



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

**Die Effekte von Einzelnukleotid-Polymorphismen in
Glutamatrezeptorgenen auf reizinduzierte neuronale Aktivität,
Verlangen nach Alkohol und Rückfallrisiko**

Autor: Patrick Michael Walter Bach
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktormutter: Prof. Dr. S. Vollstädt-Klein

Alkoholabhängigkeit ist eine chronische Erkrankung, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und einer erhöhten Sterblichkeit der Betroffenen führt. Die Erkrankung ist durch eine hohe Rückfallrate gekennzeichnet. Selbst nach Therapieteilnahme und langfristiger Abstinenz kommt es bei einem Großteil der Patienten zu einem Rückfall. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit, Rückfallprozesse zu untersuchen und Risikofaktoren zu identifizieren, die einen Rückfall begünstigen, um letztendlich Therapien zu verbessern bzw. zu individualisieren. Bisherige Forschungsarbeiten wiesen auf die Rolle verschiedener Prozesse für das Auftreten eines Rückfalles hin. Eine veränderte physiologische und psychologische Reaktion auf alkoholassoziierte Reize scheint das Auftreten von Alkoholverlangen und folgendes Konsumverhalten zu fördern. Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen negativen Emotionen, Stress und einem erhöhten Rückfallrisiko. Auch Anpassungsprozesse, die zu einer Sensibilisierung des Stress-verarbeitenden Systems führen, wurden mit einem Rückfall assoziiert. Diesen Prozessen gemein ist, dass ihnen physiologische Veränderungen zu Grunde liegen, welche die neuronale Transmission und die Aktivität verschiedener Gehirnbereiche beeinflussen. Es konnte gezeigt werden, dass Veränderungen der Glutamat Spiegel im Gehirn von abstinenten alkoholabhängigen Patienten mit einem vermehrten Alkoholverlangen und einem erhöhten Rückfallrisiko assoziiert sind. Weitere Arbeiten wiesen auf die Relevanz der Dysregulation des Glutamatsystems - im Sinne einer Hyperaktivität - für das Rückfallrisiko abstinenten Patienten hin. Die Untersuchung von Faktoren, welche die glutamaterge Neurotransmission beeinflussen, scheint daher ein möglicher Ansatz zur Identifikation von Risikofaktoren für einen Rückfall zu sein.

Die aktuelle Arbeit untersucht die Effekte vierer Einzelnukleotid-Polymorphismen (rs2301363, rs1650420, rs689730, rs2832407) in den Glutamatrezeptorgenen des *N*-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors (*GRIN1*, *GRIN2A*, *GRIN2C*) und des Kainat-Rezeptors (*GRIK1*), die in genomweiten Assoziationsstudien mit dem Risiko einer Alkoholabhängigkeit in Verbindung gebracht wurden, auf neuronale Aktivität, funktionelle Konnektivität, subjektives Verlangen nach Alkohol und Rückfallrisiko. Insgesamt 86 abstinente alkoholabhängige Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Teilnehmer wurden genotypisiert und mittels funktioneller Magnetresonanztomographie hinsichtlich ihrer neuronalen Aktivität während der Präsentation alkoholassoziierten Stimuli untersucht. Zudem wurden subjektives Alkoholverlangen, soziodemographische, klinische und weitere psychometrische Variablen erfasst. Außerdem wurde mit Hilfe von psychophysiologischen Interaktionsanalysen der Effekt der Reizkategorie (Alkohol, Neutral) auf die neuronale Konnektivität der Seed-Regionen (ventrales Striatum und rostraler anteriorer cingulärer Cortex) mit anderen Gehirnarealen geprüft. Zur Untersuchung des Rückfallrisikos wurde ein Teil der Stichprobe ($n = 52$) in eine dreimonatige Nachbeobachtungsphase eingeschlossen.

Die Ergebnisse der aktuellen Arbeit zeigen eine erhöhte Alkoholreiz-induzierte neuronale Aktivität der Träger des Risiko-Allels im *GRIN2C* Gen im rostralen anterioren cingulären Cortex und im dorsolateralen präfrontalen Cortex im Vergleich zu homozygoten Trägern des protektiven Allels. Die reizinduzierte neuronale Aktivität (Alkohol > Neutral) im rostralen anterioren cingulären Cortex korrelierte positiv mit dem subjektiven Verlangen nach Alkohol, während die reizinduzierte Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Cortex eine negative Korrelation mit dem subjektiven Alkoholverlangen aufwies. Die erhöhte reizinduzierte Aktivität (Alkohol > Neutral) im dorsolateralen präfrontalen Cortex war außerdem mit einem erhöhten Rückfallrisiko assoziiert. Die psychophysiologischen Interaktionsanalysen zeigten eine verminderte Kopplung der neuronalen Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Cortex mit der Aktivität im ventralen Striatum und im rostralen anterioren cingulären Cortex während der Darbietung von Alkoholreizen im Vergleich zur Präsentation neutraler Reize. Studien wiesen auf die Funktion des rostralen anterioren

cingulären Cortex' bei der Entstehung von Alkoholverlangen hin. Zudem fanden Arbeiten Hinweise auf eine Beteiligung des dorsolateralen präfrontalen Cortex bei Prozessen der Verhaltenskontrolle und der Regulation des Alkoholverlangens. Vor dem Hintergrund dieser Vorbefunde könnten die Ergebnisse der aktuellen Arbeit, die eine reduzierte Konnektivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex mit mesolimbischen Strukturen während der Darbietung von Alkoholreizen zeigten, auf eine verstärkte Top-Down-Kontrolle Verlangens-fördernder Prozesse im rostralen anterioren cingulären Cortex durch den dorsolateralen präfrontalen Cortex hinweisen. Zudem könnte die erhöhte Alkoholreiz-induzierte Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex bei Trägern des Risiko-Allels auf dem *GRIN2C* Gen auf eine erhöhte Beanspruchung der Kontrollkapazität des dorsolateralen präfrontalen Cortex bei Risiko-Allel-Trägern hindeuten und ein potentiell Rückfallrisiko darstellen.

GRIK1 Risiko-Allel-Träger zeigten im Vergleich zu homozygoten Trägern des protektiven Allels eine erhöhte Alkoholreiz-induzierte Aktivität im Bereich des medialen und lateralen präfrontalen und orbitofrontalen Cortex. Die neuronale Aktivität in beiden Bereichen korrelierte positiv mit dem subjektiven Alkoholverlangen, und die Aktivität im medialen präfrontalen und orbitofrontalen Cortex war mit einer kürzeren Zeit bis zum Rückfall assoziiert. Frühere Studien wiesen bereits auf die Rolle des medialen präfrontalen Cortex bei der Entstehung von Alkoholverlangen und Rückfällen hin. Forschungsarbeiten zeigten unter anderem, dass rückfällige Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine höhere Aktivität im Bereich des medialen präfrontalen Cortex aufwiesen. Unter Berücksichtigung dieser Befunde, kann die erhöhte Alkoholreiz-induzierte Aktivität im Bereich des medialen präfrontalen Cortex bei Risiko-Allel-Trägern im *GRIK1*-Gen als potentieller Risikofaktor für einen Rückfall interpretiert werden.

Für die Einzelnukleotid-Polymorphismen im *GRIN2A* und *GRIN1* Gen konnten keine signifikanten Genotyp-Effekte festgestellt werden. Des Weiteren zeigten sich keine additiven genetischen Effekte auf neuronale Aktivität oder klinische Parameter.

Zusammengefasst weisen die Ergebnisse der aktuellen Arbeit auf einen Effekt der Einzelnukleotid-Polymorphismen im *GRIN2C* und *GRIK1* Gen auf die Alkoholreiz-induzierte neuronale Aktivität hin, die mit dem Verlangen nach Alkohol und dem Rückfallrisiko assoziiert ist. Aus klinischer Sicht könnten insbesondere Risiko-Allel-Träger von Cue-Exposure Therapieelementen profitieren, die auf eine Reduktion der Reizreaktivität und eine Stärkung der Kontrollfähigkeiten abzielen.