

# Genetik von substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen

Petra Franke, Wolfgang Maier

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie  
und Psychotherapie der Universität  
Bonn

## Zusammenfassung

Nach bisherigem Wissen liegen der Genese von substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen multifaktorielle Ursachen zugrunde. Die familiäre Häufung substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen wurde in Familienstudien mehrfach belegt. Der familiär übertragene Phänotyp umfaßt neben der Alkoholabhängigkeit auch den Alkoholabusus und andere substanzgebundene Abhängigkeiten bzw. Formen des Mißbrauchs sowie antisoziale Persönlichkeitsstörungen. Genetische Faktoren spielen hinsichtlich der Ätiologie eine gleichgewichtige Rolle wie individuumbezogene Umgebungsfaktoren. Familiäre Umgebungsfaktoren scheinen, zumindest was die Alkoholabhängigkeit betrifft, von geringerer Relevanz zu sein.

Ergebnisse aus Zwillings- und Adoptionsstudien unterstreichen die Existenz mutmaßlicher kausaler oder risikomodifizierender Gene, wobei wahrscheinlich mehrere Gene synergistisch bei der Entwicklung einer substanzgebundenen Abhängigkeit wirken. Auf der Suche nach genetischen Risikofaktoren wurden in den letzten Jahren Assoziations- und Kopplungsstudien durchgeführt, welche dazu beitragen, diese Gene auf molekularer Ebene zu charakterisieren.

## Schlüsselwörter

Alkoholabhängigkeit, Opiatabhängigkeit, Zwillingsstudien, Adoptionsstudien, Familienstudien, Genetische Marker

## Summary

According to current knowledge the etiology of substance dependence is multifactorial. The fact that substance dependence is running in families has been evidenced by family studies. These studies have also underscored that the transmitted phenotype – apart from alcohol dependence – may also comprise alcohol and other substance abuse as well as personality disorders (especially antisocial personality disorder). Concerning etiology, genetic factors are equally important than individual and environmental factors. In contrast, the impact of shared familial environment seems to be less relevant, at least for alcoholism. Results of twin and adoption studies point to the existence of putative causal or risk-modifying genes, which putatively act in an additive manner. In search for genetic risk factors of substance dependence the focus is on association and linkage studies, which try to characterize these genes on a molecular basis.

## Keywords

alcoholism, opioid dependence, twin studies, adoption studies, family studies, genetic markers

## Einleitung

Substanzgebundene Abhängigkeitserkrankungen führen neben erheblichem subjektivem Leidensdruck, zu sozialen und gesundheitsökonomischen Folgekosten. Abhängigkeitserkrankungen treten überzufällig häufig zusammen mit anderen psychischen Störungen (Depression, Angst) auf, wobei ein Teil der Komorbidität aus sekundären Anpassungsproblemen der Abhängigkeit resultiert. Über die Ursachen von Abhängigkeitserkrankungen ist im einzelnen nur wenig bekannt. Lange wurden diese als vorwiegend sozial bedingt angesehen, was jedoch empirisch nicht belegt werden konnte. Präventive oder therapeutische Interventionen mit befriedigender Wirksamkeit stehen derzeit noch nicht zur Verfügung. Die Erforschung der Ätiologie von Abhängigkeitserkrankungen und die darauf aufbauende Entwicklung effektiver präventiver und therapeutischer Interventionen stellt daher eine vorrangige Aufgabe dar.

Erst in jüngster Zeit sind substanzgebundene Abhängigkeitserkrankungen hinsichtlich ihrer familiären Übertragung im Rahmen von Adoptions-, Zwillings- und Familienstudien in den Blickwinkel des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Die eher karge Literaturlandschaft bezüglich einer familiären Übertragung der Opiatabhängigkeit kontrastiert hierbei stark mit den relativ umfangreichen Befunden zu familiären und/oder genetischen Faktoren, die zur Alkoholabhängigkeit prädisponieren. Als Bedingungsfaktoren zur familiären Übertragung von

substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen werden neben kausalen oder risikomodifizierenden Genen, Umgebungsfaktoren innerhalb von Familien („shared environment“), individualspezifische Umgebungsfaktoren sowie Interaktionen zwischen den vorgenannten Bedingungen (es könnten manche Gene nur unter spezifischen Umgebungsfaktoren relevant werden) genannt.

Der folgende Artikel stellt die bislang publizierten und wesentlichen Befunde zur Genetik substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen zusammen, wobei die Ergebnisse getrennt nach den häufigsten Störungsbildern dieser Gruppe, der Alkohol- und der Drogenabhängigkeit, aufgeführt werden.

## 1. Befunde zur Alkoholabhängigkeit

### 1.1 Ergebnisse aus Zwillingsstudien

Seit 1981 wurden 5 Zwillingsstudien veröffentlicht, deren Fallzahlen zwischen 8 und 730 variieren (Referenzen in: Maier, 1996). Die Konkordanzraten (i.e. Erkrankungsrisiko) sind bei monozygoten Zwillingen (26–59 % bei Männern und 8–26 % bei Frauen) bis um ein fünffaches höher als bei dizygoten Zwillingen (12–36 % bei Männern und 5–13 % bei Frauen).

Während genetische Bedingungsfaktoren für Alkoholabhängigkeit bei Männern durch die Mehrzahl der Zwillingsstudien belegt sind, ist das Ausmaß genetischer Einflüsse auf Alkoholismus bei Frauen weiter klärungsbedürftig. Varianzanalysen von Konkordanzraten kamen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, daß familiäre Umgebungsfaktoren („shared environment“) für das Auftreten von Alkoholabhängigkeit vernachlässigbar sind, während individualspezifische Umgebungsfaktoren (z.B. belastende Lebensereignisse im Erwachsenenalter) einen ähnlich starken Effekt wie genetische Faktoren ausüben. Aufgrund der bisher vorliegenden widersprüchlichen Befunde ist die Rolle familiärer Umgebungsfaktoren auf die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit (z.B.

exzessives Trinkverhalten der Eltern) gegenwärtig nicht sicher entscheidbar.

### 1.2 Adoptionsstudien

Seit 1977 wurden 6 kontrollierte Adoptionsstudien veröffentlicht, wobei die Stichprobenumfänge zwischen 20 und 336 variieren (Referenzen in: Maier, 1996). Die Erkrankungsraten schwanken z.T. erheblich zwischen 19 und 61 % für Männer sowie zwischen 2 und 50 % für Frauen. Die Interpretation der Resultate von Adoptionsstu-

dien bei weiblichen Indexfällen ist durch die geringe Prävalenzrate von Alkoholismus bei weiblichen Probanden erschwert. Aufgrund der neueren kontrollierten Adoptionsstudien kann die lange Zeit vorherrschende Meinung, der Alkoholismus sei eine ausschließlich durch Umgebungsfaktoren induzierte Verhaltensstörung, nicht weiter aufrecht erhalten werden. Neben der ätiologischen Bedeutung genetischer Faktoren für Alkoholismus sollte jedoch auf die Rolle risikosteigernder bzw. protektiver Umgebungs-

Anzeige

faktoren hingewiesen werden. In diesem Zusammenhang postulierte Cloninger 1981 (Cloninger et al. 1989) auf der Basis einer schwedischen Stichprobe von männlichen Adoptivpersonen mit Alkoholismus zwei Subtypen, die sich durch eine verschiedenartige Komorbidität mit psychiatrischen Störungen auszeichnen: Der Typ-I Alkoholismus tritt häufig in Komorbidität mit Angsterkrankungen und Depressionen auf, ist vermutlich durch nur geringe genetisch vermittelte Prädisposition gekennzeichnet und offenbar vorwiegend durch Milieufaktoren induziert. Den Typ-II hingegen charakterisiert eine hohe familiäre Belastung mit Alkoholismus, antisozialem Verhalten und Kriminalität. Darüber hinaus werden Persönlichkeitsfaktoren als entscheidende vermittelnde Variablen für Alkoholismus postuliert. Unter anderem sollen Typ-II Alkoholiker ausgeprägteres „Novelty Seeking“-Verhalten bei nur gering ausgeprägter „Harm Avoidance“ und „Reward Dependence“ besitzen.

Zusammenfassend belegen Adoptionsstudien, daß genetische Faktoren für das Auftreten von Alkoholabhängigkeit bei Männern relevant sind, wobei anderen nicht-genetischen Faktoren eine ähnlich hohe Relevanz zukommt.

### 1.3 Familienstudien

Die Lebenszeitprävalenz in der Allgemeinbevölkerung für Alkoholabhängigkeit schwankt zwischen 9,9 % und 21,8 % bei Männern und zwischen 0,6 % und 5,1 % bei Frauen. Das Lebenszeitrisiko, an einer Alkoholabhängigkeit zu erkranken, beträgt für Männer aus der Allgemeinbevölkerung (die nach 1953 geboren wurden) 22,2 % und 9,5 % für Frauen. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß sich das Lebenszeitrisiko sowohl für Frauen als auch für Männer im Zeitraum zwischen 1938 und 1953 verdoppelt hat (Cloninger et al. 1989).

Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ist das relative Risiko für Angehörige von Alkoholabhängigen, selbst an einer Alkoholabhängigkeit zu erkranken, deutlich erhöht. Basierend auf schwedischen Familienstudien besitzen Angehörige 2. Grades von Alko-

holabhängigen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung das relative Risiko von 2, Angehörige 1. Grades haben ein 3–4-fach erhöhtes relatives Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Das relative Risiko bei monozygoten Zwillingen ist mit 10 am höchsten.

Familienstudien belegen ohne Zweifel die familiäre Häufung von Alkoholabhängigkeit und Alkoholabusus, und zwar unabhängig vom Geschlecht des Indexfalles. Das Wiederholungsrisiko ist insbesondere bei Söhnen von alkoholabhängigen Vätern erhöht.

## 2. Befunde zur Drogenabhängigkeit

### 2.1 Ergebnisse aus Zwillingsstudien

Die bisher größte Zwillingsstudie, die systematisch nicht-klinische Stichproben untersuchte, wurde von Tsuang et al. 1996 publiziert und umfaßt 3,372 männliche Zwillingspaare. Von dieser Stichprobe erfüllten 10,1 % die DSM-III-R Kriterien für Drogenabusus oder -abhängigkeit (Lebenszeitdiagnosen). Ein signifikanter Unterschied der Konkordanzraten monozygoter (26,2 %) und dizygoter Zwillinge (16,5 %) deutet auf einen genetischen Einfluß bei der Entwicklung einer Drogenabhängigkeit hin. Bezüglich der einzelnen Substanzklassen waren lediglich die unterschiedlichen Konkordanzraten bei Marijuana- und Stimulantienmißbrauch statistisch signifikant. Die Studie zeigte jedoch darüber hinaus, daß genetische Faktoren (34 % der Varianz) nicht alleine ausschlaggebend sind, sondern daß auch individualspezifische Umgebungsfaktoren (38 % der Varianz) sowie familiäre Umgebungsfaktoren (28 % der Varianz) eine ähnlich große Rolle spielen.

### 2.2. Adoptionsstudien

Die bislang einzig publizierte Adoptionsstudie zur Drogenabhängigkeit (Cadoret et al. 1995) untersuchte 95 männliche Adoptierte, die unmittelbar nach der Geburt von ihren biologischen Eltern getrennt wurden, im Erwachsenenalter u.a. bezüglich Substanzgebrauch und -mißbrauch illegaler Drogen. Die einzelnen Substanz-

klassen wurden hierbei nicht unterschieden.

Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, daß es offenbar zwei genetische Übertragungswege für Drogenmißbrauch/-abhängigkeit gibt: Ein Weg führt offenbar direkt von der Alkoholabhängigkeit der biologischen Eltern zum Drogenkonsum bei den Nachkommen, während der zweite Übertragungsweg indirekt, ausgehend von einer antisozialen Persönlichkeitsstörung der biologischen Eltern über intervenierende Variablen wie Aggressivität und Verhaltensstörungen während der Adoleszenz, zur Entwicklung einer antisozialen Persönlichkeitsstörung und Drogenabusus/-abhängigkeit im Erwachsenenalter der Adoptierten führt. Der Drogenabusus oder die Drogenabhängigkeit stellt nach diesem Modell eine „Spezialkonstellation“ der antisozialen Persönlichkeitsstörung dar.

Umgebungsfaktoren wie beispielsweise psychiatrische Störungen in den Adoptivfamilien erhöhen davon unabhängig die Wahrscheinlichkeit der Adoptierten für eine antisoziale Persönlichkeitsstörung.

### 2.3. Familienstudien

Die Ergebnisse aus Familienstudien (Rounsaville et al. 1991) zeigen

- 1.) daß Angehörige opiatabhängiger Patienten häufiger eine Alkoholabhängigkeit, Drogenmißbrauch, Depressionen und antisoziale Persönlichkeitsstörungen aufweisen als die Allgemeinbevölkerung,
- 2.) daß Angehörige opiatabhängiger und depressiver Patienten häufiger depressiv oder ängstlich sind als Angehörige von opiatabhängigen Patienten ohne Depression und
- 3.) daß sich Angehörige opiatabhängiger Patienten mit antisozialer Persönlichkeitsstörung hinsichtlich der Häufigkeit psychiatrischer Störungen nicht von Angehörigen opiatabhängiger Patienten ohne antisoziale Persönlichkeitsstörung unterscheiden.

Die Häufigkeit von Drogenabusus bei

Angehörigen 1. Grades Opiatabhängiger beträgt 5–14 % für Geschwister und 1–9 % für Eltern, wobei männliche Angehörige häufiger betroffen sind.

### 3. Genetische Marker bei substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen

Im Falle der Alkoholabhängigkeit wurden bislang überwiegend Assoziationsuntersuchungen durchgeführt. Am längsten bekannt und am besten untersucht sind genetische Polymorphismen von Enzymen, die bei der oxidativen Metabolisierung des Alkohols eine Rolle spielen: der ADH<sub>2</sub> Locus mit der  $\beta_2$ -Untereinheit der Alkoholdehydrogenase, ALDH<sub>2</sub> (Aldehyddehydrogenase) und die Cytochrom P450 Isoform (Cyp2 E1) wurden als mögliche Kandidatengene untersucht (Agarwal, 1997). In asiatischen Populationen übt das ADH<sub>2</sub>-2 Allel konsistent einen protektiven Effekt bezüglich der Entstehung einer Alkoholabhängigkeit aus; es erhöht allerdings das Risiko eines alkoholtoxischen Leberschadens bzw. alkoholbedingter Pankreatitis bei bereits alkoholabhängigen Patienten. Ähnlich verhalten sich Polymorphismen von ADH<sub>3</sub> und ALDH<sub>2</sub>-2 (Whitfield, 1997), während die Befunde zu Cyp2 E1 weniger eindeutig sind (Maezawa et al. 1995).

Als weitere Kandidatengene sind im besonderen Gene der dopaminergen Neurotransmission (A1 und A2 Allele des DRD<sub>2</sub> Rezeptor Gens) untersucht worden. Bisher existieren allerdings keine sicher replizierten Ergebnisse. Die inkonsistenten Befunde sind offenbar Ausdruck von Stratifikationsartefakten, die bei Markersystemen mit starker populationsgenetischer Heterogenität besonders häufig auftreten können (Maier, 1996).

In der erst kürzlich publizierten Kopplungsuntersuchung der COGA Studie (Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism) wurde der stärkste Hinweis auf Kopplung für Marker auf Chromosom 1, Chromosom 7 und einen mutmaßlichen protektiven Locus, in enger Nachbarschaft mit den ADH Genen auf Chromosom 4 gefunden (Reich et al. 1998). Eine weitere Kopplungsuntersuchung bei einer Gruppe

amerikanischer Indianer (Long et al. 1998) beschreiben positive Kopplungsbefunde auf Chromosom 11p in der Nähe der DRD<sub>4</sub> Dopaminrezeptor und Tyrosin Hydroxylase (TH) Gene sowie, benachbart mit dem  $\beta_1$  GABA Rezeptor Gen, auf Chromosom 4p. Interessanterweise gibt es weitere Hinweise auf Kopplung bei der ADH auf Chromosom 4q, was jedoch zunächst noch nicht durch „multipoint-analysis“ bestätigt werden konnte.

Die Untersuchung von genetischen Varianten verschiedener an der Suchtentstehung beteiligter Transmittersysteme bei Opiatabhängigen stellen noch weitgehend ein offenes Forschungsfeld dar. Aktuell bereits publizierte Studien bedürfen zunächst einer Replikation (z.B. positiver Assoziationsbefund des Dopamin D4 Rezeptor Exon III Allel 7 bei Heroinabhängigkeit).

Die Identifikation mutmaßlicher Risikofaktoren durch systematische Suche nach Kandidatengenen und Kopplungsuntersuchungen sowohl bei Alkoholabhängigkeit als auch bei anderen Formen substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen, trägt langfristig zu einer besseren Prävention bei und bietet möglicherweise innovative Behandlungsansätze bei entsprechend vulnerablen Individuen.

#### Literatur

Agarwal, D.P. (1997) Molecular genetic aspects of alcohol metabolism and alcoholism. *Pharmacopsychiatry*, 30,3: 79–84.

Cadoret, R.J.; Yates, W.R.; Troughton, E.; Woodworth, G.; Stewart, M.A. (1995) Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Archives of General Psychiatry*, 52: 42–52.

Cloninger, C.R.; Dinwiddie, S.H.; Reich, T. (1989) Epidemiology and genetics of alcoholism. *Review of Psychiatry*, Vol. 8: 293–308.

Long, J.C.; Knowler, W.C.; Hanson, R.L.; Robin, R.W.; Urbanek, M.; Moore, E.; Bennett, P.H.; Goldman, D. (1998) Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosome 4 and 11 from an autosomal-wide scan in an American Indian population. *Am. J. Med. Genet.* 81: 216–221.

Maezawa, Y.; Yamauchi, M.; Toda, G.; Suzuki, H.; Sakurai, S. (1995) Alcohol-metabolizing enzyme polymorphisms and alcoholism in Japan. *Alcohol Clin Exp Res.*, 19: 951–954.

Maier, W. (1996) Genetik von Alkoholabus und

Alkoholabhängigkeit. In: Mann, K. und Buchkremer, G. (Hrsg.) *Sucht, Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S. 85–97.

Reich, T.; Edenberg, H.J.; Goate, A.; Williams, J.T.; Rice, J.P.; Eerdewegh, P. V.; Foroud, T.; Hesselbrock, V.; Schuckit, M.A.; Bucholz, K.; Porjesz, B.; Li, T.K.; Conneally, M.; Nurnberger J.I.Jr.; Tischfeld, J.A.; Crowe, R.R.; Cloninger, C.R.; Wu, W.; Shears, S.; Carr, K.; Crose, C.; Willig, C.; Begleiter, H. (1998) Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am. J. Med. Genet.* 81: 207–215.

Rounsaville, B.J.; Kosten, T.R.; Weissman, M.M.; Prusoff, B.; Pauls, D.; Anton, S.F.; Merikangas, K. (1991) Psychiatric Disorders in Relatives of probands with opiate addiction. *Archives of General Psychiatry*, 48: 33–42.

Tsuang, M.T.; Lyons, M.J.; Eisen, S.A.; Goldberg, J.; True, W.; Lin, N.; Meyer, J.M.; Toomey, R.; Faraone, S.V.; Eaves, L. (1996) Genetic Influences on DSM-III-R drug abuse and dependence.: a study of 3,372 twin pairs. *American Journal of Medical Genetics*, 67: 473–477.

Whitfield, J.B. (1997) Meta-analysis of the effects of alcohol dehydrogenase genotype on alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Alcohol & Alcoholism*, 32: 613–619.

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Petra Franke  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn  
Sigmund Freud Str. 25  
D-53 105 Bonn  
Tel 0228/ 287 5057  
Fax 0228/ 287 6097  
franke@uni-bonn.de

Anzeige