

“Scientists have found the gene for shyness. They would have found it years ago, but it was hiding behind a couple of other genes”

Jonathan Katz

Einleitung

1. Fragestellung

Genetische und nicht-genetische Faktoren bestimmen nicht nur „normales“ Verhalten, sondern auch psychopathologische Auffälligkeiten nach Alkoholkonsum und das Risiko, eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln. Diese sog. „Trait-Marker“ sind eher interindividuell quantitativ unterschiedlich, nicht notwendigerweise dichotom verteilt.

Es wird angenommen, dass bestimmte Kandidatengene bei der Prädisposition der Alkoholabhängigkeit eine Rolle spielen. Dabei handelt es sich um Komponenten der Signaltransmission in mesolimbischen Arealen. Zahlreiche Fallkontrollassoziationsstudien sind bei Menschen zur Genotypisierung polymorpher Kandidatengene, die im mesolimbischen System exprimiert werden, durchgeführt worden. Eines der am häufigsten untersuchten Gene bei Alkoholabhängigkeit und verschiedenen anderen psychopathologischen Syndromen ist das Dopamin-D2-Rezeptor(DRD2)-Gen. Im Allgemeinen führen diese Assoziationsstudien sowohl bei Alkoholabhängigkeit als auch anderen psychiatrischen Erkrankungen zu widersprüchlichen Ergebnissen, fehlender Wiederholbarkeit und zum Fehlen eines morphologischen oder biochemischen Korrelats, das mit dem Genotyppolymorphismus assoziiert ist. Ein zweiter Schwierigkeitsbereich resultiert aus den inkonsistenten klinischen Diagnosen bzw. in den Untersuchungen verwendeten Merkmalen.

Ziel von Assoziationsuntersuchungen ist es, Allele zu identifizieren, die das Risiko für eine Alkoholabhängigkeit, für einige ihrer auf einfache Weise messbaren Endophänotypen oder für einzelne ihrer syndromzugehörigen, aber nicht obligaten Symptome (z.B. Toleranzentwicklung, Entzugskrampfanfälle, Delir) erhöhen. Solange genomweite Scans sowohl aus Mangel

an polymorphen Markern in hoher Dichte, z.B. „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs), als auch an preiswerten Genotypisierungstechniken mit hohem Probendurchsatz nicht realisierbar sind, werden sich Assoziationsuntersuchungen mit Polymorphismen solcher einzelner Kandidatengene beschränken, für die eine pathophysiologische Relevanz angenommen werden kann. Dies ist auch der wesentliche Ansatz dieser Arbeit.

Ein weitere Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist, ob es Hinweise für Unterschiede in der Funktion von Dopaminrezeptoren bei detoxifizierten alkoholabhängigen Patienten in Hinblick auf die basale Sekretion und die Veränderung der Hormonsekretion im Tagesverlauf nach Apomorphininjektion im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gibt. Der verwendete sogenannte Apomorphin-Provokationstest gilt als funktionelle Untersuchung für das dopaminerge System.