

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Molekulargenetische Untersuchung des MAOA-LPR-Polymorphismus an einer
Patientengruppe mit Persönlichkeitsstörungen**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Michael A. Schmidt

aus Würzburg

Würzburg, April 2009

Referent: Professor Dr. med. K. P. Lesch

Koreferent: Professor Dr. med. B. Allolio

Dekan: Professor Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2009

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Theoretische Grundlagen	4
2.1	Neurotransmitter Serotonin	4
2.1.1	Biochemie	4
2.1.2	Vorkommen	5
2.2	Monoamin-Oxidase A (MAOA)	7
2.3	MAOA in Assoziation mit psychopathologischen Merkmalen	9
2.3.1	MAOA in Assoziation mit psychopathologischen Merkmalen bei Tieren	9
2.3.2	MAOA in Assoziation mit psychopathologischen Merkmalen beim Menschen	9
2.4	Persönlichkeitsmodelle	13
2.5	Persönlichkeitsstörungen	14
2.5.1	Epidemiologie	14
2.5.2	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen	16
2.6	Persönlichkeitsmerkmale	18
2.6.1	NEO-PI-R	18
2.6.2	Tridimensional Personality Questionnaire TPQ	21
3.	Fragestellung und Hypothesen	23
3.1	Hinleitung	23
3.2	Fragestellung	24
3.3	Hypothesen	24
4.	Methoden und Materialien	25
4.1	Diagnosestellung und Probandenauswahl	25
4.1.1	Untersuchungsinstrumente	25
4.1.2	Probanden	25
4.2	Genetische Analyse	26
4.2.1	Extraktion der DNA-Proben	26

4.2.2	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	27
4.3.	Materialliste	31
4.3.1	Enzyme, Oligonukleotide, Chemikalien	31
4.3.2	Geräte	32
4.4	Statistische Analyse	33
5.	Ergebnisse	35
5.1	Hypothese 1: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen (DSM-IV)	35
5.2	Hypothese 2: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit Antisozialen Persönlichkeitsstörungen (DSM-IV)	36
5.3	Hypothese 3: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit niedrigen Werten für Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit und Neurotizismus (NEO-PI-R)	37
5.4	Hypothese 4: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit hohen Werten für „Suche nach neuen Erfahrungen“ (TPQ)	40
6.	Diskussion	42
6.1	Hypothese 1: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen (DSM-IV)	42
6.2	Hypothese 2: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit Antisozialen Persönlichkeitsstörungen (DSM-IV)	43
6.3	Hypothese 3: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit niedrigen Werten für die Merkmale Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit und Neurotizismus (NEO-PI-R)	44
6.4	Hypothese 4: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit hohen Werten für das Merkmal „Suche nach neuen Erfahrungen“ (TPQ)	45
6.5	Limitierungen	46
7.	Zusammenfassung	50
8.	Abbildungsverzeichnis	51

9.	Tabellenverzeichnis	52
10.	Abkürzungsverzeichnis	53
11.	Literaturverzeichnis	56

Danksagung

Lebenslauf

1. Einleitung

Persönlichkeit und Persönlichkeitsmerkmale eines Menschen sind Ausdruck der für ihn charakteristischen Verhaltensweisen und Interaktionsmuster mit denen er gesellschaftlich-kulturellen Anforderungen und Erwartungen zu entsprechen und seine zwischenmenschlichen Beziehungen auf der Suche nach einer persönlichen Identität mit Sinn zu füllen sucht (Fiedler 2001).

Dagegen werden Persönlichkeitsstörungen nach dem diagnostischen und statistischen Manual, 4. Revision (DSM-IV) durch überdauernde abweichende Erlebens- und Verhaltensmuster in mindestens zwei der folgenden Bereiche definiert: Kognition, Affektivität, Impulskontrolle und Gestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen (Kriterium A). Die Abweichung muss tiefgreifend und unflexibel in einem weiten Spektrum persönlicher und sozialer Bereiche sein (Kriterium B). Das überdauernde stabile Muster muss in klinisch bedeutsamer Weise zu Leiden oder Beeinträchtigungen in beruflichen, sozialen oder weiteren wichtigen Funktionsbereichen führen (Kriterium C). Der Beginn muss in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter liegen (Kriterium D). Andere psychische Erkrankungen (Kriterium E), direkte körperliche Wirkungen einer Substanz (z. B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. einer Hirnverletzung) (Kriterium F) müssen als mögliche Ursachen ausgeschlossen werden können. Nach DSM-IV können die einzelnen spezifischen Persönlichkeitsstörungen zu drei Clustern zusammengefasst werden.

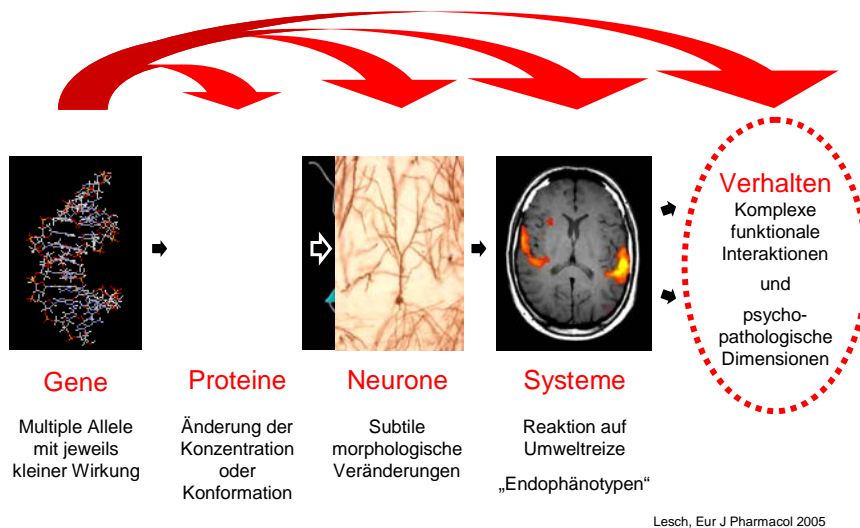
Die Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen wird in der Allgemeinbevölkerung zwischen 5,9% und 22,5% angegeben (Torgersen et al. 2001). Die ungewichtete Prävalenzrate von Persönlichkeitsstörungen beträgt in einer großen repräsentativen Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung (n=2053; Norwegen) 13,1% (Torgersen et al. 2001).

Die Heredität von Persönlichkeitsstörungen wird mit 0.60, für eigentümlich-exzentrische Cluster A Persönlichkeitsstörungen mit 0.37, für emotional-launische Cluster B Persönlichkeitsstörungen mit 0.60 und für ängstlich-furchtsame Cluster C Persönlichkeitsstörungen mit 0.62 angegeben (Torgersen et al. 2000).

Multiple Gene mit kleinen Effekten auf die Merkmalsausprägungen werden nach dem so genannten Quantitative Trait Loci (QTL) – Konzept angenommen. Gene leisten dementsprechend einen quantitativen Beitrag zu dimensional angelegten Persönlichkeitsmerkmalen (Eley und Plomin 1997). In einem dimensional Modell stellen Persönlichkeitsstörungen Extremausprägungen dar. Komplexe Gen x Gen x Umweltinteraktionen sind relevant für die Ätiologie (Caspi et al. 2002, Foley et al. 2004, Huang et al. 2004, Reif et al. 2007). Multiple Allele mit kleinen Effekten führen zu Änderungen der Konzentration oder Konformation von Proteinen, subtilen morphologischen Veränderungen, Veränderungen von cerebralen Funktionssystemen und schließlich zu komplexen klinischen Phänotypen (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Neurobiologisches Störungsmodell

(Lesch 2005)



Serotonerge Kandidatengene bilden einen Fokus neurobiologischer Studien zu Persönlichkeitsmerkmalen. Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist an der Modulation komplexer psychischer Prozesse und kognitiver Vorgänge im zentralen Nervensystem (ZNS) beteiligt, die sich in objektivierbaren psychischen Phänomenen wie beispielsweise Stimmung, Affekt, Antrieb, Angst oder Zwängen äußern (Lesch et al. 1996).

Monoaminoxidasen (MAO) sind mitochondriale Enzyme, die 5-HT zu 5-Hydroxyindolylacetaldehyd abbauen. Monoaminoxidase A (MAOA) oxidiert bevorzugt Serotonin und Noradrenalin, während Monoaminoxidase B (MAOB) bevorzugt Phenylethylamin oxidiert. Beide Isoformen können Dopamin oxidieren.

Das ungefähr 60 kb und 15 Exone umfassende Gen der humanen MAOA ist auf Chromosom Xp11.3 lokalisiert. Eine Punktmutation von Cytosin zu Thymin an Position 936 im Exon 8 von MAOA ist bei Männern einer holländische Familie mit milder geistiger Retardierung und impulsiv-aggressivem Verhalten nach einer Untersuchung von Brunner und Kollegen beschrieben (Brunner et al. 1993).

Eine polymorphe Region in der Promotorregion des MAOA-Gens (MAOA-LPR, MAOA-uVNTR) weist 5 Allele mit 2, 3, 4 oder 5 Wiederholungen von 30 bp und 3 Wiederholungen von 30 bp mit einer sich anschließenden 18 bp Sequenz (3a) auf (Deckert et al. 1999; Sabol et al. 1998). Die Allele 3a, 4 und 5 zählt man zur langen (l) Allelgruppe. Die kurze (s) Allelgruppe besteht aus dem Allel 3 und dem in einer Gruppe italienischer Patienten ermittelten Allel 2. Die Varianten mit 3- und 4-Repeats sind am häufigsten vertreten (Huang et al. 2004b). Das 3-Repeat-Allel ist nach Untersuchungen von Samochowiec et al. und Schmidt et al. assoziiert mit dissozialem Verhalten, Impulsivität und Feindseligkeit bei alkoholabhängigen Männern (Samochowiec et al. 1999; Schmidt et al. 2000), während eine andere Arbeitsgruppe diesen Befund nicht repliziert (Koller et al. 2003). In einer Studie von Reif et al. weisen 45% der gewalttätigen, aber nur 30% der nicht gewalttätigen Probanden das niedrig-aktive, kurze Allel von MAOA-LPR auf (Reif et al. 2007).

Diese Erkenntnisse führen zu der Hypothese, dass eine Assoziation des 3-Repeat-Allels von MAOA-LPR mit impulsivem, feindseligem und antisozialem Verhalten besteht.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Neurotransmitter Serotonin

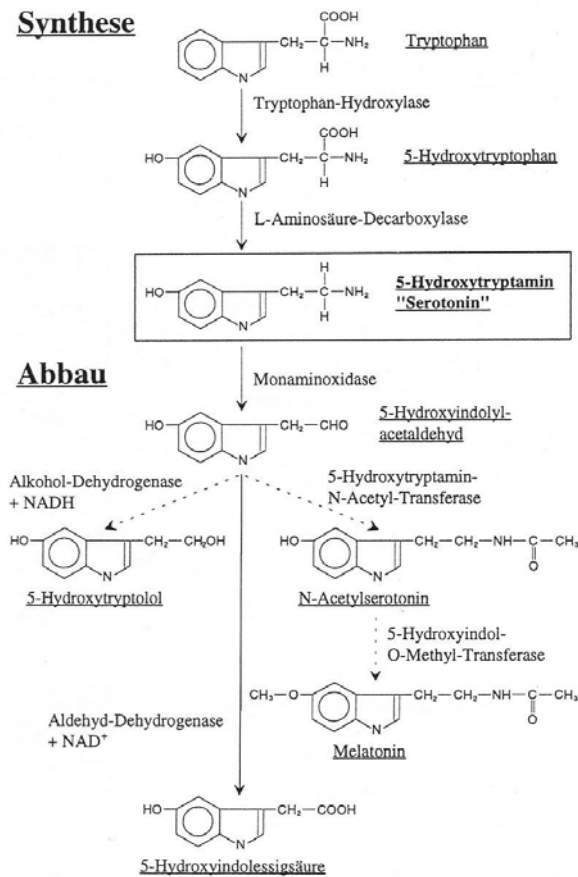
2.1.1 Biochemie

Bei der Serotoninsynthese (siehe Abbildung 2) erfolgt nach Aufnahme der Aminosäurevorstufe L-Tryptophan in die Präsynapse eine Katalyse durch die Tryptophan-Hydroxylase zu 5-Hydroxytryptophan und weiter durch die 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase in Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT). Das Schlüsselenzym Tryptophan-Hydroxylase (TPH) ist unter physiologischen Bedingungen nicht mit Tryptophan gesättigt (Lesch 1990). Terminierender Faktor bei der Serotoninsynthese ist das Verhältnis zwischen der Gesamtmenge an Tryptophan zur verfügbaren Menge an freiem Substrat. Dabei konkurrieren zusätzlich neutrale Aminosäuren mit dem Substrat Tryptophan um den Transport durch die Blut-Hirn-Schranke. TPH wird in serotonergen Neuronen der Raphekerne, in Pinealozyten der Epiphyse sowie in enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes synthetisiert. Beim Menschen können zwei Isoenzyme, TPH-1 und TPH-2, nachgewiesen werden (Walther et al. 2003).

Der Abbau von Serotonin zu 5-Hydroxyindolylacetaldehyd erfolgt durch die MAOA, die eine höhere Affinität zu diesem Neurotransmitter aufweist, als die Isoform MAOB. 5-Hydroxyindolylacetaldehyd wird im nächsten Schritt weiter zu 5-Hydroxytryptophol und N-Acetylserotonin, hauptsächlich aber zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5HIAA) abgebaut, die schließlich renal eliminiert werden (Forth et al. 2001, Hüther und Rüter 2000) (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Der Serotoninstoffwechsel

(Forth et al. 2001)



2.1.2 Vorkommen

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) gilt als einer der phylogenetisch ältesten Neurotransmitter. Bezüglich der Ontogenese des menschlichen Gehirns wird eine hohe Relevanz für Zellproliferation, Zellmigration sowie Differenzierung nachgewiesen (Lauder, 1993). Serotonerge Autorezeptoren (insbesondere 5-HT_{1A}) sind auch von Bedeutung für den selbst hemmenden Effekt von 5-HT auf Anzahl und Länge serotonerger Neuronen während der embryonalen Entwicklung (Rumajoojee et al. 2004).

5-HT, das in vielen verschiedenen Gewebearten nachgewiesen werden kann, ist zu ca. 90% in den enterochromatischen Zellen des Gastrointestinaltraktes lokalisiert, wo

seine Freisetzung die Darmperistaltik stimuliert. Freies 5-HT wird weiterhin im Blut durch einen aktiven Transportmechanismus in Thrombozyten aufgenommen und dort gespeichert. Nach erneuter Freisetzung resultiert eine für die Blutgerinnung essentielle vasokonstriktorische Wirkung. Ferner lassen sich geringe Mengen von 5-HT auch in peripheren Nervenendigungen, sympathischen Ganglien, im Nebennierenmark, in Mastzellen und in basophilen Granulozyten nachweisen. Auf das zentrale Nervensystem entfallen im Vergleich lediglich 0,1 % des gesamten im Körper vorhandenen 5-HT (Hüther und Rüter 2000).

Im zentralen Nervensystem innervieren die in den Raphekernen des Hirnstamms gelegenen serotonergen Neurone mit ihren langen und multipel verzweigten Axonen nahezu alle Bereiche von Gehirn und Rückenmark. Eine rostrale Gruppe, die aus Nucleus centralis superior, Nucleus raphe dorsalis und Nucleus prosupralemniscus besteht sowie in eine caudale Gruppe, zu der Nucleus raphe obscurus, Nucleus raphe magnus, Nucleus raphe pallidus und Nucleus raphe ventricularis zählen, werden unterschieden. Aus den Kerngebieten der rostralen Gruppe projizieren in erster Linie aufsteigende Neurone in andere Gebiete des Gehirns, so z. B. auf Thalamus, Hypothalamus, Trochleariskern, Substantia nigra, Nucleus caudatus, Nucleus accumbens, Putamen, Amygdala sowie zu Frontal- und Temporallappenbereiche. Serotonerge Projektionen finden sich daher betont im limbischen System und in den sensorischen Arealen des zentralen Nervensystems. Im Hirnstamm existieren weiterhin Verbindungen zu den Trigeminus- und Hypoglossuskernen sowie den dorsalen motorischen Vagus-kernen. Auch werden enge wechselseitige Verschaltungen zwischen den einzelnen Raphekernen nachgewiesen. Aus der caudalen Gruppe der Ursprungskerne leiten primär Projektionen zum Rückenmark, speziell aus der Substantia gelatinosa, welche dem Nucleus raphe magnus zugeordnet werden sowie aus den motorischen Kernen des Vorderhorns. Dabei werden über die Substantia gelatinosa durch weitere Zwischenschaltungen die Schmerzafferenzen beeinflusst (Forth et al. 2001, Hüther und Rüter 2000, Baumgarten et al. 1997).

Nicht-serotonerge Neurone (z. B. noradrenerge, dopaminerge, GABAerge Neurone) in den Raphekernen beeinflussen zum einen die Aktivität der serotonergen Neurone. Zum anderen moduliert auch das serotonerge System andere (noradrenerge,

dopaminerge, glutamaterge, GABAerge, cholinerge) Transmittersysteme (Hüther und Rüter 2000).

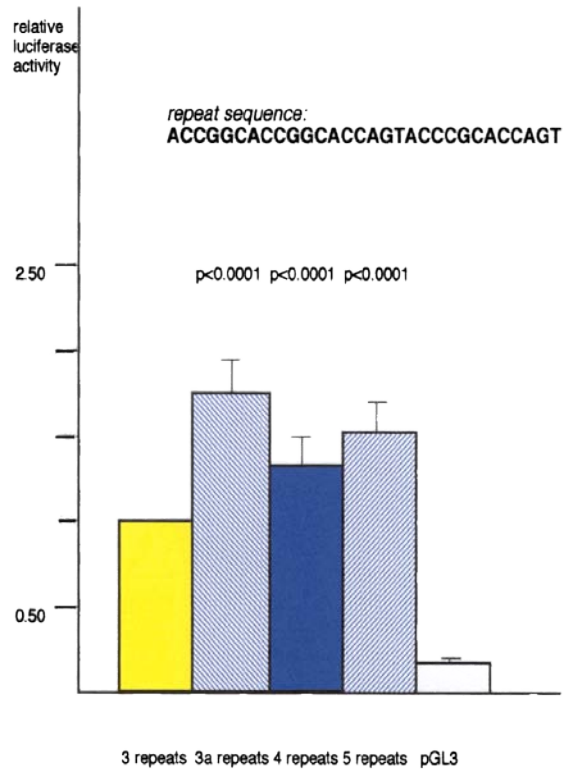
2.2 Monoamin-Oxidase A (MAOA)

Die Monoaminoxidase-A ist ein mitochondriales Enzym, das den Abbau verschiedener biogener Amine katalysiert.

Das ungefähr 60 kb und 15 Exone umfassende Gen der humanen MAO-A ist auf Chromosom Xp11.3 lokalisiert. Eine polymorphe Region in der Promotorregion des MAOA-Gens (MAOA-LPR, MAOA-uVNTR) weist 5 Allele mit 2, 3, 4 oder 5 Wiederholungen von 30 bp und 3 Wiederholungen von 30 bp mit einer sich anschließenden 18 bp Sequenz (3a) auf (Deckert et al. 1999; Sabol et al. 1998). Die Allele 3a, 4, 5 zählen zur langen (l) Allelgruppe. Die kurze (s) Allelgruppe besteht aus dem Allel 3 und dem in einer Gruppe italienischer Patienten ermittelten Allel 2. Die Varianten mit 3- und 4-Repeats sind am häufigsten vertreten (Huang et al. 2004b). Funktionale Studien zeigen, dass die MAOA-LPR-Sequenz Einfluss auf die Transkription des MAOA-Gens und damit auch auf die Enzymaktivität nimmt (Sabol et al. 1998, Deckert et al. 1999, Denney et al. 1999) (siehe Abbildung 4). Für die Varianten mit 3.5 oder 4 Kopien wird eine 2-10 Mal effizientere Transkription nachgewiesen als für die Allele mit 3 oder 5 Kopien (Sabol et al. 1998). Eine Untersuchung von Jonsson et al. weist auf einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Liquorspiegel für das Serotoninabbauprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure bei Frauen mit mindestens einer Kopie des Allels mit phänotypisch effizienterer MAOA-Aktivität hin. Die Konzentration von Monoaminmetaboliten im Liquor wird als indirekter Parameter für den intrazerebralen Enzymumsatz von Monoaminen verwendet (Jonsson et al. 2000).

Abbildung 3: Darstellung phänotypisch erhöhter MAOA-Aktivität bei genotypisch langen Allelen mittels Luciferase-Aktivität als Indikator

(Deckert et al. 1999)



In verschiedenen Studien werden weitere Allelvariationen von MAOA untersucht. Nahe Exon 1 weist eine polymorphe Region eine unterschiedliche Anzahl an Wiederholungen von GT-Dinukleotiden und eines 23 bp-VNTR-Motivs auf (MAOA-VNTR) (Hinds et al. 1992). Allele mit einer höheren Anzahl von bp haben niedrigere MAOA-Aktivität als Allele mit einer geringeren Anzahl. Ein GT-Dinukleotid-Repeat-Polymorphismus in der Nähe des zweiten Exons (MAOA-CA) hat 7 verschiedene Allele mit 112-126 bp (Black et al. 1991). Zwei funktionale Restriktionsfragmentlängenpolymorphismen (Fnu4HI 941 T → G, EcoRV) werden beschrieben (Lim et al. 1994).

2.3 MAOA in Assoziation mit psychopathologischen Merkmalen

2.3.1 MAOA in Assoziation mit psychopathologischen Merkmalen bei Tieren

Mäuse mit einem Mangel an MAOA zeigen erhöhte Serotoninkonzentrationen im Gehirn. Sie erweisen sich als anfälliger für Stressoren, nehmen unnatürliche Körperhaltungen ein und zeigen gesteigerte Schreckreaktionen sowie aggressives Verhalten. Dabei kann gesteigerte Aggressivität bei männlichen Tieren anhand einer deutlich höheren Verletzungsrate beobachtet werden, sowohl unter den sich vertrauten, als auch bei nachträglich hinzugesetzten Tieren (Cases et al. 1995). Cases und Kollegen untersuchen 1995 die Gehirne von MAOA Knock-out Mäusen. Bei Jungtieren werden in dieser Studie bis zu neunmal höhere Serotoninspiegel nachgewiesen. Die Symptome Zittern, Schwierigkeiten beim Aufrichten und erhöhte Schreckhaftigkeit können durch die Gabe des Serotoninsyntheseinhibitors Parachlorophenylalanin aufgehoben werden. Erwachsene männliche Tiere zeigen gesteigerte Aggressivität (Cases et al. 1995).

Die MAOA-Transkription wird bei Rhesusaffen von einem homogenen Polymorphismus gleicher Länge (rhMAOA-LPR) beeinflusst, der im stromaufwärts gelegenen Regulatorabschnitt lokalisiert ist. Eine 2005 von Newman et al. veröffentlichte Studie zeigt Hinweise auf einen Einfluss früher sozialer Erfahrungen der Tiere auf die Ausprägung genetisch determinierter MAOA-Aktivität bezüglich des Verhaltens. Für beide phänotypischen Ausprägungen des Polymorphismus, also sowohl für die Variante mit hoher als auch für die mit niedriger Enzymaktivität, können Gen x Umwelt Interaktionen nachgewiesen werden. Männliche Tiere mit genetisch determinierter niedriger MAOA-Aktivität, die von der eigenen Mutter aufgezogen werden, zeigen gesteigerte Aggressivität im Verhalten (Newman et al. 2005).

2.3.2 MAOA in Assoziation mit psychopathologischen Merkmalen beim Menschen

Untersuchungen beim Menschen weisen darauf hin, dass MAOA für die Ätiologie von Impulsivität, Aggressivität, Abhängigkeit, affektiven Störungen und Angststörungen relevant ist.

Brunner et al. beschreiben eine holländische Familie mit männlichen Probanden, die unter Grenzbegabung leiden und abnorme impulsiv-aggressive Verhaltensweisen wie Brandstiftung, versuchte Vergewaltigung und Exhibitionismus zeigen. Im 24-Stunden-Sammelurin kann bei allen Individuen ein gestörter Monoaminmetabolismus nachgewiesen werden. Die genetische Analyse zeigt, dass beim so genannten Brunner-Syndrom eine Punktmutation von Cytosin zu Thymin an Position 936 im Exon 8 des MAOA-Gens zum Kettenabbruch führt und den isolierten vollständigen Ausfall der MAOA bewirkt (Brunner et al. 1993).

Das Norrie-Istburg-Syndrom wird durch Minderbegabung, autistisches Verhalten, motorische Hyperaktivität und Parasomnien symptomatisch. Ursache ist eine x-chromosomale Mikrodeletion, die auch das MAOA-Gen betrifft. Die phänotypische Ausprägung ist vermutlich zumindest teilweise auf unzureichende MAOA-Aktivität zurückzuführen (Sims et al. 1989, Murphy et al. 1990).

In einer von Samochowiec et al. durchgeführten Studie an 303 alkoholabhängigen Männern deutscher Abstammung, von denen 59 Probanden eine Komorbidität mit der antisozialen Persönlichkeitsstörung aufweisen, kann ein Zusammenhang mit der Variante niedriger Enzymaktivität des Polymorphismus MAOA-LPR nachgewiesen werden. 51 % der Alkoholiker mit antisozialer Persönlichkeitsstörung tragen im Vergleich zu 35 % der gesunden Kontrollgruppe (n = 185) das Allel mit 3 Kopien und phänotypisch geringer Enzymaktivität. Für 244 Probanden mit Alkoholkrankheit, aber ohne antisoziale Verhaltensauffälligkeiten, zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem MAOA-LPR. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die MAOA-LPR-Variante mit 3 Wiederholungen bei Männern eine höhere Anfälligkeit für antisoziales Verhalten begünstigt, als Alkoholkrankheit alleine (Samochowiec et al. 1999). Das Ergebnis wird von Schmidt et al. (n=298 Männer mit Alkoholabhängigkeit; n=66 Frauen mit Alkoholabhängigkeit; Deutschland) repliziert (Schmidt et al. 2000). Koller et al können diesen Befund jedoch 2003 nicht replizieren (n=169 Männer mit Alkoholabhängigkeit; n=72 Kontrollen; Deutschland) (Koller et al. 2003).

Hinweise für eine Rolle der MAOA bei der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen werden in verschiedenen Studien gefunden. 1995 zeigen Vanyukov et al. einen signifikanten Zusammenhang des MAOA-Polymorphismus MAOCA-1 und Alkoholabhängigkeit bei Männern (Vanyukov et al.

1995). Hsu et al. weisen die Assoziation eines MAOA-Restriktionslängenpolymorphismus (RFLP) und Alkoholabhängigkeit in einer Gruppe taiwanesischer Männer chinesischer Abstammung nach (Hsu et al. 1996).

Manuck et al. zeigen eine Assoziation der polymorphen Region des MAOA-Gens (MAOA-LPR, MAOA-uVNTR) mit den Merkmalen Impulsivität, Feindseligkeit und Aggressivität im Lebenslauf einer Gruppe von 110 männlichen Probanden (Manuck et al. 2000). In einer 2007 von Reif et al. durchgeführten Untersuchung weisen 45% der gewalttätigen, aber nur 30% der nicht gewalttätigen Probanden, das niedrig-aktive, kurze Allel von MAOA-LPR auf (n=184 erwachsene männliche forensische Probanden; Deutschland) (Reif et al. 2007).

Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) sind durch die drei Symptomcluster Impulsivität, Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörungen gekennzeichnet. Eine Fall-Kontroll-Studie von Manor et al. untersucht 2002 die Assoziation der I-Gruppe von MAOA-LPR mit ADHS im Vergleich mit Kontrollen (n=110 männliche Kinder mit ADHS; n=19 weibliche Kinder mit ADHS; n=202 männliche Kontrollen; n=19 weibliche Kontrollen; Israel) (Manor et al. 2002). Dabei kann in der kleinen Substichprobe mit Frauen ein besonders starker Effekt nachgewiesen werden. Der Risikopolymorphismus zeigt eine Assoziation mit Kommissionsfehlern bei neuropsychologischen Untersuchungen von Aufmerksamkeit. Eine Studie von Lawson et al. kann 2003 in der Gesamtstichprobe keine Assoziation nachweisen (n=171 Kinder; 6-16 Jahre; England) (Lawson et al. 2003). In einer Teilstichprobe betroffener Kinder mit komorbiden Störungen des Sozialverhaltens zeigt sich aber ein Zusammenhang mit dem 3-Repeat-Allel.

Eine signifikante Assoziation der I-Gruppe von MAOA-LPR mit ADHS wird in einem familienbasierten Design von Manor et al. bestätigt (n=133 Trios; TDT; Israel) (Manor et al. 2002). In einer ähnlich großen familienbasierten Studie replizieren Lawson et al. 2003 allerdings diesen Befund nicht (n=171 Kinder; 6-16 Jahre; TDT; Großbritannien) (Lawson et al. 2003). Ein 2001 von Jiang und Kollegen beschriebener Zusammenhang zwischen MAOA-CA und ADHS (n=82 Familien; TDT; China) (Jiang et al. 2001) wird in einer anderen Kohorte ebenfalls nicht nachgewiesen (n=150 ADHS Kinder und deren Familien; TDT; Kaukasier; England) (Payton et al. 2001).

Weitere Untersuchungen zeigen Assoziationen der MAOA mit affektiven Störungen. Ho et al. weisen unter anderem einen Zusammenhang zwischen MAOA-VNTR sowie MAOA-Fnu4HI und bipolaren affektiven Erkrankungen nach. Es werden 139 Probanden mit unipolarer Depression und 131 bipolare Probanden untersucht. Bei den Probanden mit bipolarer affektiver Störung zeigt sich, insbesondere bei Frauen, eine Assoziation mit Suizidversuchen in der Lebensgeschichte (Ho et al. 2000). 1999 wird von Furlong und Kollegen die Assoziation eines MAOA-Polymorphismus in Intron 2 und an Position 941 der cDNA mit bipolaren affektiven Störungen in einer gemischtgeschlechtlichen Population japanischer und kaukasischer Abstammung beschrieben (Furlong et al. 1999).

Schulze et al. untersuchen 146 an Depressionen erkrankte Probanden deutscher Abstammung auf mögliche Zusammenhänge mit Allelvariationen für MAOA. Zum Vergleich wird eine gesunde Kontrollgruppe mit 101 Probanden herangezogen. Die Studie weist eine signifikante Häufigkeit langer Allele mit phänotypisch hoher Enzymaktivität bei Frauen mit rezidivierender depressiver Störung nach. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine genetisch determinierte Erhöhung der MAOA-Aktivität ein gesteigertes Risiko für das Auftreten depressiver Erkrankungen bei Frauen bedeutet (Schulze et al. 2000). In einer von Du et al. veröffentlichten Post-Mortem-Untersuchung an den Gehirnen von 44 Suizidenten mit vordiagnostizierter depressiver Erkrankung wird eine Assoziation mit der Allelvariation hoher Enzymaktivität des MAOA-EcoRV-Polymorphismus bei Männern gefunden. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe mit gleichem ethnischen Hintergrund (n = 92) und weiblichen Suizidopfern. Diese Studie gibt Hinweise auf einen möglichen geschlechtsspezifischen Zusammenhang zwischen genetisch determinierter MAOA-Aktivität und einem erhöhten Risiko für Depression und Suizidalität (Du et al. 2002).

Dagegen kann in einer Studie von Syagailo et al. keine Assoziation zwischen MAOA-LPR und der Suszeptibilität für rezidivierende depressive Störungen, bipolare Störungen und Schizophrenie gefunden werden (n = 174 Patienten mit affektiven Störungen; n = 258 Patienten mit Schizophrenie; Deutschland) (Syagailo et al. 2001). In mehreren weiteren Studien gelingt es nicht, eine Verbindung zwischen MAOA-LPR und Suizidalität bei affektiven Erkrankungen nachzuweisen (Kunugi et al. 1999, Kirov et al. 1999, Syagailo et al. 2001, Ono et al. 2002).

Sowohl in einer deutschen als auch in einer italienischen Teilstichprobe weisen weibliche Probanden, die von Panikstörungen betroffen sind, signifikant häufiger lange Allele (3a, 4 und 5) auf als die Probandinnen der Kontrollstichprobe (n=209 Probanden mit Panikstörungen; n=190 Kontrollen; Italien, Deutschland) (Deckert et al. 1999).

Verschiedene Untersuchungen beschäftigen sich mit der Rolle der MAOA bei komplexen Gen x Umweltinteraktionen. Caspi et al beschreiben, dass misshandelte männliche Kinder mit genetisch determinierter, erhöhter MAOA-Aktivität weniger zur Ausprägung antisozialer Verhaltensweisen neigen als Individuen, die nicht Träger dieser Allelvariation sind (Caspi et al 2002). Eine Studie von Foley et al zeigt, dass eine verringerte MAOA-Aktivität nur in Verbindung mit ungünstigen Entwicklungsbedingungen während der Kindheit das Risiko steigert, Verhaltensstörungen zu entwickeln (Foley et al 2004). Huang et al zeigen die Sensibilisierung männlicher (nicht jedoch weiblicher) Individuen mit einer geringeren Expression des MAOA-uVNTR Polymorphismus für die Ausbildung impulsiver Charaktermerkmale nach frühkindlichen Missbrauchserlebnissen (Huang et al 2004). Reif et al. zeigen Interaktionen der allelischen Variationen von MAOA-LPR und ungünstigen Entwicklungsbedingungen während der Kindheit bei der Entstehung von gewalttätigem Verhalten (Reif et al 2007).

2.4 Persönlichkeitsmodelle

Dimensionale und kategoriale Modelle werden unterschieden. Der dimensionale Ansatz geht von einem Kontinuum zwischen Persönlichkeit und Persönlichkeitsstörungen aus. Der kategorial-typologische Ansatz vergleicht komplexe, für das Krankheitsbild typische Verhaltensmuster und vergibt umfassende Bezeichnungen. Der Patient erhält demnach eine spezifische Diagnose, wenn er eine gewisse Anzahl von Merkmalen einer Persönlichkeitsstörung erfüllt. Diese kategoriale Erfassung wird im Klassifikationssystem von DSM-IV-TR angewendet.

Ein Denkansatz dabei ist, dass genetische Analysen psychischer Erkrankungen Erfolg versprechender sind, wenn nach Genen gesucht wird, die Veränderungen von Persönlichkeitsmerkmalen beeinflussen (Benjamin 1998). In diesem Sinne richtet sich die Suche nicht nach speziellen Genen, die für differenzierte

Persönlichkeitsstörungen verantwortlich gemacht werden, sondern nach solchen, die Ausprägungen weitläufigerer Verhaltensspielräume beeinträchtigen. Dieser Ansatz folgt dem Konzept der Quantitative Trait Loci (QTL), wonach multiple Gene mit kleinen Effekten auf die Merkmalsausprägung angenommen werden (Plomin et al. 1999).

Sowohl der Tridimensional Personality Questionnaire TPQ als auch der Revised NEO Personality Inventory NEO-PI-R basieren auf einem dimensionalen Persönlichkeitsmodell und erfassen somit die quantitative Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen.

2.5 Persönlichkeitsstörungen

2.5.1 Epidemiologie

Torgersen et al. untersuchen 2001 die Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen in einer gemischtgeschlechtlichen repräsentativen Population norwegischer Probanden (n = 2053). Diese Studie umfasst die größte bislang untersuchte Fallzahl in der Allgemeinbevölkerung. Die Probanden gehören einer Altersgruppe von 18 bis 65 Jahren an. Die Diagnose der Persönlichkeitsstörungen folgt dem strukturierten klinischen Interview nach DSM-III-R. Die Ergebnisse zeigen, dass 13.4% der untersuchten Probanden an einer Persönlichkeitsstörung leiden. Am häufigsten werden die selbstunsichere (5%), die schizoide (1.7%) und die paranoide Persönlichkeitsstörung (2.4%) diagnostiziert (siehe Tabelle 1). Alleinstehende Probanden aus unteren sozialen Schichten in Ballungsräumen scheinen ein höheres Erkrankungsrisiko aufzuweisen. Zum Vergleich werden die Ergebnisse von 10 früheren Studien vorgestellt, deren Fallzahlen signifikant niedriger (n = 133 – 799) und damit nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung sind (siehe Tabelle 2) (Torgersen et al. 2001).

Tabelle 1: Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen

(Torgersen et al. 2001)

Table 2. Total Unweighted and Weighted Prevalences of Personality Disorders (Percentages) for Men and Women

Personality Disorder	Women (n = 1142)		Men (n = 911)		Unweighted Total (n = 2053)		Weighted, %
	No.	% ± SE	No.	% ± SE	No.	% ± SE	
Paranoid	25	2.2 ± 0.4	21	2.3 ± 0.5	46	2.2 ± 0.3	2.4
Schizoid	12	1.1 ± 0.3	20	2.2 ± 0.5	32	1.6 ± 0.2	1.7
Schizotypal	7	0.6 ± 0.2	5	0.5 ± 0.2	12	0.6 ± 0.2	0.6
Eccentric	40	3.5 ± 0.5	40	4.4 ± 0.7	80	3.9 ± 0.4	4.1
Antisocial	0	0.0	12	1.3 ± 0.4†	12	0.6 ± 0.2	0.7
Sadistic*	3	0.3 ± 0.2	1	0.1 ± 0.1	4	0.2 ± 0.1	0.2
Borderline	10	0.9 ± 0.3	4	0.4 ± 0.2	14	0.7 ± 0.2	0.7
Histrionic	28	2.5 ± 0.5	11	1.2 ± 0.4	39	1.9 ± 0.3	2.0
Narcissistic	9	0.8 ± 0.3	8	0.9 ± 0.3	17	0.8 ± 0.2	0.8
Dramatic	36	3.2 ± 0.5	26	2.9 ± 0.6	62	3.0 ± 0.4	3.1
Avoidant	57	5.0 ± 0.6	45	4.9 ± 0.7	102	5.0 ± 0.5	5.0
Dependent	23	2.0 ± 0.4	8	0.9 ± 0.3	31	1.5 ± 0.3	1.5
Obsessive-compulsive	15	1.3 ± 0.3	24	2.6 ± 0.5‡	39	1.9 ± 0.3	2.0
Passive-aggressive	10	0.9 ± 0.3	22	2.2 ± 0.5§	32	1.6 ± 0.3	1.7
Self-defeating*	13	1.1 ± 0.3	4	0.4 ± 0.2	17	0.8 ± 0.2	0.8
Fearful	101	8.8 ± 0.8	88	9.7 ± 1.0	189	9.2 ± 0.6	9.4
Any personality disorder	144	12.6 ± 1.0	125	13.7 ± 1.1	269	13.1 ± 0.7	13.4

*Diagnostic categories needing further study were subsumed under the cluster they correlate most strongly with.

†Statistically significant sex differences <.05 with χ^2 test.‡Statistically significant sex differences <.01 with χ^2 test.§Statistically significant sex differences <.001 with χ^2 test.

Tabelle 2: Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen im Vergleich zwischen zehn Studien

(Torgersen et al. 2001)

Table 1. The Prevalence (Percentage) of Personality Disorders in 10 Community Studies*

	Study, y										Totals	
	Drake et al., ⁹ 1998	Zimmerman et al., ¹⁰ 1989	Reich et al., ¹¹ 1989	Black et al., ¹² 1992	Maier et al., ¹³ 1992	Bodlund et al., ¹⁴ 1993	Samuels et al., ¹⁵ 1994	Moldin et al., ¹⁶ 1994	Klein et al., ¹⁷ 1995	Lenzenweger et al., ¹⁸ 1997	Median	Pooled
No. of participants	369	799	235	247	452	133	762	303	258	229	3786	3786
Location	Boston, Mass	Iowa	Iowa	Iowa	Mainz, Germany	Umeå, Sweden	Baltimore, Md	New York, NY	New York	New York		
Instrument	Clin Int DSM-III	SIDP DSM-III	PDQ DSM-III	SIPD DSM-III	SCID-II DSM-III-R	SCID-screen DSM-III-R	Clin Int DSM-III	PDE DSM-III-R	PDE DSM-III-R	PDE DSM-III-R		
Personality disorder												
Paranoid	1.1	0.9	0.9	1.6	1.8	4.5	0.0	0.0	1.7	0.4	0.90 (0.0-4.5)	0.95
Schizoid	4.1	0.9	0.9	0.0	0.4	0.8	0.0	0.0	0.9	0.4	0.60 (0.0-4.1)	0.79
Schizotypal	2.4	2.9	5.1	3.2	0.7	0.0	0.1	0.7	0.0	0.0	0.70 (0.0-5.6)	1.53
Antisocial	0.8	3.3	0.4	0.8	0.2	0.8	1.5	2.6	2.2	0.8	0.80 (0.2-3.3)	1.61
Borderline	0.5	1.6	0.4	3.2	1.1	3.8	0.4	2.0	1.7	0.0	1.35 (0.0-4.6)	1.24
Histrionic	3.8	3.0	2.1	3.2	1.3	4.5	2.1	0.3	1.7	1.9	2.10 (0.3-4.5)	2.72
Narcissistic	3.5	0.0	0.4	0.0	0.0	5.3	0.0	0.0	3.9	1.2	0.20 (0.0-5.3)	0.87
Avoidant	1.6	1.3	0.0	2.0	1.1	3.8	0.0	0.7	5.2	0.4	1.20 (0.0-5.2)	1.22
Dependent	10.3	1.8	5.1	1.6	1.5	0.8	0.1	1.0	0.4	0.4	1.25 (0.4-10.3)	2.22
Obsessive-compulsive	0.5	2.0	6.4	9.3	2.2	4.5	1.7	0.7	2.6	0.0	2.10 (0.0-9.3)	2.32
Passive-aggressive	7.8	3.3	0.0	10.5	1.8	0.0	0.1	1.7	1.7	0.0	1.70 (0.0-10.5)	2.59
Self-defeating	0.8	0.0	0.4 (0.0-0.8)	0.26
Sadistic	0.0	0.0 (0.0-0.8)	0.0
Any PD	22.5	17.9	11.1	22.5	10.0	18.8	5.9	7.3	14.8	6.7	14.50 (5.9-22.5)	13.50

*Clin Int indicates the clinical interview for DSM-III, SIDP, Structured Interview for DSM-III Personality Disorder (PD); PDQ, Personality Diagnostic Questionnaire; SCID-II, Structured Clinical Interview for DSM-III Axis II Personality Disorders; PDE, Personality Disorder Examination for DSM-III-R; ellipses, not applicable.

2.5.2 Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen

Nach dem diagnostischen und statistischen Manual psychischer Störungen, 4. Revision (DSM-IV) werden Persönlichkeitsstörungen entsprechend folgender Kriterien (A-F) definiert: Ein überdauerndes Muster von innerem Erleben und Verhalten, das merklich von den Erwartungen der soziokulturellen Umgebung abweicht. Dieses Muster manifestiert sich in mindestens zwei der folgenden Bereiche: Kognition, Affektivität, Gestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen, Impulskontrolle. Das Muster ist stabil und langdauernd und sein Beginn ist zumindest bis in die Adoleszenz oder ins frühe Erwachsenenalter zurück zu verfolgen. Das überdauernde Muster ist unflexibel und tief greifend in einem weiten Bereich persönlicher und sozialer Situationen. Das überdauernde Muster führt klinisch bedeutsamerweise zu Leiden und Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen. Das überdauernde Muster lässt sich nicht besser als Manifestation oder Folge einer anderen psychischen Störung erklären. Das überdauernde Muster geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück

Der DSM-IV fasst die einzelnen spezifischen Persönlichkeitsstörungen in drei Gruppen zusammen. Cluster A: Diese Gruppe versammelt alle Persönlichkeitsstörungen, deren Ausprägungen gemeinhin als „sonderbar“, „exzentrisch“ oder „merkwürdig“ bezeichnet würden. Paranoide Persönlichkeitsstörungen sind gekennzeichnet durch ein tief greifendes Misstrauen und Argwohn gegenüber anderen, sodass deren Motive als böswillig ausgelegt werden. Schizoide Persönlichkeitsstörungen sind gekennzeichnet durch ein tief greifendes Muster, das durch Distanziertheit in sozialen Beziehungen und eine eingeschränkte Bandbreite des Gefühlsausdrucks im zwischenmenschlichen Bereich gekennzeichnet ist. Schizotype Persönlichkeitsstörungen sind gekennzeichnet durch ein tiefgreifendes Muster sozialer und zwischenmenschlicher Defizite, das durch mangelnde Fähigkeit zu engen Beziehungen oder akutes Unbehagen darin gekennzeichnet ist. Weiterhin treten Verzerrungen der Wahrnehmung oder des Denkens und eigentümliches Verhalten auf.

Cluster B: In diesem Bereich werden alle Persönlichkeitsstörungen zusammengefasst, die als „dramatisch“, „emotional“ oder „launisch“ beschrieben

werden könnten. Histrionische Persönlichkeitsstörungen sind gekennzeichnet durch ein tiefgreifendes Muster übermäßiger Emotionalität oder Strebens nach Aufmerksamkeit. Narzisstische Persönlichkeitsstörungen sind gekennzeichnet durch ein tief greifendes Muster von Großartigkeit (in Fantasie oder Verhalten), Bedürfnis nach Bewunderung und Mangel an Empathie. Antisoziale Persönlichkeitsstörungen sind gekennzeichnet durch ein tiefgreifendes Muster von Missachtung und Verletzung der Rechte anderer, das seit dem 15. Lebensjahr auftritt. Borderline-Persönlichkeitsstörungen sind gekennzeichnet durch ein tiefgreifendes Muster von Instabilität in den zwischenmenschlichen Beziehungen, im Selbstbild und in den Affekten sowie deutliche Impulsivität.

Cluster C: Der letzte Abschnitt berücksichtigt jene Persönlichkeitsmerkmale, die zur pathologischen Ausprägung „ängstlich-furchtsamen“ Verhaltens führen. Die damit assoziierten Persönlichkeitsstörungen wären die selbstunsichere, die dependente und die zwanghafte Persönlichkeitsstörung. Selbstunsichere Persönlichkeitsstörungen sind gekennzeichnet durch ein tief greifendes Muster von sozialer Gehemmtheit, Insuffizienzgefühlen und Überempfindlichkeit gegenüber negativer Beurteilung. Dependente Persönlichkeitsstörungen sind gekennzeichnet durch ein tiefgreifendes und überstarkes Bedürfnis, versorgt zu werden, das zu unterwürfigem und anklammerndem Verhalten und Trennungsängsten führt. Zwanghafte Persönlichkeitsstörungen sind gekennzeichnet durch ein tief greifendes Muster von starker Beschäftigung mit Ordnung, Perfektion und psychischer sowie zwischenmenschlicher Kontrolle auf Kosten von Flexibilität, Aufgeschlossenheit und Effizienz.

Basierend auf den Diagnosekriterien des DSM-IV-TR, erfasst das „Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV-TR, Achse II“ (SCID-II) das gesamte Spektrum der Persönlichkeitsstörungen dieses Klassifikationssystems (Wittchen et al. 1997).

2.6 Persönlichkeitsmerkmale

2.6.1 NEO-PI-R

Das revidierte NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R) (Costa und McCrae 1997) basiert auf der Sedimentationshypothese und dem psycholexikalischem Ansatz. Die Sedimentationshypothese nach Klages besagt, dass sich individuelle Unterschiede menschlicher Persönlichkeitsmerkmale in der Sprache niederschlagen. Bestimmte Begriffe haben sich dabei im Laufe der Entwicklung als relevant erwiesen (Klages 1926). Nach dem psycholexikalen Ansatz werden die in Wörterbüchern enthaltenen persönlichkeitsbeschreibenden Begriffe der angloamerikanischen Sprache analysiert (John et al. 1988). Bei der Rekonstruktion von Persönlichkeitsdimensionen wird dabei auf eine Vereinheitlichung des Sprachgebrauchs bei der Beschreibung von Persönlichkeitseigenschaften abgezielt. Auch im deutschen Sprachgebrauch machen Faktorenanalysen umfangreicher Sammlungen persönlichkeitsbeschreibender Adjektive, die Verwendung zur Selbst- bzw. Fremdbeurteilung von Probanden finden, die Fünf-Faktoren-Struktur anwendbar.

NEO-PI-R ist ein faktorenanalytisch konstruierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung, welcher 240 Items beinhaltet und die Hauptbereiche zwischenmenschlicher Persönlichkeitsunterschiede misst. Das Fünf-Faktoren-Modell nach Costa und McCrae kommt dabei zur Anwendung (Costa und McCrae 1992). Die Faktoren Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Gewissenhaftigkeit und Verträglichkeit werden erfasst. In Zwillingsstudien konnte eine hohe Erblichkeit für die Persönlichkeitsmerkmale des NEO-PI-R nachgewiesen werden (Loehlin 1992, Bouchard und Propping 1993).

Die Hauptskalen weisen eine weitere Differenzierung in 30 Unterbereiche auf. Dadurch wird eine feinere Abstimmung bei der Messung von unterschiedlichen Persönlichkeitsmerkmalen ermöglicht. Neurotizismus erfasst die individuellen Unterschiede emotionaler Stabilität versus emotionale Labilität. Personen mit hohen Werten für Neurotizismus berichten über viele Sorgen. Sie geben an häufig erschüttert, betroffen, beschämt, unsicher, verlegen, nervös, ängstlich oder traurig zu reagieren. Folgende Subskalen werden dabei unterschieden: N1 Ängstlichkeit, N2

Reizbarkeit, N3 Depression, N4 Soziale Befangenheit, N5 Impulsivität und N6 Verletzlichkeit.

Personen mit hohen Punktwerten für Extraversion beschreiben sich als gesellig, selbstsicher, aktiv, gesprächig, energisch, heiter und optimistisch. Sie mögen Menschen, fühlen sich in Gruppen und auf gesellschaftlichen Versammlungen wohl, lieben Aufregungen und neigen zu einem heiteren Naturell. Eine Unterteilung in 6 Subskalen wird dabei vorgenommen: E1 Herzlichkeit, E2 Geselligkeit, E3 Durchsetzungsfähigkeit, E4 Aktivität, E5 Erlebnishunger und E6 Frohsinn.

Die Skala Offenheit für Erfahrungen erfasst Interesse und Ausmaß der Beschäftigung mit neuen Erfahrungen, Erlebnissen und Eindrücken. Personen mit hohen Punktwerten geben häufig an ein reges Phantasieleben zu besitzen, ihre eigenen positiven wie negativen Gefühle akzentuiert wahrzunehmen und an vielen persönlichen und öffentlichen Vorgängen interessiert zu sind. Sie beschreiben sich als wissbegierig, intellektuell, phantasievoll, experimentierwillig und künstlerisch interessiert. Der Bereich Offenheit wird wiederum in Subskalen unterteilt: O1 Offenheit für Fantasie, O2 Offenheit für Ästhetik, O3 Offenheit für Gefühle, O4 Offenheit für Handlungen, O5 Offenheit für Ideen, O6 Offenheit des Normen- und Wertesystems.

Die Grundlage der Dimension Gewissenhaftigkeit ist die Art der Selbstkontrolle, die sich auf den aktiven Prozess der Planung, Organisation und Durchführung von Aufgaben bezieht. Personen mit hohen Punktwerten beschreiben sich als zielstrebig, ehrgeizig, fleißig, ausdauernd, systematisch, willensstark, diszipliniert, zuverlässig, pünktlich, genau und penibel. Folgende Subskalen werden aufgeführt: C1 Kompetenz, C2 Ordnungsliebe, C3 Pflichtbewusstsein, C4 Leistungsstreben, C5 Selbstdisziplin, C6 Besonnenheit.

Personen mit hohen Verträglichkeitswerten begegnen anderen mit Verständnis, Wohlwollen und Mitgefühl. Sie sind bemüht anderen zu helfen, und überzeugt, dass diese sich ebenso hilfsbereit verhalten werden. Sie neigen zu zwischenmenschlichem Vertrauen, Kooperativität und Nachgiebigkeit. Sie haben ein starkes Harmoniebedürfnis. Eine Unterteilung in 6 weitere Subskalen wird

vorgenommen: A1 Vertrauen, A2 Freimütigkeit, A3 Altruismus, A4 Entgegenkommen, A5 Bescheidenheit, A6 Gutherzigkeit.

Tabelle 3: Skalen und Subskalen des NEO-PI-R

(Costa und McCrae 1997)

Hauptskalen	Facettenskalen
Neurotizismus (N) Neuroticism	N1: Ängstlichkeit N2: Reizbarkeit N3: Depression N4: soziale Befangenheit N5: Impulsivität N6: Verletzlichkeit
Extraversion (E) Extraversion	E1: Herzlichkeit E2: Geselligkeit E3: Durchsetzungsfähigkeit E4: Aktivität E5: Erlebnissuche E6: positive Emotionen
Offenheit für Erfahrungen (O) Openness to experience	O1: Offenheit für Phantasie O2: Offenheit für Ästhetik O3: Offenheit für Gefühle O4: Offenheit für Handlungen O5: Offenheit für Ideen O6: Offenheit für Werte- und Normensysteme
Verträglichkeit (A) Agreeableness	A1: Vertrauen A2: Freimütigkeit A3: Altruismus A4: Entgegenkommen A5: Bescheidenheit A6: Gutherzigkeit
Gewissenhaftigkeit (C) Conscientiousness	C1: Kompetenz C2: Ordnungsliebe C3: Pflichtbewusstsein C4: Leistungsstreben C5: Selbstdisziplin C6: Besonnenheit

2.6.2 Tridimensional Personality Questionnaire TPQ

Das Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) basiert auf einem psychobiologischen Persönlichkeitsmodell nach Cloninger et al. und beinhaltet 100 Items. Drei Temperamentsdimensionen werden mit Hirnfunktions- und Neurotransmittersystemen in Verbindung gebracht (siehe Tabelle 4). Die Dispositionssysteme werden als Stimulus-Response-Systeme interpretiert und in einer dreidimensionalen Struktur dargestellt. In einer Feldstudie mit einer Fallzahl von 1019 Probanden konnte der Test in seiner internen Konsistenz und seiner dreidimensionalen Struktur faktorenanalytisch bestätigt werden (Cloninger et al. 1991).

Dopamin wird mit der Verhaltensaktivierung des Menschen in Zusammenhang gebracht, welche durch das Persönlichkeitsmerkmal „Suche nach neuen Erfahrungen“ (Novelty Seeking) des TPQ interpretiert wird. Gemeint ist hiermit ein gesteigertes Interesse an Anregungen durch neue Reize und bislang unbekannte Erlebnisse, bzw. Situationen.

Die „Vermeidung von Schaden“ (Harm Avoidance) ist das zweite Persönlichkeitsmerkmal des TPQ, welches maßgeblich durch das serotonerge System, als ein die Verhaltenshemmung modulierendes Transmittersystem, beeinflusst werden soll. Diese Persönlichkeitsdimension ist charakterisiert durch ein ausgeprägtes Vermeidungsverhalten gegenüber aversiven Reizen und subjektiv als unangenehm empfundener Situationen oder Konsequenzen des eigenen Verhaltens.

Als drittes Merkmal erfasst das Testverfahren die Dimension „Abhängigkeit von Belohnung“ (Reward Dependence), welche Cloninger dem Neurotransmitter Noradrenalin zuordnet. Noradrenalin soll dabei die Verhaltensbeibehaltung des Menschen beeinflussen, also die kongenitale Tendenz zur Reaktion auf positive Verstärkung im Sinne gesellschaftlicher Wertschätzung und Akzeptanz durch Kontinuität diesbezüglich Erfolg versprechender Verhaltensmuster.

Tabelle 4: Temperamentsdimensionen des TPQ

(Cloninger et al. 1991)

Temperament	Hirnfunktions-system	Neurotransmitter-system	Stimuli	Verhaltensantwort
Novelty Seeking Suche nach neuen Erfahrungen	Verhaltens-aktivierung	Dopamin	Potentielle Belohnung, potentielle Beendigung von Bestrafung, Monotonie	Exploration, Annäherung, aktive Vermeidung, Flucht
Harm Avoidance Vermeidung von Schaden	Verhaltens-hemmung	Serotonin	Konditionierte Stimuli für Bestrafung, Neuheit, frustrierende Nichtbelohnung,	Passive Vermeidung, Verhaltenslöschung
Reward Dependence Abhängigkeit von Belohnung	Verhaltens-beibehaltung	Noradrenalin	Konditionierte Stimuli für Belohnung oder Beendigung von Bestrafung	Aufrechterhaltung des Verhaltens, Widerstand gegen Löschung

3. Fragestellung und Hypothesen

3.1 Hinleitung

Die in Kapitel 2.3 vorgestellten Studien legen nahe, dass die allelischen Variationen von MAOA Einfluss auf das Verhalten von Tieren und Menschen sowie auf die Entstehung psychischer Erkrankungen haben. Die Ergebnisse geben stichhaltige Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen genetischen Varianten von MAOA und impulsiv-aggressivem Verhalten.

Eine Untersuchung von Cases et al. weist 1995 erhöhte Aggressivität im Verhalten von männlichen MAOA Knock-out Mäusen nach (Cases et al. 1995). Männliche Rhesusaffen mit genetisch determinierter geringerer MAOA-Aktivität verhalten sich in Abhängigkeit von Umweltfaktoren aggressiver als vergleichbare Individuen einer Kontrollgruppe (Newman et al. 2004).

Angeborene Gendefekte mit fehlender oder verringerter MAOA-Aktivität sind mit impulsiv-aggressivem Verhalten bei Männern assoziiert (Brunner et al. 1993, Sims et al. 1989, Murphy et al. 1990). Erniedrigte MAOA-Aktivität scheint die Ausbildung antisozialer Persönlichkeitsstörungen bei alkoholkranken Männern zu begünstigen (Samochowiec et al. 1999). Reif und Kollegen zeigen 2007 in einer Studie an straffälligen Männer, dass 45% der gewalttätigen Probanden, im Vergleich zu 30% der nicht gewalttätigen, das kurze Allel von MAOA-LPR mit niedriger Enzymaktivität tragen (n=184 erwachsene männliche forensische Probanden; Deutschland) (Reif et al. 2007). Von Umweltfaktoren abhängige Assoziationen des niedrig aktiven MAOA Allels mit gewalttätigem und impulsivem Verhalten werden in verschiedenen Studien beschrieben (Caspi et al. 2002, Foley et al. 2004, Huang et al. 2004). Lawson et al. weisen 2003 in einer Teilstichprobe eine Assoziation von Kindern mit ADHS und komorbider Störung des Sozialverhaltens mit dem 3-Repeat-Allel des MAOA-VNTR nach (Lawson et al. 2003).

Mehrere Studien beschreiben, teils geschlechtsspezifische, Assoziationen von MAOA-Polymorphismen mit affektiven Erkrankungen oder Suizidalität (Ho et al. 2000, Schulze et al. 2000, Du et al. 2002, Furlong et al. 1999).

3.2 Fragestellung

Assoziationen zwischen impulsiv-aggressivem Verhalten und erniedrigter MAOA-Aktivität, bzw. niedrig aktiven Allelvariationen von MAOA-LPR, können in unterschiedlichen klinischen und nicht klinischen Stichproben nachgewiesen werden (Brunner et al. 1993, Sims et al. 1989, Murphy et al. 1990, Manuck et al. 2000, Du et al. 2002, Ho et al. 2000, Samochowiec et al. 1999, Caspi et al. 2002, Foley et al. 2004, Huang et al. 2004). In verschiedenen Populationen zeigen sie dabei unterschiedliche Geneffekte, bzw. Gen x Umweltaktionen. Wir möchten den Befund daher erstmalig in einer Stichprobe mit Probanden überprüfen, die von Persönlichkeitsstörungen betroffen sind.

3.3 Hypothesen

Die zu überprüfenden Hypothesen lauten:

Der niedrig aktive Genotyp von MAOA-LPR ist assoziiert mit

- Hypothese 1: Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen (DSM-IV)
- Hypothese 2: Antisozialen Persönlichkeitsstörungen (DSM-IV)
- Hypothese 3: Niedrigen Werten für Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit und Neurotizismus (NEO-PI-R)
- Hypothese 4: Hohen Werten für „Suche nach neuen Erfahrungen“ (TPQ)

4. Methoden und Materialien

4.1 Diagnosestellung und Probandenauswahl

4.1.1 Untersuchungsinstrumente

Die einzelnen spezifischen Persönlichkeitsstörungen werden nach dem strukturierten klinischen Interview nach DSM-IV (SCID II) diagnostiziert. Die einzelnen spezifischen Persönlichkeitsstörungen werden zu Clustern zusammengefasst. Patienten, die nicht einem einzelnen Cluster zugeordnet werden, werden ausgeschlossen.

Persönlichkeitsmerkmale werden mit dem korrigierten NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) (Costa und McCrae 1997) und dem Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) (Cloninger et al. 1993) untersucht.

Die Diagnosen der Persönlichkeitsstörungen, inklusive allen psychometrischen Tests, werden von einem einzigen erfahrenen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie gestellt.

4.1.2 Probanden

Zwischen Dezember 2000 und August 2002 werden im Klinikum für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg, stationär und ambulant, Patienten auf Persönlichkeitsstörungen hin untersucht. Wir haben uns bei den statistischen Analysen auf die Fallgruppe persönlichkeitsgestörter Patienten konzentriert, da wir davon ausgehen, dass Allelvariationen, die menschliches Verhalten beeinflussen, in Proben von betont auffälligen Individuen leichter auffindig zu machen sind. Einschlusskriterien sind die Diagnosekriterien des DSM-IV und ein Alter von mindestens 19 bis höchstens 60 Jahren. Schizophrene Episoden oder anderweitige psychotische Erkrankungen im Lebenslauf, sowie somatische Beeinträchtigungen, die einen signifikanten Einfluss auf die prämorbid Persönlichkeit haben, werden als Ausschlusskriterien definiert.

Die Kontrollgruppe setzt sich aus Studenten der Universität Dresden zusammen.

Die Studie ist von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt. Nach Erläuterung von Ablauf, Verfahrensweisen und Zielen des Projektes wird von jedem Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Die MAOA-LPR-Sequenz wird bei 566 Patienten analysiert, wobei 333 Probanden weiblichen und 233 Probanden männlichen Geschlechts sind. Das durchschnittliche Alter liegt bei 35.5 Jahren mit einer Standardabweichung von 12.7. Die Kontrollgruppe setzt sich aus insgesamt 281 Probanden zusammen, wobei es sich um 209 Frauen und 72 Männer mit einem Durchschnittsalter von 22.4 Jahren handelt. Die Standardabweichung beträgt 5.7 Jahre.

Außer sechs Probanden aus der Kontrollgruppe, bei denen mindestens ein Elternteil aus einem nicht europäischen Land stammt, gehören alle untersuchten Individuen einer europäischen Volksgruppe an.

4.2 Genetische Analyse

4.2.1 Extraktion der DNA-Proben

Für die DNA-Isolierung werden zunächst 10 ml frisches Blut des Probanden mit 30 ml Lysispuffer (155 mM NH_4CL , 10 mM KHCO_3 , 0.1 mM EDTA) in ein Falconröhrchen pipettiert, vorsichtig vermischt und 15 Minuten auf Eis gelegt. Anschließend erfolgt eine 15-minütige Zentrifugation bei 1500 rpm und 4° Celsius. Dann wird der Überstand abgekippt und auf Filterpapier abgetropft. Das Zellmaterial wird nun mit 10 ml Kernlysispuffer (10 mM Tris-HCl pH 8.0, 400 mM NaCl, 2 mM Na_2EDTA -Puffer pH ca. 8.2), 650 μl 10%iger SDS-Lösung und 500 μl Pronase E gemischt und über Nacht bei 37° Celsius inkubiert.

Im nächsten Schritt werden 3.5 ml gesättigte 6 M NaCl-Lösung hinzugegeben und die Mischung unmittelbar danach kräftig geschüttelt. Darauf erfolgen zwei bis vier weitere Zentrifugationen über jeweils 20 Minuten bei 4000 rpm und Raumtemperatur. Zum Überstand werden 7.5 ml 2-Propanol hinzugefügt.

Der DNA-Strang wird nun mit einer 10 μl Pipette aspiriert, in ein autoklaviertes Nuncröhrchen gegeben und kurz antrocknen gelassen. Dann werden 500 μl TE-

Puffer (10 mM Tris-HCl pH 8.0, 1 mM EDTA) zugegeben und die DNA von der Wand des Röhrchens gelöst.

Die fertigen Proben werden dauerhaft bei -4° Celsius, zwischenzeitlich auch bei +4° Celsius gelagert.

4.2.2 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Der MAOA-LPR wird mit Hilfe einer Polymerase-Kettenreaktion genotypisiert, die einem veränderten Protokoll nach Deckert folgt (Deckert et al. 1999). Für die Amplifikation der PCR-Fragmente aus Probanden-DNA werden die Primer MAOA-F-JWR (5'-AGCCTGACCGTGGAGAAGG) und MAOA-REV2 (5'-GGACCTGGGCAGTTGTGC) verwendet, deren Sequenzen den etwa 1.1 kb stromaufwärts des ATG-Codon gelegenen Polymorphismus flankieren.

Die PCR läuft als Touch-Down-PCR in folgenden Schritten ab:

- Start bei 95° Celsius über 3 Minuten
- 94° Celsius über 40 Sekunden
- Abkühlung von 70° auf 63° Celsius über 40 Sekunden
- 72° über 40 Sekunden
- In 35facher Wiederholung:
 - 94° Celsius über 40 Sekunden
 - 63° Celsius über 40 Sekunden
 - 72° Celsius über 40 Sekunden
- Letzter Schritt: 72° Celsius über 5 Minuten

Die Zusammenstellung des PCR-Mix folgt folgendem Protokoll:

- 2.5 µl Goldstar 10x Puffer (500 mM KCl, 100 mM Tris-HCl pH 8.3, 0.25% (v/v) Tween 20, 0.25 mg/ml BSA, 10 mM MgCl₂)
- 1.2 µl 2.5 mM MgCl₂
- 1 µl Nukleotide, jedes 2.5 mM
- 1 µl MAOA-F-JWR 10 pM/µl
- 1 µl MAOA-REV2 10 pM/µl

- 1 µl Proben-DNA mit je 50 ng DNA
- 0.4 µl 0.5 U Taq-Polymerase
- 16.5 µl H₂O

Folgende PCR-Produkte werden durch Gelelektrophorese aufgetrennt:

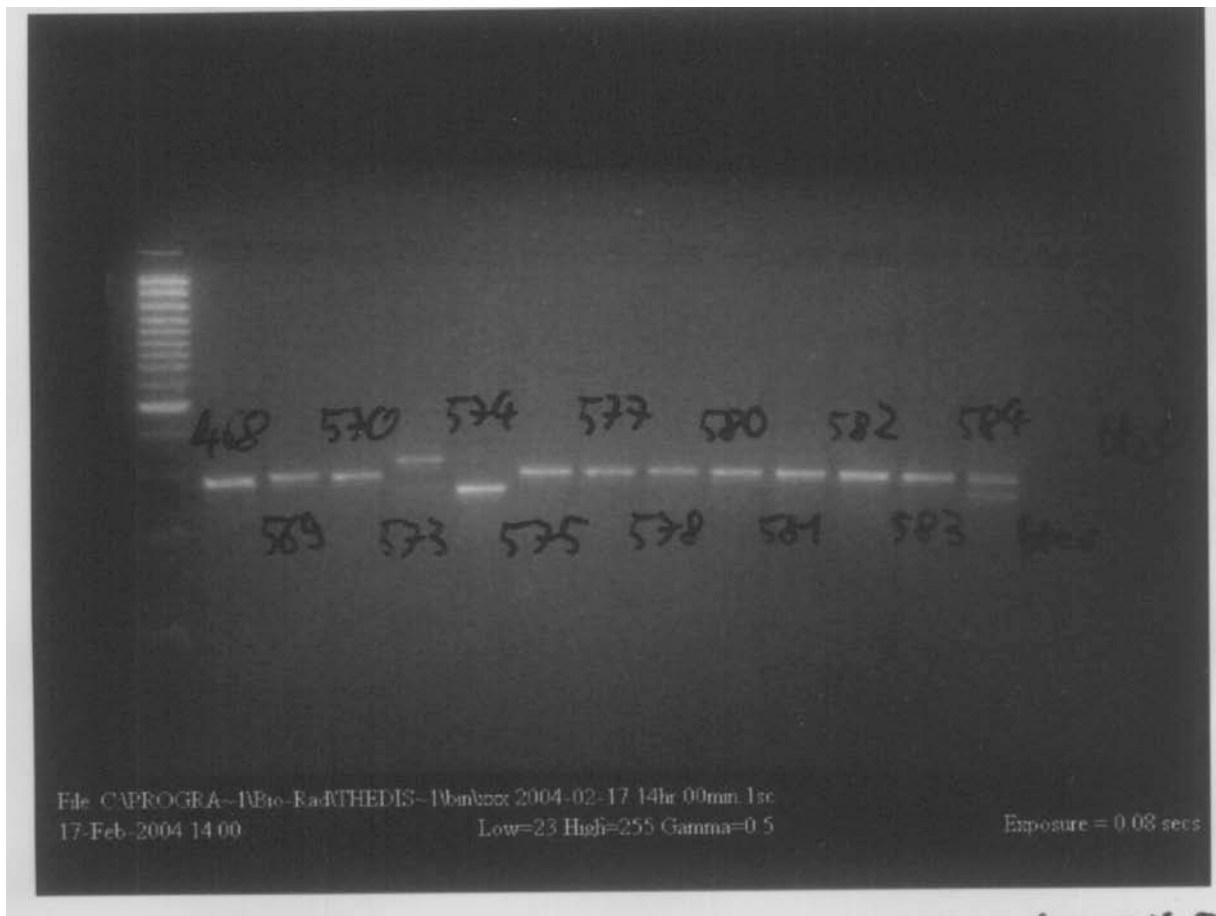
- 258 bp/3 repeats
- 276 bp/3.5 repeats
- 288 bp/4 repeats
- 308 bp/5 repeats

Die Auftrennung erfolgt mittels eines 3%igen Agarosegels, das mit 2 µl Ethidiumbromid/100 ml Gel angefärbt wird. Die PCR-Produkte werden vor der Elektrophorese mit Blaupuffer (0.25% Bromphenolblau, 0.25% Xylen Cyanol FF, 30% Glycerol in Wasser) angefärbt und die Elektrophoresekammer mit TAE-Puffer (40 mM Tris-Acetat, 1 mM EDTA pH 8.0) gefüllt. Als Marker wird eine auf 100 bp geeichte Leiter verwendet.

Die Auswertung erfolgt mit Hilfe eines Ultraviolett-Transilluminators und der Software Quantity One von Bio-Rad. Die Ausdrücke der Aufnahmen werden mit einem Thermosublimationsdrucker vorgenommen (siehe Abbildungen 4 und 5).

Abbildung 4: Darstellung der Gelelektrophorese einer PCR des MAOA-LPR bei Probanden mit diagnostizierten Persönlichkeitsstörungen

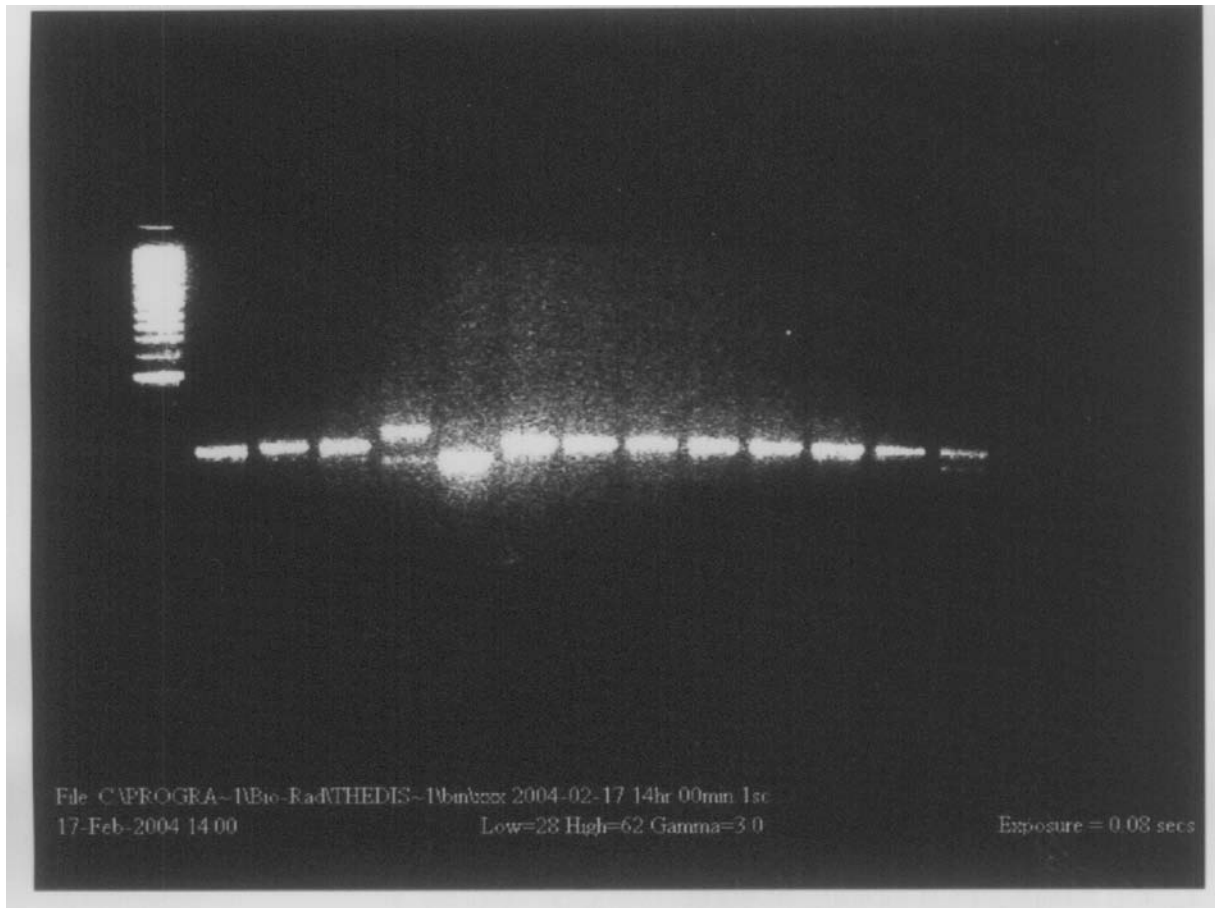
(Jacob et al. 2005)



In der Kammer links außen im Bild läuft die 100 bp Leiter, wobei die etwas deutlicher abgezeichnete Bande 500 bp markiert. Darunter folgen die Banden mit je 400, 300 und 200 bp. In der Kammer rechts außen läuft die Leerprobe, die Kammer daneben wird frei gelassen. Die Polymorphismen von links nach rechts: 3.5 (276 bp), 4 (288 bp), 4 (288 bp), 3+5 (258 bp + 308 bp), 3 (258 bp), 4 (288 bp), 4 (288 bp), 4 (288 bp), 4 (288 bp), 4 (288 bp), 4 (288 bp), 3+4 (258 bp + 288 bp).

Abbildung 5: Darstellung der Gelelektrophorese einer PCR des MAOA-LPR bei Probanden mit diagnostizierten Persönlichkeitsstörungen

(Jacob et al. 2005)



Darstellung des selben Gels wie in Abbildung 3: Die Belichtung wird verändert, um den 3er repeat (258 bp) in der 5. Kammer von links hervorzuheben, der unterhalb eines 5er Repeats (308 bp) gelaufen ist.

4.3 Materialliste

4.3.1 Enzyme, Oligonukleotide, Chemikalien

- Nukleotide:
- dNTP (100 mM; dGTP, dATP, dTTP, dCTP) Genecraft, Münster
- Primer: MWG-Biotech AG, Ebersberg
- Taq-DNA-Polymerase: Eurogentec, Seraing, Belgien
- Agarose: Biozym, Rockland, USA
- N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (BSA): Applichem, Darmstadt
- Bromphenolblau: Merck, Darmstadt
- 100 bp DNA-Leiter: Peqlab, Erlangen
- Ethanol: Baker, Deventer, Holland
- Ethidiumbromid: Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim
- Ethylendiamintetraacetat (EDTA): Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim
- Glycerol: Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim
- Isopropanol: Merck, Darmstadt
- Kaliumchlorid (KCl): Applichem, Darmstadt
- Kaliumhydrogencarbonat (KHCO₃): Applichem, Darmstadt
- SDS: Applichem, Darmstadt
- MgCl₂: Applichem, Darmstadt
- Ammoniumchlorid (NH₄Cl): Applichem, Darmstadt
- Tris-Acetat, -Borat, -HCl: Merck, Darmstadt
- Tween 20: Applichem, Darmstadt
- Wasser: Applichem, Darmstadt
- Xylen Cyanol FF: Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim
- Protease: Applichem, Darmstadt

4.3.2 Geräte

- Biometra T-Gradient Thermocycler: Biometra, Göttingen
- Biometra UNO II Thermoblock: Biometra, Göttingen
- Spannungsgerät: Power Supply: LKB, Bromma, Schweden
- Ultraviolett Transilluminator: UVP, Upland, CA
- Zentrifugen:
 - Mikroliter: Hettich, Tuttlingen
 - Rotanta 96RS: Hettich, Tuttlingen
 - Megafuge 1.OR: Heraeus Instruments GmbH, Osterode
- Waagen:
 - Toledo: Mettler, Gießen
 - PM 300: Mettler, Gießen
- Heizrührplatte: Gesellschaft für Laborbedarf, Würzburg
- Wasserbad: Gesellschaft für Laborbedarf, Burgwedel
- Haushaltsfolie: Wentus Kunststoff GmbH, Höxter
- Elektrophorese:
 - Gelklammern: Peqlab, Erlangen
 - Kämmen: Peqlab, Erlangen
 - Spacer: Peqlab, Erlangen
 - Spatel: Peqlab, Erlangen
 - Klammern: Peqlab, Erlangen
- Reaktionsgefäße:
 - PCR Softtubes 0,2 ml: Biozym, Oldendorf
 - Safe Lock 1,5 ml: Eppendorf, Hamburg
 - Spitzbodenröhrchen 15 ml, 50 ml: Sarstedt, Nümbrecht
- Filterspitzen: Greiner Labortechnik, Frickenhausen
- Fließpapier (0,3 mm): Schleicher & Schuell, Dassel
- Pipetten: Eppendorf, Hamburg
- Thermosublimationsdrucker: Sony Deutschland, Köln
- Software Microsoft Word 2000: Microsoft Deutschland, Unterschleißheim

4.4 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse werden die MAOA-LPR Allele nach ihrer Funktionalität kodiert, wobei die Variante mit 3 repeats eine geringe (low activity, l) und alle längeren repeats (3.5 und mehr) hohe Enzymaktivität (high activity, h) zur Ausprägung bringen (Deckert et al. 1999, Denney et al. 1999). Die Häufigkeit der Variante mit 3 repeats wird mit den längeren Varianten von 3.5, 4 und 5 repeats, sowohl bei den Probanden, als auch in der Kontrollgruppe verglichen. Eine Testperson mit einem 2er repeat muss dabei von der Studie ausgeschlossen werden, da keine ausreichenden Informationen über die funktionalen Auswirkungen dieser Variante vorliegen.

Hemi- und Homozygote Testpersonen mit der Variante geringer Aktivität (l/- und l/l) werden zur Gruppe L zusammengefasst, während männliche und weibliche Individuen mit mindestens einer Kopie der Variante mit hoher Aktivität (h/-, l/h und h/h) der Gruppe H zugeordnet werden.

Obwohl eines der beiden X-Chromosomen bei Frauen normalerweise deaktiviert ist, kommt es nicht selten vor, dass manche Regionen auf diesem Chromosom davon ausgenommen bleiben. Aufgrund der Tatsache, dass eine solche unvollständige Inaktivierung des zweiten X-Chromosoms auch das MAOA-Gen (und damit auch die low-activity Variante) betreffen kann (Brunner et al. 1993), werden die genotypischen Häufigkeiten zwischen den Gruppen L und H bei Frauen unter Vorbehalt verglichen.

Der erwartete Zusammenhang zwischen der low-activity Variante des MAOA-LPR und Cluster B Persönlichkeitsstörungen wird mit dem Chi-Quadrat Test untersucht. Da die Überprüfung dieser Annahme auf genetischer Ebene erfolgt, wird der Alpha Level nach Bonferroni, aufgrund mehrfacher Vergleiche, auf $\alpha' = \alpha/2 = .025$ festgelegt.

Um die Hypothese der Geschlechterabhängigkeit zu überprüfen, werden drei Chi-Quadrat Tests miteinander verknüpft. Bei den Frauen werden zwei Tests auf genetischer Ebene durchgeführt, bei den Männern nur einer, da hier der Genotyp des MOA-LPR der Allelvariation entspricht. Der Alpha Level wird hierbei auf $\alpha' = .017$ festgelegt.

Der Zusammenhang zwischen MAOA-LPR und dem Persönlichkeitsmerkmal „Suche nach neuen Erfahrungen“ des TPQ sowie den Charakteristika Neurotizismus, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit des NEO werden mit der Methode der Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Die zu erwartenden Ergebnisse dieser Untersuchung werden als vier unabhängige Hypothesen betrachtet, weshalb kein Alpha Level festgelegt wird.

Die feineren Differenzierungen innerhalb der einzelnen Persönlichkeitsdomänen sowie alle Probanden, bei denen ausschließlich eine einzige Persönlichkeitsstörung diagnostiziert werden kann, werden mit einem Post-Hoc-Einzelvergleich untersucht. Die hierfür festgelegten Alpha Level werden im Kapitel „Ergebnisse“ erwähnt.

Alle Persönlichkeitsdomänen mit ihren weiteren Aufteilungen werden bezüglich Alter und Geschlecht residualisiert und z-standardisiert. Um die Wahrscheinlichkeit einschätzen zu können, mit der ein Effekt bei der jeweils untersuchten Probe entdeckt wird, wird die Post-Hoc-Mächtigkeitsanalyse mit GPOWER (Erdfelder et al. 1996) durchgeführt.

Sofern nicht anders angegeben, werden Probanden, die ausschließlich an einer Persönlichkeitsstörung des Cluster A leiden (N = 10), von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Ebenso Probanden mit Persönlichkeitsstörungen aus verschiedenen Clustern (N = 198). Erstere auf Grund der geringen Anzahl, letztere um die Transparenz bezüglich der Diagnosen zu erhalten.

Als Maß für die Einflussgröße werden der Phi-Koeffizient (Chi-Quadrat-Test) und η^2 (ANOVA) gewählt.

5. Ergebnisse

5.1 Hypothese 1: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen (DSM-IV)

Es wird ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem MAOA-LPR-Genotyp und Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen nachgewiesen ($\chi^2 = 7.77$, $p = .005$, $df = 1$). 26.0 % der Cluster-B Probanden sind, im Vergleich zu 16.4 % in der Kontrollgruppe, hemi- oder homozygot für die Variante mit geringer Aktivität (l/- und l/l, zusammengefasst als Gruppe L) (siehe Tabelle 1, oberer Abschnitt). Der untere Abschnitt von Tabelle 1 veranschaulicht die Häufigkeiten von Allelen und Genotypen bei den verschiedenen Persönlichkeitsstörungen des Cluster B.

Tabelle 5: Genotypen- und Allelhäufigkeiten

(Jacob et al. 2005)

6		Allele							Genotypen		
		3	3.5	4	5	3 (l, %)	3.5 + 4 + 5 (h, %)		l/l (Gruppe L, %)	l/h + h/h (Gruppe H, %)	
Cluster B (n = 281)	Männer	48	1	67	1	48 (41)	69 (59)	p = .148			
	Frauen	118	1	203	6	118 (36)	210 (64)	p = .980	25 (15)	139 (85)	p = .286
	Total	166	2	270	7	166 (37)	279 (63)	p = .484	73 (26)	208 (74)	p = .005
Kontrollgruppe (n = 281)	Männer	22	0	50	0	22 (31)	50 (69)				
	Frauen	150	3	260	5	150 (36)	268 (64)		24 (11)	185 (89)	
	Total	172	3	310	5	172 (35)	318 (65)		46 (16)	235 (84)	
Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen											
Histrionisch (n = 203)	Männer	31	1	37	1	31 (44)	39 (56)	p = .091			
	Frauen	100	1	160	5	100 (38)	166 (62)	p = .651	22 (17)	111 (83)	p = .181
	Total	131	2	197	6	131 (39)	205 (61)	p = .255	53 (26)	150 (74)	p = .009
Narzißtisch (n = 55)	Männer	14	0	26	0	14 (35)	26 (65)	p = .629			
	Frauen	12	0	17	1	12 (40)	18 (60)	p = .650	2 (13)	13 (87)	p = .540
	Total	26	0	43	1	26 (37)	44 (63)	p = .738	16 (29)	39 (71)	p = .026
Borderline (n = 15)	Männer	2	0	0	0	2 (100)	0 (0)				
	Frauen	4	0	22	0	4 (15)	22 (85)		0 (0)	13 (100)	
	Total	6	0	22	0	6 (21)	22 (79)		2 (13)	13 (87)	
Antisozial (n = 8)	Männer	1	0	4	0	1 (20)	4 (80)				
	Frauen	2	0	4	0	2 (33)	4 (67)		1 (33)	2 (67)	
	Total	3	0	8	0	3 (27)	8 (73)		2 (25)	6 (75)	

Häufigkeiten von Allelen und Genotypen der mit MAOA zusammenhängenden polymorphen Region (MAOA-LPR) bei Probanden mit Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Hemi- und homozygote Probanden mit der Variante geringer Enzymaktivität werden der Gruppe L zugeordnet, Probanden mit wenigstens einer Kopie der Variante mit hoher Aktivität der Gruppe H.

Der Effekt für die Assoziation ist gering ($\phi = .12$). Der Vergleich der Allelhäufigkeiten ergibt keinen signifikanten Unterschied (37% der Cluster-B-Probanden gegenüber 35% der Probanden aus der Kontrollgruppe, $\chi^2 = .49$, $p = .484$, $df = 1$). Die Häufigkeiten der Genotypen weisen keine signifikante Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht auf (jedes $p > .12$), weder bei den Probanden, noch innerhalb der Kontrollgruppe. In der Gruppe der Frauen können ebenfalls keine Unterschiede beobachtet werden (Allele: $N = 746$, $\chi^2 = .00$, $p = .980$, $df = 1$; Genotypen: $N = 373$, $\chi^2 = 1.14$, $p = .286$, $df = 1$). Der 3er-repeat mit konsekutiv niedrigerer Aktivität ist in der Gruppe der Männer häufiger vertreten, jedoch ist dieser Unterschied zu gering, um ein signifikantes Niveau zu erreichen ($N = 189$, $\chi^2 = 2.10$, $p = .148$, $df = 1$).

Im nächsten Schritt wird die Spezifität mittels Post-Hoc-Analysen bewertet. Ein Vergleich zwischen den Genotypen von Cluster-C Probanden und Probanden der Kontrollgruppe zeigt keine Korrelation ($N = 357$, $\chi^2 = .16$, $p = .689$, $df = 1$). Bei der Zuordnung des Genotypes l/h zur Gruppe L kann, zwischen Probanden und Kontrollgruppe, kein Unterschied bezüglich der Häufigkeit der Variante mit geringer Aktivität (3er Repeat) festgestellt werden (50% gegenüber 53%, $\chi^2 = .35$, $p = .555$, $df = 1$).

5.2 Hypothese 2: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit Antisozialen Persönlichkeitsstörungen (DSM-IV)

Eine separat durchgeführte Analyse bei allen Probanden mit diagnostizierter antisozialer Persönlichkeitsstörung zeigt keine signifikante Korrelation mit dem niedrig aktiven Genotyp des MAOA-LPR ($N = 52$, $\chi^2 = .03$, $p = .867$, $df = 1$).

Mit Ausnahme der Borderline-Persönlichkeitsstörung ist bei allen Subtypen ein etwas höherer Prozentsatz der Gruppe L vertreten. Aufgrund der geringen Fallzahl bei den Probanden mit Borderline-Persönlichkeitsstörung ($N = 10$, ohne Komorbidität), ist eine Untersuchung bezüglich möglicher Korrelation nicht sinnvoll.

In einer Post-Hoc-Analyse werden auch Probanden mit Borderline-Persönlichkeitsstörung und Komorbidität bezüglich des MAOA-LPR-Genotypes untersucht und mit der Kontrollgruppe verglichen, womit sich die Fallzahl auf $N = 18$

erhöht. Diese Untersuchung zeigt jedoch keine Korrelation bezüglich des Genotypes ($\chi^2 = .00$, $p = .947$, $df = 1$).

5.3 Hypothese 3: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit niedrigen Werten für Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit und Neurotizismus (NEO-PI-R)

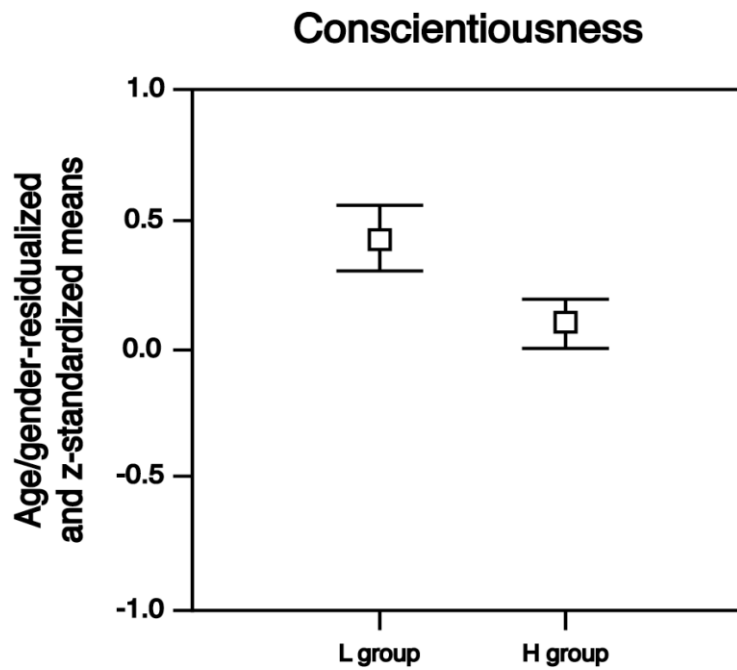
Bei den untersuchten Probanden kann im Vergleich mit der Kontrollgruppe keine signifikante Korrelation zwischen dem MAOA-LPR-Genotyp und den Charakteristika Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit und Neurotizismus des NEO-PI-R festgestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit, geringfügige Effekte ($\eta^2 = 0.1$) innerhalb der untersuchten Proben ($N = 639$, $\alpha = .05$) zu erfassen liegt bei 71%. Mittelstarke Effekte beträgt sie 100% ($\eta^2 = .06$).

Davon ausgehend, dass tatsächlich Zusammenhänge bestehen, ist die Wahrscheinlichkeit, sie in dieser Studie zu erfassen, hinreichend hoch. Eine Erhöhung der Mächtigkeit für geringfügige Einflüsse auf 83%, durch das Miteinbeziehen von Komorbiditäten mit weiteren Persönlichkeitsstörungen, führt zu gleichen Ergebnissen ($N = 847$, alle $p > .08$, $\eta^2 < .004$).

In Post-Hoc-Analysen mit einem Alpha-Level von $\alpha = .008$ für die jeweils sechs Aufteilungen der Merkmale Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit des NEO-PI-R, kann ebenfalls keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (alle $p > .03$, $\eta^2 < .008$).

Für die histrionische ($N = 203$) und die narzisstische ($N = 55$) Persönlichkeitsstörung sowie für die Kontrollgruppe ($N = 281$), werden Post-Hoc Analysen durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge mit diesen Subtypen zu untersuchen. Für eine Analyse der beiden verbleibenden Subtypen sind die Fallzahlen jedoch zu gering. Aus diesem Grund werden für jede Persönlichkeitsdomäne drei Tests durchgeführt, wobei der Alpha Level auf $\alpha = .017$ festgelegt wird. Für die histrionische Persönlichkeitsstörung ergibt sich ein deutlicher Zusammenhang mit dem Charakteristikum Gewissenhaftigkeit des NEO-PI-R ($p = .009$, $\eta^2 = .033$) (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Mittel- und Standardfehler für das Persönlichkeitsmerkmal Gewissenhaftigkeit
(Jacob et al. 2005)

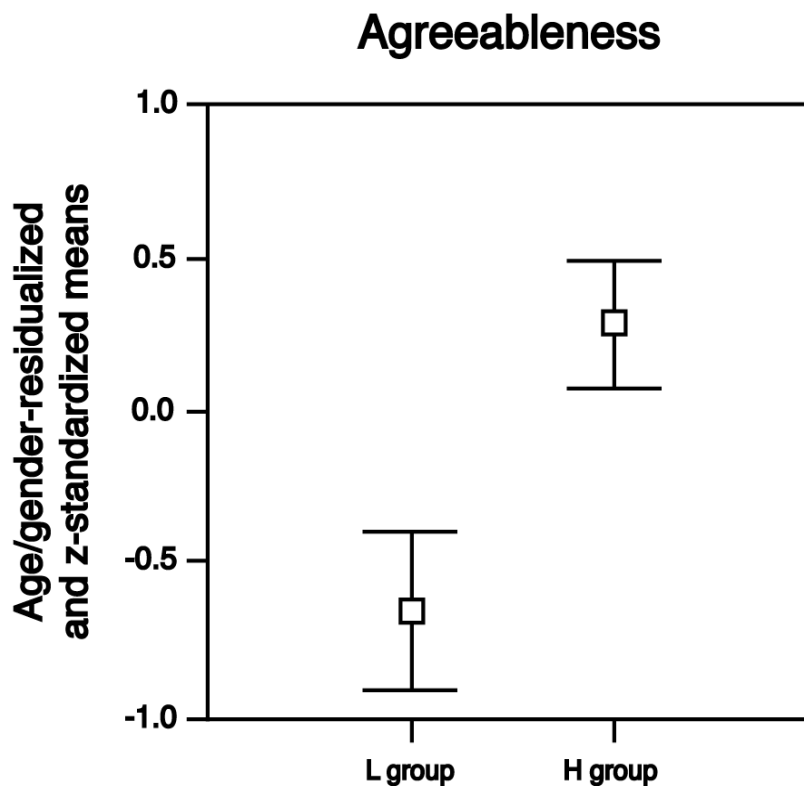


Mittel- und Standardfehler für das Persönlichkeitsmerkmal Gewissenhaftigkeit des NEO-PI-R (B; $p = .009$, $\eta^2 = .033$) bei Probanden mit histrionischer Persönlichkeitsstörung, die hemi- oder homozygot für die Variante mit geringer Enzymaktivität sind (I/- und I/I, Gruppe L; $N = 53$) sowie für alle Probanden mit wenigstens einer Kopie der Variante mit hoher Enzymaktivität (h/-, I/h und h/h, Gruppe H; $N = 150$).

Bei den Probanden mit narzisstischer Persönlichkeitsstörung zeigen die Träger des L-Genotyps, im Vergleich zu Probanden aus der Gruppe H, eine geringere Korrelation mit dem Merkmal Verträglichkeit ($p = .002, \eta^2 = .16$) (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Mittel- und Standardfehler für das Persönlichkeitsmerkmal Verträglichkeit

(Jacob et al. 2005)



Mittel- und Standardfehler für das Persönlichkeitsmerkmal Verträglichkeit des NEO ($p = .002, \eta^2 = .16$) bei Probanden mit narzisstischer Persönlichkeitsstörung, die hemi- oder homozygot für die Variante mit geringer Aktivität (l/- und l/l, Gruppe L; $N = 16$) sind sowie für Probanden mit wenigstens einer Kopie der Variante mit hoher Aktivität (h/-, l/h und h/h, Gruppe H; $N = 39$).

5.4 Hypothese 4: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit hohen Werten für „Suche nach neuen Erfahrungen“ (TPQ)

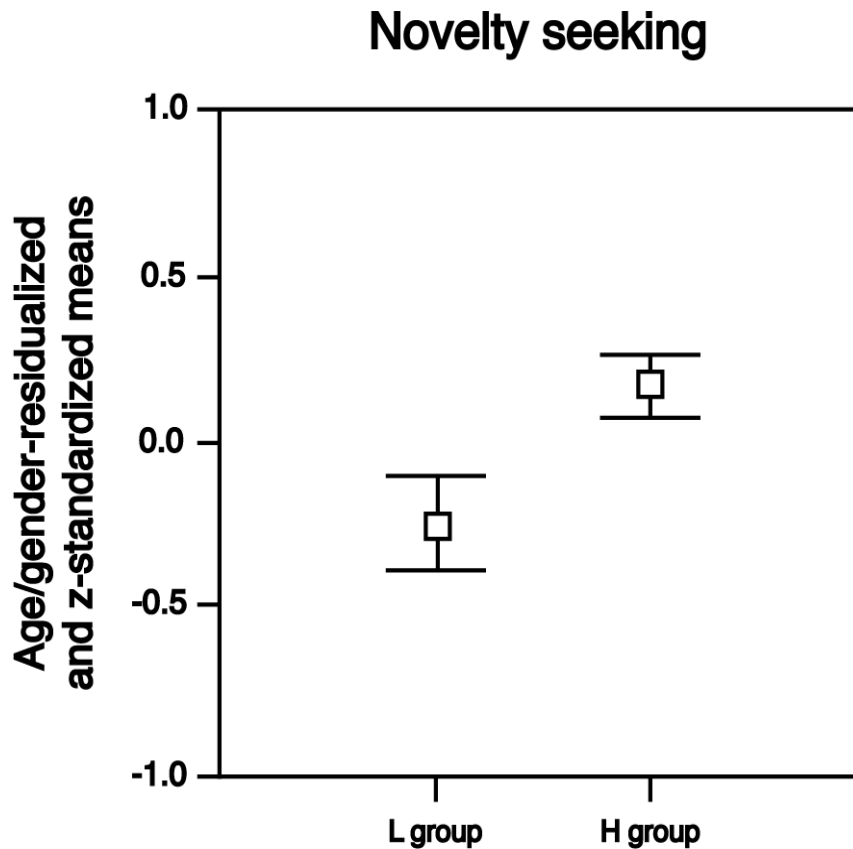
Unsere Studie kann im Vergleich zwischen Kontrollgruppe und untersuchten Probanden keine Assoziation des MAOA-LPR-Genotyp mit dem Persönlichkeitsmerkmal „Suche nach neuen Erfahrungen“ des nachweisen (alle $p > .05$, $\eta^2 < .006$).

Für die histrionische ($N = 203$) und die narzisstische ($N = 55$) Persönlichkeitsstörung sowie für die Kontrollgruppe ($N = 281$), werden Post-Hoc Analysen durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge mit diesen Subtypen zu untersuchen. Für eine Analyse der beiden verbleibenden Subtypen sind die Fallzahlen jedoch zu gering. Aus diesem Grund werden für jede Persönlichkeitsdomäne drei Tests durchgeführt, wobei der Alpha Level auf $\alpha = .017$ festgelegt wird. Für die histrionische Persönlichkeitsstörung ergibt sich, dass der MAOA-LPR-Genotyp der Gruppe L nur geringfügig mit dem Persönlichkeitsmerkmal „Suche nach neuen Erfahrungen“ korreliert ($p = .005$, $\eta^2 = .039$) (siehe Abbildung 8).

Mittels Post-Hoc-Analysen, deren Alpha-Level für die vier Unterpunkte des Persönlichkeitsmerkmals „Suche nach neuen Erfahrungen“ des TPQ auf $\alpha = .013$ kann ebenfalls keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (alle $p > .03$, $\eta^2 < .008$).

Abbildung 8: Mittel- und Standardfehler für das Persönlichkeitsmerkmal „Suche nach neuen Erfahrungen“

(Jacob et al. 2005)



Mittel- und Standardfehler für das Persönlichkeitsmerkmal „Suche nach neuen Erfahrungen“ des TPQ (A; $p = .005$, $\eta^2 = .039$) bei Probanden mit histrionischer Persönlichkeitsstörung, die hemi- oder homozygot für die Variante mit geringer Enzymaktivität sind (I/- und I/I, Gruppe L; $N = 53$) sowie für alle Probanden mit wenigstens einer Kopie der Variante mit hoher Enzymaktivität (h/-, I/h und h/h, Gruppe H; $N = 150$).

6. Diskussion

6.1 Hypothese 1: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen (DSM-IV)

Das Hauptergebnis der Studie ist eine Assoziation des niedrig aktiven 3-repeat Allels von MAOA-LPR-Variante mit Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen. Im Vergleich tragen etwa 10% mehr betroffene als gesunde Probanden aus der Kontrollgruppe wenigstens eine Kopie der niedrig aktiven Allelvariation.

Die Cluster B Persönlichkeitsstörungen umfassen neben der antisozialen Persönlichkeitsstörung die histrionische, die narzisstische und die Borderline-Persönlichkeitsstörung. Unsere Ergebnisse ergänzen die Resultate vorhergehender Untersuchungen, in denen niedrig aktive Allelvariationen der MAOA mit aggressivem und impulsivem Verhalten in Verbindung gebracht werden (Brunner et al. 1993, Sims et al. 1989, Murphy et al. 1990, Manuck et al. 2000, Du et al. 2002, Ho et al. 2000, Samochowiec et al. 1999, Caspi et al. 2002, Foley et al. 2004, Huang et al. 2004). Nach einer Studie von Lawson et al., der eine Population 171 an ADHS erkrankter Kinder englisch-kaukasischer Abstammung untersucht, besteht in einer Teilstichprobe ein signifikante Assoziation zwischen betroffenen Probanden mit komorbider Störung des Sozialverhaltens und dem 3 repeat Allel (Lawson et al. 2003). In der Gesamtstichprobe sowie weiteren Untersuchungen besteht keine Assoziation zwischen ADHS und den allelischen Variationen von MAO-LPR (Payton et al. 2001).

Weitere Untersuchungen mit ausreichender Stichprobengröße werden daher erforderlich sein, um Aufschluss über die Zusammenhänge zwischen genetisch determinierter MAOA-Aktivität, ADHS und komorbiden Persönlichkeitsstörungen zu geben.

Die von uns erhobenen Daten legen ferner nahe, dass der Einfluss von Allelvariationen der MAOA und ihrer Aktivität auf Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen geschlechterunabhängig ist. Zwar ist die MAOA-LPR-Variante mit 3 repeats in der

Gruppe der Männer häufiger vertreten, der Unterschied ist jedoch zu gering, um ein signifikantes Niveau zu erreichen.

Andere Untersuchungen geben dagegen Hinweise auf geschlechtsspezifische Zusammenhänge. Bei Männern, die hemizygot für eine zum Kettenabbruch führende Mutation im MAOA-Gen sind, können eine ausgeprägte Störung des Monoaminmetabolismus, leichte geistige Retardierung und Phasen impulsiver Aggressivität beobachtet werden (Brunner et al. 1993). Bei Frauen hingegen wird die Expression dieser Merkmale über die Kopie des MAOA-Gens auf dem zweiten X-Chromosom kompensiert.

6.2 Hypothese 2: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit antisozialen Persönlichkeitsstörungen (DSM-IV)

Eine Assoziation zwischen der niedrig aktiven Allelvariation des MAOA-LPR und antisozialen Persönlichkeitsstörungen liegt nicht vor.

Samochowiec et al. weisen 1999 eine signifikante Assoziation zwischen der antisozialen Persönlichkeitsstörung bei alkoholkranken Männern und der MAOA-Allelvariation mit phänotypisch niedriger Enzymaktivität nach. Die Fallzahl komorbider Individuen in dieser Studie ist jedoch ebenso gering ($n = 59$) (Samochowiec et al. 1999). Weitere Hinweise für antisoziales Verhalten in Assoziation mit MAO-Aktivität liefert 2002 eine Studie von Longato-Stadler et al. Bei der Untersuchung einer Population krimineller Männer mit Cluster A und B Persönlichkeitsstörungen weisen die Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant geringere MAO-Aktivität in Thrombozyten auf (Longato-Stadler et al. 2002).

Eine Ursache für das Fehlen einer Assoziation kann die geringe Fallzahl bei der separaten Analyse der Probanden mit antisozialer Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV sein ($n = 52$). Als weiterer Grund könnte die schwierige Beurteilung des Phänotyps bei dieser Probandengruppe mittels Selbstbeurteilung und standardisiertem klinischen Interview erwogen werden.

6.3 Hypothese 3: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit niedrigen Werten für Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit und Neurotizismus (NEO-PI-R)

Die Hypothese einer Assoziation der Merkmale Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit und Neurotizismus des NEO-PI-R mit Trägern der Allelvariation mit phänotypisch niedriger Enzymaktivität wird nicht bestätigt. In der vorliegenden Studie kann kein Zusammenhang zwischen Allelvariationen der MAOA-Aktivität und Persönlichkeitsmerkmalen nachgewiesen werden, die mit aggressivem Verhalten in Verbindung gebracht werden.

Der Bereich Verträglichkeit des NEO-PI-R wird mit Feindseligkeit im zwischenmenschlichen Interaktionsfeld in Verbindung gebracht. Geringe Werte in diesem Bereich werden als prognostisch relevanter Faktor für Aggressivität diskutiert (Gleason et al. 2004).

Eine metaanalytische Untersuchung von Miller und Lynam beschreibt einen hochsignifikanter Effekt bezüglich der Korrelation von antisozialem Verhalten und dem NEO-Merkmal Neurotizismus (Miller und Lynam 2001). In aktuellen Studien ergeben sich weiterhin Hinweise auf einen geschlechtsspezifischen Zusammenhang zwischen MAOA-Allelvariationen mit phänotypisch hoher Enzymaktivität und dem NEO-PI-R-Merkmal Neurotizismus. Eley und seine Mitarbeiter berichten, dass Männer mit der Variante hoher Aktivität eine erhöhte Anfälligkeit für das Merkmal Neurotizismus des NEO-PI-R aufweisen (Eley et al. 2003).

Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass Verhaltensauffälligkeiten dieser Art wahrscheinlich auch auf neuroadaptive Veränderung zurückzuführen sind, deren Ursache in einem veränderten Monoaminmetabolismus während der frühen Entwicklungsphase des Gehirns liegt. Eine medikamentöse Hemmung der MAOA hat zwar einen antidepressiven Effekt, nimmt aber keinen Einfluss auf das Aggressionspotential. Die bei gezielter Ausschaltung der MAOA eintretenden Konsequenzen hinsichtlich des Verhaltens unterstützen ferner die These, dass der aggressive Phänotyp die Folge einer Null-Mutation im menschlichen MAOA-Gen sein könnte (Cases et al. 1995, Seif und De Maeyer 1999).

Verschiedene signifikante Zusammenhänge bei einzelnen spezifischen Persönlichkeitsstörungen zeigen in der vorliegenden Studie keine vollständige Übereinstimmung mit den a priori Hypothesen.

Bei Probanden mit narzisstischen Persönlichkeitsstörungen ist hypothesenkonform der niedrig-aktive Genotyp mit niedrigeren Werten für Verträglichkeit (NEO-PI-R) assoziiert, der einer der stärksten Prädiktoren für Aggression ist (Gleason et al. 2004). Dagegen zeigen Probanden mit histrionischer Persönlichkeitsstörung und dem MAOA-Genotyp mit phänotypisch geringer Enzymaktivität eine starke Ausprägung bezüglich des NEO-Merkmals „Gewissenhaftigkeit“, welches zu den nicht-impulsiven und nicht-aggressiven Verhaltensmerkmalen zählt. Diesbezüglich betonte Selbsteinschätzungen können daher entsprechend belastet und mit Vorbehalt zu bewerten sein. Zukünftige Studien sollen die Dichotomisierung von defensiver Aggression (impulsiv-reaktiver-feindlich-affektiver Subtyp) und offensiver Aggression (kontrollierter-proaktiver-instrumentell-angreifender Subtyp) berücksichtigen, die möglicherweise auf unterschiedlichen neurobiologischen Mechanismen basieren (Reif et al. 2007).

6.4 Hypothese 4: Assoziation des niedrig aktiven Genotyp von MAOA-LPR mit hohen Werten für „Suche nach neuen Erfahrungen“ (TPQ)

Unsere Studie kann keine Assoziation des TPQ-Merkmals „Suche nach neuen Erfahrungen“ mit dem MAOA-LPR nachweisen. Das Merkmal „Suche nach neuen Erfahrungen“ des TPQ wird mit Verhaltensaktivierung, Erlebnishunger und Spontanität und in Verbindung gebracht. Eine starke Ausprägung des TPQ-Charakteristikums „Suche nach neuen Erfahrungen“ wird auch diskutiert, mit impulsiven Persönlichkeitsmerkmalen zu korrelieren (Cloninger et al. 1991). Unsere Resultate sind aber mit einer anderen aktuellen Studie von Yu et al. vereinbar. Eine 2005 an Frauen einer chinesischen Population (n = 370) durchgeführte Untersuchung zeigt keine Assoziation des MAOA-uVNTR mit dem TPQ-Merkmal „Suche nach neuen Erfahrungen“ (Yu et al. 2005).

Eine Post-Hoc-Analyse bei Probanden mit histrionischer Persönlichkeitsstörung und phänotypisch geringer MAOA-Aktivität zeigt in unserer Untersuchung ferner auch nur

eine geringfügige Korrelation mit dem TPQ-Merkmal „Suche nach neuen Erfahrungen“.

6.5 Limitierungen

Einer der Gründe, warum das Verhältnis zwischen dem MAOA-LPR und impulsiv-aggressivem sowie antisozialem Verhalten weiterhin umstritten bleibt, kann in der Beurteilung des Phänotyps liegen (z. B. Selbsteinschätzung, standardisiertes Interview, Diagnosegrundlage). Während sich in vorhergehenden Studien eine negative Assoziation mit Aggressivität, Impulsivität und reizassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen in verschiedenen klinischen, forensischen und gesunden Populationen zeigt, können keine signifikanten Abweichungen beobachtet werden, wenn die Persönlichkeitsdiagnostik auf dem Temperament- und Charakterinventar, dem überarbeiteten NEO-Persönlichkeitsinventar und der Karolinska Persönlichkeitsskala beruht (Garpenstrand et al. 2002). Bei Untersuchungen mittels des Buss-Durkey-Hostility-Inventars, des Behavioral Inhibition System/Behavioral Activation System und dem überarbeiteten Eysenck Personality Questionnaire (Manuck et al. 2000, Jorm et al. 2000) zeigen genetische Häufigkeiten des MAOA-LPR ebenfalls keine Abweichungen. Über einen Zusammenhang zwischen Genotypen des MAOA-LPR und zwei der drei Dimensionen der Impulsivitätsskala von Barrat wird weiterhin von Manuck und Kollegen berichtet (Manuck et al. 2000). In einer Gesellschaftsstudie mit einer Probandenzahl von 110 männlichen Individuen lagen die Werte für veranlagte Aggressivität und Impulsivität der Probanden mit der Variante geringer Aktivität des MAOA-LPR in einem durchschnittlichen, aber doch signifikant niedrigeren Bereich als die von Trägern der Allele für die Variante mit hoher Aktivität (Manuck et al. 2000).

Vorausgehende und aktuelle Studien sind möglicherweise wegen ihrer Beschränkung auf einen zu begrenzten Aspekt der Psychopathologie nicht ausreichend aussagekräftig oder ihre Ergebnisse sind von Komorbiditäten der Persönlichkeitsstörungen beeinflusst. Eine geringe Stichprobengröße, Schwachpunkte in der Stichprobenauswahl, epigenetische Faktoren und Stratifikationseffekte können weiterhin zu falschen Ergebnissen führen. Komplexe Interaktionen mit Umweltfaktoren und weiteren genetischen Effekten, die zum Risiko für die Entstehung solcher Erkrankungen beitragen, sind zu berücksichtigen.

Letztendlich finden sich immer mehr Beweise für ein Zusammenwirken von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen. Kindesmisshandlung scheint das genetische Risiko für antisoziales Verhalten, Aggressivität und Gewalt im Erwachsenenalter zu beeinflussen, welches durch einen MAOA-Alleldefekt gefördert wird (Caspi et al. 2002).

Bei Trägern der MAOA-LPR-Variante mit phänotypisch geringer Aktivität konnte gezeigt werden, dass die Anwesenheit signifikanter Stressoren erforderlich ist, um das Gleichgewicht in Richtung psychopathologischer Entwicklung zu verschieben. Der Genotyp soll auch die Ausprägung impulsiver Charaktermerkmale bei Erwachsenen mit Missbrauchserlebnissen in der Lebensgeschichte fördern, was auf eine komplexe Interaktion zwischen x-chromosomal vermittelten genetischen Determinanten und Umweltfaktoren hinweist (Huang et al. 2004).

Ebenso zeigt sich, dass geringe MAOA-Aktivität nur in Verbindung mit ungünstigen Umgebungsfaktoren während der Kindheit das Risiko für ein Auftreten von Verhaltensstörungen steigert (Foley et al. 2004).

Reif et al. untersuchen 2007 den Zusammenhang zwischen zwei Polymorphismen im serotonergen Stoffwechselsystem (MAOA und 5 HTT) und gewalttätigem Verhalten in Abhängigkeit von ungünstigen Entwicklungsbedingungen während der Kindheit. Dabei zeigt sich, dass 45% der gewalttätigen Probanden (im Vergleich zu 30% der Nichtgewalttätigen) das mit niedriger Enzymaktivität assoziierte MAOA-Allel tragen (Reif et al. 2007).

Ähnlich den Ergebnissen beim Menschen, steigt die Aggressivität auch im Verhalten von Primaten, wenn gleichermaßen die Enzymaktivität der MAOA gering ist und die Tiere frühzeitig aggressivem sozialem Verhalten ausgesetzt werden. Aktuell kann die Bedeutung des Zusammenwirkens zwischen x-chromosomal getragenen genetischen Einflüssen und Umweltfaktoren, bezüglich des Sensibilisierungsprozesses gegenüber Aggression, im Experiment mit Rhesusaffen bestätigt werden. Dabei wird nahe gelegt, dass die durch MAOA-Allelvariationen determinierte Ausprägung des Verhaltens für den Einfluss sozialer Erfahrungen während der frühen Entwicklungsphase sensibilisiert und das Endresultat vom sozialen Umfeld abhängen könnte (Newman et al. 2004).

Die Bedeutung umweltbedingter Stressoren, die auf neuronale Regelkreise einwirken und den Einfluss der MAOA-Allelvariationen auf das Verhalten unterstützen, wird dadurch hervorgehoben, dass die Auswirkung des Genotyps auf die Merkmale Impulsivität und Aggressivität nicht beständig ist.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der MAOA-LPR einen Risikofaktor für die Entstehung von Persönlichkeitsstörungen darstellt. Damit könnte dieser Polymorphismus ein wesentliches Element für das Verständnis der Ätiologie dieser Erkrankungen sein. Um die komplexen Interaktionen zwischen MAOA-LPR und verschiedenen Umwelteinflüssen zu erforschen, werden weitere Studien erforderlich sein. Eine tragende Rolle bei der Modifikation genetischer Faktoren, die das Risiko für die Entstehung komplexer Verhaltensstörungen modifizieren, können auch frühe Kindheitserfahrungen spielen. Daher werden sowohl klinische als auch außerklinische Untersuchungen erforderlich sein.

Die Berücksichtigung von beiderseits genetischen Determinanten und Umweltfaktoren hat das Streben nach dimensional Annäherungen in der Verhaltensgenetik vorangetrieben. Entsprechend dem QTL-Konzept erscheint es sinnvoll, die Suche auf Polymorphismen in kodierenden und regulatorischen Regionen der Kandidatengene entsprechender neuronaler Regelkreise zu fokussieren (Plomin et al. 1994). Weiterhin könnte es bei der Identifikation psychopathologisch relevanter Gene einfacher sein, nach Faktoren zu suchen, die die Persönlichkeit des Menschen auch unabhängig eines Krankheitswertes beeinflussen. Komplexe Merkmale müssen dabei nicht notwendiger Weise einzelnen Genen zugeordnet sein oder zwingend eine Erkrankung auslösen (Benjamin 1998).

Unsere Ergebnisse unterstützen weiterhin die These, dass durch Allelvariationen determinierte MAOA-Aktivität das Gleichgewicht zwischen hyper- (impulsiv-aggressiv) und hyporeaktiven (ängstlich-depressiv) Merkmalen beeinflusst und dass unterschiedliche genetische Effekte in Abhängigkeit von Umweltfaktoren in verschiedenen normalen und klinischen Populationen wirksam sein können. Ein Ungleichgewicht an dieser Stelle, in Verbindung mit dem Zusammenwirken x-chromosomal vermittelter genetischer Faktoren und Umwelteinflüssen, trägt aller Wahrscheinlichkeit nach zum Risiko für das Auftreten von Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen bei.

Weitere Untersuchungen mit ausreichender Stichprobengröße werden erforderlich sein, um Aufschluss über die Zusammenhänge zwischen genetisch determinierter MAOA-Aktivität, Umwelteinflüssen und deren Auswirkungen auf die Entwicklung von Persönlichkeitsstörungen zu geben.

7. Zusammenfassung

In mehreren klinischen und außerklinischen Populationen werden die allelischen Variationen der Monoaminoxidase-A mit aggressivem, ängstlichem und abhängigem Verhalten in Verbindung gebracht. In unserer Studie haben wir den Einfluss von Allelvariationen der Monoaminoxidase-A auf aggressivitätsassoziierte Persönlichkeitsmerkmale und die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Probanden mit Persönlichkeitsstörungen untersucht. Die Hypothese ist, dass ein geschlechtsspezifischer Zusammenhang zwischen der Allelvariation mit konsekutiv geringerer Enzymaktivität und Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen nach DSM-VI, antisozialen Persönlichkeitsstörungen, sowie den Persönlichkeitsmerkmalen „Suche nach neuen Erfahrungen“ (TPQ), Neurotizismus, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit bestehen könnte (NEO-PI-R).

Der MAOA-LPR-Genotyp zeigt eine signifikante Korrelation mit Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen nach DSM-IV. Dabei sind 26% der Probanden mit einer Persönlichkeitsstörung aus dem B-Cluster homo- oder hemizygot für den MAOA-Genotyp, der zur Ausprägung einer Variante mit geringer Enzymaktivität führt. Im Vergleich weisen dagegen nur 16.4% der Probanden aus der Kontrollgruppe diesen Genotyp auf. Zusammenhänge zwischen Allelvariationen der MAOA-Aktivität und Persönlichkeitsmerkmalen, die mit impulsivem und aggressivem Verhalten in Verbindung gebracht werden, erweisen sich als unbeständig. Eine Korrelation mit Cluster-C-Persönlichkeitsstörungen kann nicht nachgewiesen werden.

Unsere Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen Hemi- und Homzygotität der MAOA-LPR-Variante mit konsekutiv geringer Enzymaktivität und Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen. Für den Einfluss der mit geringerer MAOA-Aktivität einhergehenden Variationen des Genotyps auf Aggression, Impulsivität und gewalttätiges Verhalten beim Menschen gibt es Hinweise (Shih et al. 1999). Immer häufiger werden Beweise für ein Zusammenwirken von genetischen Determinanten und Umwelteinflüssen gefunden. Unsere Erkenntnisse unterstützen weiterhin die These, dass die genetische Determination der MAOA-Aktivität auch in bestimmtem Maße zur Ausprägung des Gleichgewichts zwischen hyper- (impulsiv-aggressiv) und hyporeaktivem (ängstlich-depressiv) Verhalten beiträgt.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neurobiologisches Störungsmodell (Lesch 2005)	2
Abbildung 2: Der Serotoninstoffwechsel (Forth et al. 2001)	5
Abbildung 3: Darstellung phänotypisch erhöhter MAOA-Aktivität bei genotypisch langen Allelen mittels Luciferase-Aktivität als Indikator (Deckert et al. 1999)	8
Abbildung 4: Darstellung der Gelelektrophorese einer PCR des MAOA-LPR bei Probanden mit diagnostizierten Persönlichkeitsstörungen (Jacob et al. 2005)	29
Abbildung 5: Darstellung der Gelelektrophorese einer PCR des MAOA-LPR bei Probanden mit diagnostizierten Persönlichkeitsstörungen (Jacob et al. 2005)	30
Abbildung 6: Mittel- und Standardfehler für das Persönlichkeitsmerkmal Gewissenhaftigkeit (Jacob et al. 2005)	38
Abbildung 7: Mittel- und Standardfehler für das Persönlichkeitsmerkmal Verträglichkeit (Jacob et al. 2005)	39
Abbildung 8: Mittel- und Standardfehler für das Persönlichkeitsmerkmal „Suche nach neuen Erfahrungen“ (Jacob et al. 2005)	41

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen (Torgersen et al. 2001)	15
Tabelle 2:	Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen im Vergleich zwischen zehn Studien (Torgersen et al. 2001)	15
Tabelle 3:	Skalen und Subskalen des NEO-PI-R (Costa und McCrae 1997)	20
Tabelle 4:	Temperamentsdimensionen des TPQ (Cloninger et al. 1991)	22
Tabelle 5:	Genotypen- und Allelhäufigkeiten (Jacob et al. 2005)	35

10. Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
A	Adenin
ANOVA	Methode der Varianzanalyse
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
bp	Basenpaare
cDNA	complementary DNA
C	Cytosin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual, 4. Revision
EcoRV	Escherichia coli Restriktionsendonuklease 5
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
GABA	Gamma Amino Buttersäure
G	Guanin
h/H	high activity
Kb	Kilobasen

I/L	low activity
LPR	Length Polymorphysm
M	Mol
mM	Millimol
MAO	Monoaminoxidase
MAOA	Monoaminoxidase-A
MAOB	Monoaminoxidase-B
n	Anzahl
NEO	Neurotizismus/Extraversion/Offenheit
NEO-PI-R	Revidiertes NEO-Persönlichkeitsinventar
QTL	Quantitative Trait Loci
rhMAOA-LPR	MAOA-LPR beim Rhesusaffen
rpm	rounds per minute
SCID-II	Strukturiertes Klinische Interview für DSM-IV, Achse II
SDS	Sodium Dodecyl Sulfate
T	Thymin
Taq	Thermus aquaticus
TDT	Transmission Disequilibrium Test

TPQ	Tridimensional Personality Questionnaire
TPH	Tryptophan-Hydroxylase
VNTR	Variable Number of Tandem Repeats
ZNS	Zentrales Nervensystem

11. Literaturverzeichnis

Baumgarten H.G., Grozdanovic Z. (1997). Anatomy of central serotonergic projection system. Handbook of Exptl. Pharmacol. Vol. 129: 41-90

Benjamin J (1998): Genes for human personality traits. *Sci Context* 11:357-72.

Black GC, Chen ZY, Craig IW, Powell JF (1991): Dinucleotide repeat polymorphism at the MAOA locus. *Nucleic Acids Res* 19:689.

Bouchard T.J., Propping P. (eds.) (1993). Twins as a tool of behavioral genetics. John Wiley & Sons, New York

Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA (1993): Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262:578-80.

Cases O, Seif I, Grimsby J, et al. (1995): Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* 268:1763-6.

Caspi A, McClay J, Moffitt TE, et al. (2002): Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 297:851-4.

Cloninger C.R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch. Gen. Psychiatry* 50: 975-990

Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychol. Rep.* 69: 1047-1057

Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR (1993): A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50:975-90.

- Costa P.T., McCrae R.R. (1992). The five-factor model of personality and its relevance to personality disorders. *J. Personal. Disord.* 6: 343-359
- Costa PT, Jr., McCrae RR (1997): Stability and change in personality assessment: the revised NEO Personality Inventory in the year 2000. *J Pers Assess* 68:86-94.
- Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, et al. (1999): Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 8:621-4.
- Deckert J, Syagailo Y, Modlich O, et al. (1998): Evidence for association of an MAO-A promoter polymorphism with panic disorder in female patients. *American Journal of Medical Genetics* 81:514.
- Denney I, Waguespack A, Koch A, Craig W (1999): Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and the genotype of the MAO promoter- associated variable number tandem repeat. *Hum Genet* 105:541-551
- Du L, Faludi G, Palkovits M, Sotonyi P, Bakish D, Hrdina PD (2002): High activity-related allele of MAO-A gene associated with depressed suicide in males. *Neuroreport* 13:1195-8.
- Eley T.C., Plomin R. (1997). Genetic analyses of emotionality. *Curr. Opin. Neurobiol.* 7: 279-284
- Eley TC, Tahir E, Angleitner A, et al. (2003): Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *Am J Med Genet* 120B:90-6.
- Erdfelder E, Faul F, Buchner A (1996): GPOWER: A general power analysis program. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers* 28:1-11.
- Fiedler, P (2001): *Persönlichkeitsstörungen*. BeltzPVU, 5. Auflage, September 2001

- Foley DL, Eaves LJ, Wormley B, et al. (2004): Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61:738-44.
- Forth W., Henschler D., Rummel W., Förstermann U., Starke K., (Hrsg.) (2001). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. *Urban und Fischer Verlag, München/Jena*. 8. Auflage
- Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC (1999): Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *Am J Med Genet* 88:398-406.
- Gade R, Muhleman D, Blake H, et al. (1998): Correlation of length of VNTR alleles at the X-linked MAOA gene and phenotypic effect in Tourette syndrome and drug abuse. *Mol Psychiatry* 3:50-60.
- Garpenstrand H, Norton N, Damberg M, et al. (2002): A regulatory monoamine oxidase a promoter polymorphism and personality traits. *Neuropsychobiology* 46:190-3.
- Gleason K, Jensen-Cambell L, Richardson D (2004): Agreeableness as a predictor of aggression in adolescence. *Aggressive Behavior* 30:43-61.
- Hinds H, Hendriks R, Craig I, Chen Z (1992): Characterization of a highly polymorphic region near the first exon of the human MAOA gene containing a GT dinucleotide and a novel VNTR motif. *Genomics* 13:896-897.
- Ho L, Furlong R, Rubinsztein J, Walsh C, Paykel E, Rubinsztein D (2000): Genetic associations with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Med Genet* 96:36-42.
- Hsu YP, Loh EW, Chen WJ, Chen CC, Yu JM, Cheng AT (1996): Association of monoamine oxidase A alleles with alcoholism among male Chinese in Taiwan. *Am J Psychiatry* 153:1209-11.

- Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, Oquendo MA, Brent D, Mann JJ (2004): An Association Between a Functional Polymorphism in the Monoamine Oxidase A Gene Promoter, Impulsive Traits and Early Abuse Experiences. *Neuropsychopharmacology*.
- Hüther G., Rüter E. (2000). Das serotonerge System. *Uni-Med Verlag*, Bremen
- Jacob Ch. P., Müller J., Schmidt M., Hohenberger K., Gutknecht L., Reif A., Schmidtke A., Mössner R., Lesch K. P. (2005): Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity. *Neuropsychopharmacology* 2005 Sep;30(9):1711-8
- Jiang S, Xin R, Lin S, Qian Y, Tang G, Wang D, Wu X (2001): Linkage studies between attention-deficit hyperactivity disorder and the monoamine oxidase genes. *Am J Med Genet*. 2001 Dec 8; 105 (8): 783-8
- John O. P., Angleitner A. Ostendorf F. (1988). The lexical approach to personality: A historical review of trait-taxonomic research. *European Journal of Personality* 2: 171-203
- Johnston JP (1968): Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochem Pharmacol* 17:1285-97.
- Jonsson EG, Norton N, Gustavsson JP, Orelund L, Owen MJ, Sedvall GC (2000): A promoter polymorphism in the monoamine oxidase A gene and its relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *J Psychiatr Res* 34:239-44.
- Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, et al. (2000): Association of a functional polymorphism of the monoamine oxidase A gene promoter with personality and psychiatric symptoms. *Psychiatr Genet* 10:87-90.
- Kirov G, Norton N, Jones I, McCandless F, Craddock N, Owen MJ (1999): A functional polymorphism in the promoter of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2:293-298.

- Koller G, Bondy B, Preuss UW, Bottlender M, Soyka M (2003): No association between al polymorphism in the promoterregion of the MAOA gene with antisocial personality traits in alcoholics. *Alcohol Alcohol* 2003 Jan-Feb; 38 (1): 31-4.
- Kunugi H, Ishida S, Kato T, et al. (1999): A functional polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Mol Psychiatry* 4:393-5.
- Lauder J.M. (1993). Neurotransmitters as growth regulatory signals: Role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci.* 16: 233-240
- Lawson D C, Turic D, Langley K, et al. (2003): Association analysis of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003 Jan 1; 116 (1): 84-9.
- Lesch K.P., Beckmann H. (1990). Zur Serotonin-Hypothese der Depression. *Fortschr. Neuro. Psychiatr.* 58: 427-438
- Lesch K. P., Bengel D., Heils A. Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Müller C.L., Hamer D.H., Murphy D.L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274: 1527-1531
- Lesch K. P., Reif A. (2003): Toward a molculare architecture of personality.*Beav. Brain Res.* 139 (1-2): 1-20
- Lesch K. P., Zeng Y., Reif A., Gutknecht L. (2003): Anxiety-related traits in mice with modified genes of serotonergic pathways. *Eur. J. Pharmacol.* 480(1-3): 185-204
- Lim L, Powell J, Murray R, Gill M (1994): Monoaminoxidase A gene and bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet* 54:1122-1124.

- Loehlin J.C. (1992). *Genes and Environment in Personality Development*. Sage Publications, Neistd Park
- Longato-Stadler E, af Klinteberg B, Garpenstrand H, Oreland L, Hallman J (2002): Personality traits and platelet monoamine oxidase activity in a Swedish male criminal population. *Neuropsychobiology* 46:202-8.
- Manor, I, Tyano S, Mel E, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, Ebstein RP (2002): Family-based association studies of monoaminoxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test (TOVA). *Mol Psychiatry* 2002; 7 (6): 626-32.
- Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF (2000): A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res* 95:9-23.
- Miller J, Lynam D (2001): Structural models of personality and their relation to antisocial behavior: A meta-analytic review. *Criminology*.
- Murphy DL, Sims KB, Karoum F, et al. (1990): Marked amine and amine metabolite changes in Norrie disease patients with an X-chromosomal deletion affecting monoamine oxidase. *J Neurochem* 54:242-7.
- Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP (2004): Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 2004 Apr; 4 (2): 109-23
- Newman T, Syagailo Y, Barr C, et al. (2005): Monoamine oxidase A gene promoter variation and rearing experience influences aggressive behavior in rhesus monkeys. *Biol Psychiatry* 2005 Jan 15;57(2):167-72.
- Nothen MM, Eggermann K, Albus M, et al. (1995): Association analysis of the monoamine oxidase A gene in bipolar affective disorder by using family-based internal controls. *Am J Hum Genet* 57:975-8.

- Ono H, Shirakawa O, Nishiguchi N, et al. (2002): No evidence of an association between a functional monoamine oxidase a gene polymorphism and completed suicides. *Am J Med Genet* 114:340-2.
- Payton A, Holmes J, Barrett JH et al. (2001): Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet* 2001 Jul 8; 105 (5): 464-70.
- Philipsen A, Limberger MF, Lieb K, Feige B, Kleindienst N, Ebner-Priemer U, Barth J, Schmahl C, Bohus M (2008): Attention-deficit hyperactivity disorder as a potentially aggravating factor in borderline personality disorder. *Br J Psychiatry* 2008 Feb; 192 (2): 118-23.
- Plomin R, Owen M, McGuffin P (1994): The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 264:1733-1739.
- Reif A., Rösler M., Freitag Ch. M., Schneider M., Eujen A., Kissling Ch., Wenzler D., Jacob Ch. P., Retz-Junginger P., Thome J., Lesch K. P., Retz W. (2007): Nature and Nurture Predispose to Violent Behavior: Serotonergic Genes and Adverse Childhood Environment. *Neuropsychopharmacology*, 32 (11): 2375-83
- Rumajogee P., Verge D., Hanoun N., Brisorgueil M.J., Hen R., Lesch K.P., Hamon M., Miquel M.C. (2004). Adaption of the serotonergic neuronal phenotype in the absence of 5-HT autoreceptors or the 5-HT transporter: involvement of BDNF and cAMP. *European J. Neuroscience* 19: 937-944
- Sabol S, Hu S, Hamer D (1998): A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human genetics* 103:273-279.
- Samochowiec J, Lesch KP, Rottmann M, et al. (1999): Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Res* 86:67-72.

- Schmidt LG, Sander T, Kuhn S, et al. (2000): Different allele distribution of a regulatory MAOA gene promoter polymorphism in antisocial and anxious-depressive alcoholics. *J Neural Transm* 107:681-9.
- Schulze TG, Muller DJ, Krauss H, et al. (2000): Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *Am J Med Genet* 96:801-3.
- Seif I, De Maeyer E (1999): Knockout Corner: Knockout mice for monoamine oxidase A. *Int J Neuropsychopharmacol* 2:241-243.
- Shih JC, Chen K, Ridd MJ (1999): Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci* 22:197-217.
- Sims KB, de la Chapelle A, Norio R, et al. (1989): Monoamine oxidase deficiency in males with an X chromosome deletion. *Neuron* 2:1069-76.
- Syagailo YV, Stober G, Grassle M, et al. (2001): Association analysis of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in psychiatric disorders. *Am J Med Genet* 105:168-71.
- Torgersen S, Kringlen E, Cramer V (2001): The Prevalence of Personality Disorders in a Community Sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 590-596.
- Vanyukov MM, Moss HB, Yu LM, Tarter RE, Deka R (1995): Preliminary evidence for an association of a dinucleotide repeat polymorphism at the MAOA gene with early onset alcoholism/substance abuse. *Am J Med Genet* 60:122-6.
- Walther D.J., Peter J.U., Bashammakh S., Hortnagl H., Voits M., Fink H., Bader M. (2003). Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 299: 76
- Wittchen H.U., Fydrich T., Zaudig M. (1997). Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II (SKID-II); nach First M.B., Spitzer R.F., Gibbon M., Williams J.B.W., Benjamin L.B. Hogrefe-Verlag, Göttingen

Yu Y W, Yang C W, Wu H C, Tsai S J, Hong C J, Chen M C, Chen TJ (2005): Association study of a functional MAOA-uVNTR gene polymorphism and personality traits in Chinese young females. *Neuropsychobiology*. 2005; 52 (3): 118-21. Epub 2005 Aug 17.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. K. P. Lesch, herzlich danken, der mir freundlicherweise das Thema zur Verfügung gestellt, die Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe ermöglicht und meine Dissertationsarbeit begutachtet hat.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Dr. med. h. c. (Asunc.) H. Beckmann, dem ehemaligen Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg sowie dem jetzigen Direktor Herrn Prof. Dr. med. J. Deckert für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an ihrer Klinik.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. Ch. P. Jacob, der mich an die Theorie herangeführt, meine Dissertationsarbeit immer wieder kritisch Korrektur gelesen und mich unermüdlich motiviert und supervidiert sowie mir Literatur zur Verfügung gestellt hat.

Ferner möchte ich mich auch herzlich bei Frau Th. Töpner und Frau G. Ortega für die kompetente und freundliche Einarbeitung in das molekulargenetische Arbeiten sowie die Vermittlung der Grundlagen labortechnischer Praxis bedanken, in deren Ermangelung diese Arbeit nicht hätte realisiert werden können.

Ich möchte mich weiter bei Herrn Prof. Dr. med. G. Jungkuntz, Ärztlicher Direktor des Bezirkskrankenhauses Lohr a. Main sowie bei meinen Oberärzten, Herrn Dr. med. R. Sattes und Frau Dr. med. D. Arnold herzlich bedanken, die mir stets entgegenkommend durch flexible Arbeits- und Urlaubszeiten die Fertigstellung des schriftlichen Teiles dieser Arbeit sehr erleichtert haben.

Zuletzt möchte ich meiner Mutter, Frau H. Schmidt, die mir das Medizinstudium ermöglicht hat, meiner Ehefrau, Frau Dr. P. Schmidt, die mich immer nach allen Kräften unterstützt und viel Geduld bewiesen hat, meinen Freunden sowie meinen Kollegen und Vorgesetzten im Bezirkskrankenhauses Lohr am Main, die mich immer wieder motiviert haben, meinen ausdrücklichen Dank aussprechen.

Veröffentlichungen

Jacob Ch. P., Müller J., Schmidt M., Hohenberger K., Gutknecht L., Reif A., Schmidtke A., Mössner R., Lesch K. P. (2005): Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity. *Neuropsychopharmacology* 2005 Sep;30(9):1711-8

Michael A. Schmidt

Langes Gräthlein 39

97078 Würzburg

Telefon: 0931-2876599

Fax: 0931-9912274

Mobil: 0170-3139331

E-Mail: Aldebaran2008@arcor.de

Tabellarischer Lebenslauf:

- Persönliche Daten:

- Geboren: 20. August 1974 in Evanston/USA
- Staatsangehörigkeit: Deutsch
- Familienstand: Ledig
- Konfession: Evangelisch
- Eltern:
 - Vater: Prof. Dr. rer. nat. Helmut Schmidt, Universitätsprofessor
 - Mutter: Hildegard Schmidt, im Ruhestand

- 1981 - 1984/85: Besuch der Grundschule

- 1985 -1996: Besuch des Gymnasiums

- 1996: Abitur

- 1996 - 1997: Zivildienst bei der Katholischen Hochschulgemeinde Würzburg

- 1997 - 1999: Mitarbeiter im Bereich Service und Vertrieb für Software und Hardware bei der Fa. Duttenhofer in Würzburg

- seit 2000: Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg

- 2000: Studentische Nebentätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Lehrstuhl von Herrn Prof. Dr. Dr. H. Lang am Institut für Psychotherapie und medizinische Psychologie der Universität Würzburg

- 2001: Pflegepraktikum, im Rahmen des Studiums auf einer

Akutstation der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der
Universität Würzburg

- 2001 - 2002: Studentische Nebentätigkeit als Sitzwache auf einer Akutstation der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg

- 2002: Ärztliche Vorprüfung

- seit 2002: Studentische Nebentätigkeit bei der Firma Media Markt Würzburg City in den Bereichen Service, Kundenbetreuung, EDV und Logistik

- 2003:
 - Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 - Zweimonatige Famulatur auf einer allgemeinpsychiatrischen Station der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg
 - Beginn des experimentellen Abschnittes einer Dissertationsarbeit zum Thema „Molekulargenetische Untersuchung des MAOA-LPR-Polymorphismus an einer Patientengruppe mit Persönlichkeitsstörungen“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. K. P. Lesch an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg

- 2004:
 - Einmonatige Famulatur auf einer kardiologischen Station der Medizinischen Klinik I der Universität Würzburg
 - Einmonatige Famulatur in der Praxis eines niedergelassenen Facharztes für Allgemeinmedizin, Chirurgie und Sportmedizin

- 2005 - 2006:
 - Abschluss des experimentellen Abschnittes der Dissertationsarbeit und Veröffentlichung der Forschungsergebnisse im Journal „Neuropsychopharmacology“ (05/05)
 - Beginn mit der schriftlichen Ausführung der Dissertationsarbeit
 - Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 - Praktisches Jahr im Rahmen des Medizinstudiums in den Fachbereichen Psychiatrie und Psychotherapie, Innere Medizin und Chirurgie an der Universitätsklinik Würzburg mit der regelmäßigen Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen in den Bereichen Psychotherapie, differenzierte Psychopathologie, Neurophysiolo-

gie/EEG, Behandlung von Suchterkrankungen und psychiatrische Pharmakotherapie

- Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und erfolgreicher Abschluss des Medizinstudiums.

➤ Aktuell:

- Seit 01.05.2006 Tätigkeit als Assistenzarzt/Stationsarzt im BKH Lohr am Main
- Lehrtätigkeit an der Berufsfachschule für Krankenpflege in Lohr am Main in den Fächern Psychiatrie, Dermatologie und Rheumatologie
- Einreichen der Dissertationsarbeit

Michael A. Schmidt

Würzburg, den 04.04.2009