

Beitrag der Suchtforschung zum Verständnis der Adipositas

„...if feeding were controlled solely by homeostatic mechanisms, most of us would be at our ideal body weight, and people would consider feeding like breathing ..., a necessary but unexciting part of existence...“
 Saper et al. [46]

Die lange Zeit präferierte und noch immer fest verankerte Vorstellung, dass Körpergewicht ausschließlich durch die endogene Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr von Kalorien sowie eine metabolisch (Bedarfs-)gesteuerte Rückkopplung des Appetits reguliert wird, wird durch aktuelle Befunde zur Bedeutung motivationaler Prozesse in Frage gestellt.

Nahrungsaufnahme ist nicht allein durch ein intrinsisches, der Energiehomöostase dienendes Hungergefühl induzierbar, sondern auch vermittelt durch neuronale Prozesse, die durch die belohnenden, respektive positiv verstärkenden Eigenschaften von Nahrungsmitteln beeinflusst werden. Dieses exostatische System moduliert die Motivation zur Nahrungsaufnahme in Abhängigkeit von hedonischen Nahrungsmiteleigenschaften basierend auf früheren Erfahrungen und Erwartungen an das Nahrungsmittel und an den Kontext, in dem es präsentiert wird.

Adaptive Veränderungen des motivationalen Systems, insbesondere Sensitivierungs- und Konditionierungsmechanismen, sind ein zentrales Element in der Pathophysiologie von Suchterkrankungen. Die Folgen hiervon sind die zunehmende kognitive Fokussierung abhängiger Menschen auf belohnungsankündigende Reize einerseits und die Vernachlässigung alternativer, oft auch vitaler Handlungsmotive andererseits bis hin zur

Inkaufnahme massiver somatischer und sozialer Folgen [22].

Vergleicht man die Reaktionen adipöser Menschen auf nahrungsassoziierte Hinweisreize (Anblick und Geruch hochkalorischer Nahrung, emotionale Spannungszustände) mit denen von Suchtpatienten bei Konfrontation mit dem präferierten Suchtmittel, so werden phänomenologische Gemeinsamkeiten erkennbar, die aktuell durch Erkenntnisse zur Neurobiologie, insbesondere aus den Bereichen der Neuroendokrinologie und der Bildgebung, ergänzt werden.

Zur Erklärung der Ätiopathogenese der Adipositas könnten also zukünftig Modelle hilfreich sein, die aus der Forschung zur Entstehung von Abhängigkeitserkrankungen generiert wurden. Dabei sollte ein integrativer Ansatz gewählt werden, der auch die Modelle zur homöostatischen (Fehl-)Regulation einbezieht, die eine Aufrechterhaltung einer positiven Energiebilanz z. B. über eine Glukosefehllokation und Verschiebungen des Set-Points erklären (Selfish-brain-Theorie, [40]). Der folgende Diskussionsbeitrag soll in einem ersten Schritt auf die aktuellen Befunde eingehen, die „suchtähnliche“ Aspekte bei Adipositas auf den Ebenen der Phänomenologie und Neurobiologie, insbesondere in den Bereichen Neuroendokrinologie und Bildgebung darstellen, um einem Beitrag zu einer integrativen Betrachtung dieser Störung zu ermöglichen.

Entwicklungsgeschichtliche und phänomenologische Aspekte

Das endogene und das exostatische System konnten sich während der Evolution in einer Umwelt entwickeln, die durch ein unsicheres Nahrungsmittelangebot und die Notwendigkeit von nahrungsmittelaufsuchendem Verhalten charakterisiert war, um die Aufnahme und Erhaltung angemessener Mengen gespeicherter Energie sicherzustellen. Während in der Entwicklungsgeschichte homöostatische und exostatische Systeme eher eine komplementäre Rolle spielten, kommt heutzutage in einer Situation erhöhten Nahrungsmittelangebotes den exostatischen Faktoren eine Hauptrolle für die Steuerung des Essverhaltens und die Entwicklung von Übergewichtigkeit zu [4].

Ähnlichkeiten im Konsumverhalten adipöser und abhängiger Patienten sind seit langem bekannt und im allgemeinen Sprachgebrauch verantwortlich für Begrifflichkeiten wie „Fresssucht“. Adipositas und Abhängigkeitserkrankung zeigen einen ähnlichen Verlauf: Die Störungen verlaufen oft chronisch und zeigen sowohl Episoden exzessiven Konsums als auch Restriktions- oder Abstinenzphasen, die zumeist mit einem Rückfall in alte Verhaltensmuster enden [62]. Adipöse wie Abhängige führen ihr Verhalten trotz des Wissens um negative gesundheitliche Konsequenzen fort und zeigen oft ein impulshaftes Konsumverhalten, das mit Kontrollverlust einhergeht [7]. Nahrungsmittel, insbesondere kohlenhydrat- und fettreiche [33], scheinen ebenso wie Suchtstoffe als Verhaltensverstärker ein-

Hier steht eine Anzeige.



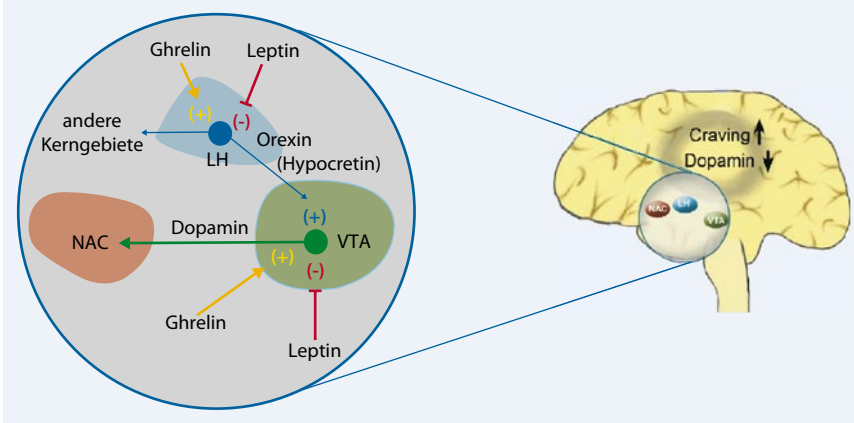


Abb. 1 ▲ Appetitregulierende Peptide Leptin, Ghrelin und Orexin verknüpfen energiehomöostase-regulierende Systeme (LH lateraler Hypothalamus) mit dem dopaminergen mesolimbischen System, dessen dopaminerge Neurone vom ventralen Tegmentum (VTA) zum Nucleus accumbens (NAC) projizieren. Aktuelle Befunde weisen darauf hin, dass eine Hemmung der dopaminergen Aktivität (hohes Leptin, niedriges Ghrelin und Orexin) mit einer Zunahme von Suchtdruck (Craving) für Suchtstoffe einhergeht

setzbar; Verhalten, das z. B. durch Kohlenhydrate oder Drogen „belohnt“ wird, wird zukünftig überzufällig häufiger ausgeführt [12].

Allerdings erscheint das Ausmaß des Belohnungseffekts von Nahrung im Gegensatz zu dem von Suchtmitteln abhängig vom Hungerzustand, der wiederum durch homöostatische Mechanismen beeinflusst wird. Während beim süchtigen Patienten die Substanzeinnahme in der Regel nur durch aversive, zumeist körperliche, psychische oder soziale Konsequenzen begrenzt wird, tritt bei der Nahrungsaufnahme die Sättigung als limitierender Faktor auf.

Für die Nahrungsaufnahme erscheinen also zwei parallel verlaufende Funktionen beachtenswert: zum einen innerhalb der Energiehomöostase, zum anderen als Verhaltensverstärker. Drogen hingegen haben einen von der Energiehomöostase abgekoppelten, eher dosisabhängigen Verstärkereffekt.

Neurobiologische Aspekte

Die Entstehung von Abhängigkeitserkrankungen beruht auf prozessualen Vorgängen, die dem physiologischen Lernen ähnlich sind und zu deren dauerhafter Persistenz beitragen [19, 60]. Entscheidend für die Pathogenese der Suchterkrankungen ist dabei das belohnungsassoziierte Lernen. Hierbei werden durch aktivierende Effekte von Substanzen auf das dopaminerge mesolimbische Verstärker-

system („Belohnungssystem“) Lernprozesse angeregt, die eine zukünftige Hinwendung auf vermeintlich belohnungsankündigende Reize in Gang setzen. Bereits vor über 10 Jahren erfolgte der Nachweis, dass Nahrungsmittel ebenso wie Suchtstoffe das mesolimbische Belohnungssystem aktivieren und eine kurzfristige Erhöhung der Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens (NAC) bewirken [3].

Appetitregulierende Peptide verbinden die hypothalamische und mesolimbische Regulation

Zu den möglichen Verbindungsgliedern des Appetit- und Energiehomöostase regulierenden Systems, dessen zentrale Steuerung im lateralen Hypothalamus (LH) und dem mesolimbischen Belohnungssystem erfolgt, zählen die *appetitregulierenden Peptide*, insbesondere Leptin, Ghrelin und Orexin. Neuere Studien zeigen, dass diese Hormone über Rezeptoren am ventralen Tegmentum des Mittelhirns (VTA) die Aktivität dopaminergener Neurone modulieren, die in den NAC als Teil des ventralen Striatums und in den präfrontalen Kortex (PFC) projizieren. Diese neuronalen Bahnungen sind die Bestandteile des mesolimbischen Belohnungssystems (■ **Abb. 1**).

Leptin wird in den weißen Fettzellen gebildet; hohe Konzentrationen vermitteln im Sinne einer negativen Rückkopplung vor allem über den Hypothalamus eine Appetitminderung [10]. Aktuelle Da-

ten belegen nun direkte Effekte von Leptin auf die Transmissionsrate innerhalb dopaminergener Synapsen im NAC. Leptinrezeptoren sind auf dopaminergen Neuronen der VTA exprimiert [13]; die intrakranielle Leptininfusion reduziert extrazelluläres Dopamin im NAC um ca. 35% [30]. In präklinischen Versuchen führte die Verabreichung von Leptin zu einer erhöhten intrakraniellen Selbststimulation [14] und zu Alkoholselbstapplikation [24]. Klinische Daten demonstrieren, dass der Plasmaspiegel von Leptin positiv mit dem Alkoholkonsum bzw. Craving von alkoholabhängigen Patienten korreliert [17, 23, 26, 65]. Es wurde vermutet, dass die leptinvermittelte Reduktion der basalen dopaminergen Aktivität im mesolimbischen System den belohnungsassoziierten Effekt einer pharmakologischen Stimulation durch Suchtstoffe zumindest relativ erhöht [27].

Ghrelin wird als Peptidhormon vorzugsweise im Magenfundus und in Pankreaszellen produziert [20]; eine Synthese wurde auch im Hypothalamus nachgewiesen [37]. Im Gegensatz zu Leptin stimuliert Ghrelin Appetit und Nahrungsaufnahme [54]. Ghrelinrezeptoren sind auf dopaminergen Neuronen innerhalb der VTA lokalisiert und stimulieren die Feuerrate der zum NAC projizierenden Neurone [1]. Die Ghrelinplasmaspiegel sind bei Alkoholabhängigen erhöht [29].

Ein drittes Peptid, das hypothalamische und mesolimbische Regulation verbindet, ist das *Orexin* (Hypokretin). Orexine sind Peptidhormone, deren Funktion ursprünglich vor allem mit der Regulation von Nahrungsaufnahme [45] und dem Schlaf-Wach-Rhythmus [6] assoziiert wurden. Orexinproduzierende Neurone sind im lateralen Hypothalamus lokalisiert und projizieren neben anderen Hirnregionen auch in die VTA. Sie werden sowohl direkt durch Hypoglykämie, also auch durch andere appetitassoziierte Neuropeptide wie Ghrelin aktiviert, und erhöhen das Verlangen nach Nahrungsaufnahme. Hyperglykämie und Leptin dagegen hemmen die Sekretion von Orexin [28] (■ **Abb. 1**). Ähnlich wie für Ghrelin konnten für Orexin Rezeptoren auf dopaminergen Neuronen lokalisiert werden. Die Injektion von Orexin in die VTA stimuliert die Dopaminfreisetzung im NAC

Hier steht eine Anzeige.



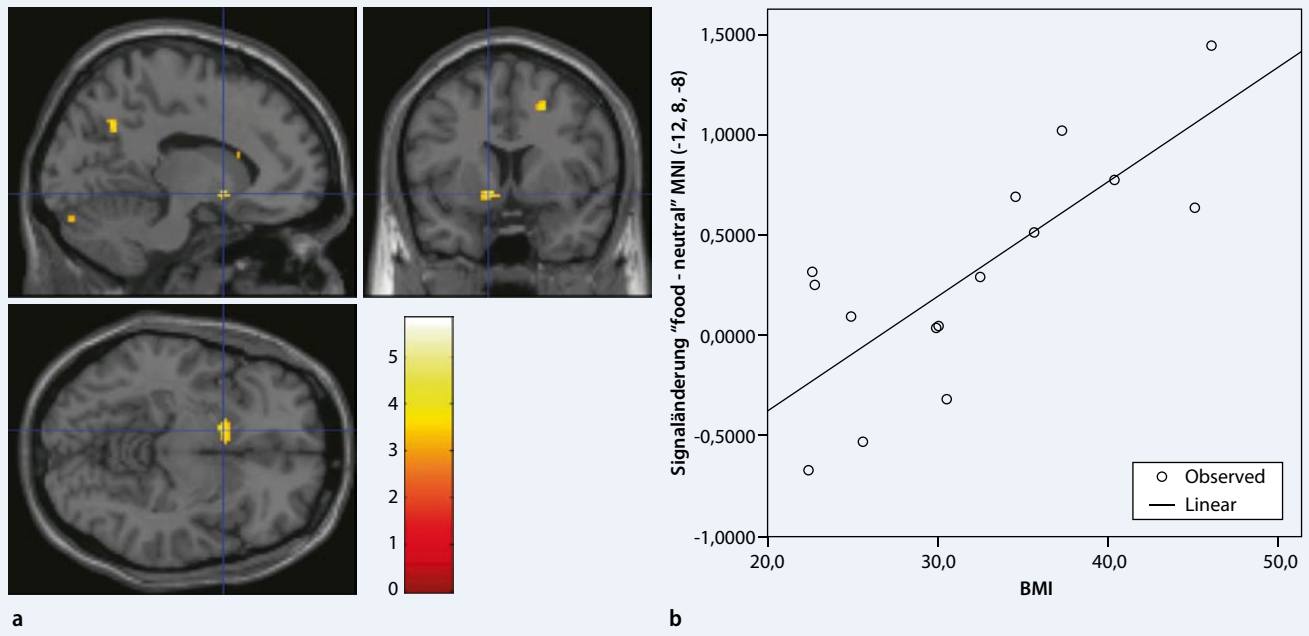


Abb. 2 ▲ Positive Korrelation zwischen BMI und reizinduzierter Hirnaktivierung auf Nahrungsmittelreize in Normalgewichtigen ($n=5$) und Adipösen ($n=10$) im linken ventralen Striatum, $p<0,001$ unkorrigiert. **a** SPM-t-Karte (zu Illustrationszwecken $p<0,005$ unkorrigiert, Clustergröße ≥ 10 Voxel); **b** Punktwolke BMI vs. reizinduzierte Hirnaktivierung im linken ventralen Striatum, $r=0,777$, $p<0,001$

[38], in anderen Hirnregionen zusätzlich eine vermehrte Nahrungsaufnahme [51]. Eine präklinische Studie an alkoholpräferierenden Ratten zeigte darüber hinaus, dass die Vorbehandlung mit einem Orexinrezeptorantagonisten die Wiederaufnahme des Alkoholkonsums nach Exposition von olfaktorischen Alkoholreizen verhinderte [32]. Kürzlich wurde die positive Korrelation von Orexinplasmaspiegeln und Nikotinsuchtdruck bei Rauchern nachgewiesen, bei gleichzeitiger inverser Korrelation mit Leptinplasmakonzentrationen [61]

Die Studien zu allen drei genannten Peptiden untermauern die Hypothese einer engen Abstimmung zwischen hämöostatischen und motivationalen Systemen. Hierbei könnte insbesondere in Phasen einer negativen Energiebilanz (Hunger) über das motivationale System eine präferenzielle Ausrichtung in Richtung kalorischer Verstärker und nahrungsmittelan-kündigender Reize vermittelt werden.

Befunde unter Einbeziehung bildgebender Methoden ermöglichten in den vergangenen Jahren die Untersuchung von Nahrungsmittelleffekten auf das dopaminerge mesolimbische System im Humanmodell. So konnten wiederholt Befunde repliziert werden, die bei Patienten mit einer Abhängigkeit eine verminderte

Dopamin-D₂-Rezeptor-Verfügbarkeit in der umgebenden Region des NAC (ventrales Striatum) nachweisen (Kokain: [57], Amphetaminen: [56], Alkohol: [16]). Vergleichbare Befunde konnten nun auch für die Adipositas erbracht werden: In einer Raclopride-PET-Studie zeigten adipöse Patienten eine geringere Dopamin-D₂-Rezeptor-Verfügbarkeit als normalgewichtige Patienten [63]. Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, dass die striatale D₂-Rezeptor-Verfügbarkeit eine negative Korrelation mit dem Body-Mass-Index (BMI) auswies:

■ **Je ausgeprägter die Adipositas, umso geringer zeigte sich die Dopamin-D₂-Verfügbarkeit [63].**

Aktuelle Daten lassen zudem vermuten, dass eine verminderte Dopamin-D₂-Verfügbarkeit bei Patienten mit Adipositas mit einer geringeren Aktivität in präfrontalen Regionen, dem medialen orbitofrontalen Kortex und dem anterioren Gyrus cinguli assoziiert ist [59]; also mit Regionen, die bei Heißhunger und der Regulierung von Nahrungsaufnahme beteiligt sind [53].

Korrespondierende Befunde einer Assoziation von reduzierter D₂-Rezeptor-Verfügbarkeit und verminderter präfron-

taler Aktivität konnten bei Patienten mit Metamphetamin- und Kokainabhängigkeit erbracht werden [56, 57]. Funktionell magnetresonanztomographische Untersuchungen (fMRT) liefern zudem Hinweise darauf, dass auch die dynamischen Aktivierungsmuster im mesolimbischen System nach Präsentation nahrungsmittelassoziierter Reize vergleichbar denen von Suchtmittelreizen sind. Beispielsweise aktiviert der Konsum von Schokolade das Striatum mit dem NAC als Empfänger dopaminergischer Projektionen [47]; ähnlich, wie dies bei Präsentation suchtmittelassoziierter Reize gezeigt werden konnte [16]. Kürzlich konnten Rothermund und Kollegen in einer fMRT-Studie zeigen, dass auch bei adipösen Menschen durch visuelle Präsentation hochkalorischer Nahrungsreize eine striatale Aktivierung ausgelöst wurde [44]. Die Zwischenauswertung einer eigenen aktuell laufenden Untersuchung an adipösen Patienten mit einem BMI >30 und normalgewichtigen Kontrollen bestätigt diese vorläufigen Befunde. Darüber hinaus zeigt sich eine signifikante positive Assoziation von striataler Aktivierung und BMI (■ **Abb. 2**).

Polymorphismen von Dopaminrezeptor- und Transportergenen zeigen ebenfalls einen Einfluss auf den Grad des Belohnungseffektes, den unterschiedliche

F. Kiefer · M. Grosshans

Beitrag der Suchtforschung zum Verständnis der Adipositas

Zusammenfassung

Aktuelle Forschungsergebnisse belegen, dass adipositasassoziiertes Essverhalten nicht allein auf phänomenologischer Ebene süchtigem Verhalten ähnlich ist, sondern dass auch gemeinsame neurobiologische Funktionssysteme an Entstehung und Verlauf der Störung beteiligt sind. Insbesondere Erkenntnisse zur neuroendokrinen Regulation und bildgebende Befunde zeigen eine enge Verzahnung von homöostatischen Regulationssystemen, die klassischerweise der Appetitregulation zugeordnet werden, und motivationalen Systemen, die eng in die Entstehung von Suchterkrankungen involviert sind. Auf Grundlage der in der Suchtmedizin generierten Erkenntnisse zur Neurobiologie von Verstärkereffekten und zur Rolle der klassischen Konditionierung bei Suchterkrankungen

können neue Präventions- und Behandlungsoptionen zur Therapie der Adipositas abgeleitet werden. Die Prüfung psychotherapeutischer und pharmakotherapeutischer Interventionen, die primär implizite motivationale Prozesse beeinflussen, kann hierfür ein erster Schritt sein. Die grundlegende Relevanz der neuen Erkenntnisse für das psychiatrische Fachgebiet spiegelt sich in der aktuell geführten Diskussion wider, Adipositas in den psychiatrischen Kapiteln der diagnostischen Klassifikationssysteme zu berücksichtigen.

Schlüsselwörter

Sucht · Adipositas · Abhängigkeit · Neuroendokrinologie · Bildgebung

Individuen bei Nahrungsaufnahme wahrnehmen. So konnte für einen Polymorphismus innerhalb der kodierenden Sequenz des D₂-Rezeptors (*Taq1-A1*-Allel), der mit einer Reduktion in der D₂-Rezeptor-Dichte einhergeht, ein erhöhtes Risiko für Abhängigkeitserkrankungen und Adipositas nachgewiesen werden [5]. Befunde zur Verstärkerwirkung von Nahrungsaufnahme in Verbindung mit dem *Taq1-A1*-Allel bei Adipösen und Normalgewichtigen zeigen, dass die Verstärkerwirkung und Nahrungsaufnahme in adipösen *Taq1-A1*-Allel-Trägern signifikant erhöht war [12]. Aktuelle fMRT-Daten, die den Einfluss von nahrungsassoziierten Bildern auf die dopaminerge Aktivität im Striatum untersuchten, untermauern die Bedeutung dieses Befundes für Patienten mit Adipositas: *Taq1-A1*-Allel-Träger zeigten nach Präsentation nahrungsmittelassoziierter Stimuli eine ausgeprägtere mesolimbische Aktivierung [50]. Die Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen, dass eine übermäßige Nahrungsaufnahme eine Kompensation für eine verminderte striatale Funktionalität darstellt, und dass die daraus resultierende positive Energiebilanz zu Adipositas führe.

Konsequenzen für die Therapie

Jeder zweite Erwachsene, jedes fünfte Kind und jeder dritte Jugendliche in Deutschland ist übergewichtig (BMI >25); bis zu 20% der Bevölkerung gelten als adipös (BMI >30) [31, 43].

Mit der Adipositas ist ein Cluster von teilweise schwerwiegenden und kostenintensiven somatischen und psychiatrischen Begleiterkrankungen assoziiert, z. B. Herz-Kreislauf-Gefäß-Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ II, orthopädische Langzeitfolgen, Krebs und depressive Störungen. Komplizierend kommt hinzu, dass mit zunehmender Dauer und Ausprägung der Adipositas die Behandlung immer schwieriger, komplexer und teurer wird [64]. Darüber hinaus sind die gesundheitlichen Folgeerscheinungen, selbst nach einem signifikanten Gewichtsverlust, nicht immer reversibel [42].

Da die Adipositas eine Erkrankung mit seit Jahrzehnten steigender Prävalenz ist, wurde intensiv nach wirkungsvollen Vorsorge- und Therapiemodellen gesucht,

What can addiction research contribute towards the understanding of obesity?

Summary

Recent research suggests similarities between obesity and addictive disorders on both phenomenological and neurobiological levels. In particular neuro-endocrine and imaging studies have shown a close link between homeostatic regulation involved in appetite regulation and regulation of motivation and reward expectancy, which are of special impact for addictive disorders. Based on findings on the neurobiology of reinforcement processes and on the role of classical conditioning in addiction, new interventions for prevention and treatment were developed

that offer the opportunity for transfer to the treatment of obesity. A first step may be testing psychotherapeutic and pharmacotherapeutic interventions, which primarily target motivational processes. The relevance of this topic for general psychiatry is reflected by the fact that including obesity in the psychiatric chapters of disease classification systems is currently being discussed.

Keywords

Addiction · Obesity · Dependence · Neuroendocrinology · Imaging

die auch die Modulation umgebungsabhängiger Risikofaktoren wie den sozioökonomischen Status und Medienkonsum einbeziehen [15]. Bisherige Präventions- und Therapieprogramme bei Erwachsenen [18, 35] und Kindern [9], die auf eine gesunde Lebensweise, Gewichtsabnahme und die Bekämpfung kardiovaskulärer Risikofaktoren zielen, haben allerdings hinsichtlich einer langfristigen Reduzierung des Körpergewichts nur eine minimale Wirkung gezeigt oder waren gänzlich unwirksam [52].

Die Tatsache, dass zwischen bestimmten Aspekten der Adipositas und Suchterkrankungen Gemeinsamkeiten auf phänomenologischer und neurobiologischer Ebene bestehen, eröffnet neue Therapiemöglichkeiten, die sich aus einer näheren Betrachtung der Adipositas aus einem suchtmmedizinischen Blickwinkel ergeben. In den vergangenen Jahrzehnten hat die Entwicklung einer evidenzbasierten Psychotherapie bei Suchterkrankungen erhebliche Fortschritte zu verzeichnen. Als wirksame psychotherapeutische Behandlungsverfahren gelten der Motivationssteigerungsansatz, das kognitiv-verhaltenstherapeutische Bewältigungstraining, das soziale Kompetenztraining, die Paar- und Familientherapie, das gemeindenahere Verstärkermodell und die Reizexposition [34].

► Suchttherapeutische Interventionen zielen auf Veränderungen in der „Motivhierarchie“

Gemeinsam ist diesen Interventionen, dass die Behandlung darauf abzielt, die über das mesolimbische motivationale System vermittelte implizite kognitive Fokussierung auf vermeintlich belohnungsankündigende Reize zu reduzieren oder durch Aufwertung alternativer Verstärker relativ zu mindern [25]. Dabei zielt das Reizexpositionstraining auf eine Extinktion der Verknüpfung von konditioniertem Stimulus und konditionierter Reaktion, indem der Verstärker, die Suchtmittelannahme, vorenthalten wird. Motivationssteigerungsansatz und das gemeindenahere Verstärkermodell (Belohnung der Abstinenz z. B. durch Konsumgutscheine) stärken dagegen eher Handlungsmotive,

die inkompatibel mit weiterem Suchtmittelkonsum sind, oder erzeugen Dissonanzen, die eine kritische Distanz zum Konsumverhalten ermöglichen. Das kognitiv-verhaltenstherapeutische Bewältigungstraining sowie das soziale Kompetenztraining wirken dabei als Unterstützung der Selbstwirksamkeitserwartung [2]. Suchttherapeutische Interventionen zentrieren also nicht primär auf explizites Verstehen der Handlungsmotive oder Informationen zum Suchtmittelgebrauch (im Gegensatz zu z. B. Maßnahmen der Ernährungsberatung), sondern vielmehr auf implizite Entscheidungsabläufe durch Veränderungen in der „Motivhierarchie“ oder auf die Stärkung der Kompetenz, diese umzusetzen. Auf Basis der dargestellten Befunde erscheint aus suchtmmedizinischer Sicht ein Ausbau dieser Therapiebausteine Erfolg versprechend für die Behandlung der Adipositas.

Auch für den Bereich der Pharmakotherapie existieren bereits seit längerer Zeit Hinweise darauf, dass suchtmmedizinische, rückfallprophylaktische Therapien auch bei Adipositas Wirksamkeit zeigen – und umgekehrt. Dies kann nicht nur als weiterer Beleg für die gemeinsamen und in beide Störungsbilder involvierten neurobiologischen Funktionssysteme gewertet werden, es eröffnet auch Perspektiven für eine raschere Übertragung und Prüfung der in der Suchtforschung erfolgreich untersuchten Pharmaka.

Beispielhafte Substanzen für eine Kreuzwirksamkeit bei beiden Störungsbildern sind z. B. Cannabinoidantagonisten, das inzwischen vom Markt genommene Rimonabant [49, 55], bestimmte Antikonvulsiva (Topiramate [21, 41]) und Opiatantagonisten (Naltrexon [36, 39]). Gemeinsam ist diesen Substanzen ein modulatorischer Effekt auf das dopaminerge mesolimbische System. Es erscheint sinnvoll, neue in der Suchtforschung erfolgreich getestete Pharmaka mit verwandter Pharmakodynamik, die ebenfalls modulatorische Effekte im mesolimbischen System zeigen und abstinenzerhaltend oder konsummengenreduzierend wirksam sind, wie z. B. Dopamin-D₃-Antagonisten oder Corticotropin-releasing-Hormon (CRH-1)-Antagonisten [48], in der Adipositasbehandlung zu prüfen.

Fazit für die Praxis

Vorliegende Befunde zu phänomenologischen und neurobiologischen Gemeinsamkeiten von Adipositas und Suchterkrankungen unterstreichen die Sinnhaftigkeit einer näheren Betrachtung des adipositasassoziierten Essverhaltens aus einem suchtmmedizinischen Blickwinkel. Im Spiegel einer seit Jahrzehnten ansteigenden Inzidenz der Adipositas und der damit verbundenen Begleiterkrankungen sowie einer Vervielfachung der entsprechenden Behandlungskosten sollten Erkenntnisse und evidenzbasierte Interventionen der Suchttherapie zumindest im Sinne einer Hypothesenüberprüfung auf dieses bisher vor allem internistisch betrachtete und behandelte Krankheitsbild Anwendung finden. Die Prüfung psychotherapeutischer und pharmakotherapeutischer Interventionen, die primär implizite motivationale Prozesse beeinflussen, kann hierfür ein erster Schritt sein. Die grundlegende Relevanz, die die überlappenden Befunde zu genetischer Vulnerabilität, neurobiologischen Regelkreisläufen und therapeutischen Wirkansätzen beider bisher als eigenständige Entitäten betrachteten Syndrome für das psychiatrische Fachgebiet haben können, spiegelt sich in der aktuell geführten Diskussion wider, die Adipositas als Erkrankung im Psychiatrischen Kapitel der 5. Revision des DSM zu berücksichtigen [8, 58]. Der vorliegende Beitrag soll auch in Deutschland die Diskussion zu diesem Thema anregen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F. Kiefer



Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin,
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim,
Universität Heidelberg
J5, 68159 Mannheim
falk.kiefer@zi-mannheim.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Hier steht eine Anzeige.



Literatur

1. Abizaid A, Liu ZW, Andrews ZB et al (2006) Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest* 116(12):3229–3239
2. Bandura A (1977) Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 84(2):191–215
3. Bassareo V, Di Chiara G (1999) Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience* 89(3):637–641
4. Berthoud HR, Morrison C (2008) The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol* 59:55–92
5. Blum K, Braverman ER, Wood RC et al (1996) Increased prevalence of the Taq1A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. *Pharmacogenet* 6:297–305
6. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM et al (1999) Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98(4):437–451
7. Colles SL, Dixon JB, O'Brien PE (2008) Loss of control is central to psychological disturbance associated with binge eating disorder. *Obesity (Silver Spring)* 16(3):608–614
8. Devlin MJ (2007) Is there a place for obesity in DSM-V? *Int J Eat Disord* 40:S83–S88
9. Dorsey KB, Wells C, Krumholz HM et al (2005) Diagnosis, evaluation, and treatment of childhood obesity in pediatric practice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:632–638
10. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB (1999) From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 22(2):221–232
11. Epstein LH, Leddy JJ, Temple JL et al (2007) Food reinforcement and eating: a multilevel analysis. *Psychol Bull* 133(5):884–906
12. Epstein LH, Temple JL, Neaderhiser BJ et al (2007) Food reinforcement, the dopamine D2 receptor genotype, and energy intake in obese and nonobese humans. *Behav Neurosci* 121(5):877–886
13. Finglewicz DP, Evans SB, Murphy J et al (2003) Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Res* 964:107–115
14. Fulton S, Woodside B, Shizgal P (2000) Modulation on brain reward circuitry by leptin. *Science* 287(5450):125–128
15. Hebebrand J, Hinney A (2009) Environmental and genetic risk factors in obesity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 18(1):83–94
16. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J et al (2004) Correlation between dopamine D2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry* 161(10):1783–1789
17. Hillemecher T, Bleich S, Freiling H et al (2007) Evidence of an association of leptin serum levels and craving in alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology* 32(1):87–90
18. Hoffmeister H, Mensik GBM, Stolzenberg H et al (1996) Reduction of coronary heart disease risk factors in the German Cardiovascular Prevention Study. *Prev Med* 25:135–145
19. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ (2006) Neuronal mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 29:565–598
20. Inui A, Asakawa A, Bowers CY et al (2004) Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 18(3):439–456
21. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA et al (2007) Topiramate for Alcoholism Advisory Board; Topiramate for Alcoholism Study Group; Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 298(14):1641–1651
22. Kiefer F (2005) Neurobiologie der Sucht. *Med Welt* 56:505–510
23. Kiefer F, Jahn H, Schick M et al (2001) Leptin as a possible modulator of craving for alcohol. *Arch Gen Psychiatry* 58:509–510
24. Kiefer F, Jahn H, Wolf K et al (2001) Free-choice alcohol consumption in mice after application of the appetite regulating peptide leptin. *Alcohol Clin Exp Res* 25(5):787–789
25. Kiefer F, Mann K (2007) Evidenzbasierte Therapie der Alkoholabhängigkeit. *Nervenarzt* 78(11):1321–1331
26. Kiefer F, Jahn H, Otte C et al (2005) Increasing leptin precedes craving and relapse during pharmacological abstinence maintenance treatment of alcoholism. *J Psychiatr Res* 39(5):545–551
27. Kiefer F, Wiedemann K (2004) Neuroendocrine pathways of addictive behaviour. *Addict Biol* 9(3–4):205–212
28. Kohno D, Suyama S, Yada T (2008) Leptin transiently antagonizes ghrelin and long-lastingly orexin in regulation of Ca²⁺ signalling in neuropeptide Y neurons of the arcuate nucleus. *World J Gastroenterol* 14(41):6347–6354
29. Kraus T, Schanze A, Gröschl M et al (2005) Ghrelin levels are increased in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 29(12):2154–2157
30. Krügel U, Schraft T, Kittner H et al (2003) Basal and feeding-evoked dopamine-release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. *Eur J Pharmacol* 482:185–187
31. Kurth BM, Schaffrath RA (2007) The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. *Bundesgesundheitsblatt* 50(5–6):736–743
32. Lawrence AJ, Cowen MS, Yang HJ et al (2006) The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *Br J Pharmacol* 148(6):752–759
33. Levine AS, Kotz CM, Gesnell BA (2003) Sugars and fat: the neurobiology of preference. *J Nutr* 133(3):8315–8346
34. Loeber S, Mann K (2006) Entwicklung einer evidenzbasierten Psychotherapie bei Alkoholismus - Eine Übersicht. *Nervenarzt* 5:558–566
35. Luepker RV, Murray DM, Jacobs DR et al (1996) Community education for cardiovascular disease prevention: risk factor changes in the Minnesota Heart Health Program. *Am J Public Health* 84:1383–1393
36. Marrazzi MA, Markham KM, Kinzie J et al (1995) Binge eating disorder: response to naltrexone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19(2):143–145
37. Mondal MS, Date Y, Yamaguchi H et al (2005) Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regul Pept* 126(1–2):55–59
38. Narita M, Nagumo Y, Hashimoto S et al (2006) Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine. *J Neurosci* 26(2):398–405
39. O'Brien CP (2005) Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiatry* 162(8):1423–1431
40. Peters A, Conrad M, Hubold C et al (2007) The principle of homeostasis in the hypothalamus-pituitary-adrenal system: new insight from positive feedback. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293(1):R83–R98
41. Picard F, Deshaies Y, Lalonde J et al (2000) Topiramate reduces energy and fat gains in lean (Fa/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res* 8:656–663
42. Pi-Sunyer FX (1993) Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 119:655–660
43. Prügger C, Keil U (2007) Development of obesity in Germany – prevalences, determinants and perspectives. *Dtsch Med Wochenschr* 132:892–897
44. Rothermund Y, Preuschhof C, Bohner G et al (2007) Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual stimuli in obese individuals. *Neuroimage* 37(2):410–421
45. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al (1998) Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92(4):573–585
46. Saper CB, Chou TC, Elmquist J (2002) The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 36:199–211
47. Small DM, Zatorre RJ, Dagher A et al (2001) Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain* 124(9):1720–1733
48. Spanagel R, Kiefer F (2008) Drugs for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress. *Trends Pharmacol Sci* 29(3):109–115
49. Steinberg MB, Foulds J (2007) Rimonabant for treating tobacco dependence. *Vasc Health Risk Manag* 3(3):307–311
50. Stice E, Spoor S, Bohon C et al (2008) Relation between obesity and blunted striatal Response to food is moderated by Taq1A A1 Allele. *Science* 322(5900):449–452
51. Sweet DC, Levine AS, Billington CJ et al (1999) Feeding response to central orexins. *Brain Res* 821(2):535–538
52. Swinburn B, Gill T, Kumanyika S (2005) Obesity prevention: a proposed framework for translating evidence into action. *Obes Rev* 6:22–33
53. Tataranni PA, DelParigi A (2003) Functional neuroimaging: a new generation of human brain studies in obesity research. *Obes Rev* 4:229–238
54. Toshinai K, Date Y, Murakami N et al (2003) Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology* 144(4):1506–1512
55. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al (2005) Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365:1389–1397
56. Volkow ND, Chang L, Wang GJ et al (2001) Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 158(12):2015–2021
57. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ et al (1993) Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 14(2):169–177
58. Volkow ND, O'Brien CP (2007) Issues for DSM-V: should obesity be included as a brain disorder? *Am J Psychiatry* 164(5):708–710
59. Volkow ND, Wang GJ, Telang F et al (2008) Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: Possible contributing factors. *Neuroimage* 42:1537–1543
60. Von der Goltz C, Kiefer F (2008) Zur Bedeutung von Lernen und Gedächtnis in der Pathogenese von Suchterkrankungen. *Nervenarzt* 79(9):1006–1016
61. Von der Goltz C, Koopmann A, Dinter C et al (2009) Orexin and leptin are associated with nicotine craving: a potential link between smoking, appetite and reward (in press)
62. Wadden TA (1993) Treatment of obesity by moderate and severe caloric restrictions. *Ann Intern Med* 119(7):688–693
63. Wang GJ, Volkow ND, Logan J et al (2001) Brain dopamine and obesity. *Lancet* 357(9253):354–357
64. Weintraub M, Sundaresan PR, Madan M et al (1992) Long-term weight control study. I-VII. *Clin Pharmacol Ther* 51:586–641
65. Wurst FM, Rasmussen DD, Hillemecher T et al (2007) Alcoholism, craving, and hormones: the role of leptin, ghrelin, prolactin, and the pro-opiomelanocortin system in modulating ethanol intake. *Alcohol Clin Exp Res* 31(12):1963–1967

Thomas Fuchs

Das Gehirn - ein Beziehungsorgan

Eine phänomenologisch-ökologische Konzeption

Stuttgart: Kohlhammer 2009, 324 S., (ISBN 978-3-17-019291-1), 28.00 EUR

Leib und Lebenswelt

Neue philosophisch-psychiatrische Essays

Die Graue Edition, Kusterdingen 2008, 378 Seiten, ISBN 978-906336-51-0, 26 Euro

Anzuzeigen sind zwei Werke desselben Autors, des Heidelberger Psychopathologen Thomas Fuchs, die sich von unterschiedlichen Seiten demselben Ziel nähern: Es soll begründet werden, warum eine (besser: eine jede) reduktionistische Sicht auf den Zusammenhang von Persönlichkeit und Gehirnfunktion weder im therapeutischen noch im Forschungsbereich sinnvoll ist. Im ersten hier zu besprechenden Werk entwickelt der Autor seine Konzeption des Gehirnes als eines „Beziehungsorganes“. Der zentrale Tenor des Textes liegt in dem Postulat, dass wir uns aus der starren und unproduktiven Gegenüberstellung von dualistischen und monistischen Varianten der Geist-Gehirn-Theorie verabschieden sollten, um in Anlehnung an den Aspektualismus sowohl die neurowissenschaftliche als auch die subjektzentrierte beziehungsweise phänomenologische Perspektive ernst nehmen zu können, ohne sie gegeneinander auszuspielen. Die Auffassung, dass einzelne psychische Funktionen und, ganz generell, der mentale Bereich auf das Engste mit dem somatischen Substrat verbunden, gewissermaßen in dieses „eingebettet“ sind, ohne freilich mit ihm schlicht identisch zu sein, hat - bei aller Unterschiedlichkeit in der Wortwahl - eine lange Tradition in unserem Fach. Jüngst ist genau diese Debatte durch das Konzept des „Embodiment“ bzw. des „Embodied Mind“ wieder prominent in der Literatur vertreten.

Auch in der neuzeitlichen Philosophiegeschichte finden sich natürlich zahlreiche Ansätze, die - vorwiegend in erkenntnis-kritischer Absicht - in dieselbe Richtung weisen. Thomas Fuchs bezieht sich denn

auch mehrfach auf tragende Elemente der Transzendentalphilosophie, wie sie vor allem durch Immanuel Kant und Johann Gottlieb Fichte vertreten worden sind. Insbesondere letzterer hatte sich in detaillierter Weise mit der philosophischen Einordnung des „Leibes“ befasst und betont, dass die Lebensvollzüge des Menschen den „Leib“ als Organ oder Ausdrucksmöglichkeit der autonomen Person voraussetzen.

Im ersten Teil des Buches trägt der Autor eine zwar differenzierte, zugleich aber auch sehr markante Kritik des neurobiologischen Reduktionismus vor. Im zweiten (Haupt-Teil) geht er auf die zentralen Begriffe Gehirn, Leib und Person ein. Dabei werden sowohl philosophische als auch neurobiologische Aspekte detail erläutert, wobei die hier anzutreffende erfreuliche Klarheit und Flüssigkeit der Sprache bei Publikationen zu diesem Thema nicht die Regel ist. Einen inhaltlichen Schwerpunkt legt er auf das Thema des Doppel-, ja Dreifachaspektes der Person zwischen Mentalem, Physischem und Lebendigem unter besonderer Berücksichtigung der verschiedenen Lesarten der Emergenztheorie. Der Band verhilft dem Leser und der Leserin zu einem differenzierten Einblick in die aktuelle Diskussion zum Gehirn-Geist-Problem. Er argumentiert freilich von einem dezidierten Standpunkt aus, nämlich einem phänomenologisch-anthropologischen. Dabei scheut der Autor nicht vor klaren Formulierungen zurück, indem er etwa wiederholt auf die prinzipielle Nichtreduzierbarkeit des Personalen auf das Biologische verweist. Bei aller Klarheit und Bestimmtheit enthält er sich jedoch der sonst nicht selten anzutreffenden flachen Polemik und verliert die therapeutische Perspektive, i.e. die einzelne psychisch kranke Person, als entscheidenden Bezugspunkt nie aus den Augen.

Der Text wird Zustimmung und Widerspruch finden, gerade weil er so klar positioniert ist. Er ist vermutlich auch deswegen so geschrieben worden, weil es um eine Belebung der Debatte jenseits blosser Polemik geht. Das Buch kann allen, die an grundsätzlichen erkenntnistheoretischen Fragen der Psychiatrie interessiert sind - und das sollten eigentlich alle psychiatrisch Tätigen sein -, nachhaltig empfohlen werden, übrigens auch denjenigen, die der von Fuchs vertretenen Position skeptisch gegenüber stehen.

Der zweite, ebenfalls 2008 erschienene Band, der hier zu erwähnen ist, stellt eine Aufsatzsammlung (und als solche die Fortsetzung der 2002 erschienenen „Zeitdiagnosen“) dar. Hier berührt der Autor so unterschiedliche Themen wie „Der Leib zwischen Animalität und Rationalität“, „Das Böse aus psychiatrischer Sicht“ oder „Neuomythologien. Mutmassungen über die Bewegkräfte der Hirnforschung“. Alle diese Aufsätze kreisen um die im zuerst besprochenen Band aufgeworfenen Grundfragen, etwa um die Position der Lebenswelt im Kontext einer stark neurowissenschaftlich orientierten psychiatrischen Forschung oder um die Bedeutung eines phänomenologisch-anthropologisch gefassten Konzeptes von Leiblichkeit. Diese Texte sind kürzer, praxisnäher und oft auch plastischer, ja angriffiger geschrieben als die vorwiegend theoretische Argumentation im anderen Band. Aber auch hier gilt, dass es dem Autor um die Belebung und Differenzierung der Diskussion durch klare Positionen geht und keineswegs um wohlfeile Polemik. Wer sich mit der aktuellen Geist-Gehirn-Debatte näher befassen möchte, ohne zunächst einschlägige Philosophielehrbücher durcharbeiten zu müssen, dem sei die Lektüre des zweiten, hier besprochenen Bandes ans Herz gelegt. Dadurch wird sich vermutlich das Interesse an den weiter gehenden systematisch-theoretischen Aspekten gleichsam von selbst einstellen.

Insgesamt bedürfen wir dringend einer Versachlichung und substantiellen Differenzierung der für die Psychiatrie und Psychotherapie selbst, aber eben auch für die Neuro- und Sozialwissenschaften so fundamentalen Debatte über das Verhältnis von Person und Gehirn bzw. Leiblichkeit. Beide Bände tragen hierzu in markanter Weise bei, weswegen ihnen eine weite Verbreitung zu wünschen ist.

Professor Paul Hoff (Zürich)