

**Fortbildungsveranstaltung**

*im Rahmen des Programms  
„Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe“*

*der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.*

zum Thema

# ***Biochemie der Sucht – Suchterkrankungen***

**9. März 2005**

am Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung  
Medizinische Fakultät der Universität Leipzig,  
Jahnallee 59  
D-04109 Leipzig

## *Natürliche Drogen –*

### *Nur das Wissen um die Droge ist ein Stück Macht gegen die Droge*

Prof. Dr. Karen Nieber

Universität Leipzig, Institut für Pharmazie

Pharmakologie für Naturwissenschaftler

[nieber@rez.uni-leipzig.de](mailto:nieber@rez.uni-leipzig.de)

Bereits 10.000 Jahre vor Christus versuchten Menschen mithilfe von berauschenden Pflanzen der Realität zu entfliehen. Dieser Trend hat bis heute an, nur das die Methoden der Konsumenten raffinierter, die Vertriebswege kürzen und einfachen und die Drogen potenter sind und auch noch weiterhin werden.

Nur das Wissen um die Droge ist ein Stück Macht gegen die Drogen. Es hilft jedoch nicht, die stetig steigende Zahl der Erstkonsumenten zu senken, in dem mit dem erhobenen Zeigefinger gewarnt wird. Vielmehr ist es sinnvoll die Gefahren eines Konsums kritisch darzustellen.

Bio ist "in". Das gilt für viele Lebensbereiche, für Nahrungsmittel und offenbar zunehmend auch für Drogen. "Natur"- oder "Bio"-Drogen sind Stoffe, die überwiegend aus Pflanzen gewonnen und ohne weitere Verarbeitungsschritte konsumiert werden. In lang zurückliegender Zeit wurden solche biogenen Drogen bei mystisch-rituellen Anlässen verwendet, gerieten dann aber in Vergessenheit. Mit der Rückbesinnung auf "natürliche Lebensweisen" erfahren sie heute eine Renaissance. Pflanzen wie die Engelstropfpete, hawaiianische Holzrose, Steckapfel oder Tollkirsche sind aufgrund ihrer wahrnehmungsverändernden Wirkungen immer stärker bei Heranwachsenden gefragt. Die Folgen lassen sich häufig nicht vorhersehen. Neben körperlichen Symptomen - trockener Haut, erhöhter Herzfrequenz und Körpertemperatur - treten oft unerwünschte psychische Probleme auf: Angstzustände, Verwirrtheit und Sinnestäuschungen, beispielsweise Halluzinationen, sind nicht selten. Herz-Kreislauf-Komplikationen können sogar zum Tod führen. Auch die Vorstellung, es handele sich um reine Naturprodukte und deshalb "legale Drogen", trifft nicht zu: Die Präparate fallen seit dem 1. Februar 1998 größtenteils unter das Betäubungsmittelgesetz.

# *Cannabis – seine Wirkungen im Zentralnervensystem*

Prof. Dr. R. Schliebs

Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Abteilung Neurochemie

Medizinische Fakultät der Universität Leipzig

[schre@medizin.uni-leipzig.de](mailto:schre@medizin.uni-leipzig.de)

## **Cannabinoide und seine Rezeptoren**

Aufbereitungen der Marijuanapflanze *Cannabis sativa* (Hanf) wurden schon vor über 4000 Jahren zur Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen wie Migräne, Muskelspasmus, Krämpfe, Glaukom, Schmerz und Schwindelgefühle eingesetzt, wobei bisher kaum etwas über die molekularen Wirkmechanismen im Hirn bekannt war. *Cannabis sativa* (Hanf) enthält mehr als 50 chemisch-ähnliche Verbindungen, die als Cannabinoide bezeichnet werden und von denen drei äußerst bioaktiv sind: Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD) und Cannabinol (CBN), ein Abbauprodukt des THC, was besonders beim längeren Stehen von THC-Lösungen gebildet wird. Die Anwendung von reinem THC führt zu psychotropen Wirkungen inklusive Gedächtnisdefiziten und Analgesie, während CBD und CBN blutdrucksenkende und entzündungshemmende, aber keine psychotropen Wirkungen haben.

Die Kommunikation zwischen benachbarten Neuronen im Zentralnervensystem erfolgt an spezialisierten Zonen der Zelle (Synapse) über Signalmoleküle (Neurotransmitter), die spezifisch an Zelloberflächenrezeptoren des benachbarten Neurons binden und somit die Weiterleitung des Signals in den Intrazellulärraum vermitteln. Es wurde daher vermutet, daß Cannabinoide durch selektive Wechselwirkung mit definierten Zelloberflächenrezeptoren die zelluläre Kommunikation beeinflussen und damit die beobachteten psychotropen und peripheren Wirkungen hervorrufen. Tatsächlich wurde in den späten 1980er Jahren eine pharmakologische Bindungsstelle im Hirn für THC entdeckt, was dann 1990 zur Klonierung und Sequenzierung des ersten Cannabinoid-Rezeptors (CB<sub>1</sub>-Rezeptor) bei Mensch, Ratte und Maus führte. Später konnte ein weiterer Subtyp (CB<sub>2</sub>-Rezeptor) mit ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften identifiziert werden, der jedoch hauptsächlich im peripheren Immunsystem lokalisiert und nicht im erwachsenen gesunden Hirn vorkommt. Heute kennt man mindestens vier Cannabinoid-Rezeptorsubtypen (siehe unten).

Die Einführung eines synthetischen Liganden ([<sup>3</sup>H]CP55940) mit höherer Bindungsaffinität an den CB<sub>1</sub>-Rezeptor als THC erleichterte wesentlich die Entdeckung spezifischer Cannabinoidbindungsstellen im Hirn. So konnte die Verteilung der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren im Hirn von Ratte und Mensch mittels Radioligand-Rezeptorautoradiographie charakterisiert werden. Die beobachtete Lokalisation der Rezeptoren korrelierte gut mit den bekannten Wirkungen der Cannabinoide auf Gedächtnis, Perzeption und Bewegungskontrolle: CB<sub>1</sub>-Rezeptoren sind stark exprimiert im Hippokampus, Assoziationskortex, Kleinhirn und Basalganglien, während sie kaum im Hirnstamm, Medulla und Thalamus vorkommen, wodurch möglicherweise die kaum lebensbedrohlichen Effekte des Marijuana-Mißbrauchs erklärbar sind. Veränderungen in der Aktivität der Adenylatcyclase nach THC-Bindung lieferten erste Hinweise auf einen G-Protein gekoppelten CB<sub>1</sub>-Rezeptor, der selektiv nur mit THC, aber nicht mit CBD und CBN, interagiert. Der Rezeptor ist hauptsächlich an der Präsynapse lokalisiert und vermittelt hier die Hemmung der Neurotransmission. Es wird angenommen, daß die meisten kognitiven und toxischen Effekte von THC über diese präsynaptische Hemmung der Neurotransmission vermittelt wird.

CB<sub>1</sub>-Rezeptoren werden auch in Leukozyten (B-Zellen, Natürliche Killerzellen, Monozyten/Makrophagen, T-Zellen) exprimiert (allerdings deutlich geringer als im Hirn),

wodurch Immunantworten durch Cannabinoide modulierbar sind. Unter pathologischen Bedingungen mit gestörter Blut-Hirn-Schranke können Cannabinoide z.B. die Neuroinflammation über CB<sub>1</sub>-Rezeptoren auf einwandernden Leukozyten beeinflussen.

Der CB<sub>2</sub>-Rezeptor besitzt ein unterschiedliches pharmakologisches Profil und Expressionsmuster und weist eine nur 44%-ige Sequenzhomologie im Vergleich zum CB<sub>1</sub>-Rezeptor auf. Er wird hauptsächlich in peripherem Gewebe, wie Milz, Tonsillen und in Immunzellen (B-Zellen, Monozyten, T-Zellen), aber nicht im gesunden erwachsenen Hirn exprimiert. Nur während der Embryonalentwicklung konnte der CB<sub>2</sub>-Rezeptor im Hirn beobachtet werden. THC und CBN binden als partielle Agonisten an CB<sub>2</sub>-Rezeptoren, wodurch deren entzündungshemmende Wirkung erklärt werden kann.

Die unterschiedliche Expression und pharmakologische Dichotomie von CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub> Rezeptoren hat großes pharmazeutisches Potential: CB<sub>2</sub>-Rezeptor-selektive Agonisten können als spezifische Entzündungshemmer ohne psychotrope Nebenwirkungen Verwendung finden,.

Kürzlich wurde in CB<sub>1</sub>-Rezeptor-knock-out-Mäusen ein weiterer CB-Rezeptorsubtyp entdeckt, der durch die Liganden WIN55212-2, CP55940 sowie Capsaicin (Wirkstoff im scharfen Paprika) aktiviert wird und als Vanilloid-CB-Rezeptor bezeichnet wurde (auch als WIN Rezeptor bekannt). Auch dieser Rezeptor ist mit einem G-Protein gekoppelt und vermittelt eine Hemmung der glutamatergen Transmission im Hippokampus. In Doppel-CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>-Rezeptor-knock-out-Mäusen wurde in pharmakologischen Experimenten überraschenderweise noch ein CB-Rezeptorsubtyp entdeckt, der als abnormaler CB-Rezeptor (abn-CB; oder Anandamid-Rezeptor) bezeichnet wurde. Der abn-CB-Rezeptor ist ebenfalls ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der auf Endothelzellen von Blutgefäßen exprimiert wird und an der Blutdruckregulation beteiligt sein soll.

### **Endogene Cannabinoide**

Das Vorkommen von Rezeptoren für THC, ein Pflanzeninhaltsstoff, im Säugetierhirn führte zur intensiven Suche nach den endogenen Liganden, die sogenannten Endocannabinoide, für diesen Rezeptor. Aus den chemischen Eigenschaften der Cannabinoide schloß man, daß ein endogener CB-Rezeptoragonist auch hydrophobe Eigenschaften aufweisen sollte. So konnte über organische Lösungsmittelextraktionen aus Hirn- und peripherem Gewebe eine Lipidverbindung, Arachidonylethanolamid, isoliert werden, die Bindungseigenschaften an CB-Rezeptoren aufwies. Die Verbindung wurde später als Anandamid bezeichnet, was auf das indische Sanskrit-Wort „ananda“ = Seeligkeit und der Amidstruktur zurückgeht.

Anandamid konnte in Hirnen einer Reihe von Tierspezies nachgewiesen werden. Der Nachweis von Anandamid in der Milz, wenn auch im Vergleich zum Hirn in sehr geringen Mengen, spricht dafür, daß es hier als Agonist für den CB<sub>2</sub>-Rezeptor wirkt. Biochemische und pharmakologische Untersuchungen zeigten, daß Anandamid als Agonist für beide CB-Rezeptorsubtypen agiert, die bekannten Signaltransduktionswege stimulieren kann und ähnliche Verhaltenseffekte wie THC auslöst. Allerdings sind hohe Dosen an Anandamid erforderlich, was möglicherweise auf eine schnelle Verstoffwechslung zurückzuführen ist. Aufgrund der niedrigen Affinität von Anandamid an CB<sub>1</sub>-Rezeptoren wurde vermutet, daß es noch weitere endogene Agonisten geben könnte. So wurde ein weiterer Agonist, 2-Arachidonylglycerol (2-AG) aus Kaninchenmagen isoliert und später auch im Rattenhirn identifiziert und seine Verteilung im Hirn charakterisiert. Auch wenn 2-AG ebenso eine geringe Affinität zum CB<sub>1</sub>-Rezeptor aufweist, sind die Spiegel an 2-AG im Hirn etwa 200 mal höher als jene für Anandamid. 2-AG aktiviert CB<sub>1</sub>-, CB<sub>2</sub>- und auch abn-CB-Rezeptoren

und wird sowohl von Neuronen als auch Gliazellen produziert. Neben 2-AG wurde eine Vielzahl weiterer Fettsäure-Ethanolamide mit Kettenlängen zwischen 14 und 22 C-Atomen in Hirnmaterial einer Reihe von Säugetierspezies identifiziert: Homo- $\gamma$ -Linolenylethanolamin, Decosotetraenylethanolamin, Palmitoylethanolamin, Noladinether.

Im Hirn agieren Endocannabinoide als retrograde Signalmoleküle: sie werden in  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängiger Weise aus postsynaptischen Terminalen sekretiert, diffundieren zur Präsynapse und hemmen hier die Transmitterfreisetzung, ähnlich wie THC.

### **Synthese und Metabolismus der Endocannabinoide**

Man hat zunächst angenommen, daß Anandamid in der Zellmembran in Form eines Phospholipid-Präkursors vorkommt und nach Aktivierung einer geeigneten Phospholipase oder eines anderen Enzyms freigesetzt wird. Mittlerweile wird folgender Syntheseweg des Anandamids als wahrscheinlich angenommen. Als Antwort auf eine erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration wird eine Acyltransferase aktiviert, die die Arachidonsäure aus der sn-1 Position eines Arachidonsäure enthaltendem Phospholipids an die Aminogruppe von Phosphatidylethanolamin transferiert, wodurch N-Arachidonoyl-phosphatidylethanolamin gebildet wird. Anandamid wird dann nach Aktivierung der Phospholipase D durch Hydrolyse der Verbindung freigesetzt, wobei auch freie Phosphatidsäure entsteht.

Die Inaktivierung der Bioaktivität der Endocannabinnoide erfolgt auf drei Wegen:

- Desensitivierung und Internalisierung der CB-Rezeptoren
- Beseitigung der Endocannabinoide aus dem synaptischen Spalt durch Re-Aufnahme
- enzymatische Hydrolyse von Anandamid durch Fettsäureamidhydrolase (FAAH), von 2-AG durch Monoglyceridlipase (MGL) und Cyclooxygenase-2.

Die Aufnahme der Endocannabinoide aus dem synaptischen Spalt ins Zytosol über noch unbekannte Carrierproteine ist sättigbar, Temperatur-abhängig und stereospezifisch und vermutlich der Geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Inaktivierung, wodurch die „Aufnahmebindungsstellen“ ein interessantes therapeutisches Target für eine Beeinflussung der Endocannabinoid-vermittelten Signalkaskade darstellen.

### **Bedeutung der Cannabisforschung für die Medizin**

Die Untersuchungen zur Wirkung der Cannabinoide im peripheren Gewebe und Nervensystem haben zur Entdeckung der Endocannabinoide und deren Signaltransduktion im Hirn geführt. Endocannabinoide beeinflussen eine Reihe von physiologischen Funktionen, wie Schmerz, Entzündung, Nausea, über Aktivierung von CB-Rezeptoren und stellen daher ein potentielles Target für die Entwicklung neuer Pharmaka dar. Der medizinische Einsatz von Cannabis-Derivaten ist jedoch umstritten und wird zur Zeit heftig diskutiert.

# Physiologie des limbischen Systems

Prof. Dr. A. Reichenbach  
Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Abteilung Neurophysiologie  
Medizinische Fakultät der Universität Leipzig  
[reia@medizin.uni-leipzig.de](mailto:reia@medizin.uni-leipzig.de)

Es ist schon lange bekannt, daß besonders solche Ereignisse bzw. Sachverhalte dauerhaft im Gedächtnis bleiben (und damit unser zukünftiges Verhalten beeinflussen), die mit einer starken emotionalen Beteiligung einhergehen, während Gleichgültiges bald vergessen wird (Abb. 1).

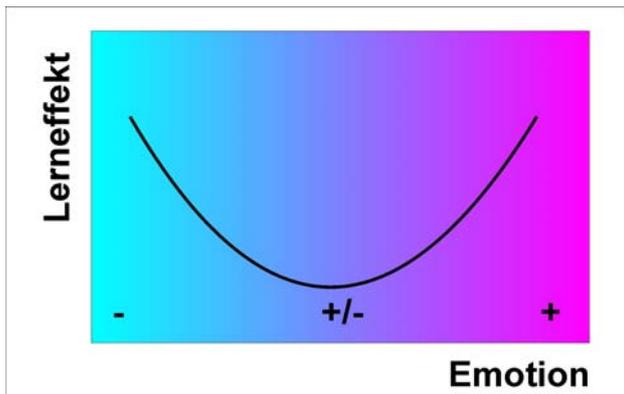


Abbildung 1: Abhängigkeit des Lerneffektes von der emotionalen Beteiligung des Lernenden.

Diese emotionale Beteiligung wird durch das sogenannte limbische System organisiert, verstärkt und in die Genese von Lernvorgängen bzw. Verhaltensmustern eingebracht. Das limbische System besteht aus mehreren parallelen Ketten von Hirnstrukturen, die kreisförmig um die Verbindungsstelle zwischen Hirnstamm und Großhirn angeordnet sind (Abb. 2).

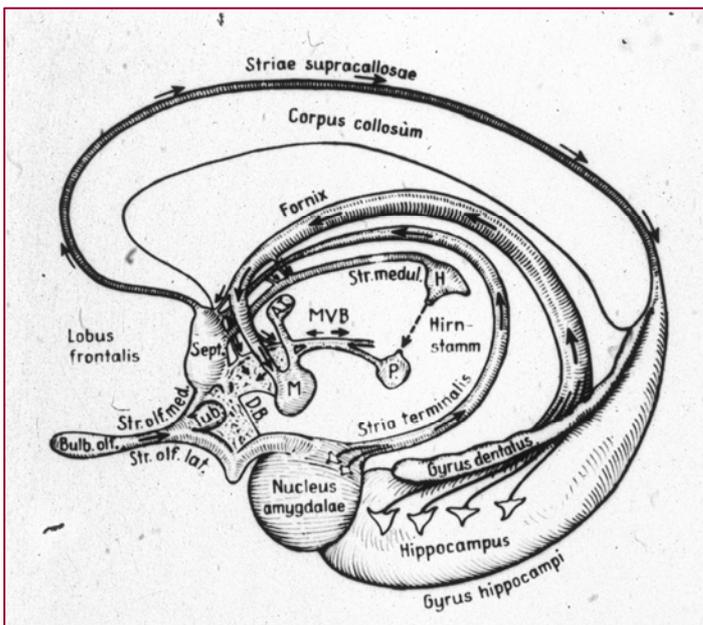


Abb. 2: Sub-Strukturen des limbischen Systems und ihre räumliche Anordnung.

Während einzelne Komponenten des limbischen Systems an der Speicherung und Kontrolle von Motivationen (Antrieben) beteiligt sind, funktioniert das Gesamtsystem

hauptsächlich als "Verstärker-Schaltkreis" für Motivationszustände - und damit (in Verrechnung mit der Befriedigung der jeweiligen Antriebe) auch für die dazugehörigen emotionalen Erfahrungen. Diese "Verstärker-Funktion" ist in Abb. 3 verdeutlicht, wo das limbische System zwischen den in hypothalamischen Zentren repräsentierten Antrieben, ihrer Modifikation bzw. Kontrolle durch das Vorderhirn und den aus Umwelt und Gedächtnisspeichern einlaufenden Informationen "vermittelt" und das schließlich realisierte Verhaltensmuster auswählen hilft.

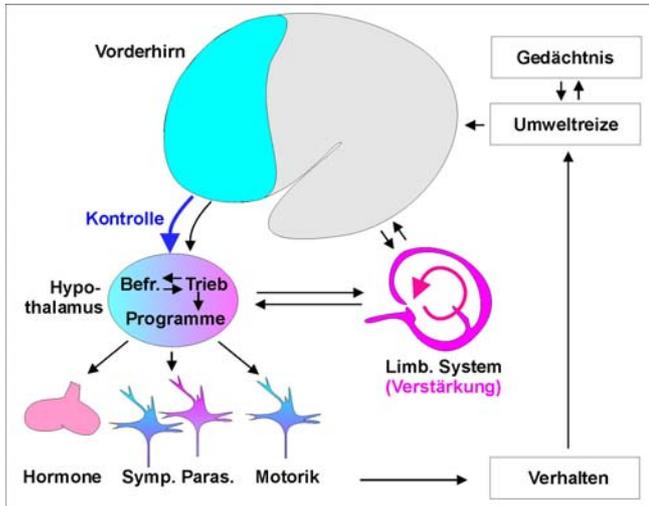


Abb. 3: (Selektive) Verstärkung von verhaltenssteuernden Antrieben durch das limbische System.

Bei der Stabilisierung von verhaltensrelevanten Erfahrungen im Gedächtnis ("Lernen") liefert das limbische System auf zellulärem Niveau (d.h. an der Synapse, an der Lernvorgänge ablaufen) den entscheidenden "zusätzlichen Input": Es werden hier - wenn eine Erregung der limbischen Verstärkerschaltkreise stattfindet - Neurotransmitter (Botenstoffe) wie z.B. Serotonin freigesetzt, die zur Etablierung neuer Synapseigenschaften entscheidend beitragen (Abb. 4).

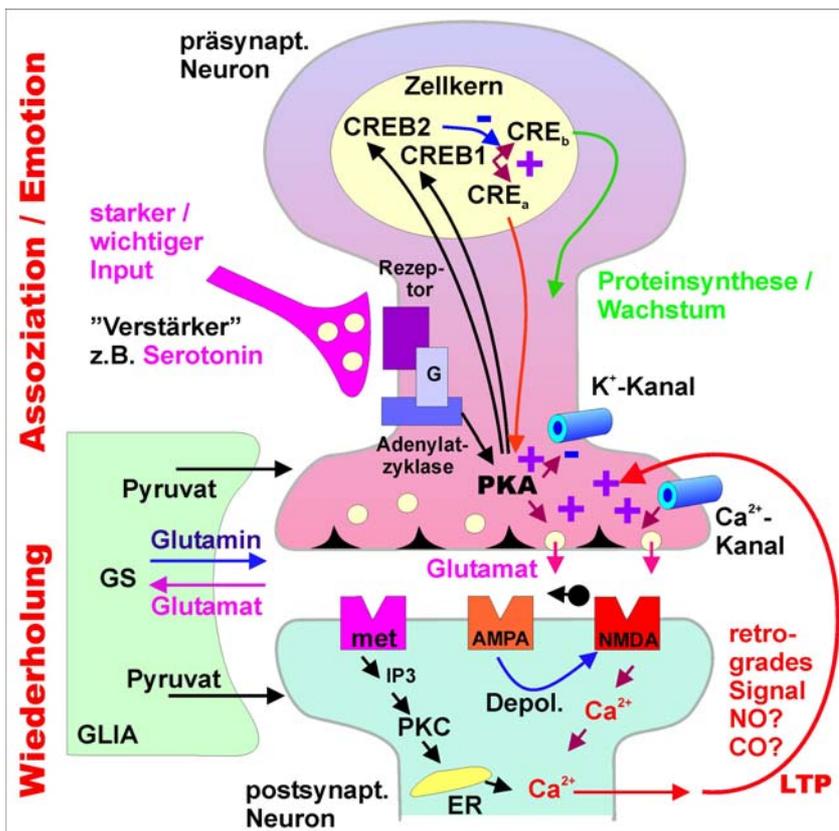


Abb. 4: Schematische Übersicht über die Mechanismen des Lernens auf Ebene einer Synapse. Der verstärkende "Zusatzgang" Emotion wird durch das limbische System vermittelt.

Damit kommt dem limbischen System, das bei niederen Wirbeltieren hauptsächlich im Dienst der olfaktorischen Informationsverarbeitung (Riechen) steht, bei Säugetieren - und besonders beim Menschen - eine wichtige Rolle bei Lernen und Verhaltenskontrolle zu.

# Alkohol als Droge

Prof. Dr. T. Arendt

Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Abteilung Neuroanatomie

Medizinische Fakultät der Universität Leipzig

[aret@medizin.uni-leipzig.de](mailto:aret@medizin.uni-leipzig.de)

Weltweit geben Menschen heute mehr Geld für Drogen als für Nahrungsmittel aus. An erster Stelle stehen hierbei "Kulturdrogen" wie Alkohol und Nikotin.

Das Gefährdungspotential von Alkohol liegt in der Erzeugung psychischer und physischer Abhängigkeit (Alkoholkrankheit) sowie in seiner zytotoxischen Wirkung. Dem Problem einer derzeit zu beobachtenden Zunahme von Alkoholabhängigen unter Jugendlichen, so haben heute bereits 3% der 16-Jährigen Alkoholprobleme, soll durch Welt- bzw. Europaweite "Anti-Alkohol-Initiativen" von WHO und Europäischer Gemeinschaft begegnet werden. Alkoholkonsum während der Schwangerschaft kann zum Fetalen Alkoholsyndrom führen, der häufigsten Ursache angeborener Störungen. Chronischer Alkoholmißbrauch bedingt Schädigungen einer Reihe von Organsystemen, und betrifft insbesondere zentrales und peripheres Nervensystem, Leber, Bauchspeicheldrüse und Magen.

Die Alkoholwirkung auf das Zentralnervensystem ist insbesondere durch seine Membranschädigende Wirkung bedingt, die auf seiner Fettlöslichkeit beruht. Hierdurch kommt es zu Veränderungen der Membranfluidität und damit einer Störung nahezu aller Membranabhängiger Prozesse. Die Symptomatik der chronischen Alkoholwirkung auf zerebrale Leistungen beruht auf der Schädigung bestimmter Neurotransmitter-Systeme. "Enthemmung" in der Initialphase akuten Alkoholmißbrauchs, sowie Krampfanfälle im Entzugsdelirium beruhen auf einer Suppression der GABAergen Hemmung und einer Stimulation der Glutamatergen Aktivierung. Psychische Abhängigkeit und Halluzinationen werden im wesentlichen durch das Dopaminerge Neurotransmissionssystem vermittelt. Alkohol-bedingte kognitive Störungen, Beeinträchtigungen von Gedächtnis und Aufmerksamkeit beruhen auf Schädigungen von Azetylcholin-freisetzenden Neuronen. Darüberhinaus werden das sympathische Nervensystem und das periphere Nervensystem (Polyneuropathie) von der Alkoholwirkung betroffen.

Das Verteilungsmuster der durch Alkohol bedingten Schäden im Gehirn zeigt Gemeinsamkeiten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise der Alzheimerschen Erkrankung. Hieraus ergeben sich nicht nur Schwierigkeiten der differentialdiagnostischen Abgrenzung in den Frühphasen beider Erkrankungen, sondern auch gemeinsame therapeutische Strategien.

# ***Biochemische Grundlagen der Sucht und Abhängigkeit***

Prof. Dr. C. Allgaier  
Rudolf-Böhm-Institut für Pharmakologie  
Medizinische Fakultät der Universität Leipzig  
[allgc@medizin.uni-leipzig.de](mailto:allgc@medizin.uni-leipzig.de)

*Drogen* sind *psychoaktive* oder *psychotrope Substanzen*, sie bewirken dementsprechend eine Veränderung von Befindlichkeit, Bewusstsein und Verhalten. Der Konsum von psychoaktiven Substanzen muss nicht zwingend eine Abhängigkeit hervorrufen. Ist dies jedoch der Fall wird aus der Droge ein *Suchtmittel*.

Man unterscheidet zwischen *legalen* Suchtmitteln, wie Alkohol und Nikotin, und *illegalen* Suchtmitteln. Zu letzteren zählen sogenannte „harte“ Drogen wie Heroin und Kokain, aber auch vermeintlich harmlose Stoffe wie Cannabis. Eine *Abhängigkeit* äußert sich in einer Vielzahl von Verhaltensweisen, sie ist u. a. gekennzeichnet durch ein übermäßiges Verlangen nach der entsprechenden Substanz (neudeutsch „*Craving*“), Toleranzentwicklung und einer zunehmenden Vernachlässigung anderer Interessen.

Im Rahmen dieses Vortrages werden die wesentlichen legalen und illegalen Suchtmittel vorgestellt und hinsichtlich ihrer gesellschaftlichen Relevanz besprochen. Dabei wird deutlich, dass auch der legale Suchtstoff-Konsum gravierende Folgen für die Gesellschaft mit sich bringt.

Man kennt bislang die Mechanismen, die für die Entwicklung von Sucht und Abhängigkeit verantwortlich sind, nur unzureichend. Aber man weiß, dass viele Suchtmittel - trotz aller Unterschiede in den Symptomen, die sie hervorrufen - gemeinsame Angriffspunkte und Wirkmechanismen besitzen. Das sogenannte *mesolimbische und mesokortikale Belohnungssystem* und der Neurotransmitter Dopamin spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Empfindungen wie Lust und Freude werden durch Dopamin vermittelt und alle Substanzen, welche die Konzentration von Dopamin in bestimmten Hirnstrukturen wie dem limbischen System und der Hirnrinde (Kortex) steigern, besitzen ein prinzipielles Suchtpotential.

Die neurochemischen Grundlagen dieser Suchtmittel werden am Beispiel der „Modelldroge“ Alkohol erläutert. Alkohol steigert die Dopaminfreisetzung durch eine Beeinflussung verschiedener Rezeptorsysteme, und zwar vor allem von NMDA- und GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. An diesen Rezeptoren wirken wichtige Transmitter des Gehirns, nämlich Glutamat und  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA). Andere Stoffe wie Kokain hemmen die Inaktivierung von Dopamin durch neuronale Wiederaufnahme. Die Konsequenz ist in beiden Fällen die gleiche: Dopamin steht vermehrt zur Verfügung und löst in der Folge – zeitlich begrenzt - eine angenehme Gefühlslage aus. Damit sich diese wieder einstellt ist ein erneuter Konsum des Suchtmittels nötig, wobei – typisch für ein Suchtmittel – die Dosis in der Regel nach und nach gesteigert werden muss.