

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Professor Dr. Peter G. Falkai

Der Serotonin-Transportergen-Polymorphismus bei Alkoholabhängig-
keitssyndrom:
Assoziation mit depressiver Störung, Temperamentsdimension Scha-
densvermeidung und Schweregrad der Abhängigkeitserkrankung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thomas Skoruppa
aus
München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. rer. nat. Peter Zill

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Soyka

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Gabriele Koller

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2018

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1. Allgemeine Einführung	1
1.2. Alkoholabhängigkeit	3
1.2.1. Definition	3
1.2.2. Epidemiologie	4
1.2.3. Ätiopathogenese	5
1.2.4. Folgen	8
1.2.5. Typologieversuche der Alkoholabhängigkeit	8
1.2.5.1. Typologie nach Cloninger et al. (1988)	9
1.2.5.2. Typologie nach Babor (1992)	10
1.2.5.3. Babor-Typologie nach Schuckit et al. (1995)	11
1.3. Serotonerges System	11
1.3.1. Serotonintransportergen SLC6A4	12
1.3.2. Serotonerges System und psychische Erkrankungen	14
1.3.3. 5-HTTLPR und Alkoholabhängigkeitssyndrom	14
1.4. Depressive Störung	16
1.4.1. Definition nach ICD-10	16
1.4.2. Epidemiologie	17
1.4.3. Ätiologie und Pathogenese	18
1.5. Komorbidität von depressiver Störung und Alkoholabhängigkeit	19
1.5.1. Hypothesen zur Ätiopathogenese	22
1.6. Konsequenzen für Risiko, Diagnostik und Therapie	23
1.7. Persönlichkeitseigenschaften	25
1.7.1. Definition	25
1.7.2. Methoden zur Erfassung von Persönlichkeitseigenschaften	25
1.7.3. Fünf-Faktoren-Modell (NEO-FFI und TCI)	25
1.7.4. Persönlichkeitseigenschaft Schadensvermeidung	26

1.8. Ziele und Hypothesen	28
2. Material und Methoden	29
2.1. Patientenstichprobe	29
2.1.1. Einschlusskriterien	29
2.1.2. Ausschlusskriterien	30
2.2. Erhebungszeitraum	30
2.3. Studiendesign	30
2.4. Untersuchungsinstrumente	31
2.4.1. Laboruntersuchung	31
2.4.2. Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism (SSAGA)	31
2.4.3. Strukturiertes Klinisches Interview (SCID-II)	32
2.4.4. NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI)	33
2.4.5. Temperament und Charakter Inventar (TCI)	34
2.5. Statistische Verfahren	35
3. Ergebnisse	37
3.1. Test auf Normalverteilung	37
3.2. Beschreibung der Patientenstichprobe	37
3.3. Typologisierung nach Babor	38
3.3.1. Alter in Bezug auf Babor-Typ	40
3.3.2. Ersterkrankungsalter in Bezug auf Babor-Typ	41
3.3.3. Tägliche Trinkmenge in Bezug auf Babor-Typ	43
3.3.4. Babor-Typ und 5-HTTLPR	45
3.3.5. Babor-Typ und Schadensvermeidung	47
3.3.6. Babor-Typ und depressive Störung in der Vorgeschichte	49
3.3.7. Babor-Typ und VNTR	53
3.4. 5-HTTLPR und depressive Störung in der Vorgeschichte	59
3.5. 5-HTTLPR und Schadensvermeidung	60

4. Diskussion	61
4.1. 5-HTTLPR	62
4.1.1. Schadensvermeidung	62
4.1.2. Depression	63
4.1.3. Alkoholabhängigkeitssyndrom	63
4.2. VNTR	64
4.3. Methodendiskussion	67
5. Zusammenfassung	69
Literaturverzeichnis	72

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 und DSM-5	4
Tabelle 2: Test auf Normalverteilung	37
Tabelle 3: Beschreibung der Patientenstichprobe	38
Tabelle 4: Babor-Typ in Abhängigkeit von Geschlecht	39
Tabelle 5: Alter in Abhängigkeit von Babor-Typ	41
Tabelle 6: Ersterkrankungsalter (Jahre) und Babor-Typ	42
Tabelle 7: Tägliche Trinkmenge in Abhängigkeit von Babor-Typ	44
Tabelle 8: HTTLPR-Genotyp bei Babor-Typ A vs. B	47
Tabelle 9: Schadensvermeidung in Abhängigkeit von Babor-Typ	49
Tabelle 10: Depressive Störung in der Vorgeschichte und Babor-Typ	50
Tabelle 11: Gedanken an Suizid in Abhängigkeit von Babor-Typ	52
Tabelle 12: Stattgehabter Suizidversuch und Babor-Typ	53
Tabelle 13: HTT-VNTR-Allel 1 in Abhängigkeit von Babor-Typ	54
Tabelle 14: HTT-VNTR-Allel 2 in Abhängigkeit von Babor-Typ	56
Tabelle 15: VNTR-Allel-Kombination in Abhängigkeit von Babor-Typ	58
Tabelle 16: Depressive Störung und 5-HTTLPR-Genotypen	59
Tabelle 17: Schadensvermeidung und 5-HTTLPR- Genotypen	60

GRAPHIKVERZEICHNIS

Graphik 1: Alter in Abhängigkeit von Babor-Typ	40
Graphik 2: Ersterkrankungsalter (Jahre) und Babor-Typ	42
Graphik 3: Tägliche Trinkmenge in Abhängigkeit von Babor-Typ	44
Graphik 4: HTTLPR-Genotyp bei Babor-Typ A vs. B	46
Graphik 5: Schadensvermeidung in Abhängigkeit von Babor-Typ	48

Graphik 6: Gedanken an Suizid in Abhängigkeit von Babor-Typ	51
Graphik 7: HTT-VNTR-Allel 1 in Abhängigkeit von Babor-Typ	54
Graphik 8: HTT-VNTR-Allel 2 in Abhängigkeit von Babor-Typ	55
Graphik 9: VNTR-Allel-Kombination in Abhängigkeit von Babor-Typ	57

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Auswirkungen von 5-HTTLPR auf den Serotoninstoffwechsel	13
Abbildung 2: Modellvorstellungen zur Ätiopathogenese von Depressionen	19

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-HT	<i>5-Hydroxytryptamin (Serotonin)</i>
5-HTP	<i>5-Hydroxytryptophan</i>
5-HTT	<i>Hydroxytryptamintransporter (Serotonintransporter)</i>
5-HTTLPR	<i>Serotonin transporter length polymorphic region</i>
5-HTTLPR-L	<i>langes Allel von 5-HTTLPR</i>
5-HTTLPR-S	<i>kurzes Allel von 5-HTTLPR</i>
et al.	<i>et alii</i>
bzw.	<i>beziehungsweise</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
CO	<i>cooperativeness</i>
df	<i>degrees of freedom</i>
DNS	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage</i>
EEG	<i>Elektroenzephalografie</i>
g	<i>Gramm</i>
HA	<i>harm avoidance</i>
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>

ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Auflage</i>
LMU	<i>Ludwig-Maximilians-Universität München</i>
MAO	<i>Monoaminoxidase</i>
n	<i>Anzahl</i>
NEO-FFI	<i>NEO-Fünf-Faktoren-Inventar</i>
NS	<i>novelty seeking</i>
p	<i>Überschreitungswahrscheinlichkeit (Signifikanzwert)</i>
P	<i>persistence</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RD	<i>reward dependence</i>
s.	<i>siehe</i>
SCID-II	<i>Strukturiertes Klinisches Interview</i>
SD	<i>self-directedness</i>
sd	<i>Standardabweichung</i>
SLC6A4	<i>Serotonintransportergen (Lokalisation auf Chromosom 17 im Genlocus q11.1-q12)</i>
SPSS	<i>Software: Statistical Package for the Social Sciences</i>
SSAGA	<i>Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism</i>
SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>
ST	<i>self-transcendence</i>
TCI	<i>Temperament und Charakter Inventar</i>
v. Chr.	<i>vor Christus</i>
VNTR	<i>Variable Number of Tandem Repeats</i>
VNTR in STin2	<i>VNTR im 2. Intron (9, 10 oder 12 Wiederholungen messende Allele: STin2.9, STin2.10, STin2.12)</i>
vs.	<i>versus</i>
z.B.	<i>zum Beispiel</i>

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einführung

Bereits seit prähistorischen Zeiten haben Menschen verschiedenster Kulturen Alkohol hergestellt und konsumiert. Wie kaum ein anderer Stoff vereint er eine Vielzahl an unterschiedlichen Eigenschaften in sich. Seit Menschengedenken wird er als Heilmittel und gleichzeitig als Gift eingesetzt. Er ist nicht nur Nahrungs- und Genussmittel, sondern hat als psychoaktive Substanz auch Auswirkungen auf unser Bewusstsein und unsere Gefühle. Vor diesem Hintergrund wurde und wird Ethylalkohol unter anderem als Mittel bei sakralen Zwecken eingesetzt. Eine weitere erwünschte Wirkung ist der Alkoholrausch, der wohldosiert zur Förderung von sozialen Kontakten beitragen kann. Das alljährlich stattfindende Münchner Oktoberfest ist dafür sicherlich nicht das einzige, vermutlich aber das bekannteste Beispiel dafür. Doch gerade der bewusstseinsverändernde Effekt des Alkohols kann soziale Probleme hervorrufen. Insbesondere dann, wenn er zum Suchtmittel wird.

Zu Ätiologie und Pathogenese der Alkoholabhängigkeit gibt es verschiedene Erklärungsversuche bei denen in neuerer Zeit auch mögliche genetische Ursachen eine Rolle spielen sollen.

In den letzten fünfzehn bis zwanzig Jahren ist es aufgrund von Entdeckungen auf molekularer Ebene zu grundlegenden Veränderungen im Verständnis hinsichtlich neurobiologischer Zusammenhänge und deren Auswirkungen auf bestimmte psychische Krankheiten und Persönlichkeitseigenschaften bzw. -störungen gekommen. Es konnten mehrere Gene und deren jeweilige Varianten (Polymorphismen) identifiziert und entschlüsselt werden.

Beispielhaft möchte ich an dieser Stelle das Gen SLC6A4, welches den Serotonintransporter (5-HTT) kodiert, nennen und in den Mittelpunkt meiner Arbeit stellen. Dabei werde ich insbesondere auf die zwei wichtigsten Polymorphismen von 5-HTT näher eingehen, welche sich einerseits in der transkriptionalen Kontrollregion und andererseits in der Region der Variable Number Tandem Repeats (VNTR) unterscheiden. Je nach Genotyp kommt es dabei zu einer unterschiedlichen Ausprägung der transkriptionalen Effizienz von SLC6A4, was u.a. mit depressiven Störungen und bestimmten Persönlichkeitseigenschaften, welche auch eine Rolle in der Entstehung der Alkoholkrankheit (vgl. Metaanalysen von Oo et al. 2016 und McHugh et al. 2010)

und verschiedener anderer psychiatrischer Erkrankungen spielen in Zusammenhang gebracht wird (Lesch et al. 1996). Besonders bei der Pathogenese von Depressionen scheint es eine enge kausale Verknüpfung mit Serotonin zu geben. 1969 wurde erstmals die Serotonin-Hypothese bei der Depressionsentstehung formuliert (Coppen 1969). Nach diesem Erklärungsmodell ist ein Mangel an Serotonin ursächlich bei der Entwicklung einer depressiven Störung.

Nach Angaben der Stiftung Deutsche Depressionshilfe erfüllen etwa fünf Prozent der Bevölkerung in Deutschland aktuell die Kriterien einer depressiven Störung. Laut Bundesgesundheitsurvey erkranken ungefähr zehn Prozent der Bundesbürger einmal oder mehrmals in ihrem Leben an einer schweren depressiven Episode (Wittchen et al. 2000). Hauptsymptome bei depressiven Episoden nach ICD-10 sind gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit und eine Verminderung des Antriebs. Die Verminderung der Energie führt zu erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung. Deutliche Müdigkeit tritt oft nach nur kleinen Anstrengungen auf. Zur Entstehung gibt es viele verschiedene Ansätze, die von genetischen Ursachen über neurobiologische Faktoren, psychologische Theorien, sozialwissenschaftliche Erklärungen und physiologische Ursachen bis zu bestimmten Krankheitserregern als Ursache reichen. Eine wichtige Rolle bei der Krankheitsentstehung wird dabei auch bestimmten Persönlichkeitseigenschaften zugesprochen.

Die Persönlichkeit als Beschreibung eines Menschen erschließt sich aus einem Muster von charakteristischen Gedanken, Gefühlen und Verhaltensweisen, die eine Person von einer anderen unterscheiden und die über Zeit und Situation fort dauern (Phares 1988).

Nachdem Hippokrates schon um ca. 400 v. Chr. mit Hilfe seiner „Säfte-Lehre“ begonnen hatte, die „gesunde“ Bevölkerung in Melancholiker, Sanguiniker, Phlegmatiker und Choleriker einzuteilen, kam es erst 1923 durch Kurt Schneider (1887-1967) zu einer allumfassenden Klassifikation von Persönlichkeitsstörungen, das heißt Persönlichkeiten, die krankhaft von der allgemeinen Norm abweichen.

Von den unterschiedlichen pathologischen Ausformungen der Persönlichkeit sind die verschiedenen Persönlichkeitseigenschaften zu unterscheiden. Persönlichkeitseigenschaften sind theoretische Konzepte, die aus empirischen Daten der differentiellen Psychologie abgeleitet wurden. Man versteht darunter zeitstabile Dispositionen, die bestimmte Aspekte des Verhaltens einer Person in einer bestimmten Klasse von

Situationen beschreiben und vorhersagen sollen. Durch Cloninger erfolgte die Definition in zunächst vier Temperamentsdimensionen (1993). So unterschied er zwischen „Harm Avoidance“ („Schadensvermeidung“: ängstlich, pessimistisch versus aufgeschlossen, optimistisch), „Novelty Seeking“ („Neugierverhalten“: impulsiv, hitzig versus rigid, schwerfällig), „Reward Dependence“ („Abhängigkeit von Belohnung“: warm, bestätigungssuchend versus kalt, unnahbar) und „Persistence“ („Beharrlichkeit“: ausdauernd, ambitioniert versus leicht entmutigt, unter Möglichkeit bleibend).

1.2. Alkoholabhängigkeit

Nach einer Definition der beiden führenden Fachgesellschaften in den USA (National Council on Alcoholism and Drug Dependence, American Society of Addictive Medicine) von 1992 ist Alkoholabhängigkeit eine primäre, chronische Krankheit, deren Entstehung und Manifestation durch genetische, psychosoziale und umfeldbedingte Faktoren beeinflusst wird. Sie schreitet häufig fort und kann tödlich enden. Alkoholismus wird durch eine Reihe von dauernd oder zeitweilig auftretenden Kennzeichen charakterisiert: durch die Verschlechterung des Kontrollvermögens beim Trinken und durch die vermehrte gedankliche Beschäftigung mit Alkohol, der trotz besseren Wissens um seine schädlichen Folgen getrunken und dessen Konsum häufig verleugnet wird (Feuerlein, Küfner und Soyka 1998).

Die Bezeichnung alkoholbezogene Störungen umfasst in der Umgangssprache zwei Entitäten, die jedoch strikt voneinander zu trennen sind. In der ICD-10 spiegelt sich dieser Unterschied in den Diagnosen „schädlicher Gebrauch“ (F1x.1) und „Abhängigkeitssyndrom“ (F1x.2) wider.

1.2.1. Definition

Im Folgenden sollen die diagnostischen Kriterien für Alkoholabhängigkeit bzw. Alkoholkonsumstörung nach ICD-10 und DSM-5 in einer Tabelle gegenübergestellt werden.

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 und DSM-5

ICD-10 F10.2 Abhängigkeitssyndrom von Alkohol	DSM-5 Alkoholkonsumstörung
<p><i>Es handelt sich um eine Gruppe körperlicher, Verhaltens- und kognitiver Phänomene, bei denen der Konsum einer Substanz oder einer Substanzklasse für die betroffene Person Vorrang hat gegenüber anderen Verhaltensweisen, die von ihr früher höher bewertet wurden. Ein entscheidendes Charakteristikum der Abhängigkeit ist der oft starke, gelegentlich übermächtige Wunsch, psychotrope Substanzen zu konsumieren. Es gibt Hinweise darauf, dass die weiteren Merkmale des Abhängigkeitssyndroms bei einem Rückfall nach einer Abstinenzphase schneller auftreten als bei Nichtabhängigen</i></p> <p><i>Diagnostische Leitlinien: Die sichere Diagnose „Abhängigkeit“ sollte nur gestellt werden, wenn irgendwann während des letzten Jahres 3 oder mehr der folgenden Kriterien gleichzeitig vorhanden waren:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, psychotrope Substanzen zu konsumieren</i> 2. <i>Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums</i> 3. <i>Ein körperliches Entzugssyndrom (F10.3 und F10.4) bei Beendigung oder Reduktion des Konsums ...</i> 4. <i>Nachweis einer Toleranz ...</i> 5. <i>Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums, erhöhter Zeitaufwand, um die Substanz zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen ...</i> 6. <i>Anhaltender Substanzkonsum trotz Nachweis eindeutiger schädlicher Folgen ...</i> 	<p><i>Ein unangepasstes Muster von Substanzgebrauch führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden. Zur Diagnosenstellung müssen mindestens 2 der folgenden Kriterien vorhanden sein. Die Schweregrade werden eingeteilt in leicht (2-3 Symptome), mäßig (4-5 Symptome) und schwer (≥ 6 Symptome).</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Toleranzentwicklung, definiert durch eines der folgenden Kriterien:</i> <ol style="list-style-type: none"> a) <i>Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizuführen</i> b) <i>deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis</i> 2. <i>Entzugssymptome, die sich durch eines der folgenden Kriterien äußern:</i> <ol style="list-style-type: none"> a) <i>charakteristisches Entzugssyndrom bei Alkohol</i> b) <i>Alkohol wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden</i> 3. <i>Alkohol wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt verwendet</i> 4. <i>Craving oder ein starker Wunsch oder Drang, Alkohol zu gebrauchen</i> 5. <i>Wiederholter Alkoholgebrauch, der dazu führt, zentralen Verpflichtungen in Arbeit, Schule oder zu Hause nicht nachkommen zu können</i> 6. <i>Fortgesetzter Alkoholgebrauch trotz anhaltender oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme, die durch die Auswirkungen von Alkohol verursacht oder verschlimmert werden</i> 7. <i>Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Alkoholgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren</i> 8. <i>Wiederholter Alkoholgebrauch in Situationen, in denen er eine Gefahr für Leib und Leben darstellt</i> 9. <i>Viel Zeit für Aktivitäten, um Alkohol zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von seinen Auswirkungen zu erholen</i> 10. <i>Wichtige soziale, berufliche oder freizeitbezogene Aktivitäten werden aufgrund des Alkoholgebrauchs aufgegeben oder eingeschränkt</i> 11. <i>Fortgesetzter Alkoholgebrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden physischen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den Alkoholgebrauch verursacht oder verstärkt wurde</i>

1.2.2. Epidemiologie

Laut Jahrbuch Sucht 2017 waren im Jahr 2016 in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt 3,38 Millionen Erwachsene von einer alkoholbezogenen Störung betroffen (Missbrauch 1,61 Millionen; Abhängigkeit 1,77 Millionen), was bezüglich der Alkoholabhängigkeit einer Prävalenzrate von etwa 2,2% entspricht. Man geht hierzulande jährlich von 74.000 Todesfällen aus, die durch Alkoholkonsum oder den kombinierten

Konsum von Tabak und Alkohol verursacht werden. Die Diagnose „Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol (F10)“ wurde im Jahr 2015 mit 326.971 Behandlungsfällen als zweithäufigste Einzeldiagnose in Krankenhäusern gestellt. Bei Männern war dies sogar die häufigste Hauptdiagnose in Krankenhäusern (238.747 Behandlungsfälle). Besorgniserregend sind auch die Zahlen der Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (im Alter zwischen 10 und 19 Jahren), die sich 2015 aufgrund eines akuten Alkoholmissbrauchs in stationärer Krankenhausbehandlung befunden hatten (21.907 Behandlungsfälle). Dies entspricht einer Steigerung von 130,3% im Vergleich zur Behandlungszahl des Jahres 2000 (ca. 9.500 Behandlungsfälle). Die direkten und indirekten jährlichen Kosten des Alkoholkonsums in Deutschland werden auf rund 40 Mrd. Euro geschätzt. (Jahrbuch Sucht 2017).

Eine große nationale Erhebung, die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) des Robert Koch-Instituts, beschäftigte sich u.a. mit alkoholbezogenen Störungen und deren Folgen. Im Zeitraum von 4 Jahren (2008-2011) beteiligten sich in einer ersten Erhebungswelle (DEGS1) 8.152 Personen bundesweit. Zielpopulation war die in Deutschland lebende Wohnbevölkerung im Alter von 18-79 Jahren. Die Gesamtprävalenz von Risikokonsum lag dabei bei Frauen bei 25,6% und bei Männern bei 41,6%. Die Gesamtprävalenz von Rauschtrinken betrug bei Frauen 10,8%, bei Männern 31,0%. Es zeigte sich also, dass bei Männern der Risikokonsum von Alkohol deutlich häufiger vorkommt als bei Frauen. Das Rauschtrinken ist sogar dreimal so häufig wie bei Frauen (Hapke et al. 2013).

1.2.3. Ätiopathogenese

Über die Gründe für die Entwicklung von schädlichem Gebrauch von Alkohol und Alkoholabhängigkeit sind sich Experten noch immer uneins. Übereinstimmung herrscht zumindest in der Tatsache, dass Alkoholismus multifaktoriellen Ursprungs ist (Murray et al. 1982, Ginter et al. 2009).

Familiärer Hintergrund:

In diversen Studien hat sich gezeigt, dass es Familien gibt, in denen es überdurchschnittlich häufig zu Alkoholabhängigkeit bei Familienmitgliedern kommt. Personen, bei denen sowohl Vater als auch Mutter alkoholabhängig waren bzw. sind, haben

gegenüber Personen ohne familiären Hintergrund diesbezüglich ein vielfach höheres Risiko ebenfalls eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln. Eine familiäre Häufung in dieser Hinsicht ist jedoch nicht mit einer hereditären Belastung gleichzusetzen. Denn mit dem familiären Hintergrund sind außer genetischen Determinanten auch Umweltfaktoren, andere komorbide psychische Störungen, verschiedene Persönlichkeitsmerkmale sowie das Familienbild verknüpft (Walters 2002).

Genetik:

Hinsichtlich der Genetik ist bereits seit längerem klar, dass eine direkte Vererbung einer Alkoholkonsumstörung als einheitliches Merkmal wohl nicht sehr wahrscheinlich ist. Dennoch legen viele verschiedene Untersuchungen den Schluss nahe, dass es genetische Faktoren gibt, die bei der Entwicklung der Alkoholabhängigkeit eine Rolle spielen. Adoptions- und Zwillingsstudien, die v.a. in Skandinavien in den 70er und 80er Jahren durchgeführt worden waren, legten die Grundsteine zu dieser Vermutung. So zeigte sich z.B. in einer großen dänischen Adoptionsstudie aus den 70er Jahren insbesondere bei Söhnen von alkoholkranken Eltern, die bei nicht alkoholkranken Adoptiveltern aufwuchsen ein 4mal häufigeres Auftreten von Alkoholabhängigkeit als bei Adoptivkindern, deren leibliche Eltern nicht alkoholkrank waren (Übersicht bei Goodwin 1992). Auch wenn diverse Zwillingsuntersuchungen zwar aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns eine große Schwankungsbreite (zwischen 26 und 70% bei eineiigen Zwillingen und 12 und 32% bei zweieiigen Zwillingen) bezüglich der Konkordanzraten für Alkoholabhängigkeit aufweisen (Übersicht bei Goodwin 1992, Agarwal 1995, Soyka 1995), so lassen sie dennoch einen möglichen Einfluss der Vererbung auf die Entstehung der Alkoholabhängigkeit erkennen.

Allgemeine Persönlichkeitseigenschaften:

Allgemeine Persönlichkeitseigenschaften als wichtige Faktoren bei der Entstehung von Alkoholismus bilden die Grundlage der Modelle von Cloninger et al. (1998) und Howard et al. (1997). Dabei stellen neben Impulsivität vor allem Eigenschaften wie „sensation seeking“ oder „novelty seeking“, „reward dependence“ und „harm avoidance“ wichtige Einflussgrößen dar (siehe hierzu auch 1.2.5.2.).

Umweltfaktoren und soziale Einflüsse:

Aus einer Vielzahl an Untersuchungsergebnissen im sozialen Bereich haben sich folgende zentrale Ansätze herauskristallisiert (Übersicht bei Feuerlein, Kufner, Soyka 1998):

- *Sozialisationsbezogener Ansatz:* Im Rahmen ihrer Sozialisation haben Jugendliche entwicklungspezifische Aufgaben zu bewältigen (z.B. Entwicklung der Geschlechterrolle, Entwicklung eigener Werte und Normen, Loslösung von der Familie etc.). Auch der gesellschaftlich akzeptierte legale Drogenkonsum kann als eine solche Entwicklungsaufgabe angesehen werden.
- *Sozialer Stressansatz:* Alkohol wird bei sozialen Belastungssituationen als allgemeiner Problemlöser eingesetzt.
- *Soziale Stützung:* Soziale Beziehungen und die Integration in ein soziales Netz können aber auch bedeuten, dass eine Reihe von sozialen Stützfaktoren zur Bewältigung von Problemen und Konflikten für den einzelnen zur Verfügung stehen.
- *Enkulturation:* Die Zugehörigkeit zu bestimmten sozialen Gruppen und Kulturen führt im Allgemeinen dazu, dass die dort geltenden Normen und Wertvorstellungen bezüglich der Droge Alkohol übernommen werden oder sich eine entsprechende Gegenposition entwickelt.
- *Markt Aspekte:* Soziale Makrofaktoren bestimmen das Angebot und die Verfügbarkeit von Alkohol („Griffnähe“) auf vielfältige Weise: Gesetze über Herstellung und Vertrieb von Alkohol, Preispolitik, Jugendschutz und Werbung.

Neurobiologische Einflüsse:

Abhängigkeitserkrankungen sind Störungen, die unter anderem dadurch gekennzeichnet sind, dass sie einen Drang verursachen, bestimmte Drogen zu suchen und einzunehmen. Außerdem rufen sie einen Kontrollverlust bezüglich der Beschränkung der Einnahme hervor und sind charakterisiert durch das zunehmende Vorhandensein von negativen emotionalen Zuständen bei fehlendem Zugang zur Droge (Koob et al. 2010). Nach Koob et al. entsteht dabei eine Abhängigkeitsspirale, bei der sowohl Impulsivität als auch Kompulsivität eine Rolle spielen. Man unterscheidet dabei drei Phasen: „Rauschtrinken“/„Intoxikation“, „Entzug“/negativer Affekt“ und „Beschäftigung/Verlangen“ („Craving“). Durch funktionelle zerebrale Bildgebung konnten in

Untersuchungen neurobiologische Schaltkreise nachgewiesen werden, die das Zusammenspiel der oben genannten drei Stufen der Abhängigkeitsentstehung vermitteln sollen. Hinsichtlich des Zustands des Rauschtrinkens scheint u.a. eine verstärkende Wirkung der Drogen auf die Neurotransmitter des „Belohnungssystems“ (hauptsächlich Dopamin/Opioidpeptide) im Nucleus accumbens mit nachfolgender Stimulierung des dorsalen Striatums verantwortlich zu sein. Es wird außerdem vermutet, dass der negative Affekt in der Phase des Entzugs durch die Aktivierung von Teilen der Amygdala und anderer, basaler Frontalhirnstrukturen (sogenannte "extended Amygdala“) verursacht wird. Wichtige Neurotransmitter sind hier vermutlich Corticotropin Releasing Factor (CRF), Norepinephrin und Dynorphin. Beim Craving steht die Verarbeitung der konditionierten Verstärkung im Bereich der baso-lateralen Amygdala und die Prozessierung von kontextueller Information durch den Hippocampus im Vordergrund. Haupttransmitter ist dabei Glutamat.

1.2.4. Folgen

Die Folgeschäden eines Alkoholabhängigkeitssyndroms lassen sich grundsätzlich in vier Kategorien einteilen: Körperliche Folgen (z.B. Ulcus ventriculi, Gastritis, äthyltoxische Hepatitis, Leberzirrhose, äthyltoxische Pankreatitis), Folgen für das zentrale und periphere Nervensystem (z.B. senso-motorische axonale Polyneuropathie, Hirnatrophie, Wernicke-Enzephalopathie, funikuläre Myelose, zerebrale Krampfanfälle), Folgen für die psychische Gesundheit (z.B. Denkstörungen, Demenz, alkoholbedingte Wesensänderungen, organisches Psychosyndrom, Delirium tremens, akute Alkoholhalluzinose, alkoholbedingtes amnestisches Syndrom, Suizidalität) und soziale Folgen (sozialer Abstieg, z.B. Verlust des Berufes, Zerstörung des Familienlebens, Ehescheidung, rechtliche Probleme, zunehmenden Bindungslosigkeit und Verwahrlosung).

1.2.5. Typologieveruche der Alkoholabhängigkeit

Die Typologisierung der Alkoholabhängigkeit stellt sich aufgrund der Komplexität des Themas als äußerst schwierig dar. Aus der Vielzahl der Einteilungsversuche hat sich

bis heute keiner als der einzig anerkannte durchsetzen können. An dieser Stelle sollen die wichtigsten Typologisierungsversuche erläutert werden.

1.2.5.1. Typologie nach Cloninger et al. (1988)

Basierend auf einer großen schwedischen Adoptionsstudie, die von Cloninger und seinen Mitarbeitern in den 80er Jahren durchgeführt worden war, werden zwei unterschiedliche Typen von Alkoholkranken identifiziert. Cloningers Ansatz berücksichtigt den zeitlichen Verlauf und sowohl die umweltbedingten als auch die genetischen Determinanten bei der Entstehung der Abhängigkeit. Er sagt also mehr über die Ätiologie aus. Außerdem weist er auf geschlechtsspezifische Unterschiede hin. Auf der anderen Seite hat diese Einteilung jedoch keine Beziehung zu Patientenstichproben und bildet daher möglicherweise deren Eigenschaften nicht ausreichend ab.

Typ I (milieu limited):

Er kommt bei beiden Geschlechtern vor. Typischerweise findet sich bei den Betroffenen eine späte Manifestation und ein minimales Auftreten von Kriminalität. Psychologisch ist Typ I v.a. charakterisiert durch „Schadensvermeidung“ (harm avoidance) und Abhängigkeit von Belohnungen (reward dependence), weniger durch „Suche nach Neuem“ (novelty seeking).

Hauptziel des Trinkens ist Angstminderung. Psychische Probleme (Schuldgefühle) stehen mehr im Vordergrund als körperliche. Bei der Entstehung spielen Umweltfaktoren noch mehr als genetische Prädispositionen eine Rolle. Insgesamt ist der Verlauf der Erkrankung milder und mit einer günstigeren Prognose verbunden.

Typ II (male limited):

Es sind v.a. Männer von diesem Typ betroffen. Sehr häufig sind auch die Väter Alkoholiker. Man findet auch vermehrtes Auftreten von Alkoholismus und Depressionen in der Verwandtschaft ersten Grades. Die Alkoholabhängigkeit beginnt oft schon in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter (unter 25 Jahren).

Gleichzeitiger Missbrauch von Rauschdrogen und schwere soziale alkoholbezogene Komplikationen (antisoziales bzw. kriminelles Verhalten) sind relativ häufig festzustellen. Psychologisch ist Typ II charakterisiert durch ausgeprägtes „novelty seeking“. Tendenzen zu „harm avoidance“ und „reward dependence“ sind nur

schwach ausgeprägt. Bei der Entstehung ist der Umwelteinfluss nur sehr schwach ausgeprägt.

Auch hinsichtlich bestimmter neurobiologischer Marker zeigen sich Unterschiede zwischen den beiden Typen. So konnten in diversen Studien bei Typ II im Vergleich zu Typ I niedrigere Aktivitätsspiegel von Monoaminoxidase (MAO) festgestellt werden (von Knorring et al. 1987, Sullivan et al. 1990). MAO ist ein entscheidendes Enzym zur Metabolisierung von Neurotransmittern im zentralen Nervensystem. Ein wichtiger Stoff, der dabei verstoffwechselt wird ist Serotonin. Es konnte gezeigt werden, dass bei Typ II-alkoholabhängigen Menschen die zerebralen Serotininpiegel im Vergleich zum Typ I erniedrigt sind (Virkkunen und Linnoila 1990). Gleichzeitig liegt wohl ein verstärktes Ansprechen der dopaminergen Nervenzellen vor (Cloninger 1987 und 1996).

Typ I und Typ II nach Cloninger sind jedoch nicht als von einander unabhängige Entitäten zu bewerten, sondern stellen vielmehr die beiden Extrempositionen eines kontinuierlichen Spektrums des Alkoholismus dar.

1.2.5.2. Typologie nach Babor (1992)

Babor und seine Mitarbeiter hatten die Auffassung, dass es notwendig und auch möglich sei, die verschiedenen Aspekte der vielen eindimensionalen Theorien in einem einzigen umfassenderen und komplexeren Konzept zusammenzufassen. Sie entwickelten daraufhin ein Muster aus Definitionsmerkmalen, die aus 17 Dimensionen bestanden. Mittels Cluster-Analysen gelang es der Gruppe ebenfalls zwei Typen zu unterscheiden, die hinsichtlich ihrer prädiktiven Validität und Stabilität besonders hervorgehoben werden.

Der wesentliche Nachteil dieser Einteilung ist die hohe Anzahl der Kriterien, welche eindeutig zu viele für den klinischen Gebrauch sind. Von Vorteil dagegen ist die Tatsache, dass die Typologie auf einer klinischen Stichprobe basiert und prospektiv evaluiert ist.

Typ A:

Die Alkoholprobleme beginnen relativ spät (etwa mit 30 Jahren) und es bestehen weniger Risikofaktoren in der Kindheit. Weniger schwere Abhängigkeit, weniger psy-

chopathologische Störungen, weniger alkoholbezogene Vorbehandlungen und weniger Schwierigkeiten im Beruf sind weitere Charakteristika.

Typ B:

Der Beginn der Erkrankung ist früh (etwa mit 21 Jahren). Es zeigen sich mehr Risikofaktoren in der Familie und in der Kindheit, mehr Zeichen schwerer Abhängigkeit, zusätzlicher Konsum anderer Drogen, mehr schwere Folgeschäden, mehr Vorbehandlungen, außerdem schwerere psychopathologische Störungen (sowohl derzeit wie im bisherigen Lebenslauf).

1.2.5.3. Babor-Typologie nach Schuckit et al. (1995)

Diese Typologie ist im Grunde keine neue Typologie, sondern ein Versuch, die Anzahl der Kriterien der Babor Typologie zu reduzieren. Es stellte sich bei der Einteilung nach Babor nämlich heraus, dass sie zwar in der Theorie ein sehr umfassendes Instrument zur Unterscheidung verschiedener Alkoholismustypen darstellte, die klinische Umsetzung jedoch aufgrund ihrer 17-dimensionalen Struktur nur schwer zu bewerkstelligen war. In der Absicht, Babors Typologie praxistauglicher zu gestalten, extrahierte die Gruppe um Schuckit, unter Beibehaltung der Typ A-/Typ B-Dichotomie, aus den 17 Dimensionen, die von Babor vorgeschlagen worden waren folgende fünf entscheidende Variablen, denen die wichtigste Bedeutung zur Klassifikation in die beiden Untergruppen beigemessen wurde:

1. pro Tag konsumierte Menge an Alkohol
2. Trinken zur Vermeidung von Entzugssymptomen
3. alkoholassoziierte Erkrankungen
4. körperliche alkoholbedingte Folgen
5. soziale alkoholbedingte Folgen

Nach Schuckit erzielen Typ B Alkoholiker in allen dieser fünf Dimensionen nach einem genau definierten Score höhere Werte als Betroffene der Typ A Untergruppe.

1.3. Serotonerges System

Serotonin (5-Hydroxytryptamin/5-HT) gehört zur Gruppe der Monoamine und spielt als Neurotransmitter im peripheren und zentralen Nervensystem eine zentrale Rolle.

Es ist maßgeblich beteiligt bei der Regulation von Emotionalität und Kognition und beeinflusst so u.a. unsere Stimmung und die Entstehung von Angst und aggressivem Verhalten.

5-HT kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Bei seiner Synthese im ZNS wird die Aminosäure Tryptophan zunächst zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) oxidiert. Als letzter Schritt erfolgt dann die Decarboxylierung zu 5-Hydroxytryptamin (Karlson 2005). Durch Monoaminoxidase A und weitere Oxidationsschritte erfolgt der Abbau zu Hydroxyindolessigsäure.

Serotonerge Neurone befinden sich hauptsächlich in den Raphekernen der Formatio reticularis, der Pons und der Medulla oblongata. Von dort erstrecken sich Verbindungen v.a. in das limbische System und in das gesamte ZNS (Trepel 2011). Die verschiedenen Serotoninrezeptoren werden nach Strukturhomologien und Effektormechanismen in sieben Untergruppen zusammengefasst (5-HT₁ bis 5-HT₇) (Lesch et al. 1998), welche jeweils nochmals unterteilt sind.

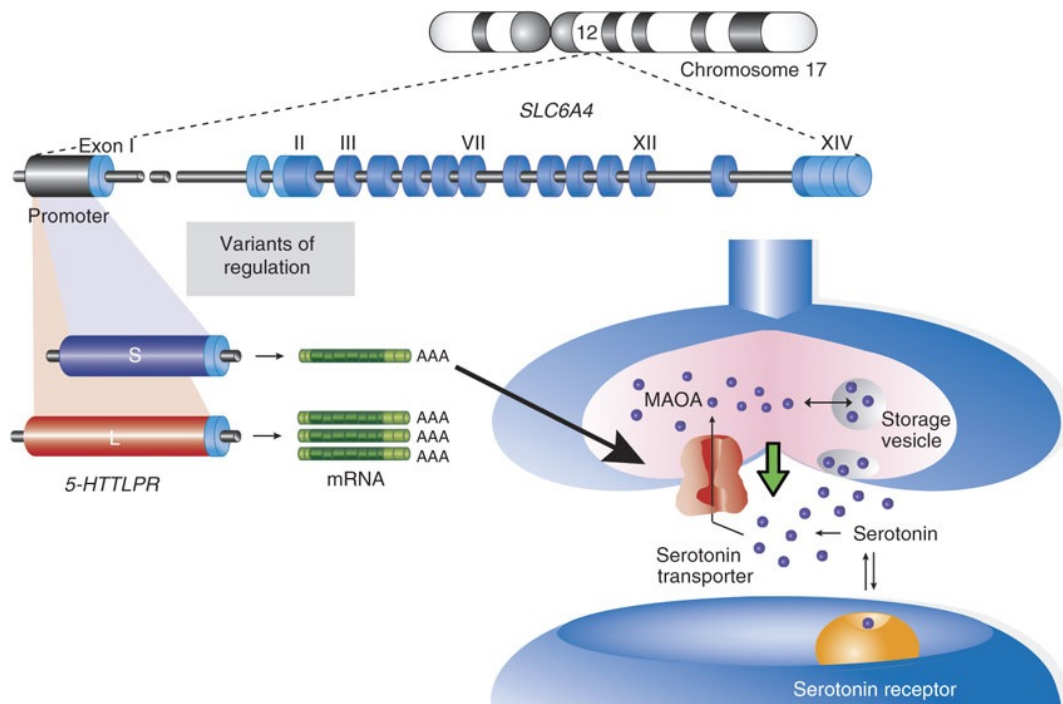
1.3.1. Serotonintransportergen SLC6A4

Wie bereits oben beschrieben, stellt Serotonin (5-Hydroxytryptamin/5-HT) einen Neurotransmitter im peripheren und zentralen Nervensystem dar. Der Serotonintransporter beendet die synaptische Wirkung von Serotonin, indem er den Botenstoff in den präsynaptischen Neurotransmitterpool zurücktransportiert. Das Gen, das den Transporter codiert heißt SLC6A4 (solute carrier family 6, member 4) und beinhaltet 31 kb, bestehend aus 14 Exons. Es ist auf dem Chromosom 17q11.1-q12 lokalisiert (Gelernter et al. 1997).

1995 und 1996 wurde durch Heils et al. ein Polymorphismus in der sogenannten „Transkriptionalen Kontroll Region“ beschrieben. Unter einem genetischen Polymorphismus versteht man das Vorkommen von zwei oder mehr unterschiedlichen Genotypen in der Population, wobei sich diese auf DNA-Sequenzvariationen zurückführen lassen, die zu einem gewissen Prozentsatz in der Bevölkerung vorgefunden werden und kein pathogenetisches Korrelat besitzen. Das minore Allel muss eine Frequenz von mindestens 5% aufweisen. Im Falle von SLC6A4 konnte eine lange (L) und eine kurze (S) Variante identifiziert werden. Man spricht vom 5-HTTLPR-Längenpolymorphismus (5-HTTLPR). Die basale Aktivität der langen Variante ist dabei mehr als doppelt

so hoch wie die der kurzen Form, wodurch Träger des S-Allels im Gegensatz zu Trägern des L-Allels einen deutlich erhöhten Serotoninspiegel aufweisen. Eine vereinfachte Darstellung zeigt Abbildung 1.

Abbildung 1: Auswirkungen von 5-HTTLPR auf den Serotoninstoffwechsel
(die 17bp VNTR Region ist im zweiten Intron lokalisiert; nach Canli et al. 2007)



Bei VNTR handelt es sich um tandemartige Wiederholungen einer bestimmten Sequenz (Repeats) eines DNA-Abschnitts. Variabel ist dabei die Anzahl der Wiederholungen. VNTR finden sich im Genom aller Säugetiere.

In den letzten fünf Jahren wurden bei SLC6A4 drei neue Allele der Variable Number Tandem Repeat (VNTR)-Region identifiziert (STin2.9, STin2.10 und STin2.12). Es handelt sich dabei um ein 17 bp-VNTR in Intron 2, wobei die Allele jeweils 9, 10 beziehungsweise 12 Kopien des VNTR-Elements enthalten.

Studien lassen eine regulative Funktion im Rahmen der 5-HTT-Gentranskription vermuten, wobei dem 12 Wiederholungen umfassenden Allel eine größere verstärkende Wirkung zugesprochen wird als dem 10-Kopien-Allel (Kaiser et al. 2002).

1.3.2. Serotonerges System und psychische Erkrankungen

Schon lange wird vermutet, dass eine Dysregulation des Serotoninstoffwechsels mit dem Auftreten diverser psychischer Erkrankungen assoziiert ist. Die sogenannte Serotoninhypothese als Erklärungsmodell bei der Ätiopathogenese einer depressiven Störung wurde bereits 1969 durch Coppen beschrieben und fand Eingang in die Lehrbücher. Auch in der Folge konnten mehreren Studien einen Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR und Angst- beziehungsweise depressiver Störung herstellen (Lesch et al. 1994, 1996). Insbesondere das Vorliegen des L-Alles scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen. (Lesch et al. 1996). Bei der medikamentösen Therapie der depressiven Störung greift eine eigene Wirkgruppe von Antidepressiva gezielt am Serotonintransporter (5-HTT) an, um eine selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmung zu erreichen. Aber auch andere psychische Erkrankungen scheinen mit einer Fehlregulation im Serotoninstoffwechsel assoziiert zu sein. So gibt es auch bei der Erforschung von Suchterkrankungen Hinweise auf einen Zusammenhang mit 5-HTTLPR. Weitere Erkrankungen, bei denen ein Einfluss von 5-HTTLPR vermutet wird sind z.B. ADHS (Seeger et al.2001) und Autismus (Cook et al. 1996).

1.3.3. 5-HTTLPR und Alkoholabhängigkeitssyndrom

In diversen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Genotypen von 5-HTTLPR und einem Alkoholabhängigkeitssyndrom herausgestellt werden. So wies eine große Metaanalyse, die 22 Studien beinhaltet (n=8050) eine signifikante Assoziation zwischen dem S-Allel und Alkoholabhängigkeit nach. Individuen mit dem Genotyp LL waren weniger oft von der Krankheit betroffen als Individuen mit den Genotypen SS und SL. Im Vergleich zu gesunden Probanden konnte bei alkoholabhängigen Patienten mit 15% höherer Wahrscheinlichkeit zumindest ein S-Allels nachgewiesen werden (McHugh et al. 2010). Ein ähnliches Ergebnis ergab eine weitere Metaanalyse von 17 Studien. Auch hier konnte ein Zusammenhang zwischen dem S-Allel und Alkoholabhängigkeit festgestellt werden. Den Daten nach stieg die Wahrscheinlichkeit an einem Alkoholabhängigkeitssyndrom zu erkranken bei Vorhandensein des S-Allels um 18% an (Feinn et al. 2005).

Das kurze S-Allel scheint jedoch auch hinsichtlich des Trinkverhaltens und des Schweregrades der Erkrankung eine Rolle zu spielen. So konnten Hammoumi et al.

(1999) zeigen, dass Binge Drinking (Rauschtrinken) bei den Genotypen SS und SL im Vergleich zum LL-Genotyp sowohl häufiger als auch ab einem jüngeren Lebensalter auftrat. Ähnliche Daten ergab die Untersuchung von Herman et al. (2005), bei der gezeigt werden konnte, dass Binge Drinking bei jungen Frauen mit dem S-Allel assoziiert war. Eine finnische Gruppe um Hallikainen (1999) wies einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem S-Allel und einem frühen Ersterkrankungsalter auf.

Der Zusammenhang zwischen dem S-Allel und Alkoholabhängigkeit wurde auch hinsichtlich ethnischer und geschlechtsspezifischer Merkmale ausführlich beleuchtet. Eine taiwanesishe Studie zeigte eine signifikante Assoziation zwischen dem SS-Genotyp und Alkoholkonsum und -abhängigkeit bei männlichen Han-Chinesen (Lin et al. 2007). Die Gruppen um Merenäkk (2011) und van der Zwaluw (2010) wiesen jeweils einen erhöhten Alkoholkonsum bei Individuen mit dem Genotyp SS bzw. bei Vorliegen des S-Allels nach.

Hinsichtlich etwaiger therapeutischer Konsequenzen zeigten die Ergebnisse von Pinto et al. bei Vorliegen des S-Allels ein erhöhtes Risiko auf, nach einem erfolgreichen Alkoholentzug einen Rückfall zu erleiden (2008). Eine weitere Studie von Preuss et al. wies ein erhöhtes Suizidrisiko bei Alkoholkranken nach, wenn das kurze Allel vorlag (2001).

In der Literatur findet man andererseits aber auch viele Arbeiten, die eine verstärkende Wirkung des L-Allels in Zusammenhang mit Alkoholabhängigkeit postulieren. So berichten Schuckit et al. (1999) über eine erhöhte Inzidenz von Alkoholabhängigkeit bei Männern mit LL-Genotyp. Eine koreanische Arbeitsgruppe kam zum gleichen Ergebnis. Bei Probanden mit L-Allelen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Alkoholabhängigkeit, wobei der Genotyp LL das höchste und der Genotyp SS das geringste Risiko darstellte (Kweon et al. 2005). Goturk et al. (2008) fanden einen Zusammenhang zwischen dem LL-Genotyp und einem schweren Alkoholabhängigkeitssyndrom bei Frauen.

In diversen Studien wurde auch der Schweregrad der Alkoholabhängigkeit in Zusammenhang mit dem L-Allel beleuchtet. Es zeigte sich bei Vorliegen des LL-Genotyps im Vergleich zu SS und SL ein niedrigeres Ersterkrankungsalter und eine längere Dauer der Erkrankung (Dawes et al. 2009). In weiteren Studien konnten diese Ergebnisse repliziert werden. So lag beispielsweise bei einer japanischen Studie das

Ersterkrankungsalter bei Individuen mit LL- oder SL-Genotyp deutlich niedriger als bei Patienten mit dem Genotyp SS (Matsushita et al. 2001).

Auch hinsichtlich der therapeutischen Auswirkungen gibt es Untersuchungen. Bleich et al. (2007) beispielsweise konnten im Rahmen ihrer Untersuchungen bei alkoholabhängigen Patienten eine positive Korrelation zwischen verstärktem Craving und dem Vorhandensein des L-Allels von 5-HTTLPR nachweisen.

Es gibt jedoch auch viele aussagekräftige Untersuchungen, die keine Assoziation zwischen 5-HTTLPR und Alkoholabhängigkeit nachweisen konnten. Eine Metaanalyse von 25 Fall-Kontrollstudien in die insgesamt 8885 Patienten eingeschlossen waren konnte keinen Zusammenhang zwischen Alkoholabhängigkeit und dem 5-HTTLPR-Polymorphismus herstellen (Villalba et al. 2015). Zum selben Ergebnis gelangten Rasmussen et al. (2009) in einer großen Studie, bei der ältere Frauen mit langjährigem, schwerem Alkoholabhängigkeitssyndrom untersucht wurden (n=1365). Auch hier ergaben sich keine Hinweise auf eine Assoziation zwischen 5-HTTLPR und der Erkrankung. Stoltenberg et al. (2002) konnten ebenfalls keine Beziehung zwischen dem Polymorphismus von 5-HTTLPR und der Diagnose bzw. dem Ausprägungsgrad eines Alkoholabhängigkeitssyndroms erkennen.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Angaben in der Literatur stark schwanken und es keinen Konsens bezüglich einer Assoziation von 5-HTTLPR und Alkoholabhängigkeit gibt.

1.4. Depressive Störung

1.4.1. Definition nach ICD-10

Die depressive Störung ist den affektiven Störungen zugeordnet. Die ICD-10 unterscheidet dabei leichte, mittelmäßige oder schwere depressive Episoden. Die betreffende Person leidet während einer depressiven Episode gewöhnlich unter gedrückter Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit und einer Verminderung des Antriebs. Die Verminderung der Energie führt zu erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung. Deutliche Müdigkeit tritt oft nach nur kleinen Anstrengungen auf. Andere häufige Symptome sind: verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von

Wertlosigkeit (sogar bei leichten depressiven Episoden), negative oder pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, Suizidhandlungen, Schlafstörungen und verminderter Appetit. Für die Diagnose depressiver Episoden aller drei Schweregrade wird gewöhnlich eine Dauer von mindestens zwei Wochen verlangt.

1.4.2. Epidemiologie

Da in allen Bereichen der Versorgung davon ausgegangen werden kann, dass Depressionen häufig weder erkannt, noch diagnostiziert und behandelt werden, sind Stichprobenuntersuchungen in der Allgemeinbevölkerung als aussagekräftigste Studienform angesehen. Seit 1980 wurden über 30 derartige repräsentative Bevölkerungs-Studien durchgeführt, die auf expliziten diagnostischen Kriterien aufbauen (Übersicht bei Stoppe, Bramesfeld, Schwartz 2006).

Bezogen auf die erwachsene Durchschnittsbevölkerung (Alter 18-65) berechneten Wittchen und Jacobi (2001) für die europäischen Länder eine 12-Monatsprävalenz der Major Depression von 6,9%. Das angenäherte Lebenszeitrisiko an einer Depression zu erkranken, wird konservativ auf mindestens 14% geschätzt. Was die Bundesrepublik Deutschland anbelangt, berechneten die Autoren die 12-Monats-Querschnittsprävalenz depressiver Störungen bei 18-65-jährigen Personen in der Allgemeinbevölkerung mit 10,9%. Das bedeutet, dass in jenen 12 Monaten in Deutschland zwischen 5 und 6 Millionen Menschen in diesem Altersbereich an Depressionen erkrankt waren. Weiter heißt es in der Studie, dass Frauen mit 14,2% in allen Altersgruppen ca. doppelt so häufig wie Männer (7,6%) betroffen waren. Insgesamt konnte hinsichtlich einer geschlechtsspezifischen Aufteilung festgestellt werden, dass Frauen nicht nur häufiger überhaupt einmal an einer Depression erkranken, sondern auch häufiger wiederholte Episoden sowie chronische depressive Syndrome erleiden.

Diese Ergebnisse decken sich mit aktuellen Daten aus der bereits erwähnten „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)“. Dabei stellte sich heraus, dass im Zeitraum von 2008 bis 2011 in der bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe von 7.988 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren bei 8,1% eine depressive Symptomatik bestand (Busch et al. 2013). Dabei war die Prävalenz bei Frauen deutlich höher als die bei Männern (10,2% vs. 6,1%). Die Lebenszeitprävalenz einer diagnos-

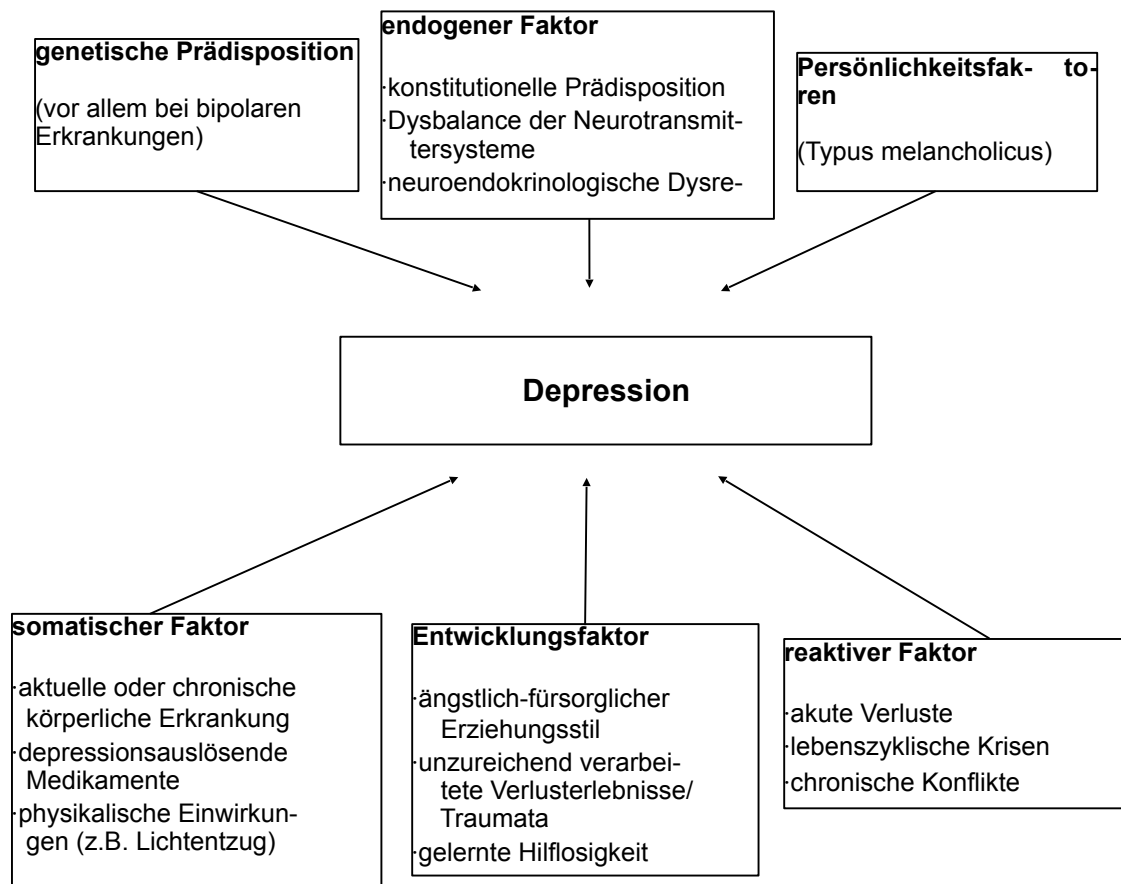
tizierten Depression betrug demnach 11,6% (Frauen 15,4%, Männer 7,8%). Die Altersgruppe mit der höchsten Prävalenz war dabei die der 60- bis 69-Jährigen. Die 12-Monats-Prävalenz lag bei 6,0% (Frauen 8,1%, Männer 3,8%) mit Höhepunkt im Alter zwischen 50 bis 59 Jahren.

Ungefähr die Hälfte aller Suizidversuche ist mit einer Depression verbunden. Etwa jeder zweite Patient mit einer depressiven Episode hat schon einmal versucht, sich das Leben zu nehmen. 10-15% der depressiven Patienten versterben infolge eines Suizids (Berger 2009).

1.4.3. Ätiologie und Pathogenese

Über die Ursachen der Depression gibt es viele Theorien, auf die hier nur kurz eingegangen werden. (Übersicht siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Modellvorstellungen zur Ätiopathogenese von Depressionen
(aus Möller, Laux, Deister 2001)



1.5. Komorbidität von depressiver Störung und Alkoholabhängigkeit

Menschen mit Alkoholabhängigkeitssyndrom leiden sehr häufig gleichzeitig unter weiteren psychischen Erkrankungen wie affektiven Störungen, Angststörungen oder einer antisozialen Persönlichkeitsstörung. Obwohl die Assoziation von z.B. Depressionen mit Alkoholabhängigkeit aufgrund der gehäuften stationären Einweisungsraten bei den entsprechenden Patienten klinisch überschätzt wird, belegen dennoch epidemiologisch durchgeführte Felduntersuchungen, dass zumindest bestimmte psychische Störungen ein erhöhtes Risiko für Alkoholismus aufweisen (Übersicht bei Kranzler et al. 2003). Aussagekräftige Daten diesbezüglich finden sich auch bei Regier et al. (1990). Die großangelegte Studie mit 20.291 teilnehmenden Personen in

den USA ergab eine Lebenszeitprävalenz von 22,5% für substanzunabhängige psychische Störungen, 13,5% für alkoholabhängige Störungen und 6,1% für anderen substanzabhängigen Missbrauch. Das Risikoverhältnis, dass eine Person mit psychischer Störung gleichzeitig unter einer Abhängigkeitserkrankung litt betrug 2,7 mit einer Lebenszeitprävalenz von 29% (Prävalenzen von 22% mit Alkohol und 15% mit einer anderen Substanzabhängigkeit). Bei 37% der Personen mit alkoholbezogenen Störungen lag eine komorbide psychische Störung vor.

Die Komorbidität von depressiver Störung und Alkoholabhängigkeit ist ein gut untersuchtes Forschungsgebiet. Eine grobe Einteilung von depressiven Symptomen bei Alkoholabhängigkeit kann man einerseits nach ihrem chronologischen Auftreten und andererseits nach ihrer ätiologischen Entstehung vornehmen.

Von der chronologischen Sichtweise her gesehen unterscheidet man ein primäres depressives Syndrom, welches der Alkoholabhängigkeit vorausgeht von einem sekundären depressiven Syndrom, welches der Abhängigkeit folgt. Die Unterscheidung fällt dabei oft sehr schwer, da nicht selten eine zeitliche Überlappung der beiden Entitäten vorliegt.

Einen weiteren Versuch zu einer engeren Eingrenzung der Komorbidität von Alkoholabhängigkeit und depressiven Symptomen unternahm Schuckit (1986):

Übersicht: Aspekte der Komorbidität von Alkoholabhängigkeit und depressiven Symptomen nach Schuckit (1986). Aus Soyka et al. 1996

1. Alkoholkonsum kann zumindest kurzfristige depressive Verstimmungen auslösen.
2. Depressive Syndrome können nach längeren Trinkexzessen auftreten.
3. Vermehrter Alkoholkonsum kann während einer primär affektiven Erkrankung exazerbieren. So sollen bis zu zwei Drittel der Patienten in manischen Phasen ihren Alkoholkonsum steigern.
4. Depressive Syndrome und Suchterkrankungen können auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Schizophrenie auftreten.
5. Manche Patienten leiden sowohl an einer affektiven als auch an einer Suchterkrankung.

Aus einer Übersicht von Soyka et al. (1996) geht hervor, dass die Prävalenzraten depressiver Syndrome in Zusammenhang mit Alkoholabhängigkeit in verschiedenen

Untersuchungen zum Teil sehr weit auseinanderliegen (Schwankungen zwischen 2 und 85%). In epidemiologischen Untersuchungen konnte jedoch nachgewiesen werden, dass für Patienten mit Major-Depression das Risiko, eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln, gegenüber der Normalbevölkerung etwa 1,7fach erhöht und für Patienten mit Dysthymie 1,8fach erhöht war. Das größte Risiko hatten Patienten, die unter einer Manie litten (6,2fach höher). Interessanterweise gibt es bei den Daten große geschlechtsspezifische Unterschiede. Während alkoholranke Frauen wesentlich häufiger Depressionen aufwiesen als in der Normalbevölkerung (19% versus 7%), ließ sich bei männlichen Alkoholabhängigen kein wesentlicher Unterschied zur Vergleichsgruppe feststellen (5% versus 3%). Außerdem ging bei Männern, bei denen erstmalig eine depressive Störung diagnostiziert worden war in 78% der Fälle eine Alkoholabhängigkeit voran. Umgekehrt war dies nur bei 34% der erkrankten Frauen der Fall.

Anhand von sogenannten psychologischen Autopsien konnte gezeigt werden, dass bei 19 bis 63% der Menschen, die sich suizidiert hatten, zuvor ein Substanzmissbrauch vorgelegen hatte (Schneider 2009). In den meisten dieser Fälle bestand ein Alkoholmissbrauch (nach DSM-IV). Gleichzeitig war diese sehr häufig jedoch auch mit einer depressiven Störung kombiniert.

Nachdem schon seit langem feststeht, dass ein gleichzeitiges Vorliegen von Alkoholabhängigkeit und Depression mit einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet ist als das singuläre Auftreten einer der beiden Erkrankungen, ist es wichtig, eine möglichst genaue Diagnose zu stellen, um die Patienten rechtzeitig, umfassend und adäquat behandeln zu können. Die Frage nach dem chronologischen Auftreten bzw. die Klärung ob ein primäres oder ein sekundäres depressives Syndrom vorliegt, scheint in Bezug auf eine mögliche Therapie besonders interessant. Aufgrund der bereits weiter oben beschriebenen starken Hinweise, dass eine zentrale serotonerge Dysregulation sowohl für die Entstehung einer Alkoholkrankheit als auch einer Depression verantwortlich sein könnte, stellte man diverse Therapiestudien mit SSRI (Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer) an. Die vielfältigen Untersuchungen sind jedoch leider bislang sehr inkonsistent (Petinatti 2004). Zwar belegen die meisten Daten einen messbaren Rückgang der depressiven Symptomatik. Eine wesentliche Einschränkung der Trinkmenge ist damit aber nicht verbunden. Zu beachten ist hierbei allerdings auch die Tatsache, dass depressive Symptome bei Alkoholabhän-

gigen während Entzugsbehandlungen wesentlich höher sind als bei abstinenten Alkoholabhängigen (Singer 2005). Dies belegt auch eine Erhebung von Brown et al. (1995). Dabei wurden in einer Beobachtungsstudie Patienten mit Alkoholabhängigkeit, depressiver Störung und komorbide Patienten, die unter beiden Erkrankungen litten unter stationären Bedingungen über 4 Wochen hinsichtlich ihrer depressiven Symptome untersucht. Eine medikamentöse Therapie wurde nicht durchgeführt. Am Ende der Auswertung konnte gezeigt werden, dass bei allen Patienten eine Remission der depressiven Symptomatik aufgetreten war. Allerdings war das Ausmaß der Symptomreduktion stark abhängig von der Primärdiagnose. Bei primär Alkoholkranken besserte sich der depressive Affekt wesentlich schneller als bei denjenigen Patienten, die vorrangig an einer depressiven Störung litten.

Als ein vielversprechender Therapieansatz erscheint die Kombinationstherapie aus antidepressiver Behandlung mittels SSRI und Naltrexon (Petinatti 2010).

1.5.1. Hypothesen zur Ätiopathogenese

Bereits 1970 postulierte Winokur die Hypothese der „Depressive Spectrum Disease“, welche besagt, dass depressives Syndrom und Alkoholabhängigkeit Ausdruck derselben Störung sind, die sich aber bei Frauen phänomenologisch eher als Depression, bei Männern hingegen als Alkoholabhängigkeit manifestiert. Grundlage dieser Überlegungen waren Untersuchungen des Mortalitätsrisikos für psychische Erkrankungen, die Winokur bei Verwandten ersten Grades von Alkoholabhängigen durchgeführt hatte. Demnach zeigte sich bei männlichen Verwandten von Alkoholkranken ein erhöhtes Risiko für Alkoholabhängigkeit, bei weiblichen Verwandten hingegen für affektive Erkrankungen.

Adoptionsstudien (Goodwin et al. 1977) ergaben bei adoptierten Töchtern alkoholkranker Eltern, die kurz nach der Geburt von ihren leiblichen Eltern getrennt wurden, um in einer Pflegefamilie aufzuwachsen, ein im Vergleich zur Kontrolle erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression. Bei adoptierten Söhnen, die bei nichtalkoholkranken Eltern aufwuchsen zeigte sich ein erheblich erhöhtes Risiko für Alkoholabhängigkeit, aber nicht für primär depressive Symptome.

Interessant in dieser Hinsicht erwiesen sich neben den Familienstudien auch Zwillingsstudien. Eine großangelegte Untersuchung in den USA mit 7477 Zwillingen kam

zum Schluss, dass das Risiko (insbesondere bei Frauen), an einer Alkoholabhängigkeit zu erkranken beträchtlich gesteigert war, wenn der Erkrankung eine Major-Depression vorausging. Im Gegensatz dazu ließ sich bei einer vorangegangenen Alkoholerkrankung kaum eine Auswirkung auf das Depressionsrisiko feststellen (Kuo et al. 2006).

Wenn auch in den letzten Jahren ein möglicher Zusammenhang auf neurobiologischer Ebene vor dem Hintergrund einer Störung der serotonergen Neurotransmission als mögliche Ursache sowohl bei der Entstehung eines depressiven Syndroms als auch bei der Alkoholabhängigkeit diskutiert wurde (Übersicht in Soyka et al. 1996), so zeigt insgesamt der Großteil der Familien- und Zwillingsstudien der letzten Jahre keine eindeutigen Hinweise auf einen biologischen Zusammenhang zwischen Alkoholerkrankung und Depression (Übersichten bei Davis et al. 2008 und Soyka et al. 1996).

1.6. Konsequenzen für Risiko, Diagnostik und Therapie

In der neuesten evidenzbasierten S3-Leitlinie für Alkohol- und Tabakabhängigkeit, die durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2015 vorgestellt wurde wird aufgrund der möglichen schwerwiegenden individuellen und gesamtgesellschaftlichen Auswirkungen zum Screening von riskantem Alkoholkonsum, schädlichem Alkoholgebrauch oder Alkoholabhängigkeit der Einsatz von Fragebogenverfahren empfohlen (Empfehlungsgrad A). Es sollten dabei der „Alcohol Use Disorders Identification Test“ (AUDIT, Empfehlungsgrad A) oder seine Kurzversion AUDIT-C (Empfehlungsgrad KKP) als die am besten untersuchten Verfahren eingesetzt werden (Babor et al. 2001, Berner et al. 2007, Reiner et Allen 2002 u. 2007). Um einen chronischen Alkoholgebrauch nachzuweisen, so die S3-Leitlinie weiter, solle eine geeignete Kombination von indirekten Zustandsmarkern (z.B. GGT & MCV & CDT) eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A). Zur Behandlung von schädlichem und abhängigem Alkoholgebrauch sollen bei riskantem Konsum und Rauschtrinken Kurzinterventionen angeboten werden (Empfehlungsgrad A bzw. B). Diese sollen in nicht-spezialisierten Settings zu einer Trinkmengenreduktion oder ggf. zur Abstinenz motivieren. Man versteht darunter Interventionen, die eine Dauer von 60 Minuten bei bis zu fünf Sitzungen nicht überschreiten.

Bei Patienten mit einem Risiko für die Entwicklung von Entzugssymptomen oder einem individuellen Risiko für Entzugskomplikationen wie Krampfanfällen bzw. deliranten Symptomen soll eine Entzugsbehandlung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad KKP). Diese sollte unter stationären Bedingungen in Form einer körperlichen Entgiftung oder qualifizierten Entzugsbehandlung erfolgen bei einem Risiko eines alkoholbedingten Entzugsanfalles und/oder Entzugsdelirs und/oder bei Vorliegen von gesundheitlichen bzw. psychosozialen Rahmenbedingungen, unter denen Alkoholabstinenz im ambulanten Setting nicht erreichbar scheint (Empfehlungsgrad A).

Zur Behandlung von Entzugerscheinungen kann zur akuten Kupierung, zur Vermeidung akuter erheblicher und teilweise für den Patienten gefährlicher Komplikationen aber auch zur langfristigen Verhinderung einer möglichen Zunahme an Komplikationen aufgrund unbehandelter Entzugssyndrome eine pharmakologische Behandlung erfolgen. Schwere und mittelschwere Alkoholentzugssyndrome sollen pharmakologisch behandelt werden (Empfehlungsgrad A). Die Behandlung erfolgt dabei bei leichtem Alkoholentzugssyndrom durch Benzodiazepine oder Clomethiazol oder Antikonvulsiva. Bei schwerem Entzugssyndrom oder Delirium mit Benzodiazepinen oder Clomethiazol (plus Neuroleptika bei Wahn und/oder Halluzinationen bei Delir).

Die S3-Leitlinie hat aufgrund der engen Verbindung von alkoholbezogenen Störungen mit anderen psychischen Erkrankungen auch bezüglich der Komorbidität eindeutige Empfehlungen. So sollte zur Diagnostik bei Patienten mit psychischen Störungen ein Screening mittels AUDIT auf alkoholbezogene Störungen eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A). Bei Personen mit komorbiden depressiven Störungen sollte eine intensivere Intervention erfolgen, da die Erkrankten üblicherweise schwerer gesundheitlich betroffen sind und eine ungünstigere Prognose aufweisen, als Personen mit einer einzelnen Erkrankung (Empfehlungsgrad A). Dabei sollte die Behandlung für die beiden Störungen integriert in einem Setting bzw. durch ein Therapeutenteam erfolgen (Empfehlungsgrad KKP = klinischer Konsenspunkt).

1.7. Persönlichkeitseigenschaften

1.7.1. Definition

Unter Persönlichkeitseigenschaft versteht man ein überdauerndes Merkmal eines Menschen, in dem er sich von vielen anderen Menschen unterscheidet (Asendorpf 2004). Eine andere Definition, welche die Persönlichkeit miteinschließt lautet: „Persönlichkeit und Persönlichkeitseigenschaften eines Menschen sind Ausdruck der für ihn charakteristischen Verhaltensweisen und Interaktionsmuster, mit denen er gesellschaftlich-kulturellen Anforderungen und Erwartungen zu entsprechen und seinen zwischenmenschlichen Beziehungen auf der Suche nach einer persönlichen Identität mit Sinn zu füllen versucht. Dabei sind jene spezifischen Eigenarten, die eine Person unverkennbar typisieren und die sie zugleich von anderen unterscheiden, wegen ihrer individuellen Besonderheiten immer zugleich von sozialen Regeln und Erwartungen mehr oder weniger abweichende Handlungsmuster“ (Fiedler 1997).

1.7.2. Methoden zur Erfassung von Persönlichkeitseigenschaften

Persönlichkeitseigenschaften können durch die verschiedenen Methoden der psychologischen Diagnostik und Verhaltensanalyse sowie die Methoden der Neuropsychologie und der Psychophysiologie erfasst werden. Als typische Methoden gelten (Übersicht bei Amelang 2006): psychologische Tests (z.B. Intelligenztests), standardisierte Fragebögen zur Selbstbeschreibung (z.B. Neo-FFI und TCI, nähere Erläuterungen siehe bitte unter „2. Material und Methoden“) und zur Fremdbeurteilung (z.B. Depressions-Skala), freie oder strukturierte Interviews, biographische Analysen, Verhaltensbeobachtungen (z.B. kindliche Spielaktivität) oder Verhaltensmessungen (Registrierung der körperlichen Aktivität), experimentelle Erfassung objektiver Verhaltensmaße (z.B. Reaktionszeiten), physiologische und biochemische Parameter (z.B. Blutdruck, Hormone), neurophysiologische Maße (z.B. EEG).

1.7.3. Fünf-Faktoren-Modell (NEO-FFI und TCI)

Ausgehend von der Annahme, dass sich persönlichkeitsgestörte Menschen nur quantitativ vom Durchschnitt unterscheiden, postuliert man einige wenige, normal-

verteilte basale Persönlichkeitseigenschaften, deren unterschiedliche Ausprägungsgrade im Zusammenwirken die spezifische Art des Denkens, Fühlens und Handelns eines Menschen organisieren. Das „Fünf-Faktoren-Modell“ („Big-Five-Model“) stellt in dieser Hinsicht eines der wichtigsten Konstrukte dar. Um die konstanten Wesensmerkmale einer Persönlichkeit zu beschreiben, gelten demnach fünf Dimensionen als ausreichend: *Extraversion* (kontaktfreudig – zurückhaltend), *Verträglichkeit* (friedfertig – streitsüchtig), *Gewissenhaftigkeit* (gründlich – unsorgfältig), *Neurotizismus* (entspannt – überempfindlich), *Offenheit* (kreativ – phantasielos). Dieser Ansatz betont aber auch, dass die verschiedenen „Temperamente“ zum Teil genetisch determiniert sind und erst im Laufe der Entwicklung einer psychosozialen Überformung unterworfen sind. Auf der Grundlage des Big-Five-Modells entwickelten Costa und McCrae den NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI; deutsche Fassung von Borkenau und Ostendorf 1993).

Eine Weiterentwicklung dieses Modells stellte Cloninger (1993) vor, indem er vier neurobiologisch verankerte Dimensionen postuliert, welche die basalen Verhaltensmuster bedingen. Er bezeichnete sie als die „vier Dimensionen des Temperaments“. Es handelt sich dabei um *Suche nach Neuem* (novelty seeking), *Vermeidung von Schaden* (harm avoidance), *Abhängigkeit von Belohnung* (reward dependence) und *Beharrungsvermögen* (persistence). Im weiteren Verlauf ergänzte er sein Modell mit den „drei Dimensionen des Charakters“: *Selbstlenkungsfähigkeit* (self-directedness), *Kooperativität* (cooperativeness) und *Selbsttranszendenz* (self-transcendence). Aufgrund dieser Forschungsergebnisse entwickelte Cloninger das Temperament and Character Inventory (TCI), welches als wissenschaftliches Instrument zur Erfassung der verschiedenen Persönlichkeitseigenschaften dient (Cloninger et al. 1994).

1.7.4. Persönlichkeitseigenschaft Schadensvermeidung

Als Schadensvermeidung, englisch harm avoidance (HA), wird in der Psychologie eine Persönlichkeitseigenschaft bezeichnet, die durch Pessimismus, Schüchternheit, ängstlich-vermeidende Grundhaltung, Grübeln und Zweifeln charakterisiert ist. Wie bereits unter 1.7.3. beschrieben handelt es sich bei Schadensvermeidung um eine der vier grundlegenden Temperamentsdimensionen des TCI (Cloninger et al. 1994). Es steht mit dem Wesensmerkmal des Neurotizismus wie im NEO-FFI beschrieben

in Verbindung und ist dabei der Dimension der Extraversion entgegengesetzt (NEO-FFI, deutsche Fassung von Borkenau und Ostendorf 1993).

In der Literatur finden sich Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer vermehrten serotonergen Aktivität und erhöhten Neurotizismus- und HA-Werten (Cloninger 1986, Wang et al. 2013). Eine vielbeachtete Studie von Lesch et al. konnte dabei eine Korrelation von 5-HTTLPR mit diesen sogenannten angstassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen feststellen (Lesch et al. 1996). Allerdings werden diese und ähnliche Ergebnisse kontrovers und auch mit gegenteiligen Aussagen diskutiert (Mazzanti et al 1998, Minelli et al. 2011).

1.8. Ziele und Hypothesen

In der Literatur sind die Aussagen über mögliche Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen Genvarianten von SLC6A4 hinsichtlich des Längenpolymorphismus (5-HTTLPR: „serotonin-transporter-length polymorphic region“ auf Chromosom 17, Genotypen SS/SL/LL) und der Ausbildung einer depressiven Störung beziehungsweise von der mit depressiver Störung und Alkoholabhängigkeit in Verbindung stehenden Persönlichkeitseigenschaft Schadensvermeidung äußerst inkonsistent. Außerdem gibt es weder zum Längenpolymorphismus noch zum VNTR-Polymorphismus („variable number tandem repeats“, Allele STin2.9, STin2.10, STin2.12) ausreichende Daten, um mögliche Zusammenhänge der jeweiligen Genvarianten mit dem Schweregrad eines Alkoholabhängigkeitssyndroms zu identifizieren.

Gleichzeitig sollte die Babor-Dichotomie anhand der von uns erhobenen Daten repliziert werden.

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Hypothesen und Ziele postuliert:

1. Der 5-HTTLPR-Genotyp SS ist bei alkoholabhängigen Patienten mit dem Auftreten einer depressiven Störung assoziiert.
2. Der 5-HTTLPR-Genotyp SS ist mit einem höheren Ausprägungsgrad der Persönlichkeitseigenschaft Schadensvermeidung assoziiert.
3. Der 5-HTTLPR-Genotyp SS ist mit einem höherem Schweregrad des Alkoholabhängigkeitssyndroms assoziiert.
4. Das Vorliegen von STin2.12 im Rahmen des VNTR-Polymorphismus ist mit einem höheren Schweregrad einer Alkoholabhängigkeitserkrankung assoziiert.
5. Das Vorliegen von STin2.10 im Rahmen des VNTR-Polymorphismus hat einen protektiven Effekt auf den Schweregrad einer Alkoholabhängigkeitserkrankung.
6. Ziel ist es, einen Beitrag zur Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten im klinischen Bereich zu leisten, um damit eine umfassende Herangehensweise zu ermöglichen.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenstichprobe

Die Patientenstichprobe rekrutierte sich aus 287 Männern und 81 Frauen (insgesamt 368 Patienten), die zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Durchschnitt 43 Jahre alt waren. Es handelte sich bei den Probanden um Patienten der Station „C4“ der Psychiatrischen Klinik der LMU München, die sich während des Zeitraums der Datenerfassung aufgrund eines Alkoholabhängigkeitssyndroms freiwillig („behandlungssuchend“) zur qualifizierten Alkoholentgiftung in stationärer Behandlung befanden. Dabei lagen mindestens zwei Wochen zwischen dem stationären Aufnahmetag und der Rekrutierung und Befragung der Patienten gegen Ende der stationären Behandlung, so dass eine mögliche Interferenz mit akuter Alkoholentzugssymptomatik weitestgehend ausgeschlossen werden konnte. Auch waren die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung frei von medikamentöser Therapie.

Das Mitwirken an der Studie geschah auf freiwilliger Basis. Jeder Proband konnte die Teilnahme zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung ohne Angabe von Gründen beenden.

Nach ausführlicher Aufklärung über Ziel und Zweck der Untersuchung wurde den Probanden für die Entscheidung über die Teilnahme an der Studie ausreichend Zeit gewährt (im Mittel drei bis vier Tage). Eine Zusage zur Mitarbeit an der Untersuchung wurde schriftlich unter Zuhilfenahme einer Einverständniserklärung nach den Empfehlungen des Weltärztebundes zum freiwilligen Mitwirken an einer wissenschaftlichen Studie dokumentiert (Revidierte Deklaration von Helsinki, 1989, Dt. Ärzteblatt 88(50), 1991). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

2.1.1. Einschlusskriterien

Das Mindestalter der Probanden wurde auf 18 Jahre festgelegt. Aufgrund der Fülle und der Komplexität der zu erfragenden Information waren psychische und physische Stabilität Grundvoraussetzungen zur Teilnahme an der Untersuchung. Des Weiteren waren aus denselben Gründen ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache in Wort und Schrift unerlässlich.

Das Hauptkriterium dieser Untersuchung war jedoch das Vorliegen eines Alkoholabhängigkeitssyndroms, welches die klinisch-diagnostischen Leitlinien nach der internationalen Klassifikation der Krankheiten ICD-10 (F10.2) erfüllen musste.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Patienten mit manifesten somatischen und/oder psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. hirnorganische Psychosyndrome mit manifesten Störungen von Mnestik, Konzentration und Orientierung, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung akut oder chronisch vorhanden waren, wurden nicht als Probanden für die Studie zugelassen. Aus diesen Gründen wurde bei jedem Teilnehmer eine gründliche Anamnese erhoben und unter Umständen auch weiterführende Untersuchungen durchgeführt. Als psychiatrische Erkrankungen galten unter anderem alle Formen der Schizophrenie und akute Suizidalität.

2.2. Erhebungszeitraum

Der Zeitraum der Untersuchung umfasste die Zeit zwischen Juni 1997 und November 2004.

2.3. Studiendesign

Bei der Untersuchung handelte es sich um eine Querschnittsuntersuchung. Die Datenerhebung basierte auf drei Säulen:

1. Blutentnahme mit laborchemischer und molekularbiologischer Analyse
2. Befragung durch den Untersucher auf Basis von standardisierten bzw. halbstandardisierten Interviews (SSAGA, SCID-II)
3. Selbständiges Ausfüllen von Fragebögen mit vorgegebenen Antwortmustern (TCI, NEO-FFI).

Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über das Ziel der Studie und einer schriftlichen Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme seitens des Patienten

wurde nach erfolgter Blutentnahme zuerst ein Interviewtermin vereinbart. Dieses Gespräch fand als Zweiergespräch in einem gesonderten Untersuchungsraum der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München statt und dauerte im Schnitt (mit Pausen) etwa zwei bis drei Stunden. Meist reichte zur Beantwortung dieser Fragen ein Termin aus. Im Anschluss an die Befragung wurden den Probanden die Fragebögen zum selbständigen Ausfüllen ausgehändigt. Die Bearbeitung der selbigen nahm in der Regel nicht mehr als eine Woche in Anspruch. Die Teilnahme an dieser Studie war freiwillig und geschah in der therapiefreien Zeit der Patienten. Alle Patientendaten wurden im Verlauf der Untersuchung anonymisiert. Eine Verbindung zwischen Daten und Patientennamen ist dadurch nicht mehr gegeben.

2.4. Untersuchungsinstrumente

2.4.1. Laboruntersuchung

Mit der Zustimmung zur Teilnahme an der Studie erklärten sich die Patienten auch zu einer einmaligen Blutentnahme bereit. Aus peripheren Lymphozyten wurde in einem standardisierten Verfahren DNS extrahiert. Die biallelischen Polymorphismen der 5' regulierenden Region des 5-HTT-Gens wurden mittels PCR vervielfältigt, wobei die von Cook et al. (1997) verwendeten Primer verwendet wurden. Die PCR-Produkte wurden auf einem 3% Agarose Gel getrennt und mit Ethidium Bromid angefärbt.

Der VNTR-Polymorphismus wurde ebenfalls durch PCR amplifiziert. Die Primer waren dabei bei 5-HTT-VNTR-F: GTCAGTATCACAGGCTGCGAG und bei 5-HTT-VNTR-R: TGTTCCCTAGTCTTACGCCAGTG. Die Auftrennung erfolgte ebenfalls durch Agarose Gelelektrophorese.

2.4.2. Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism (SSAGA)

Der Fragebogen „Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism“ (SSAGA, Bucholz et al. 1994, Hesselbrock et al. 1999) dient zur Erfassung und Einschätzung des Schweregrades und des Verlaufs einer Alkoholabhängigkeit, einer Substanzmittelabhängigkeit sowie anderer psychischer Störungen und

gibt Hinweise auf eine etwaige familiäre Belastung hinsichtlich dieser Erkrankung. Der Fragebogen wurde für die COGA-Studie (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism) entworfen (Begleiter et al. 1995). Durch dieses äußerst umfangreiche und ausführliche Instrument erhält der Untersucher Aufschluss über eventuell bereits aufgetretene Folgeschäden durch den Alkoholmissbrauch, ernstzunehmende organische und/oder psychiatrische Erkrankungen und nicht zuletzt auch über den sozialen Hintergrund des einzelnen Patienten.

Er wurde zusammen mit anderen Instrumenten am 15. Tag der stationären Aufnahme, nach vollständig abgeschlossener körperlicher Entgiftung erhoben. Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Patienten frei von psychotroper Medikation. Die Bearbeitungszeit lag patientenabhängig zwischen 45 Minuten und vier Stunden.

2.4.3. Strukturiertes Klinisches Interview (SCID-II)

Um DSM-IV Persönlichkeitsstörungen zuverlässig und exakt zu erfassen, hat sich das „Strukturierte Klinische Interview“ (deutsche Version nach Wittchen et al. 1997) sehr bewährt. In der vorliegenden Studie wurden in diesem Zusammenhang in besonderem Maße auf Achse-II Persönlichkeitsstörungen nach DSM-5 Wert gelegt.

Das Interview wurde durch den Fragebogen SCID-IIPQ ergänzt. Durch die standardisierte Frageform und Auswertung ermöglichten diese beiden Untersuchungsmethoden es dem erfahrenen Untersucher, Aussagen mit hoher Reliabilität über möglicherweise bestehende Persönlichkeitsstörungen zu treffen. In dieser Arbeit wurden mit Hilfe des SCID-II 12 verschiedene Persönlichkeitsstörungen abgegrenzt:

1. Selbstunsichere Persönlichkeitsstörung
2. Dependente Persönlichkeitsstörung
3. Zwanghafte Persönlichkeitsstörung
4. Negativistische Persönlichkeitsstörung
5. Depressive Persönlichkeitsstörung
6. Paranoide Persönlichkeitsstörung
7. Schizotypische Persönlichkeitsstörung
8. Schizoide Persönlichkeitsstörung
9. Histrionische Persönlichkeitsstörung

- 10. Narzisstische Persönlichkeitsstörung
- 11. Borderline Persönlichkeitsstörung
- 12. Antisoziale Persönlichkeitsstörung

Das SCID-II wurde zusammen mit dem SSAGA am 15. Tag der stationären Aufnahme, nach vollständig abgeschlossener körperlicher Entgiftung erhoben. Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Patienten frei von psychotroper Medikation. Die Bearbeitungszeit betrug 30 bis 45 Minuten.

2.4.4. NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI)

Der NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI, revidierte Version von Costa und McCrae 1991) ist ein multidimensionales Persönlichkeitsinventar, das die wichtigsten Bereiche interindividueller Unterschiede erfasst. Eine deutsche Version gibt es seit 1993 (Borkenau und Ostendorf 1993). Umfangreiche faktorenanalytische Studien haben gezeigt, dass der Einschätzung von Personen in Fragebögen und auf Adjektivskalen fünf robuste Dimensionen zugrunde liegen. Das NEO-FFI erfasst mit seinen insgesamt 60 Items diese Dimensionen auf fünf Skalen:

1. Dimension Extraversion: gesprächig, aktiv, energisch, offen, dominant, enthusiastisch
2. Dimension Verträglichkeit: mitfühlend, nett, warm, vertrauensvoll, hilfsbereit, kooperativ, nachsichtig
3. Dimension Gewissenhaftigkeit: organisiert, sorgfältig, planend, effektiv, verantwortlich, zuverlässig, überlegt, gewissenhaft
4. Dimension Neurotizismus: gespannt, ängstlich, nervös, launisch, empfindlich, reizbar, furchtsam
5. Dimension Offenheit für Erfahrungen: interessiert, einfallsreich, intelligent, originell, intellektuell, erfinderisch

Jedes Item wird durch eine fünfstufige Skala beantwortet, wobei starke Ablehnung mit dem Punktwert -2 und starke Zustimmung mit dem Punktwert +2 belegt werden. Bei der Auswertung werden Punktschichten für jede der Dimensionen errechnet und mit den Normwerten im Handbuch verglichen.

Das NEO-FFI wurde den Patienten im Anschluss an SSAGA- und SCID-II -Test ausgehändigt. Die Bearbeitungszeit betrug ca. 10 Minuten.

2.4.5. Temperament und Charakter Inventar (TCI)

Das *Temperament and Charakter Inventar* (TCI) wurde 1994 zur genaueren Bestimmung der Persönlichkeit von Personen entwickelt (Cloninger et al. 1994). Laut Cloninger setzt sich die Persönlichkeit dabei aus Temperament- und Charaktereigenschaften zusammen.

Die deutsche Übersetzung des TCI stammt von J. Richter aus dem Jahre 2000 (Richter et al. 2000). Der Fragebogen umfasst insgesamt 240 Items, die alle mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden müssen. Er besteht aus Fragen über Vorlieben und Abneigungen, emotionale Reaktionen, Interessen, Einstellungen und Ziele und Werte der betreffenden Person (Richter et al. 1999). Aus den 240 Fragen lassen sich insgesamt sieben Persönlichkeitsdimensionen höherer Ordnung erfassen (vier für das Temperament und drei für den Charakter). Jede der Temperaments- und Charaktereigenschaften ist multidimensional und besteht aus verschiedenen Aspekten oder Komponenten niedrigerer Ordnung (Subskalen). Im TCI werden insgesamt 25 Eigenschaften niedrigerer Ordnung beschrieben (12 für das Temperament und 13 für den Charakter) (Richter et al. 1999).

Die vier Persönlichkeitsdimensionen für das Temperament lauten:

1. **Neugierverhalten (Novelty Seeking, NS)** (40 Items): Personen mit hohen Werten in Neugierverhalten neigen dazu jähzornig, erregbar, untersuchend, neugierig, begeistert, überschwänglich, leicht gelangweilt, impulsiv und unordentlich zu sein.
2. **Schadensvermeidung (Harm avoidance, HA)** (36 Items): Personen mit hohen Schadensvermeidungswerten neigen sogar in solchen Situationen, die andere Menschen nicht beunruhigen dazu, vorsichtig, angespannt, besorgt, nervös, schüchtern, zweifelnd, mutlos, unsicher, passiv, negativistisch oder pessimistisch zu sein. Sie sind in den meisten sozialen Situationen gehemmt und scheu.

3. **Belohnungsabhängigkeit (Reward Dependence, RD)** (24 Items): Personen mit hohen Werten in diesem Bereich neigen dazu, gutmütig, liebevoll und herzlich, feinfühlig, sich hingebend, abhängig und gesellig zu sein.
4. **Beharrungsvermögen (Persistence, P)** (8 Items): Dieser Personenkreis neigt dazu, ungeachtet von Enttäuschung und Ermüdung, fleißig, hart arbeitend, beharrlich und stabil zu sein. Sie sind ehrgeizig, leistungsorientiert und bereit, große Opfer für einen Erfolg zu bringen.

Die drei Dimensionen für den Charakter lauten:

1. **Selbstlenkungsfähigkeit (Self-directedness, SD)** (44 Items): Diese Personen werden als reif, stark, selbstgenügsam, verantwortlich, zuverlässig, zielgerichtet, konstruktiv und gut integriert beschrieben, wenn sie selbst die Gelegenheit zur persönlichen Mitbestimmung haben.
2. **Kooperativität (Cooperativeness, CO)** (42 Items): Personen mit hohen Werten werden als einfühlsame, tolerante, mitleidsvolle, unterstützende, gerechte und prinzipienfeste Menschen beschrieben, die gern anderen zu Diensten sind und so viel als möglich mit anderen zusammenarbeiten.
3. **Selbsttranszendenz (Self-transcendence, ST)** (33 Items): Diese Personen werden bei hohen Werten als bescheiden, erfüllt, geduldig, kreativ, selbstlos und geistreich beschrieben.

Bei niedrigen Werten in den jeweiligen Temperament- und Charakterdimensionen werden die Personen gegenteilig zu den hier aufgezeigten Eigenschaften beschrieben (Richter et al. 1999).

Dieser Fragebogen wird ebenfalls vom Teilnehmer nach genauer Instruktion selbstständig ausgefüllt. Die Bearbeitungsdauer liegt im Durchschnitt bei 30 Minuten.

2.5. Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung aller verwendeter Daten wurde mit dem Statistikprogramm „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS Inc., Version 22.0, Chicago,

2012) durchgeführt. Wir stellten die metrischen Variablen als Mittelwerte und Mediane dar, wohingegen die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden. Bei den kategorisierten bzw. nominalen Daten wurde die absolute und relative Häufigkeit angegeben.

Die metrischen Daten wurden durch Kolmogorow-Smirnow nichtparametrische Tests auf Normalverteilung hin überprüft. Ein Testergebnis von $p \geq 0,05$ wies dabei auf eine Normalverteilung hin, während ein Wert von $p < 0,05$ keine Normalverteilung ergab. Für normalverteilte Stichproben wurden Tests für normalverteilte Stichproben und für nicht normalverteilte Stichproben nichtparametrische Tests angewendet.

Der Student's T-Test wurde beim Vergleich von zwei unabhängigen, normalverteilten Stichproben herangezogen, nachdem zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen der Levene-Test durchgeführt worden war. Als nicht parametrisches Verfahren diente bei nicht normalverteilten Stichproben der Mann-Whitney-U-Test.

Den Chi-Quadrat-Test bzw. den exakten Test nach Fisher verwendeten wir zur Berechnung der kategorisierten Daten.

Es erfolgte bei allen durchgeführten Tests eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung. Dabei definierten wir einen p-Wert $< 0,05$ (Alpha-Fehler für die irrtümliche Annahme der Alternativhypothese) als statistisch signifikant.

Die abgebildeten Diagramme wurden mit SPSS erstellt, wobei zur Veranschaulichung der Mittelwerte bei normalverteilten Stichproben der Standardfehler als „Fehlerbalken“ dargestellt wurden. Aufgrund der großen Streubreite wurden als Streumaß die Standardfehler angegeben. Zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände bei nicht normalverteilten Stichproben verwendeten wir Boxplots. Innerhalb der Boxen wurden dabei der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen. Die T-Balken entsprechen dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Extremwerte oder Ausreißer sind. Ausreißer sind Werte, die zwischen $1 \frac{1}{2}$ - 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen. In den Grafiken wurden sie als Kreise gekennzeichnet. Extremwerte, in den Abbildungen erkennbar als Kreuze, wurden mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen.

Kategorisierten Daten stellten wir mit Hilfe von gruppierten Balkendiagrammen dar.

3. Ergebnisse

3.1. Test auf Normalverteilung

Zur Festlegung der entsprechenden statistischen Testverfahren erfolgte zunächst die Überprüfung auf Normalverteilung. Diese war hinsichtlich der Variablen Alter und Schadensvermeidung gegeben.

Tabelle 2: Test auf Normalverteilung

	Kolmogorow-Smirnow		
	Statistik	df	Signifikanz
Ersterkrankungsalter (Jahre)	0,076	165	0,022
Tägliche Trinkmenge (g)	0,193	165	<0,001
Wie oft Suizidversuch	0,441	165	<0,001
Gedanken Suizid/Tage	0,442	165	<0,001
Wie oft Suizidversuch (n)	0,438	165	<0,001
Alter (Jahre)	0,052	165	0,200
Schadensvermeidung (Score)	0,063	165	0,200

3.2. Beschreibung der Patientenstichprobe

Die Patientenstichprobe rekrutierte sich aus insgesamt 368 Patienten. 287 (78%) der untersuchten Personen waren männlich und 81 (22%) weiblich. Bereits bei bloßer Inspektion der Tabelle erkennt man dabei, dass die Stichprobe hochsignifikant mehr Männer als Frauen umfasste ($p < 0,001$).

Tabelle 3: Beschreibung der Patientenstichprobe

	gesamt	männlich	weiblich
n	368	287 (78%)	81 (22%)
mittleres Alter	43,4 ± 9,9	43,2 ± 9,5	43,6 ± 11,3
mittleres Ersterkrankungsalter	30,2 ± 9,1	29,4 ± 8,6	32,9 ± 10,1
tägliche Trinkmenge (g)	283,5 ± 177,1	308,5 ± 185,1	194,6 ± 105,3

Das Durchschnittsalter lag bei 43,3 Jahren (sd=9,9 Jahre) und das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn betrug 30,2 Jahre (sd=9,1 Jahre). Dabei bestanden zwischen den Geschlechtern bezüglich des mittleren Alters keine signifikanten Unterschiede ($p=0,109$). Insgesamt bestand in der vorliegenden Patientenstichprobe im Durchschnitt bereits seit 13,1 Jahren ein Alkoholabhängigkeitssyndrom. Geschlechtsspezifisch betrachtet, zeigte sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei den männlichen Probanden im Gegensatz zur weiblichen Vergleichsgruppe, bedingt durch einen früheren Erkrankungsbeginn bei etwa gleichem Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Datenerhebung, eine um etwa 3 Jahre längere Erkrankungsdauer, was als signifikant zu werten ist ($p=0,017$).

Hinsichtlich der täglichen Trinkmenge, angegeben in Gramm reinen Alkohols, lässt sich ein eindeutiger, hochsignifikanter Geschlechtsunterschied feststellen. So konsumierten die männlichen Probanden täglich durchschnittlich fast 60% mehr reinen Alkohol als die weiblichen Patienten ($p<0,001$).

3.3. Typologisierung nach Babor

Um den Schweregrad der Alkoholerkrankung näher zu beleuchten, wurde die Patientenpopulation unter Verwendung der von Schuckit et al. (1995) vorgeschlagenen 5 Kriterien anhand der Typologisierung nach Babor in Typ A und Typ B unterteilt. Hierbei zeigte sich unabhängig vom Geschlecht ein deutliches Überwiegen des Typ A (73,3%), welcher einen milderen Krankheitsverlauf aufweist. Der Anteil der Typ-B-

Alkoholiker, charakterisiert durch einen schweren Ausprägungsgrad der Erkrankung, lag dagegen bei nur 26,7%.

Bei den männlichen Patienten lag überdurchschnittlich häufig eine Typ-B-Erkrankung vor, wohingegen die weiblichen Patienten mit einem Anteil von 76,1% Typ-A-Alkoholikerinnen deutlich über dem Gesamtdurchschnitt von 73,3% lagen. Zwischen diesen Daten konnten wir jedoch keinen signifikanten Zusammenhang feststellen (exakte 2-seitige Signifikanz $p=0,652$).

Tabelle 4: Babor-Typ in Abhängigkeit von Geschlecht

			Babor-Typ		Gesamt
			Typ A	Typ B	
Geschlecht	männlich	n	196	74	270
		Anteil	72,6%	27,4%	100,0%
	weiblich	n	54	17	71
		Anteil	76,1%	23,9%	100,0%
Gesamt		Gesamt n	250	91	341
		Gesamtanteil	73,3%	26,7%	100,0%

Fisher-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,345	1	0,557		
Exakter Test nach Fisher				0,652	0,336
Anzahl der gültigen Fälle	341				

0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit < 5.

3.3.1. Alter in Bezug auf Babor-Typ

Zur weiteren Differenzierung untersuchten wir das Alters der Patienten vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Babor-Typen. Es fiel dabei auf, dass die Babor-Typ B Patienten deutlich jünger waren, als diejenigen der Gruppe Babor-Typ A (Mittelwert gesamt 42,95 Jahre, Babor-Typ A 44,10 Jahre, Babor-Typ B 39,80 Jahre). Dieser Zusammenhang stellte sich als hochsignifikant dar ($p < 0,001$).

Graphik 1: *Alter in Abhängigkeit von Babor-Typ*

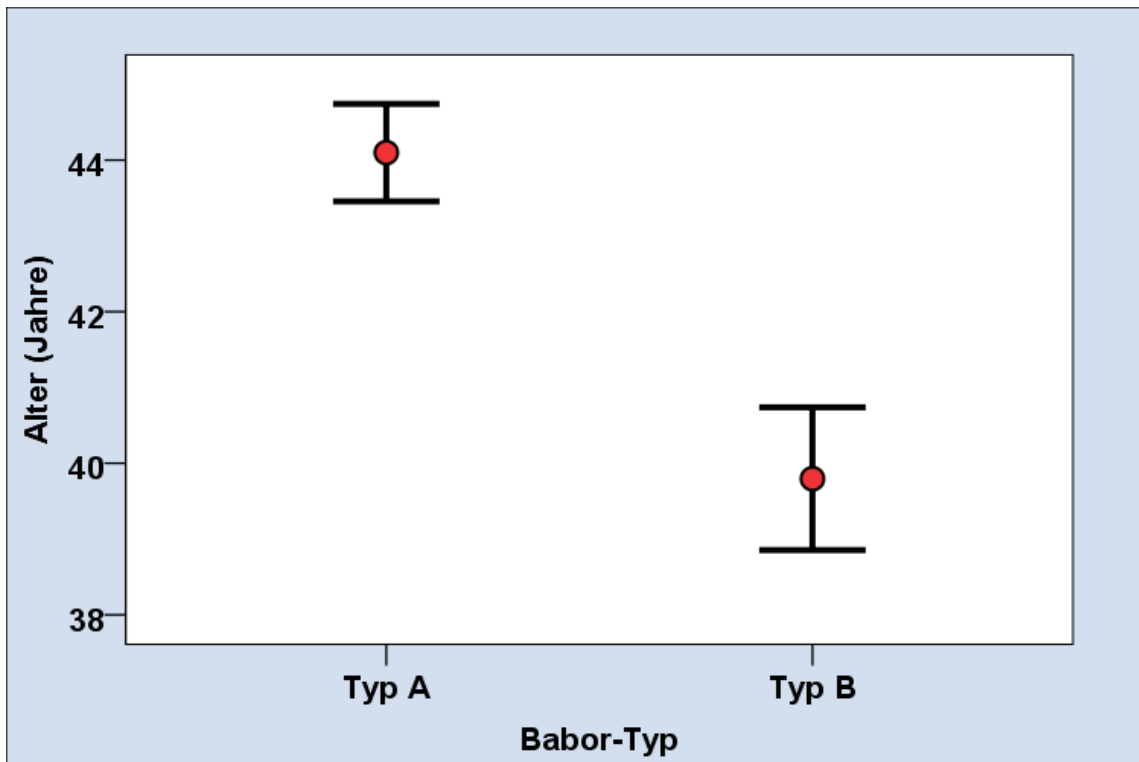


Tabelle 5: *Alter in Abhängigkeit von Babor-Typ*

	Alter (Jahre)		
	Babor-Typ		
	Typ A	Typ B	gesamt
Mittelwert	44,10	39,80	42,95
Standardabweichung	9,98	8,84	9,86
Median	44,00	38,00	42,00
Anzahl	255	91	346
Gültige N	241	88	329

T-Test

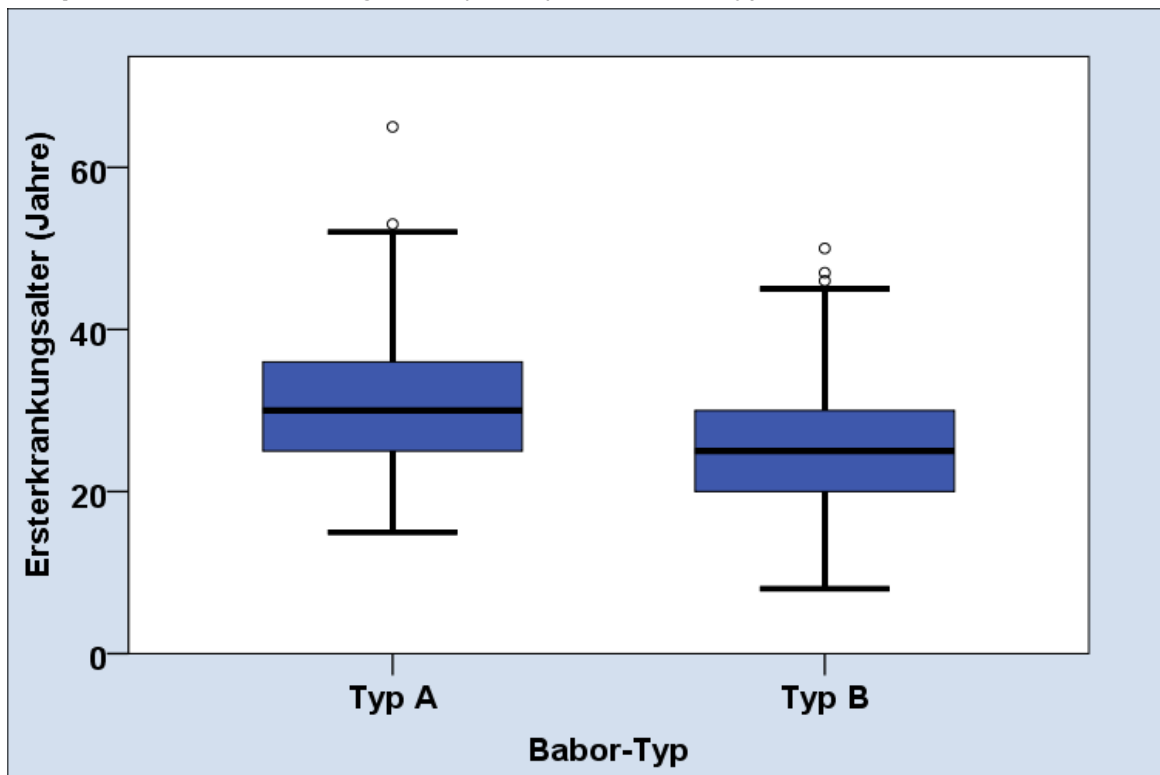
T-Wert: 3,566

df: 327

p<0,001

3.3.2. Ersterkrankungsalter in Bezug auf Babor-Typ

Im Mittel lag das Ersterkrankungsalter in der Gesamtpopulation bei 29,9 Jahren. Bezogen auf die Babor-Klassifikation konnten wir beim Typ A ein mittleres Ersterkrankungsalter von 31,1 Jahren und beim Typ B von 26,6 Jahren feststellen, was einen hochsignifikanten Unterschied darstellt (2-seitige asymptotische Signifikanz $p < 0,001$).

Graphik 2: *Ersterkrankungsalter (Jahre) und Babor-Typ***Tabelle 6:** *Ersterkrankungsalter (Jahre) und Babor-Typ*

	Ersterkrankungsalter (Jahre)		
	Babor-Typ		
	Typ A	Typ B	gesamt
Mittelwert	31,1	26,6	29,9
Standardabweichung	8,42	8,41	8,63
Median	30,0	25,0	29,0
Anzahl	255	91	346
Gültige N	254	91	345

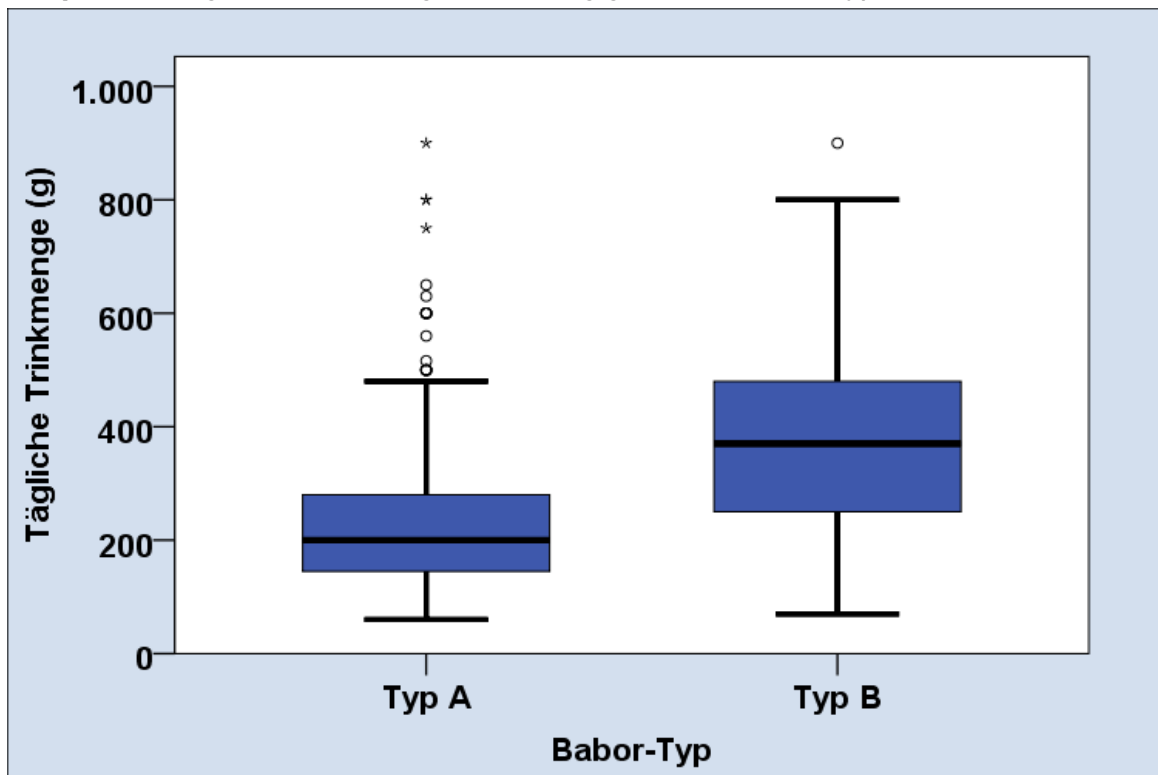
Mann-Whitney-U-Test

	Ersterkrankungsalter (Jahre)
Mann-Whitney-U	7784
Wilcoxon-W	11970
Z	-4,627
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	< 0,001

a. Gruppenvariable: Babor-Typ

3.3.3. Tägliche Trinkmenge in Bezug auf Babor-Typ

Auch bei der täglichen Trinkmenge (Gramm Alkohol) konnten wir einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Babor-Typen erkennen. Dabei stellten wir bei Typ-A Probanden einen Mittelwert von 233,8 g fest, wohingegen Typ-B Patienten einen Mittelwert von 378,7 g angaben (Median Typ-A 200,0 g, Typ-B 370,0 g, 2-seitige asymptotische Signifikanz $p < 0,001$).

Graphik 3: Tägliche Trinkmenge in Abhängigkeit von Babor-Typ**Tabelle 7: Tägliche Trinkmenge in Abhängigkeit von Babor-Typ**

	Tägliche Trinkmenge (g)		
	Babor-Typ		
	Typ A	Typ B	gesamt
Mittelwert	233,8	378,7	272,0
Standardabweichung	141,8	171,9	163,1
Median	200,0	370,0	220,0
Anzahl	255	91	346
Gültige N	255	91	346

Mann-Whitney-U-Test

	Tägliche Trinkmenge (g)
Mann-Whitney-U	5336,5
Wilcoxon-W	37976,5
Z	-7,660
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	< 0,001

a. Gruppenvariable: Babor-Typ

3.3.4. Babor-Typ und 5-HTTLPR

Weitere Untersuchungen ergaben einen interessanten Zusammenhang zwischen den verschiedenen Genotypen von 5-HTTLPR und den beiden Alkoholiker-Gruppen nach der Einteilung von Babor. In unserer Patientenpopulation war dabei ein erhöhtes Auftreten von Typ-A-Alkoholikern mit dem Vorliegen des Genotyps SS und eine über die Norm vermehrte Häufung von Typ-B-Erkrankten mit dem Vorliegen des Genotyps LS assoziiert (Tabelle 3). Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p=0,648$).

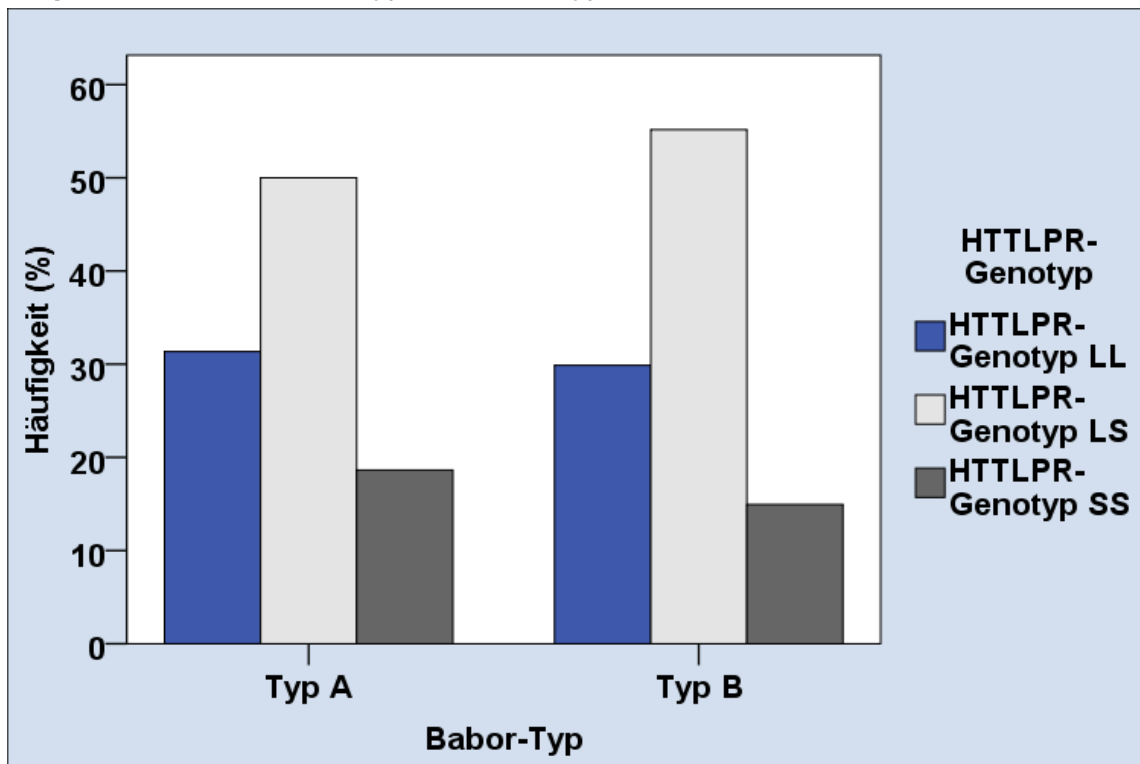
Graphik 4: HTTLPR-Genotyp bei Babor-Typ A vs. B

Tabelle 8: HTTLPR-Genotyp bei Babor-Typ A vs. B

HTTLPR-Genotyp		Babor-Typ		Gesamt
		Typ A	Typ B	
HTTLPR-Genotyp LL	Anzahl	74	26	100
	% innerhalb von HTTLPR-Genotyp	74,0%	26,0%	100,0%
	% innerhalb von Babor-Typ	31,4%	29,9%	31,0%
HTTLPR-Genotyp LS	Anzahl	118	48	166
	% innerhalb von HTTLPR-Genotyp	71,1%	28,9%	100,0%
	% innerhalb von Babor-Typ	50,0%	55,2%	51,4%
HTTLPR-Genotyp SS	Anzahl	44	13	57
	% innerhalb von HTTLPR-Genotyp	77,2%	22,8%	100,0%
	% innerhalb von Babor-Typ	18,6%	14,9%	17,6%

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,869	2	0,648

3.3.5. Babor-Typ und Schadensvermeidung

Bei den Typ-B-Patienten nach Babor konnten wir des weiteren einen erhöhten Mittelwert hinsichtlich der Schadensvermeidung feststellen (vgl. Graphik 5 und Tabelle 9).

Im Gesamtkollektiv lag der Mittelwert bei 17,20, bei Babor-Typ A bei 16,56 und bei Babor-Typ B bei 18,97. Der Unterschied zwischen den verschiedenen Typen ist signifikant ($p=0,004$).

Graphik 5: Schadensvermeidung in Abhängigkeit von Babor-Typ

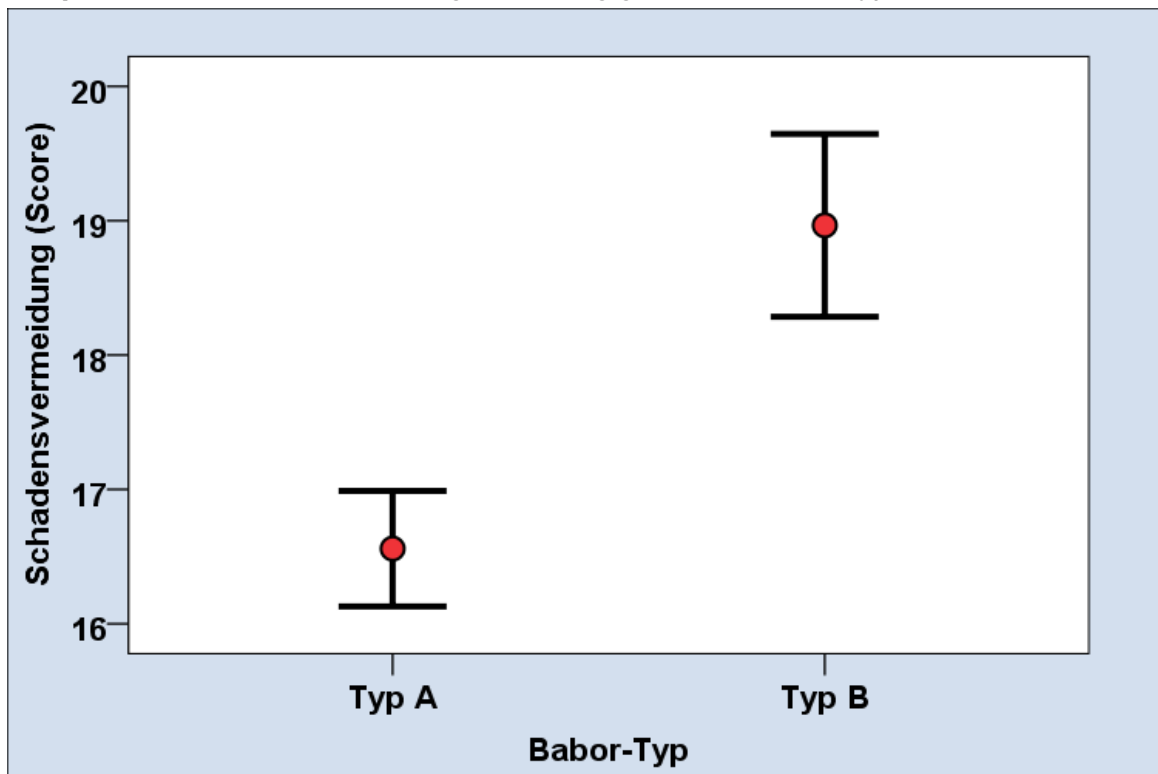


Tabelle 9: Schadensvermeidung in Abhängigkeit von Babor-Typ

	Schadensvermeidung (Score)		
	Babor-Typ		
	Typ A	Typ B	gesamt
Mittelwert	16,56	18,97	17,20
Standardabweichung	6,62	6,34	6,63
Median	16,00	19,00	17,00

T-Test

T-Wert: -2,933

df: 323

p=0,004

3.3.6. Babor-Typ und depressive Störung in der Vorgeschichte

Zwischen dem Vorliegen einer Depression in der Vorgeschichte und dem Babor-Typ B ergab sich ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang (exakte 2-seitige Signifikanz $p < 0,001$). Demnach antworteten 52,9% der Babor-Typ B Patienten auf die Frage nach Depressionen in der Vorgeschichte mit ja. Oder anders gesagt gehörten 44,1% derjenigen Probanden, die anamnestisch Depressionen angaben zur Gruppe Babor-Typ B. Und das bei einem Babor-Typ B Anteil von nur 26,7% am Gesamtkollektiv (s. Tabelle 4).

Tabelle 10: *Depressive Störung in der Vorgeschichte und Babor-Typ*

			Babor-Typ		Gesamt
			Typ A	Typ B	
Depression in der Vorgeschichte	nein	Anzahl	172	40	212
		% innerhalb von Depression in der Vorgeschichte	81,1%	18,9%	100,0%
		% innerhalb von Babor-Typ	75,1%	47,1%	67,5%
	ja	Anzahl	57	45	102
		% innerhalb von Depression in der Vorgeschichte	55,9%	44,1%	100,0%
		% innerhalb von Babor-Typ	24,9%	52,9%	32,5%

Fisher-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	22,239	1	<0,001		
Exakter Test nach Fisher				< 0,001	<0,001

0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit < 5.

Vor diesem Hintergrund konnten wir nachweisen, dass in unserem Untersuchungskollektiv eine positive Korrelation zwischen dem Vorhandensein des Babor-Typ B und mindestens einer schweren depressiven Episode vorlag. Als Marker eines schweren Ausprägungsgrades der affektiven Störung dienten uns die anamnestische Angabe von Suizidgedanken und das Vorliegen mindestens eines Suizidversuchs in der Vorgeschichte.

Insgesamt gaben 44,4% der Patienten an, mindestens ein Mal im Leben Suizidgedanken gehabt zu haben. Bei näherer Begutachtung fällt jedoch auf, dass innerhalb der Gruppe Babor-Typ A nur etwas mehr als ein Drittel (38,1%) darunter gelitten hatten, wohingegen bei den Babor-Typ B Probanden 60,7% angaben, jemals Suizidgedanken verspürt zu haben. Das Ergebnis ist hochsignifikant (exakte 2-seitige Signifikanz $p < 0,001$).

Graphik 6: Gedanken an Suizid in Abhängigkeit von Babor-Typ

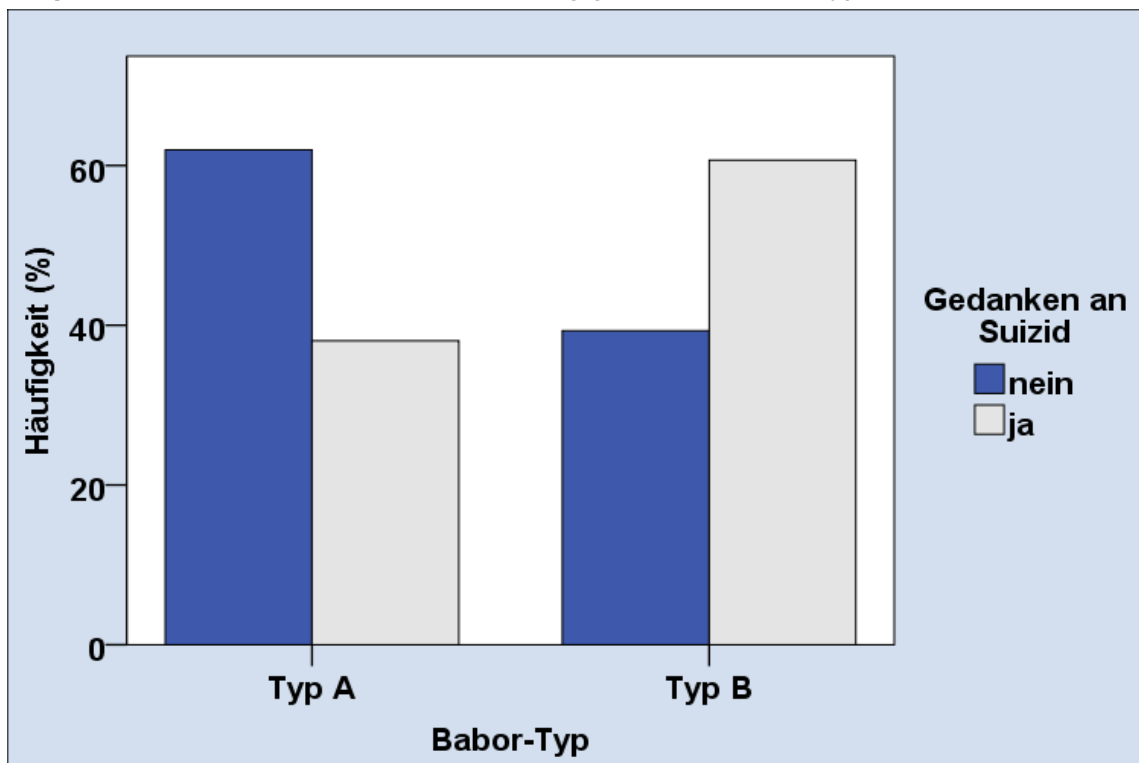


Tabelle 11: Gedanken an Suizid in Abhängigkeit von Babor-Typ

			Babor-Typ		Gesamt
			Typ A	Typ B	
Gedanken an Suizid	nein	Anzahl	140	35	175
		% innerhalb von Babor-Typ	61,9%	39,3%	55,6%
	ja	Anzahl	86	54	140
		% innerhalb von Babor-Typ	38,1%	60,7%	44,4%
Gesamt	Anzahl	226	89	315	

Fisher-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	13,233	1	<0,001		
Exakter Test nach Fisher				<0,001	<0,001
Anzahl der gültigen Fälle	315				

0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit < 5.

Bezüglich tatsächlicher Suizidversuche in der Anamnese konnten wir einen statistischen Zusammenhang mit dem Vorliegen von Babor-Typ B feststellen. Insgesamt gaben 20,4% aller Patienten einen Selbstmordversuch in der Vergangenheit an. In der Gruppe Babor-Typ A waren dies 19,4%. Patienten der Kategorie Babor-Typ B hatten überdurchschnittlich häufig von einem Suizidversuch berichtet (23,9%). Dieses Daten zeigten jedoch keine Signifikanz (exakte 2-seitige Signifikanz $p=0,538$).

Tabelle 12: Stattgehabter Suizidversuch und Babor-Typ

			Babor-Typ		Gesamt
			Typ A	Typ B	
Jemals Suizidversuch?	nein	Anzahl	141	35	176
		% innerhalb von Babor-Typ	80,6%	76,1%	79,6%
	ja	Anzahl	34	11	45
		% innerhalb von Babor-Typ	19,4%	23,9%	20,4%
Gesamt		Anzahl	175	46	221

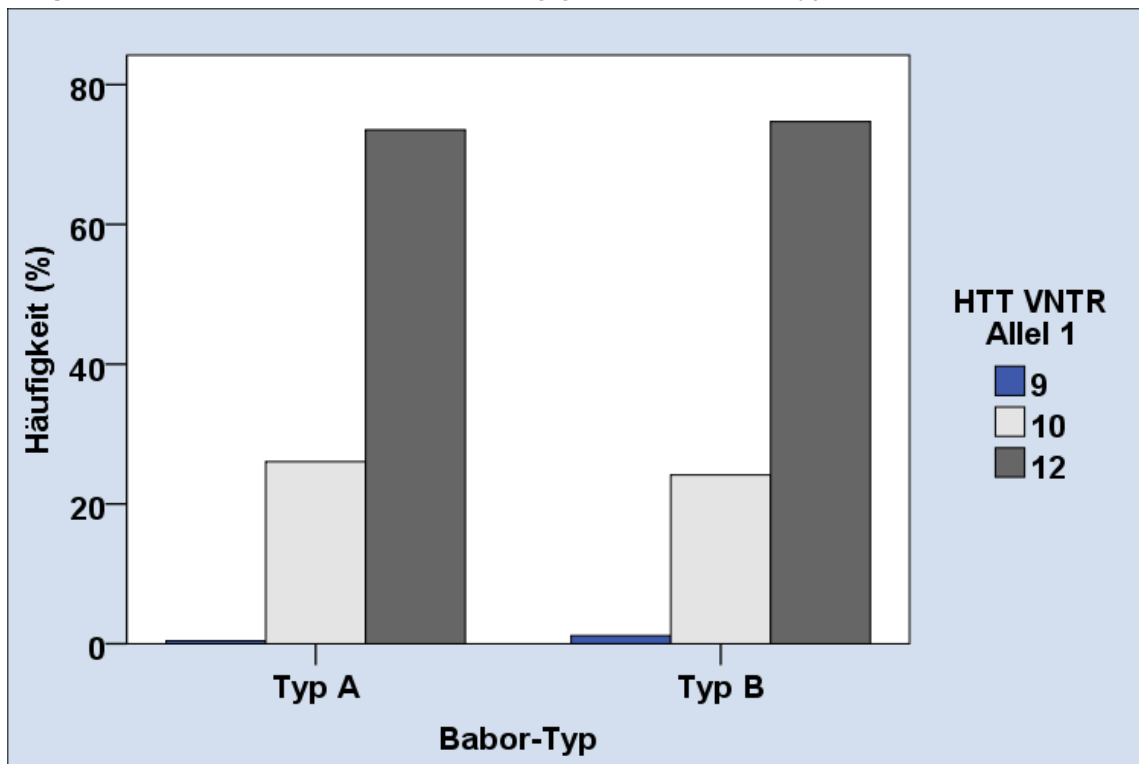
Fisher-Test

	Wert	df	Asympto- tische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,452	1	0,502		
Exakter Test nach Fisher				0,538	0,314
Anzahl der gültigen Fälle	221				

0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit < 5.

3.3.7. Babor-Typ und VNTR

Um die Allelhäufigkeiten des VNTR-Polymorphismus in Bezug auf die Babor-Typen näher zu beleuchten, berechneten wir diese getrennt nach den vorhandenen zwei Allelen. Beim ersten Allel stellten wir (allerdings bei sehr kleiner Fallzahl von jeweils einem Patienten) ein relativ vermehrtes Vorkommen von STin2.9 bei Babor-Typ B fest, was jedoch nicht signifikant war ($p=0,721$).

Graphik 7: HTT-VNTR-Allel 1 in Abhängigkeit von Babor-Typ**Tabelle 13: HTT-VNTR-Allel 1 in Abhängigkeit von Babor-Typ**

			Babor-Typ		Gesamt
			Typ A	Typ B	
HTT VNTR Allel 1	9	Anzahl	1	1	2
		% innerhalb von Babor-Typ	0,4%	1,1%	0,6%
	10	Anzahl	62	21	83
		% innerhalb von Babor-Typ	26,1%	24,1%	25,5%
	12	Anzahl	175	65	240
		% innerhalb von Babor-Typ	73,5%	74,7%	73,8%
	Gesamt	Anzahl	238	87	325

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,654	2	0,721
Anzahl der gültigen Fälle	325		

2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit < 5.

Das zweite Allel war bei Babor-Typ B Patienten überdurchschnittlich STin2.12 (59,8% vs. 45,8% bei Babor-Typ A, gesamt 49,5%). STin2.10 lag in dieser Gruppe dagegen deutlich seltener vor (39,1% vs. 53,8%, gesamt 49,8%). Diese Ergebnisse zeigten eine grenzwertige Signifikanz ($p=0,054$).

Graphik 8: *HTT-VNTR-Allel 2 in Abhängigkeit von Babor-Typ*

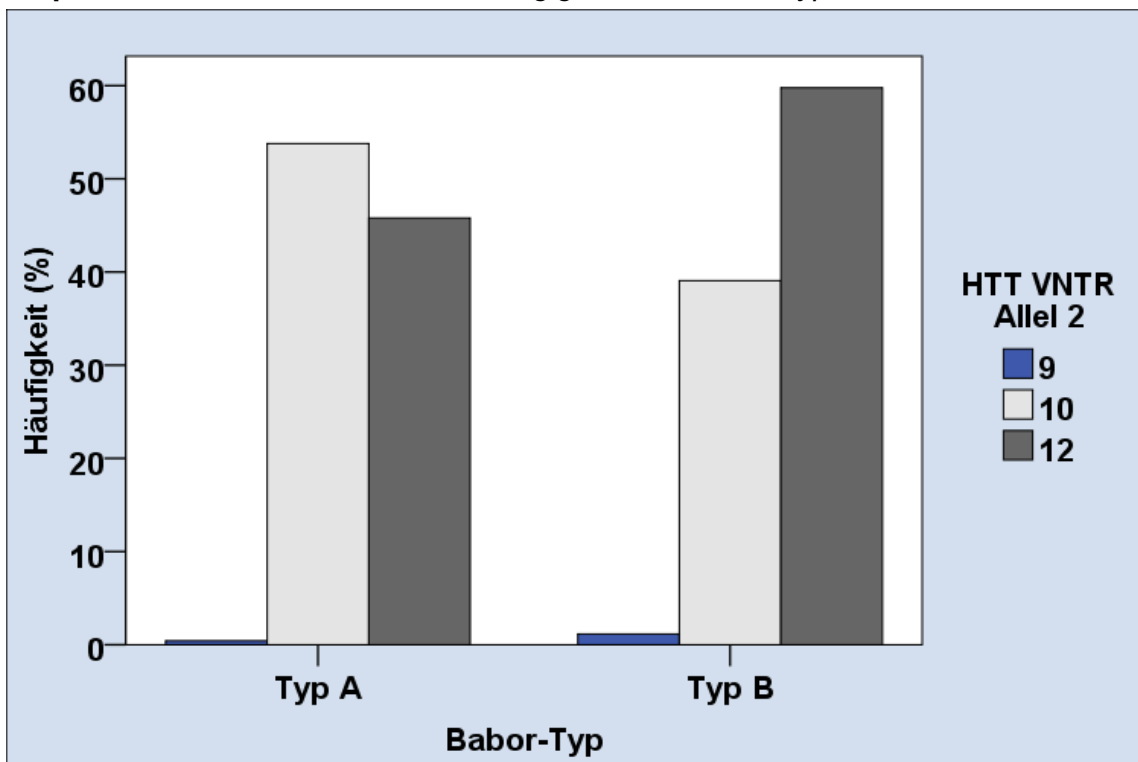


Tabelle 14: *HTT-VNTR-Allel 2 in Abhängigkeit von Babor-Typ*

			Babor-Typ		Gesamt
			Typ A	Typ B	
		Anzahl	1	1	2
	9	% innerhalb von Babor-Typ	0,4%	1,1%	0,6%
		Anzahl	128	34	162
HTT VNTR Allel 2	10	% innerhalb von Babor-Typ	53,8%	39,1%	49,8%
		Anzahl	109	52	161
	12	% innerhalb von Babor-Typ	45,8%	59,8%	49,5%
	Gesamt	Anzahl	238	87	325

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,824	2	0,054
Anzahl der gültigen Fälle	325		

2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit < 5.

Zusammengefasst konnten wir bezüglich der VNTR-Kombinationen ein vermehrtes Auftreten von Babor-Typ B bei denjenigen Genotypen feststellen, bei denen mindestens ein Allel STin2.12 war. So lag bei 2,3% der Babor-B Patienten der Genotyp 9/12 vor, bei Babor-A Patienten war dies in 0,4% der Fall (Gesamtkollektiv 0,9%). Deutlicher war der Unterschied beim Genotyp 12/12, der innerhalb der Babor-Typ-B-Gruppe sogar 46% und bei Babor-Typ A nur 35,7% ausmachte (gesamt 38,5%). Interessanterweise bestand beim Genotyp 10/12 die einzige Ausnahme, bei der der Babor-

Typ B im Vergleich zum Durchschnitt deutlich seltener vorlag (40,2% vs. 47,5%, Durchschnitt 45,5%). Jedoch waren die Ergebnisse nicht signifikant ($p=0,189$).

Graphik 9: VNTR-Allel-Kombination in Abhängigkeit von Babor-Typ

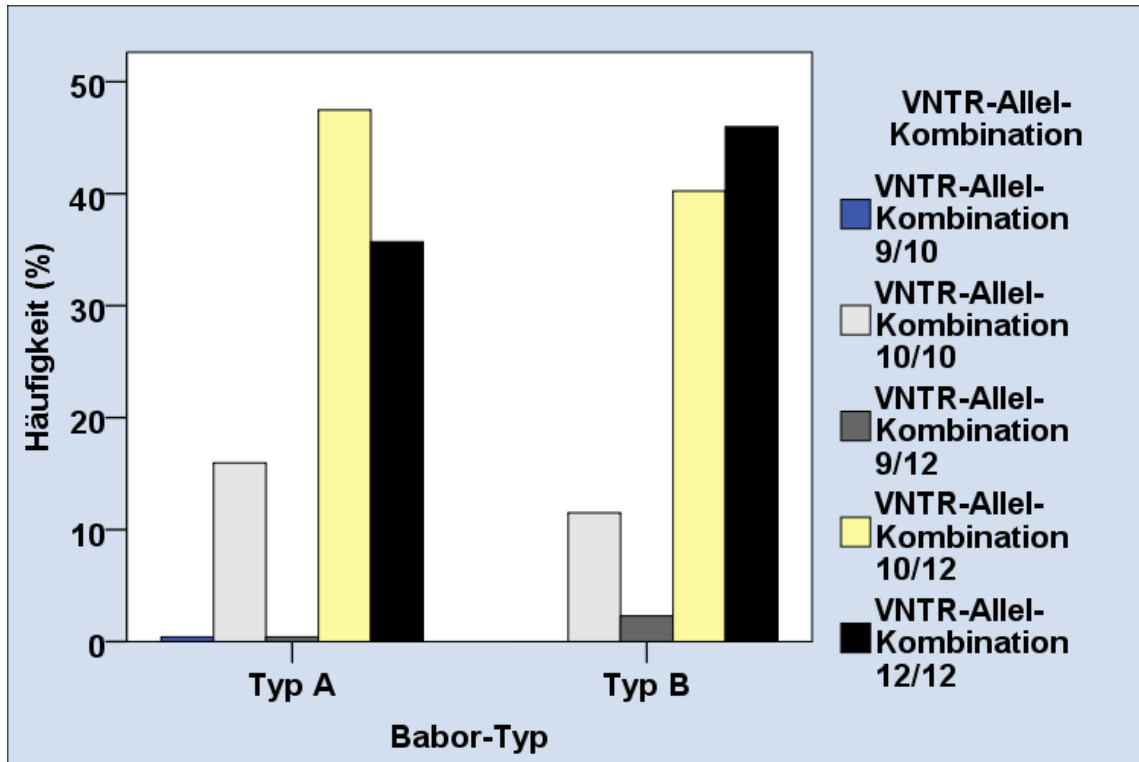


Tabelle 15: VNTR-Allel-Kombination in Abhängigkeit von Babor-Typ

VNTR-Allel-Kombination		Babor-Typ		Gesamt
		Typ A	Typ B	
VNTR-Allel-Kombination 9/10	Anzahl	1	0	1
	% innerhalb von Babor-Typ	0,4%	0,0%	0,3%
VNTR-Allel-Kombination 10/10	Anzahl	38	10	48
	% innerhalb von Babor-Typ	16,0%	11,5%	14,8%
VNTR-Allel-Kombination 9/12	Anzahl	1	2	3
	% innerhalb von Babor-Typ	0,4%	2,3%	0,9%
VNTR-Allel-Kombination 10/12	Anzahl	113	35	148
	% innerhalb von Babor-Typ	47,5%	40,2%	45,5%
VNTR-Allel-Kombination 12/12	Anzahl	85	40	125
	% innerhalb von Babor-Typ	35,7%	46,0%	38,5%
Gesamt	Anzahl	238	87	325

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,144	4	0,189
Anzahl der gültigen Fälle	325		

4 Zellen (40,0%) haben eine erwartete Häufigkeit < 5.

3.4. 5-HTTLPR und depressive Störung in der Vorgeschichte

Wie bereits in Tabelle 10 beschrieben, wiesen 32,5% der Probanden eine depressive Störung in der Krankengeschichte auf. Um hier eine genauere Differenzierung zu erlangen, überprüften wir auch in diesem Zusammenhang das Vorliegen einer depressiven Störung vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Genpolymorphismen.

Die Tabelle 16 zeigt Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Genpolymorphismen und dem Auftreten von depressiven Störungen in der Vorgeschichte.

Tabelle 16: *Depressive Störung und 5-HTTLPR-Genotypen*

	5-HTTLPR-Genotypen	
	Depressive Störung n (%)	
	ja	nein
LL	32 (32,7%)	66 (67,3%)
SL	63 (37,1%)	107 (62,9%)
SS	16 (31,4%)	35 (68,6%)

Augenfällig erscheint hier ein positiver Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des Genotyps SL und dem Auftreten einer depressiven Störung. In dieser Gruppe hatten 37,1% der Patienten in der Vorgeschichte eine Depression erlitten. Die beiden anderen Allelkombinationen lagen jeweils unter dem Gesamtdurchschnitt (LL 32,7%, SS 31,4%). Nach Durchführung einer einfachen multivariaten Varianzanalyse konnten wir allerdings keine signifikante Beziehung zwischen 5-HTTLPR-Genotyp und Depression in der Vorgeschichte ($F=0,42$, $p=0,65$, $df=2$) feststellen.

3.5. 5-HTTLPR und Schadensvermeidung

Hinsichtlich der harm avoidance zeigte sich in der von uns durchgeführten Untersuchung ein erniedrigter Mittelwert im Falle des Vorliegens des SS-Genotyps (vgl. Tabelle 17). Die Werte bei den beiden anderen Genotypen deckten sich annähernd mit dem Mittelwert.

Im Rahmen einer einfachen multivariaten Varianzanalyse konnten wir allerdings keinen Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR-Genotyp und Schadensvermeidung feststellen ($F=0,55$, $p=0,57$, $df=2$).

Tabelle 17: Schadensvermeidung und 5-HTTLPR- Genotypen

	Schadensvermeidung (Score)			
	5-HTTLPR-Genotyp			
	LL	SL	SS	gesamt
Mittelwert	17,49	17,07	16,38	17,07
Standardabweichung	7,26	6,46	6,27	6,65
Median	18,00	17,00	15,50	17,00

4. Diskussion

Im menschlichen Organismus kodiert ein einziges Gen (SLC6A4) den Serotonin-Transporter (5-HTT) (Gelernter et al. 1997). Aufgrund eines Polymorphismus in der transkriptionalen Kontrollregion existiert eine lange (L) und eine kurze (S) Ausprägungsform des 5-HTT-Gens (Heils et al. 1995, 1996). Wegen der mehr als doppelt so hohen basalen Aktivität der L-Variante sind bei den Merkmalsträgern der S-Variante signifikant höhere Serotoninspiegel nachweisbar.

Neben dem Polymorphismus in der transkriptionalen Kontrollregion wurden drei neue Allele der „Variable Number Tandem Repeat“ Region (VNTR), welche 9 (STin2.9), 10 (STin2.10) oder 12 (STin2.12) Kopien des VNTR-Elements enthalten entdeckt. Sie gelten als transkriptionale Regulatoren des 5-HTT-Gens. Während man beim 12 Wiederholungen umfassenden Allel eine deutlich verstärkende Wirkung annimmt, geht man beim zehner Wiederholungen umfassenden Allel von einer niedrigeren verstärkenden Wirkung aus.

In diversen wissenschaftlichen Untersuchungen wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Genvarianten (5-HTTLPR und VNTR) und dem Ausprägungsgrad von verschiedenen Persönlichkeitsmerkmalen beziehungsweise Erkrankungen herzustellen.

Nach Durchsicht der aktuellen Literatur zeigt sich, dass es viele Untersuchungen bezüglich einer Assoziation zwischen den einzelnen Genvarianten und dem Ausprägungsgrad von Schadensvermeidung (Harm avoidance, HA) gibt. Die Datenlage hierzu scheint allerdings äußerst inkonsistent. Ein möglicher Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR und einer depressiven Störung in der Vorgeschichte wurde bislang nicht beziehungsweise nur ansatzweise untersucht. Eine mögliche Assoziation des VNTR-Polymorphismus mit dem Ausprägungsgrad einer Alkoholabhängigkeitserkrankung wurde bislang ebenfalls nur unzureichend beleuchtet. Bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen den einzelnen Genotypen von 5-HTTLPR und der Entstehung und dem Schweregrad eines Alkoholabhängigkeitssyndroms stellt sich die Datenlage ebenfalls uneinheitlich dar.

4.1. 5-HTTLPR

In den folgenden drei Unterkapiteln sollen die Zusammenhänge zwischen 5-HTTLPR und der Persönlichkeitseigenschaft Schadensvermeidung, der Entstehung von Depression und Alkoholabhängigkeit diskutiert werden.

4.1.1. Schadensvermeidung

In vielen unterschiedlichen Studien wurde das Vorhandensein von bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen in Zusammenhang mit den verschiedenen Genpolymorphismen von SLC6A4 näher untersucht. Vor allem das Merkmal der Schadensvermeidung schien in ersten Untersuchungen mit 5-HTTLPR assoziiert zu sein (Katsuragi et al. 1999; Osher et al. 2000). Dabei fiel auf, dass Träger der S-Variante einen höheren Wert an Schadensvermeidung zeigten. Dieses Ergebnis schien auch durch eine weitere Untersuchung gestützt zu werden: Ricketts et al. zeigten, dass Patienten mit einem LL-Genotyp signifikant niedrigere Harm avoidance-Werte aufwiesen als diejenigen mit LS- beziehungsweise SS-Genotyp (Ricketts et al. 1998).

In neueren Arbeiten wurde ebenfalls eine mögliche Assoziation zwischen 5-HTTLPR und Schadensvermeidung vor dem Hintergrund der Problembewältigung in der Kindheit und im Erwachsenenalter untersucht, ohne dass dabei jedoch ein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden konnte (Becker et al. 2006). Diverse Meta-Analysen konnten zwar keinen Zusammenhang zwischen mit Ängstlichkeit assoziierten Persönlichkeitsstörungen und dem Vorliegen des kurzen 5-HTTLPR-Allels herstellen. Sie wiesen dennoch auf einen merklichen Einfluss von 5-HTTLPR auf die Persönlichkeit hin (Schinka et al. 2004). Außerdem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Neurotizismus und 5-HTTLPR festgestellt werden (Sen et al. 2004). Der Nachweis einer Assoziation von Schadensvermeidung mit 5-HTTLPR gelang jedoch nicht. Neuere Metaanalysen diesbezüglich führten zum selben Ergebnis (Munafò et al. 2009, Minelli et al 2011).

Unsere Untersuchung deckt sich mit diesen Forschungsergebnissen. Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR und Schadensvermeidung feststellen.

4.1.2. Depression

Hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen 5-HTTLPR und Depression finden sich viele gegensätzliche Studienergebnisse.

So bringen Laucht et al. das L-Allel mit angstassoziierten Störungen und Depression in Verbindung. Zugleich konnte ein gefährlicherer Alkoholkonsum und ein früherer Krankheitsbeginn verzeichnet werden (Laucht et al. 2009).

Wenn man die aktuelle Datenlage eingehender untersucht, stellt man fest, dass es jedoch vermehrt Hinweise darauf gibt, dass eine funktionale Dominanz des niedrig aktiven S-Allels gegenüber dem L-Allel besteht.

In verschiedenen Metaanalysen wurde eine Assoziation des kurzen Allels mit Erkrankungen aus dem Formenkreis des Neurotizismus (depressive Störungen, Angststörungen, etc.) gefunden (Sen et al. 2004, Kiyohara et al. 2009). Bei all diesen Untersuchungen zeigt sich bei den Patienten, bei denen ein S/S-Typ vorliegt ein signifikant höherer Anteil an depressiven Störungen.

Insbesondere bei Vorliegen von fakultativ lebensverändernden stressauslösenden Faktoren (stressful life events) weist die derzeitige Studienlage bei Trägern des S-Allels auf eine höhere Wahrscheinlichkeit hin, an einer depressiven Störung zu erkranken (Caspi et al. 2003, Goldman et al. 2010, Holmes et al. 2010).

In unserer Untersuchung konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den einzelnen Genotypen des Serotonintransportergens und dem Auftreten einer depressiven Störung feststellen. Auch andere Studien konnten keine Assoziation zwischen 5-HTTLPR und Depression herstellen (Stoltenberg et al. 2002, Terracciano et al. 2009). Eine andere groß angelegte Metaanalyse aus 14 zuvor veröffentlichten Studien, bei denen die Daten von insgesamt 14250 Menschen ausgewertet worden waren konnte ebenfalls keinen Zusammenhang beweisen (Risch et al. 2009).

4.1.3. Alkoholabhängigkeitssyndrom

Eine Vielzahl an Studien wurde durchgeführt, um eine mögliche Assoziation zwischen den einzelnen Genotypen des 5-HTTLPR-Polymorphismus und der Entstehung und dem Schweregrad eines Alkoholabhängigkeitssyndroms nachzuweisen. Die verschiedenen Studienergebnisse sind dabei jedoch äußerst inkonsistent.

Einerseits gibt es Hinweise darauf, dass Individuen mit L-Allel einem erhöhten Risiko unterworfen sind, an einem Alkoholabhängigkeitssyndrom zu erkranken. Sehr interessant in diesem Zusammenhang erscheint eine große Metaanalyse, die insgesamt 22 Studien mit insgesamt 8050 Probanden untersuchte (McHugh et al. 2010). Es konnte dabei eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen des S-Allels von 5-HTTLPR und Alkoholabhängigkeit aufgezeigt werden. Jedoch mahnen die Autoren zu einer kritischen Beurteilung der Ergebnisse, da nach ihren Angaben bereits eine kleine Anzahl von evtl. nicht veröffentlichten gegenteiligen Studien die statistische Signifikanz der Daten stürzen könnte. Auch hinsichtlich der Ausprägung des Abhängigkeitssyndroms scheint das S-Allel einen Einfluss geltend zu machen. So kam eine weitere Gruppe zu dem Ergebnis, dass das Vorhandensein dieser Allels mit einem frühen Ersterkrankungsalter und mit antisozialer Persönlichkeitsstörung, impulsivem und teilweise gewalttätigem Verhalten assoziiert war (Hallikainen et al. 1999).

Andererseits erbrachten diverse Forschungsgruppen gegenteilige Daten, welche zeigten, dass das L-Allel bzw. der Genotyp LL mit einer erhöhten Inzidenz von Alkoholismus einhergeht (Schuckit et al. 1999) bzw. mit erhöhtem Alkoholkonsum assoziiert ist (Skowronek et al. 2006). Eine weitere Untersuchung ergab eine Assoziation des LL-Genotyps mit dem Vorliegen eines schweren Alkoholabhängigkeitssyndroms bei Frauen (Gokturk et al. 2008).

Eine kürzlich erfolgte, große Metaanalyse konnte wiederum keinen Einfluss des 5-HTTLPR-Polymorphismus auf die Entstehung und Ausprägung eines Alkoholabhängigkeitssyndroms nachweisen (Villalba et al. 2015). Es wurden dabei insgesamt 25 Fall-Kontrollstudien (n=8885) überprüft. Auch andere Arbeiten kommen zum selben Ergebniss (Rasmussen et al. 2009, Köhnke et al. 2006).

Unsere Daten ergaben eine Assoziation des Genotyps SS mit einem leichteren Ausprägungsgrad des Alkoholabhängigkeitssyndroms. Bei den schwerer Erkrankten hingegen zeigte sich eine überdurchschnittliche Häufung des Genotyps LS. Jedoch blieb das Ergebnis ohne Signifikanz.

4.2. VNTR

Studien, die sich mit dem VNTR-Polymorphismus von SCL6A und dessen Zusammenhang mit dem Auftreten bestimmter Persönlichkeitseigenschaften und bestimm-

ter psychiatrischer Erkrankungen befassen wurden bislang ohne großen Durchbruch durchgeführt. In diesem Kapitel soll ein Überblick über die derzeitige Datenlage hierüber erfolgen, um die publizierten Aussagen mit den von uns erhobenen Ergebnissen in Beziehung zu setzen.

In einer groß angelegten Metaanalyse konnten Fan et al. einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Serotonintransportergen-STin2-VNTR-Polymorphismus und Schizophrenie herstellen. Die Arbeitsgruppe konnte dabei zeigen, dass das 12 Wiederholungen umfassende Allel einen Risikofaktor für die Entstehung einer schizophrenen Erkrankung darstellt (Fan et al. 2005).

Auch eine Reihe anderer psychiatrischer Erkrankungen wurde auf einen möglichen Zusammenhang mit dem VNTR-Polymorphismus überprüft. Es wurden hierzu diverse Metaanalysen durchgeführt.

Nachdem es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Autismus und den verschiedenen SLC6A-Polymorphismen gegeben hatte, wurden unter anderem groß angelegte Metaanalysen durchgeführt. Die wichtigste konnte keine signifikante Verbindung zwischen dem Auftreten der Erkrankung und den einzelnen VNTR-Allelen herstellen (Huang et al. 2008).

Ein Zusammenhang mit Zwangsstörungen wird in der Literatur ebenfalls diskutiert. Eine neuere Studie, durchgeführt von Saiz et al., konnte eine deutliche Überrepräsentation von STin2.12-Trägern (12/12, 12/10, 12/9) bei zwangsgestörten Patienten feststellen (Saiz et al. 2008).

Es finden sich außerdem diverse Studien, welche sich mit affektiven Störungen und einem möglichen Zusammenhang mit dem STin2 VNTR-Polymorphismus beschäftigen.

Aktuell lassen weder einzelne Studien noch Metaanalysen den Schluss auf einen Zusammenhang der verschiedenen VNTR-Allele mit der Entstehung einer bipolaren Störung zu (Lasky-Su et al. 2005, Cho et al. 2005).

Studien, die gezielt einen möglichen Effekt von STin2 VNTR und einer depressiven Störung untersuchen konnten wir in der aktuellen Literatur nicht finden. Es liegen lediglich wenige Daten vor, die STin2 VNTR mit einer Poststroke-Depression in Verbindung bringen. In der entsprechenden Untersuchung konnte man bei Patienten mit STin2 12/9- beziehungsweise 12/12-Genotypen eine um das Vierfache erhöhte

Wahrscheinlichkeit feststellen, dass diese nach einem Apoplex an einer Depression erkrankten (Kohen et al. 2008).

In verschiedenen Studien wurde der VNTR-Polymorphismus mit dem Auftreten von bestimmten Persönlichkeitseigenschaften assoziiert. Eine spanische Studie wies dabei bei Patienten, die an einer Borderline Persönlichkeitsstörung litten und gleichzeitig Träger des zehn Wiederholungen umfassenden Allels waren erniedrigte Werte bei Impulsivität und Sensation seeking nach (Pascual et al. 2007). Eine andere Studie zeigte ein erhöhtes Auftreten von STin2.10 bei Patienten mit Borderline Störung (Ni et al. 2006).

Eine russische Untersuchung wiederum ergab, dass Probanden, die das STin2.10-Allel besaßen jeweils signifikant niedrigere Werte bei den Persönlichkeitseigenschaften Neurotizismus und Schadensvermeidung zeigten (Kazantseva et al. 2008).

Lediglich eine Studie befasste sich mit dem VNTR-Polymorphismus bei Alkoholkrankheit. Es wurde dabei das therapeutischen Outcome bei alkoholabhängigen Patienten vor dem Hintergrund des VNTR-Polymorphismus untersucht. Der Studie zufolge wurde STin2 12/12-Trägern nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten ein schlechterer Therapieerfolg bescheinigt als den Trägern anderer Allelkombinationen. Bei Patienten mit einem L/10-Haplotyp (5-HTTLPR-STin2 VNTR) konnte hingegen im Gruppenvergleich das beste Outcome verzeichnet werden (Florez et al. 2008).

Unsere Ergebnisse fügen sich diesbezüglich gut in die Daten der eben erwähnte Studie ein. Wir konnten bei Patienten, bei denen mindestens ein STin2.12-Allel vorlag einen schwereren Ausprägungsgrad der Alkoholkrankung nachweisen (grenzwertige Signifikanz). Bei Patienten, die über mindestens ein STin2.10-Allel verfügten ergab sich hingegen eine geringere Schwere der Krankheit. Selbst bei Vorliegen des Genotyps 10/12 zeigte sich dieser Effekt. Allerdings konnten wir hierbei keine Signifikanz nachweisen. In unserer Augen weisen die Ergebnisse bezüglich des Ausprägungsgrades einer Alkoholabhängigkeitserkrankung auf eine verstärkende Wirkung von STin2.12 hin. Eine protektive Wirkung von STin2.10 scheint möglich und bedarf weiterer Untersuchungen.

4.3. Methodendiskussion

Abschließend soll an dieser Stelle eine Methodendiskussion erfolgen. Ziel ist es, auf die Begrenzungen und Besonderheiten dieser Studie einzugehen, so dass eine exaktere und einfachere Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Literatur vorgenommen werden kann.

Auf die erste Einschränkung stoßen wir bereits bei der rein zahlenmäßigen Betrachtung des Patientenkollektivs und dessen geschlechtsspezifischer Aufteilung. Zwar liegt mit insgesamt 368 Personen eine in statistischer Hinsicht ausreichend große Studiengruppe vor. Allerdings scheint der prozentuale Anteil an weiblichen Probanden mit 22% sehr niedrig. Es bleibt jedoch zu beachten, dass bei vergleichbaren Untersuchungen ein ähnliches Geschlechterverhältnis vorliegt. Nichtsdestoweniger können die erhobenen Ergebnisse natürlich nicht vorbehaltlos als allgemeingültig angesehen werden und sollten kritisch beurteilt werden. Dennoch sind unsere Ergebnisse aufgrund der ähnlichen Geschlechter-Ratio durchaus mit anderen Studien vergleichbar.

Aus der Tatsache, dass es sich bei unserem Probandenkollektiv um Patienten handelte, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Rahmen eines Alkoholentzugs freiwillig in stationärer psychiatrischer Behandlung befanden, ergibt sich die nächste Begrenzung. Denn es handelt sich hierbei um eine positive Auswahl. Es zeigt sich das Problem der Selektionsbias.

Zwar sind die genetischen Variablen naturgemäß unveränderbar. Bei einem therapiemotivierten und zudem bereits anbehandelten Patienten ist es jedoch denkbar, dass er, um einer vermeintlichen Erwartungshaltung zu entsprechen ein verzerrtes Bild von sich selbst zeichnet. Dadurch entsteht freilich die Gefahr einer fehlerhaften Einordnung durch den Untersucher mit verfälschten Ergebnissen als Folge. Eine Übertragung der Ergebnisse auf ein unbehandeltes Kollektiv ist deshalb nicht ohne weiteres möglich.

Das Fehlen einer Kontrollgruppe ist ein weiterer wichtiger Punkt, den es zu bedenken gilt. Somit können die Ergebnisse nicht mit einer Normstichprobe aus der Bevölkerung verglichen werden.

Die von uns durchgeführte Untersuchung wurde als Querschnittsstudie angelegt. Aus diesem Studiendesign entstehen typische Nachteile wie die geringe Kausalität oder die fehlende Möglichkeit der Inzidenzermittlung. In unserem Fall wäre es zum Beispiel durchaus interessant gewesen, die Inzidenz von depressiven Episoden im vorliegenden Patientenkollektiv zu bestimmen, um sie dann in Beziehung zur Gesamtbevölkerung zu setzen.

Weitere limitierende Faktoren stellen die unterschiedlichen Diagnoseinstrumente für dieselbe Erkrankung bei den verschiedenen Studien dar. So verwendeten wir beispielsweise zur Feststellung einer depressiven Episode in der Vorgeschichte das halb-standardisierte Interview SSAGA. In anderen Studien zog man zur Diagnose einer Depression andere Untersuchungsmanuale wie zum Beispiel die Hamilton-Depressionsskala (HDRS) oder das Beck-Depressionsinventar (BDI) heran. Die unmittelbare Vergleichbarkeit der verschiedenen Untersuchungen ist durch diese ungleichen Voraussetzungen eingeschränkt.

Ähnlich verhält es sich mit den verschiedenen Klassifikationssystemen der Krankheiten. Während bei unserer Studie (und den meisten europäischen Studien) die ICD-10 zur Diagnostik herangezogen wurde, wird im angloamerikanischen Raum und im nicht-europäischen Ausland nahezu ausschließlich das DSM-5 verwendet. Obwohl sich die Leitlinien bei den beiden Manualen bei der Diagnose der Depression zugegebenermaßen nur geringfügig unterscheiden, sind die unterschiedlichen Untersuchungen unter strengen wissenschaftlichen Kautelen zumindest kritisch zu sehen.

Zuletzt sei noch angemerkt, dass die genetischen Auswirkungen auf die Persönlichkeitsarchitektur als hoch komplex anzusehen sind und es nahezu unmöglich erscheint in dieser Hinsicht eine umfassende Antwort zu finden. Daher kann das Ziel nur sein, eine möglichst große Annäherung an die Wirklichkeit zu erreichen.

5. Zusammenfassung

Die Alkoholerkrankung zählt zu den häufigsten Suchterkrankungen und stellt ein großes gesamtgesellschaftliches Problem dar. Bei der Entstehung des Alkoholabhängigkeitssyndroms geht man von einer multifaktoriellen Genese aus. Von Bedeutung ist dabei auch eine genetische Komponente. Ein Einfluss des Serotoninstoffwechsels auf die Krankheitsentstehung und -entwicklung scheint dabei eine Rolle zu spielen. Auffällig erscheint auch die Komorbidität mit bestimmten psychiatrischen Erkrankungen wie der depressiven Störung und eine Verbindung mit der Persönlichkeitseigenschaft Schadensvermeidung. Unter dem Begriff Persönlichkeitseigenschaft versteht man eine relativ zeitstabile Disposition, die bestimmte Aspekte des Verhaltens einer Person in einer bestimmten Klasse von Situationen beschreiben und vorhersagen soll. In den letzten Jahren haben Erkenntnisse aus der Humangenetik eine neue Sichtweise auf dieses Thema erschlossen. Es konnte ein Zusammenhang mit einer bestimmten genetischen Disposition und der Entwicklung bestimmter Persönlichkeitseigenschaften nachgewiesen werden. Eine zentrale Rolle nimmt dabei ebenfalls Serotonin ein. Vor einigen Jahren gelang die molekulare Aufschlüsselung des Serotonintransportergens (SLC6A4). Es konnten diverse Genvariationen beschrieben werden. Zum einen entdeckte man einen Polymorphismus in der transkriptionalen Kontrollregion, welcher eine lange (5-HTTLPR-L) und eine kurze (5-HTTLPR-S) Variante beinhaltet. Die beiden Varianten üben dabei einen unterschiedlichen Einfluß auf den Serotoninspiegel und dadurch vermutlich auch auf die Entstehung und Ausprägung von bestimmten Psychopathologien aus. Außerdem gelang der Nachweis eines weiteren Polymorphismus in der Region der Variable Number Tandem Repeats (VNTR) im zweiten Intron mit 9, 10 oder 12 Allelwiederholungen. Die Ergebnisse von Untersuchungen, die sich mit einem möglichen Zusammenhang der jeweiligen VNTR-Genotypen mit bestimmten psychiatrischen Erkrankungen beschäftigen sind dabei jedoch sehr uneinheitlich.

Ziel dieser Arbeit ist es nun, den Einfluss von genetischen Polymorphismen auf den Ausprägungsgrad des Alkoholabhängigkeitssyndroms und die Entstehung psychischer Störungen und Persönlichkeitseigenschaften von Alkoholabhängigen am Beispiel von 5-HTT, Depression und Schadensvermeidung näher zu beleuchten.

Für die vorliegende Studie wurden insgesamt 368 Personen rekrutiert, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung zur freiwilligen stationären Alkoholentgiftung in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München befanden. Alle Patienten erfüllten die Kriterien für Alkoholabhängigkeit und wurden zur weiteren Einordnung mittels des halbstrukturierten Interviews SSAGA (Semi-Structured Assessment on the Genetics in Alcoholism) befragt. Patienten mit akuten komorbiden psychiatrischen Erkrankungen und anderen Abhängigkeitserkrankungen (außer Alkohol und Nikotin) wurden ausgeschlossen. Mit der deutschen Version des Temperament and Character Inventory (TCI), wurden die verschiedenen Persönlichkeitseigenschaften erfasst. Die Genotypisierung erfolgte aus lymphozytärer DNS. Der biallele Polymorphismus in der 5'-Regulator-Region des 5-HTT-Gens und der VNTR-Polymorphismus wurden mittels PCR amplifiziert. Die statistische Datenauswertung erfolgte anhand des Programms SPSS. Zur Abschätzung des Schweregrads des Alkoholabhängigkeitssyndroms diente uns die Typologisierung nach Babor. In unserer Untersuchung zeigte sich bei Babor-Typ-B-Patienten im Vergleich zu Typ-A-Patienten ein hochsignifikant niedrigeres Ersterkrankungsalter und eine ebenfalls hochsignifikant gesteigerte tägliche Trinkmenge. Im Falle von Babor Typ B konnten wir zudem eine hochsignifikante Erhöhung des Mittelwertes bei Schadensvermeidung feststellen. Nicht weniger signifikant waren die Berechnungen bezüglich des gemeinsamen Auftretens von Babor Typ B mit einer depressiven Störung, Suizidgedanken und stattgehabten Suizidversuchen in der Vorgeschichte.

Bei der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den verschiedenen Genotypen von 5-HTTLPR und dem Ausprägungsgrad des Alkoholabhängigkeitssyndroms stellten wir fest, dass im untersuchten Patientenkollektiv bei Typ-A-Alkoholikern ein erhöhtes Auftreten des Genotyps SS nachzuweisen war. Im Gegensatz dazu konnten wir bei der Gruppe der Typ-B-Erkrankten eine vermehrte Häufung des Genotyps LS nachweisen. Allerdings waren die Ergebnisse nicht signifikant. Analog dazu prüften wir unsere Daten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Alkoholabhängigkeitssyndroms und dem VNTR-Polymorphismus. Es zeigte sich dabei eine grenzwertige Signifikanz bezüglich des vermehrten Vorhandenseins des Allels STin2.12 bei Babor Typ B. Der häufigste Genotyp in dieser Gruppe war der Genotyp 12/12. Überdurchschnittlich häufig konnten wir beim Typ B auch die Allelkombination 9/12 nachweisen. Den häufigsten

figsten Genotyp bei Babor Typ A stellte die Kombination 10/12 dar. Dieselbe Allelkombination war andererseits in der Gruppe der Typ-B-Individuen unterdurchschnittlich repräsentiert. In der Literatur lassen sich Arbeiten, bei denen die verschiedenen VNTR-Genotypen als mögliche Prädiktoren für die Ausprägung eines Alkoholabhängigkeitssyndroms herangezogen werden nicht finden. Allerdings gibt es Studien, die darauf hinweisen, dass es einen Zusammenhang mit dem Vorliegen von STin2.12 und dem Auftreten bzw. einem schwereren Ausprägungsgrad von diversen psychiatrischen Erkrankungen gibt. Gleichzeitig wird eine protektive Wirkung von STin2.10 angenommen. In mehreren Metaanalysen konnte im Widerspruch dazu jedoch keine Assoziation mit den jeweiligen VNTR-Genotypen nachgewiesen werden. Unsere Ergebnisse stützen die Hinweise auf einen verstärkenden negativen Wirkung von STin2.12 und einen möglichen schützenden Effekt von STin2.10. Bei Patienten, die mindestens ein STin2.12 Allel hatten stellte sich ein schwererer Ausprägungsgrad des Alkoholabhängigkeitssyndroms heraus. Eine mildere Ausprägung der Krankheit kristallisierte sich bei Existenz mindestens eines STin2.10-Allels heraus. Selbst beim Genotyp 10/12 konnten wir eine geringere Schwere der Erkrankung beobachten. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass die Ergebnisse bei STin2.12 nur eine grenzwertige und hinsichtlich STin2.10 keine Signifikanz aufwiesen. Dessen ungeachtet weisen die vorliegenden Ergebnisse in unseren Augen bezüglich des Ausprägungsgrades einer Alkoholabhängigkeitserkrankung auf eine verstärkende Wirkung von STin2.12 hin. Darüber hinaus scheint eine protektive Wirkung von STin2.10 vor diesem Hintergrund möglich und bedarf einer weiteren Abklärung. Zuletzt unterzogen wir die vorliegenden Daten einer univariaten Analyse und setzten dabei den 5-HTTLPR-Polymorphismus mit Schadensvermeidung bzw. Depression in Verbindung. Obwohl initial publizierte Forschungsergebnisse bei Vorliegen der kurzen 5-HTTLPR-Variante von erhöhten Werten bei Schadensvermeidung sprachen, konnten diese Aussagen in späteren Studien nicht wiederholt werden. Auch wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang eruieren. Hinsichtlich einer etwaigen Beziehung zwischen 5-HTTLPR und dem Auftreten einer depressiven Störung ist die Datenlage inkonsistent, tendiert jedoch zu einer Assoziation zwischen dem Vorliegen der kurzen Variante und dem erhöhten Morbiditätsrisiko bezüglich einer depressiven Störung. Unsere Ergebnisse konnten dies nicht bestätigen.

Literaturverzeichnis

Agarwal, D.P., et al., Alcohol use, abuse, and alcohol-related disorders among ethnic groups in Hungary. Part II: Palocs from Matraderecske. *Anthropol Anz*, 1995. 53(1): p. 67-78.

Amelang, M., Psychologische Diagnostik und Intervention. 4. Auflage ed. 2006, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Amelang, M., Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung 6. Auflage ed. 2006, Stuttgart: Kohlhammer.

American Psychiatric Association, Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV, 4. Auflage, 1994

American Psychiatric Association, Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5, 5. Auflage, 2013

Asendorpf, J., Psychologie der Persönlichkeit. 3. Auflage ed. 2004, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

AWMF - S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“, AWMF-Leitlinien Register Nr. 076-001, 2015

Babor, T.F., et al., Types of alcoholics: concurrent and predictive validity of some common classification schemes. *Br J Addict*, 1992. 87(10): p. 1415-31.

Babor, T.F., et al., The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in primary care. Second edition. Geneva: World Health Organization, 2001

Becker, T., El-Faddagh, M., Schmidt, MH, Laucht, M., Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) associated with harm avoidance and internalising problems in childhood and adolescence. *J Neural Transm* 2006.

Begleiter, H., Reich, T., Hesselbrock, V., Porjesz, B., Li, TK, Schuckit, MA, Edenberg, HJ and Rice, JP, The collaborative study on the genetics of alcoholism. The genetics of alcoholism. Alcohol Health Res World, 1995(19): p. 228-236.

Berger, M.H., Psychische Erkrankungen Klinik und Therapie. Vol. 2. Auflage. 2003, München, Jena.

Berger, M.H., Psychische Erkrankungen. 3. Auflage ed. 2009, München: Elsevier.

Berner, N.M., et al., The alcohol use disorders Identification test for detecting at-risk drinking: a systematic review and meta-analysis. J Stud Alcohol Drugs 2007; 68: p. 461-73

Borkenau, P., Ostendorf, F., Das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae. 1993, Göttingen, Hogrefe.

Bottlender, M., U.W. Preuss, and M. Soyka, Association of personality disorders with Type A and Type B alcoholics. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2006. 256(1): p. 55-61.

Brown, S.A., et al., Alcoholism and affective disorder: clinical course of depressive symptoms. Am J Psychiatry, 1995. 152(1): p. 45-52.

Bucholz, K.K., et al., A new, semi-structured psychiatric interview for use in genetic linkage studies: a report on the reliability of the SSAGA. J Stud Alcohol, 1994. 55(2): p. 149-58.

Busch, M.A., et al., Bundesgesundheitsbl, 2013. 56: p. 733-39

Butcher, J., Mineka, S., Hooley, JM, Klinische Psychologie. 13., aktualisierte Auflage ed. 2009: Pearson Education Deutschland GmbH.

Canli, T. and K.P. Lesch, Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci*, 2007. 10(9): p. 1103-9.

Cho, H.J., et al., Population-based and family-based studies on the serotonin transporter gene polymorphisms and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 2005. 10(8): p. 771-81.

Cloninger, C.R., Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*, 1987. 236: p 410-16.

Cloninger, C.R., Adolfsson, R., Svrakic, N.M., Mapping genes for human personality. *Nature Genetics*, 1996. 12: p. 3-4

Cloninger, C.R., A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev*, 1986. 4(3): p. 167-226.

Cloninger, C.R., Przybeck, TR, Svrakic, DM, Wetzel, R., The temperament and character inventory (TCI) a guide to its development and use. St. Louis: Washington University school of Medicine, Department of Psychiatry. 1994.

Cloninger, C.R., C. Bayon, and D.M. Svrakic, Measurement of temperament and character in mood disorders: a model of fundamental states as personality types. *J Affect Disord*, 1998. 51(1): p. 21-32.

Cloninger, C.R., et al., Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Adv Alcohol Subst Abuse*, 1988. 7(3-4): p. 3-16.

Cloninger, C.R., D.M. Svrakic, and T.R. Przybeck, A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 1993. 50(12): p. 975-90.

Cohen, B.J., et al., Personality disorder in later life: a community study. *Br J Psychiatry*, 1994. 165(4): p. 493-9.

Cook, E., Courchensne, R., Lord, R., Cox, NJ, Yan, S., Lincoln, A., Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry*, 1997. 2: p. 247-250.

Coppen, A.J., Biochemical aspects of depression. *Int Psychiatry Clin*, 1969. 6(2): p. 53-81.

Costa, P.J., McCrae, RR, Dye, D., Facet scales for agreeableness and conscientiousness: A revision of the Neo-Personality-Inventory. *Personality and Individual Differences*, 1991. 12: p. 887-898.

Davis, L., et al., Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 2008. 21(1): p. 14-8.

Dawes, M.A., et al., Drinking histories in alcohol-use-disordered youth: preliminary findings in relationships to platelet serotonin transporter expression with genotypes of the serotonin transporter. *J Stud Alcohol Drugs*, 2009. 70(6): p. 899-907.

Deary, I., Battersby, S., Whiteman, MC, Connor, JM, Fowkes, FG, Harmar, A., Neuriticism and polymorphisms in the serotonin transporter gene. *Psychol Med*, 1999. 29(3): p. 735-9.

Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen, DHS Jahrbuch Sucht 2017. 2017, Pabst Science Publishers. 288. ISBN-10: 3958532764

Dynacom Co., Ltd., SNPAlzye., Version 5.1.1, Japan, 2006.

Eysenck, H., The Eysenck Personality Inventory (EPI), ed. U.o.L.P. Lt. 1964, London: University of London Press Lt.

Fan, J.B. and P. Sklar, Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2005. 10(10): p. 928-38, 891.

Feinn, R., et al., Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005. 133B(1): p. 79-84

Fiedler, P., Persönlichkeitsstörungen. 3., aktualisierte Auflage ed. 1997, Weinheim: BeltzPVU.

Florez, G., et al., Association between the Stin2 VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene and treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*, 2008. 43(5): p. 516-22.

Garcia, L.F., et al., Incremental effect for antisocial personality disorder genetic risk combining 5-HTTLPR and 5-HTTVNTR polymorphisms. *Psychiatry Res.*

Gelernter, J., H. Kranzler, and J.F. Cubells, Serotonin transporter Protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African- and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. *Hum Genet*, 1997. 101(2): p. 243-6.

Goldman, N., et al., The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR): allelic variation and links with depressive symptoms. *Depress Anxiety*. 27(3): p. 260-9.

Goodwin, D.W., et al., Alcoholism and depression in adopted-out daughters of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*, 1977. 34(7): p. 751-5.

Goodwin, F.K., From the Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. *Jama*, 1992. 267(4): p. 480.

Gokturk, C., et al., Serotonin transporter (5-HTTLPR) and monoamine oxidase (MAOA) promoter polymorphisms in women with severe alcoholism. *Arch Women's Mental Health*, 2008. 11(5-6): p. 347-355.

Grant, B.F., et al., The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002. *Drug Alcohol Depend*, 2004. 74(3): p. 223-34.

Guo, S.W. and E.A. Thompson, Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. *Biometrics*, 1992. 48(2): p. 361-72.

Gutierrez, B., et al., Variability in the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Hum Genet*, 1998. 103(3): p. 319-22.

Hallikainen, T., et al., Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry*, 1999. 4(4): p. 385-8.

Hammoumi, S., et al., Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence? *Alcohol*, 1999. 17(2): p. 107-12.

Hapke, U., et al., Riskanter Alkoholkonsum und Rauschtrinken unter Berücksichtigung von Verletzungen und der Inanspruchnahme alkoholspezifischer medizinischer Beratung. *Bundesgesundheitsbl*, 2013. 56: p. 809-13

Heils, A., et al., Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect*, 1995. 102(3): p. 247-54.

Heils, A., et al., Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 1996. 66(6): p. 2621-4.

Herman, A.I., et al., Serotonin transporter promoter polymorphism and monoamine oxidase type A VNTR allelic variants together influence alcohol binge drinking risk in young women. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005. 133B(1): p. 74-8.

Hesselbrock, M., et al., A validity study of the SSAGA--a comparison with the SCAN. *Addiction*, 1999. 94(9): p. 1361-70.

Holly, A., Türk, D., Nelson, C.B., Pfister, H. & Wittchen, H.-U., Prävalenz von Alkoholkonsum, Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 1997(26): p. 171-178.

Holmes, A.J., R. Bogdan, and D.A. Pizzagalli, Serotonin transporter genotype and action monitoring dysfunction: a possible substrate underlying increased vulnerability to depression. *Neuropsychopharmacology*. 35(5): p. 1186-97.

Howard, M.O., D. Kivlahan, and R.D. Walker, Cloninger's tridimensional theory of personality and psychopathology: applications to substance use disorders. *J Stud Alcohol*, 1997. 58(1): p. 48-66.

Hranilovic, D., et al., Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims. *Biol Psychiatry*, 2003. 54(9): p. 884-9.

Hranilovic, D., et al., Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. *Biol Psychiatry*, 2004. 55(11): p. 1090-4.

Huang, C.H. and S.L. Santangelo, Autism and serotonin transporter gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008. 147B(6): p. 903-13.

Jellinek, E.M., Alcoholism, a genus and some of its species. *Can Med Assoc J*, 1960. 83: p. 1341-5.

Kaiser, R., et al., Correlation between serotonin uptake in human blood platelets with the 44-bp polymorphism and the 17-bp variable number of tandem repeat of the serotonin transporter. *Am J Med Genet*, 2002. 114(3): p. 323-8.

Katsuragi, S., Kunugi, H., Sano, A., Tsutsumi, T., Isogawa, K., Nanko, S., Akiyoshi, J., Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits. *Biol. Psychiatry*, 1999. 45(3): p. 368-70.

Kazantseva, A.V., et al., Polymorphisms of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, A/G SNP in 5-HTTLPR, and STin2 VNTR) and their relation to personality traits in healthy individuals from Russia. *Psychiatr Genet*, 2008. 18(4): p. 167-76.

Kiyohara, C. and K. Yoshimasu, Association between major depressive disorder and a functional polymorphism of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter gene: a meta-analysis. *Psychiatr Genet*, 2009.

Kohen, R., et al., Association of serotonin transporter gene polymorphisms with poststroke depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2008. 65(11): p. 1296-302.

Köhnke, M.D., et al., The serotonin transporter polymorphism 5-HTTLPR is not associated with alcoholism or severe forms of alcohol withdrawal in a German sample. *Psychiatr Genet*, 2006. 16(6): p. 227-8.

Koller, G., et al., Low level of harm avoidance is associated with serotonin transporter functional haplotype in alcohol-dependent individuals. *Psychiatr Genet*, 2008. 18(2): p. 59-63.

Koob, G.F., Volkow, N.D., Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 2010. 35(1): 217-38.

Kranzler, H.R. and R.N. Rosenthal, Dual diagnosis: alcoholism and co-morbid psychiatric disorders. *Am J Addict*, 2003. 12 Suppl 1: p. S26-40.

Kuo, P.H., et al., The temporal relationship of the onsets of alcohol dependence and major depression: using a genetically informative study design. *Psychol Med*, 2006. 36(8): p. 1153-62.

Kweon, Y.S., et al., Association of the serotonin transporter gene polymorphism with Korean male alcoholics. *J Psychiatr Res*, 2005. 39(4): p. 371-6.

Lasky-Su, J.A., et al., Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *Am J Med Genet B Neuro-psychiatr Genet*, 2005. 133B(1): p. 110-5.

Laucht, M., et al., Impact of psychosocial adversity on alcohol intake in young adults: moderation by the LL genotype of the serotonin transporter polymorphism. *Biol Psychiatry*, 2009. 66(2): p. 102-9.

Lesch, K.P., et al., Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect*, 1994. 95(2): p. 157-62.

Lesch, K.P., et al., Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 1996. 274 (5292): p. 1527-31.

Lin, S.C., et al., Specific personality traits and dopamine, serotonin genes in anxiety-depressive alcoholism among Han Chinese in Taiwan. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007. 31(7): p. 1526-1534.

Loranger, A.W., et al., The International Personality Disorder Examination. The World Health Organization/Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration international pilot study of personality disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 1994. 51(3): p. 215-24.

Matsushita, S., et al., Association study of serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and alcoholism. *Am J Med Genet*, 2001. 105(5): p. 446-50.

McGuffin, P., et al., A hospital-based twin register of the heritability of DSM- IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1996. 53(2): p. 129-36.

McHugh, R.K., et al., The serotonin transporter gene and risk for alcohol dependence: a meta-analytic review. *Drug Alcohol Depend.*, 2010. 108(1-2): p. 1-6

Merenäkk, L., et al., Effects of the serotonin transporter (5-HTTLPR) and α 2A-adrenoceptor (C-1291G) genotypes on substance use in children and adolescents: a longitudinal study. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011. 215(1): p. 13-22.

Minelli, A., et al., The influence of psychiatric screening in healthy populations selection: a new study and meta-analysis of functional 5-HTTLPR and rs25531 polymorphisms and anxiety-related personality traits. *BMC Psychiatry*. 11: p. 50.

Möller, H., Laux, G., Deister, A., *Psychiatrie und Psychotherapie*. 2001, Stuttgart: Thieme.

Morse, R.M. and D.K. Flavin, The definition of alcoholism. The Joint Committee of the National Council on Alcoholism and Drug Dependence and the American Society of Addiction Medicine to Study the Definition and Criteria for the Diagnosis of Alcoholism. *Jama*, 1992. 268(8): p. 1012-4.

Munafò, M.R., et al., 5-HTTLPR genotype and anxiety-related personality traits: a meta-analysis and new data. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2009. 150B(2): p. 271-81.

Murray, R.M. and H.M. Gurling, Alcoholism: polygenic influence on a multifactorial disorder. *Br J Hosp Med*, 1982. 27(4): p. 328, 331, 333-4.

Ni, X., et al., Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, 2006. 40(5): p. 448-53.

Oo, K.Z., et al., Association of 5HTTLPR polymorphism with major depressive disorder and alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*, 2016. 50(9): p. 842-57.

Osher, Y., Hamer, D., Benjamin, J., Association and linkage of anxiety-related traits with a functional polymorphism of the serotonin transporter gene regulatory region in Israeli sibling pairs. *Mol Psychiatry* 2000. 5(2): p. 216-9.

Pascual, J.C., et al., Association between the serotonin transporter gene and personality traits in borderline personality disorder patients evaluated with Zuckerman-Zuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ). *Actas Esp Psiquiatr*, 2007. 35(6): p. 382-6.

Pettinati, H.M., Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence. *Biol Psychiatry*, 2004. 56(10): p. 785-92.

Pettinati, H.M., et al., A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 167(6): p. 668-75.

Phares, E., *Introductions to personality* (2nd ed.). 1988, Glenview, IL: Scott Foresman.

Preuss, U.W., et al., Suicidal behavior in alcohol-dependent subjects: the role of personality disorders. *Alcohol Clin Exp Res*, 2006. 30(5): p. 866-77.

Pungercic, G., et al., Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms: a study on Slovenian population of suicide victims. *Psychiatr Genet*, 2006. 16(5): p. 187-91.

Rasmussen, H., et al., Lack of association of the serotonin transporter gene promoter region polymorphism, 5-HTTLPR, including rs25531 with cigarette smoking and alcohol consumption. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2009. 150B(4): p. 575-80.

Regier, D.A., et al., Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 1990. 264(19): p. 2511-8.

Reich, J., W. Yates, and M. Nduaguba, Prevalence of DSM-III personality disorders in the community. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 1989. 24(1): p. 12-6.

Reinecker, H., *Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie*. 2003, Göttingen: Hogrefe.

Reinert, D.F., Allen, J.P., The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): a review of recent research. *Alcohol Clin Exp Res*, 2002; 26: p. 272-79.

Reinert, D.F., Allen, J.P., The Alcohol Use Disorders Identification Test: an update of research findings. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007; 31: p. 185-99.

Richter, J., Eisemann, M., Bollow, K., Schläfke, D., The Development of Psychiatry and its Complexity, in *Bilateral Symposium Rostock/Germany - Umea/Sweden and "VI. Rostocker Psychiatrietage"*. 1998, Waxmann: Rostock.

Richter, J., Eisemann, M., Richter, G., Cloninger, CR, *Das Temperament und Charakter-Inventar (TCI) – Ein Leitfaden über seine Entwicklung und Anwendung; Manual*. 1999, Frankfurt/Main: Swets Test Services.

Richter, J., Eisemann, M., Richter, G., Die deutschsprachige Version des Temperament- und Charakterinventars (TCI). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 2000(29): p. 117-126.

Ricketts, M.H., et al., Association of a serotonin transporter gene promoter polymorphism with harm avoidance behaviour in an elderly population. *Psychiatr Genet*, 1998. 8(2): p. 41-4.

Risch, N., et al., Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *Jama*, 2009. 301(23): p. 2462-71.

Robert Koch-Institut, Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Gemeinsam getragen von RKI und Destatis Berlin, 2015. <http://www.rki.de/gesundheitsbericht>

Saiz, P.A., et al., Association study between obsessive-compulsive disorder and serotonergic candidate genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008. 32(3): p. 765-70.

Samuels, J.F., et al., DSM-III personality disorders in the community. *Am J Psychiatry*, 1994. 151(7): p. 1055-62.

Schinka, J., Busch, RM, Robichaux-Keene, N., A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety *Mol Psychiatry*, 2004. 9: p. 197-202.

Schneider, B., Substance use disorders and risk for completed suicide. *Arch Suicide Res*, 2009. 13(4): p. 303-16.

Schneider, K., Die psychopathischen Persönlichkeiten. 1923, Leipzig: Franz Deuticke. 96.

Schosser, A., Kindler, J., Mossaheb, N., Aschauer, H., Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 2006(7 (4)): p. 19-24.

Schuckit, M.A., et al., An evaluation of type A and B alcoholics. *Addiction*, 1995. 90(9): p. 1189-203.

Schuckit, M.A., et al., Selective genotyping for the role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol. A pilot study. *Biol Psychiatry*, 1999. 45(5): p. 647-51.

Sen, S., M. Burmeister, and D. Ghosh, Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2004. 127B(1): p. 85-9.

Shea, M.T., T.A. Widiger, and M.H. Klein, Comorbidity of personality disorders and depression: implications for treatment. *J Consult Clin Psychol*, 1992. 60(6): p. 857-68.

Siegrist, J., *Medizinische Soziologie*. 6. Auflage ed. 2005, München: Elsevier.

Singer, T., *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*. 2005, Heidelberg: Springer.

Skowronek, M.H., et al., Interaction between the dopamine D₄ receptor and the serotonin transporter promoter polymorphism in alcohol and tobacco use among 15-year-olds. *Neurogenetics*, 2006. 7(4): p. 239-46

Soyka, M., M. Hollweg, and D. Naber, [Alcohol dependence and depression. Classification, comorbidity, genetic and neurobiological aspects]. *Nervenarzt*, 1996. 67(11): p. 896-904.

Stiftung Deutsche Depressionshilfe, *Fakten, Depression auf einen Blick*. 2010.

Stoltenberg, S.F., et al., Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *Am J Med Genet*, 2002. 114(2): p. 230-4.

Stoppe, G., Bramesfeld, A., Schwartz, FW, *Volkskrankheit Depression?: Bestandsaufnahme und Perspektiven 2006*, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Sullivan, J.L., et al., Platelet MAO in subtypes of alcoholism. *Biological Psychiatry*, 1990. 27(8): p. 911-22.

Tarter, R.E. and K. Edwards, Psychological factors associated with the risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 1988. 12(4): p. 471-80.

Terracciano, A., et al., Variants of the serotonin transporter gene and NEO- PI-R Neuroticism: No association in the BLSA and SardiNIA samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2009. 150B(8): p. 1070-7.

Torgersen, S., E. Kringlen, and V. Cramer, The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry*, 2001. 58(6): p. 590-6.

van der Zwaluw, C.S., et al., A serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) predicts the development of adolescent alcohol use. *Drug Alcohol Depend*, 2010. 112(1-2): p. 134-9.

Van Velzen, C.J. and P.M. Emmelkamp, The assessment of personality disorders: implications for cognitive and behavior therapy. *Behav Res Ther*, 1996. 34(8): p. 655-68.

Vijayan, N.N., et al., Evidence of association of serotonin transporter gene polymorphisms with schizophrenia in a South Indian population. *J Hum Genet*, 2009. 54(9): p. 538-42.

Villalba, K., et al., A meta-analysis of the associations between the SLC6A4 promoter polymorphism (5-HTTLPR) and the risk for alcohol dependence. *Psychiatr Genet*, 2015. 25(2): p. 47-58.

Virkkunen, M., Linnoila, M., Serotonin in early onset, male alcoholics with violent behavior. *Annals of Medicine*, 1990. 22(5): p. 327-31.

Von Knorring, A.L., et al., Platelet MAO activity as a biochemical marker in subgroups of alcoholism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1987. 72: p. 51-8

Walters, G.D., The heritability of alcohol abuse and dependence: a meta-analysis of behavior genetic research. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2002. 28 (3): p. 557-84.

Wang, S., et al., An association study of the serotonin transporter and receptor genes with the suicidal ideation of major depression in a Chinese Han population. *Psychiatry Res*, 2009. 170(2-3): p. 204-7.

Wang, T.Y., et al., Association between DRD2, 5-HTTLPR, and ALDH2 genes and specific personality traits in alcohol- and opiate-dependent patients. *Behav Brain Res*. 250: p. 285-92.

Weyerer, S. and H. Dilling, Prevalence and treatment of psychiatric diseases in the general population. Results of a field study in 3 communities of Upper Bavaria. *Nervenarzt*, 1984. 55(1): p. 30-42.

Winokur, G., Genetic findings and methodological considerations in manic depressive disease. *Br J Psychiatry*, 1970. 117(538): p. 267-74.

Wittchen, H.U., Müller, N., Pfister, H., Winter, S., Schmidtkunz, B., Affektive, somatoforme und Angststörungen in Deutschland - Erste Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys "Psychische Störungen". *Gesundheitswesen* 61 (1999) Sonderheft 2 S216-S222. 2000: Georg ThiemeVerlag Stuttgart - New York.

Wittchen, H., Zaudig, M., Fydrich, T., SKID-I/II: Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. 1997, Göttingen, Hogrefe.

Wittchen, H., Jacobi, F., Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland. Eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung- Gesundheitschutz*, 2001(44(10)): p. 993-1000.

Zimmerman, M. and W. Coryell, DSM-III personality disorder diagnoses in a nonpatient sample. Demographic correlates and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*, 1989. 46(8): p. 682-9.

Eidesstattliche Versicherung

Skoruppa, Thomas

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Der Serotonin-Transportergen-Polymorphismus bei Alkoholabhängigkeitssyndrom:
Assoziation mit depressiver Störung, Temperamentsdimension Schadensvermeidung
und Schweregrad der Abhängigkeitserkrankung**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Jetzendorf, 24.07.2018

Ort, Datum

Skoruppa, Thomas

Unterschrift Doktorandin/Doktorand