

Funktion von Synapsen beteiligt zu sein scheinen. Dazu zählen unter anderem Varianten des Gens, das für die NMDA-Rezeptor-Untereinheit GRIN2A codiert.

Letzteres deutet, so Strik, auf eine Beteiligung des glutamatergen Systems an der Pathophysiologie psychischer Störungen wie der Schizophrenie hin. Bereits frühere genetische Studien beschrieben eine Überlappung seltener Genvarianten bei Schizophrenie, Autismus-Spektrum-Störungen, Epilepsie und schweren Entwicklungsstörungen des Nervensystems. „Die meisten in dieser Arbeit beschriebenen Gene sind allerdings nicht an der Hirnentwicklung beteiligt,“ schränkte Strik ein. Trägerinnen und Träger seltener Varianten wiesen meist zusätzliche Genvarianten auf, die bei Schizophrenie häufig vorkommen. Das spreche dafür, dass häufige und seltene genetische Risikofaktoren zumindest ähnliche Pathomechanismen induzieren.

Pathogene Relevanz scheint sich zu bewahrheiten

Laut der bislang größten GWAS zur Schizophrenie [Trubetskov V et al. *Nature*. 2022;604:502-8] liegt die Heritabilität dieser Erkrankung bei 60–80 %. Auf Grundlage der Sequenzierungsdaten von 76.755 Schizophrenieerkrankten und 243.649 Kontrollpersonen hatten die Forschenden schizophrasoziierte Varianten von Genen analysiert, die in ZNS-Neuronen aktiv sind und insgesamt 287 Genloki betreffen. Die Feinkartierung dieser Loci einschließlich Auswertung funktioneller genomischer

Daten führte zu 120 Genen, davon 106 proteinkodierend. Unter anderem GRIN2A und den Transkriptionsfaktor SP4 habe man, so Strik, als spezifische Gene identifiziert, in denen unterschiedlich häufige schizophrasoziierte Varianten auftreten. Die hohe Konvergenz seltener Risikovarianten mit häufigen Risikovarianten deutet darauf hin, dass diese Gene über gemeinsame Pathomechanismen tatsächlich zur Ätiologie der Schizophrenie beitragen. „Diese Konvergenz ist von besonderem Interesse, weil sie die pathogene Relevanz einer veränderten Funktion dieser Gene über den kleinen Anteil der Fälle mit seltenen Mutationen hinaus erweitert,“ resümierte der Experte.

Die in den erwähnten Studien generierten Hypothesen bedürfen Strik zufolge der weiteren Überprüfung. Dazu sei es unter anderem notwendig, die genomischen Daten im Hinblick auf die Prädiktion von Krankheitsfällen zu überprüfen, die anhand der etablierten Diagnosekriterien identifiziert wurden und nicht wie in den meisten bisherigen GWAS anhand von Selbstauskünften der befragten Personen. Die Erhebung in diesen Studien sei oft sehr oberflächlich und beschränke sich unter Umständen auf Multiple-Choice-Fragen wie „Waren Sie einmal wegen einer Schizophrenie oder Depression in Behandlung?“

Dr. Thomas M. Heim

13. Psychiatrie-Update-Seminar, 24.–25.2.2023, Mainz. Online und on demand auf med-update.digital

Ein Gläschen pro Tag auf die Gesundheit?

Weltweite epidemiologische Daten aus dem Projekt Global Burden of Disease deuten darauf hin, dass Alkohol in Maßen möglicherweise gesundheitsfördernd wirkt. Das scheint aber, wenn überhaupt, nur unter bestimmten Bedingungen zuzutreffen.

„Will man alkoholbezogene Organschäden vermeiden, dann ist eine vollständige Abstinenz einem auch nur geringgradigen Alkoholkonsum überlegen“, erklärte Prof. Dr. Andreas Heinz, Psychiatrie, Charité Universitätsmedizin Berlin. Allerdings sei der Effekt im Vergleich zu niedriggradigem Konsum gering. Zudem sei komplette Abstinenz in Bezug auf bestimmte häufige Krankheiten, etwa kardiovaskuläre Erkrankungen, im Vergleich zu einem geringen Konsum von Nachteil. Ein ähnliches U-förmiges Verhältnis findet man für den Zusammenhang von konsumierter Alkoholmenge und Gesamtmortalität.

Menschen über 40 scheinen zu profitieren

Eine systematische Übersichtsarbeit im Rahmen des Projekts Global Burden of Disease analysierte Daten zu Alkoholkonsum, Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko in 204 Ländern. Ziel der Studie war es einerseits, in Bezug auf verschiedene gesundheitsbezogene Zielparameter zum einen das theoretische Minimalrisiko-Expositionslevel zu ermitteln, welches die konsumierte Alkoholmenge mit dem rechnerisch niedrigsten Gesundheitsrisiko beschreibt. Zudem sollte der Bereich der Nicht-Trinkäquivalenz (NDE) evaluiert werden, das heißt, das Ausmaß an

Alkoholkonsum, bei dem das Gesundheitsrisiko mit dem einer abstinenten Person vergleichbar ist. Abstinente Personen, die früher eine Alkoholkonsumstörung hatten, wurden separat berücksichtigt. Die Daten wurden nach Altersgruppen und Regionen stratifiziert.

In der Altersgruppe der über 40-Jährigen lag das theoretische Minimalrisiko-Expositionslevel im Bereich 0,114–1,87 Standarddrinks à 10 g Alkohol pro Tag. Der Bereich der Nicht-Trinkäquivalenz dieser Altersgruppe lag zwischen 0,193 und 6,94 Standarddrinks täglich. Bei den 15- bis 39-Jährigen lagen das theoretische Minimalrisiko-Expositionslevel und die Nicht-Trinkäquivalenz so nahe an Null, dass daraus kein protektiver Effekt von geringem Alkoholkonsum im Vergleich zur Abstinenz abzuleiten ist [GBD 2020 Alcohol Collaborators. *Lancet* 2022;400:185-235].

Auch niedrig dosiert ist Alkohol keine Medizin

Heinz schätzt die Studie als sehr aussagekräftig ein. Allerdings sei der geringfügig protektive Effekt von geringem Alkoholkonsum auf über 40-Jährige beschränkt. Außerdem sei die Trinkmenge, bei der ein protektiver Effekt zu erwarten sei, sehr gering: Weniger als 1,87 Standarddrinks bedeute weniger als 0,2 Liter Wein pro Tag. Heinz warnte zudem davor, Alkohol als Medizin anzusehen, denn mit jedem Alkoholkonsum steige das Risiko für alkoholbezogene Erkrankungen. *Dr. Thomas M. Heim*

13. Psychiatrie-Update-Seminar, 24.–25.2.2023, Mainz. Online und on demand auf med-update.digital