

Alkoholkonsumstörungen und komorbide Depressionen: Häufigkeit, Ursachen, Folgen und Behandlungsansätze

Ulrich W. Preuss

Zusammenfassung

Affektive Erkrankungen, insbesondere Depressionen, treten bei Alkoholkonsumstörungen (schädlicher Konsum oder Abhängigkeit von Alkohol) überzufällig häufig auf. Bei der Diagnostik komorbider affektiver Erkrankungen ist bedeutsam, diese erst nach dem Abklingen von Intoxikation und Entzugssymptomen zu diagnostizieren, da beide selbst mit affektiven, ängstlichen und psychovegetativen Symptomen verbunden sein können. Außerdem ist die Unterscheidung von alkoholinduzierten von davon unabhängigen depressiven Störungen bedeutsam, da sie unterschiedliche Ursachen, Verläufe, Behandlungsstrategien und Prognosen aufweisen. Eine Reihe von Modellen wird für die Ätiologie komorbider affektiver Erkrankungen und Alkoholkonsumstörungen (unidirektionales Modell, bidirektionales Modell mit Selbstmedikation und gemeinsame biologische Faktoren) diskutiert. Ein Ziel dieses Artikels ist es, diese Modelle an empirischen Daten zu spiegeln und die Validität der verschiedenen Modelle einzuordnen.

Schlüsselwörter: Komorbidität, affektive Störungen, alkoholbezogene Erkrankungen, ätiologische Modelle, Molekulargenetik

Summary

Affective disorders, in particular depression, co-occur very often with alcohol use disorders (harmful use or dependence). The diagnosis of comorbid affective diseases should be made in the absence of intoxication or withdrawal symptoms. Both may be associated with affective, anxious and psychovegetative symptoms and mimic a depressive disorder. Furthermore, the distinction between alcohol-induced and independent depressive disorders is clinically relevant since they have different causes, course of disease, treatment strategies and prognoses. Several models are discussed for the etiology of comorbid affective diseases and alcohol use disorders (unidirectional model, bidirectional model with self-medication and common biological factors). One aim of this article is to reflect these models on empirical data and to classify the validity of the different models.

Keywords: comorbidity, affective disorders, alcohol-related disorders, etiological models, molecular genetics

Einleitung

Wenn zwei Störungen oder Krankheiten bei derselben Person gleichzeitig oder nacheinander innerhalb der Lebenszeit, eines Jahres oder aktuell auftreten, werden sie als komorbid bezeichnet. Komorbidität bedeutet auch, dass die Krankheiten zusammenwirken und den Verlauf und die Prognose beider beeinflussen können (Santucci, 2012). Diese Übersicht gibt Aufschluss über den Stand der Wissenschaft in Bezug auf die Komorbidität von Störungen des Alkoholkonsums mit affektiven Erkrankungen.

Inhalt und Ziel dieser Übersicht ist es insbesondere, ätiologische Modelle, Diagnostik und Folgen von komorbiden affektiven Erkrankungen, namentlich Depressionen und bipolare Erkrankungen mit Alkoholkonsumstörungen darzustellen und an ausgewählten klinischen Daten zu spiegeln.

Depressionen

Leitsymptome depressiver Störungen beinhalten nach ICD-10 die depressive Stimmung in ei-

nem ungewöhnlichen Ausmaß, die mindestens seit zwei Wochen anhält, ein Interessen- und Freudverlust (Anhedonie) an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren, und ein verminderter Antrieb und gesteigerte Ermüdbarkeit. Zu den zusätzlichen Symptomen können eine Minderung des Selbstvertrauens, unbegründete Selbstvorwürfe, Suizidalität, Schuldgefühle, Konzentrationsprobleme, psychomotorische Unruhe, Störungen des Schlafes und des Appetites und auch wahnhaftige Symptome treten. In der Regel handelt es sich um synthyme Wahnsymptome (z. B. nihilistischer Wahn; Dilling & Freyberger, 2010).

Depression:

A. Mindestens zwei der folgenden drei Symptome liegen vor:

1. Depressive Stimmung, in einem für die Betroffenen deutlich ungewöhnlichen Ausmaß, die meiste Zeit des Tages, im Wesentlichen unbeeinflusst von den Umständen, für mindestens zwei Wochen;
2. Interessen- oder Freudverlust an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren;
3. verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit.

B. Eins oder mehrere zusätzliche der folgenden Symptome (leicht: 4–5; Mittelgradig: 6–7; Schwer ≥ 8 aus A und B):

1. Verlust des Selbstvertrauens,
2. unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte, unangemessene Schuldgefühle,
3. wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizid oder suizidales Verhalten,
4. Klagen über oder Nachweis eines verminderten Denk- oder Konzentrationsvermögens, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit,
5. psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung,
6. Schlafstörungen jeder Art,
7. Appetitverlust oder gesteigerter Appetit.

Als Abhängigkeitskriterien gelten nach dem ICD-10 die folgenden sechs Kriterien:

1. Starkes, oft unüberwindbares Verlangen, die Substanz einzunehmen (Craving),
2. Schwierigkeiten, die Einnahme zu kontrollieren (bzgl. Beginn, Beendigung und Menge des Konsums) (Kontrollverlust),
3. körperliche Entzugssymptome (Substanztypisches Entzugssyndrom),

4. Benötigung immer größerer Mengen, um die gewünschte Wirkung zu erhalten (Dosissteigerung, Toleranzentwicklung),
5. Vernachlässigung anderer Verpflichtungen, Aktivitäten, Vergnügen oder Interessen,
6. anhaltender Gebrauch der Substanz(en) trotz besseren Wissens und trotz eingetretener schädlicher psychischer oder physischer Folgen.

Bipolare Störungen

Neben depressiven Episoden leiden Personen mit bipolaren Störungen an manischen (Bipolar I nach DSM-IV) oder hypomanischen (Bipolar II nach DSM-IV) Syndromen. Zur Klinik der Manie gehört je nach Schweregrad ein gesteigerter Antrieb, psychomotorische Unruhe, Logorrhoe, leicht irritierbare Konzentration und Fokussierung, assoziative Lockerung der Gedanken, reduzierter Schlaf und häufig eine gesteigerte Libido. Ebenfalls zählt eine Reihe von Verhaltensauffälligkeiten wie risikoreiches, impulsives Verhalten, vermehrte Einkäufe und wahllose Sozialkontakte dazu. Die Betroffenen sind oft distanzlos, vermindert kritikfähig, sind ideenflüchtig, ruhelos und getrieben. Ebenfalls können Größen-, Liebes- oder Beziehungsideen bestehen, akustische und optische Halluzinationen sind eher selten und nicht typisch.

Häufigkeit und Bedeutung

Die Komorbidität von Alkoholkonsumstörungen mit Depressionen ist überzufällig hoch. Epidemiologische Studien weisen auf eine zwei- bis vierfach erhöhte Lebenszeitprävalenz von affektiven Störungen bei Personen mit Alkoholabhängigkeit oder -missbrauch (nach DSM-III-R) hin (Regier et al., 1990). In einer Übersichtsarbeit schwankten die Raten komorbider Alkoholabhängigkeit bei Depressionen in 14 Studien zwischen zehn und 60 Prozent (Raimo & Schuckit, 1998). Die Rate schwankt in Abhängigkeit von der jeweilig untersuchten Stichprobe. Personen in klinischen Behandlungssettings für die Alkoholabhängigkeit weisen eher höhere Raten auf (z. B. Preuss, 2008).

In der aktuell größten epidemiologischen Untersuchung zu alkoholassozierten Erkrankungen (NESARC: National Epidemiological Survey on Alcohol-Related Consequences; Grant et al., 2016) konnten signifikante statistische Assoziationen zwischen Alkohol- und Substanzkonsumstörungen mit einer Reihe von affektiven Erkrankungen gezeigt werden, wie

der Majoren Depression (Odds Ratio, *OR* 1.3); Dysthymie (*OR* 1.5) und der bipolaren Erkrankung (*OR* 1.5).

Für die klinische Praxis ist die Unterscheidung von Subtypen depressiver Störungen relevant, etwa zwischen alkoholinduzierten und primären („unabhängigen“) Depressionen. In verschiedenen Studien beträgt das Verhältnis von induzierten vs. unabhängigen Depressionen etwa ein Drittel zu zwei Drittel (Raimo & Schuckit, 1998).

Bei bipolaren Störungen ist im Vergleich zu anderen psychischen Störungen die Rate von komorbiden KUD besonders hoch. In der ECA-Studie wurden Häufigkeiten von 46.2 bzw. 39.2 Prozent bei Bipolar I und II festgestellt (Regier et al., 1990). In der aktuelleren NESARC-Studie fanden sich Raten von 54.6 bzw. 51.8 Prozent sowie ein bis zu 14fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AUD (Bega et al., 2012).

Ursachen

Insgesamt werden drei Modelle in der Literatur diskutiert, um den Zusammenhang von AUD und affektiven Störungen zu erklären: Direkte „kausale“ Modelle werden am häufigsten erwähnt. Diese Modelle erklären, wie eine „Primärstörung“ eine „Sekundärstörung“ verursacht. Darüber hinaus erweitern „indirekte Kausalmodelle“ das direkte Modell um die Idee, dass eine zuerst (primär) auftretende Erkrankung einen Risikofaktor darstellt, der die Entwicklung einer sekundären Störung hervorruft (z. B. ein Arbeitsplatzverlust durch Alkoholkonsumstörung führt zum Ausbruch einer anhaltenden Depression). Bidirektionale Modelle stellen häufig sich selbst verstärkende Wirkungskreisläufe („Teufelskreise“) dar, in denen die beiden Störungen interagieren (einschließlich der Selbstmedikation), mit der Vorstellung dass ein Konsum von Alkohol zur Linderung depressiver Symptome zu einer Erhöhung des Alkoholkonsums führt, die wiederum die Depression verschlimmert (Übersicht bei Moggi & Preuss, 2019).

Das Modell der „gemeinsamen Faktoren“ behauptet, dass beide Störungen ätiologische Bedingungen wie genetische Veranlagung oder Exposition gegenüber Umweltfaktoren (z. B. elterliche AUD oder familiäre Gewalt) teilen können.

In der Folge soll anhand von Ergebnissen einer Familienstudie überprüft werden, inwieweit diese oben genannten Modelle auch empirisch zutreffend sind.

Unidirektionale Modelle

- Depression – Sucht
- Sucht – Depression

Ein früherer Ansatz zur Diagnostik, Behandlung und Prognosestellung bei komorbiden Depressionen bei Alkoholkonsumstörungen war, zwischen als primären oder sekundären Erkrankungen, abhängig von der Sequenz des Erkrankungsbeginns einzustufen (Schuckit et al., 1985). Eine primäre Alkoholkonsumstörung oder Depression geht jeweils der anderen Erkrankung voraus, die dann als „sekundär“ definiert wird.

Weitere Studien zeigten, dass Depressionen auch während längerer Phasen der Abstinenz entstehen können und dann die Störungsentstehung trotz zuerst aufgetretener Alkoholkonsumstörung eben nicht durch den Alkoholkonsum beeinflusst wird (Schuckit et al., 1997, 2007). Der Begriff „unabhängig“ (ID) wurde für diese Depressionen verwendet, die vor Beginn der Alkoholkonsumstörung oder bei anhaltender Abstinenz auftreten, während depressive Syndrome, die nur während einer Periode des aktiven Alkoholkonsums auftraten, als „induziert“ (SID) bezeichnet wurden (Schuckit et al., 1997).

Epidemiologische Ergebnisse, die unter dem Einsatz von strukturierten Interviews gewonnen wurden (NESARC; Grant et al., 1996), erfassten die Stichprobe mittels der diagnostischen Kriterien für ID und SID. In dieser Studie unter Personen mit einer Substanzkonsumstörung (SUD) im letzten Jahr hatten 15.15 Prozent insgesamt eine Depression (MDD), inklusive substanzinduzierter MDD. Die meisten dieser Individuen (14.5%) hatten eine unabhängige MDD, nur ein kleiner Teil war substanzinduziert. In klinischen Stichproben hingegen zeigte sich eine Verteilung von rund $\frac{2}{3}$ SID vs. $\frac{1}{3}$ ID (Schuckit et al., 1997).

Aus der Auswertung von epidemiologischen Daten geht hervor, dass bei einem beträchtlichen Anteil der Betroffenen die Depression der Alkoholkonsumstörung zeitlich voraus geht (zwischen 16% und 28%, Odds Ratios zwischen 1.6 und 3.5). In der umgekehrten Konstellation (zeitlich zuerst Alkoholkonsumstörung, dann Entwicklung einer Depression) sind die Raten ähnlich hoch und liegen bei 13–32 Prozent (siehe Tabelle 1; Moggi & Preuss, 2019).

Eine Analyse der Collaborative Study on Genetics in Alcoholism (COGA; Reich et al., 1998) weist auf die Sequenz des Erkrankungsbeginns von Alkoholkonsumstörungen sowie „unabhängigen“ und „induzierten“ Depressionen hin (Schuckit et al., 1997, 2007). Während

| | ECA LP in% | | NCS LP in% | | NESARC 12 M in% | | ECA OR | | NCS OR | | NESARC OR (95 CI) | |
|---|------------|------|------------|------|-----------------|------|--------|------|--------|------|-------------------|------------------|
| | AUD | SUD | AUD | SUD | AUD | SUD | AUD | SUD | AUD | SUD | AUD | SUD |
| Komorbidität, bei der zunächst eine psychische und danach eine Substanzkonsum-Störung aufgetreten ist | | | | | | | | | | | | |
| Schizophrenie | 33.7 | 27.5 | – | – | – | – | 3.3 | 6.2 | – | – | – | – |
| Depression | 16.5 | 18.0 | 27.9 | 34.5 | 16.4 | 6.61 | 1.6 | 3.8 | 3.7 | 3.6 | 1.9 (1.7–2.1) | 9.0 (6.5–12.7) |
| Bipolare Störungen | 46.2 | 40.7 | 32.0 | 34.5 | 47.8 | 21.2 | 4.6 | 8.3 | 2.7 | 2.8 | 3.5 (2.8–4.2) | 10.2 (6.6–13.4) |
| Angststörungen | 17.9 | 11.9 | 40.9 | 54.4 | 13.0 | 2.4 | 1.8 | 2.5 | 2.1 | 2.1 | 2.3 (2.12–2.6) | 6.2 (4.4–8.7) |
| Persönlichkeitsstörungen (v. a. ASPD) | 73.6 | 42.0 | 58.3 | 45.0 | 30.3 | 39.5 | 14.7 | 13.4 | 11.7 | 13.9 | 6.5 (5.3–8.0) | 18.5 (13.6–25.1) |
| Komorbidität, bei der zunächst eine Substanzkonsum- und danach eine psychische Störung aufgetreten ist | | | | | | | | | | | | |
| Schizophrenie | 3.8 | 6.8 | – | – | – | – | 5.1 | 2.4 | – | – | – | – |
| Depression | 13.4 | 26.4 | 32.0 | 34.5 | 13.7 | 40.0 | – | – | – | – | – | – |
| Bipolare Störungen | 1.9 | 6.3 | 2.0 | 2.5 | 17.4 | 22.8 | 3.7 | 5.5 | – | – | – | – |
| Angststörungen | 19.4 | 28.3 | 21.4 | 14.6 | 17.1 | 43.0 | – | – | – | – | – | – |
| Persönlichkeitsstörungen (v. a. ASPD) | 14.3 | 17.8 | 21.3 | 30.3 | 19.2 | 15.2 | 3.1 | 3.3 | – | – | – | – |

Tabelle 1

Raten der Komorbidität in verschiedenen epidemiologischen Stichproben (aus Moggi & Preuss, 2019)

unabhängige Depressionen vor dem Beginn einer Konsumstörung oder während längerer Phasen der Abstinenz auftreten, entstehen alkoholinduzierte Depressionen im Zusammenhang mit Phasen intensiven und regelmäßigen Alkoholkonsums und können im Verlauf einer Entzugstherapie innerhalb weniger Wochen wieder abklingen, sodass dieses Verlaufscharakteristikum bei Behandlungen berücksichtigt werden muss (Raimo & Schuckit, 1998).

Demnach liegt vor allem bei induzierten Depressionen eine klare Abfolge des Erkrankungsbeginns vor (zuerst Alkoholabhängigkeit etwa im Alter von 25 Jahren, dann Entwicklung der induzierten Depression im Alter von etwa 30 Jahren). Dieses Muster ist auch für Männer und Frauen reproduzierbar. Bei unabhängigen Depressionen ist hingegen die Reihenfolge des Erkrankungsbeginns weniger klar belegbar. Auch bei dieser entstehen die Depressionen eher in Zeiträumen, bei denen die Betroffenen nach dem Beginn einer Alkoholabhängigkeit (mit Mitte 20) längere Zeit (> 6 Monate) abstinent sind (ebenfalls im Alter über 30 Jahren).

Aus den Auswertungen der prospektiven Daten der COGA-Stichprobe zeigte sich bei beiden Formen komorbider Depressionen (unabhängig und induziert), dass die Rate der Frauen und der alkoholassozierten Gewalt (Schlägereien unter Alkohol, Angriffe auf Familienmitglieder) signifikant erhöht ist (als bei Depression ohne Alkoholabhängigkeit). Bei Personen mit induzierten Depressionen sind im Vergleich zu Personen mit unabhängigen Depressionen die Zahl der Kriterien der Alkoholabhängigkeit sowie die Trinkmenge signifikant erhöht. Im Verlauf über fünf Jahre ergibt sich, dass bei beiden

komorbiden Gruppen die Anzahl der depressiven Episoden und das Ausmaß der affektiven Symptome höher, die soziale Funktionsfähigkeit aber signifikant erniedrigt ist.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass die jeweils in der Biographie zuerst auftretende Erkrankung für den weiteren Verlauf die größere Bedeutung hat. Tritt zuerst eine Alkoholabhängigkeit und dann die Depression auf, dann stehen die Beschwerden der Alkoholabhängigkeit im Vordergrund. Außerdem beeinflussen sich im Verlauf bei beiden Formen komorbider Depressionen die affektive Störung und die Alkoholabhängigkeit jeweils gegenseitig ungünstig.

Komorbide bipolare Erkrankungen

Die Auswertung der Erkrankungssequenz bei bipolaren Erkrankungen ist dadurch erschwert, dass jeweils mindestens eine depressive und eine manische (hypomanische) Episode in der Lebenszeit aufgetreten sein muss, damit die Diagnose einer bipolaren Erkrankung (Bipolar I und II) gestellt werden kann. Die Ersterkrankung der Alkoholabhängigkeit fällt zeitlich im Durchschnitt zwischen den Beginn der Depression und der ersten manischen Episode.

Wie bei den komorbiden depressiven Erkrankungen kann durch die prospektive Analyse der komorbiden bipolaren Erkrankungen (Bipolar I und II) eine höhere Rate von Arbeitslosigkeit, geringere soziale Funktionsfähigkeit, im Verlauf mehr affektive Symptome und häufigere depressive Episoden, im Vergleich zu Bipolar I und II alleine, gefunden werden. Insbesondere Frauen mit Bipolar-I-Erkrankungen

sind im Verlauf durch mehr Symptome der Alkoholabhängigkeit, mehr Behandlungen, mehr affektive Symptome und geringere psychosoziale Funktionsfähigkeit betroffen.

Bidirektionale Modelle treffen demnach vor allem im Verlauf bei komorbiden depressiven und bipolaren Erkrankungen zu. Sind beide Erkrankungen erst einmal eingetreten, dann beeinflussen sie sich über Jahre gegenseitig und in ungünstiger Weise und führen sowohl bei der Alkoholabhängigkeit als auch bei der affektiven Störung zu mehr Symptomen, einem schwereren Verlauf und schlechterer psychosozialer Funktionsfähigkeit.

Selbstmedikation und Affektregulationsmodell

Die Selbstmedikationshypothese (SM) ist ein Modell, das die Komorbidität zwischen affektiven sowie Angststörungen mit Alkohol- und Substanzkonsumstörungen erklären soll (Khantzian, 1985, 1997). In diesem Konzept werden Alkohol und andere Substanzen als Bewältigungsmechanismen eingesetzt, um mit schwierigen Symptomen bei affektiven Erkrankungen umzugehen. Das betroffene Individuum setzt die Substanz (z. B. Alkohol) ein, entweder um belastende Beschwerden bei Angst und Depression zu lindern, oder diese sogar zu verstärken (Manie). Da der Substanzkonsum kurzfristig erwünschte Wirkungen zeigen kann, wird dieser zu einer immer häufiger angewandten Bewältigungsstrategie. In der Folge kann sich der regelmäßige Konsum zu einem pathologischen Gebrauch (schädlicher Konsum oder Abhängigkeit) entwickeln (Turner et al., 2018).

Zwei wichtige epidemiologische Studien der letzten Jahrzehnte berichteten über die Prävalenz von SM und deren Rolle bei der Komorbidität von affektiven und Alkohol- und Substanzkonsumstörungen in der Allgemeinbevölkerung. Die aktuellste Untersuchung ist die „National Epidemiologic Study of Alcohol and Related Conditions“ (NESARC; Grant et al., 2003, 2004; Grant & Kaplan, 2005), die ältere der „National Comorbidity Survey“ (NCS; Kessler et al., 1994).

Bei der Betrachtung der Prävalenz von SM (Alkohol und/oder Drogen) zeigten die Ergebnisse des NCS einen Prävalenzbereich der SM von 7.9 Prozent für Sozialphobie, bis 35.6 Prozent für die GAD (Generalisierte Angststörung; Bolton et al., 2006). Bei Personen mit Depressionen und irgendeiner Angststörung betrug die Rate 56.8 Prozent. Im Vergleich betrug die SM mit Alkohol und Drogen bei Bipolar-II-Erkrankungen

in der NESARC-Welle 1 23.9 Prozent und Dysthymie 12.1 Prozent, während Bipolar-I-Personen eine SM-Prävalenz von 41.0 Prozent berichteten (Bolton et al., 2009). Die Prävalenz der SM für irgendeine Depression betrug 24.1 Prozent.

Zusammenfassend ist SM bei einem signifikanten Anteil der Betroffenen mit affektiven Störungen vorhanden und damit relativ häufig. Der anfängliche Konsum von Alkohol und anderen Substanzen zur Bewältigung verschlimmernder Depressionssymptome oder zur Intensivierung von manischen Symptomen kann sich sehr wohl zu einem häufigen und pathologischen Konsum entwickeln, der sich mit der Zeit immer mehr unabhängig von der affektiven Störung entwickelt (Moggi, 2007). Infolgedessen können Einzelpersonen Alkohol nicht nur verwenden, um mit affektiven Symptomen fertig zu werden, sondern auch Alkohol und Drogenentzug oder psychiatrische Symptome, die durch Intoxikation und andere Alkohol- oder Drogenwirkungen verursacht werden, zu mildern.

Ätiologisch liegt der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen bei komorbiden affektiven und Angststörungen das so genannte Affektregulationsmodell zu Grunde (Moggi, 2007). Demnach kann ein Alkoholkonsum zu einer kurzfristigen Besserung von aversiven Symptomen führen. Dies resultiert im Sinne einer negativen Verstärkung in eine positive Wirkungserwartung an die Substanz, die dann einen anhaltenden Substanzkonsum operant verstärkt (Toleranzentwicklung), aber andererseits durch die (toxische) Substanzwirkung selbst die Auslösung von affektiven und Angstsymptomen führt, die wiederum den Substanzkonsum fördert.

Während SM ein plausibles Konzept ist, um die Komorbidität zwischen affektiven und Alkohol- und Substanzkonsumstörungen zu erklären, sind andere Mechanismen ebenfalls als integriert anzusehen. Erstens kann auch eine umgekehrte Richtung vorhanden sein, nämlich ein Substanzkonsum, der zu einer psychiatrischen Störung führt. Zweitens ist weiterhin möglich, dass eine gemeinsame biologische oder genetische Verwundbarkeit für beide Störungen vorhanden ist (d. h. ein Kindheitstrauma), die das Risiko sowohl für eine Depression als auch eine ASUD erhöhen kann; und drittens eine Gen-Umwelt-Interaktion, die das Risiko für beide Erkrankungen erhöht, unter Moderation oder Mediation einer dritter Variable (z. B. Umweltbedingungen in der Jugend und Verfügbarkeit von Alkohol oder Drogen, indirekte kausale Beziehung; Kraemer et al., 2001; Zhou et al., 2017).

Konzept der „gemeinsamen biologischen Faktoren“

Beim „common factors“-Modell wird aufgrund von epidemiologischen, genetischen und neurobiologischen Erkenntnissen die Auffassung vertreten, dass Personen mit affektiven Erkrankungen und Alkoholkonsumstörungen eine gemeinsame biologische Vulnerabilität aufweisen (Moggi, 2019).

Sowohl die Alkohol- und Substanzkonsumstörungen als auch andere psychische Erkrankungen werden durch überlappende biologische Faktoren wie genetische und epigenetische Veränderungen, Beeinflussung und Veränderung ähnlicher Hirnareale und neuronaler Schaltkreise und nicht zuletzt durch Umwelteinflüsse wie frühzeitige Belastung durch Stress oder Traumata mit verursacht (Kelly & Daley, 2013).

Beteiligung von Hirnregionen und Neurotransmittern

Viele Bereiche des Gehirns sind sowohl in die Ätiologie von Störungen des Alkohol- und Drogenkonsums als bei psychischen Erkrankungen betroffen. Zum Beispiel können die Schaltkreise im Gehirn, die Belohnung, Entscheidungsfindung, Impulskontrolle und Emotionen vermitteln, durch Alkohol beeinflusst werden. Andererseits ist gut belegt, dass bei Depressionen und anderen psychischen Störungen ähnliche Regionen beteiligt sind. Darüber hinaus sind mutmaßlich mehrere Neurotransmittersysteme bei der Entstehung und Ausprägung von Substanzkonsumstörungen als auch an affektiven Störungen beteiligt, darunter zum Beispiel Dopamin, Serotonin, Glutamat, GABA und Noradrenalin (Volkow et al., 2007; Xing et al., 2016; Marazziti, 2017; Tsapakis & Travis, 2002; Kumar et al., 2013; Aston-Jones & Kalivas, 2008).

Hinweise aus molekulargenetischen Studien

Schätzungsweise sind etwa 40–60 Prozent des Phänotyps eines Individuums für Störungen des Alkohol- und Drogenkonsums auf genetische Faktoren zurückzuführen (Hartz & Bierut, 2010). Eine wichtige Hypothese der Komorbiditätsforschung besteht in der Suche nach den Faktoren, die das Risiko der Betroffenen zur Entwicklung beider Störungsbilder signifikant erhöht oder dazu beiträgt, eine weitere Erkrankung nach dem Auftreten einer ersten Störung zu entwickeln. Der größte Teil dieses Risiko

entsteht mutmaßlich durch komplexe Wechselwirkungen zwischen mehreren Genen und genetische Wechselwirkungen mit Umwelteinflüssen (Hartz & Bierut, 2010).

Zwillingsstudien, die besonders geeignet sind, biologisch-genetische von Umweltfaktoren zu unterscheiden, belegten gemeinsame genetische Faktoren sowohl für die Depression als auch den Alkoholkonsum und assoziierte Störungen (Sullivan et al., 2000; Vrieze et al., 2013; Verhulst et al., 2015). Das gemeinsame genetische Risiko beider Störungsbilder korreliert mutmaßlich um den Faktor 0.3–0.6 (Kendler et al., 1993; Prescott et al., 2000).

Zwei weitere Untersuchungen evaluierten die mögliche kausale Wirkung des Alkoholkonsums zur Entstehung einer Depression. Eine Variante des alkoholmetabolisierenden Enzyms AHD1B konnte ursächlich allerdings nicht mit Depressionen in Verbindung gebracht werden (Almeida et al., 2014). Diese und eine weitere Variante im ADH1C-Gen wurden in einer größeren Studie (Wium-Andersen et al., 2015) bei 68 486 Personen aus der Allgemeinbevölkerung untersucht und es fand sich ebenfalls keinen Zusammenhang.

Eine größere genomweite Assoziationsstudie wurde im letzten Jahr publiziert (Walters et al., 2018) und $n = 14\,904$ Personen mit einer Alkoholabhängigkeit sowie 37 944 Kontrollen von insgesamt 28 Fall-Kontroll- sowie Familienstudien einbezogen. Neben signifikanten Assoziationen mit der Alkoholabhängigkeit konnten genetische Korrelationen der Alkoholabhängigkeit mit 17 weiteren psychiatrischen relevanten Eigenschaften gefunden werden, unter anderem auch der Depression ($r = 0.561$, $p < 0.001$; Walters et al., 2018).

In einer aktuellen GWAS-Meta-Analyse wurden mehrere größere Stichproben eingeschlossen, um erneut die genetische Beziehung zwischen AD und MDD (Polimanti et al., 2019) und umkehrt MDD zu AD zu untersuchen. Dazu zählen Studien zur Depression (Wray et al., 2018), Alkoholabhängigkeit (Walters et al., 2018) und die UK Biobank on Alcohol Consumption (AC). Insgesamt wurden 488 000 Teilnehmer für die Analysen genotypisiert. Im Ergebnis konnte eine genetische Überlappung zwischen MD und AD berechnet werden, die einen möglichen kausalen Effekt der Depression auf die Alkoholabhängigkeit nahelegt. Allerdings konnte in epidemiologischen Studien (Boden & Fergusson, 2011) kein entsprechender Effekt gefunden werden. Beeinflussung des Ergebnisses durch mangelnde Anzahl von identifizierten genetischen Varianten (Depression > Alkoholabhängigkeit) oder die geringe Fallzahl werden als mögliche Faktoren für die Nichtve-

rifizierung benannt. Außerdem dürfen die relevanten Gen \times Umwelt-Interaktionen keinesfalls vergessen werden. Als relevante Umweltfaktoren können u. a. die Belastung durch Traumata, Stress, aber auch Verfügbarkeit der Substanz gezählt werden, die mit dem genetischen Hintergrund des Individuums interagiert und in einem Risiko-Schwellen-Modell zur Entwicklung von Abhängigkeit, aber auch psychischer Erkrankung beitragen können. Bei der Entwicklung einer Komorbidität ist von einem Zusammenspiel zahlreicher genetischer Faktoren, Stoffwechselwege und neuronaler Schaltkreise mit einer Vielzahl von Umweltfaktoren (o. g. Beispiele) auszugehen (Enoch, 2012).

Zusammenfassend weisen verschiedene Studien, jüngst vor allem mit molekularbiologischen Methoden und genetischer Statistik, darauf hin, dass zumindest ein Teil des genetischen Risikos für die Depression mit dem von Alkoholkonsumstörungen und Alkoholkonsum überlappt. Eine aktuelle Auswertung verschiedener genetischer Stichproben weist auf eine mögliche genetische kausale Beziehung eher zwischen Depressionen und Alkoholabhängigkeit, nicht aber in die umgekehrte Richtung, hin (Polimanti et al., 2019).

Kausalität?

1965 schlug Sir Austin Bradford Hill im Rahmen eines Vortrages im Rahmen der „Proceedings of the Royal Society of Medicine“ Aspekte für die Auswertung von epidemiologischen Daten vor, die auf eine mögliche Kausalität hinweisen (Hill, 1965).

Diese „Aspekte“ umfassen zunächst die *Stärke des Zusammenhangs*. Eine größere Stärke der Ursache hat einen größeren Effekt als eine schwache. Bezogen auf die Komorbidität von Depression und Alkoholabhängigkeit gibt es aus bisherigen Daten allerdings keine ausreichenden Belege, dass eine schwerere Ausprägung beider Störungsbilder zu einer höheren Wahrscheinlichkeit der jeweils anderen führt.

Die *Konsistenz des Zusammenhangs* bezieht sich darauf, dass die Beziehung zwischen beiden Erkrankungen in verschiedenen Stichproben und unter Verwendung verschiedener methodischer Ansätze und in beide Richtungen bestätigt wurde. Tatsächlich wurden Zusammenhänge beider Erkrankungen in verschiedenen Stichproben gezeigt, und verschiedene Methoden (epidemiologisch, molekulargenetisch) kamen zur Verwendung und belegten Zusammenhänge in beide Richtungen (Alkoholkonsumstörungen $>$ Depressionen und umkehrt). Wie weiter oben erläutert, konnte

eine genetische Meta-Analyse eine mögliche Kausalität von Depression $>$ Alkoholkonsumstörung belegen.

Die *Spezifität der Beziehung* weist darauf hin, dass eine Exposition immer zu einem spezifischen Ergebnis führt. Allerdings sind beide Störungsbilder, Depressionen und Alkoholkonsumstörungen eben nicht nur mit einer, sondern abhängig von zahlreichen Einflussfaktoren mit mehreren Komorbiditäten sowohl somatischer als auch psychischer Art assoziiert. So treten bei Depressionen oft Angststörungen und kardiovaskuläre Erkrankungen komorbide auf, während die Alkoholabhängigkeit beispielsweise mit einer höheren Rate anderer Abhängigkeitserkrankungen und somatischer Störungen wie Lebererkrankungen assoziiert ist.

Die *Temporalität* ist ein Kriterium, das die Sequenz von Wirkung und Ursache beschreibt. Eine Ursache muss demnach einer Wirkung vorausgehen. Diese Temporalität lässt sich klinisch am ehesten bei alkoholinduzierten Depressionen eruieren, wo der Alkoholkonsum und die dazugehörige Störung dem Beginn der Depression zeitlich vorangehen. Beim „*biologischen Gradienten*“ wird auf eine Dosis-Wirkungsbeziehung hingedeutet. Demnach bedeutet eine schwerere Ausprägung der einen Störung auch eine schwerere Ausprägung der jeweils anderen. Dies ist für die Komorbidität von Depressionen und Alkoholkonsumstörungen bisher nicht ausreichend belegt. Zudem weist die „*Plausibilität*“ darauf hin, dass die Beziehung durch aktuelle biologische Theorien erklärt und eingeordnet werden kann. Hinweise darauf, dass spezifische Neurotransmitter, Hirnregionen und neuronale Netzwerke bei beiden Störungsbildern gemeinsam betroffen sein können, liegen zwischenzeitlich vor. Gestützt wird die gemeinsame Ätiologie durch aktuelle molekularbiologische Studien. Allerdings weist bereits Hill darauf hin, dass biologische Plausibilität immer von jeweils aktuellen Kenntnisstand der Forschung abhängt, dessen Fortgang zeitlich und inhaltlich unbestimmt ist und somit abschließende Schlussfolgerungen nicht gezogen werden können (Rottman & Greenland, 1998).

Entsprechend schloss bereits Hill, dass „jegliche wissenschaftliche Arbeit unvollständig ist“ und „durch fortschreitendes Wissen modifiziert“ wird. So verhält es sich auch mit dem Verhältnis von komorbiden affektiven Erkrankungen und Alkohol- bzw. Substanzkonsumstörungen. Das Bild ist (noch) nicht vollständig und kann jederzeit durch neue, aktuelle Erkenntnisse, sei es aus der Epidemiologie als auch der biologisch-genetischen Forschung,

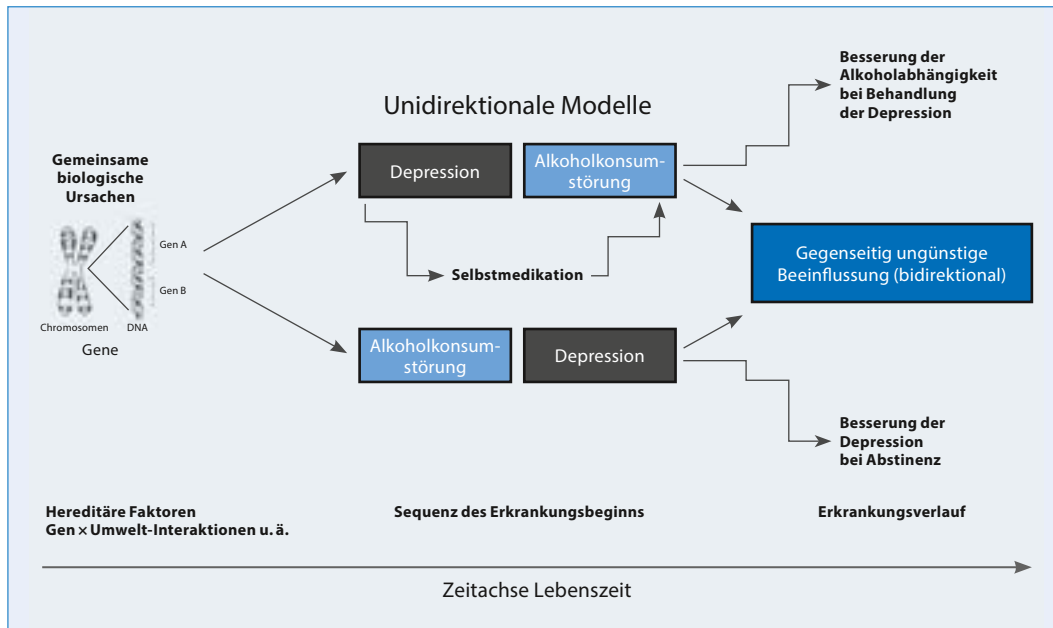


Abbildung 1

Modelle der Komorbidität affektiver Erkrankungen und Alkohol- und Substanzkonsumstörungen im zeitlichen Verlauf der Krankheitsentwicklung und des Krankheitsverlaufes

ergänzt und geändert werden (Lucas & McMichael, 2005).

Ableitung eines übergreifenden Modells der Komorbidität von Alkoholkonsumstörungen und Depressionen

Ausgehend von den Ergebnissen der Auswertung der COGA-Studie und anderer epidemiologischer Forschung sowie den Erörterungen zu den genetischen Grundlagen von Alkoholabhängigkeit und Depression kann folgendes Modell zur Komorbidität kurz skizziert werden (siehe Abbildung 1). Demnach liegen beiden Störungen möglicherweise gemeinsame genetisch-biologische Risikofaktoren zu Grunde, die jeweils in Interaktion mit Umwelt und Gen x Gen-Interaktionen über die Lebenszeit zum Auftreten der jeweiligen Indexerkrankung Depression (oder auch der Alkoholabhängigkeit) führen. Diese Faktoren führen aber auch dazu, dass Personen mit der einen Erkrankung (bessere Hinweise für die Depression) z. B. durch Alkoholkonsum als Selbstmedikation die andere Störung entwickeln, die jeweils eine Eigendynamik aufweist. Damit ist für diesen Abschnitt der Krankheitsentwicklung und des Verlaufs ein eher unidirektionales Modell im Vordergrund. Im weiteren Verlauf zeigt sich nach dem Eintreten beider Störungsbilder eine jeweils gegenseitige und ungünstige Beeinflussung des einen auf das andere Störungsbild. Dies gilt vor allem für bipolare Erkrankungen, wo die Sequenz des Erkrankungsbeginns von Alkoholkonsumstörungen und affektiver Erkrankung häufig weniger eindeu-

tig ist, als bei komorbiden Depressionen. Somit kann in Abhängigkeit von der klinisch-diagnostischen Untersuchung des Betroffenen in der jeweiligen Erkrankungsphase (Disposition, Auftreten, Verlauf) beobachtet werden, welches der genannten ätiologischen Modelle zutreffend ist. Bei Erkrankungsbeginn sind genetisch-biologische Dispositionen für beide Erkrankungen beim Betroffenen vorhanden. Aus der Sequenz des Erkrankungsbeginns der komorbiden Erkrankungen (vor allem Depression > Alkoholkonsumstörung), zusammen mit Selbstmedikation, ist ein unidirektionales Modell die beste Erklärung. Im Verlauf trifft das bidirektionale Modell zu, da es zu einer gegenseitigen Verstärkung der beiden Störungsbilder kommt (siehe Abbildung 1).

Literatur

- Almeida, O. P., Hankey, G. J., Yeap, B. B., Gollidge, J. & Flicker, L. (2014). The triangular association of ADH1B genetic polymorphism, alcohol consumption and the risk of depression in older men. *Molecular Psychiatry*, 19, 995–1000.
- Aston-Jones, G. & Kalivas, P. W. (2008). Brain norepinephrine rediscovered in addiction research. *Biol Psychiatry*, 63 (11), 1005–1006.
- Bega, S., Schaffer, A., Goldstein, B. & Levitt, A. (2012). Differentiating between bipolar disorder types I and II: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Affect Disord*, 138, 46–53.
- Boden, J. M. & Fergusson, D. M. (2011). Alcohol and depression. *Addiction*, 106, 906–914.

- Bolton, J., Cox, B., Clara, I. & Sareen, J. (2006). Use of alcohol and drugs to self-medicate anxiety disorders in a nationally representative sample. *J Nerv Ment Dis*, 194, 818–825.
- Bolton, J. M., Robinson, J. & Sareen, J. (2009). Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Affect Dis*, 115, 367–375.
- Dilling, H. & Freyberger, H. J. (2010). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen* (7. Aufl.). Bern: Huber.
- Enoch, M. A. (2012). The influence of gene-environment interactions on the development of alcoholism and drug dependence. *Curr Psychiatry Rep*, 14 (2), 150–158.
- Grant, B. F., Hasin, D. S. & Dawson, D. A. (1996). The relationship between DSM-IV alcohol use disorders and DSM-IV major depression: examination of the primary-secondary distinction in a general population sample. *J Affect Disord*, 38, 113–128.
- Grant, B. F. & Kaplan, K. D. (2005). *Source and accuracy statement for wave 2 of the 2004–2005 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions*. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
- Grant, B. F., Kaplan, K. D., Shepard, J. & Moore, T. (2003). *Source and accuracy statement for wave 1 of the 2001–2002 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions*. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
- Grant, B. F., Saha, T. D., Ruan, W. J., Goldstein, R. B., Chou, S. P., Jung, J. et al. (2016). Epidemiology of DSM-5 drug use disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions – III. *JAMA Psychiatry*, 73, 39–47.
- Grant, B. F., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Chou, S. P., Dufour, M. C., Compton, W. et al. (2004). Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 807–816.
- Hartz, S. M. & Bierut, L. J. (2010). Genetics of addictions. *Psychiatr Clin North Am*, 33 (1), 107–124.
- Hill, A. B. (1965). The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med*, 58, 295–300.
- Kelly, T. M. & Daley, D. C. (2013). Integrated treatment of substance use and psychiatric disorders. *Soc Work Public Health*, 28, 388–406.
- Kendler, K. S., Heath, A. C., Neale, M. C., Kessler, R. C. & Eaves, L. J. (1993). Alcoholism and major depression in women. A twin study of the causes of comorbidity. *Arch Gen Psychiat*, 50, 690–698.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S. et al. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 8–19.
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*, 142, 1259–1264.
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4, 231–244.
- Kraemer, H. C., Stice, E., Kazdin, A., Offord, D. & Kupfer, D. (2001). How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping, and proxy risk factors. *Am J Psychiatry*, 158, 848–856.
- Kumar, K., Sharma, S., Kumar, P. & Deshmukh, R. (2013). Therapeutic potential of GABAB receptor ligands in drug addiction, anxiety, depression and other CNS disorders. *Pharmacol Biochem Behav*, 110, 174–184.
- Lucas, R. M. & McMichael A. J. (2005). Association or causation: evaluating links between “environment and disease”. *Bulletin of the World Health Organization*, 83, 792–795.
- Marazziti, D. (2017). Understanding the role of serotonin in psychiatric diseases. *F1000research* 6, 180. doi:10.12688/f1000research.10094.1
- Moggi, F. (2007). Ätiologiemodelle zur Komorbidität von Angst- und Substanzstörungen sowie von Depression und Substanzstörungen. In F. Moggi (Hrsg.), *Doppeldiagnosen, Komorbidität psychischer Störungen und Sucht* (2. vollständig überarb. u. erw. Aufl., S. 83–108). Bern: Huber.
- Moggi, F. & Preuss, U. W. (2019). Suchterkrankungen und komorbide psychische Störungen. In M. Soyka, A. Batra, A. Heinz, F. Moggi, M. Walter (Hrsg.), *Suchtmedizin* (S. 333–348). München: Elsevier und Urban & Fischer.
- Polimanti, R., Peterson, R. E., Ong, J. S., MacGregor, S., Edwards, A. C., Clarke, T. K. et al. (2019). Evidence of causal effect of major depression on alcohol dependence: findings from the psychiatric genomics consortium. *Psychol Med* 49 (7), 1218–1226.
- Prescott, C. A., Aggen, S. H. & Kendler, K. S. (2000). Sex-specific genetic influences on the comorbidity of alcoholism and major depression in a population-based sample of US twins. *Arch Gen Psychiat*, 57, 803–811.
- Preuss, U. W. (2008). Abhängigkeitserkrankungen und Psychosen: Erkenntnisse und Kontroversen in Vorbereitung auf neue Klassifikationssysteme. *Die Psychiatrie*, 2, 61–68.

- Raimo, E. B. & Schuckit, M. A. (1998). Alcohol dependence and mood disorders. *Addict Behav*, 23, 933–946.
- Regier, D. A., Farmer, M. E. & Rae, D. S. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA*, 264, 2511–2518.
- Reich, T., Edenberg, H. J., Goate, A., Williams, J. T., Rice, J. P., Van Eerdewegh, P. et al. (1998). Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet*, 81, 207–215.
- Rottman, K. J. & Greenland, S. (1998). *Modern epidemiology* (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Santucci, K. (2012). Psychiatric disease and drug abuse. *Curr Opin Pediatr*, 24, 233–237.
- Schuckit, M. A. (1985). The clinical implications of primary diagnostic groups among alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*, 42, 1043–1049.
- Schuckit, M. A., Smith, T. L., Danko, G. P., Pierson, J., Trim, R., Nurnberger, J. I. et al. (2007). A comparison of factors associated with substance-induced versus independent depressions. *J Stud Alcohol Drugs*, 68, 805–812.
- Schuckit, M. A., Tipp, J. E., Bergman, M., Reich, W., Hesselbrock, V. M. & Smith, T. L. (1997). Comparison of induced and independent major depressive disorders in 2,945 alcoholics. *Am J Psychiatry*, 154, 948–957.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C. & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157, 1552–1562.
- Tsapakis, E. M. & Travis, M. J. (2002). Glutamate and psychiatric disorders. *Adv Psychiatr Treat*, 8, 189–197.
- Turner, S., Mota, N., Bolton, J. & Sareen, J. (2018). Self-medication with alcohol or drugs for mood and anxiety disorders: A narrative review of the epidemiological literature. *Depress Anxiety*, 35, 851–860.
- Verhulst, B., Neale, M. C. & Kendler, K. S. (2015). The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Med*, 45, 1061–1072.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J., Swanson, J. M. & Telang, F. (2007). Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol*, 64 (11), 1575–1579.
- Vrieze, S. I., McGue, M., Miller, M. B., Hicks, B. M. & Iacono, W. G. (2013). Three mutually informative ways to understand the genetic relationships among behavioral disinhibition, alcohol use, drug use, nicotine use/dependence, and their co-occurrence: twin biometry, GCTA, and genome-wide scoring. *Behavior Genetics*, 43, 97–107.
- Walters, R. K., Adams, M. J., Adkins, A. E., Aliev, F., Bacanu, S.-A., Batzler, A. et al. (2018). Trans-ancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 21, 1656–1669.
- Wium-Andersen, M. K., Orsted, D. D., Tolstrup, J. S. & Nordestgaard, B. G. (2015). Increased alcohol consumption as a cause of alcoholism, without similar evidence for depression: a Mendelian randomization study. *International Journal of Epidemiology*, 44, 526–539.
- Xing, B., Li, Y. C. & Gao, W. J. (2016). Norepinephrine versus Dopamine and their interaction in modulating synaptic function in the prefrontal cortex. *Brain Res*, 1641 (B), 217–233.
- Zhou, H., Polimanti, R., Yang, B. Z., Wang, Q., Han, S., Sherva, R. et al. (2017). Genetic risk variants associated with comorbid alcohol dependence and major depression. *JAMA Psychiatry*, 74, 1234–1241.



Prof. Dr. Ulrich W. Preuss

Klinikdirektor, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Zusatzbezeichnungen: Suchtmedizin, Liaison- und Konsiliarpsychiatrie, Gerontopsychiatrie, Psychosomatik in der Psychiatrie, klinischer Supervisor (DGPPN) Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Herborn
Austraße 40
D-35745 Herborn
ulrich.preuss@vitos-herborn.de