

Opioid-Antagonisten gegen süchtiges Verlangen

Mit Wirkstoffen zur Blockierung der Opioid-Rezeptoren im Gehirn versucht man das Verlangen nach den Drogen zu verhindern und den Suchtkranken bei der Entwöhnung zu helfen. Aber vollständiger Verzicht ist, etwa für schwerkranke Alkoholiker, ein kaum erreichbares Ziel. Mit dem Opioid-Blocker Nalmefen verfolgt Prof. Dr. Karl F. Mann vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim einen neuen Therapieansatz. Das Mittel soll einen sanften Ausstieg aus der Abhängigkeit ermöglichen.

Mit einem internationalen Symposium verabschiedete sich das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim im März 2014 feierlich von Professor Karl F. Mann, einem der Pioniere unter den Suchtmedizinern. Er war 1999 auf den ersten Lehrstuhl für Suchtforschung in Deutschland berufen worden, der auf Betreiben des damaligen ZI-Direktors, Professor Fritz Henn, gegründet worden war. Im selben Jahr wurde Mann auch erster Ärztlicher Direktor der neu gegründeten Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin am ZI. Als Arzt und Forscher kämpfte er gegen die Stigmatisierung von Suchtpatienten - ganz besonders von Alkoholikern - nach dem Motto „Die sind ja selber schuld“. Dieser Kampf ist noch nicht ganz zu Ende, wenn sich auch die Einsicht durchsetzt, dass Sucht eine chronische Krankheit und als solche zu behandeln ist.

2013 haben Mann und Kollegen die Ergebnisse einer internationalen klinischen Studie publiziert, die zur Zulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) für das erste neue Medikament nach fünfzehn Jahren zur Behandlung von Alkoholismus geführt hat. Wie Mann als Leiter der Studie betont, geht die Verwendung des Wirkstoffs Nalmefen mit einem Paradigmenwechsel zur Therapie dieser Krankheit einher. Ziel dieser Studie war nicht die völlige Abstinenz, sondern eine wesentliche Reduktion des Alkoholkonsums und die Vermeidung von Exzessen.

Die Entdeckung des Endorphin-Systems

Bei Nalmefen handelt es sich nicht um einen neuen Wirkstoff, sondern um eine neue Anwendung. Entwickelt worden war die Substanz bereits vor ca. 40 Jahren; sie bindet an die damals gerade entdeckten Opioid-Rezeptoren im Nervensystem und blockiert sie. Der Pharmakonzern Bayer vermarktete Nalmefen als Gegenmittel (Antidot) bei Überdosierungen durch Opiate. [Anmerkung: Opiate sind Drogen oder Medikamente wie Morphin, Heroin und Methadon, die im Opium, dem Milchsaft von Schlafmohn, vorkommen oder sich von diesen Substanzen ableiten lassen; Opioide dagegen können chemisch ganz unterschiedliche Substanzen sein, die Morphin-ähnliche Wirkungen zeigen und an den Opioid-Rezeptoren angreifen.] In der Sucht-Notfallmedizin konnte



Blüte des Schlafmohns. Aus dem Milchsaft der Fruchtkapsel werden die Opiate gewonnen
© Botanischer Garten, Berlin

sich Nalmefen aber nicht gegen den Opioid-Antagonisten Naloxon durchsetzen, und Bayer gab die Produktion schließlich auf.

Die Entdeckung der Opioid-Rezeptoren 1973 durch den später berühmten amerikanischen Neurowissenschaftler Solomon Snyder hatte weitreichende Folgen. Zwei Jahre später fanden Hans Kosterlitz und John Hughes in Schottland körpereigene Opioid-Peptide, die an diese Rezeptoren binden können: die Endorphine. Das sind Neurotransmitter, die als natürliche Analgetika schmerzhafte Reize blockieren und ähnlich wie Morphin ein Gefühl von Wohlbehagen bereiten. Endorphine sind aber keine Alkaloide wie Morphin und andere Opiate, sondern komplexe, aus Aminosäureketten aufgebaute Peptide. Sie werden vom Hypothalamus im Gehirn freigesetzt und regulieren die Aktivität der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse).

Außer bei Schmerzen werden Endorphine auch bei Aufregung, Orgasmus, scharf gewürzten Speisen und bei sehr anstrengenden körperlichen Tätigkeiten freigesetzt. Bekannt ist das „Runner’s High“, die durch Endorphin-Ausschüttung bedingte Euphorie bei sportlichen Extremlleistungen. Wenn die Athleten keinen Sport mehr betreiben können, versinken sie manchmal in Depressivität und Lethargie. Das erklärt man sich mit dem Endorphin-Entzug – vergleichbar einem Drogenentzug bei Suchtabhängigen. Mit dem Opioid-Rezeptor-/Endorphin-System ließ sich erstmals die Wirkung vieler süchtig machender Substanzen auf molekularer und neurobiologischer Ebene beschreiben; die Aufklärung des zweiten, für Cannabis und ähnliche Drogen verantwortlichen Signalwegs (das Endocannabinoid-Neurotransmittersystem), erfolgte erst

viel später.

Opioid-Antagonisten gegen Alkoholismus



Prof. Dr. Karl F. Mann
© ZI

Die Bindung von endogenen Endorphinen oder exogenen Opiaten wie Heroin an die Opioid-Rezeptoren im Gehirn bewirkt eine heftige Ausschüttung von Dopamin und aktiviert das mesolimbische Belohnungssystem (s. Artikel „Sucht: Neue Konzepte für ein altes Problem“) und damit das Verlangen nach mehr Stoff für das Wohlbefinden. Durch Blockierung der Rezeptoren mithilfe von Opioid-Antagonisten soll dieser Effekt auf das Belohnungssystem und das süchtigen Verlangen unterbunden werden. Mit dem zu diesem Zweck entwickelten Medikament Naltrexon sind die Erfolge einer Enthaltungstherapie bei Opioid-Abhängigen allerdings bescheiden. Stattdessen kann Naltrexon wirksam in der Rückfallprophylaxe von Alkoholkranken eingesetzt werden.

Ein großes Problem besteht, wie Professor Mann vom ZI betont, darin, dass sich überhaupt nur zehn Prozent der etwa zwei Millionen Alkoholabhängigen in Deutschland auf eine fachgerechte Therapie einlassen. Auch wenn völlige Abstinenz für die meisten Alkoholkranken sicher am besten wäre, können oder wollen sich sehr viele Betroffene kaum vorstellen, dass sie in der Zukunft ganz auf das Vergnügen des Trinkens verzichten sollen. Andere haben wegen immer wiederkehrender Rückfälle resigniert. Mit dem neu zugelassenen Medikament Nalmefen hoffen die Suchtforscher, auch Alkoholabhängige für die Therapie zu gewinnen, für die vollständiger Entzug als Einstiegshürde zu hoch ist. Nalmefen ist in Struktur und Aktivität dem Naltrexon ähnlich, wird aber nicht wie dieses zur Entwöhnung eingesetzt, sondern zur allmählichen Reduktion des Alkoholkonsums.

Nalmefen wirkt dem Verstärkereffekt entgegen, der durch Alkohol über den Endorphin-aktivierten Opioid-Rezeptor auf die mesolimbische Dopamin-Ausschüttung ausgeübt wird. In der von Mann geleiteten, Placebo-kontrollierten klinischen Studie waren die Patienten gebeten worden, die Tabletten immer dann einzunehmen, wenn ein Anlass zum Trinken bevorstand. Dadurch sollte verhindert werden, dass ein anfangs mäßiger Alkoholkonsum im Exzess endete, wie es zuvor bei den Patienten regelmäßig der Fall war. Nicht immer konnte Nalmefen die Alkoholexzesse verhindern, aber ihre Häufigkeit ging entscheidend zurück, der Alkoholkonsum insgesamt nahm um 40 bis 60 Prozent ab, und in vielen Fällen verbesserte sich auch die Lebenssituation der

Betroffenen. Die EMA hat das Medikament zugelassen für die „Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet“; es sollte aber nur zusammen mit einer ständigen psychosozialen Unterstützung verschrieben werden.

Ohne begleitende psychosoziale Therapie können sich Patienten kaum aus der Drogensucht befreien. Langjährige Abhängigkeit führt fast unweigerlich dazu, dass sie seelisch verarmen, das heißt, ihr Denken, Wollen, Fühlen kreist zunehmend und schließlich fast ausschließlich um die Droge. Eine der Hauptaufgabe des Drogentherapeuten muss dann das Genusstraining sein, um die Patienten Schritt für Schritt wieder für andere Reize empfänglich zu machen.

Glücksspiel- und Internetsucht



Alkoholabhängigkeit.
© Blaues Kreuz e.V.

Beim Abschiedssymposium für Professor Karl Mann im Reiss-Engelhorn-Museum in Mannheim war auch über Glücksspiel- und Internet-Sucht diskutiert worden, deren Häufigkeit im vergangenen Jahrzehnt um ein Vielfaches zugenommen hat. Mit diesen Verhaltenssuchten, die sich scheinbar ganz anders manifestieren als Alkoholismus, haben sich Mann und seine Mitarbeiter mit Unterstützung durch das Land Baden-Württemberg in den letzten Jahren intensiv beschäftigt. Auf Manns Initiative war 2009 die Spezialambulanz für Spielsüchtige am ZI eröffnet worden, eine der ersten ambulanten Einrichtungen dieser Art in Deutschland.

Auch bei der Entstehung von Verhaltenssuchten spielt das Belohnungssystem im Gehirn mit Endorphin- und Dopaminausschüttung eine entscheidende Rolle. Darauf deuten unter anderem die Wirkungen von Opioid-Antagonisten wie Naltrexon und Nalmefen bei der akuten Behandlung von Spielsucht hin. Wie bei allen Süchten sind außerdem Nervenbahnen aus bestimmten Regionen der

Hirnrinde beteiligt, durch die im Gedächtnis gespeicherte frühere Erfahrungen einbezogen werden. Über die molekularen Vorgänge dieser Top-down-Regulation, wie sie der Nobelpreisträger Eric Kandel im Gegensatz zu den durch die Neurotransmitter gesteuerten Bottom-up-Regulationen genannt hat, ist kaum etwas bekannt. In einer kürzlich veröffentlichten Studie mit Jugendlichen, die sich exzessiv mit Videospiele beschäftigen, haben Mann und Kollegen Verdickungen des Nervengewebes in den Hirnarealen gefunden, die für erfolgreiches Videospiele besonders wichtig sind. Seine noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen zur Internetsucht wird Mann auch nach seiner offiziellen Verabschiedung am ZI weiterführen.

Fachbeitrag

02.06.2014

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Sucht: Neue Konzepte für ein altes Problem