

# meos-induktion bei alkoholabhängigkeit



broese, weirich, bischof, jaster, hinkfoth, koczan, schicke, schmid, thiesen, wegner, weirich, schläfke

## Einleitung

Bereits 1968 wurde das mikrosomale ethanoloxidierende System (MEOS) durch Lieber und DeCarli nachgewiesen. Neben der Alkoholdehydrogenase (ADH) stellt es einen weiteren Weg im oxidativen Ethanol-Metabolismus dar, wobei als Abbauprodukt ebenfalls Acetaldehyd entsteht, welches durch die Aldehyddehydrogenase (ALDH) zu Essigsäure entgiftet wird. Anders als die ADH und die ALDH läßt sich das Isoenzym Cyp2E1 des MEOS durch einen regelmäßigen Alkoholkonsum induzieren. Dies konnte u. a. in Tierexperimenten belegt werden. Toleranzsteigerungen, wie man sie bei Alkoholkranken vorfindet, lassen sich damit nicht in Gänze erklären. Bedeutsam ist jedoch der Einfluß des MEOS auf die Bildung freier Radikale und toxischer Metaboliten beim Abbau zahlreicher Xenobiotika. Durch eine Aktivierung des Enzyms und eine Erhöhung des Umsatzes entsteht mehr toxisches Substrat, welches u. a. für Organschäden von Alkoholkranken verantwortlich gemacht wird. Dass sekundäre organische Schäden bei Alkoholikern in unterschiedlichem Ausmaß vorliegen, könnte ein Hinweis darauf sein, daß die Enzyminduktion in unterschiedlicher Stärke erfolgen kann.

## Erste Ergebnisse

In einer interdisziplinären Studie untersuchten wir den Aktivierungszustand des Enzyms Cyp2E1 des MEOS bei Alkoholkranken und gesunden Blutspendern. Dazu wurde eine Methode zur quantitativen Bestimmung der CYP2E1-mRNA an mononukleären Zellen des peripheren Blutes etabliert. Erste Ergebnisse bestätigten statistisch signifikant die Erwartung, dass bei Alkoholkranken in der Trinkphase eine Aktivierung des MEOS erfolgt, welche sich bei unserer Untersuchung in der Erhöhung der mRNA-Konzentration in peripheren Lymphozyten um den bereits in der Literatur beschriebenen Faktor 2 zeigte.

	alkoholiker	kontrollen
cyp* relative quantifizierung	15,82	9,71
		*p < 0,01

## Weitere Fragestellung

In der weiteren Auswertung gingen wir der Frage nach, ob es innerhalb der Gruppe der alkoholkranken Probanden Unterschiede hinsichtlich des Aktivierungszustandes des MEOS gemessen an der mRNA-Konzentration gibt.

## Methoden

Eine Stichprobe von 24 männlichen Probanden rekrutierten wir unter zur Alkohol-Entgiftung aufgenommenen Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Rostock. Als Einschlusskriterium galten neben einer Alkoholkrankheit nach ICD-10 und DSM-IV eine mindestens 7tägige akute Trinkphase und ein sicherer Alkoholkonsum innerhalb der letzten 24h. Zum Ausschluss führten relevante, schwerwiegende internistische Erkrankungen, Polytoxikomanie sowie Psychosen und hirnrorganische Psychosyndrome.

Die eingeschlossenen 24 alkoholkranken Probanden hatten ein mittleres Alter von 39,4 (±7,7) Jahren. Neben einer klinischen Labordiagnostik mit den Parametern GGT, MCV und CDT wurde die Blutalkoholkonzentration bei Aufnahme untersucht. Die Schwere des Entzuges wurde mit der WSA beschrieben. Nach 7 Behandlungstagen wurde die psychiatrische Komorbidität mit den Inventaren Mini-DIPS und SKID-II erfaßt. Alkoholspezifische und soziodemographische Aspekte wurden im Selbstrating der Probanden mit Nachexploration der Untersucher dokumentiert. Dabei wurde insbesondere nach leiblichen Angehörigen ersten Grades mit einer bekannten Alkoholabhängigkeit gefragt.

Zur quantitativen Bestimmung der CYP2E1-mRNA wurde ein Echt-Zeit-PCR-Assay (5' -Nuklease Assay) unter Nutzung des TaqMan™7700 (Applied Biosystems) für das CYP2E1-Gen etabliert.

	positiv	negativ
familienanamnese		
anzahl	12	12
alter bei aufnahme	40,3 jahre	38,5 jahre
aufenthaltsdauer	11,8 tage	13,1 tage
bak bei aufnahme	1,18 promille	1,74 promille
letzte trinkphase	184 tage	156 tage
vorstrafen*	42,00%	17,00%
führenscheinverlust*	42,00%	17,00%
wsa	5,63	7,33
trinkmenge	305 gramm	268 gramm

## Statistik

Für alle Parameter wurden Mittelwert und Standard-Abweichung berechnet. Die Gleichverteilung der Gruppen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und die Signifikanz mit dem Mann-Witney-U-Test für unabhängige Stichproben überprüft.

## Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der Stichprobengröße konnten wir keinen signifikanten Effekt von konsumspezifischen Alkoholismusparametern wie Dauer der letzten Trinkphase, tägliche Trinkmenge oder Alkoholisierungsgrad bei Aufnahme auf den Gehalt der CYP2E1-mRNA in den vorliegenden Ergebnissen feststellen. Auch hinsichtlich der weiteren Paraklinik ergeben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede innerhalb der untersuchten Alkoholiker-Kohorte. Die psychiatrische Komorbidität zeigt keine positiven Korrelationen zu der Aktivierung der CYP2E1-mRNA. Hier bleibt die Auswertung der Ergebnisse einer umfangreicheren Stichprobe abzuwarten.

Betrachten wir jedoch den familiären Hintergrund der Probanden, so läßt sich bereits in dem jetzt vorliegenden Datenpool von 24 Probanden eine signifikante Korrelation feststellen. 12 der Untersuchten gaben an, dass Familienmitglieder in leiblicher Verwandtschaft ersten Grades (Eltern, Kinder, Geschwister) ebenfalls an einer Alkoholkrankheit leiden. In dieser Gruppe konnten wir einen signifikant ( $p < 0,05$ ) höheren relativen CYP2E1-mRNA-Gehalt feststellen, während sich die familiär nicht Belasteten im Gruppenmittel den gesunden Blutspendern annäherten. Die hier zu diskutierende genetische Belastung drückt sich im weiteren auch in einer signifikant höheren Häufigkeit von Vorstrafen und Führerscheinverlusten aus. Nicht signifikante, aber tendenzielle Gruppenunterschiede zeigen sich in Trinkmenge und -dauer vor der Aufnahme.

	positiv	negativ
familienanamnese		
cyp* relative quantifizierung	20,29	11,35
		*p < 0,05

## Diskussion

In der von uns untersuchten Stichprobe von 24 Alkoholabhängigen unter der stationären Entgiftungsphase konnten wir einen signifikanten Unterschied im Gehalt von CYP2E1-mRNA in peripheren Blutzellen bei einer familiär vorbelasteten Probanden-Gruppe feststellen. Im Vergleich zu Probanden ohne ebenfalls alkoholkranken Angehörige 1.

Verwandtschaftsgrades ist bei Ihnen das CYP2E1-Enzym als zentrales Enzym des MEOS vermehrt induziert. Die hier vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass ein chronischer Alkoholkonsum wie in der Literatur beschrieben zu einer Aktivierung des MEOS führt, dass aber der Überexpression des zentralen Enzyms CYP2E1 auch eine genetische Komponente zugrunde liegen könnte.

Zur Bestätigung dieser ersten Ergebnisse bleibt die Untersuchung einer größeren Probandenzahl abzuwarten.

universität rostock

klinik für psychiatrie  
und psychotherapie

gehlshaimer strasse 20  
18147 rostock

tbroese@web.de

www.gehlsheim.org