

IN ZEITEN

ABNEHMENDEN LICHTS

IN ZEITEN ABNEHMENDEN LICHTS

DAS NORD-SÜD- GEFÄLLE DES GLÜCKS

RAINER SPANAGEL

Licht und Sonne beeinflussen das Wohlbefinden. Das weiß jeder, dessen „Frühlingsgefühle“ nach einem langen dunklen Winter erwachen. Maßgeblich bestimmt wird unser psychisches Befinden von molekularen Uhren, die in jeder unserer Körperzellen ticken. Geraten diese inneren Uhren aus dem Takt, können im Extremfall schwere Depressionen oder Suchterkrankungen die Folge sein. Welche äußeren Einflüsse den Rhythmus der Uhren und unser Verhalten steuern, ist Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten. Auf deren Grundlage konnten mittlerweile neue Wirkstoffe gegen Depression und Sucht entwickelt werden.

N

„Neujahr 2016 – Santa Marta, Küstengebirge in der kolumbianischen Karibik
Sonne, Wärme, Meer. Die Karibik erscheint uns wie das Paradies, vor allem in einer Jahreszeit, in der in Deutschland nasskaltes Winterwetter herrscht. Die Stimmung ist ausgelassen, karibische Rhythmen und wunderbarer Rum. Die Sonne ist eine einzige Wohltat.

9. Januar 2016 – Linköping, Schweden
Kurz vor Mitternacht landen wir bei minus 15 Grad in der schwedischen Dunkelheit. Ein eisiger Wind vertreibt auch noch den letzten Gedanken an die warme Karibiksonne. Wenige Stunden später sitzen wir im Büro des Universi-

tätspräsidenten. Draußen ist es noch immer dunkel, obwohl es schon nach neun Uhr ist. Der Präsident begrüßt uns mit dem Satz, dass es zu dieser tristen Jahreszeit nur wenige Ausländer bis nach Linköping schaffen. Er stellt uns seine Alma Mater vor, die wir gerne in eine europäische Graduiertenschule aufnehmen wollen. Heute kommt keine große Freude auf. Kälte und Dunkelheit drücken auf die Stimmung, nicht nur bei uns, auch bei den schwedischen Professoren, die missmutig in ihren Büros sitzen und in der vagen Hoffnung, die schlechte Laune und depressive Gedanken draußen halten zu können, alle künstlichen Lichtquellen eingeschaltet haben. Kein Wunder, dass viele Skandinavier dem Winter entfliehen und sich lieber in südlichen Gefilden aufhalten.“

So habe ich es in meinem Tagebuch Anfang des Jahres festgehalten – größer kann das Nord-Süd-Gefälle in Lebensfreude und Wohlbefinden wohl kaum ausfallen. Doch nicht nur solche krassen Gegensätze zwischen Wärme und Kälte, Licht und Dunkelheit machen uns Menschen zu schaffen. Auch weite Reisen von Ost nach West oder umgekehrt fordern ihren gesundheitlichen Zoll und können über viele Wochen nachwirken. Wer nach einem langen Flug unter „Jetlag“ leidet, nachts wach

im Bett liegt und tagsüber vor Müdigkeit kaum denken kann, erfährt unmittelbar, dass unser Körper nicht für das schnelle Reisen über verschiedene Zeitzonen hinweg geschaffen ist.

Solche Reisen sind eine Herausforderung für unsere „innere Uhr“ und ihren zirkadianen Rhythmus. Zirkadian bedeutet „circa einen Tag“, und der zirkadiane Rhythmus passt unsere Körperfunktionen und unser Verhalten optimal an den immerwährenden Zyklus von Nacht und Tag an, den die Drehung der Erde um die Sonne vorgibt. Beeinflusst und synchronisiert wird die innere Uhr von „Zeitgebern“ wie dem Tageslicht und der Temperatur. Weniger bekannt – und von uns erstmals systematisch untersucht – ist, dass auch Stressoren und in ganz besonderem Maße Alkohol und alle anderen Drogen unsere innere Uhr beeinflussen. Aus diesen Erkenntnissen haben wir die Hypothese entwickelt, dass chronischer Stress oder die wiederholte Einnahme von Drogen unsere innere Uhr aus dem Rhythmus bringen. Unser Organismus ist dann nicht mehr optimal an die Umwelt angepasst. Infolgedessen stellt sich ein körperliches und seelisches Unwohlsein ein, und im Extremfall kann sich eine Depression, eine Alkohol- oder Drogenabhängigkeit entwickeln.

In jeder Zelle unseres Körpers tickt eine molekulare Uhr

Die grundlegenden Erkenntnisse zur inneren Uhr stammen von dem deutschen Biologen Jürgen Aschoff. Er beschrieb erstmals in den frühen 1960er-Jahren beim Menschen einen zirkadianen Rhythmus, der auch in völliger Isolation und ohne äußere Zeitgeber wie Tag und Nacht bestehen bleibt. Später konnten Wissenschaftler nachweisen, dass sich die innere Uhr in einem Hirnareal befindet, das nur aus wenigen Tausend Nervenzellen besteht und „Nucleus suprachiasmaticus“ genannt wird. Fehlt dieses Areal, zeigten Untersuchungen mit Tieren, geht auch der zirkadiane Rhythmus verloren. Zudem ist die innere Uhr genetisch determiniert. Eine besonders große Rolle spielen dabei die „Period“-Gene, kurz Per-Gene: Mäuse, denen diese Gene fehlen, haben keinen zirkadianen Rhythmus mehr. Es erwies sich, dass sich die „Uhren-Gene“ in allen Zellen unseres Organismus finden: Jede einzelne Körperzelle verfügt über eine innere molekulare Uhr.

Die „Masteruhr“ sitzt im Gehirn, im Nucleus suprachiasmaticus. Dort werden alle peripheren Zeitgeber synchronisiert, und dort wird dafür gesorgt, dass alle Körper- und Verhaltensfunktionen perfekt aufeinander abgestimmt sind. Dank dieser Abstimmung und unserer vielen Uhren in den Muskel- und Darmzellen sowie in den Gefäß- und Nervenzellen sind wir für die Herausforderungen des Tages gewappnet: Wenn wir morgens aufstehen, steigt der Blutdruck an, die Produktion von Melatonin – dem Hormon, das den Tag-Nacht-Rhythmus steuert – wird eingestellt und



PROF. DR. RAINER SPANAGEL studierte Biologie in Tübingen und München und arbeitete im Max-Planck-Institut für Psychiatrie in Martinsried. Im Jahr 1999 erhielt er einen Ruf der Universität Heidelberg auf eine Professur für Psychopharmakologie, seit 2000 leitet er eine Abteilung im Institut für Seelische Gesundheit in Mannheim. Für seine Arbeiten wurde Rainer Spanagel mehrfach mit renommierten Preisen ausgezeichnet.

Kontakt: rainer.spanagel@zi-mannheim.de

die Aktivität des Darms nimmt zu; am Nachmittag haben wir die schnellste Reaktionszeit und die größte Muskelkraft. Wie die Synchronisation solcher Körper- und Verhaltensfunktionen genau vonstatten geht, ist noch immer eines der größten Rätsel der Biologie. Fest steht bislang: Die Masteruhr in unserem Gehirn ist der Dirigent eines riesigen Orchesters unzähliger Uhren in unseren Körperzellen.

Stress und Drogen bringen den Dirigenten und sein Orchester gehörig aus dem Takt. In Untersuchungen mit Mäusen konnten wir beispielsweise zeigen, dass chronischer Alkoholkonsum das Ablesen der Per-Gene und ihr Übersetzen in Protein (die „Expression“) im Belohnungssystem des Gehirns über Monate hinweg verändert. Hinweise darauf haben wir auch im Hirngewebe von Alkoholikern gefunden. Das Belohnungssystem mit seiner zentralen Schaltstelle, dem „Nucleus accumbens“, steuert unser Motivationsverhalten. Über dieses System entfalten Alkohol und alle anderen Drogen ihre Wirkung.

Der Botenstoff Dopamin – ein wichtiger, zu den sogenannten „Monoaminen“ zählender Neurotransmitter – ist für dieses Belohnungssystem sehr wichtig. Wir haben Belege dafür gefunden, dass eine veränderte Expression der Per-Gene die Funktion des Monoamin-Systems beeinflusst. Unmittelbar betroffen ist beispielsweise das Enzym „Monoaminoxidase“. Es ist verantwortlich für den Abbau von Dopamin. Bei Mäusen, bei denen die Per-Gene inaktiviert worden sind, ist die Aktivität des Enzyms Monoaminoxidase stark vermindert. Aufgrund dessen kann Dopamin nicht mehr abgebaut werden: Der Dopamin-Spiegel im Belohnungssystem dieser Mäuse ist dauerhaft erhöht.

Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin

e:Med, das neue deutschlandweite Forschungsprogramm des Bundesministeriums für Bildung und Forschung mit einem Finanzvolumen von 200 Millionen Euro, forciert die systemorientierte Erforschung von Krankheiten, um verbesserte Prävention, umfassendere Diagnostik und angepasste Therapieschemata in der individualisierten Medizin zu ermöglichen. Im Rahmen von e:Med wird auch das von Prof. Dr. Rainer Spanagel geleitete Konsortium „SysMedAlcoholism – Alkoholabhängigkeit: Ein System-orientierter Ansatz“ mit 7,7 Millionen Euro unterstützt. Hinzu kommt ein europaweites Konsortium zur systemmedizinischen Erforschung der Alkoholabhängigkeit, das im Rahmen von „Horizont 2020“, dem Rahmenprogramm für Forschung und Innovation der Europäischen Union, gefördert wird. Weitere Untersuchungen an Uhren-Genen und Sucht sind ein zentraler Bestandteil dieser Programme.

„Die erhöhte Konzentration der Botenstoffe Dopamin und Glutamat ist das neurochemische Kennzeichen des süchtigen Gehirns.“

Auch das Glutamat-System wird von den Per-Genen beeinflusst. Glutamat ist der wichtigste erregende Botenstoff im Gehirn. Bei Mäusen mit inaktivierten Per-Genen erwiesen sich die zellulären Systeme für den Abtransport von Glutamat als gehemmt. Auf diese Weise kommt es ebenfalls zu einem dauerhaft erhöhten Glutamat-Spiegel im Belohnungssystem des Gehirns.

Das süchtige Gehirn

Die erhöhte Konzentration der Neurotransmitter Dopamin und Glutamat im Belohnungssystem ist das neurochemische Kennzeichen des süchtigen Gehirns. Unsere Überlegung war, dass Mäuse, denen die Per-Gene fehlen oder deren Per-Gene nicht korrekt arbeiten, besonders anfällig für Alkohol und andere Drogen sein müssten. Tatsächlich trinken diese Mäuse deutlich mehr Alkohol, sie verlangen stärker nach Alkohol und erleiden nach einem Alkoholkonsum einen heftigeren Rückfall als Mäuse mit funktionierenden Per-Genen. Die Per-Gene haben also offensichtlich mehrere Effekte: Sie sind wichtig für die Funktion unserer inneren Uhr – und sie beeinflussen das Alkohol-Trinkverhalten und die Suchtentwicklung.

Seit einigen Jahren gibt es den Arzneistoff „Acamprosat“. Er wird mit dem Ziel verwendet, den Rückfall abstinenten Alkoholiker zu verhindern. Acamprosat soll das Verlangen

„Bei alkoholabhängigen Menschen ticken die inneren Uhren nicht mehr im Einklang mit der Umwelt.“

nach Alkohol reduzieren, indem es die durch den Botenstoff Glutamat ausgelöste Übererregbarkeit des Gehirns dämpft. Allerdings reagiert nicht jeder Alkoholkranke auf das Medikament.

Unsere Vermutung war, dass Acamprosat insbesondere bei denjenigen Patienten wirksam ist, die erhöhte Glutamat-Spiegel im Belohnungssystem aufweisen. Wenn dem so ist – so lautete unsere Arbeitshypothese –, müssten Mäuse mit defekten Per-Genen besonders gut auf das Medikament ansprechen. Diesen Mäusen verabreichten wir Acamprosat. Daraufhin normalisierte sich der Glutamat-Spiegel im Belohnungssystem ihrer Gehirne. Zuvor war die Konzentration von Glutamat um das circa Dreifache erhöht gewesen. Auch die Trinkmenge der behandelten Mäuse normalisierte sich – sie war ursprünglich ebenfalls dreimal so hoch wie die von Kontrolltieren. In weiteren Untersuchungen bestimmten wir den Glutamat-Spiegel im Gehirn von Alkoholikern. Dabei zeigte sich: Bei Patienten, die besonders viel Glutamat im Gehirn aufwiesen, ließen sich die Glutamat-Werte durch eine zweiwöchige Behandlung mit Acamprosat deutlich verringern. Auch das Trinkverhalten und das Rückfallrisiko reduzierten sich daraufhin stark. Mit diesen Experimenten konnten wir erstmals eine ursächliche Verbindung zwischen den Per-Genen, den neurochemischen Veränderungen im Belohnungssystem des Gehirns und dem süchtigen Verhalten

„Neue Wirkstoffe, die die inneren Uhren beeinflussen, lassen erstmals auf eine wirksame medikamentöse Behandlung der Alkoholsucht hoffen.“

aufzeigen. Darüber hinaus konnten wir Biomarker – molekulare Merkmale – identifizieren, die genutzt werden können, um Acamprosat künftig effizienter einzusetzen.

Medikamente gegen die Sucht

Stress ist für alkoholabhängige Patienten ein bedeutender Risikofaktor: Abstinente Patienten können leicht einen Rückfall erleiden, wenn sie in Stress geraten. Wir stellten uns die Frage, wie Mäuse mit defekten Per-Genen auf Stress reagieren. Insbesondere psychische Stressoren – beispielsweise die wiederholte Konfrontation mit einem aggressiven Artgenossen – ließen Mäuse, deren Per-Gene nicht korrekt arbeiten, mehr Alkohol trinken als Mäuse mit intakten Per-Genen. Die genveränderten Mäuse entwickelten nach wiederholter Stressexposition zudem ein depressives Verhalten. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass auch viele alkoholabhängige Menschen unter Depressionen leiden.

Wir untersuchten daraufhin die Per-Gene des Menschen und konnten einige Varianten ausfindig machen, die mit einem erhöhten Konsum von Alkohol einhergehen. Derartige „genetische Assoziationsstudien“ sind mit gewisser wissenschaftlicher Zurückhaltung zu betrachten. Zwischenzeitlich haben jedoch mehrere andere Arbeitsgruppen

unsere Befunde bestätigen können: Wenn starke Trinker mit bestimmten Risikovarianten der Per-Gene chronischem, insbesondere psychischem Stress ausgesetzt sind – etwa aufgrund des Verlusts ihres Arbeitsplatzes –, steigert sich deren Alkoholkonsum noch einmal deutlich im Vergleich zu Kontrollgruppen.

Aus den Untersuchungen schlussfolgern wir, dass die innere Uhr bei alkoholabhängigen Menschen nicht mehr im Einklang mit der Umwelt tickt und dass Per-Gene ursächlich am Suchtgeschehen beteiligt sind. Wäre es möglich, die innere Uhr bei Suchtpatienten wieder in einen gesunden Takt zu versetzen? Auch dieser Frage gingen wir in unseren Untersuchungen nach. Ein möglicher Ansatzpunkt für Wirkstoffe, die in das molekulare Uhrwerk und

Weltweit anerkanntes Zentrum moderner Psychiatrie

Das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim verzahnt Krankenversorgung, Forschung und Lehre im Bereich psychischer Störungen. Mit dieser Zielsetzung wurde es im Mai 1975 als Landesstiftung des öffentlichen Rechts mit Mitteln des Bundes, des Landes Baden-Württemberg und der VolkswagenStiftung gegründet. In den vier Kliniken des ZI werden jährlich über 3.000 psychisch kranke Menschen mit modernsten Therapiemethoden stationär und teilstationär behandelt. Für die Behandlung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurde zum Jahresbeginn zudem ein Adoleszentenzentrum neu eingerichtet, dessen Konzept gezielt auf die Bedürfnisse dieser Altersgruppen ausgerichtet ist. Ergänzend bieten alle vier Kliniken ein breites Spektrum an ambulanten Behandlungen an. Gleichzeitig ist das Institut ein weltweit anerkanntes Zentrum innovativer Psychiatrieforschung; es ist eng mit der Universität Heidelberg verknüpft und pflegt zahlreiche wissenschaftliche Kooperationen mit nationalen und internationalen Einrichtungen.

Die Forscher am ZI haben es sich zur Aufgabe gemacht, neue Behandlungsmöglichkeiten für psychische Erkrankungen zu entwickeln und vorhandene Therapien zu verbessern. Vorrangiges Ziel ist es, psychotherapeutische und pharmakologische Wirkmechanismen zu identifizieren, zu etablieren und schließlich zu personalisieren. Die am ZI tätigen Professoren werden von der Universität Heidelberg unter Beteiligung des Zentralinstituts berufen. Sie sind Mitglieder der Universität und erfüllen Lehraufträge an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruperto Carola sowie an anderen universitären Einrichtungen in der Region.

www.zi-mannheim.de

WHEN THE LIGHT FADES

THE NORTH-SOUTH DIVIDE OF HAPPINESS

RAINER SPANAGEL

Sunlight is essential to our well-being – anyone who feels like they are ‘coming to life’ again after a long, dark winter can testify to that. Our mental state is largely determined by molecular clocks ticking away in each of our body cells. If these clocks get out of time, we become susceptible to a number of disorders including, in extreme cases, severe depression or addiction. The external stimuli determining the rhythm of these clocks, and thereby our behaviour, are the subject of intensive research. Based on our findings, we propose a clock gene hypothesis of addiction and depression that is based on a mutual interaction: clock gene activity influences the efficacy of alcohol and other psychoactive drugs, and drugs in turn influence the activity of clock genes.

The finding that drug effects are modulated by clock gene function via the modulation of diverse neurobiological pathways within the reward system will eventually help to define downstream elements affected by drugs. Conversely, alcohol and drugs as well as severe stressors may have the ability to influence the activity of clock genes. As a result, they may temporarily or permanently alter our circadian rhythm, with the latter case possibly leading to a pathological condition resembling many aspects of drug addiction and depression. Our continuous work on the clock gene hypothesis of addiction and depression has given rise to new possibilities of intervention. For example, an approach that targets the melatonergic system with agomelatine in patients suffering from alcoholism, especially those with comorbid depression, may help to restore the normal sleep architecture of an addicted patient, reduce the craving for alcohol and, consequently, the risk of a relapse. ●

PROF. DR RAINER SPANAGEL studied biology in Tübingen and Munich and worked at the Max Planck Institute of Psychiatry in Martinsried. He accepted the Chair of Psychopharmacology at Heidelberg University in 1999 and has headed a department in the Central Institute of Mental Health in Mannheim since 2000. Rainer Spanagel has received numerous prestigious awards for his work.

Contact: rainer.spanagel@zi-mannheim.de

“Chronic stress or repeated drug use cause our inner clock to get out of time. In extreme cases, this may lead to depression and addictive disorders.”

seine Gene eingreifen, ist das Enzym „Caseinkinase 1“. Es bewirkt eine chemische Veränderung, eine „Aktivierung“ der nach Anleitungen der Per-Gene produzierten Proteine. Wenn es also gelänge, dieses Enzym gezielt zu hemmen, ließe sich womöglich die Funktion der Per-Gene dahin gehend beeinflussen, dass sich die innere Uhr bei Suchtpatienten wieder normalisiert. Das Suchtverhalten würde auf diese Weise unterdrückt.

Diese Annahme überprüfen wir gemeinsam mit verschiedenen Pharmafirmen. Wir nutzten dazu ein von uns entwickeltes Tiermodell der Alkoholabhängigkeit. Dabei zeigte sich, dass Alkoholrückfälle wirkungsvoll unterdrückt werden können, wenn das Enzym Caseinkinase 1 mit geeigneten Wirkstoffen gehemmt wird. Trotz dieser sehr positiven, im Tiermodell erhobenen Befunde wurde bislang keine klinische Prüfung beim Menschen veranlasst. Unsere weiteren Untersuchungen galten dem Hormon Melatonin, das von der Epiphyse des Gehirns produziert wird, den Tag-Nacht-Rhythmus steuert und die innere Uhr beeinflusst. Auch Melatonin kann das Rückfallverhalten

alkoholabhängiger Versuchstiere unterdrücken – ebenso wie das neue Antidepressivum „Agomelatin“, eine chemische Substanz, die dem Hormon Melatonin strukturell gleicht. Viele Alkoholiker leiden zusätzlich unter depressiven Symptomen und werden deshalb mit Agomelatin behandelt. Ärzte und Patienten berichten davon, dass sich unter der Therapie mit Agomelatin auch das Verlangen nach Alkohol reduziert. Eine aussagekräftige klinische Studie steht derzeit jedoch noch aus.

Die von uns entwickelte „Uhren-Gen-Hypothese der Suchtentstehung“ hat nicht nur neue molekulare Einsichten in das Suchtgeschehen erbracht – unsere Erkenntnisse haben es auch ermöglicht, neue Medikamente gegen die Sucht zu entwickeln. Über zwei Milliarden Menschen trinken regelmäßig Alkohol. Viele davon betreiben einen riskanten Konsum. Millionen Menschen sind weltweit von Alkohol abhängig. Neue Therapieansätze sind dringend notwendig. Agomelatin und die neuen Hemmer der Caseinkinase 1 lassen erstmals auf eine wirksame medikamentöse Behandlung der Alkoholsucht hoffen. ●

Herausgeber

Universität Heidelberg
Der Rektor
Kommunikation und Marketing

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Peter Comba (Vorsitz)
Prof. Dr. Beatrix Busse
Prof. Dr. Markus Hilgert
Prof. Dr. Nikolas Jaspert
Prof. Dr. Marcus A. Koch
Prof. Dr. Carsten Könneker
Prof. Dr. Alexander Marx
Prof. Dr. Thomas Pfeiffer
Prof. Dr. Joachim Wambsganß
Prof. Dr. Reimut Zohlnhöfer

Redaktion

Marietta Fuhrmann-Koch
(verantwortlich)
Ute von Figura (Leitung)
Claudia Eberhard-Metzger

Gestaltung und Reinzeichnung

KMS TEAM GmbH, München

Druck

ColorDruck Solutions GmbH, Leimen

Auflage

6.000 Exemplare

ISSN

0035-998 X

Vertrieb

Universität Heidelberg
Kommunikation und Marketing
Grabengasse 1, 69117 Heidelberg

Tel.: +49 6221 54-19026

kum@uni-heidelberg.de

Das Magazin kann kostenlos unter oben genannter Adresse abonniert werden.

Im Internet ist es verfügbar unter www.uni-heidelberg.de/ruPERTCAROLA.