

Genetische Aspekte der Alkoholerkrankung

Catrin Wernicke

Klinische Neurobiologie, Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie,
Campus Benjamin Franklin, Charité – Hochschulmedizin Berlin

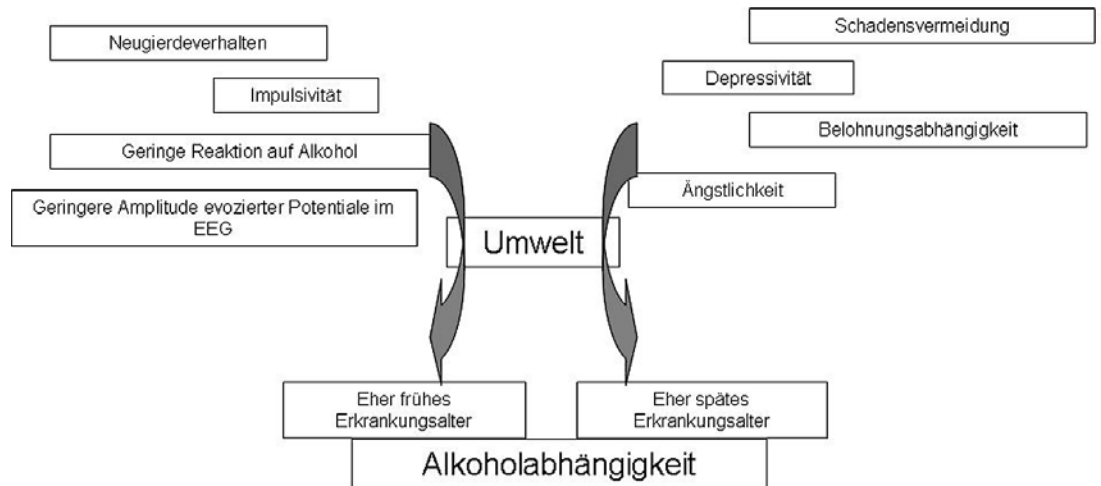


Abb. 1: Schematische Darstellung der Zusammenhänge einiger Endophänotypen mit der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit.

Der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit liegen vielfältige Faktoren und deren Wechselwirkung zugrunde. Zwillings- und Adoptionsstudien weisen genetische Faktoren und Umwelteinflüsse als gleichmaßen ausschlaggebend für die Alkoholabhängigkeit aus. Ausgehend von neurobiologischen Erkenntnissen bezüglich der Abhängigkeitsentwicklung können Kandidatengene abgeleitet werden, deren wichtigste Befunde aus Assoziationsuntersuchungen hier näher dargestellt werden. In den jahrelangen Erfahrungen mit diesen Studien hat sich gezeigt, dass die Berücksichtigung von phänotypischen Unterschieden innerhalb der heterogenen Gruppe der Alkoholabhängigen einen wesentlichen Beitrag zur Aufdeckung genetischer Vulnerabilitäten beitragen kann.

► Der Alkoholerkrankung liegen sowohl Umwelteinflüsse, als auch genetische Prädispositionen zu Grunde. Die ätiologische Bedeutung genetischer Faktoren bei der Alkoholerkrankung ergibt sich aus den Ergebnissen von Zwillings- und Adoptionsstudien. Insgesamt kann man von einer Beteiligung genetischer Faktoren von etwa 40–60 % ausgehen^[1]. Die Aufdeckung der beteiligten Gene ist durch die variablen und komplexen Wirkungen der einzelnen Faktoren erschwert. Klinische Verläufe, bildgebende Verfahren unter Verwendung spezifischer Liganden aber auch Tierversuche brachten und bringen Erkenntnisse über neurobiologische Veränderungen während der Abhängigkeitsentwicklung und der Entzugsperiode. Davon ausgehend können Hypothesen über involvierte Gene aufgestellt werden, deren Sequenzvarianten in Assoziationsstudien auf Verteilungsungleichgewichte hin untersucht werden. Assoziationsstudien schließen entweder erkrankte Personen und bezüglich der Herkunft, des Alters und des Geschlechts vergleichbare Kontrollpersonen ein (Fall-Kontroll-Studien), oder werden an Kernfamilien (Indexpatient + Vater + Mutter = Trio) durchgeführt. Obwohl alle Alkoholabhängigen Gemeinsamkeiten bezüglich der Diagnosekri-

terien aufweisen, können andere Parameter variieren. Diese können zur Subgruppierung und damit zur Definition von Endophänotypen herangezogen werden, um homogenere Gruppen zu erhalten. Dazu zählen Erkrankungsalter, Entzugserscheinungen oder Komorbiditäten wie Depression, antisoziale Störung des Sozialverhaltens, aber auch Persönlichkeitsmerkmale, wie Neugierverhalten, Impulsivität, Belohnungsabhängigkeit, Ängstlichkeit und Schadensvermeidung oder auch Unterschiede von evozierten Potenzialen im EEG (Abb. 1). Im Folgenden sollen die wichtigsten Kandidatengene mit replizierten positiven Assoziationsbefunden dargestellt werden.

Alkohol metabolisierende Enzyme

Allelische Varianten von Alkohol metabolisierenden Enzymen spielen fast nur in Teilen der asiatischen, afrikanischen, nativ-amerikanischen und jüdischen Bevölkerung eine Rolle. Deshalb ist hier nur ein Überblick dieser allelischen Varianten in *Abbildung 2* dargestellt^[2]. Eine erhöhte Acetaldehydkonzentration im Blut nach Alkoholkonsum konnte in Personen mit einer inaktiven Aldehyddehydrogenase nachgewiesen werden

(ALDH2*2). Obwohl die Allele ADH1B*2 und ADH1B*3 der Alkoholdehydrogenase in verschiedenen Studien ebenfalls mit einem protektiven Effekt assoziiert waren, konnten keine Unterschiede der Acetaldehydkonzentration im Blut bezüglich der Allele ADH1B*2 und ADH1B*1 nach kontrolliertem Alkoholkonsum nachgewiesen werden. Der Mechanismus, über den ADH1B*2, aber auch ADH1B*3 protektiv bezüglich der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit wirken, bleibt damit noch zu klären.

**Neurotransmittersysteme
Dopaminerges System**

Teile des dopaminergen Systems entspringen im Ventralen Tegmentum und innerervieren das Striatum und den präfrontalen Cortex. Dieses System wird hauptsächlich als Belohnungssystem angesehen. Alkohol führt zu einer erhöhten dopaminergen Ausschüttung, was einem Belohnungseffekt gleichkommt. Die Verfügbarkeit von Rezeptoren, aber auch die Aktivität des Dopamintransporters (DAT) beeinflussen die Wirksamkeit. Ein vorliegender niedriger dopaminerges Tonus kann prädisponierend für den wiederholten Konsum von Alkohol sein. Tierexperimente konnten zeigen, dass Ratten, die darauf trainiert waren, Alkohol zu konsumieren, nach adenoviraler Überexpression des Dopaminrezeptors D2 (DRD2) im *Nucleus accumbens* den Alkoholkonsum deutlich reduzierten^[3].

Assoziationsstudien zum DRD2 wurden mit verschiedenen Polymorphismen durchgeführt. Die am häufigsten verwendeten Polymorphismen Taq1A, der weit jenseits der 3'UTR liegt, und -141Ins/Del, der *in vitro* Transkriptionsunterschiede aufwies, aber mit 10 % Allelfrequenz selten vorkommt, brachten widersprüchliche Assoziationsbefunde. Repliziert wurde ein Befund zur Assoziation des G2108A Polymorphismus in der 3'UTR mit einer erhöhten Ängstlichkeit/Depressivität bei Alkoholkranken^[4, 5]. In der Studie von FINCKH *et al.*^[4] konnte gleichzeitig gezeigt werden, dass G/G Homozygote auch nach einer längeren Abstinenz vermindert auf die Gabe von Apomorphin reagieren, was einer verminderten DRD2 Verfügbarkeit entspricht. Diese Personen hatten auch ein erhöhtes Risiko für Rückfälle. Obwohl dieser Polymorphismus im Kopplungsungleichgewicht mit dem Taq A-Polymorphismus liegt, führt er dennoch zu einer anderen Dichotomisierung als der Taq A-Polymorphismus (Abb. 3). DUAN *et al.*^[6] beschrieben kürzlich, dass ein weiterer, synonymer SNP im Exon 7 *in vitro* Einfluss auf die mRNA-Stabilität und damit auf die Expression des DRD2 hatte. HIR-

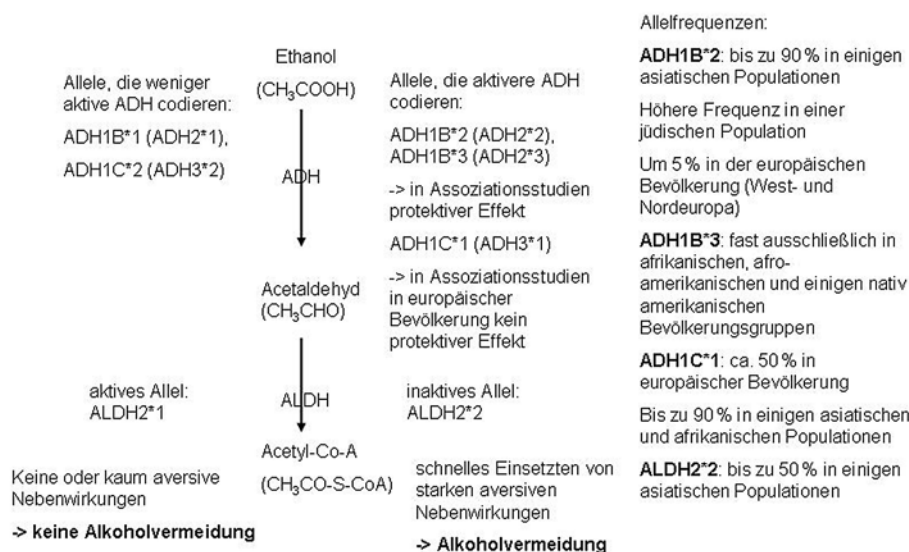


Abb. 2: Schematische Darstellung der Assoziation verschiedener Allele von Alkoholdehydrogenasen (ADH) und Acetaldehyddehydrogenase (ALDH) zum Alkoholkonsum.

VONEN^[7] berichtete von einem signifikanten Effekt dieses Polymorphismus auf das striatale DRD2 Bindungspotenzial *in vivo*. Dieser Polymorphismus befindet sich im Kopplungsungleichgewicht mit allen drei vorher genannten Polymorphismen. Inwieweit dieser oder weitere Polymorphismen funktionell *in vivo* eine Vulnerabilität bezüglich der Alkoholabhängigkeit erklären können, bleibt zu klären.

Ein weiterer, wegen seiner zentralen Funktion in der dopaminergen Neurotransmission oft untersuchter Faktor ist der DAT. Dieser ist präsynaptisch lokalisiert und beendet die Wirkung des freigesetzten Dopamins durch Wiederaufnahme. Die Assoziationsbefunde sind recht widersprüchlich, was auf die Heterogenität der einzelnen untersuchten Kohorten zurückgeführt werden könnte. Die meisten Untersuchungen beziehen sich auf einen VNTR-Polymorphismus in der 3'UTR, der in der europäischen Bevölkerung meist als 10er- oder als 9er-Allel vorkommen kann. Mit bildgebenden Verfahren konnte gezeigt werden, dass Personen (Kontrollen und abstinenten Alkoholkranken), die ein 9er-Allel tragen, eine verminderte DAT-Expression im Putamen aufweisen^[8]. Zwei unabhängige Gruppen berichteten, dass Patienten mit mindestens einem 9er-Allel häufiger schwere Entzugsserscheinungen (Krämpfe und Delirium tremens) entwickeln^[9, 10]. Unsere Gruppe konnte weiterhin zeigen, dass ein SNP zwischen dem Stopp-Codon und dem VNTR für Personen, die nur das 10er-Allel tragen, ebenfalls das Risiko für schwere Entzugsserscheinungen erhöhen kann^[11]. Die Assoziation des dopaminergen Systems

mit Entzugsserscheinungen erklärt sich durch die Wirkung dopaminerges Neurotransmission auf GABAerge und glutamaterge Bahnen.

Serotonerges System

Die serotonerge Neurotransmission hat wesentlichen Einfluss auf die Regulation der Stimmung und Impulskontrolle und kann dadurch den Missbrauch von Suchtstoffen beeinflussen. Bezüglich der Alkoholabhängigkeit und Varianten in den Rezeptorgenen gibt es widersprüchliche Assoziationsbefunde. In der promoternen Region des Serotonintransporters ist ein VNTR-Polymorphismus beschrieben, dessen kurze Variante *in vitro* eine geringere Transkriptionsaktivität aufweist^[12]. Obwohl mit einer Reihe psychiatrischer Erkrankungen, unter anderem Depression und Ängstlichkeit, assoziiert, sind die Befunde bezüglich der Alkoholabhängigkeit inkonsistent. Das weist darauf hin, dass Varianten im serotonergen System eher die Persönlichkeitsstruktur beeinflussen und diese dann in Wechselwirkung mit der Umwelt zu einem Vulnerabilitätsfaktor bezüglich der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit werden können. Ein Beispiel für solch eine Wechselwirkung konnte in Tierexperimenten gezeigt werden^[13]: Primaten haben einen vergleichbaren Polymorphismus in ihrem Serotonintransportergen. Weibliche Tiere, die getrennt von der Mutter aufwuchsen und eine kurze Variante des Polymorphismus hatten, konsumierten signifikant mehr Alkohol als ebenfalls getrennt aufgewachsene Tiere, die nur die lange Variante hatten. Tiere, die bei der Mut-

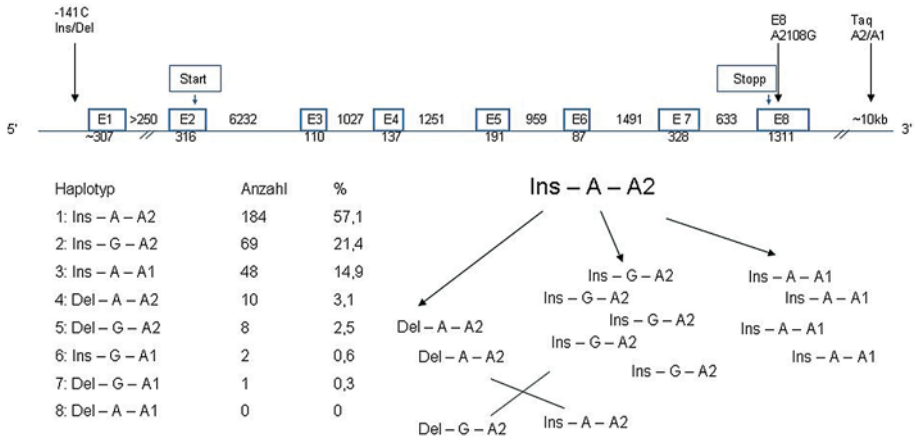


Abb. 3: Oben ist das Gen für den Dopaminrezeptor D2 mit Lokalisation der in Assoziationsstudien häufig verwendeten Polymorphismen graphisch dargestellt. Die Tabelle zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Haplotypen unter 322 untersuchten Allelen aus Kernfamilien. Daraus wird ersichtlich, dass die Betrachtung einzelner SNPs zu unterschiedlichen Dichotomisierungen führt, was die widersprüchlichen Ergebnisse zu Assoziationsstudien des DRD2 zur Alkoholabhängigkeit erklären könnte. Rechts ist, ausgehend von der Haplotypverteilung, schematisch dargestellt, wie die verschiedenen Allele entstanden sein könnten. Die Haplotypen 2, 3 und 4 sind durch einzelne Mutationen jeweils aus dem „Wildtypallel“ entstanden. Ein Crossing over zwischen Haplotyp 2 und 4 kurz nach dem Auftreten von Haplotyp 4 könnte erklären, warum die Deletion gleich häufig mit dem G- und A-Allel in E8 vorkommt, während sie fast ausschließlich mit dem A2-Allel des TaqA Polymorphismus auftritt.

ter aufwuchsen, konsumierten, unabhängig vom Genotyp, weniger Alkohol.

Glutamaterges und GABAerges System

Neurobiologische Studien weisen darauf hin, dass Alkohol die exzitatorische glutamaterge Neurotransmission inhibiert und die inhibitorische GABAerge Neurotransmission stimuliert. Chronische Alkoholfuhr führt zu einer adaptiven Hochregulierung der NMDA-Rezeptoren und Herunterregulierung von GABAergen Rezeptoren. Diese Veränderung führt in der frühen Phase eines Entzuges zu einem Ungleichgewicht von erhöhter exzitatorischer und verminderter GABAerger Neurotransmission, was seinen Ausdruck in Entzugserscheinungen findet. Bei einer größeren oder länger anhaltenden Imbalanz treten schwere Entzugserscheinungen auf. Eine genetische Prädisposition zu diesen Imbalanzen kann das Auftreten von Entzugserscheinungen begünstigen. NMDA-Rezeptoren sind Tetramere, die sich aus verschiedenen Untereinheiten zusammensetzen. In zwei unabhängigen Studien wurde eine Assoziation des A-Allels des synonymen G2108A SNP der NR1 Untereinheit mit dem Auftreten von Delirien/Krämpfen^[14] bzw. Krämpfen^[15] während des Entzuges gefunden. Außerdem wiesen homozygote A/A Alkoholabhängige einen signifikant niedrigeren Alkoholkonsum auf^[14]. Diese Befunde lassen vermuten, dass das A-Allel mit einer erhöhten Empfindlichkeit für Entzugserscheinungen assoziiert ist. GABAA-Rezeptoren bestehen

aus 5 von 19 verschiedenen Untereinheiten. Bisherige Assoziationsbefunde sind sehr heterogen. Die P385S-Substitution der $\alpha 6$ -Untereinheit war in einer Studie mit einer verminderten Wirkung von Alkohol bei jungen Männern assoziiert, die zu einer späteren Zeit häufiger eine Alkoholabhängigkeit aufwiesen^[16].

Opioides System

Ethanol aktiviert das mesolimbische dopaminerge Belohnungssystem sowohl direkt als auch über das opioide System. Genetische Differenzen, die die Sensitivität des endogenen Opioidsystems beeinflussen, können somit Einfluss auf die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit haben. Positive Assoziation wurde in unabhängigen Studien mit dem A118G-Polymorphismus, der zu einer Asn-Asp-Substitution im Rezeptor mit funktioneller Relevanz führt, gefunden^[17]. Naltrexon, ein Antagonist, der in vielen Ländern zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit eingesetzt wird, zeigt in Abhängigkeit des Genotyps unterschiedliche Behandlungserfolge^[18].

Genetische Faktoren beeinflussen in Wechselwirkung mit Umweltfaktoren die Entstehung einer Alkoholkrankung. Funktionelle Polymorphismen sind nur für Ethanol metabolisierende Enzyme mit Sicherheit beschrieben. Für Gene, die die Pharmakodynamik beeinflussen liegen bisher lediglich Assoziations- und Linkage-Daten vor. Mit der Definition von Endophänotypen, die eine höhere Vulnerabilität be-



züglich einer Abhängigkeitsentwicklung aufweisen, können die Studien auf nicht erkrankte Personen ausgedehnt und deren Entwicklung prospektiv untersucht werden^[17]. Die COGA-Studie (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism), eine Multizenterstudie die 1989 in den USA begann, nutzt ebenfalls die Endophänotypisierung zur Identifizierung von involvieren Chromosomenabschnitten für das weitere Finemapping zur Genidentifizierung^[19]. Erste publizierte Ergebnisse weisen auf Chromosomenabschnitte hin, in denen einige der hier vorgestellten Kandidatengene lokalisiert sind. Endophänotypen sind auch die Verbindung zu häufig mit der Alkoholabhängigkeit auftretenden Komorbiditäten.

Literatur

- [1] **Kendler, K.S., Prescott, C.A., Neale, M.C., Pedersen, N.L.** (1997): Temperance board registration for alcohol abuse in a national sample of Swedish male twins, born 1902 to 1949. *Arch Gen Psychiatry* 54(2): 178–84.
- [2] **Quertemont, E.** (2004): Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism. *Molec. Psychiatr.* 9: 570–581.
- [3] **Thanos, P.K., Volkow, N.D., Freimuth P., Umegaki, H., Ikari, H., Roth, G., Ingram, D.K., Hitzemann, R.** (2001): Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *J Neurochem* 78: 1094–1103.
- [4] **Finckh, U., Rommelspacher, H., Kuhn, S., Dufeu, P., Otto, G., Heinz, A., Dettling, M., Giraldo-Velasquez, M., Pelz, J., Gräf, K.J., Harms, H., Sander, T., Schmidt, L.G., Rolfs, A.** (1997): Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism. *Pharmacogenetics* 7: 271–281.
- [5] **Lucht, M.J., Kuehn, K.U., Schröder, W., Armbruster, J., Abraham, G., Schattner, A., Gaensicke, M., Barnow, S., Tretzel, H., Herrmann, F.H., Freyberger, H.J.** (2001): Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) exon 8 genotype on efficacy of tiapride and clinical outcome of alcohol withdrawal. *Pharmacogenetics* 11: 647–653.
- [6] **Duan, J., Wainwright, M.S., Comeron, J.M., Saitou, N., Sanders, A.R., Gelernter, J., Gejman, P.V.** (2003): Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum. Molec. Genet.* 12 (3): 205–216.
- [7] **Hirvonen, M., Laakso, A., Nagren, K., Rinne, J.O., Pohjalainen, T., Hietala, J.** (2004): C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects stratal DRD2 availability in vivo. *Molec. Psychiatry* 9: 1060–1061.
- [8] **Heinz, A., Goldman, D., Jones, D.W., Palmour, R., Hommer, D., Gorey J.G., Lee, K.S., Linnoila, M., Weinberger, D.R.** (2000): Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology* 22: 133–139.
- [9] **Sander, T., Harms, H., Podschus, J., Finckh, U., Nickel, B., Rolfs, A., Rommelspacher, H., Schmidt, L.G.** (1997): Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol. Psychiatry* 41: 299–304.
- [10] **Gorwood, P., Limosin, F., Batel, P., Hamon, M., Adés, J., Boni, C.** (2003): The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure. *Biol. Psychiatry* 53: 85–92.
- [11] **Wernicke, C., Smolka, M., Gallinat, J., Winterer, G., Schmidt, L.G., Rommelspacher, H.** (2002): Evidence for the importance of the human dopamine transporter gene for withdrawal symptomatology of alcoholics in a German population. *Neurosci. Lett.* 333: 45–48.
- [12] **Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C.R., Hamer, D.H., Murphy, D.L.** (1996): Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274: 1527–1531.
- [13] **Barr, C.S., Newman, T.K., Lindell, S., Shannon, C., Champoux M., Lesch, K.P., Suomi, S.J., Goldman, D., Higley J.D.** (2004): Interaction between serotonin transporter gene variation and rearing condition in alcohol preference and consumption in female primates. *Arch Gen Psychiatry* 61: 1146–1152.
- [14] **Wernicke, C., Samochowiec, J., Schmidt, L.G., Winterer, G., Smolka, M., Kucharska-Mazur, J., Horodnicki, Gallinat, J., Rommelspacher, H.** (2003): Polymorphisms in the N-methyl-D-aspartate receptor 1 and 2B subunits are associated with alcoholism-related traits. *Biol. Psychiatry* 54: 922–928.
- [15] **Rujescu, D., Soyka, M., Dahmen, N., Preuß, U., Hartmann, A.M., Giegling, I., Koller, G., Bondy, B., Möller, H.-J., Szegedi, A.** (2005): GRIN1 locus may modify the susceptibility to seizures during alcohol withdrawal. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 133(1): 85–87.
- [16] **Schuckit, M.A., Mazzanti, C., Smith, T.L., Ahmed, U., Radel, M., Iwata, N., Goldman, D.** (1999): Selective Genotyping for the role of 5-HT2A, 5-HT2C, and GABA_A6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biol. Psychiatry* 45: 647–651.
- [17] **Town, T., Abdullah, L., Crawford, F., Schinka, J., Ordorica, P.I., Francis, E., et al.** (1999): Association of a functional μ -opioid receptor allele (+118) with alcohol dependency. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 22: 458–461.
- [18] **Oslin D.W., Berrettini, W., Kranzler, H.R., Pettinati, H., Gelernter, J., Volpicelli, J.R., O'Brien, C.P.** (2003): A functional polymorphism of the μ -opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacol.* 28: 1546–1552.
- [19] **Bierut, L.J., Saccone, N.L., Rice, J.P., Goate, A., Foroud, T., Edenberg, H., Almasy, L., Conneally, M., Crowe, R., Hesselbrock, V., Li, T.K., Nurnberger, J., Porjesz, B., Schuckit, A., Tischfield, J., Begleiter, H., Reich, T.** (2002): Defining alcohol related phenotypes in human. *Alcohol Res. & Health* 26(3): 208–213.

Korrespondenzadresse:

Dr. rer. nat. Catrin Wernicke
 Charité – Hochschulmedizin Berlin,
 Campus Benjamin Franklin, Klinik und
 Hochschulambulanz für Psychiatrie und
 Psychotherapie, Klinische Neurobiologie
 D-14050 Berlin
 Eschenallee 3
 Tel.: 030-8445-8257
 Fax: 030-8445-8244
 catrin.wernicke@charite.de



Catrin Wernicke

Geboren 1963, Studium der Biochemie und Molekularbiologie in Berlin, 1997 Promotion (Interphasezytogenetik von Gliomen) am Institut für Medizinische Genetik der Charité, Berlin (Lehrstuhl Prof. R. Witkowski), bis 2000

Arbeiten in der Zytogenetik und Molekulargenetik des Institutes zur tumorzytogenetischen und molekulargenetischen Diagnostik, seit 2001 wiss. Assistentin im Bereich Klinische Neurobiologie der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité, Campus Benjamin Franklin, Arbeiten zu genetischen Grundlagen der Alkoholabhängigkeit und zu Pathomechanismen der Neurodegeneration