

4 Diskussion

Seit längerer Zeit wird vermutet, dass die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit durch genetische Faktoren beeinflusst wird. In zahlreichen Studien wurde versucht eine Assoziation zwischen der Alkoholabhängigkeit und dem Dopamin-Rezeptor-Gen nachzuweisen. Die Ergebnisse von Einzelstudien sowie von Metastudien erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. In der vorliegenden Studie wird die Assoziation der Alkoholismus-Erkrankung mit verschiedenen Polymorphismen untersucht.

Um die Fragestellung zu beantworten, ob der -141C-Polymorphismus mit Polymorphismen der DRD2-3'-Region interagiert, oder ob er unabhängige phänotypische Assoziationen zeigt, wurden die -141C Ins/Del, Exon8 A/G und TaqI A1/A2 Polymorphismen in 310 (292) Alkoholiker-Patienten und 196 (192) Kontroll-Individuen genotypisiert.

4.1 Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle von genetischen Faktoren in der Ätiologie der Alkoholabhängigkeit mit verschiedenen Methoden untersucht. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms deutet darauf hin, dass ca. 600000 SNPs in kodierenden Bereichen existieren. Zurzeit sind ca. $2,6 \times 10^6$ SNPs in Datenbanken erfasst [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>]. Eine Möglichkeit für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen SNPs und dem Auftreten von Krankheitsbildern sind direkte Assoziationsanalysen. In der einfachsten Form wird ein einzelner SNP direkt mit dem Krankheitsbild assoziiert.

Für die Assoziation eines SNPs mit einer Krankheit sind unterschiedliche Erklärungen möglich. Auf der einen Seite könnte das SNP selbst die pathogene Sequenz darstellen, während es andererseits möglich ist, dass das krankheitsverursachende Allel selber kein SNP darstellt, aber eng mit ihm assoziiert ist. Nach Sarkar et al.(1991) könnte das DRD2-Gen eine seltene Ursache für den Alkoholismus sein, aber es könnte ebenso ein Empfindlichkeits- oder ein Modifizierungs-Gen sein, d. h. das Gen ist nicht notwendig für die Expression der Krankheit, aber erhöht ihr Risiko oder ändert den Verlauf der Krankheit.

Neben der direkten Assoziationsanalyse zwischen SNP und Phänotyp einer Krankheit können die Kopplungsungleichgewichte benachbarter Allele betrachtet werden. Ein Kopplungsungleichgewicht besteht zwischen zwei Sequenzvarianten, wenn diese überdurchschnittlich häufig auf demselben Chromosom auftreten. Blöcke in denen ein Kopplungsungleichgewicht besteht treten im Wechsel mit Blöcken auf, in denen kein oder nur ein geringes Kopplungsungleichgewicht besteht Timmermann et al. (2004).

Nach Gejman et al. (1994) muss die Interpretation von Kopplungs-Analysen kritisch betrachtet werden, da sie von dem zu Grunde gelegten genetischen Modell, den gewählten Parametern für die Analyse sowie der statistischen Power um ein Kopplungsungleichgewicht zu beobachten, abhängt.

Neben der direkten Assoziationsanalyse und der Betrachtung von Kopplungsungleichgewichten besteht die Möglichkeit der Haplotypenbetrachtung. Der Haplotyp ist durch die Allele verschiedener Gene, die ein Individuum auf einem Chromosom trägt, gekennzeichnet. Bei drei betrachteten Genloci mit jeweils 2 möglichen Allel-Formen beträgt die Anzahl der möglichen Haplotypen $2 \times 2 \times 2 = 8$. Von den theoretisch möglichen Allel-Kombinationen treten in vivo nur eine geringe Anzahl auf [Clark et al. (1998); Hoehe et al. (2003)].

Calafell et al. (2001) konnten in einer Simulation zeigen, dass die ancestralen Haplotypen auch bei geringen Häufigkeiten, sowie nach 5000 Generationen aufgedeckt werden konnten, während Kopplungsungleichgewichte bei gleichen Untersuchungsbedingungen verschwanden oder sich sogar umkehrten.

4.2 Populationsstratifikation

Eine Vielzahl von Studien hat nachgewiesen, dass die Häufigkeiten der DRD2-Polymorphismen zwischen den unterschiedlichen ethnischen Populationen erheblich variieren und dass unterschiedliche Ergebnisse bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen DRD2- Polymorphismen und dem Krankheitsbild des Alkoholismus durch einen Populationsstratifikations-Bias zustande kommen können Goldman et al. (1993), Barr et al. (1993), Gelernter et al. (1998), Kidd et al. (1998),

Blomqvist et al. (2000). Bei der vorliegenden Studie wurden sowohl bei den alkoholabhängigen Personen als auch beim Kontrollkollektiv nur deutsche Personen einbezogen, so dass ein Bias durch Populationsstratifikation ausgeschlossen werden kann.

4.3 -141C-Ins/Del-Polymorphismus , Promoter-Region

In der vorliegenden Studie beträgt die Häufigkeit für das Ins-Allel 90,6% in der Kontrollgruppe und 91,1% in der Patientengruppe. Die Häufigkeit des Ins-Allels unterscheidet sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Gelernter et al. (1998) untersuchten 1998 die Häufigkeitsverteilung des -141C-Ins/Del-Polymorphismus in drei Kollektiven unterschiedlicher Ethnologie und fanden in Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie eine Häufigkeit des Ins-Allels von 88,9% im europäisch-amerikanischen Kollektiv. Dagegen betrug die Häufigkeit des Ins-Allels nur 60,7% bei afrikan. Amerikanern und 79,2% im japanischen Patientenkollektiv.

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie fanden Ishiguro et al. (1998) eine signifikant erhöhte Häufigkeit des Ins-Allels in 209 japanischen Alkoholikern verglichen mit 152 in Alter und Geschlecht übereinstimmenden Kontroll-Personen (Odds Ratio = 1,82; $p < 0.002$) Auch das DRD2 TaqI A1 Allel fand sich in der Gruppe der Alkoholiker signifikant häufiger als in der Kontroll-Gruppe ($p < 0.04$).

Parsian et al. (2000) untersuchten die Häufigkeit der -141C- Ins-Del-Polymorphismus-Allele in einem Kollektiv von 173 Alkoholikern und 88 Kontroll-Personen. Die Häufigkeit des Ins-Allels betrug in der Gruppe der Alkoholiker mit/ohne Komplikationen 92%, in der Gruppe der Alkoholiker mit Komplikationen 93% und in der Gruppe der Kontrollpersonen 91%. Die geringen Differenzen der Häufigkeiten waren nicht signifikant.

Chen et al. (2001) untersuchten den Zusammenhang zwischen Alkoholismus und dem -141C Ins/Del Polymorphismus bei 203 Patienten und 213 Kontrollpersonen in Taiwan. Die taiwanesischen Studienteilnehmer wurden in 4 ethnische Ureinwohner-Gruppen (Atayal, Ami, Bunun, Paiwan) sowie die Gruppe der Han Chinesen unterteilt. Ferner

erfolgte eine Subgruppierung der Alkoholiker bei denen Komplikationen in Form von Leber-Dysfunktion, peripherer Neuropathie oder Halluzinationen bekannt war. Die Häufigkeiten für das Ins-Allel lagen in der Kontrollgruppe zwischen 89 und 100%, in der Gruppe der Alkoholiker zwischen 91 und 97% sowie in der Gruppe der Alkoholiker mit Komplikationen zwischen 84 und 100%. Signifikante Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Alkoholikern fanden sich in keiner der untersuchten ethnischen Gruppen.

Wiesbeck et al. (2003) untersuchten den Zusammenhang von Therapieerfolg und dem -141C Ins/Del- Polymorphismus bei 136 alkoholabhängigen Patienten, entdeckten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang.

Johann et al. (2005) untersuchten die Assoziation des -141C Ins/Del Polymorphismus mit der Alkoholabhängigkeit in einem Kollektiv von 1126 Patienten. Bei einer Häufigkeit des Ins-Allels von 90,6% im Patientenkollektiv und 90,5% in der Kontrollgruppe fand sich kein signifikanter Unterschied. Bei Betrachtung einer Untergruppe von Alkoholikern mit väterlicher und großväterlicher positiver Familiengeschichte wurde jedoch gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Häufigkeit des -141C-Del-Allels bei einer Odds Ratio von 2,8 beobachtet. Kein signifikanter Unterschied fand sich zwischen Alkoholikern, die nach Cloninger et al. (1981) in Typ 1- bzw. Typ2-Gruppen unterteilt wurden.

In einer Studie von Luo et al. (2005) bei 200 alkoholabhängigen mexikanischen Amerikanern und 251 Kontrollpersonen betrug die Häufigkeit für das -141C-Ins-Allel 88,0% bei den Alkoholikern und 83,5% in der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht.

4.4 A/G-Polymorphismus im Exon 8

In der vorliegenden Studie beträgt die Häufigkeit des E8-G-Allels 32,7% bei den alkoholabhängigen Patienten und 25,5% im Kontrollkollektiv. Die Gruppen unterscheiden sich bezüglich der Häufigkeit des A/G-Polymorphismus signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,018.

In einer Studie von Finckh et al. (1996) wurden Polymorphismen des DRD2-Gens in 106 psychisch gesunden Personen untersucht. Dabei betrug die Häufigkeit des Exon8-G-Allels 30,2%.

Finckh et al. (1997) genotypisierten 283 Alkoholiker und 146 Kontrollpersonen und berichteten über eine Häufigkeit des E8-G-Allels von 32,9% in der Alkoholikergruppe und 29,5% in der Kontrollgruppe. Die geringe Differenz der Häufigkeiten war bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0.35$ nicht signifikant. Es zeigte sich jedoch, dass der homogene E8-AA-Genotyp mit erhöhtem Angstgefühl und Depressivitäts-Scores sowie erhöhter Anzahl an Selbstmordversuchen und schwererer Symptomatik bei Alkohol-Entzug assoziiert war.

Samochowicz et al. (2000) untersuchten mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse die Einflussfaktoren Exon8-RFLP, -141C-RFLP, Geschlecht, Alter, Alkohol im Blut und Rauchen bei Alkoholikern. Als abhängige Variablen wurden die Wachstumshormonantwort auf Stimulation mit Apomorphin, selbstbewertetes Angstgefühl, selbstbewertete Depressivität sowie die Anzahl der Suizid-Versuche betrachtet. Der Exon8-Polymorphismus erwies sich in der Regressionsanalyse als signifikanter Einflussfaktor in Bezug auf die GH-Antwort ($p=0,034$), Angstgefühl ($p=0,001$), Depressivität ($p=0,002$) und Suizidversuch ($p=0,012$), während der -141C-Polymorphismus sowie die weiteren eingeschlossenen Faktoren keinen signifikanten Einfluss zeigten.

Die Ergebnisse von Finckh et al und Samochowicz et al. werden vermutlich durch eine Studie von Lucht et al. (2001) unterstützt. In dieser Studie war der DRD2 E8 A/A Genotyp assoziiert mit einer signifikant höheren Dosierung von Tiaprid während einer 9-tägigen Entzugstherapie. Zu Beginn und 2 Wochen nach der Therapie waren beim E8 A/A-Genotyp auch die selbstbewerteten Scores für Angstgefühl und Depressivität signifikant erhöht.

Koehnke et al. (2000) untersuchten 131 deutsche alkoholabhängige Patienten und unterschieden zwischen Patienten mit Delirium während des Entzugs (N=67) und

Patienten ohne schwere Entzugssymptomatik (N=64). Beide Gruppen unterschieden sich signifikant bezüglich des DRD2-E8 A/A Genotyps ($p=0,034$).

Luo et al. (2005) untersuchten den DRD2 Exon-8-Polymorphismus in Kombination mit fünf weiteren SNP-Polymorphismen in 200 alkoholabhängigen mexikanischen Amerikanern und 251 Kontrollpersonen. Die Häufigkeit für das Exon8-G-Allel betrug 30,5% bei den Alkoholikern und 30,1% in der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht.

Da die Häufigkeit des Exon8-G-Allels im Kontrollkollektiv in den Studien von Finckh et al. und Luo et al. jeweils ca. 30% betrug, muss in Betracht gezogen werden, dass der signifikante Unterschied in der vorliegenden Studie zwischen Alkoholikern und Kontrollgruppe innerhalb des 5%-Irrtumsbereichs liegen könnte.

4.5 TaqI A1/A2-Polymorphismus

In der vorliegenden Studie beträgt die Häufigkeit des TaqI-A1-Allels in der Patientengruppe 17,8% und in der Kontrollgruppe 15,9%. Die Gruppen unterscheiden sich bezüglich der Häufigkeit des TaqI-A1-Allels nicht signifikant.

Blum et al. (1990) untersuchten 1990 als erste Arbeitsgruppe die Assoziation des Alkoholismus mit dem DRD2-TaqI-Polymorphismus in einem Kollektiv von 35 Alkoholikern und 35 Nicht-Alkoholikern und berichten über eine Häufigkeit des TaqI-A1-Allels von 20% in der Kontrollgruppe und 69% in der Gruppe der Alkoholiker ($p<0,001$). In der Gruppe der Personen mit weißer Hautfarbe ergab sich für die Alkoholiker eine Häufigkeit des TaqI-A1-Allels von 64% und für die Kontrollgruppe eine Häufigkeit von 17% ($p=0,003$). Bei den Probanden mit schwarzer Hautfarbe betrug die Häufigkeit des TaqI-A1-Allels 27% in der Kontrollgruppe und 77% in der Alkoholikergruppe ($p=0,044$).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Blum et al fanden Bolos et al. (1990) keine signifikante Assoziation zwischen dem TaqI-Polymorphismus und der Alkoholabhängigkeit. In einer Studie von Parsian et al. (1991) waren 41% (13 von 32) der

Alkoholiker Träger des A1-Allels, während in der Kontrollgruppe nur bei 12% (3 von 25) der Personen das A1-Allel nachgewiesen wurde. Die Differenz der Gruppen war nicht signifikant. Bei Untersuchung einer Subgruppe von Alkoholikern mit schwerer Symptomatik (Entzugssymptomatik, Leberzirrhose, Pankreatitis/Gastritis) betrug die Häufigkeit des A1-Allels 60% und erwies sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe als signifikant erhöht.

Gelernter et al. (1998) berichten über eine Häufigkeit des TaqA1-Allels von 19% im europäisch-amerikanischen, 35,7% im afrikanisch-amerikanischen, und 35,4% im japanischen Kollektiv.

4.6 TaqI-A Meta-Analysen

Noble et al. (1993) untersuchte 1993 in einem Review neun unabhängige Studien mit insgesamt 491 heterogenen Alkoholikern (weniger schwere und schwere Fälle) und 495 heterogenen Kontrollpersonen (bewertet bezüglich des Alkoholismus). Noble fand bezüglich der Häufigkeit des A1-Allels (43% in der Gruppe der Alkoholiker vs. 25,7% in der Gruppe der Kontrollpersonen) eine hoch signifikante Differenz ($p < 10E-7$) bei einer Odds Ratio von 2,18.

2003 wurde von Noble (2003) erneut eine Meta-Analyse zur Untersuchung des Einflusses des D2 Dopamin-Rezeptor-Gens in psychiatrischen und neurologischen Krankheitsbildern durchgeführt. Bei Einschluss von 22 Studien bzw. 1837 Alkoholikern und 1492 Kontrollpersonen kam Noble zu dem Ergebnis, dass das TaqI-A1-Allel signifikant häufiger bei den Alkoholikern (21,4%) als im Kontrollkollektiv (16,4%) vertreten ist ($p = 2,14 \times 10E-7$). Noble erklärt die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse der untersuchten Studien durch verschiedene Störgrößen. Zum einen postuliert er, dass die von Cloninger et al. (1981) definierten unterschiedlichen Typen des Alkoholismus bei der Auswertung berücksichtigt werden müssen. Ferner sollte im Kontrollkollektiv streng darauf geachtet werden, dass Personen mit Alkohol- bzw. Drogenmissbrauch ausgeschlossen werden. Drittens beruhen die unterschiedlichen Studien-Ergebnisse darauf, dass der Alkoholismus als polygenes Krankheitsbild betrachtet werden muss.

4.7 Kopplungsuntersuchungen der DRD2-Polymorphismen

Besteht eine Assoziation des DRD2-Gens mit dem Alkoholismus, so ist zu erwarten, dass die untersuchten Genloci bei den Alkoholikern stärker verbunden sind, als in der Kontrollgruppe.

In der vorliegenden Studie besteht für die Polymorphismen -141C und TaqI-A sowie für die Polymorphismen Exon8 und TaqI-A ein Kopplungsungleichgewicht nur in der Gruppe der Alkoholiker, nicht aber in der Kontrollgruppe. Für die Polymorphismen -141C und Exon8 existiert dagegen sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe ein Kopplungsungleichgewicht.

Finckh et al. (1996) beobachteten bei einer DRD2-Haplotypen-Untersuchung in Kaukasiern kein signifikantes Kopplungsungleichgewicht zwischen dem Exon8- und dem TaqI-A-Polymorphismus. Bei den untersuchten Haplotypen fiel auf, dass TaqI-A1 sowie TaqI-A2 in Assoziation mit dem Exon8-A-Allel auftrat, während die Kombination des Exon8-G-Allels mit dem TaqI-A1-Allel nicht beobachtet wurde. Gelernter et al. (1998) entdeckten ein signifikantes Kopplungsungleichgewicht zwischen -141C und TaqI-A nur im afrikanisch-amerikanischen Kollektiv, jedoch nicht im europäisch-amerikanischen und im japanischen Kollektiv. Auch in einer Studie von Parsian et al. (2000) konnte zwischen den -141C und TaqI-A Polymorphismen kein signifikantes Kopplungsungleichgewicht entdeckt werden.

Luo et al. (2005) untersuchten die Kopplungsungleichgewichte von 6 Polymorphismen (-141C, TaqI-B, Intron 6, Exon7, Exon8 und TaqI-A) des DRD2-Gens. Beim -141C-Polymorphismus zeigte sich in der Kontrollgruppe ein signifikantes Kopplungsungleichgewicht mit den anderen fünf SNPs, nicht jedoch in der Gruppe der Alkoholiker. Die anderen fünf Polymorphismen zeigten sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Gruppe der Alkoholiker jeweils ein starkes Kopplungsungleichgewicht mit den restlichen SNPs.

4.8 Haplotypen-Untersuchung

Bei der Haplotypen-Untersuchung werden die Genvarianten, die zusammen auf einem Allel liegen betrachtet. Bei der Untersuchung von Kandidatengenomen wurde festgestellt, dass die Anzahl der tatsächlich auftretenden Haplotypen deutlich unter der Anzahl der theoretisch möglichen Allel-Kombinationen liegt.

In der vorliegenden Studie zeigt die Untersuchung der geschätzten Haplotypen für den Haplotyp [Ins/G/A2] ein signifikant höheres Vorkommen in der Gruppe der Alkoholiker, wobei die Odds Ratio jedoch nur bei 1,54 liegt ($p < 0,01$). Dagegen ist der Haplotyp [Del/A/A2] in der Kontrollgruppe signifikant häufiger vorhanden, bei einer Odds Ratio von 0,396 ($p < 0,05$).

Luo et al. (2005) untersuchten die Haplotypen von 6 Polymorphismen (-141C, TaqI-B, Intron 6, Exon7, Exon8 und TaqI-A) des DRD2-Gens. Aufgrund der zusätzlich untersuchten Polymorphismen können die Ergebnisse von Luo et al. nur bedingt mit der vorliegenden Studie verglichen werden. Zudem weist die Studie von Luo et al. bezüglich der TaqI-A-Allel-Häufigkeiten signifikante Abweichungen von der vorliegenden Studie auf. In Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie traten bei Luo et al. Haplotypen, die die Allel-Kombinationen [Ins/G/A2] aufwiesen ebenfalls signifikant häufiger in der Gruppe der Alkoholiker auf. Haplotypen mit der Allel-Kombination [Del/A/A2] unterschieden sich in der Studie von Luo et al. dagegen nicht signifikant zwischen der Gruppe der Alkoholiker und der Kontrollgruppe.

Ritchie et al. (2003) untersuchten die Assoziation von 7 Polymorphismen des DRD2-Rezeptorgens (TaqI-A, TaqI-B, intron 6, TaqI-D, Exon7, Exon8, and promoter-141C) mit D2-Dopamin-Rezeptor-Bindungs-Eigenschaften im Nucleus caudatus von kaukasischen Alkoholikern und Nicht-Alkoholikern. Für die Polymorphismen TaqI-D, exon7, exon8 und Promoter-141C wurden keine signifikanten allelischen Differenzen bezüglich der Anzahl der Bindungs-Stellen oder der Bindungs-Affinität des D2-Dopamin-Rezeptors gefunden.

Falls die Assoziation von bestimmten DRD2-Haplotypen mit dem Vorkommen bzw. mit dem klinischen Outcome von Alkoholismus oder auch Angstgefühl, Depressivität, oder

Suizidalität sicher nachgewiesen werden könnte, hätte dies möglicherweise einen bedeutenden Einfluss auf Prognose und Behandlung der Patienten.

4.9 Dopaminerges mesokortikolimbisches Belohnungssystem

Eine Assoziation des Alkoholismus mit DRD2-Polymorphismen könnte auf neuropathologischer Ebene über eine Störung der dopaminergen Neurotransmission erklärt werden. Di Chiara et al postulierten, dass Substanzen mit Abhängigkeitspotential die dopaminerge Aktivität im mesolimbisch-mesokortikalen Reward-System stimulieren und dadurch angenehme Gefühle erzeugen, so dass diese Substanzen wiederholt zugeführt werden [Di Chiara et al. (1992), Wise (1988), Wise et al. (1989)].

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Aktivierung des mesokortikolimbischen Systems auch durch externe Stimuli erfolgen kann [Horvitz et al. (1997)]. Demnach würde das Dopamin nicht als Mediator für ein Gefühl der Freude bzw. Belohnung dienen sondern als eine Lernhilfe. Somit ließen sich einerseits Befunde erklären, nach denen fortgesetzter Drogenkonsum (z. B. von Kokain oder Zigaretten) immer weniger mit der Erzeugung von Wohlbefinden einhergeht [Wickelgren (1997)]. Diese Theorie würde auch die starke Ablenkbarkeit von Patienten mit Schizophrenie oder hyperkinetischen Syndromen erklären, bei denen man eine Überaktivität des mesokortikolimbischen Systems annimmt.

In den letzten Jahren hat sich eine differenziertere Betrachtungsweise der Rolle des Dopamins im Reward-System durchgesetzt, bei der die Rolle des Dopamins zwar auch mit dem Gefühl der Belohnung, mehr aber mit dem Gefühl der Begierde bzw. der motivierten Aufmerksamkeit assoziiert wird [Wise (2004), Franken et al. (2005)].

4.10 Pathomechanismus DRD2-Rezeptor und Alkoholabhängigkeit

Mehrere Studien haben versucht, eine Assoziation zwischen Alkoholismus und dopaminergem Neurotransmission nachzuweisen, indem sie die Dichte der DRD2-Rezeptoren bzw. deren Bindungseigenschaften in Abhängigkeit von Alkoholabhängigkeit

bzw. Alkoholabstinenz untersuchten. Rommelspacher et al. (1992) untersuchten im Tierversuch adaptive Änderungen des DRD2-Rezeptors in Ratten-Gehirnen nach Alkoholentzug und entdeckten eine verminderte Dichte der Dopamin-D2-Rezeptoren im Striatum. Pellegrino et al. (1992) konnten bei Ratten, denen eine Nährlösung mit 6,6% Ethanol über 1 Monat verabreicht wurde, eine Erhöhung der Dopamin-Konzentration im frontalen Cortex und im ventralen Tegmentum sowie eine signifikante Verringerung in der Substantia nigra beobachten. Sie konnten jedoch keine signifikanten Differenzen bezüglich der Anzahl der DRD2-Rezeptoren im Nucleus accumbens und im Striatum im Vergleich zur Kontrollgruppe entdecken. Im Gegensatz zu Rommelspacher et al. untersuchten Pellegrino et al. jedoch nicht die Anzahl der DRD2-Rezeptoren nach Entzug.

Hietala et al. (1994) untersuchten die Eigenschaften der striatalen DRD2 Rezeptoren bei 9 männlichen alkoholabhängigen Patienten (abstinent über einen Zeitraum von 1-68 Wochen) und 8 gesunden männlichen Kontrollpersonen in vivo mit Hilfe der PET. Alkoholabhängige Patienten zeigten einen Trend zu einer niedrigeren DRD2-Rezeptor-Dichte und zu einer reduzierten DRD2-Rezeptor-Affinität.

Pohjalainen et al. (1998) konnten wiederum nachweisen, dass bei gesunden Kontrollpersonen das A1-Allel des D2-Dopamin Rezeptor-Gens mit einer niedrigeren DRD2-Rezeptor-Verfügbarkeit assoziiert ist. Ferner zeigten Pohjalainen et al. (1998), dass das Geschlecht einen Einfluss auf die striatalen Dopamin-D2-Rezeptor-Bindungseigenschaften zeigt. Jonsson et al. (1999) haben nachgewiesen, dass die Deletions-Form des -141C-Polymorphismus mit einer höheren Dopamin-Rezeptor-Dichte im Striatum bzw. das Insertions-Allel mit einer niedrigeren Dopamin-Rezeptor-Dichte assoziiert ist.

Die Sensitivität der DRD2-Rezeptoren kann quantifiziert werden, indem man nach dopaminergischer Stimulation die Menge des ausgeschütteten Wachstumshormons bestimmt [Lal (1988)]. Dettling et al. (1995) untersuchten mit Hilfe dieser Methode die Dopamin-Rezeptor-Funktion bei 21 alkoholabhängigen Patienten und 10 gesunden Kontrollpersonen, indem sie die Wachstumshormon-Antwort nach Stimulation mit dem Dopamin-Agonisten Apomorphin untersuchten. Dabei beobachteten sie, dass Patienten, die innerhalb von 3 Monaten rückfällig wurden, signifikant niedrigere Wachstumshormon-

Antworten zeigten, verglichen mit den Patienten, die über einen Zeitraum von 6 Monaten abstinent blieben bzw. verglichen mit den gesunden Kontrollpersonen.

Bildgebende Verfahren ermöglichen mittlerweile die Untersuchung des Dopamin-Systems am lebenden Menschen. Heinz et al. (2004) untersuchten unter Verwendung von PET die Dopamin-D2-Rezeptor-Verfügbarkeit und ihre Assoziation zum Alkoholismus unter Verwendung des Radioliganden 18-F-DMFP, der eine hohe Affinität zu D2-Dopamin-Rezeptoren aufweist. Der Vergleich von Kontroll- und Patientengruppe zeigte bei den Patienten, die vor kurzer Zeit eine Entziehung durchgemacht hatten, eine signifikant reduzierte Dopamin-D2-Rezeptor-Verfügbarkeit im ventralen Striatum und im Nucleus accumbens. Ferner konnten Heinz et al beobachten, dass das Alkohol-Verlangen eine signifikante negative lineare Korrelation zur D2-Rezeptor-Verfügbarkeit aufweist. Heinz et al. ziehen in Betracht, dass die reduzierte DRD2-Rezeptor-Verfügbarkeit Folge einer adaptiven "Down"-Regulierung sein könnte, die wiederum durch hohe Dopamin-Level infolge von wiederholtem Alkoholgenuss sein könnte. O'Brien (2004) postuliert dagegen, dass die reduzierte D2-Rezeptor-Verfügbarkeit dagegen auch angeboren und nicht erworben sein könnte.

4.11 Alkoholismus und assoziierte Krankheiten

Die enge Assoziation des Alkoholismus-Krankheitsbild mit zahlreichen anderen Krankheitsbildern wird in der Literatur vielfach beschrieben [O'Connor et al. (1998), Regier et al. (1990), Kessler et al. (1996)]. Nur in seltenen Fällen wird der Alkoholismus nicht von Komorbiditäten begleitet. Schuckit (1994) spricht in diesem Fall von einer "primären" Form des Alkoholismus. Bei der Untersuchung der genetischen Ursachen der Alkoholabhängigkeit müssen Komorbiditäten des Alkoholismus wie z. B. die dissoziale Persönlichkeitsstörung als wichtige Störgrößen berücksichtigt werden [van den Bree et al. (1998)]. Helzer et al. (1983) berichteten über eine Odds Ratio von 21,0 für antisoziale Persönlichkeitsstörung, 11,2 für Drogenabhängigkeit, 4,0 für Schizophrenie und 1,7 für ausgeprägte Depressionen bei Alkoholikern.

Studien zur Komorbidität von Alkoholismus und Schizophrenie wurden in einem Übersichtsartikel von Soyka (2000) zusammengefasst und weisen auf eine hohe Lebenszeit-Prävalenz für Alkohol-Missbrauch bzw. -Abhängigkeit bei der Schizophrenie hin, die für die Alkoholabhängigkeit bei ca. 30% liegt. Analog zum Alkoholismus wurden auch für die Schizophrenie Assoziationen zum DRD2-Rezeptorgen nachgewiesen. So untersuchten Arinami et al. (1997) in Japan die Assoziation von Ins-Allel und Schizophrenie und fanden in der Kontrollgruppe eine Häufigkeit des Ins-Allels von 78% und in der Schizophrenie-Gruppe eine Häufigkeit von 86% bei $p < 0,001$. Jonsson et al. (2003) befragten 235 gesunde Personen bezüglich ihrer Persönlichkeit und assoziierten die Ergebnisse mit dem DRD2 -141C-Ins/Del-Polymorphismus. Sie fanden signifikant höhere Werte für die Persönlichkeitsspaltung (Karolinska-Skala) für Träger des -141C-Del-Allels.

Nach einer Studie von Johann et al. (2003) sind ca. 22% der Alkoholiker in ihrer Jugend mit einer komorbiden ADHD assoziiert. In einer Studie von Wodarz et al. (2004) konnte eine gemeinsame genetische Grundlage jedoch nicht nachgewiesen werden. Jüngere Studien weisen daraufhin, dass möglicherweise zwischen Alkoholismus und Rauchen eine genetisch bedingte Assoziation besteht [Gelernter et al. (2004), Ye et al. (2005)].

Die Vielzahl der Komorbiditäten des Alkoholismus erfordert entweder die Bildung von Subgruppen, bei denen der Phänotyp präzise definiert wird, oder multivariate Analysen, bei denen die Komorbiditäten des Alkoholismus als mögliche Einflussfaktoren eingeschlossen werden. Bei der Durchführung von multivariaten Analysen sind in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Einflussfaktoren allerdings höhere Fallzahlen erforderlich, die vermutlich nur im Rahmen von Multicenter-Studien erzielt werden können.

4.12 Gaba-Rezeptor-Polymorphismen

In der vorliegenden Studie konnte keiner der 3 untersuchten GABA-Rezeptor-Polymorphismen mit einem deutlichen phänotypischen Einfluss auf die Pathogenese der

Alkoholabhängigkeit assoziiert werden, wenn als Kriterium eine Odds Ratio >3 zugrunde gelegt wird. Dies gilt auch für die untersuchten Subgruppen der Alkoholiker.

Der Gly-489-Ser Substitutionspolymorphismus im Exon7 zeigt bei der Untersuchung der Gesamtgruppe der Alkoholiker keine signifikante Assoziation. Bei der Betrachtung der Gruppe der Alkoholiker mit dissozialer Persönlichkeitsstörung besteht jedoch ein signifikanter Zusammenhang zum Gly-489-Ser Polymorphismus bei einer Odds Ratio von 2,4. Bei den Alkoholikern mit positiver Familienanamnese und den Alkoholikern mit schwerer Entzugssymptomatik liegt die Assoziation mit den Allel-Häufigkeiten des Gly-489-Ser Polymorphismus nur knapp oberhalb der Signifikanzgrenze.

Der T-C-Transitions-Polymorphismus des Exons 11 zeigt in der Gesamtgruppe der Alkoholiker als auch bei den Alkoholikern mit dissozialer Persönlichkeitsstörung eine signifikante Assoziation bei Odds Ratios von 1,5 bzw. 2,1.

Die Fragestellung, ob die untersuchten Aminosäure-Substitutionen die Funktion des GABA-Rezeptors signifikant beeinflussen, kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht eindeutig beantwortet werden. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Studie muss berücksichtigt werden, dass durch das multiple Testen ein erhöhtes Risiko besteht, falsch-positive Assoziationen zu finden. Auch das Case-Control-Design der Studie birgt die Gefahr fehlerhafter Assoziationen, wenn sich die Populationen der Alkoholiker bzw. Kontroll-Stichprobe bezüglich ihrer Allel-Häufigkeiten unterscheiden.

Die Ergebnissen der vorliegenden Studie sprechen zwar nicht dafür, dass die untersuchten GABA-B-Rezeptor-Polymorphismen einen direkten wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit ausüben, geben aber trotzdem Hinweise darauf, dass eine potentielle Assoziation zwischen den Exon-7- und Exon-11-Polymorphismen und dem Krankheitsbild des Alkoholismus in Verbindung mit dissozialer Persönlichkeitsstörung bestehen könnte.

Winterer et al. (2003) untersuchten die Alpha-EEG-Spannungen von 128 alkoholabhängigen Patienten und 114 Kontrollpersonen in Abhängigkeit von GABA-B-Rezeptor-Polymorphismen. Eine logistische Regression zeigte keine signifikanten

Assoziationen zwischen den Alpha-EEG-Spannungen und den Polymorphismen im Exon 1a1 und Exon 11. Beim Gly-Ser-489-Polymorphismus im Exon 7 wurde ein signifikanter Zusammenhang zu den Alpha-EEG-Spannungen bei den gesunden Probanden, jedoch nicht im Kollektiv der alkoholabhängigen Personen gefunden. Winterer et al. (2003) folgern, dass die fehlende Assoziation von Alpha-EEG-Spannungen und Exon-7-Polymorphismus bei den Alkoholabhängigen durch die Krankheit verursacht sein könnte.

In Übereinstimmung mit einer möglichen Assoziation der untersuchten GABA-B-Rezeptor-Polymorphismen und der Alkoholabhängigkeit stehen die Ergebnisse verschiedener Studien, die die physiologischen Funktionen des GABA-B-Rezeptors untersucht haben. Bettler et al. (2004) führen in ihrem Übersichtsartikel verschiedene Studien an, die belegen, dass GABA-B-Rezeptor-Agonisten die Sucht nach Kokain, Heroin, Alkohol und Nikotin reduzieren können. So berichten Colombo et al. (2004), dass der GABA-B-Rezeptor-Agonist Baclofen bei Alkoholabhängigen eine Verbesserung der Entzugssymptomatik sowie eine Reduzierung des Alkohol-Suchtempfindens bewirken kann. Castelli et al. (2005) wiesen im Tiermodell nach, dass sich die Funktion des GABA-B-Rezeptors bei Alkohol präferierenden und Alkohol nicht-präferierenden Ratten signifikant unterschied.

Eine weitere Erklärung für den Einfluss der GABA-B-Rezeptor-Polymorphismen auf die Alkoholabhängigkeit wäre eine Interaktion zwischen GABA-B-Rezeptor-Agonisten und dem mesolimbischen-Dopamin-System. Erhardt et al. (2002) beschreiben den Zusammenhang zwischen Dopamin-Neuronen im ventralen Tegmentum, die durch GABA-B-Rezeptor assoziierte Modulation beeinflusst werden.
