

1 Einführung

1.1 Abhängigkeitskrankheiten

Allgemein wird zwischen stoffgebundener und nichtstoffgebundener Abhängigkeit unterschieden. Hauptformen der stoffgebundenen Abhängigkeit sind: Genussmittel (Koffein, Nikotin, Cola-Getränke etc.), Alkohol, Medikamente und Drogen (Opiate, Halluzinogene, Kokain etc.). Nichtstoffgebundene Abhängigkeiten sind im ICD-10 unter „Abnorme Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle“(F63) eingeordnet. Zu ihren Vertretern zählen unter anderem: Spielsucht, Kleptomanie und Pyromanie [Möller et al. (1995)] Wesentlicher pharmakologischer Inhaltsstoff alkoholischer Getränke ist der Ethanol.

1.2 Definition des Alkoholmissbrauchs und der Alkoholabhängigkeit

Unter Alkoholmissbrauch wird ein schädlicher Alkoholkonsum verstanden, der gegenüber der soziokulturellen Norm überhöht ist bzw. zu unpassender Gelegenheit erfolgt. Dies geht mit vorübergehenden, deutlichen Veränderungen der psychischen und physischen Funktionen des Konsumenten einher.

Alkoholabhängigkeit ist definiert durch das Vorliegen von psychischer und/oder körperlicher Abhängigkeit vom Alkohol. Psychische Abhängigkeit ist durch das unwiderstehliche Verlangen nach Alkohol charakterisiert, häufig einhergehend mit Kontrollverlust. Körperliche Abhängigkeit ist durch Toleranzsteigerung und Entzugserscheinungen gekennzeichnet. [Möller et al. (1995)].

1.3 Historie und Epidemiologie der Alkoholabhängigkeit

Bis vor ungefähr 10.000 Jahren kam der Mensch wahrscheinlich nur zufällig mit vergorenen Früchten oder vergorenem Honig in Kontakt. Der sich entwickelnde gezielte Konsum alkoholhaltiger Nahrungsmittel brachte Selektionsvorteile mit sich. Mit zunehmender Siedlungsdichte wuchs für die Menschen das Risiko lebensbedrohlicher Infektionen durch Trinken bakteriell kontaminierten Wassers. Das in alkoholischen Getränken vorhandene Ethanol sowie organische Säuren, z.B. Essigsäure, haben Erreger

abtötende Eigenschaften. Außerdem enthalten sie Vitamine und Mineralstoffe; des Weiteren hat Alkohol analgetische und antidepressive Eigenschaften. Die psychotropen Wirkungen dürften beim Konsum nicht im Vordergrund gestanden haben, da frühere Methoden zur Herstellung von Bier, Wein oder Met Getränke mit geringem Alkohol-, aber hohem Säuregehalt lieferten. Trotzdem zeigen antike Quellen, dass Trunksucht bereits damals bekannt war. In Mesopotamien entwickelten die Sumerer schon vor ca. 9000 Jahren eine Methode zur Herstellung von Bier. Der erste nachgewiesene gezielte Weinanbau fand vor ca. 8000 Jahren im Gebiet des heutigen Armeniens statt. Die Destillation wurde erst um 700 n. Chr. von arabischen Alchemisten erfunden.

Im ostasiatischen Kulturkreis bildete sich vor ungefähr 2000 Jahren die Tradition aus, abgekochten Tee zu trinken. Die Hälfte der Asiaten weist eine Defizienz der Aldehyddehydrogenase I auf – einem Isoenzym mit niedrigem K_M -Wert. Infolge dessen akkumuliert Acetaldehyd (oxidierter Metabolit des Ethanols) in ihren Körpern. Schon kleinste Mengen zugeführten Alkohols führen bei Ihnen zu Flush, Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall und Kollaps [Schmidt et al. (1990)].

Mit dem Abkochen von Wasser zwecks Zubereitung von Tee wurde hier ebenfalls das Infektionsrisiko durch verunreinigtes Wasser reduziert. Ähnliches geschah in Europa erst im 17. Jahrhundert mit der Einführung von Kaffee, schwarzem Tee und Kakao. Erst durch Robert Koch konnte 1867 der kausale Zusammenhang zwischen einer Infektion durch Mikroorganismen und bestimmten Krankheiten nachgewiesen werden. Wissenschaftliche Beiträge zum Alkoholismus wurden erst im 19. Jahrhundert geliefert. Im Jahre 1813 zeigte der Brite Thomas Trotter als erster, dass chronischer Alkoholkonsum zu Krankheit führt, die mit Leberschäden und geistigen Störungen einhergeht [Vallee (1998)]. 1968 wurde in der Bundesrepublik Deutschland der Alkoholismus vom Bundessozialgericht als Krankheit anerkannt.

Der Anteil der Abhängigen in der heutigen bundesdeutschen Bevölkerung wird auf 5 bis 7% geschätzt. Die Zahl der Alkoholabhängigen liegt bei 3 bis 5% der Bevölkerung (ca. 2,5 bis 3 Millionen), davon etwa 500 000 Kinder und Jugendliche von 12 bis 21 Jahren. Die Alkoholabhängigkeit stellt bei Männern im Alter zwischen 18 und 64 Jahren mit 9% die häufigste psychische Störung dar. Durch Fehlzeiten am Arbeitsplatz, verringerte

Arbeitsleistung, alkoholbedingte Verkehrs- und Betriebsunfälle sowie direkte und indirekte Krankheits- und Behandlungskosten entstehen für Staat und Gesellschaft wirtschaftliche Belastungen von jährlich rund 40 Milliarden Euro. Mehr als die Hälfte aller Straftaten wird unter Alkoholeinfluss verübt [Pillmann et al. (2000)].

Die Lebenserwartung von Alkoholkranken ist im Vergleich zur Bevölkerung um ca. 15% (= 10 Jahre) reduziert. Mehr als 40 000 Menschen sterben in Deutschland jährlich an den Folgen des Alkoholkonsums [Möller et al. (1995)].

1.4 Symptomatik der Alkoholkrankheit

Langjähriger, regelmäßiger Alkoholkonsum beeinträchtigt nahezu jedes Organsystem des menschlichen Körpers mit der Folge verschiedenster internistischer, neurologischer und psychiatrischer Symptome. Eine eingehende klinische Symptomatologie würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten.

Schematisch lässt sich die Entwicklung der Alkoholkrankheit an Veränderungen im Trinkverhalten, durch zunehmenden Kontrollverlust, die sozialen Folgen und die Entwicklung der psychischen und körperlichen Abhängigkeit in einem Stufenmodell darstellen.

Demnach werden vier Stufen unterschieden, deren Merkmale hier stichwortartig festgehalten werden sollen:

1. Stufe: Nachlassen der seelischen Belastbarkeit, Erleichterungstrinken, zunehmende Alkoholtoleranz
 2. Stufe: Denken an Alkohol, schnelles Trinken des ersten Glases, heimliches Trinken, Gedächtnislücken treten auf
 3. Stufe: Kontrollverlust, Trinkpausen nach Kontrollverlust, körperliche Folgeschäden treten auf, fortschreitende soziale Isolierung
 4. Stufe: Entzugserscheinungen, regelmäßiges morgendliches Trinken wird notwendig, tagelange Rausche, körperlicher, seelischer und sozialer Abbau,
-

Merkfähigkeitsstörungen, abnehmende Alkoholtoleranz, Organschäden, Demenz, Depressionen, Suizidalität, Tod [Möller et al. (1995)]

Ungefähr 45 % der Personen, die Alkoholabusus betreiben oder alkoholabhängig sind, weisen während ihres Lebens weitere psychiatrische Störungen auf. Am häufigsten finden sich dabei Angststörungen, dissoziale Persönlichkeitsstörungen und affektive Störungen [O'Connor et al. (1998)].

1.5 Subtypisierung der Alkoholabhängigkeit

Es ist seit langem bekannt, dass Alkoholiker keine homogene Population darstellen. Auf dem Boden dieser Erkenntnis wurden von mehreren Autoren Modelle zur Typisierung von Alkoholkranken entworfen. Die von Jellinek vorgeschlagene Typologie mit fünf Subtypen hat bisher die weiteste Verbreitung gefunden [Jellinek (1960)]. Hierbei werden Alkoholiker nach der Form ihrer Abhängigkeit sowie der Fähigkeit zur Selbstkontrolle bzw. Abstinenz eingestuft. Die beiden wichtigsten Formen stellen der sog. Gamma-Trinker und der Delta-Trinker dar. Auf diese beiden Typen entfallen zusammen ca. 85% aller Alkoholkranken. Der Gamma-Alkoholiker ist gekennzeichnet durch sein süchtiges Trinkverhalten mit zuerst psychischer, dann physischer Abhängigkeit und auftretendem Kontrollverlust bei nur zeitweiliger Fähigkeit zur Abstinenz. Der Delta-Trinker repräsentiert den Typus des sog. „Spiegeltrinkers“. Seine Abhängigkeit ist physisch bei rauscharmem, kontinuierlichem Alkoholkonsum mit Unfähigkeit zur Abstinenz.

Aufgrund von Adoptionsuntersuchungen führten Cloninger et al. (1981) eine Typisierung ein, die nur zwei Subtypen differenziert. Typ I ist gekennzeichnet durch einen Beginn nach dem 25. Lebensjahr und geringen sozialen Folgeproblemen. Typ II weist einen früheren Beginn auf, möglichen gleichzeitigen Missbrauch von anderen Drogen, schwere soziale Komplikationen, Häufung von Alkoholismus und Depressionen bei Verwandten ersten Grades sowie eine verminderte MAO-Aktivität als Trait-Marker (weiteres s. unten).

Dem ähnlich ist eine Typologie von Babor et al. (1992) und Litt et al. (1992), die mit der Differenzierung der zwei Subtypen A und B prädiktive Aussagen und therapeutische Implikationen erlaubt.

1.6 Pathogenese und genetische Disposition der Alkoholabhängigkeit

Alkoholismus hat eine multifaktorielle Genese. Sowohl genetische als auch umgebungsbezogene Faktoren dürften am Auftreten des Alkoholismus beteiligt sein. Schon bei Jugendlichen lassen sich im Zusammenhang mit Alkoholkonsum Geltungsbedürfnis, Imitationsverhalten von Erwachsenen sowie ein Zwang zur Konformität eruieren. Verstärkt werden diese Faktoren durch Broken-home-Situationen sowie eine negative Identifikation resp. Vorbildfunktion im Elternhaus. Auf dem Boden lernpsychologischer Suchttheorien kann Alkoholmissbrauch als operant erlerntes Verhalten gedeutet werden. Hierbei dürften die Reduktion von persönlichen Hemmungen, Unsicherheiten und Kontaktschwäche positive Verstärker für den Alkoholkonsum darstellen. Aus psychodynamischer Sicht kann Alkoholabhängigkeit als Regression auf die orale Stufe interpretiert werden. Hierbei finden sich anamnestisch gehäuft eine Verwöhnungshaltung durch die Mutter und Gleichgültigkeit des Vaters.

1.6.1 Familienuntersuchungen

Die familiäre Häufung von Alkoholismus wurde schon vor über 2000 Jahren von Plato, Aristoteles und Plutarch beschrieben. Mehrere Dutzend Familienstudien wurden im letzten Jahrhundert zur Frage der innerfamiliären Häufung von Alkoholismus durchgeführt. Verglichen mit Kontrollpopulationen zeigen demnach Verwandte ersten Grades von Alkoholikern ein durchschnittlich siebenmal höheres Risiko, ebenfalls alkoholabhängig zu werden. Ein Viertel der Väter und 5 % der Mütter alkoholabhängiger Probanden sind ebenfalls alkoholabhängig. Das relative Risiko einer Alkoholkrankung ist bei männlichen Verwandten ersten Grades eines Alkoholabhängigen größer als bei weiblichen Verwandten ersten Grades. [Merikangas (1990)]

Außerdem konnte gezeigt werden, dass nicht nur Störungen im Umgang mit Alkohol, sondern auch Missbrauch und Abhängigkeit von anderen Substanzen bei Familienmitgliedern mit Alkoholabhängigkeit gehäuft vorkommen. Folglich darf angenommen werden, dass die Vulnerabilität für Substanzgebrauch transmittiert wird. Die Ausformung einer spezifischen Substanzabhängigkeit scheint außerdem durch die Verfügbarkeit einzelner Substanzen sowie das „allgemeine Substanzumfeld“ determiniert zu werden.

1.6.2 Zwillingsstudien

Zwillingsstudien bieten die Möglichkeit, den relativen Einfluss von genetischen sowie Umgebungsfaktoren bei der Ausbildung eines Merkmals zu ermitteln. Da monozygote Zwillinge in nahezu ihrem gesamten Erbgut identisch sind, dizygote Zwillinge durchschnittlich die Hälfte ihres Genoms miteinander teilen, sollte man bezüglich der Häufigkeit eines Merkmals, dessen Ausformung vor allem unter genetischer Kontrolle steht, eine größere Konkordanz unter monozygoten als unter dizygoten Zwillingen finden. Aus der Differenz der Konkordanzraten lassen sich außerdem numerische Schätzungen zur Heritabilität eines Merkmals ableiten.

Mehrere Zwillingsstudien zum Thema Alkoholismus wurden seit 1960 durchgeführt. Häufig zitiert wird in diesem Zusammenhang eine finnische Untersuchung von Partanen et al. (1966) an 902 männlichen Zwillingspaaren. Dabei konnten durchschnittliche Heritabilitäten von 0,36 – 0,39 für Trinkfrequenz und Trinkmenge ermittelt werden. Dieses Ergebnis konnte in Folgeuntersuchungen von Kaprio et al. (1978) an 11500 finnischen Zwillingspaaren und von Jonsson et al. (1968) an 7500 schwedischen Zwillingspaaren beiderlei Geschlechts bestätigt werden [Devor et al. (1989)]. Nur Kaprio et al. (1978) konnten hierbei geschlechtsspezifische Differenzen – mit Heritabilitäten unter weiblichen Zwillingspaaren von 0,25 – ausmachen.

Neuere Zwillingsstudien konnten unter Berücksichtigung des Geschlechts folgende Ergebnisse erzielen [Maier (1995)]:

Zwillingsstudien	Probandenselektion (Anzahl MZ u. DZ)	Konkordanzrate		Heritabilität
		MZ	DZ	
Pickens et al. (1991)	Patienten mit Alkoholabhängigkeit n = 114	59%	36%	60%
McGue et al. (1992)	Patienten mit Alkoholabhängigkeit n = 181	77%	54%	54%
Hrubec et al. (1981)	diagnostisch unselektierte Armeeangehörige n = 730	26%	12%	31%
Gurling et al. (1981)	Patienten mit Alkoholabhängigkeit n = 35	33%	30%	0%

Tabelle 1: Konkordanzraten und Heritabilitäten von Alkoholismus bei männlichen Zwillingspaaren

Zwillingsstudien	Probandenselektion (Anzahl MZ u. DZ)	Konkordanzrate		Heritabilität
		MZ	DZ	
Kendler et al. (1992)	diagnostisch unselektionierte Allgemeinbevölkerung n = 950	26%	12%	50%
Pickens et al. (1991)	Patienten mit Alkoholabhängigkeit n = 55	25%	5%	42%
McGue et al. (1992)	Patienten mit Alkoholabhängigkeit n = 87	39%	42%	0%
Gurling et al. (1981)	Patienten mit Alkoholabhängigkeit n = 21	8%	13%	0%

Tabelle 2: Konkordanzraten und Heritabilitäten von Alkoholismus bei weiblichen Zwillingspaaren

Obgleich die obigen Studien sehr heterogene Ergebnisse zeigen, lassen sich doch allgemeine Schlussfolgerungen daraus ableiten. In den Studien mit hinreichendem Stichprobenumfang sind die Konkordanzraten bei eineiigen Zwillingen regelmäßig höher als bei zweieiigen. Diese Konstellation weist auf genetische Faktoren hin. In diesem Sinne ist die Studie von Gurling et al. (1981) mangels ausreichenden Stichprobenumfangs wenig aussagekräftig. Hingegen muss berücksichtigt werden, dass in patientenbezogenen Zwillingskollektiven Konkordanzraten häufig überschätzt werden. Validere Ergebnisse sind

zu erwarten, wenn Zwillinge systematisch in der Allgemeinbevölkerung rekrutiert wurden [Kendler et al. (1992)]. Gleichwohl ist festzustellen, dass die Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingen deutlich unter 100% liegen. Dies weist auf die zusätzliche Relevanz nichtgenetischer, umgebungsbezogener Risiko- oder Ursachenfaktoren hin.

1.6.3 Adoptionsuntersuchungen

Die Durchführung von Adoptionsuntersuchungen beruht auf der Annahme, dass ein Merkmal, wenn es erblich weitergegeben wird, auch dann zur Ausprägung kommt, wenn Kinder eines Merkmalsträgers von Adoptiveltern aufgezogen werden - ungeachtet der genetischen Ausstattung der Adoptiveltern oder der veränderten familiären Umgebung, in der die Kinder aufwachsen. In umgekehrter Weise kann davon ausgegangen werden, dass ein durch die Umgebung erzeugtes Verhaltensmerkmal auch dann zur Ausprägung gelangt, wenn dafür keine determinierende genetische Information vorliegt. In diesem Sinne sind Adoptionsuntersuchungen nützliche Werkzeuge für die Abgrenzung genetisch disponierter versus umgebungsbedingter Verhaltensmerkmale.

Von Roe (1944) wurde in den USA die erste Adoptionsstudie zum Thema Alkoholismus in den frühen vierziger Jahren des 20. Jahrhunderts durchgeführt. 49 adoptierte Personen wurden untersucht, von denen 27 einen alkoholkranken Elternteil hatten. Hierbei konnte keine signifikante Häufung von Alkoholabhängigkeit unter den Kindern alkoholkranker Eltern gefunden werden. Größer angelegte und gründlicher durchgeführte Adoptionsstudien konnten eine solche Häufung aber durchaus aufzeigen. So untersuchten Goodwin et al. (1973) in Dänemark 133 männliche und 96 weibliche adoptierte Personen, von denen 55 Männer und 49 Frauen mindestens einen biologischen Elternteil mit Alkoholismus aufwiesen. Alle Adoptierten dieser Studie wurden innerhalb von sechs Wochen post partum von ihrer biologischen Familie separiert und von nicht alkoholkranken Familien adoptiert. 5 % der Kontrollen und 18% der Adoptierten mit positiver Familienanamnese (insb. männliche Adoptierte) entwickelten eine Alkoholkrankheit [Goodwin et al. (1973), Goodwin et al. (1977), Goodwin et al. (1977)].

Die bereits oben erwähnten Studien von Cloninger et al. (1981) und Bohman et al. (1982) untersuchten 862 männliche und 913 weibliche Personen, die zwischen 1930 und 1949 geboren wurden und früh von nicht verwandten Familien adoptiert wurden. Neben Informationen zu Alkoholabusus wurden auch kriminelle Delikte, Beruf sowie der medizinische und soziale Hintergrund der 1775 Adoptierten erfasst. Die Auswertung der Daten führte zur Postulierung der oben genannten Typ I – und Typ II – Alkoholiker [Cloninger et al. (1981)]. Ersterer wird unter Männern und Frauen angetroffen, erkrankt zumeist nach dem 25. Lebensjahr, zeigt einen eher leichteren und oft behandelbaren Verlauf seiner Alkoholerkrankung und hat selten alkoholbedingte soziale Probleme mit seiner Umwelt. Für die Ausprägung dieser Form des Alkoholismus scheinen genetische Faktoren wie auch die Umgebung in gleicher Weise bedeutsam zu sein. Hingegen finden sich unter den Typ II – Alkoholikern nahezu nur Männer. Dieser Typus erkrankt zumeist vor dem 25. Lebensjahr, zeigt einen eher schweren und oft intractablen Verlauf und regelmäßig soziale Probleme mit seiner Umwelt. Ungeachtet der Umgebungsfaktoren scheint diese Form deutlich vom Vater zum Sohn vererbt zu werden. Söhne von Typ II – Alkoholikern haben, verglichen mit genetisch nicht belasteten Söhnen, ein neunfach höheres Risiko an einer Alkoholabhängigkeit zu erkranken [Bohman et al. (1984), Cloninger et al. (1981)].

Erwähnenswert ist weiterhin, dass Cloninger Persönlichkeitsfaktoren als wichtige Variablen der Abhängigkeitsentwicklung ansieht. So sind Alkoholiker vom Typ II durch stark ausgeprägtes „Novelty bzw. Sensation Seeking“ und niedrig ausgeprägte „Harm Avoidance“ und „Reward Dependence“ charakterisiert. Diese Persönlichkeitsfaktoren erwiesen sich in Zwillingsstudien als stark genetisch determiniert. Das genetische Risiko für Alkoholismus wird nach diesem Modell über genetisch determinierte prädisponierende Persönlichkeitsfaktoren vermittelt [Cloninger (1987)].

1.7 Molekulargenetische Methoden zur Identifizierung krankheitsdisponierender Genvarianten

Ausgehend von Betrachtungen zur physiologischen Funktion einzelner Gene lassen sich Hypothesen über deren Beitrag zum pathophysiologischen Geschehen im Rahmen

einzelner Krankheitsentitäten aufstellen. Derartige Kandidatengene lassen sich auch für die Genese von Abhängigkeitserkrankungen postulieren. Allerdings muss hinzugefügt werden, dass die meisten humanen physiologischen oder pathologischen Merkmale polygen determiniert sind und sich somit einer Erklärung durch einfache Untersuchungen des Erbganges entziehen.

Zur Aufklärung krankheitsverursachender Gene stehen mehrere molekulargenetische Verfahren zur Verfügung. Kopplungsuntersuchungen sind besonders hilfreich bei der Identifikation von Hauptgeneffekten. Mit ihrer Hilfe konnten monogene Erkrankungen wie die Mukoviszidose oder die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne aufgeklärt werden.

Tragen Kombinationen mehrerer Gene mit geringen disponierenden Effekten zur Ätiologie einer komplexen Erkrankung bei, so ist die Assoziationsanalyse von Kandidatengenen mit einer größeren Aussagekraft ausgestattet. Hierbei wird untersucht, ob ein bestimmtes Allel eines polymorphen Genlocus bei Kranken häufiger zu finden ist als bei gesunden Kontrollpersonen. Ein positiver Befund bedeutet, dass das Allel mit der Erkrankung assoziiert ist. Der Grad der Assoziation von Allel und Krankheit wird in Form des Relativen Risikos oder der Odds Ratio angegeben.

Durch systematisches Entschlüsseln des humanen Genoms mit konsekutivem Mutationsscreening in klonierten Genen stehen in den letzten Jahren immer mehr Varianten von Kandidatengenen bereit. Bei diesen Polymorphismen kann es sich einerseits um sequentielle Varianten in der kodierenden Region für ein Protein handeln. Dies würde zu strukturellen Unterschieden im Protein mit konsekutiv veränderter funktioneller Integrität führen. Andererseits kann es sich um Polymorphismen in regulatorischen DNA-Sequenzen handeln, die zu einer veränderten quantitativen Expression des Proteins führen. Sobell et al. (1992) führten zur Bezeichnung derartiger Varianten den Begriff VAPSE ein (Variations Affecting Protein Structure or Expression).

Es muss aber auch an die Möglichkeit gedacht werden, dass das assoziierte Allel selbst nicht zur Krankheit beiträgt. Vielmehr kann es auch nur Indikatorfunktion besitzen aufgrund enger räumlicher Nähe zu einer direkt am Krankheitsgeschehen beteiligten Genvariante. Dieser Umstand darf z. B. dann vermutet werden, wenn es sich beim

assozierten Polymorphismus um eine sog. stille Mutation im sequenzcodierenden Bereich eines Gens handelt. Hierbei liegt zwar ein Nucleotidaustausch im Gen vor, es kommt aber aufgrund des degenerierten genetischen Codes nicht zu einem Aminosäureaustausch im zugehörigen Protein.

1.7.1 Krankheitsdisponierende Genvarianten

Das verfügbare Wissen über die Pathophysiologie der Alkoholabhängigkeit weist dem mesokortikolimbischen System einen zentralen Platz zu (s. u.). Daher stellen Gene, die verschiedene Rezeptoren, der in diesem System agierenden Neuronen, exprimieren, Kandidatengene dar. Im mesokortikolimbischen System dominieren zwei Zelltypen: zum einen dopaminerge Projektionsneurone, die u. a. zum Nucleus accumbens septi und zum präfrontalen Cortex ziehen; zum anderen GABAerge Interneurone, die die Aktivität der dopaminergen Zellen kontrollieren bzw. hemmen [Westerink et al. (1998), Bonci et al. (1999)]. In diesem Sinne stehen Dopaminrezeptor-Polymorphismen schon seit längerem im Focus der Wissenschaft, während GABA_B-Rezeptorpolymorphismen erst in jüngerer Zeit erforscht werden.

Nach Lokalisation des DRD2-Rezeptor-Gens in der q22-q23-Region des Chromosoms 11, wurden unterschiedliche Formen des Rezeptors entdeckt [Grandy et al. (1989), Grandy et al. (1989), Selbie et al. (1989), Dal Toso et al. (1989)]. Eine Assoziation von Strukturvarianten des Dopamin-D₂-Rezeptors mit Disposition zum Alkoholismus wurde von Blum et al. (1990) und Noble et al. (1991) für den TaqI-Polymorphismus vorgeschlagen. Eine Inkubation des D₂-Rezeptorgens mit der Restriktionsendonuklease TaqI liefert polymorphe Restriktionsfragmente, die die Allele A1 und A2 darstellen. Studien an der DNA von verstorbenen Alkoholikern zeigten ein häufigeres Vorkommen des A1-Allels gegenüber den Proben von Nichtalkoholikern. Dieses Ergebnis konnte in weiteren Untersuchungen von Uhl et al. (1993) repliziert werden. Hingegen konnte in nachfolgenden Studien an Lebenden keine Assoziation des A1-Allels mit Alkoholismus nachgewiesen werden [Bolos et al. (1990), Parsian et al. (1991), Cook et al. (1992), Goldman et al. (1993), Holden (1994)].

Comings et al. (1991) sehen in dem A1-Allel des DRD2-Gens aufgrund eigener Untersuchungen weniger das primäre ätiologische Agens; vielmehr weisen sie ihm eine modifizierende Funktion im Hinblick auf die Krankheitsschwere zu. Sarkar et al. (1991) konnten bei schizophrenen Patienten drei Polymorphismen des DRD2-Rezeptors nachweisen, jedoch keine strukturelle Veränderung im Rezeptor.

1.8 GABAerge Neurotransmission

Im Zentralen Nervensystem der Vertebraten ist die Gamma-Amino-Buttersäure der häufigste inhibitorische Neurotransmitter und nahezu ubiquitär nachweisbar. Drei Rezeptor-Subtypen sind bekannt. Beim GABA_A-Rezeptor handelt es sich um einen Ligand-gesteuerten Cl⁻-Ionenkanal, dessen Offenwahrscheinlichkeit durch Bindung eines Agonisten erhöht wird. Der konsekutive Cl⁻-Einstrom in die Zelle bewirkt eine Hyperpolarisation, mithin eine Mindererregbarkeit der Zelle. An GABA_A-Rezeptoren wirken u. a. die Benzodiazepine, die Barbiturate und Ethanol. Die Wirkungslosigkeit von GABA_A- und GABA_B-Rezeptoragonisten an weiteren GABAergen Cl⁻-Ionenkanälen führte zur Entdeckung der GABA_C-Rezeptoren. GABA_A- und GABA_B-Rezeptoren lassen sich im gesamten Nervensystem nachweisen, GABA_C-Rezeptoren befinden sich hauptsächlich in der Retina [Bormann (2000)].

GABA_B-Rezeptoren bestehen aus den Untereinheiten GABA_BR1 und GABA_BR2. Beide Untereinheiten gehören zur Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren. Diese haben einen typischen Aufbau mit sieben die Zellmembran durchspannenden Domänen, intrazellulärem C-Terminus und extrazellulärem N-Terminus. Einen ähnlichen Aufbau weisen u.a. der metabotrope Glutamatrezeptor, der Dopamin-D₂-Rezeptor und die β -adrenergen Rezeptoren auf. Ein Novum war jedoch der Nachweis der Heterodimerisation zur Erlangung der vollen funktionellen Integrität beim GABA_B-Rezeptor [Jones et al. (1998), White et al. (1998); Kaupmann et al. (1998); Kuner et al. (1999)].

Die funktionell intakten Heterodimere sind an K⁺- und Ca²⁺-Kanäle gekoppelt. Ihre Aktivierung führt zu einer Reduktion der cAMP-Synthese, dadurch zu einer Öffnung der membranständigen K⁺-Kanäle und zu einem Verschluss der Ca²⁺-Kanäle mit

nachfolgender Hyperpolarisation des Membranpotentials [Kammerer et al. (1999)]. Das Gen für die GABA_BR1- Untereinheit, bestehend aus 22 translatierten Exons, ist auf Chromosom 6p21.3 lokalisiert worden. Die beiden bekannten Splice-Varianten GABA_BR1a und GABA_BR1b differieren in alternativen 5'-Exons. [Peters et al. (1998)]

Tiermodelle und klinische Studien lassen annehmen, dass eine reduzierte GABAerge Transmission im Gehirn an der Genese von affektiven Störungen und Alkoholismus beteiligt ist. [Petty (1995)]

1.9 Dopaminerges Neurotransmittersystem

Im Zentralen Nervensystem sind drei dopaminerge Systeme bekannt:

1. Das nigrostriatale System. Es projiziert von der Substantia nigra zum Corpus striatum. Eine weitgehende Reduktion der dopaminergen Transmission im nigrostriatalen System führt zum Morbus Parkinson.
2. Das tuberoinfundibuläre System. Es projiziert vom Nucleus arcuatus im Hypothalamus zur Eminentia mediana am Tuber cinereum. Die hier stattfindende Dopaminausschüttung supprimiert die Prolaktinsekretion der Adenohypophyse.
3. Das mesokortikolimbische System. Das dopaminerge mesokortikolimbische System reicht vom ventralen Tegmentum zum Nucleus accumbens mit weiteren Projektionen in andere Hirnareale wie dem limbischen System und dem orbitofrontalen Cortex. Ihm wird eine große pathogenetische Bedeutung bei der Schizophrenie und den Abhängigkeitserkrankungen beigemessen [Greenstein et al. (2000)].

Die physiologischen Effekte von Dopamin werden von mindestens fünf unterschiedlichen Rezeptor-Subtypen vermittelt. Die D₁-artigen Dopamin-Rezeptor-Subtypen (D₁ und D₅) sind transmembranal an ein G-Protein gekoppelt, das die Adenylat-Cyclase aktiviert. Die D₂-artigen Rezeptor-Subtypen (D₂, D₃ und D₄) sind an ein G-Protein gekoppelt, welches die Adenylat-Cyclase inhibiert und transmembranale Kalium-Kanäle öffnet. D₂-Rezeptoren haben einen - für an G-Proteine gekoppelte Rezeptoren - typischen Aufbau mit extrazellulärem N-Terminus, sieben transmembranalen α -Helices und intrazellulärem C-Terminus.

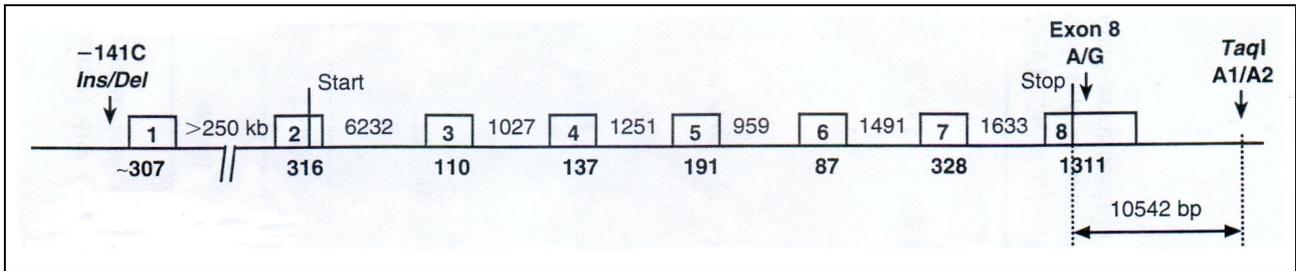


Abbildung 1: DRD2-Polymorphismen

Die Dopamin-D₂-Rezeptoren variieren strukturell in verschiedenen Spezies und in verschiedenen Geweben einer Spezies als Folge alternativen Splicings. Dabei werden je nach Insertion oder Deletion eines 29 Aminosäuren langen Fragments in der dritten intrazellulären Schleife zwei Varianten unterschieden: D_{2L} und D_{2S}. Die D₂-Rezeptor cDNA wurde erstmals 1988 von Bunzow et al. (1988) isoliert, 1989 wurden von mehreren Arbeitsgruppen Splice-Varianten nachgewiesen. Die für den D₂-Rezeptor kodierende Region auf dem langen Arm des Chromosoms 11 (11q22-q23) im humanen Genom enthält sieben Introns . Im Gehirn lassen sich Dopamin-D₂-Rezeptoren hauptsächlich im Striatum, im Nucleus accumbens, im präfrontalen, zingulären und temporalen Cortex, in der septalen Region, im Mandelkern und den granulierten Zellen des Hippocampus nachweisen [Missale et al. (1998)].

1.10 Zielstellung

Das Alkoholabhängigkeitssyndrom stellt keine uniforme Krankheitsentität dar. Vielmehr können in diesem Syndrom verschiedene Komponenten (z. B. Präferenz, Sensitivität, Toleranz, protektive Faktoren, affektive Phänomene, Entzugssymptome) genetisch und verhaltensbiologisch diskriminiert und auf Funktionsveränderungen u. a. von opioidergen, dopaminergen, serotonergen, glutamatergen oder gabaergen Systemen zurückgeführt werden. Die Induktion abhängigen Verhaltens wird u. a. mit Varianten von solchen Genen in Zusammenhang gebracht, welche die strukturelle und funktionelle Integrität der obigen Neurotransmittersysteme codieren.

Die vorliegende Arbeit soll untersuchen, ob genetische Varianten im GABA_BR1-Rezeptorgen und im D₂-Rezeptorgen einen Beitrag zur Vulnerabilität zur Alkoholerkrankung leisten.
