

GENETYCZNE PODŁOŻE ALKOHOLEWEGO ZESPOŁU ABSTYNYNCYJNEGO

Jerzy Samochowiec¹, Anna Hajduk²

¹Katedra i Klinika Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

²Medyczne Studium Zawodowe nr 2 w Szczecinie

GENETICS OF ALCOHOL WITHDRAWAL

ABSTRACT – Alcohol withdrawal is a clinically and etiologically heterogeneous syndrome, caused by a complex interaction of environmental (e.g. amount of ethanol) and genetic factors. Multiple genes are considered to be involved in various components of the syndrome, each of them contributing only modestly to withdrawal vulnerability. Association studies, using candidate genes of the dopamine, serotonin, gabaergic and opioid systems are reviewed, and methodological limitations are discussed.

Key words: alcoholism, dopamine, GABA, genetics, opioids, serotonin, withdrawal.

WSTĘP

Alkoholizm jest zespołem klinicznie i etiologicznie różnorodnym, wywoływanym przez złożone wzajemne oddziaływanie czynników genetycznych i środowiskowych (20). Doświadczenia na zwierzętach wskazują, że elementy zespołu uzależnienia alkoholowego /ZZA/ np. preferencja alkoholu, wrażliwość, tolerancja lub abstynencja, mogą być podzielone na składowe genetyczne i behawioralne (6). Jednak możemy również przypuszczać, że różnorodne geny są zaangażowane w neurobiologiczne cechy. Podstawową trudnością w przypadku badania takich złożonych cech, jak uzależnienie od alkoholu lub zespołu abstynencyjnego /AZA/ jest ustalenie genotypowo-fenotypowej zależności, której nie można przypisać pojedynczemu genowi (17). Analiza danych zebranych wśród rodzin alkoholików podczas wielokierunkowych badań rodzinnych wskazuje, że alkoholizm jest wyróżniany na podstawie profilu objawów i ich głębokości (obliczanej różnymi skalami) oraz licznymi powikłaniami (4).

Zgodnie z kryteriami ICD-10 i skalami oszacowania nasilenia objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego (47), wyznaczanego przez liczbę i intensywność objawów, które wraz ze wzrostem głębokości powikłań choroby alkoholowej, mogą występować zespoły: bez komplikacji lub w postaci powikłań wegetatywnych bądź w postaci zaburzenia świadomości jako majaczenie lub alkoholowych napadów drgawkowych. Zaburzenia w prawidłowym funkcjonowaniu neuroprzekaznictwa uważane są

za podstawową przyczynę zespołu abstynencyjnego (11). Przypuszcza się, że objawy wegetatywne wyzwalane są przez nadaktywność neuronów adrenergicznych, noradrenergicznych i poprzez czynnik uwalniający kortykotropinę /CRF/, omamy mogą być następstwem nadczynności przekazywania układu dopaminergicznego; drgawki alkoholowe powodowane są niedostateczną czynnością układów hamująco-pobudzających, jak: układ GABA i/lub pobudzenie układu glutaminianergicznego (40). Udowodniono, że zaburzenia emocjonalne i poznawcze wywoływane są brakiem równowagi zarówno układu serotonergicznego, jak i cholinergicznego. Cechy determinujące osobniczą podatność na zespół abstynencyjny pozostają w większości nieznanne. Badania nad genami, które predysponują do wystąpienia powikłanego zespołu abstynencyjnego, mogą być wykorzystane na różne sposoby.

Biorąc pod uwagę fakt, że różne geny mają wpływ na cechy ZZA lub objawy AZA – założono, że polimorfizm genów regulujących system neuroprzekazywania może być powiązany z podatnością do ciężkiego przebiegu zespołu abstynencyjnego. Aby zbadać hipotetycznie przyjęty związek genotypowo-fenotypowy, przeprowadzono u pacjentów z ZZA kilka kompleksowych badań w populacji. Poniżej przedstawiono niektóre dotychczasowe wyniki badań neurogenetycznych u pacjentów z ZZA w Klinice Psychiatrii PAM w Szczecinie i Klinice Psychiatrii Freie Universität w Berlinie, które wykonano po uzyskaniu zgody Komisji Etycznych Freie Universität w Berlinie i Pomorskiej Akademii Medycznej.

Typowanie genów

Analizie zostały poddane te geny, o których było wiadomo, że są powiązane z patologią określonego fenotypu np. ciężkiego zespołu abstynencyjnego (42). Hipotetycznie założono, że częstość genotypu powinna być skorelowana z konkretnymi objawami zespołu abstynencyjnego (tj. większa częstość występowania genotypu z mutacją wśród pacjentów może być powiązana z większą intensywnością objawów). Badani musieli spełniać przynajmniej 3 kryteria w/g ICD -10 dla ZZA (47). Historia nałogu została opisana przy pomocy ustrukturyzowanego wywiadu CIDI (Composite International Diagnostic Interview), rozdział poświęcony uzależnieniom (23). Kliniczny fenotyp AZA opisany został w perspektywie czasu, z uwzględnieniem głębokości ZZA, na podstawie sprawozdania pacjentów i obserwacji klinicznej, objawów wegetatywnych, drgawek alkoholowych, majaczenia drżennego. Dalsza ocena zespołu abstynencyjnego została przeprowadzona u tych pacjentów, którzy przeszli proces detoksykacji w Klinice. Objawy zespołu zostały określone za pomocą skali CIWA (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale) (44). U części pacjentów nasilenie zespołu abstynencyjnego oceniono na poziomie neuroendokrynnym, poprzez pomiar stężenia hormonu wzrostu (HGH) w osoczu, po podskórnym podaniu apomorfiny. Celem tego badania była próba oszacowania możliwych dysfunkcji ośrodkowych szlaków dopaminergicznych, które jak sugerują wcześniejsze badania neurogenetyczne, mogą wykazywać zaburzenia (1, 43).

Grupa kontrolna została losowo wybrana spośród anonimowych zdrowych dawców krwi, ochotników, którzy w kwestionariuszu zaznaczyli, że nigdy nie przechodzili leczenia psychiatrycznego ani nie są uzależnieni od etanolu. DNA we wszystkich

przypadkach wyizolowano z limfocytów krwi żyłnej i poddano badaniom według określonych procedur, bez ujawniania danych klinicznych.

Związek polimorfizmów genów z nasileniem zespołu abstynencyjnego

Układ dopaminergiczny

Na podstawie wcześniej opisanej zależności między głębokim ZZA i wariantami genu D_2 receptora dopaminergicznego zwłaszcza w rejonie egzonu 8 (1, 21, 28) oraz badań wskazujących na powiązanie układu dopaminergicznego z zespołem abstynencyjnym (13, 21), przeanalizowano związek kilku genów kodujących receptory dopaminergiczne pod kątem ich związku z objawami zespołu abstynencyjnego. Nie uodowodniono związku allelu A1 genu D_2 z okolicy strefy TaqA (9, 11, 14, 15, 31, 41), który wcześniej sugerował Blum i współpracownicy. Jednak pacjenci homozygotyczni z podstawieniem guaniny w miejsce adeniny w rejonie egzonu 8 – receptora dopaminy D_2 , wykazywali w skali CIWA głębsze AZA (statystycznie znamienne wartości) (10). Nie wykazano powiązania objawów zespołu abstynencyjnego i genu receptora dopaminy ($DRD1$), ale – znacząco wzrosła częstość występowania wariantu genu receptora dopaminy ($DRD3$), kodującego serynę, wśród pacjentów, u których wystąpiło majaczenie drżenne (31). Asocjacja między polimorfizmem genu $D4$ i AZA jest wciąż kwestią dyskusyjną (7, 33). Transporter dopaminy ($DAT1$) wpływa znacząco na ograniczanie czasu i neurotransmisji dopaminergicznej, a objawy AZA są konsekwencją stanów nadczynności dopaminergicznej, powstałej na skutek niedostatecznego usuwania dopaminy ze szczeliny synaptycznej. Gen dla produkcji $DAT1$ był w pierwszej kolejności brany pod uwagę jako „gen zespołu abstynencyjnego”. Zebrane dane świadczą, że alkoholicy posiadający allel A9 (9 powtórzeń sekwencji 30 par zasad) narażeni są na większe ryzyko występowania powikłanego AZA, niż osoby bez tego wariantu (32). Innym genem prawdopodobnie odpowiedzialnym za zaburzenia neuropsychiatryczne jest gen hydroksylazy tyrozyny (TH), ponieważ enzym ten jest regulatorem tempa biosyntezy dopaminy, adrenaliny i noradrenaliny. Enzym ten wykazuje dużą różnorodność molekularną, tym samym może wpływać na produkcję wyżej wymienionych neuroprzekazników. Potwierdzono, że częstość 10-krotnych powtórzeń allelu A10 była znacząco większa u alkoholików (35), którzy doświadczali halucynacji wzrokowych podczas majaczenia drżennego, w porównaniu z grupą kontrolną, nie posiadającą tego wariantu genu. Allel A10 w grupie alkoholików i w populacji zdrowej występuje rzadko, posiadanie go zwiększa relatywne ryzyko wystąpienia powikłanego AZA siedmiokrotnie (19).

Układ serotonergiczny

Układ serotonergiczny odgrywa ważną rolę w wielu stanach fizjologicznych i patologicznych, i to było przyczyną wytypowania wielu genów jako odpowiedzialnych za ZZA (30). Myszy, które nie mają receptorów serotoniny 5-HT_{2c}, są wyjątkowo podatne na audiogenne napady drgawkowe i często giną w wyniku tych napadów. Sugeruje to, że neurotransmisja serotoniny stymulowana przez receptor 5-HT_{2c}

zmniejsza nadpobudliwość sieci neuronalnej i częstość napadów drgawkowych (3, 45). Jednak nie znaleziono dowodów na związek między polimorfizmem Cys23Ser ludzkiego receptora 5-HT_{2c} serotoniny (16) i napadami drgawkowymi, wśród alkoholików z ciężkim przebiegiem zespołu abstynencyjnego (24). Na podstawie wyników badań tzw. S-krótkiego allelu (S-wypadnięcie 44 par zasad z rejonu promotora genu transportera serotoniny - 5HTT), który wykazuje zmniejszoną sprawność transkrypcyjną promotora 5HTT, która może być powiązana z zachowaniem pacjentów z ZZA (18). Zbadano także, czy ten wariant może być powiązany z pewnymi fenotypami zespołu abstynencyjnego (29). Po pierwsze, w porównaniu z grupą kontrolną, częstość krótkiego allelu była większa u alkoholików z ciężkim przebiegiem zespołu abstynencyjnego (majaczenie z halucynacjami lub/i napady drgawkowe). Dalsze badania wykazały, że ta zależność była wyłącznym rezultatem przewagi genotypu S/S. Po drugie, znaleziono statystycznie znamiennej korelację pomiędzy częstością genotypu S/S i głębokością objawów AZA (8, 34).

Układ GABA-ergiczny

Dużą podatność na napady drgawkowe można zaobserwować u zwierząt, np. u myszy (5). Interesującym odkryciem było, że w chromosomie 11 zlokalizowano skupisko podjednostek genów receptora GABA; a wyodrębnione geny w pobliżu tego miejsca obejmują geny kodujące podjednostki $\alpha 1$, $\alpha 6$, $\beta 2$ i $\gamma 2$ receptorów GABA_A, dla głównego hamującego neurotransmitera GABA. Podobieństwa pomiędzy chromosomami ludzi i myszy sugerują, że mutacje w obrębie ludzkich genów kodujących podjednostki $\alpha 1$, $\alpha 6$, $\beta 2$ i $\gamma 2$ GABA_A w chromosomie 5q33 i GABA_B posiadają właściwości genów odgrywających w zespole abstynencyjnym niepoślednią rolę (36, 37, 39).

Układ opioidowy

W zgodzie z danymi neuroendokrynnymi wykazano, że u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej zakłócona jest podwzgórzowa regulacja osi przysadka – nadnercza (2, 46), co wskazuje na zmienione funkcje noradrenaliny i dopaminy. Zbadano czy w zespole abstynencyjnym można wykazać genetyczny wpływ układu opioidowego na funkcje neuroendokrynnie. Po krótkotrwałej abstynencji, trwającej 1 tydzień, u pacjentów z polimorfizmem Asn40Asp (asparginian \Rightarrow kwas asparginowy) ludzkiego genu receptora μ -opiodowego (OPRM 1), wykazano pośrednio większe wydzielanie dopaminy w teście stymulacji apomorfiną w porównaniu z pacjentami z genotypem Asn40Asn (12, 43). Może to potwierdzać wcześniej istniejące hipotezy, iż za fazę tzw. „wolicjonalną” chęci zdobycia środka odurzającego odpowiedzialna jest dopamina, a za fazę tzw. „euforyzującą” – współdziałanie układów: dopaminergicznego i opioidowego.

PODSUMOWANIE

Mutacje genów związane z regulacją syntezy białek układów neuroprzekaźnikowych mogą być związane z dyspozycjami osobowości warunkującymi zachowanie, a także następstwa: głęboko przebiegający AZA. Istnieje kilka uwag co do wyżej opisanych wyników badań. W badaniach asocjacyjnych w populacji u osób niespokrewnio-

nych, chorych (w tym przypadku na ZZA) i zdrowych psychicznie łatwo o fałszywie dodatnie bądź ujemne wyniki. Wyciąganie wniosków musi być ostrożne i przemyślane. Wiadomo, iż ZZA dziedziczy się wielogenowo (postuluje się od kilkudziesięciu do kilkuset (!) genów mogących mieć wpływ na podatność na ZZA) (25, 38, 40). Dlatego celowe jest tworzenie bardziej homogennych grup, jak choćby takich, w których cechy uzależnienia występują ewidentnie fizykalnie (mającenie drżenia, drgawki alkoholowe), w trakcie kompleksowych badań nad wytypowanymi genami (strategia fenotypowa). Konieczne są dalsze badania celem zweryfikowania wyżej wymienionych zależności (22) i poszukiwanie nowych zależności, nowych genów „kandydujących” w oparciu o badania rodzinne i badania sprzężone całego genomu (25, 27). Inną formą kontroli potencjalnych różnic populacyjnych jest metoda obliczania haplotypowego relatywnego ryzyka, która porównuje genotyp potomstwa z allelami rodziców odziedziczonymi przez potomstwo (podejście genotypowe). Przyszłością więc mogą być haplotypowe badania zależności genotypowo-fenotypowej, jak i badania rodzinne (26).

STRESZCZENIE

Zespół abstynencyjny jest klinicznie i etiologicznie różnorodnym zespołem, wywoływanym przez złożone wzajemne oddziaływanie czynników środowiskowych (np. ilość etanolu) i genetycznych. Uważa się, że różnorodne geny są związane z różnymi elementami zespołu, każdy z nich wpływa tylko w niewielkim stopniu na podatność na powikłany zespół abstynencyjny. Przedstawiono tu kompleksowe badania nad wytypowanymi genami układu dopaminergicznego, serotonergicznego, GABAergicznego i opioidergicznego oraz omówiono ograniczenia wynikające z zastosowanej metodologii.

Słowa kluczowe: alkoholizm, dopamina, GABA, genetyka, opioidy, serotonina, zespół abstynencyjny.

PIŚMIENNICTWO

1. Blum K., Noble E.P., Sheridan P.J., Finley O., Montgomery A., Ritchie T., et al.: *Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism*. JAMA 1990; 263: 2055-60.
2. Bond C., Laforge K.S., Tian M., Melia M., Zhang S., Borg L., et al.: *Single-nucleotide polymorphism in the human (opioidreceptor gene alters) – endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction*. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 9608-13.
3. Brennan T.J., Seeley W.W., Kilgard M., Schreiner C.E., Tecott L.H.: *Sound-induced seizures in serotonin 5HT_{2c} receptor mutant mice*. Nat Genet 1997; 16: 387-90.
4. Bucholz K.K., Heath A.C., Reich T., Hesselbrock V.M., Kramer J.R., Nurnberger J.R.: *Can we subtype alcoholism? A latent class analysis of data from relatives of alcoholics in a multicenter family study of alcoholism*. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20: 1462-71.

5. Buck K.J., Metten P., Belknap J.K., Crabbe J.C.: *Quantitative trait loci involved in genetic predisposition to acute alcohol withdrawal in mice*. J Neurosci 1997; 17: 3946-55.
6. Crabbe J.C., Belknap J.K., Buck K.J.: *Genetic animal models of alcohol and drug abuse*. Science 1994; 264: 1715-23.
7. Ebstein R.P., Belmaker R.H.: *Saga of anadventure gene: novelty seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism*. Mol Psychiatry 1997; 2: 382-84.
8. Edenberg H.J., Reynolds J., Koller D.L., Begleiter H., Bucholz K.K., Conneally P.M., et al.: *A family-based analysis of whether the functional promoter alleles of the serotonin transporter gene HTT affect the risk for alcohol dependence*. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22: 1080-85.
9. Finckh U., Von Widdern O., Giraldo-Velasquez M., Podschus J., Dufeu P., Sander T.: *No association of the structural dopamine D2 receptor (DRD2) variant 311 Cys with alcoholism*. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20: 528-32.
10. Finckh U., Rommelspacher H., Kuhn S., Dufeu P., Otto G., Heinz A.: *Influence of dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism*. Pharmacogenetics 1997; 7: 271-81.
11. Glue P., Nutt D.: *Overexcitement and disinhibition. Dynamic neurotransmitter interaction in alcohol withdrawal*. Br J Psychiatry 1990; 157: 491-9.
12. Gscheidel N., Sander T., Wendel B., Heere P., Schmidt L.G., Rommelspacher H., Hoehe M.R., Samochowiec J.: *Five exon 1 variants of mu opioid receptor and vulnerability to alcohol dependence*. Pol J Pharmacol 2000; 1: 27-31.
13. Harris G.C., Aston-Jones G.: *Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome*. Nature 1994; 371: 155-7.
14. Heinz A., Sander T., Harms H., Finckh U., Kuhn S., Dufeu P., L.G. Schmidt.: *Lack of allelic association of dopamine D1 and D2 (TaqIA) receptor gene polymorphisms with reduced dopaminergic sensitivity in alcoholism*. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20: 1109-13
15. Heinz A., Schmidt K., Sallstrom-Baum S., Kuhn S., Dufeu P., Schmidt L.G.: *Influence of dopaminergic transmission on severity of withdrawal syndrome in alcoholism*. J Stud Alcohol 1996; 57: 471-4.
16. Lappalainen J., Zhang L., Dean M., Oz M., Ozaki N., Yu D.H.: *Identification in the human 5-HT2C receptor gene*. Genomics 1995; 27: 274-9.
17. Lander E.S., Schork N.J.: *Genetic dissection of complex traits*. Science 1994; 265: 2037-48.
18. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Grennberg B.D., Petri S.: *Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region*. Science 1996; 274: 1527-31.
19. Meloni R., Albanese V., Ravassard P., Treilhou F., Mallet J.A.: *Tetranucleotide polymorphic microsatellite, located in the first intron of the tyrosine hydroxylase gene, acts as a transcription regulatory element in vitro*. Hum Mol Genet 1998; 7: 423-8.

20. Merikangas K.R.: *The genetic epidemiology of alcoholism*. Psychol Med. 1990; 20: 11-22.
21. Noble E.P.: *The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes*. Alcohol 1998; 16: 33-45.
22. Owen M.J., Holmans P., McGuffin P.: *Association studies in psychiatric genetics*. Mol Psychiatry 1997; 2: 270-3.
23. Robins L.N., Wing J., Wittchen H.U., Helzer J.E., Babor T.F., Burke J.: *The Composite International Diagnostic Interview: an epidemiological instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures*. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 1069-77.
24. Samochowiec J., Smolka M., Winterer G., Rommelspacher H., Schmidt L.G., Sander T.: *Association analysis between a Cys23Ser substitution polymorphism of the human 5-HT2c receptor gene and neuronal hyperexcitability*. Am J Med. Genet (Neuropsychiat Genet) 1999; 88: 126-30.
25. Samochowiec J., Fiszer-Piosik E., Horodnicki J.: *Uwarunkowania genetyczne alkoholizmu*. Alkoholizm i Narkomania 1998, 2: 179 – 192
26. Samochowiec J., Horodnicki J.: *Rodzinne uwarunkowania patogenezy uzależnienia alkoholowego*. Wiadomości Psychiatryczne 1999, 1, 41-47
27. Samochowiec J., Lesch K.P., Rottmann M., Smolka M., Syagailo Y.V., Okladnova O., Rommelspacher H., Winterer G., Schmidt L.G., Sander T.: *Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism*. Psychiatry Res 1999; 86: 67-72.
28. Samochowiec J., Ladehoff M., Pelz J., Smolka M., Schmidt L.G., Rommelspacher H., Finckh U.: *Predominant influence of the 3'-region of dopamine D2 receptor gene (DRD2) on the clinical phenotype in German alcoholics*. Pharmacogenetics 2000; 5: 471-475.
29. Samochowiec J., Fiszer-Piosik E., Kucharska-Mazur J., Horodnicki J.: *Wpływ genów na kształtowanie się cech osobowości*. Psychiatr Pol 2000; 1: 99-109.
30. Samochowiec J., Pelka Wysińska J., Rottmann M., Horodnicki J.: *Nowe perspektywy w leczeniu chorób psychicznych – badania układów neuroprzekaźnictwa dopaminergicznego i serotonergicznego*. 2000, Psych Pol. 4.: 561-576
31. Sander T., Harms H., Dufeu P., Podschus J., Kuhn S., Finckh U., Schmidt L.G.: *Dopamine D1-, D2- and D3- receptor genes in alcohol dependence*. Psychiatr Genet 1995; 5: 171-6.
32. Sander T., Harms H., Podschus J., Finckh U., Nickel B., Rolf A.: *Allelic association of dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium*. Biol Psychiatry 1997; 41: 229-304.
33. Sander T., Harms H., Dufeu P., Kuhn S., Rommelspacher H., Schmidt L.G.: *Dopamine D4 receptor exon III alleles and variation of novelty seeking in alcoholics*. Am J Med. Genet 1997; 74: 483-7.
34. Sander T., Harms H., Lesch K.P., Dufeu P., Kuhn S., Hoehe M.: *Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence*. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21: 1356-9.

35. Sander T., Harms H., Rommelspacher H., Hoehe M., Schmidt L.G.: *Possible allelic association of a tyrosine hydroxylase polymorphism with vulnerability to alcohol-withdrawal delirium*. Psychiatr Genet 1998; 8: 13-17.
36. Sander T., Ball D., Murray R., Patel J., Samochowiec J., Winterer G., et al.: *Association analysis of sequence variants of the GABA_A $\alpha 6$, $\beta 2$, and $\gamma 2$ gene cluster and alcohol dependence*. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23: 427-31.
37. Sander T., Samochowiec J., Ladehoff M., Smolka M., Peters C., Riess S., Rommelspacher H., Schmidt L.G.: *Association analysis of exonic variants of the gene encoding the GABA_B receptor and alcohol dependence*. Psychiatr Genet 1999; 2: 69-73.
38. Sander T., Syagailo Y., Samochowiec J., Okladnova O., Lesch K.P., Janz D.: *Association analysis of a regulatory promoter polymorphism of the PAX-6 gene with idiopathic generalized epilepsy*. Epilepsy Res 2000; 1: 61-67.
39. Sander T., Peters C., Kammer G., Samochowiec J., Zirra M., Mischke D., Ziegler A., Kaupmann K., Bettler B., Epplen J.T.: *Association analysis of exonic variants of the gene encoding the GABA_B receptor and idiopathic generalized epilepsy*. Am J Med Genet 1999; 20, 4: 405-310.
40. Sander T., Berlin W., Ostapowicz A., Samochowiec J., Gscheidel N., Hoehe M.R.: *Variation of the genes encoding the human glutamate EAAT2, serotonin and dopamine transporters and Susceptibility to idiopathic generalized epilepsy*. Epilepsy Res 2000; 1: 75-81.
41. Sander T., Ladehoff M., Samochowiec J., Finckh U., Rommelspacher H., Schmidt L.G.: *Lack of allelic association between polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcohol dependence in the German population*. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23: 578-81.
42. Schmidt L.G., Sander T.: *Genetics of alcohol withdrawal*. Eur Psychiatry 2000; 15: 135-9.
43. Smolka M., Sander T., Schmidt L.G., Samochowiec J., Rommelspacher H., Gscheidel N., Hoehe M.: *μ -opioid receptor variants and dopaminergic sensitivity in alcohol withdrawal*. Psychoneuroendocrinology 1999; 24: 629-38.
44. Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J., Naranjo C.A., Sellers E.M.: *Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar)*. Br J Addict 1989; 84: 1353-7.
45. Tecott H.L., Sun L.M., Akana S.F., Strack A.M., Lowenstein D.H., Dallam M.F., et al.: *Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors*. Nature 1995; 374: 542-6.
46. Von Baardeleben U., Heuser I., Holsboer F.: *Human CRH stimulation response during acute and after medium-term abstention from alcohol abuse*. Psychoneuroendocrinology 1989; 14: 441-9.
47. WHO Internationale Klassifikation psychischer Storungen ICD-10 Kapitel V (f) Klinisch-diagnostische Leitlinien. Herausgegeben von H, Dilling W, Mombour MH, Schmidt. Huber Bern: Huber; 1993.