

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie**

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

Das KCNJ6-Gen als Kandidatengen für Persönlichkeitsstörungen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Eva Drescher geb. Knievel

aus München

Würzburg, Juni 2017

Referent: Prof. Dr. med. Andreas Reif

Korreferent: Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Januar 2018

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Theoretische Grundlagen	3
1.1.1. Grundlagen zum Begriff der Persönlichkeitsstörungen	3
1.1.1.1. Zum Begriff der Persönlichkeitsstörungen	3
1.1.2. Epidemiologie	4
1.1.3. Klassifikation und Klinik der spezifischen Persönlichkeitsstörungen	5
1.1.4. Diagnostik zur Bestimmung der Persönlichkeitsstörungen	7
1.1.5. Therapie der Persönlichkeitsstörungen	8
1.2. Bisherige Studienergebnisse zu ausgewählten Kandidatengenen	9
1.3. Der GIRK-Kaliumkanal	14
1.3.1. Vorkommen und Funktion	14
1.3.2. Stoffwechsel	15
1.3.3. Einteilung der verschiedenen Kaliumkanal-Untereinheiten	18
1.3.4. Der GIRK2-Kanal im Mausversuch	19
1.4. Das humane KCNJ6-Gen	22
1.5. Ziele der Arbeit	24
2. <u>Material und Methoden</u>	25
2.1. Patientenstichprobe	25
2.2. Materialien	26
2.2.1. Reagenzien	26
2.2.2. Geräte	28
2.2.3. Verbrauchsmaterialien	28

2.3. Labormethodik	28
2.3.1. PCR und Enzymverdau	28
2.4. Software für die statistische Auswertung	31
<u>3. Ergebnisse</u>	<u>32</u>
3.1. Ergebnisse der Genotypisierung	32
3.2. Ergebnisse der statistischen Auswertung	33
<u>4. Diskussion</u>	<u>37</u>
4.1. Gegenstand und Ziel dieser Arbeit	37
4.2. KCNJ6 in bisherigen Untersuchungen	38
4.3. Vergleich bisheriger Befunde mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit	39
<u>5. Zusammenfassung</u>	<u>42</u>
<u>6. Literaturverzeichnis</u>	<u>43</u>

Danksagung

Curriculum Vitae

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Gelelektrophorese SNP1

Tabelle 1: SNP1 – Zahlen (und Frequenzen) und Ergebnisse des Assoziationstests mit Persönlichkeitsstörungen

Tabelle 2: SNP2-Genotyp – Zahlen (und Frequenzen) und Ergebnisse des Assoziationstests mit Persönlichkeitsstörungen

Tabelle 3: Geschätzte SNP1-SNP2-Haplotyp-Frequenzen und permutationsbasierte p-Werte des globalen und haplotypspezifischen Assoziationstests

Abkürzungsverzeichnis:

ADHS	Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung
ATP	Adenosintriphosphat
BIS	Behavioral inhibition system
bp	Basenpaare
CREB1	cAMP response element binding proteine
COMT	Catechol-o-Methyltransferase
DA	Dopamin
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV
EPQ	Eysenck's personality questionnaire
GIRK	G-protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel
5-HIAA	5-Hydroxyindolylelessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
5-HT _{1A}	Serotoninrezeptor
5-HTT	Serotonintransporter
5-HTTLPR	5-HTT gene-linked polymorphic region
ICD-10	International classification of diseases, Version 2016
kp	Kilobasenpaar
Kv	spannungsabhängige Kaliumkanäle
MAO-A	Monoaminoxidase-A
MAO-A-LPR	MAO-A gene linked polymorphic region
NEO-PI-R	NEO-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae
ORF	Open reading frame
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PHHI	persistierende hyperinsulinämische Hypoglykämie des Kleinkindes
PKU	Phenylketonurie
QTL	Quantitative trait loci
RST	Reinforcement sensitivity theory nach Gray
SKID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Erkrankungen
SNP	Single-nucleotide polymorphism
STR	Short tandem repeat
TaqIA	TaqI restriction fragment length polymorphism
TPQ	Tridimensional personality questionnaire
VNTR	Variable number of tandem repeats
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Die Verhaltensgenetik und die Suche nach genetischen Ursachen der Persönlichkeit bzw. von Verhaltensdimensionen sind schon seit Langem Bestandteil vieler Forschungsarbeiten. Man nimmt an, dass bestimmte Charakterzüge ebenso wie andere phänotypische Merkmale, wie z. B. Haar- oder Augenfarbe, auf bestimmte Gene zurückzuführen sind, die eben dieses Merkmal codieren.

In der Verhaltensgenetik lassen sich zwei Teildisziplinen unterscheiden: Die quantitative Genetik untersucht Quellen interindividueller Unterschiede und zerlegt die beobachtbare Merkmalsvarianz in genetische und umweltbedingte Varianzanteile; sie bedient sich bei der Erforschung menschlichen Verhaltens vornehmlich Zwillings- und Adoptionsstudien (Saudino 1995). Demgegenüber steht die Molekulargenetik, die versucht, spezifische Gene zu identifizieren, die Verhaltensunterschiede beeinflussen. Gene tragen sowohl zur Ausprägung von normalem Verhalten als auch von Verhaltensstörungen bei (Vink 2002).

Im Bereich der Molekulargenetik kommen einerseits Kopplungsanalysen zum Einsatz, in denen untersucht wird, ob Merkmale in Familien überzufällig häufig gemeinsam vererbt werden, andererseits werden Fall-Kontroll-Assoziationsstudien eingesetzt. Diese untersuchen den Zusammenhang zwischen allelischer Variation in Kandidatengenen und dem Phänotyp innerhalb großer nicht verwandter Populationen (Vink 2002). Insbesondere im Bereich von monogenetisch vererbaren Krankheiten, wie z. B. Chorea Huntington oder Phenylketonurie (PKU), ist die Identifizierung spezifischer Gene bereits gelungen (Plomin 2001).

In der vorliegenden Arbeit werden Einzelnukleotid-Polymorphismen (single-nucleotide polymorphism, SNP) hinsichtlich ihrer Auswirkung auf phänotypische Merkmale untersucht. SNP sind genetische Marker, die sich durch den Austausch nur einer einzelnen Base unterscheiden und mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von einem pro 1000 Basenpaaren auftreten (Watson and Akil 1999). Ihnen stehen die Mini- oder Mikrosatelliten gegenüber. Hierbei handelt es sich um kurze, meist nicht codierende DNA-Sequenzen, die sich im menschlichen Genom oft wiederholen. Die wiederholte Sequenz besteht in der Regel aus

zwei bis vier Nukleotiden. Die Anzahl der Wiederholungen bestimmt die Länge des Allels.

1.1. Theoretische Grundlagen

1.1.1. Grundlagen zum Krankheitsbild der Persönlichkeitsstörungen

1.1.1.1. Zum Begriff der Persönlichkeitsstörung

In der wissenschaftlichen Psychologie beschreibt der Begriff Persönlichkeit Eigenschaften und Verhaltensweisen eines Individuums, in denen es sich von anderen unterscheidet und die in ihrer jeweiligen Konstellation seine Reaktionen erklären und Vorhersagen bezüglich seines künftigen Verhaltens ermöglichen (Berger 2004). Persönlichkeit bezeichnet das charakteristische Verhalten bzw. Art der individuellen Handlungsweise, sie umfasst die Eigenschaften Kraft, Temperament und die Persistenz des Verhaltens. Menschliche Persönlichkeit wird sowohl durch genetische Faktoren als auch durch Umwelteinflüsse geprägt, der Anteil beider variiert für verschiedene Persönlichkeitseigenschaften. Einige Merkmale haben einen beachtlichen genetischen Einfluss, wohingegen andere stärker durch die Umwelt beeinflusst sind. Es existieren verschiedene Modelle der menschlichen Persönlichkeit unter Berücksichtigung der wesentlichen, einfachen Verhaltensdimensionen, die die Persönlichkeitseigenschaften festlegen (Reif und Lesch 2003). Als Beispiele seien hier das wegweisende Modell von Eysenck genannt (erfasst durch Eysenck's personality questionnaire, EPQ) sowie das Modell von Cloninger, welches aus drei wesentlichen Dimensionen besteht (erfasst im Tridimensional personality questionnaire, TPQ), und das Modell von McCosta und Crae, welches fünf grundsätzliche Dimensionen enthält, die als die ‚Big Five‘ bezeichnet werden und heute die Basis der Persönlichkeitserfassung bilden. Mittlerweile existiert eine nicht geringe Anzahl von Persönlichkeitsinventaren. Allen voran sei hier der NEO-PI-R questionnaire genannt, wobei sich mittlerweile auch die Erforschung politischer Einstellungen (van Hiel 1996), die Stressforschung (Slane 1996) und Einstellungstests (Bochumer Inventar) die Anwendung der Big Five zunutze machen.

Zeigen sich nun Störungen der Persönlichkeit, und zwar insofern, als dass bestimmte Merkmale der Persönlichkeitsstruktur in besonderer oder extremer Weise ausgeprägt sind und damit weniger angepasst oder unflexibel sind, spricht man von Persönlichkeitsstörung. Als klinisch-diagnostische Leitlinien sollen hier kurz die allgemeinen Kriterien einer

Persönlichkeitsstörung nach Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV (DSM-IV) aufgeführt werden. Hier wird als das wesentlich bestimmende Merkmal von Persönlichkeitsstörungen ein andauerndes Muster des inneren Erlebens und Verhaltens angesehen, das sehr deutlich von den allgemeinen Erwartungen des jeweiligen kulturellen Umfeldes hinsichtlich solcher Erlebens- und Verhaltensweisen abweicht. Die Persönlichkeitsstörung manifestiert sich in mindestens zwei der folgenden Bereiche: Störung der Kognition, des Affektes, der interpersonellen Beziehungen und/oder der Impulskontrolle. Weiterhin ist das gezeigte Verhaltensmuster unflexibel und andauernd in einem weiten Spektrum persönlicher und sozialer Situationen. Die Störung führt zu starken Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Lebenssituationen der Patienten, zudem kann deren Entstehung bis in das Jugendalter, wenn nicht gar bis in die Kindheit zurückverfolgt werden. Das Muster tritt nicht vorrangig als zentrales Merkmal oder erst als Folge einer anderen psychischen Störung in Erscheinung und lässt sich nicht auf die direkten physiologischen Wirkungen von Substanzen (z. B. Drogenmissbrauch, Medikamente, Vergiftungen) oder andere organische Störungen (z. B. Schädel-Hirn-Trauma) zurückführen (Fiedler 2001).

1.1.2. Epidemiologie

Die Häufigkeit von Persönlichkeitsstörungen in der Gesamtbevölkerung kann weitgehend auch unter Berücksichtigung aller methodischen Mängel konsistent mit ungefähr 11 % angegeben werden (Maier et al. 1992). Vergleicht man alle Persönlichkeitsstörungen, ist die Geschlechterverteilung weitestgehend gleich, wobei erhebliche Geschlechtsunterschiede in spezifischen Störungsbildern auftreten. So wird z. B. die histrionische und Borderline-Persönlichkeitsstörung häufiger bei Frauen und das dissoziale Störungsbild häufiger bei Männern diagnostiziert. Erwartungsgemäß liegt der Anteil von Persönlichkeitsstörungen bei klinischen Gruppen (behandelte Prävalenz) deutlich höher.

30 bis 40 % der ambulant behandelten und 40 bis 50 % der stationären Patienten erfüllen unter anderem die Kriterien für eine Persönlichkeitsstörung (Casey 1989). Weiterhin wird in vielen Studien auf die hohe Komorbidität der Persönlichkeitsstörungen mit anderen psychischen Störungen hingewiesen. Maier et al. (1992) zeigen, dass ca. 63 % aller Patienten mit Persönlichkeitsstörungen zusätzlich eine Achse-I-Diagnose aufweisen. Die höchste

Überlappung (ca. 85 %) findet sich bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung, die niedrigste bei der schizoiden Persönlichkeitsstörung. Insgesamt ist das Risiko für Menschen, die an einer Persönlichkeitsstörung leiden, signifikant erhöht, ebenso an einer Achse-I-Störung zu erkranken.

1.1.3. Klassifikation und Klinik der spezifischen Persönlichkeitsstörungen

Das DSM-IV-System unterteilt die Persönlichkeitsstörungen anhand des klinischen Erscheinungsbildes in drei Hauptgruppen, die sogenannten Cluster. Zum Cluster A werden die paranoiden, schizoiden und schizotypischen Persönlichkeitsstörungen gezählt. Diese Personen werden häufig als *sonderbar und exzentrisch* bezeichnet. Cluster B umfasst histrionische, narzisstische, antisoziale und Borderline-Persönlichkeitsstörungen. Personen, die an einer dieser Störungen leiden, gelten als *dramatisch, emotional oder launisch*. Im Cluster C findet man die selbstunsicheren, dependenten und zwanghaften Persönlichkeitsstörungen. Menschen mit diesen Störungen zeigen sich *ängstlich und furchtsam* (Fiedler 2001).

Im Folgenden wird über die wichtigsten klinischen Merkmale der spezifischen Persönlichkeitsstörungen berichtet (Fiedler 2001).

Menschen, die an einer paranoiden Persönlichkeitsstörung leiden, sind überempfindlich gegenüber Kritik, sie empfinden ständiges Misstrauen und haben die überdauernde, grundlose Erwartungshaltung, von anderen ausgenutzt, benachteiligt oder getäuscht zu werden.

Die schizoide Persönlichkeit ist durch Gleichgültigkeit gegenüber sozialen Situationen, sozialen Rückzug und eine eingeschränkte emotionale Ausdrucksfähigkeit in zwischenmenschlichen Kontexten charakterisiert. Die Patienten wirken meist gleichgültig gegenüber Lob und Kritik vonseiten anderer und machen einen insgesamt kalten und unnahbaren Eindruck.

Merkmale der schizotypischen Persönlichkeit sind soziale und zwischenmenschliche Defizite, die jeweils von einem akut erlebten Unbehagen und von Mängeln in der Beziehungsfähigkeit

begleitet werden, sowie kognitive Störungen und ein übermäßig exzentrisches Verhalten. Diese Personen haben sonderbare Glaubensinhalte, magisches Denken (z. B. Aberglaube), eigenartiges Denken und Sprechen, paranoide Vorstellungen; ihnen fehlen enge Freunde und sie zeigen eine extreme soziale Ängstlichkeit.

Die antisoziale Persönlichkeit zeigt sich in kontinuierlicher Missachtung sozialer Normen, Regeln und Verpflichtungen sowie in der Verletzung der Rechte anderer bei gleichzeitig fehlender Scham, fehlendem Verantwortungsgefühl und einem Mangel an Empathie, und dies bereits seit dem Kindes-/Jugendalter. Ferner zeigen die Patienten ein stark impulsives und aggressives Verhalten.

Menschen, die an der Borderline-Störung leiden, neigen zu intensiven und zugleich instabilen zwischenmenschlichen Beziehungen, zu impulsivem und teilweise selbstdestruktivem Verhalten (Substanzmissbrauch, Fressanfälle). Ferner kommt es bei diesen Patienten häufig zu Selbstverstümmelungs- und Suizidhandlungen. Weiterhin leiden sie an starken Schwankungen hinsichtlich ihrer Stimmungslage und ihres Selbstbildes.

Kennzeichen der histrionischen Persönlichkeit sind ein ausgeprägtes Verlangen nach dramatischer Selbstdarstellung, Aufmerksamkeit und ein übertriebener Ausdruck von Gefühlen. Zudem neigen diese Personen zur Emotionalisierung und Inszenierung zwischenmenschlicher Beziehungen.

Die narzisstische Persönlichkeit zeigt sich in übertriebenem Selbstwertgefühl sowie im ständigen Verlangen nach Bewunderung bei gleichzeitiger Überempfindlichkeit gegenüber Kritik. Ferner fehlt es den Betroffenen an Einfühlungsvermögen und sie sind häufig neidisch auf andere.

Merkmale der selbstunsicheren, vermeidenden Persönlichkeit sind ausgeprägte Gefühle persönlicher Unzulänglichkeit und eine Überempfindlichkeit gegenüber negativer Beurteilung durch andere. Diese Personen leiden unter starken Ängsten, die zur Vermeidung von beruflichen und sozialen Aktivitäten sowie zur Zurückhaltung gegenüber zwischenmenschlichen engen und intimen Beziehungen führen können.

Die dependente oder abhängige Persönlichkeit ist gekennzeichnet durch ein abhängiges, unterwürfiges Verhalten und die starke Angst, verlassen zu werden. Zudem mangelt es den Personen an Selbstständigkeit und Entscheidungsfähigkeit.

Die zwanghafte Persönlichkeit charakterisieren detailorientierter Perfektionismus und übertriebene Sorgfalt auf Kosten persönlicher Flexibilität, Aufgeschlossenheit und Effizienz. Die Betroffenen gelten als übermäßig gewissenhaft, streng, unnachgiebig und geizig.

1.1.4. Diagnostik zur Bestimmung von Persönlichkeitsstörungen

Die zur Diagnostik der Persönlichkeitsstörungen entwickelten Instrumente lassen sich in drei Gruppen einteilen: Selbstbeurteilungsverfahren, Checklisten und Interviews. Das strukturierte klinische Interview für DSM-IV, Achse-II (SKID-II) ist das operationalisierte Interview für Patienten mit einer Diagnose aus dem DSM-IV-Klassifikationssystem, daher wurde es auch für die Diagnoseerhebung des in dieser Arbeit untersuchten Kollektives herangezogen. Hierbei werden 117 Fragen zu Empfindungen, Einstellungen und Verhaltensweisen vorgegeben, wobei dem Untersuchenden Spielraum für selbst formulierte Fragen bleibt. Das SKID-II-Interview beruht auf der Clustereinteilung und der Klassifikation der Persönlichkeitsstörungen nach dem DSM-IV-System.

Andere Testverfahren zur Erfassung der Persönlichkeit sind NEO-PI-R und TPQ. Der Fragebogen *NEO-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae* (NEO-PI-R) besteht aus 241 zu bewertenden Aussagen und basiert auf dem Fünf-Faktoren-Modell der Persönlichkeit (Big Five) (Costa 1992). Es handelt sich dabei um Extraversion, Verträglichkeit (agreeableness), Gewissenhaftigkeit (conscientiousness), Neurotizismus und Offenheit für Erfahrungen.

Das Testverfahren *Tridimensional personality questionnaire* (TPQ) besteht aus 100 zu bewertenden Fragestellungen zur Beschreibung von Einstellungen, Interessen und persönlichen Gefühlen. Es geht auf das psychobiologische Modell der Persönlichkeit von Cloninger (1987) zurück. Dieses Modell geht von drei Verhaltensdimensionen aus, welche Cloninger mit zentralen Monoamin-Neurotransmitter-Funktionen in Zusammenhang bringt: Die erste Dimension ist die Offenheit für bzw. die Suche nach neuen Erfahrungen (novelty

seeking), die er mit dem Neurotransmitter Dopamin in Zusammenhang bringt. Es werden Verhaltenszüge wie aktives Streben nach Belohnung oder aktive Vermeidung von Bestrafung und Langeweile beschrieben. Die zweite Verhaltensdimension ist die Verletzungsvermeidung (harm avoidance), welche in enger Verbindung mit einem System der Verhaltenshemmung steht und wesentlich durch den Transmitter Serotonin gesteuert wird. Die letzte Dimension umfasst die Belohnungsabhängigkeit (reward dependence); dieses System der Verhaltensbeibehaltung wird der Theorie nach vornehmlich durch den Neurotransmitter Norepinephrin gesteuert. Im Anschluss folgte eine Erweiterung des Modells, welches sich nunmehr aus sieben Dimensionen zusammensetzt (Cloninger, Svrakic et al. 1993). Zu den drei bereits bestehenden Temperamentsdimensionen tritt eine vierte – die Beharrlichkeit (persistence) – hinzu. Weiterhin werden nun drei stärker entwicklungspsychologisch und sozial beeinflusste Persönlichkeitsdimensionen einbezogen: Selbstbezogenheit (self-directedness), Kooperativität (cooperativeness) und Selbsttranszendenz (self-transcendence).

1.1.5. Therapie der Persönlichkeitsstörungen

Nach wie vor ist die psychotherapeutische Behandlung von Persönlichkeitsstörungen schwierig und zum Teil langwierig. Prinzipiell stehen zwei psychotherapeutische Vorgehensweisen zur Verfügung: erstens die Verhaltenstherapie, die das Problemverhalten und seine aufrechterhaltenden Bedingungen fokussiert. Der Patient soll aktiv neue Verhaltensweisen und Problemlösestrategien erlernen. Zweitens kommt die psychodynamische Therapie infrage, mit deren Hilfe allerdings meist nur kurzfristige Erfolge auf Symptomebene erzielt werden können. Es wird jedoch die dauerhafte Änderung von Einstellungen, Beziehungsfähigkeit und Beziehungsmustern angestrebt.

Die psychopharmakologische Therapie bietet sich meistens als Adjuvans zu einer psychotherapeutischen Behandlung an, nicht jedoch als einzige oder vorrangige Therapie (Fiedler 2001). Diese Maßnahmen sind besonders sinnvoll, wenn die Patienten unter überwiegend psychosomatischen oder körperlichen Symptomen leiden, wie z. B. Angstzuständen oder depressiven Episoden. Ebenso kann bei paranoiden oder schizotypischen Persönlichkeitsstörungen mit vorübergehenden psychotischen Episoden eine antipsychotische Therapie in Erwägung gezogen werden. Einige Studien zeigen, dass

Patienten mit schweren Borderline- oder schizotypischen Persönlichkeitsstörungen durchaus von einer Antipsychotikatherapie profitieren können. Zusammenfassend kann man aber sagen, dass bei Fehlen von eindeutigen Zielsymptomen oder komorbiden symptomdominierten psychischen Störungen die pharmakologische Behandlung der Persönlichkeitsstörung eher die Ausnahme bleiben sollte (Fiedler 2001).

1.2. Bisherige Studienergebnisse zu ausgewählten Kandidatengen

Epidemiologische Studien liefern eine Reihe von Belegen, dass Persönlichkeitsmerkmale durch genetische Faktoren beeinflusst werden und diese wiederum hochkomplex, polygenetisch und epistatisch sind (Reif and Lesch 2003). Um bestimmte Gene zu entschlüsseln, die an der Erblichkeit von Persönlichkeitsstörungen beteiligt sind, steht die Analyse von Polymorphismen in codierenden oder regulierenden Abschnitten von Kandidatengen zur Verfügung. Zudem wird untersucht, ob es eine signifikante Häufung dieser genetischen Merkmale in Bezug auf eine Persönlichkeitsstörung gibt. Genetische Studien zur Persönlichkeit basieren auf dem Konzept der Quantitative trait loci (QTL), welches besagt, dass Merkmale – in diesem Fall Persönlichkeitsdimensionen – nicht durch einzelne Gene bestimmt werden, sondern durch das verstärkende oder abschwächende Zusammenwirken von verschiedenen Genen mit jeweils nur geringem individuellen Einfluss. Diesem QTL-Konzept folgend, wird überwiegend die Hypothese vertreten, dass es nur Gene für Verhaltensdimensionen gibt, nicht aber speziell für Persönlichkeitsstörungen, die nur deren Extremvarianten darstellen (Eley and Plomin 1997).

Ein wichtiger Neurotransmitter, dessen Auswirkungen auf menschliches Verhalten im Mittelpunkt vieler Studien stehen, ist Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT). Das serotonerge System ist verknüpft mit der Regulation von Nahrungsaufnahme, dem zirkadianen Rhythmus, mit der Regulierung des Gemütszustandes, der Ängstlichkeit und Impulsivität (Reif 2002). Es wird angenommen, dass das zentrale 5-HT-System als ein Verhalten hemmendes System funktioniert. Eine wichtige Rolle spielt die serotonerge Dysfunktion wahrscheinlich in der Pathogenese der Borderline-Störung: Niedrige Konzentrationen von 5-HT sind mit Suiziden, Impulsivität und Aggressivität korreliert (Goodman and New 2000). Hinsichtlich dieser Verhaltenseigenschaften wird den 5-HT-Rezeptoren eine wichtige Rolle zugesprochen. Pharmakologische Studien haben darauf

hingewiesen, dass die Inaktivierung des 5-HT_{1A}-Rezeptors aggressives Verhalten reduziert. Diese Ergebnisse lassen sich in Einklang mit Tiermodellen bringen, in denen das 5-HT_{1A}-Rezeptorgen in Mäusen inaktiviert wurde und die Tiere daraufhin verstärktes ängstliches Verhalten zeigten. Diese Reaktion lässt sich durch das fehlende negative Feedback des 5-HT-Rezeptors und durch den daraus resultierenden erhöhten Serotoninspiegel erklären (Reif and Lesch 2003). Im Gegensatz hierzu zeigen Audero und Mlinar et al. in einer aktuellen Studie an transgenetischen Mäusen, dass eine verminderte Übertragungsrate der Serotoninneuronen, ausgelöst durch eine Überexpression des 5-HT_{1A}-Rezeptors, zu gesteigertem aggressiven Verhalten führt (Audero, Mlinar et al. 2013). Piszczek und Schlax beschäftigen sich mit der Frage, inwieweit Serotoninautorezeptoren an der Modulation ängstlichen Verhaltens beteiligt sind. Sie führen an, dass es Autorezeptoren (präsynaptischer 5-HT_{1A}-Rezeptor an Serotoninneuronen) und als Gegenstück hierzu Heterorezeptoren (postsynaptischer 5-HT_{1A}-Rezeptor an Nicht-Serotoninneuronen) gibt. Sie können fernerhin in einem Tiermodell an transgenetischen Mäusen zeigen, dass die Autorezeptoren keinen Einfluss auf das ängstliche Verhalten haben, wenn Heterorezeptoren fehlen. Sie kommen somit zu dem Schluss, dass Serotoninautorezeptoren zwar notwendig, aber nicht ausreichend für die Modulation von Ängstlichkeit sind (Piszczek, Schlax et al. 2013).

Ein weiteres Kandidatengen aus dem serotonergen System ist das des 5-HT-Transporters (5-HTT). 5-HTT-Knockout-Mäuse entwickelten verstärktes ängstliches Verhalten, verursacht durch eine gesteigerte serotonerge Neurotransmission, resultierend aus desensibilisierten und downregulierten 5-HT_{1A}-Rezeptoren. Die 5-HT-Transporterfunktionen werden beim Menschen durch eine sogenannte 5-HTT gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) beeinflusst. Dieses Gen besteht aus einer langen Allelvariante (16 sich wiederholende Sequenzen), der l-Form und einer kurzen s-Form (14 Sequenzen). Es konnte gezeigt werden, dass es eine Assoziation zwischen dem niedrig exprimierten s-Allel und NEO-PI-R-Neurotizismus in einer überwiegend männlichen Population gibt (Reif and Lesch 2003). Personen, die entweder eine oder zwei Kopien der kurzen 5-HTTLPR-Variante besitzen, zeigen einen höheren Grad an Neurotizismus und verringerte Verträglichkeit als diejenigen Probanden, die homozygot für den langen Genotyp sind. Auch konnte an Knockout-Mäusen gezeigt werden, dass es zu einer zunehmenden Stressvulnerabilität kam, wenn die Probanden Träger des s-Allels waren (Bartolomucci, Carola et al. 2010). Es gibt weitere

Studien, die sich mit der Auswirkung des 5-HTTLPR-Polymorphismus auf psychische Krankheitsbilder beschäftigen: So führen Akkermann und Kaasik an, dass Träger des s-Allels, die in der Kindheit widrigen Lebensumständen ausgesetzt waren, anfällig für die Entwicklung von Essstörungen wie Bulimie und Magersucht seien (Akkermann, Kaasik et al. 2012). Vaske konnte zeigen, dass 5-HTTLPR den Effekt von kindlicher Vernachlässigung verstärkt und somit zum vermehrten Missbrauch von Marihuana bei Frauen mit eben jener Vorgeschichte führt (Vaske and Wright 2012). In einer weiteren Studie von (Hahn, Notebaert et al. 2013) wird Bezug auf das Behavioral inhibition system (BIS) aus der Reinforcement sensitivity theory nach Gray (RST) genommen. Verschiedene psychiatrische Krankheitsbilder wie z. B. Depressionen, Angststörungen etc. sind mit extremer BIS-Empfindlichkeit assoziiert. Individuen, die homozygot für das 5-HTTLPR-l-Allel sind, zeigen anders als die Träger des s-Allels positive Zusammenhänge zwischen der Amygdala-Hippocampus-Verbindung. Es konnte somit gezeigt werden, dass es, bedingt von Genotyp-abhängigen Serotoninleveln, verschiedene neuronale Ausführungen des BIS gibt (Hahn, Notebaert et al. 2013). Somit werden nicht nur Gehirnaktivitäten direkt verändert, sondern auch die neuronale Ausführung von Persönlichkeitseigenschaften beeinflusst. In einer Studie an 153 Kaukasiern konnten Retz, Retz-Junginger et al. darlegen, dass es einen vermehrten Zusammenhang zwischen Trägern des s-Allels und gewalttätigem Verhalten gibt (Retz, Retz-Junginger et al. 2004).

Ein weiteres wichtiges Neurotransmittersystem, welches eine Rolle in der Pathogenese der Persönlichkeitsstörungen spielt, ist das dopaminerge System. Pharmakologische Enthemmung von Dopamin(DA)-Neuronen führt zur Aktivierung des Belohnungsmechanismus, wohingegen die Blockade Symptome ähnlich einem Drogenentzug hervorruft. Es existieren fünf DA-Rezeptoren, allerdings wurde bisher nur die Rolle der D₂-, D₃- und D₄-Rezeptorgene (DRD2, DRD3 und DRD4) in Bezug auf die Entstehung von Persönlichkeitsstörungen untersucht. Ein unter anderem untersuchter Polymorphismus des DRD2-Gens ist TaqIA (TaqI restriction fragment length polymorphism). Einige Untersuchungen deuten darauf hin, dass das A1-Allel mit erniedrigtem Dopaminspiegel im Zentralen Nervensystem (ZNS) zusammenhängt (Reif and Lesch 2003). Interessanterweise scheinen Substanzmissbrauch, Spielsucht, schwerer Alkoholismus und das Tourettesyndrom mit dem TaqIA-A1-Allel assoziiert zu sein.

Ein vielversprechendes Gen in der Persönlichkeitsforschung ist das DRD4-Gen. Im Exon3 konnte ein polymorphes 48 bp langes Repeat gefunden werden, welches aus zwei bis zehn Wiederholungen besteht und je nach Länge die Ausprägung des Proteins und damit die Rezeptorfunktion beeinflusst. Der Polymorphismus ist unter dem Namen DRD4-nR bekannt, wobei n für die Anzahl der Repeats steht. Die 2-, 4- und 7-Repeat-Allele sind am häufigsten zu finden. In zahlreichen Studien wurde versucht, den Zusammenhang zwischen DRD4-nR und Persönlichkeitsmerkmalen zu beweisen. So gelang es unter anderem Ebstein, Benjamin et al. zu zeigen, dass höhere Neurotizismus-Scores mit dem DRD-7R-Allel assoziiert sind (Ebstein, Benjamin et al. 2000). Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen diesem Allel und der Zunahme des Erkrankungsrisikos für ADHS beobachtet werden. Als weiteres Beispiel sei hier die Studie von Becker, Blomeyer et al. (2010) angeführt, die zeigt, dass es bei Kindern, die das DRD4-7R-Allel tragen und in der frühen Kindheit unter regulatorischen Störungen leiden, vermehrt zur Ausbildung von ADHS im Jugendalter kommt. Des Weiteren muss nach Tovo-Rodrigues, Rohde et al. nicht nur die Repeatlänge, sondern auch die DNA-Nukleotidsequenz zum besseren Verständnis der Rolle des DRD4 Exon3 VNTR in der Entstehung von ADHS berücksichtigt werden. In ihrer Studie trugen Patienten mit ADHS deutlich mehr seltene Varianten des 7R-Allels als die Kontrollgruppe (Tovo-Rodrigues, Rohde et al. 2012). Auch für andere psychiatrische Krankheitsbilder konnten Zusammenhänge mit dem Auftreten des DRD4-7R-Allels gefunden werden. So berichten Taj und Source, dass das DRD4-7R-Allel häufiger bei Patienten mit Zwangsstörungen als bei der Kontrollgruppe auftritt (Taj and Source 2013). Auch ein Zusammenhang zwischen dem Tragen des 7R-Allels und einem erhöhten Risiko, an Anorexia nervosa zu erkranken, konnte belegt werden (Gervasini, Gordillo et al. 2013). Gonçalves und Source zeigten in ihrer Studie an 477 Patienten mit Major Psychosen, dass das Tragen des 7R-Allels mit dem Erkrankungsbeginn bei der Schizophrenie (Frauen) und bei bipolaren Störungen (Männer und Frauen) assoziiert ist (Gonçalves and Source 2012).

Als Letztes seien hier die Enzyme des Monoaminstoffwechsels genannt: Sowohl Monoaminoxidase A (MAO-A) als auch Catechol-o-Methyltransferase (COMT) spielen eine Rolle bei der Regulation menschlichen Verhaltens. In Tiermodellen (Cases, Vitalis et al. 1996) zeigte sich, dass Knockout-Mäuse erhöhte Konzentrationen von 5-HT, DA und Norepinephrin

aufwiesen. Zudem wiesen sie Veränderungen in der Zytoarchitektur des zerebralen Kortex auf; man fand ähnlich wie bei den 5-HTT-Knockout-Mäusen Missbildungen im somatosensorischen Kortex. Zudem lässt sich das aggressive und offensiv sexuelle Verhalten dieser Mäuse auf das Fehlen des Gens zurückführen. Beim Menschen ist eine seltene Punktmutation des MAO-A-Gens bekannt, die sich phänotypisch als sogenanntes Brunner-Syndrom äußert und mit starken Verhaltensänderungen einhergeht. Das MAO-A-Gen besteht aus 15 Exons und ist ungefähr 60 kb lang. Es wurden etliche Polymorphismen des menschlichen MAO-A-Gens beschrieben (Black 1991), allerdings konnten bisher nur zwei Studien den Zusammenhang zwischen dem MAO-A-Promoter VNTR-Polymorphismus und antisozialem Verhalten bei alkoholabhängigen Patienten (Samochowiec, Lesch et al. 1999) und gesteigerter Impulsivität und Aggression bei gesunden, männlichen Patienten belegen (Manuck, Flory et al. 2000).

Männliche heterozygote COMT-Knockout-Mäuse zeigen verstärktes aggressives Verhalten, wohingegen die Weibchen verminderte emotionale Reaktionsfähigkeit aufweisen. Diese Untersuchungen sprechen für geschlechtsspezifische Effekte der COMT ähnlich dem MAO-A-Polymorphismus MAOALPR, welcher mit Panikstörungen und unipolaren Depressionen bei Frauen assoziiert ist (Reif und Lesch 2003). Es wurden drei verschiedene Phänotypen mit niedrigem, mittlerem und hohem Aktivitätsgrad der COMT identifiziert (Weinshilboum 1977). Der Art der Vererbung nach zu urteilen, handelt es sich um autosomal-dominante und kodominante Allele. Es wurden zwei Allele (G158A) identifiziert. Beim Tragen des 158A-Allels zeigte sich im Vergleich zur Homozygotität für das 158G-Allel eine Abnahme der Enzymaktivität um das Vierfache, wobei die Verteilung beider Allele gleichmäßig auftrat (Lachmann 1996, Syvanen 1997). In weiteren Studien (Strous, Bark et al. 1997; Lachmann 1998; Kotler, Barak et al. 1999) konnte gezeigt werden, dass männliche, an Schizophrenie leidende Patienten ein höheres Risiko besitzen, aggressives und gefährliches Verhalten auszubilden, wenn sie homozygot für das 158A-Allel sind. Zudem ist das gesteigerte suizidale Verhalten bei männlichen Patienten mit Schizophrenie mit dem Auftreten des 158A-Allels assoziiert (Nolan, Volavka et al. 2000).

1.3. Der GIRK-Kaliumkanal

1.3.1. Vorkommen und Funktion

Das von unserem Kandidatengen KCNJ6 codierte Protein ist ein G-protein aktivierter einwärtsgerichteter Kaliumkanal (GIRK2). Kaliumkanäle kommen in den meisten Säugetierzellen vor und sind in hohem Maße an physiologischen Reaktionen beteiligt.

In den letzten Jahren gab es bemerkenswerte Fortschritte in der Forschung und Entdeckung von einwärtsgerichteten Kaliumkanälen (Kir-Kanäle). Es sind mittlerweile sieben Unterfamilien der Kir-Kanäle in verschiedenen Säugetierzellen gefunden worden. Sie sind Zielproteine verschiedener Toxine und werden für die pharmakologische Forschung immer interessanter. Störungen dieser K⁺-Kanäle sind an einer Vielzahl von Krankheiten beteiligt. Kir-Kanäle wirken an der Kontrolle der Zelldifferenzierung mit, modifizieren die Hormonfreisetzung im ZNS, modulieren die Neurotransmitterfreisetzung im nigrostriatalen System, sind Hypoxiesensoren und regulieren die Dilatation der Zerebralarterien (Neusch, Weishaupt et al. 2003).

Funktionelle Kir-Kanäle bestehen aus Tetrameren, zusammengesetzt aus α -Untereinheiten, die jeweils zwei transmembranöse Segmente mit einer dazwischenliegenden Schleife enthalten, welche maßgeblich für die Poreneigenschaften des Kanals verantwortlich sind (Nichols and Lopatin 1997). Bestehen sie aus identischen Untereinheiten, spricht man von Homotetrameren, bei verschiedenen Untereinheiten von Heterotetrameren. Der dieser Familie zugehörige GIRK2-Kaliumkanal ist ein G-Protein-gekoppelter Kanal, der durch ATP aktiviert wird.

Die Kanäle GIRK1, -2 und -3 findet man reichlich in Neuronen des Hippocampus, Neokortex, Diencephalon, Thalamus, Kleinhirn und in der Substantia nigra, wohingegen man GIRK4 nur im Hippocampus und Colliculus superior findet (Blednov, Stoffel et al. 2001). GIRK1 und -4 sind zudem in atrialen Zellen des Herzens zu finden. Nur der GIRK1-Kanal ist obligat auf die Anwesenheit von GIRK2, -3 oder -4 angewiesen (Mark and Herlitze 2000). In der Substantia nigra sind die GIRK2-Kanäle mit den dopaminergen Neuronen kolokalisiert, was eine

Regulation der motorischen Aktivität vermuten lässt (Blednov, Stoffel et al. 2002). Dem GIRK2-Kanal kommt eine große Bedeutung bei der Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotenzials zu, er spielt weiterhin eine große Rolle bei der Regulation von inhibitorischen Signalen durch Abnahme der neuronalen Erregbarkeit und wirkt zudem selbst inhibitorisch auf die präsynaptische Neurotransmitterfreisetzung (Blednov, Stoffel et al. 2001).

1.3.2. Stoffwechsel

Im ZNS werden GIRK-Kanäle von einer Reihe unterschiedlichster Rezeptoren aktiviert: den muskarinergen m_2 -, adrenergen α_2 -, dopaminergen D_2 -, Histamin-, 5-HT_{1A}-, Adenosin-A-, GABA-B-, Opioid(μ , δ und κ)- und Somatostatinrezeptoren (Spauschus, Lentjes et al. 1996). Somit nehmen sie eine Schlüsselrolle in der Erhaltung des Ruhemembranpotenzials, der Regulation der Aktionspotenzialdauer und der rezeptorabhängigen Anpassung der neuronalen Erregbarkeit ein (Röser, Renner et al. 2007). Das GIRK2-Gen führt im Phänotyp zur Ausbildung von Kaliumkanal-Untereinheiten, von denen angenommen wird, dass sie unter anderem heteromere Tetramere mit GIRK1-Untereinheiten im Hippocampus und im frontalen Kortex oder mit GIRK3 im Kleinhirn bilden. Homotetramere von GIRK2 sind überwiegend in den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra lokalisiert, welche in das Striatum projizieren (Röser, Renner et al. 2007) und somit Bestandteil bedeutsamer neuronaler Regelkreise sind, die wiederum das Zusammenwirken von Motivation, Emotion, Kognition und Bewegungsverhalten auf neuronaler Ebene realisieren. Dieser Zusammenhang lässt das Kandidatengen *KCNJ6* vor allem hinsichtlich der Entstehung von Persönlichkeitsmerkmalen interessant erscheinen.

Autostimulation von dopaminergen Neuronen durch DA führt zu einem Öffnen der GIRK-Kanäle und einer konsekutiven Hyperpolarisation durch einen auswärtsgerichteten Ionenstrom, was wiederum zu einer Abnahme der spontanen Aktivität dieser Neuronen führt (Röser, Renner et al. 2007). Weiterhin spielen diese Kaliumkanäle eine Rolle bei der direkten oder indirekten Kontrolle der Oligodendrozytendifferenzierung, -proliferation und dem Oligodendrozytenüberleben. In den oligodendrozytischen Precursorzellen sind die Kir-Kanäle hochreguliert, wenn das Ruhemembranpotenzial steigt, also die Zelle hyperpolarisiert. So können Kurzzeitveränderungen am Ruhepotenzial durch die Kir-Kanäle

gegenreguliert werden. Dieser Mechanismus schützt die Zelle vor unkontrollierten Erregungen, somit vor Ca^{2+} -Einstrom und reduziert gleichzeitig den Energiebedarf (Neusch, Weishaupt et al. 2003). Einige Kir-Kanal-Untereinheiten spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von epileptischen Krämpfen. Die neuronale Übertragungsrate/Firingrate wird durch das Ruhemembranpotenzial kontrolliert, welches seinerseits wiederum von den Kir-Kanälen beeinflusst wird, wodurch diese Kanäle direkt auf die neuronale Spiking-Schwelle und -Aktivität einwirken. Ebenso kann die Krampfausbreitung und -entstehung durch eine Störung in der extrazellulären Kaliumhomöostase, auch durch Kir-Kanäle kontrolliert, begünstigt werden. An ATP-sensitiven Kaliumkanälen (Kir(ATP)), die am stärksten in der Substantia nigra exprimiert sind, konnte anhand von Mausversuchen gezeigt werden, dass diese Kanäle wesentlich am Schutzmechanismus gegen generalisierte Krämpfe beteiligt sind. In normalen Mäusen werden die GABAergen Neurone in der Substantia nigra, Pars reticulata durch metabolischen Stress wie z. B. Hypoxie inaktiviert, indem die postsynaptischen Kir(ATP)-Kanäle geöffnet werden. Knockout-Mäuse, denen eine Untereinheit (Kir6.2) dieser Kir(ATP)-Kanäle fehlt, sind, bedingt durch die Erhöhung der neuronalen Aktivität, nach einer kurzen Hypoxiephase anfällig für generalisierte Krämpfe. Somit ist bei gesunden Mäusen die Ruhigstellung der Neuronen als wichtige Antwort auf Hypoxie und niedrige intrazelluläre ATP/ADP-Raten zu werten. Es wird davon ausgegangen, dass diese GABAergen Neurone in der Substantia nigra Sensoren für hypoxiebedingte Veränderungen sind, die durch ihre Signale per Kir(ATP)-Kanal und Änderungen des Membranpotenzials die neuronale Aktivität an den zellulären Energieverbrauch anpassen (Yamada, Ji et al. 2001). Ebenso hat man in Tiermodellen festgestellt, dass die Inaktivierung von Kir-Kanälen zu schweren De- und Demyelinisierungen in der weißen Substanz führt, was dem Krankheitsbild der Leukodystrophie ähnlich ist (Neusch, Weishaupt et al. 2003).

Weiterhin sind die Kir(ATP)-Kanäle an der Regulation der Hormonsekretion beteiligt. Diese Kanäle bestehen aus einer Kir6.0-Untereinheit (Kir6.1 oder Kir6.2) und einem Sulphonylharnstoff-Rezeptor (SUR1, SUR2A oder SUR2B). Die Aktivierung dieser Kanäle ist direkt mit dem intrazellulären ATP/ADP-Quotienten verbunden, sodass niedrige Energieniveaus die K^+ -Kanäle aktivieren und dadurch die Membran hyperpolarisieren. So wird der metabolische Zustand mit dem Membranpotenzial und der Erregbarkeit der Zelle gekoppelt. In den β -Zellen des Pankreas haben diese Kanäle einen wichtigen Anteil an der

Glukosehomöostase und Insulinfreisetzung. Auch im ZNS sind sie an der Hormonsekretion beteiligt: Im ventromedialen Hypothalamus gibt es Neurone, die auf die extrazelluläre Glukosekonzentration reagieren. Bei systemischer Hyperglykämie werden durch erhöhte Firingraten gegenregulierende Hormone wie Glukagon und die Katecholamine aus dem Hypothalamus ausgeschüttet (Neusch, Weishaupt et al. 2003). Im Tierversuch mit Kir6.2-Knockout-Mäusen konnte gezeigt werden, dass diese Glukose-sensitiven Neurone einen starken Defekt in der Glukagonsekretion des Hypothalamus aufweisen, wohingegen die Sekretion im Pankreas von Kir6.2-Knockout-Mäusen unverändert blieb (Miki, Liss et al. 2001).

Weiterhin zeigen verschiedene Untersuchungen, dass Kir(ATP)-Kanäle am Dopaminausstrom im nigrostriatalen System beteiligt sind. Durch eine spezifische Blockierung der Kanäle wurde der Dopaminausstrom im Striatum erhöht, im Gegensatz dazu wurde durch die Aktivierung dieser Kanäle die synaptische Dopaminkonzentration reduziert, was vermuten lässt, dass die Kir(ATP)-Kanäle die Erregbarkeit der Membran an der präsynaptischen Seite des dopaminergen Terminals regulieren. Somit wären diese Kanäle ein guter Angriffspunkt für Pharmaka zur Behandlung von chronisch neurodegenerativen Erkrankungen wie z. B. Morbus Parkinson (Neusch, Weishaupt et al. 2003). Die Kir2.1-, Kir2.3-, Kir4.1- und Kir6.1-Kanäle sind in Astrozyten des Hippocampus entdeckt worden. In Hirnschnitten von Patienten mit Temporallappenepilepsie zeigte sich eine verringerte Dichte von Kir-Kanälen und dementsprechend eine Verminderung der Einwärtsgleichrichtung. Durch diese Veränderung, zusammengenommen mit der krampfinduzierten Schrumpfung des Extrazellularraumes, kann es zu geschwächter K^+ -Pufferung kommen. Stärkere und längere Depolarisationen der Gliazellen und Neurone als Antwort auf aktivitätsabhängige K^+ -Freisetzung können so zu Krampfentwicklung und Manifestation der Epilepsie führen (Neusch, Weishaupt et al. 2003).

Kir-Kanäle sind weiterhin auch an der Regulation des zerebralen Blutflusses beteiligt. Auch hier kontrollieren sie das Ruhemembranpotenzial der glatten Muskelzellen in Arterien und steuern so den Muskeltonus. Es gibt vier verschiedene K^+ -Kanal-Gruppen in den vaskulären glatten Muskelzellen: Kir-Kanäle (mit Kir2.0-Untereinheiten), Kir(ATP)-Kanäle (Kir6.0- und SUR-Untereinheiten), spannungsabhängige K^+ -Kanäle (Kv) und Ca^{2+} -gesteuerte K^+ -Kanäle. Arterielle K^+ -Kanäle werden durch Vasodilatoren, die die K^+ -Kanalaktivität erhöhen, und

Vasokonstriktoren, die sie erniedrigen, gesteuert. K⁺-Kanäle regulieren das Membranpotenzial der glatten Muskelzelle, indem sie den Ca²⁺-Einstrom durch spannungsabhängige Ca²⁺-Kanäle verändern und so die Kontraktilität anpassen; beispielsweise wird bei hypoxischen Zuständen der Kir(ATP)-Kanal aktiviert, wodurch es zu einer Hyperpolarisation der Membran kommt, was zu einem reduzierten Ca²⁺-Einstrom und somit zur Vasodilatation führt. Auf diese Weise werden durch Veränderungen im extrazellulären Kalium das Membranpotenzial der Muskelzelle und so wiederum der arterielle Durchmesser an die Veränderungen des Organismus angepasst (Neusch, Weishaupt et al. 2003).

1.3.3. Einteilung der verschiedenen Kir-Kanal-Untereinheiten

Es existieren sieben verschiedene Untereinheiten der Kir-Kanäle, die jeweils von einem bestimmten Gen codiert werden. Unser Kandidatengen KCNJ6 codiert die Kir-Untereinheit 3.2. Anhand von Mausversuchen konnte man auf die phänotypische Ausbildung der Kir-Kanäle schließen. Die Kir2.1-Untereinheit wird durch das KCNJ2-Gen codiert, bei KCNJ2-Knockout-Mäusen, die acht bis zwölf Stunden nach der Geburt starben, konnte nach Erhöhung des extrazellulären Kaliums ein Verlust der Zerebralarteriendilatation festgestellt werden (Zaritsky, Eckman et al. 2000). Über die phänotypische Ausprägung des Kir2.2(KCNJ12)-Kanals wurde bisher nichts berichtet. Die KCNJ6-Knockout-Mäuse entwickelten spontane tonisch-klonische Krämpfe (Signorini, Liao et al. 1997), worauf später in diesem Kapitel detaillierter eingegangen werden soll. Kir4.1 (KCNJ10) ist maßgeblich an der Oligodendrozytenentwicklung beteiligt. Mithilfe von Knockout-Mäusen, die früh postnatal starben, konnte gezeigt werden, dass dieser Kanal eine Rolle bei der Vakuolisierung der Zelle spielt und an der Regulation des extrazellulären Kaliums in der Retina mitwirkt (Kofuji, Ceelen et al. 2000). Weiterhin kam es bei diesen Mäusen zur Apoptose der oligodendrozytischen Zellen und zu Störungen in der Myelinisierung (Neusch, Rozengurt et al. 2001). Zudem trägt der Kir4.1-Kanal zur Aufrechterhaltung des endocochleären Potenzials in der Stria vascularis des Innenohres bei. Bei KCNJ10-Knockout-Mäusen zeigten sich ein reduziertes endolymphatisches Volumen sowie reduzierte Kaliumkonzentrationen, sodass diese Zellen kein endocochleäres Potenzial erzeugen konnten (Marcus, Wu et al. 2002). Bei Kir6.1(KCNJ8)-Knockout-Mäusen kam es zu plötzlichem Tod durch Hyperkontraktilität der Koronararterien, ähnlich einer Prinzmetal-

Angina beim Menschen (Miki, Suzuki et al. 2002). In Kir6.2(KCNJ11)-Knockout-Mausmodellen erhöhte sich die Bereitschaft für Hypoxie-induzierte Krämpfe (Yamada, Ji et al. 2001) und es trat eine Störung der Funktion in den Glukose-sensitiven Neuronen des Hypothalamus auf (Miki, Liss et al. 2001).

Auch beim Menschen gibt es verschiedene Mutationen in den Kir-Kanal-Untereinheiten, die zur Ausprägung verschiedenster Krankheitsbilder führen. So sind Mutationen im KCNJ11-Gen an der Ausbildung der persistierenden hyperinsulinämischen Hypoglykämie des Kleinkindes (PHHI) beteiligt; dieses Krankheitsbild äußert sich in persistierender Hypoglykämie, Krämpfen, Makrosomie und frühem, postnatalem Koma. Mutationen im Kir1.1-Gen wirken an der Ausprägung verschiedener Formen des Bartter-Syndroms mit, welches sich in Hypokaliämie, Hypercalcurie, metabolischer Alkalose und Salzverlust manifestiert (Abraham, Jahangir et al. 1999). Das Andersen-Syndrom, welches klinisch durch kardiale Arrhythmien, periodische Paralysen und dysmorphe Knochen auffällt, wird mit Mutationen im Kir2.1-Gen in Verbindung gebracht (Neusch, Weishaupt et al. 2003).

1.3.4. Der GIRK2-Kanal im Mausversuch

Da es gewisse Gemütszustände wie z. B. Angst oder Aggression gibt, die bei Mensch und Tier vergleichbar sind, und sich Maus und Mensch viele Gene teilen, ist es naheliegend, dass Tiermodelle in der Forschung zu ausgewählten Kandidatengenen hilfreich sind. Einzelne Gene können bei Mäusen ausgeschaltet werden (*knock-out*), indem DNA-Schlüsselsequenzen entfernt werden. Die dann gezüchtete Population, die homozygot für das ausgeschaltete Gen ist, kann hinsichtlich ihres Verhaltens untersucht werden.

KCNJ6-Knockout-Mäuse zeigen ein durchgehend hyperaktiveres Verhalten mit initial höherer Aktivität, langsamerer Gewöhnung an eine neue Situation, einer erhöhten Rate von Spontanaktivitäten und schwächerer Gewöhnung im Open-Field-Test (Blednov, Stoffel et al. 2002). In diesen Versuchen konnte ein Zusammenhang zwischen dem GIRK2-Kanal und dem Dopamin-D₁-Rezeptor festgestellt werden. Um diese möglichen Zusammenhänge zu erforschen, hat man Versuche mit dem D₁-Rezeptor-Agonisten SKF 38393 und dem D₁-Rezeptor-Antagonisten SCH 23390 an Nullmutanten und Wildtyp-Mäusen durchgeführt, deren motorische Aktivität unter verschiedenen Bedingungen gemessen wurde. Man vermutet, dass die Aktivierung des D₁-Rezeptors der Grund für die höhere initiale

motorische Antwort bei den Knockout-Mäusen ist, da dieses Verhalten durch den D₁-Rezeptor-Antagonisten SCH 23390 gehemmt werden konnte und diese Tiere zudem sensitiver gegenüber den aktivierenden Effekten des D₁-Rezeptor-Agonisten SKF 38393 reagierten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Aktivierung des D₁-Rezeptors in einer stressreichen Umgebung stärker bei den KCNJ6-Knockout-Mäusen als bei den Wildtyp-Mäusen ausgeprägt ist und somit wahrscheinlich ursächlich an dem hyperaktiven Verhalten beteiligt ist (Blednov, Stoffel et al. 2002).

Wie bereits oben angeführt, wird der GIRK2-Kanal von einer Vielzahl an Rezeptoren aktiviert. Aktuelle Studien legen nahe, dass ein geschwächtes Signaling dieser Rezeptoren, wie man es bei den KCNJ6-Knockout-Mäusen vorfindet, zu einer verminderten motorischen Aktivität führt. Allerdings zeigen 5-HT_{1A}-Rezeptor-Knockout-Mäuse eine Verminderung der explorativen Aktivität und eine Steigerung des ängstlichen Verhaltens (Heisler, Chu et al. 1998). μ -Opioidrezeptor-Knockout-Mäuse (Matthes, Maldonado et al. 1996) und Dopamin-D₂-Rezeptor-Nullmutanten (Baik, Picetti et al. 1995) zeigen hypoaktives Verhalten im Open-Field-Test.

Bei Somatostatinrezeptor-Knockout-Mäusen konnte man ein gesteigertes ängstliches Verhalten und geschwächte motorische Aktivität in stressinduzierten Situationen feststellen, wohingegen die Deletion des m₂-Muskarin-Rezeptors zu keiner Veränderung des Phänotyps im Vergleich zum Wildtyp führte (Gomez, Shannon et al. 1999). Somatostatinrezeptor-2-Knockout-Mäuse waren ängstlicher als die Kontrollgruppe; hinsichtlich ihrer Motorik und ihres Erkundungsverhaltens zeigten sie sich in stressinduzierten Situationen hypoaktiv (Viollet, Vaillend et al. 2000). Das hyperaktive Verhalten von KCNJ6-Knockout-Mäusen ist aber sehr ähnlich zum Phänotyp von Dopamin-D₃-Rezeptor-Knockout-Mäusen. Diese Tiere entwickelten ebenfalls eine gesteigerte Bewegungsaktivität. Es wird daher angenommen, dass die Elimination des GIRK2-Kanals zu einer funktionellen Blockade des D₃-Rezeptors führt und so die Hyperaktivität der KCNJ6-Knockout-Mäuse verursacht. Diese Hypothesen werden durch die Ergebnisse der Effekte des partiellen D₁-Rezeptor-Agonisten an diesen Tiermodellen bekräftigt. Weiterhin sollte eine andere Erklärung für die Aktivierung des Dopamin-D₁-Rezeptors in Betracht gezogen werden. Es sind antagonistische Interaktionen zwischen den Adenosinrezeptoren A_{2A} und den dopaminergen Rezeptoren D₂ bekannt, aber

auch zwischen dem Adenosinrezeptor A₁ und dem Dopaminrezeptor D₁ im ventralen und dorsalen Striatum sowie in den Basalganglien (Nyce 1999). Die systemische Wirkung des A₁-Antagonisten 8-Cyclopentyl-1,3-Dimethylxanthin potenziert die Wirkungen des D₁-Agonisten SKF 38393 in Mäusen und Ratten, hat aber keine Effekte auf den D₂-Agonisten Quinpirol (Popoli, Gimenez-Llort et al. 1996). Die antagonistischen Interaktionen finden postsynaptisch statt (Ferre, Popoli et al. 1994). Es ist bekannt, dass die GIRK2-(-/-)-Mäuse einen Mangel an postsynaptischer Adenosin-A₁-Rezeptor-aktivierter Kaliumleitfähigkeit haben (Luscher, Jan et al. 1997). So stellt der Verlust der Adenosin-A₁-Rezeptor-Funktion in GIRK2-(-/-)-Mäusen eine weitere Ursache für die beobachtete D₁-Rezeptor-Aktivierung dar. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Eliminierung des GIRK2-Kanals eine stärkere Aktivierung des D₁-Rezeptors unter stressauslösenden Bedingungen zur Folge hat und somit der hyperaktive Phänotyp in den GIRK2-(-/-)-Mäusen zur Ausprägung kommt.

Neusch und Weishaupt berichten über die Weaver-Maus, bei der man die erste atypische phänotypische Ausprägung im Zusammenhang mit einer Punktmutation im KCNJ6-Gen feststellte (Neusch, Weishaupt et al. 2003). Diese Tiere sind charakterisiert durch das abnormale *weaving* (Schlängeln) beim Laufen, was durch die Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra erklärt werden kann. Diese Maus besitzt eine Punktmutation (G wird gegen A ausgetauscht) im KCNJ6-Gen, wodurch es zu einer funktionell relevanten Aminosäuresubstitution in diesem Gen kommt (Gly156Ser-mutiertes GIRK2-Protein) (Röser, Renner et al. 2007), was zu einem Verlust der K⁺-Selektivität und zu unkontrolliertem Na²⁺-Einstrom führt (Kofuji, Hofer et al. 1996). Homozygote Weaver-Mäuse entwickeln phänotypisch Ataxien, Tremor und neigen zu tonisch-klonischen Krämpfen. Die männlichen Tiere sind zudem infertil.

Blednov und Stoffel führten eine behaviorale Phänotypisierung der KCNJ6-Knockout-Mäuse durch. Diese umfasste den *elevated plus-maze test*, den *light/dark box test* und den *Canopy-Test*. In allen drei Tests zeigten die KCNJ6-Knockout-Mäuse eine gesteigerte motorische Aktivität im Vergleich zu den Wildtypen. Die Nullmutanten verbrachten mehr Zeit in den offenen, belichteten Arealen und betraten diese auch öfter. Die Standardindizes für Ängstlichkeit sind in diesem Test sowohl die Anzahl der Eintritte in die offenen Areale als auch die Zeitspanne, die dort verbracht wurde. Da die gesamte Anzahl der Eintritte in einen

der Arme erhöht war, wurde angenommen, dass diese Tiere weniger ängstlich sowie aktiver als die Kontrollgruppe waren (Blednov, Stoffel et al. 2001). Zusammenfassend kann man sagen, dass die KCNJ6-Knockout-Mäuse reduzierte Ängstlichkeit und eine gesteigerte motorische Aktivität aufweisen, was an das verminderte Risikobewusstsein und die Hyperaktivität als Kernsymptome des ADHS erinnert. Entsprechend wurde KCNJ6 zu einem attraktiven Kandidatengen für ADHS. Röser und Renner konnten zeigen, dass eine Assoziation zwischen ADHS und zwei SNP des KCNJ6-Gens besteht. Es handelt sich dabei um SNP1 aus der Promoterregion (rs7275707) und SNP2 aus dem Intron1 (rs722557) (Röser, Renner et al. 2007).

Aufgrund der Verhaltensauffälligkeiten der KCNJ6-Knockout-Mäuse mit vermindertem ängstlichen und hyperaktiven Verhalten stellt KCNJ6 natürlich auch ein interessantes Kandidatengen für Persönlichkeitsstörungen dar, zumal das von den Mäusen gezeigte Verhalten ähnlich den Faktoren *Extraversion* und *Offenheit für Erfahrung* aus dem Fünf-Faktoren-Modell nach Costa und McCrae ist. Diese Eigenschaften finden sich gehäuft bei Patienten mit histrionischen und narzisstischen Persönlichkeitsstörungen (Fiedler 2001). Weiterhin lässt sich ein übermäßig aggressives Verhalten, welches die Knockout-Mäuse ebenfalls aufweisen (Blednov, Stoffel et al. 2001), bei Personen mit einer antisozialen Persönlichkeitsstörung feststellen. Zudem zeigte eine Studie, dass es signifikante Zusammenhänge hinsichtlich der Komorbidität von Persönlichkeitsstörungen und ADHS gibt (Jacob, Romanos et al. 2007). Demnach leiden Patienten mit ADHS zu 12 % an paranoiden, zu 35,2 % an histrionischen und zu 18,3 % an vermeidenden Persönlichkeitsstörungen. Dies lässt die Vermutung zu, dass die Entstehung der beiden Krankheitsbilder auch einen überlappenden genetischen Ursprung hat.

1.4. Das humane KCNJ6-Gen

Das humane KCNJ6-Gen ist auf dem Chromosom 21 an der Stelle 21q22.13 lokalisiert, umfasst vier Exons und hat eine Spannbreite von 292 kb. Das Chromosom 21 ist von Hattori, Fujiyama et al. sequenziert worden (M. Hattori, Fujiyama et al. 2000). Es beinhaltet insgesamt 225 Gene und 59 Pseudogene. Von den 225 Genen waren 127 Gene vor der Sequenzierung bekannt und 98 unbekannt. Von den 98 neuen Genen weisen 13 Ähnlichkeiten zu bereits bekannten Proteinen auf, 17 Gene sind namenlose Open-reading-

frame-Gene (ORF), die modulierende Bereiche besitzen, und die meisten (68) sind namenlose Transkriptionseinheiten ohne Ähnlichkeit zu bekannten Proteinen. So konnte gezeigt werden, dass 41 % der Gene auf Chromosom 21 keine funktionellen Eigenschaften haben. Der Genkatalog des Chromosoms 21 umfasst zehn Kinasen, fünf Gene, die an ubiquitären Signalwegen beteiligt sind, fünf Zelladhäsionsmoleküle, einige Transkriptionsfaktoren und sieben Ionenkanäle, worunter sich unser Kandidatengen KCNJ6 befindet. Einige bedeutende Krankheitsbilder sind mit dem Chromosom 21 assoziiert: so zum Beispiel das Downsyndrom. Es entsteht durch das Vorhandensein von drei Kopien von Genen auf dem Chromosom 21 bzw. durch das Vorhandensein eines dritten maternalen Chromosoms. Die Patienten sind geistig retardiert, leiden oft an kongenitalen Herzfehlern, zeigen unter anderem erhöhte Erkrankungsrisiken für Leukämien und Morbus Alzheimer. Weiterhin sind Mutationen in 14 Genen des Chromosoms 21 ursächlich an der Entstehung von monogenetischen Störungen wie Morbus Alzheimer, Amyotrophe Lateralsklerose, Homocystinurie, Polyglanduläres Autoimmunsyndrom und progressiver myoklonischer Epilepsie beteiligt. Zwei Orte auf dem Chromosom 21 konnten hinsichtlich vermehrter Prädisposition zu komplexen Erkrankungen, wie bipolarer affektiver Störung und familiärer Hyperlipidämie, entschlüsselt werden. Cooper, Grigoryan et al. konnten zeigen, dass KCNJ6-triploide Mäuse Defizite im Lernen und in der Erinnerungsfähigkeit hatten, veränderte Antworten auf Belohnung ausbildeten und eine erschwerte Depotenzierung, eine Form von stimulierender synaptischer Plastizität, aufwiesen (Cooper, Grigoryan et al. 2012). Diese Studie lässt annehmen, dass die Triplikation des KCNJ6-Gens eine aktive Rolle bei der Ausbildung von abnormalen neurologischen Phänotypen bei Patienten mit Downsyndrom spielt.

In anderen früheren Arbeiten wurden mehrere genetische Varianten im KCNJ6-Gen in Hinblick auf ihren Zusammenhang mit psychischen Störungen untersucht. Es gibt vier SNP. Diese sind -243 Basenpaare aufwärts vom Transkriptionsstartort in der Promoterregion lokalisiert (rs7275707, entspricht SNP1), im Intron1 (rs722557, entspricht SNP2), im Exon3 (rs2070995, entspricht SNP3) und im Exon4 (rs702859, entspricht SNP4). Ein signifikantes Transmissionsungleichgewicht wurde für SNP1 und SNP2 festgestellt. Das T-Allel des SNP1 und das G-Allel des SNP2 werden signifikant häufiger an Kinder mit ADHS übertragen. Auch sind die Haplotypen aus SNP1 und SNP2 mit ADHS assoziiert (Röser, Renner et al. 2007).

1.5. Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, zwei verschiedene Gen-Polymorphismen (SNP1, SNP2) des Kandidatengens KCNJ6 hinsichtlich der Beteiligung an Persönlichkeitsstörungen zu untersuchen. Da in früheren Studien signifikante Zusammenhänge zwischen den hier untersuchten Polymorphismen und dem Auftreten von anderen psychiatrischen Krankheitsbildern wie z. B. ADHS nachgewiesen wurden und eben diese ADHS-Patienten oftmals Charaktereigenschaften oder Verhaltensmuster ähnlich den Patienten mit Persönlichkeitsstörungen an den Tag legen, ergibt sich daraus der Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Es wurde eine Patientenstichprobe, bestehend aus Patienten der Universitätsklinik Würzburg mit der gesicherten Diagnose einer Persönlichkeitsstörung und einem Kollektiv aus gesunden Probanden (Bevölkerungskollektiv), hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit der oben genannten zwei Polymorphismen untersucht. Hierfür wurde die DNA jedes Probanden analysiert und der jeweilige Genotyp der Polymorphismen durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bestimmt.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenstichprobe

Das Patientenkollektiv bestand aus 637 ambulanten und stationären Patienten (278 männlich, 359 weiblich) der psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg. An 635 Proben (278 männlich, 357 weiblich) unseres Patientenkollektivs wurde eine Genotypisierung durchgeführt. Die Kontrollgruppe bestand aus 506 gesunden Blutspendern (281 weiblich, 225 männlich, Durchschnittsalter $29 \pm 9,5$ Jahre). Die Patienten unserer Stichprobe erhielten die Diagnose einer Persönlichkeitsstörung entsprechend den Kriterien des DSM-IV. Alle Patienten waren europäischer Abstammung und zwischen 18 und 60 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 34 ± 12 Jahren. Das Kollektiv wurde in Untergruppen eingeteilt mit ausschließlichen Diagnosen für die Persönlichkeitsstörung der Cluster A, B und C. Im Cluster-A-Kollektiv ($n = 12$, 42 % männlich, Durchschnittsalter 37 ± 12 Jahre, Durchschnittszahl der Achse-II-Diagnosen = 1.00) haben 33 % der Teilnehmer keine Achse-I-Diagnose, die Häufigkeit der komorbiden Achse-I-Diagnosen lag bei > 10 %, zu diesen gehörten F3x (17 %) und F4x (42 %). Im Cluster-B-Kollektiv ($n = 372$, 44 % männlich, Durchschnittsalter 34 ± 13 Jahre, Durchschnittszahl an Achse-II-Diagnosen $SD = 1.16 \pm 0.42$) haben 32 % der Patienten keine Achse-I-Diagnose, während wiederum die F3x-(0.15)- und F4x-(0.34)-Diagnosen die beiden häufigsten komorbiden Achse-I-Störungen darstellten. Im Kollektiv des Clusters C ($n = 118$, 43 % männlich, Durchschnittsalter 38 ± 13 Jahre, Durchschnittszahl an Achse-II-Diagnosen $SD = 1.42 \pm 0.68$) hatten 15 % der Patienten keine Achse-I-Störung, 32 % hatten eine F3x-Störung und 40 % waren an einer F4x-Störung erkrankt. Zudem gab es eine vierte gemischte Gruppe, die alle Patienten umfasste, die an Persönlichkeitsstörungen aus zwei Clustern erkrankt waren ($n = 135$, 43 % männlich, Durchschnittsalter 32 ± 11 Jahre, Durchschnittszahl an Achse-II-Diagnosen $SD = 3.27 \pm 1.39$). Von diesen hatten 37 % keine Achse-I-Diagnose, Achse-I-Diagnosen mit einer Häufigkeit von > 10 % waren F3x (13 %), F4x (28 %) und F9x (11 %). Personen mit schizophrenen Psychosen oder anderen psychotischen Störungen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Zur genauen Diagnoseerhebung wurde das strukturierte klinische Interview für DSM-III-R, Achse-II (SKID-II) verwendet.

Alle Probanden wurden aufgeklärt und stimmten zu, an dieser Studie teilzunehmen; die Studie folgte der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission genehmigt.

2.2. Materialien

2.2.1. Reagenzien

Enzyme:

Taq-DNA-Polymerase; Bio Rad, München

HpyCH4 IV (10.000 U/ml); New England BioLabs, Frankfurt/Main

Bsal (10.000 U/ml); New England BioLabs, Frankfurt/Main

BsamAI (5.000 U/ml); New England BioLabs, Frankfurt/Main

Oligonukleotide:

SNP1 (rs7275707) im KCNJ6-Promoter

KCNJ-6-P-R (5`-ACAGAGCCACAGACCCAGAG-3`)

KCNJ-6-P-F (5`-ACCGAAACCCAAAAGATTCC-3`); MWG-Biotech AG, Ebersberg

SNP2 (rs722557) im KCNJ6-Intron1

G2-intr1-MP-F (5`-TCCCTGAACCAGCAGCAGCATCAC-3`)

G2-intr1-MP-R (5`-AATCTGCCTCTGCAGTGGGCATTC-3`); MWG-Biotech AG, Ebersberg

Nukleotide:

dNTP-Mix je 2,5 mM dGTP, dCTP, dATP, dTTP; Promega, Mannheim

Chemikalien:

Agarose; SeaKem LE Agarose, Biozym Scientific GmbH, Hess. Oldendorf

Aqua dest.; Merck, Darmstadt

100-Basenpaarleiter; Roche Molecular Biochemicals, Mannheim

Bromphenolblau-Xylencyanol; Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim

0,5 mM Ethylendiamintetraacetat (EDTA); Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim

1 % Ethidiumbromidlösung; Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim

Glycerol; Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim

MgCl₂; Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim

Tris-Base; AppliChem, Darmstadt

Tris-HCL; AppliChem, Darmstadt

Tween 20; Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim

Puffer:

PCR-Puffer:

Goldstar 10 x: 750 mM Tris-HCL (pH9)
 200 mM (NH₄)₂SO₄
 0,1 % Tween 20
 25 mM reines MgCl₂

Puffer für den Restriktionsverdau:

1 x NE-Puffer 1: 10 mM Bis-Tris-Propane-HCL
 10 mM Magnesiumchlorid
 1 mM Dithiothreitol

1 x NE-Puffer 3: 100 mM NaCl
 50 mM Tris-HCL
 10mM Magnesiumchlorid
 1 mM Dithiothreitol

1 x TAE-Puffer: 0,40 mM Tris-Acetat
 1 mM EDTA (pH 8)

Ladepuffer für Gele: 0,25 % Bromphenolblau
 0,25 % Xylencyanol FF
 30 % Glycerol in Wasser

2.2.2. Geräte:

Elektrophoresekammern; PEQLAB, Erlangen

Geldokumentationssystem; Molecular Image, ChemiDoc XRS System; Bio Rad, München

Kämme für Agarosegele; PEQLAB, Erlangen

Pipetten; Eppendorf, Hamburg

Spannungsgeräte, Gene Power Supply GPS 200/400; Pharmacia Biotech, Freiburg

Thermocycler T-Gradient Thermoblock; Biometra, Göttingen

UV-Transluminator; UVP, Upland, CA (USA)

Videoprinter, Video Graphic Printer UP-895 CE; Sony, Tokio

Vortex; Scientific Industries, Inc., USA

Waagen: Mettler Toledo, Gießen

PM 300; Mettler Toledo, Gießen

Wasserbad; GFL (Gesellschaft für Labortechnik), Burgwedel

Zentrifugen: Mini-Cebtrifuge C-1200; Labnet International, Inc., Woodbridge, NJ (USA)

Mini-Centrifuge C-1202, Labnet International, Inc., Woodbridge, NJ (USA)

2.2.3. Verbrauchsmaterialien:

Pipettenspitzen, Biosphere-Qualitätsspitzen; Sarstedt, Nürnberg

Reaktionsgefäße: Multiply- μ StripPro PCR-Tubes 0,2 ml; Sarstedt, Nürnberg

Safe Look Eppendorfgefäße 1,5 ml; Eppendorf, Hamburg

Fließpapier; Schleicher & Schüll, Dassel

Haushaltsfolie; Wentus Kunststoff GmbH, Höxter

2.3. Labormethodik

2.3.1. Polymerase-Kettenreaktion und Enzymverdau

Zur Genotypisierung wurde zunächst eine PCR mit einem modifizierten Primer durchgeführt.

In der so vervielfältigten DNA-Sequenz wurde nun eine Schnittstelle für die Restriktionsendonukleasen im Bereich des SNP geschaffen.

Die Extraktion der DNA erfolgte aus frischem Blut der Patienten mittels einer Routine-Salzfällungsmethode. Vor Durchführung der PCR wurde eine Verdünnung der DNA-Proben im Verhältnis 1:10 mit destilliertem Wasser durchgeführt. Durch die PCR gelang die Gewinnung von 166 bp langen DNA-Abschnitten, die den zuerst untersuchten SNP rs7275707 beinhalten. Dieses Produkt enthielt die erste Schnittstelle nach 38 bp und die zweite nach weiteren 23 bp für Träger des T-Allels.

Im Falle des zweiten SNP rs722557 entstand ein 162 bp langes PCR-Produkt mit einer Schnittstelle nach 49 bp für Träger des G-Allels.

PCR-Ansatz für SNP rs7275707:

Der PCR-Ansatz bestand aus einem Volumen von 25 µl, bestehend aus den nachfolgend aufgeführten Reagenzien:

2,5 µl	Goldstar-Puffer 10 x
1,2 µl	Magnesiumchlorid 25 mM
1 µl	Desoxynukleotide 25 mM
1 µl	Primer KCNJ-6-P-F (5`-ACAGAGCCACAGACCCAGAG-3`), 1:10 verdünnt mit Aqua dest.
1 µl	Primer KCNJ-6-P-R (5`-ACCGAAACCCAAAAGATTCC-3`), 1:10 verdünnt mit Aqua dest.
2 µl	Template DNA
0,3 µl	Taq-DNA-Polymerase
16,4 µl	Destilliertes Wasser

Bedingungen:

Nach einem Denaturierungsschritt der doppelsträngigen DNA von drei Minuten bei 95°C wurde die PCR im Thermocycler mit 35 Zyklen unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

45 Sekunden Denaturierung bei 95°C, 45 Sekunden Primer-Annealing bei 58°C und 45 Sekunden Primer-Extension bei 72°C. Der letzte Syntheseschritt dauerte fünf Minuten bei 72°C.

Der Enzymverdau erfolgte nach folgendem Protokoll:

10 µl	PCR-Produkt
1 µl	HpyCH4 IV (Restriktionsendonuklease)
2 µl	Puffer 1
7 µl	Destilliertes Wasser
Gesamtvolumen: 20 µl	

Anschließend wurde die Inkubation im Wasserbad bei 37°C für 16 Stunden durchgeführt.

Im nächsten Schritt wurde das Enzym-inkubierte PCR-Produkt der Länge nach elektrophoretisch bei 120 Volt in 3 %-igem Agarosegel für ca. 45 bis 60 Minuten aufgetrennt. Hierzu wurden für ein 100 ml Agarosegel 5 µl 1%ige Ethidiumbromidlösung zugegeben, wenn das Agarosegemisch weniger als 60 Grad heiß war. Nach Erkalten des Gels wurde dann das Digestprodukt, welches mit 5 µl Blaupuffer versetzt wurde, auf das Gel aufgetragen. Somit war es möglich, die vollständig aufgetrennten PCR-Banden unter UV-Licht sichtbar zu machen. Die Länge konnte dann mithilfe des Vergleichs zum DNA-Leiter (molekularer Größenstandard) bestimmt werden.

So konnte nun die Genotypisierung erfolgen:

Das längere PCR-Produkt von 128 bp trug die C-Variante des SNP, wohingegen die T-Variante durch das kürzere 105 bp lange Fragment repräsentiert wurde. Folglich zeigte der heterozygote Typ C/T zwei Banden mit 105 bp und 128 bp langen Fragmenten.

Für den zweiten SNP rs722557 ergab sich folgendes Schema:

PCR-Ansatz mit einem Gesamtvolumen von 25 µl:

2,5 µl	Goldstar-Puffer 10 x
0,8 µl	Magnesiumchlorid 25 mM
1 µl	Desoxynukleotide 25 mM
0,8 µl	Primer G2-intr1-MP-F (5`-TCCCTGAACCAGCAGCAGCATCAC-3`)
0,8 µl	Primer G2-intr1-MP-R (5`-AATCTGCCTCTGCAGTGGGCATTC-3`)
1 µl	Template DNA
0,2 µl	Taq-DNA-Polymerase

17,9 μ l Destilliertes Wasser

Bedingungen:

Nach einem Denaturierungsschritt von fünf Minuten bei 95°C wurde die PCR im Thermocycler mit 35 Zyklen wie folgt durchgeführt:

45 Sekunden Denaturierung bei 95°C, 45 Sekunden Primer-Annealing bei 64°C und 45 Sekunden Primer-Extension bei 72°C. Der letzte Syntheseschritt dauerte fünf Minuten bei 72°C.

Enzymverdau:

Es ergab sich nach Optimierung ein Protokoll mit der Restriktionsendonuklease BsmAI statt Bsal:

7 μ l PCR-Produkt
1,5 μ l BsmAI (Restriktionsendonuklease)
2 μ l Puffer 3
9,5 μ l Destilliertes Wasser
Gesamtvolumen: 20 μ l

Anschließend wurde die Inkubation im Wasserbad bei 50°C für 16 Stunden durchgeführt, gefolgt von einer Gelelektrophorese mit Ethidiumbromid-Färbung, wie oben beschrieben.

Die Genotypisierung ergab folgende Ergebnisse:

Das längere, ungeschnittene PCR-Produkt von 162 bp trug die A-Variante des SNP, das kürzere Fragment von 113 bp Länge trug die G-Variante. Demnach zeigte der heterozygote G/A-Typ zwei Banden von 113 und 162 bp Länge.

2.4. Software für die statistische Auswertung

SPSS für Windows 9.0; SPSS Inc., Chicago (USA)

2LD Zhao, 2004

GENECOUNTING Software Zhao, 2004

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Genotypisierung

Wie im Material- und Methodenteil beschrieben, wurde die Genotypisierung für rs7275707 und rs722557 an 635 Patienten mit Persönlichkeitsstörungen und an 506 gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Die einzelnen Banden der jeweiligen PCR-Produkte wurden dabei nach elektrophoretischer Auftrennung unter dem UV-Transilluminator sichtbar gemacht und fotografisch festgehalten. In der unten gezeigten Abbildung ist ein solches Foto exemplarisch für rs7275707 aufgeführt. Die kürzer gelaufenen Einzelbanden bestehen aus 128 Basenpaaren und repräsentieren den homozygoten CC-Genotyp, wohingegen die länger gelaufenen Banden aus 105 Basenpaaren bestehen und den TT-Genotyp repräsentieren. Den heterozygoten CT-Genotyp erkennt man demnach am Doppelbandenmuster, bestehend aus den 105 und 128 Basenpaaren bestehenden PCR-Produkten.

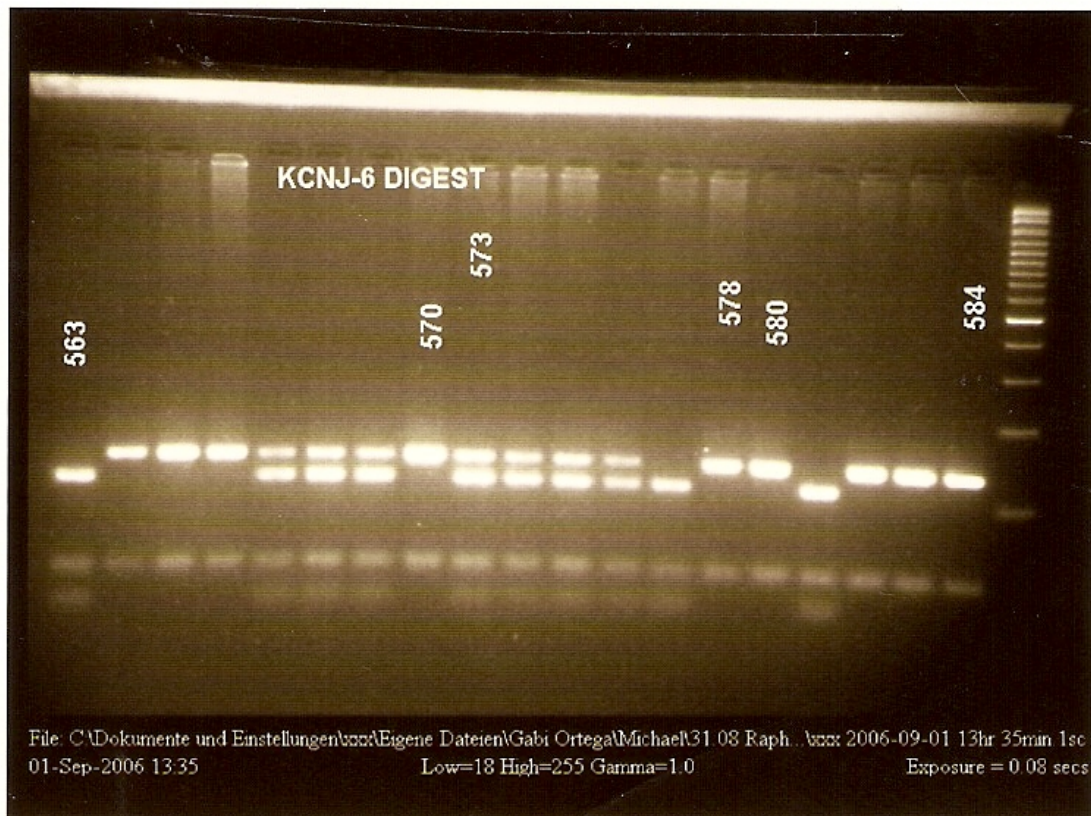


Abb. 1: Gelelektrophorese SNP1

Bei den insgesamt 635 ermittelten Genotypen ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung für den ersten SNP: CC, N = 229 (36 %), TT, N = 106 (17 %) und CT, N = 300 (47 %); analog dazu ergibt sich für den zweiten SNP: GG, N = 407 (64 %), AA, N = 24 (4 %) und GA, N = 204 (32 %).

3.2. Ergebnisse der statistischen Auswertung

Mittels des χ^2 -Tests wurden die Genotypfrequenzen der Patientengruppe mit denen der Kontrollgruppe (N = 506) verglichen. Für die Kontrollgruppe ergab sich die folgende Häufigkeitsverteilung: SNP1: CC, N = 162 (32 %), TT, N = 89 (18 %) und CT, N = 255 (50 %); analog dazu ergibt sich für den SNP2: GG, N = 367 (72 %), AA, N = 8 (2 %) und GA, N = 131 (26 %).

Um zu untersuchen, ob sich hinsichtlich der Genotypverteilung signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe finden, wurden Bonferroni-korrigierte p-Werte, angepasst an die Zahl der untersuchten Persönlichkeitsstörungen (8), benutzt. Das Kopplungsungleichgewicht wurde mithilfe der 2LD-Software berechnet.

Die Testverfahren für die Ermittlung der Haplotyp-Assoziationen und deren Signifikanzberechnung wurden mit dem GENECOUNTING/PERMUTE-Programm der GENECOUNTING-Software berechnet.

Einzelmarker-Analyse

Es ergab sich keine signifikante Assoziation zwischen SNP1 und jeglicher Persönlichkeitsstörung. Tabelle 1 zeigt die Genotypfrequenzen und die χ^2 -Ergebnisse für die Kontroll- und Patientengruppe.

Für SNP2 ergab sich eine signifikante Assoziation mit der Borderline-Störung ($p = 0.032$) und der antisozialen Persönlichkeitsstörung ($p = 0.008$), wobei hier das A-Allel das Risiko-Allel darstellt. Darüber hinaus bestand ein Trend einer Assoziation dieses Allels mit der zwanghaften Persönlichkeitsstörung ($p = 0.064$, alle anderen p-Werte ≥ 0.160 ; vgl. Tab. 2). Untersucht man jedoch die Personen mit nur einer Diagnose der Persönlichkeitsstörung, ist die Assoziation von SNP2 und der zwanghaften Persönlichkeitsstörung nicht länger

signifikant ($n = 39$, $P_{\text{Bonf}} = 1.000$), während der Zusammenhang mit der Borderline-Störung ($n = 14$, $P_{\text{Bonf}} = 0.016$) und der antisozialen Störung ($n = 15$, $P_{\text{Bonf}} = 0.040$) immer noch nachweisbar ist (alle anderen $P_{\text{Bonf}} = 1.000$). Da in früheren Studien (Röser, Renner et al. 2007) gezeigt werden konnte, dass SNP2 mit adultem ADHS assoziiert ist, wurden neun Patienten mit Borderline-Störung und 18 Patienten mit einer antisozialen Persönlichkeitsstörung, die eine Achse-I-Diagnose der hyperkinetischen Störungen nach ICD-10 aufwies, aus einer nachfolgenden Analyse ausgeschlossen, um zu untersuchen, ob diese Komorbidität zum beobachteten Zusammenhang zwischen SNP2 und Borderline- bzw. antisozialer Störung beiträgt. Die Ergebnisse bleiben jedoch weiterhin signifikant (Borderline-Störung: $X^2 = 12.18$, $df = 2$, $P_{\text{Bonf}} = 0.016$, antisoziale Störung: $X^2 = 13.95$, $df = 2$, $P_{\text{Bonf}} = 0.008$).

Haplotyp-Analyse

Das Kopplungsungleichgewicht zwischen SNP1 und SNP2 ist niedrig ($D = 0.09$), aber signifikant ($X^2 = 5.91$, $df = 1$, $p = 0.015$). Daher wurden Haplotyp-Analysen durchgeführt, um die Rolle der beiden SNP weiter zu untersuchen. In Tabelle 3 sind die berechneten Haplotyp-Frequenzen und die permutationsbasierten p-Werte der allgemeinen und haplotypspezifischen Assoziationstests angeführt. Eine allgemeine Haplotyp-Assoziation mit der Borderline-Störung ($P_{\text{Perm}} = 0.006$) konnte auf den überrepräsentierten SNP1-SNP2-C-A-Haplotyp in der Borderline-Gruppe ($P_{\text{Perm}} = 0.002$) zurückgeführt werden, wohingegen der Zusammenhang mit der antisozialen Störung ($P_{\text{Perm}} = 0.004$) durch den T-A-Haplotyp vermittelt wird ($P_{\text{Perm}} = 0.014$).

Tabelle 1: SNP1 – Zahlen (und Frequenzen) und Ergebnisse des Assoziationstests mit Persönlichkeitsstörungen

	<i>N</i>	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	<i>X</i> ²	<i>P</i>	<i>P</i> _{bonf}
Kontrollgruppe	506	162 (0,32)	255 (0,50)	89 (0,18)			
Persönlichkeitsstörungen	635	229 (0,36)	300 (0,47)	106 (0,17)			
total							
Cluster A							
Paranoide PS	74	25 (0,34)	38 (0,51)	11 (0,15)	0,35	0,839	1,000
Cluster B							
Histrionische PS	310	105 (0,34)	155 (0,50)	50 (0,16)	0,45	0,799	1,000
Narzisstische PS	141	57 (0,40)	65 (0,46)	19 (0,13)	3,83	0,147	1,000
Borderline-PS	94	42 (0,45)	39 (0,41)	13 (0,14)	5,68	0,058	0,464
Antisoziale PS	65	21 (0,32)	33 (0,51)	11 (0,17)	0,02	0,991	1,000
Cluster C							
Vermeidende PS	127	48 (0,38)	57 (0,45)	22 (0,17)	1,65	0,438	1,000
Abhängige PS	34	12 (0,35)	16 (0,47)	6 (0,18)	0,18	0,915	1,000
Obsessiv-kompulsive PS	92	37 (0,40)	38 (0,41)	17 (0,18)	2,92	0,232	1,000

*X*², Chi-square statistic, *df* ≡ 2, *P*, Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art, *P*_{bonf}, Bonferroni-korrigierte p-Werte, angepasst an die Zahl der getesteten PS.

Tabelle 2: SNP2-Genotyp – Zahlen (und Frequenzen) und Ergebnisse des Assoziationstests mit Persönlichkeitsstörungen

	<i>N</i>	<i>G/G</i>	<i>G/A</i>	<i>A/A</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>P_{bonf}</i>
Kontrollgruppe	506	367 (0,72)	131 (0,26)	8 (0,02)			
Persönlichkeitsstörungen total	635	407 (0,64)	204 (0,32)	24 (0,04)			
Cluster A							
Paranoide PS	74	47 (0,63)	25 (0,34)	2 (0,03)	2,70	0,259	1,000
Cluster B							
Histrionische PS	310	210 (0,68)	91 (0,29)	9 (0,03)	3,08	0,214	1,000
Narzisstische PS	141	86 (0,61)	50 (0,35)	5 (0,04)	7,83	0,020	0,160
Borderline-PS	94	57 (0,61)	31 (0,33)	6 (0,06)	10,90	0,004	0,032
Antisoziale PS	65	33 (0,51)	29 (0,45)	3 (0,05)	13,85	0,001	0,008
Cluster C							
Vermeidende PS	127	80 (0,63)	43 (0,34)	4 (0,03)	4,97	0,083	0,664
Abhängige PS	34	19 (0,56)	14 (0,41)	1 (0,03)	4,36	0,113	0,904
Obsessiv-kompulsive PS	92	58 (0,63)	28 (0,30)	6 (0,07)	9,71	0,008	0,064

χ^2 , Chi-square statistic, $df = 2$, *P*, Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art, *P_{bonf}*, Bonferroni-korrigierte *p*-Werte, angepasst an die Zahl der getesteten PS.

Tabelle 3: Geschätzte SNP1-SNP2-Haplotyp-Frequenzen und permutationsbasierte *p*-Werte des globalen und haplotypspezifischen Assoziationstests

<i>SNP1</i>	<i>SNP2</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>Borderline PS</i>	<i>P_{Perm}</i>	<i>Antisoziale PS</i>	<i>P_{Perm}</i>
C	G	0,50	0,50	0,976	0,46	0,369
T	G	0,35	0,27	0,038	0,27	0,094
T	A	0,08	0,08	0,919	0,15	0,014
C	A	0,07	0,15	0,002	0,12	0,080
Globales <i>P_{Perm}</i>				0,006		0,004

P_{Perm}, permutationsbasierte *p*-Werte (10.000 Permutationen).

4. Diskussion

4.1. Gegenstand und Ziel der Arbeit

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die bisher zeigen konnten, dass unsere Persönlichkeitsmerkmale durch hochkomplexe und polygenetische Faktoren beeinflusst sind und keineswegs das Ergebnis einer einzelnen Genexpression darstellen (Reif und Lesch 2003). Aufgrund vieler vorangegangener Studien, die Zusammenhänge zwischen bestimmten Kandidatengen und der Ausbildung einer psychiatrischen Erkrankung zeigten, ergab sich der Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Auch hier machte man sich die Anwendung bekannter Polymorphismen im Kandidatengen KCNJ6 zunutze, um die genetische Variabilität in der Ausprägung der Persönlichkeitsstörungen weiter zu identifizieren.

KCNJ6-Knockout-Mäuse zeigten z. B. vermehrt hyperaktives und weniger ängstliches Verhalten (Blednov, Stoffel et al. 2002), ähnliche Verhaltensweisen, wie sie Patienten mit Persönlichkeitsstörungen aus dem Cluster B (Fiedler 2001) oder auch ADHS-Patienten an den Tag legen. Zudem fand man einen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden in dieser Arbeit untersuchten SNP und ADHS (Röser, Renner et al. 2007). Auch die Komorbidität zwischen Persönlichkeitsstörungen und weiteren psychiatrischen Krankheiten (Maier 1992) lässt die Vermutung zu, dass es Zusammenhänge im genetischen Ursprung gibt, basierend auf dem Konzept der QTL. Die Zusammenschau dieser Studienergebnisse gibt Anlass, weitere Zusammenhänge zwischen ausgewählten Kandidatengen und der Entstehung von Persönlichkeitsstörungen zu erwarten.

4.2. KCNJ6 in bisherigen Untersuchungen

Wie bereits oben angeführt, konnte in Tiermodellen dargelegt werden, dass KCNJ6-Knockout-Mäuse Verhaltensweisen zeigen, die zu den menschlichen Verhaltensdomänen *Extraversion und Offenheit für Erfahrungen* analog sind; dieses sind Merkmale der histrionischen und narzisstischen Persönlichkeitsstörungen. Zudem zeigen diese Mäuse ein übermäßig aggressives Verhalten (Blednov, Stoffel et al. 2001), was einen Zusammenhang von KCNJ6 und antisozialer Persönlichkeitsstörung nahelegt. Des Weiteren konnten Liao und Jan et al. darlegen, dass das GIRK2-Gen eine wichtige Rolle bei Signalübertragungswegen von Neurotransmittern wie Acetylcholin, Dopamin und Opioiden spielt und somit die Neurotransmitterfreisetzung und die neuronale Erregbarkeit beeinflusst (Liao, Jan et al. 1996). Die durch KCNJ6 codierten GIRK2-Kanäle sind überwiegend in dopaminergen Neuronen der Substantia nigra oder Zellen des Neokortex und Hippocampus exprimiert. Hier finden elementare neuronale Übertragungswege statt, die maßgeblich an der Ausbildung von Persönlichkeitsmerkmalen beteiligt sind. Somit spielen die GIRK2-Kanäle durch die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotenzials und die Regulierung der Aktionspotenzialdauer eine wichtige Rolle bei der Ausbildung von Krampfleiden. Der Einfluss auf Zelldifferenzierung wird durch Mausversuche deutlich, in denen Kir-Kanäle inaktiviert wurden und die Tiere verstärkte Dysmyelinisierungen der weißen Substanz, ähnlich den Leukodystrophien, aufwiesen (Neusch, Weißhaupt et al. 2003). Die Steuerung der neuronalen Erregbarkeit spielt auch eine wichtige Rolle bei der Entstehung von epileptischen Krämpfen. So konnten Yamada und Ji et al. in Mausversuchen zeigen, dass beim Fehlen von bestimmten Kir-Kanal-Untereinheiten in GABAergen Neuronen die Schwelle zur Entstehung von hypoxiebedingten Krämpfen deutlich abnimmt (Yamada, Ji et al. 2001). Ebenso zeigte die Weaver-Maus klinisch vermehrt Ataxie, Tremor und tonisch-klonische Krämpfe, ausgelöst durch eine Punktmutation im KCNJ6-Gen. Kufuji und Lazary et al. nehmen in ihrer Studie an, dass genetische Epistase in Post-Rezeptor-Signalübertragungswegen im Gedächtnissystem relevant für die Diagnose *Depression* und deren Behandlung ist (Kufuji 1996; Lazary, Juhasz et al. 2011). GIRK2 und CREB1 (cAMP response element binding protein) zeigen starke Interaktionen mit Cluster-C-Persönlichkeitsstörungen. Auch gibt es Studien von Cooper, die einen Zusammenhang zwischen triploiden KCNJ6-Mäusen und dem

Auftreten von abnormalen neurologischen Phänotypen beim Downsyndrom aufzeigen (Cooper 2012). Röser und Renner et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem von uns untersuchten SNP und ADHS darlegen (Röser, Renner et al. 2007).

4.3. Vergleich bisheriger Befunde mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Assoziation zwischen SNP2 (rs722557) und der Borderline-Störung ($p = 0,032$) sowie der antisozialen Persönlichkeitsstörung ($p = 0,008$) festgestellt werden, wohingegen es keinen Zusammenhang zwischen SNP1 (rs7275707) und jeglicher Persönlichkeitsstörung gibt. Frühere Studienergebnisse zeigten, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen den in dieser Arbeit untersuchten SNP und ADHS gibt (Röser, Renner et al. 2007) und KCNJ6-Knockout-Mäuse ein Verhalten zeigen, welches dem von ADHS-Patienten oder auch Patienten, die an einer Persönlichkeitsstörung aus dem Cluster B leiden, ähnlich ist (Blednov, Stoffel et al. 2001). Diese Ergebnisse gaben Grund zu der Annahme, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem KCNJ6-Gen und dem Auftreten von Persönlichkeitsstörungen gibt.

Weiterhin gibt es viele Studien, die Aufschluss über Komorbiditäten zwischen verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen geben, sodass man auch Zusammenhänge in der genetischen Ursache der Persönlichkeitsstörungen und ADHS vermuten kann. So berichtete Maier, dass 85 % der Borderlinepatienten zusätzlich eine Achse-I-Diagnose aufweisen (Maier 1992) und McGough und Smalley et al. zeigten, dass 87 % der betroffenen Eltern von Kindern, die an ADHS leiden, mindestens an einer und in 56 % der Fälle mindestens an zwei weiteren psychiatrischen Krankheitsbildern leiden (McGough, Smalley et al. 2005). Auch Biedermann berichtete über eine Komorbidität der generalisierten Angststörung, Agoraphobie und der sozialen Phobie mit adultem ADHS (Biedermann 1993). Fischer und Barkley et al. demonstrierten die Komorbidität zwischen ADHS im Kindesalter und einer histrionischen, antisozialen, passiv-aggressiven und Borderline-Persönlichkeitsstörung in der weiteren Entwicklung (Fischer, Barkley et al. 2002). Eine kleine Pilotstudie von Burket und Sajid et al., die nur zehn ADHS-Patienten umfasste, zeigte, dass Patienten dieser Gruppe an signifikant mehr Persönlichkeitsstörungen litten als die Kontrollgruppe (Burket, Sajid et al. 2005). Eine

weitere Persönlichkeitsstörung, die umfassend bei ADHS-Patienten untersucht wurde, ist die antisoziale Persönlichkeitsstörung. In prospektiven Studien war ADHS im Kindesalter im weiteren Verlauf signifikant mit einer antisozialen Persönlichkeitsstörung assoziiert (12-23 % vs. 2-4 % in der Kontrollgruppe). Biedermann berichtete weiter, dass in einer Gruppe von Patienten, die an Alkoholismus litten, 51 % der Patienten zusätzlich an ADHS litten und die Diagnosekriterien der antisozialen Persönlichkeitsstörung erfüllten (Biedermann 1993). Jacob zeigte in einer großen Stichprobe, dass 84 % der Patienten mit ADHS im Erwachsenenalter an mindestens einer komorbiden Achse-I-Störung und 79 % an mindestens einer Persönlichkeitsstörung (Achse II) leiden (Jacob 2007).

Da das hier untersuchte Kandidatengen einen GIRK-Kanal codiert, der an viele unterschiedliche Rezeptoren gekoppelt sein kann (muskarinerge m_2 -, adrenerge α_2 -, dopaminerge D_2 -, Histamin-, 5-HT_{1A}-, Adenosin-A-, GABA-B-, Opioid (μ , δ und κ)- und Somatostatinrezeptoren) (Spauschus, Lentos et al. 1996), sollte man diese Einflüsse auf die phänotypische Ausprägung der verschiedenen Persönlichkeitsstörungen nicht außer Acht lassen.

Im Anschluss an die Tatsache, dass die GIRK-Kanäle durch oben genannte Rezeptoren aktiviert werden, wird im folgenden Abschnitt kurz Bezug auf Störungen der wichtigsten Rezeptor- bzw. Transmittersysteme und deren phänotypische Auswirkungen genommen.

So haben Störungen im serotonergen System verschiedene psychiatrische Störungen zur Folge, wie z. B. Depressionen, bipolare Störungen, Panik- und generalisierte Angststörungen, Zwangsstörung und Essstörungen (Lucki 1998). Betrachtet man nun aber die Persönlichkeitsstörungen, wird dem serotonergen System eine ausschlaggebende Rolle in der Pathogenese von emotionaler Instabilität, wie man sie bei der Borderline-Störung antrifft, zugeschrieben (Goodman and New 2000). Asberg und Higley et al. wiesen darauf hin, dass niedrige Serotoninspiegel oder deren Reduktion mit Suizidalität, Impulsivität und Aggressivität korreliert sind (Asberg, Eriksson et al. 1986, Higley, Mehlman et al. 1996, Higley, Mehlman et al. 1992), alles Symptome, die man auch bei der Borderline- oder der antisozialen Störung findet. Auch bei Neugeborenen sind niedrige 5-HT-Konzentrationen mit antisozialen Persönlichkeitsstörungen in der Familienanamnese korreliert (Constantino,

Morris et al. 1997). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen weisen Patienten, die an einer Persönlichkeitsstörung mit hohem Aggressionspotenzial und niedriger Impulskontrolle leiden (z. B. die antisoziale Persönlichkeitsstörung), verminderte 5-Hydroxyindolylelessigsäure (5-HIAA)-Werte im zerebrospinalen Liquor auf (Brown, Ebert et al. 1982, Coccaro, Kavoussi et al. 1992). Auch die postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptoren sind im Hippocampus an GIRK2-Kanäle gekoppelt und vermindern durch ihre Aktivierung die neuronale Erregbarkeit (Strobel 2003). Weiterhin gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass der MAO-A-Genotyp signifikant mit Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen assoziiert ist, aber nicht mit Cluster-C-Störungen. Es wird postuliert, dass MAO-A eine wichtige Rolle bei der Ausbildung von Persönlichkeitseigenschaften wie Impulsivität und Aggressivität spielt (Jacob, Muller et al. 2005). Die MAO-A-LPR (gene linked polymorphic region) ist mit antisozialem Verhalten bei alkoholabhängigen Männern (Samochowiec, Lesch et al. 1999) und bei Männern mit Impulsivität und Feindseligkeit assoziiert (Manuck, Flory et al. 2000). Neuere Studien versuchen, die komplexen Zusammenhänge der Interaktionen von MAO-A-LPR-Genotyp und frühkindlichem Stress zu entwirren, woraus sich Risiken für Verhaltensstörungen und impulsive Eigenschaften, antisoziales Verhalten, Aggressionen und Gewalttätigkeiten im Erwachsenenalter ergeben (Caspi, McClay et al. 2002, Foley, Eaves et al. 2004, Huang, Cate et al. 2004).

Blednov und Stoffel konnten weiterhin einen Zusammenhang zwischen der Ausbildung von hyperaktivem Verhalten in KCNJ6-Mäusen und dem Dopamin-D1-Rezeptor darlegen (Blednov, Stoffel et al. 2001). Die GIRK2-Kanal-Eliminierung führt demnach zu einer stärkeren Aktivierung unter stressauslösenden Bedingungen des D1-Rezeptors, woraus schließlich das hyperaktive Verhalten resultiert.

5. Zusammenfassung

Die hier aufgeführten Beispiele geben Grund zu der Annahme, dass die genetische Ursache von Persönlichkeitsstörungen in einem multifaktoriellen Geschehen liegt.

Persönlichkeit wird zum einen durch genetische Einflüsse und Umweltfaktoren, zum anderen durch Erziehung geprägt. Mittlerweile ist es weitestgehend akzeptiert, dass das menschliche Naturell und die Persönlichkeit durch vielfältige genetische Faktoren beeinflusst werden. Es gibt kein einzelnes Gen oder keinen einzelnen Geneffekt für eine spezifische Verhaltensweise und konsequenterweise auch kein einzelnes Gen, das allein für eine Persönlichkeitsstörung verantwortlich ist (Reif 2002).

So konnte zwar in dieser Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem SNP in unserem Kandidatengen *KCNJ6* und der antisozialen sowie Borderline-Persönlichkeitsstörung nachgewiesen werden, die molekulargenetischen Entstehungswege bis hin zur phänotypischen Ausprägung der Persönlichkeitsstörung sind allerdings multifaktoriell und an viele Rezeptor- und Neurotransmittersysteme gekoppelt. Der Ursprung kann auf den Austausch bzw. die Variation einer einzelnen Base im DNA-Strang zurückgeführt werden, im Ganzen betrachtet bleiben die Entstehung der Persönlichkeit und die daran gekoppelten Störungen aber ein multidimensionaler Prozess.

6. Literaturverzeichnis

Abraham, M. R., A. Jahangir, A. E. Alekseev and A. Terzic (1999). "Channelopathies of inwardly rectifying potassium channels." Faseb J **13**(14): 1901-1910.

Akkermann, K., K. Kaasik, E. Kiive, N. Nordquist, L. Orelund and J. Harro (2012). "The impact of adverse life events and the serotonin transporter gene promoter polymorphism on the development of eating disorder symptoms." J Psychiatr Res **46**(1): 38-43.

Asberg, M., B. Eriksson, B. Martensson, L. Traskman-Bendz and A. Wagner (1986). "Therapeutic effects of serotonin uptake inhibitors in depression." J Clin Psychiatry **47 Suppl**: 23-35.

Audero, E., B. Mlinar, G. Baccini, Z. K. Skachokova, R. Corradetti and C. Gross (2013). "Suppression of serotonin neuron firing increases aggression in mice." J Neurosci **33**(20): 8678-8688.

Baik, J. H., R. Picetti, A. Saiardi, G. Thiriet, A. Dierich, A. Depaulis, M. Le Meur and E. Borrelli (1995). "Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors." Nature **377**(6548): 424-428.

Bartolomucci, A., V. Carola, T. Pascucci, S. Puglisi-Allegra, S. Cabib, K. P. Lesch, S. Parmigiani, P. Palanza and C. Gross (2010). "Increased vulnerability to psychosocial stress in heterozygous serotonin transporter knockout mice." Dis Model Mech **3**(7-8): 459-470.

Becker, K., D. Blomeyer, M. El-Faddagh, G. Esser, M. H. Schmidt, T. Banaschewski and M. Laucht (2010). "From regulatory problems in infancy to attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a moderating role for the dopamine D4 receptor gene?" J Pediatr **156**(5): 798-803, 803 e791-803 e792.

Berger, M. (2004). Psychische Erkrankungen Klinik und Therapie.

Biedermann, J., Faraone, SV, Spencer, T., Wilens, T., Norman, D., Lapey, KA., Mick, E., Lehman, BK., Doyle, A. (1993). "Patterns of psychiatric comorbidity, cognition and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder." Am J Psychiatry **150**: 1792-1798.

Black, G. C., Chen, Z.Y., Craig, I.W., Powell, J.F., (1991). "Dinucleotide repeat polymorphism at the MAOA locus." Nucleic Acids Res **19**: 689.

Blednov, Y. A., M. Stoffel, S. R. Chang and R. A. Harris (2001). "GIRK2 deficient mice. Evidence for hyperactivity and reduced anxiety." Physiol Behav **74**(1-2): 109-117.

Blednov, Y. A., M. Stoffel, R. Cooper, D. Wallace, N. Mane and R. A. Harris (2002). "Hyperactivity and dopamine D1 receptor activation in mice lacking girk2 channels." Psychopharmacology (Berl) **159**(4): 370-378.

Brown, G. L., M. H. Ebert, P. F. Goyer, D. C. Jimerson, W. J. Klein, W. E. Bunney and F. K. Goodwin (1982). "Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites." Am J Psychiatry **139**(6): 741-746.

Burket, R. C., M. W. Sajid, M. Wasiak and W. C. Myers (2005). "Personality comorbidity in adolescent females with ADHD." J Psychiatr Pract **11**(2): 131-136.

Cases, O., T. Vitalis, I. Seif, E. De Maeyer, C. Sotelo and P. Gaspar (1996). "Lack of barrels in the somatosensory cortex of monoamine oxidase A-deficient mice: role of a serotonin excess during the critical period." Neuron **16**(2): 297-307.

Casey, P. (1989). The epidemiology of personality disorders. Personality disorders: diagnosis management and course. P. Tyrer. London, Wright.

Caspi, A., J. McClay, T. E. Moffitt, J. Mill, J. Martin, I. W. Craig, A. Taylor and R. Poulton (2002). "Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children." Science **297**(5582): 851-854.

Cloninger, C. R. (1987). "A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal." Arch Gen Psychiatry **44**(6): 573-588.

Cloninger, C. R., D. M. Svrakic and T. R. Przybeck (1993). "A psychobiological model of temperament and character." Arch Gen Psychiatry **50**(12): 975-990.

Coccaro, E. F., R. J. Kavoussi and J. C. Lesser (1992). "Self- and other-directed human aggression: the role of the central serotonergic system." Int Clin Psychopharmacol **6 Suppl 6**: 70-83.

Constantino, J. N., J. A. Morris and D. L. Murphy (1997). "CSF 5-HIAA and family history of antisocial personality disorder in newborns." Am J Psychiatry **154**(12): 1771-1773.

Cooper, A., Grigoryan G, Guy-David, L, Tsoory, MM, Chen, A, Reuveny, E (2012). "Trisomy of the G protein coupled ^{K+} channel gene, *Kcnj6*, affects reward mechanisms, cognitive functions and synaptic plasticity in mice." Proc Natl Acad Sci USA.

Costa, P. T., McCrae, R.R. (1992). "The five-factor model of personality and its relevance to personality disorders." Journal of Personality disorders **6**: 343-359.

Ebstein, R. P., J. Benjamin and R. H. Belmaker (2000). "Personality and polymorphisms of genes involved in aminergic neurotransmission." Eur J Pharmacol **410**(2-3): 205-214.

Eley, T. C. and R. Plomin (1997). "Genetic analyses of emotionality." Curr Opin Neurobiol **7**(2): 279-284.

Ferre, S., P. Popoli, L. Gimenez-Llort, U. B. Finnman, E. Martinez, A. Scotti de Carolis and K. Fuxe (1994). "Postsynaptic antagonistic interaction between adenosine A1 and dopamine D1 receptors." Neuroreport **6**(1): 73-76.

Fiedler, P. (2001). Persönlichkeitsstörungen.

Fischer, M., R. A. Barkley, L. Smallish and K. Fletcher (2002). "Young adult follow-up of hyperactive children: self-reported psychiatric disorders, comorbidity, and the role of childhood conduct problems and teen CD." J Abnorm Child Psychol **30**(5): 463-475.

Foley, D. L., L. J. Eaves, B. Wormley, J. L. Silberg, H. H. Maes, J. Kuhn and B. Riley (2004). "Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder." Arch Gen Psychiatry **61**(7): 738-744.

Gervasini, G., I. Gordillo, A. Garcia-Herraiz, I. Flores, M. Jimenez, M. Monge and J. A. Carrillo (2013). "Influence of dopamine polymorphisms on the risk for anorexia nervosa and associated psychopathological features." J Clin Psychopharmacol **33**(4): 551-555.

Gomez, J., H. Shannon, E. Kostenis, C. Felder, L. Zhang, J. Brodtkin, A. Grinberg, H. Sheng and J. Wess (1999). "Pronounced pharmacologic deficits in M2 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(4): 1692-1697.

Gonçalves VF, T. A., de Luca V, Kong SL, Zai C, Tampakeras M, Mackenzie B, Sun L, Kennedy JL. and Source (2012). "DRD4 VNTR polymorphism and age at onset of severe mental illnesses." Neurosci Lett. 2012 Jun 21;519(1):9-13. doi: 10.1016/j.neulet.2012.04.027. Epub 2012 Apr 20.

Goodman, M. and A. New (2000). "Impulsive aggression in borderline personality disorder." Curr Psychiatry Rep **2**(1): 56-61.

Grußendorf, H. (2009). "Haplotyp Analyse des Genes DYNLL1 bezogen auf Schizophrenie und die bipolare Störung."

Hahn T, H. S., Notebaert K, Dresler T, Reif A, Lesch KP, Jakob PM, Windmann S, Fallgatter AJ. (2013). "The tricks of the trait: neural implementation of personality varies with genotype-dependent serotonin levels."

Hattori, M., Fujiyama et al., The DNA Sequence of human chromosome 21, Nature, May 2000.

Heisler, L. K., H. M. Chu, T. J. Brennan, J. A. Danao, P. Bajwa, L. H. Parsons and L. H. Tecott (1998). "Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT1A receptor mutant mice." Proc Natl Acad Sci U S A **95**(25): 15049-15054.

Herpertz, S. C., U. B. Schwenger, H. J. Kunert, G. Lukas, U. Gretzer, J. Nuttmann, A. Schuerkens and H. Sass (2000). "Emotional responses in patients with borderline as compared with avoidant personality disorder." J Personal Disord **14**(4): 339-351.

Higley, J. D., P. T. Mehlman, S. B. Higley, B. Fernald, J. Vickers, S. G. Lindell, D. M. Taub, S. J. Suomi and M. Linnoila (1996). "Excessive mortality in young free-ranging male nonhuman primates with low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations." Arch Gen Psychiatry **53**(6): 537-543.

Higley, J. D., P. T. Mehlman, D. M. Taub, S. B. Higley, S. J. Suomi, J. H. Vickers and M. Linnoila (1992). "Cerebrospinal fluid monoamine and adrenal correlates of aggression in free-ranging rhesus monkeys." Arch Gen Psychiatry **49**(6): 436-441.

Huang, Y. Y., S. P. Cate, C. Battistuzzi, M. A. Oquendo, D. Brent and J. J. Mann (2004). "An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences." Neuropsychopharmacology **29**(8): 1498-1505.

Jacob, C. P., J. Muller, M. Schmidt, K. Hohenberger, L. Gutknecht, A. Reif, A. Schmidtke, R. Mossner and K. P. Lesch (2005). "Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity." Neuropsychopharmacology **30**(9): 1711-1718.

Jacob, C. P., Romanos, J., Dempfle, A., Heine, M., Windemuth-Kieselbach, C., Kruse, A., Reif, A., Walitza, S., Romanos, M., Strobel, A., Brocke, B., Schäfer, H., Schidtk, A., Böning, J., Lesch, K.-P. (2007). "Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2007) **257**: 309-317.

Kofuji, P., P. Ceelen, K. R. Zahs, L. W. Surbeck, H. A. Lester and E. A. Newman (2000). "Genetic inactivation of an inwardly rectifying potassium channel (Kir4.1 subunit) in mice: phenotypic impact in retina." J Neurosci **20**(15): 5733-5740.

Kufuji, P., Hofer, M, Millen, KJ, Millonig, JH, Davidson, N, Lester, HA, Hatten, ME (1996). "Functional analysis of the weaver mutant GIRK2 K⁺ channel and rescue of weaver granule cells." Neuron.

Kotler, M., P. Barak, H. Cohen, I. E. Averbuch, A. Grinshpoon, I. Gritsenko, L. Nemanov and R. P. Ebstein (1999). "Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity." Am J Med Genet **88**(6): 628-633.

Lachmann, H. M., Nolan, K.A., Mohr, P., Saito, T., Volavka, J. (1998). "Association between catechol-O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder." Am J Psychiatry **155**: 835-837.

Lachmann H.M., P., D.F., Saito, T., Yu, Y.M., Szumlanski, C.L., Weinshilboum, R.M., (1996). "Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders." Pharmacogenetics **6**: 243-250.

Lazary, J., G. Juhasz, I. M. Anderson, C. P. Jacob, T. T. Nguyen, K. P. Lesch, A. Reif, J. F. Deakin and G. Bagdy (2011). "Epistatic interaction of CREB1 and KCNJ6 on rumination and negative emotionality." Eur Neuropsychopharmacol **21**(1): 63-70.

Liao, Y. J., Y. N. Jan and L. Y. Jan (1996). "Heteromultimerization of G-protein-gated inwardly rectifying K⁺ channel proteins GIRK1 and GIRK2 and their altered expression in weaver brain." J Neurosci **16**(22): 7137-7150.

Lucki, I. (1998). "The spectrum of behaviors influenced by serotonin." Biol Psychiatry **44**(3): 151-162.

Luscher, C., L. Y. Jan, M. Stoffel, R. C. Malenka and R. A. Nicoll (1997). "G protein-coupled inwardly rectifying K⁺ channels (GIRKs) mediate postsynaptic but not presynaptic transmitter actions in hippocampal neurons." Neuron **19**(3): 687-695.

Maier, W., Lichtermann, D, Klingler, T, Heun, R, Hallmayr, J (1992). "Prevalences of personality disorders (DSM-III) in the community." Journal of Personality disorders **6**: 187-196.

Manuck, S. B., J. D. Flory, R. E. Ferrell, J. J. Mann and M. F. Muldoon (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**(1): 9-23.

Marcus, D. C., T. Wu, P. Wangemann and P. Kofuji (2002). "KCNJ10 (Kir4.1) potassium channel knockout abolishes endocochlear potential." Am J Physiol Cell Physiol **282**(2): C403-407.

Mark, M. D. and S. Herlitze (2000). "G-protein mediated gating of inward-rectifier K⁺ channels." Eur J Biochem **267**(19): 5830-5836.

Matthes, H. W., R. Maldonado, F. Simonin, O. Valverde, S. Slowe, I. Kitchen, K. Befort, A. Dierich, M. Le Meur, P. Dolle, E. Tzavara, J. Hanoune, B. P. Roques and B. L. Kieffer (1996). "Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene." Nature **383**(6603): 819-823.

McGough, J. J., S. L. Smalley, J. T. McCracken, M. Yang, M. Del'Homme, D. E. Lynn and S. Loo (2005). "Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families." Am J Psychiatry **162**(9): 1621-1627.

Miki, T., B. Liss, K. Minami, T. Shiuchi, A. Saraya, Y. Kashima, M. Horiuchi, F. Ashcroft, Y. Minokoshi, J. Roeper and S. Seino (2001). "ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis." Nat Neurosci **4**(5): 507-512.

Miki, T., M. Suzuki, T. Shibasaki, H. Uemura, T. Sato, K. Yamaguchi, H. Koseki, T. Iwanaga, H. Nakaya and S. Seino (2002). "Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir6.1." Nat Med **8**(5): 466-472.

Neusch, C., N. Rozengurt, R. E. Jacobs, H. A. Lester and P. Kofuji (2001). "Kir4.1 potassium channel subunit is crucial for oligodendrocyte development and in vivo myelination." J Neurosci **21**(15): 5429-5438.

Neusch, C., J. H. Weishaupt and M. Bahr (2003). "Kir channels in the CNS: emerging new roles and implications for neurological diseases." Cell Tissue Res **311**(2): 131-138.

Nichols, C. G. and A. N. Lopatin (1997). "Inward rectifier potassium channels." Annu Rev Physiol **59**: 171-191.

Nolan, K. A., J. Volavka, P. Czobor, A. Cseh, H. Lachman, T. Saito, J. Tiihonen, A. Putkonen, T. Hallikainen, I. Kotilainen, P. Rasanen, M. Isohanni, M. R. Jarvelin and M. K. Karvonen (2000). "Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism." Psychiatr Genet **10**(3): 117-124.

Nyce, J. W. (1999). "Insight into adenosine receptor function using antisense and gene-knockout approaches." Trends Pharmacol Sci **20**(2): 79-83.

Piszczek, L., K. Schlax, A. Wyrzykowska, A. Piszczek, E. Audero and C. Thilo Gross (2013). "Serotonin 1A auto-receptors are not sufficient to modulate anxiety in mice." Eur J Neurosci **38**(4): 2621-2627.

Plomin, R., DeFries, J.C., McClearn, G.E., McGuffin, P. (2001). "Behavioral genetics." New York, Freeman **4th ed.**

Popoli, P., L. Gimenez-Llort, A. Pezzola, R. Reggio, E. Martinez, K. Fuxe and S. Ferre (1996). "Adenosine A1 receptor blockade selectively potentiates the motor effects induced by dopamine D1 receptor stimulation in rodents." Neurosci Lett **218**(3): 209-213.

Reif, A. and K. P. Lesch (2003). "Toward a molecular architecture of personality." Behav Brain Res **139**(1-2): 1-20.

Reif, A., Lesch, K.-P. (2002). "Neurogenetics of Personality Disorders." Biological psychiatry.
Renner, T., Romanos, M, Walitza, S, Dempfle, A, Windemuth-Kieselbach, C, Gerlach, M, Gross, C, Karschin, A, Gutknecht, L, Reif, A, Schäfer, H, Warnke, A and Lesch, KP "Family-based association of allelic variants of GIRK2/KCNJ6 with attention-deficit/hyperactivity disorder."

Retz, W., P. Retz-Junginger, T. Supprian, J. Thome and M. Rosler (2004). "Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology." Behav Sci Law **22**(3): 415-425.

Röser, C., Renner, T.J., Walitza, S., Dempfle, A., Nguyen, T., Romanos, M., Jacob, C., Reif, A., Schäfer, H., Gerlach, M., Warnke, A., Lesch, K.P. (2007) "GIRK2-A novel candidate gene for attention deficit hyperactivity disorder" Pharmacopsychiatry 05, September 2007

Samochowicz, J., K. P. Lesch, M. Rottmann, M. Smolka, Y. V. Syagailo, O. Okladnova, H. Rommelspacher, G. Winterer, L. G. Schmidt and T. Sander (1999). "Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism." Psychiatry Res **86**(1): 67-72.

Saudino, K., M cGuire, S., Reiss, D., Hetherington, E. , Plomin, R. (1995). "Parent ratings of EAS temperaments in twins, full siblings, half siblings and step siblings." J of Personality and Social Psychology **68**: 723-733.

Signorini, S., Y. J. Liao, S. A. Duncan, L. Y. Jan and M. Stoffel (1997). "Normal cerebellar development but susceptibility to seizures in mice lacking G protein-coupled, inwardly rectifying K⁺ channel GIRK2." Proc Natl Acad Sci U S A **94**(3): 923-927.

Slane, S., J. Kim. (1996). "Personality, coping style and exposure to stress: Framework and effectiveness. ." Abstract. European Association of Personality Psychology 1996.

Spauschus, A., K. U. Lentz, E. Wischmeyer, E. Dissmann, C. Karschin and A. Karschin (1996). "A G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel (GIRK4) from human hippocampus associates with other GIRK channels." J Neurosci **16**(3): 930-938.

Strobel, A., Gutknecht, L., Rothe, C., Reif, A., Mössner, R., Zeng, Y., Brocke, B., Lesch, K.-P. (2003). "Allelic variation in 5HT1A receptor expression is associated with anxiety - and depression -related personality traits." J Neural Transm (2003) **110**: 1445-1453.

Strous, R. D., N. Bark, S. S. Parsia, J. Volavka and H. M. Lachman (1997). "Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior." Psychiatry Res **69**(2-3): 71-77.

Syvanen, A. C., Tilgmann, C., Rinne, J., Ulmanen, I. (1997). "Genetic polymorphism of catechol-o-transferase (COMT): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and parkinsonian patients in Finland." Pharmacogenetics **7**: 65-71.

Taj M J RJ, V. B., Purushottam M, Kandavel T, Janardhan Reddy YC, Jain S. and Source (2013). "DRD4 gene and obsessive compulsive disorder: do symptom dimensions have specific genetic correlates?" Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013 Mar 5;41:18-23. doi: [10.1016/j.pnpbp.2012.10.023](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.10.023). Epub 2012 Nov 2.

Thoma, J. L. (2009). "DAAO Hyplotypanalyse bei Schizophrenien und bipolaren Psychosen." Yamada, K., J. J. Ji, H. Yuan, T. Miki, S. Sato, N. Horimoto, T. Shimizu, S. Seino and N. Inagaki (2001). "Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure." Science **292**(5521): 1543-1546.

Tovo-Rodrigues, L., L. A. Rohde, T. Roman, M. Schmitz, G. Polanczyk, C. Zeni, F. Z. Marques, V. Contini, E. H. Grevet, P. Belmonte-de-Abreu, C. H. Bau and M. H. Hutz (2012). "Is there a role for rare variants in DRD4 gene in the susceptibility for ADHD? Searching for an effect of allelic heterogeneity." Mol Psychiatry **17**(5): 520-526.

Van Hiel, A., I. Mervielde. (1996). "The Big Five Personality factors and political beliefs: A test in a student and a non-student sample." Abstract. European Association of Personality Psychology 1996.

Vaske J, N. J., Wright JP. (2012). "Interaction of serotonin transporter linked polymorphic region and childhood neglect on criminal behavior and substance use for males and females.

Vink, J. M., Boomsma, D.I., (2002). "Gene finding strategies." Biological psychiatry **61**: 53-71.

Viollet, C., C. Vaillend, C. Videau, M. T. Bluet-Pajot, A. Ungerer, A. L'Heritier, C. Kopp, B. Potier, J. Billard, J. Schaeffer, R. G. Smith, S. P. Rohrer, H. Wilkinson, H. Zheng and J. Epelbaum (2000). "Involvement of sst2 somatostatin receptor in locomotor, exploratory activity and emotional reactivity in mice." Eur J Neurosci **12**(10): 3761-3770.

Watson, S. J. and H. Akil (1999). "Gene chips and arrays revealed: a primer on their power and their uses." Biol Psychiatry **45**(5): 533-43.

Weinshilboum, R. M., Raymond, F.A. (1977). "Inheritance of low erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in man." Am J Hum Genet **29**: 125-135.

Yamada, K., J. J. Ji, H. Yuan, T. Miki, S. Sato, N. Horimoto, T. Shimizu, S. Seino and N. Inagaki (2001). "Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure." Science **292**(5521): 1543-1546.

Zaritsky, J. J., D. M. Eckman, G. C. Wellman, M. T. Nelson and T. L. Schwarz (2000). "Targeted disruption of Kir2.1 and Kir2.2 genes reveals the essential role of the inwardly rectifying K(+) current in K(+)-mediated vasodilation." Circ Res **87**(2): 160-166.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Reif für die Vergabe der Arbeit und die jahrelange, engagierte sowie freundliche Betreuung.

Zudem danke ich dem Team des Labors für klinische Psychobiologie der Universität Würzburg für die Möglichkeit, die Genotypisierung durchzuführen. Hier gilt mein besonderer Dank Frau Terri Töpner, die mich hervorragend betreut hat.

Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Deckert, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg danke ich für die Möglichkeit, die Promotion an seiner Klinik durchzuführen.

Herrn A. Strobel danke ich für die Unterstützung beim statistischen Teil der Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für den immerwährenden Rückhalt und die vielen Ermutigungen während meiner akademischen Ausbildung und meiner Promotionsarbeit.

Nicht zuletzt möchte ich Dennis danken – für seine Geduld und seine stetigen Ermutigungen.