

Zeitschrift: SuchtMagazin

Herausgeber: Infodrog

Band: 45 (2019)

Heft: 4

Artikel: Genetik der Alkoholabhängigkeit : Gen-Umwelt-Interaktionen und Epigenetik

Autor: Preuss, Ulrich W. / Wong, Jessica Wei Mooi / Zill, Peter

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-865672>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 29.03.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Genetik der Alkoholabhängigkeit: Gen-Umwelt-Interaktionen und Epigenetik

2019-4
Jg. 45
S. 35 - 41

Seit mehreren Jahrzehnten wird versucht, den genetischen Hintergrund der Alkoholabhängigkeit aufzuklären. Aktuelle Ergebnisse weisen darauf hin, dass Gen-Umwelt-Interaktionen einen erheblichen Beitrag zur Entwicklung dieses klinischen Phänotyps beitragen. Darüber hinaus kristallisieren sich aus genomweiten Untersuchungen einzelne Varianten von Kandidatengenen heraus, die mit unterschiedlichen Umweltfaktoren wechselwirken. Welche möglichen Konsequenzen diese aktuellen Erkenntnisse auf Prävention und Therapie haben, sollte Gegenstand der weiteren Forschung sein.

ULRICH W. PREUSS

Prof. Dr. med., Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Vitos Klinik Psychiatrie und Psychotherapie, Austrasse 40, D-35745 Herborn, Tel. +49 (0)277 250 41 50 1/+49 (0)277 250 41 37 4, ulrich.preuss@vitos-herborn.de

JESSICA WEI MOOI WONG

Dr. med., Rehaklinik Bad Wildungen

PETER ZILL

PD Dr. rer. nat., Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Einleitung

Alkoholkonsumstörungen (AUD), darunter die Alkoholabhängigkeit, ist definiert als eine chronische Abhängigkeitserkrankung mit einem hohen Rückfallrisiko. Die Kriterien für eine Abhängigkeit sind in den Diagnostiksystemen ICD 10 und DSM IV bzw. 5 festgelegt, und beinhalten u. a. den Kontrollverlust über die Trinkmenge, das Craving und spezifische Entzugssymptome nach der Beendigung eines langandauernden, regelmässigen und hochdosierten Konsums.

Das Jahrbuch Sucht (DHS 2019) beziffert die Zahl der Alkoholabhängigen in Deutschland auf ca. 1,7 Millionen Personen. Werden Personen mit schädlichem oder riskantem Konsum hinzugerechnet, wird die Zahl in den niedrigen zweistelligen Millionenbereich geschätzt.

Ergebnisse von Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien

Es ist seit der Antike bekannt, dass AUD familiär ist (Bynum 1984). Diese Häufung wurde durch aktuelle Familienstudien bestätigt (z.B. Reich et al. 1998).

Seit den 1960er Jahren wurde eine Reihe von Zwillingsstudien durchgeführt (z.B. True et al. 1999). Die Rolle von Lebensereignissen (Traumata) und psychischen Erkrankungen wurde ebenfalls berücksichtigt (Knopik et al. 2004; Magnusson et al. 2012).

Adoptionsstudien (Cloninger et al. 1981) versuchten ausserdem, den relativen Beitrag von genetischen und Umweltfaktoren in der Ätiologie von Alkoholkonsumstörungen, insbesondere der Alkoholabhängigkeit (AD) zu bestimmen. Wie viele andere psychische Erkrankungen weist die Alkoholabhängigkeit einen komplexen genetischen Hintergrund auf, denen ein einfaches Muster der Vererbung nach Mendelschen Regeln fehlt. Zweifellos besteht ein erheblicher biologisch-genetischer Anteil bei der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit (Schuckit 2000).

Eine vor einiger Zeit durchgeführte Meta-Analyse von Zwillingsstudien schätzte die Erblichkeit von AD auf etwa 50 % (Verhulst et al. 2015) und den Anteil der gemeinsamen Umweltvarianz

auf 10 %, während die Schätzungen der einzigartigen Umweltverhältnisse (individuelle Umweltfaktoren des jeweiligen Zwillings) sich in ihrer Erklärungs-Varianz für den Phänotyp in den einzelnen Studien signifikant unterschieden. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studien kann davon ausgegangen werden, dass neben den genetischen auch (geteilte und individuelle) Umweltfaktoren ebenfalls wesentlich zur familiären Aggregation von AUDs beitragen.

In der letzten Dekade hat es zur weiteren Identifikation genetischer Faktoren, die einen Beitrag zur Ätiologie der Alkoholabhängigkeit aufweisen, eine Reihe von Entwicklungen, vor allem im Bereich der molekularen Genetik gegeben, die im nächsten Abschnitt näher erläutert werden sollen.

Ergebnisse molekular-genetischer Studien

Durch den technischen und methodischen Fortschritt in der Genotypisierung wurden Studien zur Untersuchung von Kandidatengenenvarianten und genom-

weite Assoziationsstudien möglich, um genetische Varianten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko, eine Alkoholabhängigkeit (AD) zu entwickeln, bedingen. Aufgrund der ätiologischen Komplexität von gemischten Phänotypen, wie der AD, sind jedoch insbesondere neuere DNA-Sequenzierungsmethoden immer wichtiger geworden, da sie eine Identifikation verschiedenster genetischer Varianten, wie z. B. Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs, s. auch Artikel von S. Cichon in dieser Ausgabe) ermöglichen (Rietschel & Treutlein 2013).

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS, s. auch Artikel von S. Cichon in dieser Ausgabe) verwendeten bisher spezielle Plattformen, die eine gute globale Abdeckung des Genoms und der darin enthaltenen genetischen Varianten bieten.

Vorangegangene molekulargenetische Studien (Kopplungsuntersuchungen) zu AD konnten chromosomale Regionen auf den Chromosomen 1, 2, 3, 4, 7 und 8 (Foroud et al. 2000; Nurnberger et al. 2001; Reich et al. 1998) identifizieren. Ausserdem wurden mehrere Regionen auf den Chromosomen 5, 6, 9, 15, 16 und 21 beschrieben, die mit quantitativen Phänotypen der AD assoziiert sind (z. B. der maximale Anzahl von Getränken in 24 Stunden) und mit neurophysiologischen Phänotypen (z. B. ereigniskorrelierte Potenziale, wie P300), die allesamt mit dem Risiko der AD, aber auch anderen psychischen Störungen verbunden sind (Porjesz et al 2002; Saccone et al 2000). Damit ergeben sich Hinweise darauf, dass ein komplex zusammengesetzter Phänotyp und assoziierte Eigenschaften eine ebenso komplexe genetische Architektur aufweisen. Assoziierte Eigenschaften wie Trinkmengen und elektrophysiologische Variablen weisen demnach einen überlappenden, aber distinkten genetischen Hintergrund auf. Das bedeutet, dass Alkoholkonsumstörungen und diese Eigenschaften (hoher Konsum, veränderte elektrophysiologische Eigenschaften) mutmasslich einen gemeinsamen genetischen Hintergrund aufweisen.

Nachfolgende genomweite Assoziationsstudien (GWAS) waren sehr erfolgreich darin, Hunderte von geni-

schon Varianten zu entdecken, die mit der Alkoholabhängigkeit assoziiert sind (Rietschel & Treutlein 2013). Damit ähneln die Ergebnisse denen der Fall-Kontroll-Assoziationsstudien, allerdings wurden die Varianten nicht hypothesengesteuert untersucht, sondern wurden anhand der GWAS-Methode identifiziert. Darunter befinden sich auch SNPs, die in alkoholmetabolisierenden Genen (z. B. ADH1B und 1C) auftreten.

Darüber hinaus liefern diese GWAS- und Verknüpfungsstudien keine Hinweise auf genetische Varianten mit grosser Wirkung, z. B. auf einzelne Genvarianten, die einen erheblichen reproduzierbaren Unterschied bei der Erklärung der Varianz des Phänotyps der Alkoholabhängigkeit erzeugen (Uhl et al. 2009). Die erste Generation von GWAS genomweiten Assoziationsstudien der AD war in ihrer Fallzahl relativ klein. Eine Übersichtsarbeit (Hart & Kranzler 2015) weist darauf hin, dass genetische Varianten in GWAS bisher schlecht reproduzierbar waren. Damit waren SNPs von Kandidatengenen, die in der einen Studie gefunden wurden, in Folgestudien nicht genomweit signifikant. Eine Ausnahme sind Varianten innerhalb der alkoholmetabolisierenden Gene, insbesondere ADH1B, und in wiederum geringerem Masse ADH1C (Kranzler et al. 2019). Eine kürzlich durchgeführte grosse GWAS-Metaanalyse von n = 14904 AD-Fällen und n = 37944 Kontrollen, die einige der in vergangenen GWAS verwendeten Proben umfasste, ergab auch nur wenige nachgewiesene genomweite signifikante Varianten, nämlich rs1229984 (Europäer) und rs2066702 (Afroamerikaner), die sich im ADH1B Gen befinden (Walters et al. 2018).

In einer weiteren Analyse mit einer breiteren Definition von Alkoholkonsumstörungen (Trinkmenge und Alkoholabhängigkeit), basierend auf Informationen aus Krankenakten, wurden kürzlich neben SNPs im ADH1C Gen auch Varianten in weiteren Genen identifiziert (darunter Varianten der FTO Alpha-Ketoglutarat-abhängigen Dioxygenase, GCKR und SLC39A8). Letztere Gene sind hoch pleiotrop, d. h. ein Genort beeinflusst verschiedene Eigenschaften und trägt sowohl zu

einem hohen Alkoholkonsum als auch zu Phänotypen der Alkoholabhängigkeit bei (Kranzler et al. 2019).

Trotz dieser interessanten Befunde konnten bisher jedoch keine spezifischen Gene identifiziert werden, die einen grossen Effekt auf den Phänotyp beitragen und sich damit als Target für pharmakologische Interventionen zur kausalen Therapie von Abhängigkeitserkrankungen eignen würden. Deshalb müssen die Konsequenzen dieser GWAS-Ergebnisse für die Therapie von Alkoholkonsumstörungen, z. B. durch Pharmakogenetik oder -genomik, noch geklärt werden.

Darüber hinaus sind Fragen zur genetischen Architektur, die fehlende Varianz in der Erbllichkeit (GWAS ca. 10 % vs. Zwillingsstudien ca. 50 %) und zur Rolle von Gen-Umwelt-Interaktionen noch weitgehend unverstanden.

«Missing Heritability»

Die «Missing Heritability» oder die Differenz zwischen der erklärten genetischen Varianz des Phänotyps «Alkoholabhängigkeit» aus Zwillingsstudien (rund 50 %) und molekulargenetischen Studien (rund 5-10 %) ist weiterhin eine wissenschaftliche Herausforderung. Damit ist die Erbllichkeit des SNP- und von polygenen Risiken für die AD (z. B. über sog. «polygenetische Risikoscores») für AUD (-10 %) (Edenberg et al. 2019) deutlich geringer als bei Zwillingsstudien (49 %) (Verhulst et al. 2015). Weiterhin ähnelt die genetische Architektur der AUD eher derjenigen der Majoren Depression (MDD), mit einem hohen Anteil von Umweltfaktoren, als der Schizophrenie (SCZ; Edenberg et al. 2019) mit einem hohen genetischen Anteil (ca. 60-80%).

Um die zugrundeliegende genetische Heterogenität und phänotypische Komplexität der Alkoholabhängigkeit in Verbindung zu bringen, ist es relevant, grosse Stichproben in die genomweiten Analysen mit einzubeziehen. Ausserdem ist es indiziert, bei den Analysen Gen-Umwelt- und epistatische (Gen-Gen-) Effekte zu berücksichtigen.

In einem kürzlich erschienenen Beitrag wird das Problem der «Missing Heritability» ausführlicher diskutiert

(Pollock & Lossie 2019). SNPs in GWAS erklären weniger Varianz als die, die mit einem additiven Modell (Effekte einzelner SNPs aufaddiert) berechnet wird. Daher stellen die genomweit signifikanten SNPs einen Bevölkerungsdurchschnitt der Erblichkeit dar, in dem die (häufigen) Varianten zur genomweiten Bedeutung aufsteigen. Es gibt wahrscheinlich zusätzliche Allele innerhalb einer betroffenen Person, die zum Phänotyp beitragen. Diese werden aber nicht erkannt, weil ihr Beitrag zum Phänotyp auf Bevölkerungsebene minimal ist, obwohl ihr Beitrag auf individueller Ebene hoch ist. So konnten die Replikationsstudien im GWAS zur Alkoholabhängigkeit eben nicht durch neue Studien repliziert werden. In 12 GWAS über die Alkoholabhängigkeit (von denen die meisten eine binäre DSM-IV-Diagnose als Phänotyp verwendeten), die zwischen 2009 und 2014 veröffentlicht wurden (Hart & Kranzler 2015), waren die einzig konsistenten und genomweit signifikanten (GWS) Ergebnisse die bereits erwähnten Assoziationen zu SNPs in den ADH1B- und 1C-Genen feststellbar, die für alkoholmetabolisierende Enzyme kodieren (ADH1B, ADH1C).

Bio-psycho-soziales Krankheitsmodell

Im bio-psycho-sozialen Krankheitsmodell wird Gesundheit nicht als Fehlen von pathogenen Keimen oder öko-sozialen Störfaktoren definiert, sondern als die Kompetenz des Organismus, mit beliebigen pathogenen Faktoren (z. B. Bakterien, Viren, Giften, belastenden psychischen oder öko-sozio-kulturellen Lebensumständen) autoregulativ fertig zu werden (d. h. diese mit den eigenen Ressourcen unter Kontrolle zu halten). Krankheit stellt sich ein, wenn diese autoregulative Kompetenz in keinem ausreichenden Mass vorhanden ist bzw. die dafür zuständigen Regelkreise überfordert sind. Damit wird deutlich, dass Gesundheit kein Zustand ist, sondern ein funktionelles, dynamisches Geschehen – Gesundheit muss gleichsam in jeder Sekunde des Lebens neu «geschaffen» werden (Egger 2005; Engel 1977). Somit ist das Genom in weitaus grösserem Umfang als vermutet dynamisch regulierbar

und modifizierbar. Der Phänotyp eines Individuums ist nicht, wie lange angenommen, die Summe seiner «starrten» Gene, sondern selbige lassen sich ein Leben lang durch zahlreiche Umwelteinflüsse, wie z. B. Stress, traumatische Erlebnisse oder aber Ernährung, Lebensstil und soziale Interaktionen in ihrer Expression und letztlich Funktion verändern. Das bedeutet letztendlich, dass jedes Individuum seine Gene fast willentlich beeinflussen, ja möglicherweise sogar an- und ausschalten kann. Diese Beobachtungen führten zu der Erkenntnis, dass die Gene zwar den gesamten Bauplan der Zelle enthalten, diese aber als Art Programm-Bibliothek je nach Bedarf aktiviert und dynamisch reguliert werden.

Entsprechend wird auch bei der Ätiologie der Alkoholabhängigkeit von einem bio-psycho-sozialen Entstehungsmodell ausgegangen, in dem die verschiedenen Faktoren in komplexer Weise miteinander wechselwirken (Preuss et al. 2012).

Alkohol überschreitet die Blut-Hirnschranke und wirkt auf das zentrale Nervensystem (Alfonso-Loeches & Guerri 2011). Dies schliesst transkriptionelle Veränderungen in vielen verschiedenen Regionen des Gehirns und Genen von Stoffwechselwegen (metabolic pathways) ein (Mayfield et al. 2008; Farris et al. 2009). Die transkriptionellen Effekte des langfristigen Alkoholkonsums sind mutmasslich mit dem Alkoholstoffwechsel sowie dem Neuroimmunsystem verbunden und können zu Neurotoxizität und Veränderungen der Neuroplastizität führen (Fan et al. 1999; McClintick et al. 2013). Damit reagiert ein Organismus, je nach seiner Disposition und Ausstattung auf ein (dann chronisch und hochdosiert) einwirkendes Toxin mit Proteinen und Geweben, die ursprünglich für eine völlig andere Funktion als die Verstoffwechslung grosser Mengen Ethyl-Alkohol gedacht sind.

Studien unter Berücksichtigung der «genetischen Architektur»

Eine wachsende Zahl von Studien (Sanchez-Roige et al. 2019; Walters et al. 2018; Kranzler et al. 2019) untersuchte neben den genetischen Faktoren für das Risiko einer Alkoholabhängigkeit auch

den genetischen Hintergrund von möglicherweise assoziierten Phänotypen, wie hohem und regelmässigem Alkoholkonsum. Ziel dieser Studien ist es, eine «genetische Architektur» zu identifizieren, die hinter diesen Phänotypen stehen könnte. Eine Möglichkeit, die genetische Überlappung und ihre Unterschiede zu analysieren, besteht darin, «genetische Korrelationsstudien» durchzuführen. Darunter sind statistische Analysen zu verstehen, die feststellen sollen, ob Phänotypen oder Merkmale die gleichen Gene teilen.

Aus diesen aktuellen Studien ergaben sich folgende Resultate:

- Hohe Trinkmengen, die z. B. mittels des AUDIT erfasst werden, erhöhen nicht nur das Risiko einer Abhängigkeitserkrankung, sondern weisen möglicherweise sogar eine genetische Überlappung (gemeinsame Menge von genetischen Faktoren, die auf den jeweiligen Phänotyp wie AD oder AUDIT wirken) auf. Somit könnten, wie in den erwähnten Studien (Sanchez-Roige et al. 2019; Walters et al. 2018; Kranzler et al. 2019) berichtet, zumindest teilweise gemeinsame genetische Grundlagen (über viele genetische Varianten) für Hochkonsum und Abhängigkeit vorliegen.
- Aus Meta-Analysen der Befunde von GWS für die Alkoholabhängigkeit zeigten sich insbesondere Varianten von alkoholmetabolisierenden Enzymen (ADH1B und C) als genomweit signifikant. Varianten dieser und einer Reihe von anderen Genen (DRD2, CADM2, KLB, FGF21) konnten auch für den Hochkonsum gefunden werden (Sanchez-Roige et al. 2019).
- Es besteht eine «genetische Korrelation» zwischen (hohem) Alkoholkonsum und Alkoholabhängigkeit, auch wenn dieser über die Studien eher moderat und variabel ist ($r = 0.37-0.70$; Edenberg et al. 2019).
- Die im letzten Jahr publizierte GWAS von Walters et al. (2018) ergab auch, dass es signifikante genetische Zusammenhänge zwischen dem Risiko der AD und 17 weiteren Phänotypen gibt, die psychische Erkrankungen (z. B. Schizophrenie, Depression), Substanzkonsum (z. B. Rauchen und Can-

nabiskonsum), soziale Eigenschaften (z. B. sozioökonomischer Mangel) und Verhaltensmerkmale (z. B. Bildungsgrad) beinhalten. Ebenfalls konnte in dieser Studie eine genetische Korrelation zwischen DSM-IV-Alkoholabhängigkeit und Alkoholkonsum bestätigt werden.

Diese Studien belegen erneut, dass die problematischen Folgen von hohem und regelmässigem Alkoholkonsum sowie die assoziierten Komorbiditäten polygener Natur sind und ausserdem eine genetische Korrelation mit schizophrenen Psychosen, depressiven Störungen und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) aufweisen. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse darauf hin, dass ein höherer Alkoholkonsum und die daraus resultierende Alkoholabhängigkeit, durch zahlreiche genetische Varianten beeinflusst werden, die sich teilweise mit überlappen.

Diese Beobachtung stellt mehrere neue Herausforderungen an Studien zu Beziehungen zwischen verschiedenen Genen und Alkoholphänotypen. Insbesondere sind Gen-Umwelt-Interaktionen besonders relevant, um den Phänotyp der Alkoholabhängigkeit besser ätiologisch aufzuklären (Palmer et al. 2012).

Die Rolle von Gen-Umwelt-Interaktionen und Epigenetik

Eine weitere Erklärung für das Phänomen der «missing heritability» (Manolio et al. 2009; Pollock & Lossie 2019) ist, dass neben dem Genom selbst die Wechselwirkung zwischen Genom und Umwelt in die Ätiologie der Alkoholabhängigkeit einbezogen wird.

Alle Störungen des Alkohol- und Substanzkonsums sind per Definition immer eine Art Wechselwirkung zwischen dem biologischen Organismus und spezifischen Umweltfaktoren: Eine Alkoholabhängigkeit kann nicht ohne Alkoholkonsum auftreten. Wechselwirkungen zwischen den individuellen Umweltfaktoren treten auf, wenn Einzelpersonen auf ihre jeweils einzigartige Umgebung reagieren, die auf ihrer individuellen genetischen Disposition und biologischen Ausstattung basiert. Diese sind natürlicherweise variabel, etwa wenn

man an die individuellen Unterschiede in der Alkoholverstoffwechslung denkt. Diese Quellen der genetischen Varianz werden durch eine Vielzahl von epigenetischen Modifikationen vermittelt. Unerwünschte Ereignisse in der Adoleszenz etwa sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Alkohol- und Substanzgebrauchsstörung verbunden. Allerdings entwickeln nicht alle Jugendlichen, die psychosozialen Stress ausgesetzt sind, eine Alkohol- oder Substanzkonsumstörung. Es ist eher wahrscheinlich, dass es Wechselwirkungen zwischen einzelnen Genen und Gen-Umweltinteraktionen (G x E) gibt, die durch langfristige Veränderungen in der Regulation der Genexpression durch sogenannte epigenetische Modifikationen wie Histonmodifikationen oder DNA-Methylierung resultieren.

Eine Reihe von Untersuchungsansätzen hat im letzten Jahrzehnt spezifische Kandidatengenvarianten und deren G x E-Interaktionen untersucht. Diese Studien werden von Milaniak et al. (2015) zusammengefasst. Am häufigsten wurden Wechselwirkungen zwischen dem Serotonin-Transporter-Gen, einer Reihe von Genen des dopaminergen Systems und alkoholmetabolisierenden Enzymen in unterschiedlichen Stadien des Alkoholkonsums gewählt und mit Faktoren wie belastende Lebensereignisse, Traumata im Kindesalter und Bildungsgrad in Beziehung gesetzt.

Resultat dieser Studien ist weitgehend, dass Wirkungen genetischer Varianten durch diese Umweltfaktoren moduliert werden. Allerdings ist die Zahl der G x E-Studien noch sehr gering. Darüber hinaus werden die Ergebnisse möglicherweise dadurch beeinflusst, dass der Stichprobenumfang oft (sehr) klein ist. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit von mehr translationaler Forschung, um die Lücken in unserem Wissen über die Biologie der Abhängigkeitserkrankungen zu schliessen. Es fehlen Studien, die Risikofaktoren für Suchtverhalten domänenübergreifend untersuchen (z. B. genetische Faktoren und gründlich evaluierte Umweltfaktoren). Das Verständnis des Gleichgewichts zwischen Genen und Umwelt kann der Schlüssel zum Verständnis der

individuellen Unterschiede im Alkoholkonsum, im schädlichem Gebrauch und bei Abhängigkeit sein.

Da einzelne SNPs nur einen kleinen Teil der gesamten Varianz des Substanzgebrauchs erklären, sollten in G x E-Studien darüber hinaus alternative Methoden (jenseits des einzelnen SNPs) eingesetzt werden. So wurden bspw. mit Hilfe von Polygenetischen Risikoscores (PRS) Effekte einer Gruppe von genetischen Varianten genomweit zusammengefasst, von denen einzelne Varianten selbst in einer gross angelegten GWAS keine individuelle Bedeutung erlangen konnten. Solche PRS gewinnen somit in einer G x E-Studie mehr Aussagekraft, als eine einzelne genetische Variante oder ein einzelnes Kandidatengen, insbesondere wenn die Gesamtstichprobe gross ist (Dudbridge 2013). Bisher wird der Einsatz eines PRS nur in einigen wenigen G x E-Interaktionsstudien zum Alkoholkonsum oder -störungen eingesetzt. Ein PRS über «problematischen Alkoholkonsum» zeigte, dass dieser Konsum in einer unabhängigen prospektiv untersuchten Stichprobe von jungen Erwachsenen (Beginn der Studie im Alter von 14 Jahren, Durchschnittsalter bei Untersuchung 22.42 Jahre) vorhergesagt werden konnte (N = 1162) und dass der Effekt unter Bedingungen der geringen elterlichen Kenntnis über den Konsum oder hoher Peer-Delinquenz stärker ausgeprägt war, als unter Bedingungen hohen elterlichen Monitorings, oder niedriger Peer-Delinquenz (Salvatore et al. 2014).

Epigenetik

Der Begriff Epigenetik, bestehend aus der griechischen Vorsilbe «epi» für «daneben» oder «darüber» und dem Wort «Genetik», wurde 1942 von dem Biologen Conrad Hal Waddington erstmals verwendet um die Beziehung zwischen Phänotyp und Genotyp besser beschreiben zu können (s. auch Beitrag von S. Chichon in dieser Ausgabe).

Bisherige Studien zeigen, dass Alkoholkonsum ein Umweltfaktor ist, der epigenetische Signaturen und damit verbundene Genexpressionsstufen verändern kann (Nieratschker et al. 2013). Eine veränderte Genexpression in Be-



lohnungsregionen des Gehirns nach der Wirkung von Alkohol deutet darauf hin, dass einzelne Gene nach Alkoholkonsum unterschiedlich herauf- und herab-reguliert werden (Robison & Nestler 2009).

Einen Zusammenhang zwischen genetischer Variante, DNA-Methylierungsgrad und Genexpression bei Alkoholabhängigkeit zeigte eine Studie von Haschemie et al. (2016). Alkoholabhängige Patienten ohne das G-Allel des rs886205 SNP im ALDH2 (aldehyde dehydrogenase 2) Gen wiesen eine erhöhte Methylierungsrate im regulatorischen Bereich des Gens im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf (Haschemi et al. 2016).

Somit ist weiterhin unklar, in welcher Weise Alkoholkonsum und assoziierte Störungen epigenetische Veränderungen im Gesamtgenom und spezifischen Genen bzw. Stoffwechselwegen und deren Produkten bewirken und welche Rolle G x E-Interaktionen dabei spielen. Dies wird sicherlich Gegenstand der zukünftigen Forschung sein.

Interessanterweise untersuchten zwei weitere Studien auch potenzielle Gen-Umwelt-Interaktionen zwischen ADH1B, verschiedenen Konsummustern und psychosozialen Eigenschaften. Wie erwähnt, sind einzelne Varianten von ADH1B mit genomweiter Bedeutung, in mehreren GWAS repliziert worden (z. B. Tawa et al. 2016; Treutlein et al. 2017).

In einer dieser Studien zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer genomweit signifikanten ADH1B-Variante (rs1229984 A-Allel) und der Wirkung des ersten Rausches durch Alkohol. Die Variante zeigte eine protektive Wirkung hinsichtlich der Entwicklung einer Alkoholkonsumstörung. Ebenfalls wirkte die Variante protektiv bei den Probanden, wenn ihre Peers keinen Alkoholkonsum aufwiesen und verzögerte das Auftreten eines ersten Symptoms einer Abhängigkeitserkrankung nach DSM 5. Allerdings waren die protektiven Wirkungen nicht mehr nachweisbar, wenn sich das Individuum in einer Umgebung mit trinkenden Gleichaltrigen bewegte. Somit ist bei

dieser Variante von einer signifikanten G x E-Interaktion auszugehen, die auch protektive Wirkungen für das Individuum aufweisen kann (Olfson et al. 2014).

Eine nachfolgende Studie verwendete den Phänotyp «maximale Anzahl von Getränken in 24 Stunden», von dem ein signifikanter genetischer Hintergrund vorbeschrieben ist (Meyers et al. 2015). Probleme in der Kindheit und kein rs1229984 A-Allel waren mit einer höheren Anzahl von «maximalen Getränken» und später einer schwereren Ausprägung der Alkoholkonsumstörung assoziiert (Stichprobe n = 1143). Somit beeinflusst die Abwesenheit des ADH1B-rs1229984-A-Allels auch den Alkoholmetabolismus signifikant und führt zu einem höheren Konsum und einem höheren Risiko für eine Abhängigkeitserkrankung.

Diese beiden letzteren Studien verdeutlichen nochmals die Relevanz von G x E-Interaktionen bei der Ätiologie und langfristigen Entwicklung einer Alkoholkonsumstörung wie der Alkohol-



abhängigkeit. Genetische Varianten oder deren Abwesenheit wechselwirken mit psychischen, sozialen und individuell biologischen Faktoren über die Zeit und können im ungünstigen Fall eine Alkoholabhängigkeit mit all ihren negativen individuellen und sozialen Konsequenzen zur Folge haben.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Alkoholabhängigkeit und die damit assoziierten Phänotypen genetisch beeinflusst sind. Zwillingsstudien belegen eine Erbllichkeit des Phänotyps von bis zu 50 %. Nachfolgende molekulargenetische Studien, einschliesslich Einzel-Gen-, Fall-Kontroll-Assoziations-, Kopplungsstudien und GWAS, konnten jedoch keine spezifischen Gene identifizieren, die eine wesentliche und signifikante Auswirkung auf den Phänotyp haben. Somit bleiben viele Fragen zur genetischen Architektur offen, etwa die «Missing Heritability» und die Rolle von Gen- Umwelt-Interaktionen bei

der Alkoholabhängigkeit. Strategien zur Lösung dieser Probleme sind die Einbeziehung von Gen-Umwelt-Interaktionen und epigenetischen Veränderungen in das Studiendesign und die Datenanalyse. In aktuellen Studien wurden mehrere potenzielle Umweltfaktoren identifiziert, darunter geringes elterliches Monitoring oder hohe Abweichungen und Externalisierungsverhalten, die moderierend auf die genetisch-biologische Disposition einwirken und den Phänotyp beeinflussen. Varianten von alkoholmetabolisierenden Genen, die über GWAS repliziert wurden, sind ebenfalls bei Gen-Umwelt-Interaktionen beteiligt und assoziieren u. a. mit dem Trinkverhalten von Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Während die jüngsten Forschungsergebnisse über den genetischen Hintergrund der Alkoholabhängigkeit vielversprechend sind, müssen die Folgen für Prävention und Behandlung durch weitere Forschung geklärt werden.

Literatur

- Alfonso-Loeches, S./Guerra, C. (2011): Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain. *Critical Review Clinical Laboratory Science* 48: 19-47.
- Bynum, W.F. (1984): Alcoholism and degeneration in 19th century European medicine and psychiatry. *British Journal of Addiction* 79: 59-70.
- Cloninger, C.R./Bohman, M./Sigvardsson, S. (1981): Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Archives of General Psychiatry* 38: 861-868.
- Dudbridge, F. (2013): Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLOS Genetics* 9(3): e1003348.
- Edenberg, H.J./Gelernter, J./Agrawal, A. (2019): Genetics of Alcoholism. *Current Psychiatry Reports* 21(4): 26.
- Egger, J.W. (2005): Das biopsychosoziale Krankheitsmodell – Grundzüge eines wissenschaftlich begründeten ganzheitlichen Verständnisses von Krankheit. *Psychologische Medizin* 16(2): 3-12. Wien: Facultas.
- Engel, G.L. (1977): The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science* 196(4286): 129-136.
- Fan, L./van der Brug, M./Chen, W./Dodd, P.R./Matsumoto, I./Niwa, S./Wilce, P.A. (1999): Increased expression of mitochondrial genes in human alcoholic brain revealed by

- differential display. *Alcoholism Clinical Experimental Research* 23: 408-413.
- Hart, A.B./Kranzler, H.R. (2015): Alcohol dependence genetics: Lessons learned from genome-wide association studies (GWAS) and post-GWAS analyses. *Alcoholism Clinical Experimental Research* 39(8): 1312-1327.
- Knopik, V.S./Heath, A.C./Madden, P.A. et al. (2004): Genetic effects on alcohol dependence risk: re-evaluating the importance of psychiatric and other heritable risk factors. *Psychological Medicine* 34: 1519-1530.
- Kranzler, H.R./Zhou, H./Kember, R.L. et al. (2019): Genome-wide association study of alcohol consumption and use disorder in 274,424 individuals from multiple populations. *Nature Communications* 10(1): 1499.
- Magnusson, A./Lundholm, C./Goransson, M. et al. (2012): Familial influence and childhood trauma in female alcoholism. *Psychological Medicine* 42: 381-389.
- Manolio, T.A./Collins, F.S./Cox, N.J. et al. (2009): Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461: 747-753.
- Mayfield, R.D./Harris, R.A./Schuckit, M.A. (2008): Genetic factors influencing alcohol dependence. *British Journal of Pharmacology* 154: 275-287.
- McClintick, J.N./Xuei, X./Tischfield, J.A. et al. (2013): Stress-response pathways are altered in the hippocampus of chronic alcoholics. *Alcoholism* 47(7): 505-515.
- Milaniak, I./Watson, B./Jaffee, S.R. (2015): Gene-environment interplay and substance use: A review of recent findings. *Current Addiction Reports* 2: 364-371.
- Nieratschker, V./Batra, A./Fallgatter, A.J. (2013): Genetics and epigenetics of alcohol dependence. *Journal of Molecular Psychiatry* 11: 11.
- Palmer, R.H./McGeary, J.E./Francazio, S. et al. (2012): The genetics of alcohol dependence: Advancing towards systems-based approaches. *Drug and Alcohol Dependence* 125(3): 179-191.
- Pollock, J.D./Lossie, A.C. (2019): Phenotype and environment matter: Discovering the genetic and epigenetic architecture of alcohol use disorders. *American Journal of Psychiatry* 176(2): 92-95.
- Reich, T./Edenberg, H.J./Goate, A. et al. (1998): Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics Part B* 81(3): 207-15.
- Rietschel, M./Treutlein, J. (2013): The genetics of alcohol dependence. *Annals New York Academy Science* 1282: 39-70.
- Salvatore, J.E./Aliev, F./Edwards, A.C. et al. (2014): Polygenic scores predict alcohol problems in an independent sample and show moderation by the environment. *Genes* 5: 330-346.
- Sanchez-Roige, S./Palmer, A.A./Fontanillas, P. et al. (2019): Genome-wide association study meta-analysis of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in two population-based cohorts. *American Journal Psychiatry* 176:107-118.
- Schuckit, M.A. (2000): Genetics of the risk for alcoholism. *American Journal of Addiction* 9(2): 103-112.
- Tawa, E.A./Hall, S.D./Lohoff, F.W. (2016): Overview of the Genetics of Alcohol Use Disorder. *Alcohol Alcoholism* 51(5): 507-514.
- Treutlein, J./Frank, J./Streit, F. et al. (2017): Genetic contribution to alcohol dependence: Investigation of a heterogeneous german sample of individuals with alcohol dependence, chronic alcoholic pancreatitis, and alcohol-related cirrhosis. *Genes* 8(7).
- True, W.R./Heath, A.C./Scherrer, J.F. et al. (1999): Interrelationship of genetic and environmental influences on conduct disorder and alcohol and marijuana dependence symptoms. *American Journal of Medical Genetics*. 88(4): 391-397.
- Verhulst, B./Neale, M.C./Kendler, K.S. (2015): The heritability of alcohol use disorders: A meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological Medicine* 45: 1061-1072.
- Walters, R.K./Polimanti, R. et al. (2018): Trans-ancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nature Neuroscience* 21: 1656-1669.