. *Trends in Neurosciences*, *29*, 116–124.
- Schoenbaum, G. & Shaham, Y. (2007). The Role of Orbitofrontal Cortex in Drug Addiction: A Review of Preclinical Studies. *Biological Psychiatry*, *63*, 256–262.
- Schultz, W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual Review of Neuroscience*, *30*, 259–288.
- Schultz, W. (2011). Potential vulnerabilities of neuronal reward, risk, and decision mechanisms to addictive drugs. *Neuron*, *69*, 603–617.
- Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, *275*, 1593–1599.
- Serences, J. T. (2008). Value-based modulations in human visual cortex. *Neuron*, *60*, 1169–1181.
- Shuler, M. G. & Bear, M. F. (2006). Reward timing in the primary visual cortex. *Science*, *311*, 1606–1609.
- Tiffany, S. T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: Role of automatic and nonautomatic processes. *Psychological Review*, *97*, 147–168.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Baler, R. & Telang, F. (2009). Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, *56*, Suppl 1, 3–8.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Telang, F., Logan, J., Jayne, M. ... Swanson, J. M. (2010). Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *Neuroimage*, *49*, 2536–2543.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Begleiter, H., Porjesz, B., Fowler, J. S., Telang, F. ... Thanos, P. K. (2006). High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: Possible protective factors. *Archives of General Psychiatry*, *63*, 999–1008.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fischman, M. W., Foltin, R. W., Fowler, J. S., Abumrad, N. N. ... Shea, C. E. (1997). Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*, *386*, 827–830.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Childress, A. R. ... Wong, C. (2006). Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *Journal of Neuroscience*, *26*, 6583–6588.
- Vollstadt-Klein, S., Wichert, S., Rabinstein, J., Buhler, M., Klein, O., Ende, G. ... Mann, K. (2010). Initial, habitual and compulsive alcohol use is characterized by a shift of cue processing from ventral to dorsal striatum. *Addiction*, *105*, 1741–1749.
- Wise, R. A. (1980). The dopamine synapse and the notion of pleasure centers in the brain. *Trends in Neurosciences*, *3*, 91–95.
- Wise, R. A. (1984). Neural mechanisms of the reinforcing action of cocaine. *NIDA Research Monograph*, *50*, 15–33.
- Yalachkov, Y., Kaiser, J. & Naumer, M. J. (2009). Brain regions related to tool use and action knowledge reflect nicotine dependence. *Journal of Neuroscience*, *29*, 4922–4929.
- Yalachkov, Y., Kaiser, J. & Naumer, M. J. (2010). Sensory and motor aspects of addiction. *Behavioural Brain Research*, *207*, 215–222.
- Yalachkov, Y. & Naumer, M. J. (2011). Involvement of action-related brain regions in nicotine addiction. *Journal of Neurophysiology*, *106*, 1–3.

## Originalitätserklärung

Das Manuskript ist geistiges Eigentum der Verfasser. Die Verfasser besitzen das Copyright. Bisher sind weder das ganze Manuskript noch Teile davon in deutscher Sprache publiziert bzw. in anderen deutschsprachigen Zeitschriften eingereicht worden.

Yavor Yalachkov

Institut für Medizinische Psychologie  
Goethe-Universität  
Heinrich-Hoffmann-Straße 10  
DE – 60528 Frankfurt am Main, Germany  
Yalachkov@med.uni-frankfurt.de