



Petra Franke

Genetik von Suchterkrankungen

Petra Franke
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Bonn

psychoneuro 2003, 29 (4): 161–164

Suchterkrankungen wie Alkohol- und Opiatabhängigkeit sind komplexe Störungen mit oft chronischem Verlauf. Die Ausprägung des Krankheitsbildes ist variabel in Bezug auf das Manifestationsalter, den Schweregrad und die Komorbidität. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat zur Verbesserung der Diagnostik von Suchterkrankungen die Begriffe Gebrauch („use“), schädlicher Gebrauch („harmful use“), Missbrauch („abuse“) und Abhängigkeit („dependence“) eingeführt.

Prospektiv-longitudinale Verlaufsstudien belegen, dass besonders in jüngeren Altersgruppen Drogenkonsum besonders häufig ist: so liegt bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen der Konsum legaler Substanzen bei über 90%, der Konsum illegaler Substanzen wird mit 35% angegeben (15).

Nach Festlegung der WHO liegt ein riskanter Alkoholkonsum („harmful use“) vor, wenn regelmäßig 40 g (bei Männern) bzw. 20 g (bei Frauen) reiner Alkohol konsumiert wird. In Deutschland waren hiervon 15,2% der Männer und 8,4% der Frauen betroffen (7). Die epidemiologische Erhebung mittels standardisierter Diagnostik nach DSM-IV (1) geht davon aus, dass in Deutschland schätzungsweise 5% (2,4 Mio., bezogen

Suchterkrankungen stellen psychiatrische Erkrankungen dar, die Ausdruck eines vielschichtigen Krankheitsprozesses sind und deren klinisches Erscheinungsbild durch entwicklungsbedingte, umweltbezogene, psychosoziale, psychologisch-psychiatrische, neurobiologische sowie genetische Faktoren moduliert wird. Gegenstand des vorliegenden Artikels ist es, den aktuellen Forschungsstand bezüglich genetischer Bedingungsfaktoren von substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen zusammenzufassen, indem wesentliche Ergebnisse psychiatrisch-genetischer Forschungsstrategien vorgestellt werden.

auf die Wohnbevölkerung) einen Alkoholmissbrauch („abuse“) betreiben und weitere 3% (1,5 Mio.) an einer manifesten Alkoholabhängigkeit („dependence“) leiden (Männer sind 4-fach häufiger betroffen als Frauen (7)). Alkoholabhängigkeit zählt demnach zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland, während die Drogenabhängigkeit im Vergleich dazu eher eine untergeordnete Rolle spielt (265 000 Menschen sind drogenabhängig, bei weiteren 285 000 Menschen wurde die Diagnose eines Drogenmissbrauchs gestellt (7)).

Darüber hinaus beobachtet man insgesamt einen Anstieg von substanzgebundenen Abhängigkeits- und Missbrauchssyndromen, bei einer Tendenz zu einem früheren Ersterkrankungsalter (15). Daher muss der Ursachenforschung von substanzgebundenen Abhängigkeits- und Missbrauchssyndromen eine wachsende Bedeutung beigemessen werden.

Die Sichtweise, dass die Entstehung und Aufrechterhaltung süchtigen Verhaltens ausschließlich in sozialen Ursachen begründet sei und auf der Ebene einer „Charakterverfehlung“ interpretiert wird, gilt als obsolet. Ebenso muss auch die Existenz der früher oft postulierten „Suchtpersonlichkeit“ bezweifelt werden.

Suchterkrankungen sind nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand Ausdruck eines vielschichtigen Krankheitsprozesses, der aus der wiederholten Substanzeinnahme und -wirkung resultiert und deren klinisches Erscheinungsbild durch entwicklungsbedingte, umweltbezogene, psychosoziale, psychologisch-psychiatrische, neurobiologische sowie genetische Faktoren moduliert wird (10). Gegenstand des vorliegenden Artikels ist es, die aktuellen Forschungsstrategien bezüglich genetischer Bedingungsfaktoren von substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen kurz zusammenzufassen.

Ergebnisse aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien

Durch die Zusammenschau von Ergebnissen aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien zu substanzgebundenen Abhängigkeits-erkrankungen der vergangenen 20 Jahre konnten zunehmend genetische Bedingungsfaktoren für die Entstehung von Alkoholismus und anderer Formen von Suchterkrankungen herausgestellt werden.

Alkoholabhängigkeit

Die Wahrscheinlichkeit für Angehörige 1. Grades von Alkoholabhängigen, selbst an einer Alkoholabhängigkeit zu erkranken, ist um das 3–4-fache erhöht gegenüber der Allgemeinbevölkerung. Söhne alkoholabhängiger Väter sollen dabei ein höheres Wiederholungsrisiko als Töchter für Alkoholismus besitzen. Bei monozygoten Zwillingen ist das relative Risiko 10-fach gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht (5).

Die Heritabilität von Alkoholismus wurde in neueren Zwillingsstudien zwischen 50 und 60% angegeben (12, 13) und ist demzufolge größtenteils vergleichbar mit der Heritabilität anderer chronischer Erkrankungen (z.B. nicht-insulinabhängige Form des Diabetes-mellitus).

Adoptionsstudien dienen der Kontrolle von Umweltbedingungen oder Umgebungsfaktoren für das Auftreten eines bestimmten Merkmals. Anhand eines so genannten „cross-fostering“ Untersuchungsdesigns konnten in der „Stockholm Adoption Study“ (4, 23) bei adoptierten Männern sowohl Hinweise auf genetische als auch umgebungsbedingte Faktoren für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit beobachtet werden. Typ-I- und Typ-II-Alkoholismus stellen mutmaßlich zwei klinisch unterschiedliche Subtypen dar, die durch unabhängige neuroadaptive Prozesse beeinflusst werden. Ein frühes Ersterkrankungsalter ist demnach mit genetisch-determinierten Temperamentfaktoren assoziiert: starkem Neugierverhalten („high novelty seeking“) bei geringer Schadenvermeidung („low harm avoidance“) und geringer Ab-

hängigkeit von Belohnungen („low reward dependence“). Diese Temperamentkonfiguration charakterisiert nach Cloninger (6) den sog. antisozialen Temperamenttyp, der mit einem erhöhten Risiko für den Typ-II-Alkoholismus, Verhaltensstörungen im Kindesalter und polyvalentem Substanzmissbrauch während der Adoleszenz assoziiert zu sein scheint.

Im Gegensatz dazu wird für den Typ-I-Alkoholismus postuliert, dass sich eine starke Neigung zur Schadenvermeidung („high harm avoidance“) protektiv hinsichtlich der Initiierung eines starken Alkoholkonsums auswirkt. Bedingt durch eine Komorbidität mit Angststörungen und Depressionen soll von diesem Typus jedoch im Rahmen einer „Selbstmedikation“ Alkohol konsumiert werden.

Missbrauch und Abhängigkeit illegaler Drogen

Nach Merikangas und Mitarbeitern (18) besitzen Angehörige 1. Grades von Drogenabhängigen ein bis 7-fach erhöhtes Risiko für Drogenmissbrauch. Die Autoren fanden Hinweise darauf, dass Frauen ein höheres genetisches Risiko für Drogenmissbrauch aufweisen im Vergleich zu Männern. Die Häufigkeit von Drogenabusus bei Angehörigen 1. Grades Opiatabhängiger beträgt nach der Familienstudie von Rounsaville (21) zwischen 5–14% für Geschwister und 1–9% für Eltern.

Zwillingsstudien zum Missbrauch verschiedener illegaler Drogen legen die Existenz eines gemeinsamen Vulnerabilitätsfaktors nahe, dem der Missbrauch von Haschisch, Sedativa, Stimulanzien, Opioiden und Halluzinogenen unterliegt. Diese Vulnerabilität wird sowohl durch genetische wie familiär-umgebungsbezogene als auch nicht-familiär-umgebungsbezogene Faktoren beeinflusst. Der Anteil der einzelnen Faktoren variiert mit der jeweiligen Droge: während der Konsum von Haschisch am meisten durch familiär-umgebungsbezogene Faktoren bedingt scheint, ist der genetische Einfluss bei Heroinmissbrauch und Heroinabhängigkeit am stärksten ausgeprägt (24).

Die Adoptionsstudien von Cadoret (2, 3) bei Drogenabhängigkeit identifizierten sowohl die Relevanz biologisch-genetischer als auch umgebungsbezogener Risikofaktoren. Drogenmissbrauch war eng mit der Diagnose einer antisozialen Persönlichkeitsstörung korreliert, die wiederum auf einem biologisch-genetischen Hintergrund basierte. Adoptierte mit Drogenmissbrauch, jedoch ohne antisoziale Persönlichkeitsstörung, besaßen wiederum überzufällig häufig leibliche Eltern mit Alkoholproblemen. Als umgebungsbezogene risikosteigernde Variablen, die innerhalb der Adoptivfamilie wirksam werden und bei den Adoptierten zu einem Drogenmissbrauch führen, wurden die Scheidung der Adoptiveltern und psychiatrische Erkrankungen innerhalb der Adoptivfamilie identifiziert. Allerdings ist die Richtung des umgebungsbezogenen Risikofaktors und der Tatsache des Drogenmissbrauchs nicht eindeutig klärbar. Genetische und umgebungsbezogene Faktoren tragen nach der Studie von Cadoret (2) bei Männern und Frauen gleichermaßen zur Entstehung einer Drogenabhängigkeit bei.

Kandidatengene für Suchterkrankungen

Während die zuvor genannten Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien Belege für eine genetische Mitbeteiligung der Ätiologie von Suchterkrankungen liefern, ergibt sich die Frage, welche Gene zu Missbrauch und Abhängigkeit von Alkohol und anderen Drogen prädisponieren.

In genetischer Hinsicht zählen Suchterkrankungen (ebenso wie andere psychiatrische Krankheitsbilder) zu den so genannten „komplexen Erkrankungen“. Der Vererbungsmodus von Suchterkrankungen legt nahe, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht nur ein Gen für die Entstehung von süchtigem Verhalten zu identifizieren ist, sondern mutmaßlich eine Vielzahl von Genen, die sowohl untereinander als auch mit Umweltfaktoren in einer Wechselbeziehung stehen können. Die genetische Vulnerabilität für Suchterkrankungen wird möglicher-

weise durch individuelle neurophysiologische Charakteristika auf subklinischer Ebene (so genannte Endophänotypen) mediiert: z.B. die reduzierte Empfindlichkeit hinsichtlich der Wirkung von Alkohol („low level response“ – LR) oder eine reduzierte P300-Amplitude bei gesunden (d.h. nicht alkoholabhängigen) Angehörigen von alkoholabhängigen Patienten (11, 22).

Ein Teil der psychiatrisch-genetischen Erforschung von Suchterkrankungen erfolgt mittels molekular-genetischer Methoden (19) und widmet sich der Identifikation von Genregionen bzw. einzelnen Genen, die mutmaßlich zu Substanzmissbrauch und Abhängigkeit prädisponieren, so genannten Kandidatengenen. Die meisten Befunde liegen zur Alkoholabhängigkeit vor, weshalb nur diese hier im Rahmen dieser kurzen Übersicht erwähnt werden sollen (für eine ausführlichere Darstellung siehe (17)).

Kopplungsstudien in mehrfach mit Alkoholismus belasteten Familien ergaben stärkste Hinweise auf Kopplung für Marker auf Chromosom 1, 4 und 7 (20), Chromosom 4 und 11 (16) sowie Chromosom 6 (14) und Chromosom 16 (8).

Im Rahmen von Fall-Kontroll-Assoziationsstudien wurden vorwiegend Gene für den enzymatischen Alkoholabbau (ADH und ALDH) sowie Gene von Neurotransmitterrezeptoren (z.B. Varianten von Dopamin-, Serotonin- und Opioidrezeptorgenen) untersucht. Bislang erwiesen sich die in Assoziationsstudien erhobenen Befunde zur Alkoholabhängigkeit als inkonsistent und bedürfen weiterer Replikation (9, 17).

Die Einbeziehung von klinischen Phänotypen und der bereits erwähnten Endophänotypen stellen viel versprechende Ansätze dar, um kosegregierende Merkmale bei Alkoholabhängigkeit in Beziehung zum Genotyp zu identifizieren (22). Mit diesen zeit- und personalintensiven Untersuchungsmethoden gelingt es möglicherweise, innerhalb der kommenden Jahre, die Genortsuche bei substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen zu erleichtern.

Transgene Tiermodelle bei Suchterkrankungen

Die physiologische Wirkung von Alkohol und Drogen und die körperliche Abhängigkeit von diesen Substanzen lassen sich im Tiermodell besser als jede andere psychiatrische Erkrankung oder Verhaltensform darstellen (17).

Die funktionelle Bedeutung von bestimmten Neurotransmittergenen auf die Entstehung süchtigen Verhaltens kann durch Vergleiche zwischen mutierten Mäusestämmen (so genannte knock-out Strategie) und Wildtyp-Stämmen erzielt werden. Mittels dieser knock-out Strategie konnte z.B. die substanzuelle Rolle des μ -Opioidrezeptorgens auf die analgetische Wirkung des Morphins herausgestellt werden. Alternativ zur knock-out Strategie kann z.B. die Wirkung von Alkohol an bestimmten Mäusestämmen untersucht werden, die ein unterschiedliches Trinkverhalten von Alkohol bereits von Geburt an zeigen.

Zukünftige tierexperimentelle Studien können dazu beitragen, die Rolle von verschiedenen Genen auf die Entstehung und Aufrechterhaltung von substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen aufzuklären. Ob diese im Tiermodell zu beobachtenden genetischen Einflüsse auch auf die komplexe Entstehung einer Suchterkrankung beim Menschen übertragbar sind, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

Fazit

Alkoholismus und anderen Formen von Substanzmissbrauch liegen multifaktorielle Ursachen zu Grunde, wobei zunehmend genetischen Bedingungsfaktoren eine große Bedeutung beigemessen wird. Eine systematische Suche nach Genen bzw. Genregionen, die zu süchtigem Verhalten prädisponieren sollen, bleiben jedoch auch zukünftig ein wichtiges Forschungsfeld, da noch keine konsistenten Ergebnisse erzielt wurden. Forschungsbedarf besteht insbesondere hinsichtlich des Zusammenwirkens substanzimmanenter Effekte der konsumierten Droge, deren Applikationsart und deren Metabolismus, soziographischer und psy-

chologischer sowie neurobiologisch-genetischer Faktoren, die das konsumierende Individuum vom Stadium des „kontrollierten“ Konsums bis zum schädlichen Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit führen können.

Summary

Substance abuse and dependence are psychiatric disorders and currently interpreted as a complex disease process of the brain resulting from recurring substance intake and drug action. Its clinical phenotype is modulated by developmental, environmental, psychosocial, psychological, neurobiological as well as genetic vulnerability factors. The purpose of the present article is to summarize briefly current evidence for a genetic etiology of addiction. Results and implications of major psychiatric-genetic research strategies are presented.

Key words

addiction, genetic risk factors, candidate genes, vulnerability

Literatur

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 4. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994
2. Cadoret RJ, Troughton E et al. An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. Arch Gen Psych. 1986; 43: 1131–1136
3. Cadoret RJ, Yates WR et al. Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. Arch Gen Psych. 1995; 52: 42–52
4. Cloninger CR, Bohman M et al. Inheritance of alcohol abuse. Arch Gen Psych. 1981; 38: 861–868
5. Cloninger CR, Dinwiddie SH et al. Epidemiology and genetics of alcoholism. Review of Psychiatry. 1989; 8: 293–308
6. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. Science. 1987; 236: 410–416
7. Deutsche Hauptstelle gegen Suchtgefahren (DHS) (Hrsg.) Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen in Deutschland 1997. Geesthacht: Neuland, 1998
8. Foroud T, Bucholz KK et al. Linkage of an alcoholism-related severity phenotype to chromosome 16. Alcohol Clin Exp Res. 1998; 22: 2035–2042
9. Franke P. Genetische Varianten des opioidergen Systems bei Suchterkrankungen. Suchtmedizin. 2000; 2: 127–133
10. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological

basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1642–1652

11. Hill SY, Shen S et al. Factors predicting the onset of adolescent drinking in families at high risk for developing alcoholism. *Biol Psychiatry*. 2000; 48: 265–275

12. Kendler KS, Heath AC et al. A population-based study of alcoholism in women. *JAMA* 1992; 268: 1877–1882.

13. Kendler KS, Prescott CA et al. Temperance board registration for alcohol abuse in a national sample of Swedish male twins, born 1902–1949. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54: 178–184

14. Lappalainen J, Long JC et al. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55: 989–994

15. Lieb R, Schuster P et al. Epidemiologie des Konsums, Mißbrauchs und der Abhängigkeit von legalen und illegalen Drogen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen: die prospektiv-longitudinale Verlaufsstudie EDSP. *Sucht* 2000; 46: 18–31

16. Long JC, Knowler WC et al. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosome 4 and 11 from an autosomal scan in an American Indian population. *Am J Med Genet*. 1998; 81: 216–221

17. Maier W, Franke P. Biologie und Genetik der Sucht. In: Madea B, Brinkmann B (Hrsg.) *Handbuch gerichtliche Medizin*, Band II, Springer-Verlag, Heidelberg (in press: 2003).

18. Merikangas KR, Stolar M et al. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psych*. 1998; 55: 973–979

19. Propping P, Nöthen MM et al. Assoziationsuntersuchungen bei psychiatrischen Erkrankungen. *Konzepte und Befunde. Nervenarzt*. 1994; 65: 725–740

20. Reich T, Edenberg HJ et al. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet*. 1998; 81: 207–215

21. Rounsaville BJ, Kosten TR et al. Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction. *Arch Gen Psych*. 1991; 48: 33–42

22. Schuckit MA, Mazzanti C et al. Selective genotyping for the role of 5-HT-2a, 5-HT-2c, and GABA-a6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 647–651

23. Sigvardsson S, Bohman M et al. Replication of the Stockholm Adoption Study of alcoholism. *Confirmatory cross-fostering analysis*. *Arch Gen Psych*. 1996; 53: 681–687

24. Tsuang MT, Lyons MJ et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55: 967–972

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Petra Franke
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Fax: 0228/287 6097
e-mail: petra.franke@ukb.uni-bonn.de

Irrfahrten – Autobiografie eines Psychiaters

Erich Adalbert Wulff: *Irrfahrten. Autobiografie eines Psychiaters. Edition Das Narrenschiff im Psychiatrieverlag, Bonn 2001, 630 Seiten, 29,90 €.*
ISBN 388414301

Der Autor hat eine Zeit lang viel Aufhebens gemacht in der bundesdeutschen Psychiatrie, durch so genannte fortschrittliche Taten. Fortschritt ist aber bekanntlich relativ und erst im Nachhinein sicher fest zu machen. Beispielsweise eine kleine Abteilung zu öffnen oder die Geschlechtertrennung aufzuheben, ist kein Kunststück. Bei einer großen Klinik sieht das schon ganz anders aus.

Wulff war aber als Psychiater auch geläufig wegen seiner 1968 veröffentlichten „vietnamesischen Lehrjahre“. Dort hat der Autor seine sehr persönlichen Erlebnisse in Vietnam beschrieben, die ihm offenbar in sehr guter Erinnerung sind und die er erstaunlicherweise noch einmal dem Lesepublikum vorführt.

Interessant ist aber mehr, dass Wulff „ein Fall“ ist, der seinerzeit für viele stand. Einmal ein fortschrittliches Gehabe, garniert mit der dazu gehörenden kommunistischen Weltanschauung. Merkwürdigerweise hat Wulff offenbar nicht das Gefühl, dass beides inzwischen kritikbedürftig ist. Darüber und über seine wirkliche Einstellung zu den Dingen ist aus dem Buch nichts zu entnehmen. Seine psychiatrische Tätigkeit bleibt merkwürdig unreflektiert.

Für die Psychiater, die diese Zeit erlebt haben, ein interessantes Buch, besonders für Zeitzeugen.

Prof. F. Reimer, Weinsberg

Narzissmus und Macht – Zur Psychoanalyse seelischer Störungen in der Politik

Hans-Jürgen Wirth: *Narzissmus und Macht. Zur Psychoanalyse seelischer Störungen in der Politik. Psychosozial-Verlag, 2002. 439 Seiten, gebunden, 23,90 €.*

ISBN 3898060446

Der Autor hat eine sehr gut lesbare, flott geschriebene Arbeit vorgelegt und sich einige Persönlichkeiten paradigmatisch herausgesucht, z.B. Kohl, Fischer, Milosowitsch, Barschel (Barschel, wer war das eigentlich?). Die Persönlichkeiten und die Taten dieser Politiker sind sehr eindringlich und plastisch beschrieben, wobei man sich als kritischer Leser fragt: Muss es denn auch alles analytisch betrachtet werden? Vermutlich genügt es, wenn man die Hälfte der psychologischen Interpretationen benutzt, um die Charaktere und Taten dieser Personen ausreichend zu beschreiben und zu erhellen. Es werden deshalb nur analytisch interessierte Psychiater vollständig bei der Lektüre dieses Buches zufrieden gestellt. Andere werden finden, dass des Guten z.T. zuviel getan wurde.

Dennoch ein sehr wichtiges Buch, eine sehr gute Beschreibung der Persönlichkeiten, ein Lesevergnügen für den Interessierten.

Prof. F. Reimer, Weinsberg