

Badanie związku polimorfizmu VNTR genu receptora dopaminy DRD4 egzonu 3 z zespołem zależności alkoholowej (ZZA)

Association studies of dopamine D4 receptor gene exon 3 in patients with alcohol dependence

Anna Grzywacz, Jolanta Kucharska-Mazur, Jerzy Samochowiec

Katedra i Klinika Psychiatrii Pomorskiej AM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Samochowiec

Summary

Aim. The aim of this study was to evaluate the role of dopamine D4 receptor (DRD4) exon 3 polymorphisms (48 bp VNTR) in the pathogenesis of alcoholism. This polymorphism was investigated in the association study in a whole group of alcoholics (n=122) and in homogenous overlapping subgroups: 1) with early age of onset of alcoholism ($AOO \leq 26$ years) (n=65) and 2) with a co-occurrence of dissocial personality disorder (n=38), and 3) in patients with a history of delirium tremens and/or alcohol seizures (n=41). The control group consisted of healthy volunteers, gender and age matched, with excluded psychiatric disorders (n=399).

Method. The history of alcoholism was investigated using SSAGA (Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism - Polish version). The DRD4 receptor exon 3 polymorphism was determined using PCR.

Results. We found significant differences in the short alleles (2-5 VNTR) frequencies between controls and patients with a history of delirium tremens and/or alcohol seizures ($p=0.043$). A trend was also observed in the higher frequency of short alleles amongst individuals with an early age of onset of alcoholism ($p=0.063$).

Conclusion. The results of this study suggest that inherited short variants of DRD4 alleles may play role in pathogenesis of alcohol dependence.

Słowa klucze: zespół zależności alkoholowej, polimorfizm VNTR genu DRD4 w ex 3

Key words: alcohol dependence, dopamine D4 receptor (DRD4) exon 3 polymorphism

Wprowadzenie

Przyczyn uzależnień, mających źródło w naszej psychice, i ich uwarunkowań biologicznych nie sposób rozpatrywać oddzielnie. Alkoholizm jest jednostką chorobową zróżnicowaną i heterogenną zarówno pod względem klinicznym, jak i etiologicznym.

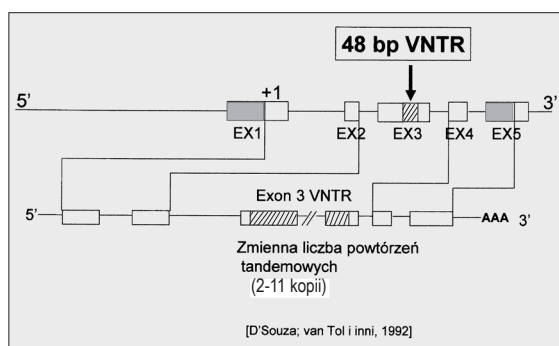
Z badań bliźniąt wynika, iż możliwe jest dziedziczenie pewnych zaburzeń biochemicznych lub neurologicznych, które predysponują do rozwoju alkoholizmu [1]. W 1990 r. Merikangas [2] oszacowała wpływ czynników genetycznych na dziedziczenie predyspozycji do ZZA na 40–60%. Zaczęto poszukiwać genów kandydujących, predysponujących do powstania uzależnienia. Obrano strategię genotypowo-fenotypową [3]. Metoda genów kandydujących zakłada istnienie konkretnych genów mających znaczenie w etiologii choroby. W metodzie tej analizuje się, w jakim stopniu konkretny polimorfizm genu ma związek z chorobą. Wykazanie związku danego allele genu z chorobą polega na stwierdzeniu, że występuje on znacznie częściej w populacji osób chorych niż zdrowych [4]. Jako że badania na zwierzętach dowiodły szczególnej roli amin katecholowych: noradrenaliny, dopaminy i 5-hydroksytryptaminy w procesie rozwoju tolerancji alkoholu i uzależnienia – geny kodujące te przekąźniki i ich receptory stały się genami kandydującymi w ZZA [5, 6]. W ZZA występują zaburzenia przekąźnictwa dopaminergicznego związanego ściśle z zaburzeniami woli, układem nagrody i kary [2]. Ponadto w badaniach sprzężeń ustalono miejsca dla ZZA na chromosomie 11, gdzie obecne są loci m.in. dla genów receptorów dopaminy D2 i D4 [7].

Różne typologie zespołu zależności alkoholowej przekładają się, na podstawie danych empirycznych, na różnice genetyczne w poszczególnych podgrupach klinicznych ZZA. I tak np. w typie 2, wg Cloningera, charakteryzującym się dys socjalnymi zachowaniami i wczesnym początkiem choroby (ustalonym na podstawie wieku utraty kontroli picia), udowodniono tło genetyczne.

Istnieją dowody związku polimorfizmów układu dopaminergicznego z występowaniem określonych endofenotypów uzależnienia od alkoholu. Sander i wsp. [8] stwierdzili częstsze występowanie wariantu genu DRD3, skutkującego pojawieniem się seryny w pozycji 9 w N-terminalnej części proteiny receptora DRD3, u osób z delirium. Allel A9 genu transportera dopaminy zwiększa ryzyko omamów wzrokowych u kobiet uzależnionych od alkoholu w trakcie zespołu abstynencyjnego [9] oraz wykazuje związek z występowaniem drgawek i majaczenia w tym zespole [10].

Receptory dopaminy D4 występują w korze czołowej, przedczołowej, jądrze migdałowatym, podwzgórzu, wzgórzu, hipokampie, a jego gen jest zlokalizowany na chromosomie 11 p15.5.

DRD4 VNTR polimorfizm w egzonie 3



Rys. 1. Polimorfizm 48 bp VNTR w egzonie 3 genu DRD4

Polimorfizm w egzonie 3 polega na zmiennej liczbie (2–11) tandemowych powtórzeń (48 par zasad VNTR) [11]. W populacji najczęściej występuje forma zawierająca 4 powtórzenia (jednak różnice mogą wystąpić w poszczególnych grupach etnicznych) [12, 13].

Stwierdzono związek pomiędzy 7 VNTR genu DRD4 w egzonie 3 a wyższymi wynikami w skali poszukiwania nowości w inwentarzu TPQ, co może wiązać się z tendencją do poszukiwania nagrody w postaci zwiększonego spożycia alkoholu [14].

W 1996 roku Ebstein i wsp. [15] oraz Benjamin i wsp. [16] wykazali u zdrowych ochotników, że dłuższy allel genu DRD4 powoduje mniejsze powinowactwo receptora do dopaminy, zatem osoby z tą wersją allele potrzebują więcej dopaminy do optymalnego samopoczucia.

Hutchison i wsp. [17] odkryli, że allele długie (7 i więcej powtórzeń VNTR) są związane z istotnie większą ochotą na alkohol po spożyciu alkoholowej próbki niż po wypiciu napoju neutralnego. Laucht i wsp. [18] obserwowali związek tego polimorfizmu z uzależnieniem od nikotyny i wysokimi wartościami w skali poszukiwania nowości u mężczyzn.

Z badań Hilla i wsp. [19] wynika, że polimorfizm Taq1 A RLFP DRD2 oraz VNTR DRD4 nie wykazują sprzężenia z alkoholizmem, jeżeli badamy całość populacji, natomiast sprzężenie takie występuje, gdy badamy osoby z uzależnieniem fizycznym i wczesnym początkiem utraty kontroli picia. Polimorfizm DRD4 VNTR wykazuje tendencje do modyfikowania reakcji ślinianek na spożycie alkoholu [20]. Osoby będące nosicielami długiego allele DRD4 VNTR wykazują znacząco większy „craving” po konsumpcji alkoholu [17]. Sprzeczne są doniesienia dotyczące roli polimorfizmu genu receptora DRD4 z „poszukiwaniem nowości” – cechą osobowości związaną ze skłonnością do uzależniania się, w tym od alkoholu [21].

Material i metody

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Etyczną Pomorskiej Akademii Medycznej, a wszystkie osoby badane wyraziły świadomą pisemną zgodę na udział w nim.

Grupa badana

Rekrutacja probantów odbyła się w Katedrze i Klinice Psychiatrii PAM w Szczecinie oraz w szpitalach i ośrodkach odwykowych regionu zachodniopomorskiego. Grupę badaną stanowiły 122 osoby z rozpoznaniem zespołem zależności alkoholowej wg ICD-10, w wieku 34 ± 9 lat. Średnie spożycie dzienne alkoholu wynosiło $224 \text{ g} \pm 108 \text{ g}$. Średni wiek utraty kontroli picia wynosił 25 ± 7 lat, 62,3% badanych straciło kontrolę picia przed 26 rokiem życia, natomiast u 35,3% wystąpiły psychiatryczne lub/i neurologiczne powikłania alkoholowego zespołu abstynencyjnego. Probantów badano za pomocą polskiej wersji SSAGA (Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism) [22], co pozwoliło podzielić badaną grupę na następujące homogenne podgrupy:

- pacjentów z wczesnym początkiem utraty kontroli picia (przed 26 r.ż. lub w wieku 26 lat), n = 65
- pacjentów, u których wystąpiły drgawki i/lub majaczenie alkoholowe, n = 41
- pacjentów z osobowością dysocjalną – spełniających kryteria rozpoznawcze zaburzeń osobowości o typie dysocjalnym (F60.2), n = 38.

Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowiło 399 zdrowych osób, u których wykluczono zaburzenia psychiczne na podstawie wywiadu i przesiewowego testu screeningowego PRIME-MD. Przebadano 227 kobiet i 172 mężczyzn. Średnia wieku w grupie wynosiła: mężczyźni 39 ± 17 lat, kobiety 31 ± 5 lat. Pobrano krew żylną, wykonano izolację DNA metodą wysalania oraz oznaczono polimorfizm VNTR w egzonie 3 genu DRD4.

Metody laboratoryjne

Do identyfikacji polimorfizmów DNA zastosowano polimerazową reakcję łańcuchową PCR. [24].

Wyniki

Uzyskane wyniki przedstawiono tabelarycznie.

Tabela 1. **Frekwencja alleli polimorfizmu VNTR genu DRD4 w egzonie 3 w grupie pacjentów z zespołem zależności alkoholowej i w grupie kontrolnej**

DRD4 Liczba powtórzeń VNTR	Pacjenci z ZZA n = 122	Grupa kontrolna n = 399
2	21 (0,086)	82 (0,10)
3	9 (0,04)	22 (0,03)
4	162 (0,66)	541 (0,68)
5	2 (0,008)	11 (0,01)
6	2 (0,008)	3 (0,004)
7	46 (0,19)	137 (0,174)
8	2 (0,008)	2 (0,002)
9	0	0
10	0	0

Na podstawie zacytowanych we wstępie danych z piśmiennictwa wydzielono dwa podzbiory pacjentów – o długich i o krótkich allelach. Liczbę 6 i więcej powtórzeń uznano za allele długie, podczas gdy 2–5 powtórzeń VNTR stanowiło allele tzw. krótkie.

Tabela 2. **Frekwencja genotypów polimorfizmu VNTR genu DRD4 w egzonie 3 w grupie pacjentów z zespołem zależności alkoholowej i w grupie kontrolnej**

Grupa		Grupa kontrolna	Pacjenci z ZZA	Suma	p
Pozostali (homozygoty S S)	S Short (2–5 NTR)	276 (0,69)	77 (0,63)	353	0,224
Nośnik alleli długiej (≥ 6 VNTR)	L Long (6–10 VNTR)	123 (0,31)	45 (0,37)	168	
Suma		399	122	521	

Tabela 3. **Rozkład alleli w poszczególnych podgrupach wydzielonych wśród pacjentów z ZZA (n = 122) w porównaniu z grupą kontrolną (n = 399)**

Podgrupy	Nośnik alleli długich (6–10 VNTR)	Homozygoty S S (2–5 VNTR)	p
Pacjenci z ZZA – ogółem	45 (0,37)	77 (0,63)	0,224
Wczesny początek utraty kontroli picia (≤ 26 r.ż.)	23 (0,43)	37 (0,57)	0,063
Osoby z AZA powikłanym drgawkami i/lub majaczeniem	19 (0,46)	22 (0,54)	0,043
Pacjenci z osobowością dyssocjalną	17 (0,45)	21 (0,55)	0,101
Grupa kontrolna	123 (0,31)	276 (0,69)	

Omówienie wyników

W grupie badanej nie wykazano związku polimorfizmu genu receptora dopaminy D4 w egzonie 3 z występowaniem ZZA. Liczba polimorficznych powtórzeń nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z ZZA a grupą kontrolną zdrowych osób (tabela 1, 2).

Podobny wynik uzyskali Sander i wsp. [14], porównując częstości występowania alleli w całej grupie badanych osób narodowości niemieckiej z ZZA i w grupie kontrolnej. Także Roman i wsp. [23] postulowali brak asocjacji pomiędzy polimorfizmem w egzonie 3 genu DRD4 i ZZA na podstawie badań 136 mężczyzn z ZZA, rozpoznanych wg DSM-III-R, porównanych z etnicznie dobranymi grupami kontrolnymi. Wnioskowali, iż rola genu DRD4 nie jest istotnie znacząca, jeśli w ogóle ma on jakiś udział w podatności na uzależnienie od alkoholu.

Pamiętać należy, iż ZZA nie jest jednorodną jednostką chorobową, dlatego też w przedstawionym badaniu podzielono pacjentów na homogenne podgrupy. Jak wynika z zestawionych danych w tabeli 3, w przypadku pacjentów z ciężką postacią alkoholizmu (AZA powikłane majaczeniem drżennym i/lub drgawkami), istotnie

statystycznie częściej, w porównaniu z grupą kontrolną obecne były krótkie allele ($p = 0,043$). Wnioskować należy, iż 5 i mniej powtórzeń VNTR (tzw. allele krótkie) predysponuje do wystąpienia AZA z powikłaniami (majączenie i/lub drgawki).

Hill i wsp. [19] zaobserwowali sprzężenie polimorfizmu DRD4 z uzależnieniem od alkoholu u osób z wczesnym początkiem utraty kontroli picia. W prezentowanych badaniu u takich probantów stwierdza się trend statystyczny do częstszego w stosunku do grupy kontrolnej występowania alleli krótkich ($p = 0,063$).

Porównanie częstości występowania genotypu z długim allelem u osób z ZZA i w grupie kontrolnej nie potwierdziło obserwowanego przez Bandera i wsp. [14] trendu do częstszego występowania długich alleli (6 i więcej powtórzeń) u alkoholików z osobowością dysocjalną. Może się to wiązać ze zbyt małą liczebnością grupy osób przez nas badanych z rozpoznaniem takich zaburzeń osobowości.

Aby potwierdzić lub zanegować związek polimorfizmu VNTR w egzonie 3 genu receptora dopaminy D4, należy prowadzić dalsze badania, powiększając grupę badaną oraz rozważając cechy temperamentalne osób badanych i ich związek z polimorfizmem genu DRD4. Zasadne byłoby również utworzenie haplotypów z kilku sąsiadujących SNP genu D4, co zwiększyłoby moc statystyczną badania. Uzyskany słaby związek pomiędzy badanym polimorfizmem a występowaniem powikłań w postaci alkoholowego zespołu abstynencyjnego powoduje, że zależność pomiędzy genem receptora dopaminy DRD4 a uzależnieniem od alkoholu pozostaje nadal dyskusyjna.

Wniosek

Uzyskane wyniki sugerują, że polimorfizm VNTR genu DRD4 w egzonie 3 może odgrywać rolę w patogenezie uzależnienia od alkoholu.

Praca wykonana w ramach grantów: 5PO5D14622 i BMBF, POL 01/063

Исследование связи полиморфизма VNTR гена рецептора допамина DRD 4 эгзона 3 с синдромом алкогольной зависимости

Содержание

Задание. Заданием исследования была оценка роли полиморфизма в эгзоне 3 (48 p = UNTR) гена допаминэргического рецептора DRD 4 в патогенезе зависимости от алкоголя. При ассоциативном исследовании изучен этот полиморфизм во всей группе пациентов с синдромом алкогольной зависимости (122 пациента). Среди них выделены три гомогенные подгруппы: 1) с ранним возрастом потери контролирования питья алкоголя (АОО перед 26 голом жизни – 65 человек), 2) 38 пациентов с сопутствующей диссоциативной личностью Ф 60,2, 3) с алкогольным абстинентивным синдромом, осложненным конвульсиями или / и дневным делирием у 41 больного. Контрольную группу составляли здоровые добровольцы, у которых исключены психические нарушения из оси Международной классификации болезней 10 пересмотра, подобранные по полу и возрасту – 399 человек.

Метод. Данные о зависимости от алкоголя получены при помощи ультраструктурного глоссария – рольская версия SSAGA (Semi-Structured Assessment for Genetics of Alcoholism). Полиморфизм DRD 4 оценен методом PCR.

Результаты. Найдено статистически значимая частота появления коротких повторов (2–5 VNTR варианта гена DRD 4 в гомогенной подгруппе пациентов с абстинентными синдромами,

осложненными конвульсиями или (и дневным делирием в сравнение в контрольной группой) $p=0,043$). Отмечен также статистический уклон к более частому появлению коротких аллелей в гомогенной подгруппе с ранним возрастом потери контролирования приема алкоголя ($p=0,063$).

Выводы. Полученные результаты указывают на факт, что наследование коротких вариантов аллелей гена DRD 4 может играть роль в патогенезе зависимости от алкоголя.

Studie am Zusammenhang vom VNTR - Polymorphismus des Gens des Dopaminrezeptors DRD4 des 3. Exons mit Alkoholabhängigkeitssyndrom

Zusammenfassung

Ziel. Das Ziel der Studie war die Rolle vom Polymorphismus im 3. Exon (48 bp - VNTR) des Gens des Dopaminrezeptors DRD4 in der Pathogenese der Alkoholabhängigkeit. In der Assoziationsstudie wurde dieses Polymorphismus in der ganzen Gruppe der Patienten und in den ausgesonderten homogenen Untergruppen untersucht: 1) frühes Alter des Verlustes der Kontrolle über Alkoholtrinken ($AOO \leq 26$ Lebensjahr), $n=65$; 2) mitexistierende dissoziale Persönlichkeit F 60.2 ($n=38$), 3) Alkoholabstinenzsyndrom kompliziert mit Krämpfen und/oder Delirium tremens ($n=41$). Die Kontrollgruppe bildeten gesunde Probanden, bei denen psychische Störungen aus der Achse I ICD - 10 ausgeschlossen wurden, die den anderen Gruppen im Hinblick auf das Geschlecht und Alter ähnlich waren ($n=399$).

Methode. Die Angaben von der Abhängigkeit wurden mit Hilfe eines strukturisierten Fragebogens erfasst - polnische Version von SIGA (Strukturiertes Interview zur Genese von Alkoholismus). Der DRD4 - Polymorphismus wurde mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) beurteilt.

Ergebnisse. Es wurden different häufigere Häufigkeiten beim Erscheinen der kurzen Wiederholungen (2-5 VNTR) des Variantens von DRD4 Gen in der homogenen Untergruppe der Patienten mit Abstinenzsyndromen kompliziert mit Krämpfen und/oder Delirium tremens im Vergleich mit der Kontrollgruppe ($p=0,043$) festgestellt. Es wurde auch der statistische Trend zum häufigeren Erscheinen kurzer Allelen in der homogenen Untergruppe mit frühem Alter des Verlustes der Kontrolle über Trinken bemerkt ($p=0,063$).

Schlussfolgerungen. Die erzielten Ergebnisse zeigen darauf, dass das Vererben der kurzen Varianten der Allelen des Gens DRD4 eine Rolle in der Pathogenese der Alkoholabhängigkeit spielt.

L'étude du rôle du polymorphisme VNTR du gène récepteur de dopamine DRD4 de l'exone 3 dans la pathogénie de l'alcoolisme

Résumé

Objectif. Analyser le rôle du polymorphisme (48 bp VNTR) du gène récepteur de dopamine (DRD4) de l'exon 3 dans la pathogénie de l'alcoolisme. Ce polymorphisme est examiné dans le groupe entier d'alcooliques ($n=122$) ainsi que dans les groupes choisis: 1) âge précoce de perdre la contrôle de boire de l'alcool ($AOO \leq 26$ ans, $n=65$); 2) avec la coexistence de la personnalité dissociée F 60.2 ($n=38$); 3) avec le delirium tremens/les convulsions ($n=41$). Le groupe de contrôle est formé de volontaires saines, sans les troubles psychiques, choisis d'après les critères du sexe et de l'âge ($n=399$).

Méthode. L'histoire de leur alcoolisme est décrite avec la version polonaise du questionnaire SSAGA (Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism). Le polymorphisme de DRD4 est examiné avec la méthode de PCR.

Résultats. On note la plus grande fréquence des allèles courtes (2-5 VNTR) du gène DRD4 dans le groupe avec le delirium tremens /les convulsions ($p=0,043$) comparé avec le groupe de contrôle. On note aussi la tendance statistique à la plus grande fréquence des allèles courtes dans le groupe avec l'âge précoce de perdre le contrôle de boire de l'alcool ($p=0,063$).

Conclusion. Ces résultats suggèrent que les courtes allèles héréditées du gène DRD4 peuvent jouer le rôle important dans la pathogénie de l'alcoolisme.

Piśmiennictwo

1. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast. D, Knell E, Kocsis P, Baumgarten R, Kovacs B. *The dopamine D 2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders.* JAMA 1991; 266: 1793–1796.
2. Merikangas KR. *The genetic epidemiology of alcoholism.* Psychol. Med. 1990; 20 (1): 11–22.
3. Jarmołowski A. „Poszukiwanie zmutowanego genu”. W: Dziedzicka-Wasilewska M, red. *Genetyka molekularna chorób układu nerwowego.* XVIII Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany 2001, s. 21–31.
4. Rybakowski J, Hauser J. *Genetyka molekularna zaburzeń psychicznych.* Biblioteka Psychiatrii Polskiej. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP; 2002.
5. Agarwal DP, Seitz HK. *Alcohol in health and disease.* New York: Marcel Dekker 2001.
6. Kostowski W, Trzaskowska E. *Effects of lesion of the locus coeruleus and clonidine treatment on ethanol withdrawal syndrome in rats.* Pol. J. Pharmacol. Pharm. 1980; 32: 617–623.
7. Long JC, Knowler WC, Hanson RL, Robin RW, Urbanek M, Moore E, Bennett PH, Goldman D. *Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population.* Am. J. Med. Genet. 1998; 8, 81: 216–221.
8. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG. *Dopamine D1, D2 and D3 receptor genes in alcohol dependence.* Psychiatr. Genet. 1995; 5 (4): 171–176.
9. Limosin F, Loze JY, Boni C, Fedeli LP, Hamon M, Rouillon F, Ades J, Gorwood P. *The A9 allele of the dopamine transporter gene increases the risk of visual hallucinations during alcohol withdrawal in alcohol-dependent women.* Neurosc. Lett. 2004; 362 (2): 91–94.
10. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG. *Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium.* Biol. Psychiatry. 1997; 41 (3): 299–304.
11. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O. *Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine.* Nature 1991; 18, 350: 610–614.
12. Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL, van Tol HH, Kidd KK, Livak KJ. *A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene.* Hum. Mol. Genet. 1993; 2:767–773.
13. Borinskaia SA, Kozhekbaeva ZhM, Gorbunova EV, Sokolova MV, Iur’ev EB, Tiazhelova TV, Grechanina EIa, Khusnutdinova EK, Iankovskii NK. *Analysis of the DRD4 gene polymorphism in populations of Russia and neighboring countries.* Genet. 2004; 40: 835–840.
14. Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Rommelspacher H, Schmidt LG. *Dopamine D4 receptor exon III alleles and variation of novelty seeking in alcoholics.* Am. J. Med. Genet. 1997; 19, 74: 483–487.
15. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett ER, Nemanov L, Katz M, Belmaker RH. *Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking.* Nat. Genet. 1996; 12: 78–80.
16. Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. *Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking.* Nat. Genet. 1996; 12: 81–84.
17. Hutchison KE, McGeary J, Smolen A, Bryan A, Swift RM. *The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption.* Health Psychol. 2002; 21: 139–146.

18. Laucht M, Becker K, El-Faddagh M, Hohm E, Schmidt MH. *Association of the DRD4 exon III polymorphism with smoking in fifteen-year-olds: a mediating role for novelty seeking?* J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2005; 44: 477–484.
19. Hill SY, Zezza N, Wipprecht G, Xu J, Neiswanger K. *Linkage studies of D2 and D4 receptor genes and alcoholism.* Am. J. Med. Genet. 1999; 88 (6): 676–685.
20. van den Wildenberg E, Janssen RG, Hutchison KE, van Breukelen GJ, Wiers RW. *Polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene (DRD4 VNTR) and cannabinoid CB1 receptor gene (CNR1) are not strongly related to cue-reactivity after alcohol exposure.* Addict. Biol. 2007; 12 (2): 210–220.
21. Paterson AD, Sunohara GA, Kennedy JL. *Dopamine D4 receptor gene: novelty or nonsense?* Neuropsychopharmacol. 1999; 21 (1): 3–16.
22. Hasselbrock M, Easton C, Bucholz KK, Schuckit M, Hesselbrock V. *A validity study of the SSAGA—a comparison with the SCAN.* Addic. 1999; 94: 1361–1370.
23. Roman T, Bau C, Almeida S, Hutz M. *Lack of association of the dopamine D4 receptor gene polymorphism with alcoholism in a Brazilian population.* Addic. Biol. 1999; 4: 203–207.

Adres: Anna Grzywacz
Katedra i Klinika Psychiatrii PAM
71-460 Szczecin, ul. Broniewskiego 26

Otrzymano: 2.07.2007
Zrecenzowano: 5.09.2007
Przyjęto do druku: 10.01.2008