

ALKOHOLISMUS



TRINKER: GETTY IMAGES / PHOTONICA, IAN MCKINNIEL;
BABYGESICHT: GETTY IMAGES / PAUL BRIAN BERMAN;
BEARBETUNG: EMILY HARRISON

Viele Kinder von Alkoholikern sind suchtgefährdet – ihre Hirnerregungsmuster funktionieren ungewöhnlich.

VERERBTE TRUNKSUCHT

Gene leisten zur Alkoholsucht einen wesentlichen Beitrag. Diese Erkenntnis verspricht nicht nur bessere Therapien, sondern erlaubt auch gezieltere Vorsorge.

Von John I. Nurnberger jr.
und Laura Jean Bierut

Trunksucht scheint oft in der Familie zu liegen. Was viele als Stigma werten und auf die sozialen Verhältnisse zurückführen, beurteilt die Forschung vorsichtiger. Denn offenbar machen es erbliche genetische Komponenten manchen Menschen schwer, mit Alkohol angemessen umzugehen.

Im Zuge immer besserer Verfahren zur Analyse von Genfunktionen gelingt es zunehmend, auch zu den biologischen Wurzeln von komplexen medizinischen Störungen vorzudringen, einschließlich genetischen Hintergründen bei Stoffmissbrauch und Sucht. Genetiker können heute Erbanlagen aufspüren, die körperliche Prozesse stark – oder auch nur leicht – beeinflussen und entsprechend ein Erkrankungsrisiko erhöhen. Dazu vergleichen sie Vererbungsmuster bei großen Bevölkerungsgruppen, wobei sie auf Hunderttausende genetischer Varianten im Genom jedes dieser Menschen achten.

Wie für viele Krankheiten gilt auch für Alkoholismus, dass er mehr als eine Ursache hat. Zudem tragen Gene keineswegs allein die Schuld. Trotzdem wirken sie oft auf eine vertrackte Entwicklung hin: Bestimmte Erbfaktoren können offenbar Wechselwirkungen von Regelkreisen in Körper und Gehirn sowie deren Zusammenspiel mit der Lebenssituation derart beeinflussen, dass mancher mehr gefährdet ist, mancher weniger. Es fällt nicht leicht, die verschiedenen Einflüsse zu trennen. Bisher kennen wir ein knappes Dutzend Gene, die das Alkoholismusrisiko steigern. Es dürfte aber noch einige mehr geben.

Genauer gesagt handelt es sich bei den bisher untersuchten Genen um Varianten von regulären Erbanlagen. Etliche davon sind in der Bevölkerung durchaus verbreitet. Obwohl die einzelne Abweichung das Alkoholismus-

risiko an sich nur mäßig erhöht, können solche Erbfaktoren die Trinkgewohnheiten doch stark beeinflussen. Unter Umständen tragen sie auch zu anderen Süchten mit bei, und sie können mit im Spiel sein, wenn jemand zu regelverletzendem Verhalten, Depressionen oder Angstkrankheiten neigt. Wenn wir erst wissen, welche biologischen Vorgänge eine Trunksucht herbeiführen können, wird das fast mit Sicherheit auch erlauben, die bekannten Therapien gezielter einzusetzen und neue, auf den Einzelnen zugeschnittene Behandlungen zu entwerfen.

Klassische Erbabweichung

Unsere Gene kodieren für gut und gern 100 000 verschiedene Proteine, die im Körper physiologische Aufgaben erfüllen oder zur Regulation von Genen dienen. Gleich die erste Erbanlage, deren Einfluss auf Alkoholismus die Forscher entdeckten, zeigt eindrucklich, wie stark sich Varianten eines Gens auf physiologische Vorgänge auswirken können.

Viele Ostasiaten bekommen schon bei mäßigem Alkoholkonsum einen roten Kopf, Herzrasen und Kopfschmerzen, und ihnen wird schlecht. Schuld ist das Alkoholabbauprodukt Acetaldehyd, das sich in ihrem Blut anreichert, statt schnell weiter abgebaut zu werden. Hierfür wäre das Enzym Aldehyddehydrogenase zuständig. Wie Forscher in den 1980er Jahren erkannten, arbeitet dieses Enzym bei Betroffenen langsamer als bei anderen Menschen. Das liegt daran, dass diese Personen eine bestimmte Variante des dafür kodierenden Gens besitzen, bezeichnet als *ALDH2*, und deswegen ein verändertes Enzym bilden.

Diese Genvariante kommt bei Europäern eher selten vor, jedoch bei 53 Prozent der Vietnamesen, 44 Prozent der Japaner, 30 Prozent der Chinesen (unter Han-Chinesen sogar 45 Prozent) und 27 Prozent der Koreaner. Ein günstiger Nebeneffekt: Mit dieser Variante be-

In Kürze

- ▶ So komplex die Krankheit Alkoholismus ist – die **genetische Veranlagung** wirkt dabei mit. Offenbar können verschiedene Gene die Gefahr für Alkoholsucht erhöhen.
- ▶ Bei Alkoholikern und ihren Kindern kommen **physiologische Merkmale** vor – etwa charakteristische Hirnaktivitätsmuster –, die das Suchtrisiko erhöhen. Anhand solcher »Endophänotypen« (inneren Phänotypen) machen Forscher Genvarianten ausfindig, die sich darauf auswirken, wie jemand auf Alkohol anspricht.
- ▶ Aus solchen Erkenntnissen versprechen sich Mediziner Einblick in die **Entstehungsmechanismen von Alkoholsucht** und anderen Suchtkrankheiten sowie Ideen für verbesserte Therapiekonzepte und Vorsorge.

ALKOHOLKRANKHEIT

gleichbedeutend:
Alkoholismus, Trunksucht,
chronischer Alkoholmiss-
brauch

Betroffene erkennen ihre
Erkrankung oft lange
selbst nicht, da sie noch
»funktionieren«

- ▶ Hinweise unter anderem:
- ▶ Entzugssymptome
- ▶ Konsum trotz negativer sozialer und gesundheitlicher Folgen
- ▶ starker Wunsch zu Trinken
- ▶ geringe Kontrollfähigkeit über Konsum
- ▶ Alkoholtoleranz nimmt zu
- ▶ Konsum wird immer mehr zum Mittelpunkt

»ENDOPHÄNOTYP« – INNERER PHÄNOTYP

Der Endophänotyp ist das individuelle körperliche Aktions- und Reaktionsmuster beispielsweise der Gehirnaktivität

Phänotyp: körperliches Erscheinungsbild – im Gegensatz zum **Genotyp:** Erbmuster eines Individuums

trägt das Risiko für Alkoholsucht nur bis zu einem Sechstel des Risikos von Menschen mit dem schnell arbeitenden Enzym.

Später untersuchten Forscher, ob andere Enzyme des Alkoholabbaus ähnliche Effekte erzeugen. Den ersten Abbauschritt – vom Alkoholmolekül zum Acetaldehyd – vollzieht die Alkoholdehydrogenase (ADH). Dieses Enzym wird von einer ganzen Genfamilie produziert, wobei jedes Gen andere seiner Eigenschaften beeinflusst. Am wichtigsten für den Alkoholstoffwechsel sind *ADH1* und *ADH4*. Nach unseren eigenen Studien verstärken bei Amerikanern europäischer Herkunft offenbar insbesondere Varianten von *ADH4* das Alkoholismerisiko. Der molekulare Hintergrund ist allerdings noch nicht genau bekannt.

Die genetischen Hintergründe von Trunksucht dürften recht komplex sein. Allem Anschein nach können eine Reihe Gene mitwirken. Deren Wechselwirkungen untereinander sowie mit der Umwelt eines Menschen gilt es zu verstehen, um wirklich erklären zu können, wie und warum die Krankheit auftritt. Auch Menschen sind sehr verschieden. Besonders in Frühstadien äußern sich Alkoholprobleme ganz unterschiedlich. Erst die späteren Phasen wirken einheitlicher. Das fordert bei wissenschaftlichen Studien über physiologische Begleitmuster genaue Begriffsunterscheidungen. Zum Beispiel müssen Forscher Missbrauch und echte Abhängigkeit – Sucht – auseinanderhalten.

Medizinisch ist eine Sucht schwerwiegender. Kriterien dafür sind unter anderem – wie auch bei anderen Suchtkrankheiten –, dass der Patient große Mengen Alkohol verträgt, bei Enthaltsamkeit Entzugserscheinungen bekommt, die Kontrolle über den Konsum verliert, verschiedentlich versucht, ihn aufzugeben oder einzuschränken, viel Zeit für die Droge aufwendet, andere Tätigkeiten aufgibt und trotz körperlicher oder psychischer Probleme wegen des Alkohols nicht darauf verzichtet. Als abhängig gelten nach einem gebräuchlichen Schema Menschen, auf die in den letzten zwölf Monaten wenigstens drei dieser Kriterien zutrafen. Viele Personen, die hierunter fallen, haben mehrere Alkoholiker in der Familie. Solche Menschen wurden von uns und unseren Kollegen angesprochen und um ihre Mitwirkung bei genetischen Studien gebeten.

Besonders interessieren dabei physiologische Merkmale oder Erscheinungen, die man dem Betroffenen äußerlich nicht ansieht, die man aber messen und vergleichen kann. Wir sprechen vom inneren Phänotyp oder Endophänotyp. Wir möchten herausfinden, ob es Muster etwa im Zellstoffwechsel oder in der Zellkommunikation gibt, die bei Alkoholkranken gehäuft vorkommen und ein Risiko darstellen,

leichter zum Alkoholiker zu werden. Dahinter steht die Vorstellung, dass der Endophänotyp biologische Ursachen einer Krankheit klarer erkennen lässt als Verhaltenssymptome, weil grundlegende physiologische Prozesse den Genen sozusagen näherstehen. Für Schizophrenie haben Psychiater eine solche Vorgehensweise schon in den 1970er Jahren vorgeschlagen. Mit den heutigen Werkzeugen für molekulare und vor allem auch genetische Analysen bringt der Ansatz noch mehr Aufschluss.

Persönliche Hirnmuster

Als Endophänotyp kann man auch die individuellen Muster der Hirnaktivität bezeichnen, wie sie etwa im EEG (Elektroenzephalogramm) erscheinen. Jeder von uns liefert sozusagen einen individuellen neurologischen Fingerabdruck: Das Gehirn jedes Menschen arbeitet und reagiert auf Reize im Detail ein wenig anders und erbringt darum im EEG etwas andere Wellen und Spitzenauslässe. Aus welchen Hirngebieten die einzelnen Signale vermutlich stammen, lässt sich mit Computeralgorithmen berechnen. Auch können – für unsere Betrachtungen besonders wichtig – die Erregungsmuster widerspiegeln, wie es allgemein um das Gleichgewicht zwischen erregenden und hemmenden neuronalen Prozessen bestellt ist, das heißt, wie stark Reaktionen von Nervenzellen und Aktivitäten von neuronalen Schaltkreisen angestachelt beziehungsweise gedämpft werden.

Jene elektrophysiologischen Muster sind in hohem Maß erblich. Auch sehen sie bei Alkoholikern in charakteristischer Weise anders aus als bei Nichtalkoholikern. Bei Alkoholikern überwiegen erregende Prozesse die hemmenden und bezwingen dämpfende Einflüsse sogar. Ein solches Ungleichgewicht – Hirnforscher sprechen von Enthemmung – tritt auch bei Kindern von Alkoholikern auf. Es ist ein starkes Vorzeichen dafür, dass sie später selbst mehr als andere zum Alkoholmissbrauch und zur Abhängigkeit neigen werden. Wir deuten diese typischen Hirnmuster als Kennzeichen einer erblichen Disposition.

Das Phänomen lässt sogar die Schwachstelle oder besser die Fehlfunktion im Gehirn vermuten: Hirnforscher nehmen an, dass die Enthemmung stark hervortritt, weil in einigen Hirnregionen nicht genügend funktionsfähige Hemmneuronen existieren – und zwar in Gebieten, die für Urteilen und Entscheiden zuständig sind. Wem es an solchen hemmenden Schaltkreisen mangelt, der könnte – so die Annahme – leichter dazu tendieren, Impulsen aus tieferen Hirnbereichen nachzugeben, etwa aus dem für Gefühle wichtigen Mandelkern (der Amygdala).

Die 1980er Jahre lieferten eine Reihe Befunde zur erhöhten Alkoholsuchtgefahr bei bestimmten Hirnerregungsmustern. Daraufhin überlegten Forscher, ob sie auch genetische Hintergründe aufdecken könnten. Das war der Beginn der amerikanischen Forschungsinitiative Coga, die ihre Arbeit 1989 aufnahm. Auch wir gehören dieser Wissenschaftsvereinigung an. Heute wirken bei dem Großprojekt acht US-Forschungszentren mit sowie tausende Alkoholiker mit ihren Angehörigen.

Als die Coga-Studien begannen, suchten beteiligte Forscher USA-weit von Alkoholismus erheblich betroffene Familien. Dass die Neigung zu dieser Sucht offenbar stark erblich ist, ließen Untersuchungen an Zwillingen, Adoptierten und Familien längst vermuten. Hier nach tragen Gene zum Gesamtrisiko für die Krankheit zu über 50 Prozent bei. Zu erwarten war darum, dass in betroffenen Familien irgendwelche physischen Merkmale öfter vorkommen als in anderen. Nach denen müsste man suchen und dann schauen, ob sich eine Verbindung zu auffälligen Erbfaktoren ergibt (siehe Kasten unten).

Coga-Forscher befragten über 11 000 Personen eingehend: Rund 1200 Alkoholiker, die sich einer Therapie unterzogen, und deren Angehörige. So fanden sich 262 von Alkoholi-


mus »stark betroffene« Familien. Das heißt, noch mindestens zwei Verwandte ersten Grades des Patienten – wie Eltern, Geschwister – waren auch alkoholabhängig. Von allen Verwandten wurde der elektrophysiologische Phänotyp des Gehirns bestimmt. Auch fragten die Forscher alle Mitwirkenden nach Eigenschaften, Reaktionen und Verhaltensmustern, die mutmaßlich im Zusammenhang mit der Erkrankungsgefahr stehen und nach heutiger Kenntnis genetisch beeinflusst sein könnten. Dazu gehörte, ob jemand erst bei größeren Alkoholmengen eine Wirkung verspürt oder ob er schon eine relativ schwere Depression durchgemacht hat. Gefragt wurde auch nach Mustern in der Geschichte des Konsums, etwa nach der Höchstmenge an Drinks im Lauf eines Tages.

Zudem nahmen die Wissenschaftler Proben vom Erbgut aller Teilnehmer. Sie durchmusterten die Chromosomen zunächst nach charakteristischen Abschnitten, die nur bei einem Teil der Beteiligten vorkommen. Solche spezifischen Bereiche auf Chromosomen mit besonderen molekularen Kennzeichen eignen sich oft als so genannte Marker – Erkennungsstrukturen – für möglicherweise aufschlussreiche genetische Regionen. Dort können entscheidende Gene liegen. Falls in einer Familie

WAS IST COGA?

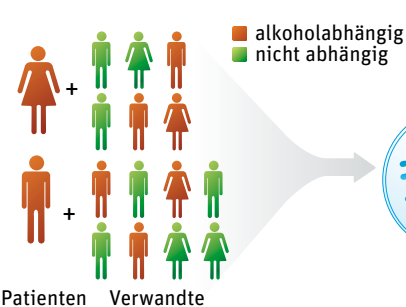
Coga: »Collaborative study on the genetics of alcoholism«: Forschervereinigung, deren Mitglieder genetische Hintergründe von Alkoholsucht ergründen; derzeit wirken acht Forschungszentren der USA mit sowie Tausende von Alkoholikern und deren Angehörige. Coga wird vom amerikanischen Nationalen Institut für Alkoholmissbrauch und Alkoholismus in Bethesda (Maryland) unterstützt.

FAMILIENSTUDIEN ZUR GENSUCHE




die bei vielen Betroffenen vorkommen, aber nur bei wenigen nicht erkrankten Familienmitgliedern. Dort könnten entsprechende Gene sitzen, die das Alkoholismusrisiko erhöhen.


Um zu erkennen, welche Gene Krankheiten mit komplexem Hintergrund beeinflussen, führen Forscher zunächst so genannte Kopplungsanalysen durch. Sie suchen auf den Chromosomen von verwandten Personen nach Abschnitten – »Marker« genannt –



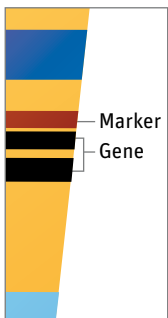
Teilnehmer
therapiewillige Alkoholabhängige und deren Angehörige



Durchmustern der Chromosomen nach Unterschieden
Als Marker können Mikrosatelliten dienen: Abschnitte, auf denen sich eine kurze Basenfolge unterschiedlich oft wiederholt; hier erscheint die Folge Cytosin-Adenin 17-mal, bei einigen Verwandten aber nur 12-mal.



Kopplungsanalyse
Haben den Marker überwiegend nur die alkoholkranken Familienmitglieder, besteht der Verdacht, dass diese Region mit der Sucht in Zusammenhang steht.



Gene aufspüren
Eine genauere Kartierung der verdächtigen DNA-Region führt zu Genen, deren möglicher Einfluss dann untersucht wird.

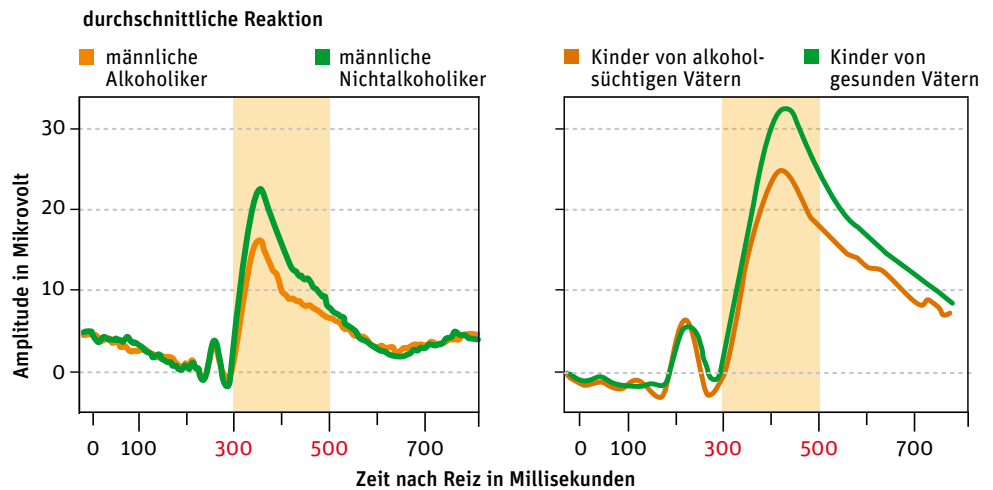
LUCY READING/IKKANDA

HIRNREAKTION VERMELDET RISIKO

Individuelle physiologische Merkmale bewirken persönliche Muster elektrischer Hirnaktivität. Es gibt bestimmte solche »Endophänotypen«, die ein erhöhtes Alkoholismusrisiko mit sich bringen.

Verräterische P300-Zacke

Im EEG erscheint 300 bis 500 Millisekunden nach einem Reiz (etwa einem Lichtblitz) ein Ausschlag. Bei Alkoholikern – selbst wenn sie nicht mehr trinken – ist diese P300-Welle in der Regel kleiner als bei nicht Abhängigen (links). Sogar bei Kindern von Alkoholikern ist der Ausschlag niedriger als bei anderen Kindern.



GRATIA, RECHTS: KINDER, LUCY READING, KRANDA, NICOL BERNICE, ROBESZ UND HERBIE. REGULIERER, EVENT-RELATED POTENTIALS IN COGS, IN: ALCOHOL HEALTH & RESEARCH WORLD, 1997, BD. 21, NR. 3

Der Rezeptor für Gaba, den wichtigsten hemmenden Botenstoff im Gehirn, funktioniert unzureichend

ein bestimmter Marker überwiegend bei jenen Mitgliedern vorkommt, die Anzeichen für Alkoholismus zeigen, dann besteht Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Suchtgefährdung. Durch solche Vergleiche zwischen betroffenen und gesunden Familienmitgliedern wurden die Forscher auf einige Abschnitte auf den Chromosomen 1, 2, 4 und 7 aufmerksam. Bis sich dort schließlich einige Gene dingfest machen ließen, dauerte es dann noch Jahre. Darunter waren die Gene *ADH4* und *GABRA2* auf Chromosom 4 sowie *CHMR2* auf Chromosom 7. Dass diese Erbgutabschnitte und Gene auf Alkoholismus wohl wirklich Einfluss nehmen können, bekräftigen ähnliche Ergebnisse anderer Forscherteams, die ihre Daten von anderen Teilnehmergruppen gewannen.

Für viele Hirnfunktionen ist der Botenstoff Gaba (Gamma-Aminobuttersäure) wichtig, der Nervenzellreaktionen dämpft oder hemmt. Die Zelloberflächen tragen passende Andockstellen, so genannte Rezeptoren. Immer mehr spricht dafür, dass die Alkoholismusanfälligkeit bei einigen Genvarianten dieser Rezeptoren höher ist als bei anderen. Nun handelt es sich bei Gaba um den häufigsten und wohl wichtigsten hemmenden neuronalen Botenstoff – Neurotransmitter – im Nervensystem von Säugetieren.

Bei der Rezeptorklasse Gaba_A gruppieren sich Proteinuntereinheiten um einen Ionenkanal für Chlorid-Ionen. Das Gen für eine verdächtige Untereinheit heißt *GABRA2*. Varianten dieses Gens beeinflussen maßgeblich die so genannte Beta-Aktivität im EEG eines Menschen, die oft als Zeichen von Ruhe und

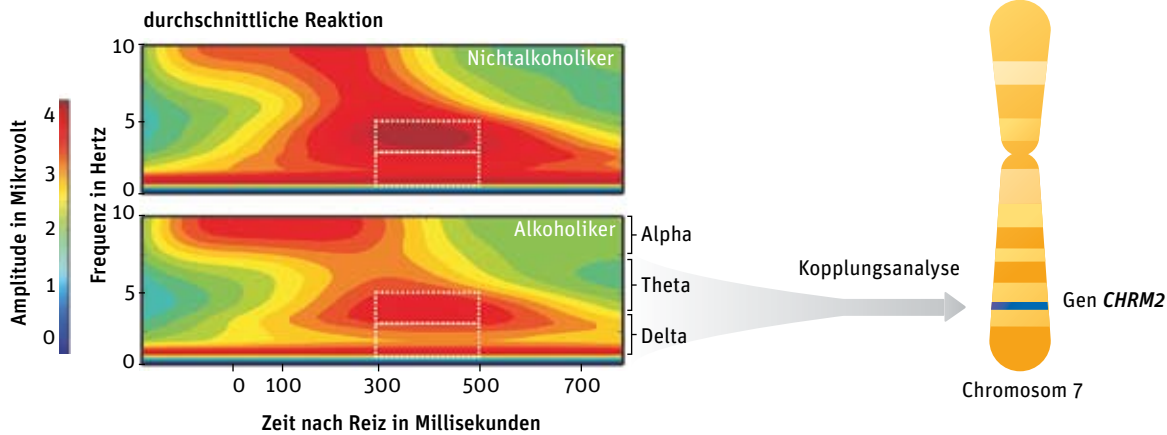
Entspannung gilt. Bei einem bestimmten Beta-Endophänotyp scheint jedoch die Ent-hemmung höher als sonst zu sein.

Ungezügelter Temperament

Die Neuronen der vorderen Hirnrinde weisen besonders viele Gaba-Rezeptoren auf. Bekommen diese Zellen allgemein zu wenig Hemmsignale, können bedingt durch Übererregung Krampfanfälle auftreten. Medikamente gegen solche Anfälle unterstützen gewöhnlich die Gaba-Aktivität, das heißt sie fördern die neuronale Hemmung. Forscher vermuten, dass sich auch ein leichterer Ausfall der Gaba-Hemmung ungünstig bemerkbar machen kann, und zwar durch übersteigert impulsives Verhalten, durch schlechte Impulskontrolle. Dieses Erscheinungsbild begleitet eine Reihe von psychischen Erkrankungen, etwa manisch-depressive Störungen, Missbrauch von Suchtstoffen oder chronisch regelverletzendes Verhalten. In Coga-Studien kam heraus, dass tatsächlich manche Varianten des *GABRA2*-Gens mit Alkoholismus gekoppelt auftreten, was sich später mehrfach bestätigte. Interessanterweise sieht dann der Gaba_A-Rezeptor selbst nicht anders aus. Vielmehr scheint von der betreffenden Proteinuntereinheit weniger gebildet zu werden als sonst. Vielleicht entstehen so einfach nicht genügend funktionsfähige Rezeptoren.

Genauereres darüber, wie die Genvariante die Enthemmung des Gehirns steigern hilft, wird derzeit erforscht. Ein Zusammenhang mit Alkoholismus erscheint aber bereits plausibel. Zu impulsives Verhalten ist für viele Alkoholkranken typisch – vor allem für Männer, die der

ALLE ÜBRIGEN GRAFISCHEN, LICHT, BEWERTUNG, KREISLAUF, NICHT-BEWEISEN, BOWEN ET AL., THE JOURNAL OF NEUROPHYSIOLOGICAL MARKERS IN THE STUDY OF ALCOHOLISM, IN: CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY, MAY 2005, BD. 116, NR. 5, GEMEINHET VON ELSEVIER



Hintergründe

Die P300-Welle resultiert wesentlich aus Hirnaktivität, die mit Bewusstheit und dem Treffen von Entscheidungen zu tun hat. Damit assoziierte Frequenzbänder im EEG erscheinen bei Alkoholikern schwächer ausgeprägt. Menschen dieses Typs neigen außerdem mehr zu Depressionen.

Genetische Spur

Alkoholiker mit verminderter P300-Reaktion scheinen Varianten eines Gens zu besitzen, das für einen Acetylcholinrezeptor kodiert. Dieser Neurotransmitter reguliert die Erregbarkeit von Nervenzellen.

Sucht früh verfallen. Viele aus dieser Gruppe neigen außerdem zu Regelverstößen und auch sonst dazu, ihr Temperament auszuleben, während sich Angstkranke und Depressive eher in sich selbst zurückziehen. Von daher ließe sich auch ohne genetische Untersuchung ein Suchtprofil des Alkoholismus aufstellen, bei dem die Therapie unter anderem beim Gaba-System ansetzen könnte.

Des Weiteren machte sich bei den Coga-Studien das Acetylcholin verdächtig, ebenfalls ein verbreiteter neuronaler Botenstoff im Gehirn. Die so genannten cholinergen Neuronen – die auf Acetylcholin ansprechen – nehmen gleichfalls auf das Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung im Gehirn Einfluss. Bei unseren Studienteilnehmern stießen wir auf die Chromosomenregion, in der das Gen *CHRM2* liegt. Es kodiert für den so genannten muskarinischen Acetylcholinrezeptor M2. Wird dieser Rezeptor aktiviert, verändert das im EEG die langsamen Delta- und Theta-Wellen. Sie stehen für kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit und Treffen von Entscheidungen. Bei manchen Varianten des genannten Gens konnten wir eine Verbindung zu Alkoholabhängigkeit sowie zu schweren Depressionen erkennen. Auch hier ist offenbar nicht der Rezeptor selbst irgendwie defekt, sondern er wird nicht in richtiger Menge hergestellt.

Dieser Befund passt zu einer These, die der Psychiater David Janowsky und seine Kollegen von der Vanderbilt-Universität in Nashville (Tennessee) schon 1976 aufstellten. Sie wussten bereits, dass die Signalsteuerung des

Gehirns fein ausbalanciert sein muss, damit es normal funktioniert. Womöglich, so vermuteten diese Forscher, sind Menschen mit zu empfindlichem muskarinischem Acetylcholinrezeptor für Depressionen und verwandte Störungen besonders anfällig.

Die nun aufgedeckte Beziehung zwischen dem *CHRM2*-Gen, Alkoholismus und Depression brachte erstmals einen Erbfaktor direkt mit solcher Überempfindlichkeit in Verbindung. Die Erkenntnis verspricht neue Ansatzpunkte für gezieltere medikamentöse Therapien speziell dieses klinischen Bilds. Vor allem beweist das Beispiel, dass wir dringend ergründen müssen, wie kleine physiologische Besonderheiten zur komplexen Erscheinung einer Sucht beitragen.



MEHR DAZU

- ▶ In Deutschland gibt es über **1,5 Millionen Alkoholabhängige** und zudem fast 2 Millionen Menschen, die gefährlichen Alkoholmissbrauch betreiben und bereits suchtgefährdet sind.
- ▶ Jeder dritte 15-Jährige und mindestens jeder zweite 17-Jährige hat schon einen **Alkoholrausch** erlebt.

Die Familienforschung über den Alkoholismus hat auch wieder einmal gezeigt, dass manche missliebigen Genvarianten in einigen ethnischen Gruppen häufiger vorkommen als in anderen (siehe auch Spektrum der Wissenschaft, 5/2005, S. 90 und 96). Das heißt nicht, bestimmte Ethnien seien generell anfälliger für Alkoholismus. Aber so wie insbesondere viele Ostasiaten wegen eines veränderten Abbauenzym Alkohol erst gar nicht vertragen, so tauchen auch manche genetischen Risikofaktoren für Alkoholsucht bei einigen Menschengruppen öfter auf als bei anderen. Dem Therapeuten kann solches Wissen dabei helfen, im individuellen Fall den Krankheitshintergrund zu erkennen und eine angemessene Behandlung zu konzipieren.

Wie unsere Arbeitsgruppe kürzlich nachwies, betrifft das sogar einen Rezeptor zur Geschmackswahrnehmung, hTAS2R16. Eine Variante des Rezeptorgens ist zumindest bei den Teilnehmern unseres Projekts signifikant mit Alkoholismus gekoppelt. Träger der Variante schmecken viele Bitterstoffe nicht so stark. Amerikaner europäischer Herkunft sind selten betroffen, doch 45 Prozent der Afroamerikaner besitzen den Risikofaktor.

Die bisher gefundenen erblichen Einflüsse in Richtung Alkoholsucht erstrecken sich auf

viele ganz verschiedene physiologische Aspekte. Als Beispiele haben wir den Alkoholstoffwechsel, Hirnaktivitätsmuster und das Geschmacksempfinden angeführt. Die einzelnen genannten Gene haben nur einen eher mäßigen Effekt. Sie mögen das Erkrankungsrisiko um jeweils vielleicht 20 bis 40 Prozent steigern. Die Forscher sind sich sicher, dass außerdem noch weitere Risikogene existieren.

Um die Tragweite der genetischen Befunde zu erkennen, muss man einerseits untersuchen, was verdächtige Erbvarianten wohl in jungen Jahren bewirken – bevor ein ausgeprägter Alkoholkonsum einsetzt –, andererseits, ob sie wirklich Voraussagen auf späteren Alkoholismus erlauben. Das Coga-Projekt führt hierzu an Kindern aus stark gefährdeten Familien eine Langzeitstudie durch. Nach ersten, noch vorläufigen Ergebnissen an Jugendlichen zum Alkoholabbauenzym ADH scheinen bei Risikovarianten des entsprechenden Gens verstärkt ein früher Alkoholkonsum und spätere Trinkprobleme aufzutreten. Dagegen neigen Jugendliche, die verdächtige Varianten von *CHRM2* besitzen, in dem Alter weniger zum Trinken als zu Depressionen. Auch bei Teenagern mit der Risikovariante von *GABRA2* steht Alkoholmissbrauch noch nicht im Vordergrund. Doch sie fallen nicht selten der Polizei auf. Viele sind

GENE MIT RISIKOPOTENZIAL

Eine Reihe individuell abweichender physiologischer Prozesse kann zum Alkoholismusrisiko beitragen. Hier eine Liste bisher in dem Zusammenhang erkannter Gene mit risikobehafteten – oder schützenden – Varianten. Das Spektrum reicht von Unterschieden im Alkoholabbau über die Balance von Hirnerregungs-

mustern bis hin zu Geschmacksempfinden und Mechanismen physiologischer Bestärkung. Manche dieser individuellen Züge dürften zugleich zu anderen Verhaltensauffälligkeiten oder Stimmungsschwankungen beitragen – ein Anzeichen für übergreifende Einflüsse.

Gen	Protein/Funktion	Wirkung der Genvariante	Beziehung zu anderen Merkmalen oder Krankheiten
<i>ADH4</i> , Chromosom 4	Alkoholdehydrogenase: Enzym, baut Alkohol ab	bei manchen Varianten erhöhtes Risiko	nicht vorhanden
<i>ALDH2</i> , Chromosom 12	Aldehyddehydrogenase: Enzym, baut Aldehyd ab	Schutz	nicht vorhanden
<i>CHRM2</i> , Chromosom 7	muskarinischer Acetylcholinrezeptor M2: steuert Nervenzellsignale	erhöhtes Risiko	Depression; im EEG andere Delta- und Theta-Aktivität
* <i>DRD2</i> , Chromosom 11	Rezeptor für Dopamin D2: steuert belohnende Wirkung von Reizen	erhöhtes Risiko	Nikotinsucht
<i>GABRG3</i> , Chromosom 15	γ3-Untereinheit des Gaba _A -Rezeptors: steuert Nervenzellsignale	erhöhtes Risiko	nicht vorhanden
<i>GABRA2</i> , Chromosom 4	α2-Untereinheit des Gaba _A -Rezeptors: steuert Nervenzellsignale	erhöhtes Risiko	Drogensucht; Regelverstöße; im EEG andere Beta-Aktivität
<i>HTAS2R16</i> , Chromosom 7	hTAS2R16-Rezeptor; Wahrnehmung bitteren Geschmacks	erhöhtes Risiko	nicht vorhanden
<i>OPRK1</i> , Chromosom 8 <i>PDYN</i> , Chromosom 20	Kappa-Opioidrezeptor und das Peptid Prodynorphin, das daran bindet; beteiligt an der Steuerung von Abneigungen und Belohnung	erhöhtes Risiko	andere Stressreaktionsmuster; vielleicht wichtig bei Heroin- und Kokainsucht

* widersprüchliche Befunde



So manches Alkoholikerschicksal ließe sich nach Meinung der Autoren verhindern, wenn jeder früh genug um sein persönliches Risiko wüsste.

Leiden und Neigungen zu Drogen unter Umständen teilweise eine gemeinsame Ursache.

Trotzdem besiegeln solche Gene nicht unser Schicksal. Sicher sind manche von uns schon allein wegen ihrer Veranlagung in größerer Gefahr für Alkoholmissbrauch und dessen mögliche Folgen als andere. Kommen etwa bei einem genetischen Risikoprofil traumatische Kindheitserlebnisse hinzu, entwickeln sich derartige Probleme allzu leicht. Nur – niemand wird zum Alkoholiker, wenn er nicht selbst in manchen Situationen eine schlechte Entscheidung getroffen hat. Selbst ein zu 50 Prozent erbliches Suchtrisiko bedeutet, dass es immerhin zur Hälfte anders zu Stande kommt.

Es gibt auch kritische Stimmen, dass viel Geld in genetische Studien über Alkoholismus, Nikotinsucht und andere Süchte gesteckt wird. Manche halten es hinsichtlich der Allgemeingesundheit für günstiger und sinnvoller, mit diesen Mitteln den Konsum von potenziellen Suchtstoffen weit greifend zurückzudrängen. Ihr Argument: Identifiziert man mit genetischen Erhebungen diejenigen, die auf Grund ihres Erbprofils von breit angelegten Suchtkämpfungstrategien am meisten profitieren würden, besteht die Gefahr, solche Menschen zu stigmatisieren. Natürlich wäre es zu begrüßen, wenn der Gebrauch von Suchtmitteln aller Art abnähme. Doch wir sind auch überzeugt davon, dass es vielen für Alkohol empfänglichen Menschen zugutekommt, wenn sie um ihre Konstitution wissen, sich Rat holen und sich dann in Acht nehmen können. Zu wünschen wäre, dass diese Haltung in der Gesellschaft einen hohen Stellenwert bekäme.

Die Nachfrage nach individuellen genetischen Analysen wird wachsen. So genannte Genchips erkennen nicht nur Varianten, sondern auch Aktivitäten von Genen. Das erlaubt eine Reihe von Empfehlungen zum Verhalten, zu Medikamenten und psychiatrischer Behandlung, über deren Befolgung der Einzelne dann selbst entscheidet. Freiheit hierin ist sicherlich ein unabdingbarer Aspekt, gerade in kapitalistischen Ländern, wo Wissenschaft von Markt und Wettbewerb vorangetrieben wird. Darum ist die Akademikergemeinschaft gehalten, die Entscheidungsfindung zu begleiten. Sie muss aufzeigen, was echte physiologische Zusammenhänge sind und was falsche Behauptungen, und sie muss einen verantwortungsvollen Umgang mit den wissenschaftlichen Erkenntnissen einfordern. ◀

aggressiv, und so mancher fliegt von der Schule. Bei jungen Erwachsenen lässt sich allerdings bereits ein Zusammenhang jener Erbvariante mit Alkoholabhängigkeit nachweisen.

Solche Befunde unterstreichen, wie unterschiedlich der Weg zum Alkoholismus verlaufen kann, auch was physiologische Hintergründe betrifft. Risikovarianten von *ADH* können ihn direkt bahnen helfen, weil sie einem starken Alkoholkonsum Vorschub leisten. Dagegen bedeuten *GABRA2*-Varianten zunächst eine erhöhte Anfälligkeit für Verhaltensverstöße. Der Weg im Fall von *CHRM2* führt anfangs wohl eher über Depressionen und andere psychische Schwierigkeiten dieser Art.

Kein unbezwingbares Schicksal

Vermutlich werden bald mehr bedenkliche Gene erkannt werden. Hiervon dürfen wir uns versprechen, nicht nur das Risiko des Einzelnen immer besser abschätzen, sondern auch vorsorglich und therapeutisch gezielter vorgehen zu können, also individuell genauer abgestimmte Behandlungen zu konzipieren. Bei verschiedensten Erkrankungen mit komplexen Ursachen, ob Bluthochdruck, Krebs oder manischer Depression, beziehen Ärzte gewöhnlich bereits das genetische Profil mit ein. Die Alkoholismustherapie steht da noch ganz am Anfang.

Möglicherweise können die genetischen Befunde zum Alkoholismus sogar bei der Prävention und Therapie von anderen Suchtformen weiterhelfen. In Alkoholikerfamilien kommt offenbar überdurchschnittlich häufig auch Nikotinsucht oder selbst Abhängigkeit von harten Drogen vor. Auch scheinen recht oft Gemüts- und Angstkrankheiten aufzutreten. Wie am Beispiel der genetischen Variante sichtbar wird, die Alkoholismus wie Depressionen fördern kann, haben die verschiedenen



John I. Nurnberger jr., hat an der Medizinischen Fakultät der Indiana-Universität in Indianapolis eine Professur für Psychiatrie und ist Direktor des dortigen Instituts für psychiatrische Forschung. **Laura Jean Bierut** ist an der Washington-Universität in St. Louis (Missouri) Professorin für Psychiatrie.

Die Autoren danken Henri Begleiter und Theodore Reich, beide verstorbene führende Mitarbeiter der Coga-Forschungsvereinigung, für ihre Initiative und wichtigen Beiträge betreffs der Vereinigung. Auch Nurnberger und Bierut sind Mitglieder von Coga.

Endophenotypes successfully lead to gene identification: Results from the collaborative study on the genetics of alcoholism. Von Danielle M. Dick et al. in: Behavior Genetics, Bd. 36, Heft 1, S. 112, Jan. 2006

The collaborative study on the genetics of alcoholism: An update. Von Howard J. Edenberg in: Alcohol Research & Health, Bd. 26, Heft 3, S. 214, 2002

Forschung für Essen und Trinken. Spektrum der Wissenschaft, Dossier 4/2004: Kleine Kulturgeschichte des Alkohols, S. 54; Alkohol – das unterschätzte Gift, S. 66; Alkohol fürs Herz, S. 76

Medikamente und Alkohol. Spektrum der Wissenschaft, Spezial 6: Pharmaforschung, S. 80

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter www.spektrum.de/artikel/910599.