

DEN RÜCKFALL VERHINDERN

DEN RÜCKFALL VERHINDERN

DAS GEDÄCHTNIS UND DIE SUCHT

MAGDALENE SCHLESIGER

Suchtkranke und ihre Angehörigen fürchten die Rückkehr der Suchterkrankung nach zunächst erfolgreicher Therapie. Warum sich Rückfälle so häufig ereignen, erforschen Heidelberger Neurowissenschaftlerinnen und -wissenschaftler. Eine bedeutende Rolle bei der Wiederkehr des Suchtverhaltens könnten krankhaft veränderte Nervenschaltkreise spielen, die für das Belohnungslernen und das Gedächtnis wichtig sind.

S

Stellen Sie sich folgende Situation vor: Sie befinden sich in einem Kriegsgebiet, Tausende Kilometer von zu Hause entfernt, umgeben von Chaos und Drogen. So erging es den US-amerikanischen Soldaten im Vietnamkrieg – nahezu jeder Fünfte von ihnen wurde heroinsüchtig, denn das Schlachtfeld war unerträglich und die Droge zugleich allgegenwärtig. Als aber die Soldaten in ihre Heimat zurückkehrten, geschah Bemerkenswertes: Erstaunliche 88 Prozent beendeten ihren Drogenkonsum ohne größere Probleme – obwohl Heroin bekanntlich süchtig macht. Was hatte sich verändert? Die Umgebung!

Mit dem Drogenkonsum eng verknüpft waren der Krieg, der vietnamesische Dschungel, die Kasernen, die Verwundungen und die behelfsmäßigen Krankenhäuser. Die enge Kopplung von Umwelt und Drogen wurde mit der Rückkehr nach Hause gelöst und wirkte sich tief auf die Menschen und die Überwindung ihrer Sucht aus. Das Beispiel zeigt: Umweltreize spielen beim Auslösen des Verlangens nach Drogen eine zentrale Rolle.

Dass es Menschen oft leichterfällt, von Drogen zu lassen, wenn sie sich weit weg von ihrer gewohnten Umgebung aufhalten, zeigen auch die Erfahrungen der Rehabilitationszentren. Ein alkoholkranker Mensch beispielsweise kann nach einer Therapie plötzlich wieder den Drang zu trinken verspüren, sobald er eine Kneipe betritt: Der vertraute Geruch von Bier und Zigarettenrauch ruft in Verbindung mit sozialer Interaktion lebhaftere Erinnerungen an frühere Trinkerlebnisse hervor. Wie Studien zeigen, werden 40 bis 60 Prozent der Alkoholkranken rückfällig, wenn sie aus der Behandlungsumgebung in ihr vertrautes Umfeld zurückkehren. Umgekehrt verbessern sich die Chancen auf langfristige Genesung, wenn sich die Betroffenen in einer ungewohnten Umgebung aufhalten – weit entfernt von den Reizen und Auslösern, die zum Konsum veranlassen.

Drei Schlüsselfragen

Wie führen Umweltreize auf neuronaler Ebene zu Suchtverhalten? Was geschieht im Gehirn? Das herauszufinden, ist das Ziel unserer Forschungsarbeiten am Interdisziplinären Zentrum für Neurowissenschaften der Universität Heidelberg und in der Brückenabteilung „Klinische Neurobiologie“, die an der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg, dem Universitätsklinikum Heidelberg und dem Deutschen

Krebsforschungszentrum (DKFZ) angesiedelt ist. Wir wollen die komplexen Schaltkreise der Nervenzellen (Neuronen) entschlüsseln, die Umweltreize verarbeiten und ein starkes Verlangen nach der Droge auslösen. Es gilt, Antworten auf drei wesentliche Fragen zu finden: Wie verändert die Drogenabhängigkeit die Erinnerung an eine Umgebung? Welche neuronalen Mechanismen bewirken, dass sich Menschen bei der Rückkehr in die drogenassoziierte Umgebung erneut nach der Droge sehnen? Und können wir die krankhaft veränderten neuronalen Schaltkreise, die zu einem von Umweltreizen getriggerten Verlangen führen, identifizieren und für eine wirksame Suchtbehandlung umkehren? Um diese Fragen beantworten zu können, müssen wir die Wechselwirkungen zwischen denjenigen Hirnarealen verstehen, die dafür verantwortlich sind, dass sich Erinnerungen an bestimmte Umweltreize bilden.

Für unsere vom Europäischen Forschungsrat (ERC) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) großzügig unterstützten Arbeiten nutzen wir moderne neurowissenschaftliche Techniken und Tiermodelle. Mit elektrophysiologischen Aufzeichnungen etwa können wir im lebenden Organismus die Aktivität von Nervenzellen in bestimmten Hirnregionen untersuchen und Hinweise darauf finden, wie sich die Erinnerung an eine drogenassoziierte Umgebung in der neuronalen Aktivität abbildet und wie sich dieses Aktivitätsmuster als Reaktion auf die Sucht verändert. Sobald wir die drogenassoziierten Veränderungen der Nervenzellaktivität identifiziert haben, kartieren wir die zugrunde liegenden Schaltkreise mit sogenannten opto- und chemogenetischen Methoden. Dieser umfassende Forschungsansatz ermöglicht es uns, Interaktionen zwischen Hirnregionen aufzudecken und Veränderungen in den Nervenzellschaltkreisen zu erfassen. Das soll es ermöglichen, auf eine Umkehrung dieser Veränderungen hinzuarbeiten und eine wirksame, vor Rückfällen bewahrende Suchtbehandlung zu entwickeln.

Veränderte neuronale Schaltkreise

Eine entscheidende Rolle beim Verarbeiten von Belohnungen spielt die „Area tegmentalis ventralis“ (englisch: ventral tegmental area, kurz VTA), eine Gruppe von Nervenzellen im Mittelhirn. Wenn wir uns auf eine angenehme Aktivität einlassen – beispielsweise ein leckeres Essen, ein geselliges Beisammensein, ein Hobby –, setzen die Nervenzellen der Area tegmentalis ventralis den Neurotransmitter Dopamin frei. Der Nervenzellbotenstoff vermittelt Glücksgefühle und verstärkt das mit dieser Belohnung verbundene Verhalten. Dieser Prozess ist von entscheidender Bedeutung: Er führt dazu, dass wir lernen, welches Verhalten zu positiven Gefühlen führt, und uns später daran erinnern.

Bei Menschen, die mit einer Sucht kämpfen, ist diese Belohnungsverarbeitung erheblich gestört. Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die dopaminerge Reaktion in der Area tegmentalis ventralis bei Suchtkranken verändert ist: Auf natürliche Belohnungen durch angenehme Aktivi-

„Wenn sich Suchtkranke in einer fremden Umgebung aufhalten – weit weg von den Reizen und Auslösern, die zum Konsum veranlassen –, verbessern sich ihre Chancen, langfristig zu genesen.“

täten wie ein Treffen mit Freunden zeigen sie eine verminderte Reaktion, auf drogenbezogene Reize hingegen reagieren sie besonders empfindlich. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler konnten zeigen, dass in der Area tegmentalis ventralis suchtkranker Menschen weniger Dopaminrezeptoren – zelluläre Aufnahmestationen für den Glücksbotenstoff – verfügbar sind. Das beeinträchtigt die Fähigkeit suchtkranker Menschen, Freude an alltäglichen Aktivitäten zu empfinden. Die neurobiologische Verschiebung verstärkt den Kreislauf der Sucht: Sie zwingt die Betroffenen, zur Droge zu greifen, um die Ausschüttung von Dopamin auszulösen. Drogenassoziierte Reize rufen eine übermäßige Bildung von Dopamin hervor, was die für die Sucht charakteristischen zwanghaften Verhaltensweisen verstärkt. Die „Anreiz-Sensibilisierungs-Theorie“ besagt, dass die wiederholte Exposition gegenüber drogenbezogenen Reizen nicht nur die Ausschüttung des Neurotransmitters Dopamin erhöht – sie steigert auch die motivationale Bedeutung dieser Reize, wodurch die Drogenreize noch verlockender werden.

Dass Drogenreize Verlangen auslösen und dopaminerge Reaktionen im Gehirn verstärken können, ist schon seit Langem bekannt. Noch weitgehend unerforscht aber ist, welche Rolle

das Gedächtnissystem des Gehirns dabei spielt. Wenn ein Alkoholsüchtiger oder eine Alkoholsüchtige beispielsweise eine Kneipe betritt: Wie lösen früher erlernte Eindrücke – der Geruch von Bier, die Geräusche, das Lachen der Kneipenbesucher und -besucherinnen – auf neuronaler Ebene das Verlangen nach einem Drink und einer Zigarette aus? Möglicherweise lässt sich dieses Phänomen auf zwei eng miteinander verbundene Gedächtnisareale des Gehirns zurückführen, auf den „Hippocampus“ und den „entorhinalen Cortex“.

Die Rolle des Gedächtnisses

Der Hippocampus spielt eine entscheidende Rolle beim Entstehen und Abrufen von Erinnerungen. Wie entscheidend die im Schläfenlappen liegende Hirnstruktur für das Gedächtnis ist, zeigt der tragische Fall des Amerikaners Henry Gustav Molaison, des Mannes ohne Gedächtnis. Um seine schwere Epilepsie zu lindern, setzte sich Molaison 1953 einer Operation aus, bei der auf beiden Seiten des Gehirns ein Stück des Schläfenlappens, der Hippocampus, entfernt wurde. Fortan litt Molaison an einer „anterograden Amnesie“: Er konnte keine neuen Erinnerungen mehr speichern; die Erinnerungen an die Zeit vor der Operation aber waren noch vorhanden. Der „Fall H.M.“ wurde im Jahr 1957 von der kanadischen Psychologin Brenda Miller und



DR. MAGDALENE SCHLESIGER leitet eine von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe in der Brückenabteilung „Klinische Neurobiologie“, die an der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg, dem Universitätsklinikum Heidelberg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) angesiedelt ist. Zuvor studierte sie Biologie und Neurowissenschaften an den Universitäten Münster und Heidelberg und war Junior Research Fellow am Kavli Institute for Systems Neuroscience der Technisch-Naturwissenschaftlichen Universität Norwegens in Trondheim. Für ihre neurowissenschaftliche Dissertation forschte sie an der University of California in San Diego (USA) und an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Nach ihrer Promotion im Jahr 2016 wurde sie als Postdoktorandin Mitglied der Abteilung „Klinische Neurobiologie“. Ihre 2022 dort eingerichtete Nachwuchsgruppe befasst sich mit der Bildung des Langzeitgedächtnisses. Magdalene Schlesigers Forschungen zu den Ursachen umgebungsbedingter Neigung zum Rückfall bei Suchterkrankungen werden mit einem Starting Grant des Europäischen Forschungsrates (ERC) in Höhe von rund 1,5 Millionen Euro gefördert.

Kontakt: m.schlesiger@dkfz-heidelberg.de

von Wilbur Scoville – dem kanadischen Chirurgen, der Molaison operiert hatte – im „Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry“ veröffentlicht. Er bedeutete einen grundlegenden Einblick in die neuronalen Grundlagen des Gedächtnisses und zeigte, wie wichtig der Hippocampus für die Gedächtnisbildung ist. Die Kenntnis vom Codieren und Abrufen von Erinnerungen ist auch die Grundlage für die weitere Erforschung des Hippocampus und seiner Rolle bei der Sucht.

Der entorhinale Cortex steht in enger Beziehung zum Hippocampus. Er dient gleichsam als Kanal für Informationen, die zum Hippocampus gelangen und von ihm ausgehen, und er fungiert als Schnittstelle, an der verschiedene Umgebungsaspekte – etwa Sinneseindrücke wie Anblicke, Geräusche und Gerüche – zu einheitlichen Repräsentationen integriert werden. Darüber hinaus ist der entorhinale Cortex am räumlichen Gedächtnis und an der Navigation beteiligt. Das unterstreicht, wie wichtig er für das Wahrnehmen der Umwelt ist.

In welcher komplizierter Weise räumliche und kontextbezogene Informationen im Gehirn verarbeitet werden, zeigen die Muster der Nervenzellaktivität im Hippocampus. Dort finden sich sogenannte Ortszellen, die ein einzigartiges Aktivitätsmuster aufweisen: Sie beginnen zu feuern, wenn sich ein Lebewesen an einem bestimmten Ort in seiner Umgebung befindet. Die Ortszellen des Hippocampus liefern eine neuronale Repräsentation des Raums; sie sind für die Navigation sowie das Abrufen von Erinnerungen unerlässlich. Umgebungsbedingungen verändern die Aktivität der Ortszellen – was erneut zeigt, wie äußere Reize das Codieren und Abrufen von Erinnerungen beeinflussen.

Auch der entorhinale Cortex enthält spezialisierte Nervenzellen, darunter „Gitterzellen“ und „Grenzzellen“. Sie tragen zur räumlichen Wahrnehmung und zur Gedächtnisverarbeitung bei. Gitterzellen feuern in regelmäßigen Abständen, wenn ein Lebewesen in einem offenen Gebiet navigiert, dadurch kann es seine Position im Raum bestimmen. Grenzzellen feuern, wenn sich ein Lebewesen den Grenzen seiner Umgebung nähert; sie liefern also zusätzliche kontextuelle Informationen, die die von den Gitterzellen erstellten räumlichen Karten ergänzen.

Als entscheidend für das Verarbeiten nicht-räumlicher Informationen und das Entstehen von Erinnerungen im Zusammenhang mit Sinneseindrücken hat sich der seitliche entorhinale Cortex erwiesen (lateraler entorhinaler Cortex, LEC). Er integriert Sinneseindrücke und kontextuelle Elemente und verknüpft Wahrnehmungsmerkmale einer Umgebung mit der Gedächtnisbildung. Der am mittleren Rand des Schläfenlappens gelegene mediale entorhinale Cortex (MEC) hingegen ist eher an der räumlichen Navigation beteiligt. Diese komplementäre Funktion ermöglicht es dem Gehirn,

„40 bis 60 Prozent der Alkoholkranken werden rückfällig, wenn sie aus der Behandlungsumgebung in ihre vertraute Umgebung zurückkehren.“

Interdisziplinäres Zentrum für Neurowissenschaften

Das Interdisziplinäre Zentrum für Neurowissenschaften (IZN) an der Universität Heidelberg wurde im Jahr 2000 als Forschungsnetzwerk gegründet, das die im Raum Heidelberg und Mannheim konzentrierte neurowissenschaftliche Grundlagenforschung sowie die angewandte und klinische Forschung bündelt. Das Zentrum, dem derzeit 63 Forschungsgruppen angehören, soll die Hirnforschung fördern, den Technologietransfer koordinieren und ein Forum für den wissenschaftlichen Austausch auf allen Ebenen bieten. Mit seinem „Neuroscience Major“-Studiengang und dem IZN International Graduate Program garantiert es darüber hinaus eine hochwertige Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Das IZN erleichtert die gemeinsame Nutzung von Spezialgeräten und den Zugang zu Ressourcen und unterstützt gemeinsame Förderprojekte wie Sonderforschungsbereiche, Forschungsgruppen und Graduiertenkollegs. Zu dem Zentrum gehören Arbeitsgruppen der Universität und der Medizinischen Fakultäten Heidelberg und Mannheim, des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des European Molecular Biology Laboratory (EMBL) und des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim.

www.izn.uni-heidelberg.de

PREVENTING RELAPSE

MEMORY AND ADDICTION

MAGDALENE SCHLESIGER

Addiction is deeply influenced by environmental cues, as shown by the experiences of American soldiers in Vietnam. Nearly 20% of deployed soldiers became addicted to heroin, but upon returning home, about 88% stopped using the drug without formal treatment. This highlights the powerful role of environment in both addiction and recovery, with familiar contexts often triggering strong cravings. Studies show that nearly 40% to 60% of individuals relapse when returning to settings tied to past substance use, emphasizing the importance of treating addiction in new environments.

Neurobiological research identifies the ventral tegmental area (VTA) and its dopamine release as central to addiction. In addicted individuals, the brain's reward system becomes dysregulated, amplifying responses to drug cues while diminishing natural rewards. Drug-related cues provoke dopamine surges in the VTA, reinforcing cravings and compulsive behaviours.

The hippocampus and entorhinal cortex are also key, linking memories to environmental stimuli. Place cells in the hippocampus and grid cells in the entorhinal cortex reveal how spatial and contextual memories are formed. The integration of these memory systems with the dopaminergic reward circuitry underscores the neural mechanisms of cue-induced cravings. Our research, funded by the European Research Council (ERC) and the German Research Foundation (DFG), uses optogenetic and chemogenetic approaches to investigate how addiction reshapes memory-linked brain circuits. By mapping maladaptive neural pathways and identifying key firing patterns, we aim to develop strategies to reverse addiction-driven changes and improve recovery outcomes. ●

“Between 40% and 60% of alcoholics relapse once they finish treatment and return to their familiar surroundings.”

DR MAGDALENE SCHLESIGER heads a DFG-funded Emmy Noether Junior Research Group in the Department of Clinical Neurobiology, which is run jointly by Heidelberg University's Medical Faculty Heidelberg, Heidelberg University Hospital and the German Cancer Research Center (DKFZ). She studied biology and neuroscience at the universities of Münster and Heidelberg and was a Junior Research Fellow at the Kavli Institute for Systems Neuroscience of the Norwegian University of Science and Technology in Trondheim. Her doctoral thesis in neuroscience is based on research conducted at the University of California in San Diego (USA) and at LMU Munich. After completing her doctorate in 2016, she accepted a postdoc position at the Department of Clinical Neurobiology. The research group she established at the department in 2022 investigates the formation of long-term memory. Magdalene Schlesiger's research on why certain environmental cues increase the risk of relapse in addicted individuals is funded through a Starting Grant of the European Research Council (ERC) to the tune of roughly 1.5 million euros.

Contact: m.schlesiger@
dkfz-heidelberg.de

robustere Gedächtnisrepräsentationen zu schaffen: Es verbindet nichträumliche und räumliche Informationen miteinander und verbessert so die Codierungs- und Abrufprozesse.

Forschungsperspektiven

Wichtig ist: Zwischen der Area tegmentalis ventralis, dem Hippocampus und dem entorhinalen Cortex besteht eine starke und intensive Verbindung. Alle drei Hirnregionen sind von entscheidender Bedeutung für die Integration belohnungsbezogener Hinweise mit Umwelterinnerungen. Die spezifischen Funktionen dieser Projektion sind noch weitgehend unbekannt. Sie zu erforschen, birgt große Chancen: Wenn wir verstehen, wie Drogen neuronale Verbindungen manipulieren, können wir auch Hinweise darauf finden, wie Sucht das Entstehen und Abfragen von Gedächtnisinhalten verändert. Diese Kenntnis ist die Voraussetzung für wirksamere therapeutische Strategien gegen die Sucht. ●

„Bei Menschen, die mit einer Sucht kämpfen, ist die Belohnungsverarbeitung im Gehirn erheblich gestört.“

Herausgeber

Universität Heidelberg
Die Rektorin
Kommunikation und Marketing

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Olaf Bubbenzer
Prof. Dr. Peter Comba (Vorsitz)
Prof. Dr. Beate Ditzgen
Prof. Dr. Nikolas Jaspert
Prof. Dr. Harald Klüter
Prof. Dr. Marcus A. Koch
Prof. Dr. Carsten Könneker
Prof. Dr. h.c. Thomas Pfeiffer
Prof. Dr. Anja Stukenbrock
Prof. Dr. Joachim Wambsganß
Prof. Dr. Reimut Zohlhöfer

Redaktion

Marietta Fuhrmann-Koch
(verantwortlich)
Mirjam Mohr (Leitung)
Claudia Eberhard-Metzger

Layout

KMS TEAM GmbH, München

Druck

ColorDruck solutions
Print Media Group GmbH
Gutenbergstraße 4
69181 Leimen

Porträtfotos:

Tobias Schwerdt
Klaus Landry

Auflage

6.000 Exemplare

ISSN

0035-998 X

Vertrieb

Universität Heidelberg
Kommunikation und Marketing
Grabengasse 1, 69117 Heidelberg
Tel.: +49 6221 54-19026
ruca@uni-heidelberg.de

Das Magazin kann kostenlos unter oben genannter Adresse abonniert werden.

Im Internet ist die Ruperto Carola verfügbar unter:

<https://www.uni-heidelberg.de/de/presse-medien/publikationen/forschungsmagazin>

<http://heiup.uni-heidelberg.de/journals/index.php/rupertocarola>