

2. Serotonerges und glutamaterges System bei Alkoholabhängigkeit

Ziel unserer Studie [Anghelescu et al., im Druck; A:3] war es, eine mögliche Assoziation des TPH-Intron 7-A218C-Allels mit Dimensionen des TCI bei alkoholabhängigen Patienten zu überprüfen. Hierzu wurden 159 alkoholabhängige Patienten (109 Männer, 50 Frauen) und 161 altersgematchte Kontrollen (98 Männer und 63 Frauen) inkludiert. Sowohl die Psychometrie als auch die DNA-Isolation wurden, wie oben beschrieben, durchgeführt.

Für die Statistik wurden die 3 Genotypen A/A (=UU), A/C (=UL) und C/C (=LL) und Gruppen als intersubjektive Faktoren (Patienten versus Kontrollen) gewählt. Um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden, wurde für multiple Vergleiche nach Bonferroni α -adjustiert. Als Ergebnisse in der kompletten Population (alkoholabhängige Patienten und Kontrollen) hatten 21,8 % den A/A-Genotyp, 32,4 % den C/C-Genotyp und 45,8 % waren heterozygot. Es fand sich beim Vergleich zwischen Alkoholabhängigen und Gesunden, dass die alkoholabhängigen Patienten statistisch signifikant häufiger homozygote Genotypen aufwiesen. Insgesamt konnte in der Studie keine Assoziation zwischen TCI-Dimensionen, die mutmaßlich Impulsivität bzw. Impulshemmung anzeigen sollen wie Neugierverhalten oder Schadensvermeidung, und TPH-Genotypen gefunden werden. Hohe Scores bei Schadensvermeidung, wie wir sie bei unserem Patientenkollektiv fanden, sind, wie bereits oben erwähnt, eher mit besserer Verhaltensinhibition assoziiert, so dass es sein könnte, dass die fehlende Assoziation zwischen TCI-Dimensionen und TPH-Allelen durch einen unkontrollierten Populationsartefakt zustande kam. Andererseits konnte gezeigt werden, dass der TPH Intron-7-A218C-Polymorphismus und seine Korrelation bezüglich spezifischer Endophänotypen sehr anfällig sind für den ethnischen Backgrounds der untersuchten Population [Fehr et al., 2001]. Dass die Kontrollgruppen höhere Scores bei der Selbstbestimmung aufwiesen, verwundert nicht, da Individuen mit niedriger Selbstbestimmung als unreif, schwach, fragil, destruktiv, ineffektiv, unverantwortlich, unzuverlässig und nur gering integriert [Cloninger et al., 1994] gelten. Daher kann zusammengefasst werden, dass der TPH Intron-7-A218C-Polymorphismus nicht die Variabilitäten in der Expression verschiedener TCI-Dimensionen bei alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollen erklären kann. Dennoch können die gefundenen Verteilungsunterschiede des TPH-Genotyps bei Patienten und Kontrollen einen weiteren Hinweis auf die pathophysiologische Rolle des Serotoninsystems bei Alkoholabhängigkeit geben.

Des weiteren haben wir Gene, die für Serotonin-Rezeptoren kodieren, die insbesondere bei Abhängigkeitserkrankungen eine Rolle spielen sollen, untersucht. Als Polymorphismen dieser

Kandidatengene wurden zum einen der 5-HT_{2C} Cys23Ser Polymorphismus [Fehr et al., 2000] und zum anderen der 5-HT_{1B} 861G>C Polymorphismus [Fehr et al., 2000] ausgewählt. Bei diesen Untersuchungen gab es auch andere psychiatrische Kontrollen, um einen möglicherweise krankheitsspezifischen Effekt nachweisen zu können. Beide Studien ergaben schwache, aber statistisch signifikante positive Assoziationen mit Alkoholabhängigkeit, wobei sich Hinweise darauf fanden, dass nicht diese Gene selbst von Bedeutung in der Pathophysiologie sind, sondern eher als Marker für involvierte benachbarte Gene dienen, mit denen sie im Kopplungsungleichgewicht stehen.

Einen medikamentösen serotonergen Ansatz haben wir vor diesem Hintergrund in einer in großem Umfang BMBF-geförderten Multicenter-Studie zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit mit dem Antidepressivum Nefazodon gewählt, das sowohl serotoninrückaufnahmehemmend als auch 5-HT_{1B}-Rezeptor agonistisch wirkt. Allerdings fanden sich gegenüber Plazebo keine signifikant positiven Befunde [Wetzel et al., 2004, A:5; Hautzinger et al., im Druck].

Das glutamaterge System schließlich – als exzitatorischer intrazerebraler Gegenspieler des Gamma-Amino-Buttersäure-Systems – ist in letzter Zeit ebenfalls in den Fokus der genetischen Forschung bei Alkoholabhängigkeit gerückt. Dabei hat man sich insbesondere für den NMDA-Rezeptor einschließlich der alkoholsensitiven Untereinheiten NR2A und B des Rezeptors und seiner Modulatoren wie die Protein-Tyrosinkinase-Fyn interessiert. Bei den Untereinheiten wurde keine Assoziation zur Alkoholabhängigkeit als kategoriale Diagnose gefunden [Schumann et al., 2003], allerdings gab es Hinweise darauf, dass möglicherweise die Schwere von Entzugssymptomen assoziiert sein könnte, was pathophysiologisch sinnvoll erscheint. Eine Bestätigungsstudie ergab jedoch ein negatives Ergebnis, zumindest was den Zusammenhang bestimmter NR2B-Polymorphismen und das Auftreten von Delirien und Entzugskrampfanfällen anbelangt [Tadic et al., im Druck]. Auf der anderen Seite konnten wir allerdings zeigen, dass die Polymorphismen der Protein-Tyrosinkinase-Fyn durchaus mit Alkoholabhängigkeit assoziierte Variablen darstellen könnten [Schumann et al., 2003]. Die Stärke dieser Untersuchung liegt in der relativ großen Patientenzahl und der unabhängigen Replikation an zwei Kollektiven.