

Aus dem Bereich Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik
Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Metaanalyse zu genetischen Polymorphismen bei Alkoholabhängigkeit
- anhand der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und GABA -**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2019

vorgelegt von: Annika Ingrid Gretchen Schott
geb. am: 05.11.1991 in Schweinfurt

Tag der Promotion: 14.12.2020

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. S. Wagenpfeil

Prof. Dr. M. Riemenschneider

Inhalt

1	Zusammenfassung.....	3
2	Abstract.....	4
3	Alkoholabhängigkeit.....	5
3.1	Definitionen.....	5
3.1.1	Klassifikationssysteme.....	5
3.1.2	Typ I und Typ II Alkoholabhängigkeit.....	6
3.2	Ätiologie.....	6
4	Genetische Polymorphismen.....	7
4.1	Serotonin.....	8
4.1.1	Serotonintransporter.....	8
4.1.2	Serotoninrezeptor.....	10
4.1.3	Tryptophanhydroxylase.....	11
4.1.4	Monoaminoxidase A und B.....	12
4.2	Dopamin.....	14
4.2.1	Tyrosinhydroxylase.....	15
4.2.2	Dopamin- β -Hydroxylase.....	16
4.2.3	Katechol-O-Methyltransferase.....	16
4.2.4	Dopamintransporter.....	17
4.2.5	Dopaminrezeptoren.....	18
4.3	GABA.....	19
4.3.1	GABA _A -Rezeptor.....	19
4.3.2	GABA _B -Rezeptor.....	21
5	Material und Methoden.....	22
5.1	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	22
5.2	Datenerhebung.....	23
5.3	Statistische Auswertung.....	26

6	Metaanalyse	29
6.1	5-HTT-LPR-Polymorphismus	29
6.2	5-HTT-VNTR-Polymorphismus	39
6.3	5-HTR2A-102T/C-Polymorphismus	43
6.4	TPH1-A218C-Polymorphismus.....	49
6.5	MAOA-uVNTR-Polymorphismus.....	54
6.6	COMT-Val158Met-Polymorphismus	60
6.7	DAT1-VNTR-Polymorphismus.....	66
6.8	DRD4-VNTR-Polymorphismus.....	73
6.9	GABRA2-Polymorphismen	81
6.9.1	GABRA2 rs567926-Polymorphismus	83
6.9.2	GABRA2 rs279858-Polymorphismus	86
6.9.3	GABRA2 rs279869-Polymorphismus	90
6.10	GABRB2-BanI RFLP-Polymorphismus.....	95
7	Diskussion.....	100
8	Abkürzungsverzeichnis.....	115
9	Abbildungsverzeichnis.....	117
10	Tabellenverzeichnis	123
11	Verzeichnis der Polymorphismen	125
12	Anhang.....	126
13	Danksagung.....	160
14	Literaturverzeichnis	161

1 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit: Alkoholabhängigkeit ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, bei der die Genetik eine entscheidende Rolle spielt. Diese Metaanalyse untersucht den Zusammenhang zwischen Alkoholabhängigkeit und den genetischen Polymorphismen der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und GABA.

Methode: Auf den Genen dieser Neurotransmitter konnten in der Datenbank PubMed insgesamt zwölf verschiedene Polymorphismen identifiziert werden. Zum jeweils dominanten und rezessiven Allel der Gene wurde nach Extraktion der Fall- und Kontrollzahlen, Berechnung der Gewichtung, Odds Ratio und dem 95 %-Konfidenzintervall eine Metaanalyse erstellt und diese in Form eines Forest-Plots dargestellt. Mit Hilfe des Egger-Tests und eines Funnel-Plots wurde das Vorliegen von Publication Bias geprüft.

Ergebnis: Es konnte gezeigt werden, dass das dominante Allel des 102T/C-Polymorphismus des Serotoninrezeptors HTR2A (CC + CT vs. TT) signifikant häufiger in der Gruppe der Alkoholabhängigen vorkommt. Ebenso fand sich der VNTR des Dopaminrezeptors DRD4 mit 7 Wiederholungen (*7R) signifikant häufiger bei Alkoholikern, der VNTR mit 4 Wiederholungen (*4R) hingegen in der gesunden Kontrollgruppe. Ein signifikanter Zusammenhang zur Alkoholabhängigkeit konnte weiterhin im dominanten und rezessiven Modell des rs567926 und rs279858-Polymorphismus der GABRA2 nachgewiesen werden.

Zusammenfassung: Die Ergebnisse der Metaanalysen zeigten, dass bestimmte Polymorphismen der Gene der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und GABA mit gehäufterem Auftreten einer Alkoholabhängigkeit assoziiert sind. Da Alkoholabhängigkeit polygen vererbt wird, muss aber vielmehr das Zusammenspiel mehrerer Gene als die Polymorphismen einzelner Gene untersucht werden. In zukünftigen Studien sollte auch der Einfluss des Geschlechts, der Herkunft, möglicher Komorbiditäten und der Typ der Alkoholabhängigkeit genauer betrachtet werden.

2 Abstract

Objective: Alcohol dependence is a multi-factorial and complex disorder influenced especially by genetic factors. This meta-analysis investigates the association of alcohol dependence with genetic polymorphisms of the neurotransmitters serotonin, dopamine and GABA.

Method: A detailed literature search was conducted using the electronic medical database PubMed. A total of 12 different polymorphisms were found:

After extraction of the needed case and control numbers, calculation of effect size, odds ratio and 95 % confidence intervals, a meta-analysis was generated for the dominant and recessive modes and presented in forest plots. To test for publication bias, Egger's statistical-test and funnel plot were performed.

Result: Within the alcoholic group a significantly greater amount of the dominant allele (CC + CT vs. TT) of the HTR2A 102T/C-polymorphism was shown. Likewise the *7R-allele of the DRD4-VNTR-polymorphism was higher in the alcohol dependent group, whereas the *4R-allele was significantly higher in the healthy control group, indicating a protective effect. A significant association was also found between alcohol dependence and the dominant and recessive modes of the rs567926 and rs279858-polymorphisms of GABRA2.

Conclusion: Genetic variations of the neurotransmitters serotonin, dopamine and GABA are important candidates in the etiology of alcohol dependence. However alcohol dependence is inherited polygenic, therefore the interaction between genes rather than particular genes must be considered. In future studies the influence of sex, nationality, comorbidity and type of alcoholism has to be taken into account.

3 Alkoholabhängigkeit

Alkoholabhängigkeit (alcohol dependence, AD) ist eine Volkskrankheit, unter der etwa 5 % der westlichen Bevölkerung leidet, wobei die Dunkelziffer deutlich höher liegen dürfte (Zintzaras 2012). Im Jahr 2016 belief sich die Anzahl der Alkoholabhängigen in Deutschland auf 1,8 Millionen Menschen. Das entspricht etwa 4,8 % der männlichen und 2,0 % der weiblichen Bevölkerung im Alter von 19 bis 64 Jahren. Alkoholbezogene Störungen gehören mit über 300 000 Fällen allein im Jahr 2012 zu den am häufigsten vergebenen Krankenhausdiagnosen (Batra et al. 2016).

3.1 Definitionen

Die Deutsche Hauptstelle für Suchtanfragen (DHS) spricht in der „Suchtmedizinische Reihe – Alkoholabhängigkeit“ bei einem täglichen Konsum von mindestens 12 g reinen Alkohols bei Frauen und 24 g bei Männern von riskantem und ab 40 g bei Frauen bzw. ab 60 g bei Männern von gefährlichem Alkoholkonsum (Batra et al. 2016; Gaßmann und Seitz 2017).

3.1.1 Klassifikationssysteme

In Europa wird AD nach der ICD–10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) und in Amerika nach dem DSM-IV Katalog (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) klassifiziert. Anders als in der Definition der DHS gehen in die ICD-10 und den DMS-IV nicht die konsumierte Menge, sondern klinische Kriterien ein.

In der ICD-10 fällt die Diagnose AD (F10.2) unter die Kategorie „psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol“ (F10) und ist definiert als eine Erkrankung, bei der über den Zeitraum von zwölf Monaten mindestens drei der folgenden Charakteristika erfüllt sein müssen:

- starkes Verlangen nach Alkohol oder eine Art Zwang, die Substanz zu konsumieren
- Kontrollverlust bezüglich des Beginns, der Beendigung oder der Menge des Alkoholkonsums
- Toleranzentwicklung
- körperliches Entzugssyndrom
- Missachten bereits eingetretener gesundheitlicher Schäden aufgrund des Alkoholkonsums
- fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen zugunsten des Substanzgebrauchs

Das DSM-IV unterscheidet im Gegensatz zum ICD-10 nicht zwischen schädlichem Gebrauch von Alkohol (F10.1) und AD (F10.2). Die Einteilung der AD nach DSM-IV (Kodierungsnummer 303.90) erfolgt nach verschiedenen Hauptsymptomen. Zu diesen zählen neben der Entzugssymptomatik und der Toleranzentwicklung folgende Aspekte:

- Konsumieren größerer Mengen als beabsichtigt
- Aufwenden von viel Zeit für die Beschaffung, den Konsum und den Alkoholentzug
- missglückte Abstinenzversuche
- Vernachlässigen sozialer und beruflicher Kontakte

Mindestens zwei besser drei der aufgeführten Kriterien müssen für die Diagnosestellung über einen Zeitraum von zwölf Monaten erfüllt sein. Weiterhin bezeichnet man zwei bis drei erfüllte Kriterien als „milde“, vier bis fünf als „moderate“ und sechs und mehr als „schwere“ alkoholbezogene Störung (Falkai et al. 2015; Herold 2016; Graubner 2014).

3.1.2 Typ I und Typ II Alkoholabhängigkeit

Neben den standardmäßigen Klassifikationssystemen kann AD in zwei Subtypen nach Cloninger et al. (1988) unterteilt werden, dem „type 1 – late onset type“ und dem „type 2 – early onset type“. Der Typ 1 ist durch einen späten Beginn der AD nach dem 25. Lebensjahr, einer ängstlich-abhängigen Persönlichkeit und einer schnellen Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit gekennzeichnet. Bei Typ 2 Alkoholikern liegt der Krankheitsbeginn in der Regel vor dem 25. Lebensjahr und es tritt asoziales oder aggressives Verhalten auf.

3.2 Ätiologie

AD ist eine multifaktoriell verursachte Krankheit. Neben Risikofaktoren wie männlichem Geschlecht und einer positiven Familienanamnese konnte durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien weitgehend bewiesen werden, dass die Umwelt und die Genetik wichtige, prädisponierende Faktoren für die Entstehung der AD darstellen (Samochowiec et al. 2006; Herold 2016).

4 Genetische Polymorphismen

Eine Vielzahl an Genen steht im Verdacht einen Einfluss auf die Entstehung der AD zu haben. Zu diesen gehören auch die Gene der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und GABA, die in dieser Arbeit analysiert werden. Die Abbildung 1 gibt eine Übersicht über 127 Gene und 1350 SNPs, die mit AD in Zusammenhang stehen.

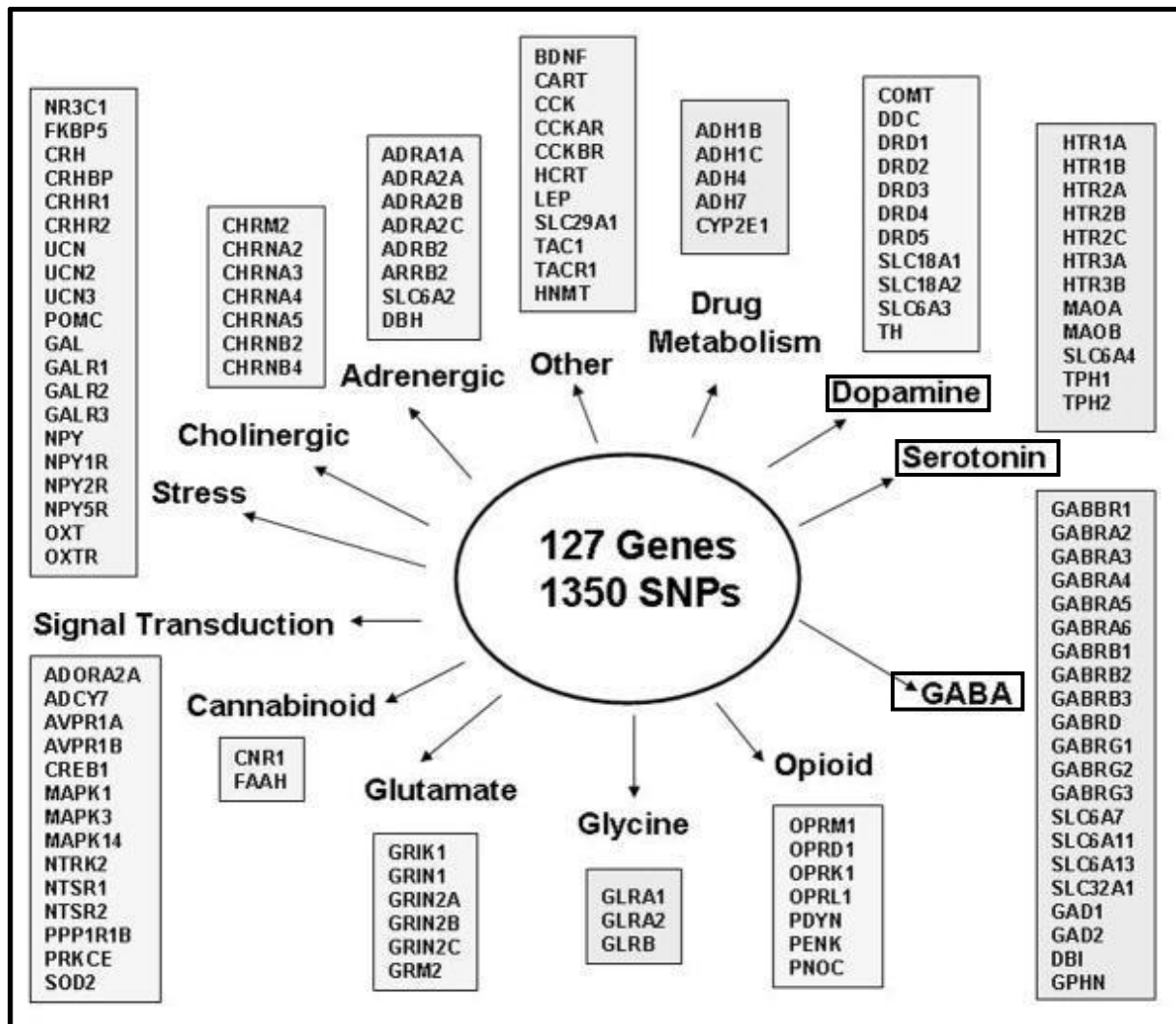


Abbildung 1: Übersicht der Gene, die die Entstehung einer AD beeinflussen. Die Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und GABA, die in der Metaanalyse diskutiert werden, sind schwarz umrandet (Enoch 2013)

Im Folgenden werden die drei größten Neurotransmittersysteme Serotonin, Dopamin und GABA vorgestellt und in einer Metaanalyse auf ihren Zusammenhang mit AD hin getestet.

4.1 Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein Monoamin und kommt als Neurotransmitter im peripheren (PNS) und zentralen Nervensystem (ZNS) vor. In unserem Gehirn ist Serotonin bei verschiedenen physiologischen Funktionen wie Schlaf, Essverhalten, Reproduktion, Stress, aber auch beim Bewusstsein, Wahrnehmung und Emotionen beteiligt (Oliveira et al. 2016; Oo et al. 2016). Ein Ungleichgewicht im Serotoninhaushalt ist daher mit psychischen Krankheiten wie Depressionen, Zwangsstörungen, affektiven Störungen, Autismus und AD vergesellschaftet (Sander et al. 1997c; Terayama et al. 2003; Stoltenberg et al. 2002).

Hohe Serotoninspiegel werden mit niedrigem Alkoholkonsum und niedrige Serotoninspiegel mit hohem Alkoholkonsum in Verbindung gebracht (Ishiguro et al. 1999b; Oliveira et al. 2016). Der zentrale Serotoninspiegel kann somit das Konsumverhalten von Alkohol beeinflussen und Veränderungen im 5-HT System das Risiko für eine AD steigern. Von besonderem Interesse sind genetische Varianten von Enzymen, die die Transmission und Stoffwechselwege des Serotonins regulieren (Feinn et al. 2005). Dazu zählen Enzyme, die Serotonin synthetisieren (Tryptophanhydroxylase, TPH), abbauen (Monoaminoxidase, MAO) und Enzyme, die den Serotoningehalt im synaptischen Spalt bestimmen (Serotoninrezeptoren, 5-HTR, Serotonintransporter, 5-HTT) (Mokrović et al. 2008).

4.1.1 Serotonintransporter

Der humane 5-HT-Transporter (5-HTT) sorgt an der Präsynapse als Natrium-abhängiges Transmembranprotein für die Serotonin-Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt. Über diesen Mechanismus wird die Amplitude und Dauer der 5-HT-Antwort reguliert, was der Feinregulation des Serotoninspiegels sowohl in Neuronen als auch in peripheren Blutzellen wie Blutplättchen und Endothelzellen dient (Johann et al. 2003; Hammoumi et al. 1999). Der 5-HTT ist damit der wichtigste Modulator des zentralen Serotoninspiegels (Oliveira et al. 2016).

Der 5-HTT wird durch das Gen SLC6A4 (solute carrier family 6 member 4) codiert. Es liegt auf Chromosom 17q11.1 - 17p12, enthält 14 Exons und codiert für ein 630 Aminosäuren großes Protein (Oliveira et al. 2016).

Polymorphismus 1: Serotonintransporter (5-HTT)

Serotonintransporter (5-HTT) auf <i>Chr. 17</i>	5-HTT-LPR in der 5'-Promotorregion 5-HTT-VNTR im <i>Intron 2</i>
---	---

Der 5-HTT-LPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region) ist der am besten erforschte Polymorphismus des Serotoningens. Er liegt in der 5'-Promotorregion des SLC6A4-Gens mit einer Insertion oder Deletion einer GC-reichen, 20 bis 23 Basenpaare (Bp) langen Wiederholungssequenz, einer sogenannten VNTR (variable number tandem repeats) (Oo et al. 2016). So entsteht das längere L-Allel („long“) mit 16 Wiederholungen (528 Bp) und das kürzere S-Allel („short“) mit 14 Wiederholungen (448 Bp) (Abbildung 2) (Oliveira et al. 2016; Oo et al. 2016, 2016, 2016; Matsushita et al. 2001).

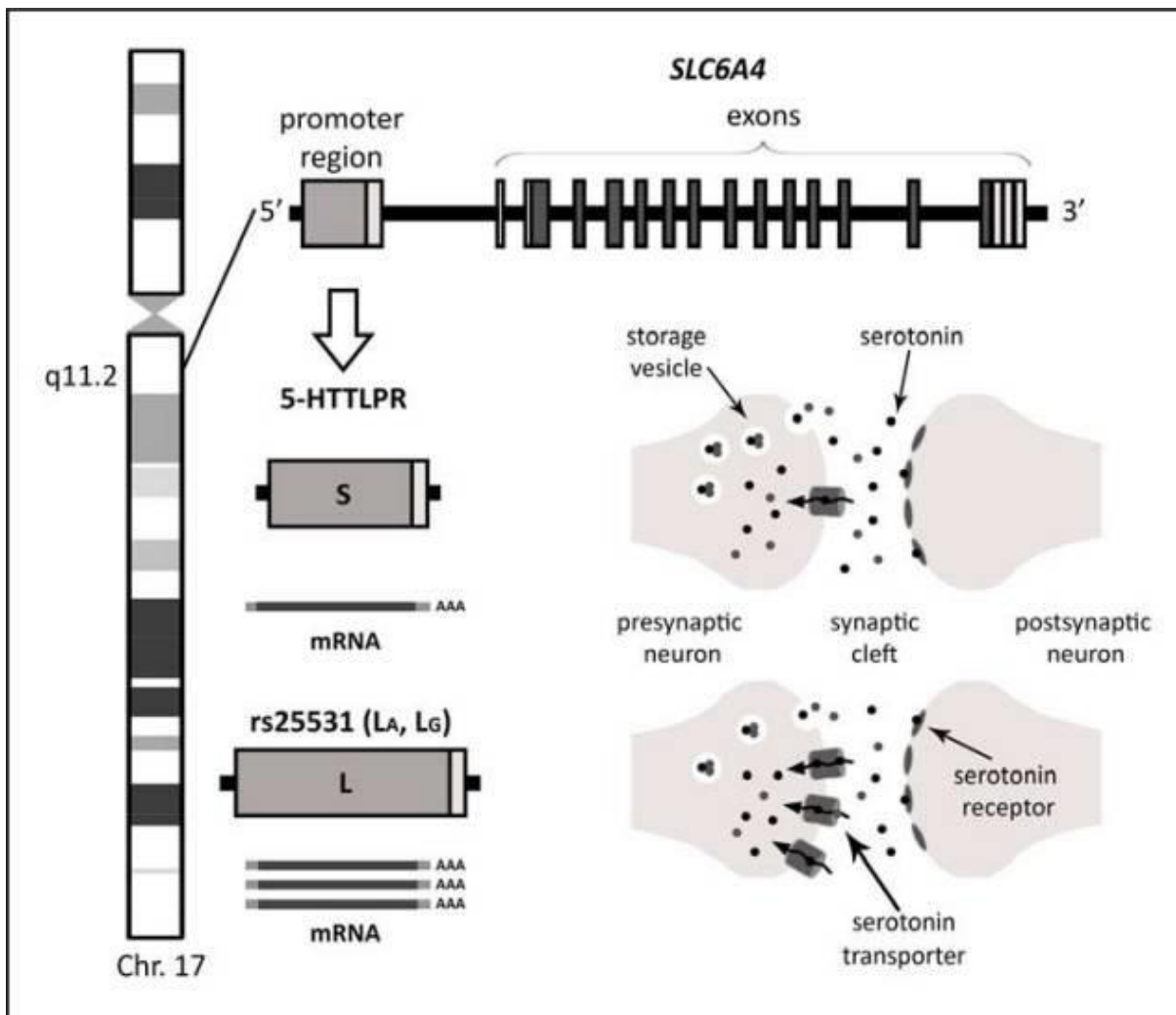


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Serotonin Wiederaufnahme und des 5-HTT-LPR-Polymorphismus auf Chromosom 17 (Oliveira et al. 2016)

Das S-Allel zeigte in Lymphoblasten und Blutplättchen eine geringere Transkriptionsrate des 5-HTT und folglich eine geringere Serotonin Wiederaufnahme verglichen mit dem längeren L-Allel (Sander et al. 1997c; Hammoumi et al. 1999; Gorwood et al. 2000b). Möglicherweise beeinflusst das S-Allel durch Desensibilisierung und Downregulierung bei einem Überangebot an Serotonin die Dichte und Kinetik der Serotoninrezeptoren (Oliveira et al. 2016).

Der 5-HTT-VNTR-Polymorphismus, auch STin2-VNTR genannt, stellt einen weiteren funktionellen Polymorphismus des SLC6A4-Gens dar. Er wird von Hammoumi et al. (1999); Mokrović et al. (2008); Saiz et al. (2009); Thompson et al. (2000) und Florez et al. (2008) beschrieben und liegt auf dem Intron 2 und besteht aus 17 Bp. Die zwei häufigsten Allelvarianten sind STin2.10 und STin2.12, die den 10 oder 12 Wiederholungen des VNTRs entsprechen. Darüber hinaus beschreiben Mokrović et al. (2008) ein weiteres VNTR mit 9 Wiederholungen, Florez et al. (2008) vier VNTRs mit 7, 9, 10 oder 12 Wiederholungen und Saiz et al. (2009) berichten von nicht genauer bezeichneten „weiteren“ Allelen.

Die genaue Funktion des STin2-VNTR-Polymorphismus ist noch nicht geklärt. Bisher wird vermutet, dass er die Transkriptionsrate des SLC6A4-Gens beeinflusst. Man fand, dass das Allel mit 10 Wiederholungen eine geringere Transkriptionsrate aufwies verglichen mit dem Allel mit 12 Wiederholungen. Auch zeigte sich ein Zusammenhang des Allels mit 10 Wiederholungen zur Dauer des Alkoholmissbrauchs und damit zur Schwere der AD (Sahni et al. 2019).

4.1.2 Serotoninrezeptor

Serotoninrezeptoren (HTR) dienen der Signalweiterleitung serotonerger Impulse an der Postsynapse (Terayama et al. 2003). Molekulargenetisch konnten bisher 14 verschiedene Subtypen des Serotoninrezeptors an der Prä- und Postsynapse identifiziert werden (Tyndale 2003; Fehr et al. 2001):

- 5-HTR1 mit den Subtypen 1A, 1B, 1D, 1E, 1F
- 5-HTR2 mit den Subtypen 2A, 2B, 2C
- 5-HTR3
- 5-HTR4
- 5-HTR5 mit den Subtypen 5A, 5B
- 5-HTR6
- 5-HTR7

Alle Serotoninrezeptoren leiten ihre Impulse G-Protein gekoppelt weiter, mit Ausnahme von 5-HTR3, einem Ionenkanal (Cao et al. 2014; Enoch et al. 2011; Švob Štrac et al. 2016).

Ein dysfunktionales Serotoninsystem kann zu Depressionen, Angstzuständen, Stressintoleranz, Impulsivität und Psychosen führen. Diese Faktoren wiederum begünstigen die Entstehung einer AD (Wrzosek et al. 2012). Sowohl Antagonisten als auch Agonisten an Serotoninrezeptoren sind Ansatzpunkte für verschiedene Medikamente zur Behandlung dieser psychiatrischen

Erkrankungen (Terayama et al. 2003). Daher sind Serotoninrezeptoren von großem Interesse bei der Erforschung der Ätiologie der AD.

Der Serotonin 2A Rezeptor (5-HTR2A) spielt eine besondere Rolle, da atypische Neuroleptika und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) an diesem Rezeptor ihre Wirkung entfalten (Fehr et al. 2001). Dies führt zu der Annahme, dass genetische Polymorphismen des 5-HTR2A die Entstehung psychischer Störungen und darunter der AD begünstigen (Terayama et al. 2003).

Polymorphismus 2: Serotoninrezeptor (5-HTR)

Serotoninrezeptor (5-HTR2A) auf <i>Chr. 13</i>	102T/C im <i>Exon 1</i> -1438A/G in der <i>Promotorregion</i>
--	--

Das Gen für den 5-HTR2A liegt auf dem Chromosom 13q14-q21 und besteht aus 3 Exons, die für 471 Aminosäuren codieren (Preuss et al. 2015). Zwei genetische Polymorphismen sind bekannt: 102T/C (rs6313) und -1438A/G (rs6311) (Terayama et al. 2003; Saiz et al. 2009). Der 102T/C-Polymorphismus entsteht durch eine T-C-Substitution in Position 102 und der -1438A/G-Polymorphismus durch eine G-A-Substitution in Position -1438 (Terayama et al. 2003).

Obwohl die T-C-Substitution eine stille Punktmutation ist und somit keine Auswirkungen auf die Aminosäuresequenz hat, vermutet man, dass die Translation durch die Sekundärstruktur und Stabilität der gebildeten mRNA beeinflusst wird. Dies könnte vor allem beim homozygoten C/C-Genotyp des 102T/C-Polymorphismus zu einer verminderten Anzahl oder geringeren Aktivität des HTR2A führen (Hwu und Chen 2000b).

Dem -1438G/A-Polymorphismus werden Auswirkung auf die Expression vom 5-HTR2A im Gehirn zugeschrieben (Saiz et al. 2009; Florez et al. 2008).

4.1.3 Tryptophanhydroxylase

Die Tryptophanhydroxylase (TPH) katalysiert die Serotoninsynthese durch Hydroxylierung der Aminosäure L-Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), welches anschließend zu Serotonin decarboxyliert wird (Ishiguro et al. 1999b; Sun et al. 2005). Die Hydroxylierung durch die TPH ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, der den Umsatz und die Biosynthese von Serotonin limitiert (Angelescu et al. 2005).

Es existieren die beiden Isoenzyme TPH1 und TPH2 (Chen et al. 2012). Die TPH1 findet man vor allem in der Zirbeldrüse und in peripheren Geweben, wie dem Duodenum, den Nieren oder der Lunge, wohingegen die TPH2 hauptsächlich im Gehirn vorkommt (Sun et al. 2005).

Da Fehlfunktionen im Serotoninsystem als verstärkender Faktor für AD gelten, vermutet man eine Beteiligung genetischer Variationen der TPH an der Entstehung der AD (Ishiguro et al. 1999b).

Polymorphismus 3: Tryptophanhydroxylase (TPH)

TPH1 auf <i>Chr. 11</i> :	A218C (rs1800532)
TPH2 auf <i>Chr. 11</i> :	1463G>A

Das Gen der TPH1 liegt auf Chromosom 11p15.3-p14, besteht aus 11 Exons mit einer Länge von 29 Kilobasenpaaren (kbp) und codiert für ein Protein bestehend aus 444 Aminosäuren (Fehr et al. 2001).

Von allen bekannten SNPs (single nucleotid polymorphism) ist der TPH1-A218C (rs1800532) am besten untersucht. Der Polymorphismus liegt an einer potentiellen Bindungsstelle für GATA-Transkriptionsfaktoren im Intron 7 (Ishiguro et al. 1999b). Da intronische Gensegmente die Effektivität des mRNA-Splicings beeinflussen können, wurden Auswirkungen dieses Polymorphismus auf die Genexpression und letztendlich Proteinfunktionalität vermutet, aber nicht bestätigt (Fehr et al. 2001; Ishiguro et al. 1999b).

In der DNA Sequenz der TPH2 wurde ein seltener funktioneller Polymorphismus gefunden, der durch Punktmutation die Aminosäure Arginin durch Histidin ersetzt (1463G>A). Dieser Polymorphismus führt zu einer um 80 % verminderten Aktivität der TPH2. Ob ein Zusammenhang des 1463G>A-Polymorphismus und AD vorliegt, wird momentan erforscht (Zupanc et al. 2011; Zill et al. 2007; Wrzosek et al. 2011; Plemenitaš et al. 2015).

4.1.4 Monoaminoxidase A und B

Die Monoaminoxidase (MAO) ist ein kataboles Enzym und beim Abbau der biogenen Amine Dopamin, Noradrenalin und Serotonin beteiligt. Das Enzym existiert in den zwei Isoformen MAOA und MAOB (Hsu et al. 1996; Sabol et al. 1998). MAOA baut bevorzugt Serotonin und Noradrenalin ab, MAOB hingegen Phenylethylamine und Benzylamine, beide Enzyme jedoch Dopamin. MAOA und MAOB gehören zur gleichen Familie der flavinhaltigen Aminoxydoreduktasen und sind Membranproteine der äußeren Mitochondrienmembran. Sie sind auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp11.23-11.4) lokalisiert, werden aber durch unterschiedliche Gene codiert (Duncan et al. 2012).

Der erfolgreiche Einsatz von MAO-Hemmern in der Medizin unterstreicht die entscheidende Rolle von MAO bei der Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen. Es ist weithin bekannt, dass ein veränderter MAO-Spiegel zu Aggressivität, Depressionen, Angststörungen, Autismus, Demenz und AD führen kann (Duncan et al. 2012). Gene, die die Expression und Transkription von MAO beeinflussen, sind daher von besonderem Interesse.

Polymorphismus 4: Monoaminoxidase (MAOA)

MAO auf dem X-Chromosom	MAOA-uVNTR in der Promotorregion
-------------------------	----------------------------------

In der Promotorregion des MAOA-Gens liegt ein funktioneller Polymorphismus aus einer 30 Bp langen Wiederholungssequenz, der sogenannte uVNTR-Polymorphismus (upstream variable number tandem repeats). Unterschiedlich lange Wiederholungssequenzen können möglicherweise die Transkriptionsrate des Gens beeinflussen (Abbildung 3) (Huang et al. 2007; Samochowiec et al. 1999).

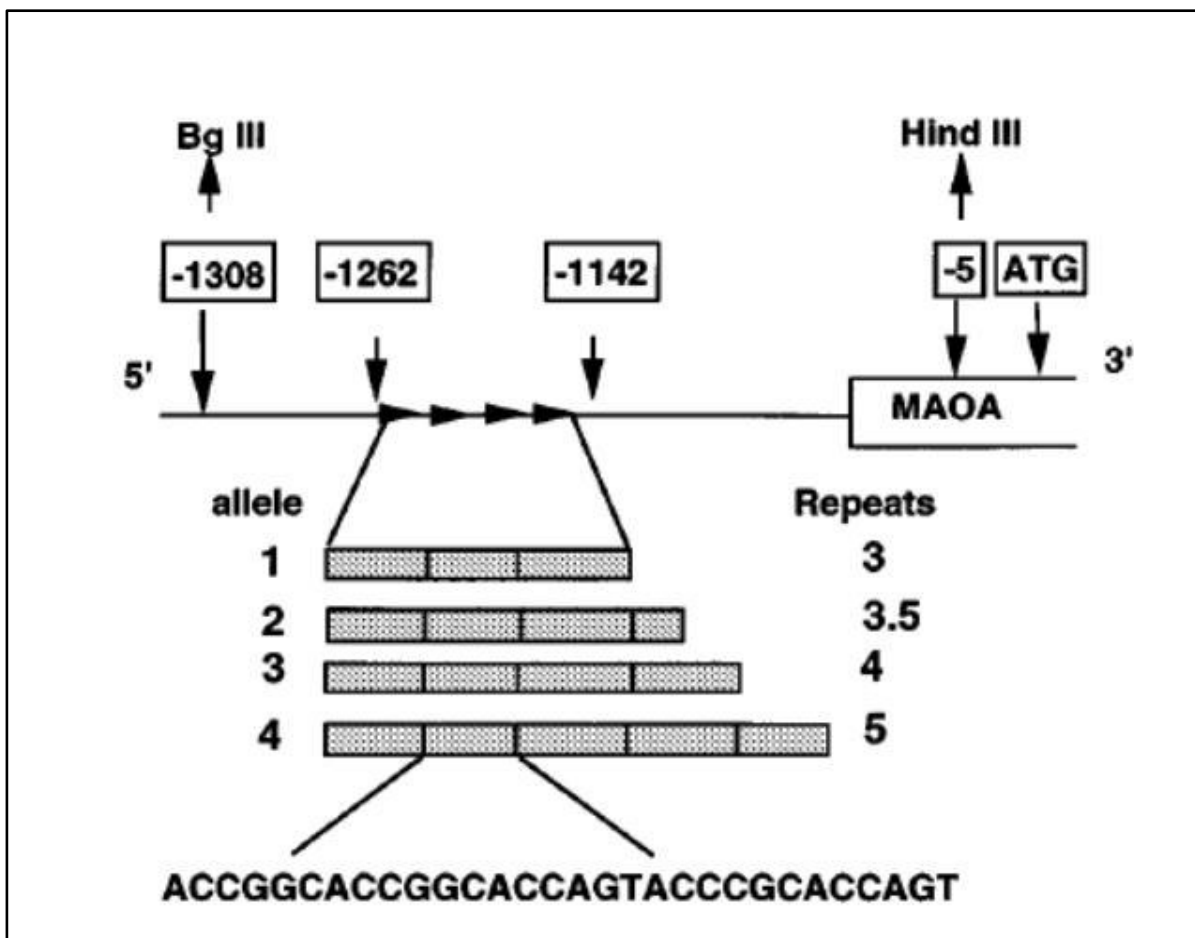


Abbildung 3: Darstellung des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit 3, 3,5, 4 und 5 Wiederholungen des 30 Bp langen VNTRs. Die Zahlen in den Kästen markieren die Position des VNTRs innerhalb des Gens (Sabol et al. 1998)

Das Allel mit 4 Wiederholungen, auch H-Allel („high“) genannt, zeigte eine 2 bis 10-fach höhere Transkriptionsrate verglichen mit dem Allel mit 3 Wiederholungen, S-Allel („slow“). Auch wenn von Allelen mit anderen Wiederholungszahlen berichtet wird (Mokrović et al. 2008), kommen die Allele mit 3 oder 4 Wiederholungen in der Bevölkerung am häufigsten vor (Huang et al. 2007; Lee et al. 2010; Samochowiec et al. 2015).

Ob eine Korrelation des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit AD besteht, wird bisher kontrovers diskutiert (Samochowiec et al. 2015; Huang et al. 2007; Laqua et al. 2015; Gokturk et al. 2008; Mokrović et al. 2008).

4.2 Dopamin

Dopamin ist ein biogenes Amin und gehört zur Gruppe der Katecholamine. Es kommt in postganglionären sympathischen Nervenendigungen, Teilen des ZNS wie dem Hypothalamus und der Substantia nigra und im Nebennierenmark vor.

Aus der Aminosäure L-Tyrosin wird mit Hilfe der Tyrosinhydroxylase (TH) Dopamin synthetisiert, welches anschließend durch die Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) in Noradrenalin umgebaut wird. Sein Abbau erfolgt über die Enzyme Monoaminoxidase (MAO) (siehe 4.1.4 Monoaminoxidase A und B) und Kathechol-O-Methyltransferase (COMT) (Bhaskar und Kumar 2014; Köhnke et al. 2002).

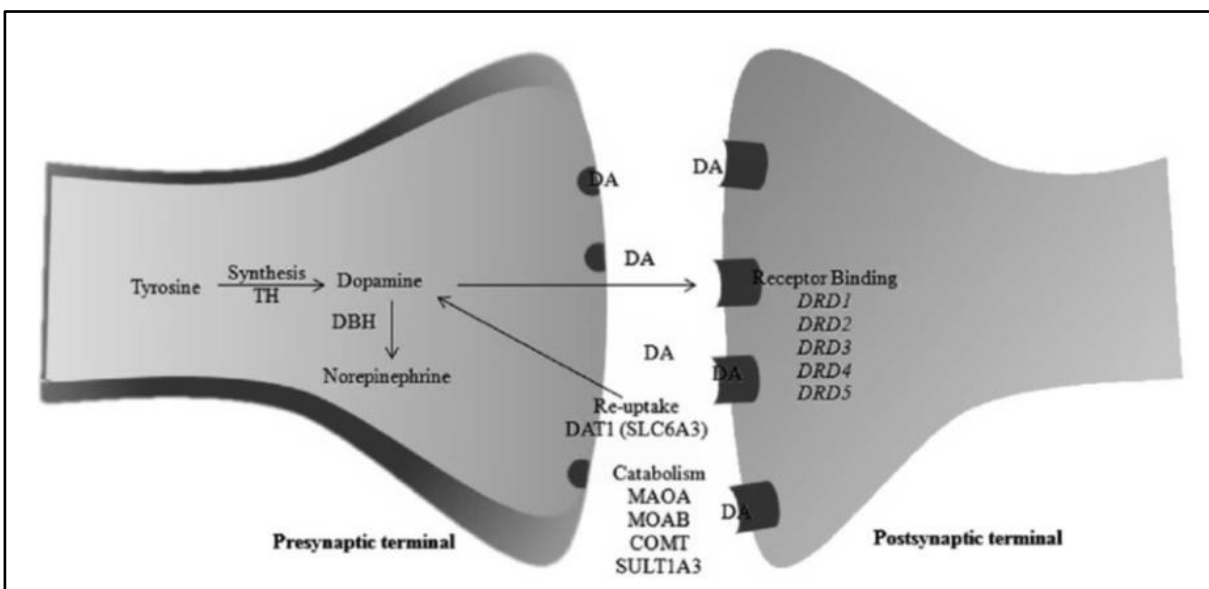


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Dopaminsynthese und des Dopaminabbaus (Bhaskar und Kumar 2014)

Seine sympathomimetische Wirkung entfaltet Dopamin an den Dopaminrezeptoren (DR) D1-D5 der Postsynapse (Prasad et al. 2013) und seine Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt

erfolgt über den Dopamintransporter DAT1 (Bhaskar und Kumar 2014). Abbildung 4 zeigt schematisch die Synthese und den Abbau von Dopamin an synaptischen Enden.

Dopamin fungiert als Neurotransmitter des Belohnungssystems und spielt eine essentielle Rolle bei Lernprozessen, Motorik und Motivation (Le Foll et al. 2009). Bei einem niedrigen Dopamin-Spiegel liegt ein Mangel an „Wohlfühlhormonen“ vor. Dies kann zum Missbrauch von Substanzmitteln wie beispielsweise von Alkohol führen (Wang et al. 2013; Bhaskar und Kumar 2014).

Genetische Polymorphismen, die den Dopamin Metabolismus beeinflussen, sind daher von großem Interesse für die Erforschung der Ätiologie der AD.

4.2.1 Tyrosinhydroxylase

Die Tyrosinhydroxylase (TH) ist das Schlüsselenzym der Katecholaminsynthese. In sympathischen Ganglien und in Teilen des Gehirns, wie dem Nucleus caeruleus und den Nuclei tegmentales anteriores katalysiert die TH die Umwandlung der Aminosäure L-Tyrosin in Levodopa, welches anschließend durch die aromatische DOPA-Decarboxylase zu Dopamin decarboxyliert wird (Preuss et al. 2013; Ishiguro et al. 1998).

Das Gen der TH auf Chromosom 11p15 besteht aus 14 Exons, hat eine Länge von 1921 Bp und codiert für ein Protein aus 528 Aminosäuren (Bhaskar und Kumar 2014). Die Hydroxylierung durch die TH ist der erste und geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Dopaminsynthese und daher von besonderem Interesse bei der Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen (Geijer et al. 1997).

Polymorphismus 5: Tyrosinhydroxylase (TH)

Tyrosinhydroxylase auf <i>Chr. 11</i>	TCAT _n im <i>Intron 1</i> V81M in <i>Exon 3</i>
---------------------------------------	---

Es wird vermutet, dass die beiden Polymorphismen TCAT_n und V81M (rs6356) die Funktionalität der TH beeinflussen können (Dahmen et al. 2005).

Der TCAT_n liegt im Intron 1 und besteht aus unterschiedlich vielen Wiederholungen eines Tetranukleotids. In vitro konnte gezeigt werden, dass TCAT_n als Transkriptionsfaktor wirkt. Besonders dem A₁₀-Allel der TCAT_n wird ein Zusammenhang mit AD zugesprochen (Parsian und Zhang 1999; Sander et al. 1998b; Geijer et al. 1997).

Der V81M-Polymorphismus (rs6356) im Exon 3 erhält seinen Namen durch eine GTG- zu ATG-Punktmutation im 81. Codon, die zu einem Austausch von Valin (V) zu Methionin (M) führt. Der Polymorphismus liegt in einem regulatorischen Bereich des tetrameren Enzyms und

scheint über diesen einen hemmenden Effekt auf die Funktionalität der TH zu haben (Celorrio et al. 2012; Dahmen et al. 2005).

4.2.2 Dopamin- β -Hydroxylase

Die Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) katalysiert die Umwandlung von Dopamin in Noradrenalin in postganglionären Neuronen des Sympathikus und im Nebennierenmark (Köhnke et al. 2002; Preuss et al. 2013). Diese Oxygenase enthält Kupfer, besteht aus vier identischen Untereinheiten und benötigt Ascorbinsäure als Kofaktor. Sie liegt mit ihren 12 Exons und einer Länge von etwa 23 kBp auf Chromosom 9q34.2 (Bhaskar und Kumar 2014).

Polymorphismus 6: Dopamin- β -Hydroxylase (DBH)

Dopamin- β -Hydroxylase auf <i>Chr. 9</i>	-1021C-T-
---	-----------

Köhnke et al. (2002) beschrieben einen funktionellen SNP, der durch eine C-T-Substitution in Position 1021 oberhalb des Startcodons entsteht. Dieser -1021C-T-Polymorphismus (rs1611115) wird für Variationen in der Plasma-DBH-Aktivität von bis zu 50 % bei Europäern, Afroamerikaner und Japanern verantwortlich gemacht (Bhaskar und Kumar 2014; Köhnke et al. 2002). Bisherige Studien sehen teils einen Zusammenhang zwischen dem homozygoten TT-Genotyps und AD (Preuss et al. 2013), teils aber auch nicht (Köhnke et al. 2002; Freire et al. 2005).

4.2.3 Katechol-O-Methyltransferase

Die Katechol-O-Methyltransferase (COMT) baut mit Hilfe des Koenzyms S-Adenosyl-L-Methionin (SAM) die Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin durch O-Methylierung ab (Ishiguro et al. 1999a). Die COMT existiert in einer freien, löslichen und einer membrangebundenen Form. Das Gen, das für die COMT codiert, liegt auf Chromosom 22q11.21-q11.23 und besteht aus 6 Exons (Bhaskar und Kumar 2014).

Polymorphismus 7: Katechol-O-Methyltransferase (COMT)

Katechol-O-Methyltransferase auf <i>Chr. 22</i>	Val158Met im <i>Exon 4</i>
---	----------------------------

Durch G-A-Substitution im Exon 4 wird Methionin durch Valin an Stelle 158 der membrangebundenen Form und an Stelle 108 in der löslichen Form ersetzt (Nedic Erjavec et al. 2014). Dieser sogenannten Val158Met-Polymorphismus (rs4680) besitzt eine thermoinstabile

homozygote Met/Met-Variante (auch L/L-Variante für „low“) mit einer geringen Aktivität und eine hoch aktive homozygote Val/Val-Variante (auch H/H-Variante für „high“).

Durch Alkohol ausgelöste Euphorie wird hauptsächlich mit schneller Ausschüttung von Dopamin im mesolimbischen Belohnungssystem in Verbindung gebracht. Die Theorie ist, dass Dopamin bei Personen mit der gering aktiven Met-Variante der COMT nur langsam eliminiert wird, und sie daher ein länger anhaltendes Hochgefühl beim Konsum von Alkohol verspüren. Dies könnte sie anfälliger dafür machen, eine AD zu entwickeln (Tiihonen et al. 1999).

Trotzdem bleibt umstritten, ob das Val- oder das Met-Allel mit AD assoziiert ist. Die meisten Studien scheiterten daran, einen Zusammenhang des SNPs und AD nachzuweisen (Wang et al. 2011).

4.2.4 Dopamintransporter

Der Dopamintransporter (DAT), codiert durch den Genlokus SLC6A3, ist für die Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt zuständig. Das Gen des DAT1 liegt auf Chromosom 5p15.32 und enthält 15 Exons auf einer Länge von 60 kBp (Bhaskar und Kumar 2014; Preuss et al. 2015). Viele Drogen, darunter Kokain entfalten ihre Wirkung hauptsächlich an diesem Dopamintransporter und blockieren die Dopaminwiederaufnahme. Das Zurückbleiben von mehr Dopamin im synaptischen Spalt führt zu einem Hochgefühl und zur Aktivierung des Belohnungssystems (Parsian und Zhang 1997a). Man fand eine niedrigere Dichte an Dopamintransportern im Striatum von Alkoholiker im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Daher stellt sich die Frage, ob genetische Variationen des DAT1 zur AD beitragen können (Bhaskar und Kumar 2014).

Polymorphismus 8: Dopamintransporter (DAT)

Dopamintransporter auf <i>Chr. 5</i>	DAT1-VNTR im <i>Exon 15</i>
--------------------------------------	-----------------------------

In der 3'-UTR (untranslated region) des DAT1-Gens liegt ein VNTR aus 40 Bp mit 3 bis 13 Wiederholungen, wobei die Allele mit 9 (410 Bp) und 10 (450 Bp) Wiederholungen in der Bevölkerung am häufigsten zu finden sind (Preuss et al. 2015).

Die Effekte der verschiedenen Genotypen sind noch umstritten (Sander et al. 1998a; Bhaskar und Kumar 2014). Das Allel mit 9 Wiederholungen führt über eine veränderte Genexpression zu weniger DAT1 und damit mehr Dopamin im synaptischen Spalt. Das könnte für ein vermehrtes Auftreten von Entzugserscheinung und Deliren bei Alkoholikern verantwortlich sein (Choi et al. 2006; Sander et al. 1998a; Sander et al. 1997d).

4.2.5 Dopaminrezeptoren

Dopamin entfaltet seine Wirkung über Dopaminrezeptoren (DR) an der Postsynapse, welche vor allem bei Lernprozessen, Motivation und in der Feinmotorik eine entscheidende Rolle spielen (Bhaskar und Kumar 2014). Über Veränderungen im Belohnungssystem oder in der Empfindlichkeit gegenüber Alkohol, können Gene der DR möglicherweise das Risiko erhöhen, eine AD zu entwickeln (Wang et al. 2013).

Bisher konnten fünf verschiedene DR (D1 bis D5) identifiziert werden. Diese können nochmal in zwei Kategorien unterteilt werden, den D1-Typ (DRD1 und DRD5), der die Produktion von cAMP stimuliert und den D2-Typ (DRD2, DRD3 und DRD4), der sie hemmt (Kim et al. 2007; Comings et al. 1997).

Polymorphismus 9: Dopaminrezeptoren DRD1 bis DRD5

Dopaminrezeptoren auf <i>Chr. 11</i>	Taq1A auf <i>Gencluster ANKKA/DRD2</i>
DRD2	Bal I auf <i>Exon 1</i>
DRD3	DRD4-VNTR auf <i>Exon 3</i>
DRD4	

Der Dopaminrezeptor D2 (DRD2) wurde in den letzten Jahren am besten untersucht (Parsian et al. 1997) und ist ein prä- und postsynaptischer, G-Protein-gekoppelter Rezeptor auf dopaminergen Neuronen. Der Taq1A-Polymorphismus (rs1800597) liegt auf dem Gencluster ANKK1/DRD2 des Chromosoms 11q23.2. Das kleinere A1-Allel des Taq1A-Polymorphismus, auch T-Allel genannt, zeigt eine verringerte Expression des D2-Rezeptors, welche zu einer Veranlagung für Alkohol- und Drogenabhängigkeit und anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen führen kann (Wang et al. 2013).

Im DRD3 Gen kann durch das Restriktionsenzym Bal I ein Polymorphismus (rs680) im Exon 1 detektiert werden. Eine Punktmutation von A zu G, 25 Bp vom Startcodon entfernt, führt zu einer Substitution von Glycin zu Serin in Position 9 der Aminosäuresequenz (Parsian et al. 1997; Lee und Ryu 2002). Ein Zusammenhang zu AD ist bisher umstritten (Gorwood et al. 1995).

Der DRD4 besitzt einen 48 Bp langen VNTR in Exon 3. Dieser codiert für ein Segment aus 16 Aminosäuren innerhalb des dritten cytoplasmatischen Loops des DRD4 Rezeptors (George et al. 1993). Der VNTR kann in zwei bis zehn Wiederholungen (R) vorliegen, wobei *4R und *7R am häufigsten vorkommen (Adamson et al. 1995). Eine Unterschiedliche Anzahl an

Wiederholungen ändert die Länge, Struktur und möglicherweise auch die Funktionalität des Rezeptors (Sander et al. 1997a). Die Literatur kommt bisher zu keiner klaren Übereinstimmung, ob ein Zusammenhang zwischen dem DRD4*7R und psychiatrischen Störungen, wie Schizophrenie, bipolaren Störungen oder AD vorliegt oder nicht (Parsian et al. 1997; Sander et al. 1997a).

4.3 GABA

Die γ -Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des gesamten ZNSs und entsteht in Neuronen durch Decarboxylierung der Aminosäure Glutamat durch die Glutamat-Decarboxylase (Lüllmann et al. 2016). Der GABA-Transporter 1 (GAT1), der durch das SLC6A1 Gen codiert wird, ist essentiell für eine schnelle Beendigung der GABA-Ausschüttung durch Wiederaufnahme von GABA aus dem synaptischen Spalt und damit für die einwandfreie Übertragung des inhibitorischen Signals. Funktionsstörungen innerhalb dieser Übertragung können zu psychiatrischen Krankheiten führen (Lüllmann et al. 2016; Enoch et al. 2016).

Nach dem Transport von GABA zurück in die neuronale Zelle kann GABA nun entweder erneut in Vesikeln gespeichert oder durch die GABA-Transaminase (GABA-T) abgebaut werden (Rowley et al. 2012).

Ihre Wirkung entfaltet GABA spezifisch an GABA-Rezeptoren (Soyka et al. 2008). Unterschieden wird der ionotrope GABA_A- von dem metabotropen GABA_B-Rezeptor. An diese können neben GABA auch verschiedene Medikamente wie Benzodiazepine, Barbiturate, Narkotika, aber auch Alkohol und Drogen binden (Cui et al. 2012; Li et al. 2014). Alkohol kann beispielsweise die GABAerge Neurotransmission verstärken und so seine anxiolytische und sedierende Wirkung vermitteln oder zu Entzugserscheinungen führen (Soyka et al. 2008). Die GABA-Rezeptoren spielen daher eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Verstärkung von Alkohol- und Drogenmissbrauch (Cui et al. 2012; Onori et al. 2010).

4.3.1 GABA_A-Rezeptor

GABA_A-Rezeptoren sind ligandengesteuerte Chloridkanäle. Die Bindung an den GABA_A-Rezeptor führt zur Öffnung des Chloridkanals und Einstrom von negativ geladenen Chloridionen. Durch Hyperpolarisation ändert sich das Membranpotenzial und die neuronale Erregung wird gehemmt (Soyka et al. 2008).

Der GABA_A-Rezeptor ist ein Heteropentamer aus fünf verschiedenen Untereinheiten. Es existieren acht Klassen an Untereinheiten (6α , 3β , 3γ , 1δ , 1ϵ , 1θ , 1π und 3ρ), aus denen sich 19

homologe Vertreter des GABA_A-Rezeptors ableiten lassen. Dabei ist der GABA_A-Rezeptor typischerweise aus zwei α , zwei β und einer γ -Untereinheit aufgebaut (Ittiwut et al. 2012). Die Gene, die für die Untereinheiten codieren, sind vorwiegend in Clustern auf den Chromosomen 4 und 5 organisiert (Cui et al. 2012; Li et al. 2014).

Von besonderem Interesse ist die α -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors. Diese wird nämlich spezifisch von Benzodiazepinen gebunden, welche als sogenannte „GABA-Agonisten“ die GABAerge inhibitorische Wirkung verstärken und die neuronale Erregbarkeit herabsetzen (Soyka et al. 2008). Diese antikonvulsive Eigenschaft wird bereits erfolgreich in der Therapie des Alkoholentzugssyndroms genutzt. Des Weiteren werden über diesen Mechanismus anxiolytische, hypnotische und zentral muskelrelaxierende Eigenschaften vermittelt (Covault et al. 2004; Fehr et al. 2006).

Am besten untersucht ist das GABRA2-Gen der α -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors (Ittiwut et al. 2012; Drgon et al. 2006; Fehr et al. 2006; Lappalainen et al. 2005; Soyka et al. 2008). Veränderungen dieser Untereinheit, die letztendlich zu einer veränderten GABAergen Signalantwort führen, werden mit chronischem Alkoholabusus in Verbindung gebracht (Li et al. 2014). Es existieren zahlreiche SNPs des GABRA2-Gens, deren einzelne Funktion noch nicht genau erforscht ist. Die am häufigsten untersuchten Polymorphismen von GABRA2 sind im Folgenden dargestellt:

Polymorphismus 10: GABRA2-Gen des GABA_A-Rezeptors

GABRA2 auf Chr. 4	rs567926 (rs-26) in der 3' <i>flanking region</i> rs279858 (rs-58) im <i>Exon 5</i> rs279869 (rs-69) im <i>Intron 6</i>
-------------------	---

Die SNPs des GABRA2 werden im Folgenden vereinfacht als rs-26, rs-58 und rs-69 bezeichnet.

Park et al. (2006), Loh et al. (2000), Sander et al. (1999a) und Radel et al. (2005) vermuten außerdem einen Zusammenhang zwischen der β -Untereinheit (GABRB2) des GABA_A-Rezeptors auf Chromosom 5 und AD. Der Austausch der Base C durch T in der Position 1412 des letzten Exons des GABRB2s führt dazu, dass das Restriktionsenzym BanI diese Sequenz nicht mehr schneidet. So entsteht der GABRB2 BanI RFLP-Polymorphismus (Park et al. 2006). Der genaue Mechanismus wie sich dieser Polymorphismus auf die Entstehung einer AD auswirkt, unterliegt der momentanen Forschung.

Polymorphismus 11: GABRB2-Gen des GABA_A-Rezeptors

GABRB2 auf Chr. 5	BanI RFLP-C1412T
-------------------	------------------

4.3.2 GABA_B-Rezeptor

Metabotrope GABA_B-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Heterodimere aus GABA_{B1} und GABA_{B2}-Untereinheiten (Cui et al. 2012; Köhnke et al. 2006a). Sie befinden sich an der Prä- und Postsynapse. Bindet GABA präsynaptisch, kommt es zu einer Abnahme des Kalziumstroms und einer Zunahme des Kaliumstroms. Durch Hyperpolarisation folgt eine Reduktion der Transmitterfreisetzung. Postsynaptisch löst GABA über ligandengesteuerte Kaliumkanäle ein inhibitorisches postsynaptisches Potenzial (IPSP) aus (Enoch et al. 2016).

Die GABA_{B1} Untereinheit, die durch das GABBR1 Gen auf Chromosom 6p21.3 codiert wird, ist für die Aktivierung durch Agonisten, zu denen auch GABA selbst gehört, zuständig. Im Hippokampus von alkohol- und kokainabhängigen Patienten konnte post mortem eine Downregulation von GABBR1 festgestellt werden. Eine Hochregulation von GABBR1 durch Agonisten wie beispielsweise Baclofen führt hingegen zu einer Reduktion des Alkoholkonsums und der Rückfallneigung (Enoch et al. 2016).

Polymorphismus 12: GABA_B-Rezeptor

GABBR1 auf <i>Chr. 6</i>	T1947C (rs29230)
--------------------------	------------------

Bekannt ist der T1947C Polymorphismus auf Chromosom 6. Ob und welche Rolle der Polymorphismus bei der Entstehung von AD spielt, ist bisher noch nicht bekannt (Sander et al. 1999b; Winterer et al. 2003; Park et al. 2006).

5 Material und Methoden

Diese Arbeit orientiert sich an der „MOOSE Guideline for Meta-analyses and systematic reviews“ und an der Internetseite www.genecards.org, welche alle bekannten Gene nach ihrer Relevanz bei der Entstehung von AD gelistet hat.

5.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Im Jahr 2017 wurden laut der deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e.V. in Deutschland pro Kopf durchschnittlich 131,1 Liter unterschiedliche alkoholhaltige Getränke konsumiert. Das sind pro Einwohner ab dem 16. Lebensjahr 10,6 Liter Reinalkohol pro Jahr (John und Hanke 2018). Trotzdem haben Studien bewiesen, dass nur eine Minderheit der Menschen, nämlich etwa 15 %, überhaupt die Veranlagung haben, trotz übermäßigen Alkoholkonsums, abhängig zu werden (Malhotra et al. 2016). Daher stellt sich die Frage, woran das liegt?

Je nach Veröffentlichung wird beschrieben, dass AD bis zu 30-60 % genetisch bedingt ist (Oo et al. 2016; Wrzosek et al. 2012). Relevante Gene nehmen dabei entweder eine entscheidende Rolle direkt im Alkoholmetabolismus peripherer Organe ein, wie beispielsweise der Leber (ADH, ALDH, CYP-Enzyme) oder codieren für Neurotransmitter im ZNS, die für die zentrale Wirkung von Alkohol verantwortlich sind (Serotonin, Dopamin, GABA, Glutamat, Glycin oder endogene Opiode) (Dick und Bierut 2006). Es wird daher vermutet, dass die Anfälligkeit einzelner Individuen alkoholkrank zu werden, auf Varianten dieser Gene zurück zu führen ist (Bhaskar und Kumar 2014).

Polymorphismen in Genen, die für periphere Enzyme des Alkoholmetabolismus codieren (ADH, ALDH) sind wissenschaftlich bereits sehr genau erforscht, über andere Neurotransmitter (Acetylcholin, endogene Opiode, Glutamat) ist hingegen noch sehr wenig bekannt. Die folgende Arbeit analysiert daher die drei wichtigsten und am besten untersuchten Neurotransmittersysteme (Serotonin, Dopamin und GABA) und geht der Frage nach, welchen Einfluss genetische Polymorphismen dieser Neurotransmitter auf die Entstehung einer AD haben.

Die Wirkung von Alkohol auf diese zentralnervösen Neurotransmitter ist nämlich besonders vielschichtig. Alkohol kann nicht nur mit einzelnen, sondern mit zahlreichen Proteinen und Neurotransmittern in unserem Gehirn interagieren und so zu einem breiten Spektrum an biologischen und pharmakologischen Wirkungen führen. Im Gegensatz dazu hemmen die meisten anderen zentral wirksamen Substanzen wie Kokain, Marihuana oder Heroin spezifisch

nur ein Neurotransmittersystem, vor allem entweder die Serotonin- Dopamin- und/oder Noradrenalin-Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt (Bhaskar und Kumar 2014).

Die Identifizierung zugrundeliegender Gene könnte so auf mehrere Weisen bei der Behandlung der AD von Nutzen sein. Auf der einen Seite könnte die Kenntnis auslösender Gene der Früherkennung von Personen mit einem Hochrisiko-Genotyp dienen und auf der anderen Seite mögliche Ansatzpunkte für Pharmazeutika darstellen (Fehr et al. 2006). Bei jährlichen volkswirtschaftlichen Kosten von etwa 40 Millionen Euro (Effertz 2015) und etwa 74 000 Todesfällen als Folge des AD (John und Hanke 2002) würde ein besseres Verständnis der Genetik einen großen Fortschritt in der Prävention, der Früherkennung und der Therapie der AD bedeuten.

5.2 Datenerhebung

Die Literaturrecherche wurde in PubMed des Universitätsnetzwerkes des Saarlandes durchgeführt. Artikel, die nicht in PubMed verfügbar waren, wurden in GoogleScholar oder im Universitätsnetzwerk der technischen Universität München (TUM) gesucht. Zusätzlich wurden Reviews, Metaanalysen und die Referenzen der Studien auf entsprechende Studien hin untersucht.

Für die Suche wurden die Stichwörter „genetic polymorphism“, „alcohol dependence“ oder „alcoholism“ mit Stichwörtern der jeweiligen Neurotransmittern kombiniert:

Für Serotonin wurden die Begriffe „serotonin“, „serotonin transporter“, „5-HTT-LPR“, „SLC6A4“, „VNTR“, „Stin2-VNTR“, „5-HTR2A“, „serotonin receptor“, „tryptophan hydroxylase“, „MAO“, „MAO-uVNTR“, „Monoaminoxidase“ verwendet. Bei Dopamin wurde nach den Stichwörtern „dopamine“, „tyrosinhydroxylase“, „TCAT“, „V81M“, „dopamine- β -hydroxylase“, „DBH“, „COMT“, „Val158Met“, „DAT1“, „dopamine transporter“, „dopamine receptor“, „DRD1“, „DRD2“, „DRD3“, „DRD4“, „DRD5“, „DRD4-VNTR“, „Taq1A“ und bei GABA nach „GABA A receptor“, „GABA B receptor“, „GABRA2“, „GABRB2“, „GABBR1“, „rs567926“, „rs279858“, „rs279869“, „BanI RFLP“, „C1412T“, „rs29230“, „T1947C“, „GAT1“, „GABA transporter 1“, „SLC6A1“, „GABA transaminase“ gesucht.

Die letzte Aktualisierung und der Abschluss der Datensuche erfolgten am 20.06.2019.

Es wurde nur Primärliteratur eingeschlossen, deren Fallzahl $n > 40$ betrug, die als Fall-Kontroll-Studie mit entsprechenden Allelhäufigkeiten bzw. Genotypen und Fall- und Kontrollzahlen vorlag, die in Englisch verfasst war, deren Volltext verfügbar war und die bei Personen über 18 Jahren durchgeführt wurde. Studien wurden auf einen expliziten Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Polymorphismus und nach ICD-10 oder DSM-IV klassifizierter

„Alkoholabhängigkeit“ gefiltert. Wurde die AD weiter in Typ I und Typ II unterteilt, wurden die Daten zu einer Gruppe zusammengefasst. Außerdem wurden Studien ausgeschlossen, bei denen AD mit anderen physischen oder psychischen Störungen (Drogenabhängigkeit, Suizidalität, Aggressivität, Persönlichkeitsstörungen, Demenz etc.), außer Nikotinabusus assoziiert waren, ebenso doppelt vorhandene Studien.

Den Studien wurden folgende Daten entnommen und in Excel Tabellen eingetragen: Name des Erstautors, Jahr der Veröffentlichung, Fall- und Kontrollzahlen, mittleres Alter und seine Standardabweichung, der Frauen- und Männeranteil der Studienteilnehmer, Diagnosekriterien, demographische Daten, Erfüllung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) und absolute und relative Fallzahlen der Allelhäufigkeiten bzw. der Genotypen. Wurden vier oder mehr passende Studien zu einem Polymorphismus gefunden, wurde eine Metaanalyse erstellt.

Die Datensuche wurde in Form eines Flow Charts dargestellt, die sich an der Vorlage von www.prisma-statement.org orientieren.

Zum Neurotransmitter Serotonin konnten vier Metaanalysen zu den Polymorphismen 5-HTT-LPR, 5-HTT-VNTR, 5-HTR2A und TPH-A218A erstellt werden.

Im Falle des 5-HTT-LPR-Polymorphismus wurden die Daten der bereits existierenden Metaanalysen von Oo et al. (2016) und Villalba et al. (2015) ab dem Jahr 2014 ergänzt. Dies ergab insgesamt 32 Studien über den Zeitraum von 1997 bis 2019.

In die Metaanalyse zum 5-HTT-VNTR-Polymorphismus wurden nur Allele mit 10 oder 12 Wiederholungen, entsprechend den 10/10-, 10/12- und 12/12-Genotypen berücksichtigt, auch wenn von weiteren Allelen berichtet wird. Dies ergab fünf Studien von 1999 bis 2019.

Der 5-HTR2A besitzt zwei beschriebene Polymorphismen, den 102T/C- und den -1438G/A-Polymorphismus. Zum 102T/C-Polymorphismus wurden fünf passende Studien über den Zeitraum von 2000 bis 2015 gefunden und in eine Metaanalyse eingeschlossen. Zum -438G/A-Polymorphismus wurden nur die drei Studien von Terayama et al. (2003), Saiz et al. (2009) und Polina et al. (2009) mit passenden Einschlusskriterien gefunden und daher keine Metaanalyse verfasst (siehe Flow Chart in Abbildung 15).

Über den A218C-Polymorphismus der TPH veröffentlichte Chen et al. (2012) bereits eine Metaanalyse mit drei Studien über den Zeitraum von 2001 bis 2008. Diese wurde auf die Einschlusskriterien dieser Metaanalyse hin geprüft und mit neuer Literatur ergänzt. Letztendlich konnten die zwei Studien von Fehr et al. (2001) und Mokrović et al. (2008) übernommen und zwei weitere Studien eingeschlossen werden. Die Metaanalyse zum A218C-Polymorphismus umfasst folglich vier Studien und erstreckt sich über den Zeitraum von 1999

bis 2016. Der 1463G>A-Polymorphismus der TPH 2 wird der Vollständigkeit halber in der Einleitung erwähnt, aufgrund fehlender Daten aber nicht weiter behandelt.

Der MAO-uVNTR-Polymorphismus beschränkt sich in der folgenden Metaanalyse auf das H-Allel mit 4 Wiederholungen und das S-Allel mit 3 Wiederholungen. So konnten acht Studien von 1999 bis 2015 eingeschlossen werden.

Über Dopamin wurden drei Metaanalysen mit den Polymorphismen DAT1-VNTR, COMT-Val81Met und DRD4-VNTR verfasst.

Die Suche nach Polymorphismen der Tyrosinhydroxylase ergab mit jeweils drei Studien zu dem TCAT_n (Parsian und Zhang 1999; Sander et al. 1998b; Geijer et al. 1997) und dem V81M-Polymorphismus (Ishiguro et al. 1998; Celorrio et al. 2012; Dahmen et al. 2005) nicht genug Studien für eine Metaanalyse.

Über den -102C-T-Polymorphismus der Dopamin-β-Hydroxylase erschienen die drei Veröffentlichungen von Nedic Erjavec et al. (2014), Köhnke et al. (2002) und Freire et al. (2005). Auch hier wurde aufgrund der geringen Datenlage keine Metaanalysen geschrieben.

Der COMT-Val158Met-Polymorphismus umfasst sieben Studien von 1999 bis 2012. Die Studien von Voisey et al. (2011), Malhotra et al. (2016), Soyka et al. (2015) und Wang et al. (2011) berichten zwar über den COMT-Val158Met Polymorphismus, auch A472G genannt, ihre A/G-Allele waren aber nicht eindeutig den Met/Met, Met/Val und Val/Val-Allelen der restlichen Studien zuordenbar (siehe Flow Chart in Abbildung 30). Deswegen wurden sie für die Metaanalyse ausgeschlossen.

Über den DAT1-VNTR Polymorphismus wurde eine Metaanalyse mit insgesamt elf Studien über den Zeitraum von 1997 bis 2015 verfasst. Betrachtet wurden nur die Allele mit 9 und 10 Wiederholungen, nicht aber mit 6, 7, 8 und 11 Wiederholungen.

Bei den Dopaminrezeptoren wurde nur zum DRD4-VNTR eine Metaanalyse verfasst. Diese beinhaltet sieben Studien über den Zeitraum von 1995 bis 2000. Betrachtet wurden die Allele mit *2R, *4R und 7*R. Da der Taq1A-Polymorphismus des DRD2 bereits in den beiden Metaanalysen von Munafò et al. (2007) mit 40 Studien von 1990 bis 2006 und Wang et al. (2013) mit 61 Studien über den Zeitraum vom Jahr 1990 bis 2012 ausführlich untersucht wurde, wird er im Folgenden nicht weiter analysiert. Für den rs680 Polymorphismus der DRD3 konnten vier passende Studien von Sander et al. (1995), Lee und Ryu (2002), Prasad et al. (2013) und Kang et al. (2014) identifiziert werden. Diese konnten aber nicht in einer Metaanalyse miteinander verglichen werden, da die Allele unterschiedlich als A1/ A2, C/T oder G/S-Allele bezeichnet wurden und nicht klar wurde, welches Allel welchem entspricht. Zum

DRD1 und DRD5 fanden sich keine Studien mit passenden Daten, um eine Metaanalyse zu verfassen.

Zur GABA wurden insgesamt vier Metaanalysen geschrieben. Drei handeln über SNPs der GABRA2-Untereinheit und eine über den GABRB2-BanI RFLP.

Für die GABRA2 Untereinheit des GABA_A-Rezeptors wurden drei Polymorphismen analysiert, einmal der rs567926 mit acht Studien und der rs279858 und rs279869 mit jeweils sieben Studien. Bei den letzten beiden ist die Studie von Ittiwut et al. (2012) aufgrund fehlender Daten nicht eingeschlossen. Die Studien erstrecken sich über den Zeitraum von 2004 bis 2015. Die beiden SNPs rs279858 und rs279869 wurden bereits in der Doktorarbeit von Schmitt (2016) behandelt. Diese Metaanalyse ergänzt diese Daten um die Studien von Covault et al. (2004), Onori et al. (2019) und Strac et al. (2015) und bringt sie damit auf den neuesten Stand. Die oben genannten SNPs der GABRA2-Untereinheit sind in den zitierten Artikeln die am häufigsten vorkommenden Polymorphismen. Jedoch werden zahlreiche weitere SNPs aufgelistet, zu denen auch genug Daten für weitere Metaanalysen vorlägen, aber über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen.

Der GABRB2-BanI RFLP-Polymorphismus untersucht vier Studien über den Zeitraum von 1999 bis 2006, wobei die Fall- und Kontrollzahlen der finnischen Stichprobe und der amerikanischen Stichprobe von Radel et al. (2005) aufgrund ihrer unterschiedlichen Herkunft getrennt eingehen.

Da nur die beiden Studien von Enoch et al. (2016) und Terranova et al. (2013) Daten zum GABBR1-Polymorphismus veröffentlicht haben, wird im Folgenden keine Metaanalyse verfasst.

5.3 Statistische Auswertung

Diese Metaanalyse analysiert die Risikowahrscheinlichkeit genetischer Polymorphismen der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und GABA für AD und vergleicht dafür die Ergebnisse verschiedener Studien aus den letzten 20 Jahren. Ab vier Studien wurde eine Metaanalyse zum entsprechenden Polymorphismus erstellt. Für jeden Polymorphismus wurden das dominante und das rezessive Modell berechnet. Zur Berechnung und graphischen Darstellung wurde das Statistikprogramm StatsDirect Version 3.2.5 benutzt.

Für den 5-HTT-LPR wurde das dominante Modell SS + SL vs. LL und das rezessive Modell SS vs. SL + LL, für den 5-HTT-VNTR das dominante Modell 10c/10c + 10c/12c vs. 12c/12c und das rezessive Modell 10c/10c vs. 10c/12c + 12c/12c, für den 102T7C-Polymorphismus des

5-HTR2A das dominante Modell CC + CT vs. TT und das rezessive Modell CC vs. CT + TT, für den TPH1-A218C-Polymorphismus das dominante AA + CA vs. CC und das rezessive Modell AA vs. CA + CC erstellt. Für den MAOA-uVNTR-Polymorphismus wurde kein dominantes und rezessives Modell erstellt, sondern die Häufung des *3R-uVNTR-Allel vs. kein *3R-uVNTR-Allel und das *4R-uVNTR-Allel vs. kein *4R-uVNTR-Allel untersucht.

Die Metaanalysen zu Dopamin enthalten für die COMT-Val158Met das dominante Met/Met + Met/Val vs. Val/Val und das rezessive Met/Met + Met/Val vs. Val/Val-Modell und für den DAT1-VNTR das dominante 9/9 + 9/10 vs. 10/10 und das rezessiv 9/9 vs. 9/10 + 10/10 Modell. Bei DRD4-VNTR wurde verglichen, ob eines der Allele mit *2R, *4R und *7R Wiederholung gehäuft bei AD vorkommt. Auf Grund mangelnder Daten bezüglich der Genotypen wurde hier kein dominantes und rezessives Modell erstellt.

Bei den drei SNPs des GABA_A-Rezeptors wurden zu GABRA2-rs567926 das dominante CC + CT vs. TT und rezessive CC vs. CT + TT, zu rs279858 das dominante GG + GA vs. AA und das rezessive GG vs. GA + AA, zu rs279869 das dominante CC + CA vs. AA und das rezessive CC vs. CA + AA betrachtet, beim GABRB2-BanI-RFLP-Polymorphismus das dominante TT + TC vs. CC und das rezessive TT vs. CT + CC.

Von jeder Studie wurde ihre Gewichtung, das Effektmaß als Odds Ratio (OR) und ihr 95 %-Konfidenzintervall (95 % KI) aus den gegebenen Daten berechnet. Der Gesamteffekt wurde als gepoolte OR angegeben.

Der Cochrans Q Test wurde zu Analyse der Heterogenität zwischen bzw. innerhalb der Studien genutzt und bei einem Wert von < 0,05 als signifikant angesehen. War der Test < 0,05 wurde das Random Effects Modell angewandt, bei > 0,05 das Fixed Effects Modell. Die Ergebnisse wurden in einem Forest-Plot dargestellt. Ergänzend wurde I² als Maß für die Heterogenität berechnet. Bei einem Wert von 0 % konnte davon ausgegangen werden, dass die Variabilität zwischen den Studien nur durch Zufall, bei einem Wert von 100 % nur durch die Unterschiede zwischen Studien zustande kam. Keine Heterogenität war mit 0 % - 25 %, eine geringe bei 25 % - 50 %, eine mittlere bei 50 % - 75 % und eine hohe Heterogenität ab 75 % - 100% festgelegt.

Um Publication Bias auszuschließen wurde der Egger-Test durchgeführt. Ein Wert von < 0,05 sprach für eine signifikante Abweichung der Symmetrie und damit für Publication Bias, eine Wert > 0,05 hingegen gab keinen Anhalt für Publication Bias. In Form von Funnel-Plots konnte Publication Bias graphisch dargestellt werden. Eine symmetrische Verteilung der gewichteten Studien im Funnel-Plot sprach gegen, asymmetrische Verteilung für Publication Bias.

Tabelle 1: Übersicht der Polymorphismen

Transmitter	Ansatzpunkt	Polymorphismus	Metaanalyse
Serotonin	Serotonintransporter (5-HTT) auf <i>Chr. 17</i> Serotoninrezeptor (5-HTR2A) auf <i>Chr. 13</i> Tryptophanhydroxylase (TPH) auf <i>Chr. 11</i> Monoaminoxidase (MAOA) auf <i>Chr. X</i> Tyrosinhydroxylase (TH) auf <i>Chr. 11</i>	5-HTT-LPR in der 5'-Promotorregion	ja (n = 32)
		5-HTT-VNTR im <i>Intron 2</i>	ja (n = 5)
		5-HTR2A 102T/C im <i>Exon 1</i>	ja (n = 5)
		5HTR2A-1438A/G in der <i>Promotorregion</i>	nein (n = 3)
		TPH1 A218C	ja (n = 4)
		TPH2 1463G>A	nein (n = 0)
		MAOA-uVNTR in der <i>Promotorregion</i>	ja (n = 8)
		TCAT _n im <i>Intron 1</i>	nein (n = 3)
		V81M in <i>Exon 3</i>	nein (n = 3)
		-1021C-T-	nein (n = 3)
Dopamin	Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) auf <i>Chr. 9</i> Katechol-O-Methyltransferase (COMT) auf <i>Chr. 22</i> Dopamintransporter (DAT) auf <i>Chr. 5</i> Dopaminrezeptoren (DRD) auf <i>Chr. 11</i>	COMT-Val158Met im <i>Exon 4</i>	ja (n = 7)
		DAT1-VNTR im <i>Exon 15</i>	ja (n = 11)
		DRD2-Taq1A auf <i>Gencluster ANKKA/DRD2</i>	nein (s. Munafò et al. (2007) und Wang et al. (2013))
		DRD3-Bal I auf <i>Exon 1</i>	nein (n = 4)
		DRD4-VNTR auf <i>Exon 3</i>	ja (n = 7)
		rs567926 in der 3' <i>flanking region</i>	ja (n = 8)
		rs279858 im <i>Exon 5</i>	ja (n = 7)
		rs279869 im <i>Intron 6</i>	ja (n = 7)
		BanI RFLP-C1412T	ja (n = 4)
		T1947C	nein (n = 2)
GABA	GABA _A -Rezeptor: GABRA2 auf <i>Chr. 4</i> GABRB2 auf <i>Chr. 5</i> GABRB1 auf <i>Chr. 6</i>		

6 Metaanalyse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der fünf Polymorphismen des Serotonins, der drei Polymorphismen des Dopamins und der vier Polymorphismen der GABA aufgeführt.

6.1 5-HTT-LPR-Polymorphismus

Die Metaanalyse des 5-HTT-LPR-Polymorphismus umfasst 32 Studien mit insgesamt 5528 Fällen und 6378 Fällen über den Zeitraum von 1997 bis 2019. In Abbildung 5 ist die Datenerhebung in Form eines Flow Charts dargestellt.

Wurde in den Primärstudien zwischen late-onset Typ I und early-onset Typ II-AD unterschieden, wurden die Fall- und Kontrollzahlen zusammengerechnet. Die größte Studie umfasste 692 Fälle und 270 Kontrollen, die kleinste Studie 58 Fälle und 281 Kontrollen. Das Alter der Teilnehmer erstreckte sich im Mittel von 32 bis 72 Jahren. In der alkoholabhängigen Fallgruppe überwog der Anteil der Männer, mit Ausnahme der Studie von Gokturk et al. (2008), in der nur Frauen untersucht wurden und drei Studien ohne Angaben bezüglich des Frauen-Männer-Verhältnisses. In 12 Studien wurden nur Männer eingeschlossen. Auch in der Kontrollgruppe war der Anteil der Männer höher als der der Frauen, bis auf sechs Studien, bei denen der Anteil ausgeglichen war, mehr Frauen oder sogar nur Frauen teilgenommen hatten. Zehn Studien enthielten nur Männern in der Kontrollgruppe und in sechs Studien wurden keine genaueren Angaben bezüglich des Geschlechterverhältnisses gemacht. Die Diagnose AD wurde anhand des DSM-IV, seiner Vorgängerversion dem DSM-III-R oder anhand des ICD-10 gestellt. In drei Studien war die Art der Diagnosestellung entweder nicht angegeben oder mittels Interview basierende auf den SSAGA-Kriterien erhoben worden. In 19 der 32 Studien waren die Teilnehmer Kaukasier aus Frankreich, Finnland, Deutschland, Kroatien, Italien, Slowenien, Spanien, Polen, den USA oder aus Westeuropa. Die asiatische Bevölkerung stammte aus Korea, Japan und Indien. Ansonsten waren noch Mexikanische-Amerikaner und Brasilianer vertreten. Das HWE wurde in 20 Studien erfüllt. In einer Studie wurde es nur für die Kontrollgruppe erfüllt und in einer anderen nur für Typ II-Alkoholiker, in sieben Fällen gab es dazu keine weiteren Angaben. Die Charakteristika der Studien sind als Übersicht in Tabelle 2 zusammengefasst.

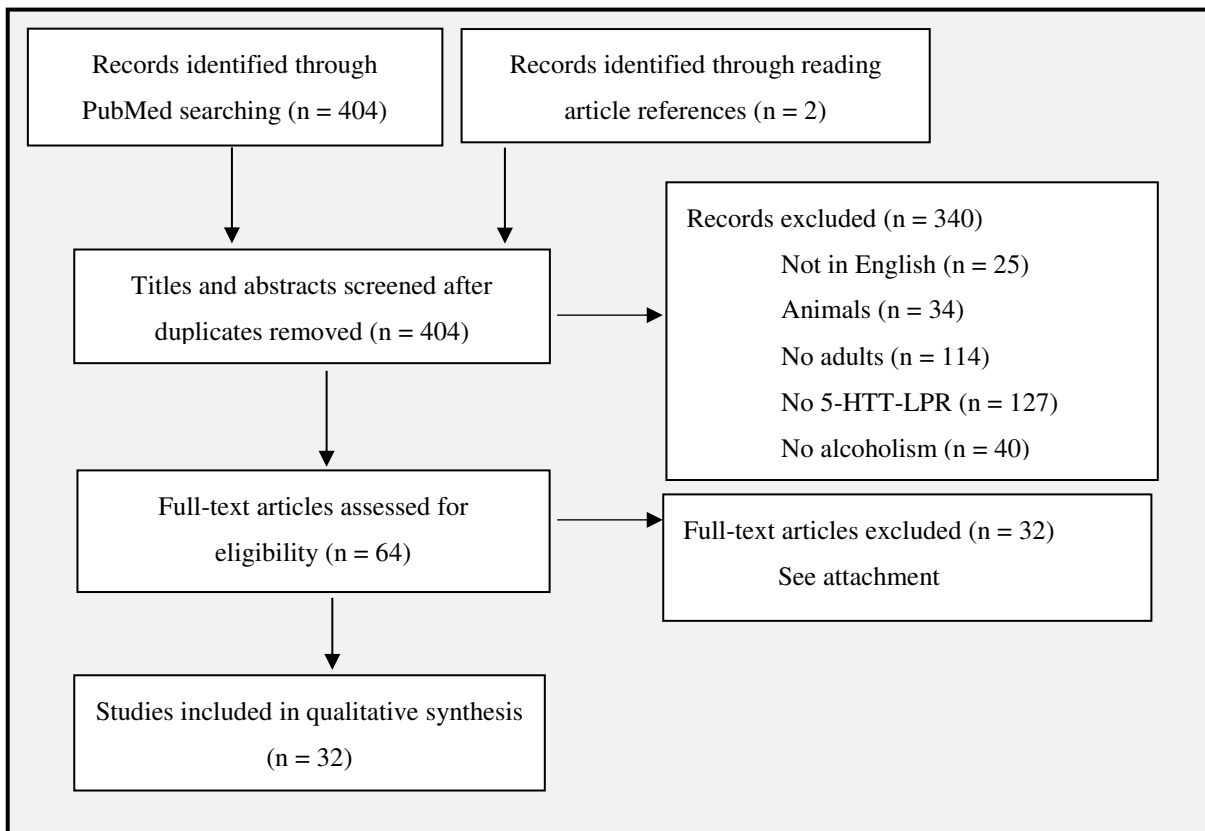


Abbildung 5: Flow Chart zur Datenerhebung des 5-HTT-LPR-Polymorphismus

In Tabelle 3 sind die Fall- und Kontrollzahlen, die Gewichtung, die OR und das 95 % KI des dominanten (SS + SL vs. LL) und in Tabelle 4 des rezessiven Modells (SS vs. SL + LL) dargestellt.

Der Cochrans Q Test betrug in beiden Modellen $p < 0,05$. Deswegen wurde das Random Effects Modell angewandt.

Die gewichteten Studien des dominanten Modells sind zusammen mit der gepoolten OR und ihrem 95 % KI in Form eines Forest-Plots in Abbildung 6 zu sehen. Die gepoolte OR betrug $p = 0,99$ [0,87; 1,14] und war damit nicht signifikant. Auch der χ^2 -Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Zahl 1 mit einem p-Wert von 0,92.

Der Wert von I^2 betrug 46,3 % [11,0 %; 63,8 %] und sprach damit für eine geringe Heterogenität zwischen den Studien.

Um Publication Bias auszuschließen wurde der Egger-Test durchgeführt und ein Funnel-Plot erstellt. Weder der Egger-Test mit $p = 0,81$ noch die symmetrische Verteilung der Studien im Funnel-Plot (Abbildung 7) gaben Hinweis auf Publication Bias.

Tabelle 2: Studiencharakteristika des 5-HTT-LPR-Polymorphismus

Autor, Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter, SD (F)	mittleres Alter, SD (K)	w/m (F)	w/m (K)	Diagnose	Land	HWE
Choi et al. (2006)	109	123	43,5 ± 7,5	45,5 ± 12,4	m	m	DSM-IV	Korea	erfüllt
Du und Wan (2009)	365	338	37 median	21-79	0,23	0,31	DSM-IV	Mexikanische-Amerikaner	erfüllt
Foley et al. (2004)	74	108	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Kaukasier	k.A.
Gokturk et al. (2008)	88	631	18 - 75	17 - 18	w	w	ICD-10	Kaukasier	k.A.
Gorwood et al. (2000a)	83	61	43,6 ± 10,5	k.A.	m	m	DSM-III-R	Frankreich	erfüllt
Hallikainen et al. (1999)	Typ 1 (114) Typ 2 (51)	54	Typ 1: 43,8 ± 8,8 Typ 2: 30,1 ± 8,4	44,1 ± 7,9	m	m	DSM-III-R + MAST	Finnland	für Typ 2 erfüllt
Hammoumi et al. (1999)	102	38	43,57 ± 1,43	43,8 ± 2,65	0,4	0,56	MAST	Frankreich	k.A.
Ishiguro et al. (1999b)	166	290	52,2 ± 9,4	51,7 ± 8,2	0,08	k.A.	DSM-IV	Japan	erfüllt
Johann et al. (2003)	247	220	43,1	k.A.	0,2	k.A.	ICD-10 + DSM-IV	Deutschland	erfüllt
Köhnke et al. (2006b)	215	94	k.A.	älter als 24	k.A.	k.A.	DSM-IV	Deutschland	erfüllt
Konishi et al. (2004)	130	251	38,2 ± 11,8	32,5 ± 9,2	m	1,39	DSM-IV	Mexikanische-Amerikaner	k.A.
Kweon et al. (2005a)	145	201	45,7 ± 11,2	39,6 ± 7,7	m	m	DSM-IV	Korea	für K erfüllt
Lee et al. (2009)	97	76	k.A.	k.A.	m	m	DSM-IV	Korea	erfüllt
Marques et al. (2006)	114	218	k.A.	k.A.	m	m	DSM-III	Brasilien	erfüllt
Matsushita et al. (2001)	692	270	50,5 ± 9,7	50,0 ± 21,3	m	m	DSM-III-R	Japan	erfüllt
Mokrović et al. (2008)	58	281	32 ± 6	42 ± 12	m	m	DSM-IV	Kroatien	erfüllt
Parsian und Cloninger (2001)	133	88	k.A.	k.A.	0,3	0,96	DSM-III-R	Westeuropa	erfüllt
Pascale et al. (2015)	403	427	46 ± 10,4	43 ± 11,4	0,26	0,48	DSM-IV	Italien	erfüllt
Pastorelli et al. (2001)	60	64	46,4 ± 10,8	45 ± 9,51	0,33	0,25	Interview	Italien	k.A.
Plemenitas et al. (2015)	199	96	18-65	18-65	m	m	DSM-IV	Slowenien	erfüllt
Preuss et al. (2015)	111	117	41 ± 8,3	46 ± 8,1	0,24	1,09	DSM-IV + ICD-10	Deutschland	erfüllt

Preuss et al. (2000)	72	72	44,1 ± 8,1	46,4 ± 8,3	0,24	1,25	DSM-IV + ICD-10	Deutschland	k.A.
Sahni et al. (2019)	141	110	zw. 18 und 60	zw. 18 und 60	m	m	DSM IV TR	Indien	k.A.
Saiz et al. (2009)	164	420	47,8 ± 9,08	40,6 ± 11,3	0,18	0,95	MINI, DSM-IV	Spanien	erfüllt
Samochowiec et al. (2008)	122	150	35 ± 9	35 ± 5	0,23	0,25	interview base on SSAGA	Polen	k.A.
Sander et al. (1997c)	103	216	42,2 ± 9,0	k.A.	0,16	k.A.	ICD-10	Deutschland	erfüllt
Sander et al. (1998a)	251	116	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ICD-10	Deutschland	erfüllt
Seneviratne et al. (2013)	519	303	43,87 ± 10,83	43,79 ± 12,81	0,44	1,78	DSM-IV	USA	erfüllt
Shin et al. (2010)	68	232	72,5 ± 5,4	k.A.	m	m	DSM-IV, GMS, NAST-I	Korea	erfüllt
Thompson et al. (2000)	70	125	zw. 30 und 55	zw. 30 und 55	k.A.	k.A.	DSM-IV (early onset)	Nord- und Westeuropa	erfüllt
Wang et al. (2016)	292	301	34,7 ± 8,8	37,4 ± 10,7	0,177	0,46	DSM-IV	China	erfüllt
Wang et al. (2011)	118	214	38,9 ± 10,6	32,7 ± 9,6	0,04	0,05	DSM-IV	China	nicht erfüllt

Tabelle 3: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des 5-HTT-LPR-Polymorphismus

dominantes Modell:									
SS + SL vs. LL									
Autor, Jahr	Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI		
	events	total	events	total					
Choi et al. (2006)	72	109	68	123	3,5	1,57	0,89	2,78	
Du und Wan (2009)	299	365	281	338	4,6	0,92	0,61	1,38	
Foley et al. (2004)	50	74	74	108	2,8	0,96	0,49	1,90	
Gokturk et al. (2008)	48	88	418	631	4,1	0,61	0,38	0,99	
Gorwood et al. (2000a)	34	55	37	61	2,3	1,05	0,47	2,38	
Hallikainen et al. (1999)	100	165	28	54	2,9	1,43	0,73	2,77	
Hammoumi et al. (1999)	68	102	18	38	2,2	2,22	0,97	5,08	
Ishiguro et al. (1999b)	160	166	282	290	1,3	0,76	0,23	2,70	
Johann et al. (2003)	162	247	151	220	4,6	0,87	0,58	1,31	
Köhnke et al. (2006b)	140	215	59	94	3,7	1,11	0,65	1,88	
Konishi et al. (2004)	111	130	188	251	3,3	1,96	1,09	3,65	
Kweon et al. (2005a)	116	145	195	201	1,7	0,12	0,04	0,32	
Lee et al. (2009)	92	97	73	76	0,8	0,76	0,11	4,04	
Marques et al. (2006)	82	114	159	218	3,7	0,95	0,56	1,64	
Matsushita et al. (2001)	671	692	262	270	2,0	0,98	0,37	2,33	
Mokrović et al. (2008)	32	58	180	281	3,2	0,69	0,38	1,28	
Parsian und Cloninger (2001)	87	133	67	88	3,0	0,59	0,31	1,13	
Pascale et al. (2015)	267	403	295	427	5,5	0,88	0,65	1,19	
Pastorelli et al. (2001)	34	60	43	64	2,4	0,64	0,29	1,41	
Plemenitas et al. (2015)	125	199	49	96	3,8	1,62	0,96	2,73	
Preuss et al. (2015)	71	111	76	117	3,4	0,96	0,54	1,71	
Preuss et al. (2000)	52	72	52	72	2,4	1,00	0,45	2,21	
Sahni et al. (2019)	105	126	85	103	2,5	1,06	0,50	2,24	
Saiz et al. (2009)	120	164	296	420	4,5	1,14	0,75	1,76	
Samochowiec et al. (2008)	22	36	89	150	2,3	1,08	0,48	2,47	
Sander et al. (1997c)	71	103	135	216	3,7	1,33	0,79	2,28	
Sander et al. (1998a)	170	251	135	216	4,7	1,26	0,84	1,88	
Seneviratne et al. (2013)	332	500	200	280	5,3	0,79	0,57	1,10	
Shin et al. (2010)	58	68	202	232	2,2	0,86	0,38	2,10	
Thompson et al. (2000)	47	70	74	125	3,0	1,41	0,73	2,74	
Wang et al. (2016)	270	292	274	301	3,1	1,21	0,65	2,29	
Wang et al. (2011)	109	118	201	214	1,8	0,78	0,30	2,15	

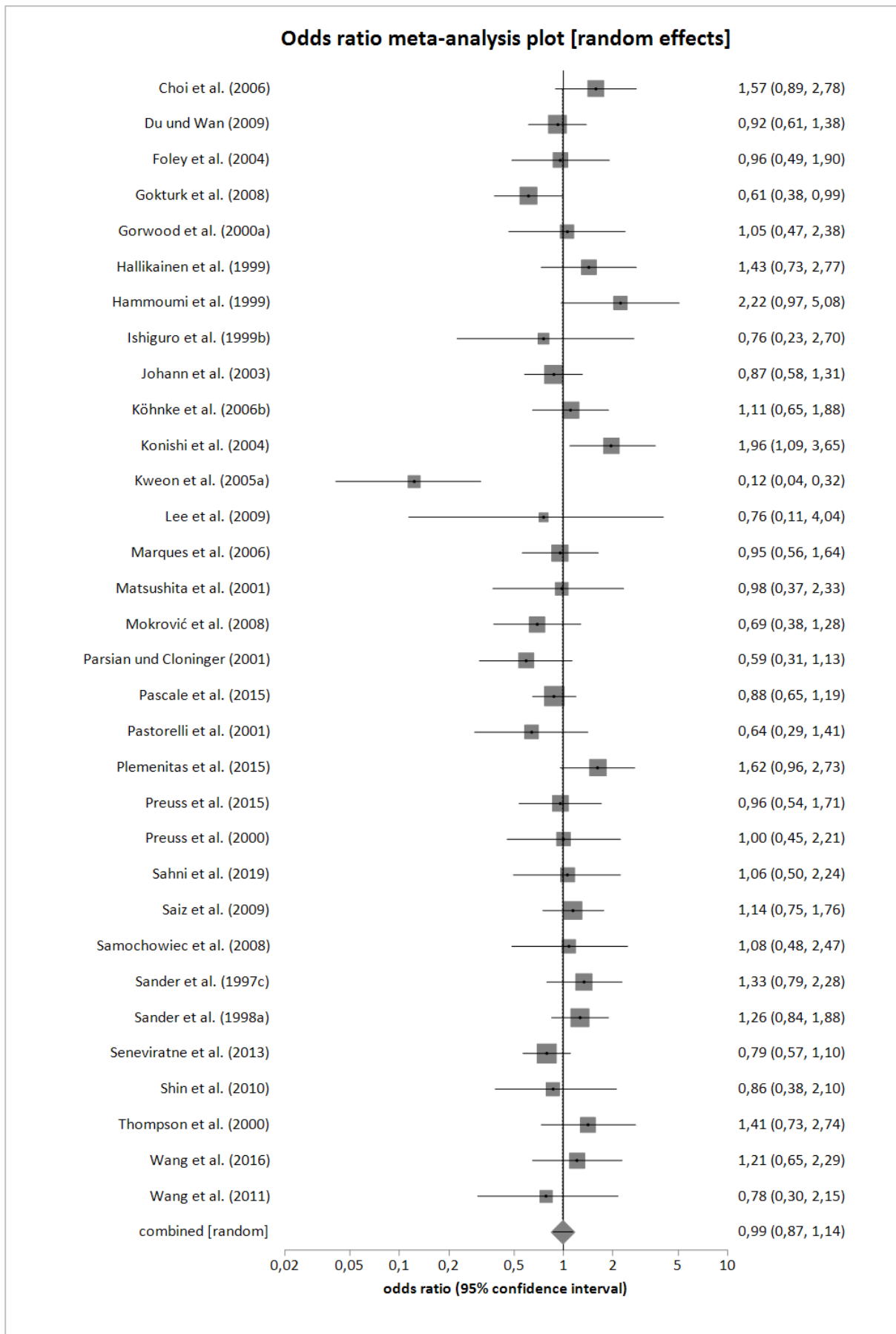


Abbildung 6: Forest-Plot des dominanten Modells des 5-HTT-LPR-Polymorphismus

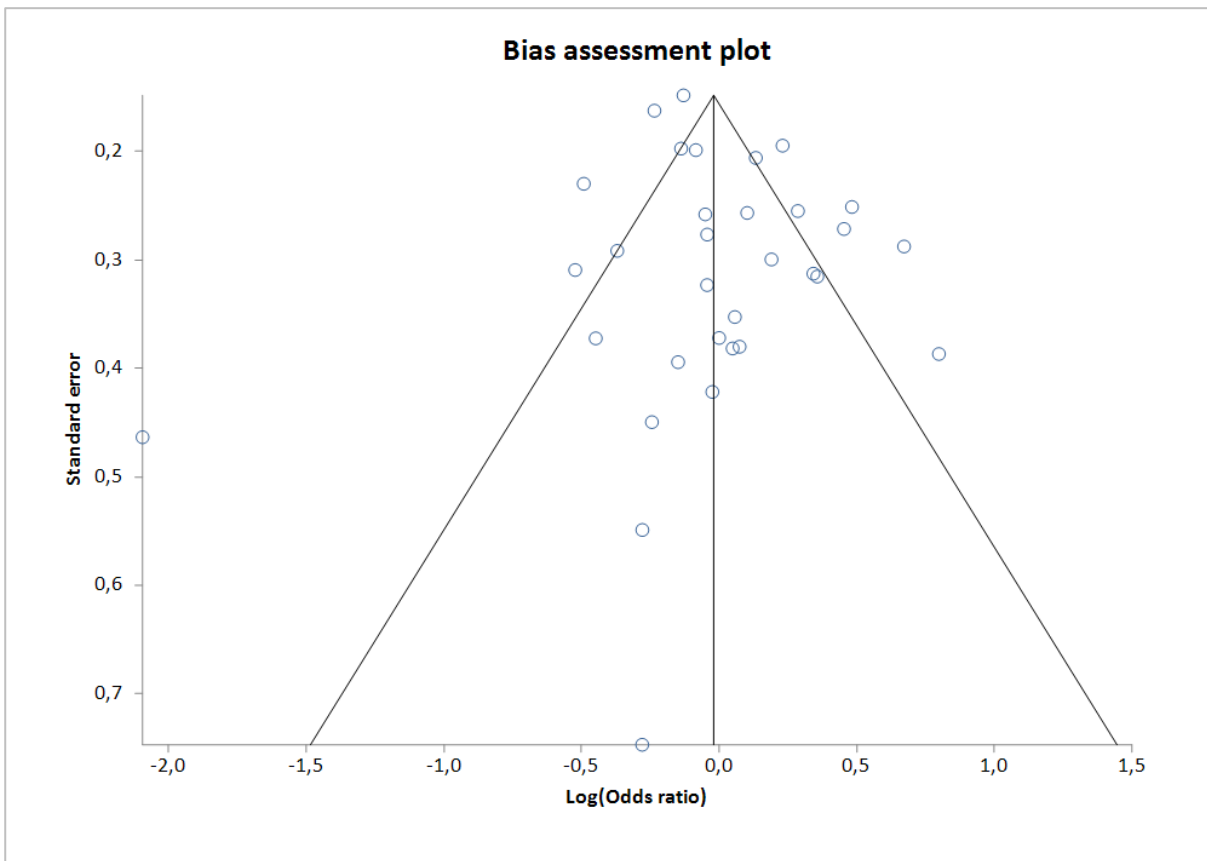


Abbildung 7: Funnel-Plot des dominanten Modells des 5-HTT-LPR-Polymorphismus

Auch im rezessiven Modell war kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem 5-HTT-LPR-Polymorphismus und AD festzustellen. Die gepoolte OR betrug 1,04 [0,90; 1,20] und unterschied sich in χ^2 nicht signifikant von 1 ($p = 0,671$). Die OR der einzelnen Studien und der gepoolte Schätzer sind in einem Forest-Plot (Abbildung 8) zu finden.

Zwischen den Studien herrschte eine mittlere Heterogenität mit $I^2 = 52,7\%$ [23,3 %; 67,6 %]. Es gab keinen Hinweis auf Publication Bias. Der Egger-Test war mit $p = 0,43$ nicht signifikant und die Verteilung der Studien im Funnel-Plot (Abbildung 9) symmetrisch verteilt.

Tabelle 4: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des 5-HTT-LPR-Polymorphismus

rezessives Modell:								
SS vs. SL + LL	Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI	
Autor, Jahr	events	total	events	total	[%]			
Choi et al. (2006)	8	109	4	123	1,1	2,36	0,61	10,97
Du und Wan (2009)	136	365	108	338	5,1	1,26	0,91	1,75
Foley et al. (2004)	18	74	19	108	2,4	1,51	0,68	3,32
Gokturk et al. (2008)	15	88	133	631	3,1	0,77	0,40	1,41
Gorwood et al. (2000a)	8	55	11	61	1,6	0,77	0,25	2,33
Hallikainen et al. (1999)	45	165	8	54	2,1	2,16	0,91	5,69
Hammoumi et al. (1999)	25	102	4	38	1,3	2,76	0,85	11,68
Ishiguro et al. (1999b)	114	166	201	290	4,3	0,97	0,63	1,50
Johann et al. (2003)	42	247	35	220	3,7	1,08	0,64	1,83
Köhnke et al. (2006b)	51	215	15	94	2,9	1,64	0,84	3,33
Konishi et al. (2004)	49	130	77	251	4,1	1,37	0,85	2,18
Kweon et al. (2005a)	76	145	130	201	4,1	0,60	0,38	0,95
Lee et al. (2009)	59	97	56	76	2,8	0,55	0,27	1,12
Marques et al. (2006)	28	114	39	218	3,4	1,49	0,83	2,67
Matsushita et al. (2001)	459	692	179	270	5,2	1,00	0,73	1,36
Mokrović et al. (2008)	6	58	42	281	1,8	0,66	0,22	1,67
Parsian und Cloninger (2001)	22	133	24	88	2,8	0,53	0,26	1,07
Pascale et al. (2015)	80	403	88	427	4,9	0,95	0,67	1,36
Pastorelli et al. (2001)	9	60	9	64	1,6	1,08	0,35	3,33
Plemenitas et al. (2015)	16	199	15	96	2,3	0,47	0,21	1,08
Preuss et al. (2015)	14	111	18	117	2,3	0,79	0,34	1,80
Preuss et al. (2000)	10	72	14	72	1,9	0,67	0,25	1,77
Sahni et al. (2019)	53	126	38	103	3,4	1,24	0,70	2,20
Saiz et al. (2009)	27	164	93	420	3,9	0,69	0,41	1,13
Samochowicz et al. (2008)	6	36	17	150	1,5	1,56	0,46	4,61
Sander et al. (1997c)	27	103	35	216	3,2	1,84	0,99	3,36
Sander et al. (1998a)	55	251	35	216	3,9	1,45	0,89	2,40
Seneviratne et al. (2013)	86	500	71	280	4,7	0,61	0,42	0,89
Shin et al. (2010)	32	68	125	232	3,4	0,76	0,43	1,36
Thompson et al. (2000)	20	70	19	125	2,5	2,23	1,03	4,84
Wang et al. (2016)	142	292	148	301	5,0	0,98	0,70	1,37
Wang et al. (2011)	83	118	124	214	3,8	1,72	1,04	2,87

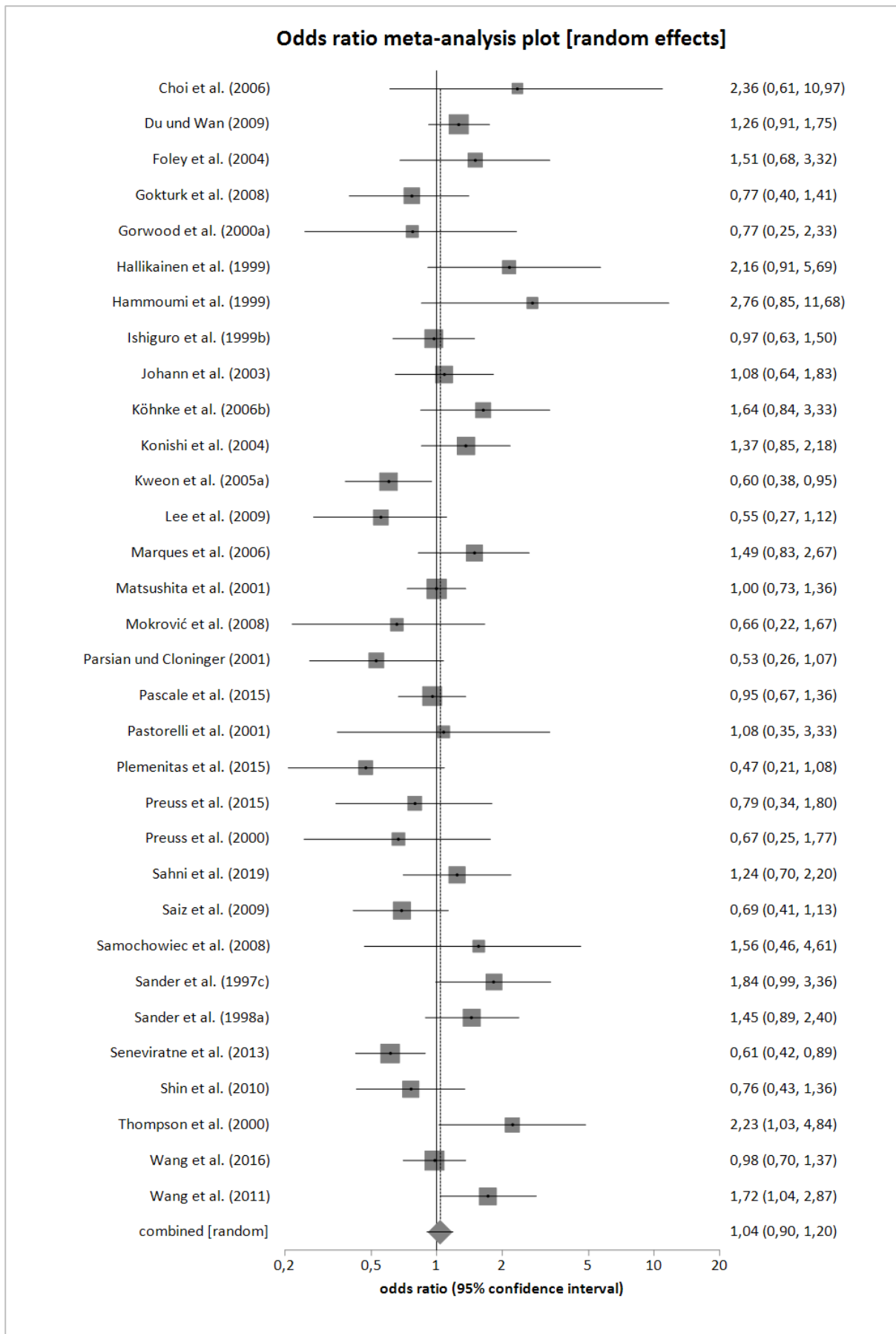


Abbildung 8: Forest-Plot des rezessiven Modells des 5-HTT-LPR-Polymorphismus

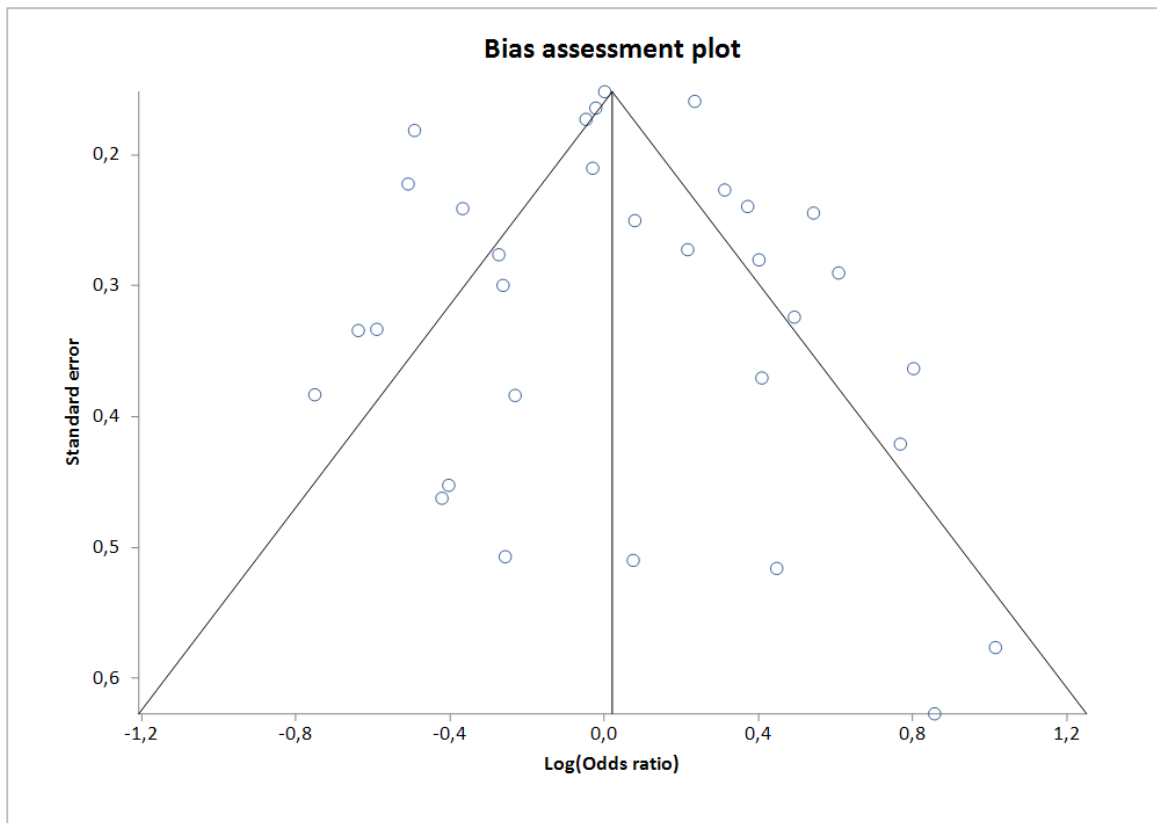


Abbildung 9: Funnel-Plot des rezessiven Modells des 5-HTT-LPR-Polymorphismus

Um zu sehen, ob das Geschlecht Einfluss auf die Genetik der AD hat, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit ausschließlich männlichen Teilnehmern durchgeführt. Das Ergebnis war aber weder im dominanten Modell ($p = 0,93$ [0,65; 1,32]) noch im rezessiven Modell ($p = 0,91$ [0,70; 1,19]) signifikant.

Auch bei alleiniger Auswahl derjenigen Studien, die entweder nach ICD-10 oder DSM-Katalog klassifiziert wurden, war kein signifikanter Zusammenhang im dominanten (ICD-10: $p = 0,98$ [0,81; 1,18] bzw. DSM-Katalog: $p = 1,00$ [0,86; 1,17]) noch im rezessiven Modell (ICD-10: $p = 1,12$ [0,89; 1,42] bzw. DSM-Katalog: $p = 0,99$ [0,85; 1,16]) zu finden.

Da die Herkunft auch großen Einfluss auf die Genetik hat, wurden Kaukasier und Asiaten getrennt voneinander untersucht. Auch hier konnte kein signifikantes Ergebnis für die kaukasische Bevölkerung mit $p = 1,01$ [0,90; 1,14] (dominant) und $p = 1,07$ [0,87; 1,33] (rezessiv) oder die asiatische Bevölkerung mit $p = 0,81$ [0,51; 1,29] (dominant) und $p = 0,97$ [0,77; 1,21] (rezessiv) gefunden werden.

In einem letzten Schritt wurden nur Studien ausgewählt, die das HWE erfüllten. Das Ergebnis blieb unverändert nicht signifikant mit $p = 0,97$ [0,83; 1,13] im dominanten und $p = 0,95$ [0,81; 1,12] im rezessiven Modell. Die entsprechenden Forest-Plots der Sensitivitätsanalysen sind in den Abbildungen 67 bis 78 im Anhang zu sehen.

6.2 5-HTT-VNTR-Polymorphismus

Für den 5-HTT-VNTR-Polymorphismus konnten fünf passende Studien mit insgesamt 514 Fällen und 935 Kontrollen identifiziert werden. Die Datenerhebung ist in Form eines Flow Charts in Abbildung 10 dargestellt.

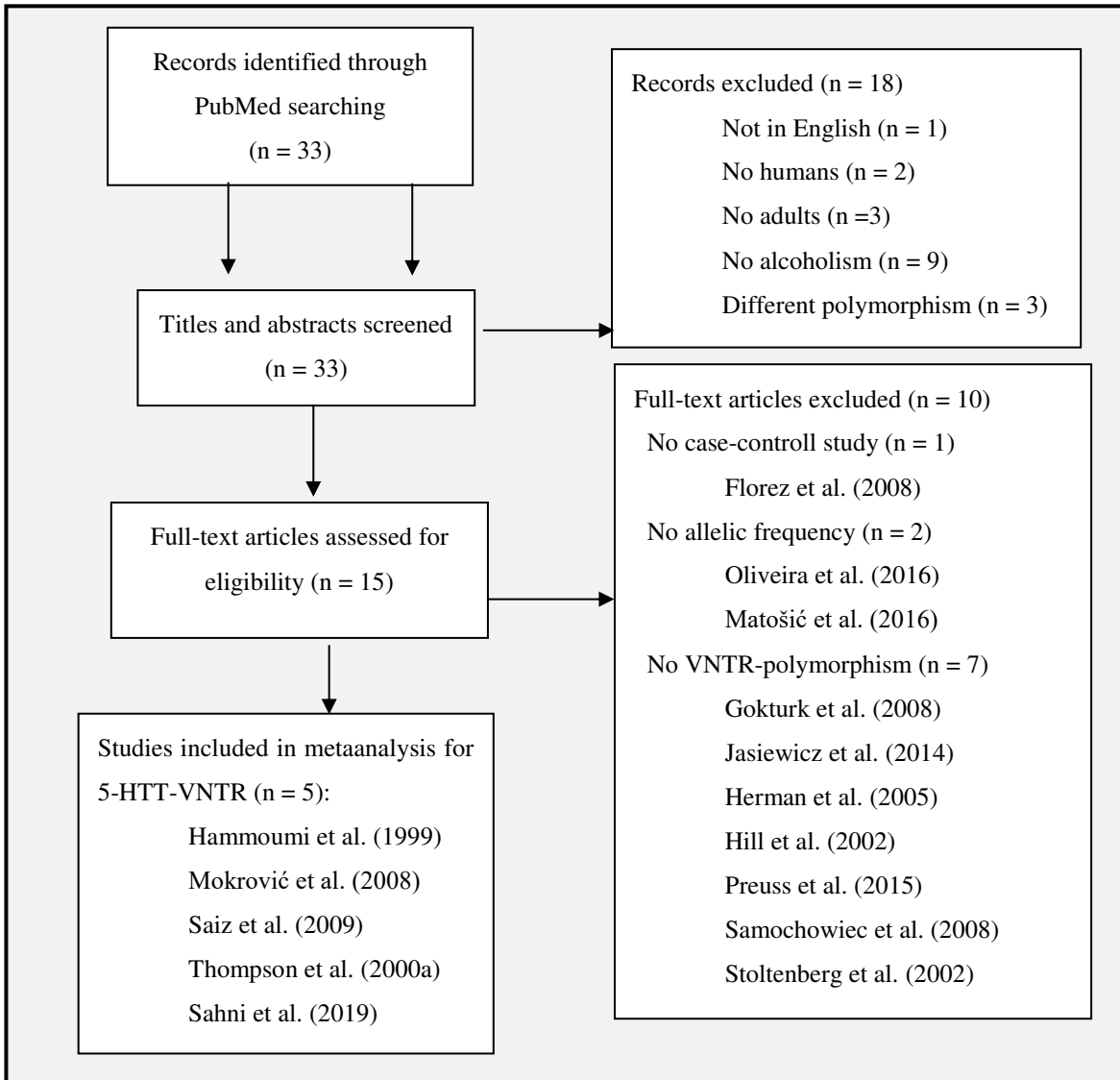


Abbildung 10: Flow Chart zur Datenerhebung des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus

Die Studieneigenschaften sind in Tabelle 5 zu finden. Die größte Studie ging mit 165 Teilnehmern und 420 Kontrollen, die kleinste Studie mit 59 Fällen und 282 Kontrollen in die Metaanalyse ein. Das mittlere Alter der Teilnehmer lag zwischen 30 und 55 Jahren und die Teilnehmer waren überwiegend Männer. In zwei Studien wurden nur männliche Probanden betrachtet und eine Studie macht keine Angaben zum Frauen-Männer-Verhältnis. Die Diagnose AD wurde nach dem DSM-IV-Katalog oder als Kurzform als MAST oder MINI-Interview

durchgeführt. Die Teilnehmer waren Kaukasier aus Frankreich, Kroatien, Spanien, Nord- bzw. Westeuropa oder aus Indien. Das HWE wurde in drei der fünf Studien erfüllt.

Tabelle 5: Studiencharakteristika des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus

Autor, Jahr	n (F)	n (K)	mittleres Alter + SD (F)	mittleres Alter + SD (K)	w/m (F)	w/m (K)	Diagnose	Land	HWE
Hammoumi et al. (1999)	104	38	43,57 ± 1,43	43,8 ± 2,65	0,4	0,56	MAST	Frankreich	k.A.
Mokrović et al. (2008)	59	282	32 ± 6	42 ± 12	m	m	DSM-IV	Kroatien	erfüllt
Sahni et al. (2019)	141	110	zw. 18 und 60	zw. 18 und 60	m	m	DSM-IV	Indien	k.A.
Saiz et al. (2009)	165	420	47,78 ± 9,08	40,6 ± 11,3	0,18	0,95	MINI, DSM-IV	Spanien	erfüllt
Thompson et al. (2000)	131	152	zw. 30 und 55	zw. 30 und 55	k.A.	k.A.	DSM-IV	Nord-/ Westeuropa	erfüllt

Der Cochrans Q Test betrug im dominanten Modell $p = 0,14$. Daher wurde das Fixed Effects Modell benutzt. Die Fall- und Kontrollzahlen, Gewichtung, OR und das 95 % KI sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus

dominantes Modell:									
10c10c + 10c12c vs. 12c12c		Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI	
Autor, Jahr	events	total	events	total	[%]				
Hammoumi et al. (1999)	56	92	26	35	11,0	0,54	0,20	1,36	
Mokrović et al. (2008)	38	56	154	269	12,7	1,58	0,83	3,09	
Sahni et al. (2019)	56	141	44	109	22,2	0,97	0,57	1,68	
Saiz et al. (2009)	92	162	241	415	43,4	0,95	0,65	1,39	
Thompson et al. (2000)	39	63	51	107	10,7	1,78	0,90	3,55	

Die gewichteten Studien sind zusammen mit dem gepoolten Schätzer und dem 95 % KI in einem Forest-Plot in Abbildung 11 zu sehen. Der gepoolte Schätzer war mit $p = 1,08$ [0,85; 1,36] nicht signifikant und auch in Chi^2 nicht signifikant von 1 verschieden ($p = 0,57$). Die Studien wiesen untereinander eine mittlere Heterogenität auf. I^2 betrug 42,8 % [0 %; 77,7 %]. Der Egger-Test gab mit einem Wert von 0,90 keinen Hinweis auf Publication Bias. Die Verteilung der Daten im Funnel-Plot war passend zum Ergebnis des Egger-Tests symmetrisch und ist in Abbildung 12 zu sehen.

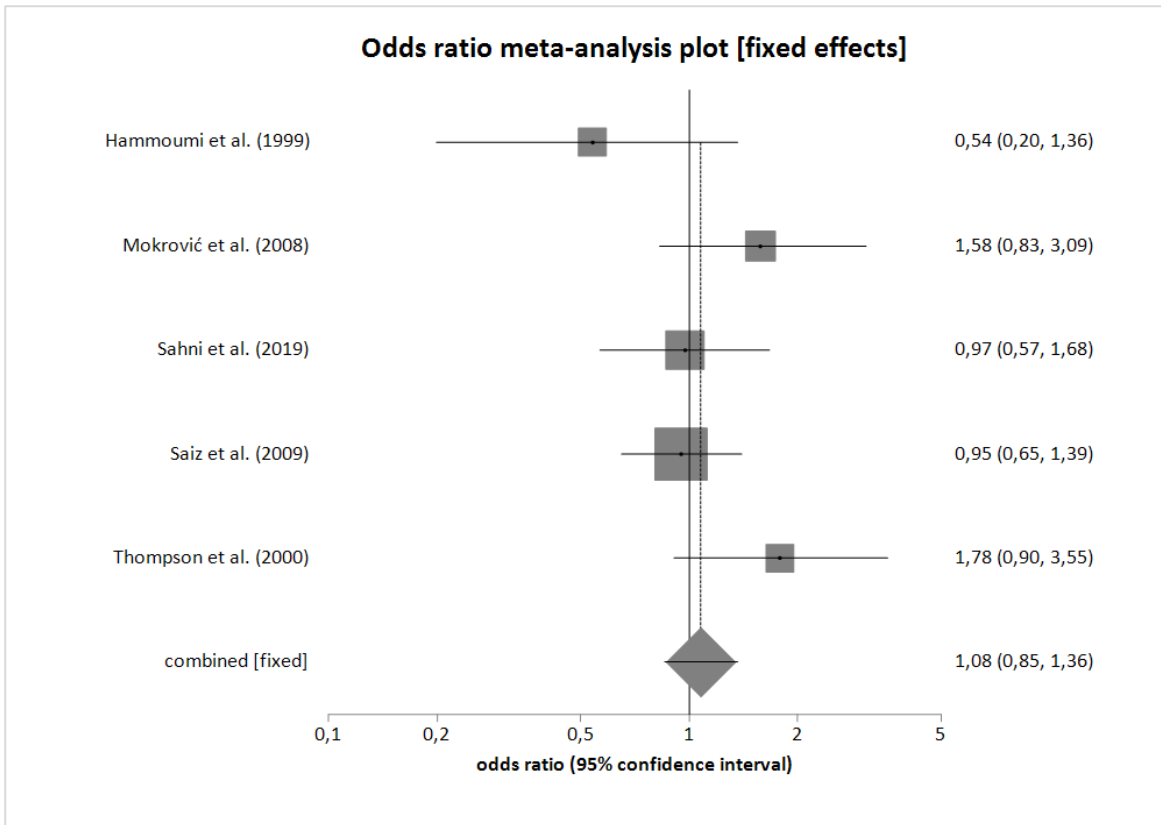


Abbildung 11: Forest-Plot des dominanten Modells des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus

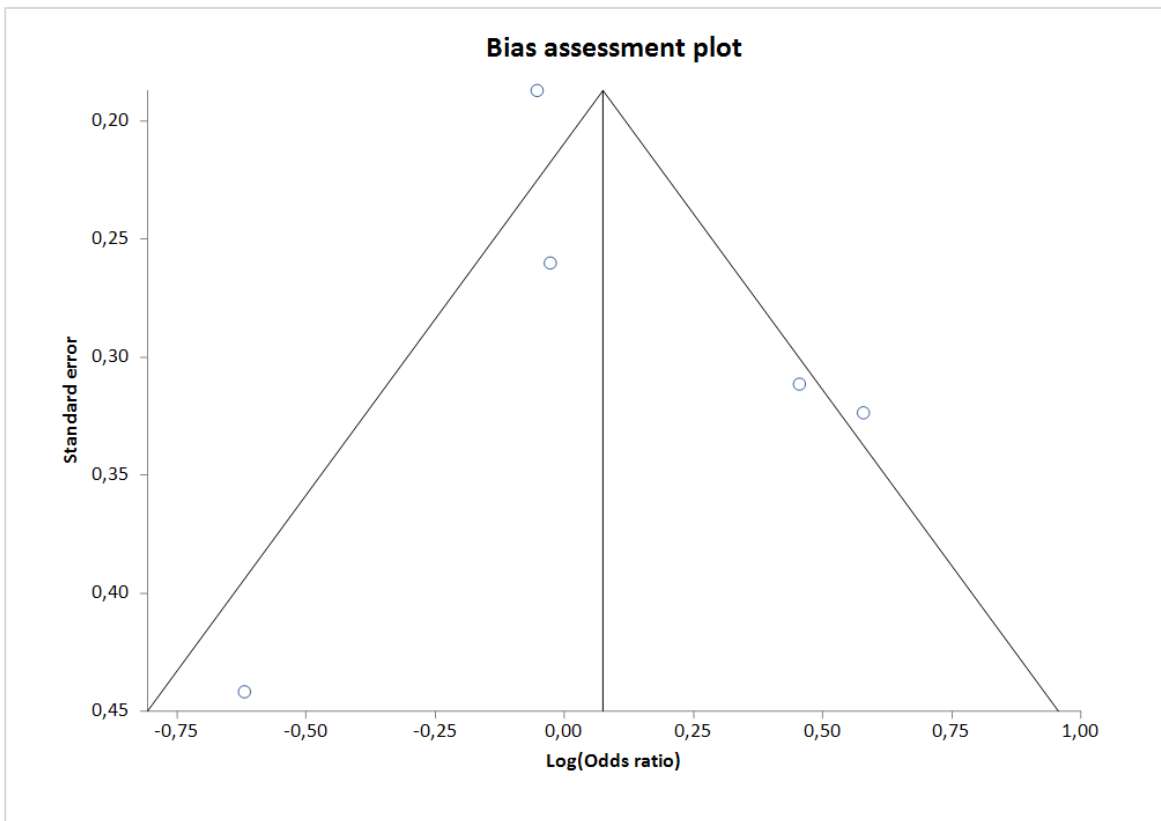


Abbildung 12: Funnel-Plot des dominanten Modells des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus

Im rezessiven Modell wurde das Random Effects Modell gewählt, da der Cochrans Q Test $p = 0,07$ betrug.

Tabelle 7: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus

rezessives Modell: 10c10c vs. 10c12c + 12c12c		Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI	
Autor, Jahr	events	total	events	total	[%]				
Hammoumi et al. (1999)	23	92	12	35	19,3	0,64	0,26	1,65	
Mokrović et al. (2008)	17	56	39	269	13,9	2,57	1,23	5,19	
Sahni et al. (2019)	11	141	7	109	10,8	1,23	0,42	3,89	
Saiz et al. (2009)	23	162	64	415	45,7	0,91	0,52	1,55	
Thompson et al. (2000)	9	63	11	107	10,4	1,45	0,50	4,13	

Die gepoolte OR des rezessiven Modells war mit einem Wert von $p = 1,18$ [0,85; 1,62] nicht signifikant. Im χ^2 -Test unterschied sich die OR nicht signifikant von 1 mit einem p-Wert von 0,35. Die Studien zeigten unter sich einer mittlere Heterogenität, was aus dem Wert von 53,1 % [0 %; 80,8 %] im I^2 -Test hervorging.

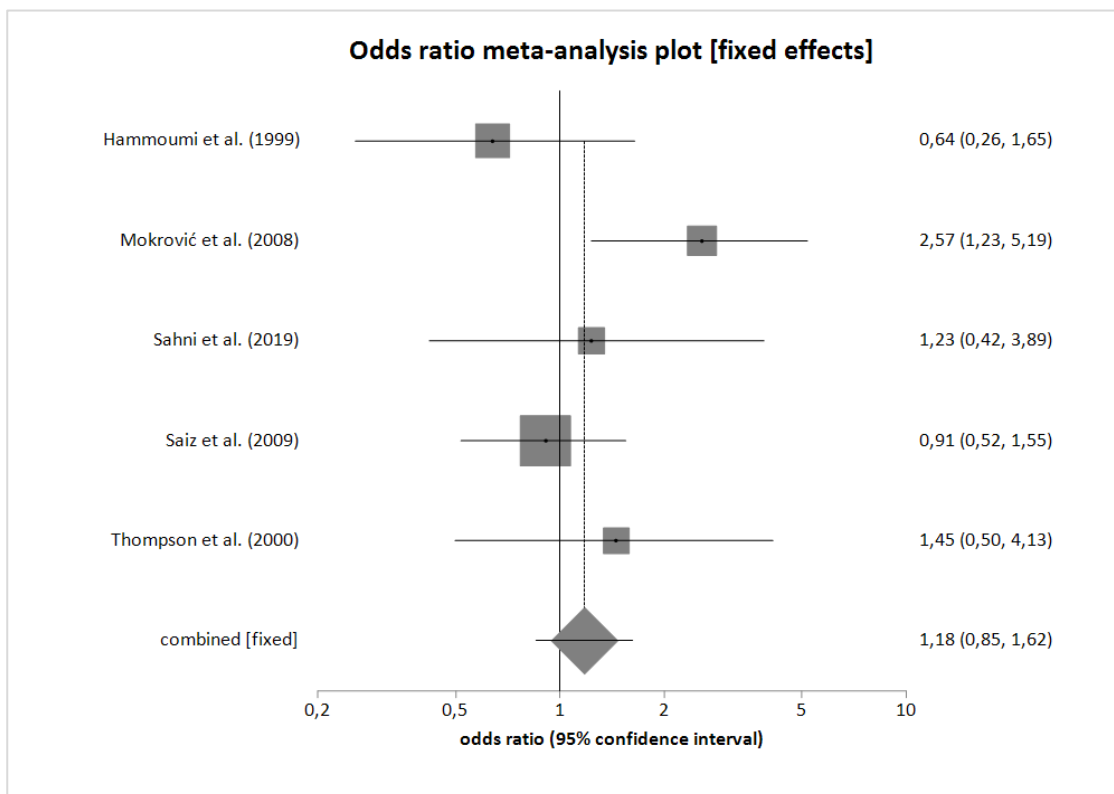


Abbildung 13: Forest-Plot des rezessiven Modells des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus

Der Egger-Test ergab einen p-Wert von 0,90. Dies sprach ebenso wie die symmetrische Datenverteilung im Funnel-Plot (siehe Abbildung 14) gegen Publication Bias.

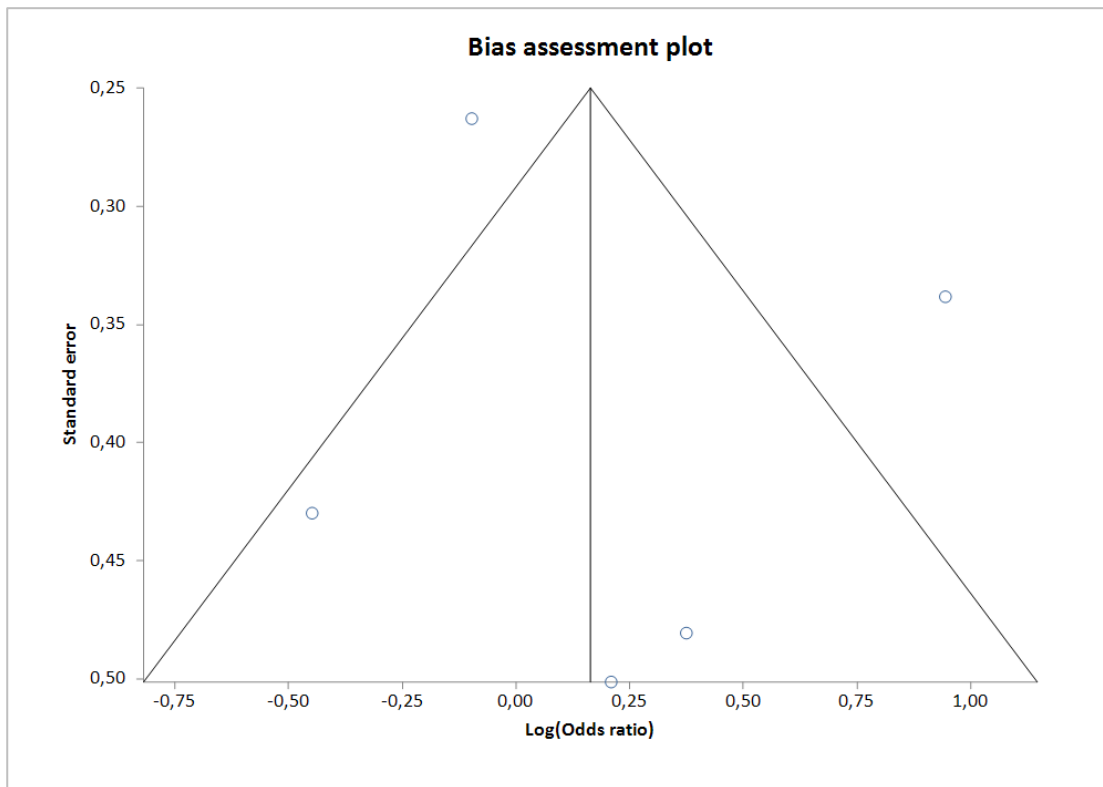


Abbildung 14: Funnel-Plot des rezessiven Modells des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus

Aufgrund der geringen Datenlage erübrigte sich eine Sensitivitätsanalyse mit weiterer Unterteilung in spezifische Gruppen.

6.3 5-HTR2A-102T/C-Polymorphismus

Die Datensuche zum 5-HTR2A-Polymorphismus ergab den 102T/C und den -1438G/A-Polymorphismus. Beide sind zusammen im Flow Chart der Abbildung 15 dargestellt. Der -1438G/A-Polymorphismus war mit drei Studien zu klein für eine Metaanalyse und wird hier nicht weiter diskutiert. Der 102T/C-Polymorphismus ging mit fünf Studien und 637 Fällen und 737 Kontrollen in die Metaanalyse ein.

Die Studiencharakteristika sind in Tabelle 8 zu finden. Die größte Studie umfasste 231 Fälle und 455 Kontrollen, die kleinste Studie 41 Fälle und 87 Kontrollen. In zwei Studien war das Alter der Probanden nicht angegeben. Ansonsten lag das mittlere Alter bei 40 Jahren. In der Fallgruppe waren in allen Studien mehr Männer als Frauen eingeschlossen, in der Kontrollgruppe variierte das Männer-Frauen-Verhältnis von mehr Männer, über ausgeglichen und mehr Frauen. Die Diagnose für AD wurde in allen Fällen anhand des DSM-Katalogs gestellt. In drei Studien stammten die kaukasischen Teilnehmer aus Deutschland oder Polen, in den anderen beiden Studien waren die Teilnehmer asiatischen Ursprungs aus Japan oder Asien allgemein. Das HWE wurde mit einer Ausnahme in allen Studien erfüllt.

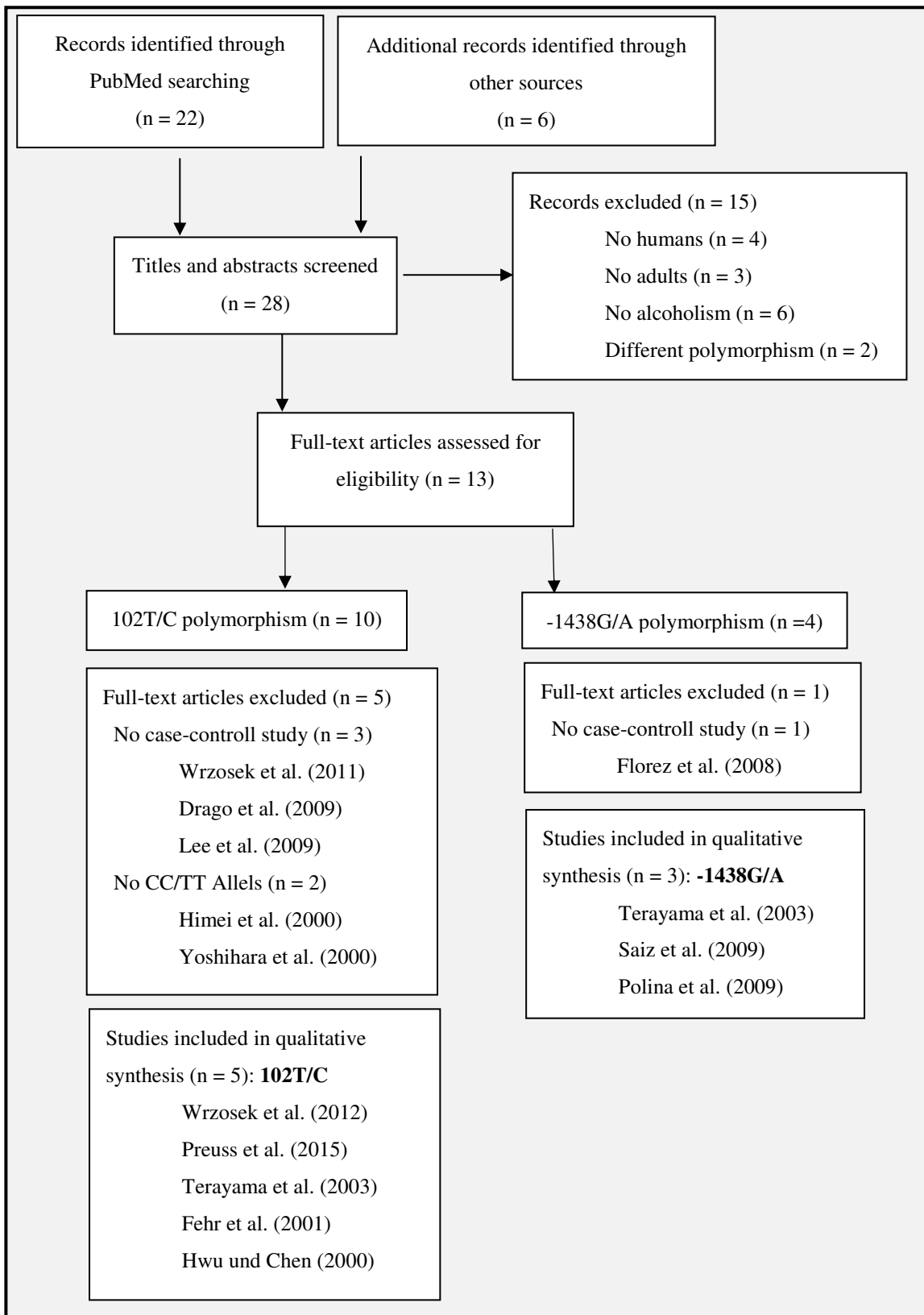


Abbildung 15: Flow Chart zur Datenerhebung des 5-HT2A-Polymorphismus

Tabelle 8: Studiencharakteristika des 102T/C-Polymorphismus

Autor, Jahr	n (F)	n (K)	mittleres Alter + SD (F)	mittleres Alter + SD (K)	w/m (F)	w/m (K)	Diagnose	Land	HWE
Fehr et al. (2001)	176	87	45,2 ± 10,7	42,5 ± 10,7	0,35	0,35	DSM-IV	Dtl	erfüllt
Hwu und Chen (2000a)	75	70	k.A.	k.A.	0,47	2,3	DSM-III	Asien	k.A.
Preuss et al. (2015)	231	455	47,12 ± 10,5	43,69 ± 16,0	0,43	1,01	DSM-IV	Dtl	erfüllt
Terayama et al. (2003)	41	112	49,3 ± 8,9	45,8 ± 8,6	0,64	0,96	DSM-IV	Japan	erfüllt
Wrzosek et al. (2012)	150	80	43,27 ± 9,7	k.A.	0,39	0,33	DSM-IV, MAST	Polen	erfüllt

Für den 102T/C-Polymorphismus sind das dominante CC + CT vs. TT und rezessive Modell CC vs. CT + TT in Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt.

Der Cochrans Q Test war sowohl für das dominante ($p = 0,47$) als auch für das rezessive Modell ($p = 0,40$) nicht signifikant. Daher wurde in beiden Fällen das Fixed Effects Modell angewandt.

Tabelle 9: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des 102T/C-Polymorphismus

<u>dominantes Modell</u> CC + CT vs. TT	Fälle		Kontrolle		Gewichtung [%]	OR	95 % KI	
	events	total	events	total				
Fehr et al. (2001)	147	176	60	75	17,4	1,27	0,59	2,65
Hwu und Chen (2000a)	21	39	8	15	6,7	1,02	0,26	3,96
Preuss et al. (2015)	195	231	368	455	48,5	1,28	0,82	2,02
Terayama et al. (2003)	29	41	79	112	15,6	1,01	0,43	2,45
Wrzosek et al. (2012)	132	150	60	80	11,8	2,44	1,13	5,27

Die gepoolte OR des dominanten Modells betrug 1,36 [1,01; 1,81] und war damit signifikant. Der Chi²-Test gab mit einem p-Wert von 0,04 ebenfalls an, dass ein signifikanter Unterschied der gepoolten OR zu 1 und damit ein signifikanter Zusammenhang des 102T/C-Polymorphismus und AD bestand. Die OR der einzelnen Studien ist zusammen mit der gepoolten OR in einem Forest-Plot in Abbildung 16 zu sehen.

Eine mögliche Heterogenität unter den Studien war dem I²-Wert von 0% [0 %; 64,1 %] nach auf den Zufall zurück zu führen. Der Egger-Test hatte einen p-Wert von 0,92 und sprach daher gegen Publication Bias. Ebenso gab der Funnel-Plot (Abbildung 17) keinen Hinweis auf Publication Bias, da die Daten symmetrisch verteilt waren.

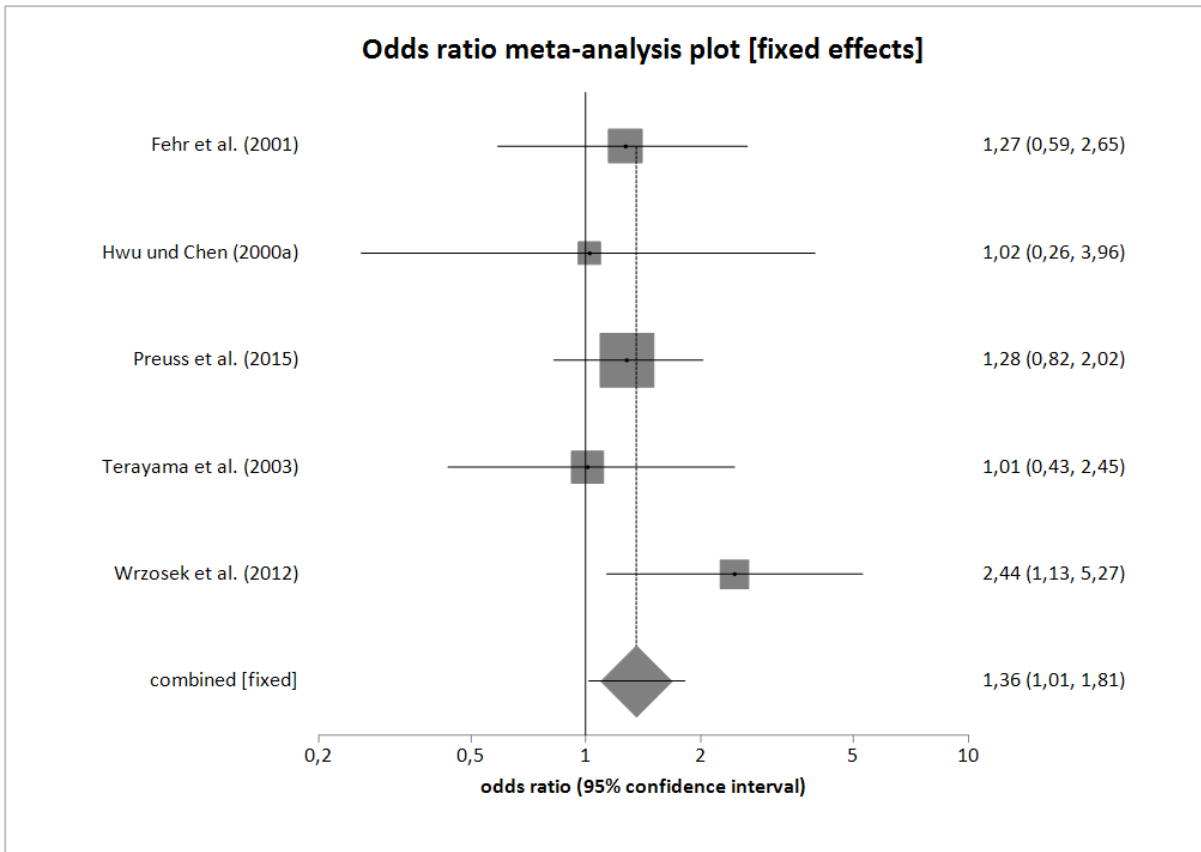


Abbildung 16: Forest-Plot des dominanten Modells des 102T/C-Polymorphismus

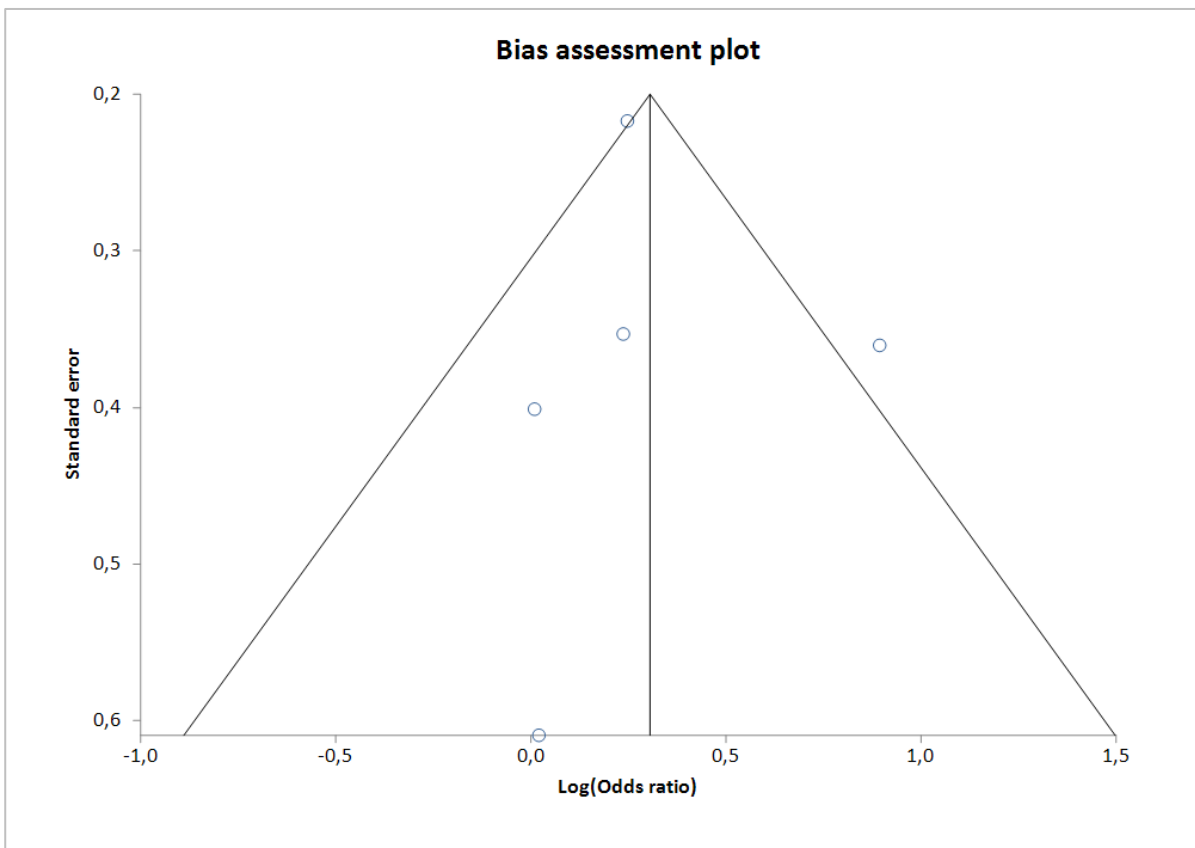


Abbildung 17: Funnel-Plot des dominanten Modells des 102T/C-Polymorphismus

Die Fall- und Kontrollzahlen, Gewichtung, OR und das 95 % KI des rezessiven Modells sind in Tabelle 10 zu finden.

Tabelle 10: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des 102T/C-Polymorphismus

rezessives Modell: CC vs. CT + TT	Fälle		Kontrolle		Gewichtung [%]	OR	95 % KI	
	events	total	events	total				
Autor, Jahr								
Fehr et al. (2001)	69	176	26	75	18,2	1,22	0,67	2,24
Hwu und Chen (2000a)	2	39	1	15	1,1	0,76	0,04	47,80
Preuss et al. (2015)	69	231	153	455	59,4	0,84	0,59	1,20
Terayama et al. (2003)	9	41	17	112	5,8	1,57	0,56	4,17
Wrzosek et al. (2012)	56	150	23	80	15,4	1,48	0,79	2,79

Im Gegensatz zum dominanten Modell zeigte das rezessive Modell kein signifikantes Ergebnis. Die gepoolte OR betrug $p = 1,04 [0,81; 1,34]$ und der Chi^2 -Test $p = 0,75$, was angab, dass sich die gepoolte OR nicht signifikant von 1 unterschied. Der dazugehörige Forest-Plot ist in Abbildung 18 zu sehen.

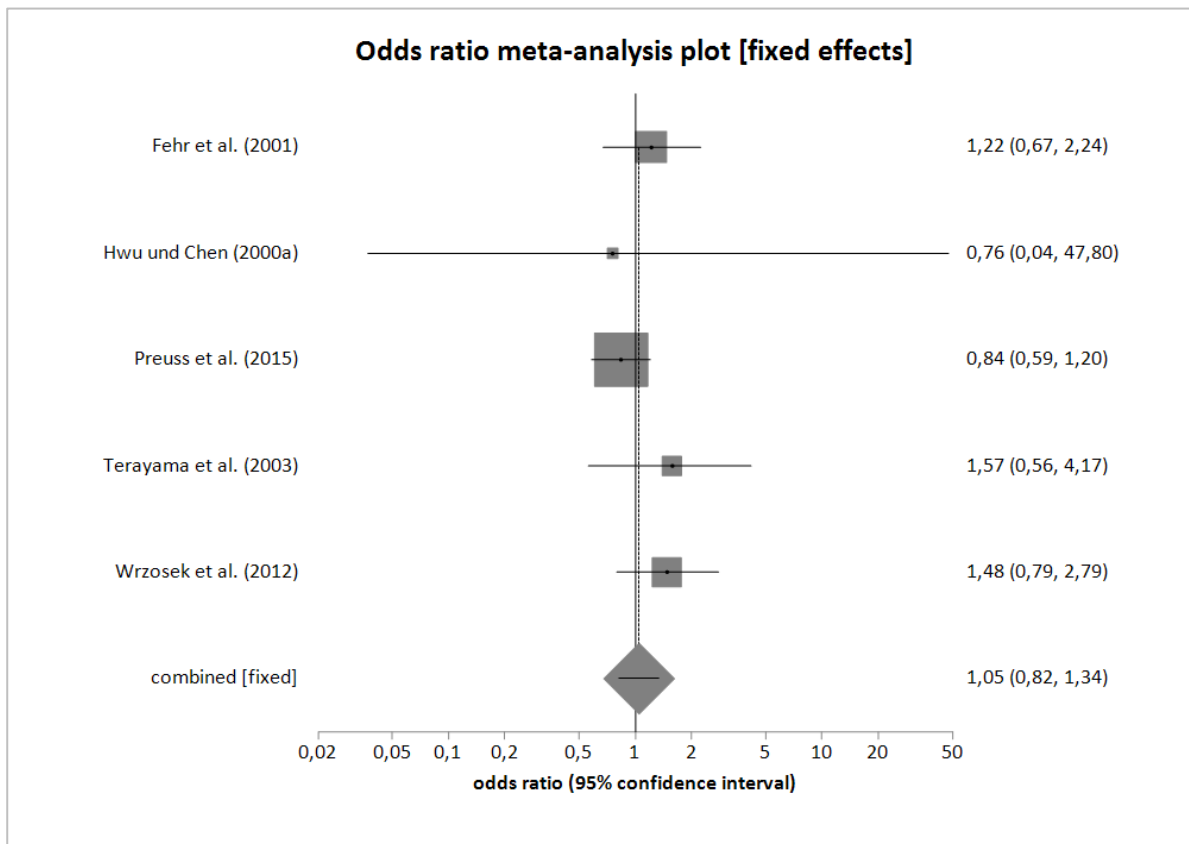


Abbildung 18: Forest-Plot des rezessiven Modells des 102T/C-Polymorphismus

Auch hier gab es mit einem I^2 Test von 0,3 % [0 %; 64,2 %] nur minimale Heterogenität zwischen den Studien.

In Abbildung 19 ist der entsprechende Funnel-Plot dargestellt. Die Daten sind symmetrisch verteilt und gaben keinen Hinweis auf Publication Bias. Dies wird durch den Egger-Test von $p = 0,42$ unterstützt.

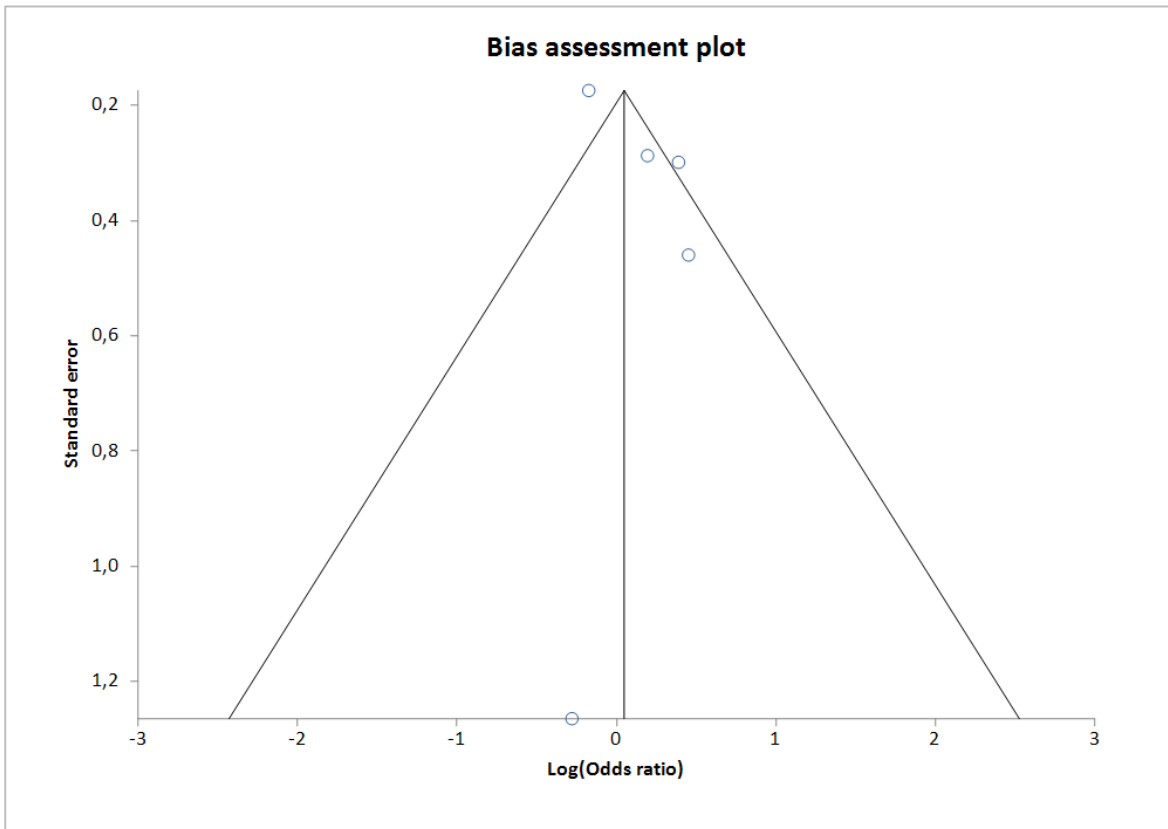


Abbildung 19: Funnel-Plot des rezessiven Modells des 102T/C-Polymorphismus

In einem weiteren Schritt wurde die Studie von Hwu und Chen (2000b) aus der Metaanalyse ausgeschlossen, da sie als einzige keine Angaben dazu macht, ob das HWE erfüllt wurde. Das dominante Modell wurde damit sogar noch signifikanter, da sich der Wert der gepoolten OR noch weiter von 1 unterschied. Die gepoolte OR betrug in diesem Fall $p = 1,38$ [1,02; 1,86]. Im rezessiven Modell änderte sich nichts und die gepoolte OR blieb annähernd gleich ($p = 1,05$ [0,82; 1,35]).

Um Unterschiede bezüglich der Herkunft auszuschließen, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit rein kaukasischen Teilnehmern durchgeführt. Auch hier verschob sich das dominante Modell nochmals in Richtung > 1 mit $p = 1,45$ [1,05; 2,01]. Das rezessive Modell blieb nach wie vor nicht signifikant mit $p = 1,02$ [0,79; 1,32]. Die entsprechenden Forest-Plots zu den Sensitivitätsanalysen sind im Anhang in Abbildung 79 bis 82 zu sehen.

6.4 TPH1-A218C-Polymorphismus

Die Abbildung 20 zeigt den Flow Chart zur Datenerhebung beim TPH1-A218C-Polymorphismus. Es konnten insgesamt vier passende Studien mit insgesamt 734 Fällen und 851 Kontrollen identifiziert werden.

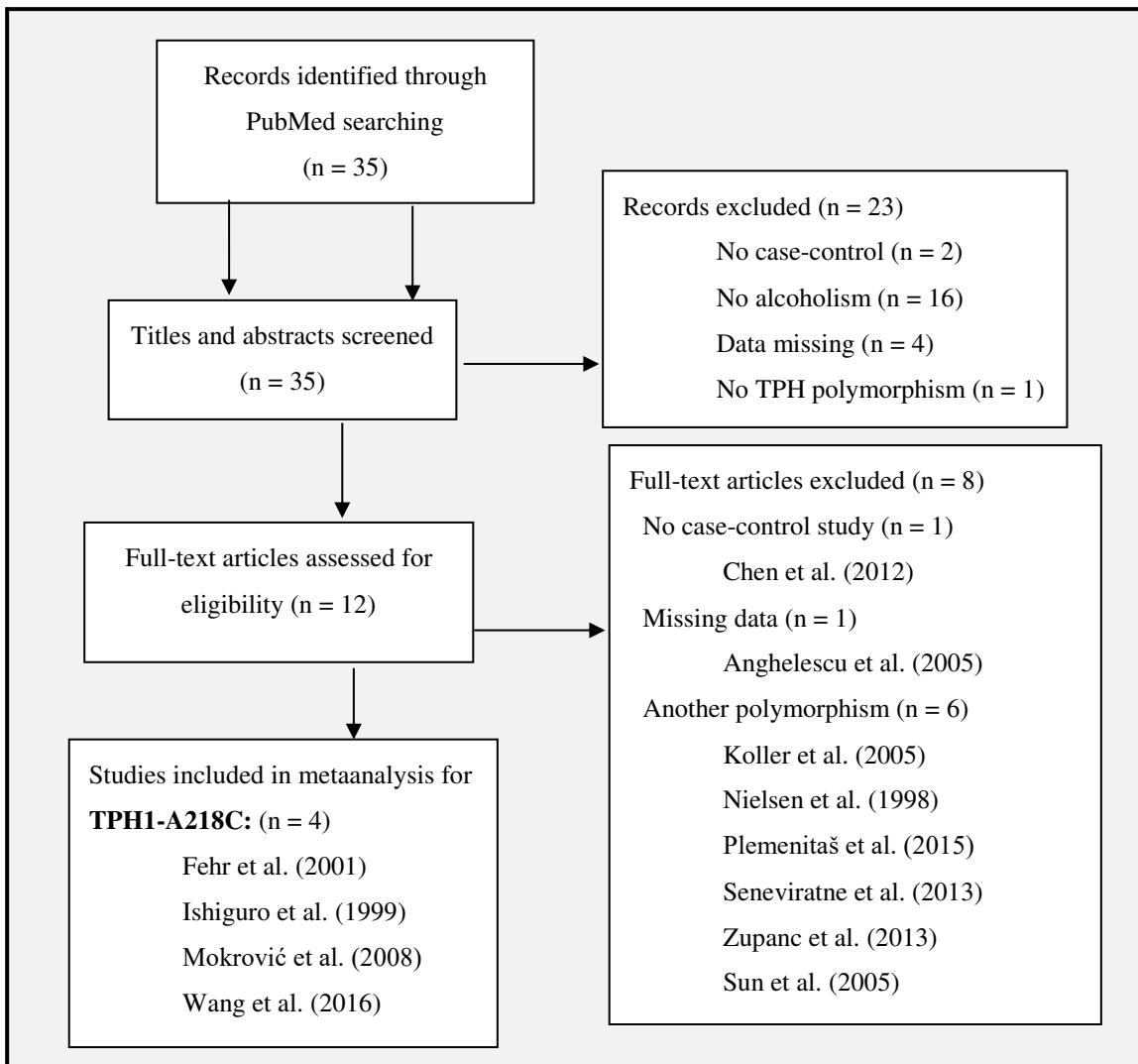


Abbildung 20: Flow Chart zur Datenerhebung des TPH1-A218C-Polymorphismus

Die Studiencharakteristika sind in Tabelle 11 zu sehen. Die größte Studie umfasste 292 Fälle und 301 Kontrollen, die kleinste Studie 59 Fälle und 282 Kontrollen. Das mittlere Alter der Teilnehmer lag zwischen 32 und 64,7 Jahren. Sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe überwog der Männeranteil. Eine Studie untersuchte nur Männer. Die Diagnose AD wurde mittels DSM-Katalog gestellt. Die eine Hälfte der Teilnehmer stammte aus Europa, Deutschland oder Kroatien, die andere aus Asien, Japan und China. In allen Studien wurde das HWE erfüllt.

Tabelle 11: Studiencharakteristika des TPH1-A218C-Polymorphismus

Autor, Jahr	n (F)	n (K)	mittleres Alter + SD (F)	mittleres Alter + SD (K)	w/m (F)	w/m (K)	Diagnose	Land	HWE
Fehr et al. (2001)	176	87	45,2 ± 10,7	42,5 ± 10,7	0,35	0,36	DSM-IV	Dtl	erfüllt
Ishiguro et al. (1999b)	225	182	m: 64,7 w: 50,7	k.A.	0,13	k.A.	DSM-III-R	Japan	erfüllt
Mokrović et al. (2008)	59	282	32 ± 6	42 ± 12	m	m	DSM-IV	Kroatien	erfüllt
Wang et al. (2016)	292	301	37,4 ± 10,7	34,7 ± 8,8	0,18	0,46	DSM-IV	China	erfüllt

Die Fall- und Kontrollzahlen für das dominante (AA + AC vs. CC) und das rezessive Modell (AA vs. AC + CC) sind in Tabelle 12 und 13 dargestellt. In beiden Gruppen war der Cochrans Q Test nicht signifikant mit $p > 0,05$, deswegen wurde das Fixed Effects Modell angewandt.

Tabelle 12: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des A218C-Polymorphismus

<u>dominantes Modell:</u> AA + CA vs. CC	Fälle		Kontrolle		Gewichtung [%]	OR	95 % KI	
	events	total	events	total				
Autor, Jahr								
Fehr et al. (2001)	125	159	77	87	17,6	0,48	0,20	1,06
Ishiguro et al. (1999b)	169	225	140	182	31,9	0,91	0,56	1,47
Mokrović et al. (2008)	49	58	236	281	10,4	1,04	0,46	2,58
Wang et al. (2016)	232	292	240	301	40,2	0,98	0,65	1,50

Die gepoolte OR des dominanten Modells betrug 1,10 [0,88; 1,38] und war damit nicht signifikant (siehe Abbildung 21). Der Chi²-Test wies mit einem p-Wert von 0,41 auf keinen signifikanten Unterschied der gepoolten OR zu 1 hin.

Die Heterogenität zwischen den Studien war auf den Zufall zurückzuführen. I² betrug 0 % [0 %; 67,9 %]. Um Publication Bias auszuschließen wurde der Egger-Test durchgeführt und ein Funnel-Plot erstellt, der in Abbildung 22 zu sehen ist. Der p-Wert des Egger-Tests war nicht signifikant mit $p = 0,56$ und die Verteilung der Daten im Funnel-Plot symmetrisch, was keinen Hinweis auf Publication Bias gab.

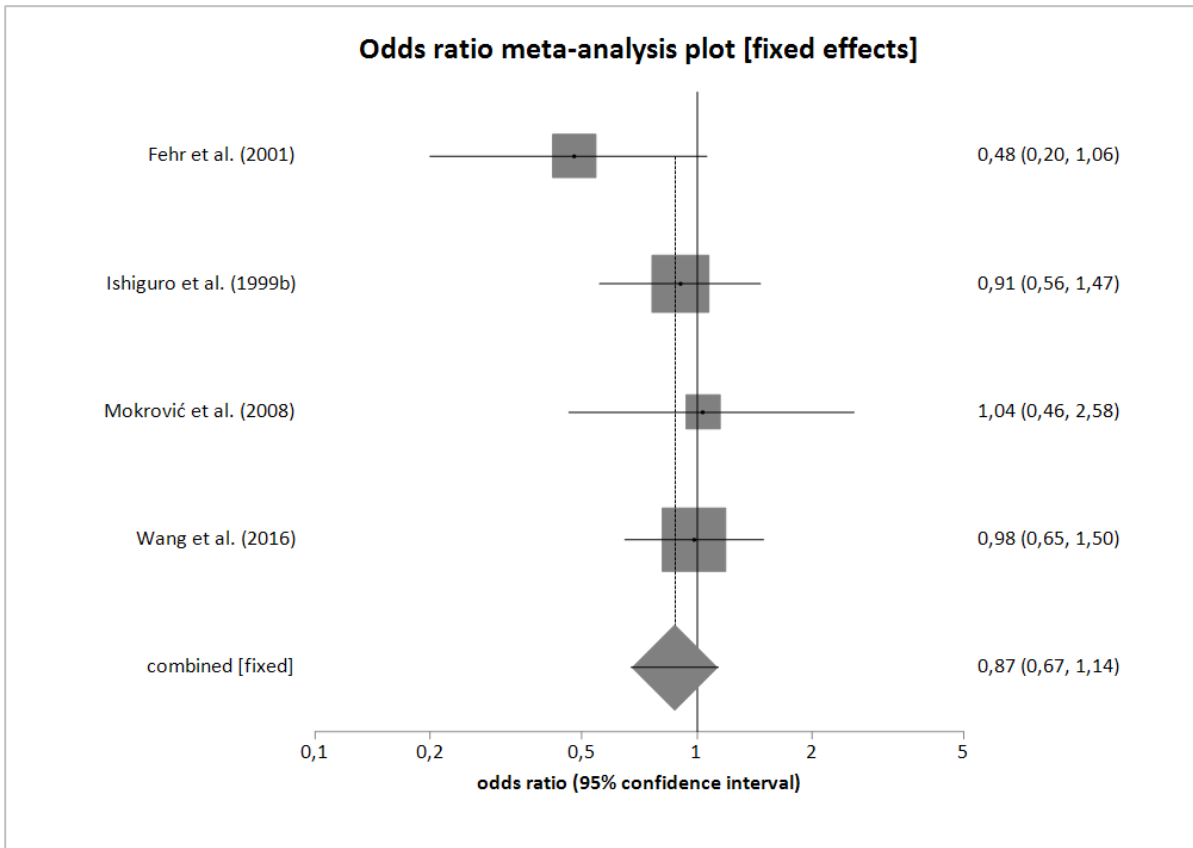


Abbildung 21: Forest-Plot des dominanten Modells des A218C-Polymorphismus

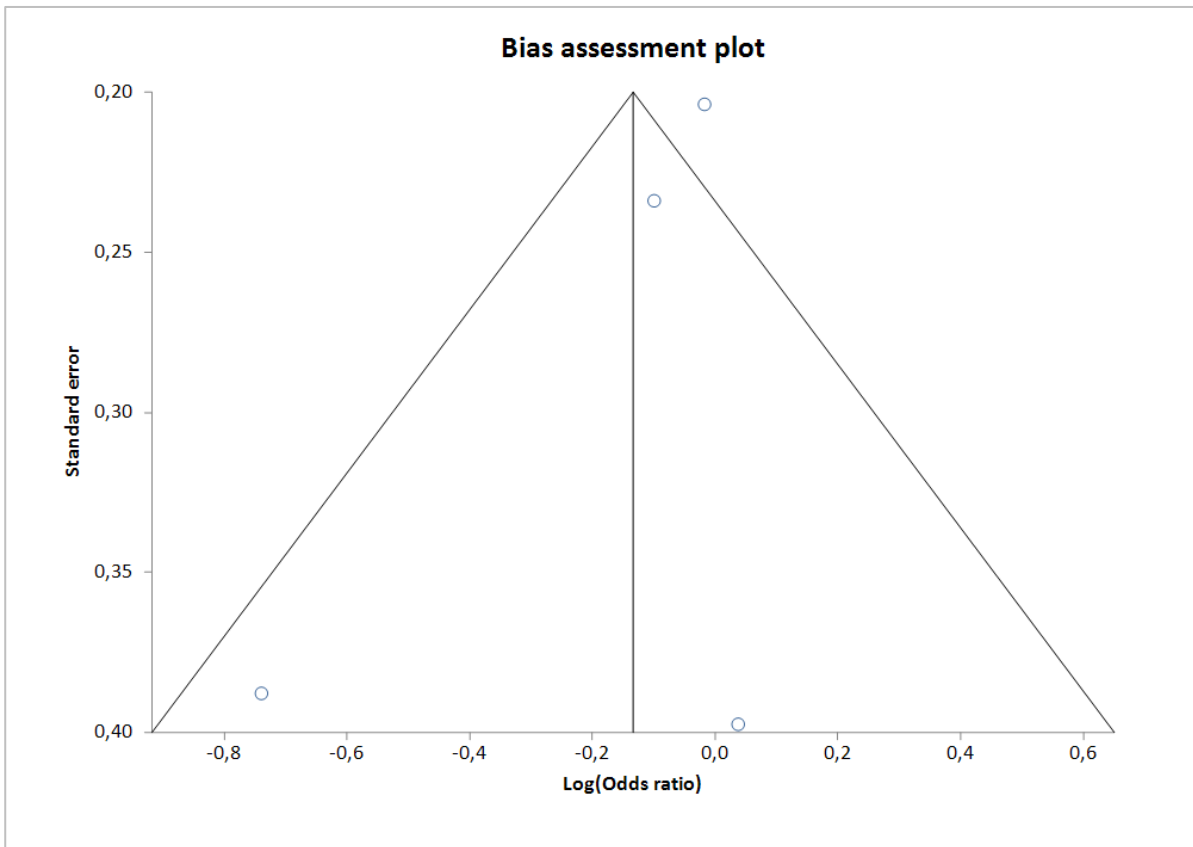


Abbildung 22: Funnel-Plot des dominanten Modells des A218C-Polymorphismus

Tabelle 13: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des A218C-Polymorphismus

rezessives Modell:									
AA vs. CA + CC		Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI	
Autor, Jahr	events	total	events	total	[%]				
Fehr et al. (2001)	56	159	22	87	12,8	1,61	0,87	3,03	
Ishiguro et al. (1999b)	72	225	55	182	28,6	1,09	0,70	1,70	
Mokrović et al. (2008)	19	58	96	281	15,2	0,95	0,49	1,78	
Wang et al. (2016)	92	292	93	301	43,4	1,03	0,72	1,48	

Die gepoolte OR des rezessiven Modells betrug 1,11 [0,88; 1,39]. Damit lag auch beim rezessiven Modell kein signifikantes Ergebnis vor. Der Chi²-Test gab mit p = 0,41 an, dass kein signifikanter Unterschied der gepoolten OR zu 1 vorlag. Der Forest-Plot dazu ist in Abbildung 23 zu sehen.

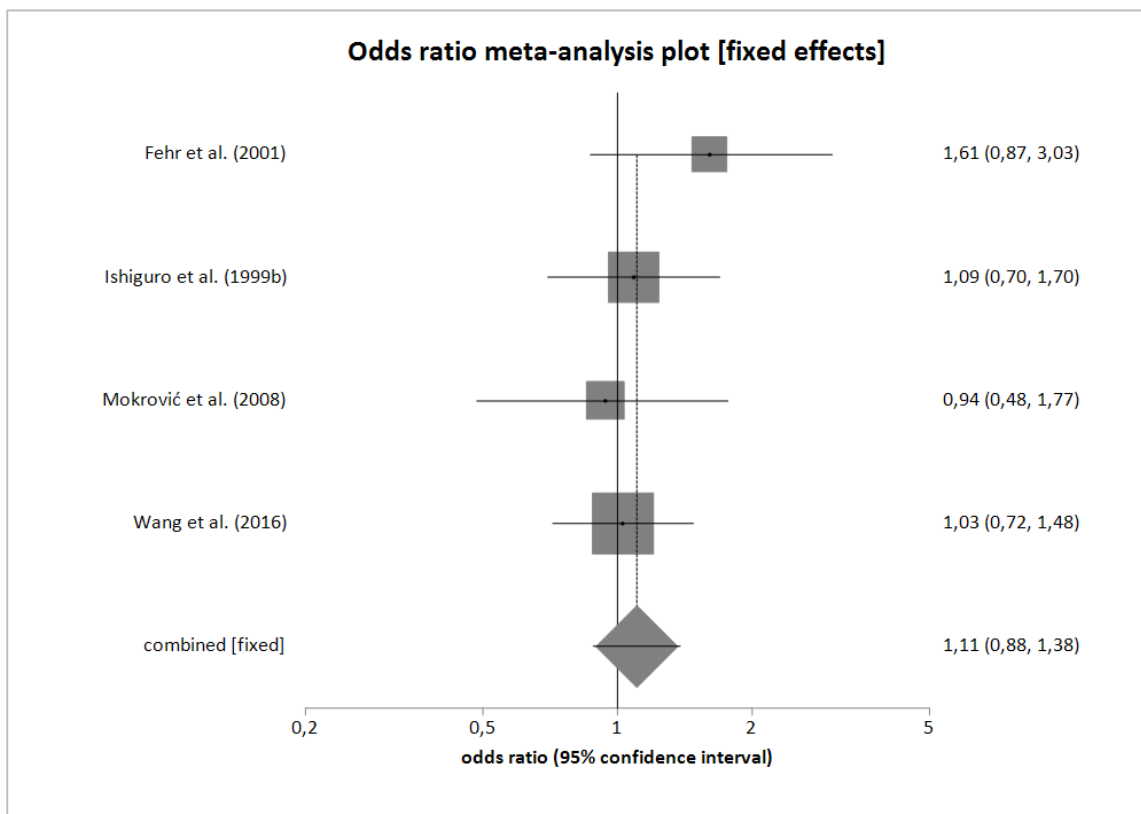


Abbildung 23: Forest-Plot des rezessiven Modells des A218C-Polymorphismus

Der I²-Test hatte einen Wert von 0 % [0 %, 67,9%] und wies damit auf keine bis mittlere Heterogenität zwischen den Studien hin. Es gab keinen Hinweis auf Publication Bias, da der Egger-Test 0,60 betrug und die Verteilung der Daten im Funnel-Plot (Abbildung 24) symmetrisch war.

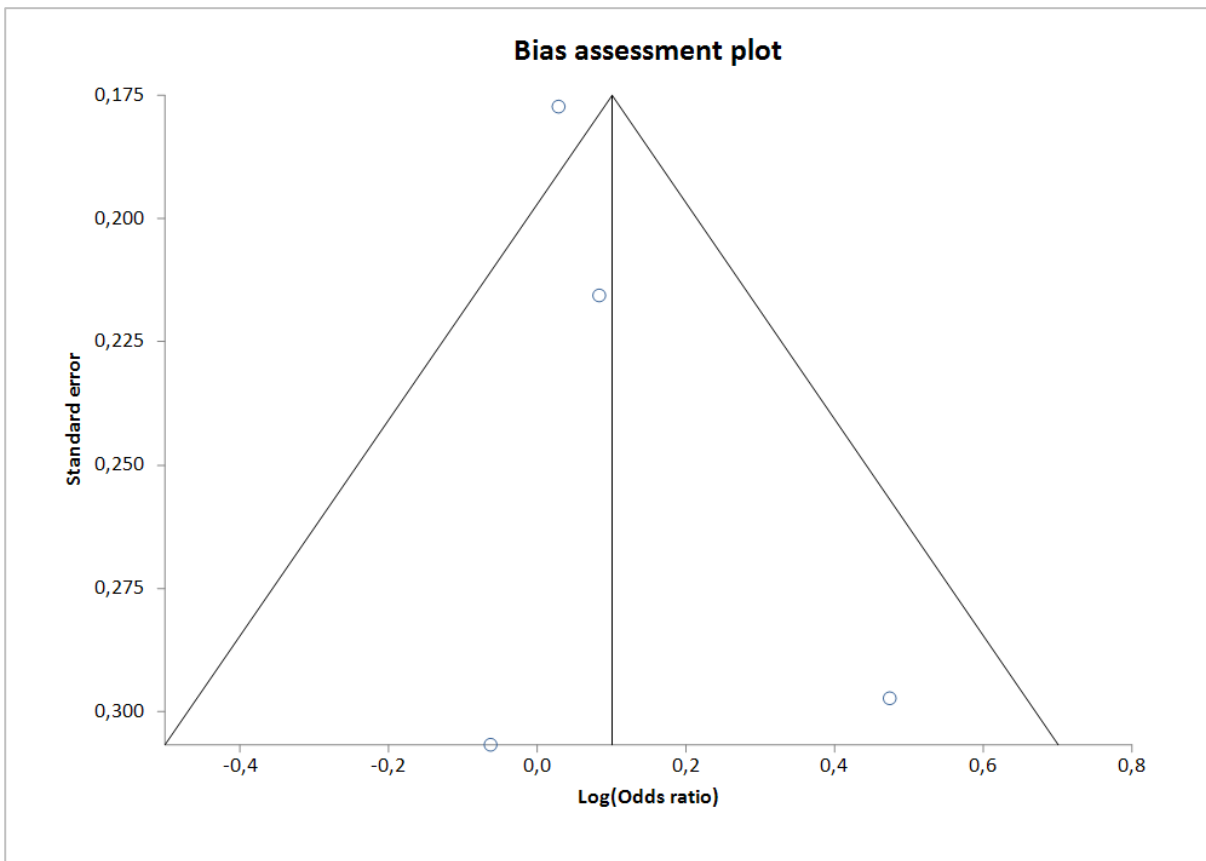


Abbildung 24: Funnel-Plot des rezessiven Modells des A218C-Polymorphismus

Die Studie von Fehr et al. (2001) wies sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell das größte Konfidenzintervall auf. Im dominanten Modell trat das A-Allel mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in der gesunden Population auf und im rezessiven Modell in der alkoholabhängigen Population. Um auszuschließen, dass diese Studie Einfluss auf die Signifikanz der Metaanalyse nahm, wurde diese Studie in einer Sensitivitätsanalyse aus der Metaanalyse ausgeschlossen. Damit näherte sich im dominanten ($p = 0,96 [0,73; 1,27]$) und rezessiven Modell ($p = 1,03 [0,81; 1,32]$) die gepoolte OR noch weiter der 1 an, was das Ergebnis noch weniger signifikant machte. Auch die Heterogenität zwischen den Studien blieb unverändert. Die Forest-Plots dazu sind im Anhang in Abbildung 83 und 84 zu finden.

Weitere Untergruppen bezogen auf Geschlecht, Herkunftsland oder HWE zu bilden, bot sich aufgrund der geringen Studienanzahl nicht an.

6.5 MAOA-uVNTR-Polymorphismus

In den MAOA-uVNTR-Polymorphismus konnten acht Studien mit insgesamt 1507 Fällen und 1135 Kontrollen eingeschlossen werden. Der Flow Chart zur Datenerhebung ist in Abbildung 25 zu sehen, die Studiencharakteristika in Tabelle 14.

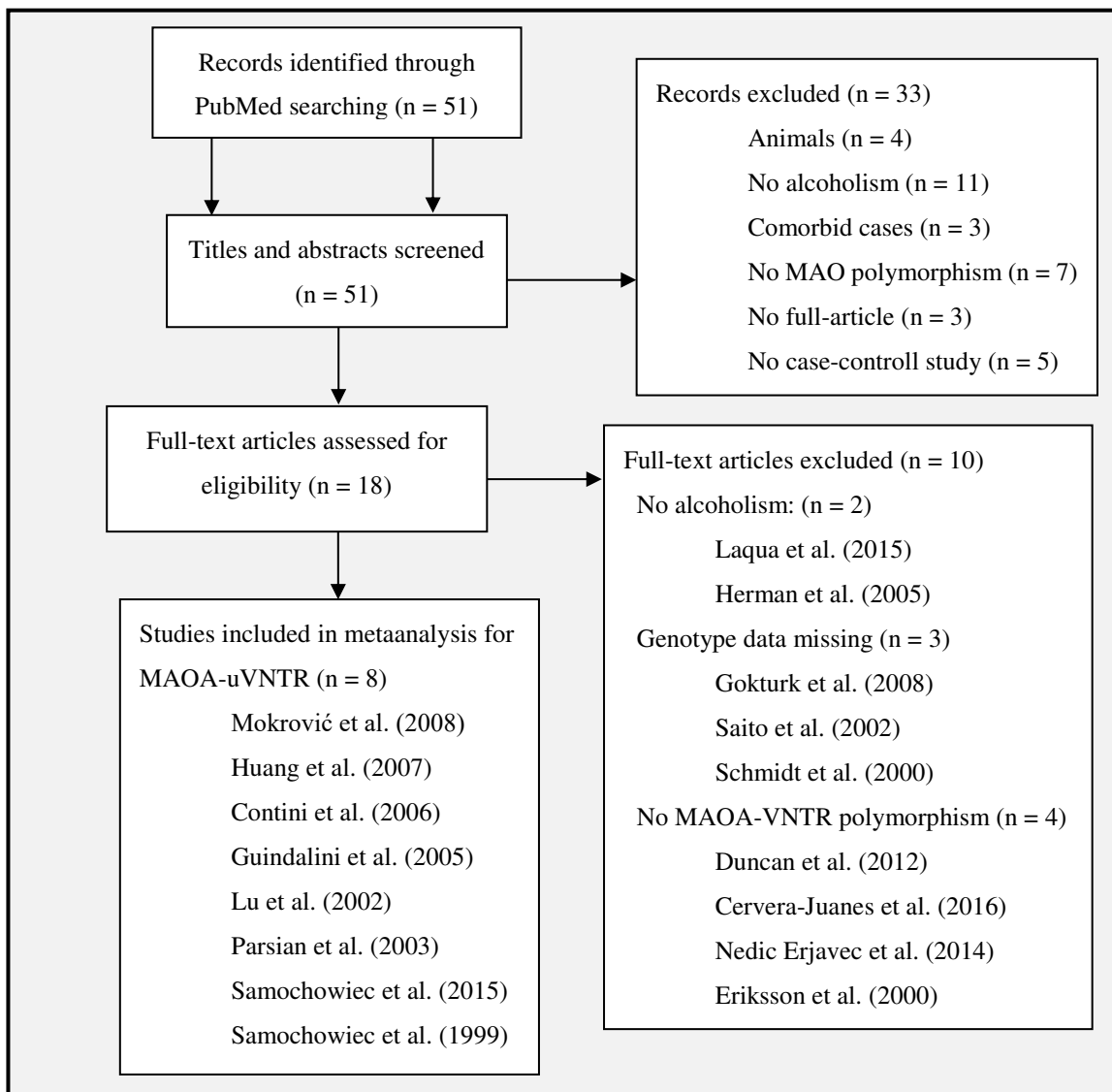


Abbildung 25: Flow-Chart zur Datenerhebung des MAOA-uVNTR-Polymorphismus

Tabelle 14: Studiencharakteristika des MAOA-uVNTR-Polymorphismus

Autor, Jahr	n (F)	n (K)	mittleres Alter + SD (F)	mittleres Alter + SD (K)	w/m (F)	w/m (K)	Diagnose	Land	HWE
Contini et al. (2006)	125	235	k.A.	k.A.	m	m	DSM-III	Brasilien	k.A.
Guindalini et al. (2005)	93	93	47,3 ± 9,7	45,3 ± 11,7	0,8	0,8	ICD-10	Kaukasier und afrikanische Brasilianer	k.A.
Huang et al. (2007)	108	201	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	DSM-IV	Taiwan	k.A.
Lu et al. (2002)	214	77	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	DSM-IV	Taiwan	k.A.
Mokrović et al. (2008)	59	282	32 ± 6	42 ± 12	m	m	DSM-IV	Kroatien	erfüllt
Parsian et al. (2003)	134	89	k.A.	k.A.	0,3	0,9	DSM-III-R	Kaukasier	k.A.
Samochowiec et al. (2015)	370	168	44,8	38,1	m	m	ICD-10	Kaukasier	k.A.
Samochowiec et al. (1999)	303	185	43,8 ± 7,5	40,8 ± 8,1	m	m	ICD-10	Dtl	k.A.

Die größte Studie umfasste 370 Fälle mit 168 Kontrollen und die kleinste 93 Fälle mit 93 Kontrollen. Das mittlere Alter der Teilnehmer erstreckte sich von 32 bis 44,8 Jahren. In vier Studien wurden keine Angaben zum Alter der Probanden gemacht. In allen Studien überwog der Anteil der Männer gegenüber den Frauen. In vier Studien wurden nur Männer untersucht und in zwei Studien waren keine Angaben zum Männer-Frauen-Verhältnis gegeben. Die Diagnose der AD wurde in fünf der acht Studien anhand des DSM-IV oder DSM-III-R gestellt, in den übrigen drei Studien anhand der ICD-10. Die Teilnehmer waren in vier Studien Kaukasier aus Deutschland, Kroatien oder unter dem Oberbegriff Kaukasier zusammengefasst. In zwei Studien kamen die Teilnehmer aus Taiwan und in zwei anderen aus Brasilien. Nur eine Studie gab an, dass das HWE erfüllt wurde. In allen anderen Studien fehlte diese Angabe.

Für den MAOA-uVNTR-Polymorphismus wurde getestet, ob das Allel mit 3 Wiederholungen (uVNTR*3R) bzw. das mit 4 (uVNTR*4R) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei Alkoholikern vorkam.

Der Cochrans Q Test betrug für den uVNTR*3R $p = 0,0074$, deswegen wurde das Random Effects Modell angewandt. Die Fall- und Kontrollzahlen, Gewichtung, OR und 95 % KI sind in Tabelle 15 zu sehen.

Die gepoolte OR war nicht signifikant mit einem p-Wert von 1,01 [0,76; 1,34] und ist in einem Forrest-Plot in Abbildung 26 zu sehen. Die gepoolte OR unterschied sich im Chi²-Test nicht signifikant von 1 (p = 0,95).

Tabelle 15: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des uVNTR*3R-Allels

uVNTR*3R	Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI	
	events	total	events	total			[%]	
Contini et al. (2006)	51	125	73	234	13,4	1,52	0,94	2,44
Guindalini et al. (2005)	39	93	24	91	10,3	2,02	1,04	3,95
Huang et al. (2007)	53	107	123	197	12,9	0,59	0,36	0,98
Lu et al. (2002)	122	214	42	77	12,0	1,11	0,63	1,93
Mokrović et al. (2008)	51	139	18	57	9,8	1,26	0,62	2,58
Parsian et al. (2003)	38	156	47	126	12,2	0,54	0,31	0,93
Samochowiec et al. (2015)	115	370	56	168	14,7	0,90	0,60	1,36
Samochowiec et al. (1999)	109	303	65	185	14,8	1,04	0,70	1,55

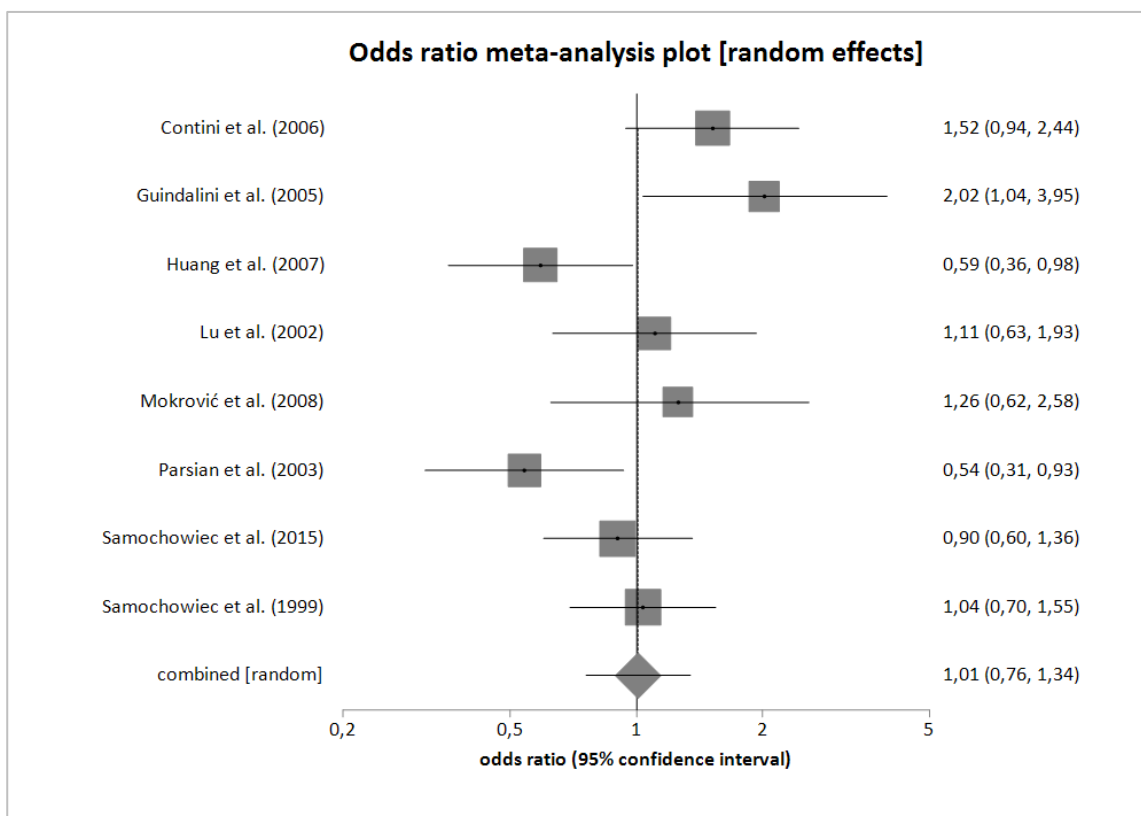


Abbildung 26: Forest-Plot des uVNTR*3R-Polymorphismus

Zwischen den Studien herrschte eine mittlere Heterogenität mit I² von 63,7 % [0 %; 81,2 %]. Der Egger-Test war mit p = 0,57 nicht signifikant und die Datenverteilung im Funnel-Plot (Abbildung 27) symmetrisch. Damit deutete nichts darauf hin, dass Publication Bias vorlag.

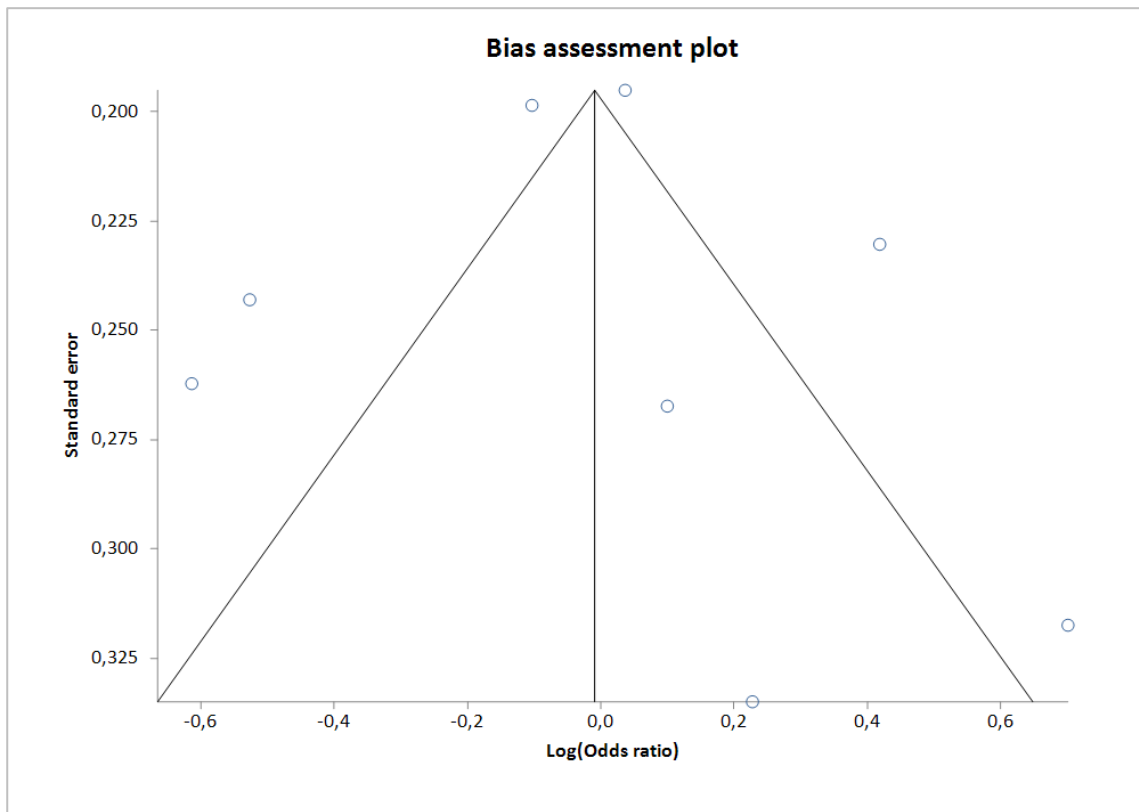


Abbildung 27: Funnel-Plot des uVNTR*3R-Polymorphismus

Für uVNTR*4R wurde das Random Effects Modell gewählt, da der Cochrans Q Test $p = 0,0051$ betrug. Tabelle 16 zeigt die Fall- und Kontrollzahlen, die Gewichtung, OR und das 95 % KI zum uVTNR*4R.

Tabelle 16: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des uVNTR*4R-Allels

uVNTR*4R Autor, Jahr	Fälle		Kontrolle		Gewichtung [%]	OR	95 % KI	
	events	total	events	total				
Contini et al. (2006)	69	125	156	234	13,4	0,62	0,39	0,99
Guindalini et al. (2005)	53	93	66	91	10,4	0,50	0,26	0,97
Huang et al. (2007)	54	107	74	197	12,8	1,69	1,02	2,80
Lu et al. (2002)	90	214	34	77	11,9	0,92	0,53	1,61
Mokrović et al. (2008)	87	139	36	57	10,0	0,98	0,49	1,93
Parsian et al. (2003)	114	156	75	126	12,3	1,85	1,08	3,15
Samochowicz et al. (2015)	255	370	112	168	14,5	1,11	0,74	1,66
Samochowicz et al. (1999)	189	303	118	185	14,7	0,94	0,63	1,40

Der p-Wert der gepoolten OR betrug 1,00 [0,75; 1,34] (Abbildung 28) und war damit nicht signifikant. Der χ^2 -Test gab an, dass sich die gepoolte OR nicht signifikant von 1 unterschied mit einem p-Wert von 0,99.

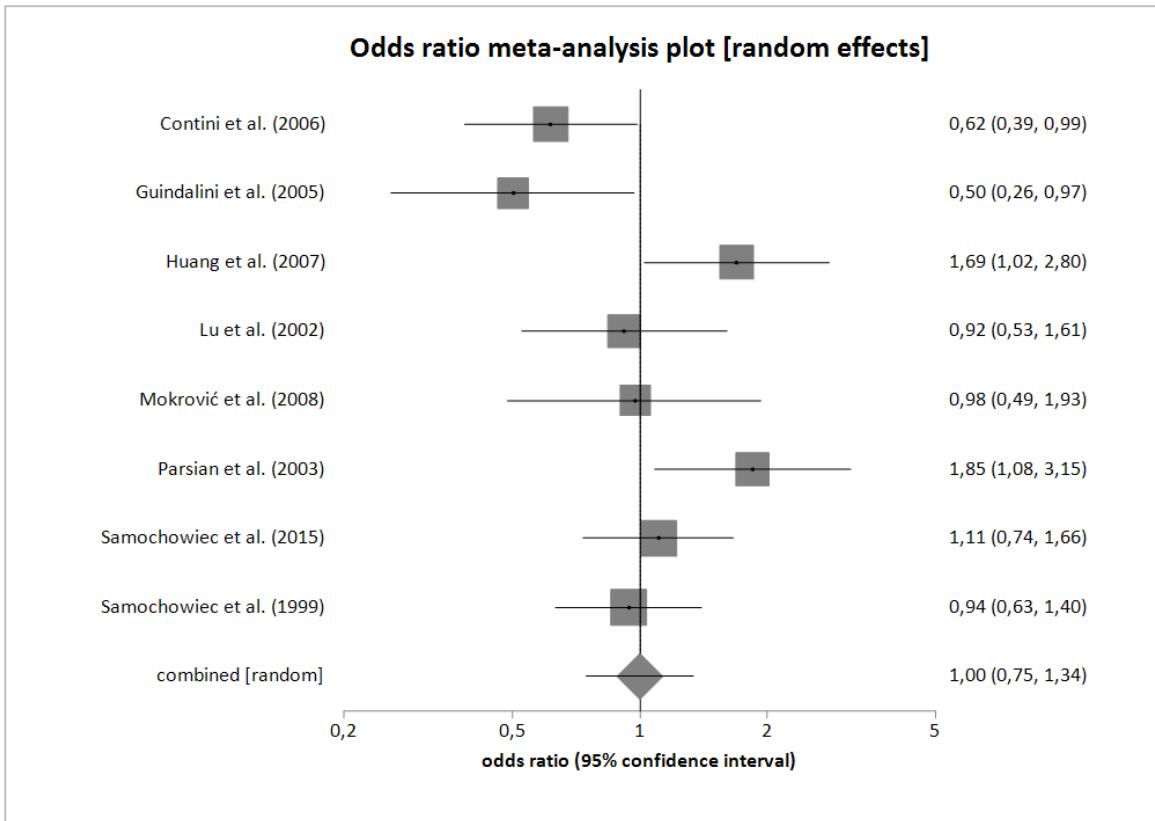


Abbildung 28: Forest-Plot des uVNTR*4R-Polymorphismus

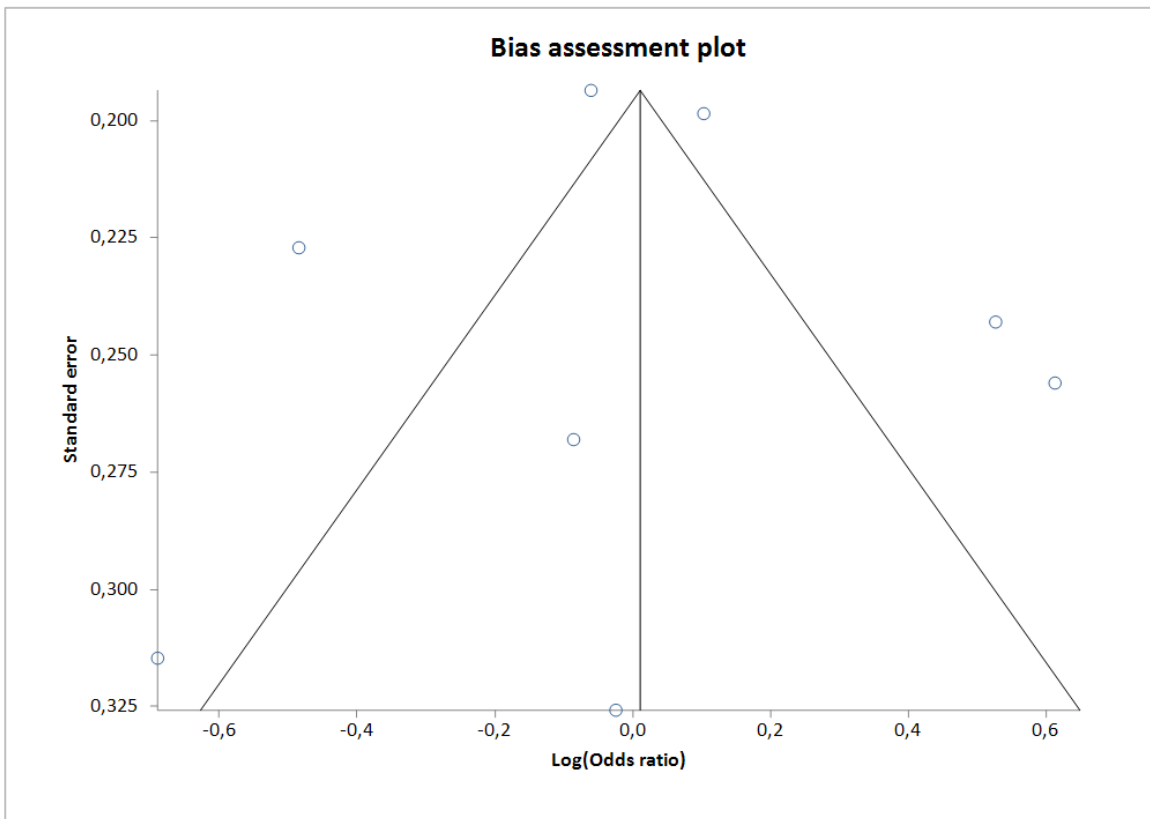


Abbildung 29: Funnel-Plot des uVNTR*4R-Polymorphismus

Zwischen den Studien bestand insgesamt eine mittlere Heterogenität. Der Wert von I^2 betrug 65,4 % [0,8 %; 81,9 %]. Es gab keinen Hinweis auf Publication Bias. Der Egger-Test hatte einen Wert von $p = 0,74$ und die Verteilung der Daten im Funnel-Plot in Abbildung 29 war symmetrisch.

Weiterhin wurde untersucht, ob das Geschlecht Einfluss auf das Ergebnis nahm und eine Metaanalyse mit nur männlichen Probanden durchgeführt. Aber auch hier wurde kein signifikantes Ergebnis weder für *3R ($p = 1,11$ [0,89; 1,38]) noch für *4R ($p = 0,90$ [0,72; 1,12]) erzielt.

Auch die Diagnosestellung durch den DSM-Katalog hatte keinen Einfluss auf die Signifikanz. Der p -Wert für *3R betrug 0,92 [0,60; 1,40] und für *4R 1,12 [0,72; 1,72] bei DSM-Diagnose. Als letztes wurde eine Untergruppe aus kaukasischen Teilnehmern erstellt. Der p -Wert der gepoolten OR blieb bei *3R mit $p = 0,89$ [0,71; 1,12] und bei *4R mit $p = 1,14$ [0,91; 1,43] nicht signifikant. Die Forest-Plots zu diesen Sensitivitätsanalysen sind im Anhang in Abbildung 85 bis 90 zu sehen.

6.6 COMT-Val158Met-Polymorphismus

In der Suche nach dem COMT-Val158Met-Polymorphismus konnten sieben passende Studien identifiziert werden. Diese schließen insgesamt 1189 Fälle und 1724 Kontrollen ein. Die Datenerhebung ist in Form eines Flow Charts in Abbildung 30 dargestellt.

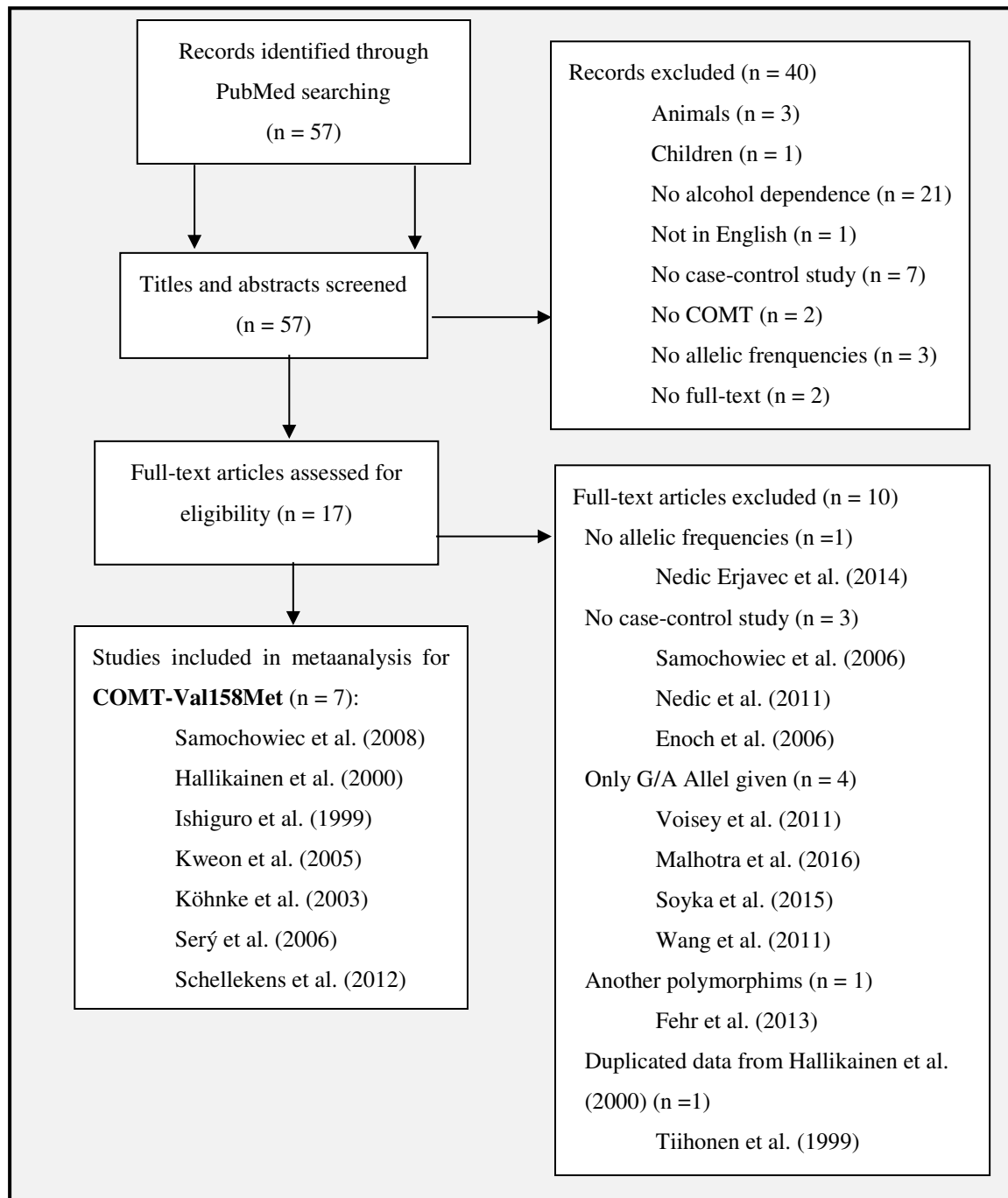


Abbildung 30: Flow Chart zur Datenerhebung des COMT-Val158Met-Polymorphismus

Tabelle 17: Studiencharakteristika zum COMT-Val158Met-Polymorphismus (A für Typ I AD, B für Typ II AD)

Autor, Jahr	n (F)	n (K)	mittleres Alter + SD (F)	mittleres Alter + SD (K)	w/m (F)	w/m (K)	Diagnose	Herkunft	HWE
Hallikainen et al. (2000) A	123	267	44,1 ± 8,8	54,6 ± 6,92	m	k.A.	DSM-III-R, MAST	Finnland	erfüllt
Hallikainen et al. (2000) B	62	267	30,4 ± 8,2	54,6 ± 6,92	m	k.A.	DSM-III-R	Finnland	erfüllt
Ishiguro et al. (1999a)	175	345	33 - 75	50,1 ± 8,1	0,14	(matched)	DSM-IV	Japan	erfüllt
Köhnke et al. (2003)	142	101	43,6 ± 8,5	37,4 ± 10,7	0,26	0,55	DSM-IV	Dtl	erfüllt
Kweon et al. (2005b)	97	94	45,7 ± 11,2	39,6 ± 7,7	m	m	DSM-IV	Korea	erfüllt
Samochowiec et al. (2008)	122	150	35 ± 9	35 ± 5	0,23	0,25	SSAGA interview	Polen	erfüllt
Schellekens et al. (2012)	109	99	41 ± 11	39 ± 9	m	m	DSM-IV	Holland	k.A.
Serý et al. (2006)	399	400	45,0 ± 8,9	43,3 ± 8,7	0,43	1,6	DSM-IV	Tschechien	erfüllt

In den Studien nahmen zwischen 63 und 399 alkoholabhängige Patienten und zwischen 94 und 400 Kontrollen teil. Außer in einer Studie wurde die Diagnose der AD nach dem DSM-IV beziehungsweise der DSM-III gestellt. Die Teilnehmer waren in fünf der sieben Studien Kaukasier aus Polen, Finnland, Deutschland, Holland oder Tschechien. Die Teilnehmer der übrigen zwei Studien stammten aus Korea oder Japan. In vier Studien waren sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe nur Männer vertreten. In den anderen vier Studien überwog der Anteil der Männer, außer bei einer Studie mit einem Frauen-Männer-Anteil von 1,6. Das mittlere Alter lag zwischen 35 ± 5 und $54,6 \pm 7$ Jahren. Mit Ausnahme einer Studie wurde das HWE erfüllt. Die Angaben zu den Charakteristika der Studienteilnehmer sind in Tabelle 17 zu finden.

Fall- und Kontrollzahlen der Typ I und Typ II AD in der Studie von Hallikainen et al. (2000) wurden für die Metaanalyse zu einer Gruppe zusammengefasst.

In Tabelle 18 sieht man die Fall- und Kontrollzahlen, die Gewichtung, die OR und das 95 % KI des dominanten Modells (Met/Met + Met/Val vs. Val/Val) und in Tabelle 19 des rezessiven Modells (Met/Met vs. Met/Val + Val/Val).

Tabelle 18: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzinterfall des dominanten Modells des COMT-Val159Met Polymorphismus

dominantes Modell: Met/Met + Met/Val vs. Val/Val									
Autor, Jahr	Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI		
	events	total	events	total	[%]				
Hallikainen et al. (2000)	153	185	203	267	11	1,51	0,92	2,51	
Ishiguro et al. (1999a)	90	175	180	346	22,5	0,98	0,67	1,43	
Köhnke et al. (2003)	109	142	76	101	7,9	1,09	0,57	2,05	
Kweon et al. (2005b)	18	56	47	94	9,1	0,47	0,22	1	
Samochowiec et al. (2008)	87	122	108	150	10,6	0,97	0,55	1,7	
Schellekens et al. (2012)	84	110	77	99	7,3	0,92	0,46	1,85	
Serý et al. (2006)	292	399	307	400	31,5	0,83	0,59	1,15	

Der Cochrans Q Test betrug im dominanten Modell $p = 0,2$, daher wurde das Fixed Effects Modell gewählt und als Forest-Plot in Abbildung 31 dargestellt. Die gepoolte OR mit ihrem 95 % KI betrug 0,95 [0,79; 1,13]. Damit bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem dominanten Met-Allel und AD. I^2 hatte einen Wert von 29,49 %, was für eine leichte Heterogenität der Studien sprach.

Der Funnel-Plot (Abbildung 32) war symmetrisch und der Egger-Test größer als 0,05, womit kein Anhaltspunkt für eine Publication Bias gegeben war.

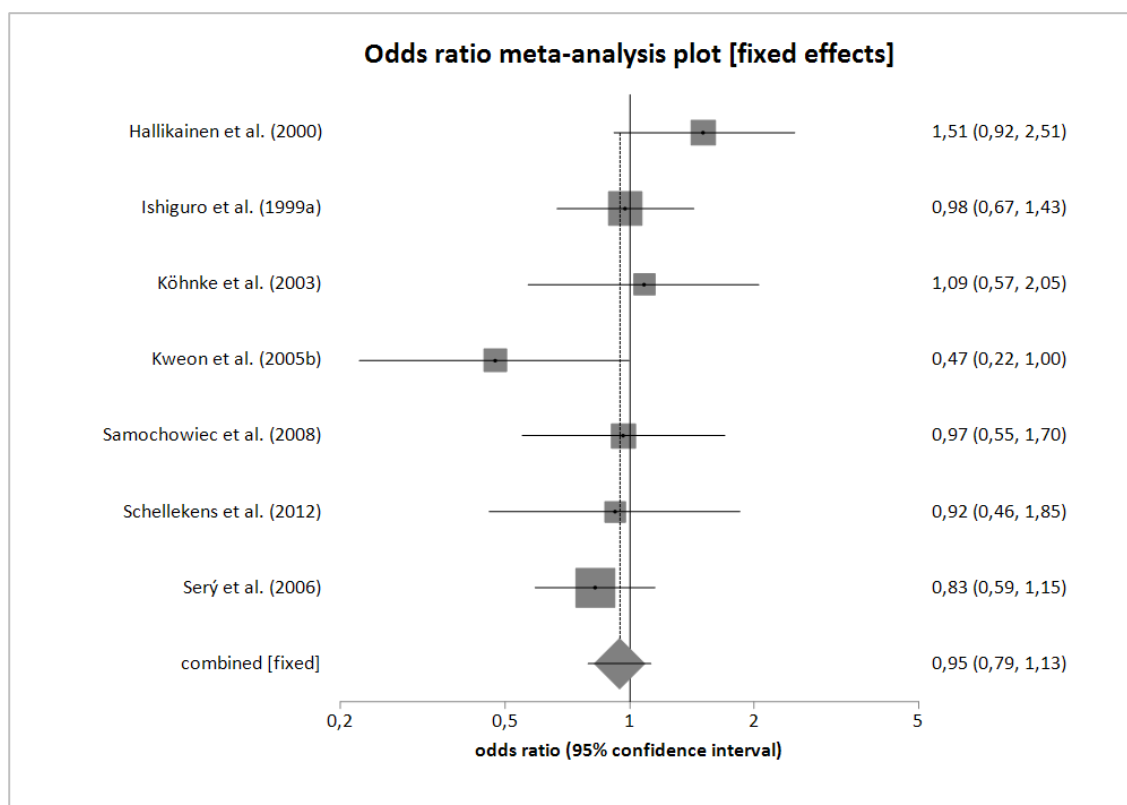


Abbildung 31: Forest-Plot des dominanten Modells des COMT-Val185Met-Polymorphismus

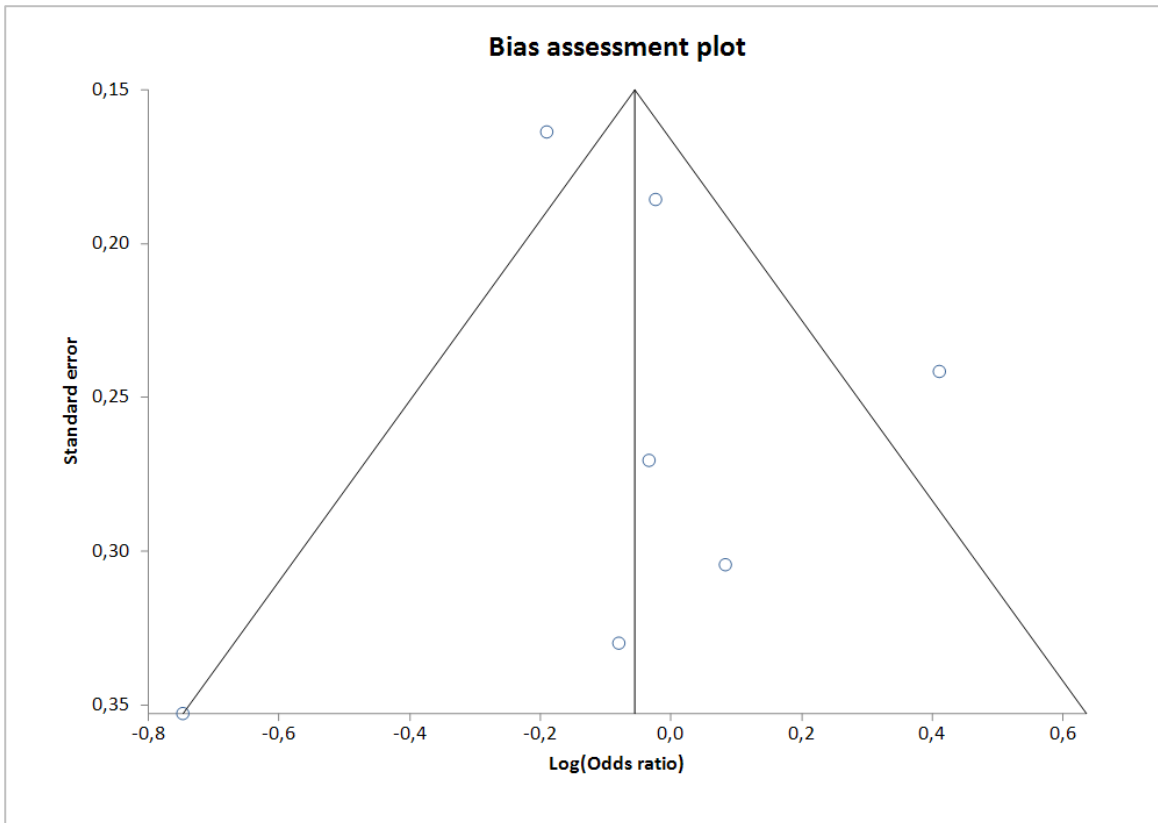


Abbildung 32: Funnel-Plot des dominanten Modells des COMT-Val185Met-Polymorphismus

Die Daten des rezessiven Modells sind in Tabelle 19 dargestellt. Der p-Wert des Cochrans Q Test betrug 0,32, daher wurde das Fixed Effects Modell gewählt.

Tabelle 19: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des COMT-Val185Met-Polymorphismus

rezessives Modell:									
Met/Met vs.									
Met/Val + Val/Val									
		Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI	
Autor, Jahr		events	total	events	total	[%]			
Hallikainen et al. (2000)		56	185	67	267	18	1,3	0,83	2,01
Ishiguro et al. (1999a)		16	175	32	346	9,2	0,99	0,49	1,92
Köhnke et al. (2003)		38	142	32	101	12,9	0,79	0,43	1,44
Kweon et al. (2005b)		3	56	9	94	3	0,53	0,09	2,28
Samochowiec et al. (2008)		35	122	39	150	11,7	1,15	0,65	2,02
Schellekens et al. (2012)		39	110	24	99	7,7	1,72	0,9	3,3
Serý et al. (2006)		93	399	104	400	37,5	0,87	0,62	1,21

Die gepoolte OR, die im Forest-Plot in Abbildung 33 graphisch aufgetragen ist, war mit einem p-Wert von 1,03 [0,85; 1,24] nicht signifikant. Der Chi²-Test besagte außerdem keinen signifikanten Unterschied der gepoolten OR von 1.

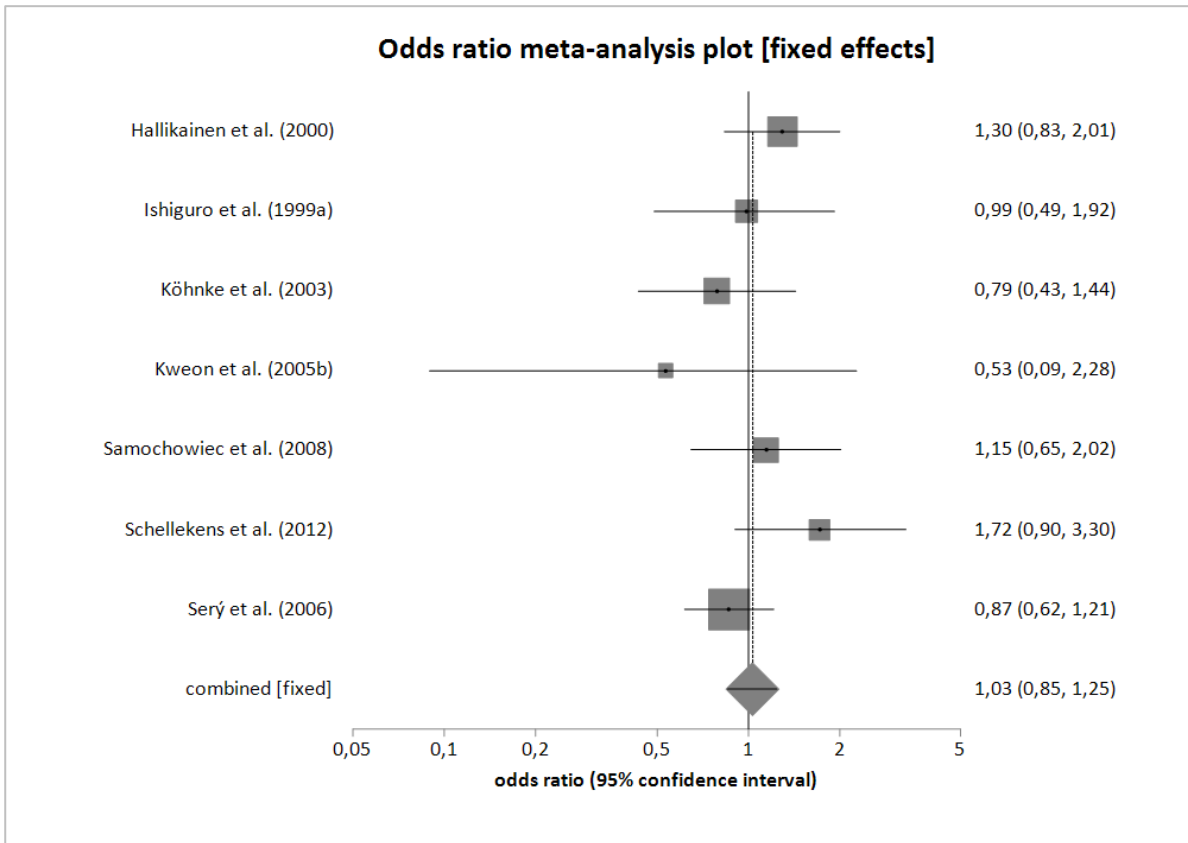


Abbildung 33: Forest-Plot des rezessiven Modells des COMT-Val185Met-Polymorphismus

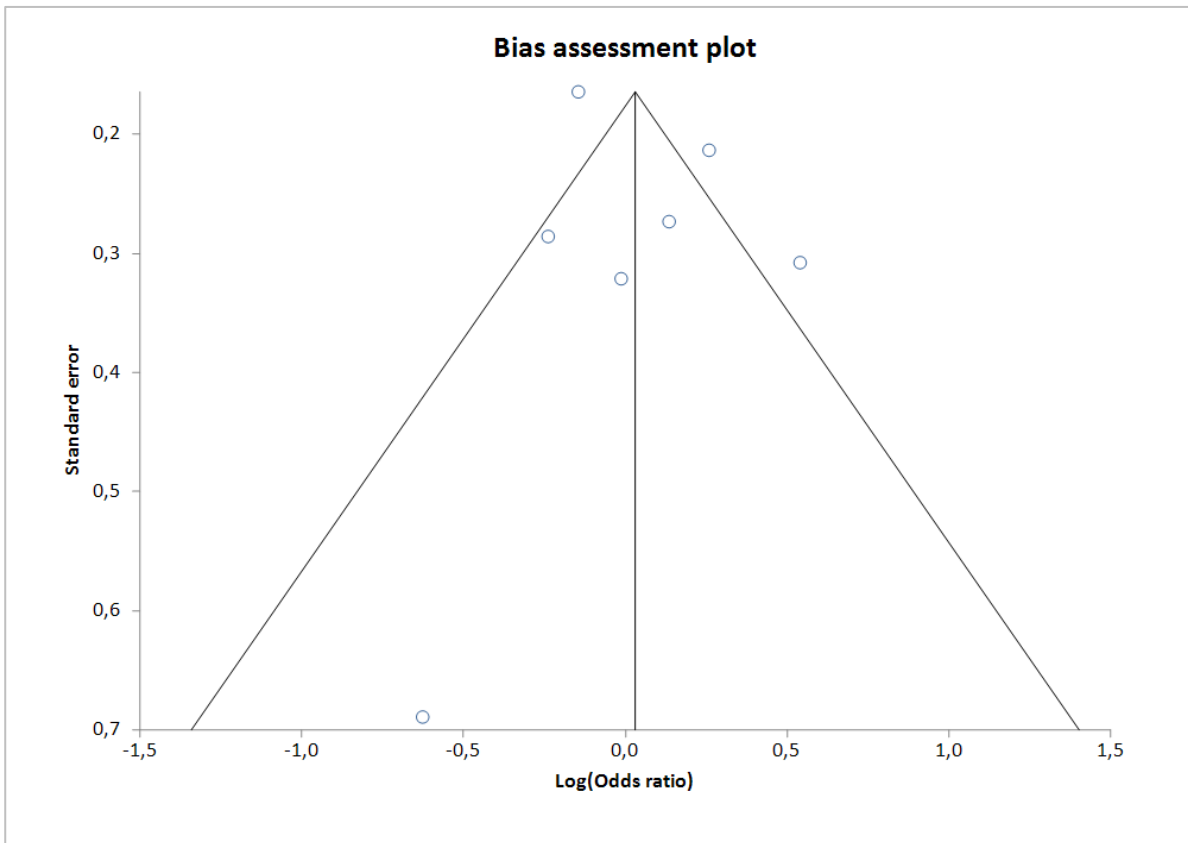


Abbildung 34: Funnel-Plot des rezessiven Modells des COMT-Val185Met-Polymorphismus

Ein Wert von 14,2 % [0 %; 64,1 %] im I^2 -Test zeigte nur zufällige Heterogenität zwischen den Studien. Um Publication Bias auszuschließen wurde der Egger-Test durchgeführt und ein Funnel-Plot erstellt (Abbildung 34). Der Funnel-Plot mit seiner symmetrischen Verteilung und der Egger-Test mit einem p-Wert von 0,98 sprachen gegen Publication Bias.

Für das dominante und das rezessive Modell wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Auch mit Ausschluss der Studie von Samochowiec et al. (2008), die die Diagnose AD nicht nach dem DSM-Katalog stellt, wurde kein signifikantes Ergebnis im dominanten ($p = 0,94$ [0,78; 1,13]) und im rezessiven Modell ($p = 1,02$ [0,83; 1,24]) erzielt. Auch nach Ausschluss der Studie von Schellekens et al. (2012), in der keine Angaben zum HWE gemacht wurden, blieb das Ergebnis im dominanten ($p = 0,95$ [0,79; 1,13]) und im rezessiven Modell ($p = 0,98$ [0,80; 1,19]) nicht signifikant. Die Untersuchung des dominanten Modells ($p = 1,00$ [0,81; 1,23]) und des rezessiven Modells ($p = 1,05$ [0,86; 1,29]) bei Kaukasiern ergab ebenfalls kein signifikantes Ergebnis. Als letztes wurde eine Sensitivitätsanalyse mit nur männlichen Studienteilnehmern durchgeführt, die ebenfalls weder im dominanten ($p = 0,90$ [0,46; 1,76]) noch im rezessiven Modell ($p = 1,33$ [0,93; 0,85]) signifikant war.

Die entsprechenden Forest-Plots zu den Sensitivitätsanalysen sind im Anhang in Abbildung 91 bis 98 zu sehen.

6.7 DAT1-VNTR-Polymorphismus

In die Metaanalyse des DAT1-VNTR-Polymorphismus konnten elf Studien mit insgesamt 2334 Fällen und 2450 Kontrollen eingeschlossen werden. Abbildung 35 stellt die Datenerhebung in Form eines Flow Charts dar, Tabelle 20 enthält die Charakteristika der Studienpopulation.

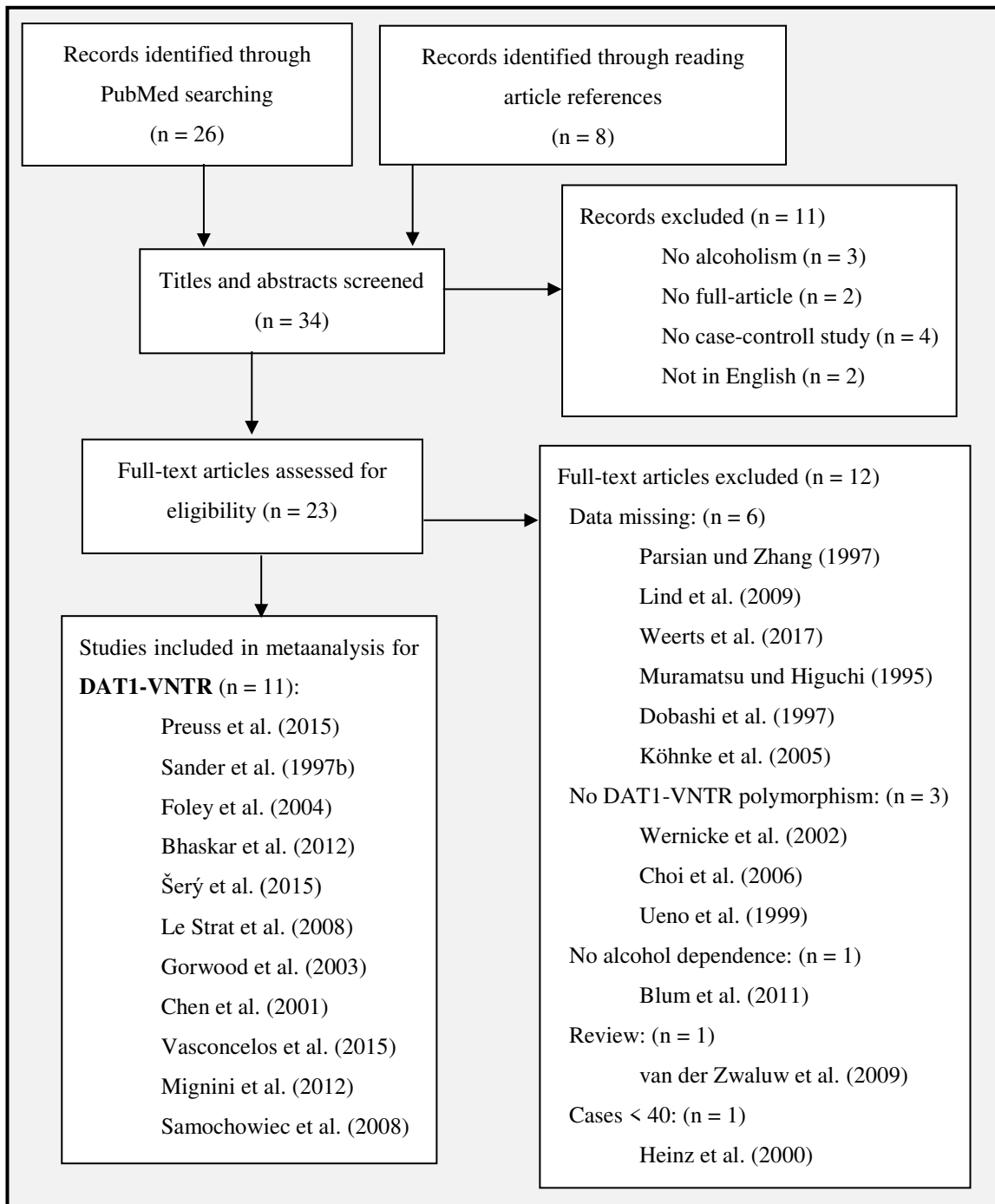


Abbildung 35: Flow Chart zur Datenerhebung des DAT1-VNTR-Polymorphismus

Tabelle 20: Studiencharakteristika des DAT1-VNTR-Polymorphismus

Autor, Jahr	n (F)	n (K)	mittleres Alter + SD (F)	mittleres Alter + SD (K)	w/m (F)	w/m (K)	Diagnose	Land	HWE
Bhaskar et al. (2012) (a)	111	95	19 - 70	19 - 70	m	m	DSM-IV	Indien- Kota	erfüllt
Bhaskar et al. (2012) (b)	81	61	19 - 70	19 - 70	m	m	DSM-IV	Indien- Badagas	erfüllt
Chen et al. (2001)	203	213	41,2 - 51,1	54,2 - 61,0	0,21	0,2	DSM-III-R	Han Chinesen	erfüllt
Foley et al. (2004)	61	43	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Kaukasier	k.A.
Gorwood et al. (2003)	120	65	44,2 ± 11,4	k.A.	m	k.A.	DSM-III	Frankreich	erfüllt
Le Strat et al. (2008)	122	121	46,7 ± 9,64	73,9 ± 8,3	0,43	1,18	DSM-IV	Kaukasier	erfüllt
Mignini et al. (2012)	280	280	44,8 ± 10,1	k.A.	0,31	k.A.	DSM-IV	Italien	erfüllt
Preuss et al. (2015) (a)	231	455	47,12 ± 10,5	43,69 ± 16,0	0,43	1,01	DSM-IV	Deutschland	erfüllt
Preuss et al. (2015) (b)	46	402	35,64 ± 7,7	59,41 ± 8,6	0,1	1	DSM-IV	Polen	erfüllt
Samochowicz et al. (2008)	122	150	35 ± 9	35 ± 5	0,23	0,25	ICD-10	Polen	erfüllt
Sander et al. (1997b)	293	93	42,4 ± 9,3	59,5 ± 15,0	0,15	1,02	ICD-10	Deutschland	erfüllt
Šerý et al. (2015)	441	400	45 ± 9,7	43,3 ± 8,7	0,46	1,67	DSM-IV, MAST	Tschechien	k.A.
Vasconcelos et al. (2015)	113	114	18 - 91	zw. 18 und 91	m	m	DSM-IV, ICD-10	Brasilien	erfüllt

Die kleinste Studie umfasste 46 alkoholabhängige Fälle und 402 gesunde Kontrollen, die größte 441 Fälle und 400 Kontrollen. Das Alter der Fallgruppe lag bei Mitte 40, in einer Studie war das Alter nicht gegeben und in zwei anderen nur die Angabe zwischen 19 und 70 Jahren bzw. von 18 bis 91 Jahren. Das Alter der Kontrollgruppe lag etwas höher und reichte von Mitte 40 bis Mitte 70 Jahren. In der Fallgruppe überwog der Anteil der Männer. Drei Studien untersuchten sowohl bei den Fällen als auch bei den Kontrollen nur Männer. In der Kontrollgruppe war das Männer-Frauen-Verhältnis ausgeglichen oder der Anteil der Frauen überwog. Die Teilnehmer aus acht Studien waren Kaukasier aus Deutschland, Polen, Tschechien, Italien und Frankreich. Die Studienteilnehmer von Preuss et al. (2015) wurden in Deutsche und Polen geteilt. Die beiden nicht kaukasischen Studien stammten aus China und aus Indien, letztere unterteilt in die Kota- und Badagas-Bevölkerung. Da in der Studie von Preuss et al. (2015) die deutsche (a) unabhängig von der polnischen (b) Bevölkerung und bei Bhaskar et al. (2012) die Kota (a) unabhängig von der Badagas (b)-Bevölkerung untersucht wurde, gehen die Daten der Untergruppen separat in die Metaanalyse ein. AD wurde, außer bei einer Studie ohne Angaben, entweder nach der DSM-IV, ihrer älteren Version der DSM-III oder nach ICD-10 klassifiziert. Das HWE wird von neun der elf Studien erfüllt.

Die Fall- und Kontrollzahlen, Gewichtung, OR und das 95 % KI des dominanten Modells (9/9 + 9/10 vs. 10/10) sind in Tabelle 21 dargestellt und als Forest Plot in Abbildung 36 zu sehen.

Tabelle 21: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des DAT1-VNTR-Polymorphismus

dominantes Modell: 9/9 + 9/10 vs. 10/10	Fälle		Kontrolle		Gewichtung [%]	OR	95 % KI	
	events	total	events	total				
Autor, Jahr								
Bhaskar et al. (2012) (a)	60	111	56	95	5,7	0,82	0,45	1,48
Bhaskar et al. (2012) (b)	36	80	23	55	3,1	1,14	0,54	2,42
Chen et al. (2001)	41	227	36	203	6,5	1,02	0,61	1,73
Foley et al. (2004)	26	61	20	43	2,8	0,85	0,36	2,02
Gorwood et al. (2003)	62	120	35	65	4,5	0,92	0,48	1,75
Le Strat et al. (2008)	102	232	62	121	9,5	0,75	0,47	1,19
Mignini et al. (2012)	149	270	134	268	12,5	1,23	0,86	1,75
Preuss et al. (2015) (a)	112	231	203	455	14,6	1,17	0,84	1,62
Preuss et al. (2015) (b)	18	46	157	402	4,1	1,00	0,50	1,95
Samochowicz et al. (2008)	41	122	61	150	7,5	0,74	0,43	1,25
Sander et al. (1997b)	125	289	29	89	5,2	1,58	0,93	2,70
Šerý et al. (2015)	180	432	158	390	20,1	1,05	0,79	1,40
Vasconcelos et al. (2015)	49	113	34	114	4,0	1,80	1,01	3,24

Der Cochrans Q Test ergab einen p-Wert von 0,37, deswegen wurde das Fixed Effects Modell angewandt. Die gepoolte OR betrug 1,07 [0,94; 1,21] und war damit nicht signifikant.

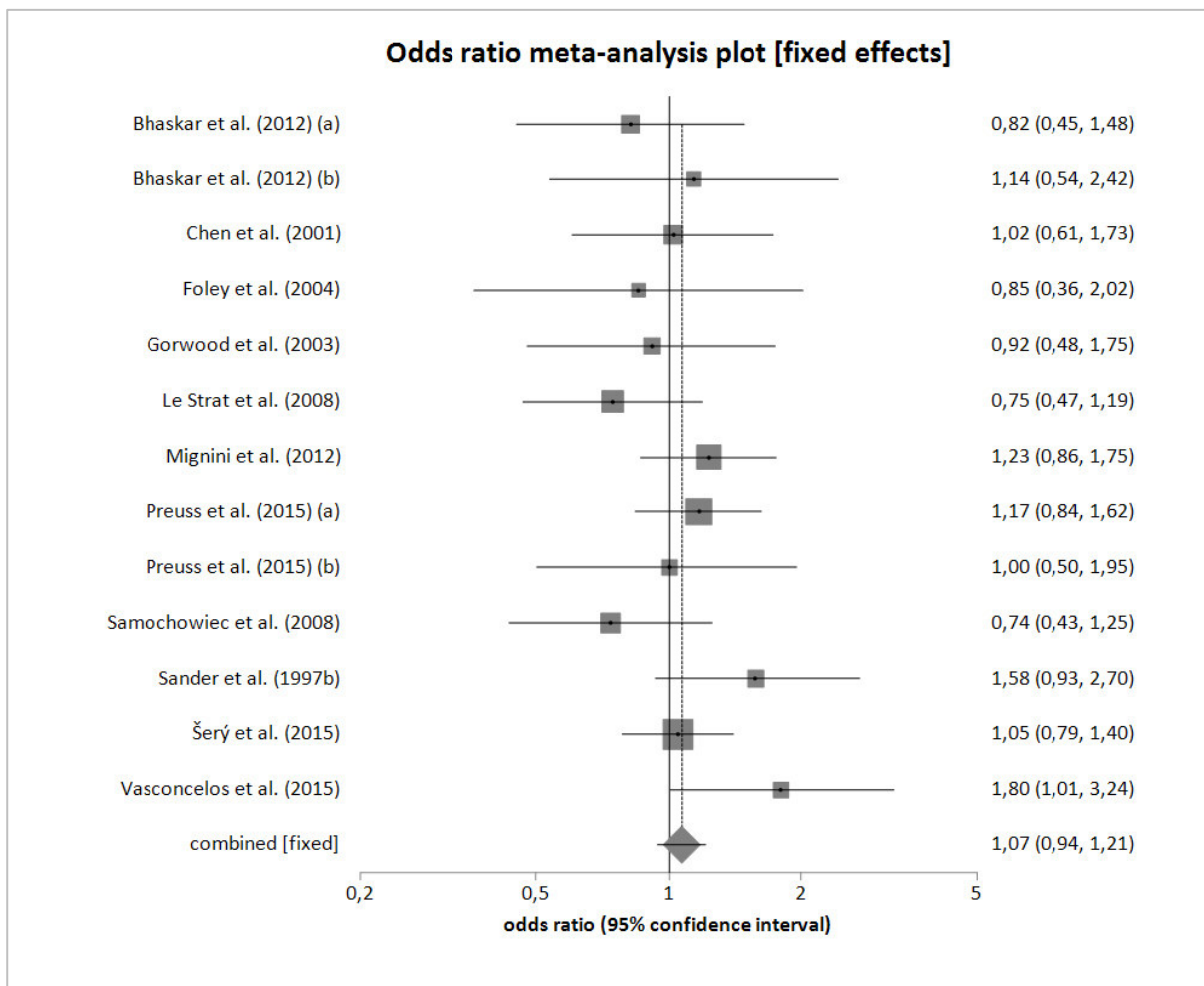


Abbildung 36: Forest-Plot des dominanten Modells des DAT1-VNTR-Polymorphismus

I^2 betrug 7,9 % mit einem 95 % KI von 0 % bis 52,5 %. Das sprach dafür, dass die Variabilität zwischen den Studien hauptsächlich auf Zufall zurückzuführen war.

Um Publication Bias auszuschließen, wurde der Egger-Test durchgeführt. Sein Wert betrug 0,59 (95 % KI = -2,51; 1,41) und ist im Funnel-Plot, Abbildung 37, abgebildet. Der Funnel-Plot war annähernd symmetrisch und auch der Egger-Test gab mit $> 0,05$ keinen Anhalt für Publication Bias.

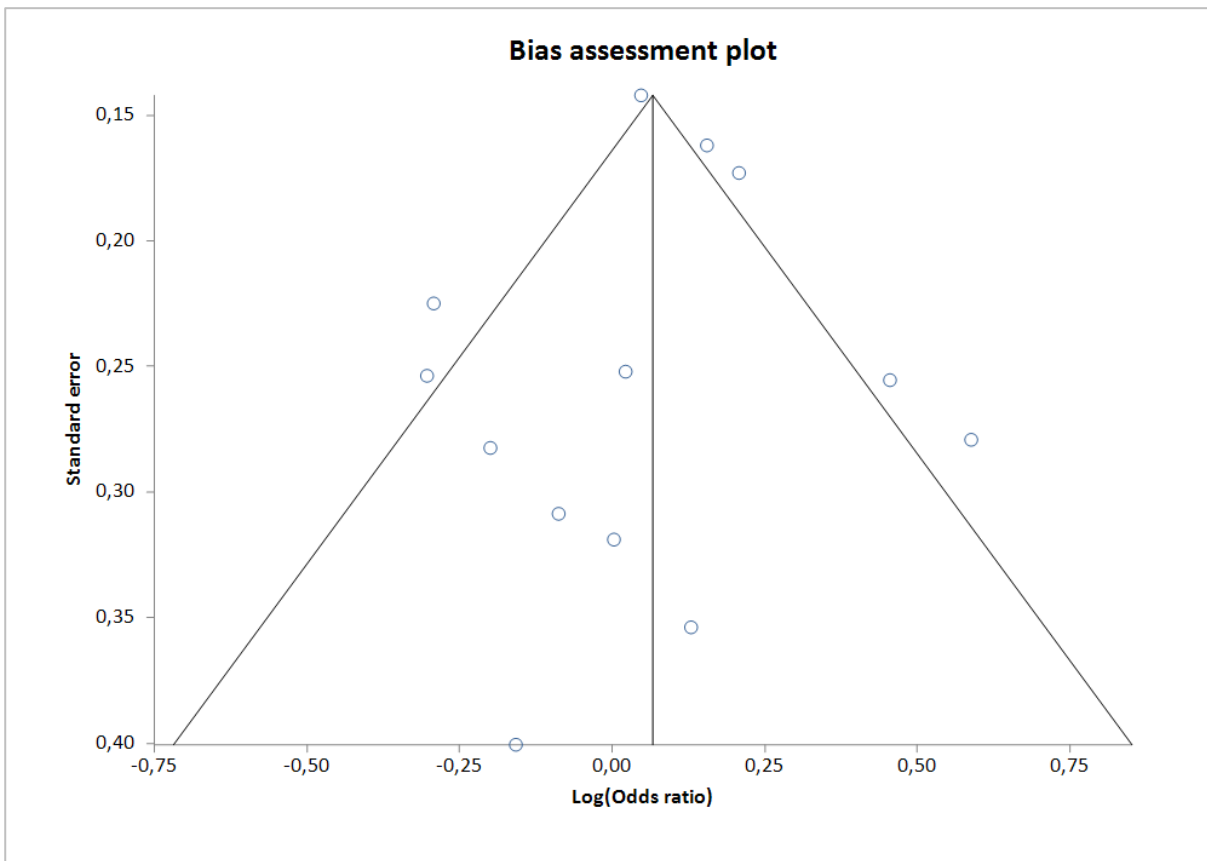


Abbildung 37: Funnel-Plot des dominanten Modells des DAT1-VNTR-Polymorphismus

Der Cochrans Q Test ergab im rezessiven Modell (9/9 vs. 9/10 + 10/10) $p = 0,14$, daher wurde das Fixed Effects Modell angewandt. Die Fall- und Kontrollzahlen, Gewichtungen, OR und das 95 % KI sind in Tabelle 22 zusammengefasst. Die gepoolte OR war mit $p = 0,99$ [0,79; 1,25] nicht signifikant und ist im Forest-Plot, Abbildung 38, zu sehen. Damit ergab sich sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell kein signifikanter Zusammenhang des DAT1-VNTR-Polymorphismus und AD.

Die Heterogenität in I^2 war mit 30 % [0 %; 62,9 5] als gering anzusehen. Der Egger-Test mit $p = 0,44$ [-2,82; 1,18] gab ebenso wenig wie die symmetrische Datenverteilung im Funnel-Plot (Abbildung 39) einen Hinweis auf Publication Bias.

Tabelle 22: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des DAT1-VNTR-Polymorphismus

rezessives Modell:									
9/9 vs. 9/10 + 10/10		Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI	
Autor, Jahr	events	total	events	total	[%]				
Bhaskar et al. (2012) (a)	6	111	6	95	4,3	0,85	0,22	3,30	
Bhaskar et al. (2012) (b)	16	80	5	55	3,3	2,50	0,80	9,27	
Chen et al. (2001)	1	227	3	203	2,2	0,29	0,01	3,72	
Foley et al. (2004)	4	61	6	43	4,6	0,43	0,08	1,98	
Gorwood et al. (2003)	10	120	9	65	7,5	0,57	0,19	1,68	
Le Strat et al. (2008)	16	232	15	121	12,8	0,52	0,23	1,19	
Mignini et al. (2012)	36	270	28	268	17,0	1,32	0,75	2,32	
Preuss et al. (2015) (a)	22	231	47	455	19,9	0,91	0,51	1,60	
Preuss et al. (2015) (b)	2	46	33	402	4,5	0,51	0,06	2,11	
Samochowiec et al. (2008)	6	122	10	150	5,9	0,72	0,21	2,28	
Sander et al. (1997b)	19	289	5	89	5,0	1,18	0,41	4,17	
Šerý et al. (2015)	22	432	17	390	11,8	1,18	0,59	2,40	
Vasconcelos et al. (2015)	10	113	2	114	1,3	5,44	1,11	51,86	

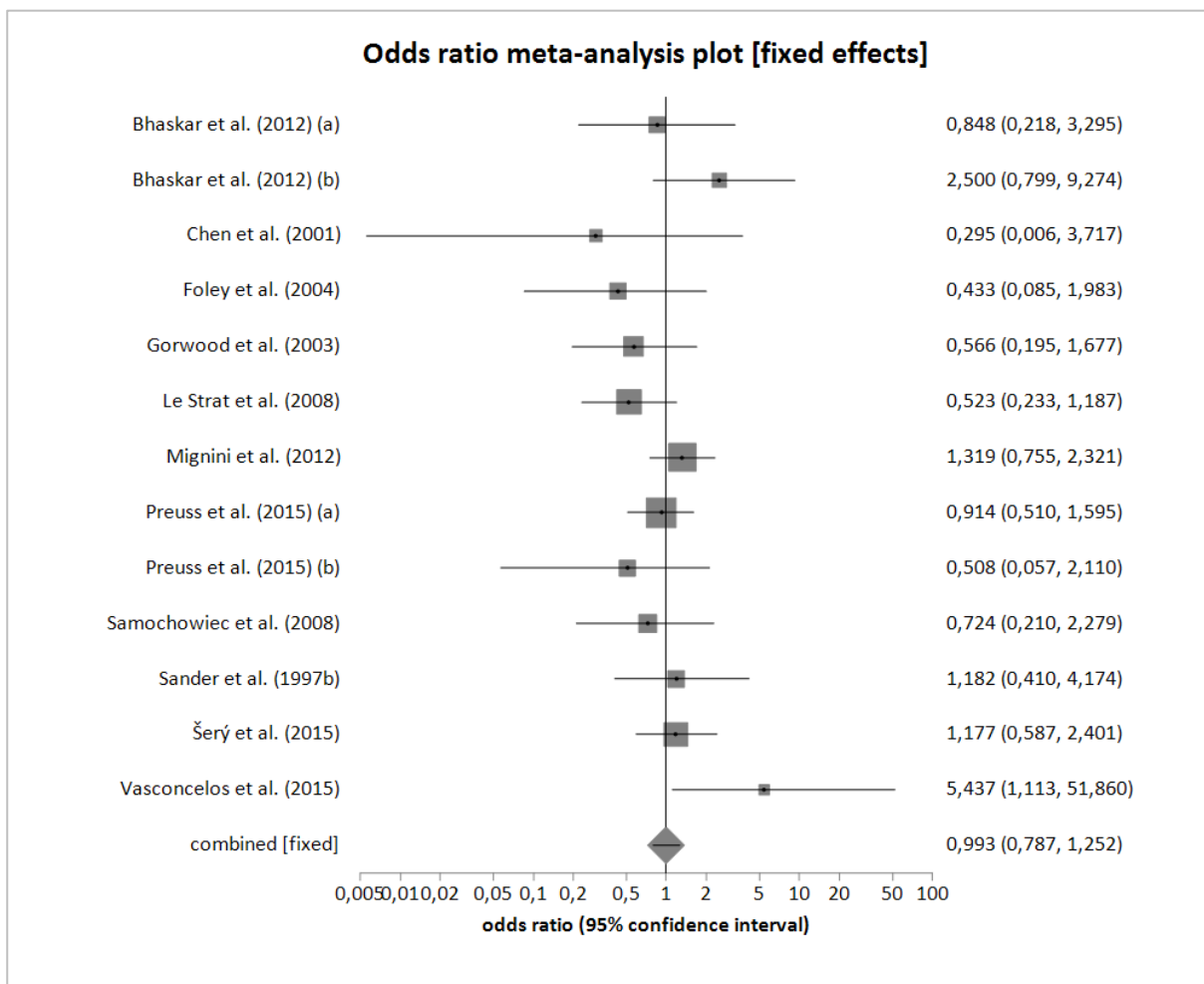


Abbildung 38: Forest-Plot des rezessiven Modells des DAT1-VNTR-Polymorphismus

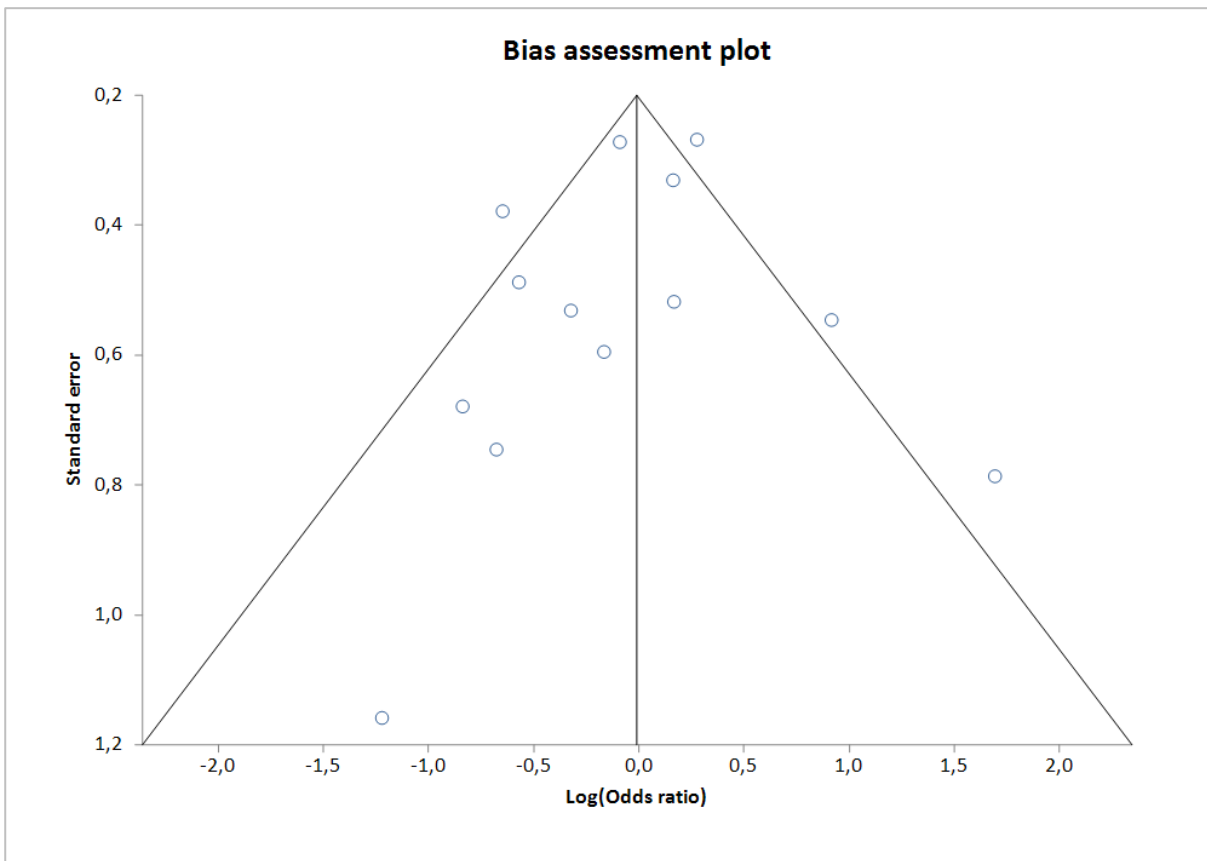


Abbildung 39: Funnel-Plot des rezessiven Modells des DAT1-VNTR-Polymorphismus

Diese Metaanalyse wurde nach bestimmten Aspekten in Untergruppen geteilt. In einer Sensitivitätsanalyse wurde für das dominante und rezessive Modell getestet, ob diese Untergruppen Einfluss auf die Signifikanz des Ergebnisses haben. Als Untergruppe wurde das Erfüllen des HWE betrachtet, zu dem in zwei Studien keine Angabe gemacht wurde. Außerdem wurde nach ihrer kaukasischen bzw. nicht-kaukasischen Herkunft unterschieden. Eine weitere Untergruppe wurde erstellt, die nur Studien enthielt, die die Kriterien der AD nach DSM-Katalog erfüllen. Dieser unterscheidet im Gegensatz zum ICD-10 beispielsweise nicht zwischen „schädlichem Gebrauch von Alkohol“ und „AD“ und beinhaltet damit andere Einschlusskriterien als der ICD-10.

Die Metaanalyse mit ausschließlich Kaukasiern ergab für das dominante Modell ($p = 1,05$ [0,92; 1,21]) und für das rezessive Modell ($p = 0,90$ [0,70; 1,16]) kein signifikantes Ergebnis. Genauso wenig war das Ergebnis bei Ausschluss der Studien ohne HWE oder nach DSM-Diagnose in der dominanten Gruppe ($p = 1,08$ [0,94; 1,25] bzw. $p = 1,07$ [0,94; 1,23]) oder der rezessiven Gruppe ($p = 0,997$ [0,77; 1,29] bzw. $p = 1,031$ [0,80; 1,32]) signifikant.

Die entsprechenden Forest-Plots sind im Anhang in Abbildung 99 bis 104 zu sehen.

6.8 DRD4-VNTR-Polymorphismus

Für den DRD4-VNTR-Polymorphismus konnten insgesamt sieben passende Studien mit insgesamt 995 alkoholabhängigen Fällen und 939 gesunden Kontrollen identifiziert werden. Die Datensuche ist in Form eines Flow Charts in Abbildung 40 dargestellt.

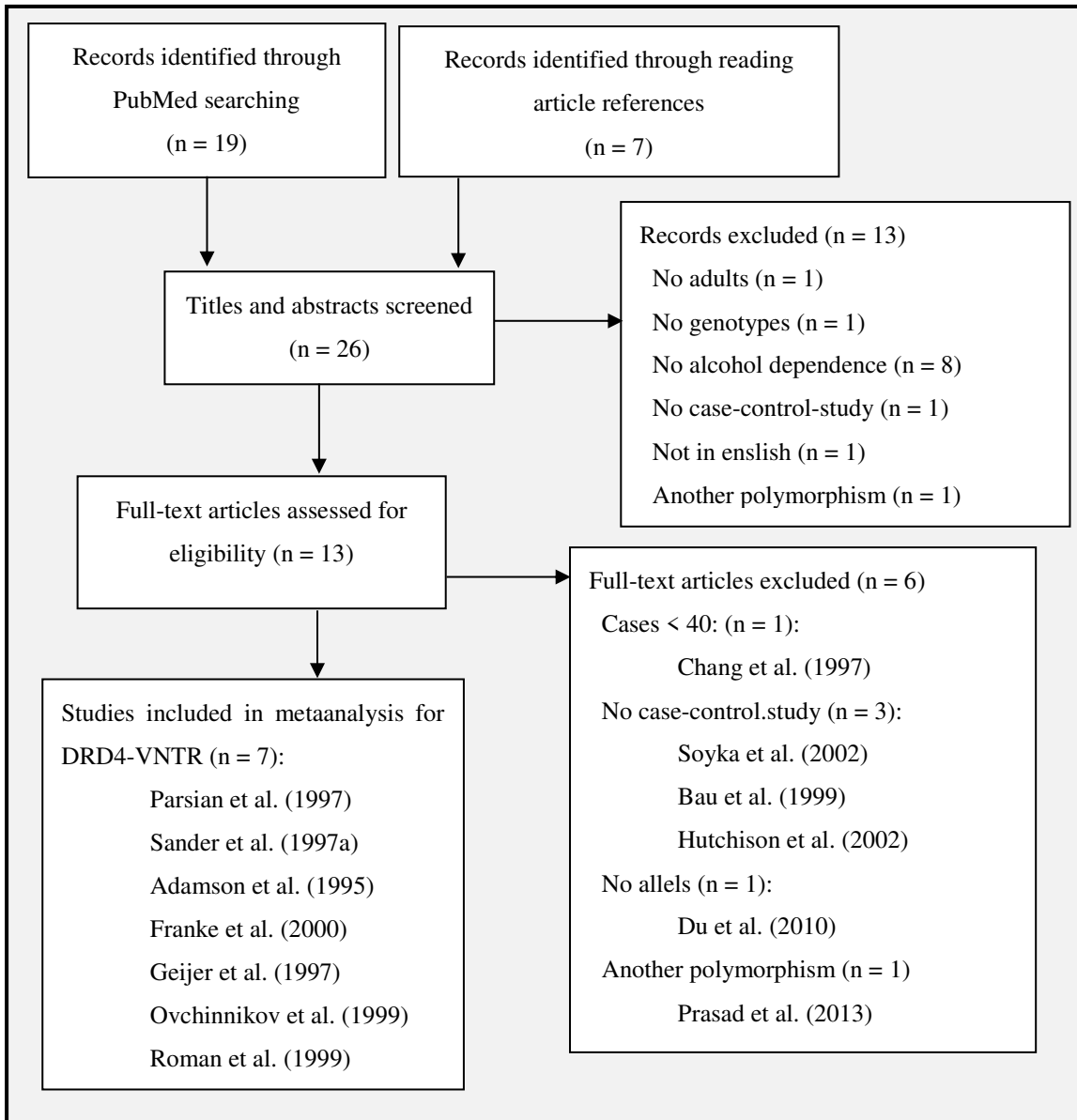


Abbildung 40: Flow Chart zur Datenerhebung des DRD4-VNTR-Polymorphismus

Die Studiencharakteristika sind in Tabelle 23 zu sehen. Die größte Studie umfasste 218 Fälle und 197 Kontrollen, die kleinste 42 Fälle und 67 Kontrollen. Die Studienteilnehmer waren mit Ausnahme einer Studie, die aus Afro-Brazilianern bestand, Kaukasier aus Westeuropa, Deutschland und Skandinavien (Finnland und Schweden). Das Alter der Fallgruppe lag um die 40 Jahre. Die Kontrollen waren mit Mitte 30 Jahren durchschnittlich etwas jünger. Zwei Studien

Tabelle 23: Studiencharakteristika zum DRD4-VNTR-Polymorphismus

Autor, Jahr	n (F)	n (K)	mittleres Alter + SD (F)	mittleres Alter + SD (K)	w/m (F)	w/m (K)	Diagnose	Land	HWE
Adamson et al. (1995)	113	113	k.A.	k.A.	m	m	DSM-III-R	Finnland	erfüllt
Franke et al. (2000)	218	197	43,3	30	k.A.	k.A.	DSM-III-R	Dtl	k.A.
Geijer et al. (1997)	72	67	46	39	0,16	0,68	DSM-III-R	Skandinavien	k.A.
Ovchinnikov et al. (1999)	42	76	39,8 ± 10,3	31,6 ± 5,3	m	m	ICD-10	Slavisch	k.A.
Parsian et al. (1997)	162	89	k.A.	k.A.	0,38	0,93	DSM-III-R	Westeuropa	k.A.
Roman et al. (1999)a	115	100	41,0 ± 9,7	31 ± 11,5	m	k.A.	DSM-III-R	Kaukasier	erfüllt
Roman et al. (1999)b	21	100	41,0 ± 9,7	35,0 ± 15,2	m	k.A.	DSM-III-R	Afro-Brazilianer	erfüllt
Sander et al. (1997)a	252	197	41,9 ± 9,4	k.A.	m	m	ICD-10	Dtl	erfüllt

machten keine Angaben zu dem Alter ihrer Fälle und drei nicht zu dem Alter ihrer Kontrollen. Der Anteil der Männer überwog in allen Fallgruppen. In fünf der sieben Studien wurden sogar nur Männer untersucht. Eine Studie machte keine Angaben bezüglich des Frauen-Männer-Verhältnisses. Bei den Kontrollen überwog ebenfalls der Anteil der Männer und in drei Studien wurden nur Männer untersucht. Die Diagnose wurde entweder anhand des DSM-III-R oder des ICD-10 Katalogs gestellt. In fünf Studien wurde das HWE erfüllt.

Für den DRD4-VNTR-Polymorphismus wurden nur Allelhäufigkeiten untersucht, da in den Studien keine Genotypen angegeben waren. Es wurde verglichen, ob die Allele mit den drei häufigsten Wiederholungen *2R, *4R und *7R gehäuft bei AD vorkommen. Dementsprechend wurde kein dominantes und rezessives Modell erstellt.

Tabelle 24 zeigt die Allelhäufigkeiten, die Gewichtung, OR und das 95 % KI des DRD4-VNTR-Polymorphismus.

In der Studie von Parsian und Zhang (1997a) und Roman et al. (1999) wurden die Typ I und Typ II AD zu einer Gruppe zusammengefasst. Die Studie von Roman et al. (1999) unterschied außerdem zwischen Kaukasiern (Gruppe a) und Afro-Brasilianern (Gruppe b), die hier als zwei separate Gruppen angesehen wurden.

Der Cochrans Q Test war bei den drei Allelen mit *2R, *4R und *7R-Wiederholungen größer als 0,05, deswegen wurde das Fixed Effekts Model benutzt.

Die gepoolte Odds Ratio mit dem 95 % KI betrug für *2R $p = 1,25$ [0,98; 1,59], für *4R $p = 0,83$ [0,72; 0,95] und für *7R $p = 1,25$ [1,06; 1,49]. Das heißt, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem *2R-Allel und AD, dafür aber mit dem *7R und AD bestand. Das *7R Allel kam also signifikant gehäuft bei AD vor. Umgekehrt fand sich das *4R signifikant häufiger in der gesunden Kontrollgruppe.

Die entsprechenden Forest-Plots sind in Abbildung 41 bis Abbildung 43 zu finden.

Die Studien sind unter sich sehr homogen. Bei allen drei Allelen liegt der Wert von I^2 bei = 0 % [0 %; 56,3 %].

In keiner der drei Gruppen gab es einen Hinweis auf Publication Bias. Der Egger-Test war in allen Fällen $> 0,05$ und die entsprechenden Funnel-Plots in Abbildung 44 bis 46 symmetrisch.

Tabelle 24: Fall- und Kontrollzahlen, Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall zu *2R, *4R und *7R-Wiederholungen des DRD4-VNTR-Polymorphismus

	F	K	weight	OR	95 %	KI	F	K	weight	OR	95 %	KI	F	K	weight	OR	95 %	KI	F	K				
Autor, Jahr	*2R	*2R	[%]				*4R	*4R	[%]				*7R	*7R	[%]				*7R	*7R	total	K	total	
Adamson et al. (1995)	14	14	10,8	1,00	0,43	2,32	145	145	11,6	1,00	0,67	1,50	36	38	13,3	0,94	0,55	1,59					226	226
Franke et al. (2000)	34	28	22,4	1,11	0,64	1,93	277	276	23,5	0,74	0,55	1,01	93	60	20,6	1,51	1,04	2,20					436	394
Geijer et al. (1997)	11	6	4,8	1,71	0,56	5,79	87	86	8,0	0,78	0,46	1,32	32	21	7,1	1,48	0,77	2,88					144	130
Ovchinnikov et al. (1999)	9	16	8,4	1,02	0,38	2,59	56	108	5,7	0,81	0,44	1,51	16	20	4,8	1,55	0,70	3,38					84	152
Parsian et al. (1997)	36	21	19,5	0,98	0,53	1,83	182	108	12,5	0,91	0,61	1,35	67	35	14,5	1,12	0,69	1,83					308	176
Roman et al. (1999)a	1	5	1,4	0,95	0,02	8,83	28	136	3,5	0,94	0,44	2,07	13	40	4,0	1,79	0,78	3,94					42	200
Roman et al. (1999)b	24	12	9,5	1,83	0,85	4,12	151	143	11,7	0,76	0,49	1,17	45	35	12,5	1,15	0,68	1,93					230	200
Sander et al. (1997)a	52	28	23,3	1,50	0,91	2,53	332	276	23,5	0,83	0,61	1,11	85	60	23,3	1,13	0,78	1,65					504	394

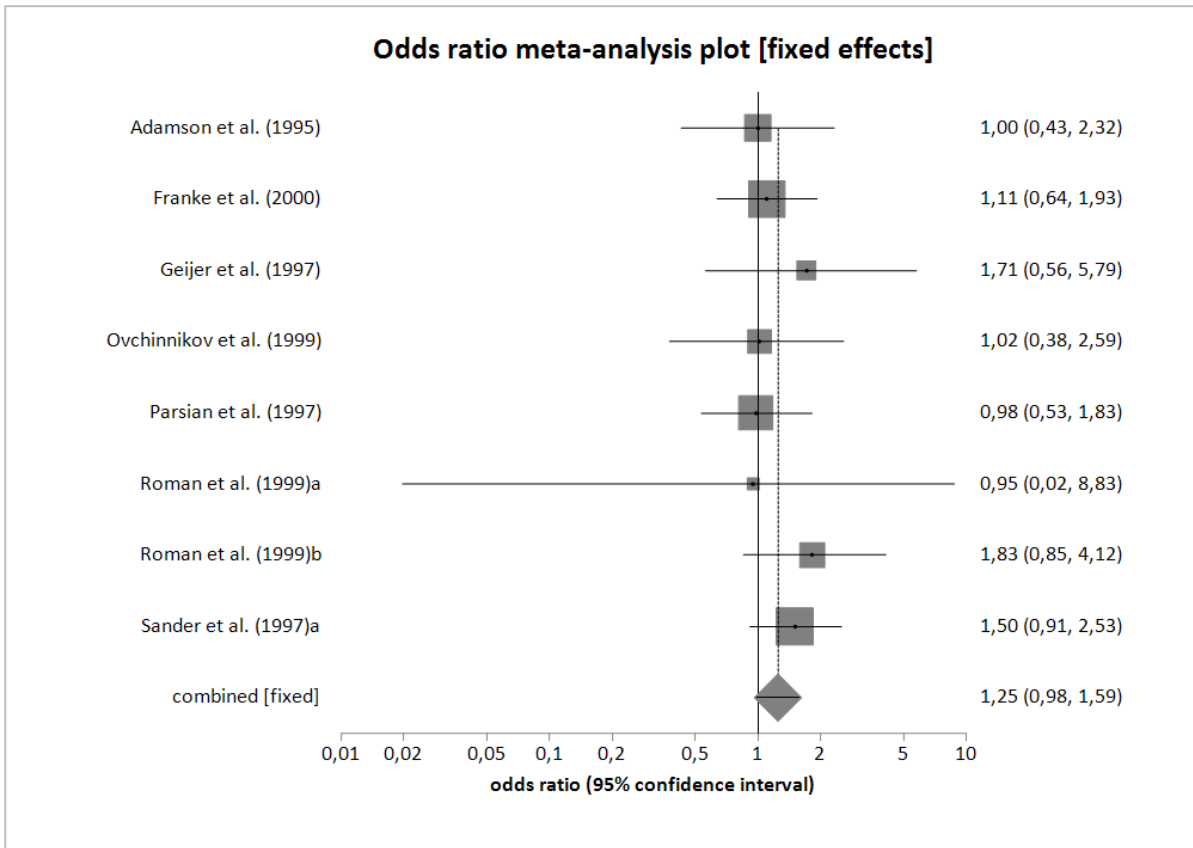


Abbildung 41: Forest-Plot des *2R-Allels des DRD4-VNTR-Polymorphismus

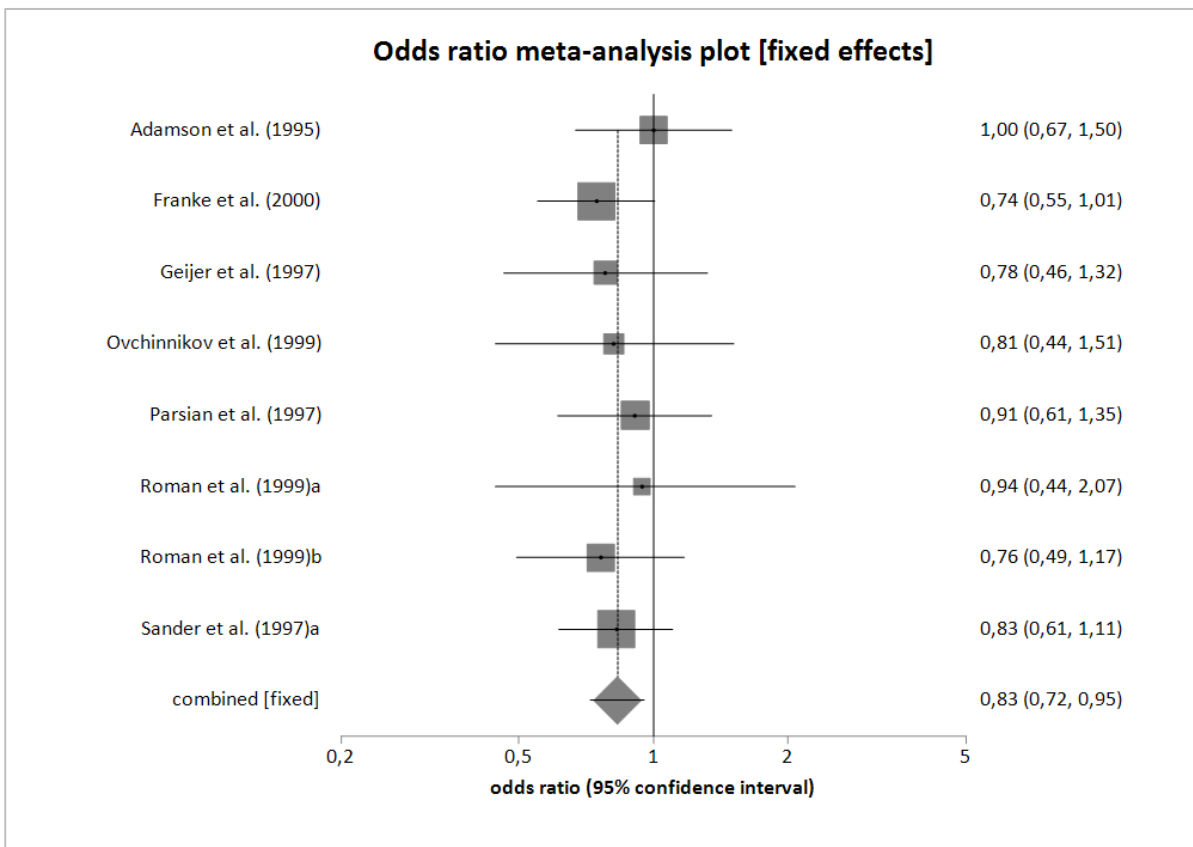


Abbildung 42: Forest-Plot des *4R-Allels des DRD4-VNTR-Polymorphismus

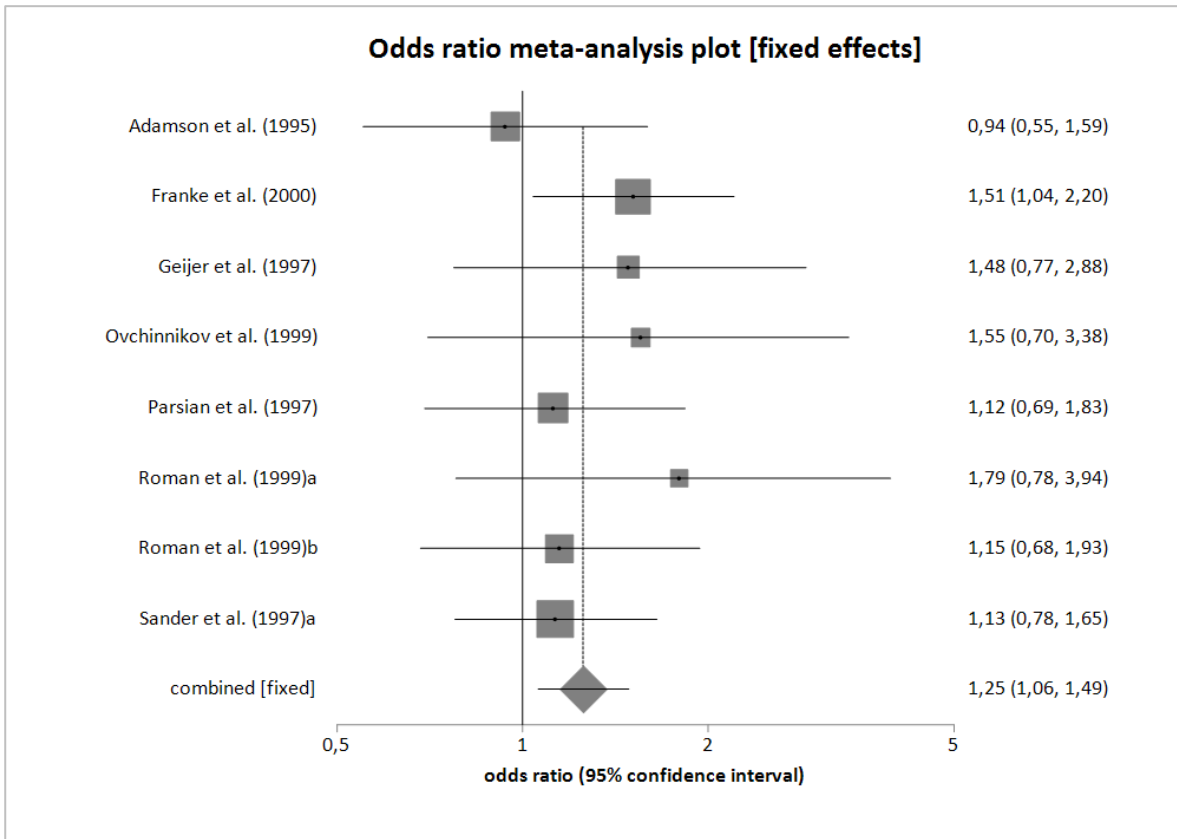


Abbildung 43: Forest-Plot des *7R-Allels des DRD4-VNTR-Polymorphismus

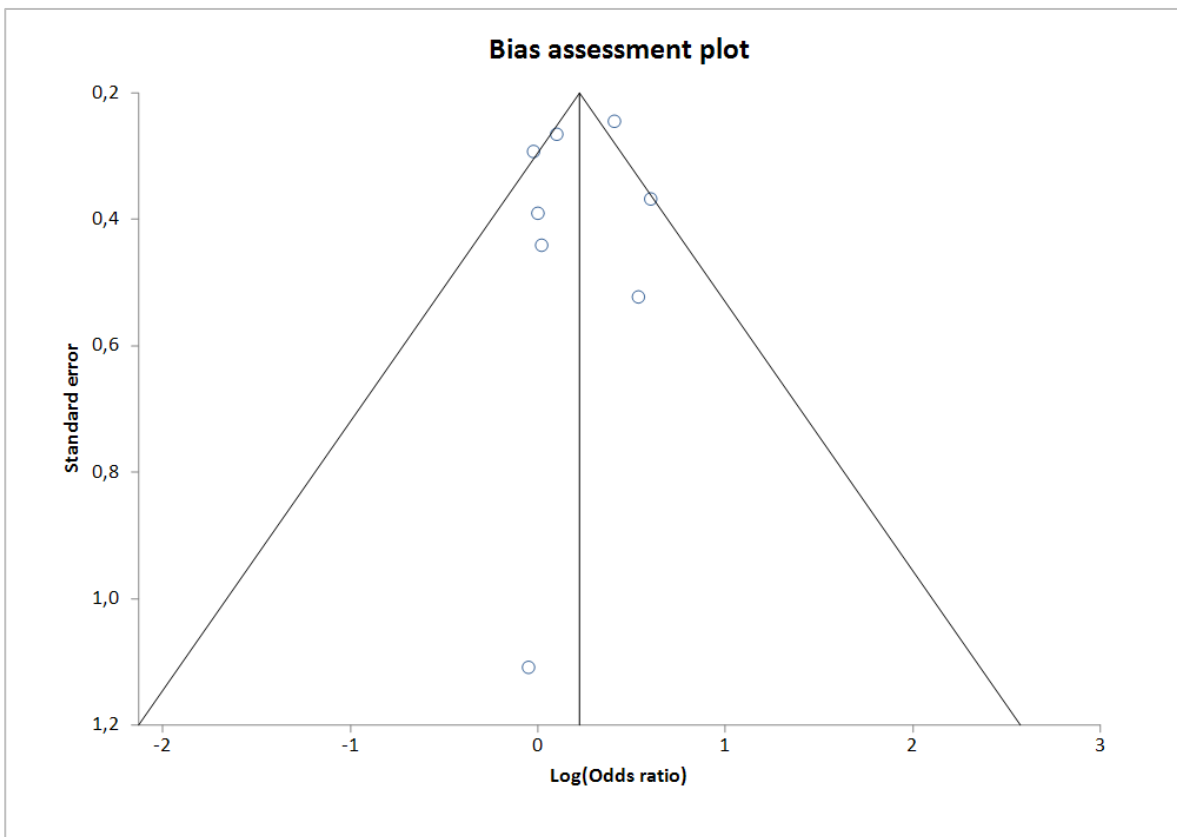


Abbildung 44: Funnel-Plot des *2R-Allels des DRD4-VNTR-Polymorphismus

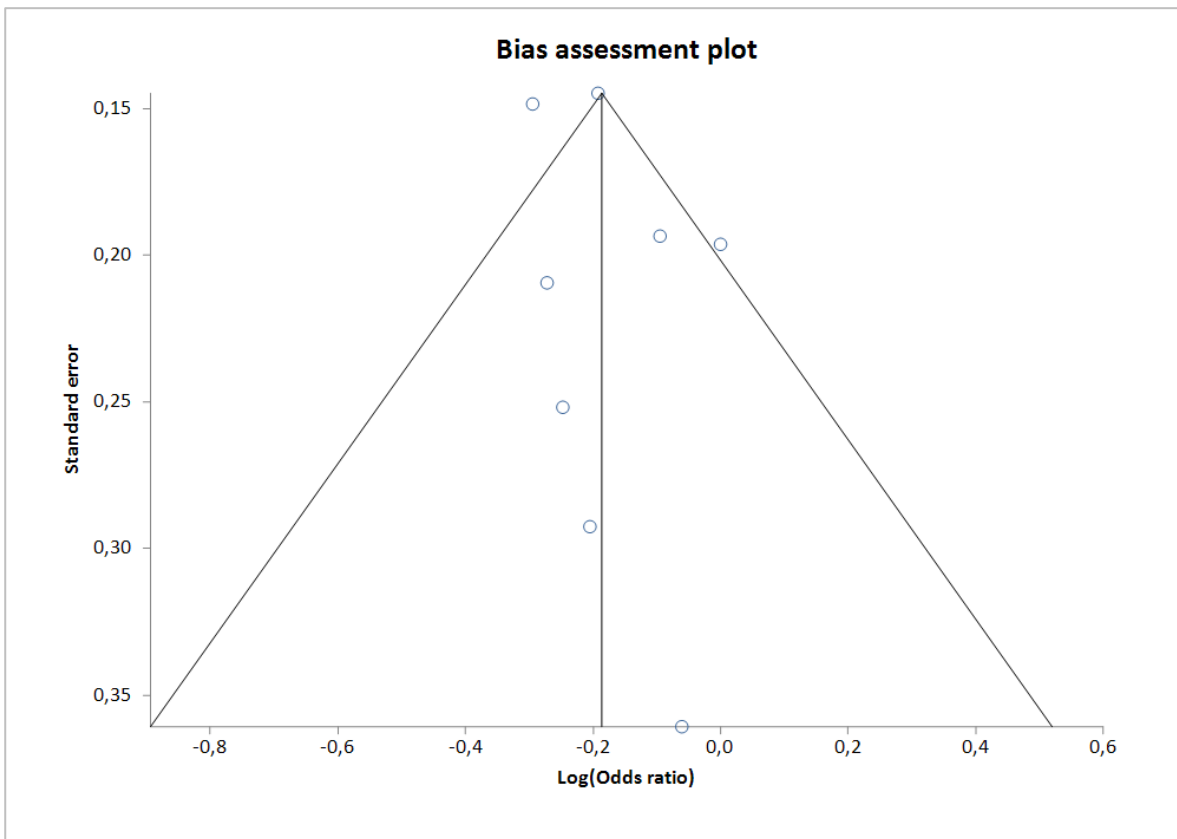


Abbildung 45: Funnel-Plot des *4R-Allels des DRD4-VNTR-Polymorphismus

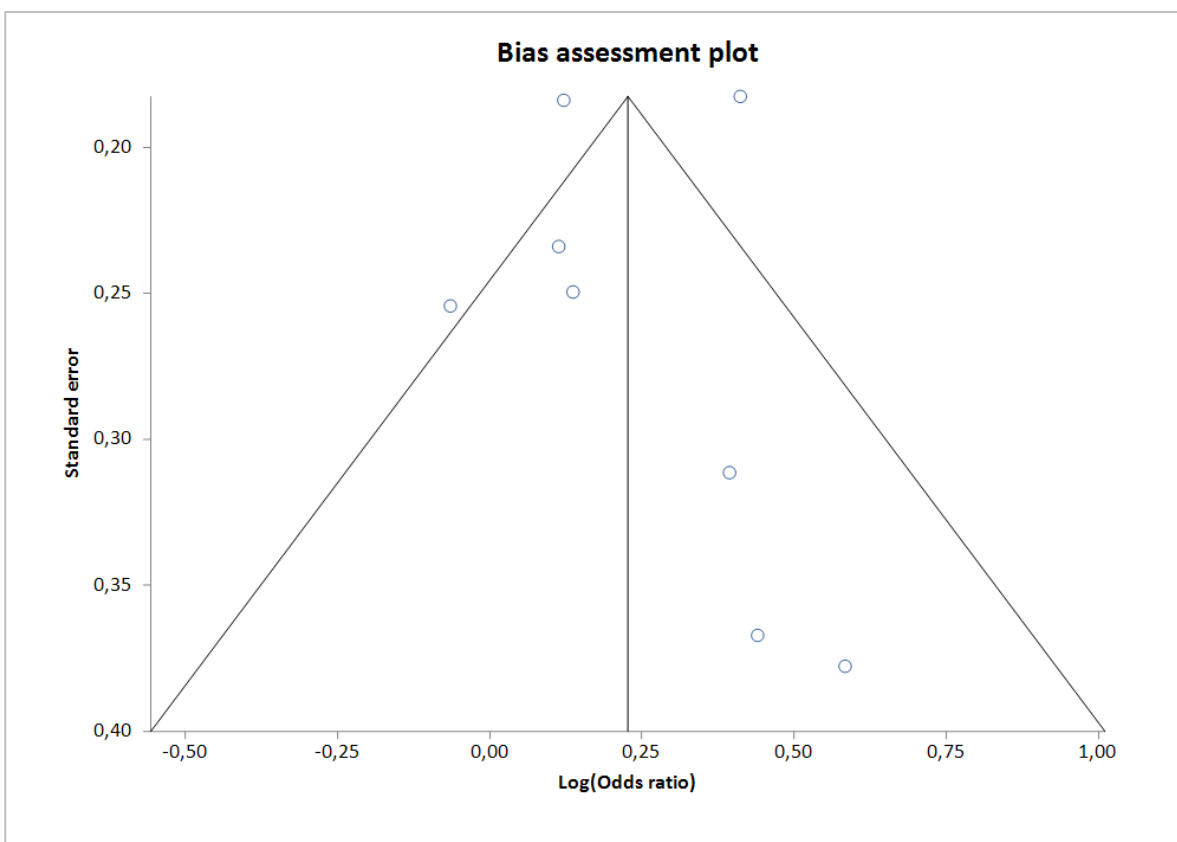


Abbildung 46: Funnel-Plot des *7R-Allels des DRD4-VNTR-Polymorphismus

Alle Studien untersuchen Kaukasier, außer eine Untergruppe von Roman et al. (1999), die Afro-Brasilianer betrachtete. Deswegen wurde in einer Sensitivitätsanalyse diese Studie weggelassen. Die Ergebnisse blieben unverändert mit einer gepoolte OR von 1,19 [0,92; 1,53] des *2R-, 0,81 [0,73; 0,97] des *4R- und 1,27 [1,06; 1,52] des *7R-Polymorphismus.

Weiterhin wurde untersucht, ob das Geschlecht Einfluss auf den genetischen Zusammenhang des Polymorphismus und AD hat und eine Metaanalyse mit nur männlichen Teilnehmern erstellt. Dies führte bei allen drei Polymorphismen zu einem nicht signifikanten Ergebnis (*2R $p = 1,28$ [0,89; 1,84], *4R $p = 0,87$ [0,71; 1,08] und *7R $p = 1,12$ [0,85; 1,46]).

Da vier Studien keine Angaben bezüglich des HWE machten, wurden diese in einem weiteren Schritt ausgeschlossen. Dies führte zu einem signifikanten Ergebnis beim *2R-Allel ($p = 1,43$ [1,01; 2,03]) und zu einem nicht signifikanten Ergebnis beim *4R-Allel ($p = 0,86$ [0,71; 1,04]) und *7R-Allel ($p = 1,14$ [0,89; 1,44]).

In einem letzten Schritt wurden nur Studien untersucht, die die Diagnose AD nach dem DSM-III-R Katalog gestellt haben, der wie bereits erwähnt im Gegensatz zum ICD-10 nicht zwischen „schädlichen Gebrauch von Alkohol“ und „AD“ unterscheidet. Dies veränderte das ursprüngliche Ergebnis nicht mit *2R $p = 1,19$ [0,89; 1,60], *4R $p = 0,83$ [0,71; 0,98] und *7R $p = 1,28$ [1,05; 1,56].

Die entsprechenden Forest-Plots sind im Anhang in den Abbildungen 105 bis 116 zu finden.

6.9 GABRA2-Polymorphismen

Die Metaanalyse des GABRA2-Polymorphismus beinhaltet die drei SNPS rs567926, rs279858 und rs279869, bestehend aus jeweils acht, sieben und sieben Studien. Da die Polymorphismen in den gleichen Veröffentlichungen untersucht wurden, ist die Datensuche in einem gemeinsamen Flow Chart (Abbildung 47) dargestellt. Die Tabelle 25 enthält die gemeinsamen Patientencharakteristika der Studien, die jeweils eingeschlossenen Studien sind mit ihren entsprechenden Metaanalysen in den Unterkapiteln 6.9.1, 6.9.2 und 6.9.3 zu finden.

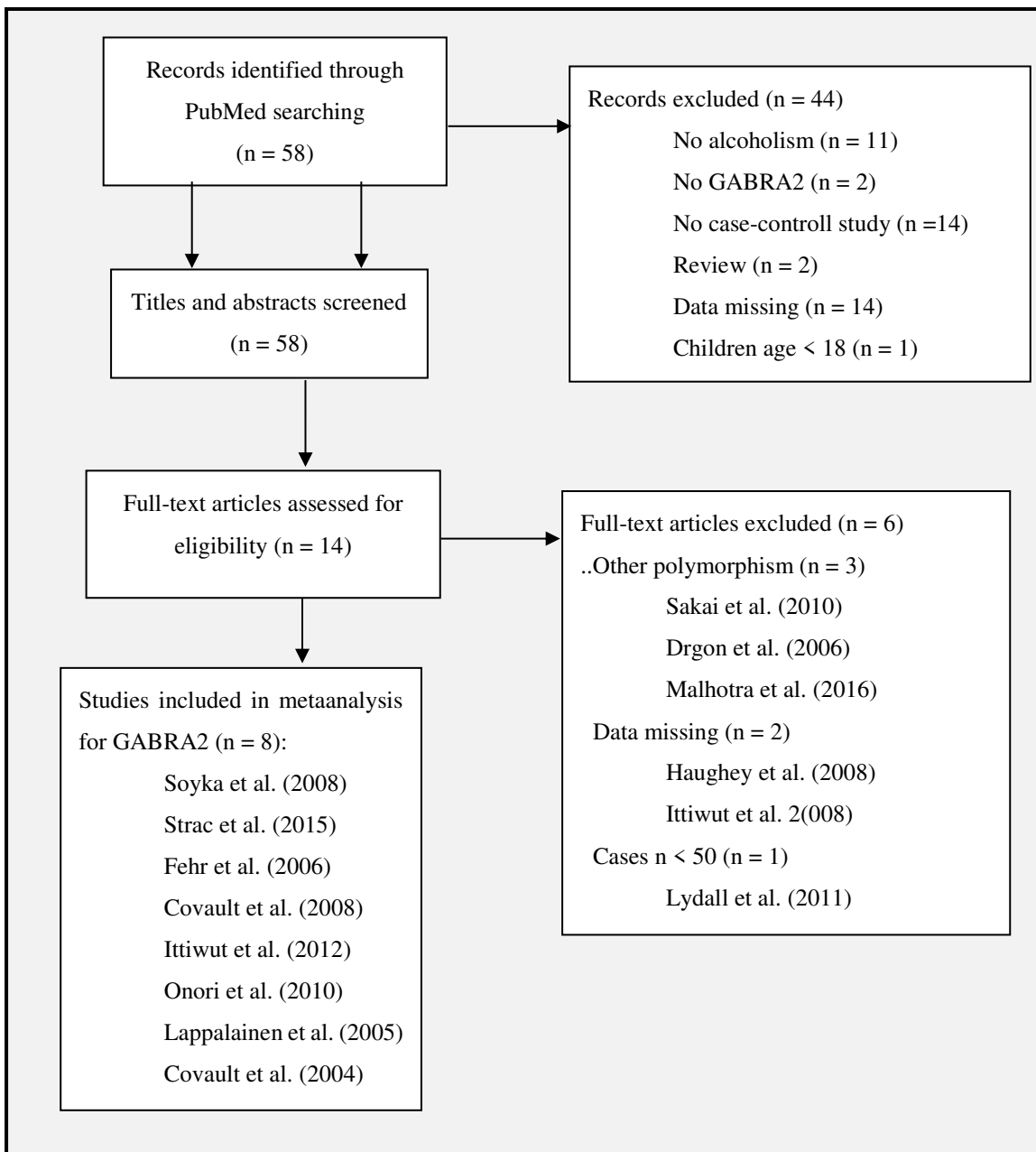


Abbildung 47: Flow Chart zur Datenerhebung der SNPs rs567926, rs279858 und rs279869 des GABRA2 Polymorphismen

Der rs567926 SNP umfasst 2744 Fälle und 2556 Kontrollen, rs279858 2383 Fälle und 2301 Kontrollen und rs279869 1871 Fälle und 1946 Kontrollen.

Tabelle 25: Studiencharakteristika der Polymorphismen der GABRA2

Autor, Jahr	n (F)	n (K)	mittleres Alter + SD (F)	mittleres Alter + SD (K)	w/m (F)	w/m (K)	Diagnose	Land	HWI
Covault et al. (2004)	446	334	41,8 ± 9,6	28,5 ± 8,6	0,35	1,93	DSM-III/IV	europäische Amerikaner	erfüllt
Covault et al. (2008) (A)	372	535	43,8 ± 9,1	30,0 ± 10,6	0,33	1,34	DRM-III-R/IV	Europäer	erfüllt
Covault et al. (2008) (B)	148	100	41,6 ± 8,5	31,7 ± 10,4	0,49	1,9	DRM-III-R/IV	Afroamerikaner	erfüllt
Fehr et al. (2006)	257	88	44,4 ± 0,7	30,9 ± 1,0	0,28	0,4	DSM-IV	Deutschland	erfüllt
Iftiwut et al. (2012)	380	253	38,2 ± 11,6	37,4 ± 10,8	0,65	2,95	DSM-IV	Afroamerikaner	k.A.
Lappalainen et al. (2005)	113	100	39 ± 10	40 ± 5	m	m	ICD-10	Russland	erfüllt
Onori et al. (2010)	149	278	46,9 ± 11,1	35,4 ± 10,1	0,25	0,33	DSM-IV	Italien	erfüllt
Soyka et al. (2008)	291	295	41,9 ± 9,5	42,15 ± 15,5	0,26	0,92	ICD-10/DSM-IV	Deutschland	erfüllt
Strac et al. (2015)	654	574	49,8 ± 10,1	40,3 ± 12,28	0,23	0,12	DSM-IV	Kroatien	erfüllt

Für den GABRA2-Polymorphismus wurden 654 Fälle in der größten Studie mit 574 Kontrollen und minimal 113 Fälle mit 100 Kontrollen untersucht. Die alkoholabhängigen Patienten waren zwischen Ende 30 und Mitte bis Ende 40 Jahre alt. Die Kontrollgruppe war in drei Studien altersmäßig an die Fallgruppe angepasst, ansonsten etwa zehn Jahre jünger. In allen Fallgruppen waren mehr Männer vertreten, eine Studie untersuchte nur Männer in Fall- und Kontrollgruppe. Frauen überwogen in vier Studien der Kontrollgruppe, sonst überwogen Männer. AD wurde mittels der ICD-10 oder dem DSM-IV/DMS-III-R gestellt. Die Teilnehmer waren Kaukasier aus Deutschland, Kroatien, Italien, Russland oder aus nicht näher definiertem europäischen Raum, mit Ausnahme einer Studie aus Afroamerikanern und der Studie von Covault et al. (2008), die den GABRA2-Polymorphismus in zwei unterschiedlichen Populationen, Kaukasier mit europäischem Hintergrund und bei Afroamerikanern beschrieben. Deswegen wurden diese Studienergebnisse als eigene Gruppen gezählt. Bei Strac et al. (2015) wurden

die Patienten zusätzlich noch in Typ I und Typ II Alkoholiker eingeteilt. Das HWE wurde immer erfüllt. In einer Studie wurden keine näheren Angaben dazu gemacht.

6.9.1 GABRA2 rs567926-Polymorphismus

Das dominante Modell (CC + CT vs. TT) des rs567926-Polymorphismus ist in Tabelle 26 und das rezessive Modell (CC vs. CT + TT) in Tabelle 27 zu sehen.

Tabelle 26: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des rs567926-Polymorphismus

dominantes Modell: CC + CT vs. TT	Fälle		Kontrolle		Gewichtung [%]	OR	95 % KI	
	events	total	events	total				
Autor, Jahr								
Covault et al. (2004)	283	399	198	321	12,1	1,52	1,1	2,1
Covault et al. (2008) (A)	260	372	330	535	15,4	1,44	1,09	1,95
Covault et al. (2008) (B)	69	148	41	100	5	1,25	0,74	2,19
Fehr et al. (2006)	175	252	50	87	4,3	1,68	0,98	2,86
Ittiwut et al. (2012)	173	380	120	253	14,9	0,92	0,67	1,29
Lappalainen et al. (2005)	84	113	66	100	3,4	1,51	0,8	2,85
Onori et al. (2010)	60	98	168	278	6,4	1,03	0,63	1,71
Soyka et al. (2008)	215	329	195	308	13,2	1,09	0,78	1,53
Strac et al. (2015)	436	654	378	574	25,4	1,04	0,81	1,32

Der p-Wert des Cochrans Q Tests des dominanten Modells betrug 0,21, daher wurde das Fixed Effects Modell gewählt und im Forest-Plot, Abbildung 48, dargestellt.

Der gepoolte Schätzer und sein 95 % KI betragen 1,20 [1,07; 1,35]. Außerdem war der p-Wert des Chi²-Tests mit 0,0019 signifikant. Ein signifikanter Zusammenhang des dominanten Modells des rs567926-Polymorphismus und AD konnte folglich gezeigt werden.

Der I²-Test zeigte mit 26,4 % [0 %; 65,6 %] eine geringfügige Heterogenität. Es gab keinen Hinweis auf Publication Bias, da der Funnel-Plot in Abbildung 49 eine symmetrische Verteilung zeigte und der Egger-Test mit 0,40 größer als 0,05 war.

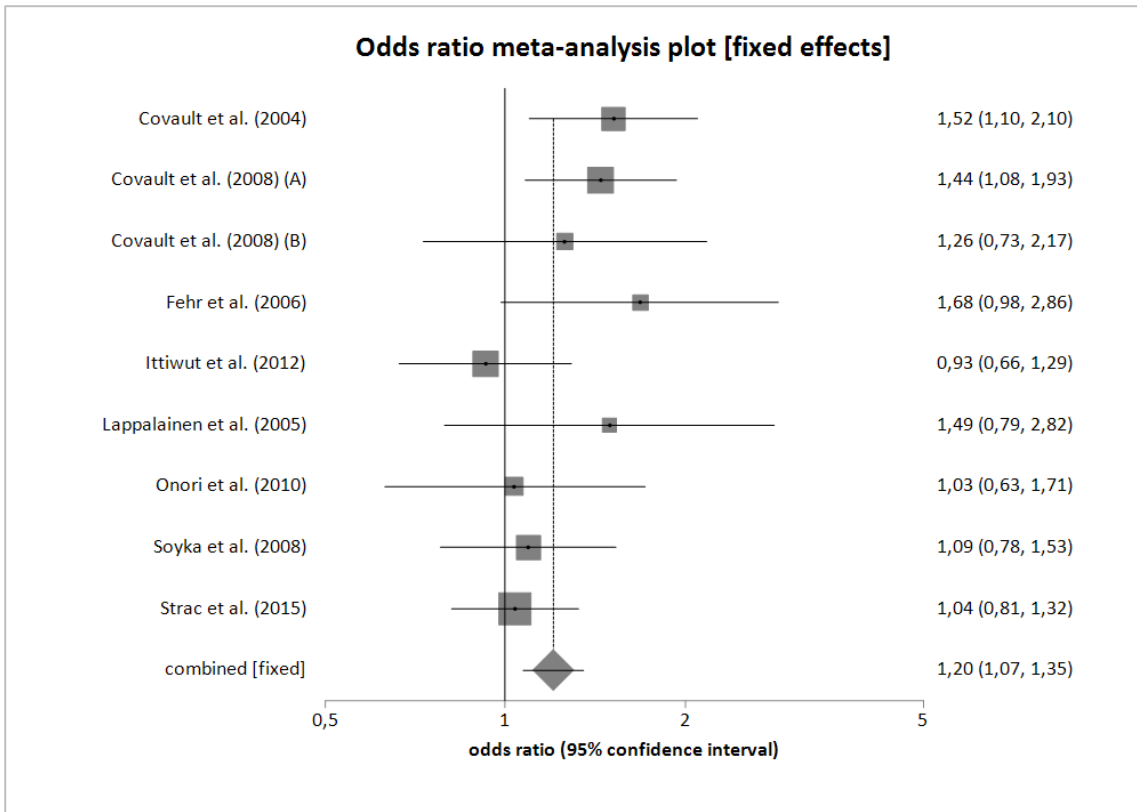


Abbildung 48: Forest-Plot des dominanten Modells des rs567926-Polymorphismus

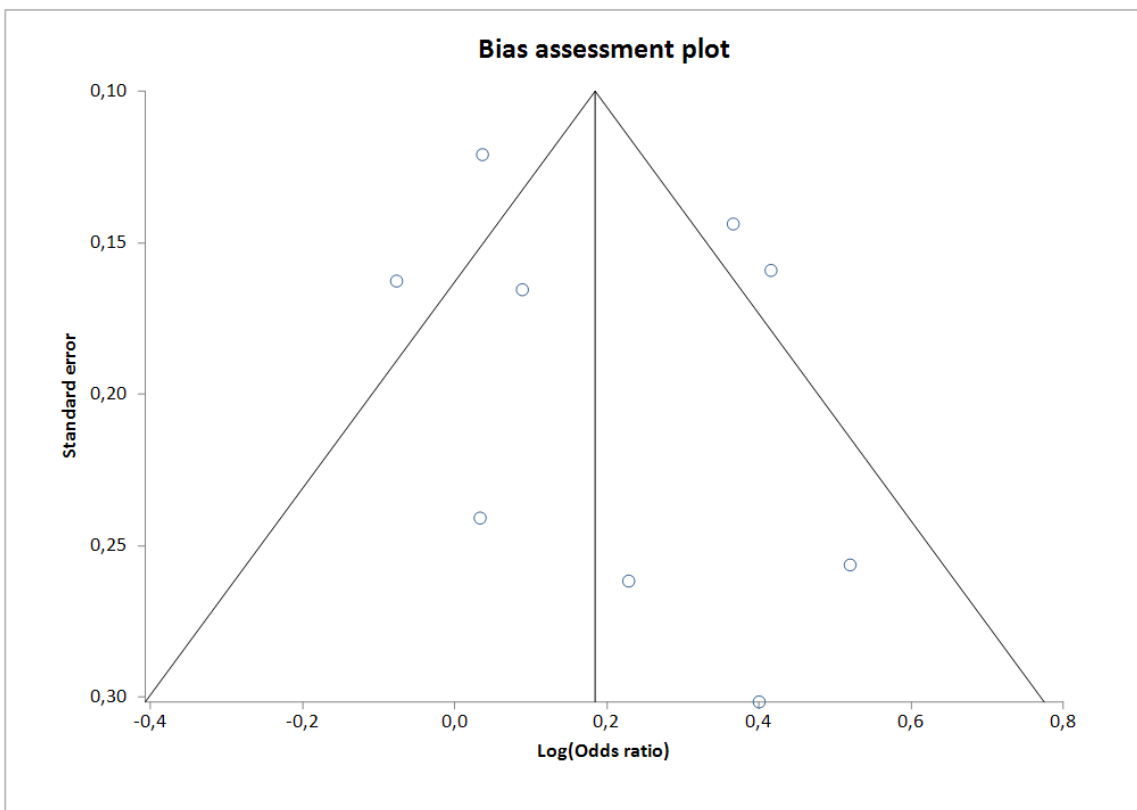


Abbildung 49: Funnel-Plot des dominanten Modells des rs567926-Polymorphismus

Der Cochrans Q Test des rezessiven Modells betrug 0,66. Deswegen wurde das Fixed Effects Modell angewandt und in Abbildung 50 als Forest-Plot dargestellt.

Tabelle 27: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des rs567926-Polymorphismus

rezessives Modell: CC vs. CT + TT		Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI	
Autor, Jahr	events	total	events	total	[%]				
Covault et al. (2004)	84	399	54	321	16,3	1,32	0,89	1,97	
Covault et al. (2008) (A)	78	372	88	535	19,6	1,35	0,95	1,92	
Covault et al. (2008) (B)	7	148	8	100	3,1	0,57	0,17	1,87	
Fehr et al. (2006)	47	252	9	87	3,7	1,99	0,91	4,83	
Ittiwut et al. (2012)	30	380	15	253	5,7	1,36	0,69	2,78	
Lappalainen et al. (2005)	28	113	17	100	4,7	1,61	0,78	3,38	
Onori et al. (2010)	14	98	34	278	5,2	1,2	0,56	2,42	
Soyka et al. (2008)	61	329	45	308	13	1,33	0,86	2,08	
Strac et al. (2015)	111	654	94	574	28,6	1,04	0,76	1,43	

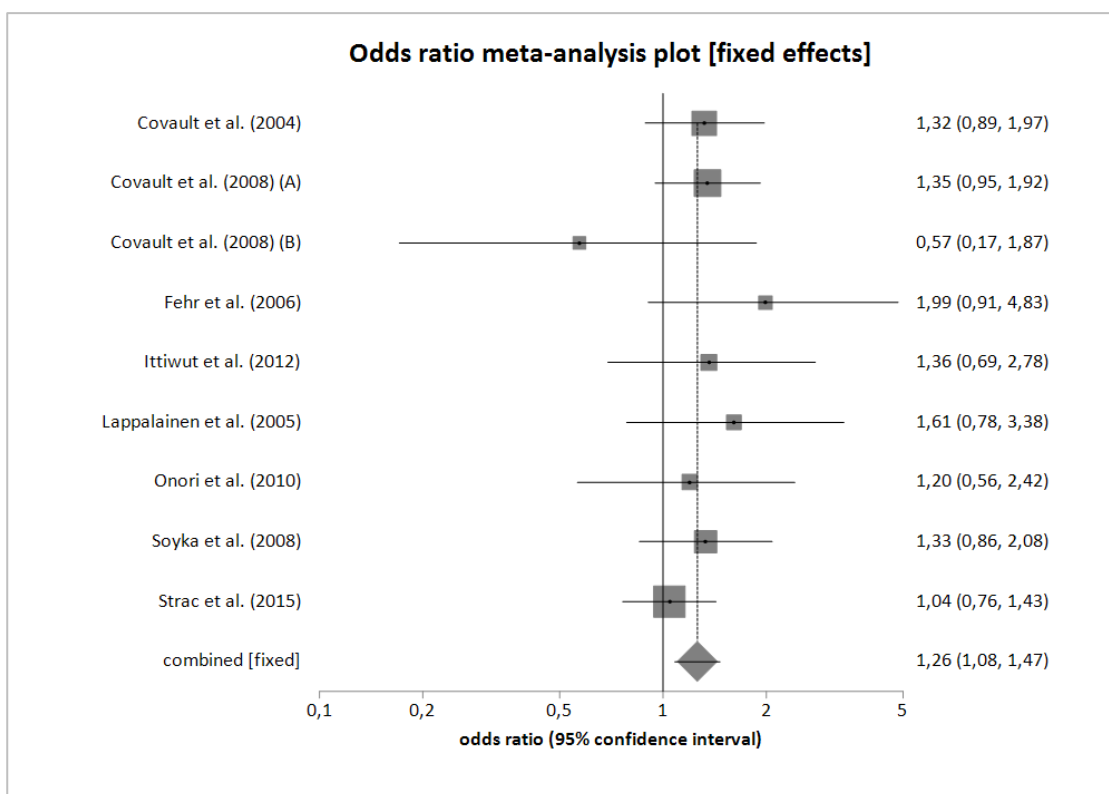


Abbildung 50: Forest-Plot des rezessiven Modells des rs567926-Polymorphismus

Der gepoolte Schätzer und sein 95 % KI betragen 1,26 [1,08; 1,47]. Das zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem rezessiven Modell und AD, da die Zahl 1 nicht im Konfidenzintervall enthalten war und sich laut Chi²-Test mit einem Wert von 0,0039 signifikant von eins unterschied.

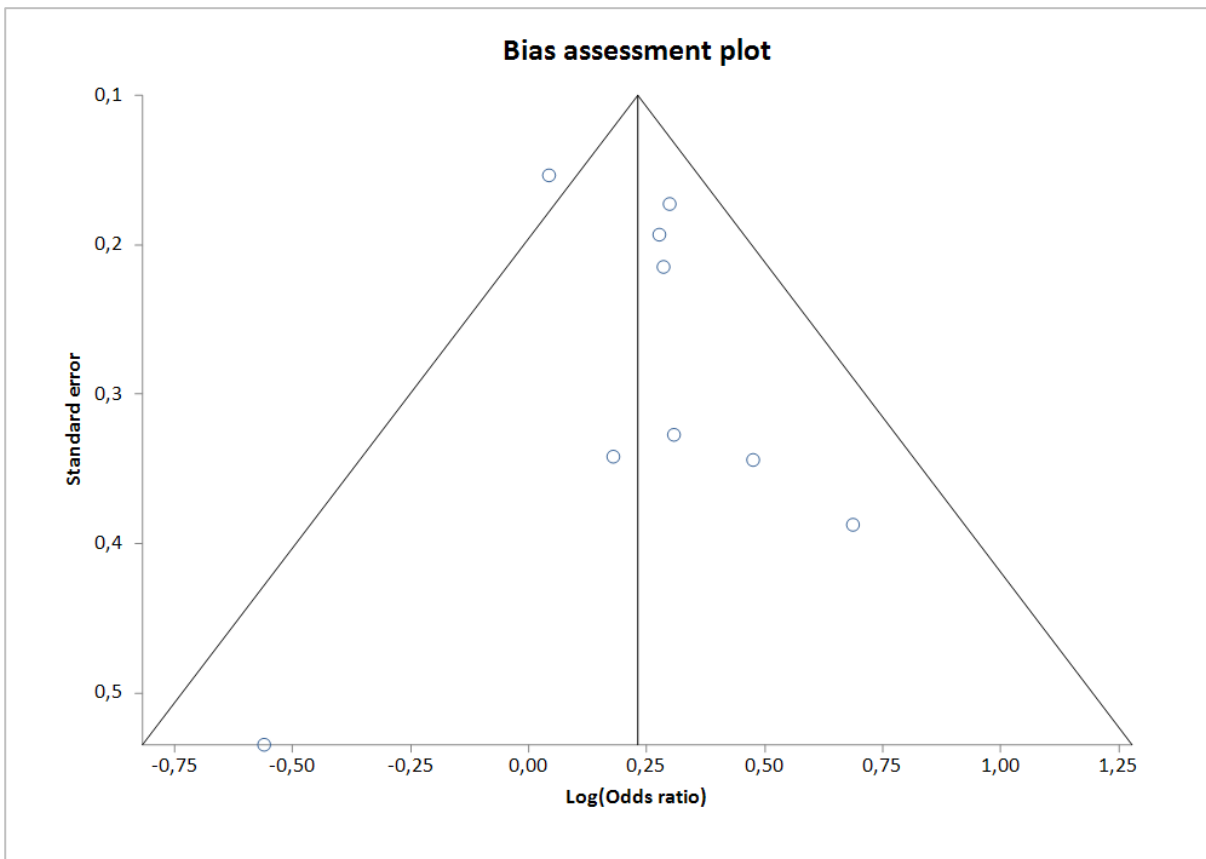


Abbildung 51: Funnel-Plot des rezessiven Modells des rs567926-Polymorphismus

Mit 0 % [0 %; 54,4 %] im I^2 -Test war keine Heterogenität vorhanden. Genauso wenig bestand ein Hinweis auf Publication Bias aufgrund der symmetrischen Verteilung im Funnel-Plot (Abbildung 51) und dem Egger-Test von 0,89.

In zwei Studien waren die Probanden keine Kaukasier, sondern Afroamerikaner und in einer Studie wurden keine Angaben bezüglich des HWE gemacht. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss dieser Studien durchgeführt. Sowohl beim dominanten als auch beim rezessiven Modell blieb das Ergebnis nach Ausschluss der Studie von Ittiwut et al. (2012) wegen fehlender Angaben bezüglich des HWEs (dominant: $p = 1,25$ [1,10; 1,41], rezessiv: $p = 1,25$ [1,07; 1,47]) und nach Ausschluss der zwei afroamerikanischen Studien von Ittiwut et al. (2012) und Covault et al. (2008) (dominant: $p = 1,25$ [1,10; 1,42], rezessiv: $p = 1,28$ [1,08; 1,50]) nicht signifikant (siehe Anhang Abbildung 117 bis 120).

6.9.2 GABRA2 rs279858-Polymorphismus

Für den GABRA2 rs279858-Polymorphismus sind das dominante Modell (GG + GA vs. AA) und das rezessive Modell (GG vs. GA + AA) in Tabelle 28 und 29 dargestellt. Der Cochran's Q Test betrug im dominanten Modell 0,26 und im rezessiven Modell 0,53, damit wurde in beiden

Fällen das Fixed Effects Modell angewandt. Dargestellt sind das dominante und rezessive Modell in Form von Forest-Plots in Abbildung 52 und 54.

Tabelle 28: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des rs279858-Polymorphismus

dominantes Modell: GG + GA vs. AA	Fälle		Kontrolle		Gewichtung [%]	OR	95 % KI	
	events	total	events	total				
Autor, Jahr								
Covault et al. (2004)	306	430	208	332	14,8	1,47	1,07	2,02
Covault et al. (2008) (A)	262	372	339	535	18,1	1,37	1,02	1,84
Covault et al. (2008) (B)	63	148	39	100	5,8	1,17	0,67	2,01
Fehr et al. (2006)	174	252	48	87	4,8	1,81	1,06	3,07
Lappalainen et al. (2005)	85	113	62	100	3,6	1,84	0,98	3,46
Onori et al. (2010)	60	98	173	278	7,7	0,96	0,58	1,59
Soyka et al. (2008)	205	316	184	295	14,7	1,11	0,79	1,57
Strac et al. (2015)	413	654	354	574	30,5	1,07	0,84	1,35

Die gepoolte OR war mit einem Wert von 1,25 und 95 % KI [1,11; 1,41] signifikant für AD, da die Zahl 1 nicht im Konfidenzintervall enthalten war und der p-Wert des Chi²-Tests signifikant kleiner als 0,05 (Chi² p-Wert = 0,0004).

Heterogenität wurde mit dem I²-Test überprüft und ergab einen Wert von 20,8 % [0 %; 64,8 %], was für keine Heterogenität innerhalb der Studien sprach.

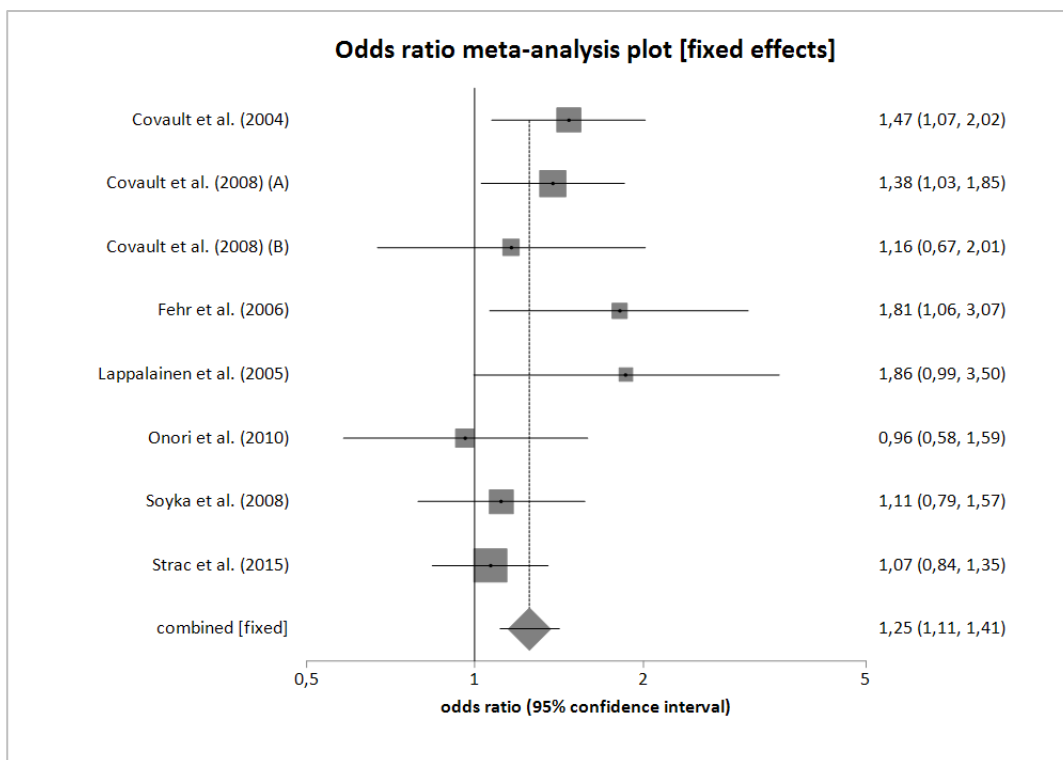


Abbildung 52: Forest-Plot des dominanten Modells des rs279858-Polymorphismus

Um Publication Bias auszuschließen wurde der Egger-Test durchgeführt und die Daten in einem Funnel-Plot (Abbildung 53) dargestellt. Weder der Egger-Test noch der Funnel-Plot mit seiner symmetrischen Verteilung gaben Anhalt für Publication Bias.

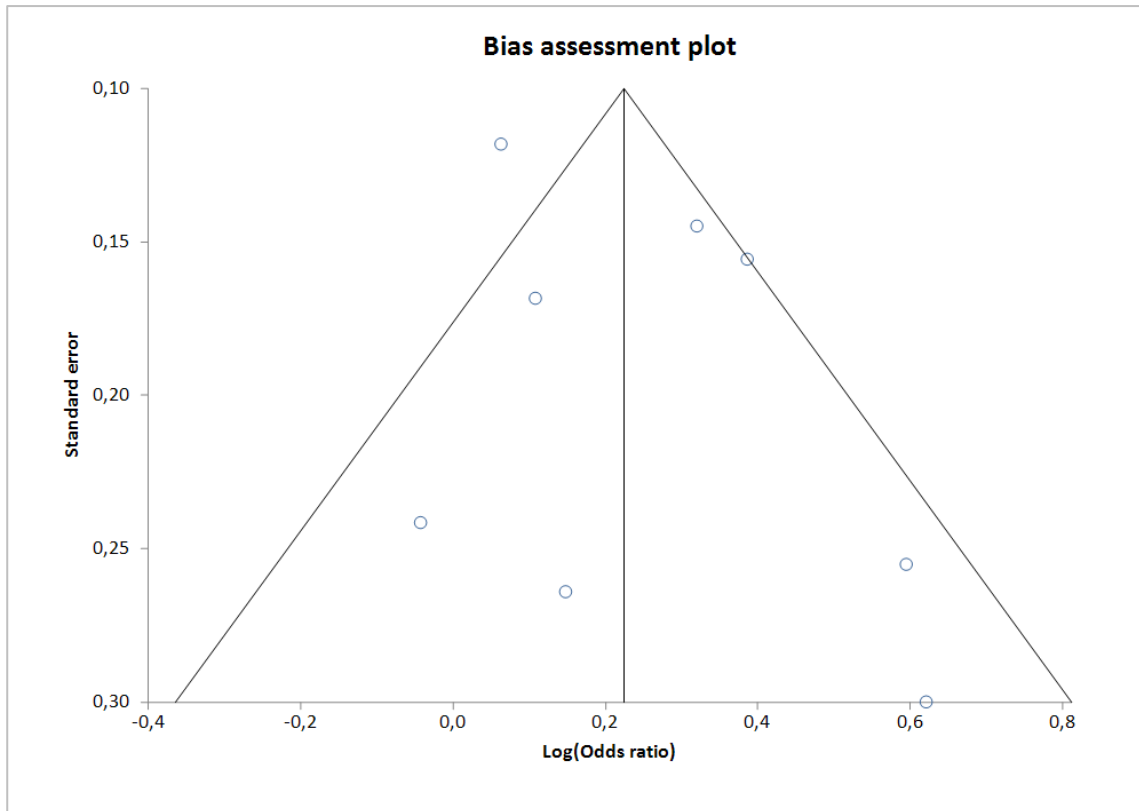


Abbildung 53: Funnel-Plot des dominanten Modells des rs279858-Polymorphismus

Der gepoolte Schätzer des rezessiven Modells war mit einem Wert von 1,25 und Konfidenzintervall [1,07; 1,48] ebenfalls signifikant. Die Zahl 1 war nicht im Konfidenzintervall enthalten und im Chi² Test mit p = 0,0049 signifikant von 1 verschieden.

Tabelle 29: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des rs279858-Polymorphismus

rezessives Modell: GG vs. GA + AA	Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI	
Autor, Jahr	events	total	events	total	[%]			
Covault et al. (2004)	91	430	55	332	18	1,35	0,92	2
Covault et al. (2008) (A)	79	372	90	535	21,3	1,33	0,94	1,89
Covault et al. (2008) (B)	7	148	9	100	3,8	0,5	0,15	1,58
Fehr et al. (2006)	50	252	12	87	5,2	1,55	0,76	3,37
Lappalainen et al. (2005)	26	113	14	100	4,2	1,84	0,85	4,07
Onori et al. (2010)	16	98	35	278	5,6	1,35	0,66	2,67
Soyka et al. (2008)	60	316	56	295	17,2	1	0,65	1,53
Strac et al. (2015)	103	654	75	574	24,7	1,24	0,89	1,74

Somit konnte sowohl für das dominante als auch das rezessive Modell ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem seltener vorkommenden G-Allel und AD festgestellt werden.

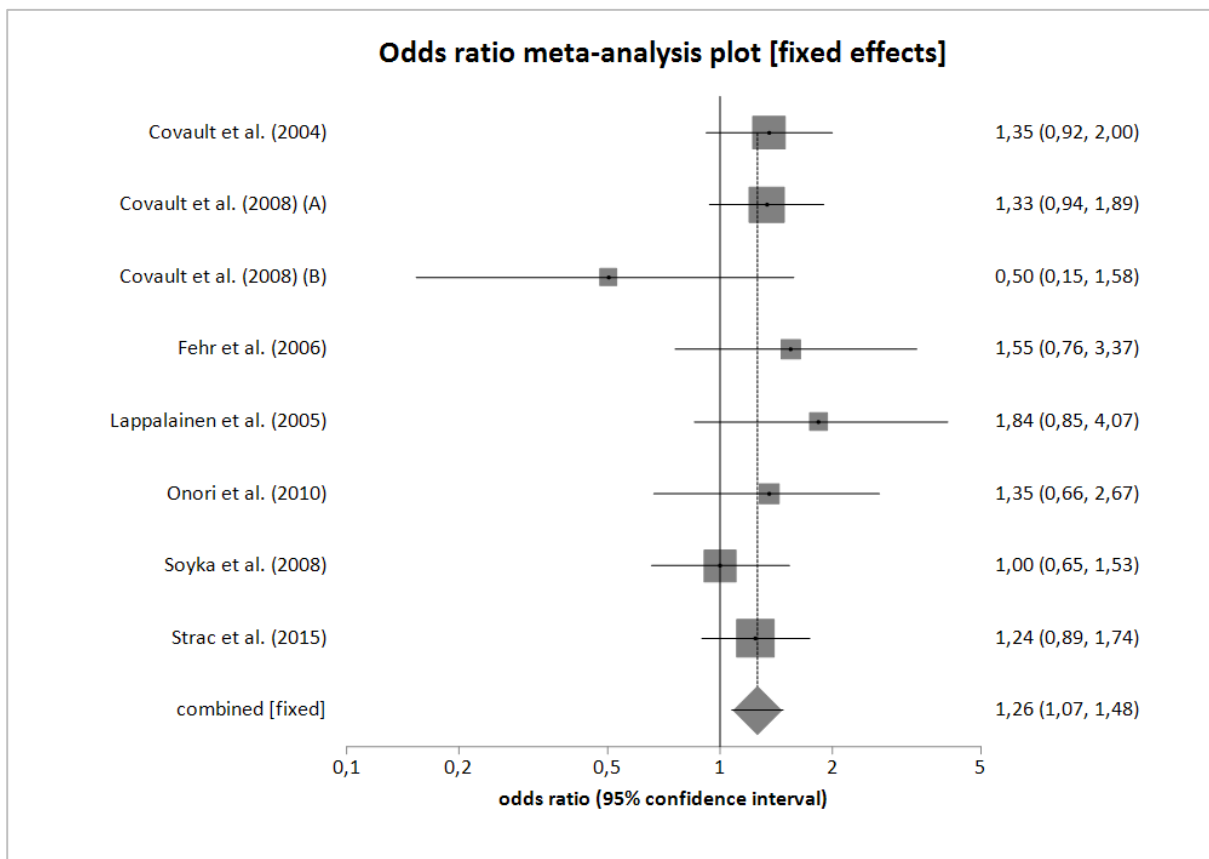


Abbildung 54: Forest-Plot des rezessiven Modells des rs279858-Polymorphismus

Im I^2 Test war keine Heterogenität nachzuweisen. Der Wert betrug 0 % [0 %; 56,3 %]. Der Egger-Test mit $p = 0,71$ und der Funnel-Plot mit seiner symmetrischen Verteilung gaben keinen Hinweis auf Publication Bias. Der Funnel-Plot des rezessiven Modells ist in Abbildung 55 zu sehen.

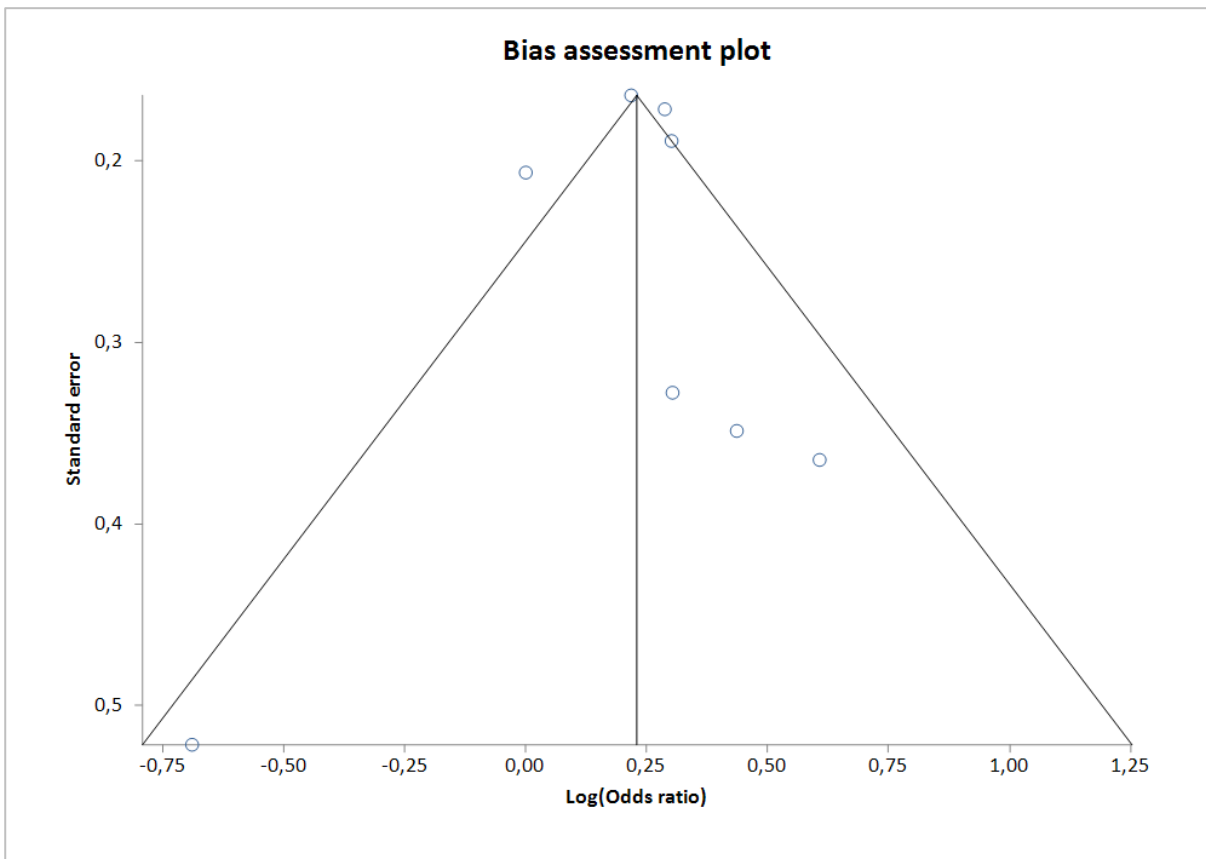


Abbildung 55: Funnel-Plot des rezessiven Modells des rs279858-Polymorphismus

Die Studie von Ittiwut et al. (2012), die Afroamerikaner untersuchte und keine Angaben zum HWE machte, war nicht in diesem SNP enthalten. Deswegen wurde für die Sensitivitätsanalyse nur eine Studie mit Afroamerikanern ausgeschlossen, um den Einfluss der Herkunft auf die Signifikanz des Ergebnisses zu testen. Sowohl im dominanten ($p = 1,26 [1,11; 1,43]$) als auch im rezessiven Modell ($p = 1,29 [1,10; 1,51]$) blieb dabei das Ergebnis signifikant. Die Forest-Plots zu den Sensitivitätsanalysen sind im Anhang in Abbildung 121 bis 122 zu sehen.

6.9.3 GABRA2 rs279869-Polymorphismus

Der Cochrans Q Test ergab im dominanten ($p = 0,02$) und im rezessiven Modell ($p = 0,0007$) einen Wert kleiner 0,05, daher wurde in beiden Fällen das Random Effects Modell gewählt. Die Fall- und Kontrollzahlen, die Gewichtung, Odds Ratio und Konfidenzintervalle des dominanten und rezessiven Modells sind in Tabelle 30 und Tabelle 31 zu sehen.

Tabelle 30: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des rs279869-Polymorphismus

dominantes Modell	Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI	
CC + CA vs. AA	events	total	events	total	[%]			
Covault et al. (2004)	350	444	328	385	16,6	0,65	0,44	0,94
Covault et al. (2008) (A)	293	372	441	535	17,4	0,79	0,56	1,12
Covault et al. (2008) (B)	79	148	44	100	12,5	1,45	0,86	2,53
Ittiwut et al. (2012)	187	380	124	253	17,9	1,01	0,74	1,43
Lappalainen et al. (2005)	86	113	62	100	10,7	1,96	1,04	3,72
Onori et al. (2010)	81	98	242	278	9,9	0,71	0,37	1,42
Soyka et al. (2008)	255	316	247	295	15	0,81	0,52	1,26

Das dominante Modell ist in Form eines Forest-Plots in Abbildung 56 dargestellt. Die gepoolte OR war mit 0,94 [0,73; 1,22] nicht signifikant und enthielt die Zahl 1 im Konfidenzintervall ($\text{Chi}^2 p = 0,66$).

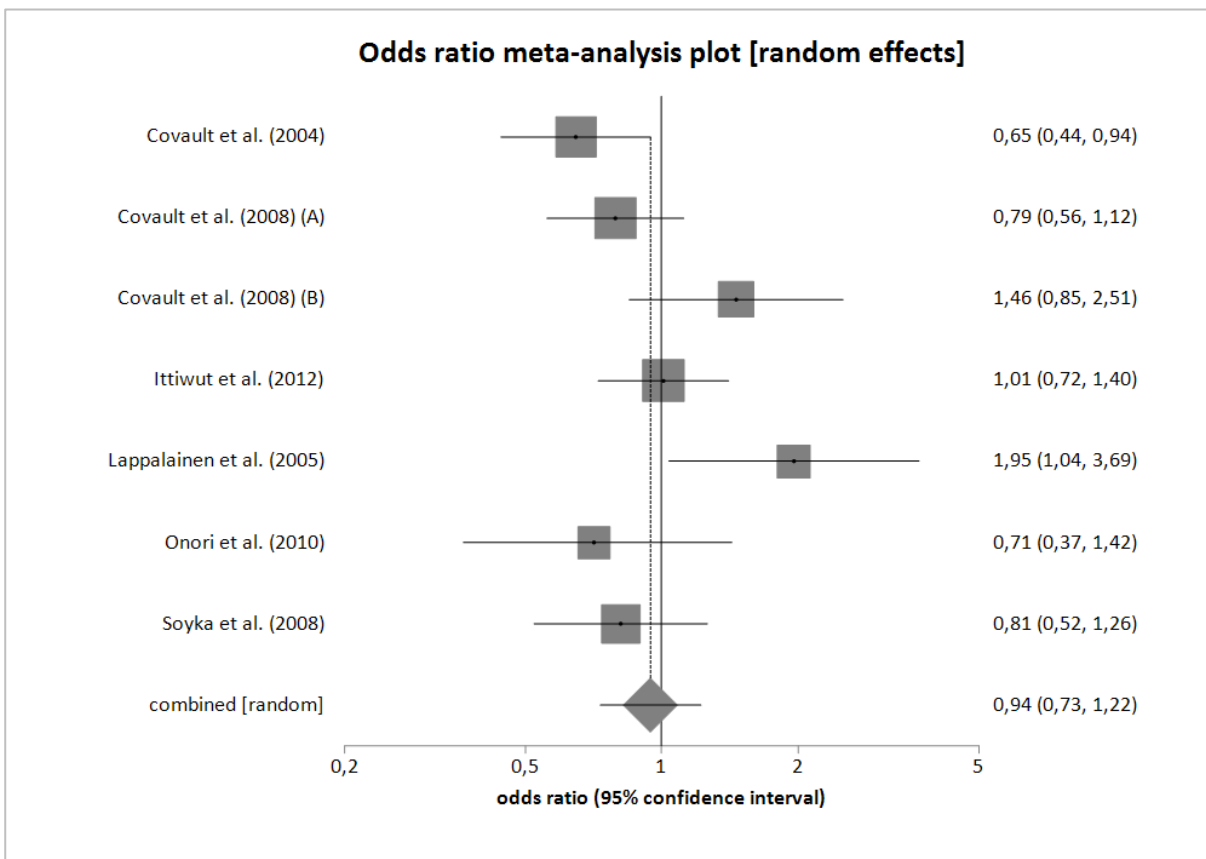


Abbildung 56: Forest-Plot des dominanten Modells des rs279869-Polymorphismus

Es lag eine mittlere Heterogenität mit einem Wert von 60,1 % [0 %; 80,7 %] zwischen den Studien vor. Der Egger-Test gab keinen Hinweis auf Publication Bias mit einem Wert von $p = 0,33$ und die Verteilung im Funnel-Plot (Abbildung 57) war symmetrisch.

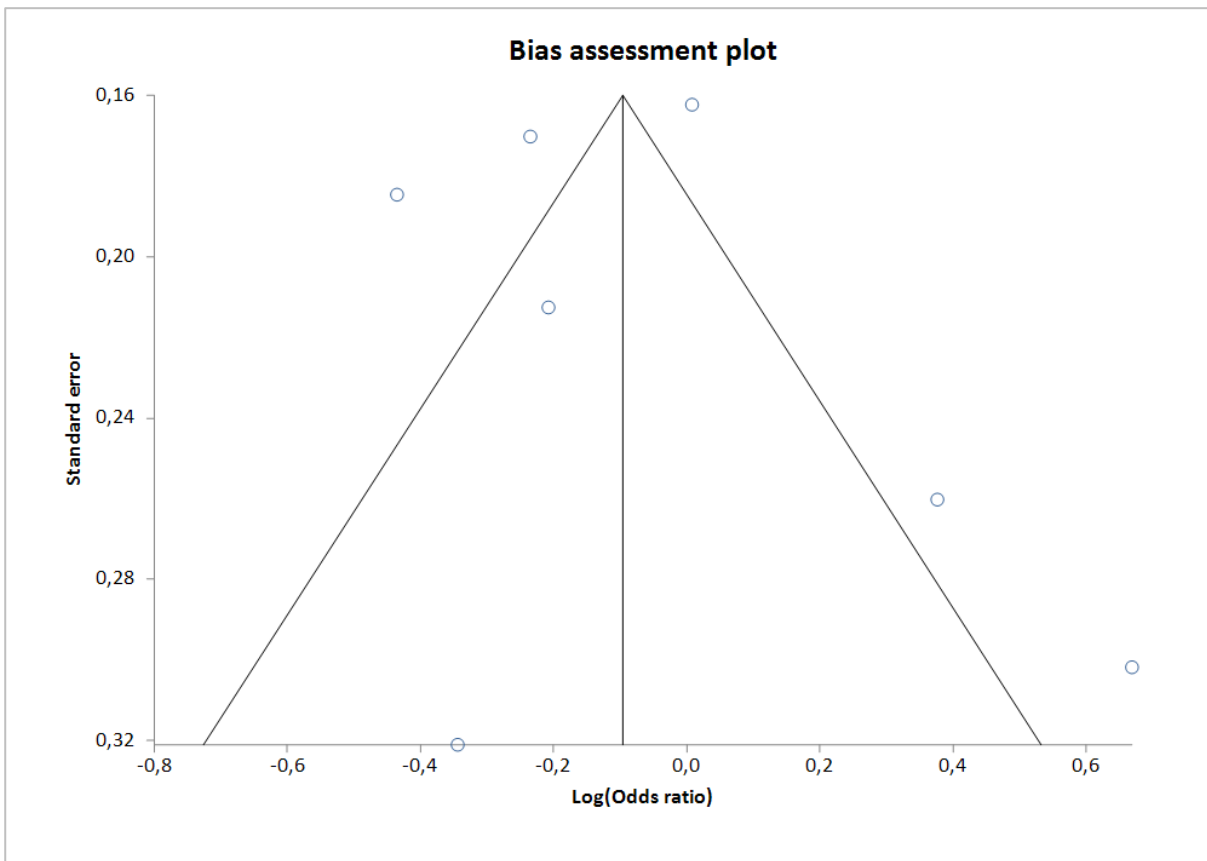


Abbildung 57: Funnel-Plot des dominanten Modells des rs279869-Polymorphismus

Tabelle 31: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des rs279869-Polymorphismus

rezessive Modell:									
CC vs. CA + AA		Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI	
Autor, Jahr	events	total	events	total	[%]				
Covault et al. (2004)	124	444	177	385	18,1	0,46	0,34	0,61	
Covault et al. (2008) (A)	106	372	191	535	18,2	0,72	0,53	0,96	
Covault et al. (2008) (B)	7	148	11	100	7,1	0,4	0,13	1,19	
Ittiwut et al. (2012)	42	380	30	253	14,1	0,92	0,55	1,58	
Lappalainen et al. (2005)	27	113	15	100	10,6	1,78	0,84	3,86	
Onori et al. (2010)	39	98	105	278	14,6	1,09	0,66	1,79	
Soyka et al. (2008)	111	316	110	295	17,4	0,91	0,65	1,28	

Die gepoolte OR mit ihrem 95 % KI betrug 0,80 [0,58; 1,10] und war damit nicht signifikant. Auch der Chi²-Test (p = 1,18) zeigte keinen signifikanten Unterschied zu 1 (Abbildung 58). Es lag eine mittlere bis hohe Heterogenität zwischen den Studien vor mit I² von 74,3 % [29,8 %; 86,2 %].

Der Eggers-Test gab mit einem Wert von p = 0,38 keinen Hinweis auf Publication Bias. Die Verteilung der gewichteten Studien im Funnel-Plot (Abbildung 59) war symmetrisch, was ebenfalls keinen Hinweis auf Publication Bias gab.

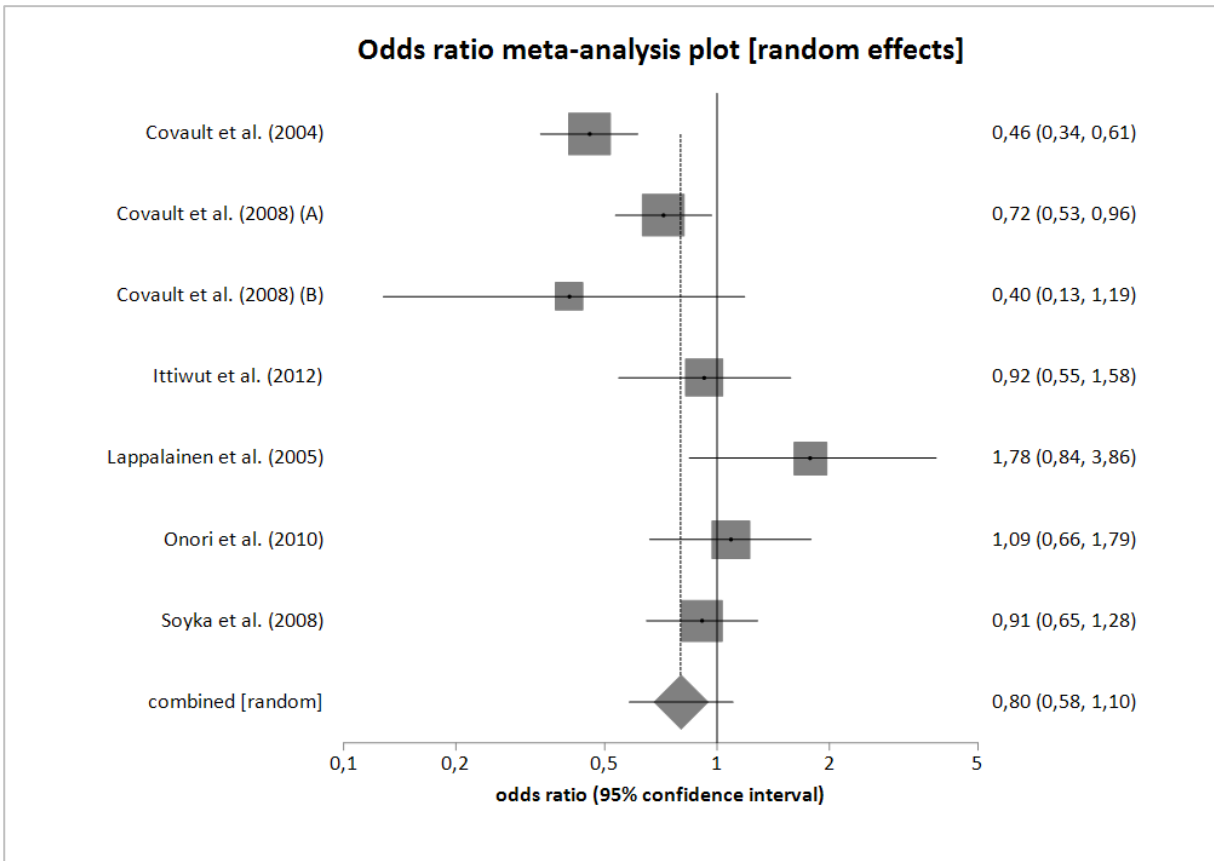


Abbildung 58: Forest-Plot des rezessiven Modells des rs279869-Polymorphismus

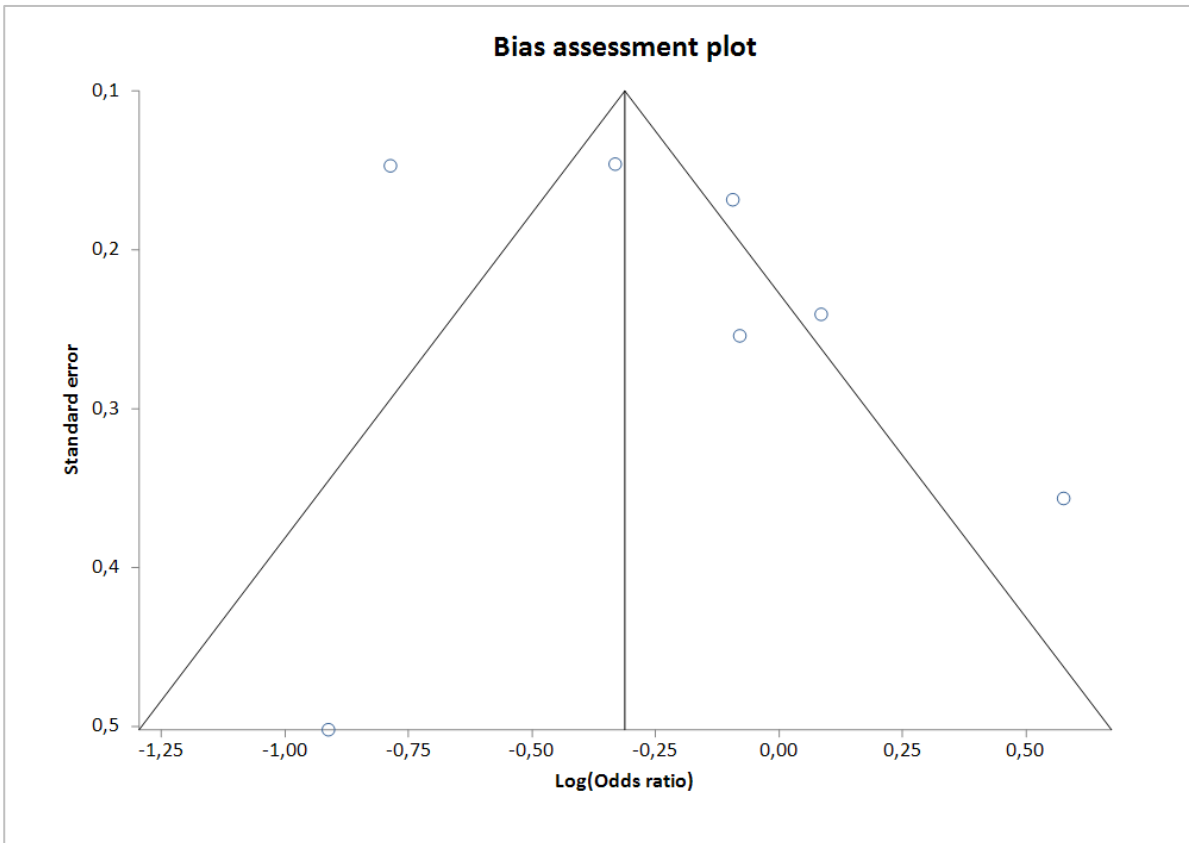


Abbildung 59: Funnel-Plot des rezessiven Modells des rs279869-Polymorphismus

Für die Sensitivitätsanalyse wurden beim rs279869 zwei Studien ausgeschlossen, die keine Kaukasier untersuchten und eine Studie die keine Angaben bezüglich des HWE machte. Nach Ausschluss der Studie ohne HWE blieb das Ergebnis im dominanten ($p = 0,94 [0,68; 1,29]$) und rezessiven Modell ($p = 0,78 [0,54; 1,13]$) nicht signifikant. Auch der Ausschluss der afroamerikanischen Studien brachte im dominanten ($p = 0,86 [0,63; 1,18]$) und im rezessiven Modell ($p = 0,84 [0,57; 1,23]$) kein signifikantes Ergebnis.

Die entsprechenden Forest-Plots zu den Sensitivitätsanalysen sind im Anhang in den Abbildungen 123 bis 126 zu sehen.

6.10 GABRB2-BanI RFLP-Polymorphismus

Die Metaanalyse des GABRB2-BanI RFLP-Polymorphismus umfasst vier Studien. Die Studie von Radel et al. (2005) untersucht zwei unterschiedliche Populationen, Finnen (A) und gebürtige Amerikaner (B) und wird deswegen als zwei gesonderte Untergruppen betrachtet. Insgesamt werden 904 alkoholabhängige Fälle und 866 gesunde Kontrollen eingeschlossen. Die Datenerhebung ist in Form eines Flow Charts in Abbildung 60 dargestellt.

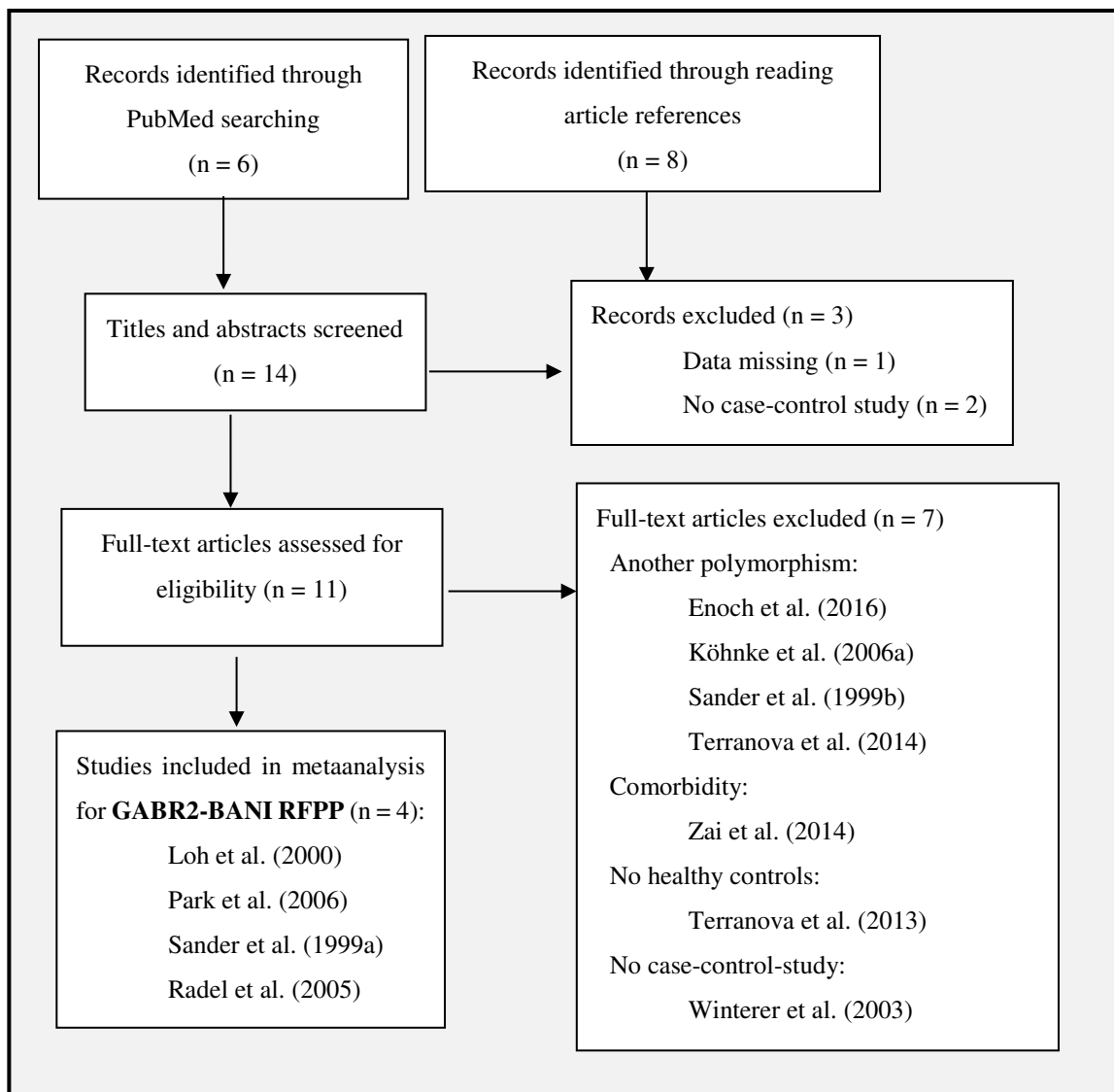


Abbildung 60: Flow Chart zur Datenerhebung des GABRB2-BanI RFLP-Polymorphismus

Tabelle 32: Studiencharakteristika des GABRB2-BanI RFLP-Polymorphismus

Autor, Jahr	n (F)	n (K)	mittleres Alter + SD (F)	mittleres Alter + SD (K)	w/m (F)	w/m (K)	Diagnose	Land	HWE
Loh et al. (2000)	189	152	46,7 ± 9,7	42,0 ± 11,1	0,11	0,17	DSM-III	Japan	erfüllt
Park et al. (2006)	162	172	45,9 ± 7,0	43,1 ± 11,4	m	m	DSM-IV	Korea	erfüllt
Radel et al. (2005) (A)	110	124	> 17 J	k.A.	m	m	DSM-III-R	Finnland	erfüllt
Radel et al. (2005) (B)	192	241	> 21 J	k.A.	k.A.	k.A.	DSM-III-R	native Americans	erfüllt
Sander et al. (1999a)	349	182	42,7 ± 9,2	40,3 ± 9,3	0,2	1,3	ICD-10	Dtl	erfüllt

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 32 aufgelistet. Die größte Studie umfasst 349 Fälle und 182 Kontrollen, die kleinste Studie 110 Fälle mit 124 Kontrollen. Das mittlere Alter der Fall- und Kontrollgruppe lag bei über 40 Jahren, in zwei Studien war das mittlere Alter und die Standardabweichung nicht angegeben, sondern nur, dass die alkoholabhängige Fallgruppe älter als 17 bzw. älter als 21 Jahre alt war. Zwei Studien betrachteten nur männliche Probanden, in den übrigen Fallgruppen überwog der männliche Anteil. Eine Studie machte keine weiteren Angaben zum Frauen-Männer-Anteil ihrer Patienten, eine andere hatte mehr Frauen als Männer in ihrer Kontrollgruppe. Die Diagnose AD wurde entweder mittels DSM-IV, der Vorgängerversion DSM-III-R oder der ICD-10 gestellt. Die Teilnehmer waren in drei Studien Kaukasier aus Deutschland, Finnland oder Amerika, in zwei Gruppen kamen die Teilnehmer aus Japan und Korea. Das HWE wurde in allen Studien erfüllt.

Tabelle 33 enthält die Fall- und Kontrollzahlen, Gewichtung, OR und das 95 % KI. Der Cochrans Q Test war mit $p = 0,0042$ kleiner als 0,05, daher wurde das Random Effects Modell gewählt.

Die OR und ihr gepoolter Schätzer wurden in ein Forest-Plot (Abbildung 61) eingetragen. Der gepoolte Schätzer betrug 1,41 [0,79; 2,49] und war damit nicht signifikant. Ein Zusammenhang zwischen dem seltener vorkommenden T-Allel und AD konnte somit nicht gezeigt werden.

Tabelle 33: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des GABRB2-Polymorphismus

dominantes Modell:									
TT + CT vs. CC		Fälle		Kontrolle		Gewichtung	OR	95 % KI	
Autor, Jahr	events	total	events	total	[%]				
Loh et al. (2000)	5	121	8	147	13,3	0,75	0,19	2,68	
Park et al. (2006)	18	132	12	172	18,8	2,11	0,92	4,98	
Radel et al. (2005) (A)	28	110	16	124	20,4	2,3	1,12	4,87	
Radel et al. (2005) (B)	163	192	178	241	23,6	1,99	1,19	3,37	
Sander et al. (1999a)	48	349	35	182	23,8	0,67	0,4	1,11	

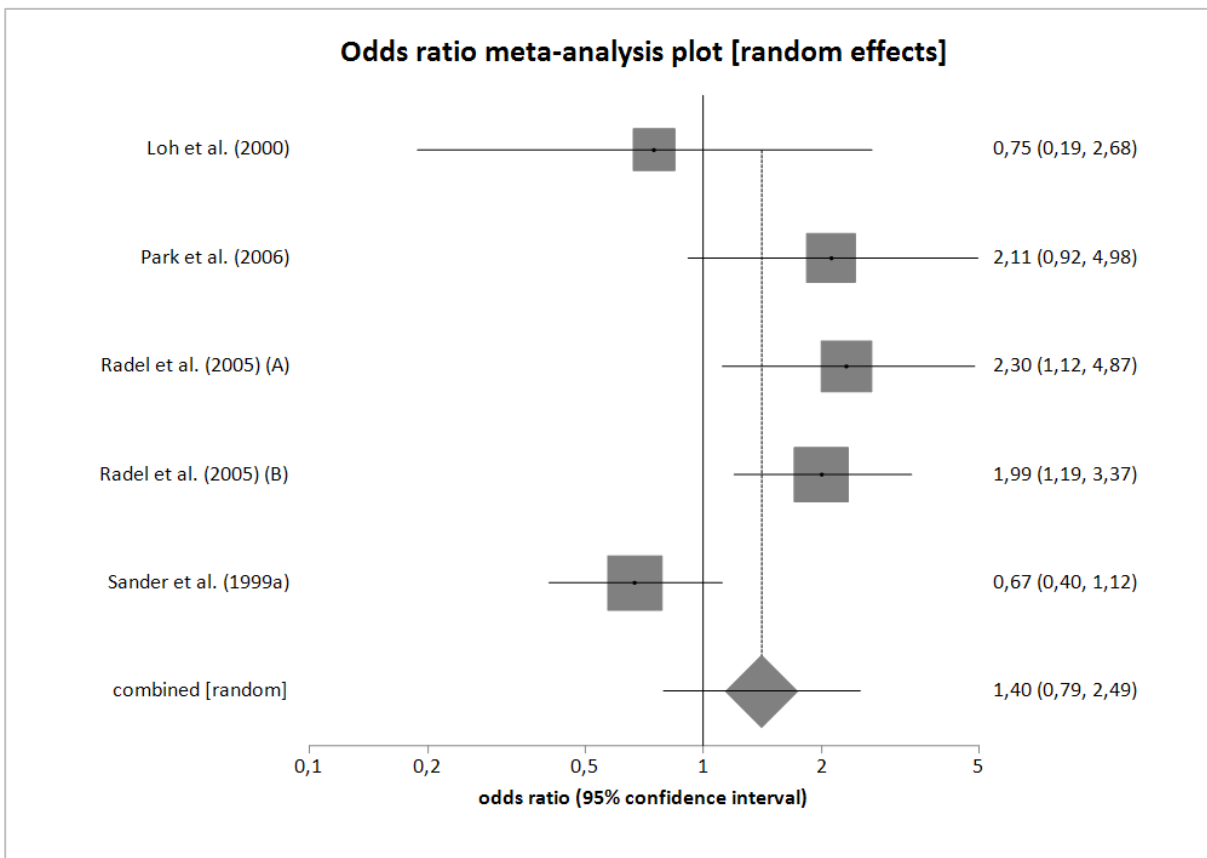


Abbildung 61: Forest-Plot des dominanten Modells des GABRB2-Polymorphismus

Zwischen den Studien bestand eine mittlere Heterogenität, was durch den Wert von 73,7 % [0 %; 87,5 %] im I^2 -Test getestet wurde. Die symmetrische Verteilung der gewichteten Studien im Funnel-Plot (Abbildung 62) und der Wert von $p = 0,84$ im Egger-Test ließen keine Publication Bias vermuten.

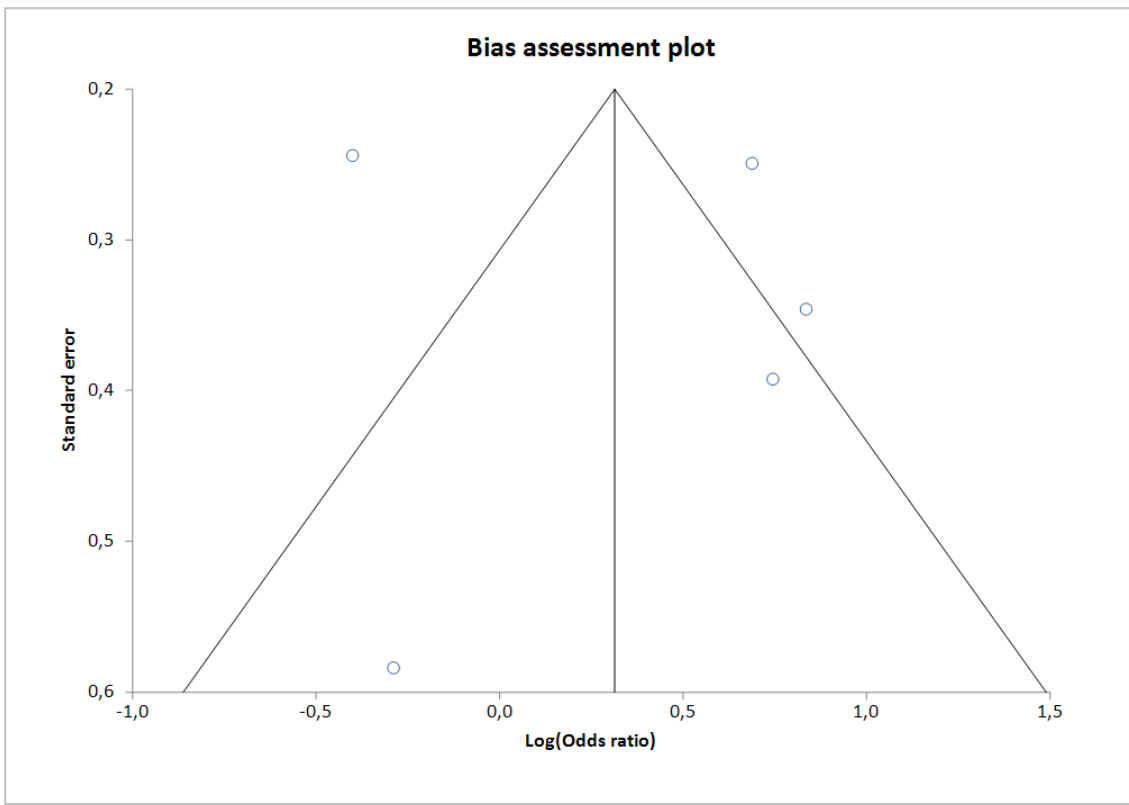


Abbildung 62: Funnel-Plot des dominanten Modells des GABRA2-Polymorphismus

Im rezessiven Modell wurde bei $p = 0,97$ des Cochrans Q Tests das Fixed Effects Modell gewählt. Dabei mussten zwei Studien ausgeschlossen werden, da in der Fallgruppe kein T-Allel nachgewiesen werden konnte (Tabelle 34).

Tabelle 34: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des GABRB2-Polymorphismus

rezessives Modell: TT vs. CT + CC	Fälle		Kontrolle		Gewichtung [%]	OR	95 % KI	
	events	total	events	total				
Loh et al. (2000)	0	121	0	147	excluded	0	0	infinity
Park et al. (2006)	0	132	0	172	excluded	0	0	infinity
Radel et al. (2005) (A)	2	110	1	124	3,2	2,28	0,12	135,46
Radel et al. (2005) (B)	52	192	41	241	92,3	1,81	1,11	2,96
Sander et al. (1999a)	3	349	1	182	4,5	1,57	0,12	82,84

Die gepoolte OR betrug 1,82 [1,16; 2,84] und sprach damit für einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem T-Allel und AD (Abbildung 63). Die Studien waren unter sich homogen mit I^2 von 0 % [0 %; 72,9 %]. Der Egger-Test konnte nicht auf Publication Bias hin getestet werden, da eine zu geringe Datenlage vorlag. Der Funnel-Plot mit den gewichteten Studien erschien symmetrisch (Abbildung 64).

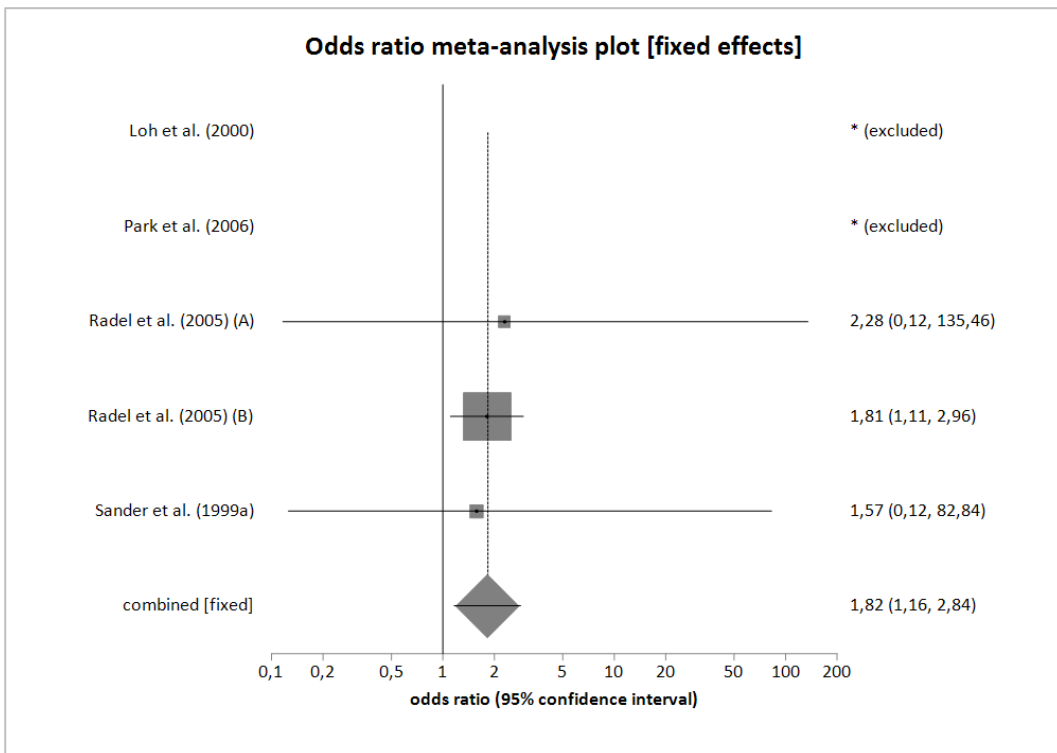


Abbildung 63: Forest-Plot des rezessiven Modells des GABRB2-Polymorphismus



Abbildung 64: Funnel-Plot des rezessiven Modells des GABRA2-Polymorphismus

Aufgrund der geringen Studienzahl wurde keine Sensitivitätsanalyse erstellt.

7 Diskussion

5-HTT-LPR

Die Metaanalyse zum 5-HTT-LPR-Polymorphismus ist mit insgesamt 32 Studien die umfassendste und aktuellste Metaanalyse mit Stand 2019. Sie ergänzt die früheren Metaanalysen von Oo et al. (2016) und Villalba et al. (2015).

Als Ergebnis zeigte sich weder im dominanten noch im rezessiven Modell ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem 5-HTT-LPR-Polymorphismus und AD.

Das stimmt mit der Metaanalyse von Villalba et al. (2015) überein, die 25 Studien umfasst. Auch hier lag weder im dominanten noch im rezessiven Modell ein signifikantes Ergebnis vor. Weder Geschlecht, Ethnie, Veröffentlichungsjahr, psychiatrische Störungen noch Diagnosekriterien hatten Einfluss auf den Gesamteffekt. Ebenso fand sich bei Gelernter et al. (1997), Edenberg et al. (1998), Preuss et al. (2001) und Ishiguro et al. (1999b) kein signifikanter Zusammenhang. Thompson et al. (2000) und Kranzler et al. (2002) diskutierten, dass vor allem Unterschiede zwischen ethnischen Gruppen, das Erkrankungsalter, familiäre Disposition, das Geschlecht oder Komorbiditäten die Ergebnisse verändern.

Trotzdem finden sich auch Studien, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem 5-HTT-LPR-Polymorphismus und AD finden. Die Studien von Hallikainen et al. (1999), Hammoumi et al. (1999) und Lichtermann et al. (2000) können zum Beispiel einen Zusammenhang zwischen dem S-Allel und AD nachweisen, ebenso wie die Metaanalyse von Oo et al. (2016). Die Metaanalyse von Oo et al. (2016) umfasst aber mit 11 eingeschlossenen Studien, verglichen mit dieser und der Metaanalyse von Villalba et al. (2015), einen wesentlich geringeren Stichprobenumfang. Außerdem unterscheiden sich die extrahierten Fallzahlen in den Studien von Thompson et al. (2000), Gorwood et al. (2000a), Preuss et al. (2015) und Johann et al. (2003) von denen dieser Metaanalyse. In die Metaanalyse von Oo et al. (2016) wurden beispielsweise die Fallzahlen mit der Komorbidität ADHS aus der Studie von Johann et al. (2003) oder mit Tourette-Syndrom aus der Studie von Thompson et al. (2000) eingeschlossen. In der vorliegenden Arbeit wurden hingegen Alkoholabhängige mit Komorbiditäten ausgeschlossen, um den Einfluss solcher Kofaktoren auf die Statistik zu minimieren.

Ein signifikantes Ergebnis bei Vorhandensein mindestens eines S-Allels enthielt auch die Metaanalyse von Feinn et al. (2005). Aber auch in dieser sind Depressionen, Tourette-Syndrom,

ADHS und Suizid als komorbide Störungen enthalten. Feinn et al. (2005) beschreibt aber auch, dass Komorbiditäten einen signifikanten Effekt auf die Prävalenz des S-Allels zeigen. Das S-Allel wurde häufiger in der alkoholabhängigen Gruppe mit Komorbiditäten, dem early onset Typ und bei schwerer AD gefunden. Dies könnte erklären, warum in dieser Metaanalyse, in der jegliche Komorbiditäten ausgeschlossen wurden, der Zusammenhang zwischen dem 5-HTT-LPR-Polymorphismus und AD nicht signifikant war.

Interessanterweise berichten manche Studien, dass nicht das S-, sondern das L-Allel für die Entwicklung einer AD verantwortlich ist (Kweon et al. 2005b).

Außerdem ist neusten Studien zufolge das 5-HTT-LPR-Gen triallelisch und nicht biallelisch. Durch einen SNP (rs25531) wird das L-Allel nochmals in die zwei Varianten L_A und L_G unterteilt. Das L_G -Allel, mit Guanin anstelle von Adenin, ist mit einer verminderten Expression des 5-HTTs assoziiert, womit es in seiner Funktionalität dem S-Allel nahe kommt (Pascale et al. 2015; Plemenitas et al. 2015; Oliveira et al. 2016). Das L_G wird daher auch als S'-Allel bezeichnet (Wang et al. 2016). Dieser SNP wird bisher nur in den Studien von Pascale et al. (2015) und Plemenitas et al. (2015) berücksichtigt und ist Gegenstand der momentanen Forschung.

Weiterhin werden seltene Allele beschrieben, die länger als die L-Variante sind, beispielsweise die VL-Variante aus 40 Bp mit 18 Wiederholungen und die XL-Variante mit 81 Bp und 20 Wiederholungen (Oliveira et al. 2016). Weitere Studien müssten durchgeführt werden, um den Einfluss des L-Allels, des SNPs oder der VL- bzw. XL-Allele auf die Transkriptionsrate und Rezeptorkinetik zu untersuchen.

Betrachtet man den I^2 -Test, so zeigte dieser mit jeweils etwa 50 %, dass sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell Heterogenität zwischen den Studien vorlag. Das kann darauf zurückgeführt werden, dass die Studien untereinander in der Art der DNA-Extraktion, Allelbestimmung, Suche der Kontrollgruppe, Alkoholismus-Subtyp, Trinkverhalten, täglicher Trinkmenge, Erkrankungsbeginn und Zeitdauer der Erkrankung nicht einheitlich waren. Auch wenn in dieser Metaanalyse versucht wurde den Einfluss von Ethnie, Diagnoseart, Herkunft und Erfüllung des HWE durch Bildung von Subgruppen möglichst gering zu halten, hätte ein homogeneres Design der Studien ein differenziertes Ergebnis erbringen können.

Falls tatsächlich ein positiver Zusammenhang des S-Allels mit AD vorläge, wie er bei Hammoumi et al. (1999), Hallikainen et al. (1999) oder Lichtermann et al. (2000) beschrieben wird, könnte der 5-HTT-LPR Polymorphismus in Zukunft einerseits als Marker in der

Diagnostik und der genetischen Beratung der AD genutzt werden und andererseits hilfreich sein, passende Therapieoptionen zu finden (Hammoumi et al. 1999). Es konnte nämlich bereits gezeigt werden, dass eine mittels SSRI oder direkte Agonisten gesteigerte Serotonintransmission zu einer Reduktion des Verlangens nach Alkohol führt (Daoust et al. 1991).

5-HTT-VNTR

Der 5-HTT-VNTR-Polymorphismus zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit AD. Diese Metaanalyse besaß mit fünf eingeschlossenen Studien einen sehr geringen Stichprobenumfang. Drei der fünf Studien hatten Fallzahlen unter 100, die Studien von Sahni et al. (2019) und Saiz et al. (2009) hingegen hatten um die 150 Teilnehmer und Saiz et al. (2009) sogar über 400 Kontrollen (s. Tabelle 6). Damit bekamen diese beiden Studien mit 65,6 % mehr Gewichtung als die anderen drei Studien zusammen. Beide Studien könnten somit einen überwiegenden Einfluss auf das Ergebnis gehabt und es in Richtung der Null-Effekt-Linie verschoben haben. Die Studie von Mokrović et al. (2008) ist die einzige, die einen Zusammenhang des homozygoten 10c/10c-Genotyps mit AD beschreibt. Sie untersucht im Gegensatz zu den anderen Studien allein den Typ II Alkoholiker, was die Signifikanz dieser Studie erklären könnte.

Aufgrund der geringen Fallzahl konnte keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden, um Heterogenitäten verursacht durch Geschlecht, Diagnosestellung, Herkunftsland oder das Erfüllen des HWE auszugleichen. Mehr Studien mit größeren Populationen sind notwendig, um ein genaues Ergebnis zu erhalten und die bisherigen Erkenntnisse zu untermauern. Auch fehlen bisher gänzlich Studien zum 5-HTT-VNTR-Polymorphismus bei Afrikanern. Die Studie von Sahni et al. (2019) ist die einzige und neueste Studie über den 5-HTT-LPR-Polymorphismus bei Indern.

Insgesamt existieren nur Vermutungen, dass der intronische VNTR STin2 als Regulator in der Transkription des SLC6A4 Gens mitwirkt und die neuronale Entwicklung beeinflusst (Sahni et al. 2019). Auch könnten der 5-HTT-LPR und der VNTR STin2-Polymorphismus gemeinsame Effekte auf die Genexpression des SLC6A4 besitzen (Hranilovic et al. 2004). Die Literatur ist sich überdies uneinig, ob Allele mit anderer Wiederholungszahl des VNTRs existieren und welche Rolle diese spielen (Saiz et al. 2009; Thompson et al. 2000). Weitere Untersuchungen könnten helfen, die Funktion und den Einfluss des 5-HTT-VNTR in Bezug auf AD besser zu verstehen.

5-HTR2A

Die Metaanalyse des 5-HTR-102T/C-Polymorphismus ergab für das dominante Modell (CC + CT vs. TT) ein signifikantes Ergebnis mit einer OR und 95 % KI von 1,36 [1,01; 1,81]. Diese Tendenz wurde noch deutlicher, wenn nur Studien mit erfülltem HWE oder nur die kaukasische Bevölkerung betrachtet wurde. Im rezessiven Modell (CC vs. CT + TT) war das Ergebnis nicht signifikant.

Bei Wrzosek et al. (2012) zeigte sich nicht nur eine Häufung des 102C-Allels und des homozygoten CC-Genotyps in der alkoholabhängigen Gruppe, sondern auch ein früherer Beginn der AD verglichen mit der Kontrollgruppe. Auffällig ist auch der Zusammenhang des C-Allels mit psychiatrischen Krankheiten, Suizidneigung oder Verhaltensstörungen innerhalb der alkoholabhängigen Gruppe (Hwu und Chen 2000a; Wrzosek et al. 2011). Deswegen wären weitere Untersuchungen bezüglich early onset AD und dem C-Allel interessant, um Individuen mit einem höheren Risiko für schwere Formen der AD und folglich schwerwiegenderen Komplikation und eingeschränkteren Behandlungsmöglichkeiten rechtzeitig zu identifizieren (Wrzosek et al. 2012).

Diese Metaanalyse zeigte außerdem, dass AD gehäuft bei Kaukasiern mit einem C-Allel auftrat. Dies könnte an der Tatsache liegen, dass sich Genotypen und Allelhäufigkeiten generell zwischen ethnischen Gruppen unterscheiden. Die durchschnittliche Allelhäufigkeit des T102 liegt beispielsweise in der gesamten Bevölkerung bei 52,9 %, hingegen bei Europäern bei nur 46,9 % und bei Asiaten bei 57,6 % (Wrzosek et al. 2012).

Aufgrund fehlender Angaben konnte keine Unterteilung in eine männliche oder weibliche Subgruppe vollzogen werden. Eine Unterteilung der Teilnehmer nach Geschlecht wäre in zukünftigen Studien anzustreben, da beispielsweise die Studie von Wrzosek et al. (2011) nur ein signifikantes Ergebnis bei Frauen erhielt.

Es gibt aber auch Studien, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem C-Allel und AD finden, wie zum Beispiel die Studien von Terayama et al. (2003) und Fehr et al. (2001). Beide Studien verglichen aber nur die Häufung des CC-Genotyps und die C-Allelhäufigkeiten und nicht das dominante und rezessive Modell. Setzt man den CC-Genotyp dieser Studien mit dem rezessiven Modell (CC vs. CT + TT) meiner Metaanalyse gleich, kann übereinstimmend gesagt werden, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem homozygoten, rezessiven CC-Genotyps und AD vorliegt.

Insgesamt besitzen alle fünf eingeschlossenen Studien mit weniger als hundert Teilnehmern einen geringen Stichprobenumfang, was die Stärke und Aussagekraft dieser Metaanalyse beeinträchtigt. Um einen wahren Effekt des C-Allels festzustellen, müssten weitere Studien vor allem in Bezug auf early onset AD, das Geschlecht und Nationalität hin untersucht werden. Auch liegen Heterogenitäten innerhalb der Studien vor, da die Charakteristika der AD in den Studien nicht genauer definiert wurden, psychiatrische Nebendiagnosen retrospektiv erhoben wurden und die Kontrollgruppen aus unterschiedlichen Quellen bezogen wurden.

Überdies wären weitere Studien zum 5-HTR2A-1438G/A-Polymorphismus und den übrigen Serotoninrezeptoren erstrebenswert. In Frage kämen die 5HTR2C, 5-HTR1B und 5-HTR1A, von denen berichtet wird, dass ihre Aktivierung zu vermindertem Alkoholkonsum führen können (Hwu und Chen 2000a; Cao et al. 2014).

TPH

Die Metaanalyse zum A218C-Polymorphismus der TPH1 ergab weder im dominanten noch im rezessiven Modell ein signifikantes Ergebnis.

Chen et al. (2012) veröffentlichten bereits 2012 eine Metaanalyse mit den drei Studien von Fehr et al. (2001), Anghelescu et al. (2005) und Mokrović et al. (2008) zum A218C-Polymorphismus, an der sich die vorliegende Arbeit orientiert. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit fand die Metaanalyse von Chen et al. (2012) einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem rezessiven 218AA-Genotyp und AD bei Kaukasiern (OD = 1,83 [1,25; 2,69]). Dieser Unterschied könnte dadurch erklärt werden, dass die Studie von Anghelescu et al. (2005) in diese Arbeit aufgrund fehlender Daten nicht eingeschlossen werden konnte. Diese hatte aber in der Metaanalyse von Chen et al. (2012) das signifikanteste Ergebnis und die größte Fall- und Kontrollzahl.

Obwohl das signifikante Ergebnis innerhalb der kaukasischen Gruppe bei Chen et al. (2012) eine Subgruppierung bezüglich Herkunft nahelegt, konnten Unterschiede aufgrund der Herkunft in der vorliegenden Arbeit nicht genauer untersucht werden, da nur zwei der vier Studien aus dem europäischen Raum stammten und eine Subgruppierung mit zwei Studien wenig Aussagekraft hätte. Aber auch die Studie von Fehr et al. (2001) vermutete einen starken Zusammenhang der Ethnie und dem A218C-Polymorphismus bei AD.

Neben den Unterschieden bezüglich der Herkunft fand Chen et al. (2012) den 218AA-Genotyp gehäuft bei Kaukasiern mit bipolarer Störung, hingegen nicht bei Depressionen. Das erklärt er dadurch, dass AD bei Depressionen zweimal, bei bipolaren Störungen aber sogar fünfmal so

häufig auftritt, verglichen mit Patienten ohne psychiatrische Erkrankung. Dementsprechend findet man den 218AA-Genotyp gehäuft bei bipolaren Störungen. Ishiguro et al. (1999b) zeigten eine Häufung des A-Allels bei Alkoholikern mit antisozialem Verhalten, nicht aber bei Alkoholikern ohne antisoziales Verhalten. Matošić et al. (2016) untersuchten nur Typ 2 Alkoholiker, also den early onset Typ und konnten kein signifikantes Ergebnis nachweisen. Aufgrund dieser unterschiedlichen Ergebnisse wäre eine Spezifizierung der AD nach Typ, Komorbidität und Ethnie in zukünftigen Studien sinnvoll und könnte zu einem aufschlussreicheren Ergebnis führen.

Interessant wäre auch die Untersuchung anderer Polymorphismen der TPH1 oder der TPH2. Auf Intron 7 findet sich beispielweise neben dem A218C-Polymorphismus ein weiterer Polymorphismus, der C779A (Wrzosek et al. 2011) und auf dem Gen für die TPH2 der 1463G>A-Polymorphismus (Zupanc et al. 2011). Ebenso wie beim A218C-Polymorphismus wird ein Einfluss des C779A-Polymorphismus und des 1463G>A-Polymorphismus auf die Genexpression des TPH-Gens vermutet (Fehr et al. 2001; Ishiguro et al. 1999b).

Weitere Polymorphismen der TPH1 werden bei Fehr et al. (2001), Koller et al. (2005) und Ishiguro et al. (1999b) und der TPH2 bei Zill et al. (2007), Mokrović et al. (2008) und Zupanc et al. (2013) untersucht.

MAOA-uVNTR

Der MAOA-uVNTR-Polymorphismus zeigte keinen signifikanten Zusammenhang des Allels mit 3 Wiederholungen und AD. Dies entsprach den Ergebnissen von Gokturk et al. (2008) und Mokrović et al. (2008), die ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem *3R-Allel und AD nachweisen konnten. Studien, die eine Häufung des *3R-Allels bei AD beschreiben, fanden diese jedoch nur bei Alkoholikern mit aggressivem oder antisozialem Verhalten (Huang et al. 2007; Laqua et al. 2015). Samochowiec et al. (1999) führten dieses Ergebnis vor allem auf die Korrelation zwischen dem *3R-Allel und antisozialem Verhalten und nicht auf AD zurück, da in der alkoholabhängigen Subgruppe ohne antisoziales Verhalten dieses Ergebnis nicht erzielt wurde. Dies könnte erklären, warum die vorliegende Metaanalyse kein signifikantes Ergebnis aufweist. Trotzdem wiesen Lu et al. (2003) in ihrer Studie zu Han Chinesen selbst bei antisozialer AD keinen Zusammenhang zu dem MAOA-Gen nach. Die Zusammenhänge bleiben daher weiterhin nicht vollkommen verstanden.

Wichtig zu berücksichtigen ist weiterhin die X-chromosomale Vererbung des MAOA-Gens, die ein Grund für das vermehrte Auftreten von AD bei Männern sein könnte (Laqua et al. 2015). In vier Studien wurden daher nur männliche Probanden untersucht und in der Metaanalyse eine Subgruppe aus Männern gebildet. Doch auch hier blieb das Ergebnis der Metaanalyse nicht signifikant. Parsian et al. (2003) konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen dem MAOA-Polymorphismus und AD bei Männern nachweisen. Sein Ergebnis schloss aber sowohl Allele mit 3 als auch mit 2 Wiederholungen ein.

Bei der Amplifikation des uVNTR-Gens mittels PCR entstehen Fragmente von jeweils 30 Bp Länge. Diese treten je nach Veröffentlichung in einer unterschiedlichen Anzahl an Wiederholungen auf (Laqua et al. 2015; Gokturk et al. 2008). Bei Gokturk et al. (2008) entstanden so Fragmente aus 2,5, 3, 3,5, 4 und 5 Wiederholungen. Dabei wurde das Allel mit 3 Wiederholungen aufgrund der geringeren Aktivität als „S“-Allel und die mit 3,5 und 4 Wiederholungen als „L“-Allele mit 2- bis 10-fach höherer Aktivität bezeichnet. Die Allele mit 2,5 oder 5 Wiederholungen wurden aus der Statistik ausgeschlossen. Bei Laqua et al. (2015) wurde eine MAOA-„H“-Variante („high“-activity) aus 3,5 oder 4 Wiederholungen, entsprechend dem „L“-Allel bei Gokturk et al. (2008) mit hoher Expressionsrate und die MAOA-„L“-Variante, entsprechend dem „S“-Allel aus 3 oder zusätzlich 5 Wiederholungen beschrieben. Andere Studien sprechen von 2, 3, 4 und 6 Wiederholungen (Lu et al. 2002) oder von 2, 3, 4 und 5 Wiederholungen (Guindalini et al. 2005), um nur einige Beispiele zu nennen. Diese Metaanalyse analysiert zur Vereinfachung nur das Allel mit 3 und 4 Wiederholungen (s. Kapitel 6.5 MAOA-uVNTR-Polymorphismus). Die Vielzahl an Allelen mit unterschiedlichen Wiederholungen macht einen Vergleich der Studien untereinander schwierig und führt folglich zu uneinheitlichen Ergebnissen.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor, der die oben genannten kontroversen Ergebnisse erklären könnte, ist die Herkunft. Huang et al. (2007) beschrieben, dass das Allel mit 4 Wiederholungen des MAOA-uVNTR-Polymorphismus zu 40 % in der asiatischen Bevölkerung, aber zu 60-70 % in der kaukasischen Bevölkerung vorkommt. Trotzdem erbrachte eine Subgruppe aus Kaukasiern in dieser Metaanalyse kein signifikantes Ergebnis. Afrikaner oder Asiaten konnten aufgrund mangelnder Datenlage nicht weiter untersucht werden und nur drei der Studien befassten sich mit asiatischen Populationen und die Studie von Guindalini et al. (2005) mit einer afrikanisch-brasilianischen.

Als letztes ist zu erwähnen, dass es schwierig ist, die MAO-Aktivität in vivo beim Menschen zu bestimmen. Zumeist wird sie in peripheren Blutzellen wie Fibroblasten der Haut gemessen, welche nicht unbedingt die Aktivität im zentralen Nervensystem widerspiegeln muss (Parsian et al. 2003). Neuartige Methoden, die die MAO-Aktivität direkt im Gehirn nachweisen, wären hier von besonderem Interesse.

Für zukünftige Studien wäre eine genauere Untersuchung der Häufigkeit der Allelwiederholung anzustreben. Dies sollte vor allem unter Berücksichtigung des X-chromosomalen Vererbungsmusters und der herkunftsspezifischen Häufung der Allele geschehen.

Weiterhin interessant wären Studien über andere Polymorphismen der MAOA, wie sie beispielsweise schon bei Sabol et al. (1998) beschrieben werden. Über MAOB und AD berichten Eriksson et al. (2000) und Nedic Erjavec et al. (2014). Alles in allem ist die Datenlage zur MAOB aber noch sehr gering.

DOPAMIN

COMT-Val158Met

Die vorliegende Metaanalyse zum COMT-Val158Met-Polymorphismus untersuchte sieben Studien auf ihren Zusammenhang des Met158-Allels und AD. Weder das dominante noch das rezessive Modell führte zu einem signifikanten Ergebnis.

Die Ergebnisse von früheren Studien bezüglich Val158Met und AD sind widersprüchlich. Ein Großteil der Studien kann ganz allgemein keinen Zusammenhang (Foroud et al. 2007; Treutlein et al. 2009; Samochowiec et al. 2008) oder nur einen marginalen Zusammenhang nachweisen (Voisey et al. 2011). Solche Studien, die einen Zusammenhang finden, beschreiben diesen entweder bei Typ I oder bei Typ II AD, aber nicht allgemein bei AD. Hallikainen et al. (2000) und Tiihonen et al. (1999) finden das Met158-Allel gehäuft bei Männern mit late onset AD, Wang et al. (2001) hingegen bei early onset AD.

Auch besteht keine klare Übereinstimmung, ob das Met- oder das Val-Allel für die Veranlagung für AD verantwortlich ist, auch wenn generell das Met158-Allel als Risikoallel beschrieben wird (Hallikainen et al. 2000; Wang et al. 2001). Die Ergebnisse von Enoch et al. (2006) hingegen zeigen, dass das Val158-Allel signifikant bei alkoholabhängigen Rauchern und insbesondere bei Frauen erhöht ist.

Generell untersuchen nur wenige Studien explizit den Zusammenhang zwischen AD und Frauen. Die könnte ein interessanter Forschungsaspekt für weitere Studien sein, da die COMT

bei Frauen einer anderen Kinetik unterliegt. Die Aktivität der COMT ist bei Frauen unabhängig vom Genotyp grundsätzlich geringer als bei Männern. Begründet wird das durch in-vitro Versuche, die zeigen, dass Östrogen die Transkription der COMT durch Interaktion mit östrogenempfindlichen Bereichen, sogenannten ERE („estrogen response elements“) hemmt (Jiang et al. 2003). Dies könnte ein Grund für geschlechterspezifische Unterschiede und den positiven Zusammenhang von AD bei Frauen in der Studie von Enoch et al. (2006) sein. In dieser Metaanalyse konnte keine Aussagen bezüglich Frauen getroffen werden, da die Studien entweder keine Unterteilung nach Geschlecht vornahmen oder nur Männer untersuchten (Hallikainen et al. 2000; Kweon et al. 2005a; Schellekens et al. 2012). Ein Zusammenhang zwischen dem COMT-Polymorphismus und AD bei Männern konnte hingegen auch nicht gefunden werden (siehe Kapitel 6.6 COMT-Val158Met-Polymorphismus).

Eine weitere Theorie ist, dass das Met158-Allel in der einen Population protektiv und in der anderen als Risikofaktor wirkt (Enoch et al. 2006). Dafür würde beispielsweise sprechen, dass der positive Zusammenhang des Val158-Allels und AD bei Frauen (Enoch et al. 2006) bei amerikanischen Indianerstämmen gefunden wurde. Alle anderen Studien untersuchten aber entweder Kaukasier aus verschiedensten europäischen Ländern (Samochowiec et al. 2008; Hallikainen et al. 2000; Schellekens et al. 2012) oder Asiaten aus Korea und Japan (Ishiguro et al. 1999a; Kweon et al. 2005a). Studien zum COMT-Polymorphismus bei Afrikanern fehlen gänzlich. Auch ist beispielsweise die Verteilung des Met- und des Val-Allels bei Kaukasiern fast 50 % zu 50 %, während sie bei Asiaten eher bei 30 % Met- und 70 % Val-Allel liegt. Trotzdem zeigte diese Metaanalyse auch bei alleiniger Betrachtung der kaukasischen Bevölkerung kein signifikantes Ergebnis.

Die genauere Aufteilung nach dem Typ-AD könnte, ebenso wie Studien bei Frauen und bei Afrikaner, zu weiteren Erkenntnissen führen.

Für zukünftige Studien wäre außerdem die Untersuchung weiterer Polymorphismen der COMT interessant. Bekannt ist der rs6267-SNP, der durch eine Alanin-Serin Substitution ebenfalls die Enzymaktivität beeinflussen kann. Ein Zusammenhang mit AD konnte bisher aber noch nicht nachgewiesen werden (Voisey et al. 2011).

DAT1-VNTR

Die Metaanalyse zum DAT1-VNTR-Polymorphismus umfasst insgesamt elf Studien. Weder das dominante noch das rezessive Modell zeigte einen signifikanten Zusammenhang des Polymorphismus zu AD. In einer Sensitivitätsanalyse wurden Untergruppen bezüglich des

Erfüllens des HWEs, nach Herkunft und nach Diagnosekatalog gebildet. Diese Untergruppen erbrachten ebenfalls kein signifikantes Ergebnis.

Dies entspricht den Ergebnissen von Parsian und Zhang (1997b) und Samochowiec et al. (2008), die auch keinen Zusammenhang nachweisen konnten. Auch die Unterteilung in Cloninger Typ I und Typ II AD verändert dieses Ergebnis in beiden Studien nicht.

Die Studie von Sander et al. (1997b) hingegen findet eine Häufung des Allels mit 9 Wiederholungen sowohl bei Typ II AD, als auch bei AD mit Delirium tremens und Entzugsanfällen bei Deutschen. Bei Gorwood et al. (2003) liegt das Allel mit 9 Wiederholungen ebenfalls gehäuft bei französischen Alkoholikern mit starken Entzugserscheinungen vor. Interessanterweise ist in beiden Studien das Ergebnis nur dann signifikant, wenn ein Delir oder Entzugserscheinungen auftraten, nicht aber bei allen anderen Alkoholkranken. Ebenso fiel in der Studie von Wernicke et al. (2002) eine Assoziation zwischen dem Allel mit 10 Wiederholungen und vermehrten Anfällen bei Alkoholikern mit Delirium auf.

Unabhängig von der Anzahl an Wiederholungen vertreten Gorwood et al. (2003) die Meinung, dass der DAT1-VNTR-Polymorphismus hauptsächlich für extreme Entzugserscheinungen bei AD und weniger für AD selber verantwortlich ist. Auch zeigte sich, dass die Gruppe der Alkoholabhängigen mit starken Entzugserscheinungen gehäuft an anderen Suchterkrankungen und Persönlichkeitsstörungen erkrankt waren. Ein direkter Zusammenhang ist also fraglich.

Neben den Allelen mit 9 und 10 Wiederholungen wird von Allelen mit 6, 7, 8 und 11 Wiederholungen berichtet. Muramatsu und Higuchi (1995) zeigten, dass bei japanischen Alkoholikern mit einer punktmutierten inaktiven Form der ALDH2 das DAT1-VNTR Allel mit 7 Wiederholungen zwei bis dreimal häufiger vorkommt als in der Kontrollgruppe. In zukünftigen Studien könnten diese seltener vorkommenden Allele noch genauer untersucht werden.

Punkte, die die oben genannten Studien schlecht vergleichbar machen, sind miteinfließende Faktoren wie Komorbiditäten und andere Gene (ALDH), aber auch die unterschiedlichen Herkunftsländer. Wie Tabelle 20 zeigt, gibt es vor allem Studien aus dem europäischen Raum. Studien aus dem asiatischen Raum sind hingegen rar und müssen noch genauer untersucht werden.

Auch überwog der Anteil der Männer oder es werden sogar nur Männer untersucht. Limosin et al. (2004) aus Frankreich untersuchten daher den Zusammenhang zwischen dem DAD1-VNTR-Polymorphismus und AD bei Frauen. Es kam heraus, dass im Mittel sowohl bei Patientinnen mit als auch ohne *9R-Allel gleich häufig alkoholassoziierte Entzugserscheinungen auftraten. Das einzige Entzugssymptom, das gehäuft beim *9R-Allel

auftrat, waren visuelle Halluzinationen. Es fand sich also auch hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem *9R-Allels und AD.

Von wissenschaftlichem Interesse könnte auch der noch relativ unerforschte SNP (G2319A) in der 3'-UTR Region des DAT1-Gens sein, der in mutmaßlichem Zusammenhang mit Verhaltensstörungen mit Abhängigkeitspotenzial steht (Ueno et al. 1999).

DRD4-VNTR-Polymorphismus

Die Metaanalyse des DRD4-VNTR-Polymorphismus untersuchte in sieben Studien, ob eines der Allele des VNTRs mit *2R, *4R oder *7R Wiederholungen gehäuft bei AD auftritt. Interessanterweise kam heraus, dass das Allel mit *7R signifikant häufiger in der Gruppe der Alkoholabhängigen vorkam, das Allel mit *4R hingegen in der gesunden Kontrollgruppe. Das Allel mit *2R zeigte keinen Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis könnte einen Hinweis darauf geben, dass das Allel mit *7R eher als „Risikoallel“ für AD anzusehen ist und das *4R protektiv vor der Entwicklung einer AD schützt.

Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass eine unterschiedliche Anzahl an Wiederholungen die Länge und Struktur des cytoplasmatischen Loops des DRD4-Rezeptors und damit auch die Funktionalität des Rezeptors verändert (George et al. 1993; Sander et al. 1997a). Eine zweidimensionale Darstellung des DRD4-Rezeptors mit seinem cytoplasmatischen Loop ist in Abbildung 65 zu sehen.

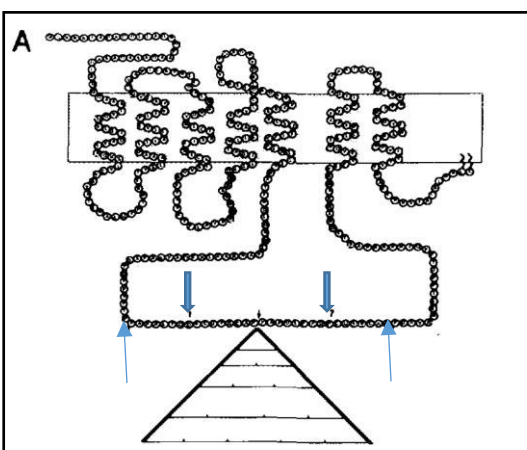


Abbildung 65: Zweidimensionale Darstellung des DRD-4-Rezeptors innerhalb der Plasmamembran. Die dicken Pfeile markieren die 16 Aminosäuren lange Sequenz (*1R) und das Dreieck die Position der fünf Wiederholungssequenzen (*2R, 3, 4, 5 und 6), *7R ergibt sich aus *5R zusammen mit der durch die dünnen Pfeile markierten Sequenz (George et al. 1993)

In einer anschließend durchgeführten Sensitivitätsanalyse wurden nur solche Studien betrachtet, die das HWE erfüllten oder deren Diagnose nach dem DSM-Katalog gestellt wurde. Beides veränderte das oben beschriebene Ergebnis nicht. Im Gegensatz dazu führte die Sensitivitätsanalyse mit nur männlichen Alkoholikern bei allen drei Allelen zu einem nicht signifikanten Ergebnis. Dies lässt den Schluss zu, dass eventuell geschlechtliche Unterschiede in Bezug auf den DRD4-Polymorphismus bestehen.

In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Studie von Roman et al. (1999) aus der Metaanalyse ausgeschlossen. Einerseits untersuchte sie als einzige keine kaukasische, sondern eine afrobrasilianische Population, andererseits fiel sie im Forest-Plot zum DRD*2R-Polymorphismus durch ihr im Vergleich zu den anderen Studien extremes KI ($p = 0,95 [0,02; 8,83]$) auf (siehe Abbildung 41). Dieses extremen KI könnte die gepoolte OR mit $p = 1,25 [0,98; 1,59]$, die in der Tendenz eher in Richtung > 1 geht, hin zu einem nicht signifikanten Ergebnis verschoben haben.

Aber auch ohne diese Studie blieb das Ergebnis des *2R-Polymorphismus mit $p = 1,25 [0,99; 1,60]$ nicht signifikant. Die nur gering veränderte gepoolte OR lässt sich dadurch erklären, dass die Studie von Roman et al. (1999) mit 42 Studienteilnehmern die kleinste Studie war und nur mit einer Gewichtung von 1,4 in die Metaanalyse einging.

Weitere Studien über den DRD4-Polymorphismus bei nicht-europäischen Bevölkerungen wären von Interesse, da die Studie von Chang et al. (1997) aus Taiwan und andere japanische Studien (Nanko et al. 1993; Tanaka et al. 1995) berichten, dass beispielsweise das *7R gar nicht vorliegt, welches in der europäischen Bevölkerung das zweithäufigste Allel darstellt (Sommer et al. 1993).

Generell findet man in der Literatur bezüglich der Allelhäufigkeiten des DRD4-Polymorphismus bei AD widersprüchliche Ergebnisse. Bei George et al. (1993) kommt das *4R und *7R in Fall- und Kontrollgruppe gleich häufig vor, dafür aber das *3R und *6R-Allele drei bis viermal häufiger bei AD. Sander et al. (1997a) berichten von keinem Zusammenhang zwischen dem *7R-Allel und AD, dafür aber zwischen langen Allelen mit 6 bis 10 Wiederholungen. In der Veröffentlichung von Du et al. (2010) wird der Genotyp mit mindestens einem *7R-Allel (7/7 und 7/X) mit allen anderen Genotypen ohne das *7R-Allel (X/X) verglichen. Es zeigt sich ein vermehrtes Auftreten des Genotyps ohne *7R-Allel bei AD. Die Vergleichbarkeit der Studien wird erschwert, da nicht in allen Studien alle Allele gefunden oder beschrieben werden oder Genotypen statt Allelen betrachtet werden.

Wie in Kapitel 5.2 beschrieben wurde, ist der DRD2 in den beiden Metaanalysen von Munafò et al. (2007) und Wang et al. (2013) schon sehr genau untersucht worden. Für den DRD1 und

DRD5 enthält die Studie Kim et al. (2007) eine Auflistung von 14 verschiedenen Polymorphismen, ebenso werden bei Sander et al. (1995) und Le Foll et al. (2009) weitere Polymorphismen von D1 und D5 beschrieben. Diese Studien könnten als Ausgangspunkt für weitere Metaanalysen der DRD1 und DRD5 genutzt werden.

GABRA2

Die zwei großen genomweiten Studien von Long et al. (1998) und Reich et al. (1998) erbrachten den Nachweis, dass eine Assoziation von AD zu einer Region auf Chromosom 4p besteht, welche für Untereinheiten des GABA_A-Rezeptors codieren. Bei einem genaueren Mapping dieser Region durch Edenberg et al. (2004) im Rahmen der COGA-Studie (Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism) konnten insgesamt 69 SNPs der α -Untereinheit (GABRA2-Gen) und γ -Untereinheit (GABRG1-Gen) identifiziert werden.

In dieser Metaanalyse wurden daher die drei in der Literatur am häufigsten behandelten SNPs zur GABRA2 genauer untersucht, auch wenn viele weitere bereits bekannt sind. Das waren der SNPs rs567926 in der 3'-UTR, rs279858 im Exon 5 und rs279869 im Intron 6, die zur leichteren Unterscheidung im Folgenden als rs-26, rs-58 und rs-69 abgekürzt werden.

Die Metaanalyse erbrachte das Ergebnis, dass sowohl der rs-26 als auch der rs-58 im dominanten und rezessiven Modell einen signifikanten Zusammenhang mit AD zeigte, der rs-69 Polymorphismus war nicht signifikant. Die Studien von Lappalainen et al. (2005), Fehr et al. (2006) und Covault et al. (2004) fanden ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen verschiedenen SNPs der GABRA2 und AD. Die SNPs am 3'-Endes des Gens zeigten diesen Zusammenhang besonders eindeutig und untermauern damit das signifikante Ergebnis des rs-26-SNPs, welches wie oben beschrieben in der 3'-UTR-Region liegt. Da in dieser Region verschiedene regulatorische Sequenzen liegen, könnten Variationen der 3'-Region Einfluss auf die Rezeptorkinetik haben. Erwähnenswert ist außerdem, dass auf oben genannter Region des Chromosoms 4p nicht nur ein Teil des Genclusters des GABA_A-Rezeptors liegt, sondern auch das Gen der ALDH2 (Reich et al. 1998; Long et al. 1998). Interaktionen oder Veränderung von Genen in diesem Bereich könnten folglich Auswirkung auf gleich zwei relevante Proteine des Alkoholstoffwechsels haben.

Da die aktuelle Literatur meist mehrere und keine einzelnen SNPs betrachtet, ist es schwierig einen direkten Vergleich anzustellen oder zu begründen, warum rs567926 und rs279858 signifikant sind und rs279869 nicht.

Eine gezieltere Betrachtung der Metaanalyse durch Ausschluss von Studien, die das HWE nicht erfüllten oder nicht bei Kaukasiern durchgeführt wurden, veränderte das Ergebnis nicht. Geschlechtliche Einflüsse wurden nicht untersucht, da keine separaten Angaben zu Männern und Frauen in den Studien gemacht wurden. Fehr et al. (2006) beschrieben keinen signifikanten Zusammenhang des GABRA2 mit AD in einer Subgruppe aus Frauen, führte dies aber auf die geringen Fallzahlen zurück. Fehr et al. (2006) diskutierten auch, ob die Herkunft die Auftretenswahrscheinlichkeit des Risiko-SNPs bei AD beeinflusst, sie konnten aber nicht endgültig beweisen, ob eine Häufung bei Europäern vorliegt oder nicht. Für zukünftige Studien wäre der Einfluss sowohl des Geschlechts, aber auch der Herkunft interessante Untersuchungsaspekte.

GABRB2

Die Untersuchung des BanI-RFLP-Polymorphismus erbrachte im dominanten Modell kein signifikantes Ergebnis. Das rezessive Modell war hingegen signifikant. Das Ergebnis war aber nicht aussagekräftig, da zwei der fünf Studien, nämlich die Studien von Loh et al. (2000) und Park et al. (2006) ausgeschlossen wurden, da beide Studien in ihren Stichproben keinen TT-Genotyp fanden. Auch war der TT-Genotyp mit einem Anteil von < 1 % bei Sander et al. (1999a) und 2 % in der finnischen Stichprobe von Radel et al. (2005) sehr gering. Spannenderweise lag der Anteil des TT-Genotyps bei der indianischen Stichprobe von Radel et al. (2005) bei knapp 30 %. Die indianische Stichprobe ging daher mit einer Gewichtung von 92,3 % in die Berechnung der gepoolten OR des rezessiven Modells ein und bestimmte damit vorherrschend das Ergebnis. Wenn man die Herkunft der Studienteilnehmer genauer betrachtet fällt auf, dass die beiden Studien, die gar keinen TT-Genotyp fanden, aus Asien stammten, die mit einem geringen Anteil aus Europa und die mit einem hohen Anteil aus Amerika. Dies lässt vermuten, dass regionale Unterschiede des Genotyps vorliegen, was in weiteren Studien noch genauer untersucht werden sollte.

Das nicht signifikante Ergebnis des dominanten Modells (TT + CT vs. CC) ist dadurch zu erklären, dass drei der vier eingegangenen Studien ebenfalls nicht signifikant sind. In diesen liegt das C-Allel zwar vor, aber kein oder nur ein geringer Anteil des T-Allels, welches als Risikoallel vermutet wird (Loh et al. 2000; Park et al. 2006; Sander et al. 1999a).

Die vorliegende C- zu T-Punktmutation ist eine stille Punktmutation (Alanin zu Alanin), was vielleicht seine geringen Auswirkungen erklärt (Sander et al. 1997b). Radel et al. (2005) zeigten sowohl bei der finnischen als auch bei der indianischen Studie einen signifikanten

Zusammenhang des T-Allels und des TT-Genotyps und AD. Den Anteil von 2-30 % des TT-Genotyps in seiner Teilnehmerpopulation schrieben Radel et al. (2005) der „semi-isolierten“ Herkunft der beiden Bevölkerungen zu.

Der Vergleich des Polymorphismus mit der aktuellen Literatur ist aus Mangel an weiteren Studien erschwert. Weitere Forschung ist nötig, um genauere Aussagen über den GABRB2-BanI RFLP-Polymorphismus zu treffen.

Abschließend kann gesagt werden, dass die Entstehung einer AD sowohl genetisch, als auch durch viele weitere Faktoren beeinflusst wird. Wichtige Einflüsse sind dabei das Geschlecht, die Ethnie, der Erkrankungsbeginn, die Art der Diagnosestellung, der Typ der AD, mögliche Komorbiditäten und Umweltfaktoren (Wrzosek et al. 2011).

AD ist meist keine alleinstehende Diagnose. Bekanntermaßen treten psychiatrische Erkrankungen häufig komorbid mit Alkohol- und anderen Substanzabhängigkeiten auf. Dabei kann bisher noch nicht gesagt werden, ob eine Alkohol- und/oder Drogenabhängigkeit und komorbide psychiatrische Krankheiten aufgrund gemeinsamer molekularer, genetischer Grundlagen entstehen oder ob psychiatrische Krankheiten durch bisher unbekannte Mechanismen zu Substanzmittelmissbrauch führen (Voisey et al. 2011). Unklar bleibt also, ob es ein gemeinsames oder gemeinsame verursachende Gene für AD und die häufig komorbiden psychiatrischen Erkrankungen gibt oder die AD als Folge der Komorbiditäten entsteht.

Ebenso wird die Entstehung einer AD nicht durch ein einziges Gen, sondern durch das Zusammenspiel vieler verschiedener Gene verursacht. Das wird daran sichtbar, dass AD nicht nur Auswirkungen auf einen Rezeptor und einen Neurotransmitter hat, sondern viele Angriffspunkte besitzt, wie in Kapitel 4 ausführlich dargestellt werden konnte. Diese Rezeptoren und Neurotransmitter wirken wiederum in zahlreichen Stoffwechselwegen und beeinflussen sich gegenseitig (Tiisonen et al. 1999).

Die Untersuchung der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und GABA dieser Doktorarbeit können daher nur einen kleinen Einblick in das komplexe Thema der Entstehung der AD geben.

8 Abkürzungsverzeichnis

AD (engl.: alcohol dependence): Alkoholabhängigkeit

Bp: Basenpaare

Chr.: Chromosom

COGA: Collaborative Study of Genetics of Alcoholism

COMT: Katechol-O-Methyltransferase

DAT: Dopamintransporter

DBH: Dopamin- β -Hydroxylase

DHS: Deutsche Hauptstelle für Suchtanfragen

DR: Dopaminrezeptor

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Dtl: Deutschland

engl.: englisch

ERE (engl.: estrogen response element): östrogenempfindlicher Bereich

F: Fälle

GABA: γ -Aminobuttersäure

GABBR1: B1 Untereinheit des GABA_B-Rezeptors

GABRA1: α 1-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors

GABRA2: α 2-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors

GABRA6: α 6-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors

GABRB2: β 2-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors

GABRG1: γ 1-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors

GABRG2: γ 2-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors

H (engl.: high): hoch

5-HT: 5-Hydroxytryptamin bzw. Serotonin

5-HTP: 5-Hydroxytryptophan

5-HTR: Serotoninrezeptor

5-HTT: Serotonintransporter

5-HTT-LPR: Serotonin

5-HTT-LPR: serotonin-transporter-linked polymorphic region

HWE: Hardy-Weinberg-Equilibrium

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IPSP: inhibitorisches postsynaptische Potenzial

J: Jahre
K: Kontrolle
k.A.: keine Angabe
kBp: Kilobasenpaare
95 % KI: 95 %-Konfidenzintervall
L (engl.: low): niedrig
m: männlich
MAO: Monoaminoxidase
MAOA: Monoaminoxidase A
MAOB: Monoaminoxidase B
M bzw. Met: Methionin
n (engl.: number): Anzahl
OR (engl.: Odds Ratio): Chancen- oder Quotenverhältnis
PNS: peripheres Nervensystem
R (engl.: repeats): Wiederholungen
s.: siehe
SAM: S-Adenosyl-L-Methionin
SLC6A4: solute carrier family 6 member 4
SLC6A3: solute carrier family 6 member 3
SNP: Single Nucleotid Polymorphismus
SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SULT1A3: Sulfotransferase 1A3
TH: Tyrosinhydroxylase
TPH: Tryptophanhydroxylase
TUM: Technische Universität München
uVNTR: upstream variable number tandem repeats
3'-UTR (engl.: 3'-untranslated region): 3'-nicht translatierter Bereich
V bzw. Val: Valin
VNTR: variable number tandem repeats
w: weiblich
ZNS: zentrales Nervensystem

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der Gene, die die Entstehung einer AD beeinflussen. Die Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und GABA, die in der Metaanalyse diskutiert werden, sind schwarz umrandet (Enoch 2013).....	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Serotonin Wiederaufnahme und des 5-HTT-LPR-Polymorphismus auf Chromosom 17 (Oliveira et al. 2016).....	9
Abbildung 3: Darstellung des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit 3, 3,5, 4 und 5 Wiederholungen des 30 Bp langen VNTRs. Die Zahlen in den Kästen markieren die Position des VNTRs innerhalb des Gens (Sabol et al. 1998).....	13
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Dopaminsynthese und des Dopaminabbaus (Bhaskar und Kumar 2014).....	14
Abbildung 5: Flow Chart zur Datenerhebung des 5-HTT-LPR-Polymorphismus.....	30
Abbildung 6: Forest-Plot des dominanten Modells des 5-HTT-LPR-Polymorphismus	34
Abbildung 7: Funnel-Plot des dominanten Modells des 5-HTT-LPR-Polymorphismus	35
Abbildung 8: Forest-Plot des rezessiven Modells des 5-HTT-LPR-Polymorphismus.....	37
Abbildung 9: Funnel-Plot des rezessiven Modells des 5-HTT-LPR-Polymorphismus.....	38
Abbildung 10: Flow Chart zur Datenerhebung des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus	39
Abbildung 11: Forest-Plot des dominanten Modells des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus...	41
Abbildung 12: Funnel-Plot des dominanten Modells des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus..	41
Abbildung 13: Forest-Plot des rezessiven Modells des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus	42
Abbildung 14: Funnel-Plot des rezessiven Modells des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus....	43
Abbildung 15: Flow Chart zur Datenerhebung des 5-HTR2A-Polymorphismus	44
Abbildung 16: Forest-Plot des dominanten Modells des 102T/C-Polymorphismus.....	46
Abbildung 17: Funnel-Plot des dominanten Modells des 102T/C-Polymorphismus.....	46
Abbildung 18: Forest-Plot des rezessiven Modells des 102T/C-Polymorphismus	47
Abbildung 19: Funnel-Plot des rezessiven Modells des 102T/C-Polymorphismus	48
Abbildung 20: Flow Chart zur Datenerhebung des TPH1-A218C-Polymorphismus	49
Abbildung 21: Forest-Plot des dominanten Modells des A218C-Polymorphismus.....	51
Abbildung 22: Funnel-Plot des dominanten Modells des A218C-Polymorphismus.....	51
Abbildung 23: Forest-Plot des rezessiven Modells des A218C-Polymorphismus.....	52
Abbildung 24: Funnel-Plot des rezessiven Modells des A218C-Polymorphismus.....	53
Abbildung 25: Flow-Chart zur Datenerhebung des MAOA-uVNTR-Polymorphismus.....	54
Abbildung 26: Forest-Plot des uVNTR*3R-Polymorphismus	56

Abbildung 27: Funnel-Plot des uVNTR*3R-Polymorphismus.....	57
Abbildung 28: Forest-Plot des uVNTR*4R-Polymorphismus.....	58
Abbildung 29: Funnel-Plot des uVNTR*4R-Polymorphismus.....	58
Abbildung 30: Flow Chart zur Datenerhebung des COMT-Val158Met-Polymorphismus ..	60
Abbildung 31: Forest-Plot des dominanten Modells des COMT-Val185Met-Polymorphismus	62
Abbildung 32: Funnel-Plot des dominanten Modells des COMT-Val185Met-Polymorphismus	63
Abbildung 33: Forest-Plot des rezessiven Modells des COMT-Val185Met-Polymorphismus	64
Abbildung 34: Funnel-Plot des rezessiven Modells des COMT-Val185Met-Polymorphismus	64
Abbildung 35: Flow Chart zur Datenerhebung des DAT1-VNTR-Polymorphismus	66
Abbildung 36: Forest-Plot des dominanten Modells des DAT1-VNTR-Polymorphismus....	69
Abbildung 37: Funnel-Plot des dominanten Modells des DAT1-VNTR-Polymorphismus...	70
Abbildung 38: Forest-Plot des rezessiven Modells des DAT1-VNTR-Polymorphismus.....	71
Abbildung 39: Funnel-Plot des rezessiven Modells des DAT1-VNTR-Polymorphismus.....	72
Abbildung 40: Flow Chart zur Datenerhebung des DRD4-VNTR-Polymorphismus	73
Abbildung 41: Forest-Plot des *2R-Allels des DRD4-VNTR-Polymorphismus	77
Abbildung 42: Forest-Plot des *4R-Allels des DRD4-VNTR-Polymorphismus	77
Abbildung 43: Forest-Plot des *7R-Allels des DRD4-VNTR-Polymorphismus	78
Abbildung 44: Funnel-Plot des *2R-Allels des DRD4-VNTR-Polymorphismus.....	78
Abbildung 45: Funnel-Plot des *4R-Allels des DRD4-VNTR-Polymorphismus.....	79
Abbildung 46: Funnel-Plot des *7R-Allels des DRD4-VNTR-Polymorphismus.....	79
Abbildung 47: Flow Chart zur Datenerhebung der SNPs rs567926, rs279858 und rs279869 des GABRA2 Polymorphismen	81
Abbildung 48: Forest-Plot des dominanten Modells des rs567926-Polymorphismus	84
Abbildung 49: Funnel-Plot des dominanten Modells des rs567926-Polymorphismus	84
Abbildung 50: Forest-Plot des rezessiven Modells des rs567926-Polymorphismus.....	85
Abbildung 51: Funnel-Plot des rezessiven Modells des rs567926-Polymorphismus	86
Abbildung 52: Forest-Plot des dominanten Modells des rs279858-Polymorphismus	87
Abbildung 53: Funnel-Plot des dominanten Modells des rs279858-Polymorphismus	88
Abbildung 54: Forest-Plot des rezessiven Modells des rs279858-Polymorphismus.....	89
Abbildung 55: Funnel-Plot des rezessiven Modells des rs279858-Polymorphismus	90

Abbildung 56: Forest-Plot des dominanten Modells des rs279869-Polymorphismus	91
Abbildung 57: Funnel-Plot des dominanten Modells des rs279869-Polymorphismus	92
Abbildung 58: Forest-Plot des rezessiven Modells des rs279869-Polymorphismus.....	93
Abbildung 59: Funnel-Plot des rezessiven Modells des rs279869-Polymorphismus	93
Abbildung 60: Flow Chart zur Datenerhebung des GABRB2-BanI RFLP-Polymorphismus	95
Abbildung 61: Forest-Plot des dominanten Modells des GABRB2-Polymorphismus	97
Abbildung 62: Funnel-Plot des dominanten Modells des GABRA2-Polymorphismus	98
Abbildung 63: Forest-Plot des rezessiven Modells des GABRB2-Polymorphismus.....	99
Abbildung 64: Funnel-Plot des rezessiven Modells des GABRA2-Polymorphismus	99
Abbildung 65: Zweidimensionale Darstellung des DRD-4-Rezeptors innerhalb der Plasmamembran. Die dicken Pfeile markieren die 16 Aminosäuren lange Sequenz (*1R) und das Dreieck die Position der fünf Wiederholungssequenzen (*2R, 3, 4, 5 und 6), *7R ergibt sich aus *5R zusammen mit der durch die dünnen Pfeile markierten Sequenz (George et al. 1993)	110
Abbildung 66: Ergänzung des Flow Charts aus Abbildung 5 mit ausgeschlossenen Volltextartikeln	126
Abbildung 67: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTT-LPR- Polymorphismus mit nur männlichen Teilnehmern	127
Abbildung 68: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTT-LPR- Polymorphismus mit nur männlichen Teilnehmern	127
Abbildung 69: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTT-LPR- Polymorphismus mit Diagnose AD nach DSM-Katalog.....	128
Abbildung 70: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTT-LPR- Polymorphismus mit Diagnose AD nach DSM-Katalog.....	129
Abbildung 71: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTT-LPR- Polymorphismus mit Diagnose AD nach ICD-Katalog	130
Abbildung 72: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTT-LPR- Polymorphismus mit Diagnose AD nach ICD-Katalog	130
Abbildung 73: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTT-LPR- Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	131
Abbildung 74: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTT-LPR- Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	132
Abbildung 75: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTT-LPR- Polymorphismus mit nicht kaukasischen Teilnehmern	133

Abbildung 76: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit nicht kaukasischen Teilnehmern	133
Abbildung 77: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen.....	134
Abbildung 78: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen.....	135
Abbildung 79: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTR2A-Polymorphismus ohne die Studie von Hwu und Chen (2000a).....	136
Abbildung 80: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTR2A-Polymorphismus ohne die Studie von Hwu und Chen (2000a).....	136
Abbildung 81: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTR2A-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	137
Abbildung 82: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTR2A-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	137
Abbildung 83: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des TPH1-A218C-Polymorphismus ohne die Studie von Fehr et al. (2001)	138
Abbildung 84: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des TPH1-A218C-Polymorphismus ohne die Studie von Fehr et al. (2001)	138
Abbildung 85: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *3R-Modell des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit männlichen Teilnehmern	139
Abbildung 86: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Modell des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit männlichen Teilnehmern	139
Abbildung 87: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *3R-Modell des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit Studien, die AD nach DSM-Katalog klassifizieren.....	140
Abbildung 88: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Modell des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit Studien, die AD nach DSM-Katalog klassifizieren.....	140
Abbildung 89: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *3R-Modell des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	141
Abbildung 90: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Modell des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	141
Abbildung 91: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit Ausschluss der Studie von Samochowiec et al. (2008) ...	142
Abbildung 92: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit Ausschluss der Studie von Samochowiec et al. (2008) ...	142

Abbildung 93: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit Ausschluss der Studie von Schellekens et al. (2012).....	143
Abbildung 94: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit Ausschluss der Studie von Schellekens et al. (2012).....	143
Abbildung 95: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern.....	144
Abbildung 96: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern.....	144
Abbildung 97: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit männlichen Teilnehmern.....	145
Abbildung 98: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit männlichen Teilnehmern.....	145
Abbildung 99: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des DAT1-VNTR-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	146
Abbildung 100: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des DAT1-VNTR-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	146
Abbildung 101: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des DAT1-VNTR-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen	147
Abbildung 102: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des DAT1-VNTR-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen	147
Abbildung 103: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des DAT1-VNTR-Polymorphismus mit Studien, die AD nach dem DSM-Katalog klassifizieren.....	148
Abbildung 104: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des DAT1-VNTR-Polymorphismus mit Studien, die AD nach dem DSM-Katalog klassifizieren.....	148
Abbildung 105: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *2R-Allel des DRD4-VNTR mit kaukasischen Teilnehmern.....	149
Abbildung 106: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Allel des DRD4-VNTR mit kaukasischen Teilnehmern.....	149
Abbildung 107: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *7R-Allel des DRD4-VNTR mit kaukasischen Teilnehmern.....	150
Abbildung 108: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *2R-Allel des DRD4-VNTR mit männlichen Teilnehmern.....	150
Abbildung 109: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Allel des DRD4-VNTR mit männlichen Teilnehmern.....	151

Abbildung 110: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *7R-Allel des DRD4-VNTR mit männlichen Teilnehmern.....	151
Abbildung 111: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *2R-Allel des DRD4-VNTR mit Studien, die das HWE erfüllen.....	152
Abbildung 112: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Allel des DRD4-VNTR mit Studien, die das HWE erfüllen.....	152
Abbildung 113: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *7R-Allel des DRD4-VNTR mit Studien, die das HWE erfüllen.....	153
Abbildung 114: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *2R-Allel des DRD4-VNTR mit Studien, die AD nach dem DSM-Katalog klassifizieren	153
Abbildung 115: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Allel des DRD4-VNTR mit Studien, die AD nach dem DSM-Katalog klassifizieren	154
Abbildung 116: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *7R-Allel des DRD4-VNTR mit Studien, die AD nach dem DSM-Katalog klassifizieren	154
Abbildung 117: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des GABRA2 rs567926-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	155
Abbildung 118: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des GABRA2 rs567926-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	155
Abbildung 119: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des GABRA2 rs567926-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen.....	156
Abbildung 120: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des GABRA2 rs567926-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen.....	156
Abbildung 121: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des GABRA2 rs279858-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	157
Abbildung 122: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des GABRA2 rs279858-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	157
Abbildung 123: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des GABRA2 rs279869-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	158
Abbildung 124: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des GABRA2 rs279869-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern	158
Abbildung 125: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des GABRA2 rs279869-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen.....	159
Abbildung 126: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des GABRA2 rs279869-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen.....	159

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Polymorphismen.....	28
Tabelle 2: Studiencharakteristika des 5-HTT-LPR-Polymorphismus	31
Tabelle 3: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des 5-HTT-LPR-Polymorphismus	33
Tabelle 4: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des 5-HTT-LPR-Polymorphismus	36
Tabelle 5: Studiencharakteristika des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus.....	40
Tabelle 6: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus.....	40
Tabelle 7: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des 5-HTT-VNTR-Polymorphismus.....	42
Tabelle 8: Studiencharakteristika des 102T/C-Polymorphismus.....	45
Tabelle 9: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des 102T/C-Polymorphismus.....	45
Tabelle 10: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des 102T/C-Polymorphismus.....	47
Tabelle 11: Studiencharakteristika des TPH1-A218C-Polymorphismus.....	50
Tabelle 12: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des A218C-Polymorphismus	50
Tabelle 13: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des A218C-Polymorphismus.....	52
Tabelle 14: Studiencharakteristika des MAOA-uVNTR-Polymorphismus.....	55
Tabelle 15: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des uVNTR*3R-Allels	56
Tabelle 16: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des uVNTR*4R-Allels	57
Tabelle 17: Studiencharakteristika zum COMT-Val158Met-Polymorphismus (A für Typ I AD, B für Typ II AD).....	61
Tabelle 18: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzinterfall des dominanten Modells des COMT-Val159Met Polymorphismus	62
Tabelle 19: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des COMT-Val185Met-Polymorphismus	63
Tabelle 20: Studiencharakteristika des DAT1-VNTR-Polymorphismus.....	67

Tabelle 21: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des DAT1-VNTR-Polymorphismus	68
Tabelle 22: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des DAT1-VNTR-Polymorphismus.....	71
Tabelle 23: Studiencharakteristika zum DRD4-VNTR-Polymorphismus.....	74
Tabelle 24: Fall- und Kontrollzahlen, Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall zu *2R, *4R und *7R-Wiederholungen des DRD4-VNTR-Polymorphismus	76
Tabelle 25: Studiencharakteristika der Polymorphismen der GABRA2	82
Tabelle 26: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des rs567926-Polymorphismus.....	83
Tabelle 27: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des rs567926-Polymorphismus	85
Tabelle 28: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des rs279858-Polymorphismus	87
Tabelle 29: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des rs279858-Polymorphismus	88
Tabelle 30: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des rs279869-Polymorphismus	91
Tabelle 31: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des rs279869-Polymorphismus	92
Tabelle 32: Studiencharakteristika des GABRB2-BanI RFLP-Polymorphismus.....	96
Tabelle 33: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des dominanten Modells des GABRB2-Polymorphismus	97
Tabelle 34: Gewichtung, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall des rezessiven Modells des GABRB2-Polymorphismus	98

11 Verzeichnis der Polymorphismen

Polymorphismus 1: Serotonintransporter (5-HTT)	8
Polymorphismus 2: Serotoninrezeptor (5-HTR)	11
Polymorphismus 3: Tryptophanhydroxylase (TPH)	12
Polymorphismus 4: Monoaminoxidase (MAOA).....	13
Polymorphismus 5: Tyrosinhydroxylase (TH)	15
Polymorphismus 6: Dopamin- β -Hydroxylase (DBH)	16
Polymorphismus 7: Katechol-O-Methyltransferase (COMT)	16
Polymorphismus 8: Dopamintransporter (DAT)	17
Polymorphismus 9: Dopaminrezeptoren DRD1 bis DRD5	18
Polymorphismus 10: GABRA2-Gen des GABA _A -Rezeptors.....	20
Polymorphismus 11: GABRB2-Gen des GABA _A -Rezeptors.....	20
Polymorphismus 12: GABA _B -Rezeptor.....	21

12 Anhang

Full-text articles excluded (n = 32)

comorbid patients (n = 2)

- Tartter und Ray (2011)
- Wiesbeck et al. (2004)

no allelic frequency (n = 11)

- Samochowiec et al. (2006)
- Kranzler et al. (2002)
- Budde et al. (2010)
- Dawes et al. (2009)
- Edenberg et al. (1998)
- Gelernter et al. (1997)
- Pombo et al. (2014)
- Wu et al. (2016)
- Hill et al. 2002)
- Thompson et al. (2010)
- Wu et al. (2008)

wrong study design (n = 4)

- Tsai et al. (2002)
- Herman et al. (2011)
- Jasiewicz et al. (2014)
- Javors et al. (2005)

no alcoholism (n = 14)

- Abdo et al. (2012)
- Bleich et al. (2007)
- Daw et al. (2013)
- Herman et al. (2005)
- Laucht et al. (2009)
- Lichtermann et al. (2000)
- Lovallo et al. (2014)
- Mannelli et al. (2005)
- Mann et al. (2000)
- Nilsson et al. (2005)
- Rasmussen et al. (2009)
- Vaht et al. (2014)
- Wang et al. (2016)
- Herman et al. (2003)

n < 50 (n = 1)

- Stoltenberg et al. (2002)

Abbildung 66: Ergänzung des Flow Charts aus Abbildung 5 mit ausgeschlossenen Volltextartikeln

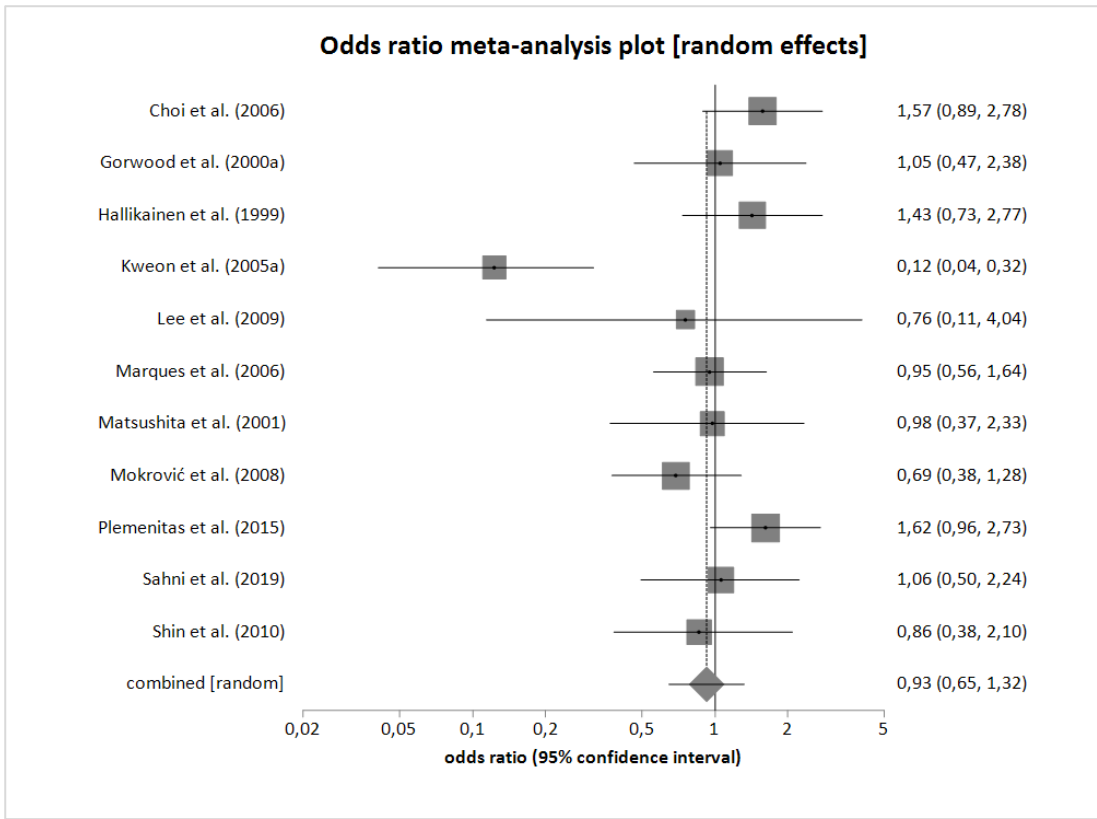


Abbildung 67: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit nur männlichen Teilnehmern

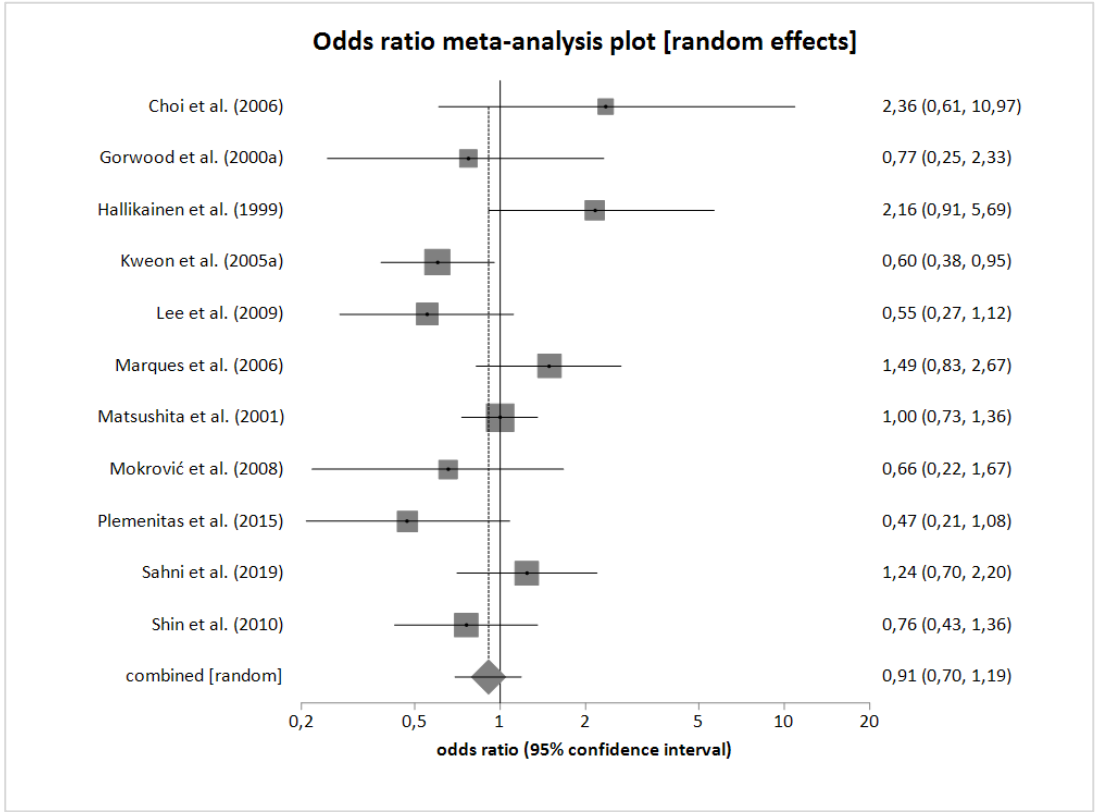


Abbildung 68: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit nur männlichen Teilnehmern

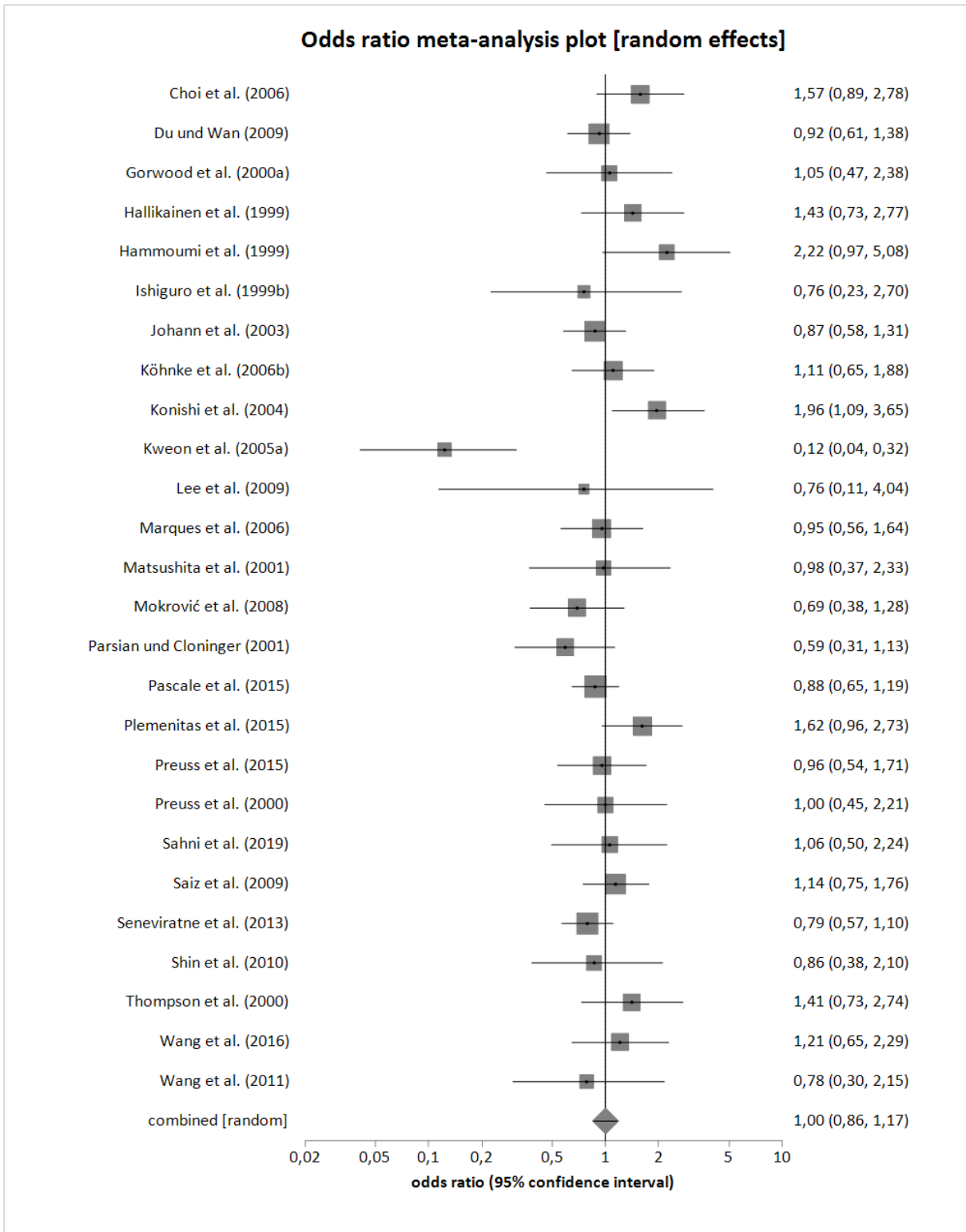


Abbildung 69: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit Diagnose AD nach DSM-Katalog

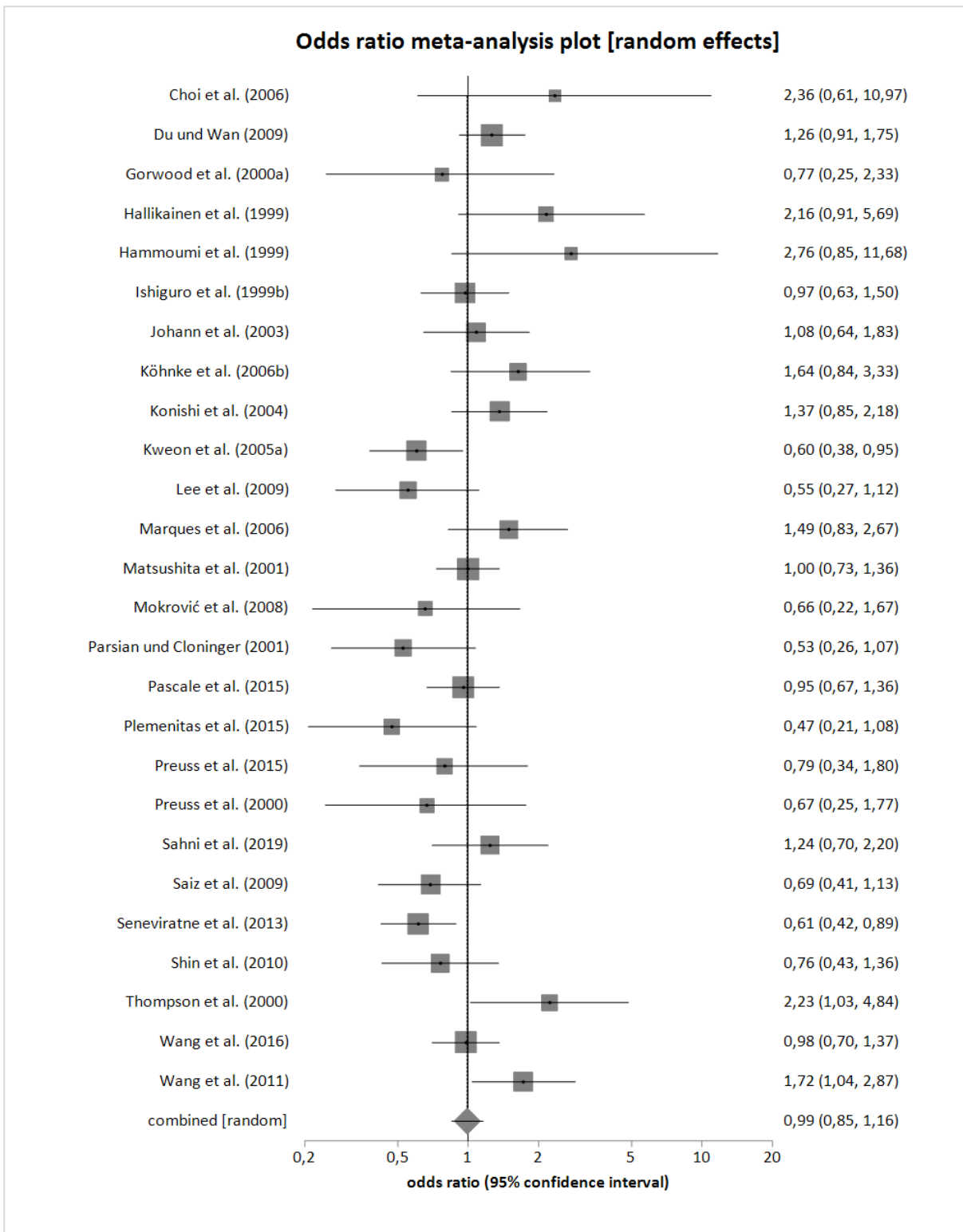


Abbildung 70: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit Diagnose AD nach DSM-Katalog

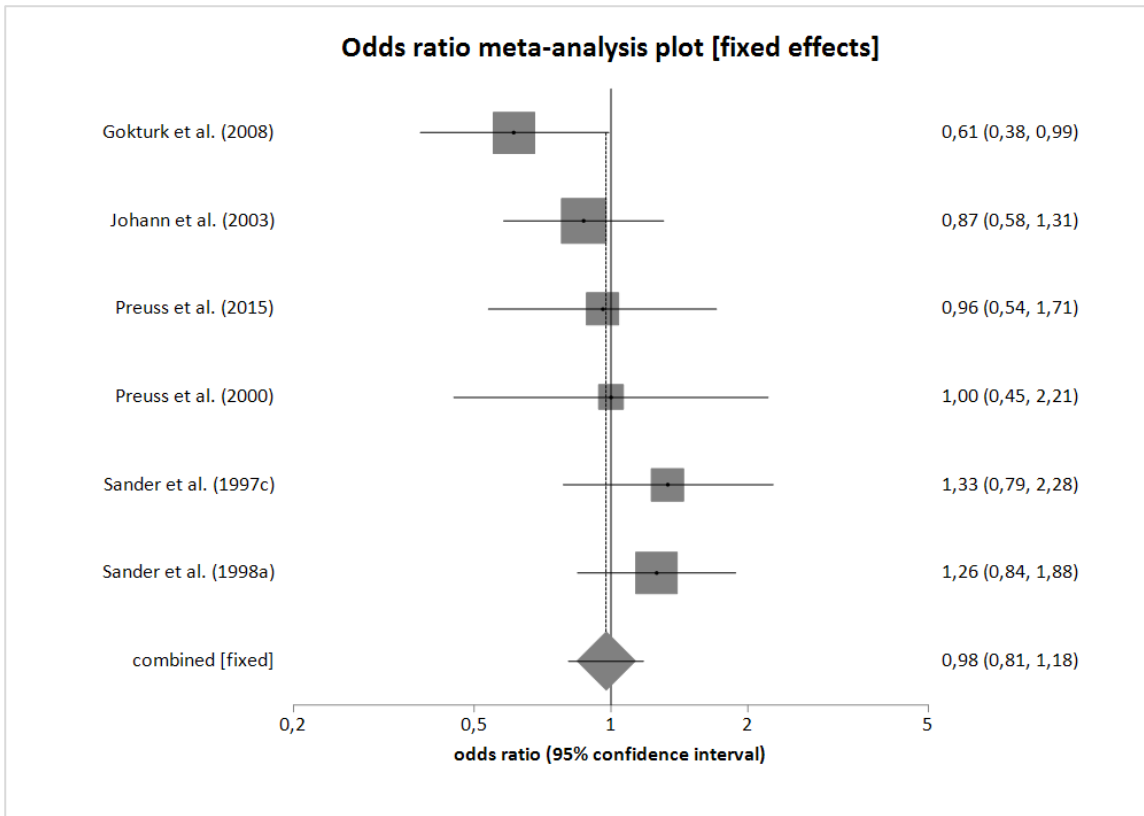


Abbildung 71: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit Diagnose AD nach ICD-Katalog

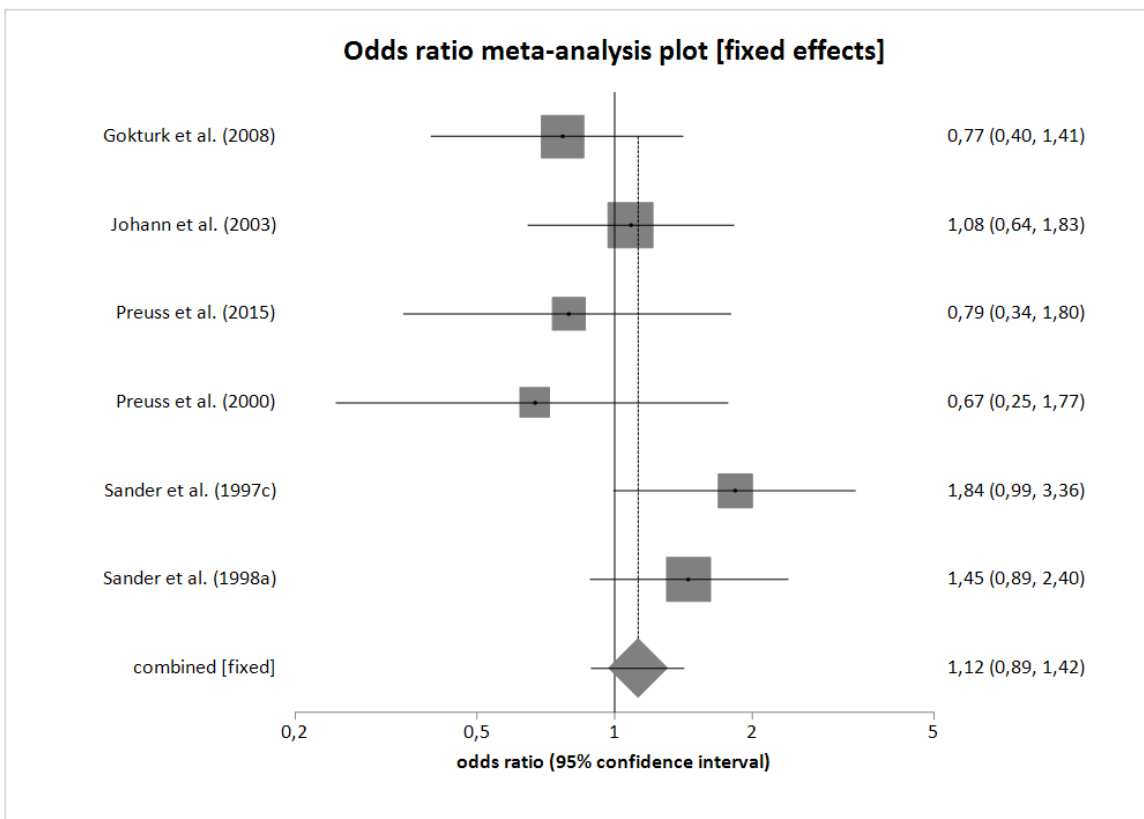


Abbildung 72: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit Diagnose AD nach ICD-Katalog

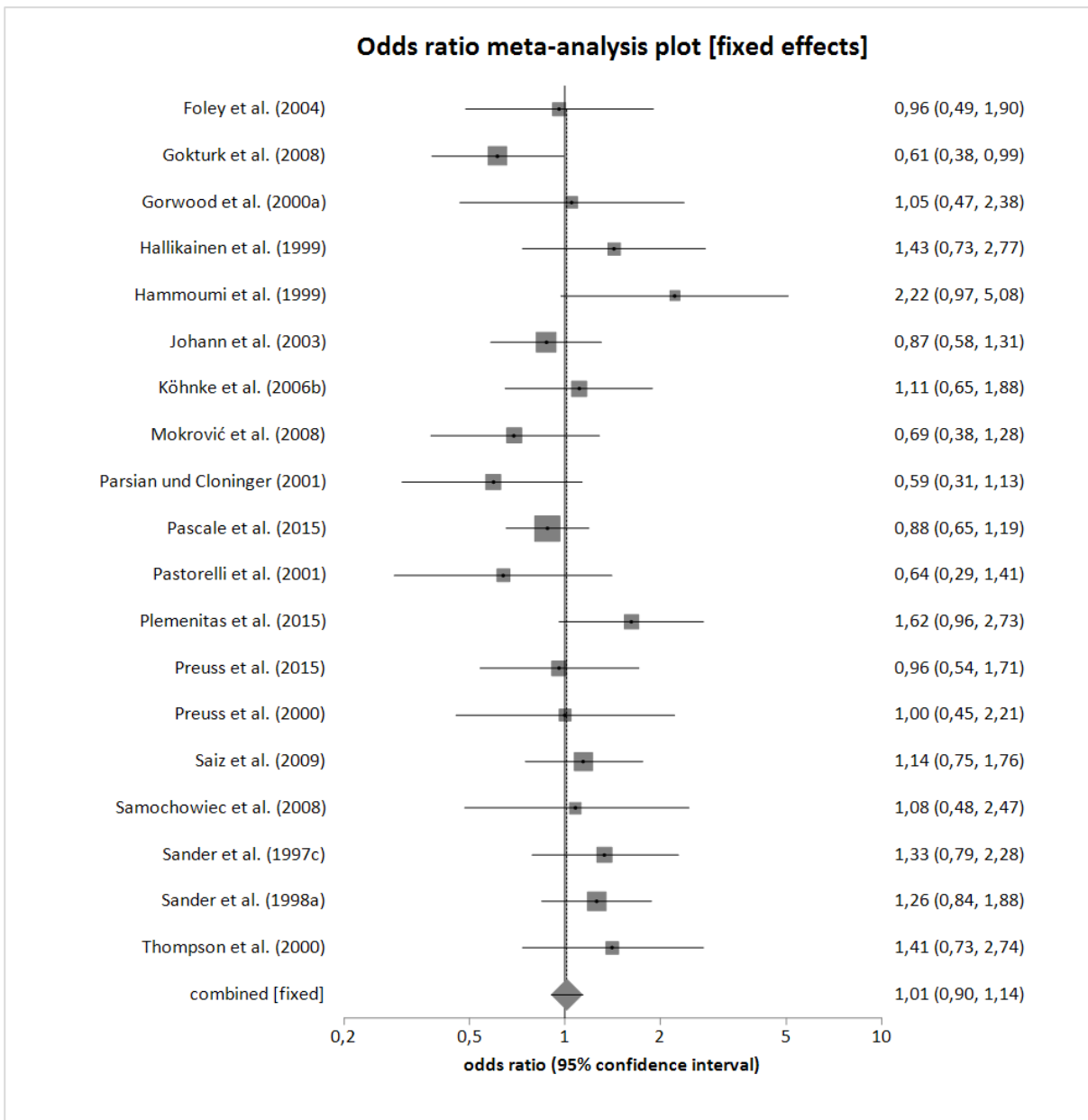


Abbildung 73: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

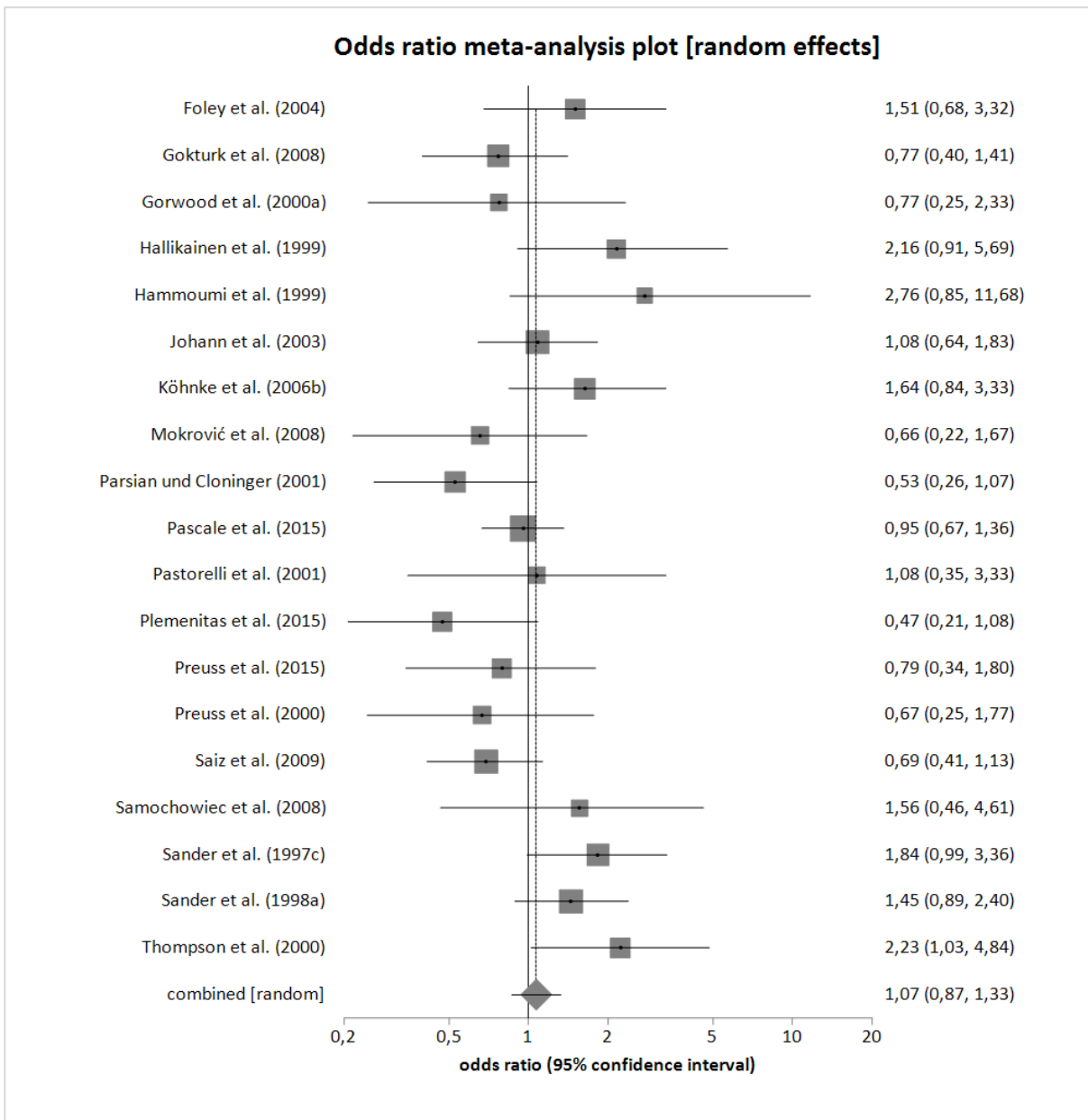


Abbildung 74: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

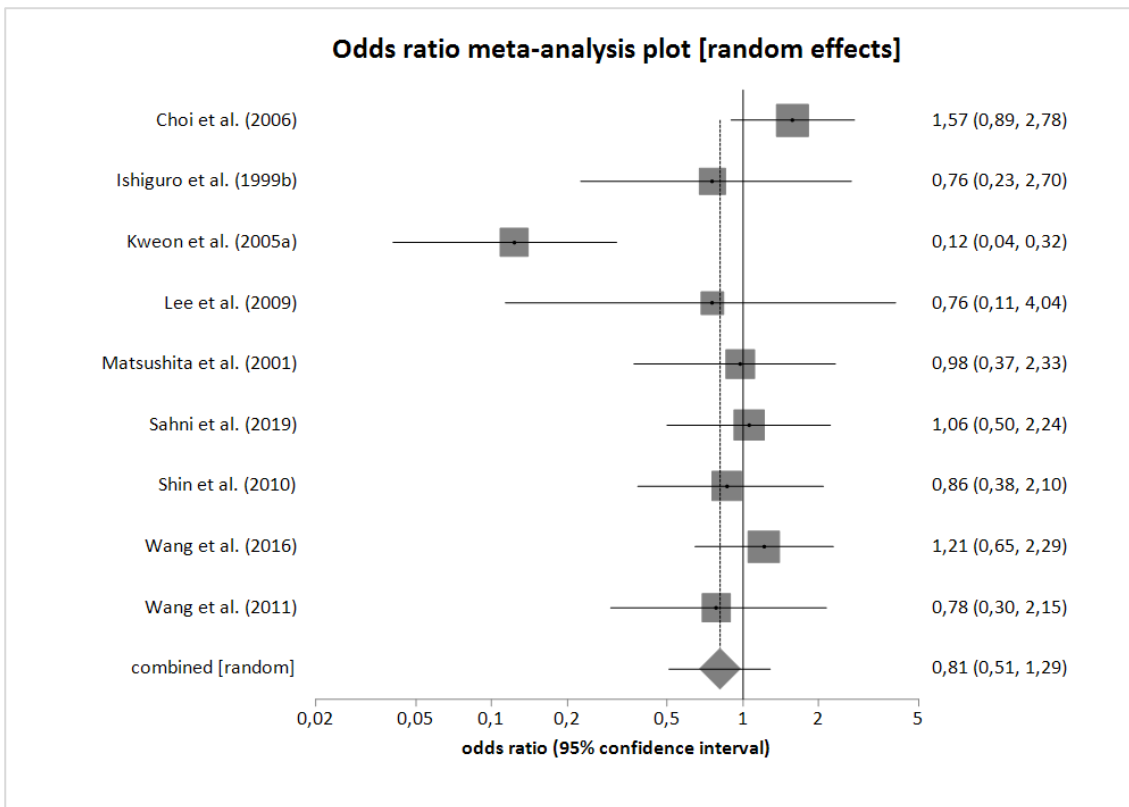


Abbildung 75: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit nicht kaukasischen Teilnehmern

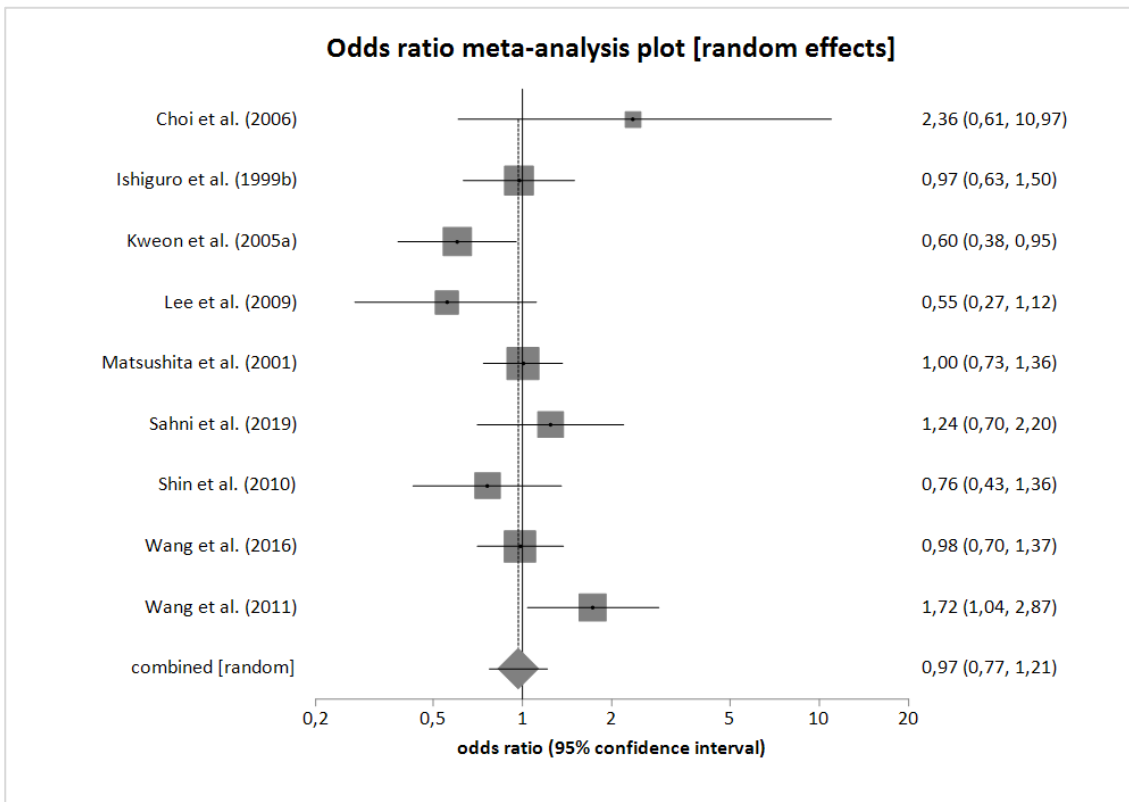


Abbildung 76: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit nicht kaukasischen Teilnehmern

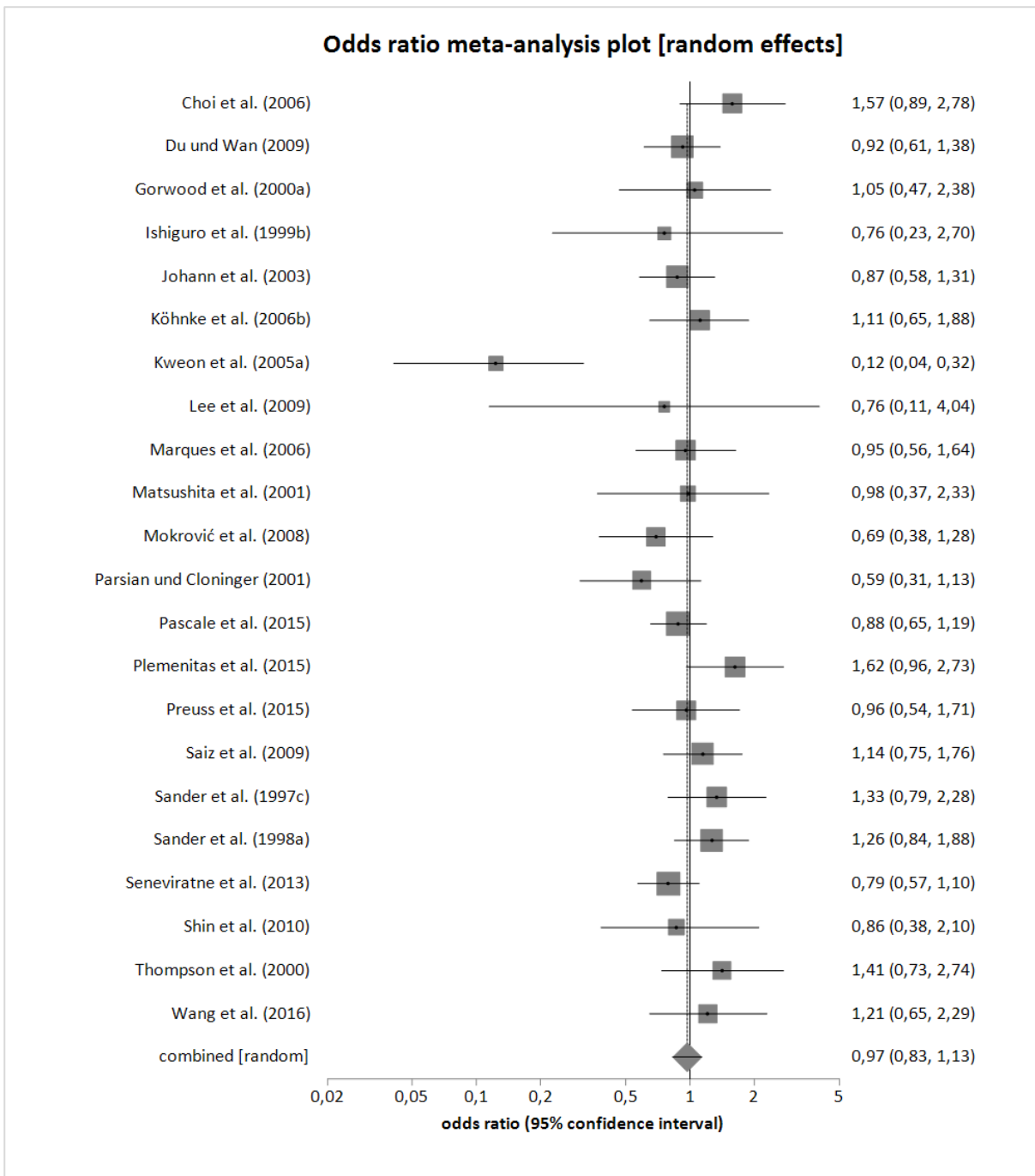


Abbildung 77: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen

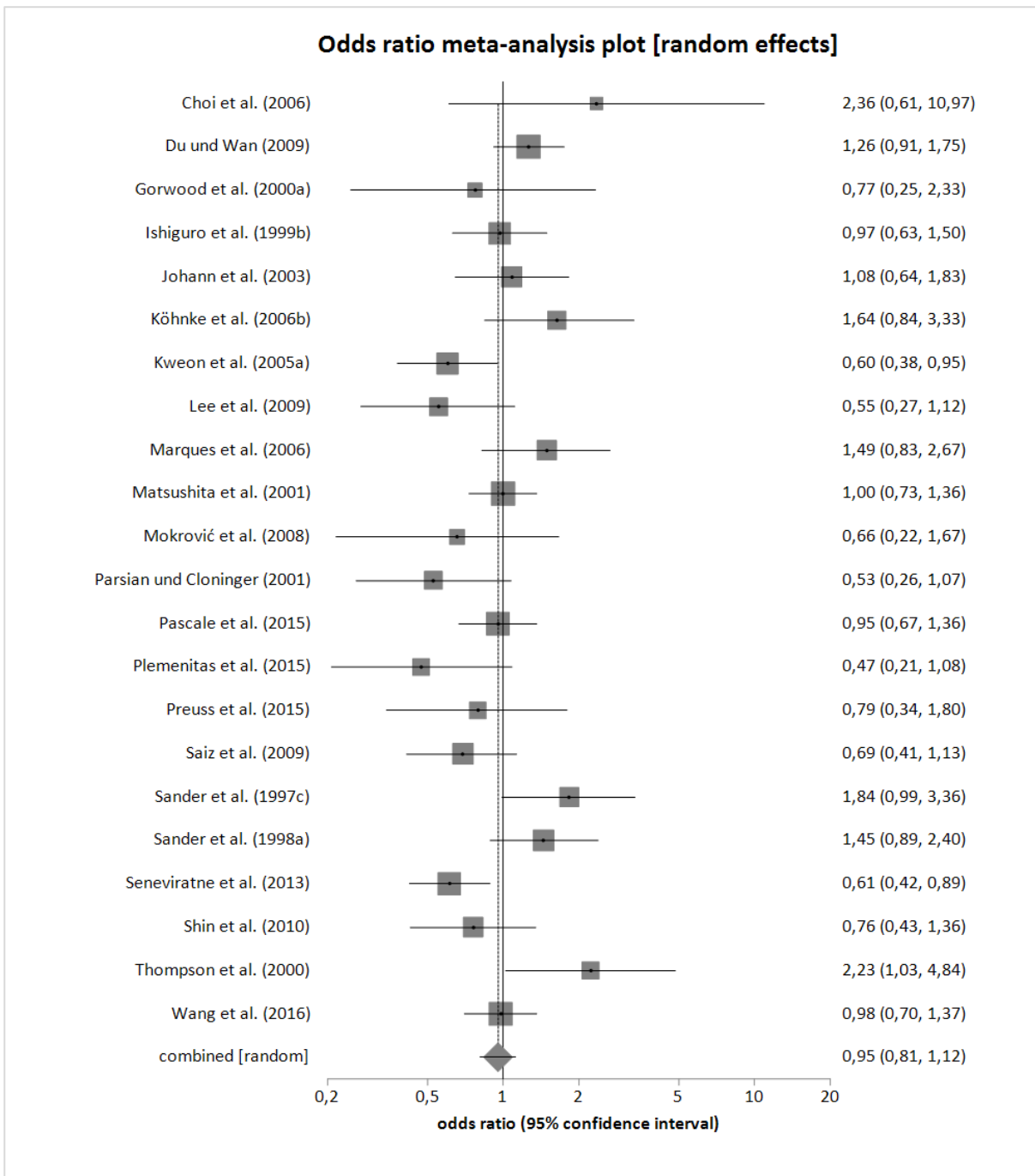


Abbildung 78: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTT-LPR-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen

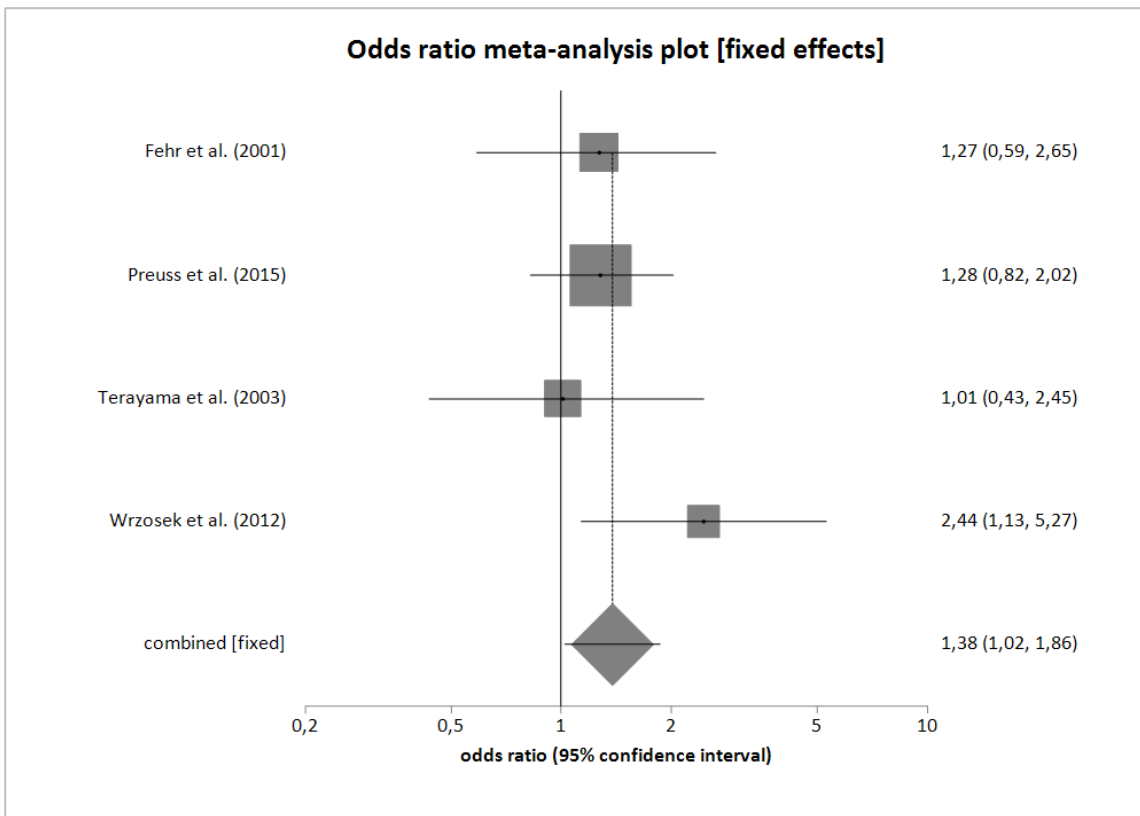


Abbildung 79: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTR2A-Polymorphismus ohne die Studie von Hwu und Chen (2000a)

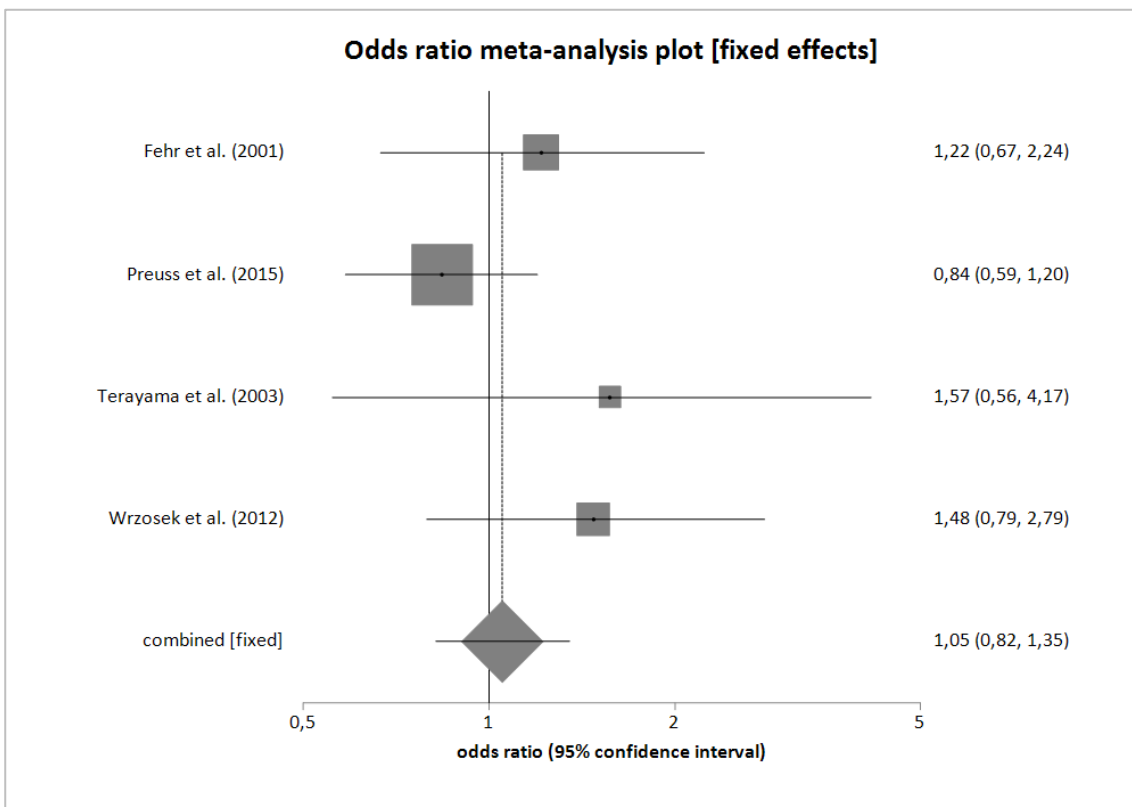


Abbildung 80: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTR2A-Polymorphismus ohne die Studie von Hwu und Chen (2000a)

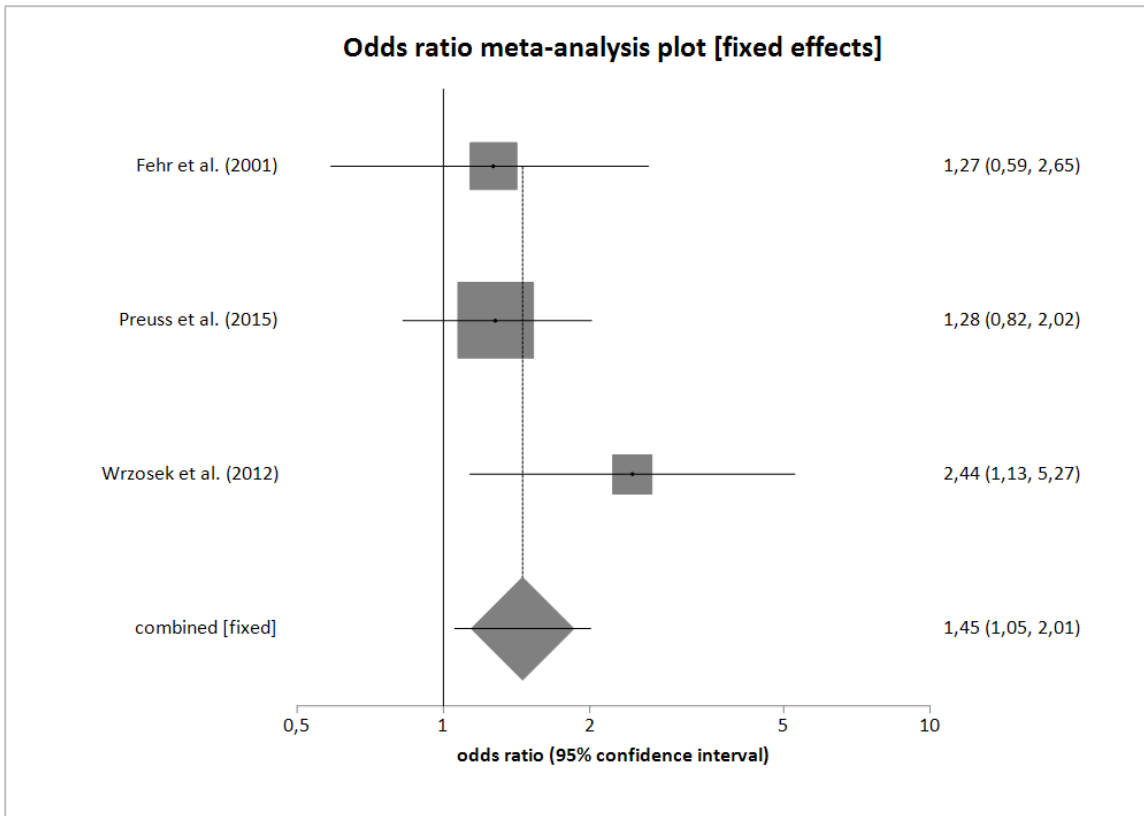


Abbildung 81: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des 5-HTR2A-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

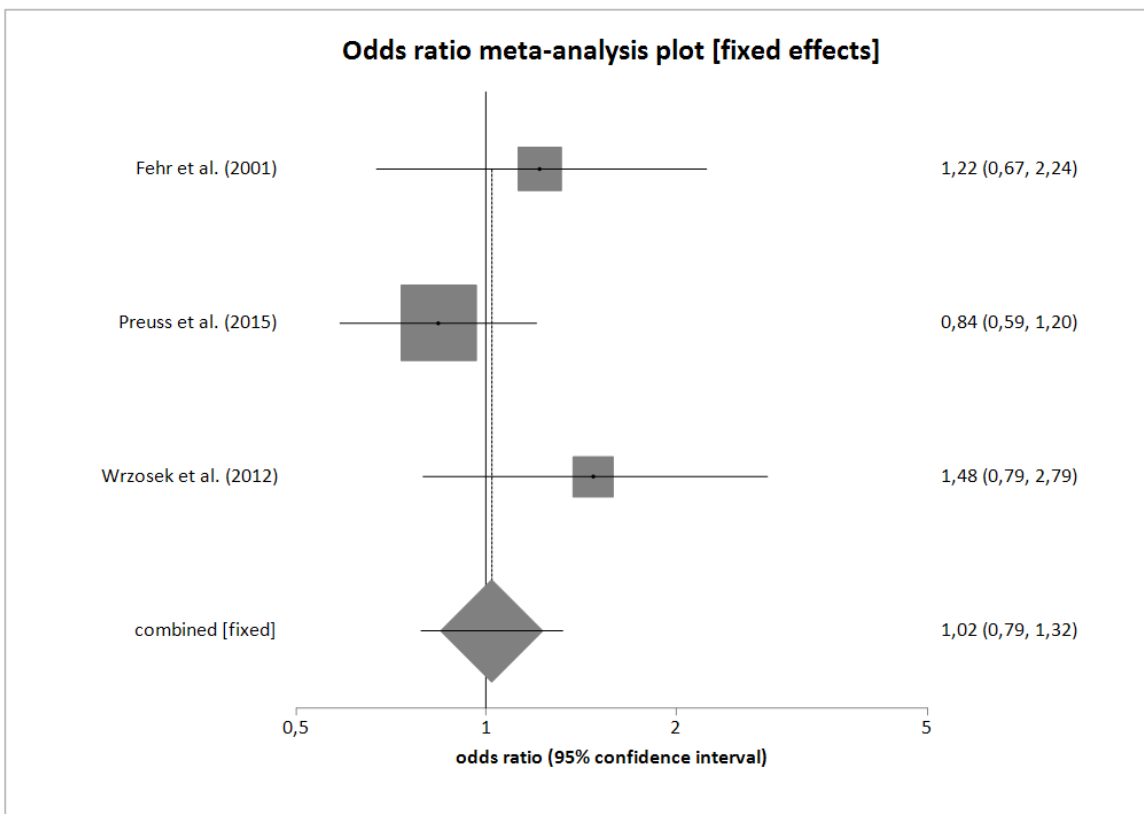


Abbildung 82: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des 5-HTR2A-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

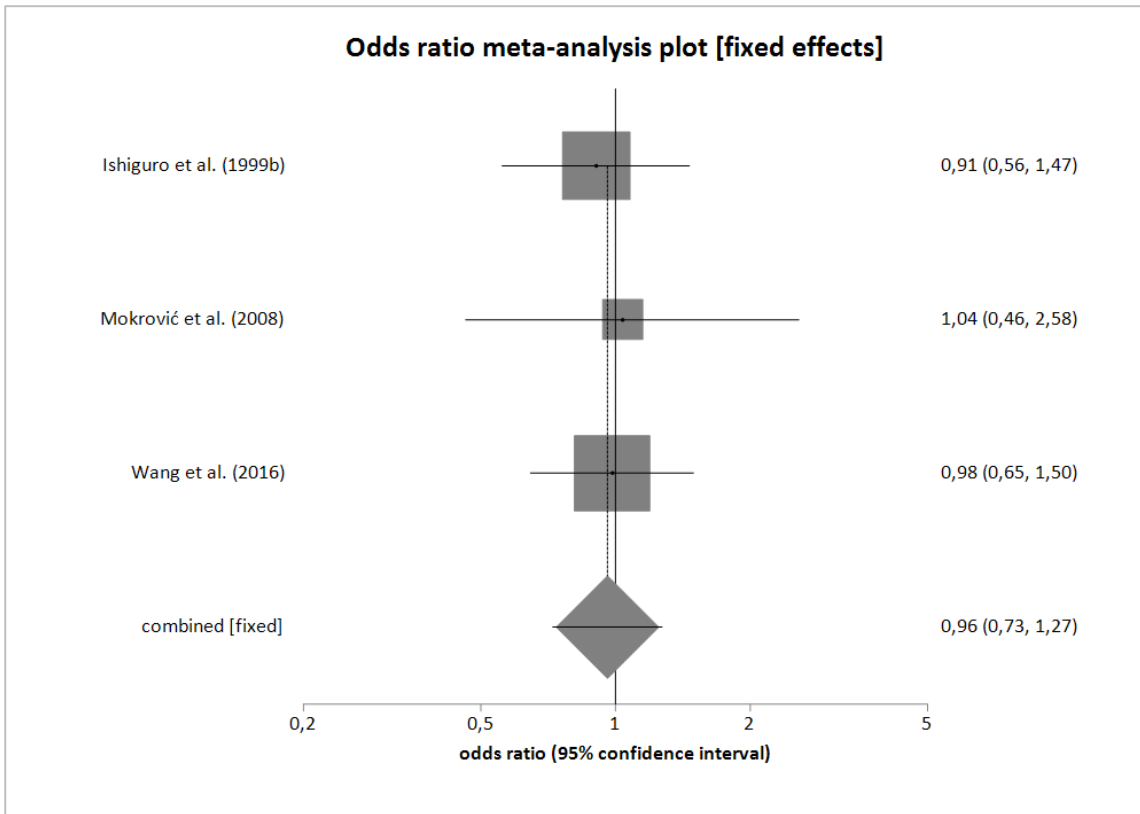


Abbildung 83: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des TPH1-A218C-Polymorphismus ohne die Studie von Fehr et al. (2001)

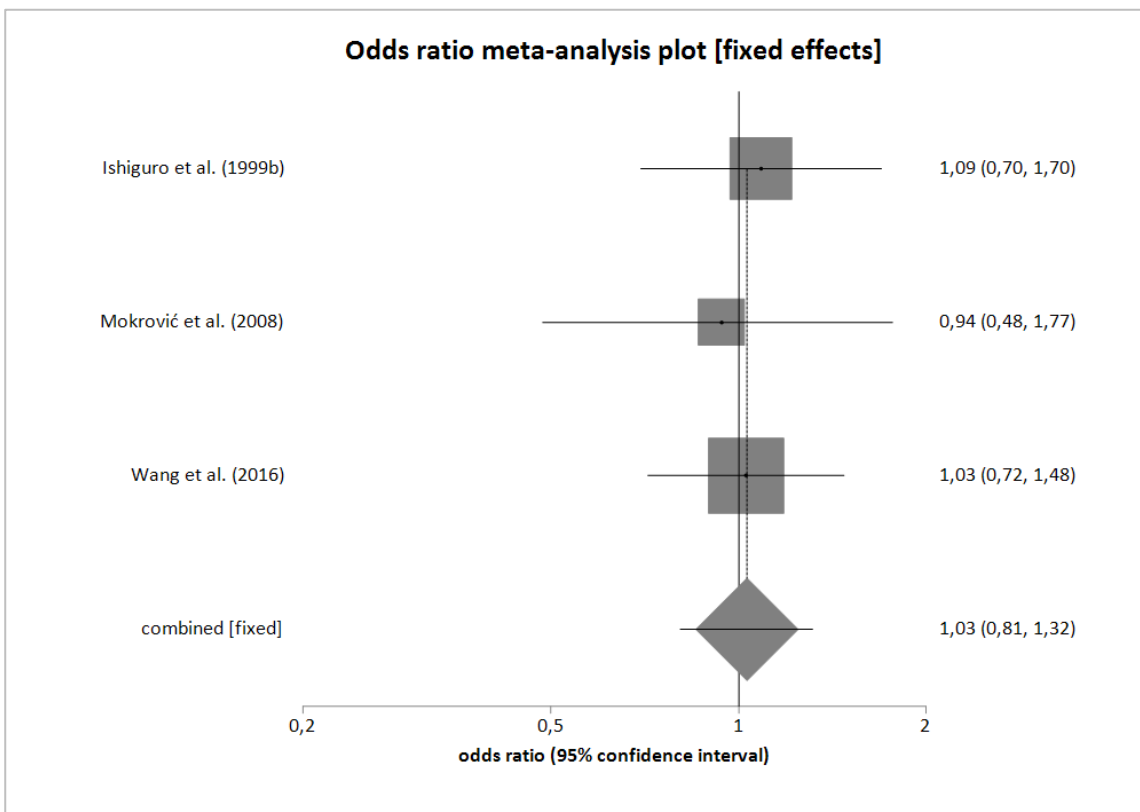


Abbildung 84: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des TPH1-A218C-Polymorphismus ohne die Studie von Fehr et al. (2001)

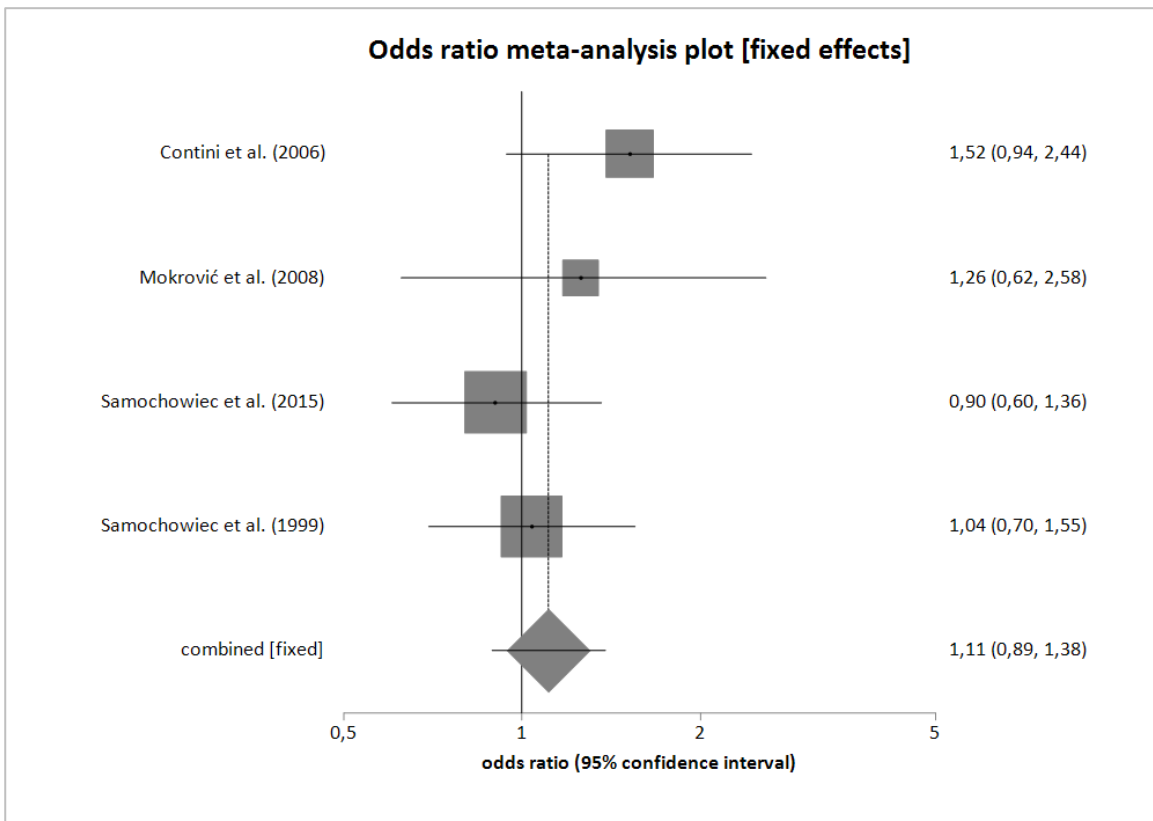


Abbildung 85: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *3R-Modell des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit männlichen Teilnehmern

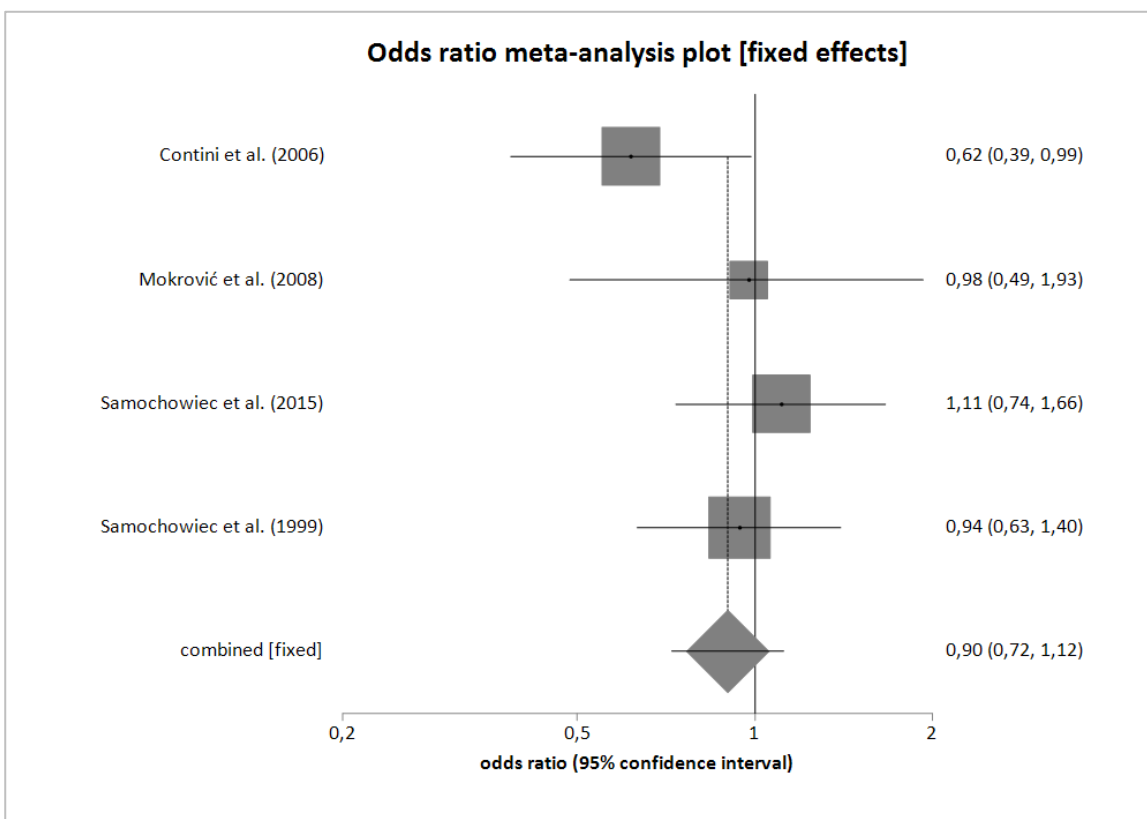


Abbildung 86: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Modell des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit männlichen Teilnehmern

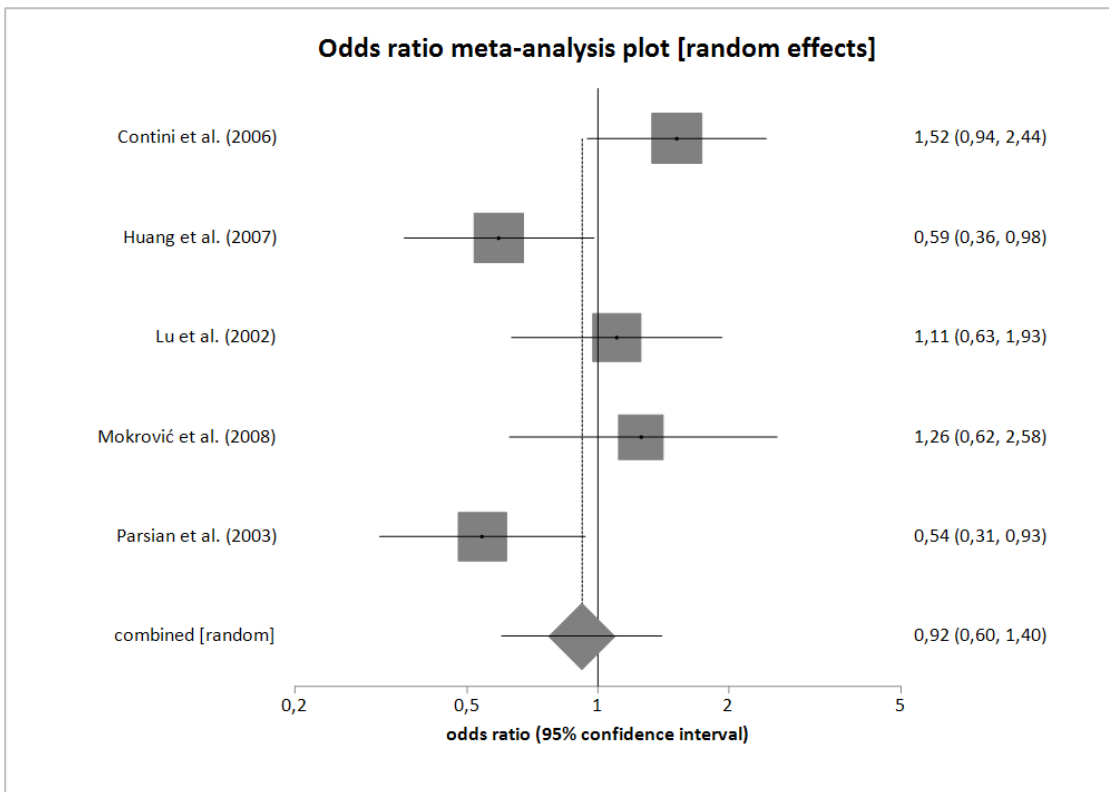


Abbildung 87: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *3R-Modell des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit Studien, die AD nach DSM-Katalog klassifizieren

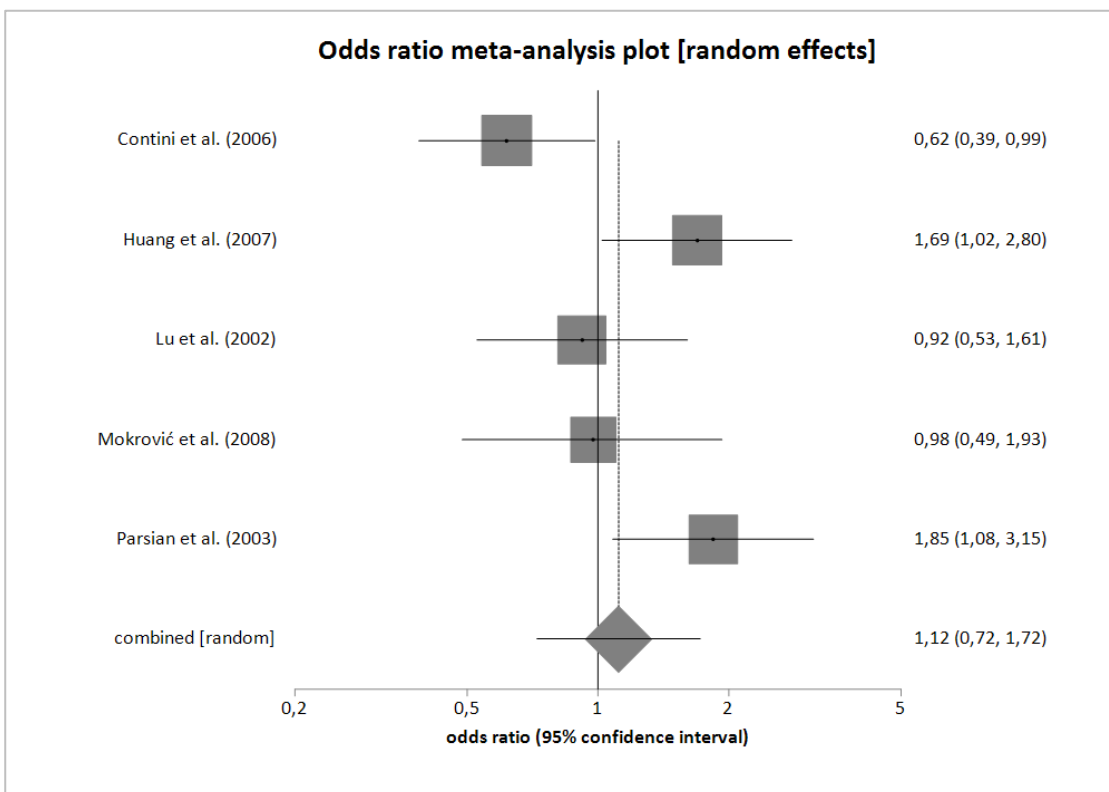


Abbildung 88: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Modell des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit Studien, die AD nach DSM-Katalog klassifizieren

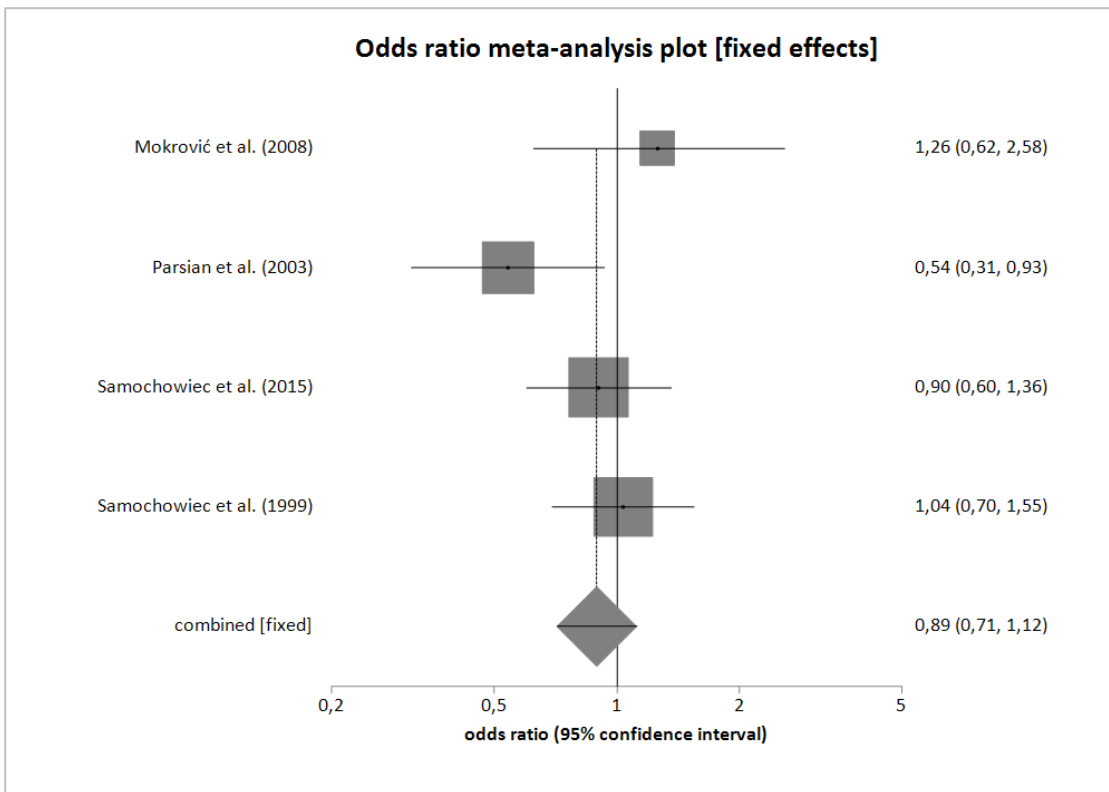


Abbildung 89: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *3R-Modell des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

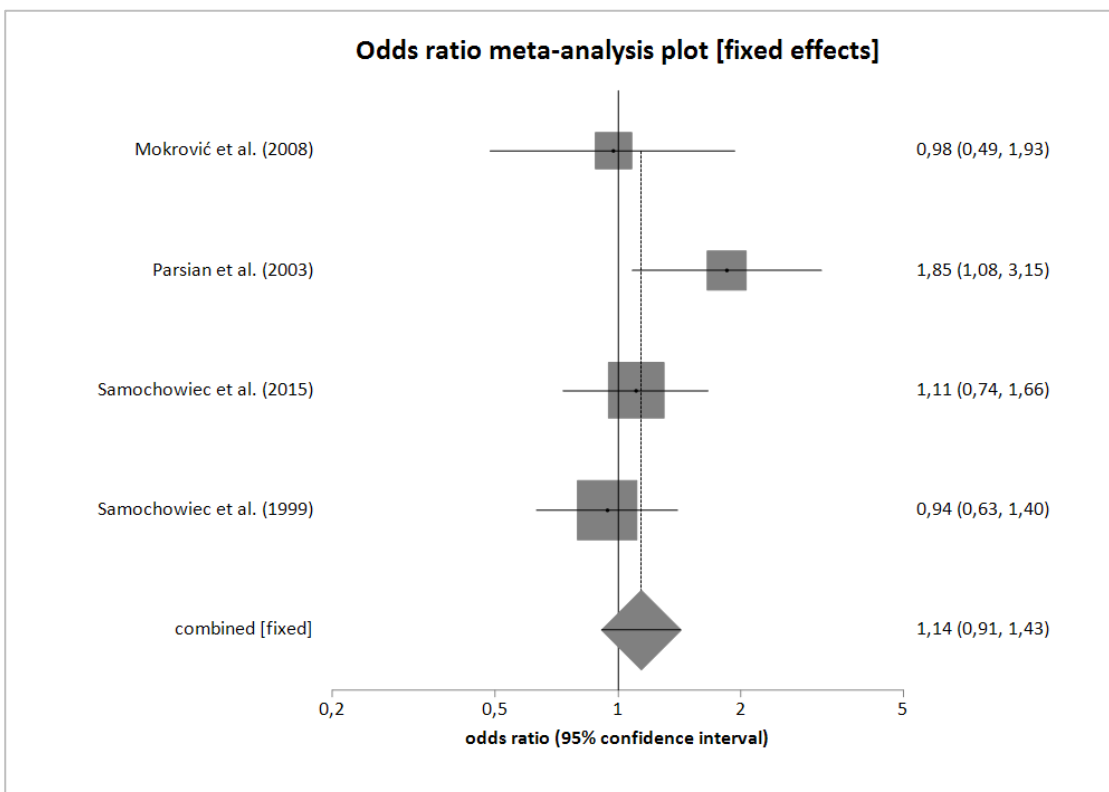


Abbildung 90: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Modell des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

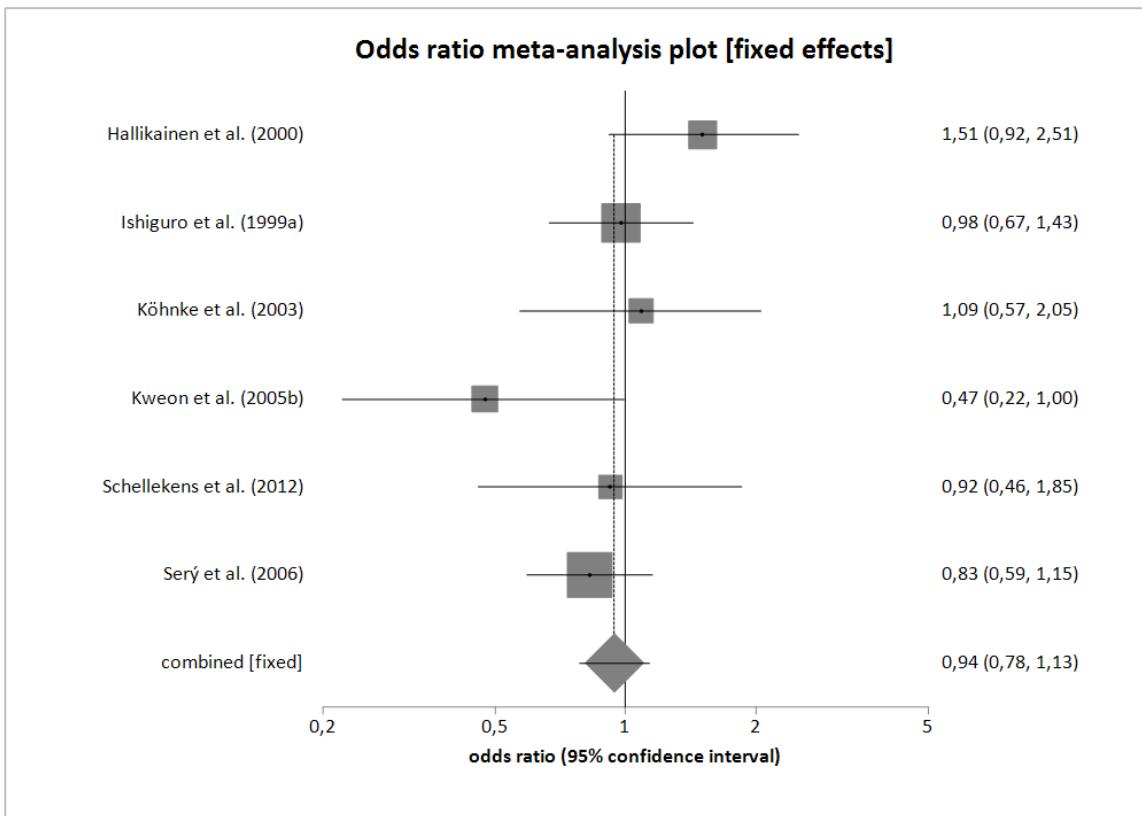


Abbildung 91: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit Ausschluss der Studie von Samochowiec et al. (2008)

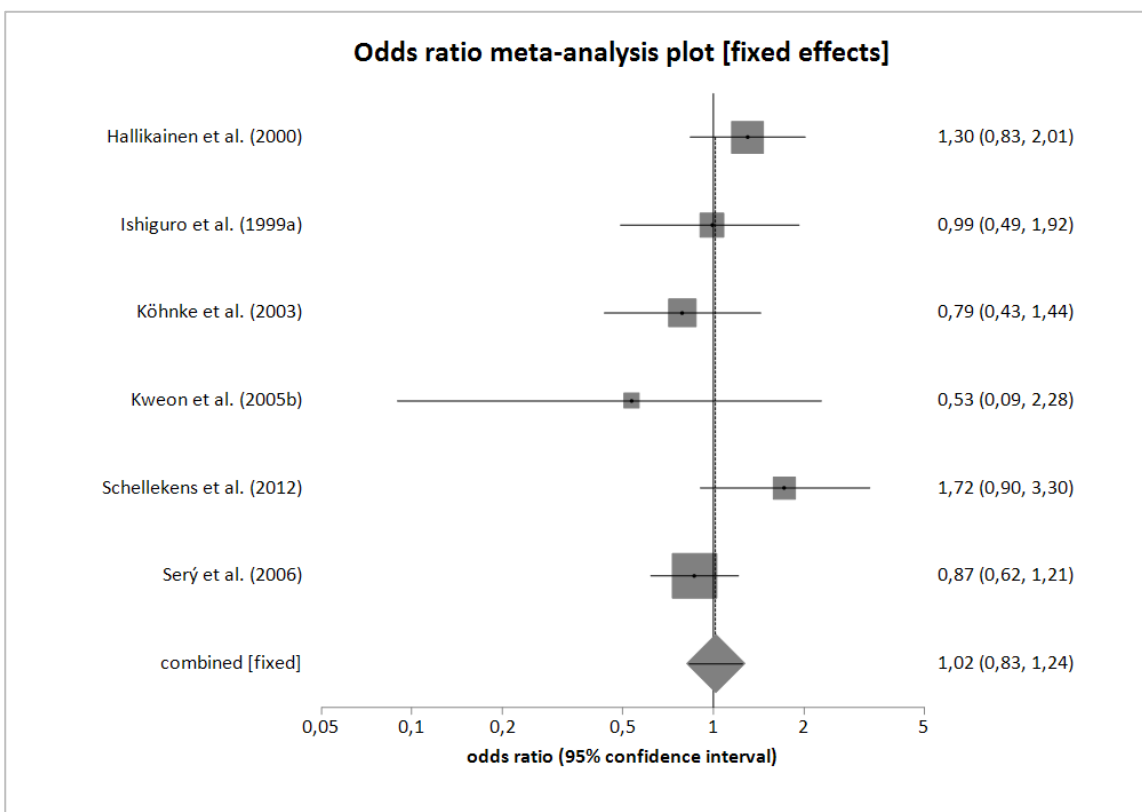


Abbildung 92: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit Ausschluss der Studie von Samochowiec et al. (2008)

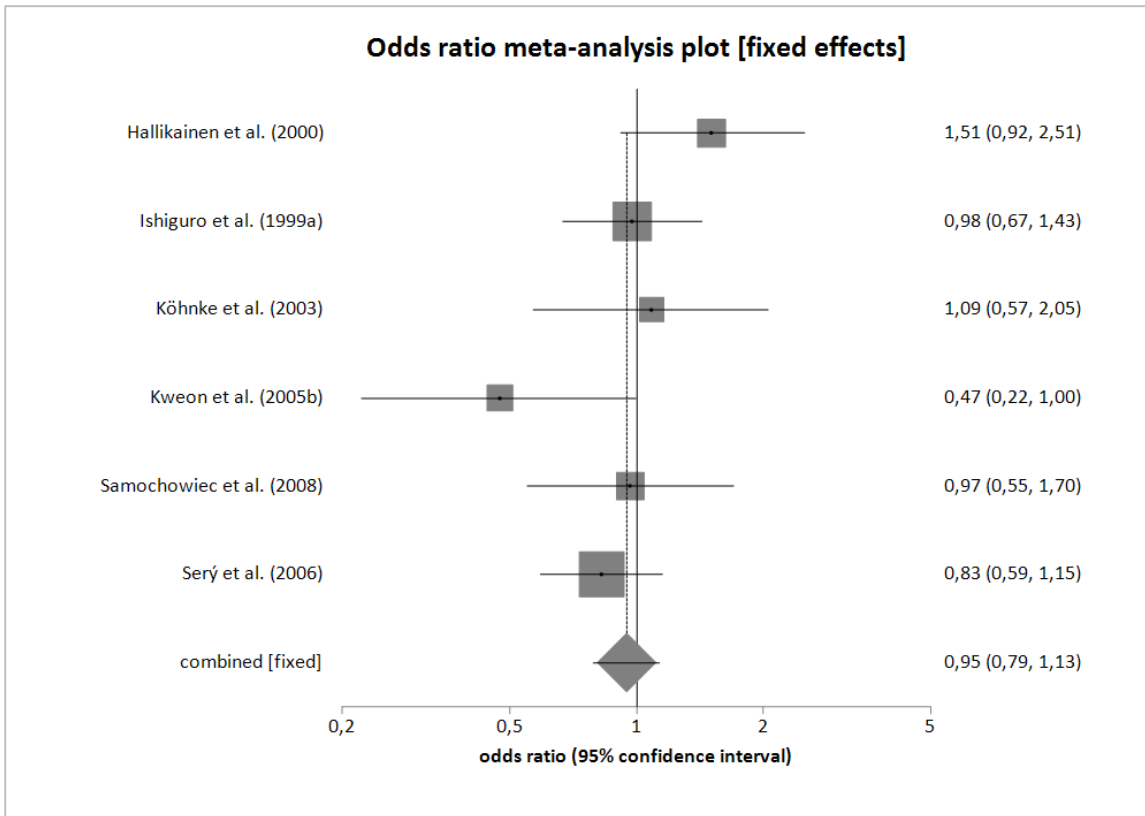


Abbildung 93: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit Ausschluss der Studie von Schellekens et al. (2012)

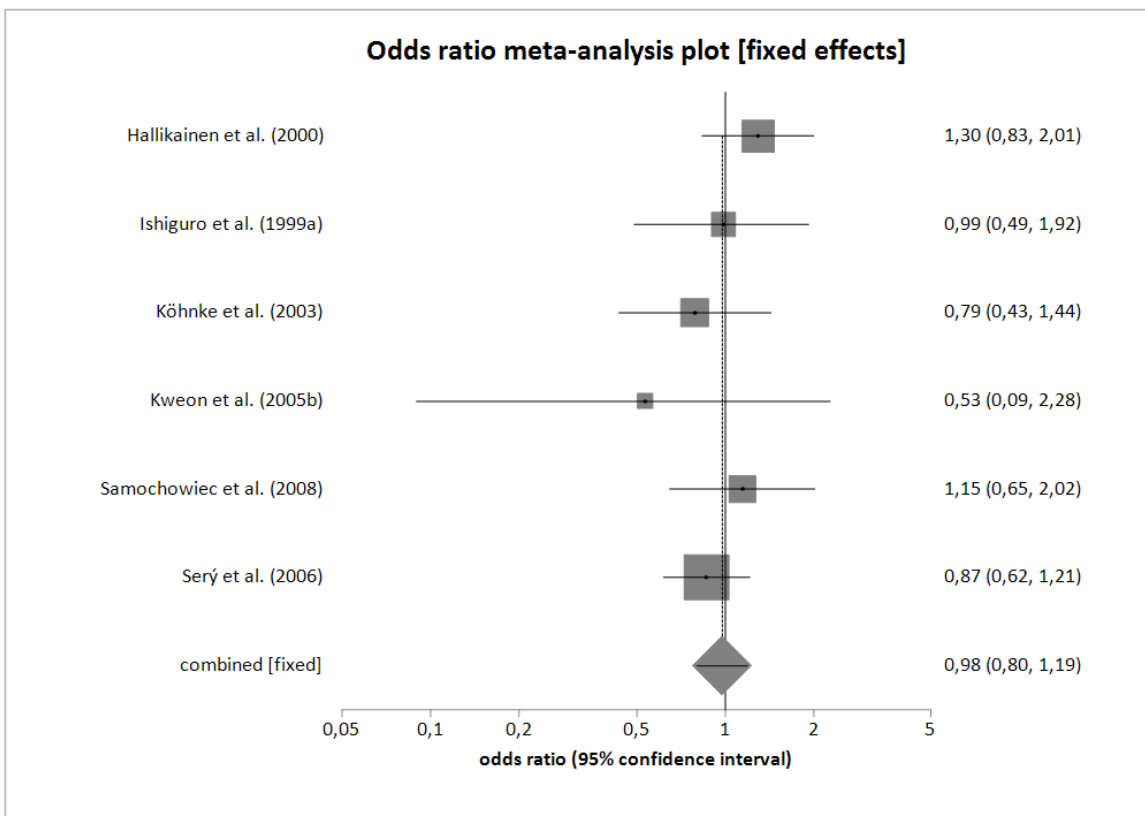


Abbildung 94: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit Ausschluss der Studie von Schellekens et al. (2012)

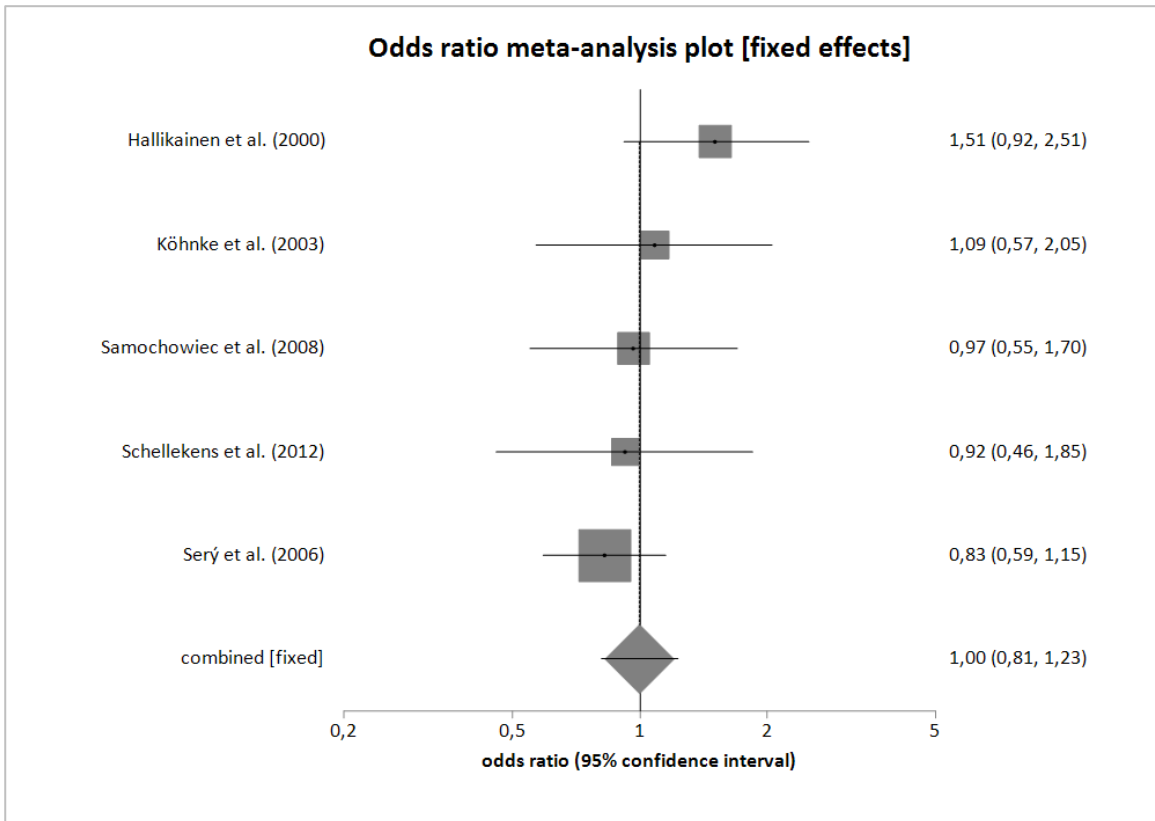


Abbildung 95: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

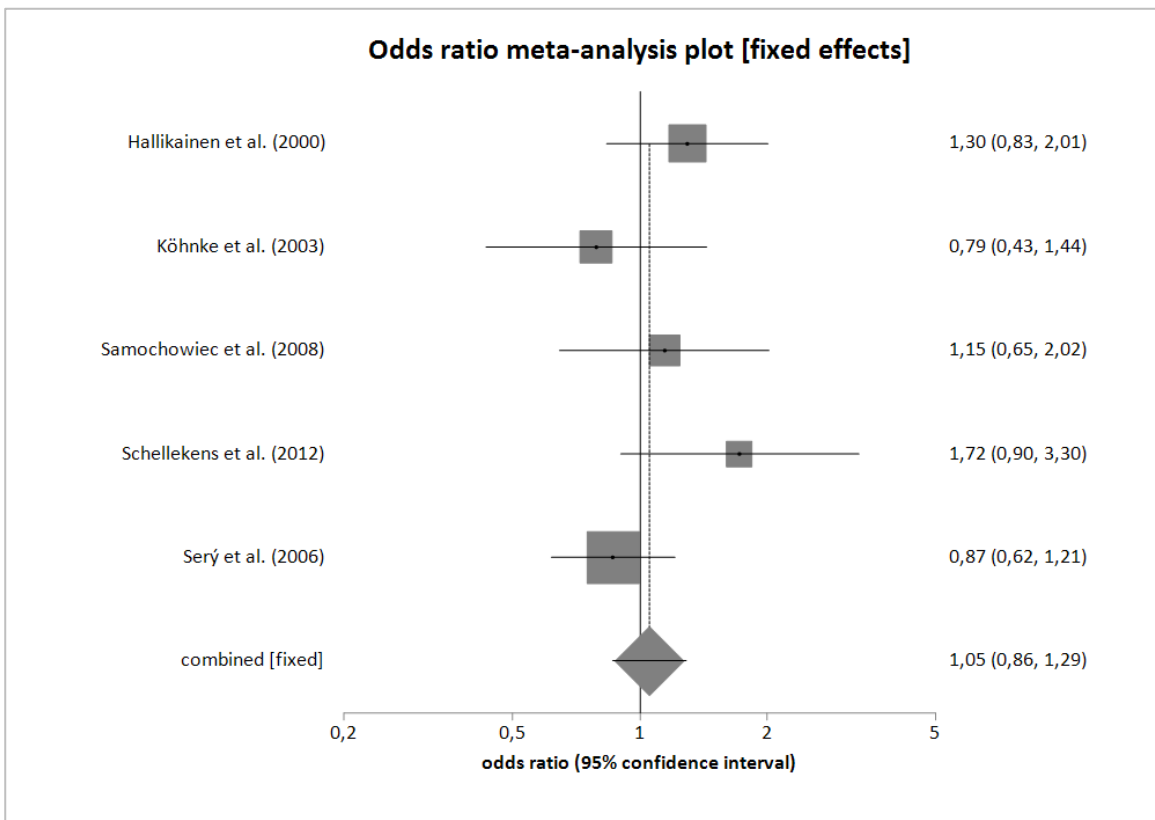


Abbildung 96: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

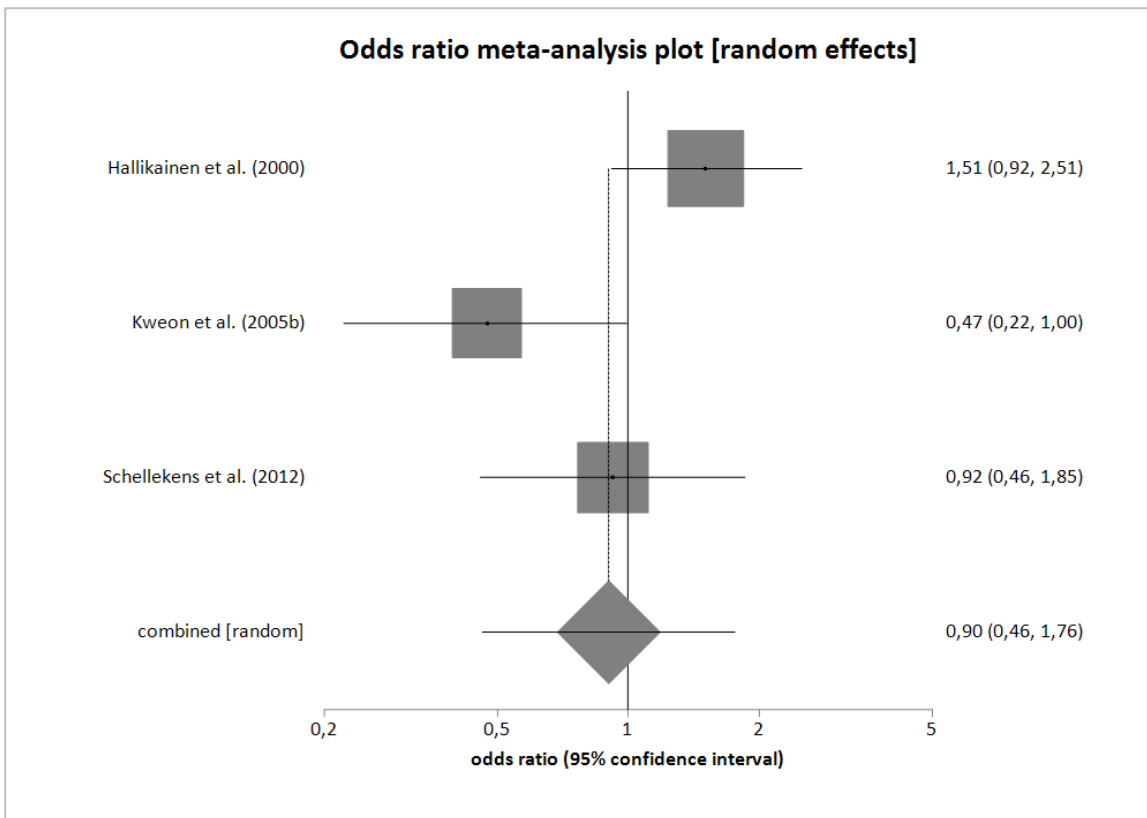


Abbildung 97: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit männlichen Teilnehmern

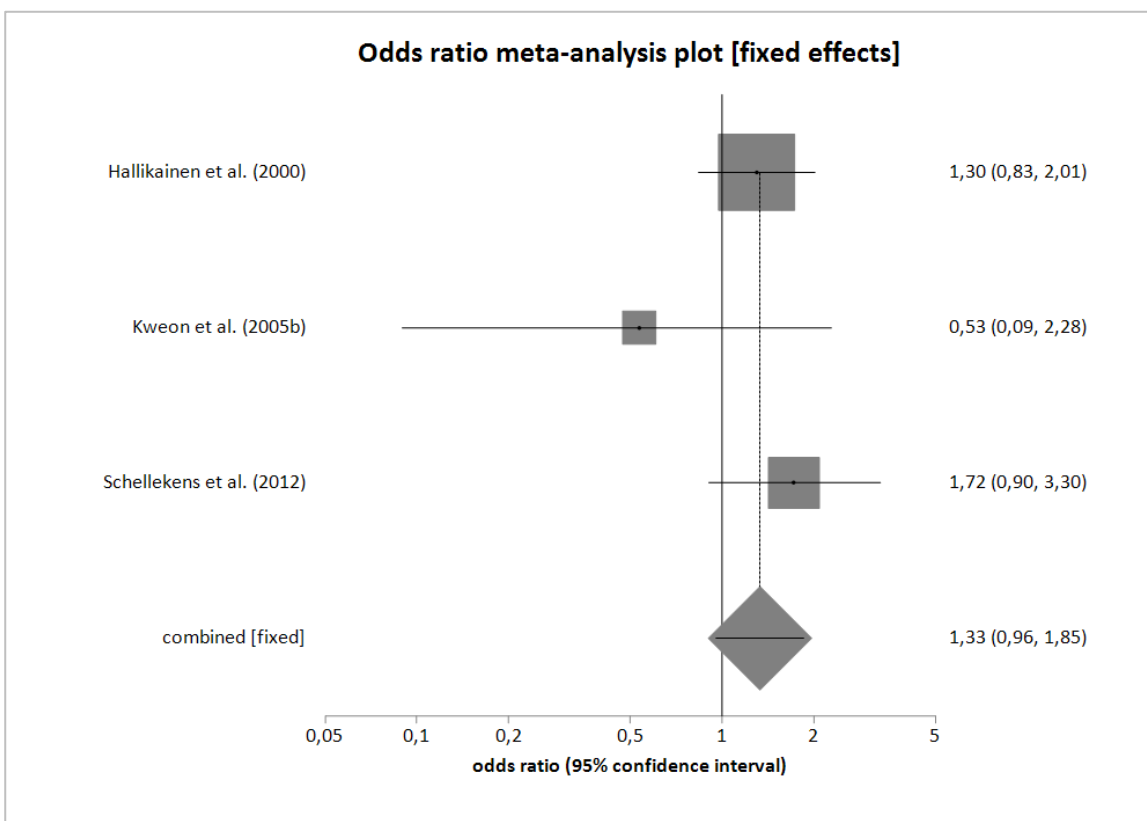


Abbildung 98: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des COMT-Val158Met-Polymorphismus mit männlichen Teilnehmern

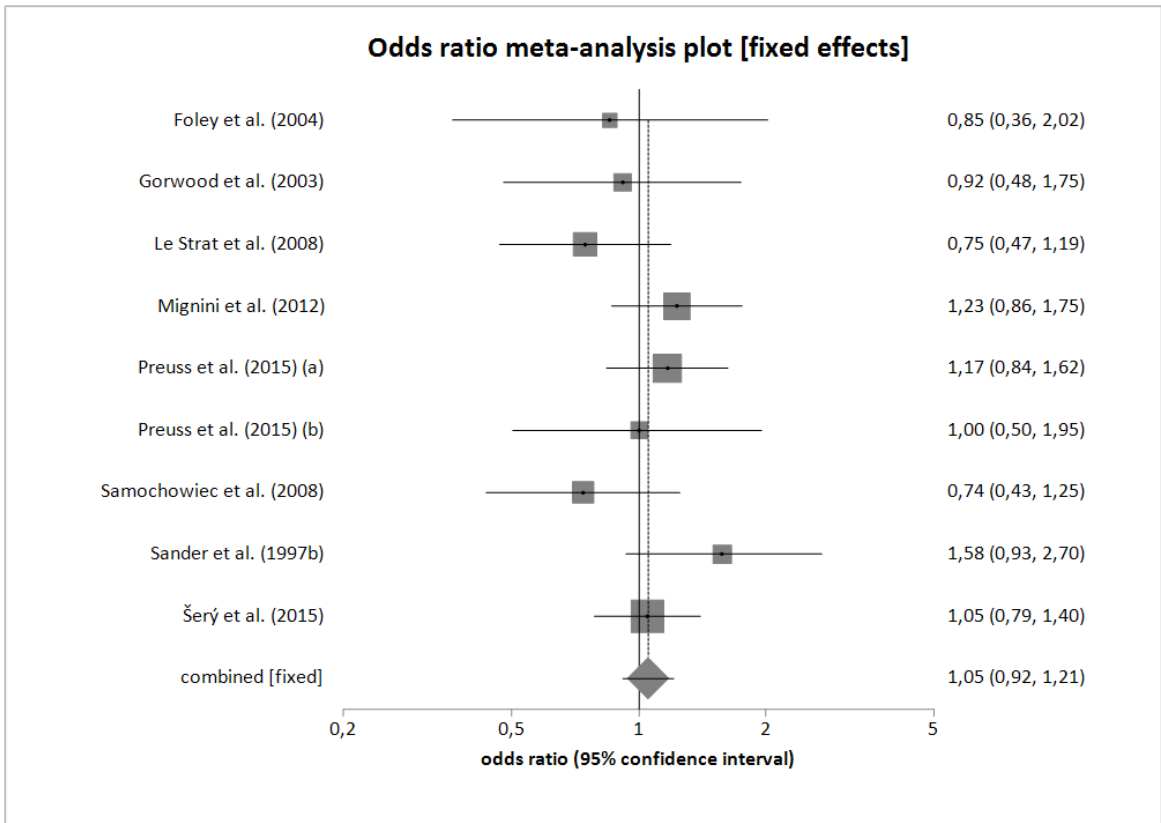


Abbildung 99: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des DAT1-VNTR-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

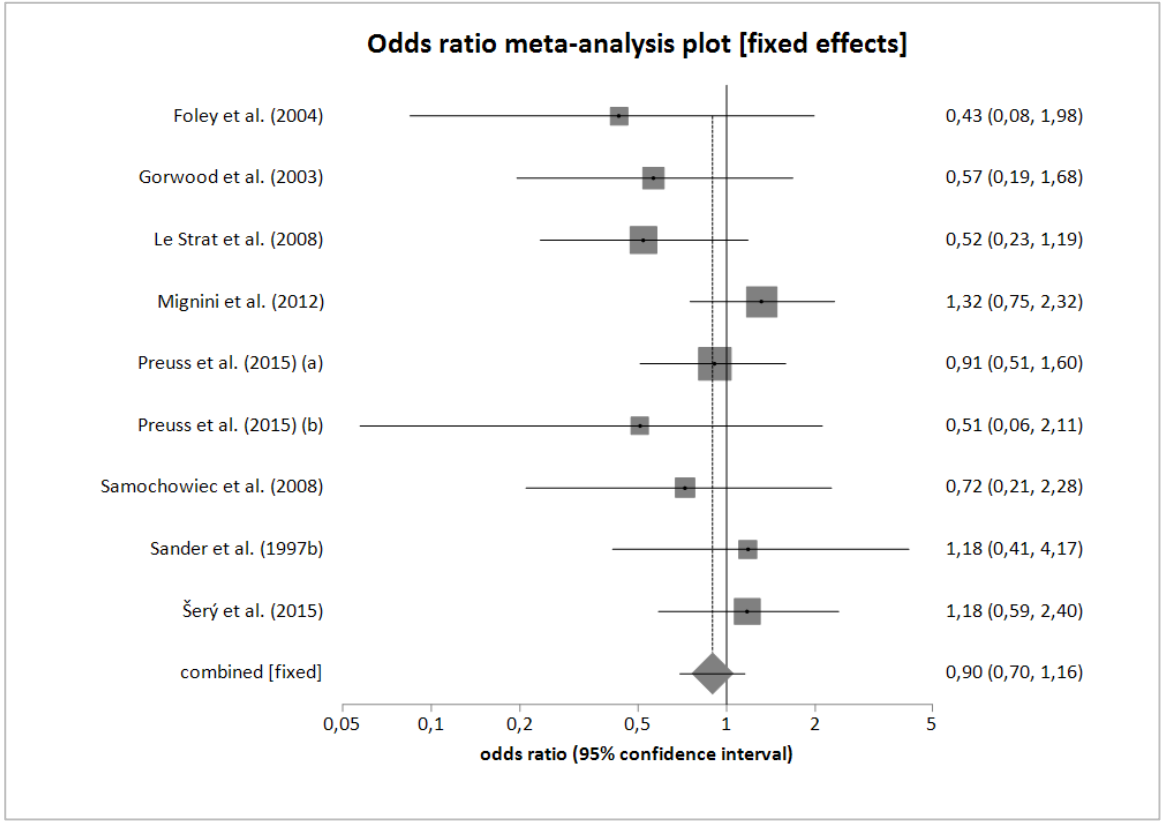


Abbildung 100: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des DAT1-VNTR-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

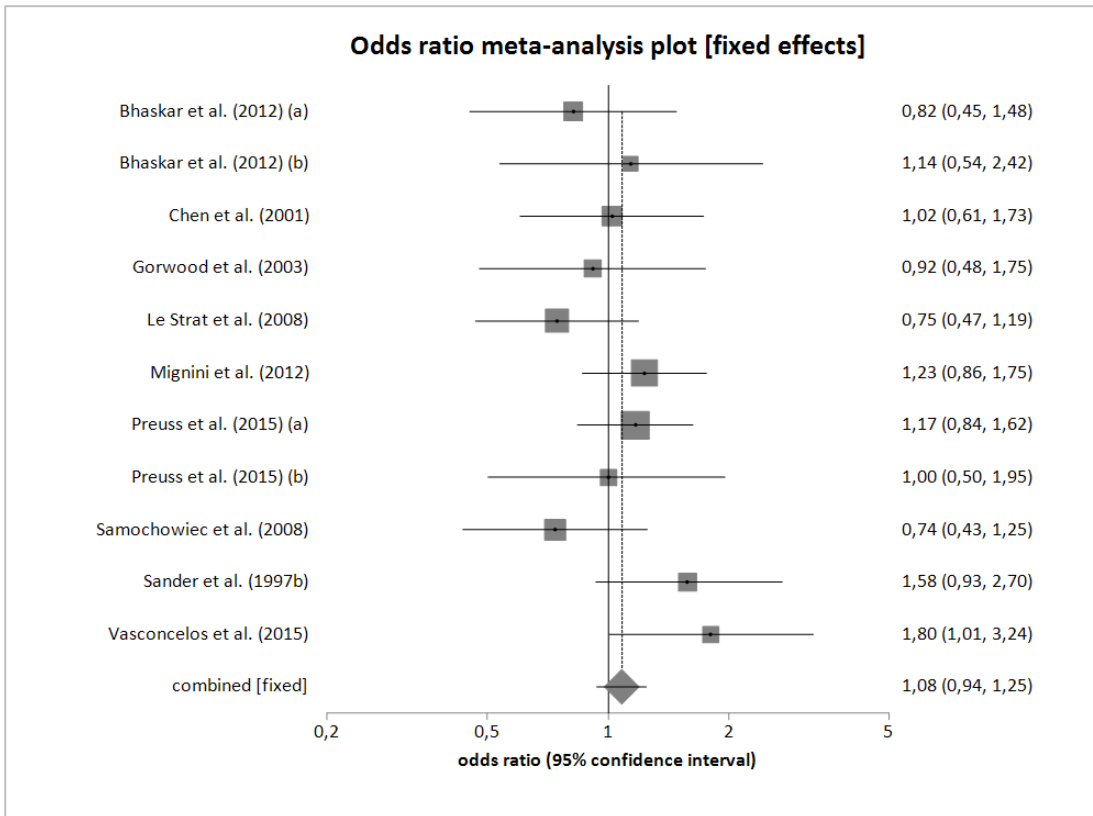


Abbildung 101: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des DAT1-VNTR-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen

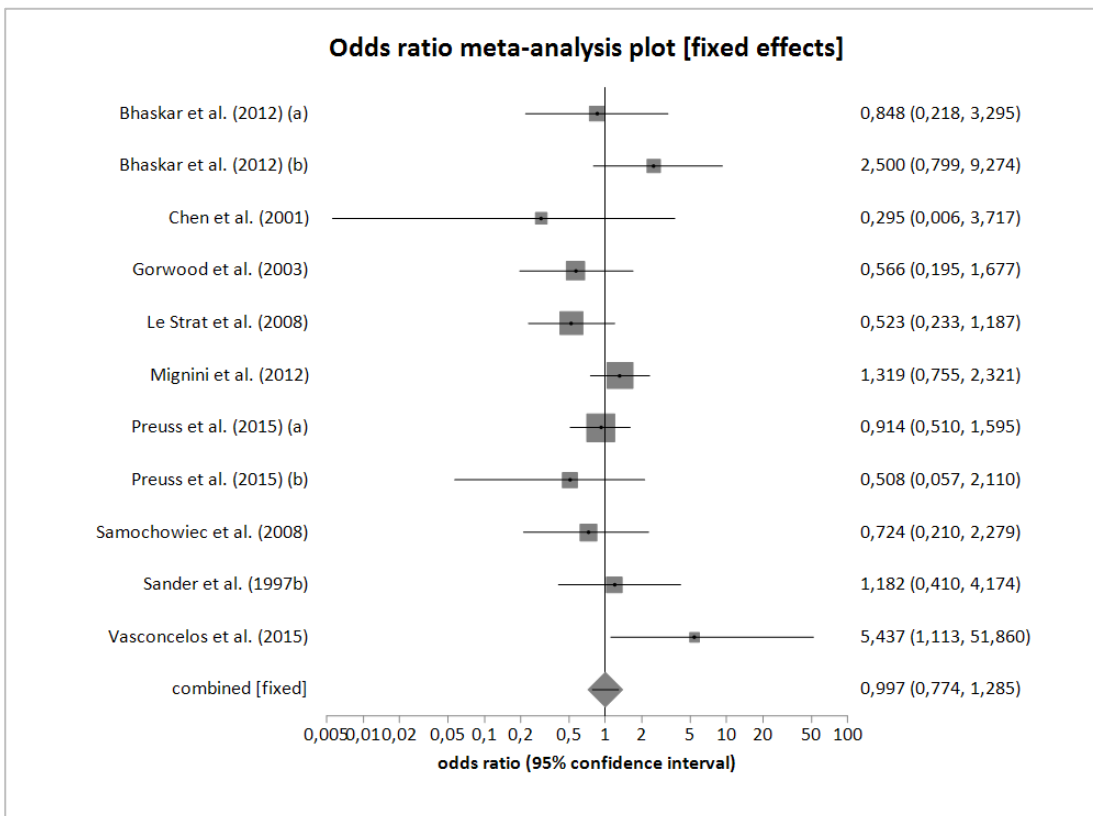


Abbildung 102: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des DAT1-VNTR-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen

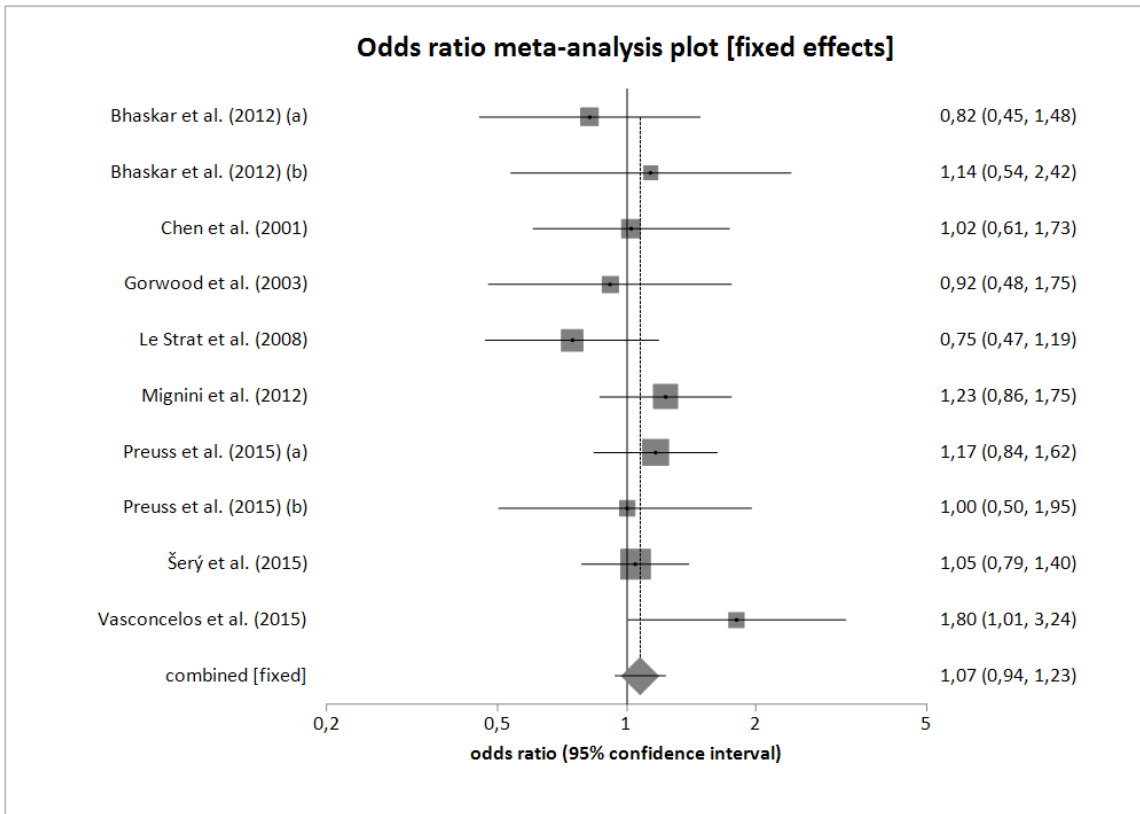


Abbildung 103: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des DAT1-VNTR-Polymorphismus mit Studien, die AD nach dem DSM-Katalog klassifizieren

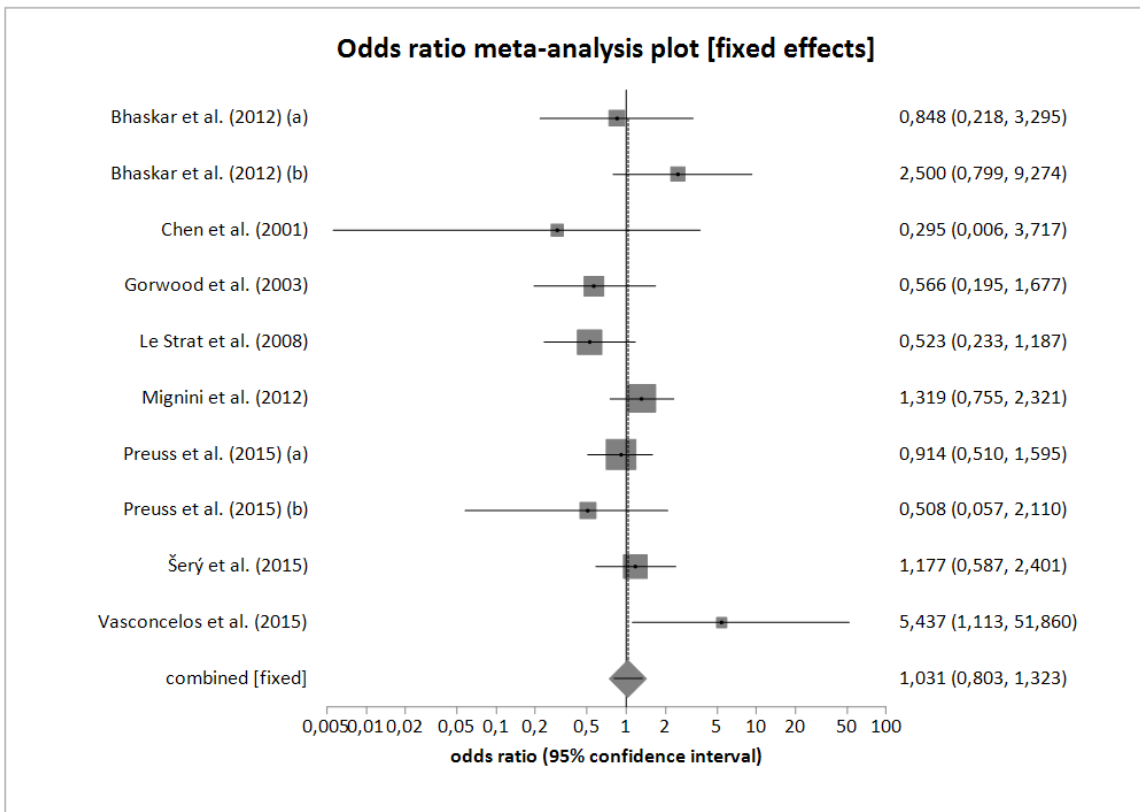


Abbildung 104: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des DAT1-VNTR-Polymorphismus mit Studien, die AD nach dem DSM-Katalog klassifizieren

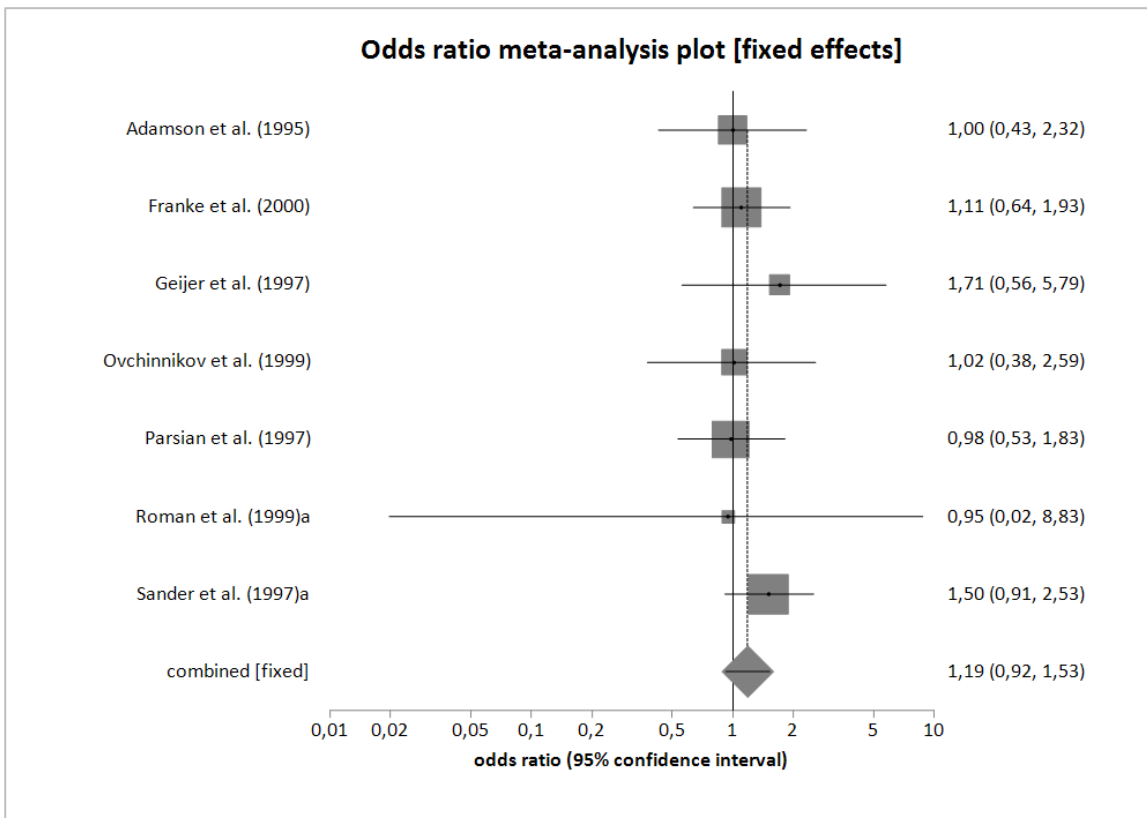


Abbildung 105: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *2R-Allel des DRD4-VNTR mit kaukasischen Teilnehmern

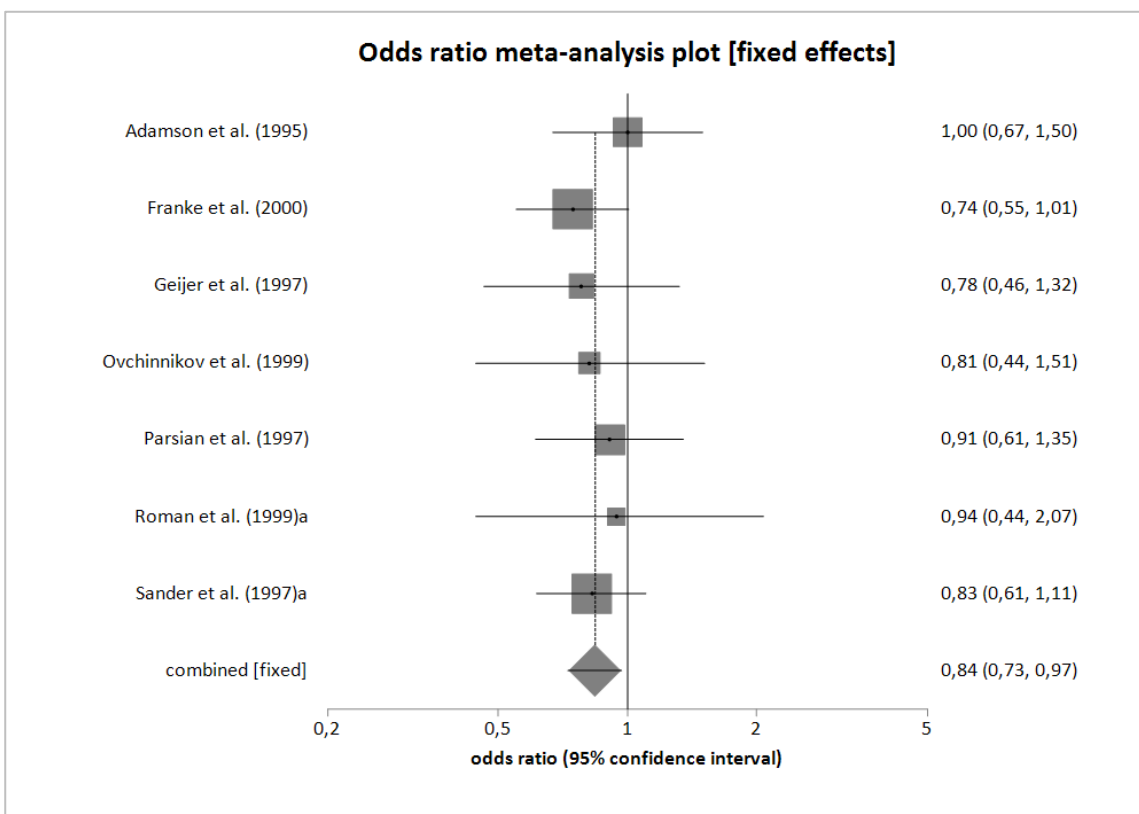


Abbildung 106: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Allel des DRD4-VNTR mit kaukasischen Teilnehmern

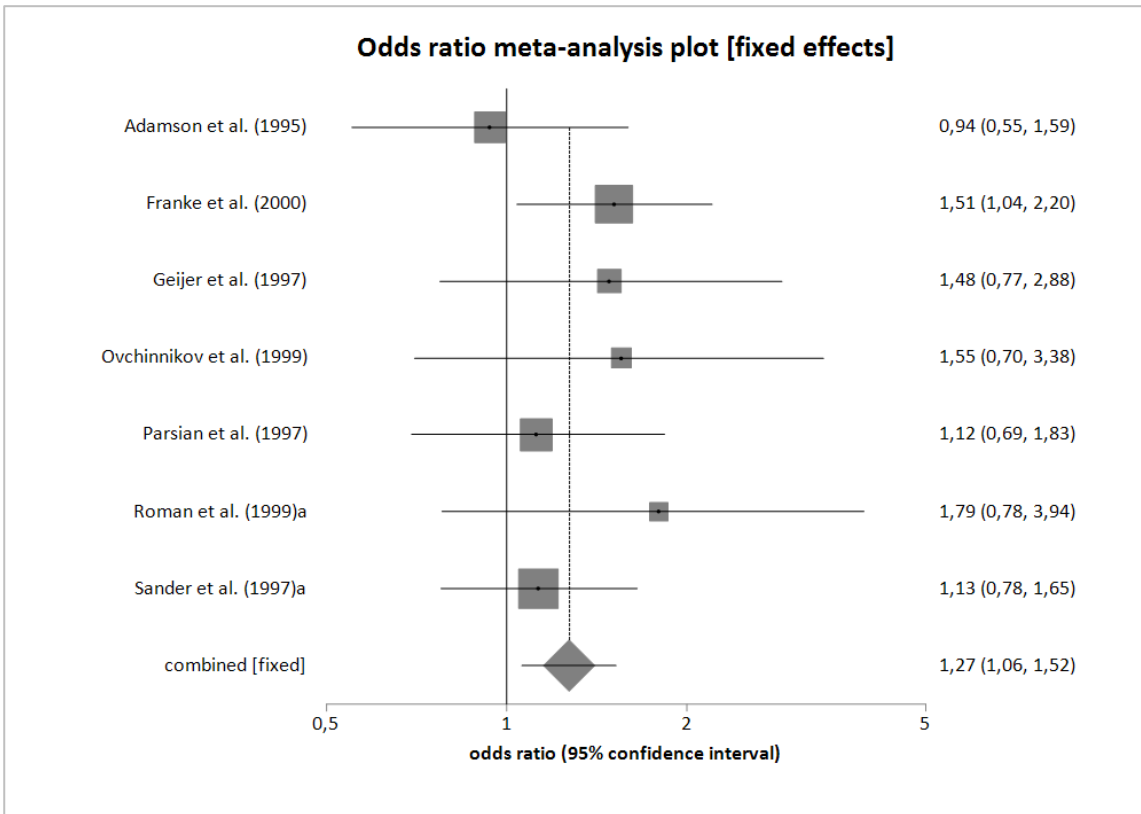


Abbildung 107: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *7R-Allel des DRD4-VNTR mit kaukasischen Teilnehmern

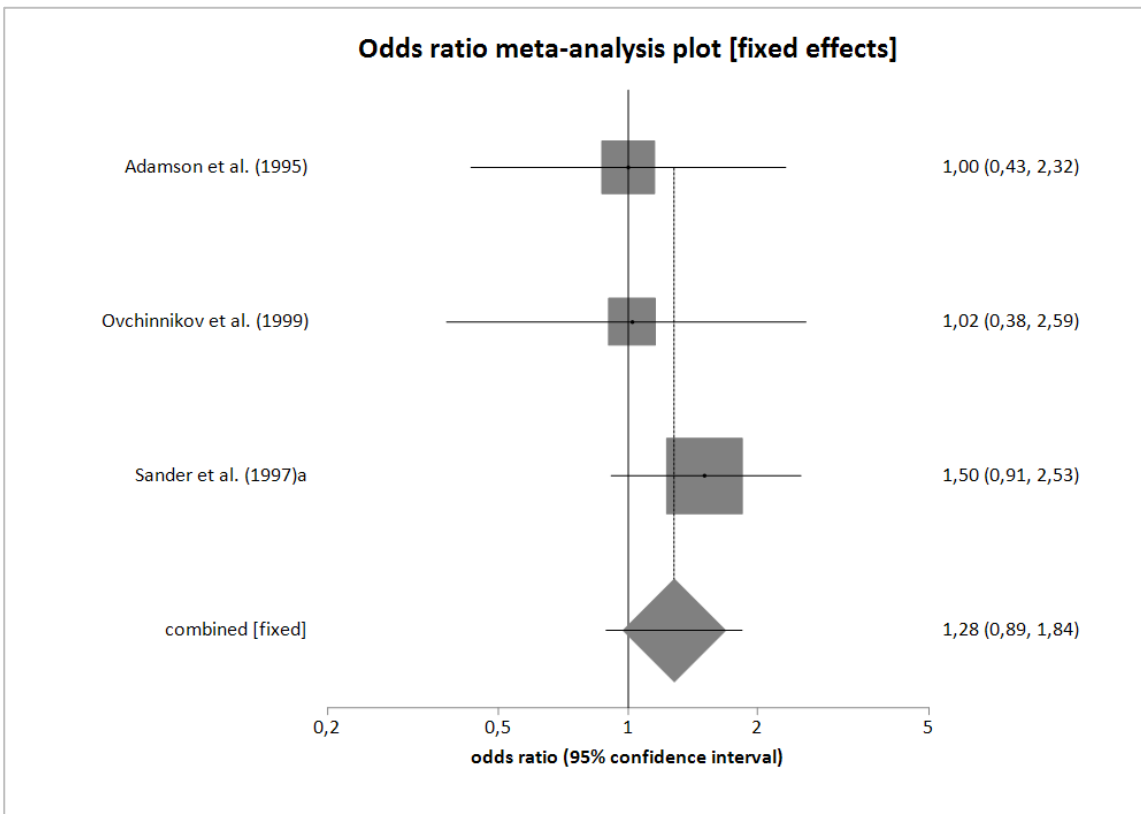


Abbildung 108: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *2R-Allel des DRD4-VNTR mit männlichen Teilnehmern

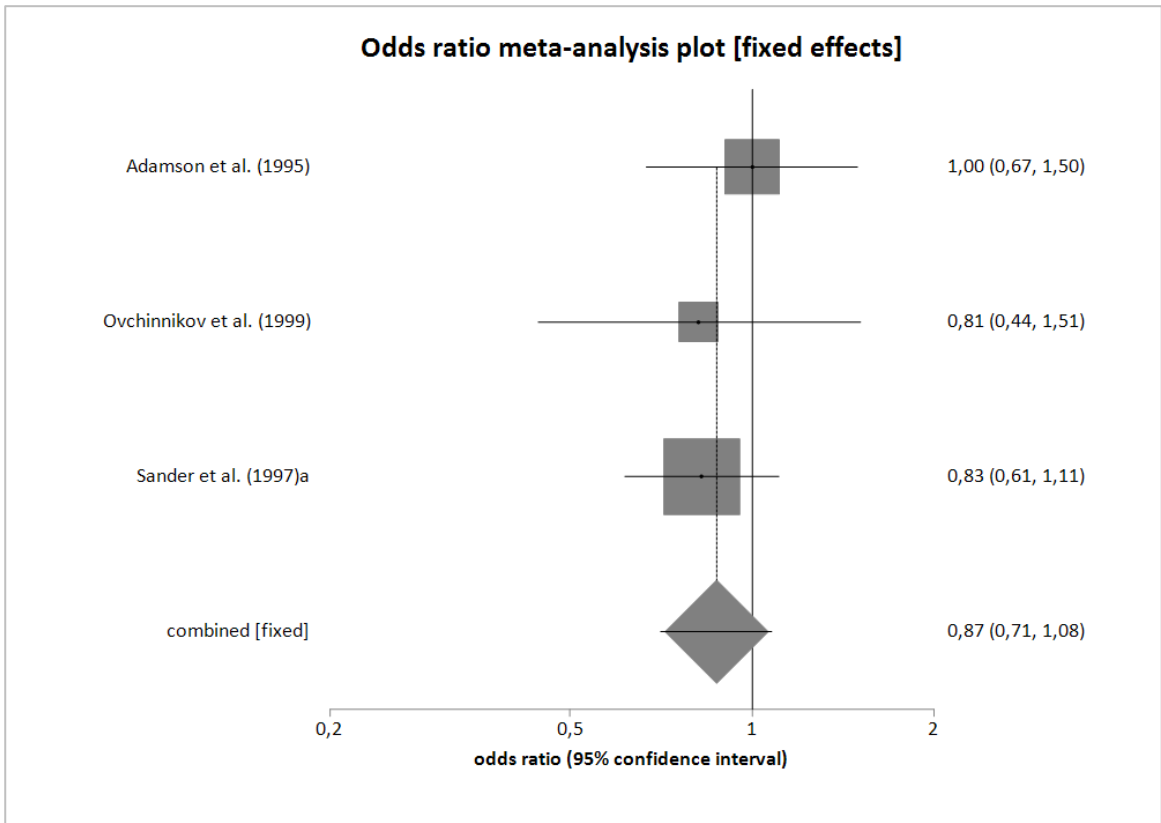


Abbildung 109: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Allel des DRD4-VNTR mit männlichen Teilnehmern

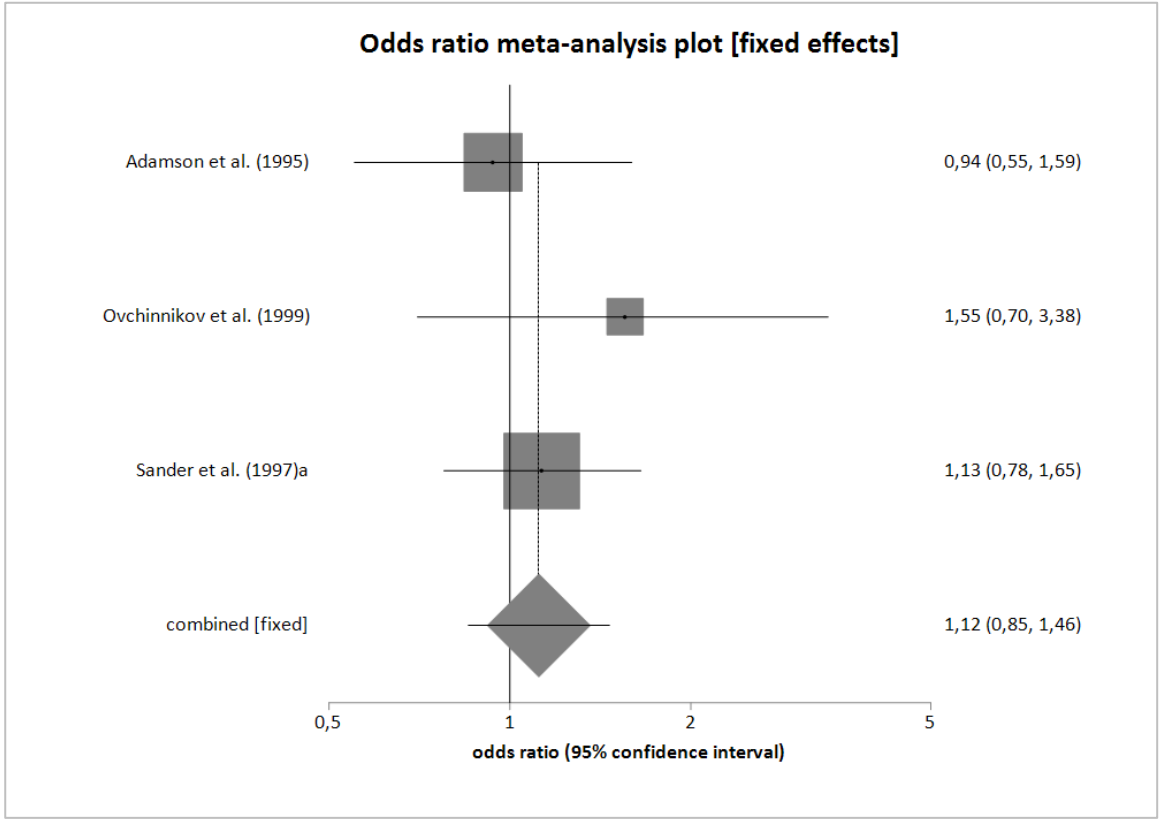


Abbildung 110: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *7R-Allel des DRD4-VNTR mit männlichen Teilnehmern

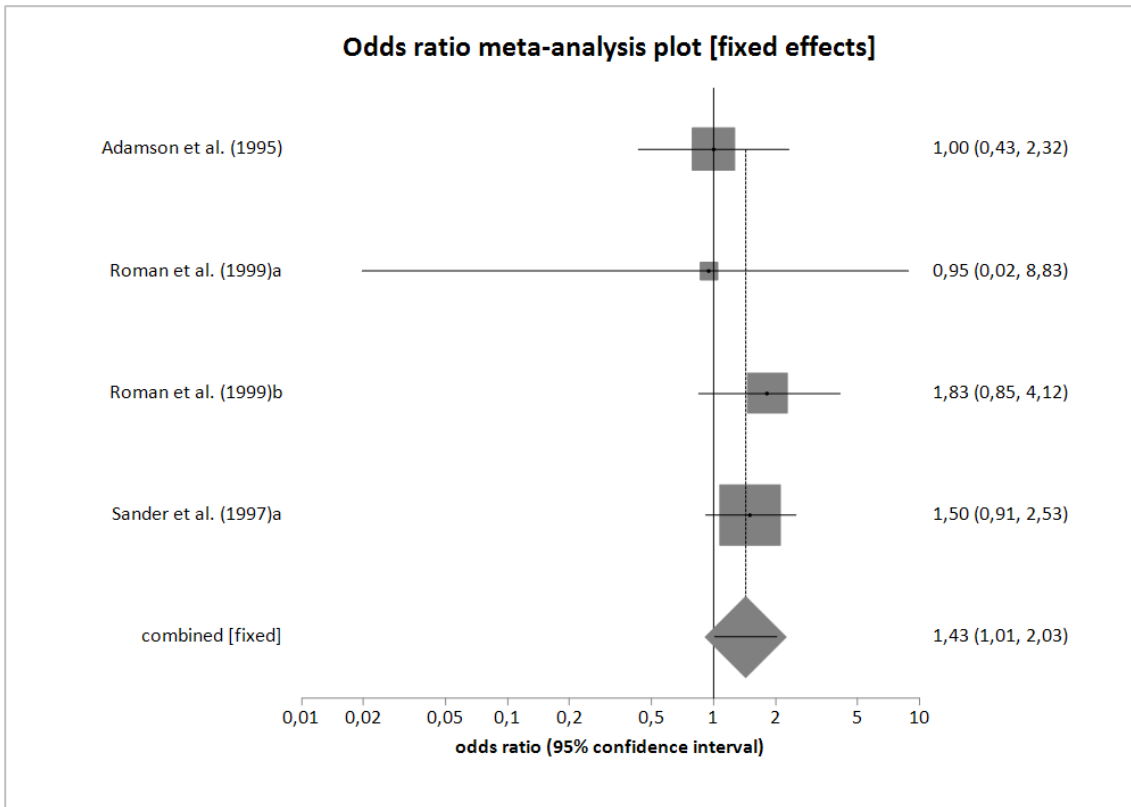


Abbildung 111: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *2R-Allel des DRD4-VNTR mit Studien, die das HWE erfüllen

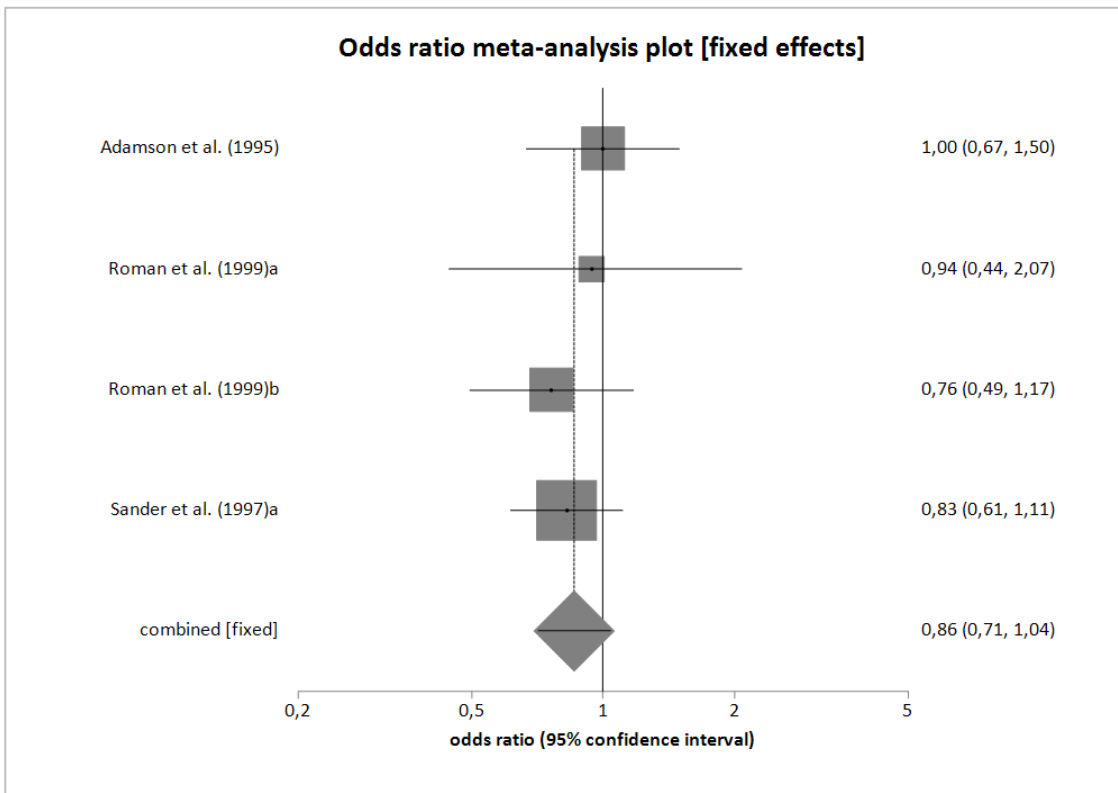


Abbildung 112: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Allel des DRD4-VNTR mit Studien, die das HWE erfüllen

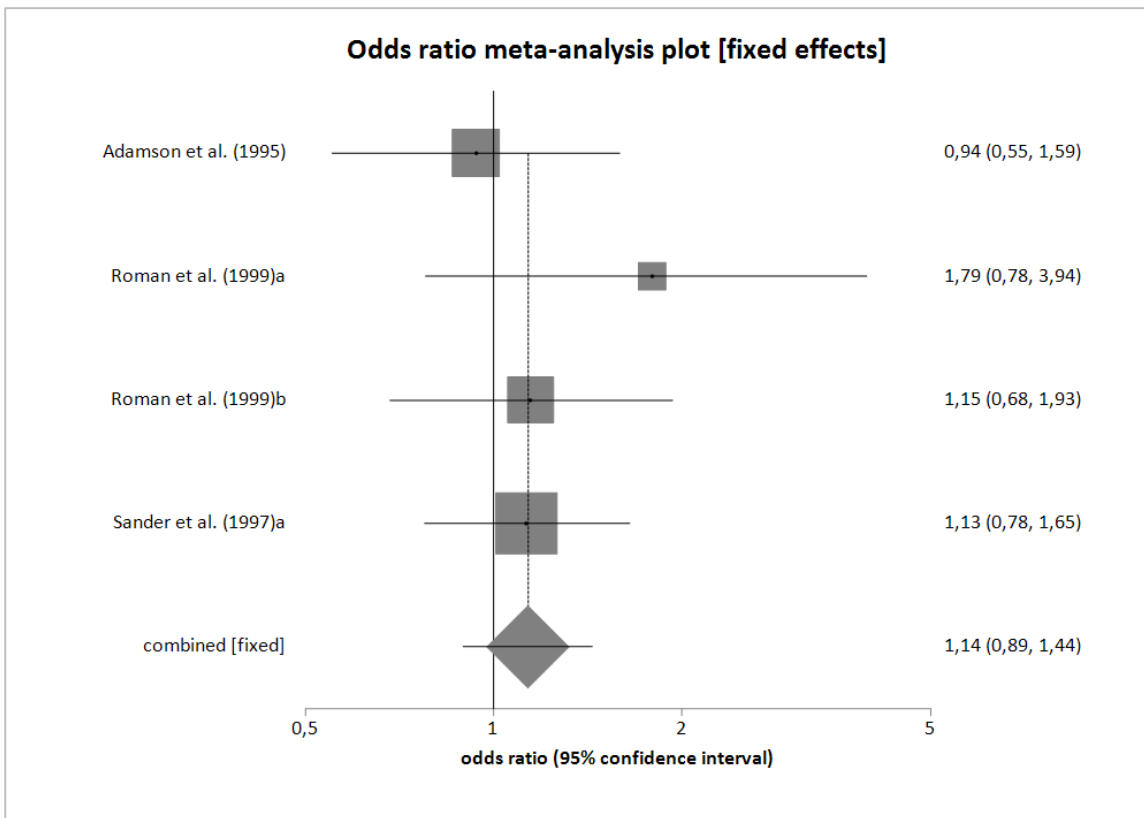


Abbildung 113: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *7R-Allel des DRD4-VNTR mit Studien, die das HWE erfüllen

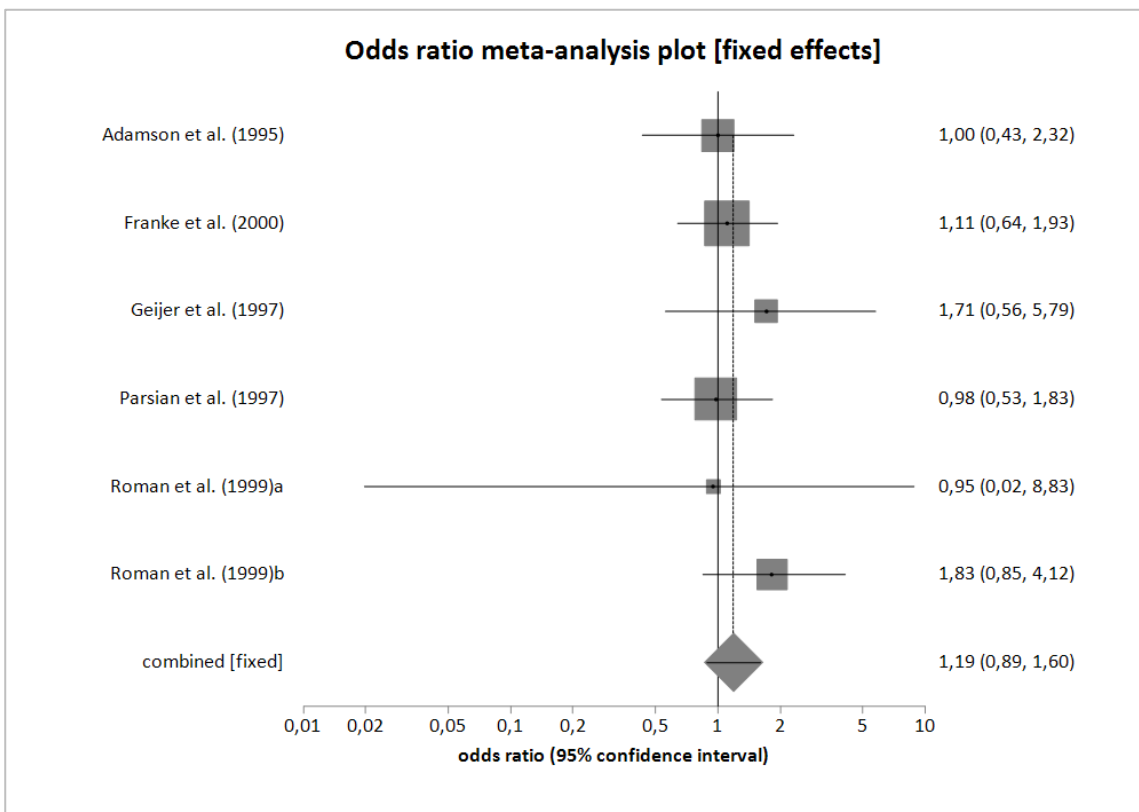


Abbildung 114: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *2R-Allel des DRD4-VNTR mit Studien, die AD nach dem DSM-Katalog klassifizieren

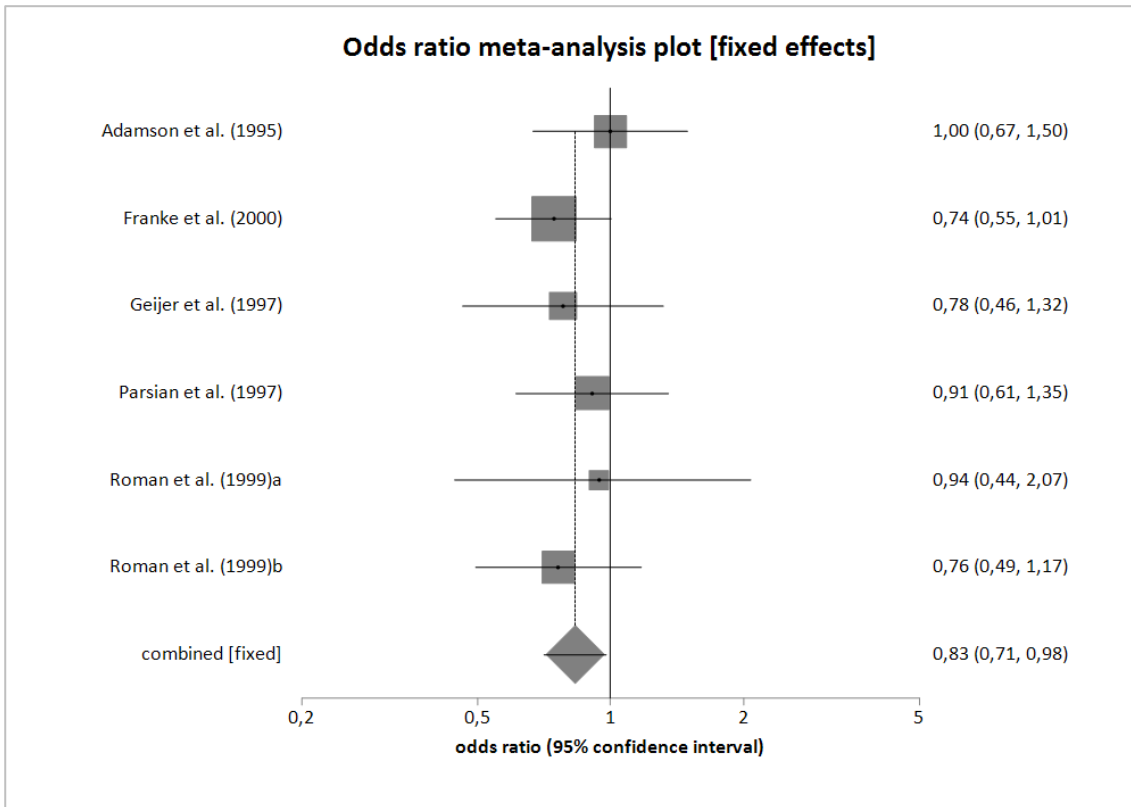


Abbildung 115: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *4R-Allel des DRD4-VNTR mit Studien, die AD nach dem DSM-Katalog klassifizieren

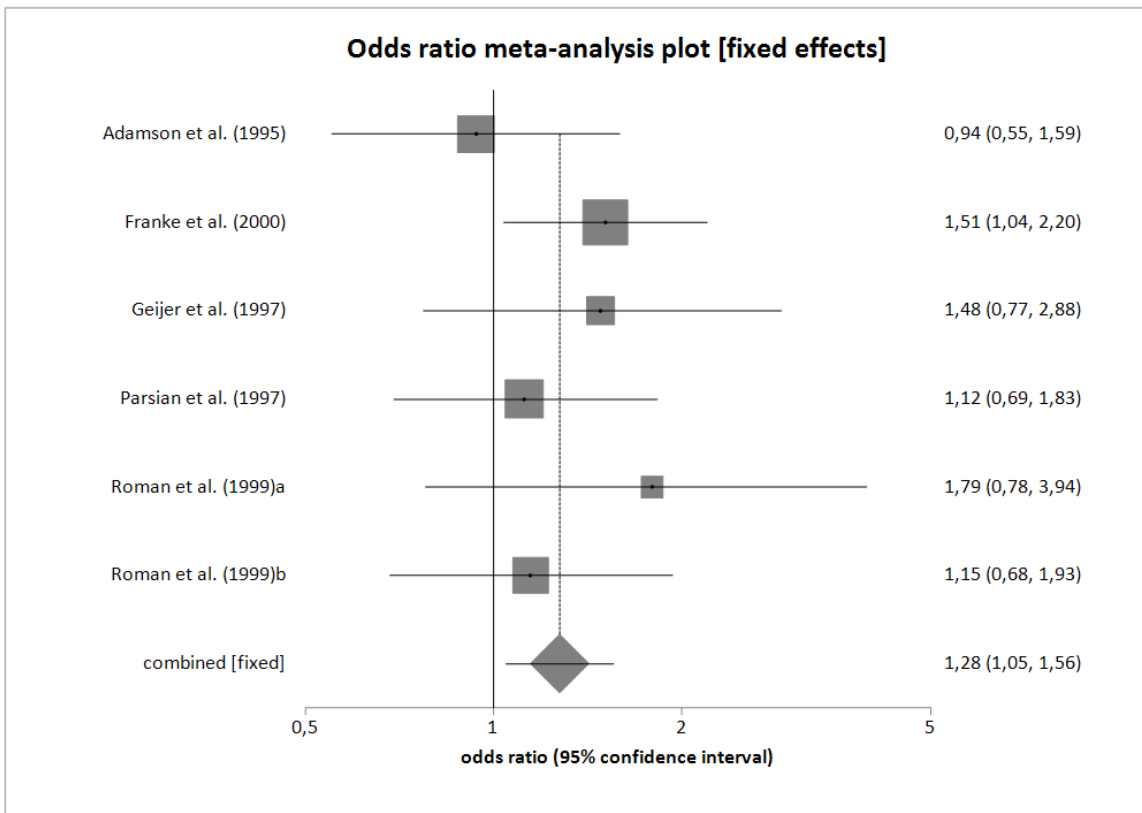


Abbildung 116: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum *7R-Allel des DRD4-VNTR mit Studien, die AD nach dem DSM-Katalog klassifizieren

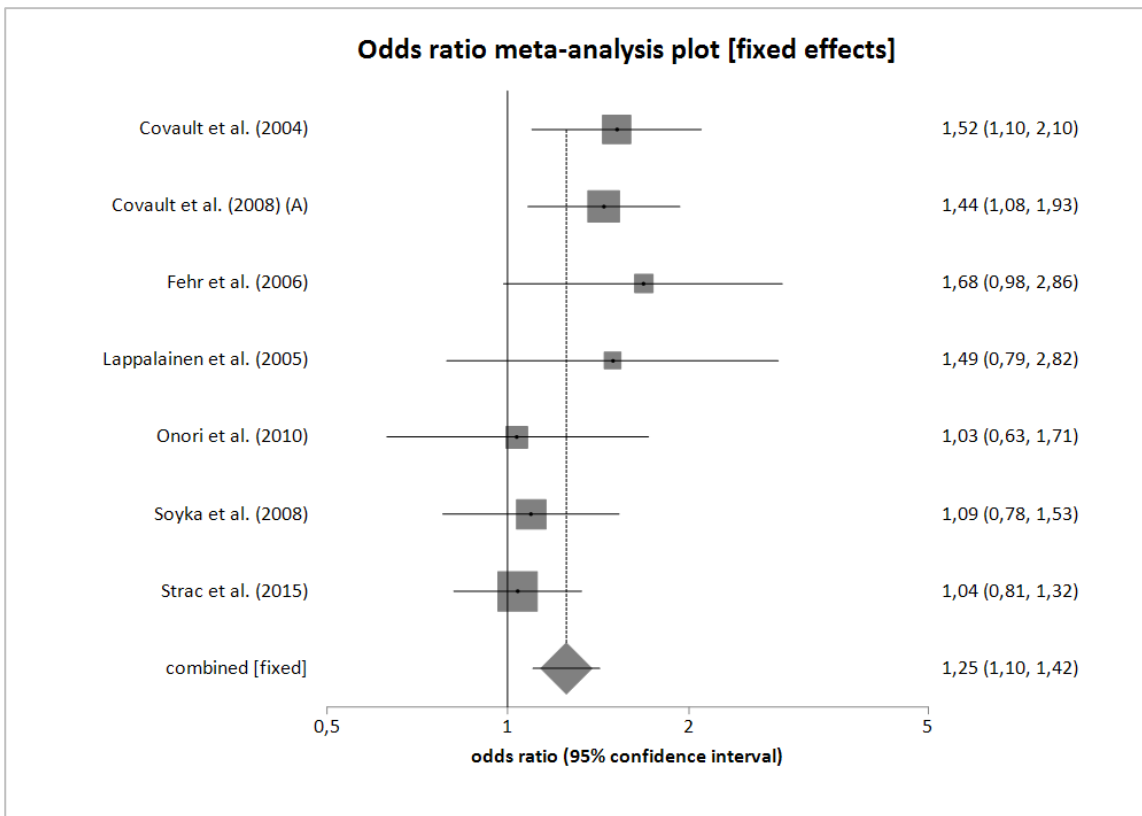


Abbildung 117: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des GABRA2 rs567926-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

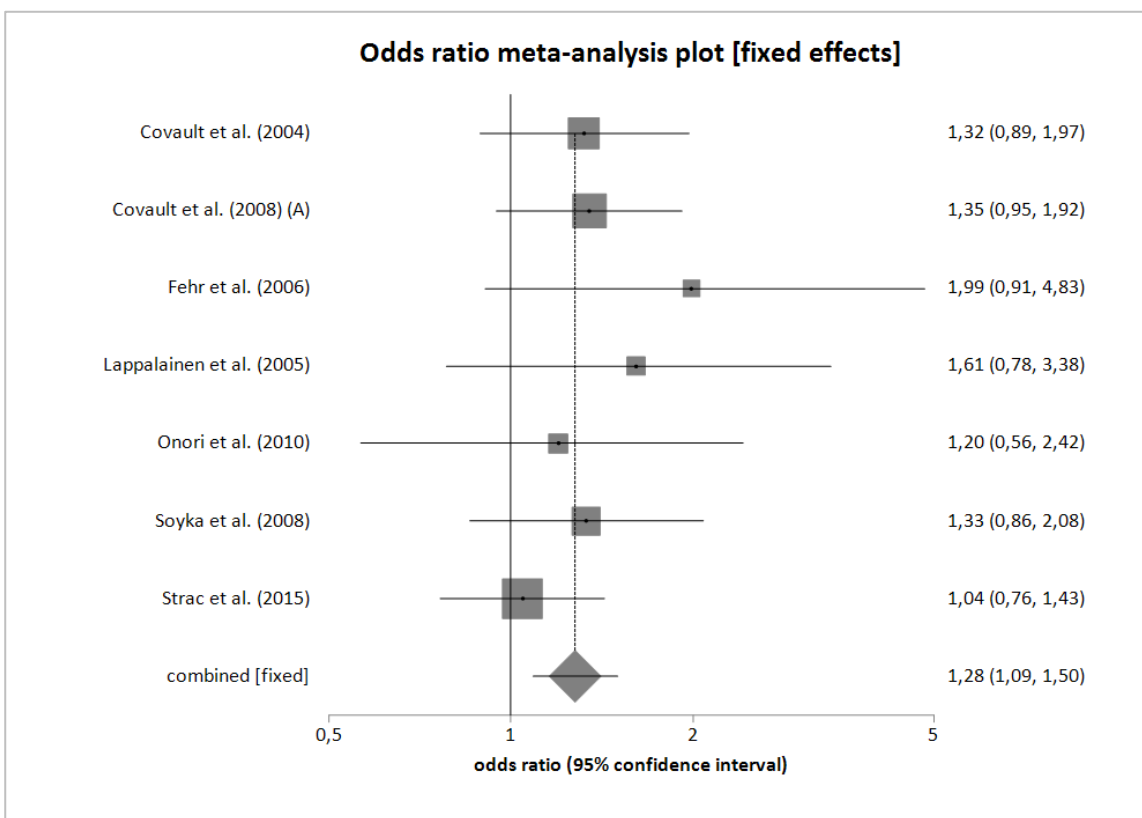


Abbildung 118: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des GABRA2 rs567926-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

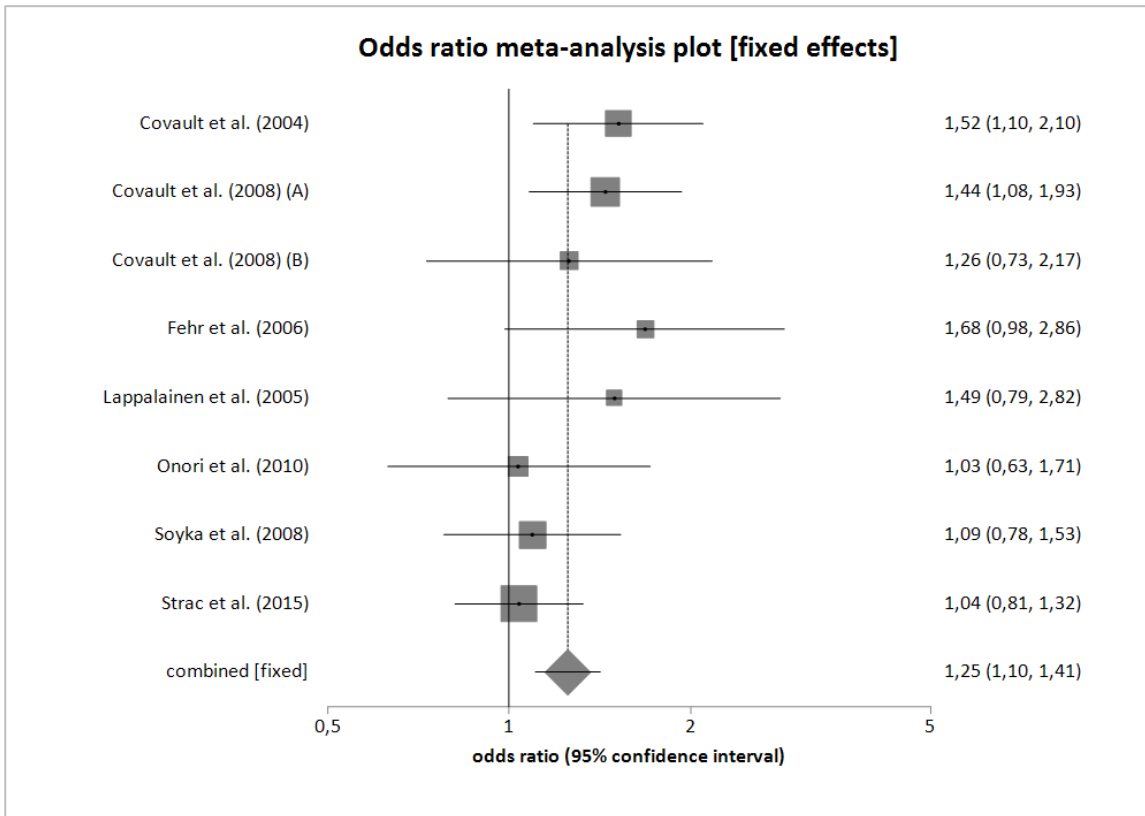


Abbildung 119: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des GABRA2 rs567926-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen

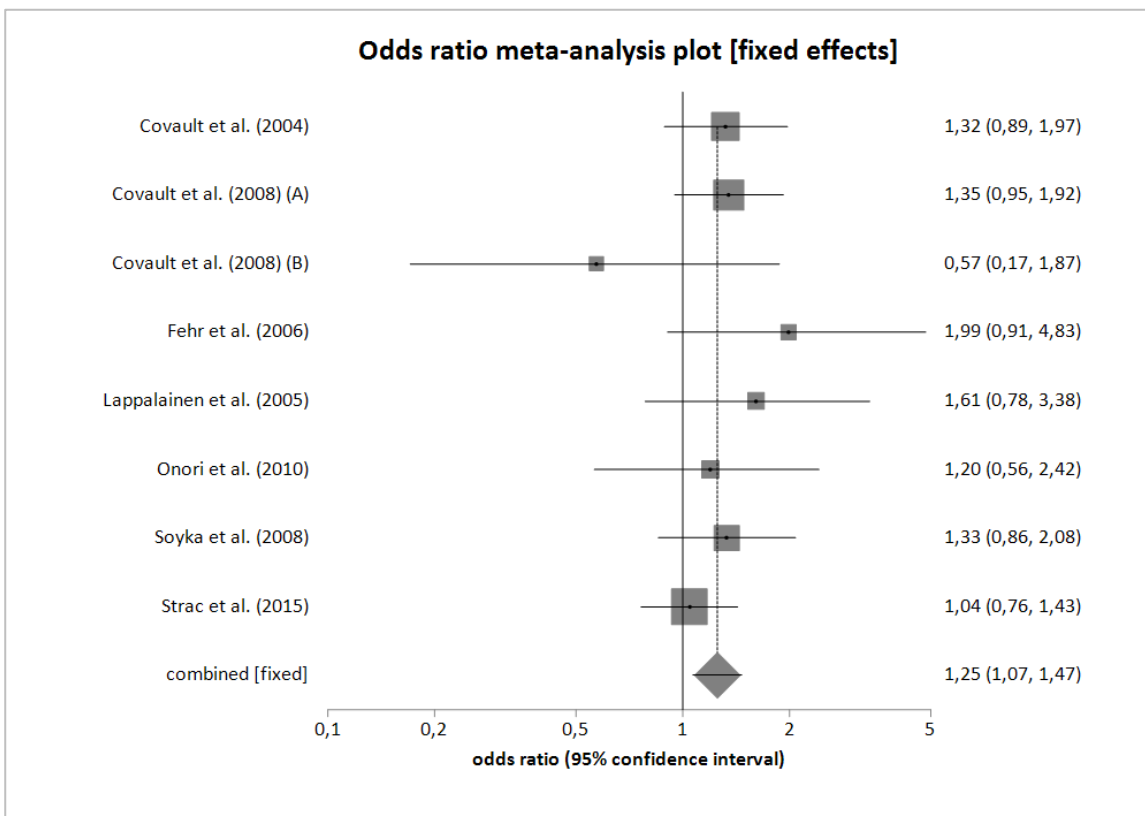


Abbildung 120: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des GABRA2 rs567926-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen

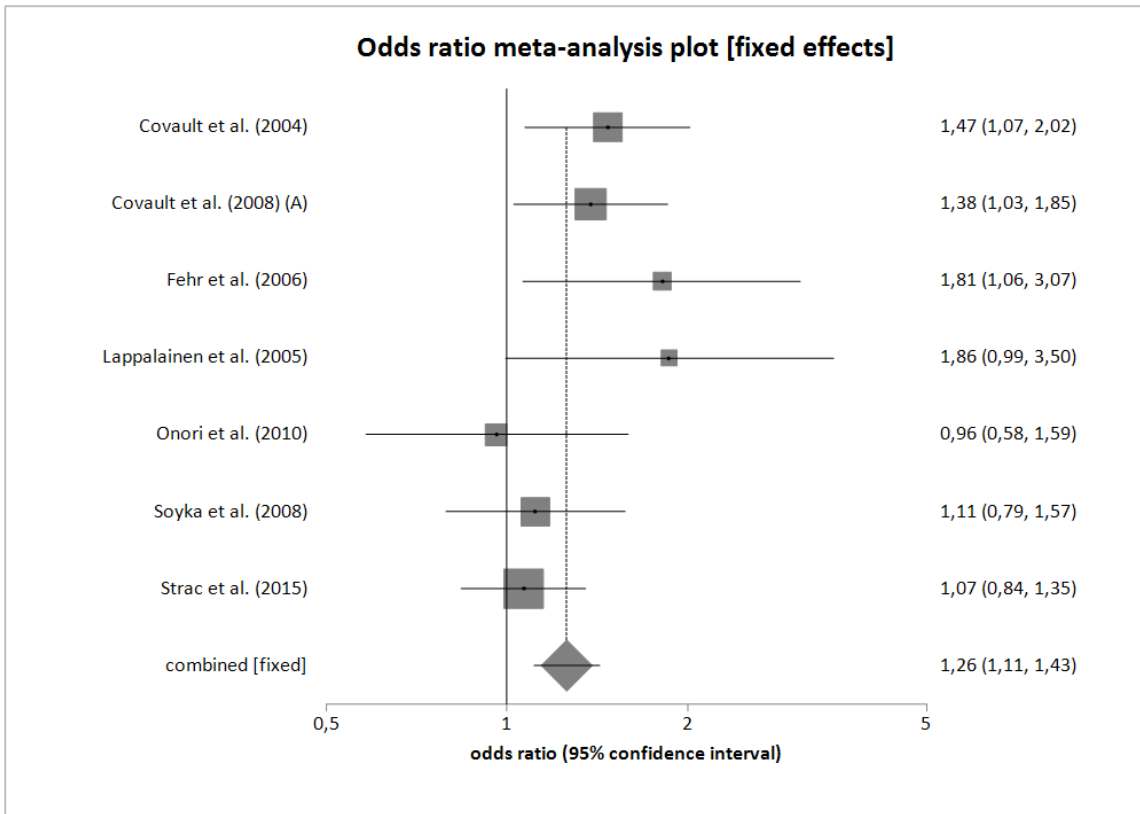


Abbildung 121: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des GABRA2 rs279858-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

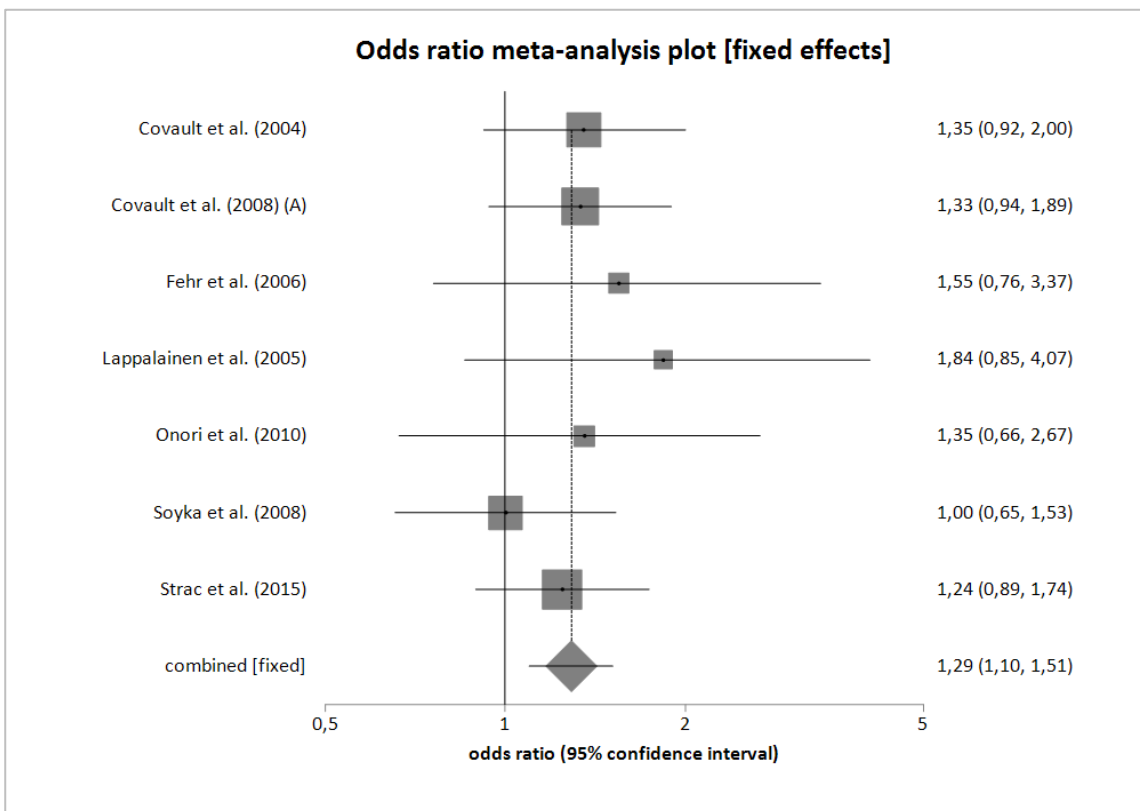


Abbildung 122: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des GABRA2 rs279858-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

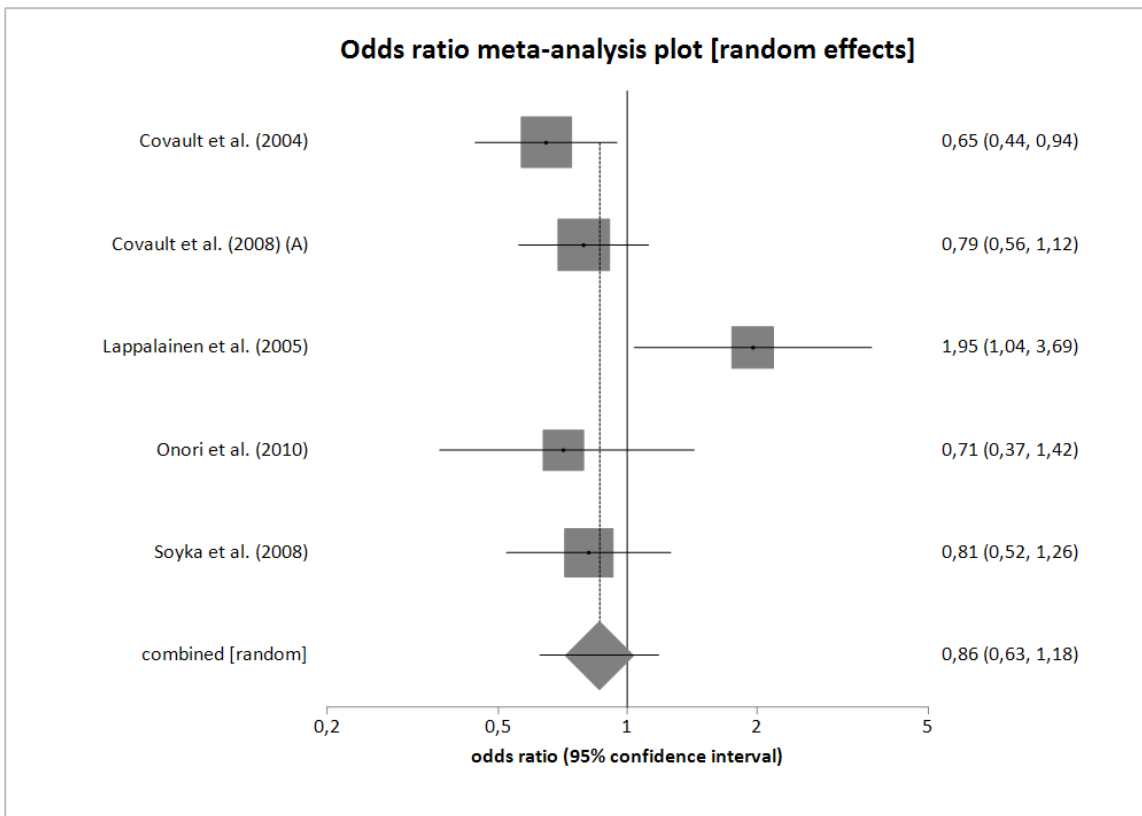


Abbildung 123: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des GABRA2 rs279869-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

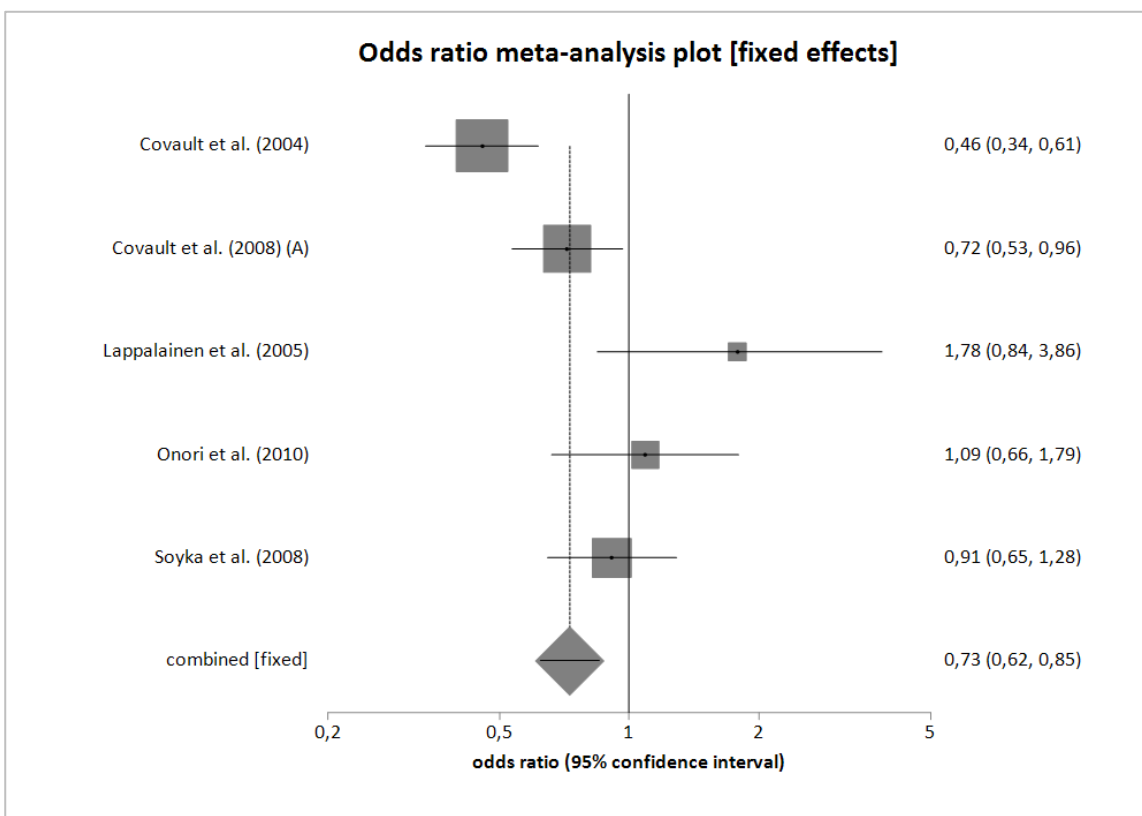


Abbildung 124: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des GABRA2 rs279869-Polymorphismus mit kaukasischen Teilnehmern

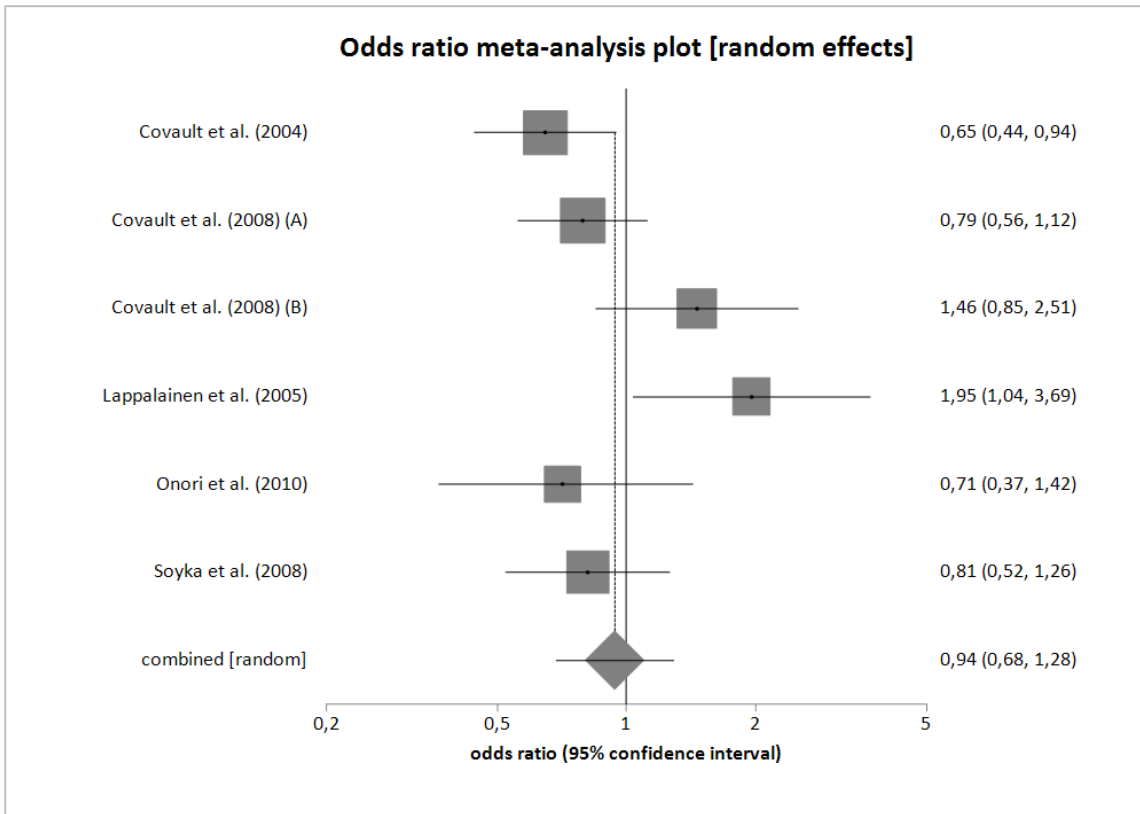


Abbildung 125: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell des GABRA2 rs279869-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen

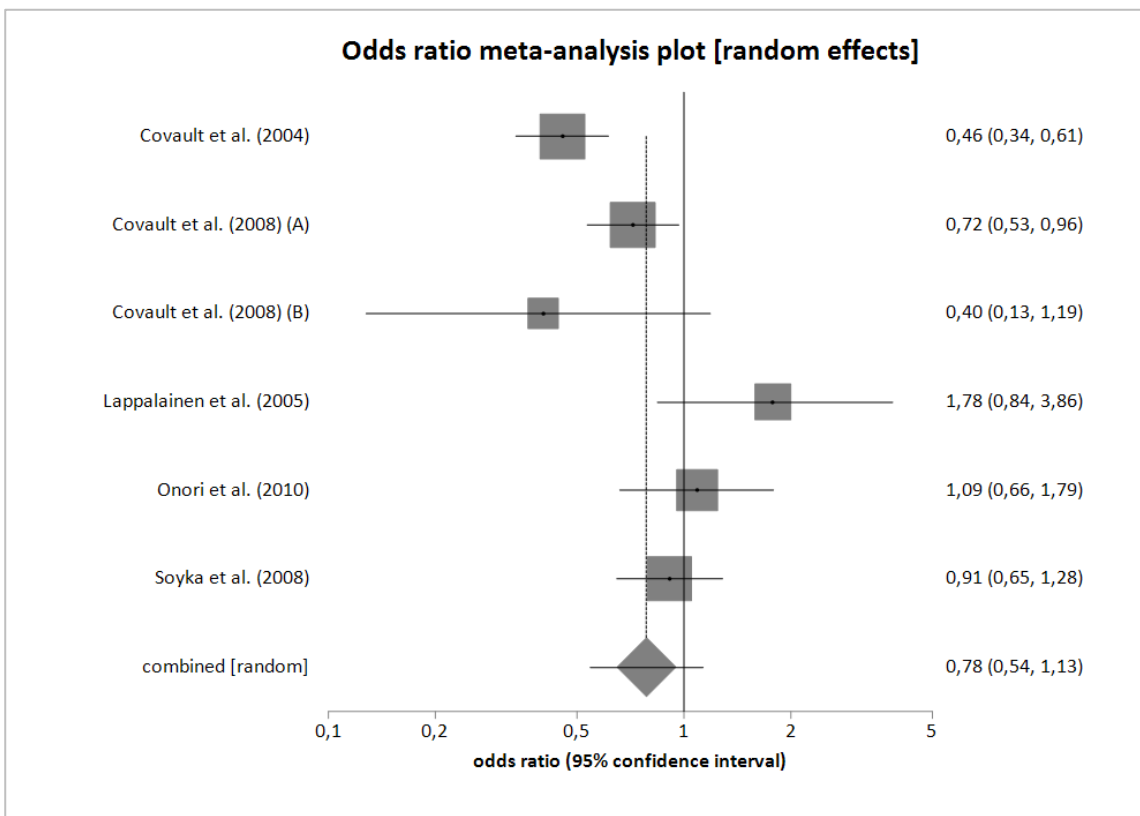


Abbildung 126: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum rezessiven Modell des GABRA2 rs279869-Polymorphismus mit Studien, die das HWE erfüllen

13 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herr Prof. Dr. Wagenpfeil, für die Überlassung des interessanten Themas und für seine Unterstützung, Ratschläge und sein offenes Ohr für alle Fragen und Belange dieser Doktorarbeit.

Auch danke ich meinen Eltern, meinen Geschwistern, meiner Oma, meiner Tante und meinem Freund, die mir jederzeit mit guten Tipps, neuen Ideen und ihrem Wissen beiseite standen und mir hilfreiches Feedback zu meiner Arbeit gaben.

Ebenso bedanke ich mich bei meinen Kommilitonen und Kommilitoninnen, ohne die das Studium nur halb so viel Spaß gemacht hätte und die mir immer wieder neue Inspiration und Motivation gegeben haben.

14 Literaturverzeichnis

1. Adamson MD, Kennedy J, Petronis A, Dean M, Virkkunen M, Linnoila M Goldman D (1995) DRD4 dopamine receptor genotype and CSF monoamine metabolites in Finnish alcoholics and controls. *American journal of medical genetics* 60:199–205
2. Anghelescu I, Klawe C, Fehr C, Singer P, Schleicher A, Himmerich H et al. (2005) The TPH intron 7 A218C polymorphism and TCI dimension scores in alcohol-dependent patients: hints to nonspecific psychopathology. *Addictive behaviors* 30:1135–1143
3. Batra A, Müller CA, Mann K, Heinz A (2016) Alcohol Dependence and Harmful Use of Alcohol. *Deutsches Ärzteblatt international* 113:301–310
4. Bhaskar LVKS, Kumar SA (2014) Polymorphisms in genes encoding dopamine signalling pathway and risk of alcohol dependence: a systematic review. *Acta neuropsychiatrica* 26:69–80
5. Bhaskar LVKS, Thangaraj K, Wasnik S, Singh L, Raghavendra RV (2012) Dopamine transporter (DAT1) VNTR polymorphism and alcoholism in two culturally different populations of south India. *The American journal on addictions* 21:343–347
6. Cao J, Liu X, Han S, Zhang CK, Liu Z, Li D (2014) Association of the HTR2A gene with alcohol and heroin abuse. *Human Genetics* 133:357–365
7. Celorrio D, Bujanda L, Caso C, Landabaso M, Oria JC, Ogando J, Pancorbo MM (2012) A comparison of Val81Met and other polymorphisms of alcohol metabolising genes in patients and controls in Northern Spain. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 46:427–431
8. Cervera-Juanes R, Wilhem LJ, Park B, Lee R, Locke J, Helms C, Gonzales S, Wand G, Jones SR, Grant KA, Ferguson B (2016) MAOA expression predicts vulnerability for alcohol use. *Mol Psychiatry (Molecular Psychiatry)* 21:472-479
9. Chang FM, Ko HC, L RB, Pakstis AJ, Kidd KK (1997) The dopamine D4 receptor gene (DRD4) is not associated with alcoholism in three Taiwanese populations: Six polymorphisms tested separately and as haplotypes. *Biological Psychiatry* 41:394–405
10. Chen D, Liu F, Yang C, Liang X, Shang Q, He W, Wang Z (2012) Association between the TPH1 A218C polymorphism and risk of mood disorders and alcohol dependence: evidence from the current studies. *Journal of affective disorders* 138:27–33

11. Chen WJ, Chen CH, Huang J, Hsu YP, Seow SV, Chen CC, Cheng AT (2001) Genetic polymorphisms of the promoter region of dopamine D2 receptor and dopamine transporter genes and alcoholism among four aboriginal groups and Han Chinese in Taiwan. *Psychiatric genetics* 11:187–195
12. Choi IG, Kee BS, Son HG, Ham BJ, Yang BH, Kim SH et al. (2006) Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenase, dopamine and serotonin transporters in familial and non-familial alcoholism. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 16:123–128
13. Cloninger CR, Sigvardsson S, Gilligan SB, Knorrning AL, von Reich T, Bohman M (1988) Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Advances in alcohol & substance abuse* 7:3–16
14. Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D et al. (1997) Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 2:44–56
15. Contini V, Marques FZC, Garcia CED, Hutz MH, Bau CHD (2006) MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 141B:305–308
16. Covault J, Gelernter J, Hesselbrock V, Nellissery M, Kranzler HR (2004) Allelic and haplotypic association of GABRA2 with alcohol dependence. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 129B:104–109
17. Covault J, Gelernter J, Jensen K, Anton R, Kranzler HR (2008) Markers in the 5'-region of GABRG1 associate to alcohol dependence and are in linkage disequilibrium with markers in the adjacent GABRA2 gene. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 33:837–848
18. Cui WY, Seneviratne C, Gu J, Li MD (2012) Genetics of GABAergic signaling in nicotine and alcohol dependence. *Human Genetics* 131:843–855

19. Dahmen N, Völp M, Singer P, Hiemke C, Szegedi A (2005) Tyrosine hydroxylase Val-81-Met polymorphism associated with early-onset alcoholism. *Psychiatric genetics* 15:13–16
20. Daoust M, Lhuintre JP, Ernouf D, Legrand E, Breton P, Boucly P (1991) Ethanol intake and 3H-serotonin uptake. II: A study in alcoholic patients using platelets 3H-paroxetine binding. *Life sciences* 48:1977–1983
21. Dick DM, Bierut LJ (2006) The genetics of alcohol dependence. *Curr Psychiatry Rep* 8:151–157
22. Drgon T, D'Addario C, Uhl GR (2006) Linkage disequilibrium, haplotype and association studies of a chromosome 4 GABA receptor gene cluster: candidate gene variants for addictions. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 141B:854–860
23. Du Y, Wan YJY (2009) The interaction of reward genes with environmental factors in contribution to alcoholism in mexican americans. *Alcoholism, clinical and experimental research* 33:2103–2112
24. Du Y, Yang M, Yeh HW, Wan YJY (2010) The association of exon 3 VNTR polymorphism of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with alcoholism in Mexican Americans. *Psychiatry research* 177:358–360
25. Duncan J, Johnson S, Ou XM (2012) Monoamine oxidases in major depressive disorder and alcoholism. *Drug discoveries & therapeutics* 6:112–122
26. Edenberg HJ, Reynolds J, Koller DL, Begleiter H, Bucholz KK, Conneally PM et al. (1998) A family-based analysis of whether the functional promoter alleles of the serotonin transporter gene HTT affect the risk for alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research* 22:1080–1085
27. Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X, Tian H, Almasy L, Bauer LO et al. (2004) Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *American journal of human genetics* 74:705–714
28. Effertz T (2015) Die volkswirtschaftlichen Kosten gefährlichen Konsums. Eine theoretische und empirische Analyse für Deutschland am Beispiel Alkohol, Tabak und

- Adipositas. 1st, New ed. Frankfurt a.M: Peter Lang GmbH Internationaler Verlag der Wissenschaften (Schriftenreihe Ökonomische Analyse des Rechts. Law and Economics, 15).
29. Enoch MA, Gorodetsky E, Hodgkinson C, Roy A, Goldman D (2011) Functional genetic variants that increase synaptic serotonin and 5-HT₃ receptor sensitivity predict alcohol and drug dependence. *Molecular psychiatry* 16:1139–1146
 30. Enoch MA, Hodgkinson CA, Shen PH, Gorodetsky E, Marietta CA, Roy A, Goldman D (2016) GABBR1 and SLC6A1, two genes involved in modulation of GABA synaptic transmission, influence risk for alcoholism: results from three ethnically diverse populations. *Alcoholism, clinical and experimental research* 40:93–101
 31. Enoch MA, Waheed JF, Harris CR, Albaugh B, Goldman D (2006) Sex differences in the influence of COMT Val158Met on alcoholism and smoking in plains American Indians. *Alcoholism, clinical and experimental research* 30:399–406
 32. Eriksson M, Berggren U, Blennow K, Fahlke C, Månsson JE, Balldin J (2000) Alcoholics with the dopamine receptor DRD2 A1 allele have lower platelet monoamine oxidase-B activity than those with the A2 allele: a preliminary study. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 35:493–498
 33. Falkai P, Wittchen HU, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W et al. (Hg.) (2015) Diagnostische Kriterien DSM-5®. American Psychiatric Association. 1. Auflage. Göttingen: Hogrefe
 34. Fehr C, Schleicher A, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Hiemke C, Dahmen N (2001): Serotonergic polymorphisms in patients suffering from alcoholism, anxiety disorders and narcolepsy. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 25:965–982.
 35. Fehr C, Sander T, Tadic A, Lenzen KP, Anghelescu I, Klawe C et al. (2006) Confirmation of association of the GABRA2 gene with alcohol dependence by subtype-specific analysis. *Psychiatric genetics* 16:9–17
 36. Feinn R, Nellisery M, Kranzler HR (2005) Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 133B:79–84

37. Florez G, Saiz P, Garcia-Portilla P, Alvarez S, Nogueiras LMB et al. (2008) Association between the Stin2 VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene and treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 43:516–522
38. Foley PF, Loh EW, Innes DJ, Williams SM, Tannenberg AEG, Harper CG, Dodd PR (2004) Association studies of neurotransmitter gene polymorphisms in alcoholic Caucasians. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1025:39–46
39. Foroud T, Wetherill LF, Dick DM, Hesselbrock V, Nurnberger JI, Kramer J et al. (2007) Lack of association of alcohol dependence and habitual smoking with catechol-O-methyltransferase. *Alcoholism, clinical and experimental research* 31:1773–1779
40. Freire MTMV, Hutz MH, Bau CHD (2005) The DBH -1021 C/T polymorphism is not associated with alcoholism but possibly with patients' exposure to life events. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 112:1269–1274
41. Gaßmann R, Seitz HK (Hg.) (2017) *Alkoholabhängigkeit. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen. 7. Auflage, April 2017. Hamm: DHS (Suchtmedizinische Reihe, 1)*
42. Geijer T, Jönsson E, Neiman J, Persson ML, Brené S, Gyllander A et al. (1997) Tyrosine hydroxylase and dopamine D4 receptor allelic distribution in Scandinavian chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 21:35–39
43. Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF (1997) Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African- and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. *Human Genetics* 101:243–246
44. George SR, Cheng R, Nguyen T, Israel Y, O'Dowd BF (1993) Polymorphisms of the D4 dopamine receptor alleles in chronic alcoholism. *Biochemical and biophysical research communications* 196:107–114
45. Gokturk C, Schultze S, Nilsson KW, Knorrning L von, Orelund L, Hallman J (2008) Serotonin transporter (5-HTTLPR) and monoamine oxidase (MAOA) promoter polymorphisms in women with severe alcoholism. *Archives of women's mental health* 11:347–355
46. Gorwood P, Batel P, Adès J, Hamon M, Boni C (2000a) Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biological Psychiatry* 48:259–264

47. Gorwood P, Martres MP, Adès J, Sokoloff P, Noble EP, Geijer T et al. (1995) Lack of association between alcohol-dependence and D3 dopamine receptor gene in three independent samples. *American journal of medical genetics* 60:529–531
48. Gorwood P, Batel P, Adès J, Hamon M, Boni C (2000b) Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biological Psychiatry* 48:259–264
49. Gorwood P, Limosin F, Batel P, Hamon M, Adès J, Boni C (2003): The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure. *Biological Psychiatry* 53:85–92
50. Graubner B (Hg.) (2014) Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision - German Modification. Version 2014, Stand 20. September 2013. Köln: Dt. Ärzte-Verl. (ICD-10-GM, internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; German modification / hrsg. vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ... Bearb. von Bernd Graubner ; Syst. Verz. 2014).
51. Guindalini C, Scivoletto S, Ferreira RGM, Nishimura A, Zilberman ML, Peluso MM, Zatz M (2005) Association of MAO A polymorphism and alcoholism in Brazilian females. *Psychiatric genetics* 15:141–144
52. Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, Salonen JT et al. (2000) Lack of association between the functional variant of the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene and early-onset alcoholism associated with severe antisocial behavior. *American journal of medical genetics* 96:348–352
53. Hallikainen T, Saito T, Lachman HM, Volavka J, Pohjalainen T, Ryyänen OP et al. (1999) Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry* 4:385–388.
54. Hammoumi S, Payen A, Favre JD, Balmes JL, Benard JY, Husson M et al. (1999) Does the Short Variant of the Serotonin Transporter Linked Polymorphic Region Constitute a Marker of Alcohol Dependence? *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 17:107–112
55. Herold G (Hg.) (2016) Innere Medizin 2016. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverlag

56. Hranilovic D, Stefulj J, Schwab S, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, Jernej B, Wildenauer D (2004) Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. *Biological Psychiatry* 55:1090–1094
57. Hsu YP, Loh EW, Chen W J, Chen CC, Yu JM, Cheng AT (1996) Association of monoamine oxidase A alleles with alcoholism among male Chinese in Taiwan. *The American journal of psychiatry* 153:1209–1211
58. Huang S, Lin WW, Wan FJ, Chang AJ, Ko HC, Wang TJ et al. (2007) Monoamine oxidase-A polymorphisms might modify the association between the dopamine D2 receptor gene and alcohol dependence. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN* 32:185–192
59. Hwu HG, Chen CH (2000b) Association of 5HT2A receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behavior problems. *American journal of medical genetics* 96:797–800
60. Ishiguro H, Arinami T, Saito T, Akazawa S, Enomoto M, Mitushio H et al. (1998) Systematic search for variations in the tyrosine hydroxylase gene and their associations with schizophrenia, affective disorders, and alcoholism. *American journal of medical genetics* 81:388–396
61. Ishiguro H, Haruo ST, Toru M, Saito T, Arinami T (1999a) Association study between high and low activity polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcoholism. *Psychiatric genetics* 9:135–138
62. Ishiguro H, Saito T, Shibuya H, Toru M, Arinami T (1999b) The 5' region of the tryptophan hydroxylase gene: mutation search and association study with alcoholism. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 106:1017–1025
63. Ittiwut C, Yang BZ, Kranzler HR, Anton RF, Hirunsatit R, Weiss RD. et al. (2012) GABRG1 and GABRA2 variation associated with alcohol dependence in African Americans. *Alcoholism, clinical and experimental research* 36:588–593
64. Jiang H, Xie T, Ramsden DB Ho SL (2003) Human catechol-O-methyltransferase down-regulation by estradiol. *Neuropharmacology* 45:1011–1018
65. Johann M, Bobbe G, Putzhammer A, Wodarz N (2003) Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: differences in phenotype with

- increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor). *Alcoholism, clinical and experimental research* 27:1527–1534
66. John U, Hanke M (2002) Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country -- Germany. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 37:581–585
67. John U, Hanke M (2018) Trends des Tabak- und Alkoholkonsums über 65 Jahre in Deutschland. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 80:160–171
68. Kang SG, Lee BH, Lee JS, Chai YG, Ko KP, Lee HJ et al. (2014) DRD3 gene rs6280 polymorphism may be associated with alcohol dependence overall and with Lesch type I alcohol dependence in Koreans. *Neuropsychobiology* 69:140–146
69. Kim DJ, Park BL, Yoon S, Lee HK, Joe KH, Cheon YH et al. (2007) 5' UTR polymorphism of dopamine receptor D1 (DRD1) associated with severity and temperament of alcoholism. *Biochemical and biophysical research communications* 357:1135–1141
70. Köhnke M, Schick S, Lutz U, Köhnke A, Vonthein R, Kolb W, Batra A (2006a) The polymorphism GABABR1 T1974Crs29230 of the GABAB receptor gene is not associated with the diagnosis of alcoholism or alcohol withdrawal seizures. In: *Addiction biology* 11:152–156
71. Köhnke MD, Kolb W, Lutz U, Maurer S, Batra A (2006b) The serotonin transporter promotor polymorphism 5-HTTLPR is not associated with alcoholism or severe forms of alcohol withdrawal in a German sample. *Psychiatric genetics* 16:227–228
72. Köhnke MD, Wiatr G, Kolb W, Köhnke AM, Schick S, Lutz U et al. (2003) Plasma homovanillic acid: a significant association with alcoholism is independent of a functional polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase gene. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 28:1004–1010
73. Köhnke MD, Zabetian CP, Anderson GM, Kolb W, Gaertner I, Buchkremer G et al. (2002) A genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase in healthy and alcoholic subjects: evidence for alcohol-related differences in noradrenergic function. *Biological Psychiatry* 52:1151–1158

74. Koller G, Engel RR, Preuss UW, Karakesisoglou A, Zill P, Bondy B, Soyka M (2005) Tryptophan hydroxylase gene 1 polymorphisms are not associated with suicide attempts in alcohol-dependent individuals. *Addiction biology* 10:269–273
75. Konishi T, Calvillo M, Leng AS, Lin KM, Wan YJY (2004) Polymorphisms of the dopamine D2 receptor, serotonin transporter, and GABA(A) receptor beta(3) subunit genes and alcoholism in Mexican-Americans. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 32:S. 45–52
76. Kranzler H, Lappalainen J, Nellissery M, Gelernter J (2002) Association study of alcoholism subtypes with a functional promoter polymorphism in the serotonin transporter protein gene. *Alcoholism, clinical and experimental research* 26:1330–1335
77. Kweon YS, Lee HK, Lee CT, Lee KU, Pae CU (2005a) Association of the serotonin transporter gene polymorphism with Korean male alcoholics. *Journal of psychiatric research* 39:371–376
78. Kweon YS, Lee HK, Lee CT, Pae CU (2005b) Association study of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Korean male alcoholics. *Psychiatric genetics* 15:151–154
79. Lappalainen J, Krupitsky E, Remizov M, Pchelina S, Taraskina A, Zvartau E et al. (2005) Association between alcoholism and gamma-amino butyric acid alpha2 receptor subtype in a Russian population. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 29:493–498
80. Laqua C, Zill P, Koller G, Preuss U, Soyka M (2015) Assoziation des MAOA-uVNTR-Polymorphismus mit antisozialem Verhalten bei alkoholabhängigen Männern. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 83:162–169
81. Le Foll B, Gallo A, Le Strat Y, Lu L, Gorwood P (2009) Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behavioural pharmacology* 20:1–17
82. Le Strat Y, Ramoz N, Pickering P, Burger V, Boni C, Aubin HJ et al. (2008) The 3' part of the dopamine transporter gene DAT1/SLC6A3 is associated with withdrawal seizures in patients with alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research* 32:27–35
83. Lee MS, Ryu SH (2002) No association between the dopamine D3 receptor gene and Korean alcohol dependence. *Psychiatric genetics* 12:173–176

84. Lee SY, Hahn CY, Lee JF, Huang SY, Chen SL, Kuo PH et al. (2010) MAOA interacts with the ALDH2 gene in anxiety-depression alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research* 34:1212–1218
85. Lee YS, Choi SW, Han DH, Kim DJ, Joe KH (2009) Clinical manifestation of alcohol withdrawal symptoms related to genetic polymorphisms of two serotonin receptors and serotonin transporter. *European addiction research* 15:39–46
86. Li D, Sulovari A, Cheng C, Zhao H, Kranzler HR, Gelernter J (2014) Association of gamma-aminobutyric acid A receptor $\alpha 2$ gene (GABRA2) with alcohol use disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 39:907–918
87. Lichtermann D, Hranilović D, Trixler M, Franke P, Jernej B, Delmo CD et al. (2000) Support for allelic association of a polymorphic site in the promoter region of the serotonin transporter gene with risk for alcohol dependence. *The American journal of psychiatry* 157:2045–2047
88. Limosin F, Loze JY, Boni C, Fedeli LP, Hamon M, Rouillon F et al. (2004) The A9 allele of the dopamine transporter gene increases the risk of visual hallucinations during alcohol withdrawal in alcohol-dependent women. *Neuroscience letters* 362:91–94
89. Loh EW, Higuchi S, Matsushita S, Murray R, Chen CK, Ball D (2000) Association analysis of the GABA(A) receptor subunit genes cluster on 5q33-34 and alcohol dependence in a Japanese population. *Mol Psychiatry* 5:301–307
90. Long JC, Knowler WC, Hanson RL, Robin RW, Urbanek M, Moore E et al. (1998) Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *American journal of medical genetics* 81:216–221
91. Lu RB, Lee JF, Ko HC, Lin WW, Chen K, Shih JC (2002) No association of the MAOA gene with alcoholism among Han Chinese males in Taiwan. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 26:457–461
92. Lu RB, Lin WW, Lee JF, Ko HC, Shih JC (2003) Neither Antisocial Personality Disorder Nor Antisocial Alcoholism Is Associated With the MAO-A Gene in Han Chinese Males. *Alcoholism, clinical and experimental research* 27:889–893

93. Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Wehling M (2016) *Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen: ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker*. 18. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag
94. Malhotra S, Basu D, Khullar M, Ghosh A, Chugh N (2016) Candidate genes for alcohol dependence: A genetic association study from India. *The Indian journal of medical research* 144:689–696
95. Marques FZC, Hutz MH, Bau CHD(2006) Influence of the serotonin transporter gene on comorbid disorders among alcohol-dependent individuals. *Psychiatric genetics* 16:125–131
96. Matošić A, Marušić S, Vidrih B, Kovak-Mufić A, Cicin-Šain L (2016) Neurobiological bases of alcohol addiction. *Acta clinica Croatica* 55:134–150
97. Matsushita S, Yoshino A, Murayama M, Kimura M, Muramatsu T, Higuchi S (2001) Association study of serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and alcoholism. *American journal of medical genetics* 105:446–450
98. Mignini F, Napolioni V, Codazzo C, Carpi FM, Vitali M, Romeo M, Ceccanti M (2012) DRD2/ANKK1 TaqIA and SLC6A3 VNTR polymorphisms in alcohol dependence: association and gene-gene interaction study in a population of Central Italy. *Neuroscience letters* 522:103–107
99. Mokrović G, Matosić A, Hranilović D, Stefulj J, Novokmet M, Oresković D et al. (2008) Alcohol dependence and polymorphisms of serotonin-related genes: association studies. *Collegium antropologicum* 32:127–131
100. Munafò MR, Matheson IJ, Flint J (2007) Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and alcoholism: a meta-analysis of case-control studies and evidence of publication bias. *Mol Psychiatry* 12:454–461
101. Muramatsu T, Higuchi S (1995) Dopamine transporter gene polymorphism and alcoholism. *Biochemical and biophysical research communications* 211:28–32
102. Nanko S, Hattori M, Ikeda K, Sasaki T, Kazamatsuri H, Kuwata S (1993) Dopamine D4 receptor polymorphism and schizophrenia. *Lancet (London, England)* 341:689–690

103. Nedic EG, Nenadic SK, Nikolac PM, Muck-Seler D, Jovanovic T, Pivac N (2014) Association of gene polymorphisms encoding dopaminergic system components and platelet MAO-B activity with alcohol dependence and alcohol dependence-related phenotypes. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 54:321–327
104. Oliveira CEC de, Oda JMM, Ariza CB, Guembarovski RL, Hirata BKB, Almeida FC de et al. (2016) Genetic Polymorphism in the Promoter Region of Serotonin Transporter: Implications for Ethanol Abuse in Children and Adolescents. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent* 25:43–49
105. Onori N, Turchi C, Solito G, Gesuita R, Buscemi L, Tagliabracci A (2010) GABRA2 and alcohol use disorders: no evidence of an association in an Italian case-control study. *Alcoholism, clinical and experimental research* 34:659–668
106. Oo KZ, Aung YK, Jenkins MA, Win AK (2016) Associations of 5HTTLPR polymorphism with major depressive disorder and alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 50:842–857
107. Park CS, Park SY, Lee CS, Sohn JW, Hahn GH, Kim BJ (2006) Association between alcoholism and the genetic polymorphisms of the GABAA receptor genes on chromosome 5q33-34 in Korean population. *Journal of Korean medical science* 21:533–538
108. Parsian A, Chakraverty S, Fisher L, Cloninger CR (1997) No association between polymorphisms in the human dopamine D3 and D4 receptors genes and alcoholism. *American journal of medical genetics* 74:281–285
109. Parsian A, Cloninger CR (2001) Serotonergic pathway genes and subtypes of alcoholism: association studies. *Psychiatric genetics* 11:89–94
110. Parsian A, Zhang ZH (1997a) Human dopamine transporter gene polymorphism (VNTR) and alcoholism. *American journal of medical genetics* 74:480–482
111. Parsian A, Zhang ZH (1999) Human chromosomes 11p15 and 4p12 and alcohol dependence: possible association with the GABRB1 gene. *American journal of medical genetics* 88:533–538

112. Parsian A, Cloninger CR, Sinha R, Zhang ZH (2003) Functional variation in promoter region of monoamine oxidase A and subtypes of alcoholism: haplotype analysis. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 117B:46–50
113. Parsian A, Zhang ZH (1997b) Human dopamine transporter gene polymorphism (VNTR) and alcoholism. *American journal of medical genetics* 74:480–482
114. Pascale E, Ferraguti G, Codazzo C, Passarelli F, Mancinelli R, Bonvicini C et al. (2015) Alcohol dependence and serotonin transporter functional polymorphisms 5-HTTLPR and rs25531 in an Italian population. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 50:259–265
115. Pastorelli R, Bardazzi G, Saieva C, Cerri A, Gestri D, Allamani A et al. (2001) Genetic determinants of alcohol addiction and metabolism: a survey in Italy. *Alcoholism, clinical and experimental research* 25:221–227
116. Plemenitas A, Kastelic M, Porcelli S, Serretti A, Dolžan V, Kores PB (2015) Alcohol Dependence and Genetic Variability in the Serotonin Pathway among Currently and Formerly Alcohol-Dependent Males. *Neuropsychobiology* 72:57–64
117. Plemenitaš A, Kores Plesničar B, Kastelic M, Porcelli S, Serretti A, Dolžan V (2015) Genetic variability in tryptophan hydroxylase 2 gene in alcohol dependence and alcohol-related psychopathological symptoms. *Neuroscience letters* 604:86–90
118. Polina ER, Contini V, Hutz MH, Bau CHD (2009) The serotonin 2A receptor gene in alcohol dependence and tobacco smoking. *Drug and alcohol dependence* 101:128–131
119. Prasad P, Ambekar A, Vaswani M (2013) Case-control association analysis of dopamine receptor polymorphisms in alcohol dependence: a pilot study in Indian males. *BMC research notes* 6:418
120. Preuss UW, Soyka M, Bahlmann M, Wenzel K, Behrens S, Jonge S de et al. (2000) Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR), 3Hparoxetine binding in healthy control subjects and alcohol-dependent patients and their relationships to impulsivity. *Psychiatry research* 96:51–61
121. Preuss UW, Wurst FM, Ridinger M, Rujescu D, Fehr C, Koller G et al. (2013) Association of functional DBH genetic variants with alcohol dependence risk and

- related depression and suicide attempt phenotypes: results from a large multicenter association study. *Drug and alcohol dependence* 133:459–467
122. Preuss UW, Koller G, Samochowiec A, Zill P, Samochowiec J, Kucharska-Mazur J et al. (2015) Serotonin and Dopamine Candidate Gene Variants and Alcohol- and Non-Alcohol-Related Aggression. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 50:690–699
 123. Preuss UW, Koller G, Soyka M, Bondy B (2001) Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-Allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a german alcohol-dependent inpatient sample. *Biological Psychiatry* 50:636–639
 124. Radel M, Vallejo RL, Iwata N, Aragon R, Long JC, Virkkunen M, Goldman D (2005) Haplotype-based localization of an alcohol dependence gene to the 5q34 {gamma}-aminobutyric acid type A gene cluster. *Arch Gen Psychiatry* 62:47–55
 125. Reich T, Edenberg HJ, Goate A, Williams JT, Rice JP, van Eerdewegh P. et al. (1998) Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *American journal of medical genetics* 81:207–215
 126. Roman T, Bau CH, Almeida S, Hutz MH (1999) Lack of association of the dopamine D4 receptor gene polymorphism with alcoholism in a Brazilian population. *Addiction biology* 4:203–207
 127. Rowley NM, Madsen KK, Schousboe A, Steve WH (2012) Glutamate and GABA synthesis, release, transport and metabolism as targets for seizure control. *Neurochemistry international* 61:546–558
 128. Sabol SZ, Hu S, Hamer D (1998) A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics* 103:273–279
 129. Sahni S, Tickoo M, Gupta R, Vaswani M, Ambekar A, Grover T, Sharma A (2019) Association of serotonin and GABA pathway gene polymorphisms with alcohol dependence: A preliminary study. *Asian journal of psychiatry* 39:169–173
 130. Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Florez G, Arango C, Corcoran P, Morales B et al. (2009) Differential role of serotonergic polymorphisms in alcohol and heroin dependence. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 33:695–700

131. Samochowiec A, Chęć M, Kopaczewska E, Samochowiec J, Lesch O, Grochans E et al. (2015) Monoamine oxidase a promoter variable number of tandem repeats (MAOA-uVNTR) in alcoholics according to Lesch typology. *International journal of environmental research and public health* 12:3317–3326
132. Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Jabłoński M, Rommelspacher H, Samochowiec A et al. (2006) Family-based and case-control study of DRD2, DAT, 5HTT, COMT genes polymorphisms in alcohol dependence. *Neuroscience letters* 410:1–5
133. Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Pelka-Wysiecka J, Mak M, Samochowiec A, Bienkowski P (2008) Genetics of Lesch's typology of alcoholism. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 32:423–427
134. Samochowiec J, Lesch KP, Rottmann M, Smolka M, Syagailo YV, Okladnova, O et al. (1999) Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry research* 86:67–72
135. Sander T, Ball D, Murray R, Patel J, Samochowiec J, Winterer G et al. (1999a) Association analysis of sequence variants of GABA(A) alpha6, beta2, and gamma2 gene cluster and alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research* 23:427–431
136. Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Lesch KP et al. (1998a) Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissocial personality disorder. *Biological Psychiatry* 43:908–912
137. Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Rommelspacher H, Schmidt LG (1997a) Dopamine D4 receptor exon III alleles and variation of novelty seeking in alcoholics. *American journal of medical genetics* 74:483–487
138. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A et al. (1995) Dopamine D1, D2 and D3 receptor genes in alcohol dependence. *Psychiatric genetics* 5:171–176
139. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A et al. (1997b) Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biological Psychiatry* 41:299–304

140. Sander T, Harms H, Rommelspacher H, Hoehe M, Schmidt LG (1998b) Possible allelic association of a tyrosine hydroxylase polymorphism with vulnerability to alcohol-withdrawal delirium. *Psychiatric genetics* 8:13–17
141. Sander T, Samochowiec J, Ladehoff M, Smolka M, Peters C, Riess O et al. (1999b) Association analysis of exonic variants of the gene encoding the GABAB receptor and alcohol dependence. *Psychiatric genetics* 9:69–73
142. Sander T, Harms H, Lesch KP, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M et al. (1997c) Association Analysis of a Regulatory Variation of the Serotonin Transporter Gene with Severe Alcohol Dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research* 21:1356–1359
143. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A et al. (1997d) Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biological Psychiatry* 41:299–304
144. Schellekens AFA, Franke B, Ellenbroek B, Cools A, Jong CAJ de, Buitelaar JK, Verkes RJ (2012) Reduced dopamine receptor sensitivity as an intermediate phenotype in alcohol dependence and the role of the COMT Val158Met and DRD2 Taq1A genotypes. *Archives of general psychiatry* 69:339–348
145. Schmitt MM (2016) A meta-analysis about the influence of homozygosity in ADH, ALDH, GABA-A receptor and Dopamine receptor D2 genes on the risk of alcohol dependence. Saarländische Universitäts- und Landesbibliothek, Saarbrücken
146. Seneviratne C, Franklin J, Beckett K, Ma JZ, Ait-Daoud N, Payne TJ et al. (2013) Association, interaction, and replication analysis of genes encoding serotonin transporter and 5-HT3 receptor subunits A and B in alcohol dependence. *Human Genetics* 132:1165–1176
147. Serý O, Didden W, Mikes V, Pitelová R, Znojil V, Zvolský P (2006) The association between high-activity COMT allele and alcoholism. *Neuro endocrinology letters* 27:231–235
148. Šerý O, Paclt I, Drtílková I, Theiner P, Kopečková M, Zvolský P, Balcar VJ (2015) A 40-bp VNTR polymorphism in the 3'-untranslated region of DAT1/SLC6A3 is associated with ADHD but not with alcoholism. *Behavioral and brain functions: BBF*:1121

149. Shin S, Stewart R, Ferri CP, Kim JM, Shin IS, Kim SW et al. (2010) An investigation of associations between alcohol use disorder and polymorphisms on ALDH2, BDNF, 5-HTTLPR, and MTHFR genes in older Korean men. *International journal of geriatric psychiatry* 25:441–448
150. Sommer SS, Lind TJ, Heston LL, Sobell JL (1993) Dopamine D4 receptor variants in unrelated schizophrenic cases and controls. *American journal of medical genetics* 48:S. 90–93
151. Soyka M, Preuss UW, Hesselbrock V, Zill P, Koller G, Bondy B (2008) GABA-A2 receptor subunit gene (GABRA2) polymorphisms and risk for alcohol dependence. *Journal of psychiatric research* 42:184–191
152. Soyka M, Zill P, Koller G, Samochowiec A, Grzywacz A, Preuss UW (2015) Val158Met COMT polymorphism and risk of aggression in alcohol dependence. *Addiction biology* 20:197–204
153. Stoltenberg SF, Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Fitzgerald HE, Zucker RA, Little KY (2002) Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *American journal of medical genetics* 114:230–234
154. Strac DS, Erjavec GN, Perkovic MN, Sviglin KN, Borovecki F, Pivac N (2015) Association of GABAA receptor $\alpha 2$ subunit gene (GABRA2) with alcohol dependence-related aggressive behavior. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 63:119–125
155. Sun HS, Fann CSJ, Lane HY, Chang YT, Chang CJ, Liu YL, Cheng ATA (2005) A functional polymorphism in the promoter region of the tryptophan hydroxylase gene is associated with alcohol dependence in one aboriginal group in Taiwan. *Alcoholism, clinical and experimental research* 29:S. 1–7
156. Švob Štrac D, Pivac N, Mück-Šeler D (2016) The serotonergic system and cognitive function. *Translational Neuroscience* 7:35–49
157. Tanaka T, Igarashi S, Onodera O, Tanaka H, Kameda K, Takahashi K et al. (1995) Lack of association between dopamine D4 receptor gene and schizophrenia. *American journal of medical genetics* 60:580–582

158. Terayama H, Takimoto T, Fukunishi I, Itoh M, Iwahashi K (2003) The serotonin-2A receptor polymorphism and clinical symptoms in mood disorders, schizophrenia and alcohol dependence in Japan. *Acta neuropsychiatrica* 15:129–132
159. Terranova C, Tucci M, Sartore D, Cavarzeran F, Di Pietra L, Barzon L et al. (2013) GABA receptors, alcohol dependence and criminal behavior. *Journal of forensic sciences* 58:1227–1232
160. Thompson MD, Gonzalez N, Nguyen T, Comings DE, George SR, O'Dowd BF (2000) Serotonin transporter gene polymorphisms in alcohol dependence. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 22:S. 61–67
161. Tiihonen J, Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J et al. (1999) Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol Psychiatry* 4:286–289
162. Treutlein J, Cichon S, Ridinger M, Wodarz N, Soyka M, Zill P et al. (2009) Genome-wide association study of alcohol dependence. *Archives of general psychiatry* 66:773–784
163. Tyndale RF (2003) Genetics of alcohol and tobacco use in humans. *Annals of medicine* 35:94–121
164. Ueno S, Nakamura M, Mikami M, Kondoh K, Ishiguro H, Arinami T et al. (1999) Identification of a novel polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene and the significant association with alcoholism. *Mol Psychiatry* 4:552–557
165. Vasconcelos A, Carolina CG, Neto E de Souza R, Pinto GR, Yoshioka FKN, Motta FJN, Vasconcelos DFP, Canalle R (2015) Association study of the SLC6A3 VNTR (DAT) and DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphisms with alcohol dependence in a population from northeastern Brazil. *Alcoholism, clinical and experimental research* 39:205–211
166. Villalba K, Attonito J, Mendy A, Devieux JG, Gasana J, Dorak TM (2015) A meta-analysis of the associations between the SLC6A4 promoter polymorphism (5HTTLPR) and the risk for alcohol dependence. *Psychiatric genetics* 25:47–58

167. Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Lawford BR, Young RMD, Morris CP (2011) A novel SNP in COMT is associated with alcohol dependence but not opiate or nicotine dependence: a case control study. *Behavioral and brain functions: BBF* 7:51
168. Wang F, Simen A, Arias A, Lu QW, Zhang H (2013) A large-scale meta-analysis of the association between the ANKK1/DRD2 Taq1A polymorphism and alcohol dependence. *Human Genetics* 132:347–358
169. Wang T, Franke P, Neidt H, Cichon S, Knapp M, Lichtermann D et al. (2001) Association study of the low-activity allele of catechol-O-methyltransferase and alcoholism using a family-based approach. *Mol Psychiatry* 6:109–111
170. Wang TY, Lee SY, Chung YL, Chen SL, Li CL, Chang YH et al. (2016) TPH1 and 5-HTTLPR Genes Specifically Interact in Opiate Dependence but Not in Alcohol Dependence. *European addiction research* 22:201–209
171. Wang X, Zhong S, Gao L, Dou S, He G, Ran Y et al. (2011) An association study between polymorphism of alcohol dehydrogenase (ADH1B), aldehyde dehydrogenase (ALDH2), cytochrome (CYP4502E1), Catechol-OMethyltransferase (COMT) and 5-hydroxytryptamine transporter (5-HTT). *African Journal of Biotechnology* 10:12164–12170
172. Wernicke C, Smolka M, Gallinat J, Winterer G, Schmidt LG, Rommelspacher H (2002) Evidence for the importance of the human dopamine transporter gene for withdrawal symptomatology of alcoholics in a German population. *Neuroscience letters* 333:45–48
173. Winterer G, Mahlberg R, Smolka MN, Samochowiec J, Ziller M, Rommelspacher HP et al. (2003) Association analysis of exonic variants of the GABA(B)-receptor gene and alpha electroencephalogram voltage in normal subjects and alcohol-dependent patients. *Behavior genetics* 33:7–15
174. Wrzosek M, Jakubczyk A, Wrzosek M, Matsumoto H, Łukaszewicz J, Brower KJ, Wojnar M (2012) Serotonin 2A receptor gene (HTR2A) polymorphism in alcohol-dependent patients. *Pharmacological reports: PR* 64:449–453
175. Wrzosek M, Łukaszewicz J, Wrzosek M, Serafin P, Jakubczyk A, Klimkiewicz A et al. (2011) Association of polymorphisms in HTR2A, HTR1A and TPH2 genes with suicide attempts in alcohol dependence: a preliminary report. *Psychiatry research* 190:149–151

176. Zai CC, Zai GC, Tiwari AK, Manchia M, Luca V de, Shaikh SA et al. (2014) Association study of GABRG2 polymorphisms with suicidal behaviour in schizophrenia patients with alcohol use disorder. *Neuropsychobiology* 69:154–158
177. Zill P, Preuss UW, Koller G, Bondy B, Soyka M (2007) SNP- and haplotype analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene in alcohol-dependent patients and alcohol-related suicide. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 32:1687–1694
178. Zintzaras E (2012) Gamma-aminobutyric acid A receptor, α -2 (GABRA2) variants as individual markers for alcoholism: a meta-analysis. *Psychiatric genetics* 22:189–196
179. Zupanc T, Pregelj P, Paska AV (2013) Tryptophan hydroxylase 2 (TPH 2) single nucleotide polymorphisms, suicide, and alcohol-related suicide. *Psychiatria Danubina* 25:S332-6
180. Zupanc T, Pregelj P, Tomori M, Komel R, Paska AV (2011) TPH2 polymorphisms and alcohol-related suicide. *Neuroscience letters* 490:78–81