

# Eigene Arbeiten

## 1. Dopaminerges System

Am intensivsten wurden bisher die Gene für den DRD2 (s.o.), den Dopamin-D4-Rezeptor (DRD4) und den Dopamin-Transporter (Protein für den Rücktransport von Dopamin in die Nervenendigung dopaminergener Neurone, DAT) von uns analysiert.

Die Wirkung eines einzelnen Gens bzw. einer Variante, die einer Diagnose zugeordnet werden kann, ist in der Regel sehr klein, bedingt durch die allelische Heterogenität komplexer psychiatrischer Erkrankungen. Deshalb haben wir versucht, bestimmte Subgruppen der Alkoholabhängigen zu definieren, anhand derer eine mögliche Assoziation nachgewiesen werden könnte. Zum einen wurde dabei der klinisch-anamnestische Parameter „Erstmanifestationsalter“ (nach Cloninger und Babor spielt dieses Merkmal eine typologisch differenzierende Rolle, siehe unten), zum anderen bestimmte Persönlichkeitsmerkmale, die für eine Abhängigkeitserkrankung prädisponieren können und genetisch determiniert oder zumindest beeinflusst sind, genauer untersucht.

### **Assoziation: Taq I A1-Allel und Erstmanifestationsalter der Alkoholabhängigkeit?**

Daher haben wir in einer Gruppe von deutschen Patienten mit Alkoholabhängigkeit diese Hypothese erneut getestet, wobei für die Bestimmung des Erstmanifestationsalters verschiedene spezifizierte Kriterien verwendet wurden, nämlich das Alter beim Auftreten des ersten Symptoms (Kriterium 1) sowie das Alter des letzten Symptoms (Kriterium 2), das notwendig für die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit ist, das Alter des Erstauftretens von mehr als 3 Trinktagen/Woche über einen mehrmonatigen Zeitraum (Kriterium 3) und schließlich das Erstmanifestationsalter, mehr als 3 Trinktage/Woche (von denen jeder Tag mehr als 5 sogenannte „Standarddrinks“ enthielt) oder zumindest eine sog. „Binge-Drinking-Episode“/Woche über einen mehrmonatigen Zeitraum (Kriterium 4). Diese Daten wurden mittels verschiedener standardisierter Interviewinstrumente (Ratingskalen) erhoben, die für diese Fragestellungen evaluiert und für valide und reliabel befunden worden waren. Die Kriterien 1 und 2 stammten aus dem Münchner Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI) [Wittchen et al., 1995 und 1998], das eine hohe Reliabilität für Abhängigkeitserkrankungen hat [Lachner et al., 1998], wohingegen die Kriterien 3 und 4 aus

der deutschen Version des „Addiction Severity Index“ (ASI) entnommen wurden [Scheurich et al., 2000]. Das strukturierte klinische Interview für DSM-IV-Achse-II-Störungen (Persönlichkeitsstörungen) wurde in einer deutschen Version als Screening-Instrument für eine antisoziale Persönlichkeitsstörung verwendet [Spitzer et al., 1992]; Voruntersuchungen hatten ergeben, dass dieses Interview auch bei Abhängigkeitskranken Persönlichkeitsstörungen valide erfasst [Kranzler et al., 1996].

In dieser Studie [Angelescu et al. 2001, A:1] wurden 243 Patienten mit Alkoholabhängigkeit inkludiert, die nach DSM-IV-Kriterien mit dem standardisierten Interview M-CIDI untersucht wurden und die konsekutiv stationär in die Klinik zur Detoxifikation aufgenommen worden waren. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission positiv beschieden. Ausschlusskriterien waren psychotische Erkrankungen wie Schizophrenie oder andere stoffgebundene Abhängigkeiten oder Missbrauchserkrankungen, ausgenommen Nikotinabusus oder -abhängigkeit. Neben dem erwähnten M-CIDI wurde das ASI-Interview durchgeführt [Scheurich et al., 2000]. Persönlichkeitsstörungen wurden mit dem SKID-II-Interview diagnostiziert. Insgesamt waren 56 Frauen und 157 Männer inkludiert worden. Die Kontrollen beinhalteten 26 Frauen und 72 Männer, wobei es sich um nicht verwandte, gesunde Probanden ohne die Diagnose einer depressiven Störung oder Substanzabhängigkeit handelte. Die Kontrollen zeigten keine Laborauffälligkeiten (einschließlich des carbohydrate-deficient Transferrin, CDT und HDL-Cholesterins; Szegedi et al., 2001). Wegen der kleinen Anzahl der homozygoten Patienten bzw. Probanden für das A1-Allel (A1/A1) wurden diese Patienten zusammen mit den heterozygoten A1-Trägern in eine Gruppe zusammengefasst. Die A2-Gruppe bestand dementsprechend aus A2/A2, also homozygoten, Individuen. Dieses Vorgehen erfolgte auch bei anderen Patientengruppen, bei denen dieser Polymorphismus untersucht wurde [Suzuki et al., 2000].

Als Ergebnis lässt sich zusammenfassen: Die Frequenz des A1-Allels bei unserem Patienten-Sample war 0,208 und demnach nur geringfügig höher als die Frequenz bei den als „sehr“ gesund eingestuften Kontrollen (0,194). Außerdem fand sich keine signifikante Assoziation zwischen dem A1-Allel und dem Erstmanifestationsalter, das auf vier verschiedene Arten, wie oben erwähnt, definiert worden war.

Insgesamt wiesen die Frauen höhere mittlere Erstmanifestationsalter, bezogen auf das 2. Kriterium des ASI, auf, sonst fanden sich keine Unterschiede. Keine Geschlechtsunterschiede bezüglich der A1-Distribution konnten festgestellt werden. Power-Kalkulationen ergaben, dass mit der Größe der gegebenen Untersuchungsstichprobe zu 80% Differenzen von 2,5 – 3,9 Jahren mit einem  $\alpha$  von 0.05 und einem  $\beta$  vom 0.20 festgestellt werden.

55,8 % der Patienten erfüllten auch die Kriterien einer Nikotinabhängigkeit, wohingegen nur eine Kontrollperson diese Diagnose aufwies. Der zunächst relativ niedrig anmutende Anteil an Nikotinabhängigkeit lässt sich auf die relativ harten Kriterien (insbesondere dem fehlgeschlagenen Versuch, mindestens einmal mit dem Rauchen aufzuhören) für die Diagnosestellung zurückführen. Raucher waren demgegenüber immerhin 82,5% der Alkoholabhängigen und 34,2% der Kontrollen. Die Anteile von Nikotinabhängigkeit in der A1- und A2-Gruppe (unabhängig davon, ob nur Patienten oder alle Teilnehmer, also Patienten und Probanden zusammengenommen wurden) waren sehr ähnlich, 57,1 % für die A1- und 57,4 % für die A2-Gruppe, d.h. die Verteilung des Taq I A 1-Allels und die Diagnose einer Nikotinabhängigkeit waren unabhängig voneinander ( $\chi^2=0.001$ ,  $p=0.974$ ). Außerdem, obwohl es nicht das primäre Ziel unserer Studie war, untersuchten wir wie oben beschrieben das durchschnittliche Ersterkrankungsalter der Nikotinabhängigkeit, bezogen auf das Kriterium 1, wobei die A1- und A2-Gruppen bei den Patienten miteinander verglichen wurden. Bei der A1-Gruppe lag das Ersterkrankungsalter bei  $26,1 \pm 10,4$  Jahren bei  $25,9 \pm 8,7$  Jahren für die A2-Gruppe, ( $t = 0.8$ ,  $df=76$ ,  $p=0.937$ ).

Für die Diagnosestellung einer antisozialen Persönlichkeit nach DSM-IV mussten zum einen die Kriterien für eine „conduct disorder“ im Kindes- und Adoleszentenalter und zum anderen für das Erwachsenenalter erfüllt werden. Von unseren Patienten erfüllten 5,2 % diese Diagnosekriterien, wohingegen keiner der gesunden Kontrollen diese Persönlichkeitsstörung aufwies. Die Differenz ist statistisch signifikant ( $\chi^2=4.333$ ,  $p=0.037$ ) und gibt einen Hinweis darauf, dass unsere Daten insgesamt valide sind, da kein Zweifel besteht, dass die antisoziale Persönlichkeitsstörung bei Alkoholabhängigen häufiger vorkommt als bei Nicht-Abhängigen [z.B. Bahlmann et al., 2002]. Ein weiteres Ergebnis war, dass die Diagnose der antisozialen Persönlichkeitsstörung häufiger bei alkoholabhängigen Männern als bei alkoholabhängigen Frauen gefunden wurde. Wurden Patienten und Kontrollen zusammengenommen, hatten 4,0% in der A1-Gruppe und 3,4% in der A2-Gruppe die Diagnose einer antisozialen Persönlichkeitsstörung. Diese Differenz war nicht signifikant ( $p=0.83$ ). Obwohl keine Differenz zwischen den beiden verschiedenen genetischen Gruppen und den dimensional SKID-II-Scores gefunden wurde, gab es einen hochsignifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen (Mann-Whitney-U-Test = 4390.5,  $p<0.0001$ ). Die Patienten tendierten auch dazu, mehr Kriterien für die antisoziale Persönlichkeitsstörung als Kontrollen zu erfüllen, eine Differenz, die für beide genetische Gruppen gefunden wurde ( $p=0.0001$ ). Diese Unterschiede fanden sich somit sowohl kategorial als auch dimensional.

Diesen Taq I A Polymorphismus haben wir noch in zwei weiteren Zusammenhängen im Rahmen der Alkoholabhängigkeit untersucht. Zum einen auch bei Patienten und Kontrollen, die als neuroendokrino-logische „Challenge“ mit Apomorphin vorbehandelt wurden, um die Sensitivität des dopaminergen Systems anhand dieses Paradigmas zu bestimmen.

Zum anderen wurde nach einem möglichen Zusammenhang des Taq I A-Polymorphismus und dem Alkohol-Screening Instrument MAST gesucht.

### **Assoziation zwischen dem Taq I A-Polymorphismus und den Ergebnissen im Michigan Alcoholism Screening Test (MAST)**

Da der MAST die am häufigsten benutzte Selbst-Rating-Skala bei Alkoholproblemen ist, gleichzeitig der DRD2 Taq I A1-Polymorphismus als genetischer Risikofaktor für eine schwerere Form der Alkoholabhängigkeit angesehen wird, untersuchten wir eine mögliche Assoziation zwischen dem Vorkommen des A1-Allels und höheren MAST-Scores. Für diese Untersuchung [Angelescu et al., im Druck] hatten N=153 Personen (112 Männer, 41 Frauen) mit Alkoholabhängigkeit (DSM-IV) ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Anschließend wurden die Patienten, wie bereits in der zuvor beschriebenen Studie, in eine A1- und A2-Gruppe eingeteilt. Es fanden sich in unserer Population 51 A1-positive Patienten und 102 für das A2-Allel homozygote Patienten. Eine signifikante ( $p=0.032$ ) Assoziation zwischen höheren MAST-Scores und dem Vorliegen eines A1-Allels wurde nachgewiesen. Außerdem fand sich eine moderat negative Korrelation (nach Pearson) zwischen dem MAST-Score und dem Erstmanifestationsalter. Weibliche Patienten zeigten signifikant niedrigere MAST-Scores ( $p=0.016$ ) als männliche Patienten, ein Befund, der in beiden allelischen Gruppen nachgewiesen werden konnte. Die Patienten mit A1-Allele hatten die höchsten MAST-Scores, unabhängig von ihrem Geschlecht.

Zusammenfassend zeigten sich höhere MAST-Scores bei den alkoholkranken Patienten in Abhängigkeit vom Vorliegen eines A1-Allels. A1-Allelträger zeigten somit mehr alkoholbezogene Probleme, was anhand des MAST erhoben wurde. Dieser Befund unterstützt die Hypothese, dass die DRD2 Taq I A 1-Allele ein Risikofaktor für schwerere Subtypen der Alkoholabhängigkeit darstellen könnte.

## **Apomorphin-Provokationstest bei Alkoholabhängigen**

Nach Abgabe eines informierten Einverständnisses gemäß § 41 des Arzneimittelgesetzes nahmen 34 gesunde männliche Probanden im Alter von 20 – 57 Jahren und 30 alkoholabhängige männliche Patienten im Alter von 26 – 55 Jahren an der Untersuchung teil. Die Probanden und Patienten wurden nach einem randomisierten Untersuchungsablauf unter Einfachblindbedingungen an je 2 Vormittagen untersucht. Bei den Patienten wurde ein Zeitraum von 10 Tagen nach Clomethiazol-Gabe bzw. 14 Tagen nach dem letzten Alkoholgenuss eingehalten. Die Dosis des verordneten Clomethiazols wurde symptomorientiert nach einem eigens von uns entwickelten Erhebungsbogen festgelegt [Lange-Asschenfeldt et al. 2003].

Für die statistische Beurteilung der Serumausgangskonzentration von Prolaktin bis 9.15 Uhr wurden die Kurven der Mittelwerte der Testpersonen mittels Wilcoxon-Test auf signifikante Unterschiede zwischen alkoholabhängigen Patienten und Probanden untersucht. Dabei zeigte der Wilcoxon-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Testgruppen auf, obwohl bei der graphischen Darstellung der Kurven, der Mediane und der Auswertung der Mittelwerte die Ausgangskonzentrationen von Prolaktin bis zum Wert von 9.15 Uhr bei den alkoholabhängigen Patienten tendenziell höher lagen (um ca. 20  $\mu\text{I.E./ml}$ ) bei im Mittel  $184 \pm 9 \mu\text{I.E./ml}$  zu  $164 \pm 11 \mu\text{I.E./ml}$  bei den Kontrollen [Angelescu et al., im Druck]. Bei der Untersuchung der Prolaktinprofile nach Apomorphin- bzw. Placeboinjektion fielen die Prolaktinwerte bei beiden Gruppen erwartungsgemäß aufgrund der dopaminagonistischen Eigenschaften von Apomorphin ab. Dabei war der Prolaktinabfall signifikant unterschiedlich ( $p=0.02$ ), sowohl zwischen den Gruppen als auch intraindividuell in Abhängigkeit der injizierten Substanz. Aus der Graphik der Mediane wird ersichtlich, dass der Prolaktinabfall nach Apomorphininjektion in Bezug auf die Ausgangswerte bei alkoholabhängigen Patienten stärker ausfiel als bei den Kontrollpersonen. Bei Placebo sah der Kurvenverlauf nicht sehr unterschiedlich aus, bei alkoholabhängigen Patienten fiel der Prolaktinserumwert im Mittel von  $187 \mu\text{I.E./ml}$  auf  $150 \mu\text{I.E./ml}$ , bei den Probanden im Mittel von  $175 \mu\text{I.E./ml}$  auf  $136 \mu\text{I.E./ml}$ .

Für die Auswertung der Serumausgangskonzentrationen von Wachstumshormon wurden die Kurven der Mittelwerte der Testgruppen mittels Wilcoxon-Test verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den alkoholabhängigen Patienten und den Probanden zwischen 8.45 und 9.15 Uhr. Die Mittelwerte lagen bei  $4,5 \mu\text{I.E./ml}$  bei den Patienten und bei  $1,6 \mu\text{I.E./ml}$  bei den Probanden. Da diese Werte im Minimalbereich der zu erreichenden Werte

liegen, macht dies keinen signifikanten Unterschied aus. Auch bei den Wachstumshormontagesprofilen bis 12.15 Uhr wurde in der statistischen Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen den Testgruppen festgestellt. Bei der Betrachtung aller Wachstumshormonkurven [Anghelescu et al., im Druck] sieht man, dass alle Patienten 15 – 30 min nach Apomorphininjektion einen Anstieg verzeichneten, der zwischen 10.00 und 10.15 Uhr bei 80 – 100  $\mu$ I.E./ml lag. Es wurden jeweils einzelne Maximalwerte erreicht von 251  $\mu$ I.E./ml bei den alkoholabhängigen Patienten und 141  $\mu$ I.E./ml bei den Probanden. Nach 10.30 Uhr verliefen die Kurven wieder abnehmend. Die Placebokurven lagen zum größten Teil zwischen 0,2 und 25  $\mu$ I.E./ml, wobei bei den alkoholabhängigen Patienten Spitzenwerte von zwei Mal 60 und 93  $\mu$ I.E./ml und bei den Kontrollpersonen von 42, 58 und 71  $\mu$ I.E./ml erreicht wurden. Beim Vergleich der Anzahl der „Peaks“, die definiert wurden als dreifache Erhöhung des individuellen Basalwertes, gab es bei den Werten mit Placebo bei den alkoholabhängigen Patienten 97 % mit mindestens einem „Peak“, bei den Probanden 82 %.

Beim Vergleich der Kurven der Mittelwerte der Serumausgangskonzentration von Cortisol mittels Wilcoxon-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der alkoholabhängigen Patienten und den gesunden Probanden. In der graphischen Darstellung der Mediane lagen die Werte der alkoholabhängigen Patienten jedoch bis 9.15 Uhr um ca. 50 nmol/l höher als bei der Kontrollgruppe. Alle Testpersonen zeigten den für die Tageszeit typischen steilen Abfall der Cortisolkonzentration bis 9.30 Uhr. Nach Apomorphininjektion stieg bei beiden Gruppen die Cortisolkonzentration an, bei den gesunden Probanden jedoch fiel der Anstieg signifikant höher aus, was auch aus der Graphik hervorgeht. Der größte arithmetische Mittelwert von Cortisol nach Apomorphininjektion war bei den alkoholabhängigen Patienten um 9.45 Uhr erreicht mit einem Wert von 294 nmol/l, ausgehend von dem Tiefstwert 255 nmol/l um 9.30 Uhr, bei den Probanden um 10.00 Uhr mit 416 nmol/l, ausgehend von 258 nmol/l um 9.30 Uhr. Von den alkoholabhängigen Patienten reagierten 33 % im Zeitraum von 9.15 – 10.00 Uhr nicht mit einem Anstieg von mindestens 10 nmol/l auf die Injektion von Apomorphin, verglichen mit 6 % (2 von 34 bei den Probanden).

Die Prolaktinplasmakonzentration zeigt in dieser Untersuchung eine geringe, nicht-signifikante Erhöhung bei den detoxifizierten alkoholabhängigen Patienten. Die Applikation von Apomorphin bewirkte erwartungsgemäß bei allen Testpersonen einen Abfall des Prolaktinserumspiegels bis 10.30 Uhr, um danach wieder langsam anzusteigen. Dieser Abfall nach Applikation von Apomorphin im Vergleich zur Placeboinjektion erwies sich bei alkoholabhängigen Patienten als signifikant stärker. In die gleiche Richtung gehen die Ergebnisse von Markianos, die in ihrer Studie eine erhöhte Prolaktinausschüttung nach intramuskulärer Applikation von

Haloperidol bei alkoholabhängigen Patienten 13 Tage nach Detoxifikation nachweisen konnten. Eine Erhöhung der Prolaktinplasmaspiegel fand auch Schuckit (1988) bei Männern mit positiver Familienanamnese. Als auslösende Ursache wurden sowohl der prolaktinstimulierende Faktor Stress als auch reduziertes Dopamin, erhöhtes Serotonin oder aber eine direkte Stimulation der Hypophyse vorgeschlagen [Soyka et al., 1991]. Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen konnten weder Heinz et al. (1995) noch Krystal et al. (1996) Unterschiede in der Prolaktinkonzentration zwischen Kontrollgruppen und alkoholabhängigen Patienten am ersten Tag der Entgiftung bzw. 2 – 3 Wochen nach Detoxifikation feststellen. Jedoch waren in den Untersuchungen bei 4 von 12 detoxifizierten alkoholabhängigen Personen während des Entzugs Prolaktinspiegel oberhalb der Normwerte aufgefallen, und die Prolaktinwerte wurden nur aus je einer Probe ermittelt, was Heinz et al. 1995 einschränkend selbst an ihrer Studie bemerken. Somit kann man zusammenfassend sagen, dass die postsynaptischen DRD2 der Hypophyse, welche die Sekretion von Prolaktin regulieren, eine Veränderung der Sensitivität bei alkoholabhängigen Patienten aufweisen, wobei die bekannten Studien mit der vorliegenden übereinstimmend zu dem Schluss kamen, dass 10 – 13 Tage nach Detoxifikation eine Hypersensitivität vorliegt. Anschließend scheint sich die Sensitivität der DRD2 zu reduzieren.

Obwohl die Zahl der untersuchten Personen in dieser Studie für eine genetische Aussage sicherlich bei weitem zu niedrig lag, sind diese Ergebnisse trotzdem sehr interessant. Die Alkoholabhängigen in diesem Kollektiv gehörten nämlich zu 90 % (N = 18) in die A1-Gruppe, wohingegen nur 5% (N = 1) der gesunden Kontrollen in diese Gruppe fielen.

In unserer Studie wurde zum ersten Mal das Augenmerk auf die veränderte Stimulation von Cortisol durch Apomorphin gelegt und ein deutlicher Unterschied zwischen detoxifizierten alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gefunden. Der Anstieg der Cortisolkonzentration nach Injektion von Apomorphin war signifikant höher bei gesunden Kontrollpersonen, von 258 nmol/l auf 416 nmol/l, gegenüber den Patienten mit einem Anstieg. Die Cortisoltagesprofile zeigten unter Placebo den erwarteten tageszeitabhängigen Verlauf. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied bei der Cortisolplasmakonzentration zwischen alkoholabhängigen Patienten und gesunden Probanden finden. Auch Schuckit et al. fanden 1988 keinerlei Differenzen, weder bei den ACTH-Ausgangsplasmakonzentrationen noch anschließend bei Placebo per os bei nicht-abhängigen Söhnen von Alkoholabhängigen im Vergleich zu Personen mit negativer Familienanamnese. In der gleichen Studie stieg bei höher dosierter Ethanolgabe der ACTH-Spiegel der gesunden Probanden im Vergleich zu den Personen mit positiver Familienanamnese stark an. Der

Anstieg der Cortisolkonzentration nach Apomorphinapplikation erwies sich in den vorliegenden Messungen bei gesunden Probanden als signifikant höher als bei den alkoholabhängigen Patienten nach Entgiftung. Da bisher kein direkter Einfluss von Dopamin auf ACTH festgestellt worden ist, sondern dieser über CRH vermittelt wird, ließe dieses auf einen niedrigeren CRH- und ACTH-Spiegel bei alkoholabhängigen Personen bzw. Personen mit positiver Familienanamnese schließen, was einige Studien bestätigen. Alkohol scheint bei Menschen die Ruheaktivität des HPA-Systems zu erhöhen, die Stressantwort des HPA-Systems zumindest bei einem Teil der alkoholabhängigen Personen zu vermindern („blunting“). Wand & Dobs zeigten 1991, dass bei aktiv trinkenden Alkoholabhängigen die Cortisolantwort auf endogene und exogene Stressoren bzw. Stimuli wie CRH und niedrige Dosen von ACTH vermindert ist. In der vorliegenden Untersuchung wurde zum ersten Mal eine fehlende Cortisolantwort auf Apomorphin bei detoxifizierten alkoholabhängigen Patienten gezeigt, was auf eine Hyposensitivität der Dopaminrezeptoren und eine mögliche Dysfunktion des HPA-Systems hinweist (Abb. 3).

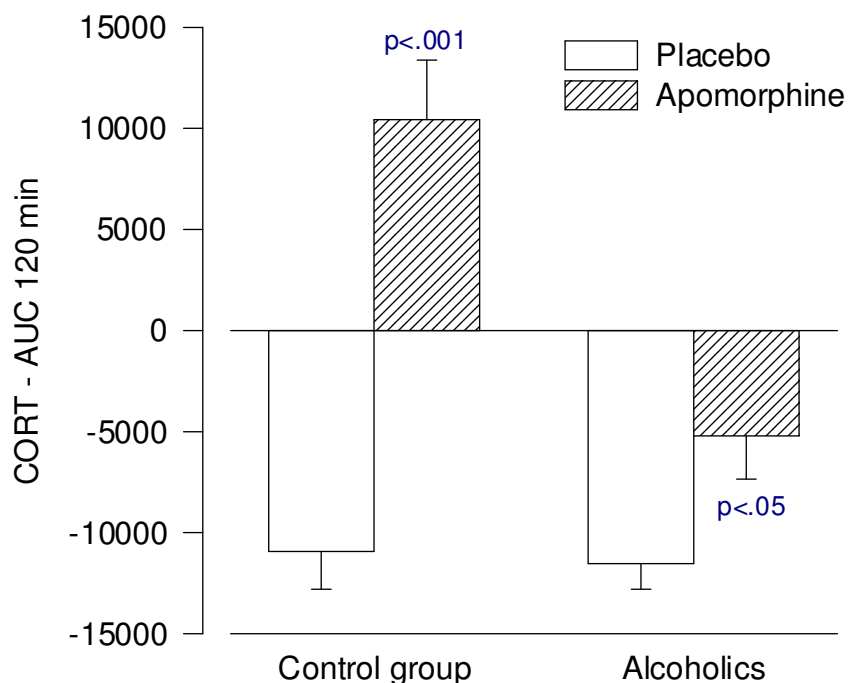


Abb. 3 Cortisol-Serumkonzentrations-Integral unter den verschiedenen oben beschriebenen Bedingungen



Interessanterweise fand sich auch eine Korrelation mit den subjektiven Nebenwirkungen auf Apomorphin wie Übelkeit und Schwindel in dem Sinne, dass die Patienten nicht angeben konnten, an welchem Tag sie Apomorphin oder Placebo erhalten hatten, während die gesunden Probanden in 100% der Fälle den Tag angeben konnten und außerdem auf einer visuellen Analogskala bezüglich der Übelkeit (Skala von 0 – 10) einen Anstieg oder eine Differenz zwischen den beiden Tagen von im Durchschnitt 2,2 zu 7,9 aufwiesen. Auch Kreislaufparameter veränderten sich signifikant: Es fanden sich bei allen gesunden Probanden eine Hypotonie und Tachykardie, im Gegensatz zu den Alkoholabhängigen, bei denen keine signifikanten Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen unter Apomorphin zu verzeichnen waren.

### **Dopamintransporter und Alkoholabhängigkeit**

Um die Assoziation des Dopamintransporters mit Alkoholabhängigkeit näher zu untersuchen, entschieden wir uns nach den Erfahrungen mit dem DRD2-Polymorphismus für einen eher klinisch-spezifischeren Ansatzpunkt. Dazu wählten wir bestimmte Persönlichkeitsmerkmale aus, die möglicherweise mit bestimmten Allelkonstellationen assoziiert sind. Diese wiederum können ihrerseits für die Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung prädisponieren. Dazu wurden nicht nur alkoholabhängige Patienten, sondern wieder „besonders“ gesunde Kontrollen ausgewählt, bei denen dieselben Untersuchungen, wie bereits oben ausführlich beschrieben, durchgeführt wurden.

Im vorliegenden Fall [Angelescu et al. 2004, A:2] wurden 144 alkoholabhängige Patienten (113 männliche, 31 weibliche) und 144 altersgematchte Kontrollen (97 männlich, 47 weiblich) in die Studie nach schriftlichem Einverständnis inkludiert. Als diagnostische Interviews wurden die bereits oben erwähnten durchgeführt. Die Distribution der Persönlichkeitsstörungen, wie sie durch das SKID-II erhoben wurde, zeigte sich als gleichmäßige Verteilung über die verschiedenen DSM-IV-Cluster.

Die DNA-Isolierung und Genotypisierung erfolgten gegenüber den in Angelescu et al., 2001 (A:1) beschriebenen Verfahren mit nur geringen Modifikationen. Um die statistischen Effekte der DAT1-Allele und der Alkoholabhängigkeit auf Unterschiede in Persönlichkeitsmerkmalen, wie sie durch TCI- und NEO-FFI-Scores bestimmt wurden, schätzen zu können, wurden abhängige Maße getrennt in 3 x 2 Varianzanalysen mit den Genotypen A9/A10 und Gruppen (Patienten, die in Subgruppen mit und ohne psychiatrische Komorbidität eingeteilt wurden

versus gesunden Kontrollen) als intersubjektive Faktoren eingegeben. Um mögliche Verzerrungen der Ergebnisse durch konfundierende Variablen zu vermeiden, wurden Alter und Geschlecht in die Analyse als Kovariablen aufgenommen. Statistische Signifikanz wurde als  $p < 0.05$  definiert. Wir fanden, dass nur ein einziges Mal bei einem Patienten bzw. Probanden das Allel A11 vorlag, ansonsten sämtliche Patienten und Probanden entweder homo- oder heterozygot für A9 oder homozygot für A10 waren. Die Verteilung der Genotypen über die verschiedenen Gruppen war gleichmäßig [Angheliescu et al., im Druck; A:2]. Im gesamten Sample, d.h. bei den Alkoholabhängigen und Kontrollen zusammengenommen, fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied für irgendeine Persönlichkeitsdimension im NEO-FFI oder TCI. Allerdings wiesen alkoholabhängige Patienten signifikante Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollen bezüglich aller NEO-FFI-Dimensionen auf. Sie zeigten höhere Neurotizismus-Scores, geringere Extraversion, geringere Offenheit, geringere Verträglichkeit und geringeres Pflichtbewusstsein als die Kontrollen. Was den TCI angeht, so fanden sich bei den alkoholabhängigen Patienten signifikant höhere Schadensvermeidung und Belohnungsabhängigkeit, geringere Kooperativität und Selbstbestimmung, aber höhere Selbsttranszendenz. Signifikante Unterschiede bei Persönlichkeitsdimensionen bezüglich des Genotyps konnten nur im TCI bei alkoholabhängigen Patienten ohne psychiatrische Komorbidität gefunden werden. In dieser Gruppe fanden sich bei Patienten mit Homozygotie für A10 signifikant niedrigere Scores im Neugierverhalten und höhere Scores in der Selbstbestimmung als bei Alkoholabhängigen ohne A10-Homozygotie.

### **Anhedonie und Alkoholabhängigkeit**

Der Vergleich der Mittelwerte in den Dimensionen soziale und physische Anhedonie ergab in beiden Dimensionen statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte von Patienten und Probanden (physische Anhedonie  $p = 0.04$ , soziale Anhedonie  $p < 0.001$ ). In allen übrigen 4 Kategorien (Wahrnehmungsabweichungen, magisches Denken, Hypomanie und konforme Impulsivität) wurden hoch signifikante Unterschiede ( $p < 0.001$ ) der Mittelwerte zwischen Patienten und Probanden sichtbar [Angheliescu et al., im Druck]. Das 8- und 10-Repeat-Allel kam bei keinem Patienten bzw. Probanden vor. Aus diesem Grund ist das 10-Repeat-Allel bei den Ergebnissen nicht abgebildet. Das 8-Repeat-Allel wurde wegen der Kontinuitäts-erhaltung und zur besseren Übersichtlichkeit mit abgebildet. Nach der Genotypisierung der DRD4-Allele bezüglich der Anzahl der 48 Basenpaar-Repeats des Exon-3-Polymorphismus hatten bei unserer Gesamtstichprobe (Patienten und Kontrollgruppe) die DRD4-4- und -7-Repeat-Allele

die höchste Prävalenz von 66,4% respektive 18,7%. Die DRD4-Allel-Verteilung in der Patienten- bzw. Kontrollgruppe im Einzelnen entsprach etwa der Verteilung in der Gesamtstichprobe. Es waren keine signifikanten Unterschiede in der Allel-Verteilung zwischen Patienten und Probanden festzustellen. Nachfolgend wurden die DRD4-Genotypen in short bzw. long (< 5 Repeats bzw. > 4 Repeats) mit mindestens einem langen Allel in Bezug zu den Chapman-Scores gesetzt. In der Gesamtstichprobe zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0.03$ ) der Mittelwerte zwischen DRD4 short und DRD4 long in der Dimension „Nonkonforme Impulsivität“ bei Mittelwerten von 15,99 Punkten ( $\pm 0,6$ ) in der DRD4 short-Gruppe respektive 18,23 Punkten ( $\pm 0,84$ ) in der DRD4 long-Gruppe. Es bestand ein signifikanter Unterschied ( $p=0.02$ ) der Mittelwerte in der Dimension „Hypomane Persönlichkeit“ zwischen Personen mit DRD4 short und DRD4 long. Die signifikanten Unterschiede der Mittelwerte in der Dimension „Nonkonforme Impulsivität“ zwischen DRD4 short und DRD4 long in der Gesamtstichprobe waren für die Patienten- bzw. Kontrollgruppe im Einzelnen nicht nachweisbar.

Im Folgenden wurden die beiden DRD4-Genotypen mit der höchsten Prävalenz in der Gesamtstichprobe, DRD4 4-4 (45,9 %) respektive DRD4 4-7 (23,4 %) und die Chapman-Scores miteinander in Bezug gesetzt. In der Gesamtstichprobe waren keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte in den Chapman-Dimensionen zwischen diesen beiden Genotypen festzustellen. Insbesondere war kein Zusammenhang zwischen physischer bzw. sozialer Anhedonie und den 4-4- und 4-7-Genotypen sichtbar. In der Patientengruppe jedoch wurde ein signifikanter Unterschied ( $p=0.007$ ) der Mittelwerte in der Dimension Hypomanie zwischen den DRD4-Genotypen 4-4 und 4-7 sichtbar. In der Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte der Chapman-Scores zwischen den DRD4-Genotypen 4-4 versus 4-7.

Schließlich wurden die DRD4-Genotypen mit mindestens einem 7-Repeat-Allel im Exon 3 mit den übrigen DRD4-Genotypen ohne 7-Repeat-Allel (Non-7-Allel) bezüglich der Mittelwerte in den einzelnen Chapman-Dimensionen verglichen. In der Gesamtstichprobe zeigt sich dabei ein signifikanter Unterschied ( $p=0.04$ ) der Mittelwerte in der Dimension Nonkonforme Impulsivität zwischen den Genotypen mit und ohne 7-Repeat-Allel. In der Patientengruppe zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0.04$ ) der Mittelwerte zwischen den DRD4-Genotypen mit 7- versus Non-7-Allel in der Dimension Hypomanie. Weiterhin ist in dieser Gruppe ein Trend in den Unterschieden der Mittelwerte zwischen den DRD4-Genotypen mit 7- versus Non-7-Allel in der Dimension Magisches Denken festzustellen. Bei den Kontrollgruppen findet sich dieses nicht.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass auch diese Assoziationsstudie als Fallkontrollstudie zu keinen eindeutigen Ergebnissen führte. Es scheint sich so wie beim DRD2-Polymorphismus um genetische Modulationen, insbesondere auf Persönlichkeitsmerkmale bezogen, zu handeln, die jedoch weder die Erkrankung per se noch deren unterschiedliche Verläufe hinreichend erklären.