

## SUCHT: DIE DUNKLE SEITE DES LERNENS

*Christian Lüscher*

Drogen wie Kokain, Nikotin oder Heroin werden konsumiert, weil sie ein Belohnungsgefühl vermitteln. Bei gewissen Konsumenten führt dies zu grundlegenden Veränderungen des Verhaltens; der Drogenkonsum wird zwanghaft und hört auch dann nicht auf, wenn negative Folgen auftreten; die Person ist süchtig.

In unserem Labor an der Universität Genf testen wir die Hypothese, dass Drogen neuronale Lernmechanismen übermässig verstärken und so unsere Fähigkeit unterbinden, kontrollierte Entscheidungen zu treffen. Wir wollen verstehen, was im Hirn geschieht, wenn Sucht entsteht, und studieren deshalb, wie Drogen die synaptische Übertragung beeinflussen.

### *Gedächtnis und Kontrollverlust*

Betrachten Sie einmal die hier abgebildete Landschaft (**Figur 1**). Hübsch, nicht wahr? Und so beruhigend! Ganz anders reagieren allerdings Kokainsüchtige auf diese Aufnahme: Ihr Puls steigt, die Hände werden feucht, es überkommt sie ein starkes Verlangen nach der Droge. Das beobachtete der Arzt und Suchtspezialist Daniele Zullino vom Genfer Universitätsspital bei mehreren Patienten, denen er das Bild zeigte. Die Erklärung: Die in weisses Plastik gehüllten Heuballen erinnern Betroffene an eine übliche Verpackungsform von Kokain. In vielen Fällen reichen solche Bilder schon aus, um ein sehr starkes Verlangen nach dem Rauschgift auszulösen und damit unter Umständen sogar einen Rückfall zu provozieren.

Das Experiment demonstriert ein Grundproblem jeder Sucht: Bestimmte Assoziationen mit dem Drogenkonsum können zu einem Kontrollverlust führen und damit zu zwanghaftem Konsum. Oft ist



**Figur 1: Trügerische Idylle**

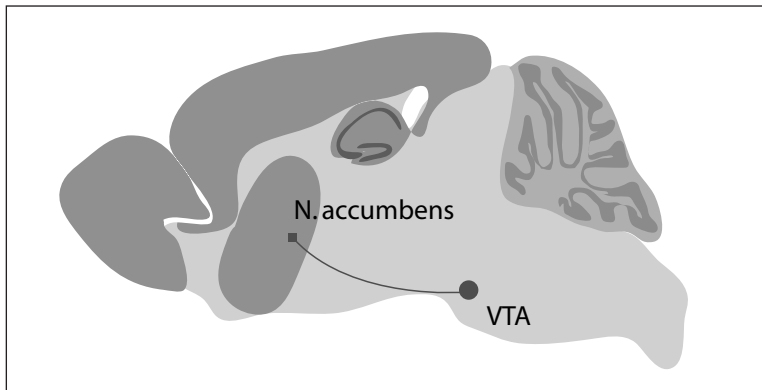
*Ein Feld nach der Heuernte. Der Anblick des in weisses Plastik eingepackten Heus kann bei Kokainsüchtigen zu erhöhter Herzfrequenz, starkem Verlangen nach der Droge und zum Rückfall führen.*

diese Verknüpfung so tief eingeebnnet, dass der Süchtige sie gar nicht mehr bewusst wahrnimmt.

In Europa leiden 37 Millionen Menschen an einer substanzgebundenen Sucht; die häufigsten Drogen sind Nikotin, Alkohol, Kokain und Heroin<sup>1</sup>. Hinzu kommen Millionen Spiel- oder Esssüchtige. Klinisch gesehen ist ihnen allen eines gemeinsam – der Kontrollverlust. Trotz negativer Auswirkungen ziehen die Betroffenen zwanghaft das Konsumieren einer Substanz oder ein bestimmtes Verhalten allen anderen Tätigkeiten vor. Eine vollständige Heilung ist bislang kaum möglich. Ein klarer Auftrag an die neurobiologische Forschung, denn Sucht stellt eine Erkrankung des Gehirns dar.

In den letzten zehn Jahren haben Neurobiologen bereits einiges über die zugrunde liegenden körperlichen Vorgänge herausgefunden. Wir wissen heute, dass die übermässige Aktivierung eines bestimmten kleinen Teils des Mittelhirns Sucht hervorrufen kann. Diese Region heisst ventrales Tegmentum (englisch *ventral tegmental area*, kurz VTA, **Figur 2**). Experimente wie das eingangs beschriebene sowie Tier-

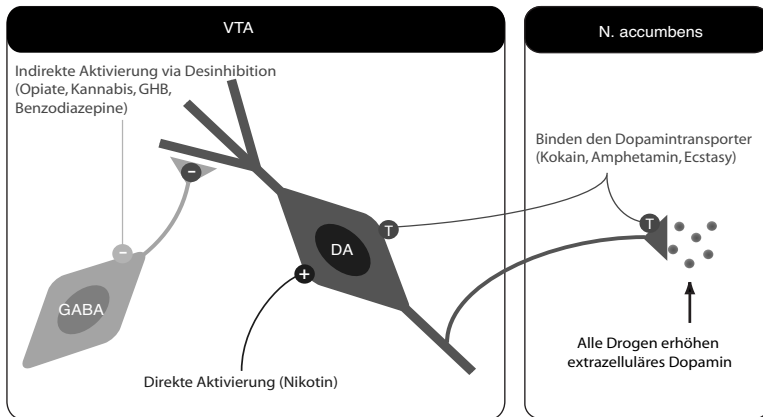
versuche zeigen, dass Sucht durch einen pathologischen Lernvorgang entsteht, bei dem die VTA eine zentrale Rolle spielt.



**Figur 2: Belohnungszentrum als Initial-Zielscheibe süchtig machender Drogen**  
Neuronen, die von der «ventral tegmental area» (VTA) zum Nucleus accumbens projizieren, bilden den Ursprung des mesolimbischen Belohnungssystems. Hier dargestellt in einem Sagittal Schnitt eines Maushirns (rostral ist links, caudal rechts).

### *Unterschiedliche Substanzen, gemeinsame Wirkung*

Das ventrale Tegmentum des Mittelhirns ist eine Ansammlung von Nervenzellen – ein «Nervenkern» – mit zwei Typen von Neuronen. Projektionsneuronen, die den Botenstoff Dopamin in nachgeschalteten Hirnregionen wie z.B. im Nucleus accumbens des ventralen Striatums und im präfrontalen Kortex freisetzen (**Figur 3**). Interneuronen, die den hemmenden Transmitter GABA im ventralen Tegmentum lokal ausschütten und so die Tätigkeit der Projektionsneuronen bremsen. Obschon die verschiedenen suchterzeugenden Drogen chemisch sehr unterschiedlich sind, und somit jede ihre eigene molekulare Zielscheibe besitzt, haben sie gemeinsam, dass sie den Dopaminspiegel im Nucleus accumbens erhöhen<sup>2</sup>. Die Frage stellt sich, über welche zellulären Mechanismen der Dopaminspiegel erhöht wird. Aufgrund der Literatur und unserer eigenen Forschung haben wir deshalb eine Klassifizierung der Drogen vorgeschlagen<sup>3</sup>, die drei grundlegende Mechanismen unterscheidet.



**Figur 3: Mechanistische Klassifizierung süchtig machender Drogen**

Schematische Darstellung der drei zellulären Mechanismen, die von Drogen gebraucht werden, um den Dopaminspiegel zu erhöhen. Es ist zu beachten, dass erhöhte Aktivität der Dopaminneuronen in der VTA auch zu Dopaminfreisetzung in der VTA selbst führt, da diese Zellen diesen Botenstoff auf den Dendriten sezernieren.

- Einige Drogen hemmen die Interneurone und verstärken damit indirekt die Aktivität der Dopaminneuronen. In diese Klasse gehören die Opiate, Cannabis, Gammahydroxybutyrat (GHB) und die Benzodiazepine. Der genaue Mechanismus solcher Desinhibition ist Gegenstand unserer Forschung. Im Falle der Opiate sind die Rezeptoren, die für diesen Effekt verantwortlich sind, nur auf den Interneuronen zu finden. Wenn also z. B. Morphin diese Rezeptoren aktiviert, verringert sich die Aktivität der Zelle. Gleichzeitig nimmt auch die Wahrscheinlichkeit der GABA-Freisetzung ab, was schliesslich zu einer erhöhten Aktivität der Dopaminneuronen und der Dopaminfreisetzung führt. Ähnlich verhält es sich bei Cannabis, dessen Rezeptoren auch ausschliesslich auf den Interneuronen sitzen. Im Fall von GHB ist die Situation komplexer, da der Rezeptor, der die pharmakologische Wirkung vermittelt, auf beiden Zelltypen zu finden ist. Trotzdem kommt es zu einer Desinhibition, weil die Rezeptoren auf den Interneuronen effizienter reagieren und diese Zellen so stärker hemmen<sup>4,5</sup>.

Die Benzodiazepine schliesslich verstärken die Wirkung der GABA-Rezeptoren, die auch auf beiden Zelltypen zu finden sind und diese normalerweise inhibieren. Weil GABA-Rezeptoren in Interneuronen und Dopaminneuronen durch unterschiedliche Untereinheiten zusammengesetzt sind, ist die vorwiegende Wirkung wieder auf den Interneuronen. Die Aktivität dieser Zellen nimmt ab, bis sie kein GABA mehr freisetzen. Damit verlieren die Benzodiazepine ihre Wirkung auf die Dopaminneuronen, da ihr Wirkungsmechanismus auf einer Verstärkung des körpereigenen Botenstoffes GABA beruht, ohne diesen jedoch nicht zu einer Inhibition führen<sup>6</sup>.

- Nikotin aktiviert durch  $\alpha 4\beta 2$ -Acetylcholinrezeptoren die Dopaminneurone direkt. Dies zeigte ein Experiment mit Mäusen, denen die  $\beta 2$ -Rezeptoruntereinheit fehlt: Die Tiere haben keinerlei Interesse an Nikotin, das ihnen offeriert wird. Wenn die  $\beta 2$ -Untereinheit in den Nervenzellen des ventralen Tegmentums wieder exprimiert wird, begannen die Mäuse sich angebotenes Nikotin zu verabreichen<sup>7</sup>.
- Kokain, Amphetamine und Ecstasy binden den Dopamintransporter, die normalerweise das freigesetzte Dopamin wiederaufnehmen, und blockieren so diesen Vorgang. Amphetamine gelangen zudem in das Zellinnere und verhindern dort, dass sich die synaptischen Vesikel mit Dopamin füllen. Das erhöht die Dopaminkonzentration im Zellinnern und kehrt letztlich die Richtung des Dopamintransports um: Es wird weniger Dopamin in die Zelle aufgenommen und mehr in die Synapse freigesetzt. Wie die Amphetamine dringt auch Ecstasy ins Zellinnere ein und kann so Neurone abtöten – im Unterschied zu Kokain<sup>8</sup>.

Diese Klassifizierung erklärt auch, weshalb Halluzinogene wie Lysergidsäurediethylamid (LSD) nicht süchtig machen. Sie binden Rezeptoren, deren Aktivierung nicht zu einer Erhöhung des Dopaminspiegels führt. Es gibt also Drogen, die süchtig machen, und andere, die zwar missbraucht werden, jedoch nie zu kompulsivem Konsum führen.

### *Abhängigkeit und Sucht – nicht dasselbe*

Umgangssprachlich werden die Begriffe Abhängigkeit und Sucht oft synonym verwendet. Aus neurobiologischer Sicht müssen sie jedoch unterschieden werden.

Abhängigkeit ist definiert durch das Auftreten eines Entzugssyndroms, sobald die Droge nicht mehr verabreicht wird. Ausgeprägt ist das bei Heroin und anderen Opiaten, wo schon Stunden nach der letzten Dosis ein charakteristisches Entzugssyndrom auftritt. Abhängigkeit lässt sich durch ein Entzugsprogramm erfolgreich behandeln.

Sucht hingegen bezeichnet einen dauerhaften Zustand, trotz aller negativen Auswirkungen zwanghaft eine Substanz zu konsumieren oder ein bestimmtes Verhalten auszuüben (z.B. Glückspiel). Das heisst aber auch: Nach einem erfolgreichen Entzug ist ein Betroffener zwar nicht mehr abhängig, jedoch immer noch süchtig! Nimmt er die Droge erneut zu sich, wird er schnell wieder die Kontrolle verlieren.

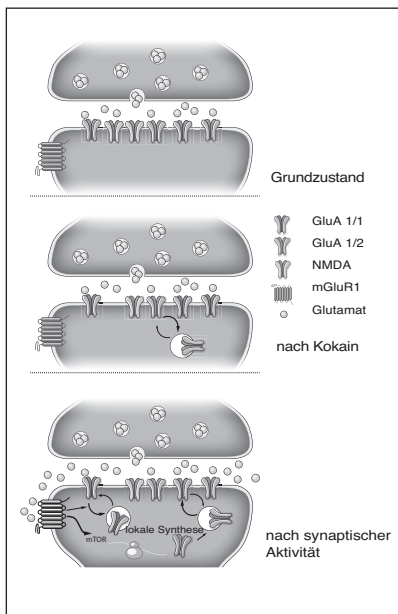
Während manche Drogen, etwa Opiate wie Heroin, jeden Menschen sehr schnell abhängig machen, werden bei Weitem nicht alle Abhängigen süchtig. Bei Opiaten betrifft das wenige Prozent der Konsumenten, und selbst für die am stärksten süchtig machende Droge Kokain erfüllt nur jeder Fünfte die Diagnosekriterien einer Sucht.

Ähnlich verhält es sich mit Verhaltensweisen und Handlungen, wie etwa dem Glückspiel. Laut epidemiologischen Studien tritt Spielsucht nur bei weniger als einem Prozent aller Menschen auf, die in ihrem Leben einmal gespielt haben. Die weitaus meisten können also ohne Gefahr ein Kasino besuchen – sie werden es problemlos wieder verlassen.

Die Abgrenzung von Sucht und Abhängigkeit sowie die Beobachtung, dass selbst bei wiederholter Exposition nur eine Minderheit die Kontrolle über ihr Verhalten verliert, führt zu den zwei Grundfragen der modernen Suchtforschung: An welchen Hirnstrukturen greifen die Drogen an und welche Veränderungen verursachen sie dort? Zudem gilt es zu verstehen, inwiefern sich diese Veränderungen in denjenigen Individuen unterscheiden, die wirklich süchtig werden.

## Neuronale Systeme der Entscheidungsfindung

Um das Phänomen Sucht zu erfassen, muss man sich mit der grundsätzlichen Frage beschäftigen, was geschieht, wenn Menschen souveräne Entscheidungen treffen – denn bei Suchtkranken ist die Fähigkeit dazu stark beeinträchtigt. Tiere und Menschen besitzen zwei komplementäre Systeme der Entscheidungsfindung, die auch anatomisch in unterschiedlichen Teilen des Gehirns angesiedelt sind (**Figur 4, Ref. 9**).



**Figur 4: Zelluläre Mechanismen kokaininduzierter synaptischer Plastizität**

Exzitatorische Synapsen auf Dopaminneuronen haben Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ, NMDA-Typ wie auch metabotrope Rezeptoren. Alle AMPA-Rezeptoren sind GluA1/2 heteromere und somit kalziumundurchlässig. Nach Kokainexposition werden GluA1/1 homomere Kanäle in die Synapse eingebaut, die kalziumdurchlässig sind. Werden durch starke Aktivität die metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR1) aktiviert, verschwinden die GluA1/1 Kanäle und der Grundzustand der Synapse wird wiederhergestellt.

1. Eine abwägende Entscheidung hat das bestmögliche Ergebnis als Ziel. Hierfür gilt es verschiedene Optionen zu vergleichen, was wiederum Zeit braucht. Diese Vorgehensweise ist sehr flexibel – das heisst, je nach den Bedingungen kann eine andere Wahl getroffen werden. Diese Art der Entscheidungsfindung wird durch neuronale Schaltkreise zwischen orbito-frontalem, prälimbischen Kortex und ventralem Striatum (N. accumbens) kontrolliert.

2. Beim automatischen Entscheiden führt ein Reiz zu einer sehr schnellen Reaktion. Dies hat den Vorteil, dass Handlungen unbewusst ablaufen. Man kann dann seine Aufmerksamkeit gleichzeitig auf andere Tätigkeiten richten – sich etwa am Steuer eines Autos mit dem Beifahrer unterhalten. Dieses Verhalten wird durch den infralimbischen Schläffenlappen (parietal Kortex) und das dorsale striatum gesteuert.

Verhaltensexperimente bei Ratten deuten darauf hin, dass süchtig machende Drogen diese beiden Systeme miteinander verknüpfen. Die Folge ist eine «Automatisierung» des Konsumverhaltens: Man entscheidet sich nicht mehr willentlich für die Droge, sondern steht unter einem Zwang. Um diese Vermutung zu überprüfen, durchtrennten Forscher bei kokainsüchtigen Ratten jene Nervenbahnen, welche die beiden Entscheidungssysteme im Gehirn miteinander verbinden. Daraufhin interessierten sich die Tiere viel weniger für Kokain, die Automatisierung des Konsums war gestoppt.

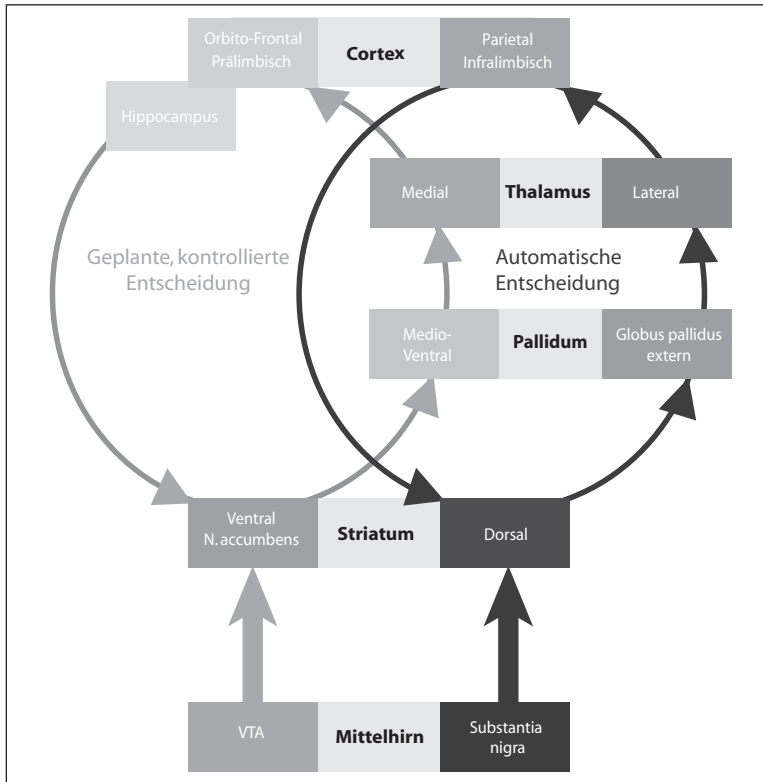
### *Drogen verändern synaptische Übertragung*

Vor etwa zehn Jahren machten Forscher eine wegweisende Beobachtung<sup>10</sup>: Schon eine einzige Kokaindosis verstärkt bestimmte Synapsen im ventralen Tegmentum. Diesen mehrere Tage andauernden Effekt vermitteln Kalziumionen, die über sogenannte NMDA-Rezeptoren – Antennenmoleküle (Rezeptoren) für den erregenden Botenstoff Glutamat – in die Zelle einströmen. Der erhöhte Kalziumspiegel löst eine Kaskade von biochemischen Vorgängen aus, in deren Folge sich die Glutamat-rezeptoren eines anderen Typs verändern: die AMPA-Rezeptoren.

Mittlerweile bestätigten mehrere Forschungsgruppen diese Beobachtung auch bei allen anderen suchtverursachenden Drogen. Diese Substanzen verändern also Kontaktstellen zwischen Nervenzellen im Gehirn. Neuroforscher sprechen von synaptischer Plastizität – einem Vorgang, der auch immer dann auftritt, wenn wir etwas lernen.

In unserem Labor in Genf versuchen wir, dem molekularen Mechanismus bei der Suchtentstehung auf die Spur zu kommen. Meine Mit-





**Figur 5: Zwei Systeme der Entscheidungsfindung**

Anatomisch gesehen spielt sich eine geplante, bewusste Entscheidung im ventralen Striatum (Nucleus accumbens), im Hippocampus und in der orbitofrontalen Hirnrinde ab, während automatische Entscheidungen weiter hinten liegende Bereiche des Scheitellappens und des Striatums aktivieren. Beide Systeme werden durch Dopamin reguliert, in einen Fall vom ventralen Tegmentum aus, im anderen von der Substantia nigra.

arbeiterin Camilla Bellone nahm die Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ genauer unter die Lupe und stellte fest, dass sich mit der Verstärkung der Signalübertragung der Aufbau der AMPA-Rezeptoren grundlegend verändert: Statt einer GluA2-Untereinheit enthalten sie jetzt nur noch GluA1-Untereinheiten (**Figur 5, Ref. 11**).

Dieses Bäumchen-wechsle-dich beeinflusst die Funktion der Synapsen gleich doppelt: Die Rezeptoren reagieren nun empfindlicher – die neuronale Antwort wird also stärker – und werden zusätzlich auch noch für Kalziumionen durchlässig. Letztere dienen nicht nur als Botenstoff für synaptische Plastizität, sondern steuern auch viele andere wichtige Funktionen in der Zelle.

Manuel Mameli ging in unserem Labor daraufhin der Frage nach, wie sich eine durch Drogen hervorgerufene Plastizität wieder rückgängig machen lässt. Er untersuchte dünne Schnitte von Mäusegehirnen in Petrischalen und wies an ihnen durch elektrische Messungen nach, dass hierfür wiederum ein anderer Typ Glutamaterezeptoren nötig ist – die «metabotropen Rezeptoren». Nach deren Aktivierung werden innerhalb von Minuten neue GluR2-Untereinheiten produziert und somit kalziumundurchlässige AMPA-Rezeptoren in die Synapse eingebaut<sup>12</sup>.

Die metabotropen Glutamaterezeptoren stellen demnach eine Art Verteidigungssystem gegen Sucht dar – was erklären könnte, warum nur ein kleiner Prozentsatz aller Drogenkonsumenten tatsächlich klinisch süchtig wird. Möglicherweise sind solche Menschen besonders suchgefährdet, deren metabotrope Rezeptoren nur schlecht aktivierbar sind.

Durch Drogen hervorgerufene Plastizität ist nicht auf das ventrale Tegmentum beschränkt, sondern kann auch in der Grosshirnrinde oder im Nucleus accumbens beobachtet werden, die beide direkt mit dem ventralen Tegmentum verbunden sind<sup>13</sup>. Für diese Art von Hirnveränderung muss beispielsweise eine Ratte jedoch mindestens eine Woche lang wiederholt die Droge verabreicht bekommen – ein deutlicher Unterschied zum «Einmaleffekt» bei den NMDA-Glutamaterezeptoren im ventralen Tegmentum.

Diese zeitliche Abfolge lässt vermuten, dass die verschiedenen Formen drogeninduzierter Plastizität voneinander abhängen – zusammen ergeben sie eine Kettenreaktion. So könnten die synaptischen Veränderungen im ventralen Tegmentum mit der Zeit ihrerseits zu Umbauten an den Nervenzellen im Nucleus accumbens führen. Erst Letztere würden dann die Entscheidungsfindung in den automatischen Modus ableiten lassen, bis hin zum Zwangsverhalten<sup>14,15</sup>.

Um diese Annahme zu überprüfen, bieten sich Verhaltenstests mit Tieren an. Allerdings lässt sich das komplexe Phänomen Sucht bei den Nagern nicht umfassend nachstellen. Deshalb konzentrieren sich Forscher auf einzelne Aspekte – etwa das eingangs erwähnte Aktivieren des Suchtverhaltens durch Gedächtnisinhalte. Für solche Experimente wird eine Maus in einem zweigeteilten Käfig gehalten, dessen Wände in der linken und der rechten Hälfte unterschiedlich angemalt sind. Eine Videokamera registriert eine Viertelstunde lang die spontanen Bewegungen des Tiers und zeichnet ihren Weg auf.

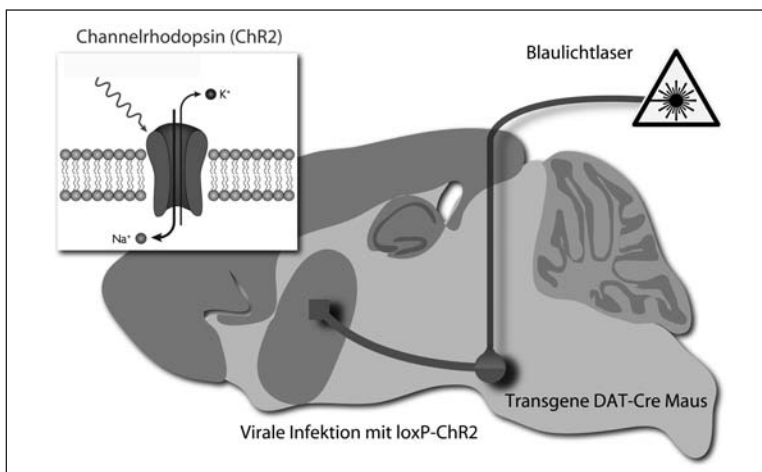
Jetzt erhält die Maus eine Kokaininjektion, woraufhin der Versuchsleiter sie durch eine Absperrung in der linken Käfighälfte hält. Am folgenden Tag entfernt er die Barriere wieder. Dennoch hält sich die Maus lieber im linken Käfigteil auf, dessen Wandbemalung sie mit der Droge assoziiert. Dieser Gedächtniseffekt hält mehrere Tage an und kann sogar noch nach Wochen durch eine geringe Dosis Kokain wieder hervorgerufen werden – wie bei menschlichen Suchtkranken.

Verhaltensbeobachtungen in genetisch veränderten Mäusen, denen die oben beschriebenen NMDA-Rezeptoren spezifisch in den Dopaminneuronen fehlen, zeigten ein eindeutiges Resultat: Im Gegensatz zu normalen Mäusen konnte eine geringe Einmaldosis Kokain den Gedächtniseffekt nach längerer Zeit nicht wieder hervorrufen. Hatte der Nager den Zusammenhang von Raum und Droge einmal vergessen, liess sich die Erinnerung nicht mehr reaktivieren<sup>16</sup>. Es bestand also keine dauerhafte Rückfallgefährdung – und damit auch keine Sucht mehr im klinischen Sinne.

### *Erweiterung des Suchtbegriffes: mehr als Drogen*

Suchtverhalten kann nicht nur im Zusammenhang mit Drogen beobachtet werden, sondern auch bei gewissen Tätigkeiten, wie z. B. beim Glückspiel. Klinisch ist das Verhalten eines Spielsüchtigen und eines Kokainsüchtigen sehr ähnlich, was vermuten lässt, dass auch die neuronalen Mechanismen ähnlich sind.

Bei den bisher beschriebenen Experimenten haben wir Drogen verwendet, um das System zu manipulieren. Das widerspiegelt zwar die klinischen Realität, hat aber den Nachteil, dass die Substanzen auch in andere Hirnareale gelangen und andere molekulare Zielscheiben binden, die nichts mit dem Suchtprozess zu tun haben. Es ist deshalb ein grosser Schritt vorwärts, dass es heute möglich ist, die Aktivität spezifischer Zellpopulationen im wachen und sich frei bewegenden Tier zu kontrollieren. Die Technik beruht auf einem optogenetischen Verfahren, das die Lichtempfindlichkeit gewisser Ionenkanäle ausnutzt<sup>17</sup>. Algen und andere Mikroorganismen brauchen solche Kanäle, um sich am Licht zu orientieren. Das sogenannte Channelrhodopsin 2 (ChR2) der Grünalge hat einen mit Rhodopsin vergleichbaren Aufbau aus sieben helicalen Transmembrandomänen. Während Rhodopsin Ionenkanäle indirekt durch sekundäre Botenstoffen öffnen, bildet bei den Channelrhodopsinen das Protein selbst eine Pore für Kationen. Verwendet man nun ein Cre-lox-System, kann man mittels eines viralen Vektors (z. B. adeno-assoziierte Viren) ChR2 selektiv in den Dopa-



**Figur 6: Optogenetische Kontrolle der Dopaminneuronen**

Wird Channelrhodopsin, ein lichtaktivierbarer Ionenkanal der Grünalge, mittels eines Cre-lox-systems selektiv in den Dopaminneuronen exprimiert, können diese im wachen Tier durch einen Blaulichtlaser aktiviert werden.

minneuronen der VTA exprimieren. Diese Mäuse werden nun mit einer optischen Faser verbunden, der blaues Licht direkt in die VTA führt und so die Dopaminneuronen anregt (**Figur 6**). Nach einer etwa zweistündigen erhöhten Aktivität lässt sich Folgendes beobachten: Die exzitatorischen Synapsen weisen dieselben plastischen Veränderungen auf, die wir zuvor mit suchtmachenden Drogen beobachtet haben. Und die Tiere zeigen eine Vorliebe für die Umgebung, in der die Zellen aktiviert wurden. Zusammengefasst lässt sich demnach schliessen, dass eine kontrollierte Erhöhung der Aktivität der Zellen in der VTA genügt, um sowohl auf zellulärer Ebene, wie auch im Verhalten Veränderungen hervorzurufen, die typischerweise bei Verabreichung von Drogen beobachtet werden und die als Vorstufen der Sucht verstanden werden können. Dies eröffnet nicht nur einen ganz neuen Zugang zur weiteren Erforschung der neuronalen Suchtmechanismen, sondern erlaubt vielleicht die Integration der nicht substanzgebundenen Süchte in unser Modell. Vielleicht gleichen sich Spiel- und Kokainsucht nicht nur in ihren klinischen Symptomen, sondern es liegen ihnen auch ähnliche neuronale Mechanismen zugrunde.

### *Schlussfolgerung*

Unser wachsendes Wissen über diese Mechanismen lässt hoffen, dass wir bald verstehen, warum verschiedene Menschen so unterschiedlich anfällig für Süchte sind. Dann sollte auch eine kausale Therapie in erreichbare Nähe rücken, welche die Krankheit bei ihren Wurzeln packt. Das wäre nicht nur eine grosse Erleichterung für den Suchtkranken sondern auch für die Gesellschaft. Mit 56 Milliarden Euro direkten und indirekten jährlichen Kosten in Europa ist Sucht eine der teuersten Hirnerkrankungen!

## *Dank*

Ich bedanke mich beim Stiftungsrat, der mir den Cloëtta-Preis 2010 verleiht und mich so in die Gruppe distinguerter Wissenschaftler aufnimmt, die vor mir den Preis erhalten haben. Ich hoffe, ihren Erwartungen mit meiner weiteren Forschung gerecht zu werden.

Ich bedanke mich bei allen aktuellen und früheren Mitgliedern meines Labors. In unzähligen Diskussionen über Experimente, Resultate und wissenschaftliche Literatur sind die vielen Ideen entstanden, auf denen unsere Forschungsergebnisse beruhen.

Ich bedanke mich bei meinen wissenschaftlichen Mentoren, Hans Lüscher und Roger Nicoll. Sie haben mir beigebracht, worauf eine wissenschaftliche Aussage beruht. Ich bin Theodor Landis dankbar, dass er mir den Zugang zur Klinik offengehalten hat. Sein Enthusiasmus ist ansteckend.

Ich bedanke mich bei den verschiedenen Institutionen und Stiftungen, die mir durch grosszügige Unterstützung meine Forschung ermöglichen. Ich möchte namentlich den Schweiz. Nationalfonds, das Human Frontier Science Program, SystemX und das amerikanische National Institute on Drug Abuse erwähnen.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern, die mir das Gefühl gegeben haben, dass «alles möglich ist».

Ich bedanke mich bei meiner Frau, Valérie Schwitzgebel, und meinen Kindern, Jérôme und Simon, die mir immer wieder neue Wege zeigen.

## QUELLEN

1. Olesen, J. et al. Consensus document on European brain research. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **77 Suppl 1**, i1–49 (2006).
2. Di Chiara, G. & Imperato, A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **85**, 5274–5278 (1988).
3. Lüscher, C. & Ungless, M. A. The Mechanistic Classification of Addictive Drugs. *PLoS Med.* **3**, e437 (2006).
4. Cruz, H. G. et al. Bi-directional effects of GABA(B) receptor agonists on the mesolimbic dopamine system. *Nat. Neurosci.* **7**, 153–159 (2004).
5. Labouèbe, G. et al. RGS2 modulates coupling between GABAB receptors and GIRK channels in dopamine neurons of the ventral tegmental area. *Nat. Neurosci.* **10**, 1559–1568 (2007).
6. Tan, K. R. et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* **463**, 769–774 (2010).
7. Maskos, U. et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature* **436**, 103–107 (2005).
8. Tilley, M. R., O’Neill, B., Han, D. D. & Gu, H. H. Cocaine does not produce reward in absence of dopamine transporter inhibition. *Neuroreport* **20**, 9–12 (2009).
9. Redish, A. D., Jensen, S. & Johnson, A. A unified framework for addiction: vulnerabilities in the decision process. *Behav. Brain. Sci.* **31**, 415–37; discussion 437–87 (2008).
10. Ungless, M. A., Whistler, J. L., Malenka, R. C. & Bonci, A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature* **411**, 583–57 (2001).
11. Bellone, C. & Lüscher, C. Cocaine triggered AMPA receptor redistribution is reversed in vivo by mGluR-dependent long-term depression. *Nat. Neurosci.* **9**, 636–641 (2006).

12. Mamei, M., Balland, B., Lujan, R. & Lüscher, C. Rapid synthesis and synaptic insertion of GluR2 for mGluR-LTD in the ventral tegmental area. *Science* **317**, 530–533 (2007).
13. Mamei, M. et al. Cocaine-evoked synaptic plasticity: persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc. *Nat. Neurosci.* **12**, 1036–1041 (2009).
14. Lüscher, C. & Bellone, C. Cocaine-evoked synaptic plasticity: a key to addiction? *Nat. Neurosci.* **11**, 737–738 (2008).
15. Belin, D. & Everitt, B. J. Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron* **57**, 432–441 (2008).
16. Engblom, D. et al. Glutamate receptors on dopamine neurons control the persistence of cocaine seeking. *Neuron* **59**, 497–508 (2008).
17. Cardin, J.A. et al. Targeted optogenetic stimulation and recording of neurons in vivo using cell-type-specific expression of Channelrhodopsin-2. *Nat. Protoc.* **5**, 247–254 (2010).

*Der hier abgedruckte Text ist eine erweiterte, aktualisierte Version eines Artikels, der in der Zeitschrift Gehirn & Geist/Spektrum der Wissenschaften 12, 48–52 (2009) erschienen ist.*