

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

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Untersuchung von Tryptophanhydroxylase 2 Varianten an Patienten mit
Persönlichkeitsstörungen nach DSM-IV-TR**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Christoph Markert
aus Obernburg

Würzburg, Januar 2009

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

Koreferent: Professor Dr. med. B. Allolio

Dekan: Professor Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2009

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Theoretische Grundlagen	6
2.1	Das serotonerge System	6
2.1.1	Vorkommen	6
2.1.2	Biochemie	7
2.1.3	Tryptophanhydroxylase	10
2.2	Persönlichkeitsstörungen	17
2.2.1	Definition	17
2.2.2	Epidemiologie	18
2.2.3	Diagnostik	19
2.2.4	Neurobiologie	24
2.3	Persönlichkeitsmerkmale	25
2.3.1	Definition	25
2.3.2	Revised NEO Personality Inventory	26
2.3.3	Tridimensional Personality Questionnaire	29
3.	Fragestellung und Hypothesen der Arbeit	31
3.1	Assoziation der Tryptophanhydroxylase 2 Varianten mit Cluster B Persönlichkeitsstörungen	31
3.2	Assoziation der Tryptophanhydroxylase 2 Varianten mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen	32
4.	Material und Methoden	33
4.1	Probanden und Patienten	33
4.2	Genotypisierungen	34
4.2.1	Polymerase-Kettenreaktion	34
4.2.2	Digest	40

4.2.3	Gelelektrophorese	41
4.2.4	Auswertung	41
4.3	Statistische Auswertung	44
5.	Ergebnisse	46
5.1	Linkage disequilibrium und Hardy-Weinberg-Equilibrium	46
5.2	Analyse der Assoziation der einzelnen SNPs mit Persönlichkeitsstörungen	47
5.3	Analyse der Haplotypenassoziation mit Persönlichkeitsstörungen	50
5.4	Analyse der Assoziationstests von Patienten mit Persönlichkeitsstörungen und komorbiden Achse I Störungen	51
6.	Diskussion	53
6.1	Diskussion der Untersuchungsergebnisse	53
6.2	Limitierungen der Untersuchungsergebnisse	55
7.	Zusammenfassung	58
8.	Literaturverzeichnis	59
9.	Anhang	90
9.1	Abkürzungsverzeichnis	90
9.2	Abbildungsverzeichnis	92
9.3	Tabellenverzeichnis	92

Danksagung

Lebenslauf

1. Einleitung

„Persönlichkeit und Persönlichkeitseigenschaften eines Menschen sind Ausdruck der für ihn charakteristischen Verhaltensweisen und Interaktionsmuster, mit denen er gesellschaftlich-kulturellen Anforderungen und Erwartungen zu entsprechen und seine zwischenmenschlichen Beziehungen auf der Suche nach einer persönlichen Identität mit Sinn zu füllen sucht“ (Fiedler, 2001). Gemäß dem Triadischen System der psychiatrischen Nosologie werden Persönlichkeitsstörungen neben neurotischen Störungen und psychogenen Reaktionen als abnorme Variationen seelischen Wesens klassifiziert (Ebert, 2001).

Die Definition der Persönlichkeitsstörungen nach dem diagnostischen und statistischen Manual, Textrevision der 4. Auflage (DSM-IV-TR) geht von überdauernden abweichenden Erlebens- und Verhaltensmuster in mindestens zwei der folgenden Bereiche aus: Kognition, Affektivität, Impulskontrolle und Gestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen (Kriterium A). Die Abweichung ist unflexibel und tiefgreifend in einem weiten Bereich persönlicher und sozialer Situationen (Kriterium B). Das überdauernde stabile Muster führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen (Kriterium C). Der Beginn lässt sich bis in die Adoleszenz oder ins frühe Erwachsenenalter zurückverfolgen (Kriterium D). Andere psychische Störungen (Kriterium E), direkte körperliche Wirkungen einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. einer Hirnverletzung) (Kriterium F) sind als mögliche Ursache ausgeschlossen.

Nach DSM-IV-TR werden Persönlichkeitsstörungen in drei Cluster eingeteilt: Cluster A („sonderbar-exzentrisch“), Cluster B („dramatisch-emotional“) und Cluster C („ängstlich-vermeidend“) Persönlichkeitsstörungen.

Die Häufigkeit von Persönlichkeitsstörungen in der Gesamtbevölkerung beläuft sich auf etwa 11% (Maier et al., 1992), während der Wert bei klinischen Gruppen (behandelte Prävalenz) mit bis zu 50% erwartungsgemäß höher liegt (Casey, 1989).

Familien-, Zwillings- und Adoptivstudien weisen eine hohe Heredität von Persönlichkeitsmerkmalen und Persönlichkeitsstörungen nach. Persönlichkeitsmerkmale und Persönlichkeitsstörungen sind quantitative oder komplexe Phänotypen. Komplexe Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen liegen vor.

Serotonin (5-Hydroxytryptophan, 5-HT) kommt in der Regulation von Stimmung, Angst, Aggression, Impulsivität, Wahrnehmung, Denken, Antrieb, Lernen und zirkadianer Rhythmen große Bedeutung (Lesch et al., 1996) zu. Über die Modulation anderer Transmittersysteme verbindet und integriert 5-HT diese teilweise voneinander getrennten Systeme und besitzt somit koordinierenden und balancierenden Charakter (Reif und Lesch, 2003). Darüber hinaus spielt es für die Entwicklung des Gehirns und die synaptische Plastizität im Erwachsenenalter, für komplexe Charaktereigenschaften und Verhaltensweisen sowie für Angst- und Zwangssphänomene (Lesch et al., 1996) eine große Rolle. Dabei wirkt 5-HT über eine Regulierung der Zellproliferation, Migration und Differenzierung sowie durch Beeinflussung der Synaptogenese (Di Pino et al., 2004). Dysfunktionen im serotonergen System werden mit einer Vielzahl psychiatrischer Krankheiten wie Depression, bipolare Erkrankung, Panik- und generalisierte Angststörung, saisonal-affektive Störung, Zwangsstörung, Essstörungen sowie auch schizophrenen und neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht (Lucki, 1998).

5-HT wird aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan in den Raphekernen des Hirnstamms synthetisiert. Der erste und gleichzeitig geschwindigkeitsbestimmende Schritt, die Hydroxylierung an der 5'-Position, wird durch das Enzym Tryptophanhydroxylase (TPH) katalysiert. Des Weiteren

kommen den jeweiligen Genen für Speicherung (Vesikulärer Monoamintransporter 2 (VMAT2)), Wiederaufnahme (Serotonintransporter (HTT)) und Abbau (Monoaminoxidase A (MAO-A)) von Serotonin sowie den entsprechenden Genen für die mindestens 15 bisher bekannten Serotoninrezeptoren entscheidende Bedeutung zu.

Eine für das Gehirn spezifische TPH-Isoform (TPH2) wird erstmals von Walther und Bader beschrieben (Walther und Bader, 2003). Die allelischen Variationen im TPH2 Gen scheinen mit einem Spektrum von Erkrankungen, die durch emotionale Dysregulation charakterisiert sind, in Verbindung zu stehen. Zill und Mitarbeiter finden in Single Nucleotide Polymorphism (SNP)- und Haplotyp-Analysen erste Hinweise auf eine signifikante Assoziation zwischen Depression und einem TPH2 Locus, der ca. 28 Kilobasenpaare (kb) zwischen den Exons 5 und 7 umfasst (Zill et al., 2004). Eine Untersuchung von SNPs, die auf eine 24 kb umspannende Region zwischen den Exons 7 und 9 verteilt sind, identifizierte einen mit affektiver Störung assoziierten TPH2 Haplotypen, wobei Patienten mit bipolarer I und II Störung als Sample dienten (Harvey et al., 2004). Während Zhou und Mitarbeiter (2005) eine auf Haplotypen basierende Assoziation zwischen Major Depression (nach DSM-IV-TR) und Angststörungen in einer weißen US-amerikanischen Population fanden, bestand diese für eine afroamerikanische Kohorte nur mit Major Depression (nach DSM-IV-TR). Daneben war hierbei die Häufigkeit des Haplotyps, der für niedrige 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) Spiegel im Liquor prädiktiv war, für Suizidenten einer afroamerikanischen und finnischen Population erhöht.

De Luca und Mitarbeiter untersuchen die TPH2 Messenger Ribonukleinsäure (mRNA) Konzentrationen im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Brodmann Areal 46) (De Luca et al., 2006). Dabei zeigte sich bei 23 Selbstmördern ein höherer TPH2 mRNA Spiegel im postmortalen Gehirn im Vergleich zu gesunden Probanden, der allerdings nicht signifikant war. In einem von derselben Gruppe 2005 analysierten Sample aus bipolaren und schizophrenen Patienten stellten sich in der bipolaren Gruppe signifikant höhere TPH2 mRNA

Konzentrationen als in der Kontrollgruppe dar (De Luca et al., 2005). Patienten, die im Rahmen ihrer Depression Selbstmord begingen, besaßen im Vergleich zu gesunden Probanden eine größere Expression von TPH2 mRNA in den dorsalen und medianen Raphekernen (Bach-Mizrachi et al., 2006). Diese Ergebnisse müssen auf der Basis interpretiert werden, dass TPH2 in den somatodendritischen Segmenten der 5-HT Neuronen transkribiert wird, und ein wahrscheinlich variabler Bruchteil der TPH2 mRNA in terminale Gebiete transportiert wird (Gutknecht et al., 2007).

Walitza und Mitarbeiter (2005) fanden ein Transmissions-Disequilibrium bei Varianten der Transkriptionskontrollregion (rs4570625; rs11178997) von TPH2 in Kindern und Adoleszenten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Darüber hinaus zeigten Mössner und Mitarbeiter (2006) bei Patienten mit früher Manifestation von Zwangsstörungen eine präferentielle Transmission eines Haplotypen auf, der an die Transkriptionsregion von TPH2 gekoppelt ist. Diese Ergebnisse legten eine mögliche biologische Verbindung dieser beiden Erkrankungen nahe, wobei emotionale Instabilität als gemeinsame Grundlage angesehen wurde. Durch funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte der Nachweis erbracht werden, dass sowohl akute Tryptophan Depletion, die zu einer vorübergehenden Reduktion von zentralem 5-HT führte, als auch eine der mutmaßlich funktionellen Varianten der Kontrollregion (rs4570625) die Empfindlichkeit der Amygdala, der bei der Modulation emotionaler Verhaltensweisen entscheidende Bedeutung zukommt, beeinflussen (Brown et al., 2005; Canli et al., 2005a).

Auf der Grundlage dieser Veröffentlichungen beschäftigt sich diese Dissertation im Folgenden mit der Rolle von TPH2 Varianten und Haplotypen bei Persönlichkeitsstörungen der Cluster B und C durch den Vergleich von Patienten mit Persönlichkeitsstörungen und gesunden Probanden. Dabei basierte die Ausgangshypothese auf der Annahme, dass die allelischen Variationen von TPH2 mit dramatisch-emotionalen Cluster B und ängstlich-

vermeidenden Cluster C Persönlichkeitsstörungen assoziiert sind.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Das serotonerge System

2.1.1 Vorkommen

Über 90 % des Gesamt-Serotonins befinden sich in enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes. Im Blut wird Serotonin nach aktivem Transport in Thrombozyten gespeichert. Nur 1 % entfällt auf das Gehirn, wobei 0,1% in der Epiphyse und somit nur 0,9 % des Gesamt-Serotonins tatsächlich im zentralen serotonergen System zu finden sind. Geringe Serotoninmengen sind außerdem in peripheren Nervenendigungen, in sympathischen Ganglien und im Nebennierenmark lokalisiert (Hüther und Rüter, 2000). Drei Zelltypen können Serotonin selbständig produzieren: enterochromaffine Zellen, Pinealozyten und serotonerge Neurone.

Das serotonerge System ist eines der komplexesten und umfangreichsten Nervensysteme des Zentralnervensystems (ZNS). Der Hauptanteil der serotonergen Neuronen ist in den Raphekernen des Hirnstamms lokalisiert. Zellkörper finden sich aber auch in der medianen und paramedianen Formatio reticularis des Mesencephalons, in dem Tegmentum mesencephali, in der Pons cerebri sowie in der Medulla oblongata (Azmitia, 1987).

Im Hirnstamm unterscheidet man eine rostrale und eine kaudale 5-HT Kerngruppe. Dahlström und Fuxe (1964) entdeckten neun Serotonin enthaltende Kerngruppen im Hirnstamm, die sie mit B1-9 bezeichneten:

- B1: Nucleus raphe pallidus, kaudale ventrolaterale Medulla
- B2: Nucleus raphe obscurus
- B3: Nucleus raphe magnus, rostrale ventrolaterale Medulla, lateraler Nucleus reticularis paragigantocellularis
- B4: zentrales Grau der Medulla oblongata
- B5: Nucleus raphe medianus der Pons
- B6: Nucleus raphe dorsalis der Pons

- B7: Nucleus raphe dorsalis des Mittelhirns
- B8: Nucleus raphe medianus des Mittelhirns, Nucleus linearis caudalis
- B9: Medialer Lemniscus

Die rostralen Neuronengruppen (B5-9) projizieren aufsteigend in das Kleinhirn und das gesamte Vorderhirn, wie z.B. zu Hypothalamus, Thalamus, Kortex, Striatum, Hippocampus, Amygdala, Substantia Nigra und dem suprachiasmatischen Nucleus. Es wird deutlich, dass v.a. zum Limbischen System und zu sensorischen Arealen Projektionen existieren. Der Amygdala als Zentrum für die Verarbeitung von Emotion, Kognition und Lernen kommt hierbei entscheidende Bedeutung zu. Als wichtigste Kerne der rostralen Gruppe werden die Nuclei raphe dorsales (B6/7) und medianus (B5) angesehen (Goridis und Rohrer, 2002; Jacobs und Azmitia, 1992; Rubenstein, 1998).

Die kaudalen Gruppen (B1-4) projizieren in den Hirnstamm, in die Medulla oblongata und v.a. ins Vorderhorn des Rückenmarks, wo sie Synapsen mit den Motoneuronen bilden, sowie in den Nucleus intermediolateralis und in das Hinterhorn (Knobelman et al., 2001; Roberts et al., 2001). Über serotonerge Projektionen in der Substantia gelatinosa kann eine Beeinflussung der Schmerzafferenzen über Interneurone stattfinden.

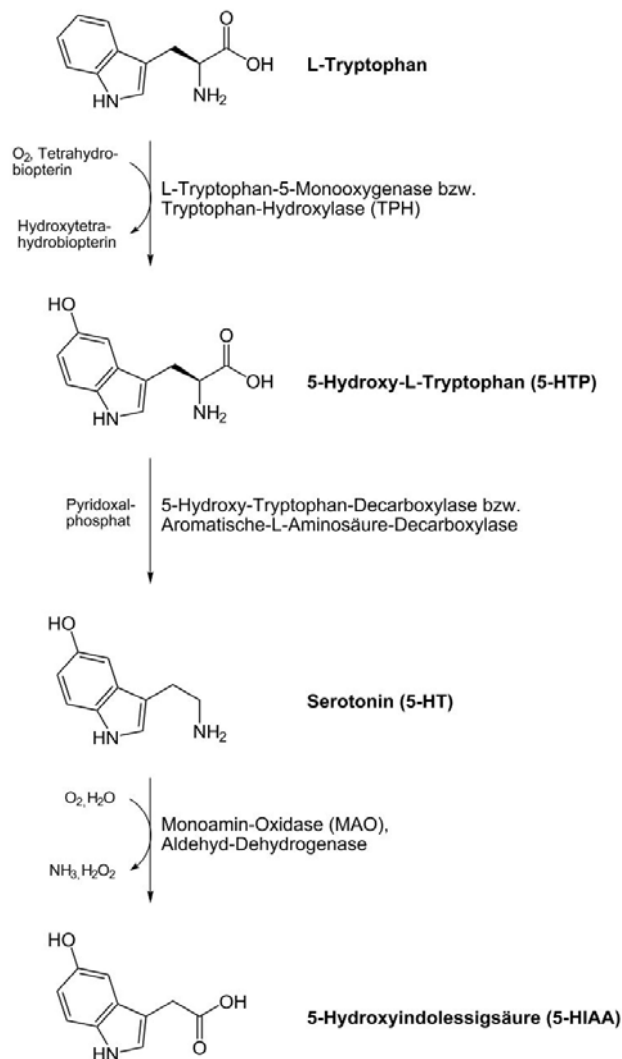
2.1.2 Biochemie

Serotonin gehört ebenso wie γ -Aminobuttersäure (GABA), Dopamin (DA) und Histamin zur Gruppe der biogenen Amine. Die essentielle Aminosäure Tryptophan bildet den Ausgangsstoff der Serotoninsynthese. In die Zelle aufgenommen, wird Tryptophan durch die Tryptophanhydroxylase zu 5'-Hydroxytryptophan umgewandelt, wobei Eisen $^{2+}$ -Ionen (Fe^{2+}) als Kofaktor, Sauerstoff (O_2) und Tetrahydrobiopterin (BH_4) als Kosubstrate dienen. Dabei handelt es sich um den geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt. Das hierbei entstehende Dihydrobiopterin wird unter Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (NADH) bzw. Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH)-Verbrauch enzymatisch regeneriert und zu Tetrahydrobiopterin oxidiert. Durch

die aromatische L-Aminosäure Decarboxylase, die auch L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA), L-Tyrosin, L-Tryptophan und L-Phenylalanin zu den entsprechenden Aminen dekarboxyliert, wird der zweite Schritt der Serotoninsynthese katalysiert, bei dem aus 5'-Hydroxytryptophan 5'-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) entsteht (Abb. 1).

Das Schrittmacherenzym Tryptophanhydroxylase (TPH) ist unter physiologischen Bedingungen nicht vollständig mit Tryptophan gesättigt, so dass die Syntheserate von der Tryptophan- und 5-Hydroxytryptaminkonzentration abhängt (Fernstrom, 1983). Außerdem wird sie vom Verhältnis zwischen freiem, nicht albumingebundenem zu totalem Tryptophan und dem Verhältnis von Tryptophan zu großen neutralen Aminosäuren beeinflusst, da diese mit Tryptophan um den Transport durch die Blut-Hirn-Schranke konkurrieren (Young, 1986).

Abb. 1 : Überblick über die entscheidenden Schritte der Serotonin Synthese bzw. des Abbaus



Abgebaut wird 5-HT durch das Enzym Monoaminoxidase (MAO), das in zwei Isoformen, MAO-A und MAO-B, existiert. MAO-A besitzt eine höhere Affinität zu Serotonin, wobei MAO-B in serotonergen Neuronen und Thrombozyten vorwiegt (Hüther und Rüter, 2000). An der äußeren Mitochondrienmembran lokalisiert, katalysiert MAO die intrazelluläre oxidative Desaminierung von 5-HT zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd. In einem zweiten Schritt wird dieses Aldehyd entweder durch die Aldehyddehydrogenase Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (NAD^+)-abhängig erneut oxidiert oder durch die Aldehydreductase NADH-abhängig reduziert, wobei 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) bzw. 5-Hydroxytryptophol entsteht. 5-HIAA stellt das Hauptabbauprodukt dar und ist

sowohl im Liquor als auch im Urin nachweisbar (Siegel et al., 1994). Eine weitere Möglichkeit im Serotoninabbau stellt die N-Acetylierung durch die Serotonin-N-Acetyltransferase und nachfolgende O-Methylierung von 5-HT zu Melatonin durch die Hydroxyindol-O-Methyltransferase dar. Die Aktivität der Serotonin-N-Acetyltransferase und die intrazelluläre 5-HT-Verfügbarkeit sind hierbei die geschwindigkeitsbestimmenden Faktoren. Außerdem werden geringe Serotoninmengen nach Sulfatierung oder Glukuronierung ausgeschieden.

2.1.3 Tryptophanhydroxylase

Die Tryptophanhydroxylase (TPH) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Serotoninsynthese. Seit mehr als 30 Jahren wird die Existenz von TPH-Isoformen schon diskutiert (Cash, 1998; Mockus und Vrana, 1998). Walther und Bader entdecken 2003 eine für das Gehirn spezifische TPH-Isoform (TPH2). Dabei fanden sie bei Tryptophanhydroxylase 1 (TPH1)-defizienten Mäusen zwar niedrige 5-HT-Spiegel im Darm, Blut und in der Epiphyse, in serotonergen Regionen des Gehirns hingegen war der 5-HT-Gehalt annähernd normal. Als Erklärung hierfür wurde die Existenz eines zweiten TPH Gens (TPH2) herangezogen. TPH2 ist vornehmlich im Hirnstamm nachweisbar, während das klassische TPH Gen (TPH1) im Intestinaltrakt, in Milz, Thymus und in der Epiphyse, die als peripheres Gewebe angesehen wird, zu finden ist. Im Hirnstamm ist TPH2 im Vergleich zu TPH1 mehr als 100fach stärker exprimiert (Walther et al. 2003).

Das menschliche TPH2 Gen umfasst ungefähr 100kb, besteht aus 11 Exons und befindet sich auf Chromosom 12q21.1. TPH2 besitzt wie TPH1 drei Domänen: die regulatorische, die katalytische und die C-terminale Tetramerisationsdomäne (D'Sa et al., 1996; Daubner et al., 1993, 1997; Lohse und Fitzpatrick, 1993; Dickson et al., 1994). Darüber hinaus findet sich bei TPH2 noch eine vierte Domäne ungeklärter Funktion, die von 44 N-terminalen Aminosäuren gebildet wird (Abb. 2 und 3).

Abb. 2: Humane TPH1 und TPH2 Domänen (nach Carkaci-Salli et al., 2006)

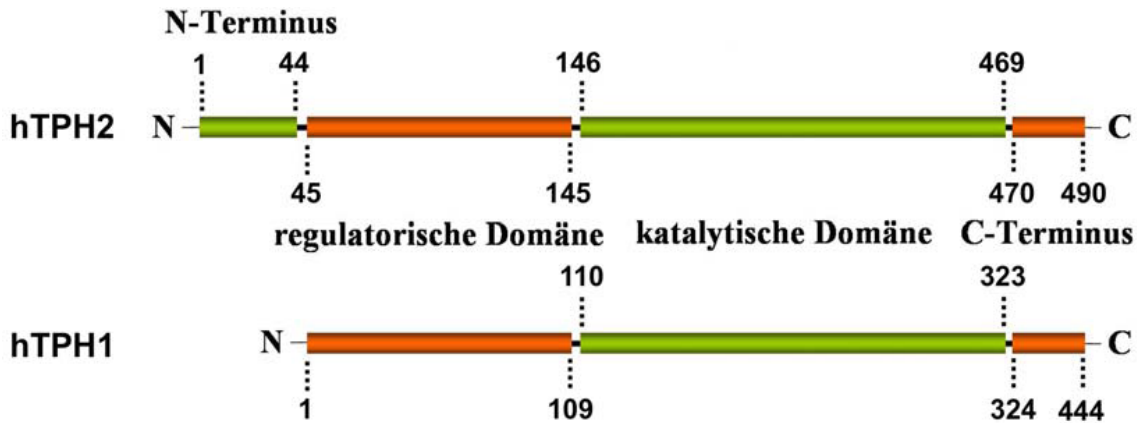
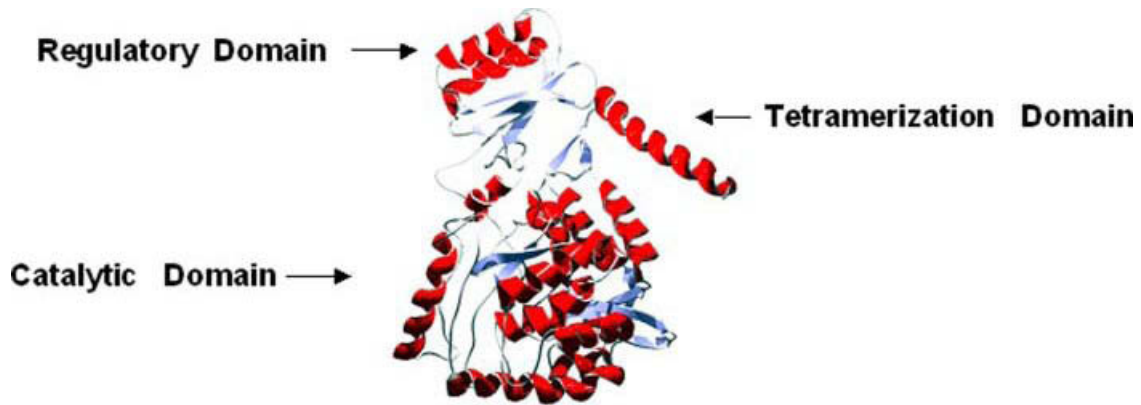


Abb. 3: Humane TPH2 Struktur (aus Carkaci-Salli et al., 2006)



hTPH2 Structure

Aufgrund der Tatsache, dass TPH1 und TPH2 hochgradig homologe Enzyme mit einer 70%igen Aminosäuresequenzübereinstimmung im Menschen sind und alle Aminosäuren, die bei der TPH1 nachweislich strukturelle und funktionelle Bedeutung haben, in der TPH2 konserviert sind (Abb. 4), sollten die meisten Eigenschaften der TPH1 auch bei der TPH2 zu finden sein.

Abb. 4: Vergleich der Aminosäuresequenzen von hTPH1 und hTPH2 (nach Walther und Bader, 2003)

hTPH1:	1	M-----IE-----	3
		M E	
hTPH2:	1	MQPAMMMFSSKYWARRGFSLDSAVPEEHQLLSSTLNKPNKNSGKN	44
		14-3-	
		CamKII/PKA	
hTPH1:	4	DNKENKDHS----LERGRASLIFSLKNEVGGLIKALKIFQEKHVNLLHIESRKSRRNS	58
		D+K NK S E G+ +++FSLKNEVGGL+KAL+++FQEK VN++HIESRKS+RR+S	
hTPH2:	45	DDKGNKGSKREAAATESGKTAVVFSLKNEVGGLVKALRLFQEKRVNMVHIESRKSRRRSS	104
		3	border
hTPH1:	59	EFEIFVDCDINREQLNDIFHLLKSHTNVLVSVNLPDFTLKEDGMETVPWFPPKISDLLDHC	118
		E EIFVDC+ + + N++ LLK T ++++N P+N +E+ +E VPWFP+KIS+LD C	
hTPH2:	105	EVEIFVDCECGKTEFNELIQLLKFTTIVTLNPPENIWTEEELEDVPWFPRKISELTKDC	164
		BH4	
hTPH1:	119	ANRVLMYGSELADHDPGFKDNVYRKRKRYFADLAMNYKHGDPIPKVEFTBEEIKTWGTVF	178
		++RVLMYGSELADHDPGFKDNVYR+RRKYF D+AM YK+G PIP+VE+TEEE KTWG VF	
hTPH2:	165	SHRVLMYGSELADHDPGFKDNVYRQRKRYFVDVAMGYKYGQPIPRVEYTEETKTWGVVF	224
		BH4	
		Trp	
hTPH1:	179	QELNKLYPTHACREYLKKNPLLSKCYGREDNIPQLEDVSNFLKERTGFSIRPVAGYLSP	238
		+EL+KLYPTHACREYLKN PLL+KYCGYREDN+PQLEDVS FLKER+GF++RPVAGYLSP	
hTPH2:	225	RELSKLYPTHACREYLKKNFPLLTKYCYGREDNVPQLEDVSMFLKERSGFTVVRPVAGYLSP	284
		BH4	
		Trp	
		Fe	
		CamKII	
hTPH1:	239	RDFLSGLAFRVFHCTQYVHRSSDPFYTPEPDTCHELLGHVPLLAEPQSFQAQFSQEIGLASL	298
		RDFL+GLA+RVFHCTQY+RH SDP YTPEDTCHHELLGHVPLLA+P FAQFSQEIGLASL	
hTPH2:	285	RDFLAGLAVRVFHTQYIRHGSDPDYTPEPDTCHELLGHVPLLAEPQSFQAQFSQEIGLASL	344
		BH4	
		Fe	
		BH4	
		Trp	
		Trp	
		Trp	
hTPH1:	299	GASEEAVQKLATCYFFTVEFGLCKQDQGLRVFGAGLLSSISELKHALS GHAKVKKFPDPKI	358
		GAS+E VQKLATCYFFT+EFGLCKQ+GQLR +GAGLLSSI ELKHALS A VK FDPK	
hTPH2:	345	GASDEDVQKLATCYFFTIEFGLCKQEGQLRAYGAGLLSSISIGELKHALSDKACVKAFDPKI	404
hTPH1:	359	TCKQECLITTFQDVFVSESFEDAKEKMRFTTKTIKRPFVGVKYNPYTRSIQILKDTKSIT	418
		TC QECLITTFQ+ YFVSESEFE+AKEKMR+F K+I RPF V +NPYT+SI+ILKDT+SI	
hTPH2:	405	TCLQECLITTFQEAYFVSESEFEAKEKMRDFAKSITRPFSVYFNPYTQSI EILKDTRSIE	464
		Leucine zipper	
hTPH1:	419	SAMNELQHDLDVSDALAKVSRKPSI	444
		+ + +L+ DL+ V DAL K+++ I	
hTPH2:	465	NVVQDLRSDLNTVCDALNKMNQYLGI	490

Trp, BH4, Fe: Bindungsstellen für das Substrat Tryptophan (Trp), den natürlichen Cofaktor Tetrahydrobiopterin (BH4) und Fe²⁺ bei der TPH1; Leucine Zipper: tetramerisierungsvermittelnde, hydrophobe Aminosäuren der TPH1; Ca²⁺/Calmodulin dependent Protein Kinase II (CaMKII), Proteinkinase A (PKA): Phosphorylierungsstellen für PKA und CaMKII bei der TPH1; 14-3-3: 14-3-3 Bindungsstelle bei der TPH1; orangefarbene Punkte: mögliche Phosphorylierungsstellen auf dem TPH2-N-Terminus

Mit der Entdeckung von TPH2 ist ein weiterer Bestandteil des serotonergen Systems aufgedeckt worden und ins Interesse der Wissenschaft gerückt. Zahlreiche Studien haben sich mit der Rolle von Variationen im TPH2 Gen bei psychiatrischen Erkrankungen, die durch emotionale Dysregulation gekennzeichnet sind, auseinandergesetzt.

Zill und Mitarbeiter (2004) führten innerhalb des TPH2 Gens SNP-, Haplotyp- und Linkage Disequilibrium-Studien an 300 depressiven Patienten (186 weiblich, Durchschnittsalter $49,09 \pm 13,90$ Jahre) und 265 gesunden Kontrollen (127 weiblich, Durchschnittsalter $43,62 \pm 13,21$ Jahre) durch. Hierbei wurden 10 SNPs innerhalb eines ca. 28 kb fassenden Genlocus zwischen Exon 5 und 7 untersucht. Sowohl für rs1386494 ($p=0,0012$) als auch rs1843809 ($p=0,0496$) ergab sich eine signifikante Assoziation (globales $p=0,0051$) mit Major Depression. Allerdings blieb nach Bonferroni Korrektur nur die Assoziation mit rs1386494 ($p=0,012$) signifikant. Auch für die Haplotypen Untersuchung ergab sich ein statistisch signifikantes globales p von 0,0001. Diese Studie konnte erstmals eine positive Assoziation von bestimmten TPH2 Genvarianten und Major Depression nachweisen. Gleichzeitig legte sie die Vermutung nahe, dass bestimmte Polymorphismen innerhalb des TPH2 Gens Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression darstellen.

In einer ca. 24 kb umspannenden TPH2-Genregion zwischen Exon 7 und 9 wurden 5 SNPs von Harvey und Mitarbeitern (2004) auf eine Assoziation mit bipolarer I ($n=182$) und II Störung ($n=31$) hin untersucht (Kontrollgruppe $n=214$). Dabei konnte - in Einklang mit den o.g. Ergebnissen von Zill und Mitarbeitern (2004) - ein mit affektiver Störung assoziierter TPH2-Haplotyp identifiziert werden.

Zhou und Mitarbeiter (2005) untersuchten die Assoziation zwischen TPH2 und Depression, Suizidalität sowie dem 5-HIAA Spiegel im Liquor, der das Hauptabbauprodukt von Serotonin darstellt. Dabei verwendeten sie für die Haplotypen-Analyse 15 SNP-Marker, die insgesamt ca. 106 kb umfassten. Als

Sample dienten 657 Afroamerikaner (davon 104 Suizidanten und 135 Patienten mit Depression), 513 Finnen (davon 150 Suizidanten), 146 weiße US-Amerikaner (davon 81 Patienten mit Depression und/oder Angststörung) und 482 US-amerikanische Indianer (davon 123 Suizidanten und 191 Patienten mit Depression und/oder Angststörung) sowie insgesamt 638 gesunde Probanden aus allen 4 ethnischen Gruppen als Kontrolle. Die Bestimmung der 5-HIAA Spiegel erfolgte im Liquor einer finnischen Population (n=94).

Dabei entdeckten Zhou und Mitarbeiter (Zhou et al., 2005) einen Haplotypen, der bei Suizidanten sowohl in der finnischen als auch in der afroamerikanischen Population signifikant häufiger vorkam. Derselbe Haplotyp war innerhalb der Gruppe der weißen US-Amerikaner mit Depression und Angststörungen assoziiert, während diese Assoziation innerhalb der Afroamerikaner nur mit Depression bestand. Außerdem stellte sich dieser Haplotyp als prädiktiv für niedrige 5-HIAA Liquorspiegel innerhalb der Kontrollgruppe heraus.

Im Jahr 2005 gelang Zhang und Mitarbeitern der Nachweis einer seltenen Arginin441Histidin (Arg441His) Substitution im TPH2 Gen, die in vitro mit einem ca. 80%igen Funktionsverlust in der Serotoninsynthese einhergeht. SNP-Analysen in einem Patientensample (n=87) mit unipolarer Depression konnten neun Patienten mit dieser Mutation detektieren. Diese Resultate legten den Verdacht nahe, dass ein Mangel an zentralem Serotonin einen wichtigen Risikofaktor für unipolare Depression darstellt.

De Luca und Mitarbeiter (2006) verglichen die postmortalen TPH2 mRNA Konzentrationen im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Brodmann Areal 46) von 23 Selbstmördern mit 23 Kontrollen. Obwohl höhere TPH2 mRNA Spiegel in der Gruppe der Selbstmörder gefunden wurden, war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,69$). Im Gegensatz dazu fand dieselbe Gruppe (De Luca et al., 2005) bei der Untersuchung postmortaler TPH2 mRNA Spiegel der gleichen Hirnregion bei Patienten mit bipolarer Erkrankung (n=35) und Schizophrenie (n=35) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=35) signifikant unterschiedliche

Konzentrationen ($p=0,031$). Signifikant höhere TPH2 mRNA Spiegel fanden sich hierbei bei Patienten mit bipolarer Depression ($p=0,024$).

In einer weiteren Studie, die sich mit der Messung von zentraler TPH2 mRNA beschäftigte, konnten Bach-Mizrachi und Mitarbeiter (2006) zeigen, dass bei depressiven Selbstmördern im Bereich des Nucleus raphe dorsalis und medianus eine höhere TPH2 mRNA Expression als bei der gematchten Kontrollgruppe ($n=11$ Paare) vorherrschte. Diese Ergebnisse müssen auf der Basis interpretiert werden, dass TPH2 in den somatodendritischen Segmenten der 5-HT Neuronen transkribiert wird, und ein wahrscheinlich variabler Bruchteil der TPH2 mRNA in terminale Gebiete transportiert wird (Gutknecht et al., 2007).

Darüber hinaus konnte auch eine TPH2 Assoziation mit ADHS nachgewiesen werden. Hierbei analysierten Walitza und Mitarbeiter (2005) in 103 Familien mit insgesamt 225 an ADHS erkrankten Kindern drei SNPs, die in bzw. in der Nähe der Transkriptionskontrollregion von TPH2 gelegen waren. Mit Hilfe eines Pedigree-Disequilibrium-Tests konnte eine bevorzugte Transmission zweier SNPs der Kontrollregion von TPH2 ($rs4570625$, $p=0,049$; $rs11178997$, $p=0,034$) detektiert werden. Auch bei der Haplotypen-Analyse ergaben sich Hinweise auf eine Assoziation dieser SNPs mit ADHS ($p=0,064$).

Mössner und Mitarbeiter (2006) prüften den Effekt von polymorphen TPH2 Varianten an Patienten mit Zwangsstörungen, die sich schon im Kindesalter und in der Adoleszenz manifestierten. Dabei untersuchten sie zwei SNPs in der Kontrollregion ($rs4570625$) und im Intron 2 ($rs4565946$) des TPH2 Gens in einem familienbasierenden Patientensample ($n=71$ unabhängige Trios). Anhand des Transmission-Disequilibrium-Tests konnte eine signifikante präferentielle Übertragung des Guanin-Cytosin (G-C) Haplotyps auf Kinder und junge Erwachsene mit Zwangsstörungen gezeigt werden. Somit spielen TPH2 Varianten nicht nur in der Pathogenese von ADHS, sondern auch bei Zwangserkrankungen eine potentiell wichtige Rolle.

Die Ergebnisse der beiden zuletzt beschriebenen Studien legten eine mögliche biologische Verbindung dieser beiden Erkrankungen nahe, wobei emotionale Instabilität als gemeinsame Grundlage angesehen wurde.

Durch funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte von Brown und Mitarbeitern (2005) in vivo der Nachweis erbracht werden, dass rs4570625 die Reaktivität der Amygdala - einer Struktur, der bei der Generierung und Modulation emotionaler Verhaltensweisen entscheidende Bedeutung zukommt - auf aggressive und angstbesetzte Stimuli hin beeinflusst. Dabei zeigte sich bei Trägern des Thymin (T)-Allels (n=11) eine signifikant höhere Amygdala-Reaktivität im Vergleich zu Probanden, die bezüglich G/G homozygot (n=20) waren.

Cools und Mitarbeiter (2005) untersuchten die Effekte einer akuten Tryptophan Verarmung auf die Gehirnaktivierung nach Stimulierung durch angstbesetzte Reize. In einer doppel-blinden, placebo-kontrollierten Cross-over Studie wurden den Probanden (n=12) nach akuter Tryptophan Depletion, die zu einer vorübergehenden Abnahme von zentralem Serotonin führt, angstbesetzte, neutrale und glückbesetzte Stimuli dargeboten. Gleichzeitig wurde die Empfindlichkeit der Amygdala mittels fMRT gemessen. Hierbei induzierten die angstbesetzten Reize eine signifikante Erhöhung der Amygdala-Aktivität.

Auf der Grundlage der Ergebnisse von Brown und Mitarbeitern (2005) beschäftigten sich Canli und Mitarbeiter (2005a) erneut mit der Rolle von rs4570625 bei der Modulation der Amygdala-Aktivität. Dabei zeigte sich bei Trägern des T-Allels (n=16) im Vergleich zu bezüglich G/G homozygoten Probanden (n=13) nicht nur eine erhöhte Amygdala-Aktivierung nach Darbietung negativer, sondern auch positivbesetzter Stimuli. Insofern konnten die Ergebnisse von Brown und Mitarbeitern (2005) nicht nur bestätigt, sondern noch zusätzlich ergänzt werden, was die zentrale Rolle von TPH2 Varianten bei Erkrankungen, die durch emotionale Dysregulation gekennzeichnet sind, unterstreicht.

2.2 Persönlichkeitsstörungen

2.2.1 Definition

Schneider beschreibt abnorme Persönlichkeiten als „Abweichungen von der Durchschnittsbreite“, unter denen der Betroffene selbst oder seine Umgebung leiden (Schneider, 1923).

Die Definition der Persönlichkeitsstörungen nach dem diagnostischen und statistischen Manual, Textrevision der 4. Auflage (DSM-IV-TR) weicht nur unwesentlich ab. Persönlichkeitsstörungen werden als ein überdauerndes, stabiles und von der Norm abweichendes Erlebens- und Verhaltensmuster des Betroffenen in mindestens zwei der folgenden Bereiche (Kognition, Affektivität, Impulskontrolle und Gestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen) definiert. Diese Verhaltensmuster sind hierbei unflexibel und greifen tief und umfassend in persönliche und soziale Situationen ein. Die betroffenen Personen sind dadurch teils einem besonderen Leidensdruck und Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen unterworfen, teils wirken sie für die Umwelt störend. Der Erkrankungsbeginn kann meist bis in die Adoleszenz oder ins frühe Erwachsenenalter zurückverfolgt werden, wobei letztlich eine andere psychische Störung sowie die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eine organische Pathologie (z.B. Hirntumor) als potentielle Ursachen der Symptomatik ausgeschlossen werden müssen.

2.2.2 Epidemiologie

Persönlichkeitsstörungen sind auch in der Allgemeinbevölkerung häufig (Tabelle 1).

Tabelle 1: Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen im Vergleich zwischen zehn Studien (Torgersen et al., 2001)

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

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

In diesen zehn ausgewählten Studien (n=133 bis 799) fand sich eine Prävalenz der Persönlichkeitsstörungen in der Allgemeinbevölkerung in Höhe von 5,9% bis 22,5%, wobei der Median 11,1% betrug. Diese breite Streuung zeigte sich auch bei spezifischen Persönlichkeitsstörungen.

Ausgehend von diesen Daten, die aufgrund geringer Fallzahlen und nicht standardmäßig verwendeter strukturierter klinischer Interviews nur limitierte Aussagekraft besaßen, bestimmten Torgersen und Mitarbeiter (Torgersen et al., 2001) die Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen in der Allgemeinbevölkerung Oslos (n=2053, Alter: 18 bis 65 Jahre). Hierbei fanden sie eine allgemeine

Prävalenz von 13,4%. Für spezifische Persönlichkeitsstörungen zeigten sich folgende Ergebnisse:

Paranoide (2,4%), schizoide (1,7%), schizotypische (0,6%), histrionische (2,0%), narzisstische (0,8%), antisoziale (0,7%), Borderline (0,7%), selbstunsichere (5,0%), abhängige (1,5%), zwanghafte (2,0%) sowie passiv-aggressive (1,7%) Persönlichkeitsstörung.

Insgesamt sind beide Geschlechter weitestgehend gleichhäufig betroffen, wobei jedoch erhebliche Unterschiede bei spezifischen Störungen bestehen: Während die dissoziale Persönlichkeitsstörung vermehrt bei Männern diagnostiziert wird, überwiegen bei der histrionischen und Borderline-Persönlichkeitsstörung die Frauen (Fiedler, 2001).

2.2.3 Diagnostik

Kategoriale und dimensionale Modelle psychischer Störungen werden unterschieden (Berger, 2000; Möller et al., 2000). Das kategoriale Modell geht von klar unterscheidbaren Krankheitskategorien mit jeweils einheitlicher klinischer Symptomatik, Verlauf und Prognose aus. Sollte der Patient eine gewisse Anzahl von Merkmalen einer Persönlichkeitsstörung erfüllen, erhält er die entsprechende spezifische Diagnose.

Die Diagnose der einzelnen spezifischen Persönlichkeitsstörungen basiert bei DSM-IV-TR auf einem kategorialen Modell von Persönlichkeitsstörungen. Die Einteilungen nach Clustern von Persönlichkeitsstörungen entspricht eher einem dimensional Modell.

Clustereinteilung

Nach DSM-IV-TR werden Persönlichkeitsstörungen nach dem im Vordergrund stehenden klinischen Erscheinungsbild in drei Hauptgruppen, sog. Cluster, eingeteilt: Cluster A („sonderbar-exzentrisch“), Cluster B („dramatisch-emotional“) und Cluster C („ängstlich-vermeidend“) Persönlichkeitsstörungen.

Tabelle 2: Einteilung der Persönlichkeitsstörungen nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision (ICD-10) und DSM-IV

	ICD-10	DSM-IV
Cluster A: sonderbar, exzentrisch	paranoide schizoide	paranoide schizoide schizotypische
Cluster B: dramatisch, emotional	emotional instabile - Borderline-Typ - impulsiver Typ histrionische dissoziale	histrionische narzisstische antisoziale Borderline
Cluster C: ängstlich, vermeidend	ängstliche abhängige anankastische	selbstunsichere abhängige zwanghafte
andere spezifische	passiv-aggressive	passiv-aggressive depressive

Cluster A

Cluster A (sonderbar, exzentrisch) beinhaltet die paranoide, schizoide und schizotypische Persönlichkeitsstörung. Diese wird nach ICD-10 zu den Schizophrenien und wahnhaften Störungen gezählt.

Die paranoide Persönlichkeitsstörung ist durch die überdauernde, grundlose Erwartungshaltung, von anderen ausgenutzt, benachteiligt oder getäuscht zu werden, charakterisiert. Die Betroffenen sind misstrauisch, streitsüchtig, leicht kränkbar, überempfindlich gegenüber Kritik und Rückschlägen und messen harmlosen Bemerkungen oder Vorkommnissen häufig eine für sie abwertende oder bedrohliche Bedeutung bei.

Die schizoide Persönlichkeitsstörung ist durch übermäßige Gleichgültigkeit gegenüber sozialen Beziehungen und Normen sowie durch eine eingeschränkte emotionale Ausdrucksfähigkeit im zwischenmenschlichen Kontext gekennzeichnet. Die Patienten zeigen sich meist gegenüber Lob und Kritik anderer gleichgültig und machen einen insgesamt kühlen, freudlosen, distanzierten, introvertierten und unnahbaren Eindruck.

Kennzeichen der schizotypischen Persönlichkeitsstörung sind ein tief greifendes Verhaltensdefizit im zwischenmenschlichen bzw. psychosozialen Bereich, das jeweils von einem akut erlebten Unbehagen begleitet wird, sowie kognitive Störungen und ein übermäßig exzentrisches Verhalten. Zu den typischen Kriterien zählen dabei: Beziehungsideen, seltsame Glaubensinhalte oder magisches Denken (z.B. Aberglaube), eigenartiges Denken und Sprechen, paranoide Vorstellungen, inadäquater Affekt, fehlende enge Freunde sowie extreme soziale Ängstlichkeit.

Cluster B

Cluster B (dramatisch, emotional-lunisch) umfasst die histrionische, antisoziale, Borderline- und narzisstische (in ICD-10 nicht klassifiziert) Persönlichkeitsstörung.

Zu den Charakteristika der histrionischen Persönlichkeitsstörung zählen ein übertriebener Ausdruck von teilweise stark sprunghaften Emotionen sowie ein ausgeprägtes Verlangen nach dramatischer Selbstdarstellung und Aufmerksamkeit. Das Verhalten der Betroffenen erscheint oft theatralisch, provokant und übertrieben sexuell-verführerisch. Die ständige Beschäftigung damit, äußerlich attraktiv zu sein, und ein oberflächlicher, labiler Affekt sind weitere Besonderheiten.

Kennzeichen der narzisstischen Persönlichkeitsstörung sind übertriebene Selbstwertgefühle sowie das ständige Bedürfnis nach Bewunderung. Die

Patienten zeigen darüber hinaus einen Mangel an Empathie und ein arrogantes, überhebliches Verhalten, das von Neid auf andere geprägt ist.

Die antisoziale Persönlichkeitsstörung ist durch eine andauernde, rücksichts- und verantwortungslose Haltung sowie durch Missachtung sozialer Normen, Regeln und Verpflichtungen charakterisiert. Neben dem Gefühl, etwas Besonderes zu sein, besitzen die Betroffenen eine geringe Frustrationstoleranz, fehlendes Schuldbewusstsein und eine verminderte Fähigkeit aus Erfahrungen zu lernen. Außerdem pflegen sie keine dauerhaften Sozialkontakte und zeigen häufig ein stark impulsives und aggressives Verhalten.

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung ist durch ein Muster von Instabilitäten in zwischenmenschlichen Beziehungen, im Bereich des Selbstbildes sowie im Affekt gekennzeichnet. Es besteht dabei die Neigung, sich auf intensive, aber instabile Beziehungen einzulassen. Die Patienten zeigen eine deutliche Tendenz zu Stimmungsschwankungen, Wutausbrüchen sowie manipulativen und impulsiven Verhaltensweisen in potentiell auch selbstschädigenden Aktivitäten. Getragen von einem Gefühl der inneren Leere und chronischer Ängste neigen die Betroffenen häufig zu Substanzmissbrauch, Promiskuität, Selbstverstümmelungs- und Suizidhandlungen oder zu wiederholten Androhungen dieser.

Cluster C

Im Cluster C (ängstlich, vermeidend) finden sich Persönlichkeitsstörungen, die Merkmale von Angsterkrankungen aufweisen: die selbstunsichere, abhängige (dependente) und zwanghafte Persönlichkeitsstörung.

Die selbstunsichere Persönlichkeitsstörung ist von Gefühlen der Anspannung und Besorgtheit, Unsicherheit und Minderwertigkeit geprägt. Es besteht eine andauernde Sehnsucht nach Zuneigung und Akzeptiertwerden sowie eine Überempfindlichkeit gegenüber Zurückweisung und Kritik. Neben umfassenden sozialen Ängsten, die bis hin zur Vermeidung beruflicher und sozialer

Aktivitäten führen können, ist eine Zurückhaltung gegenüber zwischenmenschlich engen und intimen Beziehungen typisch.

Ausgehend von der Grundannahme, den Anforderungen des täglichen Lebens ohne Unterstützung anderer nicht gewachsen zu sein, haben Patienten mit dependenter Persönlichkeitsstörung Angst allein zu sein bzw. verlassen zu werden und zeigen neben fehlendem Selbstvertrauen und Entscheidungsschwäche eine hohe Bereitschaft zur Unterordnung eigener Bedürfnisse.

Gefühle von Zweifel und Vorsicht, die ständige Beschäftigung mit Ordentlichkeit, Perfektionismus, Gewissenhaftigkeit sowie geistiger und interpersoneller Kontrolle - auf Kosten persönlicher Flexibilität, Aufgeschlossenheit und Effizienz - charakterisieren die zwanghafte (oder anankastische) Persönlichkeitsstörung. Die Betroffenen gelten als streng, stark leistungsbezogen, unnachgiebig, ordnungsliebend, eigensinnig und geizig. Typisch ist die übermäßige Beschäftigung mit Details, Regeln, Konventionen, Ordnungen und Plänen.

Andere spezifische Persönlichkeitsstörungen

Außerhalb dieser Clustereinteilung werden nach DSM-IV-TR die passiv-aggressive und depressive Persönlichkeitsstörung als „andere spezifische Persönlichkeitsstörungen“ subsumiert (Saß et al., 1996).

Die passiv-aggressive (negativistische) Persönlichkeitsstörung ist durch ein tief greifendes Muster negativistischer Einstellungen und passiven Widerstandes gegenüber Anregungen und Leistungsanforderungen im sozialen und beruflichen Bereich gekennzeichnet. Auffällig ist die häufig ungerechtfertigte Annahme, missverstanden, ungerecht behandelt oder übermäßig in die Pflicht genommen zu werden.

Depressive Persönlichkeitsstörungen lassen sich durch eine überwiegend niedergeschlagene, freudlose Stimmungslage, geringen Selbstwert und Gefühle der eigenen Unzulänglichkeit beschreiben. Die Betroffenen tendieren zu Schamgefühlen und verhalten sich anderen gegenüber häufig kritisch und abwertend. Dabei treten diese Merkmale nicht ausschließlich während Episoden einer Major Depression oder einer Dysthymie auf.

Spektrumschicht der Persönlichkeitsstörungen

Nach der Spektrumschicht (Siever und Davis, 1991) ist ein Kontinuum zwischen Cluster A Persönlichkeitsstörungen, kognitiver Desorganisation und schizophrenen Störungen anzunehmen. Cluster B Persönlichkeitsstörungen können hinsichtlich der Kernmerkmale Impulsivität und affektive Instabilität sowohl auf einem Kontinuum mit Impulskontrollstörungen als auch mit affektiven Erkrankungen stehen. Cluster C Persönlichkeitsstörungen zeigen Übergänge zu den Angststörungen.

Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV-TR, Achse II

Das „Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV-TR, Achse II“ (SKID-II) (Wittchen et al., 1997) beruht auf den Kriterien der Persönlichkeitsstörungen nach DSM-IV-TR und wurde angewandt, um das gesamte Spektrum der Persönlichkeitsstörungen gemäß DSM-IV-TR differentialdiagnostisch zu erfassen. Es beinhaltet 117 Fragen zu Empfindungen, Einstellungen und Verhaltensweisen, wobei dem Untersucher zusätzlich Freiraum für selbst formulierte Fragen bleibt. Das SKID-II Interviewverfahren beruht auf der Cluster-Einteilung und den Kriterien der Persönlichkeitsstörung gemäß DSM-IV-TR und ist als sehr sensitives Testverfahren für Persönlichkeits- und Verhaltensveränderungen etabliert.

2.2.4 Neurobiologie

Die Heredität von Persönlichkeitsstörungen wird mit 0.60, für eigentümlich-exzentrische Cluster A - mit 0.37, für emotional-lautstimmige Cluster B - mit 0.60 und für ängstlich-furchtsame Cluster C Persönlichkeitsstörungen mit 0.62

angegeben (Torgersen et al., 2000). Die Heredität für narzisstische Persönlichkeitsstörungen beträgt 0.79, für zwanghafte 0.78, für Borderline 0.69, für histrionische 0.67, für schizotype 0.61, für dependente 0.57, für schizoide 0.29, für paranoide 0.28 und für ängstlich-vermeidende 0.28.

Persönlichkeitsmerkmale und Persönlichkeitsstörungen sind quantitative oder komplexe Phänotypen. Komplexe Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen liegen vor. Während einfach mendelnde Erbkrankheiten durch einen Defekt in einem spezifischen Gen verursacht werden, haben wenige (oligogene) oder mehrere (polygene) Genvarianten unterschiedliche Einflüsse auf den Phänotyp. Ein Zusammenspiel vieler Genvarianten mit jeweils sehr kleinem Effekt (minor gene effect) oder weniger Varianten mit starkem Einfluss auf die Merkmalsausprägung (major gene effect) sind möglich. Der „common gene, common variant“-Hypothese zufolge liegt die genetische Grundlage weit verbreiteter komplexer Erkrankungen in weit verbreiteten Allelen begründet (Lander, 1996). Epigenetische Programmierung durch frühe stressreiche Lebensereignisse verändern den Phänotyp, ohne Modifikation der Nukleotidsequenz (Carola et al., 2007). Ungünstige psychosoziale Bedingungen stellen prädisponierende Faktoren dar (Biederman and Faraone, 2005; Stevens et al., 2008).

2.3 Persönlichkeitsmerkmale

2.3.1 Definition

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

Um die quantitative Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen zu erfassen, finden die Testverfahren „Revised NEO Personality Inventory“ (NEO-PI-R) und

„Tridimensional Personality Questionnaire“ (TPQ), die auf einem dimensionalen Persönlichkeitsmodell basieren, Anwendung. Dieses Konzept ist mit dem Quantitative Trait Loci (QTL) Ansatz vereinbar, der von dem Einfluss multipler Gene mit quantitativ unterschiedlich ausgeprägten Effekten auf dimensional angelegte Persönlichkeitsmerkmale ausgeht (Eley und Plomin, 1997).

2.3.2 Revised NEO Personality Inventory

Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) basiert auf der Sedimentationshypothese und dem psycholexikalischen Ansatz. Die Sedimentationshypothese nach Klages besagt, dass sich diejenigen individuellen Unterschiede menschlicher Persönlichkeitsmerkmale in Sprache niederschlagen, welche sich im Laufe der Entwicklung als relevant erwiesen haben. Die Fünf-Faktoren-Struktur resultiert aus einer Auswahl persönlichkeitsbeschreibender Begriffe in Lexika, die unter anderem durch Faktorenanalyse reduziert und Clustern zugeordnet werden.

Der aus 240 Items bestehende Selbstrating-Fragebogen „Revised NEO Personality Inventory“ (NEO-PI-R) beruht auf dem Fünf-Faktoren-Modell der Persönlichkeit (Costa und McCrae, 1992). Dabei handelt es sich bei den auch als „Big Five“ bezeichneten Persönlichkeitsfaktoren um Extraversion, Verträglichkeit (Agreeableness), Gewissenhaftigkeit (Conscientiousness), Neurotizismus und Offenheit für Erfahrung. Die Bezeichnung „NEO“ geht auf frühere Versionen zurück, in denen sich zunächst nur drei Faktoren (Neuroticism, Extraversion und Openness to experience) wieder fanden.

In NEO-PI-R sind fünf Hauptbereiche durch jeweils sechs spezifische Eigenschaften (Facetten) definiert, die aus den gewohnheitsmäßigen Erlebens- und Verhaltensweisen einer Person resultieren.

Neurotizismus ist durch Entrüstung, Ängstlichkeit, Traurigkeit, Verlegenheit, launenhaftes Verhalten sowie unrealistische Ideen und eine geringe Bedürfniskontrolle charakterisiert.

Personen mit hohen Werten für Extraversion sind aktiv, energisch, gesellig, herzlich, optimistisch und heiter.

Probanden mit hohen Werten in Bezug auf Offenheit für Erfahrung zeichnen sich durch eine hohe Wertschätzung für neue Erfahrungen und Abwechslung aus und sind intellektuell neugierig, einfallsreich, kreativ, phantasievoll und unabhängig in ihrem Urteil.

Verträglichkeit kennzeichnet eine altruistische, hilfsbereite, mitfühlende, verständnisvolle und wohlwollende Haltung mit zwischenmenschlichem Vertrauen und einem starken Harmoniebedürfnis.

Hingegen zeichnen sich gewissenhafte Personen durch ein hohes Maß an Ordentlichkeit, Genauigkeit, Zuverlässigkeit, Sorgfältigkeit, Disziplin, Pünktlichkeit und Ehrgeiz aus.

Tabelle 3: Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) (Costa und McCrae, 1998)

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

Ostendorf und Angleitner (2003) konnten zeigen, dass NEO-PI-R akzeptable psychometrische Eigenschaften und eine ausreichende Reliabilität und Validität besitzt.

Neurobiologie

Für die Haupt- und Subskalen von NEO-PI-R wurden insbesondere durch Zwillingsstudien hohe Erblichkeitswerte nachgewiesen (Loehlin, 1992; Bouchard und Propping, 1993). 41-61% der beobachtbaren Varianz der fünf

Persönlichkeitsmerkmale des NEO-PI-R kann nach einer Zwillingsstudie auf genetische Einflüsse zurückgeführt werden (Jang et al. 1996).

2.3.3 Tridimensional Personality Questionnaire

Das psychobiologische Modell der Persönlichkeit von Cloninger unterscheidet drei Persönlichkeitsdimensionen, die er mit jeweils verschiedenen Transmittersystemen in Zusammenhang bringt (Cloninger, 1987). Demnach steht der dopaminerge Transmitter mit einem System der Verhaltensaktivierung in Verbindung, das er eng an die Persönlichkeitsdimension „Offenheit für bzw. Suche nach neue(n) Erfahrungen“ (Novelty Seeking) knüpfte. Dabei wird unter Novelty Seeking die angeborene Tendenz verstanden, ein hohes Maß an Anregung und Lust bei der Darbietung unbekannter Reize zu verspüren.

Die zweite Verhaltensdimension „Verletzungsvermeidung“ (Harm Avoidance), d.h. die Fähigkeit rasch auf aversive Reize zu reagieren, um Strafen zu vermeiden, steht in enger Verbindung zu einem System der Verhaltenshemmung, das nach Cloningers Theorie wesentlich durch den Neurotransmitter Serotonin gesteuert ist.

Ferner ist das noradrenerge Transmittersystem mit der Persönlichkeitseigenschaft „Belohnungsabhängigkeit“ (Reward Dependence) und einem System der Verhaltensbeibehaltung verknüpft. Belohnungsabhängigkeit beschreibt die angeborene Tendenz, auf positive Verstärker im Sinne sozialer Akzeptanz zu reagieren und das eigene Verhalten danach auszurichten.

Das „Tridimensional Personality Questionnaire“ (TPQ) besteht aus 100 zu bewertenden Items zur Beschreibung von Einstellungen, Interessen und persönlichen Gefühlen. Die interne Konsistenz und die dreidimensionale Struktur konnte faktorenanalytisch bestätigt werden (Cloninger et al., 1991).

Tabelle 4: Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) (Cloninger et al., 1991)

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

Neurobiologie

Die Heredität der drei Persönlichkeitsmerkmale des Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) wird in einer Zwillingsstudie von Heiman und Mitarbeitern zwischen 0.30 und 0.62 angegeben (Heiman et al., 2003).

3. Fragestellung und Hypothesen der Arbeit

Diese Dissertation beschäftigte sich mit der Rolle von TPH2 Varianten und Haplotypen bei Persönlichkeitsstörungen der Cluster B und C. Dazu wurden 420 Patienten mit Cluster B oder Cluster C Persönlichkeitsstörung (nach DSM-IV-TR) sowie 336 gesunde Probanden als Kontrollgruppe bezüglich TPH2 SNPs (rs4570625, rs11178997, rs4341581, rs4565946) genotypisiert.

3.1 Assoziation der Tryptophanhydroxylase 2 Varianten mit Cluster B Persönlichkeitsstörungen

Neurochemische Studien konnten zeigen, dass v.a. das serotonerge System an der Regulation von Impulsivität, dem Kernsymptom von Cluster B Persönlichkeitsstörungen, beteiligt ist (Higley et al., 1997; Westergaard et al., 1999; Lidberg et al., 2000).

In mehreren Studien wurden TPH2 Varianten mit Erkrankungen, die durch emotionale Dysregulation und affektive Instabilität gekennzeichnet sind, in Verbindung gebracht: Hierbei fanden Zill und Mitarbeiter (2004) eine Assoziation mit Depression, Zhou und Mitarbeiter (2005) mit Major Depression und Angststörungen sowie Harvey und Mitarbeiter (2004) mit affektiven Störungen. De Luca und Mitarbeitern (2005) gelang der Nachweis, dass Patienten mit bipolarer Depression signifikant höhere TPH2 mRNA Spiegel aufweisen. Auch bei depressiven Selbstmördern fand sich eine höhere TPH2 mRNA Expression als bei der Kontrollgruppe (Bach-Mizrachi, 2006).

Auch mit ADHS (Walitza et al., 2005) waren TPH2 Varianten (rs4570625 und rs11178997) assoziiert.

Basierend auf der Spektrums-Hypothese (Siever und Davis, 1991) und diesen Veröffentlichungen, lässt sich folgende Hypothese formulieren:

- TPH2 Varianten sind mit Cluster B Persönlichkeitsstörungen (nach DSM-IV-TR) assoziiert.

3.2 Assoziation der Tryptophanhydroxylase 2 Varianten mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen

Nach der Spektrums-Hypothese (Siever und Davis, 1991) zeigen Cluster C Persönlichkeitsstörungen Übergänge zu den Angststörungen. Durch funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte demonstriert werden, dass sowohl eine akute Tryptophan Depletion, die zu einer vorübergehenden Reduzierung von zentralem 5-HT führt, als auch potentiell funktionelle TPH2 Varianten (rs4570625) die Empfindlichkeit der Amygdala - einer Struktur, der bei der Modulierung emotionaler Verhaltensweisen entscheidende Bedeutung zukommt – auf aggressive, angstbesetzte und positive Stimuli hin beeinflussen (Cools et al., 2005; Brown et al., 2005; Canli et al., 2005a). Des Weiteren fanden Zhou und Mitarbeiter (2005) eine Assoziation von TPH2 Varianten mit Major Depression und Angststörungen.

Mössner und Mitarbeiter (2006) untersuchten die Rolle der TPH2 SNPs rs4570625 und rs4565946 bei Zwangsstörungen und stellten eine bevorzugte Transmission des G-C Haplotypen fest.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) haben sich in der pharmakologischen Therapie von Depression, Angst- und Zwangsstörung bewährt, was die zentrale Rolle des serotonergen Systems in der Ätiopathogenese dieser Erkrankungen unterstreicht.

Auf der Grundlage dieser Veröffentlichungen lässt sich folgende Hypothese formulieren:

- TPH2 Varianten sind mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen (nach DSM-IV-TR) assoziiert.

4. Material und Methoden

4.1 Probanden und Patienten

336 gesunde Probanden (247 weiblich, Durchschnittsalter \pm Standardabweichung = $22,4 \pm 5,3$ Jahre) wurden an der Technischen Universität Dresden (Strobel et al., 2004) als Kontrollgruppe rekrutiert.

420 Patienten mit Persönlichkeitsstörungen wurden in die Studie eingeschlossen, die eindeutig Cluster B ($n=316$; 183 weiblich, Durchschnittsalter \pm Standardabweichung = $35,3 \pm 13,0$ Jahre) oder Cluster C Persönlichkeitsstörung ($n=104$; 65 weiblich, Durchschnittsalter \pm Standardabweichung = $38,5 \pm 12,7$ Jahre) zuzuordnen waren. Patienten mit der ausschließlichen Cluster A Diagnose wurden nicht berücksichtigt. Einschlusskriterien waren Persönlichkeitsstörungen gemäß DSM-IV-TR und Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren. Ausschlusskriterien waren Schizophrenie oder andere psychotische Erkrankungen.

73 Prozent der Kohorte von Patienten mit Persönlichkeitsstörungen ($n=307$) wurden mit einer Achse I Störung gemäß DSM-IV-TR (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV-TR, Achse I (SKID-I)) und ICD-10 Kriterien diagnostiziert. Bei 80 Patienten lag eine affektive Störung der Achse I vor. Depressive Episode (F32, $n=30$), rezidivierende depressive Störung (F33, $n=28$) und bipolare affektive Störung (F31, $n=18$) lauteten die vorherrschenden Diagnosen. Eine neurotische, Belastungs- oder somatoforme Störung wurde in 166 Patienten diagnostiziert. Unter den häufigsten diagnostischen Untergruppen befanden sich Anpassungsstörungen (F43.2, $n=99$) und andere Angststörungen (F41, $n=18$).

Psychometrische Inventare

Die Stichprobe mit Persönlichkeitsstörungen wurde mit dem strukturierten klinischen Interview für DSM-IV-TR (SKID-II) untersucht.

Die Persönlichkeitsmerkmale aller Probanden wurden mit NEO-PI-R und TPQ untersucht, die auf unterschiedlichen Grundannahmen basieren.

Die komplette psychometrische Testung und Diagnostik wurde von einem erfahrenen Psychiater, Herrn Dr. med. Christian Jacob, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Würzburg, durchgeführt.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt. Alle Studienteilnehmer wurden vollständig über Ablauf und Ziele der Studie aufgeklärt. Danach unterzeichnete jeder eine schriftliche Einverständniserklärung. Ausnahmslos waren die Teilnehmer von ihrer ethnischen Herkunft her Deutsche.

4.2 Genotypisierungen

4.2.1 Polymerase-Kettenreaktion

Mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (Vosberg, 1989), für deren Erfindung der Amerikaner Kary Banks Mullis 1984 den Nobelpreis für Chemie erhielt, ist eine gezielte Amplifizierung eines bestimmten Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Abschnitts möglich.

Folgende Komponenten sind für die Durchführung der PCR nötig:

- DNA, die den zu vervielfältigenden Abschnitt enthält
- zwei Primer, die Anfang und Ende des zu amplifizierenden Abschnitts festlegen
- eine hitzestabile Taq-DNA-Polymerase (gewonnen aus dem Bakterium *Thermus aquaticus*)
- Nukleotide
- Pufferlösungen, die für ein geeignetes chemisches Milieu sorgen

Primer sind Oligonukleotide, die der Sequenz an den 5'-Enden der beiden DNA-Einzelsträngen komplementär sind. Durch sie kann Anfang und Ende des gewünschten DNA-Abschnitts gewählt werden.

Die PCR findet in einem sog. „Thermocycler“ statt, der die in ihm befindlichen Reaktionsgefäße exakt auf die für die einzelnen Schritte benötigte Temperatur einstellt und die einzelnen Zyklen beliebig häufig wiederholen kann. Um Verdunstung zu vermeiden, wird ein beheizbarer Deckel verwendet.

Der Reaktionszyklus der PCR lässt sich in drei Schritte unterteilen:

1. Das Reaktionsgemisch wird auf 95°C erhitzt, wodurch die DNA in zwei Einzelstränge aufgespalten wird („Melting“).
2. Nach Abkühlung auf die sog. „Annealing“-Temperatur (ca. 50°C), die für jede PCR spezifisch gewählt werden muss, lagern sich die Primer an die Einzelstränge an.
3. Bei ca. 72°C wird die Taq-Polymerase aktiv und bildet entlang des DNA-Strangs neue Doppelstränge („Elongation“), wobei Start- und Endpunkt durch die entsprechenden Primer festgelegt werden.

DNA wurde entweder mittels QIAamp Blood Kit® (Quiagen, Hilden, Deutschland) aus Ethylendiamintetraacetat (EDTA) Blut extrahiert oder durch Wangenabstriche mittels BuccalAmp System® (Epicentre Technologies, Madison, WI, USA) gewonnen. Vier SNPs wurden für die Assoziationsanalysen ausgewählt, die verbreitete allelische Varianten der TPH2 in der Allgemeinbevölkerung darstellen. Alle SNPs waren in der SNP database (dbSNP) des National Center of Biotechnology Information (NCBI) aufgelistet, wurden aber bisher noch nicht auf allelische Häufigkeiten hin untersucht. Auf Genotypen-basierende Allelhäufigkeiten wurden auf 116 Chromosomen eines Samples aus nicht verwandten Subjekten mit folgendem Ergebnis untersucht: 22,4% für das T-Allel von rs4570625, 5% für das Adenin (A)-Allel von rs11178997, 4% für das G-Allel von rs4341581 und 31% für das T-Allel von rs4565946.

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die entsprechenden Referenznummern in dbSNP, ihre Positionen im Gen - bezogen auf den Anfangsort der Transkription - und die verwendeten Primer und Restriktionsenzyme.

Tabelle 5: Lokalisation der TPH2 SNPs und Genotypisierungsverfahren

dbSNP	Position	Allele	Primer	RE
rs4570625	-703, Transkriptions- kontrollregion	G/T	F: TTTTATGAAAGCCATTACACAT R: TTCCACTCTTCCAGTTATTTTA F: TTTTATGAAAGCCATTACACAT R: AAGCTTTTTCTGACTTGACAAAT *	Psil Apol
rs11178997	-473, Transkriptions- kontrollregion	T/A	F ^s : TCTTGATTACCTTATTTGATCATTACACCT R: GAACCCTGGTGCTGAAGAGCAAT F: CACATTTGCATGCACAAAATTAGAATATGT R ^s : CACATGTGATATTTTGACACAAGCGTACCT	-
rs4341581	+2533, Intron 1	T/G	F: AGGATTCAACGAGGCTAAGAG R: GTGAAGTTGCCGTGCTCACTC	HpyCH4V
rs4565946	+4144, Intron 2	C/T	F: CATCCAAGGCTGTGTCCATA R: TGTGTCACGTTGGGCTTTTA	Bpu10I

^s : Allel-spezifischer Primer, RE= Restriktionsenzyme, *modifizierender Primer (A/T)

rs4570625 (G/T)

Für die erste Hälfte der Proben (P001-406; interne Nummerierung) wurden folgende Einzelkomponenten verwendet:

Als Forward-Primer diente „5` TTTTATGAAAGCCATTACACAT 3““, als Reverse-Primer „5` TTCCACTCTTCCAGTTATTTTA 3““. 10x 10 milimolares Magnesiumchlorid (10x10mM MgCl₂) fungierte als PCR-Puffer.

Zu Beginn jeder PCR wurde ein Master-Mix hergestellt, der aus einem Vielfachen aller nötigen Einzelkomponenten bestand. Dabei wurden 2,5 µl 10x10mM MgCl₂, 1 µl Nukleotide (2,5 mM Desoxyribonukleosidtriphosphat (dNTP)), 1 µl Forward-Primer, 1 µl Reverse-Primer, 1 µl Taq-Polymerase und 17 µl destilliertes Wasser (dH₂O) als Einzelkomponenten benutzt. Für den Master-Mix (50x) ergaben sich somit: 125 µl 10x10mM MgCl₂, 50 µl Nukleotide, 50 µl Forward-Primer, 50 µl Reverse-Primer, 50 µl Taq-Polymerase und 850 µl dH₂O. Anschließend erfolgte Mischung und Zentrifugation des Inhalts. Bei den

jeweiligen Pipettierungen wurde auf einen sauberen Arbeitsplatz, ausreichendes Durchmischen und Zentrifugierung sowie auf eine adäquate Kühlung der Komponenten mittels Kühlakku geachtet. Durch Verwendung von Positiv- und Negativkontrollen überprüfte man sauberes Arbeiten.

In die entsprechenden Tubes wurde je 1,5 µl der zu vervielfältigenden DNA und je 23,5 µl Master-Mix Inhalt pipettiert, so dass sich die Tube-Gesamtmenge auf 25 µl bemaß.

Als Annealing-Temperatur diente 51,9°C, als Elongations-Temperatur 72°C. Die Thermocyclerbedingungen waren: 95°C für 5 Minuten, *95°C für 45 Sekunden*, *51,9°C für 45 Sekunden*, *72°C für 45 Sekunden*, 72°C für 3 Minuten und bei 10°C Pause, wobei die kursiv gedruckten Abschnitte 40-mal wiederholt wurden. Die Größe des PCR-Produkts betrug 204 Basenpaare (bp).

Für die zweite Hälfte der Proben (P407-672) wurden folgende Einzelkomponenten ausgewählt:

Als Forward-Primer fungierte „5' TTTCCATGATTTCCAGTAGAGAG 3'“, als Reverse-Primer „5' AAGCTTTTTCTGACTTGACAAAT 3'“.

Auch hier wurde ein Master-Mix angefertigt. Dabei wurden 2,5 µl 10x15mM MgCl₂, 1 µl Nukleotide (2,5 mM dNTP), 1 µl Forward-Primer, 1 µl Reverse-Primer, 1 µl Taq-Polymerase und 17,5 µl dH₂O als Einzelkomponenten benutzt. Im Master-Mix (50x) befanden sich somit: 125 µl 10x15mM MgCl₂, 50 µl Nukleotide, 50 µl Forward-Primer, 50 µl Reverse-Primer, 50 µl Taq-Polymerase und 875 µl dH₂O.

In die Tubes wurde je 1 µl der zu vervielfältigenden DNA und je 24 µl Master-Mix Inhalt pipettiert, so dass die Gesamtmenge pro Tube ein Volumen von 25 µl ergab.

Mit Ausnahme der Annealing-Temperatur, die bei 55°C lag, entsprachen die Thermocyclerbedingungen den Vorgaben der ersten Hälfte der Proben. Die Größe des PCR-Produkts betrug diesmal 309 bp.

rs4565946 (C/T)

Als Forward-Primer wurde „5` CATCCAAGGCTGTGTCCATA 3`“ benutzt, als Reverse-Primer „5` TGTGTCACGTTGGGCTTTTA 3`“.

Für den Master-Mix wurden 2,5 µl 10x15mM MgCl₂, 1 µl Nukleotide (2,5 mM dNTP), 0,6 µl Forward-Primer, 0,6 µl Reverse-Primer, 1 µl Taq-Polymerase und 18,3 µl dH₂O als Einzelkomponenten verwendet, so dass sich für den Master-Mix (50x) ergaben: 125 µl 10x15mM MgCl₂, 50 µl Nukleotide, 30 µl Forward-Primer, 30 µl Reverse-Primer, 50 µl Taq-Polymerase und 915 µl dH₂O.

Die Tube-Gesamtmenge betrug 25 µl, wobei je 1 µl aus der entsprechenden DNA und der Rest aus Master-Mix bestanden.

Als Annealing-Temperatur wurde 56,3°C gewählt, als Elongations-Temperatur 72°C. Die Thermocyclerbedingungen waren: 95°C für 5 Minuten, *95°C für 45 Sekunden*, *56,3°C für 45 Sekunden*, *72°C für 45 Sekunden*, 72°C für 3 Minuten und bei 10°C Pause, wobei die kursiv gedruckten Abschnitte 36-mal wiederholt wurden. Die Größe des PCR-Produkts lag bei 225 bp.

rs4341581 (T/G)

Als Forward-Primer diente „5` AGGATTCAACGAGGCTAAGAG 3`“, als Reverse-Primer „5` GTGAAGTTGCCGTGTCACTC 3`“.

Für den Master-Mix wurden 2,5 µl 10x10mM MgCl₂, 1 µl Nukleotide (2,5 mM dNTP), 0,6 µl Forward-Primer, 0,6 µl Reverse-Primer, 1 µl Taq-Polymerase und 18,3 µl dH₂O als Einzelkomponenten verwendet. Somit bestand der Master-Mix (50x) aus: 125 µl 10x15mM MgCl₂, 50 µl Nukleotide, 30 µl Forward-Primer, 30 µl Reverse-Primer, 50 µl Taq-Polymerase und 915 µl dH₂O.

Je 2 µl der entsprechenden DNA und 23 µl aus dem Master-Mix wurden in die einzelnen Tubes pipettiert.

Im Unterschied zum PCR-Protokoll von rs4565946 wurde hier 58,7°C als Annealing-Temperatur festgesetzt. Die Größe des PCR-Produkts betrug 247 bp.

rs11178997 (T/A)

Die Amplification Refractory Mutation System (ARMS)-PCR dient der Detektion polymorpher Bereiche innerhalb einer DNA-Sequenz (Newton et al. 1989) und beruht auf einer beabsichtigten Paarung bzw. Fehlpaarung des letzten Nukleotides des 3'-Endes eines PCR-Primers. Dabei werden zwei PCR-Primer verwendet, die im letzten 3'-Nukleotid allelspezifisch sind. Somit erlaubt das PCR-Produkt eine Aussage darüber, welches der beiden Allele vorliegt. Die Synthese eines allelspezifischen PCR-Produkts durch die DNA-Polymerase kann nur dann erfolgen, wenn das letzte Nukleotid am 3'-Ende des entsprechenden Primers zu der zu vervielfältigenden DNA komplementär ist.

Die Forward-Primer „5` CACATTTGCATGCACAAAATTAGAATATGT 3`“ und „5` GAACCCTGGTGCTGAAGAGCAAT 3`“ als Reverse-Primer wurden in allen PCR-Produkten gefunden und dienten als Positivkontrolle. Als allelspezifische Forward- bzw. Reverse-Primer wurden „5`TCTTGATTACCTTATTTGATCATTACACCT 3`“ bzw. „5`CACATGTGATATTTTGACACAAGCGTACCT 3`“ eingesetzt, wobei diese „penultimate mismatches“ enthielten, um die Allelspezifität der Primer zu erhöhen.

Für den Master-Mix wurden 2,5 µl 10x10mM MgCl₂, 1 µl Nukleotide (2,5 mM dNTP), je 1 µl der 4 Primer, 1 µl Taq-Polymerase und 15,5 µl dH₂O als Einzelkomponenten benutzt. Im Master-Mix (50x) waren 125 µl 10x15mM MgCl₂, 50 µl Nukleotide, je 50 µl Primer, 50 µl Taq-Polymerase und 775 µl dH₂O vorhanden.

In die einzelnen Tubes wurden je 1 µl der entsprechenden DNA und 24 µl aus dem Master-Mix pipettiert.

Als Annealing-Temperatur wurde 60°C gewählt, als Elongations-Temperatur 68°C.

Thermocyclerbedingungen waren: 95°C für 3 Minuten, *94°C für 30 Sekunden*, *60°C für 30 Sekunden*, *68°C für 40 Sekunden*, 68°C für 3 Minuten und bei 10°C Pause, wobei die kursiv gedruckten Abschnitte 35-mal wiederholt wurden.

4.2.2 Digest

Nach Vervielfältigung des entsprechenden DNA-Abschnitts wurde durch Restriktionsendonukleasen die DNA in spezifische Fragmente zerlegt. Restriktionsendonukleasen sind bakterielle Enzyme, die eine spezifische DNA-Sequenz erkennen und die doppelsträngige DNA hier schneiden.

Für den Digest (Enzymverdau) wurden neben dem entsprechenden PCR-Produkt dH₂O, Puffer und das jeweilige Restriktionsenzym benötigt. Reaktionsbedingungen und Menge der einzelnen Komponenten waren vom Enzym abhängig und variierten somit. Die Inkubation dauerte bei allen durchgeführten Digests 16 Stunden.

rs4570625

Für die Proben P001-406 galten folgende Bedingungen:

Es wurden je 10 µl PCR-Produkt mit 0,6 µl Psi I, 2 µl Puffer B und 7,4 µl dH₂O versetzt, so dass das Tube-Gesamtvolumen – wie bei allen durchgeführten Digests - je 20 µl enthielt. Die Inkubationstemperatur wurde mit 37°C gewählt. Das verwendete Enzym Psi I (New England Biolabs) schnitt DNA bei 5'...TTA▼TAA...3' und 3'...AAT▲ATT...5'.

Der Digest der Proben P407-672 erfolgte mit einem anderen Enzym und Puffer: Zu je 10 µl PCR-Produkt wurden 0,8 µl Apo I, 2 µl Puffer 3 und 7,2 µl dH₂O hinzugegeben. Die Inkubationstemperatur wurde auf 50°C festgesetzt. Apo I (New England Biolabs) spaltete DNA bei 5'...Pu▼AATTPy...3' und 3'...PyTTAA▲Pu...5'.

rs4565946

Es wurden je 11 µl PCR-Produkt mit 1 µl Bpu 10 I, 2 µl Puffer K und 6 µl dH₂O versetzt. Die Inkubationstemperatur betrug 37°C. Durch Bpu10 I (New England

Biolabs) erfolgte die DNA Spaltung bei 5'...CC▼TNAGC...3' und 3'...GGANT▲CG...5'.

rs4341581

Zu je 8 µl PCR-Produkt wurden 1 µl HpyCH4V, 2 µl Puffer 4 und 9 µl dH₂O hinzupipettiert. Die Inkubationstemperatur wurde mit 37°C gewählt. HpyCH4V (New England Biolabs) schnitt DNA bei 5'...TG▼CA...3' und 3'...AC▲GT...5'.

4.2.3 Gelelektrophorese

Zur elektrophoretischen Auftrennung des Digest-Produkts bei 110 Volt wurde je nach erwarteter Fragmentgröße 3% - bzw. 4%iges Agarosegel verwendet.

Für die Herstellung der Gele mussten hierzu 100ml Tris-Acetat-Ethylendiamintetraacetat (TAE)-Puffer mit 3 bzw. 4 g Agarose aufgekocht werden. Nach Abkühlung auf 50°C fügte man 3 µl Ethidiumbromid hinzu. Die Agaroselösung wurde in eine Gelkammer gegossen, und ein Kamm zur Herstellung der Taschen eingesetzt. Nachdem das Gel erstarrte und der Kamm entfernt war, konnte es in eine mit TAE-Puffer gefüllte Elektrophoresekammer gegeben werden. Dabei sollte der Pegel des TAE-Puffers knapp oberhalb der Geloberfläche stehen. Dem jeweiligen Digest-Produkt, das sich in den Tubes befand, wurde je 5µl Blaupuffer hinzugegeben. Nach Mischung und Zentrifugation erfolgte eine Pipettierung von je 20µl Tubeinhalt pro Tasche. Als Vergleichsgrößenstandard diente die 100bp DNA-Leiter Plus.

Die DNA wurde bei 110 Volt elektrophoretisch aufgetrennt und wanderte vom Minus- zum Pluspol. Nach ca. 60 Minuten wurde unter UV-Licht das Ergebnis - die im Gel sichtbaren unterschiedlichen Banden - photographisch festgehalten.

Nicht nur zur Auswertung des Digests, sondern auch zur Kontrolle der PCR konnte die Gelelektrophorese eingesetzt werden. Hierbei genügte das 3%ige Gel. Gleichfalls war eine kürzere Elektrophoresedauer ausreichend.

4.2.4 Auswertung

Abgesehen von der Gelelektrophorese der Proben P407-672 für rs4570625, bei der 4%ige Gele verwendet wurden, waren ansonsten 3%ige ausreichend.

rs4570625

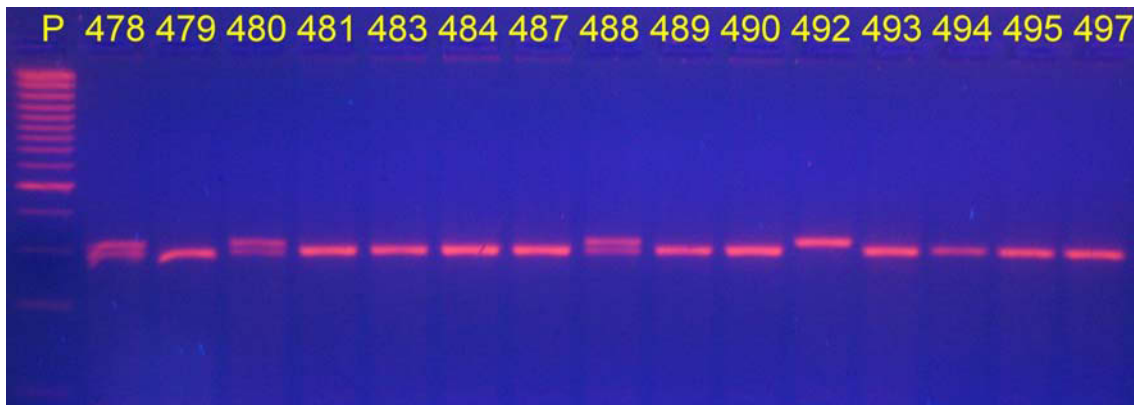
Für die Proben P001-406 galt:

In dem Fall, dass das PCR-Produkt nach dem Digest ungeschnitten war, also die entsprechende Bande bei 204 bp sichtbar war, handelte es sich um die Allelausprägung G/G. T/T hingegen lag vor, wenn zwei Banden (bei 149 bp und 55 bp) zu finden waren. Das Vorhandensein aller drei Banden (204 bp, 149 bp, 55 bp) führte zum Ergebnis G/T.

Die zweite Hälfte der Proben wurde folgendermaßen ausgewertet:

War nur eine Bande bei 309 bp zu sehen, resultierte daraus in der Auswertung T/T. Banden bei 285 bp und 24 bp stellten den Genotyp G/G dar. Die heterozygote Allelausprägung G/T wurde durch alle drei Banden (bei 309 bp, 285 bp, 24 bp) definiert.

Abb. 5: Gelelektrophorese rs4570625

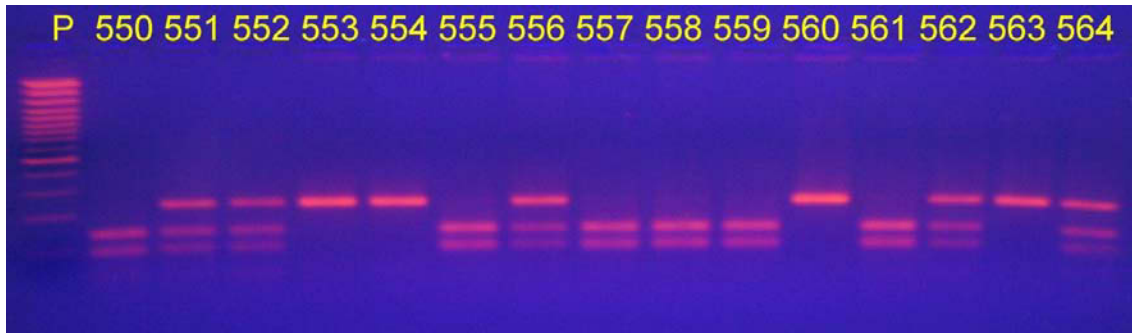


P479 als Beispiel für G/G, P480 für G/T und P492 für T/T.

rs4565946

T/T äußerte sich in nur einer Bande bei 225 bp, C/C hingegen durch die Banden bei 132 bp und 93 bp. Der heterozygote Genotyp T/C verfügte über Banden bei 225 bp, 132 bp und 93 bp.

Abb. 6: Gelelektrophorese rs4565946



Für P550 ergab sich C/C, für P551 T/C und für P553 T/T.

rs4341581

Der Genotyp T/T war durch nur eine Bande bei 247 bp gekennzeichnet. Fanden sich Banden bei 166 bp und 81 bp, so handelte es sich um G/G. T/G hingegen lag vor, wenn sich alle drei Banden (bei 247 bp, 166 bp und 81 bp) darstellten.

Abb. 7: Gelelektrophorese rs4341581



Während z.B. P215 als T/T und P218 als T/G ausgewertet wurden, zeigte sich in der gesamten Stichprobe kein G/G.

rs11178997

Im Unterschied zu den anderen o.g. Polymerase-Kettenreaktionen erlaubt die ARMS-PCR eine Ergebnisauswertung ohne Durchführung eines anschließenden Digests.

Wie schon unter 4.2.1 erwähnt, wurde eine Positivkontrolle verwendet, die sich bei allen PCR-Produkten in der Gelelektrophorese durch eine Bande bei 749 bp zeigte. Das Vorliegen einer Bande bei 526 bp beschrieb die homozygote Variante T/T, eine Bande bei 282 bp hingegen A/A. Waren diese beiden Banden vorhanden, handelte es sich um die heterozygote Variante A/T.

Abb. 8: Gelelektrophorese rs11178997



Als Beispiel dienten hier P144 als A/T und P146 als T/T.

4.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. rer. nat. Dipl. Psych. Alexander Strobel und Herrn Dipl. Psych. Johannes Müller aus der Abteilung „Differentielle und Persönlichkeitspsychologie“ der Technischen Universität Dresden durchgeführt.

Das Kopplungsungleichgewicht (LD) wurde paarweise zwischen den vier SNPs mit 2LD (Zhao, 2004) bestimmt. Die Assoziationsanalysen wurden mit dem WHAP Programm von S.Purcell und P.Sham (Institute of Psychiatry, London, UK) durchgeführt (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/whap/>). Basierend auf der Regression berechnet WHAP Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, um Einzelmarker- und Haplotypassoziationstests für dichotome und quantitative

Eigenschaften durchzuführen. Indem die Eigenschaftswerte zufällig neu zugewiesen werden (10000 in dieser Studie), liefert WHAP auf Permutation basierende p-Werte. Diese spiegeln den Anteil der Wiederholungen wider, die Werte der Wahrscheinlichkeitsverhältnisstatistiken produzieren, die mindestens so groß sind wie die in den tatsächlichen Daten beobachteten Werte. Für Einzelmarker-Analysen führt WHAP sowohl lokale (d.h. marker-spezifische) Tests für die allelische Assoziation als auch globale Merkmalstests durch. Der globale p-Wert spiegelt das Größenverhältnis eines Mehrfachen der Summe der Wahrscheinlichkeitsverhältnisse wider, denn die Einzelmarkerassoziationen im permutierten Datensatz sind mindestens genauso groß wie die Summe der Statistiken der Wahrscheinlichkeitsverhältnisse der vorliegenden Daten. WHAP implementiert einen Erwartungswertmaximierungsalgorithmus zur Haplotyp-Analyse und testet die globale Assoziation zwischen Haplotypen und Merkmalen. Außerdem wird jeder einzelne Haplotyp mit allen anderen verglichen, um haplotypspezifische Zusammenhänge zu erkennen. Haplotypen mit einer geschätzten Frequenz <1% fanden keine Berücksichtigung in der Auswertung. Um mögliche Einflüsse der demographischen Variablen nachzuweisen, basierten die Assoziationstests zwischen TPH2 und den Persönlichkeitseigenschaften der Kontrollgruppe auf alter- und geschlechtresidualisierten und z-standardisierten Persönlichkeits-Scores. Die Residualisierung erfolgte durch multiple Regression. Bonferroni Korrekturen des globalen p-Wertes wurden angewandt, wenn Hypothesen mit mehr als einem Test überprüft wurden (z.B. zwei einzelne Tests für Cluster B und C bei der Überprüfung des hypothetischen Zusammenhangs zwischen TPH2 Markern und Persönlichkeitsstörungen).

5. Ergebnisse

5.1 Linkage disequilibrium (LD) und Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE)

Paarweise stellt Tabelle 6 das Kopplungsungleichgewicht (LD) zwischen allen vier SNPs (physische Reihenfolge der Marker: rs4570625 – 0,23kb – rs11178997 – 3,0kb – rs4341581 – 1,6kb – rs4565946) dar, wobei nur solche Studienteilnehmer berücksichtigt wurden, von denen genotypische Information über alle vier SNPs vorlag (n=756). Allein für das LD zwischen rs11178997 und rs4565946 ($D' = 0,93$) konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,11$).

Tabelle 6: Kopplungsungleichgewicht (LD) zwischen den untersuchten SNPs

SNP 1	SNP 2	D'	P
rs4570625	rs11178997	1,00	< 0,01
rs4570625	rs4341581	0,81	< 0,01
rs4570625	rs4565946	0,83	< 0,01
rs11178997	rs4341581	0,93	0,11
rs11178997	rs4565946	0,72	< 0,01
rs4341581	rs4565946	0,89	< 0,01

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) wurde getrennt für die Kontrollgruppe, Cluster B und C Patienten bestimmt. Nur für den rs11178997 Genotyp in Cluster B Patienten ($\chi^2 = 1,89$; $p = 0,169$) und für den rs4565946 Genotyp in Cluster C Patienten ($\chi^2 = 2,71$; $p = 0,100$) wurden Abweichungen vom HWE gefunden. Bei allen übrigen Genotypen war $p \geq 0,364$.

5.2 Analyse der Assoziation der einzelnen SNPs mit Persönlichkeitsstörungen

Tabelle 7: Assoziation der einzelnen SNPs mit Cluster B und C Persönlichkeitsstörungen

TPH2 SNP	Allel	%	Cluster B		Cluster C	
			b	p ^a	b	p ^a
rs4570625	G	0,81	0,00		0,00	
	T	0,19	0,41	0,005	0,67	0,001
rs11178997	T	0,95	0,00		0,00	
	A	0,05	0,43	0,070	1,00	0,002
rs4341581	T	0,97	0,00		0,00	
	G	0,03	-0,20	0,611	-0,61	0,265
rs4565946	C	0,52	0,00		0,00	
	T	0,48	-0,12	0,292	-0,22	0,177
globales p ^b			0,038		0,001	

%=Frequenzen der TPH2-Allele; b= logistischer Regressionskoeffizient (abhängig von der Gleichheit der Allelfrequenz) ; fettgedruckte Werte p <0,05; ^a = nicht korrigierte Signifikanz der lokalen Permutationstests; ^b = Bonferroni-korrigierte Signifikanz der globalen Permutationstests, angepasst an die Zahl der untersuchten Cluster (korrigiertes p= empirisches p x 2)

In Tabelle 7 sind die Allelfrequenzen der einzelnen SNPs, ihr prozentualer Anteil an der Gesamtprobe sowie die Ergebnisse der Permutation Tests für die globale und lokale (d.h. marker-spezifische) Assoziation der TPH2 Varianten mit Cluster B und Cluster C Patienten dargestellt. Für beide untersuchten Cluster wurde eine Bonferroni-korrigierte globale Signifikanz nachgewiesen (Cluster B: p^b = 0,038 und Cluster C: p^b = 0,001).

Zwischen dem rs4570625 T-Allel und Cluster B Persönlichkeitsstörungen bestand eine positive Assoziation (b=0,41; p=0,005), was auf eine höhere Frequenz des T-Allels bei Cluster B Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe hindeutet. Der signifikant positive Regressionskoeffizient des rs4570625 T-Allels bildete somit den Hauptanteil an der globalen Assoziation (p^b=0,038) mit Cluster B Persönlichkeitsstörungen.

Auch mit dem Cluster C war das rs4570625 T-Allel positiv assoziiert ($b=0,67$; $p=0,001$). Eine weitere positive Assoziation mit diesem Cluster wurde für das rs11178997 A-Allel ($b=1,00$; $p=0,002$) gefunden, was - ähnlich dem oberen Fall - auf eine höhere Frequenz des A-Allels hinweist.

Selbst als nur Patienten ohne Achse I Diagnose berücksichtigt wurden, um Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen als Störgröße auszuschließen, blieben die marker-spezifischen Effekte signifikant (alle $p < 0,05$).

Anschließend wurde untersucht, ob die Assoziationen von rs4570625 und rs11178997, die mit den Clustern B und C beobachtet wurden, Folge einer Assoziation mit spezifischen Persönlichkeitsstörungen war. Da die meisten Patienten mit mehreren Subtypen innerhalb eines Clusters diagnostiziert wurden, fand die Gruppeneinteilung gemäß ihrer Hauptdiagnose im SKID-II statt. Dies führte zu nicht überlappenden Gruppen. Da nur solche Gruppen, die aus mindestens 30 Patienten bestanden, untersucht wurden, waren Tests auf die histrionische und narzisstische (Cluster B) sowie auf selbstunsichere und zwanghafte Persönlichkeitsstörung (Cluster C) beschränkt.

Tabelle 8: Einzelmarker Assoziation zwischen rs4570625 und rs11178997 und histrionischen, narzisstischen (Cluster B) und selbstunsicheren, zwanghaften (Cluster C) Persönlichkeitsstörungen

TPH2 SNP	Allel	%	histrionisch		narzisstisch		selbst-unsicher		zwanghaft	
			b	p ^a	b	p ^a	b	p ^a	b	p ^a
rs4570625	G	0,82	0,00		0,00		0,00		0,00	
	T	0,18	0,41	0,008	0,27	0,309	0,32	0,370	0,75	0,008
rs11178997	T	0,95	0,00		0,00		0,00		0,00	
	A	0,05	0,29	0,293	0,77	0,075	0,38	0,418	1,07	0,018
globales p ^b			0,054		0,216		1,000		0,010	

%=Frequenzen der TPH2-Allele; b= logistischer Regressionskoeffizient (abhängig von der Gleichheit der Allelfrequenz) ; fettgedruckte Werte p <0,05; ^a = nicht korrigierte Signifikanz der lokalen Permutationstests; ^b = Bonferroni-korrigierte Signifikanz der globalen Permutationstests, angepasst an die Zahl der untersuchten Untergruppen pro Cluster (korrigiertes p= empirisches p x 2)

Innerhalb des Clusters B bestand weder für die globale Assoziation von rs4570625 und rs11178997 mit histrionischer noch mit narzisstischer Persönlichkeitsstörung ein signifikanter Zusammenhang, wobei die globale Assoziation mit histrionischer Persönlichkeitsstörung das Signifikanzniveau nur knapp (p^b=0,054) verfehlte. Das rs4570625 T-Allel hingegen war hoch signifikant (b=0,41; p=0,008) mit histrionischer Persönlichkeitsstörung assoziiert.

Während innerhalb des Clusters C für die globale Assoziation von rs4570625 und rs11178997 mit selbstunsicherer Persönlichkeitsstörung keine Signifikanz gefunden wurde (p^b=1,000), wies jedoch die globale Assoziation mit der zwanghaften Persönlichkeitsstörung ein Signifikanzniveau von p^b=0,010 auf. Hierbei fiel bei der Untersuchung der lokalen, marker-spezifischen Assoziationen mit der zwanghaften Persönlichkeitsstörung sowohl für das rs4570625 T-Allel (b=0,75; p=0,008) als auch für das rs11178997 A-Allel (b=1,07; p=0,018) ein positiver, signifikanter Zusammenhang auf. Dies spiegelt die höhere Frequenz des rs4570625 T-Allels und des rs11178997 A-Allels innerhalb der Patientengruppe mit zwanghaften Persönlichkeitsstörungen wider.

5.3 Analyse der Haplotypenassoziation mit Persönlichkeitsstörungen

Tabelle 9 : Geschätzte TPH2 Haplotypen Häufigkeiten und deren Assoziation mit Cluster B und Cluster C Persönlichkeitsstörungen

TPH2 Haplotypen					Cluster B		Cluster C	
rs4570625	rs11178997	rs4341581	rs4565946	%	b	p ^a	b	p ^a
G	T	T	T	0,46	-0,05	0,684	-0,19	0,255
G	T	T	C	0,32	-0,23	0,056	-0,27	0,136
T	T	T	C	0,12	0,48	0,004	0,47	0,042
T	A	T	C	0,05	0,69	0,012	1,31	<0,001
G	T	G	C	0,03	-0,15	0,643	-0,56	0,283
T	T	T	T	0,01	-1,71	0,030	-0,63	0,468
T	A	T	T	0,01	-1,66	0,066	-1,52	0,528
globales p ^b					0,001		<0,001	

%=Frequenzen der geschätzten TPH2 Haplotypen (zur Vereinfachung fanden nur solche Haplotypen mit einer Frequenz von mindestens 1% in einer der aufgeführten Gruppen Berücksichtigung, d.h. >99% der entsprechenden Stichprobe); b= logistischer Regressionskoeffizient der Haplotyp-spezifischen Tests ; fettgedruckte Werte p <0,05; ^a = nicht korrigierte Signifikanz der Haplotyp-spezifischen Permutationstests; ^b = Bonferroni-korrigierte Signifikanz der globalen Permutationstests, angepasst an die Zahl der untersuchten Cluster (korrigiertes p= empirisches p x 2)

Tabelle 9 gibt die Ergebnisse der Haplotyp-Analysen und deren Assoziation mit den Clustern B und C wieder. In beiden Fällen zeigten die globalen Permutationstests hoch signifikante Ergebnisse (Cluster B: p=0,0006; Cluster C: p=0,0004). Jedoch verdeutlichte die Analyse der spezifischen Haplotypen, dass diese Ergebnisse hauptsächlich die Resultate der Assoziation der einzelnen SNPs widerspiegeln. Sowohl für den T-T-T-C (rs4570625-rs11178997-rs4341581-rs4565946) Haplotyp (Cluster B: b=0,48; p=0,004; Cluster C: b=0,47; p=0,042) als auch für T-A-T-C (Cluster B: b=0,69; p=0,012; Cluster C: b=1,31; p=0,0002) bestanden signifikant positive Regressionskoeffizienten. Signifikant negative Regressionskoeffizienten zeigten sich für den seltenen T-T-T-T Haplotyp (Cluster B: b=-1,71; p=0,030). Zusammengefasst ist die signifikante Assoziation der Haplotypen mit Cluster B und C Persönlichkeitsstörungen hauptsächlich ein Ergebnis der Präsenz des rs4570625 T-Allels.

5.4 Analyse der Assoziationstests von Patienten mit Persönlichkeitsstörungen und komorbiden Achse I Störungen

Im Folgenden wurde untersucht, ob die Ergebnisse aus 5.2 für rs4570625 und rs11178997 durch Komorbidität mit Achse I Störungen beeinflusst wurden. Innerhalb der Achse I Störungen waren als häufigste Komorbiditäten mit Cluster B und C die affektive Störung (F3x, n=80) und Angststörungen einschließlich neurotischer, Belastungs- und somatoformer Störungen (F4x, n=166) zu verzeichnen.

Tabelle 10: Assoziation zwischen TPH2 rs4570625 und rs11178997 und Achse I Diagnosen

TPH2 SNP	Allel	%	F3x		F4x		keine Fx	
			B	p ^a	b	p ^a	b	p ^a
rs4570625	G	0,82	0,00		0,00		0,00	
	T	0,18	0,79	<0,001	0,54	0,004	0,45	0,007
rs11178997	T	0,95	0,00		0,00		0,00	
	A	0,05	0,92	0,008	0,46	0,151	0,74	0,007
globales p ^b			0,002		0,009		0,036	

%=Frequenzen der TPH2-Allele; b= logistischer Regressionskoeffizient (abhängig von der Gleichheit der Allelfrequenz); fettgedruckte Werte p <0,05; ^a = nicht korrigierte Signifikanz der lokalen Permutationstests; ^b = Bonferroni-korrigierte Signifikanz der globalen Permutationstests, angepasst an die Zahl der untersuchten Gruppen (korrigiertes p= empirisches p x 3)

Hoch signifikante globale Assoziationen von rs4570625 und rs11178997 (Tabelle 10) wurden sowohl mit F3x (p^b=0,002) als auch F4x Störungen (p^b=0,009) beobachtet. Marker-spezifische Analysen ergaben, dass das rs4570625 T-Allel sowohl mit F3x (b=0,79; p<0,001) als auch mit F4x (b=0,54; p=0,004) positiv signifikant assoziiert war. Für das rs11178997 A-Allel galt dies nur für F3x (b=0,92; p=0,008). Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass das rs4570625 T-Allel und das rs11178997 A-Allel in den betreffenden Patientengruppen häufiger vorhanden waren.

Spezifische F3x- und F4x Untergruppen wurden nur für Gruppen mit $n \geq 15$ durchgeführt, d.h. nur bipolar affektive Störung (F31, $n=18$), depressive Episode (F32, $n=30$), rezidivierende depressive Störung (F33, $n=28$), andere Angststörungen (F41, $n=18$; zwei Probanden mit einer anderen F41.x Diagnose als F41.0 wurden ausgeschlossen) und Anpassungsstörung (F43.2, $n=99$; zwei Probanden mit einer anderen F43.x Diagnose als F43.2 wurden ausgeschlossen) fanden Berücksichtigung. Nur für die F43.2 Subgruppe fanden sich sowohl auf dem globalen ($p^b=0,002$) als auch auf dem lokalen, marker-spezifischen Niveau (rs4570625: $b=0,63$, $p=0,002$; rs11178997: $b=1,06$; $p<0,001$) signifikante Assoziationen. In keiner anderen Untergruppe war die globale Assoziation signifikant positiv ($p^b \geq 0,126$), so dass marker-spezifische Tests nicht durchgeführt wurden.

Auch wurden Patienten ohne Fx Diagnose untersucht und mit den Gruppen F3x, F4x sowie der Kontrollgruppe verglichen. Die Resultate für rs4570625 und rs11178997 beim Vergleich von Patienten ohne Fx Diagnose mit der Kontrollgruppe zeigten sowohl global ($p^b=0,036$) als auch lokal (rs4570625 T-Allel: $b=0,45$; $p=0,007$; rs11178997 A-Allel: $b=0,74$; $p=0,007$) positiv signifikante Ergebnisse. Hingegen bestanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Patienten mit und ohne Achse I Komorbidität ($p^b \geq 0,804$).

Aufgrund der relativ geringen Stichprobengröße und der damit einhergehenden reduzierten Teststärke kann ein Effekt der Persönlichkeitsstörungen auf eine Achse I Störung nicht völlig ausgeschlossen werden.

6. Diskussion

6.1 Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie ist, dass der SNP rs4570625 mit Cluster B- und Cluster C Persönlichkeitsstörungen assoziiert ist. Differentielle Effekte zeigen sich bei rs11178997 und rs4341581. Nach der vorliegenden Untersuchung spielen die allelischen Varianten der TPH2 Funktion wahrscheinlich eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung und Modulation von individuellen Unterschieden angst- und depressionsassoziierter Persönlichkeitsstörungen (Gutknecht et al., 2007).

Dem serotonergen System kommt in der Modulation von Kognition und Affekt entscheidende Bedeutung zu (Clarke et al., 2004; Murphy et al., 2002; Riedel et al., 2002). Der 5-HT Transporter und 5-HT_{1A} Rezeptor sind mit Persönlichkeitsmerkmalen, die mit Angst und Depression einhergehen, assoziiert (Lesch et al., 1996; Strobel et al., 2003) und beeinflussen die Aktivierung bestimmter Gehirnregionen als Antwort auf emotionale Stimuli (Canli et al., 2005a; Hariri et al., 2005; Heinz et al., 2005; Pezawas et al., 2005). Obwohl die Tryptophanhydroxylase (TPH) das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Serotoninsynthese ist, liegen über den Einfluss der allelischen varianten von TPH2 nur wenige Daten vor.

Das Cluster Modell von Persönlichkeitsstörungen geht von Kontinuen zwischen affektiven Störungen und dramatisch-emotionalen Cluster B Persönlichkeitsstörungen sowie Angststörungen und ängstlich-vermeidenden Cluster C Störungen aus. Die allelischen Variationen von TPH2 und eine veränderte TPH2 Expression im Gehirn sind mit ADHS, affektiven Störungen, Depressionen, bipolaren Störungen, Selbstmord, Angst- und Zwangsstörungen assoziiert (Walitza et al., 2005; Harvey et al., 2004; Zill et al., 2004; Bach-Mizrachi et al., 2006; De Luca et al., 2005; Preisig et al., 2005; Zhou et al., 2005; Mössner et al., 2006). Durch fMRT konnte die funktionelle Relevanz der

TPH2 Varianten der Transkriptionskontrollregion – insbesondere des rs4570625 SNPs – nachgewiesen werden, indem die Ansprechbarkeit der Amygdala in Abhängigkeit der TPH2-Allele gemessen wurde (Brown et al., 2005; Canli et al., 2005a). Zudem zeigten Herrmann und Mitarbeiter (2007) durch Messen sog. ERPs (event-related potentials), dass sich die Effekte von TPH2 rs4570625 und der kurzen Variante des 5-HTT in der Frühphase der visuellen Verarbeitung affektiver Stimuli addieren. Die Tatsache, dass eine akute Tryptophan Depletion, die mit einer vorübergehenden Reduktion des zerebralen Serotonins einhergeht, zu einer gesteigerten Antwort der Amygdala auf angstbesetzte Stimuli führt, unterstreicht die potentiellen Auswirkungen einer TPH2 Variation auf die Amygdala-Aktivierung und betont die Rolle der 5-HT Funktion für die Verarbeitung emotionaler Reize (Cools et al., 2005). Hierbei wird die erhöhte Antwort der Amygdala wahrscheinlich durch eine kompensatorische Abnahme der 5-HTT Funktion und damit letztlich einer Steigerung der synaptischen 5-HT Verfügbarkeit hervorgerufen (Milak et al., 2005).

Scheuch und Mitarbeiter (2007) zeigten auf, dass der TPH2 Promoter Polymorphismus rs11178997 die TPH2 Gentranskription signifikant vermindern kann, während für die G- und T-Allele von rs4570625 eine Änderung der Promoteraktivität nicht festgestellt werden konnte. Obwohl somit TPH2 Varianten die Amygdala-Antwort auf emotionale Stimuli modifizieren können, wurden die Transkriptionsregion und die Regulierungsfaktoren der TPH2 Expression noch nicht in allen Einzelheiten untersucht und bedürfen weiterer biochemischer und genetischer Studien.

Cluster B und C Persönlichkeitsstörungen sind polygenisch und wahrscheinlich wie andere Erkrankungen, die mit kognitiver und emotionaler Dysregulation einhergehen, durch eine veränderte serotonerge Neurotransmission gekennzeichnet. Diese Annahme basiert auf mehreren Hinweisen aus Studien. Zum einen sind niedrige 5-HT Spiegel, die durch eine Tryptophan Depletion hervorgerufen wurden, mit Beeinträchtigungen der Kognition assoziiert. Darüber hinaus besitzt der präfrontale Kortex, dem eine zentrale Rolle für das

Kurzzeitgedächtnis, die Kognition sowie in der Kontrolle des Verhaltens zukommt, eine hohe Dichte an inhibierenden 5-HT_{1A} und erregenden 5-HT_{2A} Rezeptoren, die in einem umfassenden Netzwerk serotonerger Projektionen mit den Raphekernen in Verbindung stehen (Martin-Ruiz et al., 2001; Puig et al., 2003; 2005).

Interaktionen mit anderen Neurotransmittersystemen sind relevant. Daneben spielen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoren des präfrontalen Kortex und deren Wechselwirkung mit dem serotonergen System in der Regulierung von Kognition und Emotion eine Rolle. Yuen und Mitarbeiter (2005) wiesen eine Hemmung des NMDA-Rezeptor vermittelten Stroms in pyramidalen Neuronen dieser Region durch Aktivierung von 5-HT_{1A} Rezeptoren nach. Außerdem inhibiert Serotonin pyramidale Neurone indirekt durch Aktivierung von 5-HT_{2A} und 5-HT₃ Rezeptoren, die sich auf GABAergen Interneuronen befinden. Schließlich bestätigten klinische Beobachtungen verschiedener Defizite - wie die Unfähigkeit, Emotionen zu regulieren, impulsive und aggressive Handlungen zu unterdrücken oder mit Stress umzugehen – eine Beteiligung des dorsomedialen präfrontalen Kortex (Amat et al., 2005; Evers et al., 2005; Heinzel et al., 2005).

6.2 Limitierungen der Untersuchungsergebnisse

Wie bereits erwähnt, fand sich eine signifikante Assoziation von rs4570625 und Persönlichkeitsstörungen. Auch nach Ausschluss der Achse I Störungen blieb diese Assoziation signifikant, wenngleich aufgrund des kleinen Samples ein Effekt der Persönlichkeitsstörungen auf Achse I Störungen nicht ausgeschlossen werden kann. Dieser Sachverhalt sollte durch weitere Studien mit größeren Fallzahlen erneut untersucht und evaluiert werden.

Darüber hinaus ist die genetische Komponente von Persönlichkeitsstörungen hoch komplex, polygenisch, epistatisch und vielfältigen Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen unterworfen, die in dieser Arbeit nicht untersucht wurden.

Gen-Umwelt-Interaktionen

Für die Ausprägung und Ausbildung von Persönlichkeitseigenschaften und Persönlichkeitsstörungen spielen auch Umwelteinflüsse, insbesondere in Form von Milieu, Familie, Erziehung und Bildung eine Rolle. Um Umwelteinflüsse auf Persönlichkeitsmerkmale und Verhaltensweisen sowie Gen-Umwelt-Interaktionen zu untersuchen, erweisen sich Rhesusaffen als ideale Forschungsobjekte. Rhesusaffen besitzen ebenfalls kurze (s) und lange (l) Varianten des 5-HTT Polymorphismus (rh5-HTTLPR). Lesch und Mitarbeiter (1997) untersuchten die Zusammenhänge zwischen dem rh5-HTTLPR Genotyp, der Serotoninfunktion und Ereignissen, die mit seelischen Belastungen und Stress für die Jungtiere einhergingen. Die Rhesusaffen wurden dabei entweder in jungen Jahren von ihrer Mutter getrennt und dann innerhalb einer Gruppe großgezogen oder von ihrer Mutter selbst. Da diese Affenpopulation somit aus zwei Kohorten mit völlig unterschiedlichen Aufzuchtserfahrungen bestand, konnten die Wechselwirkungen zwischen Umwelteinflüssen und rh5-HTT Polymorphismen in Bezug auf den 5-HIAA Liquorspiegel und das Verhalten der Tiere beurteilt werden. Die zentralen 5-HIAA Spiegel wurden für die in Gruppen aufgezogenen Tiere signifikant vom 5-HTTLPR Genotyp beeinflusst. Ein solcher Zusammenhang fand sich bei den von ihren Müttern großgezogenen Primaten nicht (Bennett et al., 2002). Rhesusaffen, die innerhalb einer Gruppe aus Gleichaltrigen groß wurden und gleichzeitig das mit niedriger 5-HTT Aktivität einhergehende rh5-HTTLPR s-Allel besaßen, zeigten signifikant niedrigere zentrale 5-HIAA Spiegel als die entsprechenden homozygoten Träger des l-Allels. Dieser Befund ist mit in vitro Studien kongruent, die eine reduzierte Bindungs- und Transkriptionseffizienz des 5-HTT Gens in Abhängigkeit des 5-HTTLPR s-Allels nachwiesen (Lesch et al., 1996). Zusammengefasst stellte diese Assoziation zwischen dem rh5-HTTLPR Genotyp und den Aufzichtsbedingungen sowie negativen Erfahrungen im frühen Lebensalter, gemessen an der zentralen 5-HIAA Konzentration, einen ersten Beweis für eine signifikante Gen-Umwelt-Interaktion dar. Champoux und Mitarbeiter (2002) konnten diesen Zusammenhang bestätigen.

Gen-Gen-Interaktionen

Da offensichtlich eine Vielzahl von Genen an der phänotypischen Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen und Verhaltensweisen beteiligt ist, kommt der Erforschung von Gen-Gen-Interaktionen, d.h. der Epistase, eine zunehmend größere Bedeutung zu. Als Beispiel sei hier auf die von Herrmann und Mitarbeiter (2007) untersuchte Fragestellung, ob sich funktionelle Varianten des Serotonintransporters und TPH2 Gens gegenseitig modulieren, hingewiesen. Durch Messung sog. event-related potentials (ERPs), d.h. elektrophysiologisch ableitbarer Antworten auf unterschiedliche emotionale Stimuli, die den Probanden in Form von Bildern dargebracht wurden, zeigte sich sowohl bei Trägern des 5-HTTLPR s-Allels als auch bei Individuen mit der T Variante des rs4570625 TPH2 Polymorphismus eine erhöhte neuronale Aktivität. An Probanden, die sowohl das s-Allel als auch die T Variante besaßen, wurden die größten ERPs abgeleitet. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass 5-HTT und TPH2 Genotypen die sensorische Antwort auf affektive, visuelle Stimuli modulieren und sich ihre Effekte in der serotonergen Kontrolle emotionaler Regulation addieren.

Somit wären weitere Interaktionsstudien zwischen TPH2 Varianten, Polymorphismen anderer Kandidatengene und Umwelteinflüssen wünschens- und erstrebenswert.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit evaluierte die Rolle von TPH2 Varianten und Haplotypen bei Persönlichkeitsstörungen der Cluster B und C. Dazu wurden 420 Patienten mit Cluster B oder Cluster C Persönlichkeitsstörung (nach DSM-IV-TR) sowie 336 gesunde Probanden als Kontrollgruppe bezüglich TPH2 SNPs (rs4570625, rs11178997, rs4341581, rs4565946) genotypisiert.

Die vorliegenden Ergebnisse verknüpfen potentiell funktionelle TPH2 Varianten – insbesondere den rs4570625 SNP – mit Cluster B und Cluster C Persönlichkeitsstörungen. Für beide Patientengruppen zeigte sich eine signifikante globale Assoziation. Das T-Allel von rs4570625 war sowohl mit Cluster B als auch Cluster C Persönlichkeitsstörungen signifikant assoziiert. Darüber hinaus bestanden für das rs11178997 A-Allel signifikante Werte mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen. Die Auswertung der übrigen SNPs lieferte keine signifikanten Ergebnisse.

Während innerhalb des Clusters B die histrionische und narzisstische Persönlichkeitsstörung näher analysiert wurden, beschränkte man sich im Cluster C auf die selbstunsichere und zwanghafte Persönlichkeitsstörung. Mit der histrionischen Persönlichkeitsstörung fand sich nur für das rs4570625 T-Allel ein signifikanter Zusammenhang. Keine signifikanten Ergebnisse zeigten sich für die narzisstische und die selbstunsichere Persönlichkeitsstörung. Mit der zwanghaften Persönlichkeitsstörung bestand eine signifikante globale Assoziation, die sich in den Einzelmarker-Analysen sowohl für rs4570625 als auch rs11178997 widerspiegelte.

TPH2 ist ein Suszeptibilitäts- und/oder Modifier-Gen von affektiven Spektrumsstörungen. Die Relevanz für die Ätiologie von adulten ADHS und dramatisch-emotionalen Cluster B- beziehungsweise ängstlich-furchtsamen Cluster C Persönlichkeitsstörungen muss durch weitere Studien untersucht werden.

8. Literaturverzeichnis

Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 16S-23S

Amat J, Baratta MV, Paul E, Bland ST, Watkins LR, Maier SF. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci* 2005; 8: 365-71

Asberg M. Neurotransmitters and suicidal behavior. The evidence from cerebrospinal fluid studies. *Ann NY Acad Sci* 1997; 836: 158-81

Auerbach J, Geller V, Lezer S, Shinwell E, Belmaker RH, Levine J, Ebstein R. Dopamine D4 receptor (D4DR) and serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) polymorphisms in the determination of temperament in 2-month-old infants. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 369-73

Auerbach JG, Benjamin J, Faroy M, Geller V, Ebstein R. DRD4 related to infant attention and information processing: a developmental link to ADHD? *Psychiatr Genet* 2001; 11: 31-5

Azmitia EC. The CNS serotonergic system: progression toward a collaborative organization. *Psychopharmacology, The third generation of progress*, edited by Herbert Y. Meltzer, Raven press, New York; 1987

Bach-Mizrachi H, Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, Sibille E, Tamir H, Mann JJ, Arango V. Neuronal tryptophan hydroxylase mRNA expression in the human dorsal and median raphe nuclei: major depression and suicide. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 814-24

Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999; 38:1038-52

Battaglia M, Gasperini M, Sciuto G, Scherillo P, Diaferia G, Bellodi L. Psychiatric disorders in the families of schizotypal subjects. *Schizophr Bull* 1991; 17: 659-68

Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996; 12: 81-4

Benjamin J, Osher Y, Kotler M, Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH, et al. Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT). *Mol Psychiatry* 2000; 5: 96-100

Benjamin J, Osher Y, Lichtenberg P, Bachner-Melman R, Gritsenko I, Kotler M, et al. An interaction between catechol O-methyltransferase and serotonin transporter promoter region polymorphisms contributes to tridimensional personality questionnaire persistence scores in normal subjects. *Neuropsychobiology* 2000; 41: 48-53

Bennett AJ, Lesch KP, Heils A, Long JC, Lorenz JG, Shoaf SE, Champoux M, Suomi SJ, Linnoila M, Higley JD. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 118-22

Berger M (Hrsg.), Bohus M, Stieglitz RD, Fiedler P. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Urban und Fischer Verlag, München/Jena; 2000

Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-48

Blairy S, Massat I, Staner L, Le Bon O, Van Gestel S, Van Broeckhoven C, Hilger C, Hentges F, Souery D, Mendlewicz J. 5-HT_{2A} receptor polymorphism gene in bipolar disorder and harm avoidance personality trait. *Am J Med Genet* 2000; 96: 360-4

Blakely RD. Overview: a rare opportunity or just one less reason to be depressed. *Neuron* 2005; 48: 701-2; author reply, 705-6

Blakely RD, De Felice LJ, Hartzell HC. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol* 1994; 196: 263-81

Blum K, Braverman ER, Wu S, Cull JG, Chen TJ, Gill J, Wood R, Eisenberg A, Sherman M, Davis KR, Matthews D, Fischer L, Schnautz N, Walsh W, Pontius AA, Zedar M, Kaats G, Comings DE. Association of polymorphisms of dopamine D₂ receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry* 1997; 2: 239-46

Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, Nogami H, Briggs AH, Cohn JB. Allelic association of human dopamine D₂ receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990; 263: 2055-60

Borowsky B, Hoffman BJ. Neurotransmitter transporters: molecular biology, function, and regulation. *Int Rev Neurobiol* 1995; 38: 139-99

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

Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, Goodwin FK. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 741-6

Brown SM, Peet E, Manuck SB, Williamson DE, Dahl RE, Ferrell RE, Hariri AR. A regulatory variant of the human tryptophan hydroxylase-2 gene biases amygdala reactivity. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 884-8

Brunner D, Buhot MC, Hen R, Hofer M. Anxiety, motor activation, and maternal-infant interactions in 5HT1B knockout mice. *Behav Neurosci* 1999; 113: 587-601

Brunner D, Hen R. Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Ann NY Acad Sci* 1997; 836: 81-105

Byerley W, Khan AS, Holik J, Hoff M, Sikela JM. Dinucleotide repeat polymorphism in the 3' untranslated region of an anonymous brain cDNA mapping to chromosome 2 (D2S230). *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1329

Cadoret RJ, Stewart MA. An adoption study of attention deficit/hyperactivity/aggression and their relationship to adult antisocial personality. *Compr Psychiatry* 1991; 32: 73-82

Canli T, Congdon E, Gutknecht L, Constable RT, Lesch KP. Amygdala responsiveness is modulated by tryptophan hydroxylase-2 gene variation. *J Neural Transm* 2005a; 112:1479-85

Canli T, Lesch KP. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1103-9

Canli T, Omura K, Haas BW, Fallgatter A, Constable RT, Lesch KP. Beyond affect: a role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005b; 102: 12224-9

Canli T, Qiu M, Omura K, Congdon E, Haas BW, Amin Z, Herrmann MJ, Constable RT, Lesch KP. Neural correlates of epigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 16033-8

Carkaci-Salli N, Flanagan JM, Martz MK, Salli U, Walther DJ, Bader M, Vrana KE. Functional domains of human tryptophan hydroxylase 2 (hTPH2). *J Biol Chem* 2006; 281: 28105-12

Carola V, Frazzetto G, Pascucci T, Audero E, Puglisi-Allegra S, Cabib S, Lesch KP, Gross C. Identifying molecular substrates in a mouse model of the serotonin transporter x environment risk factor for anxiety and depression. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 840-6

Cases O, Seif I, Grimsby J, Gaspar P, Chen K, Pournin S, et al. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* 1995; 268: 1763-6

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

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

Cash CD. Why tryptophan hydroxylase is difficult to purify: a reactive oxygen-derived species-mediated phenomenon that may be implicated in human pathology. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 569-74

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386-89

Champoux M, Bennett A, Shannon C, Higley JD, Lesch KP, Suomi SJ. Serotonin transporter gene polymorphism, differential early rearing, and behavior in rhesus monkey neonates. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1058-63

Clarke HF, Dalley JW, Crofts HS, Robbins TW, Roberts AC. Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion. *Science* 2004; 304: 878-80

Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of General Psychiatry* 1987; 44: 573-88

Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychological Reports* 1991; 69: 1047-57

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

Coccaro EF, Gabriel S, Siever LJ. Buspirone challenge: preliminary evidence for a role for central 5-HT_{1a} receptor function in impulsive aggressive behavior in humans. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 393-405

Coccaro EF, Kavoussi RJ, Lesser JC. Self- and other-directed human aggression: the role of the central serotonergic system. *Int Clin Psychopharmacol*; 1992; 6: 70-83

Coccaro EF, Silverman JM, Klar HM, Horvath TB, Siever LJ. Familial correlates of reduced central serotonergic system function in patients with personality disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 318-24

Comings DE, Johnson JP, Gonzalez NS, Huss M, Saucier G, McGue M, et al. Association between adrenergic alpha 2A receptor gene (ADRA2A) and

measures of irritability, hostility, impulsivity and memory in normal subjects. *Psychiatr Genet* 2000; 10: 39-42

Coolidge FL, Thede LL, Jang KL. Heritability of personality disorders in childhood: a preliminary investigation. *J Personal Disord* 2001; 15: 33-40

Cools R, Calder AJ, Lawrence AD, Clark L, Bullmore E, Robbins TW. Individual differences in threat sensitivity predict serotonergic modulation of amygdala response to fearful faces. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180: 670-9

Cornelius JR, Schulz SC, Brenner RP, Soloff PH, Ulrich RF. Changes in EEG mean frequency associated with anxiety and with amphetamine challenge in BPD. *Biol Psychiatry* 1988; 24: 587-94

Costa Jr. P, McCrae RR. Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) manual. Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc.; 1992

Cravchik A, Sibley DR, Gejman PV. Functional analysis of the human D2 dopamine receptor missense variants. *J Biol Chem* 1996; 271: 26013-7

Crestani F, Lorez M, Baer K, Essrich C, Benke D, Laurent JP, et al. Decreased GABAA-receptor clustering results in enhanced anxiety and a bias for threat cues. *Nat Neurosci* 1999; 2: 833-9

D'Sa CM, Arthur RE Jr, Kuhn DM. Expression and deletion mutagenesis of tryptophan hydroxylase fusion proteins: delineation of the enzyme catalytic core. *J Neurochem* 1996; 67: 917-26

Dahl AA. The personality disorders: a critical review of family, twin and adoption studies. *J Pers Disorder* 1993; 7: 86-99

Dahlström A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 1964; 232: 1-55

Daubner SC, Hillas PJ, Fitzpatrick PF. Characterization of chimeric pterin-dependent hydroxylases: contributions of the regulatory domains of tyrosine and phenylalanine hydroxylase to substrate specificity. *Biochemistry* 1997; 36: 11574-82

Daubner SC, Lohse DL, Fitzpatrick PF. Expression and characterization of catalytic and regulatory domains of rat tyrosine hydroxylase. *Protein Sci* 1993; 2: 1452-60

de Brettes B, Berlin I, Laurent C, Lepine JP, Mallet P, Puech AP. The dopamine D2 receptor gene TaqI A polymorphism is not associated with novelty seeking, harm avoidance and reward dependence in healthy subjects. *Eur Psychiatry* 1998; 13: 427-30

De Luca V, Likhodi O, Van Tol HH, Kennedy JL, Wong AH. Tryptophan hydroxylase 2 gene expression and promoter polymorphisms in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychopharmacology (Berlin)* 2005; 183: 378-82

De Luca V, Likhodi O, Van Tol HH, Kennedy JL, Wong AH. Gene expression of tryptophan hydroxylase 2 in post-mortem brain of suicide subjects. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2006; 9: 21-25

De Vry J. 5-HT_{1A} receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 121: 1-26

Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, et al. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 621-4

Di Pino G, Mössner R, Lesch KP, Lauder JM, Persisco AM. Roles for serotonin in neurodevelopment: more than just neural transmission. *Curr Neuropharmacol* 2004; 2: 403-417

Dickson PW, Jennings IG, Cotton RG. Delineation of the catalytic core of phenylalanine hydroxylase and identification of glutamate 286 as a critical residue for pterin function. *J Biol Chem* 1994; 269: 20369-75

Dolan M. Psychopathy – a neurobiological perspective. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 151-9

Du L, Faludi G, Palkovits M, Sotonyi P, Bakish D, Hrdina PD. High activity-related allele of MAO-A gene associated with depressed suicide in males. *Neuroreport* 2002; 13: 1195-8

Duaux E, Gorwood P, Griffon N, Bourdel MC, Sautel F, Sokoloff P, Schwartz JC, Ades J, Loo H, Poirier MF. Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene is associated with opiate dependence. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 333-6

Duxon MS, Flanigan TP, Reavley AC, Baxter GS, Blackburn TP, Fone KC. Evidence for expression of the 5-hydroxytryptamine-2B receptor protein in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1997; 76: 323-9

Ebert D (Hrsg.). *Psychiatrie systematisch*. Uni-Med Verlag, Bremen. 4.Auflage; 2001

Ebstein RP, Benjamin J, Belmaker RH. Personality and polymorphisms of genes involved in aminergic neurotransmission. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 205-14

Ebstein RP, Levine J, Geller V, Auerbach J, Gritsenko I, Belmaker RH. Dopamine D4 receptor and serotonin transporter promoter in the determination of neonatal temperament. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 238-46

Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett ER, Nemanov L, Katz M, Belmaker RH. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996; 12: 78-80

Ebstein RP, Segman R, Benjamin J, Osher Y, Nemanov L, Belmaker RH. 5-HT2C (HTR2C) serotonin receptor gene polymorphism associated with the human personality trait of reward dependence: interaction with dopamine D4 receptor (D4DR) and dopamine D3 receptor (D3DR) polymorphisms. *Am J Med Genet* 1997; 74: 65-72

Ekelund J, Lichtermann D, Järvelin MR, Peltonen L. Association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene in a large Finnish cohort sample. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1453-5

Eley TC, Lichtenstein P, Stevenson J. Sex differences in the etiology of aggressive and nonaggressive antisocial behavior: results from two twin studies. *Child Dev* 1999; 70: 155-68

Eley TC, Plomin R. Genetic analyses of emotionality. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 279-84

Evers EA, Cools R, Clark L, van der Veen FM, Jolles J, Sahakian BJ, Robbins TW. Serotonergic modulation of prefrontal cortex during negative feedback in probabilistic reversal learning. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1138-47

Fernstrom JD. Role of the precursor availability in the control of monoamine biosynthesis in brain. *Physiol Rev* 1983; 63: 484-546

Fiedler P. *Integrative Psychotherapie bei Persönlichkeitsstörungen*. Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle; 2000

Fiedler P. *Persönlichkeitsstörungen*. Psychologie Verlags Union, Verlagsgruppe Beltz, Weinheim, 5.Auflage; 2001

Freire MT, Hutz MH, Bau CH. The DBH -1021 C/T polymorphism is not associated with alcoholism but possibly with patients' exposure to life events. *J Neural Transm* 2005; 112: 1269-74

Geijer T, Jönsson E, Neiman J, Persson ML, Brene S, Gyllander A, Sedvall G, Rydberg U, Wasserman D, Terenius L. Tyrosine hydroxylase and dopamine D4 receptor allelic distribution in Scandinavian chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 35-9

Gelernter J, Kranzler H, Coccaro E, Siever L, New A, Mulgrew CL. D4 dopamine-receptor (DRD4) alleles and novelty seeking in substance-dependent, personality-disorder, and control subjects. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1144-52

Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D, et al. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9991-6

Goldman D, Lappalainen J, Ozaki N. Direct analysis of candidate genes in impulsive behaviours. *Ciba Found Symp* 1996; 194: 139-52

Goldman SJ, D'Angelo EJ, DeMaso DR. Psychopathology in the families of children and adolescents with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1832-5

Goodman M, New A. Impulsive aggression in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2: 56-61

Goridis C, Rohrer H. Specification of catecholaminergic and serotonergic neurons. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 531-41

Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, Reed L, Magenis RE, Civelli O. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 778-85

Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J, Lesch KP, Hamer D, Murphy DL. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet* 2000; 96: 202-16

Grove WM, Eckert ED, Heston L, Bouchard TJ, Segal N, Lykken DT. Heritability of substance abuse and antisocial behavior: a study of monozygotic twins reared apart. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1293-1304

Gurvits IG, Koenigsberg HW, Siever LJ. Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 27-40

Gutknecht L, Jacob C, Strobel A, Kriegebaum C, Müller J, Zeng Y, Markert C, Escher A, Wendland J, Reif A, Mössner R, Gross C, Brocke B, Lesch KP. Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 309-20

Hansenne M, Pitchot W, Pinto E, Reggers J, Scantamburlo G, Fuchs S, Pirard S, Ansseau M. 5-HT1A dysfunction in borderline personality disorder. *Psychol Med* 2002; 32: 935-41

Hansson SR, Mezey E, Hoffman BJ. Serotonin transporter messenger RNA in the developing rat brain: early expression in serotonergic neurons and transient expression in non-serotonergic neurons. *Neuroscience* 1998; 83: 1185-1201

Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, Weinberger DR. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 145-52

Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 297: 400-3

Harvey M, Shink E, Tremblay M, Gagne B, Raymond C, Labbe M, Walther DJ, Bader M, Barden N. Support for the involvement of TPH2 gene in affective disorders. *Molecular Psychiatry* 2004; 9: 980-1

Hauge XY, Grandy DK, Eubanks JH, Evans GA, Civelli O, Litt M. Detection and characterization of additional DNA polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene. *Genomics* 1991; 10: 527-30

Heiman N, Stallings MC, Hofer SM, Hewitt JK. Investigating age differences in the genetic and environmental structure of the tridimensional personality questionnaire in later adulthood. *Behav Genet* 2003; 33: 171-80

Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Flor H, Schumann G, Mann K, Büchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci* 2005; 8: 20-1

Heinzel A, Bermpohl F, Niese R, Pfennig A, Pascual-Leone A, Schlaug G, Northoff G. How do we modulate our emotions? Parametric fMRI reveals cortical midline structures as regions specifically involved in the processing of emotional valences. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 25: 348-58

Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, Bajwa P, Parsons LH, Tecott LH. Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15049-54

Herrmann MJ, Huter T, Müller F, Mühlberger A, Pauli P, Reif A, Renner T, Canli T, Fallgatter AJ, Lesch KP. Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on emotional processing. *Cereb Cortex* 2007; 17: 1160-3

Herrmann, T. *Lehrbuch der empirischen Persönlichkeitsforschung*. Göttingen: Hogrefe; 1991

Higley JD, Linnoila M. Low central nervous system serotonergic activity is traitlike and correlates with impulsive behavior. A nonhuman primate model investigating genetic and environmental influences on neurotransmission. *Ann NY Acad Sci* 1997; 836: 39-56

Higley JD, Mehlman PT, Poland RE, Taub DM, Vickers J, Suomi SJ, Linnoila M. CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. *Biol Psychiatry* 1996; 40:1067-82

Higley JD, Suomi SJ, Linnoila M. CSF monoamine metabolite concentrations vary according to age, rearing, sex, and are influenced by the stressor of social separation of rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 103: 551-6

Higley JD, Suomi SJ, Linnoila M. A longitudinal assessment of CSF monoamine metabolite and plasma cortisol concentrations in young rhesus monkeys. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 127-45

Ho L, Furlong R, Rubinsztein J, Walsh C, Paykel E, Rubinsztein D. Genetic associations with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96: 36-42

Holmes C, Arranz MJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1507-9

Howard RC. The clinical EEG and personality in mentally abnormal offenders. *Psychol Med* 1984; 14: 569-80

Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46: 157-203

Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 533-54

Hüther G, Rüter E. *Das serotonerge System*. Uni-Med, Bremen; 2000

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

Jacob CP, Strobel A, Hohenberger K, Ringel T, Gutknecht L, Reif A, Brocke B, Lesch KP. Association between allelic variation of serotonin transporter function and neuroticism in anxious cluster C personality disorders. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 569-72

Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992; 72: 165-229

Jang KL, Livesley WJ, Vernon PA, Jackson DN. Heritability of personality disorder traits: a twin study. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94: 438-44

Jönsson EG, Norton N, Gustavsson JP, Orelund L, Owen MJ, Sedvall GC. A promoter polymorphism in the monoamine oxidase A gene and its relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 239-44

Joyce PR, Rogers GR, Miller AL, Mulder RT, Luty SE, Kennedy MA. Polymorphisms of DRD4 and DRD3 and risk of avoidant and obsessive personality traits and disorders. *Psychiatry Res* 2003; 119: 1-10

Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. The Roscommon Family Study. III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 781-8

Kendler KS, Ochs AL, Gorman AM, Hewitt JK, Ross DE, Mirsky AF. The structure of schizotypy: a pilot multitrait twin study. *Psychiatry Res* 1991; 36: 19-36

Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 442-55

Knobelman DA, Hen R, Lucki I. Genetic regulation of extracellular serotonin by 5-hydroxytryptamine(1A) and 5-hydroxytryptamine(1B) autoreceptors in different brain regions of the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 1083-91

Korte SM, Meijer OC, de Kloet ER, Buwalda B, Keijser J, Sluyter F, van Oortmerssen G, Bohus B. Enhanced 5-HT_{1A} receptor expression in forebrain regions of aggressive house mice. *Brain Res* 1996; 736: 338-43

Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I, et al. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet* 1999; 88: 628-33

Kunert HJ, Herpertz S, Saß H. Frontale Dysfunktionen als ätiologische Faktoren bei der Borderline- und Antisozialen Persönlichkeitsstörung? In: Förstl H (Hrsg.), *Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen*. Springer 2002; 291-313

Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association between catechol-O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 835-7

Lander ES. The new genomics: global views of biology. *Science* 1996; 274: 536-9

Lesch KP. Molecular biology, pharmacology, and genetics of the serotonin transporter: psychobiological and clinical implications. In: Baumgarten HG, Göthert M (Hrsg.). Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS. Springer, Berlin; 1997

Lesch KP. Linking emotion to the social brain. The role of the serotonin transporter in human social behaviour. EMBO Rep 2007; 8 Spec No: 24-9

Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996; 274: 1527-31

Lesch KP, Gutknecht L. Focus on The 5-HT_{1A} receptor: emerging role of a gene regulatory variant in psychopathology and pharmacogenetics. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7: 381-85

Lesch KP, Meyer J, Glatz K, Flügge G, Hinney A, Hebebrand J, Klauck SM, Poustka A, Poustka F, Bengel D, Mössner R, Riederer P, Heils A. The 5-HT transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in evolutionary perspective: alternative biallelic variation in rhesus monkeys. J Neural Transm 1997; 104: 1259-66

Lesch KP, Zeng Y, Reif A, Gutknecht L. Anxiety-related traits in mice with modified genes of the serotonergic pathway. Eur J Pharmacol 2003; 480: 185-204

Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL, Van Tol HH, Kidd KK, Livak KJ. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. Hum Mol Genet 1993; 2: 767-73

Lidberg L, Belfrage H, Bertilsson L, Evenden MM, Asberg M. Suicide attempts and impulse control disorder are related to low cerebrospinal fluid 5-HIAA in mentally disordered violent offenders. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 395-402

Limosin F, Romo L, Batel P, Ades J, Boni C, Gorwood P. Association between dopamine receptor D3 gene Ball polymorphism and cognitive impulsiveness in alcohol-dependent men. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 304-6

Links PS, Steiner M, Huxley G. The occurrence of borderline personality disorder in the families of borderline patients. *J Personality Disord* 1988; 2: 14-20

Loehlin JC. *Genes and Environment in Personality Development*. Sage Publications, Neward Park; 1992

Lohse DL, Fitzpatrick PF. Identification of the intersubunit binding region in rat tyrosine hydroxylase. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197: 1543-8

Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A, Berger P, Buchheim P, Channabasavanna SM, Coid B, Dahl A, Diekstra RF, Ferguson B, et al. The International Personality Disorder Examination. The World Health Organization/Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration international pilot study of personality disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 215-24

Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 151-62

Maier W, Lichtermann D, Klingler T, Neun R, Hallmayr J. Prevalences of personality disorders (DSM-III) in the community. *J Pers Disorders* 1992; 6: 187-96

Malleret G, Hen R, Guillou JL, Segu L, Buhot MC. 5-HT_{1B} receptor knock-out mice exhibit increased exploratory activity and enhanced spatial memory performance in the Morris water maze. *J Neurosci* 1999; 19: 6157-68

Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. 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* 2000; 95: 9-23

Martin-Ruiz R, Puig MV, Celada P, Shapiro DA, Roth BL, Mengod G, Artigas F. Control of serotonergic function in medial prefrontal cortex by serotonin-2A receptors through a glutamate-dependent mechanism. *J Neurosci* 2001; 21: 9856-66

McGuffin P, Thapar A. The genetics of personality disorder. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 12-23

Mehlman PT, Higley JD, Faucher I, Lilly AA, Taub DM, Vickers J, Suomi SJ, Linnoila M. Correlation of CSF 5-HIAA concentration with sociality and the timing of emigration in free-ranging primates. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 907-13

Milak MS, Ogden RT, Vinocur DN, Van Heertum RL, Cooper TB, Mann JJ, Parsey RV. Effects of tryptophan depletion on the binding of [¹¹C]-DASB to the serotonin transporter in baboons: response to acute serotonin deficiency. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 102-6

Millon TH, Davis RD. *Disorders of Personality DSM-IV and beyond*, 2nd ed. Wiley, New York; 1996

Mockus SM, Vrana KE. Advances in the molecular characterization of tryptophan hydroxylase. *J Mol Neurosci* 1998; 10: 163-79

Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.). Psychiatrie und Psychotherapie. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York; 2000

Mössner R, Walitza S, Geller F, Scherag A, Gutknecht L, Jacob C, Bogusch L, Remschmidt H, Simons M, Herpertz-Dahlmann B, et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 437-42

Moffitt TE. Parental mental disorder and offspring criminal behavior: an adoption study. *Psychiatry* 1987; 50: 346-60

Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 2004; 4: 109-23

Murphy FC, Smith KA, Cowen PJ, Robbins TW, Sahakian BJ. The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 163: 42-53

Nelson RJ, Demas GE, Huang PL, Fishman MC, Dawson VL, Dawson TM, et al. Behavioral abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Nature* 1995; 378: 383-6

Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N, Smith JC, Markham AF. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res* 1989; 17: 2503-16

Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, Zhang X, Belin TR, Sparkes RS. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 1998; 81: 257-67

Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Cesh A, Lachman H, Saito T, et al. Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. *Psychiatr Genet* 2000; 10: 117-24

Nomura M, Kusumi I, Kaneko M, Masui T, Daiguji M, Ueno T, Koyama T, Nomura Y. Involvement of a polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor gene in impulsive behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187: 30-5

O'Connor TG, McGuire S, Reiss D, Hetherington EM, Plomin R. Co-occurrence of depressive symptoms and antisocial behavior in adolescence : a common genetic liability. *J Abnorm Psychol* 1998; 107: 27-37

Ostendorf F, Angleitner A. NEO-Persönlichkeitsinventar (revidierte Form, NEO-PI-R) nach Costa und McCrae. Hogrefe, Hogrefe; 2003

Ozkaragoz T, Noble EP. Extraversion. Interaction between D2 dopamine receptor polymorphisms and parental alcoholism. *Alcohol* 2000; 22: 139-46

Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin_{1A} receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10734-9

Persson MJ, Wasserman D, Geijer T, Jönsson EG, Terenius L. Tyrosine hydroxylase allelic distribution in suicide attempters. *Psychiatry Res* 1997; 72: 73-80

Persson ML, Wasserman D, Jönsson EG, Bergman H, Terenius L, Gyllander A, Neiman J, Geijer T. Search for the influence of the tyrosine hydroxylase (TCAT)(n) repeat polymorphism on personality traits. *Psychiatry Res* 2000; 95: 1-8

Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005; 8: 828-34

Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 1994; 264: 1733-9

Pogue-Geile M, Ferrell R, Deka R, Debski T, Manuck S. Human novelty-seeking personality traits and dopamine D4 receptor polymorphisms: a twin and genetic association study. *Am J Med Genet* 1998; 81: 44-8

Popava NK, Vishnivetskaya GB, Ivanova EA, Skrinskaya JA, Seif I. Altered behavior and alcohol tolerance in transgenic mice lacking MAO A: a comparison with effects of MAO A inhibitor clorgyline. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 67: 719-27

Pope HG Jr, Jonas JM, Hudson JI, Cohen BM, Gunderson JG. The validity of DSM-III borderline personality disorder. A phenomenologic, family history, treatment response, and long-term follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 23-30

Preisig M, Ferrero F, Malafosse A. Monoamine oxidase A and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms: are they associated with bipolar disorder? *Am J Pharmacogenomics* 2005; 5: 45-52

Puig MV, Artigas F, Celada P. Modulation of the activity of pyramidal neurons in rat prefrontal cortex by raphe stimulation in vivo: involvement of serotonin and GABA. *Cereb Cortex* 2005; 15: 1-14

Puig MV, Celada P, Diaz-Mataix L, Artigas F. In vivo modulation of the activity of pyramidal neurons in the rat medial prefrontal cortex by 5-HT_{2A} receptors: relationship to thalamocortical afferents. *Cereb Cortex* 2003; 13: 870-82

Purcell S, Daly MJ, Sham PC. WHAP: haplotype-based association analysis. *Bioinformatics* 2007; 23: 255-6.

Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, Mann JJ, Brunner D, Hen R. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14476-81

Ramboz S, Saudou F, Amara DA, Belzung C, Segu L, Misslin R, Buhot MC, Hen R. 5-HT_{1B} receptor knock-out -- behavioral consequences. *Behav Brain Res* 1996; 73: 305-12

Reich JH. Familiality of DSM-III dramatic and anxious personality clusters. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177: 96-100

Reif A, Lesch KP. Toward a molecular architecture of personality. *Behav Brain Res* 2003; 139: 1-20

Reuter M, Kuepper Y, Hennig J. Association between a polymorphism in the promoter region of the TPH₂ gene and the personality trait of harm avoidance. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 10: 401-4

Riedel WJ, Klaassen T, Schmitt JA. Tryptophan, mood, and cognitive function. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 581-9

Roberts C, Price GW, Middlemiss DN. Ligands for the investigation of 5-HT autoreceptor function. *Brain Res Bull* 2001; 56: 463-9

Rocha BA, Searce-Levie K, Lucas JJ, Hiroi N, Castanon N, Crabbe JC, Nestler EJ, Hen R. Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B-receptor. *Nature* 1998; 393: 175-8

Role LW, Kelly JP (1991). *The Brain Stem: Cranial Nerve Nuclei and the Monoaminergic Systems*. In: Kandel ER, Schwartz J, Jessell (Eds.) *Principles of neural science*. Prentice-Hall International Inc. East Norwalk, USA, 693-9

Roth BL. Multiple serotonin receptors: clinical and experimental aspects. *Ann Clin Psychiatry* 1994; 6: 67-78

Rubenstein JL. Development of serotonergic neurons and their projections. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 145-50

Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 1998; 103: 273-9

Samochowicz J, Lesch KP, Rottmann M, Smolka M, Syagailo YV, Okladnova O, et al. Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Res* 1999; 86: 67-72

Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Rommelspacher H, Schmidt LG. Dopamine D4 receptor exon III alleles and variation of novelty seeking in alcoholics. *Am J Med Genet* 1997; 74: 483-7

Sano A, Kondoh K, Kakimoto Y, Kondo I. A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene. *Hum Genet* 1993; 91: 405-6

Sarkar G, Kapelner S, Grandy DK, Marchionni M, Civelli O, Sobell J, Heston L, Sommer SS. Direct sequencing of the dopamine D2 receptor (DRD2) in

schizophrenics reveals three polymorphisms but no structural change in the receptor. *Genomics* 1991; 11: 8-14

Saß H, Wittchen HU, Zaudig M (Hrsg.). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV; 1996. Dt. Übersetzung des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatry Association, Washington/DC, 4th edn. Hogrefe. Göttingen/Bern/Toronto/Seattle; 1994

Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L, Buhot MC, Hen R. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science* 1994; 265: 1875-8

Scheuch K, Lautenschlager M, Grohmann M, Stahlberg S, Kirchheiner J, Zill P, Heinz A, Walther DJ, Priller J. Characterization of a functional promoter polymorphism of the human tryptophan hydroxylase 2 gene in serotonergic raphe neurons. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1288-94

Schneider K. Die psychopathischen Persönlichkeiten. Deuticke, Leipzig; 1923

Schulze TG, Muller DJ, Krauss H, Scherk H, Ohlraun S, Sygailo YV, et al. Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96: 801-3

Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 197-217

Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB (Hrsg.) (1994): Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects. Raven Press New York 5.Auflage 283-309, 975-1001

Siever LJ, Amin F, Coccaro EF, Trestman R, Silverman J, Horvath TB, Mahon TR, Knott P, Altstiel L, Davidson M, et al. CSF homovanillic acid in schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 149-51

Siever LJ, Davis KL. A psychobiological perspective on the personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1647-58

Siever LJ, Silverman JM, Horvath TB, Klar H, Coccaro E, Keefe RS, Pinkham L, Rinaldi P, Mohs RC, Davis KL. Increased morbid risk for schizophrenia-related disorders in relatives of schizotypal personality disordered patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 634-40

Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990; 347: 146-51

Staner L, Hilger C, Hentges F, Monreal J, Hoffmann A, Couturier M, Le Bon O, Stefos G, Souery D, Mendlewicz J. Association between novelty-seeking and the dopamine D3 receptor gene in bipolar patients: a preliminary report. *Am J Med Genet* 1998; 81: 192-4

Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, Groothues C, Hawkins A, Rutter M. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *J Abnorm Child Psychol* 2008; 36: 385-98

Strobel A, Debener S, Anacker K, Muller J, Lesch KP, Brooke B. Dopamine D4 receptor exon III genotype influence on the auditory evoked novelty P3. *Neuroreport* 2004; 15: 2411-5

Strobel A, Gutknecht L, Rothe C, Reif A, Mössner R, Zeng Y, Brocke B, Lesch KP. Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. *J Neural Transm* 2003; 110: 1445-53

Strobel A, Wehr A, Michel A, Brocke B. Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and measures of Novelty Seeking in a German population. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 378-84

Strous RD, Bark N, Parsia SS, Volavka J, Lachman HM. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Res* 1997; 69: 71-7

Sullivan PF, Fifeild WJ, Kennedy MA, Mulder RT, Sellman JD, Joyce PR. No association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene (DRD4) in two New Zealand samples. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 98-101

Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, Julius D. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT2c serotonin receptors. *Nature* 1995; 374: 542-6

Thaker G, Adami H, Moran M, Lahti A, Cassady S. Psychiatric illness in families of subjects with schizophrenia-spectrum personality disorders: high morbidity risks for unspecified functional psychoses and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 66-71

Tochigi M, Hibino H, Otowa T, Ohtani T, Ebisawa T, Kato N, Sasaki T. No association of 5-HT2C, 5-HT6 and tryptophan hydroxylase-1 gene polymorphisms with personality traits in the Japanese population. *Neurosci Lett* 2006; 403: 100-2

Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 590-6

Torgersen S, Lygren S, Oien PA, Skre I, Onstad S, Edvardsen J, Tambs K, Kringlen E. A twin study of personality disorders. *Compr Psychiatry* 2000; 41: 416-25

Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, Kennedy J, Seeman P, Niznik HB, Jovanovic V. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 1992; 358: 149-52

Vernon PA, McCarthy JM, Johnson AM, Jang KL, Harris JA. Individual differences in multiple dimensions of aggression: a univariate and multivariate genetic analysis. *Twin Res* 1999; 2: 16-21

Virkkunen M, Goldman D, Linnoila M. Serotonin in alcoholic violent offenders. *Ciba Found Symp* 1996; 194: 168-77

Vosberg HP. The polymerase chain reaction: an improved method for the analysis of nucleic acids. *Hum Gen* 1989; 83: 1-15

Walitza S, Renner TJ, Dempfle A, Konrad K, Wewetzer C, Halbach A, Herpertz-Dahlmann B, Remschmidt H, Smidt J, Linder M, et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry* 2005; 10: 1126-32

Walker EF, Gale S. Neurodevelopmental processes in schizophrenia and schizotypal personality disorders. In: *Schizotypal Personality*. Raine A, Lencz T, Mednick SA (eds.). Cambridge University Press, Cambridge; 1995

Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochemical Pharmacology* 2003; 66: 1673-80

Walther DJ, Peter JU, Bashamakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003; 299: 76

Westergaard GC, Suomi SJ, Higley JD, Mehlman PT. CSF 5-HIAA and aggression in female macaque monkeys: species and interindividual differences. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146: 440-6

Weyers P, Krebs H, Janke W. Reliability and construct validity of a German version of Cloninger's Tridimensional Personality Questionnaire. *Personality and Individual Differences* 1995; 19: 853-61

Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T. *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe; 1997

Young SN (1986). The clinical psychopharmacology of tryptophan. In: Wurtman RJ, Wurtman JJ (Eds.) *Nutrition and the brain*. Raven Press, New York, Vol.7, 48-66

Yuen EY, Jiang Q, Chen P, Gu Z, Feng J, Yan Z. Serotonin 5-HT_{1A} receptors regulate NMDA receptor channels through a microtubule-dependent mechanism. *J Neurosci* 2005; 25: 5488-501

Zabetian CP, Anderson GM, Buxbaum SG, Elston RC, Ichinose H, Nagatsu T, et al. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 515-22

Zhang X, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science* 2004; 305: 217

Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Burch LH, Williams RB, Schwartz DA, Krishnan KR, Caron MG. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron* 2005; 45: 11-6

Zhao JH. 2LD, GENECOUNTING and HAP: Computer programs for linkage disequilibrium analysis. *Bioinformatics* 2004; 20: 1325-6

Zhou Z, Roy A, Lipsky R, Kuchipudi K, Zhu G, Taubman J, Enoch MA, Virkkunen M, Goldman D. Haplotype-based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62: 1109-18

Zill P, Baghai TC, Zwanzger P, Schüle C, Eser D, Rupprecht R, Möller HJ, Bondy B, Ackenheil M. SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. *Molecular Psychiatry* 2004; 9: 1030-6

9. Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

5-HIAA	=	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	=	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
A	=	Adenin
ADHS	=	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
Arg	=	Arginin
ARMS	=	Amplification Refractory Mutation System
BH4	=	Tetrahydrobiopterin
bp	=	Basenpaare
C	=	Cytosin
C	=	Kohlenstoff
CaMKII	=	Ca ²⁺ /Calmodulin dependent Protein Kinase II
DA	=	Dopamin
dbSNP	=	SNP database des National Center of Biotechnology Information
dH ₂ O	=	destilliertes Wasser
DNA	=	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	=	Desoxyribonukleosidtriphosphat
DOPA	=	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
DSM-IV-TR	=	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision
EDTA	=	Ethylendiamintetraacetat
ERP	=	event-related potential
Fe ²⁺	=	Eisen ²⁺ -Ionen
fMRT	=	funktionelle Magnetresonanztomographie
G	=	Guanin
GABA	=	γ-Aminobuttersäure
His	=	Histidin
HTT	=	Serotonintransporter

HWE	=	Hardy-Weinberg-Equilibrium
ICD-10	=	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10.Revision
kb	=	Kilobasenpaare
LD	=	Linkage disequilibrium, Kopplungsungleichgewicht
MAO-A	=	Monoaminoxidase A
MAOALPR	=	MAO-A gene-linked polymorphic region
MAO-B	=	Monoaminoxidase B
MgCl ₂	=	Magnesiumchlorid
mM	=	milimolar
mRNA	=	Messenger Ribonukleinsäure
N	=	Stickstoff
NAD ⁺	=	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (oxidierte Form)
NADH	=	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (reduzierte Form)
NADPH	=	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (reduzierte Form)
NEO-PI-R	=	Revised NEO Personality Inventory
NMDA	=	N-Methyl-D-Aspartat
O ₂	=	Sauerstoff
PCR	=	Polymerase-Kettenreaktion
PKA	=	Proteinkinase A
QTL	=	Quantitative Trait Loci
rh5-HTTLPR	=	5-HT transporter gene-linked polymorphic region des Rhesusaffen
SKID-I	=	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV-TR, Achse I
SKID-II	=	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV-TR, Achse II
SNP	=	Single Nucleotide Polymorphism
SSRI	=	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
T	=	Thymin
TAE	=	Tris-Acetat-Ethylendiamintetraacetat
Taq	=	Thermus aquaticus
TPH	=	Tryptophanhydroxylase
TPH1	=	Tryptophanhydroxylase 1

TPH2	=	Tryptophanhydroxylase 2
TPQ	=	Tridimensional Personality Questionnaire
Trp	=	Tryptophan
VMAT2	=	Vesikulärer Monoamintransporter 2
ZNS	=	Zentralnervensystem

9.2 Abbildung sverzeichnis

Abb. 1:	Überblick über die entscheidenden Schritte der Serotonin Synthese bzw. des Abbaus	9
Abb. 2:	Humane TPH1 und TPH2 Domänen (nach Carkaci-Salli et al., 2006)	11
Abb. 3:	Humane TPH2 Struktur (aus Carkaci-Salli et al., 2006)	11
Abb. 4:	Vergleich der Aminosäuresequenzen von hTPH1 und hTPH2 (nach Walther und Bader, 2003)	12
Abb. 5:	Gelelektrophorese rs4570625	42
Abb. 6:	Gelelektrophorese rs4565946	43
Abb. 7:	Gelelektrophorese rs4341581	43
Abb. 8:	Gelelektrophorese rs11178997	44

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen im Vergleich zwischen zehn Studien (Torgersen et al., 2001)	18
Tabelle 2:	Einteilung der Persönlichkeitsstörungen nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision (ICD-10) und DSM-IV	20
Tabelle 3:	Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) (Costa und McCrae, 1998)	28

Tabelle 4:	Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) (Cloninger et al., 1991)	30
Tabelle 5:	Lokalisation der TPH2 SNPs und Genotypisierungs- verfahren	36
Tabelle 6:	Kopplungsungleichgewicht (LD) zwischen den unter- suchten SNPs	46
Tabelle 7:	Assoziation der einzelnen SNPs mit Cluster B und C Persönlichkeitsstörungen	47
Tabelle 8:	Einzelmarker Assoziation zwischen rs4570625 und rs11178997 und histrionischen, narzisstischen (Cluster B) und selbstunsicheren, zwanghaften (Cluster C) Persönlichkeitsstörungen	49
Tabelle 9:	Geschätzte TPH2 Haplotypen Häufigkeiten und deren Assoziation mit Cluster B und Cluster C Persönlichkeitsstörungen	50
Tabelle 10:	Assoziation zwischen TPH2 rs4570625 und rs11178997 und Achse I Diagnosen	51

Danksagung

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Beckmann, ehemaliger Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg, danke ich für die Möglichkeit der Durchführung meiner Arbeit an seiner Klinik.

Großer Dank gebührt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. K.- P. Lesch, für die freundliche Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates und die Begutachtung meiner Dissertation.

Herrn Professor Dr. B. Allolio danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn OA Dr. C. Jacob, der mich zu jeder Zeit als Ideengeber, Mentor und Berater hilfsbereit, kritisch und zielorientiert begleitend unterstützte.

Frau Ortega, Frau Steigerwald und Frau Töpner danke ich für die exzellente Einarbeitung, Betreuung und methodische Hilfestellung bei der praktischen Durchführung der Probenanalysen im Labor.

Der letzte und größte Dank gebührt meinen Eltern für ihre immerwährende Unterstützung und Hilfe während des Studiums und darüber hinaus.