

Zusammenfassung

Alkoholabhängigkeit als multifaktorielle Erkrankung unterliegt unter anderem genetischem Einfluß. Verschiedene Neurotransmitter-Systeme wie das dopaminerge, aber auch das serotonerge und glutamaterge sind daran beteiligt. Allelische Assoziationsstudien bieten die Möglichkeit, Gene geringen bis mittelgradigen Einflusses zu identifizieren (die für ein relatives Risiko von z.B. 2:1 verantwortlich sind) bei Populationen realistischer Größe. Bei Alzheimer-Demenz und der Aufmerksamkeits-Defizit-Störung (ADS) wurden jeweils mit diesem Verfahren, die auch als Fall-Kontroll-Studien bekannt sind, Assoziationen gefunden, nämlich zwischen dem Apolipoprotein E-Gen und der Alzheimer-Demenz bzw. zwischen dem DRD4- und dem DAT1-Gen und der ADS.

Bei anderen Erkrankungen jedoch – wie der Alkoholabhängigkeit – war es hauptsächlich wegen der Heterogenität der Störung, der Unkenntnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie und dem Fehlen klarer Linkage-Befunde bislang nicht ohne weiteres möglich, geeignete Kandidatengene zu identifizieren. Der Nachteil von Assoziationsstudien als Fall-Kontroll-Untersuchungen sind zum einen falsch-positive (dann wären Haplotypen-Untersuchungen an Familien informativer) und zum anderen falsch-negative Befunde, wenn die Anzahl der untersuchten Personen zu gering ist. Um diese Probleme zu lösen, könnte – außer, dass genomweit systematisch nach Assoziationen bei großen Populationen gesucht wird („high throughput-genetics“) - der zu untersuchende Phänotyp im Sinne eines Endophänotyps genauer definiert werden. Dementsprechend wurden hier zum einen das Erstmanifestationsalter der Alkoholabhängigkeit, zum anderen bestimmte Persönlichkeitsmerkmale bei Alkoholabhängigkeit als Parameter ausgewählt und deren genetische Assoziation mit bekannten Polymorphismen (SNPs) untersucht. In diesem Zusammenhang können „stille“ Mutationen Marker für funktionelle Mutationen, mit denen sie im Kopplungsungleichgewicht stehen, sein. Bei diesen Untersuchungen ergaben sich positive und negative Befunde, die insgesamt den zwar nicht starken, aber wahrscheinlich modulierenden Effekt des DRD2-Gens auf die Entwicklung oder Ausprägung einer Alkoholabhängigkeit nahelegen. Eine ähnliche, nicht kausale, aber beeinflussende Rolle scheint der Dopamintransporter zu spielen. Gleichzeitig haben wir anhand eines Provokationstests mit Apomorphin bei entgifteten Alkoholabhängigen versucht, die Funktion des dopaminergen Systems zu überprüfen. Auch hier fanden sich keine eindeutigen Veränderungen des dopaminergen Systems, wenn auch eher unspezifische Parameter wie

Cortisol im Serum eine Unterscheidung zwischen Alkoholabhängigen und gesunden Kontrollen ermöglichen.

Auch die Rolle des serotonergen Systems bei der Entstehung bzw. Aufrechterhaltung einer Alkoholabhängigkeit bleibt umstritten, sowohl, was SNPs im Serotonintransporter-Gen als auch was Polymorphismen in den Serotonin-Rezeptor-Genen anbelangt.

Unsere gegenwärtigen Projekte bei Alkoholabhängigkeit beschäftigen sich mit sogenannten familiären „Trios“, d.h. ein Patient und idealerweise beide Eltern werden genetisch charakterisiert, um eine geringere Fehleranfälligkeit durch unterschiedliche „genetische Backgrounds“ zu erhalten. Dabei sollen Befunde, die an Fallkontrollvergleichen erhoben worden sind, jeweils in familienkontrollierten Stichproben aus erkrankten Probanden und deren Eltern überprüft werden, da diese Art von Stichproben für falsch-positive Befunde, wie sie in herkömmlichen Fallkontrollstudien durch Stratifikationsartefakte auftreten können, nicht anfällig sind.

Desweiteren sollen, wie bereits begonnen, Studien mit verschiedenen Kohorten und anschließendem „Poolen“ der Daten durchgeführt werden, um eine größere statistische Power der Assoziationsbefunde mit geringeren falsch positiven und negativen Ergebnissen zu erreichen.

Schließlich rücken auch andere Neurotransmitter-Systeme in den Forschungsfokus, so z.B. das glutamaterge System einschließlich der alkoholsensitiven Untereinheiten NR2A und B des NMDA-Rezeptors und seiner Modulatoren wie der Protein-Tyrosin-Kinase-Fyn.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Assoziationsstudien als Fall-Kontroll-Studien bezüglich einzelner SNPs nur dann sinnvoll sind, wenn die klinische Zuordnung spezifiziert und die Kontrollbedingungen streng eingehalten werden. Auch dann bleibt jedoch noch ein langer Weg, um von Markern zu involvierten Genen, auf deren Genprodukt und schließlich deren Funktion auf Proteinebene – was z.B. mit Provokationstests untersucht werden könnte - zu kommen. Sollte dies gelingen, könnten allerdings möglicherweise Therapien der Alkoholabhängigkeit mit größerer Effektivität als bisher entwickelt werden.