



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Zum Zusammenhang von hormoneller Stressreaktivität und
Alkoholkonsum bei jungen Erwachsenen: Bedeutung von
genetischer Prädisposition und Stressexposition**

Autor: Arlette Buchmann
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. U. S. Zimmermann

Basierend auf dem Konzept der Reduktion innerer Anspannung durch Alkohol wird angenommen, dass Stresserfahrungen zur Zunahme des Alkoholkonsums führen können. Einer Reihe wissenschaftlicher Studien bestätigt diese Annahme, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen bisher nicht vollständig geklärt sind. Der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (HHNA), welche sowohl durch Stress als auch Alkohol beeinflusst wird, könnte dabei eine vermittelnde Funktion zukommen.

Das Ziel der Arbeit war es, an einer Gruppe junger Erwachsener zu prüfen, wie interindividuelle Unterschiede in der endokrinen Stressreaktion den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Stressbelastung beeinflussen. Sie sollte dazu beitragen, die Relevanz verschiedener Genvarianten für die individuelle Ausprägung der endokrinen Stressreaktion zu prüfen. Außerdem wurde exploriert, inwiefern der Einfluss genetischer Faktoren auf die Stressreaktivität der HHNA durch frühkindliche Stressexposition moduliert wird. Dabei wurden neben solchen Gen-Polymorphismen, die direkt in die Regulation der HHNA involviert sind, auch Kandidatengene für alkoholbezogene Störungen betrachtet. Ferner galt es zu untersuchen, ob für diejenigen allelischen Varianten, welche die HHNA-Aktivierung beeinflussen, auch Assoziationen zum Trinkverhalten bestehen und in welchem Ausmaß diese Verknüpfung durch die endokrine Stressreaktivität vermittelt wird.

Die Stichprobe umfasste 281 Teilnehmer der Mannheimer Risikokinderstudie (MARS) im Alter von 18-19 Jahren. Zur Stimulation der endokrinen Stressreaktion wurde der Trierer Sozialstress Test (TSST) durchgeführt und die Veränderung der ACTH- und Cortisolkonzentration im Plasma erfasst. Das Trinkverhalten wurde mittels Timeline Followback Interview für die zurückliegenden 45 Tage und per Fragebogen erhoben. Anhand einer verkürzten Version der Münchner Ereignisliste (MEL) wurden kritische Lebensereignisse innerhalb der letzten drei Jahre erfragt. Im Rahmen des longitudinalen Designs der MARS Studie lagen Informationen über psychosoziale Belastungsfaktoren im familiären Umfeld dieser Probanden zum Zeitpunkt ihrer Geburt vor, die als Indikatoren frühkindlicher Stressexposition genutzt wurden.

In der Subgruppe hoch stressreagibler Probanden war das gehäufte Auftreten kritischer Lebensereignisse mit erhöhtem Alkoholkonsum verknüpft, während sich bei Probanden, die eine gering ausgeprägte hormonelle Stressreaktion im TSST zeigten, kein derartiger Zusammenhang fand. Über die Gesamtgruppe hinweg war problematisches Trinkverhalten allerdings mit einer verringerten Stimulierbarkeit der HHNA im TSST assoziiert. Zwischen den betrachteten Genotypgruppen des *FKBP5* und des *DAT* Gens wurden Unterschiede in der endokrinen Stressreaktivität beobachtet. Dies kann als weiterer Beleg der genetischen Determinierung der HHNA-Funktion gewertet werden. Zudem weisen die Ergebnisse darauf hin, dass ungünstige frühkindliche Entwicklungsbedingungen in Abhängigkeit von der genetischen Vulnerabilität ebenfalls zu Dysregulationen der HHNA beitragen können. Dies zeigte sich in der verringerten Stressreagibilität bei Trägern des seltenen Allels eines Polymorphismus im *GMEB2* Gen und männlichen Trägern des häufigen Allels des *DAT* Intron 8 Polymorphismus, welche ungünstigen frühkindlichen Umweltbedingungen ausgesetzt waren, verglichen mit Probanden ohne frühkindliche Stressexposition bzw. der jeweils komplementären Genotypgruppe. Die Hypothese, dass die endokrine Stressreaktivität den Einfluss der untersuchten Genvarianten auf das Trinkverhalten vermittelt, konnte anhand der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dafür, dass es zwei Wege gibt, wie individuelle Unterschiede in der endokrinen Stressreaktion bei nicht abhängigen Personen den Alkoholkonsum

verstärken und die Entwicklung von alkoholbezogenen Störungen begünstigen können. Bei hoch stressreagiblen Probanden könnte die Kumulation von Stressoren ein kausaler Faktor für erhöhten Alkoholkonsum sein. Eine geringe Reagibilität der HHNA scheint dagegen eher Ausdruck einer generellen Prädisposition für problematischen Alkoholkonsum zu sein, die nicht von externen Faktoren, wie z.B. Stressoren abhängt. Dafür spricht auch, dass einige der untersuchten Gene, die zur Determinierung der individuellen Stressreaktivität beitragen (z.B. *DAT*, *FKBP5*) wahrscheinlich auch die Entstehung von Alkoholabhängigkeit und anderen psychischen Erkrankungen beeinflussen. Darüber hinaus liefert die Arbeit neue Impulse dazu, wie sich das Zusammenwirken zwischen genetischer Ausstattung und frühkindlicher Stressexposition gestalten könnte.