



**Abb. 4-7** Darstellung der Wirkung von verschiedenen Rauschdrogen und Substanzen auf Neurotransmitter und das mesolimbische Belohnungssystem (nach Nestler 2005). DA = Dopamin; GABA =  $\gamma$ -Aminobuttersäure; LDT = laterodorsaler tegmentaler Nucleus; NAc = Nucleus accumbens; PCP = Phencyclidin; PPT = pedunculo-pontiner tegmentaler Nucleus; VTA = ventrales tegmentales Areal.

lieren, indirekt zu einer vermehrten Freisetzung von Dopamin. Der analgetische Mechanismus von Opioiden, der über die eigentlichen Opioidrezeptoren vermittelt wird, ist also neurobiologisch von dem abhängigkeits erzeugenden Mechanismus (Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens) zu trennen. So versucht die Grundlagenforschung derzeit auch, in verschiedenen Bereichen Substanzen zu entwickeln, die zwar analgetisch (oder anxiolytisch) wirksam sind, aber nicht gleichzeitig zu einer Dopaminausschüttung führen. Theoretisch könnte man durch eine »Impfung« Opioidkonsum verhindern (Schlosburg et al. 2013).

Sehr gut untersucht worden ist das dopaminerge Belohnungssystem im Hinblick auf die Effekte von Opioiden. Hier haben vor allem die Substanzen, die über den  $\mu$ -Opioidrezeptor wirken, ein starkes Abhängigkeitspotenzial, erklärbar durch die starken Effekte auf die Dopaminausschüttung, während Opioidpeptide, die vorwiegend über  $\lambda$ -Rezeptoren wirken, ein deutlich geringeres Abhängigkeitspotenzial aufweisen. Hier wird sogar eine verminderte Dopaminfreisetzung mit konsekutiver Dysphorie diskutiert.

Man geht davon aus, dass Opioidpeptide wie Endorphine und Enkephaline wichtig für die Vermittlung euphorisierender Wirkung von Opioiden,

zum Teil auch von anderen Rauschdrogen sind. Im Tierexperiment verabreichen sich Ratten diese Opioide selbst, wobei das ventrale Tegmentum eine besondere Bedeutung hat. Es ist wahrscheinlich, dass die  $\mu$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren, die gleichzeitig Zielrezeptoren von Enkephalinen und Endorphinen im ventralen Tegmentum und im Nucleus accumbens sind, wichtige Schlüsselstellen im Belohnungssystem sind. Offensichtlich wird die tonische Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens über das endogene Opioidsystem reguliert (Spanagel et al. 1992). Olive et al. (2001) konnten zeigen, dass verschiedene Rauschdrogen (Alkohol, Cocain, Amphetamine) eine Ausschüttung von Endorphinen im Nucleus accumbens bewirken; indirekt kommt es so zu einer Dopaminausschüttung.

Das dopaminerge Belohnungssystem ist, wie andere Neurotransmittersysteme, außerordentlich plastisch. Opioide, aber auch andere Drogen wie Alkohol oder Amphetamine, nutzen diese »natürlichen« dopaminergen Belohnungspfade und verstärken über gesteigertes Wohlbefinden oder Euphorie die Drogenaufnahme. Auf molekularer Ebene kommt es konsekutiv zu einer deutlich erhöhten Affinität für Dopamin am Rezeptor. Befunde aus der Grundlagenforschung zeigen, dass es auch nach langfristiger Abstinenz immer noch Veränderungen im Belohnungssystem gibt und dieses um ein Vielfaches sensibler oder rascher auf Schlüsselreize und Pharmaka reagiert, die in diesem Bereich angreifen. Dies erklärt auch die hohe Rückfallgefährdung bei erneuter Drogenaufnahme. So konnten z. B. McHugh et al. (2014) experimentell bei Patienten mit Abhängigkeit von verschreibungspflichtigen Opioiden nachweisen, dass Craving durch nichtspezifische Schlüsselreize (Bilder) auslösbar ist.

Zur Entwicklung von Abhängigkeitsentwicklungen wird ein 2-Stadien-Zustand am Opioidrezeptor postuliert (Freye 2010). Bei einem Menschen, der Opioide nicht gewöhnt ist, befinden sich die Bindungsstellen für Opioide in einem ruhenden Zustand. Chronische Opioidgabe führt zu einer »aktivierten Rezeptorform«, was über ein Enzym, eine Kinase, vermittelt wird. Nach der Überführung ist der prozentuale Anteil der »ruhenden« Rezeptoren relativ geringer zu den »aktivierten« Rezeptoren. Höhere Opioiddosen sind dann wegen der eingetretenen Toleranzentwicklung notwendig, um eine Aktivierung des Opioidrezeptors zu erreichen.

Hierfür gibt es interessante pharmakologische Studien. So wirkt Naloxon am aktivierten Rezeptor als inverser Agonist, kann also starke Entzugerscheinungen auslösen. Wurde jedoch durch einen spezifischen Phosphodiesterasehemmer verhindert, den ruhenden in einen aktivierten Rezeptorzustand zu überführen, waren Toleranzentwicklungen, insbesondere eine durch Naloxon induzierte Entzugssymptomatik, nicht mehr nachweisbar. Man kann also von erheblichen neuroadaptiven Veränderungen im Zentralnervensystem bei Abhängigkeitsentwicklungen ausgehen.