

Genetik und Drogensucht

Inge Sillaber & Markus S. H. Henniger

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstraße 2–10, 80804 München

Der Kontrollverlust über das Drogeneinnahme-Verhalten, ein zwanghaftes Verlangen nach Drogen und deren Einnahme trotz schädlicher Folgen bezeichnen das Erscheinungsbild Sucht. Viele Menschen haben in ihrem Leben Kontakt mit verschiedenen Drogen, doch nur ein Bruchteil entwickelt chronischen Missbrauch und Sucht. Soziale und psychologische Faktoren spielen hierbei eine Rolle, doch ebenso wie bei anderen psychiatrischen Erkrankungen determinieren auch genetische Faktoren zu einem gewissen Maß die Vulnerabilität oder Prädisposition für die Entwicklung von Sucht. In Humanstudien wurden genetische Polymorphismen nachgewiesen, die zur Variation der individuellen Sensitivität für Drogenwirkungen beitragen. Die Anwendung von Tiermodellen ermöglicht die Untersuchung der Rolle spezifischer Gene in der Vermittlung von Prozessen, die zur Entwicklung von Sucht führen. Eine Herausforderung bleibt es, die Interaktionen der Vielzahl von Genen, die an der Entstehung eines so komplexen Phänotyps wie Sucht beteiligt sind, zu verstehen.

► Die verschiedenen Drogen, deren wiederholter Konsum zu einer Drogensucht führen kann, gehören unterschiedlichen Substanzklassen an und ihr primärer Aktionsort ist ebenso unterschiedlich. Nicht alle molekularen Wirkungen der verschiedenen Drogen sind bekannt. Vorrangig wurde ihr Einfluss auf Transmittersysteme untersucht (siehe ZIEGLGÄNSBERGER & SPANAGEL, 1999), ebenso sind Interaktionen mit dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System bekannt (SILLABER *et al.*, 1998; 2002).

Trotz ihrer chemischen Divergenz und ihrer unterschiedlichen Initialaktivität hat die Einnahme der verschiedenen Drogen eine gemeinsame Folge: In fast allen Fällen führt der akute Drogenkonsum zur Aktivierung des mesolimbischen Dopaminsystems (Abb.

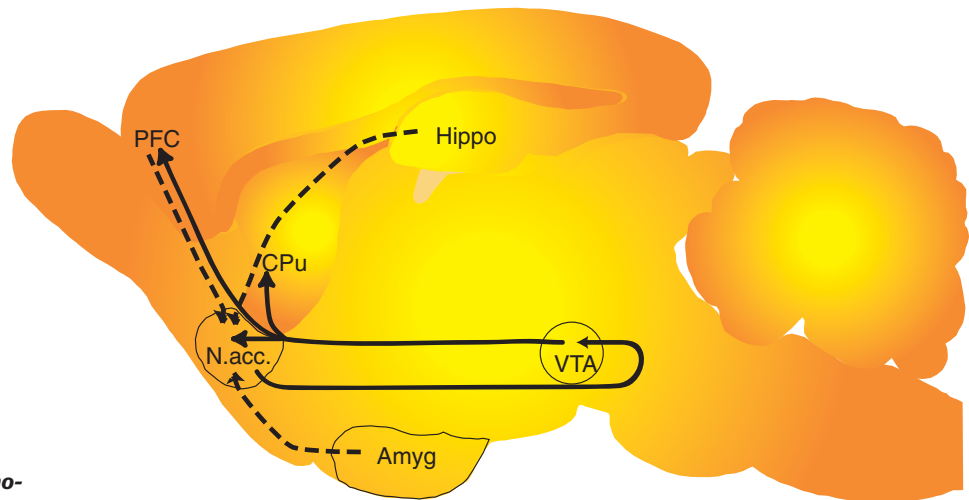


Abb. 1: Schematische Darstellung des mesokortikolimbischen Belohnungssystems im Sagittalschnitt durch das Maushirn. Durchgezogene Pfeile stellen Efferenzen des ventralen tegmentalaren Areal (VTA) zum Präfrontalkortex (PFC), Caudate-Putamen (CPu) und Nucleus accumbens (N. acc.) sowie Efferenzen vom N. acc. zur VTA dar. Gestrichelte Pfeile symbolisieren Afferenzen des N. acc. vom PFC, Hippocampus (Hippo) und Amygdala (Amyg).

1). Über verschiedene Signalwege stimulieren Drogen dopaminerge Neurone und ihre belohnende und Verhaltens-verstärkende Wirkung ist mit dieser Dopaminfreisetzung assoziiert (KOOB & NESTLER, 1997). Das mesolimbische Dopaminsystem scheint die Hauptkomponente des Mechanismus zu sein, der der interindividuellen Variation des Risikos zum Substanzmissbrauch unterliegt (WISE & BOZARTH, 1987). Es ist Teil des Motivationssystems, welches das Verhalten auf natürliche Verstärker wie Nahrung, Sex und soziale Interaktion reguliert. Das mesolimbische Dopaminsystem ist in Sensitivierungsprozesse bei intermittierender, wiederholter Gabe von Drogen involviert. Ebenso spielt es in der Entwicklung von Toleranz und der damit verbundenen Steigerung der Drogendosis eine Rolle. Im Zusammenspiel mit anderen Mechanismen führt dies zu persistierenden Veränderungen, die der Drogenabhängigkeit und dem zwanghaften, unkontrollierbaren Verhalten der Drogensucht zugrunde liegen.

Genetische Polymorphismen und Prädisposition zum Drogenmißbrauch

Die familiäre Häufung von Drogenmissbrauch deutet auf das Vorhandensein von genetischen Polymorphismen hin, die zur Variation in der individuellen Prädisposition

beitragen. In Untersuchungen hinsichtlich der Anfälligkeit für die Entwicklung von Alkoholismus wurden genetische Polymorphismen von Ethanol-metabolisierenden Enzymen identifiziert. Unter den verschiedenen Genen die für Alkohol-Dehydrogenase Untereinheiten kodieren, rückten besonders Polymorphismen des *ADH2*-Gens als wichtig für eine interindividuelle Variation des Ethanolmetabolismus in den Vordergrund. Das *ADH2*2* Allel wird hauptsächlich in asiatischen Populationen gefunden und scheint mit reduziertem Alkoholkonsum assoziiert zu sein (siehe Übersichtsartikel VANYOKOV & TARTER, 2000). Ähnliches gilt für die Aldehyd-Dehydrogenase *ALDH*, die nach der Aktivität von *ADH* den Metaboliten Acetaldehyd zu Kohlendioxid und Wasser abbaut. Das *ALDH2-1*-Allel produziert eine funktionelle Form des Enzyms, während *ALDH2-2* zu einer biologisch inaktiven Form führt. Träger des *ALDH2-2* Allels entwickeln sehr selten eine Alkoholsucht, da ein verminderter Abbau von Acetaldehyd zu einer subjektiv unangenehm empfundenen Wirkung führt (SCHUCKIT, 2000).

Ein anderes, für den Metabolismus verschiedener Drogen oder Toxine wichtiges Enzym ist das Cytochrom P450-Enzym. *CYP2D6*- und *CYP2A6*-Allele wurden auf ihre Assoziation mit Tabak-Rauchgewohnhei-

ten untersucht, die Studien kamen zu unterschiedlichen Resultaten. Interessant ist jedoch, dass pharmakologische Inhibitoren des *CYP2A6*-Enzyms das Rauchen reduzieren (siehe Übersichtsartikel WALTON *et al.*, 2001). *CYP2D6* ist auch von großer Wichtigkeit für den Metabolismus von Antidepressiva (DALY, 1995). Bei manchen Suchtpatienten werden Antidepressiva hilfreich für die Therapie eingesetzt und möglicherweise ist der Erfolg dieses Einsatzes durch den *CYP2D6*-Phänotyp vorhersagbar.

Assoziationsstudien zwischen genetischen Variationen im dopaminergen System und Drogenkonsum sind sehr vielzählig. Ein signifikanter Anstieg in der Prävalenz und Frequenz der *DRD2A1*-Allels (Taq1 A minor Allel) konnte bei einem Vergleich von starken Alkoholabhängigen zu nicht-Alkoholikern gefunden werden. Pharmakologische Studien zeigten eine Assoziation zwischen der An-

zahl von D2-Rezeptoren und dem Vorhandensein des *A1*-Allels. Insgesamt wird angenommen, dass diese Form des *DRD2*-Gens zu einem ineffizienten dopaminergen System führt, was zu einer erhöhten Sensitivität eines Individuums für die Dopaminstimulierenden Eigenschaften von Drogen führt und dadurch den belohnenden Wert einer Drogeneinnahme erhöht (siehe NOBLE, 2000). Das Auffinden solcher suchtrelevanter Polymorphismen ist stark von der untersuchten Population abhängig. So wurde in einer Studie mit deutschen Probanden keine Assoziation zwischen der Anfälligkeit für Alkoholismus und dem Polymorphismus *Taq1 DRD2* festgestellt. Polymorphismen von *DRD2* wurden auch im Zusammenhang mit Kokain- Opiat- und Nikotinabhängigkeit untersucht und von einer möglichen Verbindung wurde in verschiedenen Studien berichtet. Bei Rauchern tritt das *Taq1*

DRD2-Allel annähernd doppelt so häufig auf wie in Nichtrauchern (WALTON *et al.*, 2001). In einer Studie von LAWFORDE *et al.* (2000) wurde gefunden, dass die Häufigkeit des *Taq1 DRD2*-Allels (*A1*) ein Prädiktor für Heroinmissbrauch ist und negativ korreliert mit dem Erfolg einer Methadon-Substitutionstherapie. Auch die Gene der Dopamin-D1-, D4- und D5-Rezeptoren, des Dopamin-Transporters (DAT) und der Monoaminoxidase A (MAO-A) wurden auf Polymorphismen und ihre Assoziation mit der Vulnerabilität für Drogenmissbrauch untersucht, eine ausführliche Übersicht über diese Humanstudien bietet der Artikel von VANYOKOV & TARTER (2000).

Tiermodelle in der Suchtforschung

Ähnlich wie beim Menschen besteht auch bei Laborratten und -mäusen eine geni-

Betroffenes Gen	Droge	Phänotyp	Referenzen
5-HT1B Rezeptor	Alkohol	↑ Alkoholkonsum; ↓ Sensitivität für Alkohol-induzierte Ataxie; ↓ Toleranzentwicklung; fehlende Entwicklung einer cPP	CRABBE J.C. et al., 1996 RISINGER F.O. et al., 1996
Dopamin-Rezeptor D1	Alkohol Kokain Amphetamin	↓ Alkoholkonsum ↓ lokomotorische Stimulation ↓ Sensitivierung Amphetamin-induzierter lokomotorischer Aktivität	EL-GHUNDI M. et al., 1998 XU M. et al., 1994 CRAWFORD C.A. et al., 1997
Dopamin-Rezeptor 2	Alkohol Morphin	↓ Alkoholkonsum; ↓ Sensitivität für Alkohol-induzierte lokomotorische Beeinträchtigung kein Einfluss auf Entzugs-induziertes Verhalten fehlende Entwicklung einer cPP	PHILLIPS T.J. et al., 1998 MALDONADO R. et al., 1997
Dopamin-Rezeptor 3	Kokain Amphetamin	↑ lokomotorische Sensitivität ↑ lokomotorische Sensitivität; ↓ Entwicklung einer cPP	XU M. et al., 1997 XU M. et al., 1997
Dopamin-Rezeptor 4	Alkohol Kokain Amphetamin	↓ Sensitivität für Drogen-induzierte lokomotorische Aktivität	RUBINSTEIN M. et al., 1997
Dopamin β-Hydroxylase	Alkohol	↓ Alkoholpräferenz ↑ Sensitivität für Alkohol-induzierte Sedierung und Hypothermie	WEINSHENKER D. et al., 2000
Dopamin-Transporter	Kokain Amphetamin	insensitiv für den lokomotorisch stimulierenden Drogeneffekt	GIROS B. et al., 1996
GABAA α6 Rez.- Untereinheit	Alkohol	kein Einfluss auf Alkohol-induzierte Sedierung; kein Einfluss auf akute und chronische Alkoholtoleranz sowie Entzugs-induzierte Übererregbarkeit	HOMANICS G.E. et al., 1997 HOMANICS G.E. et al., 1998
GABA _A δ Rez.-Untereinheit	Alkohol	↓ Alkoholkonsum; ↓ Alkoholentzugs-Symptome; ↓ antikonvulsive Alkoholwirkung	MIHALEK R.M. et al., 2001
CRH 1 Rezeptor	Alkohol	↑ Stress-induzierter Alkoholkonsum	SILLABER I. et al., 2002
Neuropeptid Y	Alkohol	↑ Alkoholkonsum; ↓ Sensitivität für Alkohol-induzierte Sedierung	THIELE T.E. et al., 1998
Neuropeptid Y Y1 Rezeptor	Alkohol	↑ Alkoholkonsum; ↓ Sensitivität für Alkohol-induzierte Sedierung; kein Einfluss auf Alkohol-induzierte Ataxie	THIELE T.E. et al., 2002
PKA RIIβ Untereinheit	Alkohol	↑ Alkoholkonsum; ↓ initiale Sensitivität für Alkohol-induzierte Sedierung	THIELE T.E. et al., 2000
μ-Opioidrezeptor	Morphin	↓ Morphin-induzierte Analgesie; ↓ Morphin-induzierte cPP; ↓ Entzugssymptome	MATTHES H.W. et al., 1996
δ-Opioidrezeptor	Alkohol	↑ Alkoholselbstverabreichung	ROBERTS A.J. et al., 2001
κ-Opioidrezeptor	Morphin	kein Einfluss auf Morphin-induzierte Analgesie; kein Einfluss auf Morphin-induzierte cPP; ↓ Morphin-Entzugssymptome	SIMONIN F. et al., 1998
Dynorphin	THC Morphin	Unterdrückung THC-induzierter cPP fehlende Entwicklung Morphin-induzierter cPP	ZIMMER A. et al., 2001
nAChR β2 Untereinheit	Nikotin	↓ Nikotinselbstverabreichung	PICCIOTTO M.R. et al., 1998

Abkürzungen: 5-HT, Serotonin; cPP: konditionierte Platzpräferenz; GABA, γ-Aminobuttersäure; N. Acc., Nucleus Accumbens; nAChR, nikotinischer Acetylcholinrezeptor; PKA, Proteinkinase A; PKC, Proteinkinase C; THC, Δ9-Tetrahydrocannabinol.

Tabelle 1: Auswahl einiger in der Suchtforschung verwendeter Gen-knockout Mäuse

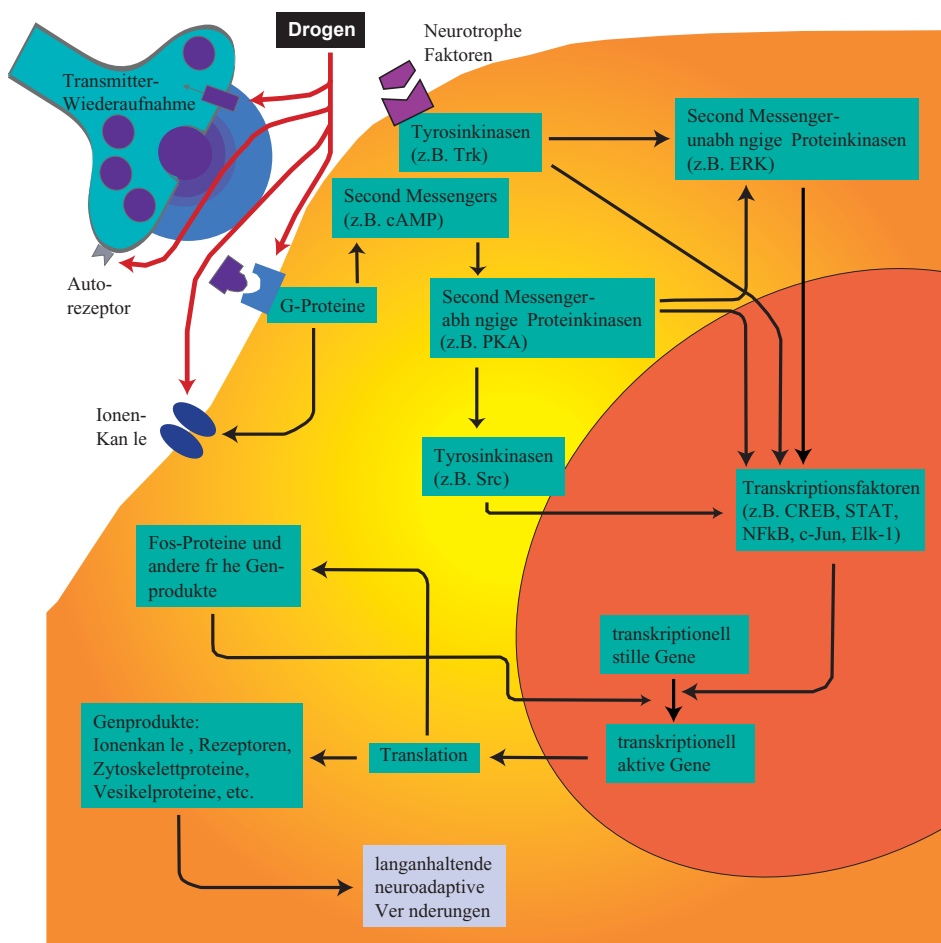


Abb. 2: Einfluss von Drogen auf intrazelluläre Signaltransduktion und Genexpression (nach NESTLER, 2001).

sche Prädisposition für die Entwicklung von Suchtverhalten. So ist es möglich, Tiere mit einem ausgeprägten Phänotyp, wie z.B. gesteigertes Selbst-Verabreichungsverhalten oder erhöhte Sensitivität gegenüber bestimmten Drogenwirkungen, selektiv zu züchten und die genetischen Grundlagen für das entsprechende Verhalten zu untersuchen. Für diese Art von Untersuchung werden auch bereits existente Inzuchtlinien von Mäusen verwendet, die sich auffällig in ihrer Antwort auf Drogen unterscheiden (z.B. C57BL/6J und DBA/2 Mäuse). Mit Hilfe verschiedener Techniken wie QTL-mapping, DNA-Microarray, differential display und anderen wird nun versucht, mögliche Vulnerabilitätsgene oder Unterschiede in der Genexpression nach Drogenerfahrung zu identifizieren (CRABBE & PHILLIPS, 1998). Unter Anwendung dieser Techniken wurden zwei bisher unbekannte Gene identifiziert, deren Expression durch die Gabe von Psychostimulantien (Kokain oder Amphetamin) reguliert wird: *CART* (cocaine and amphetamine regulated transcript) und *NAC-1* (so genannt, da es im Nucleus

accumbens nachgewiesen wurde) (KUHAR *et al.*, 2001).

Ein anderer Ansatz ist die genetische Manipulation spezifischer Kandidatengene: Unter Anwendung verschiedener Techniken ist es möglich, ein Gen der Wahl so zu manipulieren, dass es über-, unter- oder nicht exprimiert wird, oder dass das entsprechende Protein nicht oder minder-funktionell ist. Diese veränderte Genexpression oder Protein-Funktionalität kann sich auf den ganzen Organismus beziehen, oder auf spezifisches Gewebe (z.B. Gehirn und dort wiederum auf bestimmte Hirnareale) beschränkt sein. Auf diese Weise sind in den letzten Jahren viele genetisch gezielt manipulierte Mausmodelle entstanden, mit deren Hilfe einerseits in der Suchtforschung bestehende Hypothesen bestätigt wurden und andererseits neue Forschungsansätze entstanden. In Tabelle 1 sind vor allem die Linien aufgeführt, in denen die Mutation besonders prominente Drogenziele betreffen. Bei der Interpretation der Daten sollte jedoch immer berücksichtigt werden, dass eventuell kompensatorische Veränderungen in möglicherweise nicht un-

tersuchten Systemen erfolgen, die zu einem nicht bestimmbar Maß zu den Ergebnissen beitragen.

Einfluss von Drogen auf transkriptionelle Mechanismen

Die Einnahme von Drogen beeinflusst intrazelluläre Signaltransduktionsabläufe (Abb. 2) und führt schließlich zu Veränderungen in der Transkriptionsrate spezifischer Zielgene. Eine Folge davon ist die veränderte Aktivität der betreffenden Neurone, aber auch der neuronalen Schaltkreise, in denen diese Neurone eine bestimmte Stellung einnehmen. Als Ergebnis sind Veränderungen des Verhaltens zu beobachten, die im Fall einer Suchterkrankung sehr stabil sein können. Darüber hinaus scheinen die verursachten Veränderungen im Gehirn auch nach erfolgreichem Entzug noch ihre Spuren zu hinterlassen, da das Rückfallrisiko über Jahre hoch ist. Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen scheinen denen ähnlich, die allgemein für die neuronale Plastizität im Gehirn verantwortlich sind (siehe Übersichtartikel NESTLER, 2001).

Eine Folge wiederholter Drogengabe ist die Hochregulation des cAMP-Signalweges in verschiedenen Regionen des Gehirns. Da z.B. Opiate akut die Adenylatcyclase über G_i-gekoppelte Rezeptoren hemmen, ist diese Hochregulation als kompensatorische homeostatische Antwort der Zellen anzusehen. Die Folgen davon werden je nach betroffener Region mit Aspekten der Toleranz, physischer Abhängigkeit und Entzugsausprägung assoziiert. Eine Konsequenz der zunächst gehemmten Adenylatcyclase ist die reduzierte Aktivität von Proteinkinase A (PKA), was wiederum zu einer Verringerung der phosphorylierten Form des Transkriptionsfaktors CREB (*cAMP-response-element-binding protein*) führt. CREB reguliert die Transkription verschiedener Gene die eine CRE- (*cAMP response element*) Bindungsstelle besitzen. Gene mit einer CRE-Bindungsstelle innerhalb ihrer regulatorischen Region sind vielfach im zentralen Nervensystem exprimiert und hierzu gehören solche, die für Neuropeptide, Neurotransmitter-synthetisierende Enzyme, Signalproteine oder andere Transkriptionsfaktoren kodieren. Das *CREB*-Gen selbst besitzt eine CRE-Bindungsstelle, und die oben erwähnte verminderte Aktivität der PKA führt zu einer gegenregulatorischen Steigerung der CREB-Expression. Nach chronischer Opiatgabe wurde eine Hochregulation des cAMP-Signalweges und eine vermehrte CREB-Expression im Locus coeruleus, einer Hirnregion die mit körperlicher Drogenabhängigkeit und Entzug assoziiert ist, nachgewiesen (LANE-LADD *et al.*, 1997). Mäuse mit mu-

tiertem *CREB*-Gen weisen nach chronischer Opiatbehandlung ein minder stark ausgeprägtes Entzugssyndrom auf (MALDONADO *et al.*, 1996). Erhöhte *CREB*-Expression wurde auch im Nucleus accumbens und striatalen Regionen nach chronischer Opiat- oder Kokaingabe festgestellt. Die Überexpression von *CREB* im Nucleus accumbens führt zu einer verminderten belohnenden Wirkung von Drogen. Diese Wirkung könnte darauf beruhen, dass die wiederholte Gabe von Drogen über *CREB* die Dynorphin-Expression im Nucleus accumbens induziert. Dynorphin ist ein κ -Opioid-Rezeptor-Agonist und vermindert die Dopaminfreisetzung innerhalb des Nucleus accumbens. Dies führt zu einem dysphorischen Gemütszustand (SHIPPENBERG *and* REA, 1997), wie er auch bei Entzug zu beobachten ist.

Die akute Gabe verschiedener Drogen verursacht eine schnelle Induktion verschiedener Mitglieder der Fos-Proteine (z.B. c-Fos, FosB, Fra-1, Fra-2) im Nucleus accumbens und dorsalen Striatum. Bei wiederholter Gabe akkumuliert die Δ FosB Isoform, die sich durch eine hohe Stabilität auszeichnet. Δ FosB scheint eine sensitivierte Verhaltensantwort auf Drogen zu vermitteln: Eine Steigerung der lokomotorischen und belohnenden Wirkung von Kokain und Morphin und eine erhöhte Kokain-Selbstverabreichung wurde in Mausmutanten mit induzierbarer Überexpression von Δ FosB beobachtet (NESTLER, 2001). Die außergewöhnliche Stabilität des Proteins (bis zu 1–2 Monate nach Beenden des Drogenkonsums) trägt zu der Möglichkeit der Akkumulation in Neuronen des Nucleus accumbens bei. Es wird vermutet, dass es zu Rückfall-Verhalten beiträgt, das über Jahre bestehende erhöhte Rückfallrisiko kann jedoch nicht direkt über Δ FosB erklärt werden.

Die hier beschriebenen Veränderungen der Genexpression sind exemplarisch und stellen Vertreter einer Liste von etwa einhundert Kandidatengen vor, deren Expression durch die Gabe von Drogen beeinflusst ist. Hierzu gehören Gene verschiedener Rezeptoren, von Neuropeptiden, G-Proteinen und Enzymen. Ebenfalls betroffen sind mehrere Transkriptionsfaktoren, Cytokine und Wachstumsfaktoren, die ihrerseits zusätzlich zu den Drogen-induzierten langanhaltenden plastischen Veränderungen in spezifischen Hirnarealen beitragen könnten (KUCHAR *et al.*, 2001).

Ausblick

Die Ausbildung süchtigen Verhaltens unterliegt sowohl zahlreichen Umweltfaktoren, als auch multiplen genetischen Einflüssen. Eine große Anzahl von Genen, die das Drogeneinnahmeverhalten und Drogenwirkung

beeinflussen, wurde identifiziert. Dabei wird die enorme Komplexität deutlich, die durch Interaktionen der Gene und Genprodukte untereinander und durch Interaktionen der Gene mit Umwelteinflüssen noch erheblich verstärkt wird. Eine der großen Herausforderungen wird es zukünftig sein, die auf der genetischen Ebene gewonnenen Erkenntnisse mit dem stetig anwachsenden Wissen weiterer Felder der Suchtforschung (z.B. auf Protein- und systemischer Ebene) zu vereinen. Dies wird es ermöglichen, einerseits wissenschaftlich das Phänomen Sucht besser zu verstehen, andererseits anwendungsorientiert dringend benötigte pharmakologische Interventionen zur Behandlung Suchtkranker zu entwickeln.

Literatur

Crabbe, J.C., Phillips, T.J. (1998): Genetics of alcohol and other abused drugs. *Drug Alcohol Depend.* 51: 61–71.

Daly, A.K. (1995): Molecular basis of polymorphic drug metabolism. *J. Mol. Med.* 73: 539–553.

Koob, G.F. and Nestler, E.J. (1997): The neurobiology of drug addiction. *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci.* 9: 482–497.

Kuhar, M.J., Joyce, A., Dominguez, G. (2001): Genes in drug abuse. *Drug Alcohol Depend.* 62: 157–162.

Lane-Ladd, S.B., Pineda, J., Boundy, V.A., Pfeuffer, T., Krupinski, J., Aghajanian, G.K., Nestler, E.J. (1997): CREB (cAMP response-element binding protein) in the locus coeruleus: biochemical, physiological,

and behavioral evidence for a role on opiate dependence. *J. Neurosci.* 17: 7890–7901.

Lawford, B.R., Young, R.M., Noble, E.P., Sargent, J., Rowell, J., Shadforth, S., Zhang, X., Ritchie, T. (2000): The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opiate dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. *Am. J. Med. Genet.* 96: 592–598.

Maldonado, R., Blendy, J.A., Tzavara, E., Gass, P., Roques, B.P., Hanoune, J., Schütz, G. (1996): Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB. *Science* 273: 657–659.

Nestler, E.J. (2001): Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2: 119–128.

Noble, E.P. (2000): Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur. Psychiatry* 15: 79–89.

Schuckit, M. A. (2000): Genetics of the risk for alcoholism. *Am. J. Addict.* 9: 103–112.

Shippenberg, T.S., Rea, W. (1997): Sensitization to the behavioral effects of cocaine: modulation by dynorphin and kappa-opioid-receptor agonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 57: 449–455.

Sillaber, I., Montkowski, A., Landgraf, R., Barden, N., Holsboer, F., Spanagel, R. (1998): Enhanced morphine-induced behavioral effects and dopamine release in the nucleus accumbens in a transgenic mouse model of impaired glucocorticoid (type II) receptor function: influence of long-term treatment with the antidepressant moclobemide. *Neuroscience* 85: 415–425.

Sillaber, I., Rammes, G., Zimmermann, S., Mahal, B., Ziegglänsberger, W., Wurst, W., Holsboer, F., Spanagel, R. (2002): Enhanced and delayed stress-induced alcohol drinking in mice lacking functional CRH 1 receptors. *Science, in press.*

Vanyukov, M.M. and Tarter, R.E. (2000): Genetic studies of substance abuse. *Drug Alcohol Depend.* 59: 101–123.

Walton, R., Johnstone, E., Munafò, M., Neville, M., and Griffiths, S. (2001): Genetic clues to the molecular basis of tobacco addiction and progress towards personalized therapy. *Trends Mol. Med.* 7: 70–76.

Wise, R.A. and Bozarth, M.A. (1987): A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol. Rev.* 94: 469–492.

Ziegglänsberger, W., Spanagel, R. (1999): Molekularbiologie der Sucht. In: Ganten, D and Ruckpaul, K. (Hrsg.) *Handbuch der molekularen Medizin.* Springer Verlag Berlin Heidelberg, 237–272.

Korrespondenzadresse:

Dr. Inge Sillaber
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2
80804 München
Tel.: 089/30622-641
Fax: 089/30622-569
e-mail: sillaber@mpipsykl.mpg.de



Dr. Inge Sillaber

Geboren **06.11.1965**;
 Studium der Biologie in München (LMU);
 Promotion bei Dr. Rainer Spanagel, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München



Markus Henniger

Geboren **21.05.1970**;
 Studium der Biologie in München (LMU);
 Doktorand am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München