

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

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

***Stathmin* als Kandidatengen für Cluster C Persönlichkeitsstörungen,
Panikstörung und Agoraphobie**

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

vorgelegt von
Julia Katharina Heupel (geb. Haderlein)
aus Würzburg

Würzburg, März 2013

Referent: Prof. Dr. med. Andreas Reif
Korreferent: Prof. Dr. med. Andreas Warnke
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 29.08.2013

Die Promovendin ist Ärztin.

Im Andenken an meine Schwiegereltern

Für meine Eltern

Für meinen geliebten Moritz

Inhaltsverzeichnis

1 Einführung	1
1.1 Persönlichkeitsdimensionen	1
1.1.1 Die „Big Five“	2
1.1.2 Psychobiologisches Modell nach Cloninger.....	4
1.1.3 Genetik der Persönlichkeit	7
1.2 Persönlichkeitsstörungen	11
1.2.1 Historische Perspektive.....	11
1.2.2 Klassifikation und Diagnostik.....	11
1.2.2.1 ICD-10	11
1.2.2.2 DSM-IV	12
1.2.3 Epidemiologie und Komorbidität.....	15
1.2.4 Ätiologie	16
1.2.5 Genetik der Persönlichkeitsstörungen	20
1.3 Panikstörung und Agoraphobie	24
1.3.1 Historische Perspektive.....	24
1.3.2 Klassifikation und Diagnostik.....	24
1.3.2.1 ICD-10	24
1.3.2.2 DSM-IV	25
1.3.3 Epidemiologie und Komorbidität.....	27
1.3.4 Ätiologie	28
1.3.5 Genetik der Panikstörung und Agoraphobie	30
1.4 Das <i>Stathmin-Gen</i>	32
1.4.1 Gen-Aufbau und Proteinstruktur.....	32
1.4.2 Vorkommen und Funktion	34
1.4.3 <i>Stathmin</i> und neuronale Plastizität	36
1.4.4 <i>Stathmin</i> und Angst.....	37
1.4.5 Lokalisation der Polymorphismen im <i>Stathmin-Gen</i> (<i>Abb. 5</i>).....	39
1.5 Ziel der Arbeit	40
2 Material und Methoden	41
2.1 Patienten- und Kontrollgruppen	41
2.1.1 Persönlichkeitsstörungen	41
2.1.2 Panikstörung und Agoraphobie	41
2.1.3 Kontrollgruppe.....	41
2.1.4 Persönlichkeitsdimensionen.....	42
2.2 Materialien und Geräte	43
2.2.1 Enzyme	43
2.2.2 Oligonukleotidprimer	43
2.2.3 Puffer und Lösungen.....	44
2.2.4 Chemikalien	45
2.2.5 Geräte.....	45
2.2.6 Software für die statistische Auswertung.....	46
2.3 Methoden	47
2.3.1 PCR.....	47
2.3.2 Sequenzierung.....	51
2.3.3 Restriktionsverdau	53
2.3.4 Agarose-Gelelektrophorese	53
2.3.5 Kapillar-Gelelektrophorese.....	54
2.3.6 Statistische Methoden	56

3	Ergebnisse	57
3.1	Assoziationsanalysen des rs182455	57
3.1.1	Ergebnisse der Restriktionsfragmentlängenanalyse	57
3.1.2	Assoziation des rs182455 mit Persönlichkeitseigenschaften	57
3.1.3	Assoziation des rs182455 mit Persönlichkeitsstörungen	59
3.1.4	Assoziation des rs182455 mit Panikstörung und Agoraphobie	61
3.2	Assoziationsanalysen des STR-Bereichs	62
3.2.1	Ergebnisse der Sequenzierung und Primerdesign	62
3.2.2	Ergebnisse der Fragmentlängenanalyse	64
3.2.3	Assoziation des STR-Bereichs mit Persönlichkeitseigenschaften	68
3.2.4	Assoziation des STR-Bereichs mit Persönlichkeitsstörungen	69
3.2.5	Assoziation des STR-Bereichs mit Panikstörung und Agoraphobie	72
3.3	Linkage Disequilibrium- und Haplotypanalysen der Promotor-Polymorphismen	75
3.3.1	Linkage Disequilibrium-Analysen	75
3.3.2	Haplotypanalysen	76
3.3.2.1	Haplotypanalysen bei Persönlichkeitsstörungen	76
3.3.2.2	Haplotypanalysen bei Panikstörung und Agoraphobie	88
4	Diskussion	97
4.1	Assoziation der Polymorphismen	97
4.1.1	Assoziation mit Persönlichkeitseigenschaften	97
4.1.2	Assoziation mit Persönlichkeitsstörungen	99
4.1.3	Assoziation mit der Panikstörung und Agoraphobie	100
4.1.4	Ätiologische und Komorbiditätsmodelle anhand der gefundenen Assoziationen ..	103
4.2	Geschlechtereffekte	104
4.3	Polymorphismen innerhalb des <i>Stathmin</i>-Gens	107
4.3.1	Polymorphismen in regulatorischen Genregionen des <i>Stathmin</i> -Gens	107
4.4	Mausmodelle für Angsterkrankungen	110
4.4.1	Knockout-Mäuse für Ängstlichkeit und Angststörungen	111
4.4.2	Das Modell der <i>Stathmin</i> -defizienten Maus	111
4.4.2.1	Verhalten <i>Stathmin</i> -defizienter Mäuse	112
4.4.2.2	Strukturelle Veränderungen bei <i>Stathmin</i> -defizienten Mäusen	112
4.4.2.3	Gemeinsamkeiten zwischen Maus und Mensch	113
4.5	Eine gemeinsame genetische Grundlage der Angst	115
4.6	Ausblick	116
5	Zusammenfassung	119
6	Literaturverzeichnis	121
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	139
7.1	Abbildungsverzeichnis	139
7.2	Tabellenverzeichnis	140

1 Einführung

“Bei fast allen Tieren, sogar bei Vögeln, bringt Angst den Körper zum Zittern. Die Haut wird blass, Schweiß bricht aus, und die Haare richten sich auf... Die Atmung ist beschleunigt. Das Herz schlägt schnell, wild und gewaltsam... Die geistigen Fähigkeiten sind sehr gestört.“
(Charles Darwin, 1872)

Bereits Darwin sprach von einer evolutionären Bedeutung der Angst, die einerseits für das Überleben von Mensch und Tier essentiell sei, aber - wie in diesem Zitat angedeutet - bei zu starker Ausprägung auch rasch zu körperlichen und psychischen Beeinträchtigungen führen kann (Morschitzky, 2004). In dieser Arbeit soll daher der Frage nachgegangen werden, ob diese evolutionäre Bedeutung der Angst auch eine gemeinsame genetische Grundlage aufweist, sowohl bezüglich verschiedener Spezies als auch bezüglich verschiedener Ausprägungen der Angst: von der Persönlichkeitseigenschaft der Ängstlichkeit über die ängstlichen Persönlichkeitsstörungen bis hin zu den Angststörungen anhand des Beispiels der Panikstörung und Agoraphobie. Um die Hypothese einer gemeinsamen genetischen Grundlage dieser evolutionären Eigenschaft zu überprüfen, wurde das *Stathmin*-Gen, welches im Mausmodell bereits überzeugende Befunde dafür lieferte, dass es auf angeborene und erlernte Furcht von Mäusen einen entscheidenden Einfluss ausübt, in der vorliegenden Arbeit bezüglich dieser Eigenschaften und der genannten Krankheitsbilder in einem Patienten- und einem Kontrollkollektiv untersucht.

1.1 Persönlichkeitsdimensionen

Ein Blick in die Wissenschaftsgeschichte zeigt, dass Philosophen, Psychologen und Psychiater seit jeher bemüht waren, Persönlichkeitsmerkmale herauszuarbeiten, durch die sich die Persönlichkeit und Persönlichkeitsunterschiede kategorisieren lassen. Hier ist einerseits die seit der Antike bestehende Typenlehre von Bedeutung, mittels derer der Versuch unternommen wurde, Typen als sich ausschließende Konstellationen von Merkmalen und Eigenschaften zu klassifizieren (Amelang, 2006). Auf der anderen Seite findet seit dem letzten Jahrhundert sowohl in der faktorenanalytischen Persönlichkeitspsychologie als auch in psychobiologischen Modellen eine Untergliederung der Persönlichkeit in Dimensionen statt. Hierdurch war es erstmals möglich Persönlichkeitszüge zu quantifizieren, indem diesen Punktwerte zugeordnet wurden. Dabei bestand die Schwierigkeit in erster Linie darin, eine möglichst überschaubare Anzahl stabiler Persönlichkeitsfaktoren zu identifizieren, die dennoch in der Lage sind, die Persönlichkeit in ihrer Gesamtheit zu erfassen (Fiedler, 2001).

1.1.1 Die „Big Five“

Verschiedene Studien, die dies zum Ziel hatten, stützten sich auf einen lexikalischen Ansatz und führten gemeinsam zum sogenannten Fünf-Faktoren-Modell der Persönlichkeit, den *Big Five*, dem gegenwärtig gebräuchlichsten Modell der faktorenanalytischen Persönlichkeitspsychologie. Diesem Ansatz liegt die Annahme zugrunde, dass Persönlichkeitseigenarten in der Sprache sehr detailliert widergespiegelt werden. Als erste folgten Allport und Odbert 1936 dieser Auffassung und identifizierten im Zuge einer sogenannten „psycholexikalischen Studie“ 17953 Begriffe zur Charakterisierung von Eigenschaften aus dem *Webster's New International Dictionary* (Allport, 1936). Aus diesen suchten sie wiederum 4500 Wörter heraus, die speziell überdauernde Persönlichkeitseigenschaften beschreiben sollten. Catell knüpfte später an diese Vorarbeiten an und reduzierte diese Liste mit 4500 Begriffen auf 35 Cluster, denen er am Ende 12 Hauptfaktoren zu Grunde legte (Catell, 1943; Catell, 1944; Catell, 1945; Amelang, 2006). Tupes und Christal sowie Norman nutzten 1961 und 1963 für Ihre Forschungen Catells Ergebnisse und konnten aus diesen nochmals fünf grundlegende Faktoren extrahieren (Tupes, 1961; Norman, 1963). Bereits 1949 kam Fiske, der Selbst- und Peer-Beurteilungen untersuchte, zu demselben Resultat, dass es fünf Hauptfaktoren der Persönlichkeit geben müsse (Fiske, 1949). Auch Amelang und Borkenau konnten 1982 in zahlreichen Untersuchungen fünf Faktoren herausfiltern, die mit den bereits gefundenen sehr gut korrelierten (Amelang, 1982; Fiedler, 2001). Costa und McCrae identifizierten 1985 schließlich ebenfalls fünf stabile Grundfaktoren der Persönlichkeit (Costa, 1985). Zusammenfassend ließ sich dabei feststellen, dass diese *Big Five* sich weitgehend unabhängig im Hinblick auf die verwendete statistische Methode, das Fragebogeninstrument und die Art der Stichprobe verhalten und auch nicht spezifisch für einen Sprach- oder Kulturraum sind (Costa, 1987). Auf der Grundlage dieser Eigenschaften entwickelten Costa und Mc Crae schließlich einen Fragebogen, den sogenannten NEO Personality-Inventory (NEO-PI), der die *Big Five* direkt erfassen sollte (Costa, 1985). Inzwischen liegt eine Überarbeitung als NEO-PI-R vor (Revised NEO Personality-Inventory, Costa und Mc Crae 1992) zu der Ostendorf und Angleitner 2004 eine deutsche Fassung veröffentlicht haben (Costa, 1992; Ostendorf, 2004; Simon, 2006). Dabei wurden die fünf Faktoren wie folgt benannt:

1. **Neurotizismus** (*Neuroticism*)
2. **Extraversion** (*Extraversion*)
3. **Offenheit für Erfahrungen** (*Openness to Experience*)
4. **Verträglichkeit** (*Agreeableness*)
5. **Gewissenhaftigkeit** (*Conscientiousness*)

Im 240 Fragen umfassenden NEO-PI-R wurde jeder dieser fünf Faktoren nochmals in 6 Facetten untergliedert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Dimensionen und Facetten des NEO-PI-R (modifiziert nach Ostendorf und Angleitner, 2004)

Dimension	Facetten
Neurotizismus (N)	N1: Ängstlichkeit N2: Reizbarkeit N3: Depression N4: Soziale Befangenheit N5: Impulsivität N6: Verletzlichkeit
Extraversion (E)	E1: Herzlichkeit E2: Geselligkeit E3: Durchsetzungsfähigkeit E4: Aktivität E5: Erlebnishunger E6: Frohsinn
Offenheit für Erfahrungen (O)	O1: Offenheit für Phantasie O2: Offenheit für Ästhetik O3: Offenheit für Gefühle O4: Offenheit für Handlungen O5: Offenheit für Ideen O6: Offenheit des Werte- und Normensystems
Verträglichkeit (A)	A1: Vertrauen A2: Freimütigkeit A3: Altruismus A4: Entgegenkommen A5: Bescheidenheit A6: Gutherzigkeit
Gewissenhaftigkeit (C)	C1: Kompetenz C2: Ordnungsliebe C3: Pflichtbewusstsein C4: Leistungsstreben C5: Selbstdisziplin C6: Besonnenheit

Entsprechend der 6 Facetten des **Neurotizismus** sind Personen, die hohe Punktwerte auf der Neurotizismus-Skala aufweisen, im Allgemeinen affektlabil, leicht erregbar und impulsiv.

Eine Person mit hohen Werten für die Dimension der **Extraversion** verfügt über ein großes Bedürfnis, sich sozial mitzuteilen, und in diesem Zusammenhang über eine hohe soziale Aktivität auf dem Boden einer meist optimistisch geprägten Grundstimmung.

Hohe Punktwerte auf der Skala der **Offenheit für Erfahrungen** sind verbunden mit einer regen Phantasiewelt, Experimentierfreudigkeit und Wissbegierigkeit.

Personen, die hohe Werte auf der **Verträglichkeits**-Skala erreichen, sind durch Eigenschaften wie Mitgefühl, Wohlwollen, zwischenmenschliches Vertrauen und Hilfsbereitschaft gekennzeichnet.

Hohe Punktwerte für die Dimension der **Gewissenhaftigkeit** werden von Personen erzielt, die sich durch Ehrgeiz, Zielstrebigkeit, Ausdauer und Fleiß auszeichnen (Wiggings, 1992; Amelang, 2006).

Diese Fragebogen-Veröffentlichungen von Costa und McCrae zur direkten Erfassung der genannten *Big Five* erwiesen sich als revolutionär für die dimensionale Persönlichkeitspsychologie. Es folgten eine Reihe von Nachfolgeuntersuchungen, in denen wiederholt aus umfangreichen Listen mit Persönlichkeitseigenschaften Faktoren ermittelt werden konnten, die den von Costa und McCrae identifizierten fünf Hauptfaktoren weitgehend entsprachen (Wiggings, 1992; Goldberg, 1993). Des Weiteren schienen Fremd- und Selbstbeurteilungen häufig zu ähnlichen Faktoren zu führen (Costa, 1987). Diese beiden Aspekte sprechen für eine hohe Universalität und Validität des Fünf-Faktoren-Modells (Fiedler, 2001).

1.1.2 Psychobiologisches Modell nach Cloninger

Ein weiteres dimensionales Konzept stellt das psychobiologische Persönlichkeitsmodell von Cloninger 1987 dar (Cloninger, 1987). Dieser an neurobiologischen Lernprozessen orientierte und theoretisch begründete Ansatz beinhaltet zunächst drei vorwiegend über Vererbung definierte zentrale Hirnfunktionssysteme, die mit dem Monoamin-Neurotransmittersystem in engem Zusammenhang stehen und mit bestimmten Temperamentsfaktoren assoziiert sind (Fiedler, 2001):

1. das System der Verhaltensaktivierung, Temperamentsfaktor „**novelty seeking**“ (Suche nach neuen Erfahrungen), zugehöriges Monoamin: Dopamin
2. das System der Verhaltenshemmung, Temperamentsfaktor „**harm avoidance**“ (Verletzungsvermeidung), zugehöriges Monoamin: Serotonin
3. das System der Verhaltensbeibehaltung, Temperamentsfaktor „**reward dependence**“ (Belohnungsabhängigkeit), zugehöriges Monoamin: Noradrenalin

Dieses Modell war die Basis des Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ), den Cloninger entwickelte. Dieses Instrument sollte mittels 100 Items die drei genannten Faktoren mit je 4 Subskalen abbilden (siehe Tabelle 2). In einer Feldstudie mit über 1000 Personen

konnte Cloninger 1991 die interne Konsistenz sowie die faktorenanalytisch dreidimensionale Struktur seines zugrundeliegenden Persönlichkeitskonzeptes weitgehend bestätigen (Cloninger et al., 1991).

Tabelle 2: Dimensionen und Subskalen des TPQ (modifiziert nach Cloninger, 1991)

Dimension	Subskala
„novelty seeking“ (NS)	NS1: <i>exploratory excitability</i> NS2: <i>impulsiveness</i> NS3: <i>extravagance</i> NS4: <i>disorderliness</i>
„harm avoidance“ (HA)	HA1: <i>anticipatory worry</i> HA2: <i>fear of uncertainty</i> HA3: <i>shyness with strangers</i> HA4: <i>fatigability and asthenia</i>
„reward dependence“ (RD)	RD1: <i>sentimentality</i> RD2: <i>persistence</i> RD3: <i>attachment</i> RD4: <i>dependence</i>

Da insbesondere der Temperamentsfaktor der „reward dependence“ nicht ganz den theoretischen Erwartungen Cloningers entsprach, begann er sein Modell zu erweitern. So fügte Cloninger 1993 als eine vierte Temperamentsdimension die „**persistence**“, also Beharrlichkeit, hinzu, um die Achse der „reward dependence“ nochmals zu unterteilen. Außerdem enthielt sein neues Konzept neben den Temperamentsfaktoren nun zusätzlich die drei Charakterdimensionen „*self directness*“ (Selbstbezogenheit), „*cooperativeness*“ (Kooperativität) und „*self transcendence*“ (Selbsttranszendenz); diese drei Faktoren unterliegen laut Cloninger einer starken entwicklungspsychologischen und sozialen Beeinflussung (Cloninger et al., 1993). Die vier Temperamentsdimensionen „novelty seeking“, „harm avoidance“, „reward dependence“, und „persistence“ werden dagegen von Cloninger als vier genetisch prädisponierte und voneinander unabhängige Faktoren angesehen (Fiedler, 2001; Berger, 2004).

Die Dimension des „novelty seeking“ (Suche nach neuen Erfahrungen) beruht dabei - wie bereits beschrieben - auf dem Hirnfunktionssystem der Verhaltensaktivierung und wird vorwiegend mit dem Neurotransmitter Dopamin in Verbindung gebracht. Entscheidend für

dieses Hirnfunktionssystem sind laut Cloninger vor allem Bahnen, die vom Mesencephalon zum Striatum und in weitere Regionen des limbischen Systems projizieren. Cloninger nahm an, dass diese mesolimbische dopaminerge Aktivität eine bedeutende Rolle für die Antwort auf neue Reize und somit auch für den Faktor „novelty seeking“ spielt. Ein hoher Punktwert spiegle sich hier in einer erniedrigten basalen Dopamin-Freisetzung und einer kompensatorisch erhöhten Dopamin-Sensitivität im Striatum wider. Aufgrund dieser erhöhten dopaminergen Sensitivität scheinen Personen, die hohe Punktwerte auf der „novelty seeking“-Skala erzielen, ein Hochgefühl zu erleben, wenn sie neue Dinge ausprobieren. Diese Personen zeichnen sich daher durch Eigenschaften wie Neugierde, leichte Erregbarkeit, Experimentierfreudigkeit und Enthusiasmus aus.

Der Faktor „harm avoidance“ (Verletzungsvermeidung) basiert laut Cloninger auf dem Hirnfunktionssystem der Verhaltenshemmung und unterliegt vorwiegend einer Steuerung durch den Neurotransmitter Serotonin. Die Neuromodulation dieser Verhaltenshemmung spiegelt sich dabei laut Cloninger in serotonergen, noradrenergen und cholinergen Projektionen zur Amygdala und dem septohippocampalen System wider, welches wiederum zahlreiche Verbindungen zum eng benachbarten temporalen Kortex aufweist. Des Weiteren bestehe eine positive Korrelation zwischen der Temperamentsdimension „harm avoidance“ und der mesolimbischen serotonergen Aktivität. Hohe Punktwerte auf der „harm avoidance“-Skala gehen hier laut Cloninger mit einer vermehrten Serotonin-Ausschüttung und einer kompensatorischen postsynaptischen Desensitierung der Rezeptoren einher. Gemäß der zugrundeliegenden Theorie der Verhaltenshemmung können Personen mit hohen „harm avoidance“-Werten durch vermeidende Persönlichkeitseigenschaften wie Ängstlichkeit, Zweifel und übertriebene Vorsicht charakterisiert werden.

Die Dimension der „reward dependence“, also Belohnungsabhängigkeit, basiert auf dem Hirnfunktionssystem der Verhaltensbeibehaltung, vor allem im Bezug auf soziale Verhaltensweisen einer Person. In diesem System spielt laut Cloninger insbesondere das Erlernen von gepaarten Assoziationen eine bedeutende Rolle. Hierbei wird ein neutraler Stimulus mit einem Reiz gepaart, der eine bestimmte Reaktion hervorruft. Für diesen Lernvorgang postuliert Cloninger Noradrenalin als den zugehörigen Neurotransmitter. Des Weiteren stellt Cloninger die Hypothese auf, dass die Temperamentsdimension der „reward dependence“ sich in individuellen Unterschieden der postsynaptischen Sensitivität im frontalen Kortex, in welchen die noradrenergen Bahnen aus dem Nucleus coeruleus projizieren, widerspiegelt. Er fordert für den Faktor der „reward dependence“, ähnlich wie für die Dimension des „novelty seeking“, eine positive Korrelation mit einer niedrigen basalen präfrontalen Aktivität und einer dadurch kompensatorisch erhöhten Sensitivität gegenüber einer Noradrenalin-Freisetzung. Durch diese erhöhte postsynaptische Sensitivität ergibt sich eine besser ausgeprägte Fähigkeit für das Lernen von gepaarten Assoziationen. Personen, die hohe Werte auf der Skala des Faktors der „reward dependence“ erzielen, werden als

sensibel und warmherzig beschrieben. Sie pflegen zahlreiche und lang anhaltende soziale Kontakte, zeichnen sich aber auch durch ein hohes Maß an Abhängigkeit aus. Diese Verhaltensweisen lassen sich gut mit dem Modell der sozialen Verhaltensbeibehaltung und dem Lernen von gepaarten Assoziationen in Einklang bringen.

Die vierte Dimension der „persistence“, also Beharrlichkeit, fügte Cloninger den drei anfänglich von ihm herausgearbeiteten Temperamentsfaktoren schließlich als eigenständigen Faktor hinzu. Diese Dimension der „persistence“ soll dabei die Verhaltensbeibehaltung trotz Erschöpfung oder Kritik näher charakterisieren. Dieser Faktor der Beharrlichkeit spiegelt sich laut Cloninger in unterschiedlichen Mustern in der Modulation intermittierender Verstärkung wider. Im Wesentlichen werden bei dieser Art von Verstärkung Signale einer intermittierenden Bestrafung letztendlich in Belohnungssignale umgewandelt, indem durch eine Kurzschlussaktivierung des verhaltenshemmenden Systems eine Aktivierung des verhaltensaktivierenden Systems erfolgt. Das anatomische Korrelat der Verbindung dieser beiden Systeme besteht laut Cloninger in einer Projektion vom hippocampalen Subiculum, als Teil des inhibierenden Systems, zum Nucleus accumbens, als Teil des aktivierenden Systems. Folglich zeichnen sich Personen, die hohe Werte auf der „persistence“-Skala erzielen, durch eine extrem frustrationstolerante Beharrlichkeit aus.

Dieses überarbeitete sieben-dimensionale Modell Cloningers mit den hier beschriebenen vier Temperaments- und drei Charakterfaktoren kann mit dem eigens dafür konstruierten Temperament and Character Inventory (TCI) erfasst werden. Mit Hilfe dieses Inventars können individuelle Unterschiede sowohl bezogen auf normale als auch auf aberrante Verhaltensweisen herausgearbeitet werden. Somit konnte der TCI für Normalpopulationen ebenso wie für psychiatrische Patienten repliziert werden und er gilt gegenwärtig auch als nützliches Instrument für den klinischen Alltag, wo er insbesondere zur Diagnostik und Differentialdiagnostik einen Beitrag leisten kann (Cloninger, 1994).

1.1.3 Genetik der Persönlichkeit

Die meisten Persönlichkeitskonzepte beinhalten die Annahme, dass die Persönlichkeit sowohl durch genetische Faktoren als auch durch Umwelteinflüsse bedingt ist. Die mutmaßliche genetische Grundlage der Persönlichkeit konnte schließlich mit Hilfe zahlreicher Zwillingsstudien, die meist die Dimensionen des TPQ und des NEO-PI-R als Basis für ihre Forschungen nutzten, bestätigt werden. Mehrere solcher Zwillingsuntersuchungen konnten hierbei Heritabilitäten von über 50% für die drei Temperamentfaktoren Cloningers „novelty seeking“, „harm avoidance“ und „reward dependence“ nachweisen (Kernberg, 2000). Auch im Hinblick auf die *Big Five* von Costa und McCrae waren die Korrelationen zwischen monozygoten Zwillingen durchwegs höher als die zwischen dizygoten und die Erblichkeit für diese fünf Faktoren lag bei ca. 50% (Angleitner, 1995). Die zahlreichen Zwillingsstudien zur erblichen Grundlage der Persönlichkeit konvergieren laut Bouchard in der Aussage, dass

etwa 60% der phänotypischen Varianz der Persönlichkeit durch genetische Faktoren und zum anderen Teil durch sekundäre außerfamiliäre soziale Parameter bedingt sind, wohingegen primäre familiäre Sozialvariablen eine eher untergeordnete Rolle spielen (Bouchard und Loehlin, 2001).

Die Suche nach einzelnen Ursachen erwies sich jedoch aufgrund der Heterogenität sowohl der genetischen als auch der Umwelt-Determinanten als kompliziert und ineffektiv, so dass derzeit von einer komplexen genetischen Grundlage ausgegangen werden muss, bei der einzelne Gene nur einen geringen Einfluss haben und sowohl Gen-Gen-Interaktionen als auch Gen-Umweltinteraktionen eine wichtige Rolle spielen. Aufgrund dieser komplexen genetischen Grundlage, sind klassische genomweite Kopplungsanalysen eher wenig erfolgversprechend. In diesen Kopplungsanalysen wird das gemeinsame Auftreten genetischer Marker bei bestimmten Erkrankungen oder in diesem Falle Persönlichkeitseigenschaften von Familienmitgliedern untersucht. Diese Untersuchungsmethode kam aufgrund der eher geringen Detektionssensitivität im Hinblick auf die komplexen genetischen Faktoren der Persönlichkeit bislang eher selten und nur in bestimmten psychiatrischen Patientenkollektiven zur Anwendung. Im Rahmen dieser Forschungsbestrebungen konnte dennoch damit begonnen werden, einige spezifische Genloci für komplexe quantitative Merkmale, in diesem Falle Persönlichkeitstzüge, sogenannte Quantitative Trait Loci (QTLs), zu identifizieren (Reif und Lesch, 2003). So gelang mit Hilfe einer aus der kollaborativen Studie der genetischen Grundlage des Alkoholismus abgeleiteten Untersuchung der Nachweis, dass Alkoholismus und die Dimension des „novelty seeking“ nach Cloninger eine starke genetische Assoziation aufweisen, die einem QTL auf Chromosom 4 entsprechen soll (Czerwinski et al., 1999). Eine weitere Kopplungsanalyse, die in Kernfamilien von Alkoholikern durchgeführt wurde, konnte eine signifikante Kopplung zwischen dem Faktor der „harm avoidance“ und einem QTL auf Chromosom 8p21-23 ermitteln, der 38% der Varianz dieser Dimension erklären soll. Zwischen diesem Locus und den drei chromosomalen Regionen 18p, 20p und 21p ließen sich außerdem Gen-Gen-Interaktionen in Form von epistatischen Interaktionen nachweisen (Cloninger et al., 1998); Epistase bedeutet hierbei, dass ein bestimmtes Gen in der Lage ist, die phänotypische Ausprägung eines anderen Gens zu beeinflussen. Bezüglich dieser beschriebenen Kopplungsstudien herrscht allerdings noch Unklarheit darüber, inwieweit die Ergebnisse auf gesunde Kollektive übertragen und in diesen repliziert werden können.

Einen gänzlich anderen hypothesengestützten und daher vielversprechenderen Ansatz stellt die Untersuchung verschiedener Kandidatengene mittels Assoziationsstudien dar, die bei bestimmten phänotypischen Persönlichkeitsmerkmalen eine Rolle spielen könnten. Hierbei wird die Häufigkeit einer Allelfrequenz eines Polymorphismus in einem Kandidatengen in einer Stichprobe von Personen mit einer bestimmten Erkrankung, oder in diesem Falle mit bestimmten Persönlichkeitseigenschaften, mit der Häufigkeit in einer Kontrollgruppe

verglichen. Da die psychobiologische Forschung insbesondere ihr Wissen im Bezug auf die Funktion von Neurotransmittern und deren möglichen Einfluss auf die Persönlichkeitsentwicklung vertieft hat, wurden zunächst Gene des monoaminergen Transmittersystems als Kandidatengene vorgeschlagen und untersucht. Dabei fokussierten sich die genetischen Assoziationsstudien insbesondere auf das serotonerge und das dopaminerge System (Reif und Lesch, 2003).

Das serotonerge System scheint eine sehr wichtige Rolle bei der Gehirnentwicklung und in der synaptischen Plastizität einzunehmen. Das zentrale Serotonin-System funktioniert hierbei offenbar als ein verhaltenshemmendes System und ist beispielsweise an Regulationsmechanismen für Stimmungslage, Ängstlichkeit, Aggression und Impulsivität beteiligt (Cloninger, 1994). Im Hinblick auf diese Eigenschaften konnte gezeigt werden, dass niedrige Serotoninkonzentrationen mit einer erhöhten Impulsivität und Aggressivität und hohe Serotoninkonzentrationen mit einer erhöhten Ängstlichkeit und verminderten Aggressivität korrelieren (Constantino et al., 1997; Heisler et al., 1998; Parks et al., 1998; Ramboz et al., 1998). Aufgrund dieses nachgewiesenen Einflusses des serotonergen Systems auf bestimmte Persönlichkeitseigenschaften wurden mehrere seiner Komponenten molekulargenetisch untersucht. Hierbei konnten in mindestens zwei unabhängigen Studien Assoziationen für die Tryptophanhydroxylase (TPH), das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Synthese von Serotonin (5HT), und für den 5HT-Transporter (5HTT), der für die Wiederaufnahme des Serotonins verantwortlich ist, nachgewiesen werden (New et al., 1998; Nielsen et al., 1998). Hier ließ sich hinsichtlich der polymorphen Region upstream der Transkriptionsstartstelle des 5HTT, *5HTTLPR* genannt, die als kurze geringer exprimierte s-Variante oder als lange vermehrt exprimierte l-Variante vorliegen kann, sowohl in groß angelegten Bevölkerungsstudien als auch in Familienstudien eine Assoziation zwischen dem s-Allel und der Neurotizismus-Dimension der *Big Five*, für die beispielsweise ängstliche Verhaltensweisen charakteristisch sind, nachweisen (Lesch et al., 1996; Greenberg et al., 2000).

Ebenso wurde mit dem dopaminergen System verfahren. Dieses Neurotransmittersystem ist unter anderem deshalb für die genetische Grundlage der Persönlichkeit von Interesse, da es in das Belohnungssystem des Gehirns und somit auch in die Entwicklung von Suchtverhalten involviert ist. Zudem repräsentiert eine Dysfunktion dieses Belohnungssystems gemeinsam mit einer niedrigen basalen Dopamin-Freisetzung und einer kompensatorisch erhöhten postsynaptischen Sensitivität laut Cloninger einen hohen Wert für den Temperamentsfaktor „novelty seeking“. Das Dopamin-System scheint somit ebenfalls eine bedeutende Rolle für bestimmte Persönlichkeitseigenschaften zu spielen. Hinsichtlich seiner beteiligten Komponenten konnten Assoziationen für die Tyrosinhydroxylase (TH) (Persson et al., 2000), das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Dopamin-Synthese, und für die Rezeptoren DRD2, DRD3 und DRD4 nachgewiesen werden. Für diese Rezeptoren zeigten sich hierbei

Assoziationen mit erhöhten „novelty seeking“ Werten (Benjamin et al., 1996; Ebstein et al., 1996; Duaux et al., 1998; Noble et al., 1998; Staner et al., 1998; Ebstein et al., 2000; Okuyama et al., 2000; Ronai et al., 2001).

Das noradrenerge System, das als zentrales Erregungssystem fungiert und laut Cloninger für die Verhaltensbeibehaltung und im Hinblick auf die Dimension der „reward dependence“ eine wichtige Rolle spielt, wurde ebenfalls im Zusammenhang mit Persönlichkeitseigenschaften zum Gegenstand genetischer Untersuchungen. Hierbei konnte beispielsweise für einen Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP) in der Promotorregion des Adrenozeptors ADRA2A eine signifikante Assoziation mit den Eigenschaften Erregbarkeit, indirekter und verbaler Feindseligkeit und Negativität nachgewiesen werden, wobei der Polymorphismus für 2-8% der Varianz dieser Eigenschaften verantwortlich sein soll (Comings et al., 2000).

Auch Gene, die für Enzyme kodieren, die in den Abbau der beschriebenen monoaminergen Transmitter involviert sind, wurden auf einen Zusammenhang mit Persönlichkeitseigenschaften hin untersucht. Hier konnte für das Enzym Monoaminoxidase A (MAO-A) eine humane Stopmutation gefunden werden, die zu einer fehlenden Expression des Enzyms und somit zu erhöhten 5HT-Spiegeln führt. Träger dieser Mutation sind durch ein deutlich gesteigertes Aggressionsverhalten, Hypersexualität, kriminelle Verhaltensweisen und eine milde geistige Retardierung gekennzeichnet, was zusammenfassend als Brunner-Syndrom bezeichnet wird (Brunner et al., 1993). Diese MAOA Mutation ist in der Verhaltensgenetik ein beeindruckendes Beispiel dafür, dass ein einzelnes Gen eine Krankheit hervorrufen kann.

Bezüglich des Enzyms der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) konnte ein funktionaler SNP, auch val158met Polymorphismus genannt, identifiziert werden, in dessen Abhängigkeit das Aktivitätsniveau der COMT zu variieren scheint. Im Hinblick auf diesen val158met Polymorphismus ließen sich bereits Assoziationen mit verschiedenen Persönlichkeitseigenschaften und -dimensionen nachweisen, einerseits für das weniger aktive 158A-Allel mit erhöhter Aggressivität (Strous et al., 1997; Lachman et al., 1998; Kotler et al., 1999), andererseits auch mit hohen „harm avoidance“- , Neurotizismus- sowie erniedrigten Extraversions-Werten (Stein et al., 2005; Hoth et al., 2006), eine Kombination von Persönlichkeitsdimensionen, die insbesondere bei Angststörungen und bei Cluster C Persönlichkeitsstörungen häufig anzutreffen ist.

1.2 Persönlichkeitsstörungen

1.2.1 Historische Perspektive

Die abweichende, gestörte Persönlichkeit wird erstmals 1809 von Philippe Pinel mit der Beschreibung der „Manie sans delire“ nosologisch eingeordnet (Pinel, 1809). Zahlreiche Versuche der systematischen und unsystematischen Typologisierung von Persönlichkeitsauffälligkeiten folgten; Kurt Schneider schließlich gelang es 1923 mit seinem Konzept der „psychopathischen Persönlichkeiten“, ein Klassifikationssystem zu entwickeln, das sich zum Teil in den heutigen Klassifikationssystemen der ICD-10 und DSM-IV wiederfindet (Schneider, 1923). Er postuliert darin, dass abnorme Persönlichkeiten Abweichungen von der Durchschnittsnorm darstellen, die ohne Grenzen in die als normal bezeichneten Persönlichkeiten übergehen und die an ihrer Störung selbst leiden oder unter deren Störung die Gesellschaft leidet. Schneider untergliedert diese psychopathischer Persönlichkeiten schließlich in 10 Formen: die Hyperthymen, die Depressiven, die Selbstunsicheren, die Fanatischen, die Geltungsbedürftigen, die Stimmungslabilen, die Explosiblen, die Gemütlosen, die Willenlosen und die Asthenischen Persönlichkeiten (Schneider, 1928). Diese Definition und Unterteilung Schneiders ähnelt bereits sehr den diagnostischen Kriterien und Gliederungen der heutigen Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV und stellt damit die wichtigste Vorstufe der aktuellen Klassifikationssysteme dar (Fiedler, 2001).

1.2.2 Klassifikation und Diagnostik

In der heutigen Zeit werden zwei Klassifikationssysteme als die international gängigsten Konzepte betrachtet, um psychiatrische Krankheiten zu diagnostizieren: die Internationale Klassifikation der Krankheiten 10 (ICD-10), das Krankheitsklassifikationssystem der WHO, und das Diagnostische und Statistische Handbuch Psychischer Störungen (DSM-IV), das amerikanische Klassifikationssystem.

1.2.2.1 ICD-10

Persönlichkeitsstörungen bilden gemeinsam mit Verhaltensstörungen das Kapitel F-6 der ICD-10. Die hier zusammengefassten Krankheitsbilder zeichnen sich alle durch eine sogenannte Ich-Syntonie aus, was bedeutet, dass die betroffenen Personen sich mit ihrem Verhalten und ihren Gedanken identifizieren können und es als „zu sich gehörig“ empfinden, was häufig dazu führt, dass sie die diagnostizierten Störungen oft nicht als „Störungen ihrer selbst“ erleben.

Die Persönlichkeitsstörungen, die von der ICD-10 als Ausdruck eines individuell-charakteristischen Lebensstils, des Verhältnisses zu sich selbst und zu anderen Personen

angesehen werden, finden sich speziell in den Kapiteln F60 (spezifische Persönlichkeitsstörungen) und F61 (kombinierte Persönlichkeitsstörungen) wieder. Es können dabei folgende spezifische Unterformen gemäß ICD-10 unterschieden werden (WHO, 1993; Fiedler, 2001):

- **Paranoide** Persönlichkeitsstörung (F60.0)
- **Schizoide** Persönlichkeitsstörung (F60.1)
- **Dissoziale** Persönlichkeitsstörung (F60.2)
- **Emotional-instabile** Persönlichkeitsstörung (F60.3)
 - **Impulsiver** Typ (F60.30)
 - **Borderline** Typ (F60.31)
- **Histrionische** Persönlichkeitsstörung (F60.4)
- **Anankastische (zwanghafte)** Persönlichkeitsstörung (F60.5)
- **Ängstliche (vermeidende)** Persönlichkeitsstörung (F60.6)
- **Asthenische (abhängige)** Persönlichkeitsstörung (F60.7)
- **Sonstige spezifische** Persönlichkeitsstörungen (F60.8)
 - narzisstische Persönlichkeitsstörung
 - haltlose Persönlichkeitsstörung
 - exzentrische Persönlichkeitsstörung
 - passiv-aggressive Persönlichkeitsstörung
 - psychoneurotische Persönlichkeitsstörung
 - unreife Persönlichkeitsstörung
- **Persönlichkeitsstörung** nicht näher bezeichnet (F60.9)

1.2.2.2 DSM-IV

Das DSM-IV versucht der Komplexität und Differenziertheit psychischer Störungen durch eine multiaxiale Strukturierung gerecht zu werden (APA, 1994).

- **Achse I:** Diagnose einer oder mehrerer psychiatrischer Störungen
- **Achse II:** Persönlichkeitsstörungen und Entwicklungs-/Intelligenzstörungen
- **Achse III:** körperliche Störungen
- **Achse IV:** psychosoziale Belastungsfaktoren und ihr Schweregrad
- **Achse V:** globale Beurteilung des psychosozialen Funktionsniveaus

Die in der Achse II enthaltenen Persönlichkeitsstörungen werden vom DSM-IV als extremisierte Persönlichkeitszüge aufgefasst und durch folgende diagnostische Kriterien charakterisiert (Berger, 2004):

1. Das überdauernde Erlebens- und Verhaltensmuster muss sich in mindestens zwei der nachfolgenden Bereiche manifestieren: Kognition, Affektivität, Gestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen, Impulskontrolle.
2. Das überdauernde Muster ist unflexibel und tiefgreifend in einem weiten Bereich persönlicher und sozialer Situationen.
3. Das überdauernde Muster führt in klinisch bedeutender Weise zu Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
4. Das Muster ist stabil und langdauernd und sein Beginn kann zumindest in die Adoleszenz oder das frühe Erwachsenenalter zurückverfolgt werden.
5. Das überdauernde Muster lässt sich nicht besser als Manifestation oder Folge einer anderen psychischen Störung erklären.
6. Das Muster geht nicht auf die direkte Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.

Diese allgemeinen Kriterien, die denen der ICD-10 stark ähneln, sind wiederum den Subgruppen des DSM-IV vorgeordnet. Im Gegensatz zur ICD-10 findet im DSM-IV eine Unterteilung in 3 Hauptgruppen statt, die sogenannten Cluster, die jedoch nicht durch Clusteranalysen, sondern anhand der im Vordergrund stehenden klinischen Erscheinungsbilder ermittelt wurden (Fiedler, 2001):

Cluster A beinhaltet die Persönlichkeitsstörungen, die als „sonderbar und exzentrisch“ bezeichnet werden. Diesen Störungen wird im Zusammenhang mit ätiologischen Überlegungen auch eine konzeptuelle Nähe zu den schizophrenen und wahnhaften Störungen zugeschrieben.

1. Die paranoide Persönlichkeitsstörung

Eine Überempfindlichkeit gegenüber Kritik, durchgängiges Misstrauen und die Neigung, anderen böartige Motive gegen die eigene Person zu unterstellen, sind hier vorherrschend.

2. Die schizoide Persönlichkeitsstörung

Ist durch eine Gleichgültigkeit gegenüber sozialen Situationen, einen sozialen Rückzug sowie eine eingeschränkte zwischenmenschliche emotionale Ausdrucksfähigkeit charakterisiert.

3. Die schizotypische Persönlichkeitsstörung

Dominierend sind hier soziale und zwischenmenschliche Defizite begleitet von Unbehagen, einer mangelnden Beziehungsfähigkeit, exzentrischem Verhalten sowie kognitiven und Wahrnehmungsstörungen. (Diese Störung ist in der ICD-10 als schizotype Störung des Bereichs F2: Schizophrenie klassifiziert.)

Cluster B umfasst eine Gruppe von Persönlichkeitsstörungen, die durch die Begriffe „dramatisch, emotional und launisch“ charakterisiert werden können. Im Hinblick auf die Störungen dieses Clusters wird eine konzeptuelle und ätiologische Nähe zu den affektiven insbesondere den depressiven Störungen vermutet.

1. Die antisoziale Persönlichkeitsstörung

Kennzeichnend sind hier eine kontinuierliche Missachtung und Verletzung der Rechte anderer begleitet von fehlendem Schuldbewusstsein und einem Mangel an Empathie.

2. Die Borderline-Persönlichkeitsstörung

Für diese Störung sind intensive und gleichzeitig instabile Beziehungen, impulsives, selbstdestruktives Verhalten und ein ständiger Wechsel in Stimmungslage und Selbstbild typisch.

3. Die histrionische Persönlichkeitsstörung

Diese Störung ist durch die Neigung, zwischenmenschliche Beziehungen zu emotionalisieren und inszenieren sowie durch ein übermäßiges Aufmerksamkeitsbedürfnis charakterisiert.

4. Die narzisstische Persönlichkeitsstörung

Dominierend ist hier die deutliche Tendenz zur Selbstüberhöhung bei zugleich vorherrschender Überempfindlichkeit gegenüber Kritik.

Cluster C beinhaltet Persönlichkeitsstörungen, die durch die Adjektive „ängstlich und furchtsam“ beschrieben werden können. Ätiologisch und konzeptuell wird bei dieser Gruppe eine Nähe zu Angststörungen und Phobien postuliert.

1. Die vermeidende (selbstunsichere) Persönlichkeitsstörung

Dominierend sind hier eine soziale Gehemmtheit, Minderwertigkeitsgefühle und eine Überempfindlichkeit gegenüber einer negativen Beurteilung durch andere Personen.

2. Die dependente Persönlichkeitsstörung

Hierfür typisch ist ein abhängiges, unterwürfiges Verhalten, mangelnde Selbstständigkeit und Entscheidungsfähigkeit sowie die Angst vor dem Verlassenwerden und vor Kritik.

3. Die zwanghafte Persönlichkeitsstörung

Für diese Störung sind ein sehr detailorientierter Perfektionismus und eine übermäßige Sorgfalt auf Kosten persönlicher Kontakte, Aufgeschlossenheit, Flexibilität und Effizienz charakteristisch.

Unter dem Begriff „andere spezifische Störungen“ werden schließlich noch zwei weitere Persönlichkeitsstörungen im DSM-IV aufgeführt:

Die depressive Persönlichkeitsstörung

Hier sind depressionstypische Gedanken und Verhaltensweisen sowie eine pessimistische Sichtweise und eine Tendenz zur sozialen Anpassung charakteristisch.

Die passiv-aggressive (negativistische) Persönlichkeitsstörung

Dominierend sind hier ein passiver Widerstand gegenüber sozialen Anforderungen und eine extrem negativistische Lebenseinstellung.

Im Gegensatz zur ICD-10 gibt es inzwischen einige Arbeiten zur empirischen Überprüfung der Diagnosekriterien des DSM-IV. In einer Studie fand eine Befragung von Experten statt, die die Verständlichkeit der DSM-IV Kriterien für Persönlichkeitsstörungen mit den Kriterien für die Major Depression vergleichen sollten. Diese konnten bis auf die schizotype und die Borderline-Persönlichkeitsstörung keine Unterschiede zu den Depressionskriterien ausmachen, was eine große Verbesserung gegenüber dem Vorläufermodell DSM-III bedeutet und auch im Bezug auf die Reliabilität der DSM-IV Kriterien als sehr günstig zu werten ist (Blais et al., 2001). Auch konnten für die innere Konsistenz höhere Werte als für diejenige des DSM-III festgestellt werden, die aber noch nicht als völlig zufriedenstellend angesehen werden können (Blais und Norman, 1997). Da somit die DSM-IV Kriterien die diagnostischen Kriterien darstellen, die am besten untersucht sind und daher der Schwierigkeit der Klassifikation von Persönlichkeitsstörungen noch am ehesten gerecht werden, kommen sie auch in dieser Arbeit zur Klassifikation des untersuchten Patientenkollektivs zur Anwendung (Fiedler, 2001; Berger, 2004).

1.2.3 Epidemiologie und Komorbidität

Die Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen in der Bevölkerung variiert in verschiedenen Studien zwischen 5,9 und 22,5% mit einem Median von 11% (Torgersen et al., 2001). Somit scheint die Häufigkeit von Persönlichkeitsstörungen mit der von Angststörungen und Depressionen vergleichbar, allerdings werden diese Störungen aufgrund ihres beschriebenen ich-syntonen Charakters weitaus seltener diagnostiziert und behandelt.

Die beiden genannten aktuellen Diagnosesysteme ICD-10 und DSM-IV erlauben im Gegensatz zu früheren Modellen die Diagnose einer Persönlichkeitsstörung gleichzeitig mit der Diagnose anderer psychiatrischer Erkrankungen. Im DSM-IV wird dies durch das multiaxiale Klassifikationssystem berücksichtigt, indem die Achse II für Persönlichkeitsstörungen und Entwicklungsstörungen reserviert wurde. So kann neben einer Diagnose auf Achse I auch gleichzeitig eine Persönlichkeitsstörung auf Achse II diagnostiziert werden. In der ICD-10 gilt seit 1991 ebenfalls das Komorbiditätsprinzip, was bedeutet, dass so viele

Diagnosen gestellt werden sollen, wie zur Erfassung eines Zustandsbildes nötig sind. Dies ist besonders im Hinblick auf die zum Teil recht hohe Komorbidität von Persönlichkeitsstörungen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen entscheidend. Bei depressiven Patienten werden z.B. ca. 50% Mehrfachdiagnosen vergeben, hier vorwiegend in Form von dependenten, histrionischen, zwanghaften, vermeidend-selbstunsicheren oder Borderline-Persönlichkeitsstörungen. Sehr häufig finden sich Persönlichkeitsstörungen auch bei Patienten, die unter Angst- oder Zwangserkrankungen leiden; dabei werden insbesondere die vermeidend-selbstunsichere und die dependente Persönlichkeitsstörung als komorbide Störungen diagnostiziert. Im Hinblick auf die vermeidend-selbstunsichere Persönlichkeitsstörung finden sich dabei im Vergleich zu den anderen Persönlichkeitsstörungen die höchsten Komorbiditätsraten von über 30% für die soziale Phobie und Zwangsstörungen. Die hohe Komorbidität zwischen der sozialen Phobie und der vermeidend-selbstunsicheren Persönlichkeitsstörung kann dabei wahrscheinlich zum Teil durch eine gemeinsame genetische Grundlage dieser beider Erkrankungen erklärt werden (Reichborn-Kjennerud et al., 2007b).

Anhand all dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass einige Persönlichkeitsstörungen möglicherweise als Risikomerkmale für die Entwicklung von spezifischen psychischen Störungen gelten könnten. Bisherige Befunde lassen dabei folgende Risikokonstellationen erkennen: Eine schizotype Persönlichkeitsstörung kann unter sehr seltenen Umständen in eine manifeste Schizophrenie übergehen. Die dependente, zwanghafte, narzisstische und die Borderline-Persönlichkeitsstörung bieten scheinbar einen Nährboden für affektive Störungen, insbesondere für die Entwicklung einer depressiven Störung. Zudem gehören dependente und vermeidend-selbstunsichere Interaktionseigenarten zu den Beschreibungen von Angst- und Panikstörungen dazu und können daher eventuell als potentielle Risikomerkmale angesehen werden (Reich et al., 1987).

Zwischen den unterschiedlichen Persönlichkeitsstörungen bestehen ebenfalls hohe Komorbiditätsraten. Hier ist besonders überraschend, dass praktisch jede Persönlichkeitsstörung in Kombination mit jeder anderen vorkommen kann, wenngleich Mehrfachdiagnosen einander nahe stehender Persönlichkeitsstörungen vor allem innerhalb eines Clusters häufiger vorkommen (Fiedler, 2001; Berger, 2004).

1.2.4 Ätiologie

Im Hinblick auf die Ätiologie und Pathogenese von Persönlichkeitsstörungen existiert derzeit kein allgemein akzeptiertes einzelnes Modell mit überzeugender empirischer Evidenz. Vielmehr gibt es mehrere unterschiedliche Erklärungsansätze analog der bestehenden Persönlichkeitskonzepte, die hier kurz dargestellt werden sollen.

Das tiefenpsychologische Modell legt seinen Schwerpunkt dabei auf die entwicklungspsychologischen Faktoren, die eine Persönlichkeit formen. Als prägend für die

psychoanalytische Sichtweise erwies sich dabei Freuds Konzept der Fixierung. Bei einer zu starken Förderung oder Einschränkung der Triebbefriedigung in den drei ersten entscheidenden Entwicklungsphasen durch die Eltern kommt es laut Freud zu einer Fixierung der frühkindlichen Triebimpulse, die die Persönlichkeit fortan bestimmen. So führt beispielsweise eine streng normierte Sauberkeitserziehung zu einer Fixierung auf die anale Phase und damit zu der Ausbildung eines „analen zwanghaften Charakters“, der durch Ordnungsliebe, Sparsamkeit und Eigensinn gekennzeichnet ist. Außer diesem Modell der Fixierung beeinflusst das Konzept spezifischer Abwehrmechanismen bis heute die psychoanalytische Sichtweise. Die Dominanz des jeweiligen Abwehrmechanismus lässt dabei auch Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der entwicklungsgeschichtlichen Fixierung zu. So sollen beispielsweise für Borderline-Patienten die unreifsten Abwehrmechanismen wie Spaltungsprozesse und Idealisierungen und für zwanghafte Charaktere die Mechanismen der Isolierung oder Reaktionsbildung, die auf Störungen der Ich-Entwicklung der analen Phase hinweisen, typisch sein (Asendorpf, 1999; Berger, 2004).

Einen weiteren aktuellen Ansatz stellt die interpersonelle Theorie dar, deren Begründer Sullivan postulierte, dass die Entstehung von Persönlichkeitsstörungen auf interaktionelle zwischenmenschliche Beziehungen und Prozesse angewiesen ist. Die derzeitigen Modelle der interpersonellen Sichtweise stellen sog. Circumplexmodelle dar, die eine zirkuläre Kausalität im Gegensatz zur traditionellen linearen Kausalität fordern. Anstelle der Deutung menschlichen Verhaltens als direkte Folge situativer Ereignisse tritt die Annahme, dass Verhalten die Konsequenz bidirektionaler Beeinflussung zwischen mindestens zwei Personen darstellt. Im Allgemeinen sind diese Circumplex-Modelle daher besonders gut geeignet, die Reziprozitätsbeziehungen zur interaktionellen Entwicklung und Aufrechterhaltung von Persönlichkeitsstörungen aufzuzeigen und zu bewerten (Berger, 2004).

Das kognitiv-behaviorale Modell stellt ebenfalls einen aktuellen Erklärungsansatz für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Persönlichkeitsstörungen dar. Hierbei wird angenommen, dass die Reaktionen einer Person auf Umweltereignisse durch die kognitive Interpretation dieser Ereignisse, die wiederum einen Bestandteil von kognitiven Schemata darstellen, beeinflusst werden. Sind diese kognitiven Schemata zu rigide oder dysfunktional, kommt es zur Ausbildung maladaptiver Verhaltensmuster und damit zu repetitiven Schwierigkeiten in zwischenmenschlichen Beziehungen. Wenn diese Schwierigkeiten nun auch wieder schemakonform gedeutet werden, entsteht ein „maladaptiver Zirkel“, der sowohl die Entwicklung als auch die Aufrechterhaltung von Persönlichkeitsstörungen erklären kann. Beck, der Begründer dieses Konzepts, sieht dessen ätiologische Grundlage sowohl in interpersonellen als auch in biologischen und genetischen Faktoren. Die Stärke dieser Theorie liegt in ihrer Praxisrelevanz. So konnten mittlerweile alle dysfunktionalen Schemata, die den einzelnen Persönlichkeitsstörungen zugrunde liegen, beschrieben werden; sie sind vor allem im Hinblick auf die Therapie dieser Störungen von Bedeutung. Linehan entwickelte

beispielsweise eine kognitiv-behaviorale Therapie für Borderline-Störungen. In dieser betont sie die lerntheoretischen Grundlage der Persönlichkeitsstörungen, indem sie postuliert, dass dysfunktionale Verhaltensweisen erlernt sind und somit entweder an auslösende Reize gekoppelt sind oder durch Konsequenzen als Verstärker aufrechterhalten werden (Berger, 2004).

Mit dem lexikalisch und faktoranalytisch begründeten Modell der *Big Five* ergab sich schließlich die vielversprechende Möglichkeit, die dimensionale Persönlichkeitspsychologie mit der psychiatrischen Klassifikation von Persönlichkeitsstörungen in Zusammenhang zu bringen. Hierzu wurden mehrere Studien durchgeführt, in denen die anhand des DSM klassifizierten Persönlichkeitsstörungen mit Hilfe des NEO-FFI, einer verkürzten Fassung des NEO-PI-R, auf ihre Dimensionierung hin überprüft wurden. In diesen Studien konnten weitgehend konvergente Ergebnisse im Hinblick auf die signifikanten Korrelationen erzielt werden, die auch in neueren Studien nochmals repliziert wurden (Dyce und O'Connor, 1998). Auffallend sind dabei die hohen Neurotizismus-Werte, die alle Persönlichkeitsstörungen zeigen. Menschen mit einer Persönlichkeitsstörung scheinen folglich eher emotional labil zu sein, überempfindlich gegenüber Anforderungen zu reagieren und in sozialen Situationen Angst zu empfinden. Ein weiteres Ergebnis stellt die Tatsache dar, dass jeweils einer der beiden Pole der fünf Faktoren häufiger mit einer Persönlichkeitsstörung in Zusammenhang steht als der andere, was mit den diagnostischen Kriterien der jeweiligen Persönlichkeitsstörungen gut in Einklang zu bringen ist. Beispielsweise scheinen schizoide, schizotypische und selbstunsichere Menschen eher niedrige Werte auf der Extraversions-Skala zu erzielen, also introvertiert zu sein, wohingegen histrionische eher extravertiert sind. Diese weitestgehend konvergenten Ergebnisse der Studien, die auch die Struktur der *Big Five* nochmals bestätigen konnten, bringen den außerordentlichen Wert des Fünf-Faktoren-Modells für die klinische Psychologie und die hohe Übereinstimmung mit dem DSM-System zum Ausdruck (Fiedler, 2001).

Mit dem TCI, der ein ebenfalls aktuelles psychobiologisches Persönlichkeitsmodell Cloningers widerspiegelt, wurde ähnlich verfahren und auch dieses Modell konnte in verschiedenen Studien mit der DSM-Klassifikation gut in Einklang gebracht werden. Hier wurde deutlich, dass mit Hilfe des TCI eine potentielle Klassifikation von Persönlichkeitsstörungen in zwei Schritten möglich ist. Zunächst kann mittels der Charakterskalen eine Aussage darüber getroffen werden, ob eine Persönlichkeitsstörung vorliegt. Bei sehr geringen Werten für „*self directness*“ und „*cooperativeness*“ (beide unter -33%), ist es wahrscheinlich, dass die betreffende Person eine Persönlichkeitsstörung aufweist. Extreme Werte der Temperamentsdimensionen erlauben im zweiten Schritt eine Aussage darüber, in welches Cluster der DSM die vorliegende Persönlichkeitsstörung wahrscheinlich eingeordnet werden kann. So sind für das Cluster A „sonderbar und exzentrisch“ niedrige „*reward dependence*“-Werte typisch, für das Cluster B „emotional und dramatisch“ hohe „*novelty-seeking*“-Werte

und für das Cluster C „ängstlich und furchtsam“ hohe „harm avoidance“-Werte. Auch den einzelnen Persönlichkeitsstörungen der Cluster konnte jeweils eine spezifische Werte-Konstellation auf den Charakter- und Temperamentsskalen zugeordnet werden; für die abhängige Persönlichkeitsstörung ließ sich beispielsweise ein hoher „reward-dependence“-Wert nachweisen. So können also die verschiedenen Persönlichkeitsstörungen auch mit Hilfe des TCI definiert werden, was dessen gute klinische Anwendbarkeit widerspiegelt (Cloninger, 1994).

Die biosoziale Lerntheorie betont die bidirektionale Wirkung zwischen biologischen Vorgaben und sozialem Lernen. An der Ausbildung von Persönlichkeitsstörungen sind laut Millons und Davis folglich grundlegende biologische Faktoren wie die hereditären, genetischen Voraussetzungen, biologische Umgebungsfaktoren, also neuropsychologische Entwicklungsmöglichkeiten, sowie kontextuelle Umweltfaktoren beteiligt. Diese auf lerntheoretischen Konzepten basierenden Faktoren spielen letztendlich eine entscheidende Rolle bei der langfristigen Entstehung von Persönlichkeitsstörungen. Vor diesem ätiologischen Hintergrund formulierten Millons und Davis schließlich einige Grundgedanken, die die Persönlichkeitsstörungen innerhalb ihrer biosozialen Lerntheorie näher beschreiben:

- 1. Persönlichkeitsstörungen sind keine Erkrankungen per se.**
- 2. Die Grenze zwischen Persönlichkeitsstörungen und Persönlichkeit ist fließend.**
- 3. Persönlichkeitsstörungen stellen dynamische Systeme dar.**

Diese Grundgedanken sind laut Millons und Davis vor allem auch für die Psychotherapie von Persönlichkeitsstörungen entscheidend, da jede Veränderung auf der neurobiologischen, der kognitiven oder der Verhaltensebene Einfluss auf das gesamte System nehmen könnte.

Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell schließlich geht davon aus, dass die Vulnerabilität einer Person im Sinne einer multifaktoriellen dispositionellen Empfindlichkeit gegenüber Stressoren, die sowohl von der individuellen diathetischen als auch von der psychosozialen Prädisposition abhängig ist, eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Persönlichkeitsstörungen spielt. Die Manifestation einer Persönlichkeitsstörung wird in diesem Modell als krisenhafte Zuspitzung interpersoneller Konflikte und sozialer Anforderungen, die als Stressoren auf die individuelle Vulnerabilität einwirken, verstanden. Dieses Konzept berücksichtigt damit nicht nur auslösende Faktoren im Querschnitt, sondern auch die Verlaufsdynamik im Längsschnitt und bietet somit die Möglichkeit, die Theorie Millons und Davis' zu ergänzen (Fiedler, 2001; Berger, 2004).

Das *“threshold liability modell”* von Faraone (1999) vereint schließlich Anteile der dimensionalen Sichtweise und des Vulnerabilitäts-Stress-Modells. Hier wird von einer Normalverteilung der Persönlichkeitsmerkmale in der Bevölkerung ausgegangen, wobei der Ausprägungsgrad der jeweiligen Eigenschaft auf einem Kontinuum lokalisiert ist. Dieses ist in die Bereiche „unauffälliges Funktionieren“ (0-T1), „milde unterschwellige Pathologie“, eine im

Leonhard'schen Sinne akzentuierte Ausprägung (T1-T2), und einen pathologischen Bereich (>T2) unterteilt (siehe Abbildung 1).

Persönlichkeitsmerkmale, wie die Dimension des Neurotizismus, werden dabei als Vulnerabilitätsfaktoren angesehen, welche die Anfälligkeit zu erkranken, definieren. Personen im Bereich zwischen 0 und T1 weisen eine geringe Erkrankungswahrscheinlichkeit auf, wohingegen Menschen mit einer dimensional Ausprägung der jeweiligen Eigenschaften >T2 mit hoher Wahrscheinlichkeit erkranken. In welchen der drei Bereiche eine Person eingeordnet werden kann, wird dabei wiederum durch das Zusammenwirken zahlreicher genetischer und sozialer Faktoren bestimmt. Patienten, die an einer Persönlichkeitsstörung leiden, unterscheiden sich von gesunden oder akzentuierten Persönlichkeiten also durch die Anzahl der genetischen oder Umweltfaktoren, die ihre Vulnerabilität bedingen (Berger, 2004).

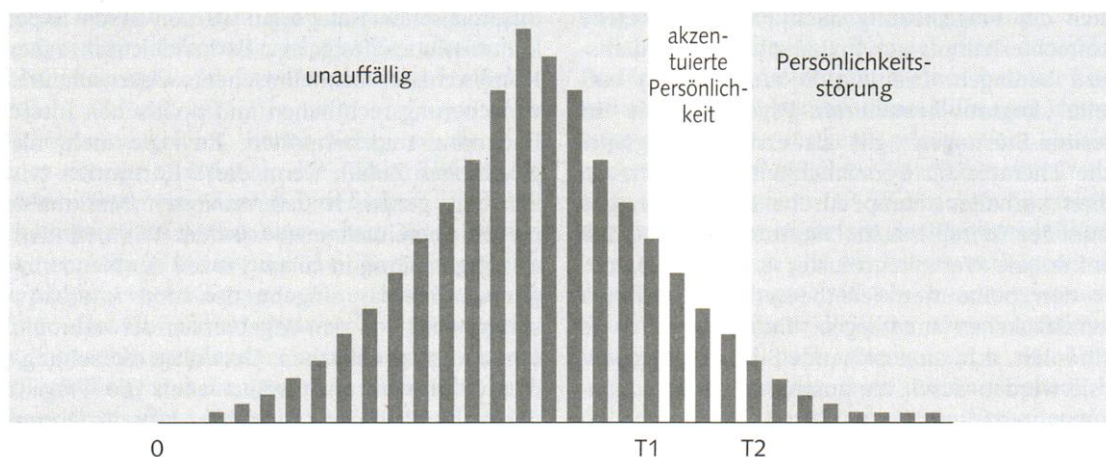


Abbildung 1 „*threshold liability modell*“ von Faraone (modifiziert nach Berger, 2004)

1.2.5 Genetik der Persönlichkeitsstörungen

Obwohl derzeit kein allgemeingültiges Modell zur Ätiologie und Pathogenese der Persönlichkeitsstörungen existiert, so beinhalten doch alle aktuellen Ansätze die Annahme, dass genetische Faktoren für die Entwicklung von Persönlichkeitsstörungen eine entscheidende Rolle spielen. Dies konnte bereits mit Hilfe von zahlreichen Zwillingsstudien bestätigt werden. So erbrachten beispielsweise die Arbeiten Schepanks für die Gesamtheit der Persönlichkeitsstörungen den Befund eines starken genetischen Einflusses, indem sie eine paarweise Konkordanz monozygoter Zwillinge von 55% nachweisen konnten, während die von dizygoten Zwillingen mit 14% signifikant niedriger lag (Schepank, 1996; Kernberg, 2000). Torgerson veröffentlichte eine Zwillingsstudie mit 221 Zwillingspaaren, die mit Hilfe eines strukturierten Interviews für DSM klassifizierte Persönlichkeitsstörungen (SKID-II) befragt wurden, für die mathematische Modellrechnungen ebenfalls äußerst hohe hereditäre Faktoren ergaben; ca. 60% der Varianz von Persönlichkeitsstörungen ließen sich dadurch erklären. Im Hinblick auf die Cluster und die einzelnen Persönlichkeitsstörungen schwankte

der genetische Einfluss, so dass 0,37 Varianzanteile für Cluster A, 0,60 Varianzanteile für Cluster B und 0,62 Varianzanteile für Cluster C nachgewiesen werden konnten. Für die spezifischen Persönlichkeitsstörungen wurden folgende Hereditabilitäten gefunden: 0,79 bei narzisstischen, 0,78 bei zwanghaften, 0,69 bei Borderline-, 0,67 bei histrionischen, 0,61 bei schizotypen, 0,57 bei abhängigen, 0,29 bei schizoiden, 0,28 bei paranoiden sowie bei vermeidenden Persönlichkeitsstörungen. Diese großen Unterschiede zwischen den spezifischen Persönlichkeitsstörungen könnten eventuell auch durch die eher kleine Stichprobe und damit geringe Prävalenz der einzelnen Persönlichkeitsstörungen in diesem Kollektiv erklärt werden (Torgersen et al., 2000; Berger, 2004). In anderen Studien ergaben sich diesbezüglich teilweise niedrigere Hereditabilitäten mit 21 - 28% für Cluster A (Kendler et al., 2006) und 27 - 35% für Cluster C Persönlichkeitsstörungen (Reichborn-Kjennerud et al., 2007a). Gleichzeitig konnten aber auch noch höhere Hereditabilitäten als bei Torgersen nachgewiesen werden, beispielsweise in einer Zwillingsstudie von Coolidge et al, in der die Hereditabilitäten zwischen 81% für die dependente und schizotype Persönlichkeitsstörung und 50% für die paranoide und passiv-aggressive Persönlichkeitsstörung mit einem Median von 75% lagen (Coolidge et al., 2001; Kendler et al., 2006; Reichborn-Kjennerud et al., 2007a). All diesen Ergebnissen nach zu urteilen, unterliegen Persönlichkeitsstörungen scheinbar teilweise einem noch stärkeren genetischen Einfluss als Persönlichkeitszüge oder die meisten Achse-I-Störungen. Primäre familiäre Sozialvariablen dagegen scheinen wie auch bei den Persönlichkeitszügen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Die genetische Komponente von Persönlichkeitsstörungen erweist sich jedoch, ebenfalls ähnlich der genetischen Grundlage von Persönlichkeitseigenschaften, als hoch komplex, polygenetisch und scheint auch epistatischen Interaktionen zu unterliegen (McGuffin und Thapar, 1992; Jang et al., 1996; Reif und Lesch, 2003). Aufgrund dieser Polygenie sowie möglichen Gen-Gen und Gen-Umwelt-Interaktionen sind klassische genomweite Kopplungsanalysen wenig erfolgversprechend, um Genloci zu identifizieren, die Kandidatengene für Persönlichkeitsstörungen beherbergen könnten. Eine andere vielversprechendere Möglichkeit zur Identifizierung von Kandidatengenen nutzt familiär-genetische Zusammenhänge zwischen Persönlichkeitsstörungen und genetisch bedingten Achse-I-Störungen oder Persönlichkeitsdimensionen. So konnte für einige Persönlichkeitsstörungen eine ausgesprochen hohe Komorbidität mit bestimmten Achse-I-Störungen und auch eine gleichzeitig auftretende familiäre Häufung dieser Störungen nachgewiesen werden. Ein Beispiel hierfür stellt die Kombination antisoziale Persönlichkeitsstörung und Alkoholabhängigkeit dar. Diese beiden Erkrankungen treten nicht nur überzufällig häufig bei denselben Patienten auf, sondern zeigen auch eine starke intrafamiliäre Assoziation. Adoptions- und Zwillingsstudien für diese Störungen konnten zeigen, dass beide Krankheitsbilder zum Teil einem gemeinsamen genetischen Einfluss unterliegen (Jang et al., 2000; Kernberg, 2000). Dieser gemeinsame genetische Hintergrund bietet die Möglichkeit, bereits identifizierte Kandidatengene für Alkoholabhängigkeit auf eine

Assoziation mit antisozialen Persönlichkeitsstörungen hin zu untersuchen. Dies erfolgte beispielsweise für den Dopaminrezeptor DRD2, dessen Allel *TaqI A1* mit Alkoholabhängigkeit assoziiert zu sein scheint (Berggren et al., 2006). Dieser Polymorphismus sowie ein *variable number tandem repeat* (VNTR) des Enzyms MAO-A, der scheinbar ebenfalls eine Assoziation mit Alkoholabhängigkeit aufweist, wurden auf eine Assoziation mit antisozialer Alkoholabhängigkeit getestet (Contini et al., 2006). Diese konnte für den *DRD2 TaqI A1* Polymorphismus bei gleichzeitigem Vorliegen des *VNTR 4-Repeat* Polymorphismus nachgewiesen werden (Wang et al., 2007).

Die schizotypische Persönlichkeitsstörung stellt ebenfalls ein Krankheitsbild dar, das eine ausgesprochen hohe Komorbidität mit der Schizophrenie und eine gleichzeitig auftretende familiäre Häufung mit dieser Achse-I-Erkrankung aufweist. Hier lassen Familien- und Adoptionsstudien auch auf eine gemeinsame genetische Grundlage der beiden Störungen schließen. Somit besteht in diesem Fall ebenfalls die Möglichkeit, bereits im Hinblick auf die Schizophrenie identifizierte Kandidatenloci oder –gene auf einen Zusammenhang mit schizotypischen Persönlichkeitsstörungen hin zu untersuchen (Kernberg, 2000). Dabei konnte bisher beispielsweise gezeigt werden, dass der Kandidatenlocus 5p13 für Schizophrenie mit schizotypischen Persönlichkeitsstörungen assoziiert zu sein scheint (Bespalova et al., 2005).

Auch die hohe Komorbidität zwischen der vermeidenden Persönlichkeitsstörung und sozialer Phobie und die familiäre Häufung der beiden Erkrankungen basieren wahrscheinlich auf einer gemeinsamen genetischen Grundlage dieser Krankheitsbilder. So konnte in einer groß angelegten Zwillingsstudie nachgewiesen werden, dass die vermeidende Persönlichkeitsstörung und die soziale Phobie dem Einfluss derselben genetischen Faktoren unterliegen, während keine Korrelation zwischen den Umweltfaktoren der beiden Erkrankungen festgestellt werden konnte (Reichborn-Kjennerud et al., 2007b). Der gemeinsame genetische Hintergrund bietet auch in diesem Fall die Möglichkeit einer Untersuchung von Kandidatengenen der sozialen Phobie im Hinblick auf eine Assoziation mit der vermeidenden Persönlichkeitsstörung.

Der zweite äußerst vielversprechende Weg zur Identifizierung von Kandidatengenen stützt sich auf die Annahme, dass Persönlichkeitsstörungen Extremvarianten kontinuierlich variierender Verhaltensdimensionen darstellen. Dieses derzeit im wissenschaftlichen Diskurs favorisierte dimensionale Prinzip lässt sich am besten durch das bereits beschriebene "*threshold liability modell*" skizzieren (Berger, 2004). Unterstützt wird dieses Modell durch familiär-genetische Zusammenhänge zwischen Persönlichkeitsstörungen und Persönlichkeitsdimensionen. So finden sich in Familien von Patienten mit Persönlichkeitsstörungen überzufällig häufig auch submaximale Ausprägungen der zugrunde liegenden Verhaltensdimensionen (Kernberg, 2000). Dieses dimensionale Modell stellt somit eine hervorragende Grundlage für die Untersuchung von bereits im Hinblick auf Persönlichkeitsdimensionen identifizierten Kandidatengenen auf eine Assoziation mit

Persönlichkeitsstörungen dar, die als Extremvarianten dieser Verhaltensdimensionen angesehen werden. Hierzu wurden bereits erste Studien durchgeführt, die dieses Konzept bestätigen konnten; im Bezug auf die Borderline-Persönlichkeitsstörung ließ sich beispielsweise eine Assoziation mit diversen Polymorphismen des *5HTT*-Gens sowie des *MAOA*-Gens nachweisen (Ni et al., 2006; Ni et al., 2007). Diese beiden Gene spielen eine entscheidende Rolle für das serotonerge System, welches mit den Persönlichkeitszügen Impulsivität, Aggression und Suizidalität in Verbindung gebracht wird. In einer anderen Studie konnte eine signifikante Assoziation zum Teil funktionaler Polymorphismen des *TPH2*-Gens mit Cluster B und C Persönlichkeitsstörungen und gleichzeitig ein signifikanter Effekt auf den Faktor der „harm avoidance“ gezeigt werden, für den insbesondere Patienten mit Cluster C-Persönlichkeitsstörungen hohe Werte erzielten (Gutknecht et al., 2007).

In der vorliegenden Arbeit wurde sowohl nach dem Prinzip gemäß des *“threshold liability modell”* anhand des Beispiels von Cluster C Persönlichkeitsstörungen als Maximalvarianten der Persönlichkeitseigenschaft „Ängstlichkeit“ - beispielsweise abgebildet in der Persönlichkeitsdimension des Neurotizismus - vorgegangen als auch nach dem Komorbiditätsprinzip mit Achse-I-Störungen, in diesem Falle mit der Panikstörung und Agoraphobie.

1.3 Panikstörung und Agoraphobie

1.3.1 Historische Perspektive

Die vermutlich erste Beschreibung einer Panikattacke findet sich in Form eines Gedichts der griechischen Dichterin Sappho - bereits 600 vor Christus verfasst. Es handelte sich hierbei allerdings am ehesten um eine Panikattacke im Rahmen einer sozialen Phobie. 1621 erläuterte Robert Burton in *Anatomy of Melancholy* ebenfalls den Ablauf einer Panikattacke im Zusammenhang mit sozialen Ängsten. 1866 beschrieb schließlich der französische Psychiater Morel in der Schrift „Du délire émotif – névrose du système nerveux ganglinoaire viscéral“ die Panikstörung, die er auf ein gestörtes autonomes Nervensystem zurückführte (Morel, 1866). 1870 berichtete der deutsche Psychiater Benedikt erstmals über den „Platzschwindel“ und 1872 veröffentlichte Westphal eine Beschreibung von vier Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie und prägte damit den heute verwendeten Begriff der Agoraphobie (Benedikt, 1870; Westphal, 1872). Donald Franklin Klein wird schließlich als Begründer des modernen Panik-Konzepts angesehen, da er 1959 das Paniksyndrom erstmals als eigenständige Erkrankung beschrieb und es von den anderen Angstneurosen abgrenzte (Klein, 1964). Die heutige Nomenklatur der Angststörungen ist ebenfalls in erster Linie auf die Arbeiten von Klein und Marks zurückzuführen, die 1966 die verschiedenen Phobien voneinander abgrenzten. Spätere Studien zeigten die Validität dieser diagnostischen Einteilung und mündeten in die Übernahme der Mark'schen Kriterien in die *Research Diagnostic Criteria* (Spitzer et al., 1978). In diesen Kriterien, die die Vorläuferkriterien des DSM-III darstellen, wurde die Panikstörung zum ersten Mal als eigenständige Erkrankung aufgeführt (APA, 1980). Auch in die 10. Version der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) wurden die Entitäten der Agoraphobie und Panikstörung schließlich 1991 aufgenommen (WHO, 1991; Bandelow, 2001).

1.3.2 Klassifikation und Diagnostik

1.3.2.1 ICD-10

Panikstörung und Agoraphobie sind unter den neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen im Kapitel F-4 der ICD-10 zusammengefasst. Die Panikstörung wird dabei mit der Ziffer F41.0 kodiert. Des Weiteren kann das Vorliegen oder Fehlen einer Panikstörung in der Mehrzahl der agoraphobischen Situationen mit der fünften Stelle angegeben werden (WHO, 1993; Bandelow, 2001):

Agoraphobie ohne Panikstörung: F40.00
Agoraphobie mit Panikstörung: F40.01

1.3.2.2. DSM-IV

Das DSM-IV versucht der Komplexität und Differenziertheit psychischer Störungen durch die oben beschriebene multiaxiale Strukturierung gerecht zu werden.

Die Entität der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie sowie der Agoraphobie ohne Panikstörung in der Vorgeschichte wird vom DSM-IV auf der Achse I beschrieben (APA, 1994).

Des Weiteren finden sich im DSM-IV diagnostische Kriterien für eine einzelne Panikattacke (Bandelow, 2001; Sass, 2001; Morschitzky, 2004):

Eine klar abgegrenzte Episode intensiver Angst oder Unbehagens, während der mindestens 4 der nachfolgenden Symptome abrupt auftreten und innerhalb von 10 Minuten ihren Höhepunkt erreichen:

- Palpitationen, Herzklopfen oder beschleunigter Herzschlag
- Schwitzen
- Zittern oder Beben
- Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot
- Erstickungsgefühle
- Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust
- Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden
- Schwindel, Unsicherheit, Benommenheit oder der Ohnmacht nahe sein
- Derealisation oder Depersonalisation
- Angst, die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden
- Angst zu sterben
- Parästhesien
- Hitzewallungen oder Kälteschauer

Eine Panikattacke allein stellt im DSM-IV keine kodierbare Störung dar. Kodiert werden die Störungen, im Rahmen derer die Panikattacken auftreten, wie beispielsweise die Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie.

Die diagnostischen Kriterien für eine Panikstörung ohne/mit Agoraphobie im DSM-IV lauten (Bandelow, 2001; Sass, 2001; Morschitzky, 2004):

A. Sowohl (1) als auch (2): (1) wiederkehrende unerwartete Panikattacken (2) bei mindestens einer der Attacken folgte mindestens einmal ein Monat mit mindestens einem der nachfolgend genannten Symptome: a) anhaltende Besorgnis über das Auftreten weiterer Panikattacken b) Sorgen über die Bedeutung der Attacke oder ihrer Konsequenzen (z.B. die Kontrolle zu verlieren, einen Herzinfarkt zu erleiden, verrückt zu werden) c) deutliche Verhaltensänderungen infolge der Attacken
B. Es liegt keine Agoraphobie vor / <i>Es liegt eine Agoraphobie vor.</i>
C. Die Panikattacken gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.
D. Die Panikattacken werden nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt.

Diese Kriterien, die denen der ICD-10 sehr ähneln, berücksichtigen im Gegensatz zur ICD-10 unter Punkt A (2) zusätzlich verschiedene kognitive Aspekte wie Erwartungsangst, Bedeutungseinschätzung und Folgen, die bei der Panikstörung häufig eine wesentliche Rolle für die Patienten spielen.

Die diagnostischen Kriterien der DSM-IV für eine Agoraphobie lauten (Bandelow, 2001; Sass, 2001; Morschitzky, 2004):

A. Angst an Orten, von denen eine Flucht schwierig sein könnte oder wo im Fall einer unerwarteten oder durch die Situation begünstigten Panikattacke Hilfe nicht erreichbar sein könnte. Agoraphobische Ängste beziehen sich typischerweise auf charakteristische Muster von Situationen: z. B. alleine außer Haus sein, in einer Menschenmenge zu sein, Reisen im Bus, Zug oder Auto.
B. Die Situationen werden vermieden oder sie werden nur mit deutlichem Unbehagen oder mit Angst vor dem Auftreten einer Panikattacke durchgestanden bzw. können nur in Begleitung aufgesucht werden.
C. Die Angst oder das Vermeidungsverhalten werden nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt.

Da die DSM-IV Kriterien die diagnostischen Kriterien darstellen, die am besten untersucht sind, kommen sie auch in dieser Arbeit zur Klassifikation des untersuchten Patientenkollektivs zur Anwendung.

1.3.3 Epidemiologie und Komorbidität

Studienergebnissen zufolge leiden 7% – 9% aller Menschen einmal in ihrem Leben unter einer Panikstörung und einer Agoraphobie (Regier et al., 1988; Wittchen et al., 1992; Kessler et al., 1994). Die Panikstörung scheint sich dabei über die sozialen Schichten hinweg gleichmäßig zu verteilen und ein kulturübergreifendes Phänomen zu sein (Katschnig, 1990; Klerman, 1993). 60% der betroffenen Patienten leiden an einer Panikstörung mit Agoraphobie, 30% an einer Panikstörung ohne Agoraphobie und 10% an einer Agoraphobie ohne Panikstörung (Bandelow, 2001). Bezüglich der Geschlechterverteilung tritt die Panikstörung bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern auf und eine zusätzliche Agoraphobie kommt bei Frauen sogar ca. dreimal häufiger vor (Schneider, 1998; Yonkers et al., 1998). Bezüglich der Altersverteilung zeigt sich eine Häufung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Im Kindesalter tritt eine Panikstörung selten auf, allerdings wird die häufig auftretende Trennungsangst im Kindesalter als Vorläufer einer späteren Panikstörung diskutiert (Ayuso et al., 1989; Battaglia et al., 1995; Silove et al., 1995).

Die Erkrankung verläuft oft schubförmig mit symptomfreien Intervallen und beginnt meist im Erwachsenenalter im Mittel im Alter von 26 – 29 Jahren. Unbehandelt zeigt die Störung teilweise einen chronischen Verlauf, allerdings ist im 5. Lebensjahrzehnt auch bisweilen eine Abnahme der Symptomatik festzustellen (Breier et al., 1986; Bandelow, 2001).

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Komorbidität mit anderen Angststörungen häufig vorkommt; dies konnte für spezifische Phobien, die soziale Phobie und die generalisierte Angststörung nachgewiesen werden (Ball et al., 1995; Fyer et al., 1996; Starcevic und Bogojevic, 1997). In einer epidemiologischen Stichprobe waren nur 20% der Panikstörungen und 48% der Phobien reine Erkrankungen, wenn man die gesamte Lebenszeit berücksichtigte (Wittchen et al., 1991). Allerdings geht diese Überschneidung nicht so weit, dass nicht bei der Mehrzahl der Patienten die im Vordergrund stehende Angststörung abgegrenzt werden kann. Komorbiditätsuntersuchungen von Mavissakalian und Hamann ergaben, dass 27% der Patienten mit Agoraphobie und Panikattacken die Diagnose einer Persönlichkeitsstörung erfüllten, wobei die abhängige, vermeidende und histrionische Persönlichkeitsstörung am häufigsten vorkamen (Mavissakalian und Hamann, 1986). Pollack fand bei Patienten mit komorbiden Persönlichkeitsstörungen häufiger das Vorliegen einer Angststörung in der Kindheit, das gleichzeitige Vorliegen anderer Angststörungen oder einer Depression und einen chronischen Verlauf der Panikstörung und Agoraphobie (Pollack et al., 1992). Überdies konnte nachgewiesen werden, dass das gleichzeitige Vorliegen einer Persönlichkeitsstörung den Behandlungsverlauf negativ beeinflussen kann (Reich, 1988).

Auch die Komorbidität mit Depressionen ist häufig; Hinweise aus der neurobiologischen Forschung zeigen, dass diesem gemeinsamen Auftreten möglicherweise eine gemeinsame Vulnerabilität zu Grunde liegt, wobei die beiden Krankheitsbilder aber insgesamt klar voneinander abgegrenzt werden können (Stein et al., 1990).

Des Weiteren belegen epidemiologische Daten, dass bei Patienten mit einer Panikstörung vermehrter Alkohol- und Drogenmißbrauch sowie eine erhöhte Suizidalität vorkommen (Lepine et al., 1993; Cox et al., 1994; Bandelow, 2001).

1.3.4 Ätiologie

Es existieren verschiedene Modelle zur Genese der Panikstörung und Agoraphobie: psychoanalytische Theorien, Milieufaktoren der ersten Lebensjahre, emotional belastende Lebensereignisse "Life events", kognitive und Lerntheorien, neurobiologische und genetische Hypothesen, die im akuten Diathese-Stress-Modell teilweise zusammengefasst werden. Demnach besitzen Patienten mit einer Panikstörung und Agoraphobie eine ererbte, genetische Vulnerabilität für das Auftreten bestimmter Angstsymptome. In der Kindheit äußert sich diese Diathese häufig in Form einer Trennungsangst, im Erwachsenenalter in Form von Panikattacken. Traumatische Kindheitserfahrungen können bei entsprechender Diathese die Entstehung einer Panikstörung begünstigen. Durch spätere belastende Lebensereignisse kann die Schwelle für das Auftreten von Panikattacken ebenfalls gesenkt werden. Des Weiteren geht dieses Modell davon aus, dass bei Patienten mit einer Panikstörung ein dauerhaft erhöhtes Angstbereitschaftspotential besteht, so dass Panikattacken spontan oder durch geringfügige Stimuli provoziert werden können. Unerwartete spontane Panikattacken entstehen dabei möglicherweise durch eine Aktivierung der Amygdala, die wiederum andere Zentren wie beispielsweise den Nucleus coeruleus, das periaquäduktale Grau, den Hypothalamus und den Nucleus parabrachialis aktiviert. Bei dieser Angstdiathese handelt es sich aber nicht um eine allgemeine Ängstlichkeit, sondern um eine selektive Überempfindlichkeit bezüglich körperlicher Sensationen. Im Amygdala-Hippocampus-Bereich entsteht normalerweise eine Einschätzung viszerosensorischer Stimuli als harmlos oder bedrohlich. Bei Patienten mit einer Panikstörung ist diese Instanz wahrscheinlich überempfindlich, so dass harmlose körperliche Sensationen zur Angstreaktion und anschließend zu einer Kaskade weiterer Angstsymptome führen können (Coplan und Lydiard, 1998; Gorman et al., 2000; Bandelow, 2001).

Durch häufige Panikattacken wiederum kann es zu antizipatorischer Angst kommen, die das Auftreten weiterer Panikattacken begünstigt. Das Auftreten spontaner Panikattacken führt oft zu der kognitiven Annahme bei den Patienten, dass eine bedrohliche körperliche Krankheit besteht. Eine Agoraphobie entwickelt sich dann meist nach einigen spontanen Panikattacken; dabei interpretieren höhere kognitive Zentren das Auftreten autonomer Arousal-Symptome als eine bedrohliche körperliche Erkrankung, die ärztliche Hilfe erfordert. Die Patienten zeigen daher Vermeidungsverhalten bezüglich Situationen, in denen sie eine Panikattacke vermuten und in denen das potentielle Auftreten einer Panikattacke als besonders problematisch erscheint, da das Herbeiholen ärztlicher Hilfe schwierig wäre, z. B. in einem Flugzeug oder allein in einem fremden Land. Situationale Panikattacken sind außerdem durch Kontextlernen

erklärbar, d.h. die Erfahrung einmal in einem vollen Bus eine Panikattacke erlebt zu haben, kann bei betroffenen Patienten leicht dazu führen, in dieser Situation erneut eine Panikattacke zu entwickeln. Hierbei wird ein kognitiver Input höherer kortikaler Zentren (z. B. das Wiedererkennen eines vollen Busses) in den Panik-Schaltkreis der Amygdala eingespeist. Die Chronifizierung der Agoraphobie wiederum entsteht durch Vermeidungsverhalten, welches die Lösungsresistenz fördert (Gorman et al., 2000; Bandelow, 2001).

Des Weiteren spielen im genannten Panik-Schaltkreis verschiedene Transmittersysteme sowie Hormone eine Rolle, die bei der Genese der Panikstörung und Agoraphobie von Bedeutung sind. Zum einen scheint das Serotoninsystem für die Genese dieser Erkrankungen von entscheidender Bedeutung zu sein. Hierbei können Studien mit Serotoninagonisten und – antagonisten dahingehend interpretiert werden, dass bei betroffenen Patienten wahrscheinlich eine Serotonindysfunktion vorliegt. Welche Funktionsstörung hierbei genau besteht, bleibt bislang allerdings unklar, da einerseits Befunde dafür existieren, dass eine Verstärkung der Serotonintransmission anxiogen wirken kann (Wise et al., 1972; Winslow und Insel, 1990; Handley, 1995). Andererseits beschreiben andere Autoren eine verminderte zentrale serotonerge Aktivität bei betroffenen Patienten (Evans et al., 1985; Schneider et al., 1987). Wahrscheinlich muss hier von einem differenzierten Modell ausgegangen werden, das für den dorsalen und medialen Raphekern, die die höchste Dichte an Serotoninrezeptoren aufweisen, unterschiedliche Funktionen postuliert (Grove et al., 1997). Somit bleibt auch der genaue Wirkmechanismus selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie nicht vollständig erklärbar. Im Wesentlichen scheinen diese Medikamente allerdings die Aktivität von Hirnstammzentren abzuschwächen, die Inputs von der Amygdala erhalten und die für die autonomen Reaktionen während Panikattacken verantwortlich sind (Bandelow, 2001; Morschitzky, 2004).

Außerdem gibt es Hinweise auf eine Störung des noradrenergen Systems bei Patienten mit einer Panikstörung und Agoraphobie. Zum einen zeigte sich in mehreren Studien eine konsistent erhöhte nächtliche Noradrenalinausscheidung (Dajas et al., 1986; Bandelow et al., 1997); zum anderen lassen Versuche mit dem α_2 -Rezeptorantagonisten Yohimbin auf eine Beteiligung des noradrenergen Systems bei der Genese der Panikstörung schließen: nach Gabe von Yohimbin konnten bei betroffenen Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant häufiger Panikattacken ausgelöst werden und es ließ sich ein Anstieg der Noradrenalinsekretion bei betroffenen Patienten nachweisen (Charney et al., 1987; Albus et al., 1992). Darüber hinaus konnte in klinischen Studien die Wirksamkeit des selektiven Noradrenalinwiederaufnahmehemmers Reboxetin in der Behandlung der Panikstörung belegt werden (Schatzberg, 2000; Versiani et al., 2002).

Auch das GABAerge System scheint eine Rolle bei der Entstehung der Panikstörung und Agoraphobie zu spielen, wofür die rasche anxiolytische Wirkung der Benzodiazepine spricht, die die GABAerge Wirkung verstärken. Des Weiteren existieren einige Befunde, die auf

Veränderungen der Benzodiazepinrezeptoren bei betroffenen Patienten schließen lassen (Kaschka et al., 1995; Brandt et al., 1998; Bremner et al., 2000).

Überdies konnte bezüglich des Neuropeptids Cholezystokinin (CCK) nachgewiesen werden, dass die Tetrapeptidform CCK-4 bei betroffenen Patienten im Vergleich zu gesunden Personen häufiger Panikattacken auslöst, die spontanen Panikattacken glichen. Zudem kommt CCK in angstrelevanten Hirnregionen vor, wie dem zerebralen Cortex, der Amygdala, dem Hippocampus, dem periaquäduktalen Grau und den Raphekernen. Der anxiogene Wirkmechanismus wird hierbei möglicherweise über CCK-B Rezeptoren vermittelt (Bradwejn et al., 1991).

Bezüglich der bisher beschriebenen Systeme kann wahrscheinlich von einer wechselseitigen Beeinflussung zwischen serotonergem, noradrenergem, GABAergen und dem CCK-System ausgegangen werden (Bourin et al., 1998). Auch hormonelle Veränderungen vor allem auf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- (HPA-) Achse konnten bei betroffenen Patienten nachgewiesen werden. Beispielsweise scheinen die nächtlichen Cortisolbasalwerte im Vergleich zu gesunden Personen erhöht zu sein, tagsüber scheinen die Werte insbesondere bei schwer kranken Patienten höher als bei Kontrollpersonen zu sein (Abelson und Curtis, 1996; Wedekind et al., 2000).

Neben den bisher genannten existieren noch weitere Substanzen, die bei betroffenen Patienten Panikattacken provozieren, wie beispielsweise Coffein (Charney et al., 1985; Klein et al., 1991), Lactat (Dillon et al., 1987; Targum, 1990) und CO₂ (Bellodi et al., 1998; Welkowitz et al., 1999). Coffein löst hierbei möglicherweise über seine physiologische Inhibition am Adenosinrezeptor bei betroffenen Patienten Panikattacken aus, weswegen eine Beteiligung des Adenosinrezeptorsystems bei der Genese der Panikstörung und Agoraphobie diskutiert wird. Alles in allem existieren also eine Vielzahl verschiedener neurobiologischer Befunde, die, eventuell auch durch wechselseitige Interaktionen, einen Beitrag zur Genese der Panikstörung und Agoraphobie leisten können (Bandelow, 2001).

1.3.5 Genetik der Panikstörung und Agoraphobie

Gemäß dem aktuell gültigen Diathese-Stress-Modell haben betroffene Patienten eine ererbte, genetische Vulnerabilität für das Auftreten einer Panikstörung und Agoraphobie. Diathese und Stress können dabei zu unterschiedlichen Teilen zur Genese einer Erkrankung beitragen, wobei genetische Faktoren bei diesen beiden Störungsbildern wahrscheinlich eine dominierende Rolle spielen. Diese hohe genetische Prädisposition konnte bereits in zahlreichen Familien- und Zwillingsstudien nachgewiesen werden. Familienstudien ergaben bei Verwandten ersten Grades von erkrankten Patienten eine ca. dreifach erhöhte Lebenszeitprävalenz für eine Panikstörung (Maier et al., 1993; Weissman, 1993; Goldstein et al., 1994). Des Weiteren zeigen verschiedene Zwillingsstudien, dass monozygote Zwillinge im Vergleich zu dizygoten Zwillingen signifikant höhere Konkordanzraten für eine Panikstörung

aufweisen. Perna und Mitarbeiter fanden hierbei beispielsweise Konkordanzraten von 73% für monozygote Zwillinge, wohingegen die paarweise Konkordanz von dizygoten Zwillingen bei 0% lag, was auf eine hohe Heritabilität der Panikstörung hindeutet (Perna et al., 1997). In verschiedenen Studien und einer Metaanalyse wurden Hereditabilitäten von 48% für die Panikstörung und 67% für die Agoraphobie errechnet (Kendler et al., 1999; Hettema et al., 2001). Aufgrund dieser hohen Hereditabilitäten wurden verschiedene Segregationsanalysen durchgeführt, um mögliche mendelsche Erbgänge zu identifizieren. Diese Analysen ergaben zwar zunächst Hinweise auf autosomal-rezessive und autosomal-dominante Erbgänge (Vieland et al., 1996). Diese konnten aber nicht repliziert werden, so dass derzeit von einer komplexen genetischen Grundlage ausgegangen werden muss, bei der einzelne Gene nur einen geringen Einfluss auf die gesamte Genese der Erkrankungen haben und sowohl Gen-Gen-Interaktionen als auch Gen-Umwelt-Interaktionen eine wichtige Rolle spielen (Bandelow, 2001; Domschke, 2009).

Aufgrund dieser Polygenie sowie den möglichen Gen-Gen und Gen-Umwelt-Interaktionen ist die Detektionswahrscheinlichkeit klassischer genomweiter Kopplungsanalysen zur Identifizierung von Genloci, die Kandidatengene für Panikstörung und Agoraphobie beherbergen könnten, als eher gering einzuschätzen. Trotzdem gelang es mittels Kopplungsanalysen einige chromosomale Suszeptibilitäts-Regionen ausfindig zu machen. Diese potentiellen Loci befanden sich hierbei auf Chromosom 1p, 4q, 7p, 9q, 11p, 15q und 20p, in einer Subgruppe von Patienten mit Panikstörung und einer komorbiden bipolaren Störung bzw. einer Nierendysfunktion wurden zusätzlich Suszeptibilitätsregionen auf den Chromosomen 18, 13 und 22 beschrieben (Crowe et al., 1987; Knowles et al., 1998; MacKinnon et al., 1998; Gelernter et al., 2001; Hamilton et al., 2003; Thorgeirsson et al., 2003; Fyer et al., 2006; Kaabi et al., 2006).

Eine andere vielversprechendere Möglichkeit stellt die Untersuchung von Kandidatengenen mittels Assoziationsstudien dar. Hierbei wurden insbesondere Kandidatengene untersucht, die von wesentlicher Bedeutung für die oben beschriebene neurobiologische Grundlage der Panikstörung und Agoraphobie zu sein scheinen, oder auch Kandidatengene, die in Mausmodellen, beispielsweise bei Knockout-Mäusen, Veränderungen der Angstreaktionen der Mäuse hervorriefen. Hierbei konnten bisher in mindestens zwei unabhängigen Studien Assoziationen für das *CCK-B*-Rezeptorgen (*Cholezystokininrezeptor-B*-Gen) (Kennedy et al., 1999; Hosing et al., 2004), das *MAOA*-Gen (*Monoaminoxidase-A*-Gen) (Deckert et al., 1999), das *COMT*-Gen (*Catechol-O-Methyltransferase*-Gen) (Hamilton et al., 2002; Domschke et al., 2004), das *5-HT1A*-Gen (*Serotoninrezeptor-1A*-Gen) (Huang et al., 2004; Rothe et al., 2004), das *A2A*-Gen (*Adenosin-2A-Rezeptorgen*) (Deckert et al., 1998; Hamilton et al., 2004) und das *RGS2*-Gen (Leygraf et al., 2006; Smoller et al., 2008a; Smoller et al., 2008b) nachgewiesen werden. Im Hinblick auf diese und einige andere Kandidatengene ergaben sich

weitere interessante Befunde im Hinblick auf Geschlechtereffekte, Gen-Umwelt-Interaktionen und mögliche Endophänotypen (Domschke, 2009).

Beispielsweise konnte für das *MAOA*- sowie für das *COMT*-Gen insbesondere bei betroffenen weiblichen Patienten eine Assoziation gefunden werden. Bezüglich des *COMT*-Gens schlugen zwei Metaanalysen den val158polymorphismus als einen möglichen Risikofaktor für die Panikstörung vor, mit verschiedenen Effekten bezüglich kaukasischer und asiatischer Populationen und insbesondere einem spezifischen Effekt für das Risiko bei Frauen (Domschke et al., 2007; Zintzaras und Sakelaridis, 2007).

Hinsichtlich des *A2A*-Gen-Polymorphismus wurde zusätzlich zur bereits beschriebenen Assoziation mit der Panikstörung und Agoraphobie eine Gen-Umwelt-Interaktion detektiert. Demnach scheint dieser Polymorphismus das Angstniveau nach Coffeingenuss insbesondere in mittleren Dosen signifikant zu beeinflussen (Alsene et al., 2003; Childs et al., 2008). Dieser Befund wiederum ist sehr gut mit der bereits beschriebenen Provokation von Panikattacken nach Coffeingenuss bei betroffenen Patienten vereinbar.

Des Weiteren wurde ein Konzept der "Endophänotypen" von Angsterkrankungen vorgeschlagen, das den nach Kriterien der ICD-10 oder DSM-IV diagnostizierten Angststörungen nochmals verschiedene Endophänotypen zu Grunde legt. Diese Annahme entstammt der Vermutung, dass Risikogene wahrscheinlich einzelne neurobiologische oder neuropsychologische Eigenschaften stärker beeinflussen als kategorial diagnostizierte Erkrankungen (Gottesman und Gould, 2003). Beispielsweise postulierten Smoller und Tsuang die Verhaltenshemmung im Bezug auf Unbekanntes bei Kindern, abgekürzt BI (*Behavioral Inhibition*), als einen vielversprechenden Endophänotyp für Angst und Angsterkrankungen (Smoller und Tsuang, 1998). Bezüglich dieses Endophänotyps konnte sowohl eine Assoziation mit dem Corticotropin Releasing Hormone (CRH), die sich auch bei Kindern von Panik-Patienten zeigte, als auch mit dem *RGS2*-Gen, welches anhand eines Mausmodells als Kandidatengen für Ängstlichkeit vorgeschlagen wurde, nachgewiesen werden (Smoller et al., 2003; Smoller et al., 2005; Smoller et al., 2008b; Domschke, 2009).

Mit dem in dieser Arbeit zu untersuchenden Gen *Stathmin* verhält es sich ähnlich; auch dieses wurde aufgrund eines Mausmodells, in diesem Fall einer *Stathmin*-defizienten Maus, die weder angeborene noch erlernte Furcht zeigte, als potentiell Kandidatengen für Ängstlichkeit und angstrelevante Erkrankungen identifiziert.

1.4 Das *Stathmin*-Gen

1.4.1 Gen-Aufbau und Proteinstruktur

Das humane *Stathmin*-Gen (OMIM 151442), abgekürzt *STMN1*, stellt ein Gen auf Chromosom 1p36.11 dar, das sich aus 5 Exons zusammensetzt (siehe Abbildung 2). Das translatierte Protein, auch bekannt als Onkoprotein 18, bestehend aus 148 Aminosäuren, ist

in zwei Domänen organisiert, die sich innerhalb der Aminosäuren 50-70 leicht überlappen: eine NH₂-terminale regulatorische Domäne, welche mehrere Phosphorylierungsstellen beinhaltet und eine COOH-terminale Interaktions-Domäne, die eine α -Helix darstellt, durch die sogenannte Coil-Coil-Interaktionen mit anderen Proteinen ermöglicht werden (Doye et al., 1989; Beretta et al., 1993; Curmi et al., 1994). Innerhalb der NH₂-terminalen regulatorischen Domäne konnten bislang vier Phosphorylierungsstellen identifiziert werden: Serin 16, 25, 38 und 63, die jeweils Ziele unterschiedlicher Kinasen darstellen. So erfolgt die Phosphorylierung an Serin 16 beispielsweise durch die CaM-Kinasen II und IV/Gr (Marklund et al., 1994; Melander Gradin et al., 1997; le Gouvello et al., 1998), die an Serin 25 durch MAP-Kinasen als Stressantwort oder infolge Wachstums- oder Differenzierungsfaktorwirkungen auf die Zelle (Leighton et al., 1993; Marklund et al., 1993; Beretta et al., 1995), die an Serin 38 durch p34 (CDC2) (Luo et al., 1994) oder p33 (CDK2) (Brattsand et al., 1994) und die an Serin 63 durch die PKA (Proteinkinase A) (Beretta et al., 1993). Des Weiteren konnten Serin 25 und Serin 38 als Substrate der Cdk5, einer neuronalen Proteinkinase, und als Substrate der JNK, einer Stress-aktivierten Kinase, identifiziert werden (Hayashi et al., 2006; Ng et al., 2010). Als mögliche Interaktionspartner der COOH-terminalen Interaktions-Domäne kommen die Kinase KIS, Proteine der Hsp70 Chaperonfamilie, CC1 und CC2 (Maucuer et al., 1995; Maucuer et al., 1997; Manceau et al., 1999) und insbesondere Tubulin (Belmont und Mitchison, 1996) in Betracht, was vor allem im Hinblick auf die Funktion des Phosphoproteins Stathmin von herausragender Bedeutung ist (Curmi et al., 1999).

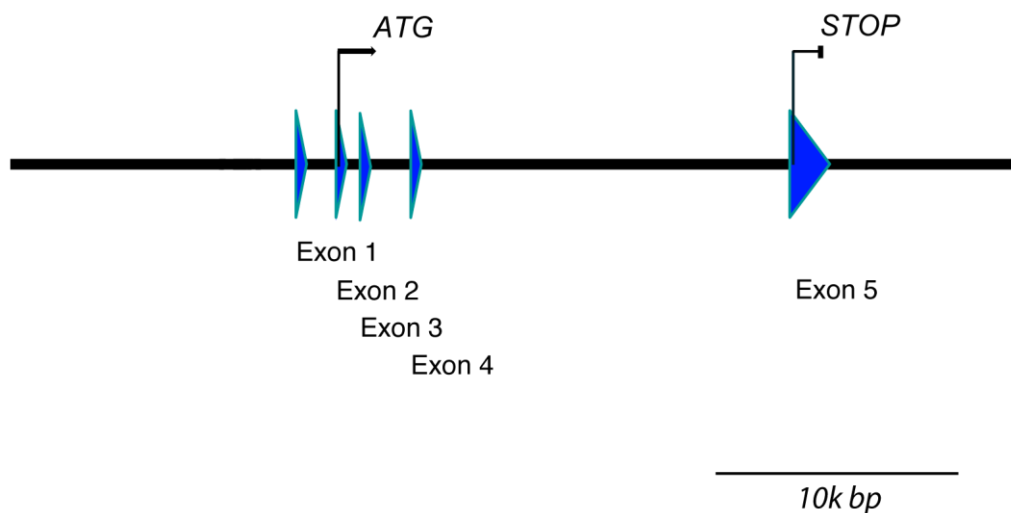


Abbildung 2: genomische Organisation des *Stathmin*-Gens

Diese Abbildung veranschaulicht die Organisation des *Stathmin*-Gens mit seinen 5 Exons und dazwischenliegenden 4 Introns. Schwarz hervorgehoben sind jeweils der Translationsstart ATG im Exon 2 sowie das Stop-Codon im Exon 5.

1.4.2 Vorkommen und Funktion

Stathmin stellt ein ubiquitär vorkommendes, zytosolisches Phosphoprotein dar, das als hoch konserviert innerhalb der Vertebraten gilt (Koppel et al., 1990; Maucuer et al., 1993). Seine Expression scheint jedoch in Abhängigkeit von Entwicklung und Differenzierung stark zu variieren. So findet man eine besonders hohe Expression in multipotenten undifferenzierten Zellen des frühen Embryos sowie in den meisten Geweben während der Neonatalperiode (Doye et al., 1989; Koppel et al., 1990; Doye et al., 1992). Im erwachsenen Organismus dagegen fällt die Expression von *Stathmin* stark ab; die höchsten Expressionsraten finden sich in Neuronen des ZNS, insbesondere im Gehirn - hier vorwiegend in der Amygdala, den zugehörigen thalamischen und kortikalen Strukturen, im Nucleus accumbens und im präfrontalen Kortex sowie in den Testes (Shumyatsky et al., 2005; Hayashi et al., 2006; Ehli et al., 2011). Im Hinblick auf die Differenzierung von Zellen konnte überdies gezeigt werden, dass die Expression von *Stathmin* in undifferenzierten Zellen um ein vielfaches höher als in differenzierten Zellen zu sein scheint. Hier konnte mittels in vivo und in vitro Experimenten eine Hochregulation der *Stathmin*-Expression bei starker Zellproliferation und ein Rückgang derselben bei Induktion der Zelldifferenzierung nachgewiesen werden (Schubart et al., 1992). Dies legt die Vermutung nahe, dass Stathmin zur Aufgabe hat, einer überhöhten Proliferationsrate entgegenzuwirken. Einen scheinbaren Widerspruch zu dieser Vermutung stellt die Überexpression von *Stathmin* in Zellen maligner Tumore mit meist hoher Proliferationsrate dar, wie akuten Leukämien (Hanash et al., 1988; Melhem et al., 1991; Brattsand et al., 1993; Ghosh et al., 1993; Luo et al., 1994), Lymphomen (Brattsand et al., 1993; Ghosh et al., 1993; Nylander et al., 1995), Adenokarzinomen (Friedrich et al., 1995; Bieche et al., 1998) und Neuroblastomen (Hailat et al., 1990). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass diese Überexpression von *Stathmin* als Teil des gegenregulatorischen Programms fungiert, das aber aus bisher eher ungeklärten Gründen ineffektiv ist; eine andere, dass die malignen Zellen auf Veränderungen eines Stathmin-Interaktionspartners in einer Feedback-Schleife reagieren (Curmi et al., 1999).

Für die genannten Aufgaben Stathmins im Hinblick auf Kontrolle von Zellproliferation und – differenzierung spielt ein bereits beschriebener Interaktionspartner, das Tubulin, eine entscheidende Rolle (Belmont und Mitchison, 1996). Dieses Protein stellt ein $\alpha\beta$ -Heterodimer dar und kann sowohl in freier Form als auch gebunden innerhalb von Mikrotubuli vorliegen, die einen wesentlichen Beitrag zur Zellteilung, zum gerichteten Transport von Zellorganellen, zur Zellmigration und auch zur axonalen Aussprossung leisten (Kamath et al., 2010). Stathmin übt über dieses Interaktionsprotein direkten Einfluss auf die Mikrotubulidynamik einer Zelle aus, der in einer Verhinderung der Bildung neuer Mikrotubuli und einer Begünstigung ihrer Depolymerisation besteht. Dazu bildet Stathmin zum einen mit seiner COOH-terminalen Interaktions-Domäne, die eine α -Helix darstellt, mit freiem Tubulin- $\alpha\beta$ -Heterodimer ternäre T2S-Komplexe, wodurch die so gebundenen Tubulin-Heterodimere nicht

mehr für eine Mikrotubuli-Polymerisation zur Verfügung stehen (siehe Abbildung 3 und 4) (Curmi et al., 1997; Jourdain et al., 1997; Howell et al., 1999). Zum anderen scheint Stathmin durch eine Interaktion mit den Enden der Mikrotubuli auch gleichzeitig eine höhere Zerfallsrate dieser Zytoskelettelemente zu bewirken (siehe Abbildung 4) (Howell et al., 1999; Gigant et al., 2003; Manna et al., 2006).

Diese nach bisherigem Kenntnisstand wichtigste biologische Funktion Stathmins wird über Phosphorylierung an den oben beschriebenen Serin-Positionen reguliert. Diese Phosphorylierung unterliegt wiederum der Beeinflussung durch verschiedene extrazelluläre Faktoren, beispielsweise durch NGF (Doye et al., 1990), BDNF (Cardinaux et al., 1997), VIP, Monoamine (Chneiweiss et al., 1992) und Steroidhormone (Lee et al., 2006; Buttmann et al., 2008). Im phosphorylierten Zustand, der unter anderem auch die eigene Degradation zu begünstigen scheint, zeigt Stathmin eine stark reduzierte Affinität für Tubulin, was eine verstärkte Polymerisation von Mikrotubuli zur Folge hat (Melandier Gradin et al., 1997; Gradin et al., 1998). Diese Phosphorylierung kann vermutlich durch Chromatin über die Stimulation von Proteinkinasen oder die Inhibition von Proteinphosphatasen und auch durch die Mikrotubuli-Polymerisation selbst im Sinne einer Feed-Forward-Schleife induziert werden (Curmi 2, 87 Kuntziger 1999). In den Zellzyklusphasen sind folglich unterschiedliche Phosphorylierungszustände von Stathmin anzutreffen; in der Interphase liegt das Protein dephosphoryliert vor und entfaltet so seine Funktion als Mikrotubulus destabilisierender Faktor, um während der Mitose phosphoryliert zu werden und die zur Zellteilung nötige Polymerisation nicht zu stören (Curmi et al., 1999).

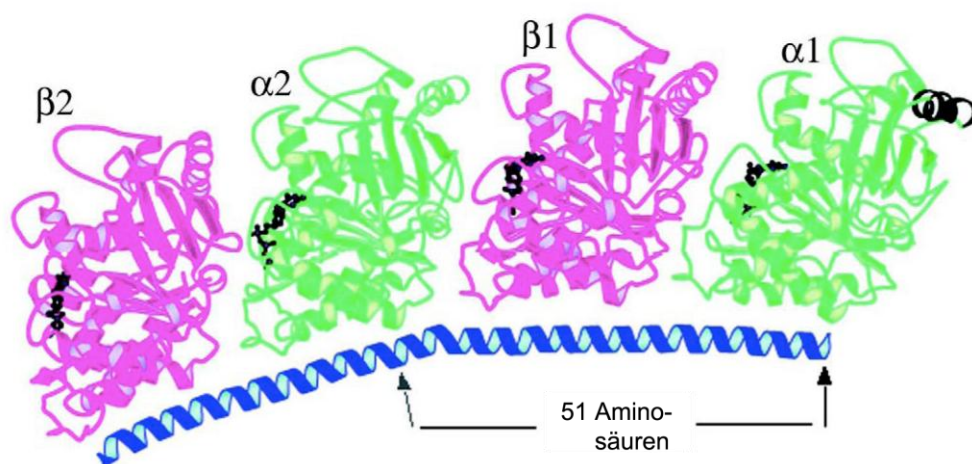


Abbildung 3: Röntgenkristallstruktur des Komplexes Tubulin-Stathmindomäne (modifiziert nach B. Gigant, 2000)

Diese Abbildung veranschaulicht die Interaktion zweier Tubulin Heterodimere mit der α -Helix der Stathmindomäne anhand des Beispiels der Röntgenkristallstruktur der Stathmindomäne des RB3-Proteins, einem Mitglied der Stathminfamilie (Gigant et al., 2000)

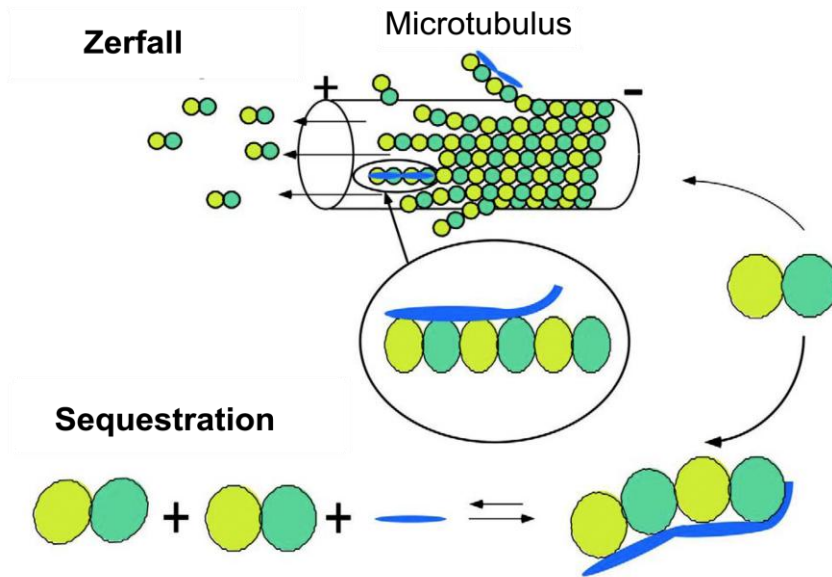


Abbildung 4: Der Einfluss Stathmins auf die Mikrotubulidynamik (modifiziert nach B. Gigant, 2000)

Diese Abbildung veranschaulicht die Funktion Stathmins als Regulator der Mikrotubulidynamik. Die Tubulinheterodimere sind jeweils durch zwei grüne und gelbe Kreise und Stathmin als blaue Linie gekennzeichnet. Stathmin wirkt hierbei zum einen über den Mechanismus der Sequestration, indem es mit freiem $\alpha\beta$ -Heterodimer ternäre T2S-Komplexe bildet.

Zum anderen bewirkt Stathmin durch eine Interaktion mit den Enden der Mikrotubuli auch gleichzeitig eine höhere Zerfallsrate dieser Zytoskelettelemente (Gigant et al., 2000).

1.4.3 *Stathmin* und neuronale Plastizität

Da die beschriebene Regulation der Mikrotubulidynamik als wahrscheinlich wichtigste Funktion Stathmins auch im Bezug auf die neuronale Plastizität sowohl während der Entwicklung als auch im Erwachsenenalter eine entscheidende Rolle spielt, wird für *Stathmin* eine wesentliche Bedeutung im Hinblick auf die neuronale Plastizität angenommen. Diesbezüglich ergaben sich bereits einige interessante Befunde. Beispielsweise konnte Stathmin als Substrat der neuronalen Proteinkinase Cyclin-dependent Kinase 5 (Cdk 5) identifiziert werden (s.o), eine Kinase, die über die Regulation des Zytoskeletts, insbesondere der Mikrotubuli, in multiple Aspekte neuronaler Funktionen involviert zu sein scheint, z. B. der Neuronenmigration während der Entwicklung, der axonalen Ausrichtung sowie der Modulation der synaptischen Plastizität (Ledda et al., 2002; Bibb, 2003; Gupta und Tsai, 2003). Diese Funktionen übt Cdk 5 wahrscheinlich unter anderem über die Phosphorylierung Stathmins aus, die vor allem an Ser38 und auch an Ser25 erfolgt. Diese funktionell wichtigen Phosphorylierungszustände Stathmins wurden bereits im Hinblick auf die Entwicklung und auch auf verschiedene neuropsychiatrische und neurologische Erkrankungen untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass während der Entwicklung von Mäusen am 7. postnatalen Tag besonders hohe Konzentrationen an phospho-Ser38 und phospho-Ser25 vorlagen und sich anschließend die Gesamtmenge an Stathmin reduzierte. Bei Schizophrenie-Patienten

zeigten sich erhöhte phospho-Ser25 Spiegel im präfrontalen Kortex, bei Alzheimer-Patienten konnten dagegen erniedrigte phospho-Ser25 Spiegel und auch eine erniedrigte Gesamtmenge von Stathmin im Hippocampus nachgewiesen werden (Hayashi et al., 2006). Zu diesem Ergebnis bei Alzheimer-Patienten kamen bereits verschiedenen Studien (Jin et al., 1996; Mori und Morii, 2002), und auch bei Patienten mit dem Downsyndrom wurden erniedrigte Proteinspiegel gemessen (Cheon et al., 2001). Des Weiteren konnte während des normalen Alterungsprozesses sowie nach Exposition mit der neurotoxischen Substanz Dieldrin ebenfalls eine erniedrigte Expression *Stathmins* gefunden werden (Martyniuk et al., 2010). Diese geht in den genannten Fällen auch mit einer erniedrigten neuronalen Plastizität einher (Mori 2002). Eine Hochregulation Stathmins konnte wiederum im Gehirn adulter Ratten nach Läsionssetzung im Cortex nachgewiesen werden (Brauer et al., 2001). Auch in Vorläufern von Neuroprogenitorzellen, sogenannten neuroektodermalen Sphären embryonaler Stammzellen, wurde eine Hochregulation von Stathmin detektiert, was auf eine wesentliche Bedeutung *Stathmins* in der Neurogenese hinweist (Chae et al., 2009). Des Weiteren scheint Stathmin in der Lage zu sein, die Migration von Nervenzellen zu modulieren (Giampietro et al., 2005). Stathmin spielt zudem für die Regulation des Dendritenwachstums und die Integrität von Axonen wahrscheinlich eine bedeutende Rolle (Watabe-Uchida et al., 2006; Ohkawa et al., 2007; Yamada et al., 2010). Alle diese Befunde sprechen für eine zentrale Bedeutung *Stathmins* für die neuronale Plastizität, die während der Entwicklung und nach Läsionen, teilweise parallel zur *Stathmin*expression, erhöht ist und bei neurodegenerativen Erkrankungen und während des Alterungsprozesses, zum Teil analog zur Gesamtmenge an Stathmin, erniedrigt ist (Mori und Morii, 2002; Gonzalez-Aparicio et al., 2010).

Aus diesem Grunde liegt die Vermutung nahe, dass *Stathmin* für verschiedene andere neurologische und psychiatrische Erkrankungen, bei denen die neuronale Plastizität verändert ist, ebenfalls von Bedeutung sein könnte. Diesbezüglich ergaben sich bereits Hinweise auf eine Beteiligung *Stathmins* bei der Multiplen Sklerose (Liu et al., 2005; Mastronardi und Moscarello, 2005; Jastorff et al., 2009), der Amyotrophen Lateralsklerose (Strey et al., 2004) und der spinalen Muskelatrophie (Wen et al., 2010). Im Hinblick auf psychiatrische Erkrankungen liegen bislang wenige Daten vor; aus diesen geht allerdings eine mögliche Beteiligung bei schizophrenen Erkrankungen (Hayashi et al., 2006; Katayama et al., 2009) und depressiven Störungen (Mallei et al., 2010) hervor. Zudem existieren mehrere Befunde, die auf eine Bedeutung *Stathmins* in der Genese von Angsterkrankungen (Shumyatsky et al., 2005; Brocke et al., 2010) hinweisen.

1.4.4 *Stathmin* und Angst

Die ersten bahnbrechenden Befunde dafür, dass *Stathmin* für die Angst bei Säugetieren wahrscheinlich von essentieller Bedeutung ist, erbrachten Shumyatsky und Mitarbeiter

(Shumyatsky et al., 2005). Sie konnten nachweisen, dass *Stathmin*-defiziente Mäuse weder angeborene noch erlernte Furcht zeigten. Zudem gingen sie in ihrer Arbeit der Pathogenese der Angstentstehung und der möglichen Rolle *Stathmins* in diesem System nach. Dabei konnten sie zunächst zeigen, dass in der zentralen anatomischen Schaltstelle sowohl für angeborene als auch für erlernte Angst, der Amygdala, hier insbesondere im lateralen Nukleus, und auch in den mit dieser Gehirnregion afferent verbundenen thalamischen und kortikalen Strukturen normalerweise besonders hohe *Stathmin*expressionsraten zu verzeichnen sind. Im lateralen Nukleus der Amygdala scheint *Stathmin* dabei besonders in exzitatorischen Pyramidenzellen exprimiert zu sein. Des Weiteren konnte belegt werden, dass *Stathmin* und Mikrotubuli hier gleichermaßen in den Synapsen vorhanden zu sein scheinen (van Rossum et al., 1999; Kaeck et al., 2001; Gavet et al., 2002). In *Stathmin*-defizienten Mäusen schließlich konnte eine erhöhte Anzahl an Mikrotubuli in der Amygdala nachgewiesen werden, was dafür spricht, dass die Mikrotubulidynamik aufgrund der Abwesenheit von *Stathmin* reduziert ist und Mikrotubuli somit länger in ihrer polymerisierten Form vorliegen. Außerdem wurde eine reduzierte *Long Term Potentiation* (LTP) in thalamo-amygdalen und cortico-amygdalen Synapsen beobachtet, die wahrscheinlich auf die erhöhte Stabilität der Mikrotubuli aufgrund der Abwesenheit von *Stathmin* zurückzuführen ist. Diese Resultate legen die Vermutung nahe, dass die LTP in der Amygdala wesentlich an der Angst-Gedächtnisbildung beteiligt sein könnte, was auch bereits in einigen elektro-physiologischen und Verhaltensbeobachtungsstudien vorgeschlagen wurde (McKernan und Shinnick-Gallagher, 1997; Rogan et al., 1997; Tsvetkov et al., 2002). Darüber hinaus stellen die *Stathmin*-reichen Pyramidenzellen des lateralen Nukleus der Amygdala möglicherweise den Ort dar, an dem unkonditionierte Stimuli im Sinne der angeborenen Angst und konditionierte Stimuli im Sinne der erlernten Angst konvergieren. Somit scheint *Stathmin* als essentieller Regulator sowohl für angeborene als auch für erlernte Angst bei Mäusen zu fungieren. Aufgrund der Tatsache, dass *Stathmin* ein hochkonserviertes Protein darstellt und sich die Expressionsraten im ZNS bei Nagern und Menschen ähneln, kann durchaus von einer ähnlichen Funktion von *Stathmin* beim Menschen ausgegangen werden (Peschanski et al., 1993; Ehlis et al., 2011). Diese Annahme konnte bereits in zwei Studien belegt werden. Brocke und Mitarbeiter untersuchten bei gesunden Probanden zwei SNPs des *Stathmin*-Gens, die sich innerhalb bzw. in der Nähe der vermeintlichen Transkriptionskontrollregion des Gens befinden: rs182455, der auch Bestandteil dieser Arbeit war, und rs213641 auf eine Assoziation mit der Induktion von Angst und psychosozialen Stress (Brocke et al., 2010). Hierbei kam zum einen die akustische Schreckreaktion (acoustic startle response=ASR) zur Anwendung, als Maßstab für angeborene Angst, und zum anderen die Cortisol-Antwort auf psychosozialen Stress im Trier Social Stress Test (=TSST), als Maß für erlernte Angst. Bezüglich beider Verfahren fanden sich signifikante Assoziationen mit den *Stathmin*-Polymorphismen, die teilweise einen Geschlechtereffekt aufwiesen. Eine andere Studie kam

zu dem Ergebnis, dass *Stathmin* eine funktionelle Bedeutung für die Aktivierung des präfrontalen Cortex während affektiver und kognitiver Regulationsprozesse zu haben scheint (Ehls et al., 2011). Dies wiederum passt gut zu der erst kürzlich nachgewiesenen zentralen Rolle der Aktivität des präfrontalen Cortex in der Angstentstehung beim Menschen (Indovina et al., 2011).

Alle diese Befunde bekräftigen die Annahme, dass *Stathmin* beim Menschen möglicherweise ebenfalls als essentieller Regulationsfaktor für angeborene und erlernte Angst angesehen werden kann. Dies wiederum macht *Stathmin* zu einem ausgezeichneten Kandidatengen für die Persönlichkeitseigenschaft der Ängstlichkeit - in ihrer Maximalvariante zu finden in den ängstlichen oder Cluster C Persönlichkeitsstörungen - und für Angsterkrankungen wie beispielsweise die Panikstörung und Agoraphobie.

1.4.5 Lokalisation der Polymorphismen im *Stathmin*-Gen (Abb. 5)

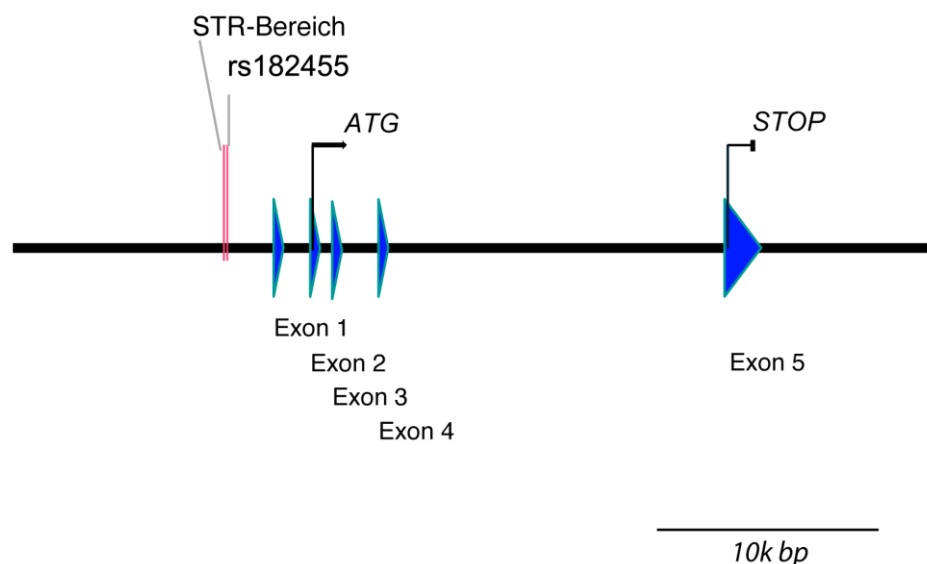


Abbildung 5: Lokalisation der Promotor-Polymorphismen

Diese Abbildung veranschaulicht nochmals die Organisation des *Stathmin*-Gens mit seinen 5 Exons und dazwischenliegenden 4 Introns. Schwarz hervorgehoben sind jeweils der Translationsstart ATG im Exon 2 sowie das Stop-Codon im Exon 5. Die Promotor-Polymorphismen (STR-Bereich und rs182455) befinden sich ca. 2 kb upstream von Exon 1 und ca. 4 kb upstream vom Translationsstart.

1.5 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, zwei Promotor-Polymorphismen *Stathmins*, rs182455 sowie den STR-Bereich, in einer Stichprobe von 642 Patienten mit Persönlichkeitsstörungen, 239 Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie und 239 Kontrollen auf eine Assoziation mit Persönlichkeitseigenschaften, Persönlichkeitsstörungen sowie der Panikstörung und Agoraphobie hin zu untersuchen.

Die *a priori* Hypothese hierbei war, dass die genannten Polymorphismen spezifisch sowohl mit ängstlichen Persönlichkeitseigenschaften, den ängstlichen oder Cluster C Persönlichkeitsstörungen als auch mit der Panikstörung und Agoraphobie assoziiert sind, da sich im Tiermodell und bei gesunden Probanden bereits nachweisen ließ, dass *Stathmin* insbesondere für die Angstentstehung eine zentrale Rolle spielt. Hierbei konnte zum einen der Befund erbracht werden, dass *Stathmin*-defiziente Mäuse weder angeborene noch erlernte Furcht zeigten. Zum anderen konnten bei gesunden Probanden bereits signifikante Assoziationen des *Stathmin*-Gens mit der Induktion von Angst und psychosozialen Stress und eine funktionelle Bedeutung für die Aktivierung des präfrontalen Cortex nachgewiesen werden, dessen Aktivität von zentraler Bedeutung für die Angstentstehung beim Menschen ist. Diese genannten Befunde legen den Schluss nahe, dass das hochkonservierte Phosphoprotein Stathmin beim Menschen möglicherweise ebenfalls als essentieller Regulationsfaktor für angeborene und erlernte Angst angesehen werden könnte, und sie deuten auf eine Beteiligung *Stathmins* insbesondere in der Genese von angstrelevanten Erkrankungen hin.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten- und Kontrollgruppen

2.1.1 Persönlichkeitsstörungen

Die Gruppe der Patienten mit Persönlichkeitsstörungen bestand aus insgesamt 642 unverwandten Personen, die in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Würzburg rekrutiert wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 35 ± 12 Jahre; 279 von ihnen waren männlichen, 363 weiblichen Geschlechts (Jacob et al., 2005).

Die Diagnosestellung erfolgte mit Hilfe des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV, Achse II, Persönlichkeitsstörungen (SKID-II) (Wittchen, 1997).

Mit Hilfe dieses Untersuchungsinstruments wurde bei den Patienten entweder eine Cluster A Persönlichkeitsstörung, eine Cluster B Persönlichkeitsstörung, eine Cluster C Persönlichkeitsstörung oder eine gemischte Persönlichkeitsstörung diagnostiziert.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit schizophrenen Erkrankungen und anderen psychotischen Störungen.

2.1.2 Panikstörung und Agoraphobie

Die Gruppe der Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie bestand aus 239 unverwandten Patienten, die in den Kliniken für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universitäten Mainz, Bonn, Münster, Göttingen, Frankfurt und Würzburg rekrutiert wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $37,59 \pm 11,13$ Jahre; 143 von ihnen waren weiblichen, 96 männlichen Geschlechts (Domschke et al., 2008a).

Die Diagnose der Panikstörung und einer komorbiden Agoraphobie wurde mit Hilfe der Krankengeschichten und eines strukturierten klinischen Interviews, des Composite International Diagnostic Interview (CIDI) gemäß den Kriterien des DSM-IV gestellt (Mannuzza et al., 1986; Robins et al., 1988).

Bei 164 der Patienten konnte eine komorbide Agoraphobie diagnostiziert werden, bei 75 Patienten lag eine reine Panikstörung vor.

2.1.3 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 239 gesunden Blutspendern, die aus dem Raum Unterfranken in Bayern stammten. Das Durchschnittsalter betrug $36,18 \pm 11,78$ Jahre; 96 von ihnen waren männlichen, 143 weiblichen Geschlechts. Durch genomische Kontrollen konnte eine genetische Homogenität zwischen Kontrollpersonen und Patienten gezeigt werden (Reif et al., 2012).

Ausschließlich Personen, die informiert ihre schriftliche Einwilligung gaben, nahmen an dieser Studie teil, die von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt wurde.

2.1.4 Persönlichkeitsdimensionen

Um die verschiedenen Persönlichkeitsdimensionen zu erfassen, kamen jeweils die revidierte Fassung des NEO-Persönlichkeitsinventars (NEO-PI-R) (Costa, 1992; Ostendorf, 2004) und der Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) (Cloninger, 1987) zum Einsatz.

2.2 Materialien und Geräte

2.2.1 Enzyme

PCR-Enzym:

iProof™ High Fidelity DNA-Polymerase, Bio-Rad (München)

Enzym für den Restriktionsverdau:

SacI (rs182455)

New England Biolabs (Schwabach)

2.2.2 Oligonukleotidprimer

Bezugsquelle:

MWG-Biotech (Eberstadt)

Sequenzen:

Stathmin Sequenzierung

Stathmin-Seq-F: 5'-TGAAAGCCCTTCCTATTCCA-3'

Stathmin-Seq-R: 5'-CTGGTTCTGCCAGTCTGTGA-3'

Stathmin rs182455

Stathmin-rs182455-F: 5'-TGAGCTGTGATCTGGCTCTTGG -3'

Stathmin-rs182455-R: 5'-CATGGAAACCATAGCAAGGAACG -3'

PCR-Produkt Größe: **466 bp**

Stathmin STR-Bereich

Stathmin-STR-F: 5'-CCCCACCCTAAAGAACAAGGAT-3'

Ein Forwardprimer wird mit unterschiedlichen Reverse-Primern, die am 5' Ende mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert sind, kombiniert

- D2 (schwarz, DY757)
- D3 (grün, BMN6)
- D4 (blau, BMN5)

Drei Reverse-Primer :

Stathmin-STR-R1 : 5'-AGGTGCTTTTGAGGTGGG**GATGAT**-3'

Stathmin-STR-R2 : 5'-AGGTGCTTTTGAGGTGGG**GAT**TTTC-3'

Stathmin-STR-R3 : 5'-**ATAAAA**AGGTGCTTTTGAGGTGGG**GAT**-3'

Biomers (Ulm)

Kombinationen :

1. R1, D4-markiert

2. R2, D2-markiert

3. R3, D3-markiert

2.2.3 Puffer und Lösungen

1x TAE-Puffer: 0,04 M Tris-Acetat
0,001 M EDTA

Blaupuffer: 1,5 ml Glycerol
25 mg Bromphenolblau-Xylenecyanol
10 ml H₂O

PCR-Puffer:

10 fach MgCl₂ Puffer: 500 mM KCl
100 mM Tris-HCl (pH 8,3)
0,25% Tween 20
0,25 mg/ml BSA
15 mM MgCl₂

25 mM MgCl₂ Puffer: 500 mM KCl
100 mM Tris-HCl (pH 8,3)
0,25% Tween 20
0,25 mg/ml BSA
25 mM MgCl₂

Goldstar 10x: 750 mM Tris-HCl (pH 9)
200 mM (NH₄)₂ SO₄
0,1 % Tween 20

25 mM reines MgCl₂

Puffer für den Restriktionsverdau:

1xNEBuffer 1: 10 mM Bis-Tris-Propane-HCl
10 mM MgCl₂
1 mM Dithiothreitol
pH 7.0; 25°C

Puffer für die Kapillar-Gelelektrophorese:

SLS und Separationspuffer: Beckman Coulter (Krefeld)

2.2.4 Chemikalien

Agarose (Seakem LE Agarose), Biozym (Hessen, Oldendorf), Agarosegelelektrophorese
Aqua dest., Merck (Darmstadt), PCR- und Digestansätze, Puffer und Stammlösungen
100-Basenpaarleiter, Roche Molecular Biochemicals (Mannheim), Agarosegelelektrophorese
BMN5, blauer Fluoreszenzfarbstoff, Biomers (Ulm)
BMN6, grüner Fluoreszenzfarbstoff, Biomers (Ulm)
Bromphenolblau-Xylenecyanol, Sigma (Steinheim)
BSA (bovines Serumalbumin), New England BioLabs (Schwabach), PCR- und Digest-Puffer
dNTP-Mix je 2,5 mM dGTP, dCTP, dATP, dTTP, Promega (Mannheim), PCR
DY751, schwarzer Fluoreszenzfarbstoff, Biomers (Ulm)
0,1 M EDTA (pH 8), Applichem (Darmstadt), TAE-Puffer, Sequenzierung
Ethanol, Sequenzierung
1% Ethidiumbromidlösung, Sigma (Steinheim), DNA-Anfärbung
ExoSAP-IT, GE Healthcare (Freiburg), Sequenzierung
Glykogen, Sequenzierung
KCl, Sigma (Steinheim), Puffer- und Stammlösungen
Längenstandard 400, Beckman Coulter (Krefeld), Kapillar-Gelelektrophorese
Linear Polyacrylamide Gel (LPA 1), Beckman Coulter (Krefeld), Kapillar-Gelelektrophorese
MgCl₂, Sigma (Steinheim), Puffer- und Stammlösungen
Mineralöl, Beckman Coulter (Krefeld), Kapillar-Gelelektrophorese
Natriumacetat, Sequenzierung
Quick Start Kit, Beckman Coulter (Krefeld), Sequenzierung
SLS und Separationspuffer, Beckman Coulter (Krefeld), Kapillar-Gelelektrophorese
Tris-Base, Applichem (Darmstadt), TAE-Puffer
Tris-HCl, Applichem (Darmstadt), Puffer- und Stammlösungen
Tween 20, Sigma (Steinheim), PCR-Puffer

2.2.5 Geräte

Thermocycler Tgradient, Biometra (Göttingen), PCR
Elektrophoresekammer Peqlab (Erlangen), Agarosegelelektrophorese
Spannungsgeräte Gene Power Supply GPS 200/400, Pharmacia (Freiburg), Agarosegelelektrophorese
UV-Transilluminator Fluo-Link (TFL-20M, 312nm), MWG Biotech (Eberstadt), Photographieren der gefärbter Gele
8-Kanal Capillar-Elektrophorese-Sequenzautomat, Typ CEQ 8000, Beckman Coulter (Krefeld) Kapillar-Gelelektrophorese

2.2.6 Software für die statistische Auswertung

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

R software version 2.10 (R-Development-Core-Team, 2009)

2LD (Zhao, 2004)

GENECOUNTING software (Zhao, 2004)

Genomatix software version 2.1 (Cartharius et al., 2005)

2.3 Methoden

Für diese Arbeit wurden die zu untersuchenden Promotor-Polymorphismen rs182455 und der STR-Bereich für die Genotyp-Analyse aller Patienten und Kontrollpersonen herangezogen. Rs182455 wurde dabei *in silicio*, der STR-Bereich durch Resequenzierung des *Stathmin*-Gens identifiziert. Die Genotypisierung des rs182455 wurde anschließend mittels Standard-PCR, einem nachfolgenden Restriktionsverdau und einer Gelelektrophorese durchgeführt, um die verschiedenen Allele zu identifizieren. Die Genotypisierung des STR-Bereichs erfolgte mit Hilfe drei verschiedener PCR-Ansätze mit unterschiedlichen Reverseprimern und einem Forwardprimer. Die verschiedenen Allele wurden anschließend durch eine Kapillar-Gelelektrophorese sichtbar gemacht. Abschließend wurden die Allelfrequenzen des rs182455 und des STR-Bereichs auf eine mögliche Assoziation mit Persönlichkeitseigenschaften, Persönlichkeitsstörungen und Panikstörung und Agoraphobie statistisch untersucht.

2.3.1 PCR

Im Jahre 1984 publizierte Kary Mullis eine neue *in vitro* Methode zur Amplifizierung von Nukleinsäure-Abschnitten, die mittlerweile zum Grundgerüst der modernen Molekularbiologie gehört. Das Prinzip dieses Verfahrens, der so genannten Polymerase-Ketten-Reaktion (*polymerase chain reaction*, PCR), besteht aus drei Hauptschritten:

1. Denaturierung der DNA in ihre beiden Einzelstränge durch Erhöhung der Temperatur auf ca. 90 °C
2. Anlagerung der Oligonukleotidprimer bei einer Primer-spezifischen *Annealing*-Temperatur
3. Extension zu neuen Doppelsträngen durch eine thermostabile DNA-Polymerase bei ca. 72 °C

Der Reaktionsansatz enthält dabei die Ausgangs-DNA, die das zu amplifizierende Fragment beinhaltet, zwei Oligonukleotidprimer (*forward sense* und *reverse antisense*), die jeweils der Sequenz an den 5'-Enden der beiden Einzelstränge komplementär sind, eine Mischung der vier Desoxynukleotidtriphosphate (dGTP, dCTP, dATP und dTTP), eine thermostabile DNA-Polymerase sowie einen Mg²⁺-haltigen Reaktionspuffer.

Bei einer mehrfachen Wiederholung des oben beschriebenen Reaktionszyklus erfolgt theoretisch eine exponentielle Zunahme der zu amplifizierenden DNA-Moleküle. In der Praxis ergibt sich allerdings bei einer 20-fachen Wiederholung nur eine 10⁵-fache statt der theoretisch zu erwartenden 2²⁰~10⁶-fachen Vervielfältigung eines Moleküls doppelsträngiger DNA. Nichtsdestotrotz stellt die PCR heutzutage die effektivste molekularbiologische Methode zur Amplifizierung von Nukleinsäure-Fragmenten dar (Löffler, 2003). Daher kommt sie auch in dieser Arbeit zur Anwendung, um die gewünschten DNA-Sequenzen zu

vervielfältigen. Die Ausgangs-DNA wurde hierfür nach einem Standardprotokoll (Miller et al., 1988) aus den EDTA-Blutproben der Patienten und der Kontrollpersonen extrahiert und anschließend nochmals 1:10 verdünnt.

Konstruktion der Primer

Für die Konstruktion der Oligonukleotidprimer der beiden Promotor-Polymorphismen wurden zunächst die zu amplifizierenden DNA-Sequenzen mittels öffentlicher Gendatenbanken und Sequenzierung ermittelt (Datenbankschlüssel des *Stathmin*-Gens: ENSG00000117632).

Auch für die Sequenzierung, mit deren Hilfe die Primer für den STR-Bereich konstruiert wurden, war zunächst eine Amplifikation des zu sequenzierenden DNA-Abschnitts mittels PCR nötig.

Als Vorlage für den Forward und den Reverse Primer der Sequenzierungs-PCR und der PCR von rs182455 dienten flankierende Bereiche der zu amplifizierenden Sequenzen. Gut geeignete Oligonukleotidsequenzen innerhalb dieser Regionen konnten dabei mit Hilfe des Programmes Primer3 (Rozen, 2000) identifiziert werden. Bei der Auswahl der Primer wurde Wert darauf gelegt, dass der GC-Gehalt bei ca. 50% lag, die Primer-spezifischen Schmelztemperaturen (T_m) in etwa übereinstimmten, die Länge der beiden Primer ungefähr gleich war und die Primer spezifisch an die gewünschte Sequenz banden. Zudem wurde die Größe des PCR-Produktes bei rs182455 so gewählt, dass nach Schnitt des Restriktionsenzym auf einem Agarosegel gut auftrennbare Fragmente entstehen konnten.

Bei der Konstruktion der Primer für den STR-Bereich musste berücksichtigt werden, dass sich die unterschiedlichen Allele nicht nur durch die Anzahl der TAA-Sequenzwiederholungen unterscheiden, sondern benachbart zu diesen Tandem-Wiederholungen das Trinukleotid ATC 1-mal oder 2-mal vorkommt. Daher wurden spezifische Sequenzen ausgewählt, um diese verschiedenen Allele zu unterscheiden. So wurden die Reverseprimer derart konstruiert, dass der Reverseprimer R1 an die Sequenz mit dem Allel $(ATC)_2$, der Reverseprimer R2 an Sequenz mit dem Allel $(ATC)_1$ und der Reverseprimer R3 als Kontrollprimer an beide Allele bindet.

PCR-Bedingungen

Mit Hilfe mehrerer Optimierungsreaktionen, in denen verschiedene Temperaturgradienten durchlaufen und unterschiedliche Pufferzusammensetzungen getestet wurden, konnten schließlich die geeigneten Reaktionsbedingungen für die jeweilige PCR ermittelt werden.

Dabei ergaben sich folgende Mengen an verwendeten Reagenzien:

PCR für rs182455

Reagenzien	Menge
Goldstar 10x	2,5 µl
25 mM MgCl ₂	1,2 µl
dNTP-Mix (je 2,5 mM dGTP, dCTP, dATP, dTTP)	1,0 µl
Forward Primer <i>Stathmin</i> -rs182455-F (10 pmol/µl)	1,0 µl
Reverse Primer <i>Stathmin</i> -rs182455-R (10 pmol/µl)	1,0 µl
DNA-Polymerase	0,5 µl
H ₂ O dest.	16,3 µl
Template-DNA, 1:10 verdünnt (50 ng/µl)	1,5 µl

Endvolumen **25 µl**

PCR für die Fragmentlängenanalyse des STR-Bereichs

Reagenzien	Menge
10-fach Puffer	2,5 µl
dNTP-Mix (je 10 mM dGTP, dCTP, dATP, dTTP)	0,5 µl
Forward Primer <i>Stathmin</i> -STR-F (2,5 pmol/µl)	1,0 µl
Reverse Primer <i>Stathmin</i> -STR-Rx (2,5 pmol/µl)	1,0 µl
DNA-Polymerase	0,2 µl
H ₂ O dest.	17,3 µl
Template-DNA, 1:10 verdünnt (15 ng/µl)	2,5 µl

Endvolumen **25 µl**

Die mit Hilfe der Optimierung ermittelten Cyclers-Bedingungen für **rs182455** waren:

Schritt	Temperatur	Dauer	Prozess
1.	95°C	3 min	initiale Denaturierung
2.	95°C	45 s	Denaturierung
3.	62,5°C	45 s	Primeranlagerung
4.	72°C	45 s	Elongation
5.	72°C	3 min	terminale Elongation

Es erfolgte jeweils eine 35-fache Wiederholung der Schritte 2.- 4.

Die mit Hilfe der Optimierung ermittelten Cyclers-Bedingungen für den **STR-Bereich** waren:

Schritt	Temperatur	Dauer	Prozess
1.	95°C	3 min	initiale Denaturierung
2.	95°C	45 s	Denaturierung
3.	62°C	45 s	Primeranlagerung
4.	72°C	45 s	Elongation
5.	72°C	5 min	terminale Elongation

Es erfolgte jeweils eine 40-fache Wiederholung der Schritte 2.- 4.

2.3.2 Sequenzierung

Für die Aufschlüsselung der Basenabfolge des amplifizierten DNA-Abschnitts, der den STR-Bereich beinhaltet, kam die Sequenziermethode nach Sanger zur Anwendung. Dabei handelt es sich um eine Kettenabbruch-Methode, die auf der DNA-Synthese in Anwesenheit von Didesoxyribonukleosidtriphosphaten beruht. Diese modifizierten Nukleotide führen bei Einbau in den wachsenden DNA-Strang zu einem Kettenabbruch. Während der Sequenzierreaktion entstehen so eine Reihe von DNA-Molekülen unterschiedlicher Länge, die komplementär zum DNA-Musterstrang sind und jeweils nach einem der vier verschiedenen fluoreszenzmarkierten eingebauten modifizierten Nukleotide z. B. ddATP abbrechen. Mit Hilfe der Bestimmung der exakten Längen dieser DNA-Moleküle können anschließend die genauen Positionen der entsprechenden Basen in der DNA identifiziert werden (Sanger et al., 1977).

Aufreinigung des PCR-Produktes

Vor der eigentlichen Sequenzierung erfolgte eine Aufreinigung des PCR-Produktes, bei der 4 µl des PCR-Produktes mit 0,5 µl ExoSAP-IT vermischt und anschließend für 15 Minuten im Thermocycler bei 37°C inkubiert wurden. Während dieser Inkubationszeit konnten die beiden Enzyme des ExoSAP-IT-Gemisches ihre Wirkung entfalten, indem die Exonuklease I die nicht verwendeten Primer und die Shrimp Alkalische Phosphatase die dNTPs zu dNDPs degradierte. Im Anschluss daran erfolgte ein zweiminütiges Erhitzen des Gemisches auf 96°C, um die Enzyme zu inaktivieren.

Sequenzierreaktion

Das aufgereinigte PCR-Produkt wurde schließlich gemeinsam mit dem Quick Start Kit, welches dNTPs, fluoreszenzmarkierte ddNTPs, Puffer und Taq-Polymerase enthält, Primer und Wasser in folgendem Verhältnis vermengt:

PCR-Produkt	2 µl
Quick Start Kit	2 µl
Primer	1 µl
H ₂ O	5 µl

Die Thermocycler-Bedingungen für die anschließende Sequenzierreaktion dieses Ansatzes waren:

Schritt	Temperatur	Dauer
1.	98°C	40 s
2.	96°C	20 s
3.	55°C	30 s
4.	65°C	1,5 min
5.	16°C	Pause

Es erfolgte jeweils eine 29fache Wiederholung der Schritte 2.- 4.

Ethanolpräzipitation

Anschließend erfolgte eine Ethanolpräzipitation zur Reinigung des Sequenzieransatzes. Hierfür wurden folgenden Reagenzien zum Sequenzieransatz zugegeben:

EDTA 100 mM	2 µl
Natriumacetat 3M, pH = 5,2	2 µl
Glykogen (1 mg/ml)	1 µl
H ₂ O	10 µl

Dieser Ansatz wurde danach mit 60 µl Ethanol (-20 °C) gefällt und bei 4°C für 5 Minuten bei 21460g zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand verworfen, erneut 180 µl Ethanol (Raumtemperatur (RT)) zum entstandenen Pellet hinzugegeben und der Ansatz nochmals bei 4°C für 5 Minuten bei 21460g zentrifugiert. Das dabei entstandene Pellet wurde dann im Dunkeln bei RT getrocknet und nach 5 Minuten in 35 µl SLS ("sample loading solution" = deionisiertes Formamid) gelöst.

Aufschlüsselung der Basenabfolge

Zum Abschluss wurden die Sequenzierprodukte mittels Kapillar-Gelelektrophorese (s.u.) aufgetrennt. Die Anregung der fluoreszenzmarkierten ddNTPs erfolgte mit Hilfe von zwei Lasern; die Emission konnte dann bei vier unterschiedlichen Wellenlängen für die vier unterschiedlich markierten Basen der DNA detektiert werden. Die dabei entstandenen Elektropherogramme wurden mit der Beckman CEQ-Software schließlich in eine Basenfolge umgewandelt.

2.3.3 Restriktionsverdau

Restriktionsenzyme

Restriktionsenzyme sind basenpaarspezifische Endonukleasen, die ursprünglich einen Teil des Abwehrsystems von Bakterien darstellen, mit dessen Hilfe sich diese Mikroorganismen vor fremder DNA schützen. Die Enzyme erkennen eine Tetra- bis Oktanukleotidfolge der Fremd-DNA und hydrolysieren diese innerhalb der Erkennungssequenz. Die bakterieneigene DNA ist durch Methylierung bestimmter Basen vor den eigenen Restriktionsenzymen geschützt und kann somit nicht von diesen geschnitten werden.

Die Restriktionsendonukleasen werden in drei Klassen unterteilt, von denen für die Molekulargenetik nur die Enzyme der Klasse II von Bedeutung sind, da diese sequenzspezifisch binden und die DNA an der Bindungsstelle hydrolysieren (Seyffert, 1998). Dies macht man sich hier vor allem zunutze, um so genannte Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismen (RFLPs) innerhalb des menschlichen Genoms zu identifizieren. Ein solcher RFLP entsteht auch, wenn durch einen SNP eine Schnittstelle eines bestimmten Enzyms in der DNA geschaffen wird oder verschwindet und so die Variation der zwei Basen an dieser Stelle nach der Hydrolyse zu zwei verschieden langen DNA-Fragmenten führt.

Auswahl des Restriktionsenzymes

Für rs182455 wurde mit Hilfe des Programmes Nebcutter V 2.0 (Nebcutter) ein geeignetes Restriktionsenzym ausfindig gemacht, dessen Erkennungssequenzen die polymorphe Region des *Stathmin*-Gens beinhaltet.

Das hierbei ermittelte Enzym war:

SacI
Erkennungssequenz: 5' GAGCT|C 3'
Schnitt bei C
SNP: C→T

Reagenzien für den Verdau:

PCR-Produkt:	10 µl
NEBuffer 1 10x:	2,0 µl
SacI:	1,0 µl
H2O:	7,0 µl
Endvolumen:	20 µl

Inkubationsdauer: 16 h bei 37C°

2.3.4 Agarose-Gelelektrophorese

Die entstandenen PCR-Produkte und DNA-Fragmente nach Restriktionsverdau wurden entsprechend ihrer Größe mittels Agarose-Gelelektrophorese aufgetrennt. Dabei wandert die negativ geladene Nukleinsäure im elektrischen Feld zur Anode. Die Wanderungsgeschwindigkeit der DNA-Fragmente ist hier in erster Linie von ihrer Größe und Konformation, vom pH-Wert und der Zusammensetzung des Gelpuffers, von der elektrischen

Spannung und von der Agarose-Konzentration des Gels abhängig (Seyffert, 1998). Die Visualisierung der Fragmente erfolgt mittels Ethidiumbromid-Färbung, einem aromatischen Kation, das in die DNA interkaliert und es so ermöglicht, die unterschiedlich großen DNA-Banden im UV-Licht sichtbar zu machen. Die Größenordnung geschieht mit Hilfe eines DNA-Längenstandards, der gleichzeitig mit den Proben auf das Gel aufgetragen und aufgetrennt wird.

In dieser Arbeit wurden 2%ige Agarosegele (2g Agarose, 100ml 1x TAE-Puffer) für die Auftrennung der PCR-Proben und 3,5%ige Agarosegele (3,5g Agarose, 100ml 1x TAE-Puffer) für die Visualisierung der DNA-Fragmente nach Restriktionsverdau verwendet. Die höherprozentigen Gele gewährleisteten dabei eine erhöhte Trennschärfe zwischen den DNA-Banden auf dem Gel.

Zur Herstellung der Gele wurde die Agarose mit 100 ml TAE-Puffer vermischt und in der Mikrowelle aufgeköcht, bis eine klare Lösung entstand. Nach Abkühlen des Gemisches auf ca. 50 °C wurden 3 µl Ethidiumbromid unter Rühren hinzupipettiert. Dieser Ansatz wurde anschließend in eine Gelkammer gegossen, die mit 16-zähligen Kämmen präpariert war, um die Geltaschen zu formen. Nach Erstarren des Gels bei Raumtemperatur konnten die Taschen des Gels in einer mit 1x TAE-Puffer gefüllten Elektrophoresekammer, gefüllt mit einer Mischung aus DNA und Blaupuffer (Verhältnis etwa 5:1), beladen werden. Eine weitere Geltasche wurde mit 10 µl des verwendeten 100 bp-Längenstandards befüllt. Anschließend wurde eine Gleichspannung von 120 V für 30 Minuten für die Auftrennung der PCR-Produkte und von 105 V für eine Stunde für die Auftrennung der DNA-Fragmente nach Restriktionsverdau angelegt. Daraufhin erfolgte die Visualisierung der Banden mittels des UV-Transilluminators bei 302 nm, die abschließend durch ein Polaroid-Foto dokumentiert wurde.

2.3.5 Kapillar-Gelelektrophorese

Das Prinzip der hochauflösenden Kapillar-Gelelektrophorese kam bei der Sequenzierung und für die STR-Analyse zur Anwendung, da sich die unterschiedlichen Allele jeweils nur um wenige Basenpaare unterscheiden und diese Methode die Möglichkeit bietet, sehr geringe Längenunterschiede von nur einem Basenpaar zu detektieren.

Bei der Kapillar-Gelelektrophorese wandern, vergleichbar mit der Agarosegelelektrophorese, negativ geladene Nukleinsäuren im elektrischen Feld zur Anode, wobei die Wanderungsgeschwindigkeit ebenfalls von der Größe der DNA-Fragmente abhängig ist. Allerdings ermöglicht die Kapillarelektrophorese eine deutlich höhere Auflösung, die in einem Bereich von 30 bis etwa 500 Basen im Bereich von 1 Base liegt.

Nach der Auftrennung der DNA-Fragmente erfolgt deren Fluoreszenzdetektion, die auf der Markierung der verwendeten Primer mit verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen basiert. Die

jeweilige Fragmentgröße wird dabei mit Hilfe des mitgeführten DNA-Längenstandards ermittelt.

Folgenden Reagenzien kamen in dieser Arbeit bei der Kapillarelektrophorese zur Anwendung:

- mittels PCR amplifizierte DNA-Fragmente
- 400 bp Längenstandard (Size Standard 400, Beckman-Coulter)
- SLS und Separationspuffer (Beckman-Coulter)
- Trenngel (Linear Polyacrylamide Gel, LPA 1, Beckman-Coulter)
- Mineralöl
- H₂O

Sequenzierung

Das in 35 µl SLS aufgenommene Ethanolpräzipitat wurde mit Mineralöl überschichtet und anschließend auf der Kapillare des in dieser Arbeit verwendeten 8-Kanal Kapillarelektrophorese-Sequenzautomats vom Typ CEQ 8000 getrennt.

Als Trennprogramm kam dabei Seq-1 mit folgenden Parametern zur Anwendung:

Kapillartemperatur	45 °C
Denaturierungstemperatur	96 °C
Denaturierungszeit	2 Minuten
Injektion	10 Sekunden bei 2.0 kV
Laufzeit	45 Minuten bei 4.0 kV

STR-Bereich

Vor der Kapillarelektrophorese wurde zu jedem PCR-Ansatz 100 µl H₂O zugegeben und die drei verschiedenen Ansätze miteinander in unterschiedlichen Mengenverhältnissen und nochmals mit H₂O vermischt:

F-R1: 10 µl

F-R2: 50 µl

F-R3: 30 µl

Zugabe von 90 µl H₂O

Von dieser Mischung wurden anschließend 20 µl/well gemeinsam mit 15 µl H₂O + 400bp Längenstandard/well auf der Kapillare des in dieser Arbeit verwendeten 8-Kanal Kapillarelektrophorese-Sequenzautomaten vom Typ CEQ 8000 getrennt.

Als Trennprogramm kam dabei FRAG-3 mit folgenden Parametern zur Anwendung:

Kapillartemperatur	50 °C
Denaturierungstemperatur	96 °C
Denaturierungszeit	2 Minuten
Injektion	30 Sekunden bei 2.0 kV
Laufzeit	35 Minuten bei 6.0 kV

2.3.6 Statistische Methoden

Um eine mögliche Assoziation der zwei Promotor-Polymorphismen mit Persönlichkeitseigenschaften, Persönlichkeitsstörungen und der Panikstörung und Agoraphobie zu untersuchen, kamen verschiedene statistische Verfahren zur Anwendung.

Zur Überprüfung genetischer Einflüsse auf Persönlichkeitseigenschaften wurde eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, wofür das Statistikprogramm SPSS (SPSS Inc., Chicago, USA) eingesetzt wurde. Unter Verwendung der R software (R-Development-Core-Team, 2009) wurden alle Einzelmarker- und Haploanalysen zum Vergleich von Genotyp- und Allel-Häufigkeiten zwischen Patienten und Kontrollen mit Hilfe von χ^2 -Tests durchgeführt. Bei geringen Häufigkeiten < 5 in mindestens einer der Gruppen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Die Zuordnung der einzelnen Allele von rs182455 und STR-Bereich, zu ihrem ursprünglichen Chromosom („*phasing*“), wurde mit dem Programm Genecounting (Zhao, 2004) durchgeführt. Mit den daraus resultierenden Allelhäufigkeiten wurden die anschließenden Haploanalysen berechnet.

Zusätzlich wurde das Programm 2LD (Zhao, 2004) verwendet, um das Kopplungsungleichgewicht (*Linkage Disequilibrium*, LD) zwischen den untersuchten SNPs zu quantifizieren.

Für das Auffinden potentieller Transkriptionsfaktoren, deren Bindungsstellen die Promotor-Polymorphismen beinhalten, wurde das MatInspector-Programm der Genomatix-Software verwendet (Cartharius et al., 2005).

3 Ergebnisse

3.1 Assoziationsanalysen des rs182455

3.1.1 Ergebnisse der Restriktionsfragmentlängenanalyse

Bei dem Einzelnukleotid-Polymorphismus rs182455 handelt es sich um einen SNP ca. 2kb vor dem ersten Exon des *Stathmin*-Gens (vgl. Abbildung 5). Die Häufigkeit der möglichen Genotypen TT, TC und CC wurde mit Hilfe der PCR und nachfolgendem Restriktionsverdau ermittelt. Das PCR-Produkt war dabei 466 bp lang; nach dem Schnitt des Restriktionsenzym *SacI* bei Cytosin in der Zielsequenz ergaben sich die Fragmente 466 bp für TT, 466bp + 122bp + 344bp für TC und 122bp + 344bp für CC, deren Auftrennung mittels Agarose-Gelelektrophorese erfolgte (siehe Abbildung 6).

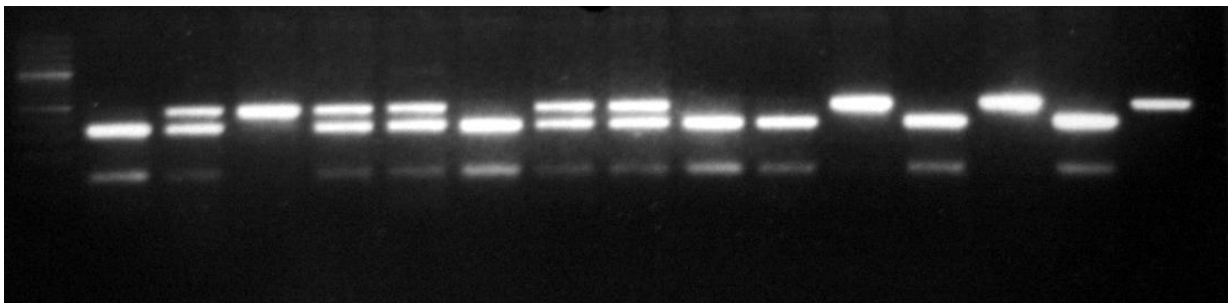


Abbildung 6: Agarose-Gelelektrophorese des rs182455 (466 bp TT = 1, 466 bp +122 bp + 344 bp TC = 2 und 122 bp + 344 bp CC = 3)

3.1.2 Assoziation des rs182455 mit Persönlichkeitseigenschaften

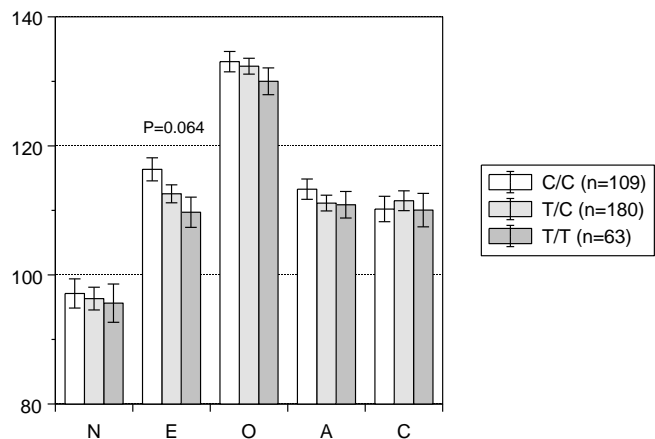
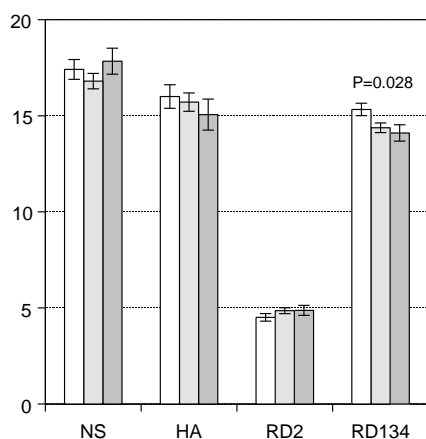
Anschließend wurde der Einfluss der rs182455 Varianten auf Persönlichkeitseigenschaften mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) im genotypischen und dominanten Modell untersucht. Dabei kam sowohl der NEO-PI-R als auch der TPQ zur Erfassung der Persönlichkeitsdimensionen zur Anwendung. Hierbei ergab sich zum einen eine spezifische und signifikante Assoziation mit der TPQ Dimension „reward dependence“, insbesondere mit der Subskala „attachment“ also „Bindung“. Zum anderen zeigte sich eine spezifische und signifikante Assoziation mit der NEO-PI-R Dimension Extraversion, insbesondere mit den Facetten „Wärme“ und „Geselligkeit/Zusammenleben“ (siehe Tabelle 3 und Abbildung 7a und b). Auch bezüglich der NEO-PI-R Dimension Neurotizismus ergab sich im Hinblick auf die Facette Ängstlichkeit eine Tendenz ($P=0,112$) und bei geschlechtsgetrennten Analysen eine spezifische und signifikante Assoziation bei Frauen: $P=0,026$ (T-: 19.6 ± 0.7 , T+: 17.8 ± 0.5).

Für die anderen beiden signifikanten Ergebnisse wurden ebenfalls geschlechtsgetrennte Analysen durchgeführt und auch diese Effekte waren bei Frauen ausgeprägter als bei Männern.

Tabelle 3: Einfluss des rs182455 auf Persönlichkeitseigenschaften (N=352; ANOVA mit Alter und Geschlecht als Kontrollvariablen)

	C/C n=109		C/Tn=180		T/T n=63		C/T & T/T n=243		C/C vs. C/T vs. T/T			T- vs. T+		
	M	SE	M	SE	M	SE	M	SE	F 2,347	p	eta2	F 2,348	p	eta2
TPQ														
NS	17,4	0,5	16,8	0,4	17,8	0,7	17,1	0,3	1,010	,365	,006	,292	,589	,001
HA	16	0,6	15,7	0,5	15,1	0,8	15,5	0,4	,437	,646	,003	,392	,532	,001
RD2	4,5	0,2	4,9	0,2	4,9	0,3	4,9	0,1	1,110	,331	,006	2,224	,137	,006
RD134	15,3	0,3	14,4	0,3	14,1	0,4	14,3	0,2	3,609	,028	,020	6,935	,009	,020
NEO-PI-R														
N	97,1	2,3	96,3	1,8	95,6	3	96,1	1,5	,086	,918	,000	,130	,719	,000
E	116,4	1,8	112,6	1,4	109,7	2,3	111,8	1,2	2,778	,064	,016	4,458	,035	,013
O	133,1	1,6	132,4	1,2	130	2,1	131,7	1,1	,715	,490	,004	,488	,485	,001
A	113,3	1,6	111,1	1,2	110,9	2,1	111,1	1	,697	,499	,004	1,387	,240	,004
C	110,2	2	111,5	1,5	110,1	2,6	111,1	1,3	,187	,830	,001	,144	,704	,000

7a) C/C vs. T/C vs. T/T



7b) T- vs. T+

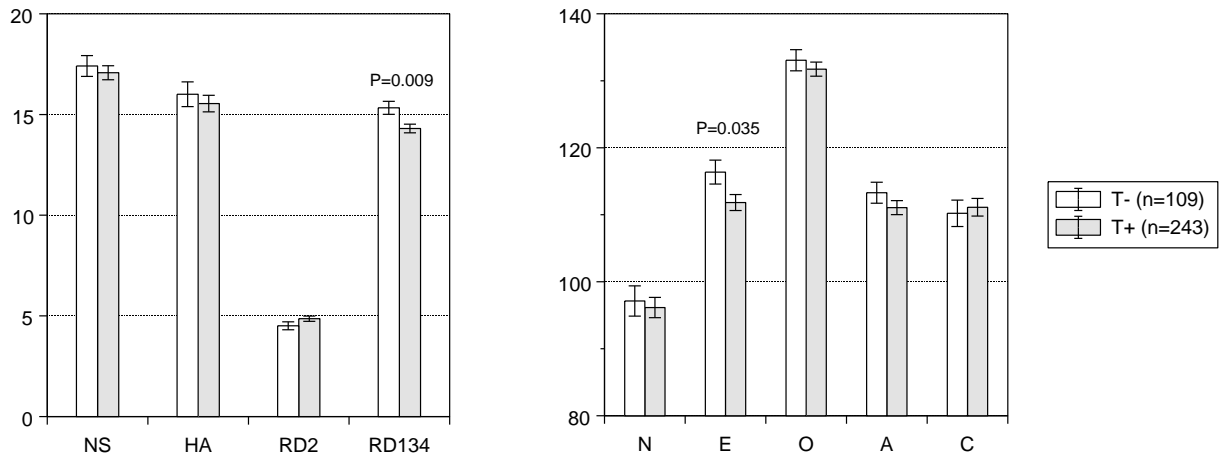


Abbildung 7a und b: *Stathmin* rs182455: Einfluss auf Persönlichkeitseigenschaften bei Patienten mit Cluster B und C Persönlichkeitsstörungen (N=352)

NS = „novelty seeking“, HA = „harm avoidance“, RD2 = „persistence“, RD134 = „reward dependence“

N = Neurotizismus (Neuroticism), E = Extraversion (Extraversion), O = Offenheit für Erfahrungen (Openness to Experience), A = Verträglichkeit (Agreeableness), C = Gewissenhaftigkeit (Conscientiousness)

3.1.3 Assoziation des rs182455 mit Persönlichkeitsstörungen

Des Weiteren wurden die Genotypen des rs182455 in einer Fall-Kontroll Analyse auf eine Assoziation mit Persönlichkeitsstörungen im genotypischen, dominanten und allelischen Model untersucht. Hierbei konnte für das gesamte Kollektiv keine Assoziation mit Persönlichkeitsstörungen nachgewiesen werden. Bei geschlechtsgetrennten Analysen zeigte sich jedoch eine spezifische und signifikante Assoziation mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen bei weiblichen Patienten (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Assoziationsanalyse des rs182455 für Cluster C Persönlichkeitsstörungen

A: Gesamt-Sample

rs182455	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung							
	(N=239)		Total		Cluster M		Cluster B		Cluster C	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
C/C	87	(36.4)	208	(35.0)	38	(32.8)	133	(36.2)	37	(33.0)
C/T	104	(43.5)	295	(49.6)	60	(51.7)	175	(47.7)	60	(53.6)
T/T	48	(20.1)	92	(15.5)	18	(15.5)	59	(16.1)	15	(13.4)
genotypisch df=2 (CC vs. CT vs. TT)			<i>P=0.167</i>		<i>P=0.315</i>		<i>P=0.394</i>		<i>P=0.150</i>	
dominant df=2 (T- vs T+)			<i>P=0.693</i>		<i>P=0.500</i>		<i>P=0.968</i>		<i>P=0.539</i>	
allelisch df=1 (C vs. T)			<i>P= 0.550</i>		<i>P= 0.907</i>		<i>P= 0.505</i>		<i>P= 0.677</i>	

B: weibliches Subsample

rs182455	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung							
	(N=143)		Total		Cluster M		Cluster B		Cluster C	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
C/C	58	(40.6)	127	(21.3)	22	(31.4)	80	(38.3)	25	(37.3)
C/T	56	(39.2)	169	(28.4)	35	(50.0)	97	(46.4)	37	(55.2)
T/T	29	(20.3)	50	(8.4)	13	(18.6)	32	(15.3)	5	(7.5)
genotypisch df=2 (CC vs. CT vs. TT)			<i>P=0.101</i>		<i>P=0.300</i>		<i>P=0.309</i>		<i>P=0.025</i>	
dominant df=2 (T- vs T+)			<i>P=0.424</i>		<i>P=0.196</i>		<i>P=0.667</i>		<i>P=0.654</i>	
allelisch df=1 (C vs. T)			<i>P= 0.703</i>		<i>P= 0.465</i>		<i>P= 0.720</i>		<i>P= 0.347</i>	

C: männliches Subsample

rs182455	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung							
	(N=96)		Total		Cluster M		Cluster B		Cluster C	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
C/C	29	(20.2)	81	(13.6)	16	(34.8)	53	(33.5)	12	(26.7)
C/T	48	(50.0)	126	(21.2)	25	(54.3)	78	49.4)	23	(51.1)
T/T	19	(19.8)	42	(7.1)	5	(10.9)	27	(17.1)	10	(22.2)
genotypisch df=2 (CC vs. CT vs. TT)			<i>P=0.196</i>		<i>P=0.410</i>		<i>P=0.798</i>		<i>P=0.892</i>	
dominant df=2 (T- vs T+)			<i>P=0.678</i>		<i>P=0.584</i>		<i>P=0.581</i>		<i>P=0.666</i>	
allelisch df=1 (C vs. T)			<i>P= 0.533</i>		<i>P= 0.282</i>		<i>P= 0.3383</i>		<i>P= 0.639</i>	

3.1.4 Assoziation des rs182455 mit Panikstörung und Agoraphobie

Überdies wurden die Genotypen des rs182455 von Patienten mit Panikstörung und gesunden Kontrollen auf eine Assoziation mit Panikstörung und Agoraphobie untersucht. Hierbei ergab sich eine signifikante Assoziation des rs182455 mit der Panikstörung, was vermutlich auf den hohen Anteil an Patienten mit Agoraphobie in der Gesamtstichprobe zurückzuführen ist (siehe Tabelle 5). Es zeigte sich, dass der Genotyp T/T, wie bei der geschlechtsspezifischen Assoziation der Cluster C Persönlichkeitsstörungen, besonders bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie signifikant unterrepräsentiert war. Zudem ergab sich bezüglich des Gesamtkollektivs der Patienten mit Panikstörung ebenfalls der Hinweis auf einen Geschlechtereffekt, da sich für die weiblichen Probanden eine Tendenz für eine Assoziation ($P=0,068$), bei den männlichen Patienten dagegen ein p -Wert von 0,204 bezüglich der genotypischen Berechnung ergab.

Tabelle 5: Assoziationsanalyse des rs182455 für Panikstörung und Agoraphobie

A: Gesamt-Sample

rs182455	Kontrollen		Panik					
	(N=239)		gesamt		mit Ag.		ohne Ag.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
C/C	87	(36.4)	76	(32.1)	53	(32.7)	23	(30.7)
C/T	104	(43.5)	128	(54.0)	89	(54.9)	39	(52.0)
T/T	48	(20.1)	33	(13.9)	20	(12.3)	13	(17.3)
genotypisch df=2 (CC vs. CT vs. TT)			$P=0.050$		$P=0.041$		$P=0.436$	
dominant df=2 (T- vs T+)			$P=0.319$		$P=0.238$		$P=0.364$	
allelisch df=1 (C vs. T)			$P=0.775$		$P=0.567$		$P=0.747$	

B: weibliches Subsample

rs182455	Kontrollen		Panik					
	(N=143)		gesamt		mit Ag.		ohne Ag.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
C/C	58	(40.6)	44	(31.0)	32	(29.6)	12	(35.3)
C/T	56	(39.2)	75	(52.8)	59	(54.6)	16	(47.1)
T/T	29	(20.3)	23	(16.2)	17	(15.7)	6	(17.6)
genotypisch df=2 (CC vs. CT vs. TT)			$P=0.068$		$P=0.051$		$P=0.701$	
dominant df=2 (T- vs T+)			$P=0.092$		$P=0.074$		$P=0.573$	
allelisch df=1 (C vs. T)			$P=0.506$		$P=0.471$		$P=0.842$	

C: männliches Subsample

rs182455	Kontrollen		Panik					
	(N=96)		gesamt (N=95)		mit Ag. (N=55)		ohne Ag. (N=40)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
C/C	29	(20.2)	32	(33.7)	20	(36.4)	11	(27.5)
C/T	48	(50.0)	53	(55.8)	32	(58.2)	22	(55.0)
T/T	19	(19.8)	10	(10.5)	3	(5.5)	7	(17.5)
genotypisch df=2 (CC vs. CT vs. TT)			$P=0.204$		$P=0.052$		$P=0.867$	
dominant df=2 (T- vs T+)			$P=0.606$		$P=0.437$		$P=0.752$	
allelisch df=1 (C vs. T)			$P=0.207$		$P=0.208$		$P=0.209$	

3.2 Assoziationsanalysen des STR-Bereichs

3.2.1 Ergebnisse der Sequenzierung und Primerdesign

In der 5'-flankierenden Sequenz von *Stathmin* befindet sich eine TAA-Trinukleotid-Sequenzwiederholung, die genotypisiert werden sollte. Hierbei handelt es sich um einen STR-Polymorphismus ca. 2kb vor dem ersten Exon. Da dieser Bereich der genomischen DNA zahlreiche Polymorphismen, beispielsweise auch rs182455, enthält, erfolgte zunächst eine Amplifizierung und Sequenzierung des entsprechenden DNA-Abschnitts. Hierfür wurden mehrere Kontroll-DNA-Proben als Vorlage eingesetzt, um mit den auf diese Weise gewonnenen Sequenzdaten geeignete Primer für die Genotypisierung des STR-Bereichs zu konstruieren. Ausgewertet wurden dabei nur DNA-Sequenzen von Kontrollen, die für die Trinukleotid-Wiederholung TAA homozygot waren, da eine Sequenzüberlagerung bei Heterozygotie eine Auswertung der Sequenzdaten erschweren kann. Abbildung 8 zeigt den Ausschnitt einer hierbei erhaltenen Sequenz.

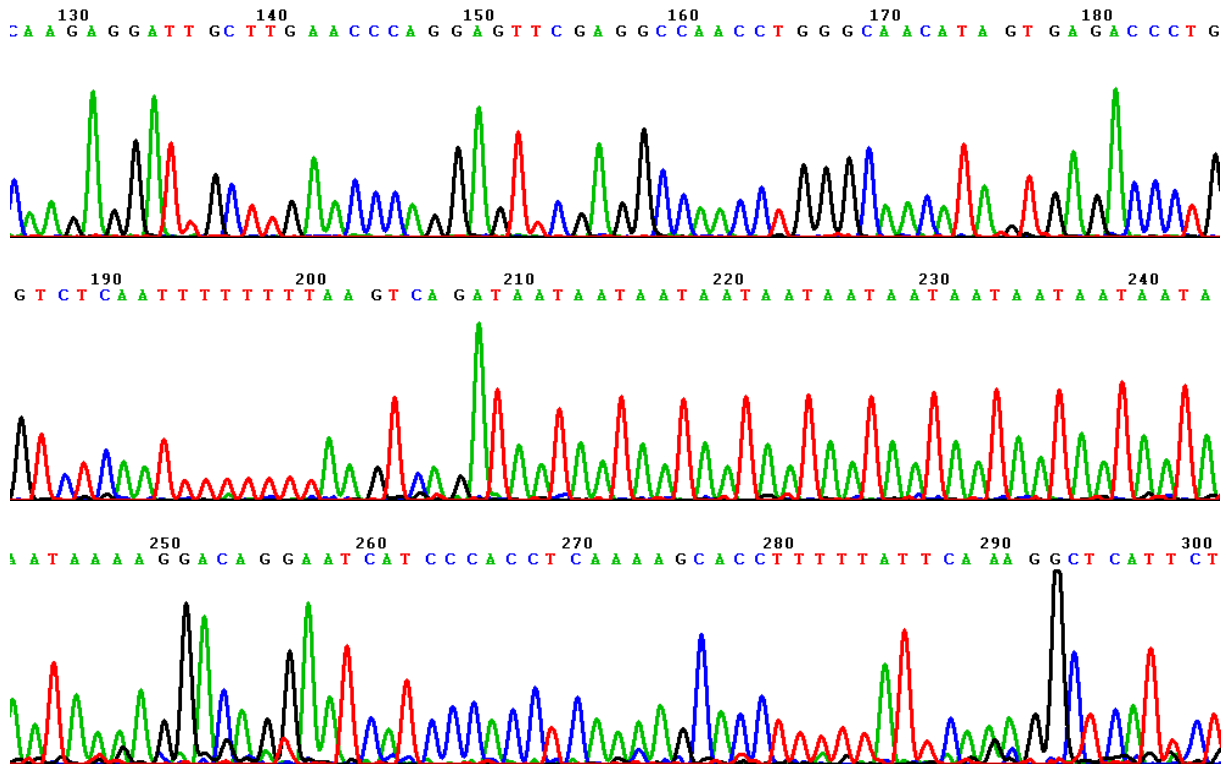


Abbildung 8: Sequenzabschnitt um den STR-Bereich im *Stathmin*-Gen

Bei der Auswertung der Sequenzdaten dieser homozygoter Kontrollen fiel auf, dass neben der TAA-Sequenzwiederholung ein weiterer Insertions-Polymorphismus in Form eines ATC-Trinukleotids, das einfach oder doppelt (vgl. Abbildung 9) vorliegen kann, im amplifizierten Bereich existiert.

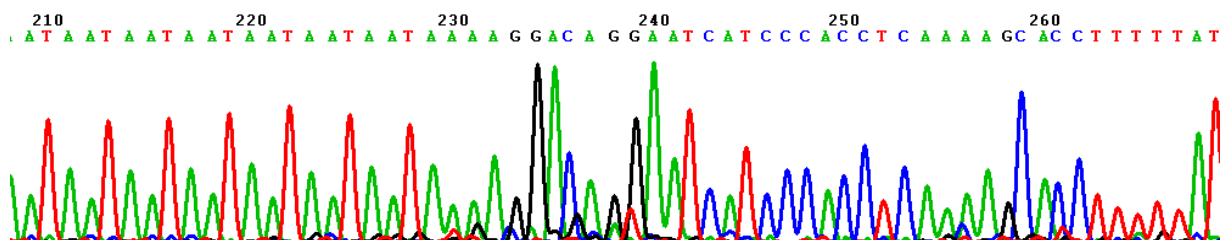


Abbildung 9: Sequenzabschnitt um den STR-Bereich im *Stathmin*-Gen

Somit ergaben sich zusätzlich zu den n-fachen Wiederholungen des TAA-Repeats zwei weitere Sequenzmöglichkeiten an dieser Stelle, $(ATC)_1$ und $(ATC)_2$:

```

..TAATAATAATAAAAAGGACAGGAATCCACCT..
..TAATAATAATAAAAAGGACAGGAATCATCCA..

```

Abbildung 10: ATC-Sequenzwiederholung im STR-Bereich des *Stathmin*-Gens

Da bei der in dieser Arbeit durchgeführten Fragmentanalyse nur die Länge des Amplifikationsproduktes ermittelt wird, kann es bei gleichzeitig vorliegenden verschiedenen Trinukleotidrepeats zu fehlerhaften Ergebnissen kommen. Beispielsweise liefert eine n-fache TAA-Wiederholung gekoppelt mit nur einem (ATC)₁ ein Fragment gleicher Größe wie bei einer (n-1) TAA-Wiederholung, gekoppelt mit (ATC)₂. Daher wurden allelspezifische Primer entworfen, um den TAA- und den ATC-Repeat gleichzeitig mittels Fragmentanalyse erfassen zu können. Die drei unterschiedlichen Reverseprimer wurden dabei derart konstruiert, dass der Reverseprimer R1 an die Sequenz mit dem Allel (ATC)₂, der Reverseprimer R2 an die Sequenz mit dem Allel (ATC)₁ und der Reverseprimer R3 als Kontrollprimer an beide Allele und 6 weitere Basenpaare bindet. Der alleinige Forwardprimer wurde entsprechend mit drei unterschiedlichen Reverse-Primern kombiniert, die mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen am 5'-Ende markiert waren (BMN5 (blau, D4), BMN6 (grün, D3) und DY751 (schwarz, D2)). Für jeden Probanden wurden schließlich drei verschiedene PCRs mit den genannten Primer-Kombinationen durchgeführt. *Stathmin*-STR-R1 wurde dabei mit BMN5-markiert, ("blau", allelspezifisch für die (ATC)₂-Allele), R2 mit DY751 ("schwarz", allelspezifisch für die (ATC)₁-Allele) und R3 mit BMN6 ("grün", Kontrolle, (ATC)₁ und (ATC)₂ –Allele werden amplifiziert).

<i>Stathmin</i> -STR-F : 5'- CCCCACCTAAAGAACAAGGAT-3'	Kombinationen :
<i>Stathmin</i> -STR-R1 : 5'-AGGTGCTTTTGAGGTGG <u>GATGAT</u> -3'	1. R1, D4-markiert
<i>Stathmin</i> -STR-R2 : 5'-AGGTGCTTTTGAGGTGG <u>GAT</u> TC-3'	2. R2, D2-markiert
<i>Stathmin</i> -STR-R3 : 5'- <u>ATAAAA</u> AGGTGCTTTTGAGGTGG <u>GAT</u> -3'	3. R3, D3-markiert

Abbildung 11: Allel-spezifische Primer für den STR-Bereich

3.2.2 Ergebnisse der Fragmentlängenanalyse

Die drei verschiedenen PCR-Ansätze wurden nach Amplifizierung gemeinsam in einem Lauf mittels Kapillarelektrophorese getrennt (siehe Material und Methoden 2.3.5.). Dabei ergaben sich verschiedene Kombinationsmöglichkeiten; im Folgenden sind einige Beispiele hierfür dargestellt:

Abbildung 12 zeigt einen für die Allele $(TAA)_{14}-(ATC)_1$ (abgekürzt: 1(TAA)14) und $(TAA)_{13}-(ATC)_2$ (abgekürzt: 2(TAA)13) heterozygoten Probanden. Bei der Amplifikation mit dem R3-Primer erscheint dieser Proband homozygot, da beide Allele sich nicht in ihrer Fragmentlänge unterscheiden.

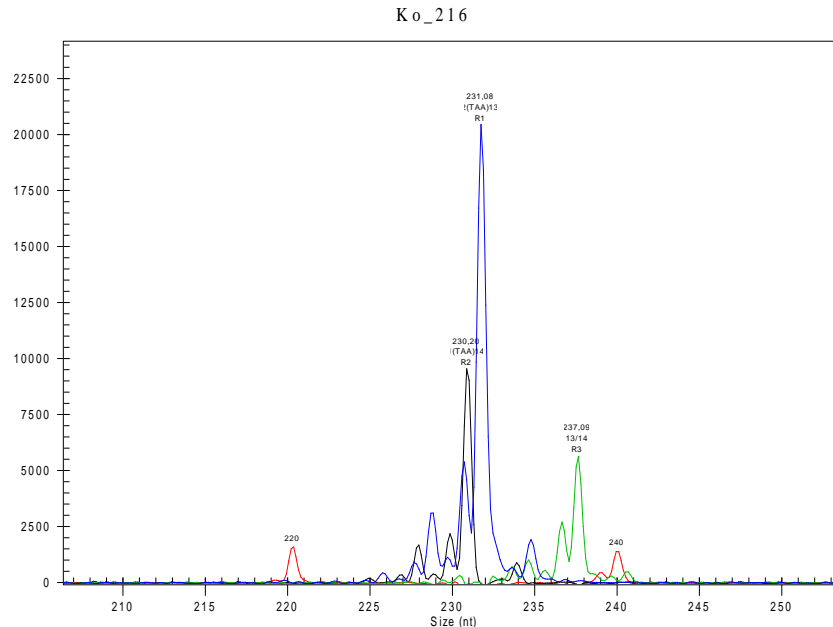


Abbildung 12: Trennung der PCR-Ansätze für Ko216 ($(TAA)_{14}-(ATC)_1$ und $(TAA)_{13}-(ATC)_2$)

In Abbildung 13 ist ein Proband dargestellt, der unter Verwendung der Primerkombination *Stathmin*-STR-F und *Stathmin*-STR-R3 (Kontroll-PCR) wie der in Abbildung 12 gezeigte Proband ein Allel mit der Fragmentgröße von 337 Bp aufweist. Dieser Proband ist jedoch homozygot für das Allel $(TAA)_{13}-(ATC)_2$ (abgekürzt: 2(TAA)13).

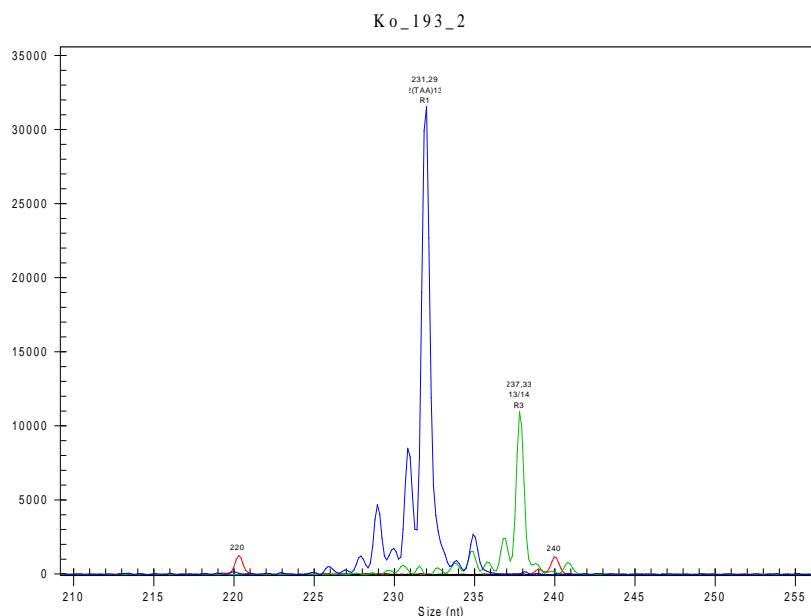


Abbildung 13: Trennung der PCR-Ansätze für Ko193 ($(TAA)_{13}-(ATC)_2$ homozygot)

Abbildung 14 zeigt erneut einen Probanden, der mit der R3-Primerkombination ein Allel mit der Fragmentgröße von 337 Bp aufweist. Dieser Proband ist jedoch homozygot für das $(TAA)_{14}-(ATC)_1$ -Allel (abgekürzt: 1(TAA)14).

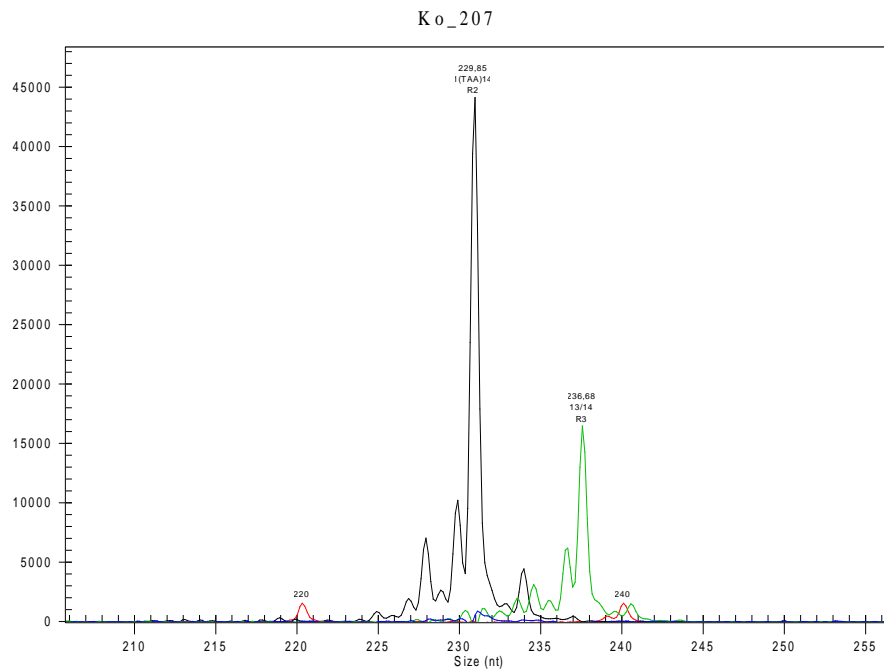


Abbildung 14: Trennung der PCR-Ansätze für Ko207 ($(TAA)_{14}-(ATC)_1$ homozygot)

In Abbildung 15 ist ein Proband dargestellt, der heterozygot für die Allelkombination $(TAA)_{10}-(ATC)_2$ (abgekürzt: 2(TAA)10) und $(TAA)_{14}-(ATC)_2$ (abgekürzt: 2(TAA)14) ist. Auch der R3 Primer lieferte in der PCR zwei Produkte, die sich in ihrer Größe um 12 Bp (entsprechend vier TAA-Repeats) unterscheiden. Die Verwendung des R2-Primers ergab hierbei kein PCR-Produkt.

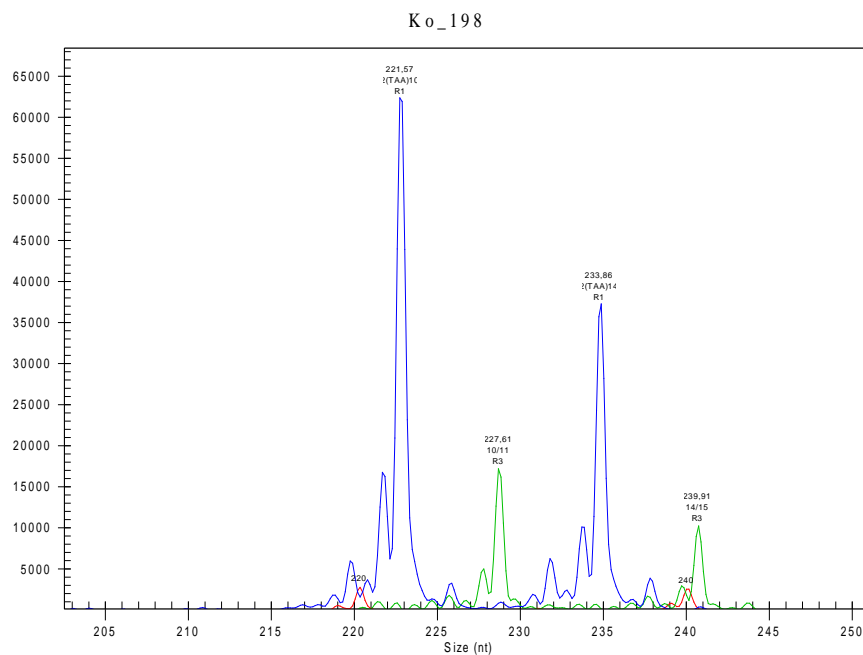


Abbildung 15: Trennung der PCR-Ansätze für Ko198 ($(TAA)_{10}-(ATC)_2$ und $(TAA)_{14}-(ATC)_2$)

Abbildung 16 zeigt wiederum einen heterozygoten Probanden. Hier lieferten nur die PCR-Ansätze mit den Primern R2 und R3 PCR-Produkte; mit R1 konnte kein Amplifikationsprodukt gewonnen werden. Dieser Proband ist heterozygot für $(TAA)_{13}-(ATC)_1$ (abgekürzt: 1(TAA)13) und $(TAA)_{14}-(ATC)_1$ (abgekürzt: 1(TAA)14). Die Amplifikationsprodukte des R3-Primers unterscheiden sich in ihrer Größe wie die des R2-Primers um 3 Bp.

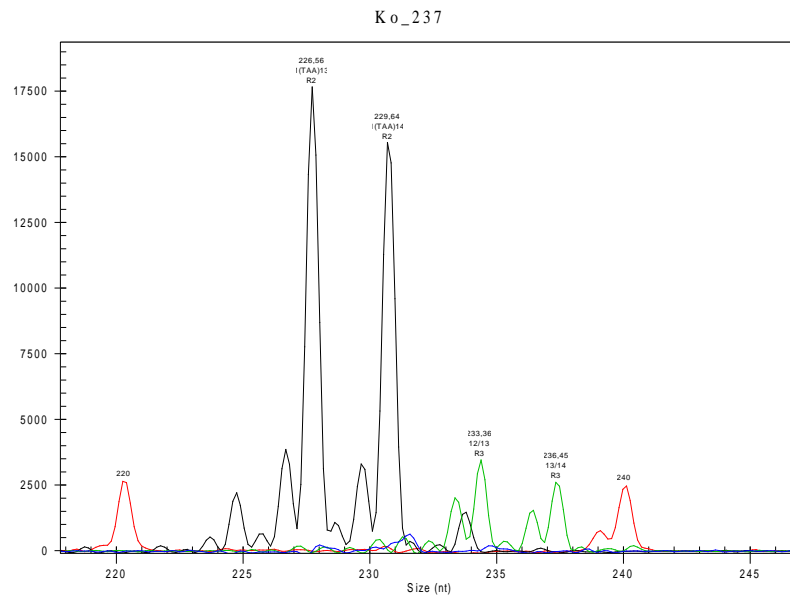


Abbildung 16: Trennung der PCR-Ansätze für Ko237 ($(TAA)_{13}-(ATC)_1$ und $(TAA)_{14}-(ATC)_1$)

In Abbildung 17 ist ein Proband mit der Allelkombination $(TAA)_{13}-(ATC)_2$ (abgekürzt: 2(TAA)13) und $(TAA)_{15}-(ATC)_1$ (abgekürzt: 1(TAA)15) dargestellt. Die Fragmentgrößen dieser Allele unterscheiden sich daher auch bei der PCR mit dem R3 Primer um 3 Bp.

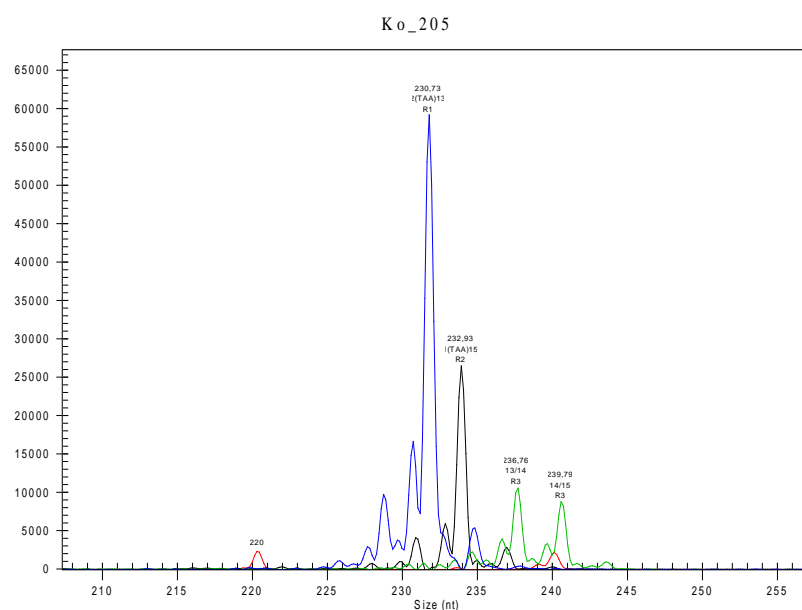


Abbildung 17: Trennung der PCR-Ansätze für Ko205 ($(TAA)_{13}-(ATC)_2$ und $(TAA)_{15}-(ATC)_1$)

Insgesamt ergab die Auswertung der Fragmentlängenanalyse dabei folgende 16 Allele:

- 1(TAA)10 - 2(TAA)10
- 1(TAA)11 - 2(TAA)11
- 1(TAA)12 - 2(TAA)12
- 1(TAA)13 - 2(TAA)13
- 1(TAA)14 - 2(TAA)14
- 1(TAA)15 - 2(TAA)15
- 1(TAA)16 - 2(TAA)16
- 1(TAA)17 - 2(TAA)17

Bei der Analyse der verschiedenen Allele wurde evident, dass die Allele X(TAA)10, X(TAA)11, X(TAA)12, X(TAA)15, X(TAA)16 und X(TAA)17 in den jeweiligen Gesamtstichproben eine geringere Frequenz (< 6%) aufwiesen als die Allele X(TAA)13 und X(TAA)14.

3.2.3 Assoziation des STR-Bereichs mit Persönlichkeitseigenschaften

Anschließend wurden die Genotypen des STR-Bereichs mittels einer ANOVA auf eine Assoziation mit Persönlichkeitseigenschaften untersucht. Dabei kam wiederum sowohl der NEO-PI-R als auch der TPQ zur Erfassung der Persönlichkeitsdimensionen zur Anwendung. Es ergab sich bezüglich der NEO-PI-R Dimension Neurotizismus im Hinblick auf die Facette „Ängstlichkeit“ eine spezifische und signifikante Assoziation für den ATC-Insertionspolymorphismus und eine Tendenz für die Neurotizismus-Facette „Verletzlichkeit“ (siehe Tabelle 6, Abbildung 18).

Tabelle 6: ANOVA-Ergebnisse des STR-Bereichs bezüglich der NEO-PI-R Neurotizismus-Facetten bei Patienten mit Cluster B und C Persönlichkeitsstörungen (1(TAA)xx vs. 2(TAA)xx Genotyp, N=347; ANOVA mit Alter und Geschlecht als Kontrollvariablen)

Facette	F (2,324)	P	η^2
Ängstlichkeit	4.58	0.011	0.03
Reizbarkeit	0.83	0.436	0.01
Depression	1.60	0.203	0.01
Soziale Befangenheit	0.61	0.546	<0.01
Impulsivität	0.00	0.999	<0.01
Verletzlichkeit	2.93	0.055	0.02

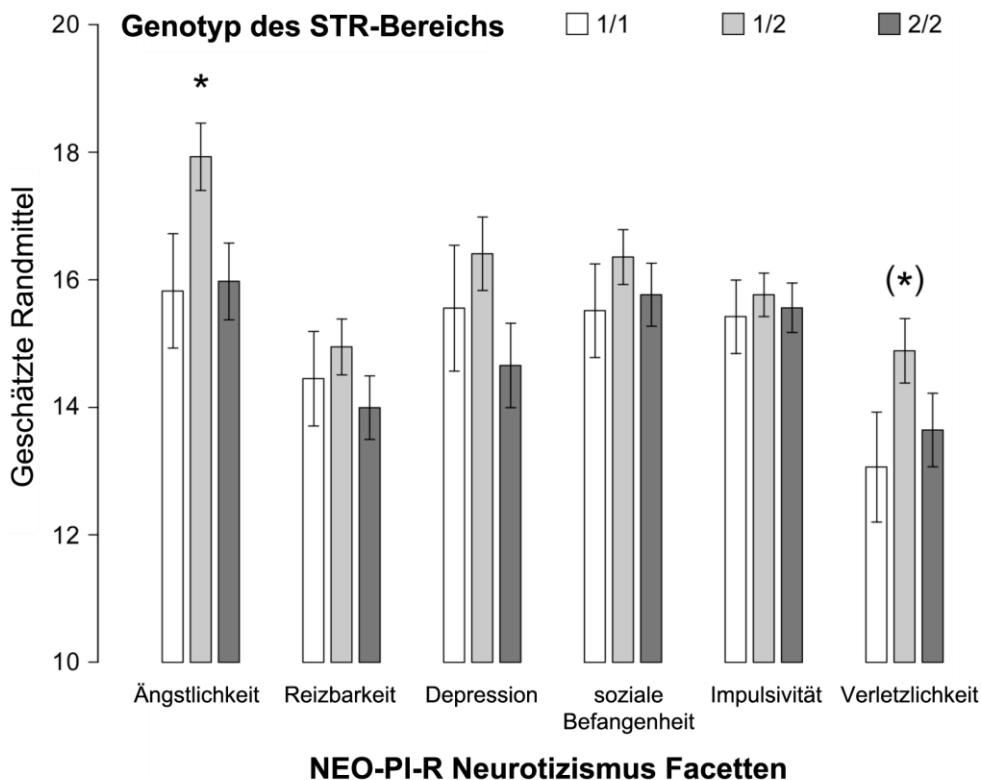


Abbildung 18: Assoziation zwischen STR-Genotypen und NEO-PI-R Neurotizismus-Facetten (* P=0.011; (*) P=0.055)

3.2.4 Assoziation des STR-Bereichs mit Persönlichkeitsstörungen

Um den genetischen Einfluss des STR-Bereichs auf Persönlichkeitsstörungen zu untersuchen, wurden zunächst die Häufigkeiten des jeweiligen ATC-Insertionspolymorphismus und der TAA-Trinukleotid-Wiederholung zwischen Patienten und Kontrollen verglichen. Bezüglich Cluster A und B sowie den gemischten Persönlichkeitsstörungen zeigten sich beim ATC-Insertionspolymorphismus keine signifikanten Assoziationen. Es konnte aber wiederum bei geschlechtsgetrennten Analysen eine signifikante und spezifische Assoziation des Insertionspolymorphismus mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen bei weiblichen Patienten nachgewiesen werden. Der 1/1 Genotyp erwies sich bei diesen als signifikant unterrepräsentiert (siehe Tabelle 7).

Bezüglich der Trinukleotid-Wiederholung TAA zeigte sich eine signifikante Assoziation mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen, die insbesondere für die Berechnungen der häufigsten Genotypen (13/13, 13/14 und 14/14) ein signifikantes Ergebnis erzielte. Bezüglich dieser Genotypen ergab sich auch im Hinblick auf die gemischten Persönlichkeitsstörungen eine Assoziation (siehe Tabelle 8). All diese Ergebnisse wiesen wiederum einen Geschlechtereffekt auf und waren bei Frauen (Cluster C Persönlichkeitsstörungen, genotypisch (alle) **P=0,020**, allelisch (alle) **P=0,008**, genotypisch (13/13 vs 13/14 vs 14/14) **P=0,007**, allelisch (13 vs 14) **P=0,006**) ausgeprägter als bei Männern (Cluster C Persönlichkeitsstörungen, genotypisch (alle) P=0,125, allelisch (alle) P=0,954, genotypisch (13/13 vs 13/14 vs 14/14) P=0,055), allelisch (13 vs 14) P=0,226).

Tabelle 7 : Assoziationsanalyse für den STR-Bereich (ATC-Insertionspolymorphismus) bezüglich Persönlichkeitsstörungen (1(TAA)xx vs. 2(TAA)xx Genotyp)

A: Gesamt-Sample

ATC-Insertionspolymorphismus	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung							
	(N=238)		Total		Cluster M		Cluster B		Cluster C	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1/1	48	(20.2)	85	(14.7)	16	(14.2)	55	(15.6)	14	(12.6)
1/2	101	(42.4)	280	(48.5)	57	(50.4)	165	(46.7)	58	(52.3)
2/2	89	(37.4)	212	(36.7)	40	(35.4)	133	(37.7)	39	(35.1)
genotypisch df=2 (1/1 vs.1/2 vs. 2/2)			<i>P= 0.110</i>		<i>P= 0.260</i>		<i>P= 0.316</i>		<i>P= 0.126</i>	
dominant df=2 (2- vs 2+)			<i>P=0.056</i>		<i>P=0.173</i>		<i>P=0.149</i>		<i>P=0.085</i>	
allelisch df=1 (1 vs. 2)			<i>P= 0.370</i>		<i>P= 0.613</i>		<i>P= 0.400</i>		<i>P= 0.507</i>	

B: weibliches Subsample

ATC-Insertionspolymorphismus	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung							
	(N=143)		Total		Cluster M		Cluster B		Cluster C	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1/1	29	(20.3)	47	(14.1)	12	(17.4)	30	(15.2)	5	(7.5)
1/2	56	(39.2)	158	(47.3)	33	(47.8)	90	(45.5)	35	(52.2)
2/2	58	(40.6)	129	(38.6)	24	(34.8)	78	(39.4)	27	(40.3)
genotypisch df=2 (1/1 vs.1/2 vs. 2/2)			<i>P= 0.136</i>		<i>P= 0.488</i>		<i>P= 0.357</i>		<i>P= 0.040</i>	
dominant df=2 (2- vs 2+)			<i>P=0.090</i>		<i>P=0.618</i>		<i>P=0.217</i>		<i>P=0.019</i>	
allelisch df=1 (1 vs. 2)			<i>P= 0.534</i>		<i>P= 0.776</i>		<i>P= 0.600</i>		<i>P= 0.216</i>	

C: männliches Subsample

ATC-Insertionspolymorphismus	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung							
	(N=95)		Total		Cluster M		Cluster B		Cluster C	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1/1	19	(20.0)	38	(15.6)	4	(9.1)	25	(16.1)	9	(20.5)
1/2	45	(47.4)	122	(50.2)	24	(54.5)	75	(48.4)	23	(52.3)
2/2	31	(32.6)	83	(34.2)	16	(36.4)	55	(35.5)	12	(27.3)
genotypisch df=2 (1/1 vs.1/2 vs. 2/2)			<i>P= 0.628</i>		<i>P=0.286</i>		<i>P= 0.721</i>		<i>P= 0.807</i>	
dominant df=2 (2- vs 2+)			<i>P=0.336</i>		<i>P=0.143;</i>		<i>P=0.435</i>		<i>P=0.950</i>	
allelisch df=1 (1 vs. 2)			<i>P= 0.485</i>		<i>P= 0.249</i>		<i>P= 0.459</i>		<i>P= 0.650</i>	

Tabelle 8: Assoziationsanalyse für den STR-Bereich (Trinukleotid-Wiederholung TAA) bezüglich Persönlichkeitsstörungen (x(TAA)10-17 vs. x(TAA)10-17 Genotyp)

A: Gesamt-Sample										
TAA-Genotyp	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung							
	(N=238)		Total		Cluster M		Cluster B		Cluster C	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
10/10	0	0,0	1	0,2	0	0,0	1	0,3	0	0,0
10/11	0	0,0	1	0,2	0	0,0	1	0,3	0	0,0
10/12	0	0,0	1	0,2	0	0,0	1	0,3	0	0,0
10/13	5	2,1	13	2,3	3	2,7	8	2,3	2	1,8
10/14	4	1,7	7	1,2	1	0,9	6	1,7	0	0,0
10/15	2	0,8	7	1,2	1	0,9	3	0,8	3	2,7
11/13	1	0,4	3	0,5	0	0,0	3	0,8	0	0,0
11/14	0	0,0	2	0,3	0	0,0	1	0,3	1	0,9
11/15	0	0,0	1	0,2	0	0,0	1	0,3	0	0,0
12/12	0	0,0	1	0,2	0	0,0	1	0,3	0	0,0
12/13	4	1,7	11	1,9	1	0,9	7	2,0	3	2,7
12/14	3	1,3	10	1,7	1	0,9	8	2,3	1	0,9
12/15	2	0,8	1	0,2	0	0,0	1	0,3	0	0,0
13/13	58	24,4	176	30,5	37	32,7	98	27,8	41	36,9
13/14	93	39,1	180	31,2	39	34,5	103	29,2	38	34,2
13/15	22	9,2	46	8,0	14	12,4	25	7,1	7	6,3
13/16	4	1,7	10	1,7	3	2,7	3	0,8	4	3,6
13/17	0	0,0	2	0,3	0	0,0	2	0,6	0	0,0
14/14	25	10,5	54	9,4	5	4,4	45	12,7	4	3,6
14/15	12	5,0	30	5,2	3	2,7	23	6,5	4	3,6
14/16	0	0,0	13	2,3	3	2,7	7	2,0	3	2,7
14/17	0	0,0	1	0,2	0	0,0	1	0,3	0	0,0
15/15	2	0,8	5	0,9	2	1,8	3	0,8	0	0,0
15/16	1	0,4	1	0,2	0	0,0	1	0,3	0	0,0
genotypisch df=23 (alle)				<i>P=0.657</i>		<i>P=0.274</i>		<i>P=0.606</i>		<i>P= 0.031</i>
allelisch df=7 (alle)				<i>P= 0.589</i>		<i>P= 0.126</i>		<i>P= 0.620</i>		<i>P= 0.038</i>
genotypisch df=2 (13/13 vs 13/14 vs 14/14)				<i>P= 0.072</i>		<i>P= 0.057</i>		<i>P= 0.082</i>		<i>P= 0.011</i>
allelisch df=1 (13 vs 14)				<i>P= 0.073</i>		<i>P=0.024</i>		<i>P= 0.683</i>		<i>P= 0.004</i>

3.2.5 Assoziation des STR-Bereichs mit Panikstörung und Agoraphobie

Des Weiteren wurden die einzelnen Allele des STR-Bereichs auf eine Assoziation mit Panikstörung und Agoraphobie untersucht. Hierbei ergab sich bezüglich des ATC-Insertionspolymorphismus eine signifikante Assoziation des STR-Bereichs mit der Panikstörung und ebenfalls eine signifikante Assoziation bei den Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie. Es zeigte sich, dass der Genotyp 1/1 des Insertionspolymorphismus wie auch bei den Cluster C Persönlichkeitsstörungen signifikant unterrepräsentiert war. Des Weiteren konnte auch hier ein Geschlechtereffekt detektiert werden: In der Gesamtstichprobe ergab sich eine signifikante Assoziation nur bei den weiblichen Patienten, für das Kollektiv der Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie ließ sich nur für die männlichen Probanden eine signifikante Assoziation nachweisen (siehe Tabelle 9). Bezüglich der Trinukleotidwiederholung TAA zeigte sich keine signifikante Assoziation mit der Panikstörung und Agoraphobie (siehe Tabelle 10).

Tabelle 9: Assoziationsanalyse für den STR-Bereich (ATC-Insertionspolymorphismus) bezüglich Panikstörung und Agoraphobie (1(TAA)_{xx} vs. 2(TAA)_{xx} Genotyp)

A: Gesamt-Sample

ATC-Insertionspolymorphismus	Kontrollen (N=238)		Panik gesamt (N=235)		mit Ag. (N=161)		ohne Ag. (N=74)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1/1	48	(20.2)	31	(13.2)	19	(11.8)	12	(16.2)
1/2	101	(42.4)	128	(54.5)	88	(54.7)	40	(54.1)
2/2	89	(37.4)	76	(32.3)	54	(33.5)	22	(29.7)
genotypisch df=2 (1/1 vs.1/2 vs. 2/2)			P=0.020		P=0.024		P=0.215	
dominant df=2 (2- vs 2+)			P=0.249		P=0.028		P=0.451	
allelisch df=1 (1 vs. 2)			P=0.764		P=0.524		P=0.689	

B: weibliches Subsample

ATC-Insertionspolymorphismus	Kontrollen (N=143)		Panik gesamt (N=139)		mit Ag. (N=106)		ohne Ag. (N=33)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1/1	29	(20.3)	22	(15.8)	16	(15.1)	6	(18.2)
1/2	56	(39.2)	75	(54.0)	58	(54.7)	17	(51.5)
2/2	58	(40.6)	42	(30.2)	32	(30.2)	10	(30.3)
genotypisch df=2 (1/1 vs. 1/2 vs. 2/2)			P=0.045		P=0.051		P=0.412	
dominant df=2 (2- vs 2+)			P=0.069		P=0.193		P=0.786	
allelisch df=1 (1 vs. 2)			P=0.478		P=0.561		P=0.543	

C: männliches Subsample

ATC-Insertionspolymorphismus	Kontrollen (N=95)		Panik gesamt (N=96)		mit Ag. (N=55)		ohne Ag. (N=41)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1/1	19	(20.0)	9	(9.4)	3	(5.5)	6	(14.6)
1/2	45	(47.4)	53	(55.2)	30	(54.5)	23	(56.1)
2/2	31	(32.6)	34	(35.4)	22	(40.0)	12	(29.3)
genotypisch df=2 (1/1 vs. 1/2 vs. 2/2)			P=0.113		P=0.045		P=0.610	
dominant df=2 (2- vs 2+)			P=0.685		P=0.016		P=0.459	
allelisch df=1 (1 vs. 2)			P=0.182		P=0.062		P=0.879	

Tabelle 10: Assoziationsanalyse für den STR-Bereich (Trinukleotid-Wiederholung TAA) bezüglich Panikstörung und Agoraphobie ($x_{(TAA)10-16}$ vs. $x_{(TAA)10-16}$ Genotyp)

A: Gesamt-Sample TAA- Genotyp	Kontrollen		Panik		mit Ag.		ohne Ag.	
	Total (N=238)		Total (N=235)		(N=161)		(N=74)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
10/12	0	0,0	1	0,4	1	0,6	0	0,0
10/13	5	2,1	4	1,7	3	1,9	1	1,4
10/14	4	1,7	3	1,3	2	1,2	1	1,4
10/15	2	0,8	1	0,4	1	0,6	0	0,0
11/13	1	0,4	3	1,3	2	1,2	1	1,4
11/14	0	0,0	3	1,3	3	1,9	0	0,0
12/12	0	0,0	1	0,4	1	0,6	0	0,0
12/13	4	1,7	5	2,1	4	2,5	1	1,4
12/14	3	1,3	3	1,3	2	1,2	1	1,4
12/15	2	0,8	1	0,4	0	0,0	1	1,4
13/13	58	24,4	74	31,5	51	31,7	23	31,1
13/14	93	39,1	70	29,8	49	30,4	21	28,4
13/15	22	9,2	22	9,4	16	9,9	6	8,1
13/16	4	1,7	3	1,3	2	1,2	1	1,4
14/14	25	10,5	23	9,8	14	8,7	9	12,2
14/15	12	5,0	11	4,7	6	3,7	5	6,8
14/16	0	0,0	2	0,9	1	0,6	1	1,4
15/15	2	0,8	4	1,7	2	1,2	2	2,7
15/16	1	0,4	1	0,4	1	0,6	0	0,0
genotypisch df=18 (alle)				<i>P= 0.695</i>		<i>P= 0.556</i>		<i>P=0.731</i>
allelisch df=6 (alle)				<i>P= 0.391</i>		<i>P= 0.246</i>		<i>P= 0.875</i>
genotypisch df=2 (13/13 vs 13/14 vs 14/14)				<i>P= 0.081</i>		<i>P= 0.128</i>		<i>P= 0.235</i>
Allelisch df=1 (13 vs 14)				<i>P= 0.111</i>		<i>P=0.097</i>		<i>P= 0.480</i>

3.3 Linkage Disequilibrium- und Haplotypanalysen der Promotor-Polymorphismen

3.3.1 Linkage Disequilibrium-Analysen

Mit Hilfe des 2LD Programms wurden die zwei Polymorphismen rs182455 und der STR-Bereich auf ein *Two-Locus Linkage Disequilibrium* untersucht, das sich jeweils mit $D' > 0.90$ und $P < 0.001$ als signifikant erwies (Tabellen 11 und 12).

Tabelle 11: *Two-Locus Linkage Disequilibrium* zwischen rs182455 und der STR-Region bezüglich Persönlichkeitsstörungen

Persönlichkeitsstörung		
	rs182455	ATC/TAA
rs182455	-	0.957427
ATC/TAA	0.0000	-

Kontrollen		
	rs182455	ATC/TAA
rs182455	-	0.917173
ATC/TAA	0.0000	-

Persönlichkeitsstörung und Kontrollen		
	rs182455	ATC/TAA
rs182455	-	0.943617
ATC/TAA	0.0000	-

Tabelle 12: Two-Locus Linkage Disequilibrium zwischen rs182455 und der STR-Region bezüglich Panikstörung und Agoraphobie

Panikstörung		
	rs182455	ATC/TAA
rs182455	-	0.924878
ATC/TAA	0.0000	-

Kontrollen		
	rs182455	ATC/TAA
rs182455	-	0.917173
ATC/TAA	0.0000	-

Panikstörung und Kontrollen		
	rs182455	ATC/TAA
rs182455	-	0.917615
ATC/TAA	0.0000	-

3.3.2 Haplotypanalysen

Haploanalysen wurden zunächst innerhalb der STR-Region und anschließend mit rs182455 und STR-Region sowohl allelisch als auch genotypisch durchgeführt. Die Zuordnung der einzelnen Allele von rs182455 und STR-Bereich zu ihrem ursprünglichen Chromosom („*phasing*“) wurde mit dem Programm Genecounting durchgeführt. Mit den daraus resultierenden Allelhäufigkeiten wurden die anschließenden Haploanalysen berechnet.

3.3.2.1 Haplotypanalysen bei Persönlichkeitsstörungen

Der Vergleich aller Haplotypen zwischen Patienten und Kontrollen des STR-Bereichs ergab im allelischen Modell signifikante Unterschiede für die Cluster C Persönlichkeitsstörungen. Bei Vernachlässigung der seltenen Allele (<6%) wurde das Gesamtergebnis noch signifikanter. Beim Vergleich der einzelnen Allele zeigte sich, dass der 2(TAA)13 Haplotyp signifikant über- und der 2(TAA)14 Haplotyp signifikant unterrepräsentiert war. Die genannten Ergebnisse wiesen ebenfalls einen Geschlechtereffekt auf: In der weiblichen Subgruppe ergaben sich im Gegensatz zur männlichen Subgruppe sowohl für gemischte Persönlichkeitsstörungen als auch für Cluster C Persönlichkeitsstörungen signifikante Ergebnisse (siehe Tabelle 13).

Bei der genotypischen Haplotypanalyse des ATC-Insertionspolymorphismus mit 13 bzw. 14 TAA-Wiederholungen konnten im Hinblick auf das Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede detektiert werden. In der weiblichen Subgruppe ergaben sich jedoch signifikante Werte für Persönlichkeitsstörungen allgemein und eine Tendenz für Cluster C Persönlichkeitsstörungen (vgl. Tabelle 14). Auf Einzel-Haplotypniveau zeigte sich zudem, dass der 1/2_13/13 Haplotyp bei den weiblichen Patienten mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen signifikant überrepräsentiert war.

Bei der Haploanalyse von rs182455 und der STR-Region konnten im allelischen Modell keine signifikanten Werte erzielt werden. Beim Vergleich der einzelnen Allele erwies sich der C 2(TAA)13 Haplotyp als tendenziell überrepräsentiert, wobei sich diese Tendenz wiederum insbesondere bei den weiblichen Patienten zeigte. In der weiblichen Subgruppe ließ sich für den T 1(TAA)16 Haplotyp eine signifikante Assoziation nachweisen, die aber aufgrund der niedrigen Frequenz dieses Haplotyps eher vernachlässigbar ist (siehe Tabelle 15).

Im Hinblick auf die genotypische Haploanalyse von rs182455 und dem ATC-Insertionspolymorphismus ergab sich über alle Haplotypen eine Tendenz für Cluster C Persönlichkeitsstörungen ($P = 0.057$). Beim Vergleich der einzelnen Allele zeigte sich für den Haplotyp C1 bei Cluster B und C Persönlichkeitsstörungen und bei weiblichen Patienten für die Gesamtstichprobe eine signifikante Assoziation, die aufgrund der niedrigen Frequenz dieses Haplotyps eher vernachlässigbar ist (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 13: Haplotypanalyse des STR-Bereichs bezüglich Cluster C Persönlichkeitsstörungen

A: Gesamt-Sample

STR-Bereich	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung			Cluster M			Cluster B			Cluster C		
	(N=238)		gesamt (N=577)			(N=113)			(N=353)			(N=111)		
	N	(%)	N	(%)	p-Wert	N	(%)	p-Wert	N	(%)	p-Wert	N	(%)	p-Wert
1(TAA)10	0	0,0	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000
1(TAA)11	1	0,2	1	0,1	0,499	0	0,0	1,000	1	0,1	1,000	0	0,0	1,000
1(TAA)12	2	0,4	2	0,2	0,585	0	0,0	1,000	2	0,3	1,000	0	0,0	1,000
1(TAA)13	75	15,8	168	14,6	0,496	38	16,8	0,692	96	13,6	0,256	34	15,3	0,868
1(TAA)14	93	19,5	198	17,2	0,197	30	13,3	0,022	131	18,6	0,629	37	16,7	0,301
1(TAA)15	24	5,0	62	5,4	0,780	15	6,6	0,374	37	5,2	0,876	10	4,5	0,752
1(TAA)16	2	0,4	18	1,6	0,078	6	2,7	0,009	7	1,0	0,266	5	2,3	0,023
1(TAA)17	0	0,0	1	0,1	1,000	0	0,0	1,000	1	0,1	1,000	0	0,0	1,000
2(TAA)10	11	2,3	31	2,7	0,659	5	2,2	0,934	21	3,0	0,484	5	2,3	0,961
2(TAA)11	0	0,0	6	0,5	0,114	0	0,0	1,000	5	0,7	0,065	1	0,5	0,318
2(TAA)12	7	1,5	23	2,0	0,471	2	0,9	0,724	17	2,4	0,257	4	1,8	0,748
2(TAA)13	170	35,7	449	38,9	0,052	96	42,5	0,006	251	35,6	0,932	102	45,9	0,000
2(TAA)14	69	14,5	153	13,3	0,470	27	11,9	0,317	108	15,3	0,676	18	8,1	0,010
2(TAA)15	19	4,0	34	2,9	0,271	7	3,1	0,550	23	3,3	0,496	4	1,8	0,165
2(TAA)16	3	0,6	6	0,5	0,784	0	0,0	0,554	4	0,6	1,000	2	0,9	0,655
2(TAA)17	0	0,0	2	0,2	1,000	0	0,0	1,000	2	0,3	0,518	0	0,0	1,000
alle df=15			P=0.494			P= 0.126			P=0.797			P= 0.040		
nur 13 u. 14 (grau) df=3			P= 0.466			P= 0.106			P= 0.809			P=0.021		

**B: weibliches
Subsample**

STR-Bereich	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung		p- Wert	Cluster M		p- Wert	Cluster B		p- Wert	Cluster C		p- Wert
	(N=143)		gesamt (N=334)			(N=69)			(N=198)			(N=67)		
	N	(%)	N	(%)		N	(%)		N	(%)		N	(%)	
1(TAA)10	0	0,0	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000
1(TAA)11	0	0,0	1	0,1	1,000	0	0,0	1,000	1	0,3	1,000	0	0,0	1,000
1(TAA)12	2	0,7	2	0,3	0,587	0	0,0	1,000	2	0,5	1,000	0	0,0	1,000
1(TAA)13	44	15,4	99	14,8	0,805	25	18,1	0,426	52	13,1	0,361	22	16,4	0,764
1(TAA)14	55	19,2	100	15,0	0,069	17	12,3	0,046	68	17,2	0,435	15	11,2	0,021
1(TAA)15	12	4,2	36	5,4	0,427	10	7,2	0,172	22	5,6	0,408	4	3,0	0,781
1(TAA)16	1	0,3	13	1,9	0,075	5	3,6	0,015	4	1,0	0,404	4	3,0	0,037
1(TAA)17	0	0,0	1	0,1	1,000	0	0,0	1,000	1	0,3	1,000	0	0,0	1,000
2(TAA)10	4	1,4	20	3,0	0,174	5	3,6	0,155	13	3,3	0,115	2	1,5	1,000
2(TAA)11	0	0,0	2	0,3	1,000	0	0,0	1,000	2	0,5	0,512	0	0,0	1,000
2(TAA)12	5	1,7	15	2,2	0,620	1	0,7	0,400	11	2,8	0,375	3	2,2	0,712
2(TAA)13	108	37,8	272	40,7	0,142	60	43,5	0,054	145	36,6	0,633	67	50,0	0,000
2(TAA)14	44	15,4	83	12,4	0,180	11	8,0	0,021	60	15,2	0,926	12	9,0	0,050
2(TAA)15	9	3,1	19	2,8	0,797	4	2,9	0,888	12	3,0	0,930	3	2,2	0,756
2(TAA)16	2	0,7	5	0,7	1,000	0	0,0	1,000	3	0,8	1,000	2	1,5	0,594
2(TAA)17	0	0,0	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	NaN
alle df=15			P= 0.448			P= 0.019			P=0.867			P=0.058		
nur 13 u. 14 (grau) df=3			P= 0.333			P= 0.057			P=0.938			P= 0.021		

**B: männliches
Subsample**

STR-Bereich	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung					Cluster M		Cluster B		Cluster C		
	(N=95)		gesamt (N=243)			(N=44)		(N=155)		(N=44)				
	N	(%)	N	(%)	p- Wert	N	(%)	p- Wert	N	(%)	p- Wert	N	(%)	p- Wert
1(TAA)10	0	0,0	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000
1(TAA)11	1	0,5	0	0,0	0,281	0	0,0	1,000	0	0,0	0,380	0	0,0	1,000
1(TAA)12	0	0,0	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000
1(TAA)13	31	16,3	69	14,2	0,443	13	14,8	0,716	44	14,2	0,477	12	13,6	0,525
1(TAA)14	38	20,0	98	20,2	0,956	13	14,8	0,234	63	20,3	0,920	22	25,0	0,268
1(TAA)15	12	6,3	26	5,3	0,613	5	5,7	0,832	15	4,8	0,465	6	6,8	0,870
1(TAA)16	1	0,5	5	1,0	0,529	1	1,1	0,534	3	1,0	1,000	1	1,1	0,534
1(TAA)17	0	0,0	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000
2(TAA)10	7	3,7	11	2,3	0,296	0	0,0	0,097	8	2,6	0,476	3	3,4	1,000
2(TAA)11	0	0,0	4	0,8	0,580	0	0,0	1,000	3	1,0	0,290	1	1,1	0,317
2(TAA)12	2	1,1	8	1,6	0,563	1	1,1	0,950	6	1,9	0,441	1	1,1	1,000
2(TAA)13	62	32,6	177	36,4	0,169	36	40,9	0,047	106	34,2	0,610	35	39,8	0,088
2(TAA)14	25	13,2	70	14,4	0,647	16	18,2	0,227	48	15,5	0,432	6	6,8	0,095
2(TAA)15	10	5,3	15	3,1	0,169	3	3,4	0,755	11	3,5	0,343	1	1,1	0,173
2(TAA)16	1	0,5	1	0,2	0,484	0	0,0	1,000	1	0,3	1,000	0	0,0	1,000
2(TAA)17	0	0,0	2	0,4	1,000	0	0,0	1,000	2	0,6	0,527	0	0,0	1,000
alle df=15			P=0.655			P=0.580			P=0.839			P= 0.475		
nur 13 u. 14 (grau) df=3			P= 0.805			P=0.423			P=0.843			P= 0.273		

Tabelle 14: Haplotypanalyse des STR-Bereichs (ATC-Insertionspolymorphismus mit 13 bzw. 14 TAA-Wiederholungen) bezüglich Cluster C Persönlichkeitsstörungen

A: Gesamt-Sample

STR-Bereich	Kontrollen (N=176)		Persönlichkeitsstörung Total (N=410)			Cluster M (N=81)			Cluster B (N=246)			Cluster C (N=83)		
	N	%	N	%	p-Wert	N	%	p-Wert	N	%	p-Wert	N	%	p-Wert
1/1_13/13	6	(3.4)	10	2,4	0,509	3	3,7	1,000	5	2,0	0,382	2	2,4	1,000
1/1_13/14	17	(9.7)	24	5,9	0,098	3	3,7	0,133	15	6,1	0,173	6	7,2	0,521
1/1_14/14	9	(5.1)	15	3,7	0,415	1	1,2	0,178	13	5,3	0,938	1	1,2	0,176
1/2_13/13	22	(12.5)	75	18,3	0,084	16	19,8	0,128	41	16,7	0,236	18	21,7	0,056
1/2_13/14	46	(26.1)	102	24,9	0,748	25	30,9	0,431	57	23,2	0,484	20	24,1	0,725
1/2_14/14	12	(6.8)	28	6,8	0,996	2	2,5	0,237	24	9,8	0,287	2	2,4	0,237
2/2_13/13	30	(17.1)	91	22,2	0,158	18	22,2	0,323	52	21,1	0,295	21	25,3	0,119
2/2_13/14	30	(17.1)	55	13,4	0,253	11	13,6	0,481	31	12,6	0,201	13	15,7	0,780
2/2_14/14	4	(2.3)	10	2,4	0,904	2	2,5	1,000	8	3,3	0,551	0	0,0	0,309
df=8			P=0.325			P=0.250			P=0.468			P=0.195		

B: weibliches Subsample

STR-Bereich	Kontrollen (N=111)		Persönlichkeitsstörung Total (N=234)			Cluster M (N=46)			Cluster B (N=138)			Cluster C (N=50)		
	N	%	N	%	p-Wert	N	%	p-Wert	N	%	p-Wert	N	%	p-Wert
1/1_13/13	4	(3.6)	6	2,6	0,591	3	6,5	0,419	2	1,4	0,411	1	2,0	1,000
1/1_13/14	12	(10.8)	10	4,3	0,020	2	4,3	0,236	7	5,1	0,090	1	2,0	0,066
1/1_14/14	3	(2.7)	7	3,0	0,881	0	0,0	0,556	6	4,3	0,489	1	2,0	1,000
1/2_13/13	12	(10.8)	47	20,1	0,033	7	15,2	0,441	26	18,8	0,080	14	28,0	0,006
1/2_13/14	28	(25.2)	48	20,5	0,324	15	32,6	0,345	24	17,4	0,131	9	18,0	0,313
1/2_14/14	6	(5.4)	21	9,0	0,249	1	2,2	0,674	18	13,0	0,042	2	4,0	1,000
2/2_13/13	21	(18.9)	60	25,6	0,169	13	28,3	0,196	32	23,2	0,413	15	30,0	0,118
2/2_13/14	22	(19.8)	33	14,1	0,175	5	10,9	0,176	21	15,2	0,340	7	14,0	0,374
2/2_14/14	3	(2.7)	2	0,9	0,333	0	0,0	0,556	2	1,4	0,658	0	0,0	0,553
df=9			P=0.038			P=0.384			P=0.070			P=0.068		

**C: männliches
Subsample**

STR-Bereich	Kontrollen (N=65)		Persönlichkeitsstörung											
			Total (N=176)			Cluster M (N=35)			Cluster B (N=108)			Cluster C (N=33)		
	N	%	N	%	p- Wert	N	%	p- Wert	N	%	p- Wert	N	%	p- Wert
1/1_13/13	2	(3.1)	4	2,3	0,662	0	0,0	0,540	3	2,8	1,000	1	3,0	1,000
1/1_13/14	5	(7.7)	14	8,0	0,947	1	2,9	0,662	8	7,4	0,945	5	15,2	0,249
1/1_14/14	6	(9.2)	8	4,5	0,168	1	2,9	0,416	7	6,5	0,506	0	0,0	0,094
1/2_13/13	10	(15.4)	28	15,9	0,921	9	25,7	0,209	15	13,9	0,786	4	12,1	0,767
1/2_13/14	18	(27.7)	54	30,7	0,653	10	28,6	0,926	33	30,6	0,689	11	33,3	0,563
1/2_14/14	6	(9.2)	7	4,0	0,109	1	2,9	0,416	6	5,6	0,357	0	0,0	0,094
2/2_13/13	9	(13.9)	31	17,6	0,485	5	14,3	0,952	20	18,5	0,426	6	18,2	0,573
2/2_13/14	8	(12.3)	22	12,5	0,968	6	17,1	0,506	10	9,3	0,525	6	18,2	0,432
2/2_14/14	1	(1.5)	8	4,5	0,275	2	5,7	0,280	6	5,6	0,194	0	0,0	1,000
df=9			P=0.652			P=0.565			P=0.871			P=0.318		

Tabelle 15: Haplotypanalyse aus rs182455 und der STR-Region bezüglich Cluster C Persönlichkeitsstörungen

A: Gesamt-Sample

rs182455 und STR	Kontrollen (N=239)	Persönlichkeitsstörung (N=595)									
		Total			Cluster M (N=116)		Cluster B (N=367)		Cluster C (N=112)		
		Frequenz	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	
C	2(TAA)10	0,023	0,027	0.884	0,022	0.966	0,030	0.723	0,022	1	
C	2(TAA)12	0,013	0,020	0.574	0,009	1	0,024	0.381	0,018	0.656	
C	1(TAA)13	0,011	0,001	0.073	-	-	0,001	0.306	-	-	
C	2(TAA)13	0,344	0,377	0.366	0,408	0.254	0,345	0.995	0,449	0.062	
C	2(TAA)14	0,141	0,129	0.575	0,111	0.431	0,150	0.796	0,080	0.099	
C	2(TAA)15	0,040	0,029	0.328	0,031	1	0,032	0.557	0,018	0.352	
T	1(TAA)13	0,147	0,146	0.993	0,168	0.669	0,135	0.724	0,156	0.728	
T	2(TAA)13	0,013	0,011	0.721	0,018	0.663	0,010	1	0,005	1	
T	1(TAA)14	0,191	0,170	0.436	0,128	0.139	0,184	0.760	0,170	0.608	
T	1(TAA)15	0,046	0,053	0.647	0,066	0.368	0,051	0.750	0,046	0.954	
T	1(TAA)16	0,004	0,016	0.297	0,026	0.104	0,010	0.653	0,023	0.098	
alle df=9			P= 0.708			P= 0.526		P= 0.974		P= 0.513	
nur 13 u. 14 (grau) df=5			P=0.570			P=0.485		P=0.946		P=0.503	

B: weibliches

Subsample

rs182455 und STR	Kontrollen (N=143)	Persönlichkeitsstörung									
		Cluster									
		Total (N=346)			M (N=70)		Cluster B (N=209)		Cluster C (N=67)		
	Frequenz	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert		
C	2(TAA)10	0,014	0,030	0.523	0,036	0.334	0,033	0.321	0,015	1	
C	2(TAA)12	0,014	0,022	0.731	0,007	1	0,028	0.481	0,022	1	
C	1(TAA)13	0,015	0,002	0.206	-	-	0,003	0.569	0,000	1	
C	2(TAA)13	0,367	0,396	0.091	0,419	0.475	0,357	0.927	0,489	0.076	
C	2(TAA)14	0,147	0,120	0.231	0,072	0.114	0,147	0.970	0,089	0.248	
C	2(TAA)15	0,031	0,028	1	0,029	1	0,030	1	0,022	1	
C	2(TAA)16	0,003	0,007	0.558	-	-	0,008	0.516	0,015	0.319	
T	1(TAA)13	0,139	0,147	0.809	0,182	0.385	0,128	0.771	0,166	0.643	
T	2(TAA)13	0,011	0,011	1	0,015	1	0,010	1	0,008	1	
T	1(TAA)14	0,185	0,148	0.147	0,124	0.325	0,169	0.727	0,113	0.252	
T	1(TAA)15	0,038	0,052	0.446	0,073	0.237	0,053	0.435	0,030	1	
T	1(TAA)16	0,003	0,019	0.111	0,036	0.034	0,010	0.516	0,030	0.101	
alle df=10			P=0.606		P=0.176		P= 0.918		P= 0.404		
nur 13 u. 14 (grau) df=5			P=0.572		P=0.435		P=0.961		P=0.410		

B: männliches

Subsample

rs182455 und STR	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung							
	(N=96)	Total (N=249)	Cluster M (N=46)				Cluster B (N=158)		Cluster C (N=45)	
			Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert
C	2(TAA)10	0.037	0,022	0.474	-	-	0,026	0.481	0,033	1
C	2(TAA)11	0.000	0,008	1	-	-	0,010	0.528	0,011	1
C	2(TAA)12	0.011	0,016	1	0,011	0.545	0,019	1	0,011	1
C	2(TAA)13	0.310	0,351	0.517	0,390	0.353	0,329	0.784	0,389	0.443
C	1(TAA)14	0.000	0,004	1	0,012	0.324	0,003	1	0,000	1
C	2(TAA)14	0.131	0,141	0.902	0,172	0.616	0,153	0.718	0,067	0.271
C	2(TAA)15	0.053	0,031	0.383	0,034	1,000	0,035	0.592	0,011	0.177
T	1(TAA)13	0.158	0,144	0.784	0,145	0.950	0,144	0.817	0,140	0.722
T	2(TAA)13	0.016	0,011	0.621	0,023	1	0,010	0.634	0,000	1
T	1(TAA)14	0.200	0,200	0.952	0,134	0.323	0,203	0.929	0,257	0.358
T	2(TAA)14	0.000	0,002	1	0,011	0.324	-	-	-	-
T	1(TAA)15	0.058	0,054	0.707	0,056	1	0,049	0.688	0,070	1
T	1(TAA)16	0.005	0,010	0.563	0,011	0.324	0,010	0.528	0,012	0.319
alle df=12			P= 0.977		P= 0.574		P= 0.985		P= 0.568	
nur 13 u. 14 (grau) df=6			P=0.958		P=0.506		P=0.986		P=0.585	

Tabelle 16: Haplotypanalyse aus rs182455 und dem ATC-Insertionspolymorphismus der STR-Region bezüglich Cluster C Persönlichkeitsstörungen

A: Gesamt-Sample

rs182455	ATC	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung		Cluster M		Cluster B		Cluster C	
		(N=239)	Total (N=595)	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	
T	1	0,40	0,39	0,584	0,39	0,868	0,38	0,721	0,39	0,880	
C	1	0,02	-	-	0,00	0,133	0,01	0,033	0,00	0,042	
T	2	0,02	0,01	0,180	0,03	0,768	0,01	0,180	0,00	0,084	
C	2	0,56	0,60	0,371	0,58	0,666	0,60	0,248	0,61	0,284	
allelisch df=3		<i>P= 0,323</i>		<i>P= 0,493</i>		<i>P= 0,076</i>		<i>P= 0,057</i>			

B: weibliches Subsample

rs182455	ATC	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung		Cluster M		Cluster B		Cluster C	
		(N=143)	Total (N=346)	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	
T	1	0,37	0,37	0,976	0,41	0,458	0,37	0,938	0,34	0,483	
C	1	0,02	0,00	0,006	0,00	0,066	0,01	0,070	0,00	0,072	
T	2	0,02	0,02	0,318	0,02	0,879	0,02	0,380	0,01	0,248	
C	2	0,58	0,61	0,382	0,57	0,835	0,61	0,445	0,65	0,138	
allelisch df=3		<i>P= 0.032</i>		<i>P= 0.295</i>		<i>P= 0.237</i>		<i>P= 0.128</i>			

C: männliches Subsample

rs182455	ATC	Kontrollen		Persönlichkeitsstörung							
		(N=96)		Total (N=249)		Cluster M (N=46)		Cluster B (N=158)		Cluster C (N=45)	
		Frequenz	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	
T	1	0,43	0,41	0,555	0,35	0,242	0,40	0,546	0,47	0,596	
C	1	0,01	-	-	0,01	0,950	-	-	-	-	
T	2	0,02	0,01	0,405	0,03	0,519	0,01	0,297	0,00	0,173	
C	2	0,54	0,58	0,429	0,60	0,347	0,59	0,395	0,53	0,841	
allelisch df=2				<i>P= 0.561</i>			<i>P= 0.656</i>			<i>P= 0.450</i>	<i>P= 0.367</i>

3.3.2.2 Haplotypanalysen bei Panikstörung und Agoraphobie

Beim Vergleich aller Haplotypen von Patienten und Kontrollen des STR-Bereichs konnten im allelischen Modell keine signifikanten Unterschiede für die Panikstörung und Agoraphobie nachgewiesen werden. Auf Einzel-Haplotypniveau zeigte sich allerdings für die männliche Subgruppe, dass der 2(TAA)13 Haplotyp signifikant über- und der 1(TAA)14 Haplotyp signifikant unterrepräsentiert war (siehe Tabelle 17).

Die genotypische Haplotypanalyse des ATC-Insertionspolymorphismus mit 13 bzw. 14 TAA-Wiederholungen ergab im Hinblick auf das Gesamtkollektiv hoch signifikante Werte bezüglich der Panikstörung, was wie schon in den Einzelassoziationsanalysen insbesondere auf die Patienten mit komorbider Agoraphobie zurückzuführen ist. Hierbei wurde ebenfalls ein Geschlechtereffekt deutlich, da sich insbesondere für die weibliche Subgruppe im Gegensatz zur männlichen Subgruppe signifikante Werte für die Panikstörung und für die Panikstörung mit Agoraphobie zeigten (vgl. Tabelle 18). Beim Vergleich der einzelnen Haplotypen zeigte sich wie bei den Cluster C Persönlichkeitsstörungen, dass insbesondere der 1/2_13/13 Haplotyp in den Patienten signifikant überrepräsentiert war, wobei auch dieses Ergebnis einen Geschlechtereffekt im Sinne einer Frauenwendigkeit aufwies.

Die Analyse der Haplotypen aus rs182455 und der STR-Region konnte keine signifikanten Werte erzielen (siehe Tabelle 19).

Beim Vergleich der Haplotypen aus dem rs182455 und dem ATC-Insertionspolymorphismus von Patienten und Kontrollen ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Werte. Auf Einzel-Haplotypniveau erwies sich der T1 Haplotyp in der männlichen Subgruppe für die Panikstörung mit komorbider Agoraphobie als tendenziell unter- ($P = 0,057$) und der C2 Haplotyp als tendenziell überrepräsentiert ($P = 0,052$) (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 17: Haplotypanalyse des STR-Bereichs bezüglich der Panikstörung und Agoraphobie

A: Gesamt-Sample

STR-Bereich	Kontrollen		Panik								
	(N=238)		gesamt (N=235)		mit Ag. (N=161)		ohne Ag. (N=74)				
	N	(%)	N	(%)	p-Wert	N	(%)	p-Wert	N	(%)	p-Wert
1(TAA)10	0	0,0	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000
1(TAA)11	1	0,2	2	0,4	1,000	1	0,3	1,000	1	0,7	0,419
1(TAA)12	2	0,4	2	0,4	1,000	1	0,3	1,000	1	0,7	0,557
1(TAA)13	75	15,8	83	17,7	0,380	59	18,3	0,287	24	16,2	0,882
1(TAA)14	93	19,5	81	17,2	0,299	51	15,8	0,131	30	20,3	0,822
1(TAA)15	24	5,0	20	4,3	0,556	13	4,0	0,497	7	4,7	0,875
1(TAA)16	2	0,4	2	0,4	1,000	1	0,3	1,000	1	0,7	0,557
2(TAA)10	11	2,3	9	1,9	0,669	7	2,2	0,897	2	1,4	0,740
2(TAA)11	0	0,0	4	0,9	0,060	4	1,2	0,026	0	0,0	1,000
2(TAA)12	7	1,5	10	2,1	0,443	8	2,5	0,296	2	1,4	1,000
2(TAA)13	170	35,7	172	36,6	0,668	119	37,0	0,586	53	35,8	0,974
2(TAA)14	69	14,5	57	12,1	0,244	40	12,4	0,362	17	11,5	0,312
2(TAA)15	19	4,0	24	5,1	0,399	15	4,7	0,640	9	6,1	0,272
2(TAA)16	3	0,6	4	0,9	0,723	3	0,9	0,689	1	0,7	1,000
allelisch df=13			P= 0.756				P=0.508		P= 0.945		
nur 13 u. 14 (grau) df=3			P= 0.543				P= 0.420		P= 0.860		

**B: weibliches
Subsample**

STR-Bereich	Kontrollen (N=143)		Panik gesamt (N=139)		p-Wert	mit Ag. (N=106)		p-Wert	ohne Ag. (N=33)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)		N	(%)		N	(%)	
1(TAA)10	0	0,0	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000
1(TAA)11	0	0,0	1	0,4	0,493	1	0,5	0,426	0	0,0	1,000
1(TAA)12	2	0,7	0	0,0	0,498	0	0,0	0,509	0	0,0	1,000
1(TAA)13	44	15,4	52	18,7	0,239	42	19,8	0,146	10	15,2	0,958
1(TAA)14	55	19,2	55	19,8	0,849	40	18,9	0,907	15	22,7	0,459
1(TAA)15	12	4,2	11	4,0	0,883	7	3,3	0,599	4	6,1	0,506
1(TAA)16	1	0,3	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000
2(TAA)10	4	1,4	5	1,8	0,702	3	1,4	1,000	2	3,0	0,313
2(TAA)11	0	0,0	2	0,7	0,242	2	0,9	0,180	0	0,0	1,000
2(TAA)12	5	1,7	6	2,2	0,722	6	2,8	0,411	0	0,0	0,585
2(TAA)13	108	37,8	97	34,9	0,279	73	34,4	0,244	24	36,4	0,738
2(TAA)14	44	15,4	32	11,5	0,143	25	11,8	0,210	7	10,6	0,275
2(TAA)15	9	3,1	14	5,0	0,246	11	5,2	0,241	3	4,5	0,700
2(TAA)16	2	0,7	3	1,1	0,681	2	0,9	1,000	1	1,5	0,466
allelisch df=13			P= 0.645			P=0.544			P= 0.840		
nur 13 u. 14 (grau) df=3			P= 0.442			P= 0.424			P= 0.759		

**B: männliches
Subsample**

STR-Bereich	Kontrollen		Panik								
	(N=95)		gesamt (N=96)		mit Ag. (N=55)		ohne Ag. (N=41)				
	N	(%)	N	(%)	p-Wert	N	(%)	p-Wert	N	(%)	p-Wert
1(TAA)10	0	0,0	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000
1(TAA)11	1	0,5	1	0,5	1,000	0	0,0	1,000	1	1,2	0,514
1(TAA)12	0	0,0	2	1,0	0,497	1	0,9	0,367	1	1,2	0,301
1(TAA)13	31	16,3	31	16,1	1,000	17	15,5	0,827	14	17,1	0,863
1(TAA)14	38	20,0	26	13,5	0,065	11	10,0	0,012	15	18,3	0,708
1(TAA)15	12	6,3	9	4,7	0,488	6	5,5	0,754	3	3,7	0,552
1(TAA)16	1	0,5	2	1,0	1,000	1	0,9	1,000	1	1,2	0,514
2(TAA)10	7	3,7	4	2,1	0,536	4	3,6	1,000	0	0,0	0,102
2(TAA)11	0	0,0	2	1,0	0,497	2	1,8	0,133	0	0,0	1,000
2(TAA)12	2	1,1	4	2,1	0,682	2	1,8	0,624	2	2,4	0,584
2(TAA)13	62	32,6	75	39,1	0,035	46	41,8	0,016	29	35,4	0,534
2(TAA)14	25	13,2	25	13,0	1,000	15	13,6	0,898	10	12,2	0,814
2(TAA)15	10	5,3	10	5,2	1,000	4	3,6	0,575	6	7,3	0,495
2(TAA)16	1	0,5	1	0,5	1,000	1	0,9	1,000	0	0,0	1,000
allelisch df=13			P= 0.681			P= 0.311			P= 0.586		
nur 13 u. 14 (grau) df=3			P= 0.323			P= 0.114			P= 0.966		

Tabelle 18: Haplotypanalyse des STR-Bereichs (ATC-Insertionspolymorphismus mit 13 bzw. 14 TAA-Wiederholungen) bezüglich der Panikstörung und Agoraphobie

A: Gesamt-Sample											
STR											
	Kontrollen (N=176)		Panik (N=167)			mit Ag. (N=113)			ohne Ag. (N=53)		
	N	(%)	N	(%)	p-Wert	N	(%)	p-Wert	N	(%)	p-Wert
1/1_13/13	6	(3.4)	0	(0.0)	0,030	0	(0.0)	0,085	0	(0.00)	0,340
1/1_13/14	17	(9.7)	15	(9.0)	0,829	12	(10.6)	0,791	3	(5.7)	0,579
1/1_14/14	9	(5.1)	7	(4.2)	0,686	2	(1.8)	0,211	5	(9.4)	0,250
1/2_13/13	22	(12.5)	47	(28.1)	0,000	34	(30.1)	0,000	13	(24.5)	0,033
1/2_13/14	46	(26.1)	34	(20.4)	0,206	20	(17.7)	0,095	14	(26.4)	0,968
1/2_14/14	12	(6.8)	14	(8.4)	0,584	11	(9.7)	0,371	3	(5.7)	1,000
2/2_13/13	30	(17.1)	27	(16.2)	0,827	17	(15.0)	0,653	10	(18.9)	0,759
2/2_13/14	30	(17.1)	21	(12.6)	0,245	17	(15.0)	0,653	4	(7.5)	0,122
2/2_14/14	4	(2.3)	2	(1.2)	0,685	1	(0.9)	0,652	1	(1.9)	1,000
df=8	P=0.009					P=0.007			P=0.263		
B: weibliches Subsample											
STR											
	Kontrollen (N=111)		Panik (N=103)			mit Ag. (N=79)			ohne Ag. (N=24)		
	N	(%)	N	(%)	p-Wert	N	(%)	p-Wert	N	(%)	p-Wert
1/1_13/13	4	(3.6)	0	(0.0)	0,123	0	(0.0)	0,142	0	(0.0)	1,000
1/1_13/14	12	(10.8)	12	(11.7)	0,846	11	(13.9)	0,755	1	(4.2)	0,463
1/1_14/14	3	(2.7)	5	(4.9)	0,407	2	(2.5)	1,000	3	(12.5)	0,069
1/2_13/13	12	(10.8)	29	(28.2)	0,001	23	(29.1)	0,021	6	(25.0)	0,064
1/2_13/14	28	(25.2)	16	(15.5)	0,080	11	(13.9)	0,020	5	(20.9)	0,650
1/2_14/14	6	(5.4)	10	(9.7)	0,232	8	(10.1)	0,302	2	(8.3)	0,632
2/2_13/13	21	(18.9)	16	(15.5)	0,513	12	(15.2)	0,273	4	(16.7)	1,000
2/2_13/14	22	(19.8)	14	(13.6)	0,224	11	(13.9)	0,148	3	(12.5)	0,565
2/2_14/14	3	(2.7)	1	(1.0)	0,623	1	(1.3)	0,641	0	(0.0)	1,000
df=8	P=0.012					P=0.021			P=0.289		

C: männliches

Subsample

STR

	Kontrollen (N=65)		Panik (N=64)		p-Wert	mit Ag. (N=35)		p-Wert	ohne Ag. (N=29)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)		N	(%)		N	(%)	
1/1_13/13	2	(3.1)	0	(0.00)	0,496	0	(0.0)	0,540	0	(0.0)	1,000
1/1_13/14	5	(7.7)	3	(4.7)	0,718	1	(2.9)	0,662	2	(6.9)	1,000
1/1_14/14	6	(9.2)	2	(3.1)	0,273	0	(0.0)	0,088	2	(6.9)	1,000
1/2_13/13	10	(15.4)	18	(28.1)	0,079	11	(31.4)	0,060	7	(24.1)	0,308
1/2_13/14	18	(27.7)	18	(28.2)	0,956	9	(25.7)	0,832	9	(31.0)	0,741
1/2_14/14	6	(9.2)	4	(6.3)	0,744	3	(8.6)	1,000	1	(3.4)	0,431
2/2_13/13	9	(13.9)	11	(17.2)	0,600	5	(14.3)	0,952	6	(20.7)	0,403
2/2_13/14	8	(12.3)	7	(10.9)	0,808	6	(17.1)	0,506	1	(3.4)	0,266
2/2_14/14	1	(1.5)	1	(1.6)	1,000	0	(0.0)	1,000	1	(3.4)	0,524
df=8	<i>P=0.514</i>					<i>P=0.392</i>			<i>P=0.757</i>		

Tabelle 19: Haplotypanalyse aus rs182455 und der STR-Region bezüglich der Panikstörung und Agoraphobie

rs182455	STR	Kontrollen (N=238)	Panik		p-Wert	mit Ag. (N=161)		ohne Ag. (N=74)	
			gesamt (N=235)	mit Ag. (N=161)		ohne Ag. (N=74)	ohne Ag. (N=74)		
		Frequenz	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	
C	2(TAA)10	0.023	0.019	1.0	0.022	1.0	0.014	1.0	
C	2(TAA)11	0.000	0.009	0.246	0.012	0.162	-	-	
C	2(TAA)12	0.013	0.019	0.723	0.022	0.447	0.014	1.0	
C	1(TAA)13	0.011	0.011	1.0	0.010	1.0	0.014	1.0	
C	2(TAA)13	0.344	0.351	0.92	0.355	0.845	0.341	0.916	
C	2(TAA)14	0.141	0.119	0.445	0.125	0.594	0.109	0.444	
C	2(TAA)15	0.040	0.051	0.640	0.047	0.717	0.061	0.370	
T	1(TAA)13	0.147	0.164	0.572	0.173	0.471	0.146	0.973	
T	2(TAA)13	0.013	0.017	0.723	0.016	0.689	0.020	1.0	
T	1(TAA)14	0.191	0.171	0.593	0.158	0.384	0.200	0.795	
T	1(TAA)15	0.046	0.042	0.847	0.040	0.664	0.047	0.866	
alle df=10			P= 0.977		P= 0.870		P= 0.977		
nur 13 u. 14 (grau) df=5			P= 0.951		P= 0.898		P= 0.985		

B: weibliches Subsample

rs182455	STR	Kontrollen (N=143)	Panik		p-Wert	mit Ag. (N=106)		ohne Ag. (N=33)	
			gesamt (N=139)	mit Ag. (N=106)		ohne Ag. (N=33)	ohne Ag. (N=33)		
		Frequenz	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	
C	2(TAA)10	0.014	0.018	0.681	0.014	1.0	0.031	0.466	
C	2(TAA)12	0.014	0.018	0.681	0.024	0.653	-	-	
C	1(TAA)13	0.015	0.011	1.0	0.010	1.0	0.015	1.0	
C	2(TAA)13	0.367	0.341	0.654	0.332	0.584	0.372	1.0	
C	2(TAA)14	0.147	0.116	0.430	0.119	0.582	0.108	1.0	
C	2(TAA)15	0.031	0.051	0.372	0.052	0.332	0.046	0.314	
C	2(TAA)16	0.003	0.011	0.242	0.009	0.426	0.015	1.0	
T	1(TAA)13	0.139	0.174	0.448	0.187	0.300	0.132	1.0	
T	2(TAA)13	0.011	0.011	1.0	0.014	1.0	-	1.0	
T	1(TAA)14	0.185	0.195	0.789	0.187	0.890	0.221	0.688	
T	1(TAA)15	0.038	0.039	0.964	0.033	0.406	0.059	0.617	
alle df=10			P= 0.947		P= 0.921		P= 0.946		
nur 13 u. 14 (grau) df=5			P= 0.947		P= 0.912		P= 0.986		

B: männliches Subsample

rs182455	STR	Kontrollen	Panik					
		(N=95)	gesamt (N=96)	p-Wert	mit Ag. (N=55)	p-Wert	ohne Ag. (N=41)	p-Wert
		Frequenz	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert	Frequenz	p-Wert
C	2(TAA)10	0.037	0.021	0.444	0.036	1.0	0.012	0.315
C	2(TAA)11	0.000	0.010	1.0	0.018	0.367	0.000	1.0
C	2(TAA)12	0.011	0.021	1.0	0.018	1.0	0.024	0.514
C	1(TAA)13	0.005	0.011	1.0	0.010	0.367	0.013	0.302
C	2(TAA)13	0.310	0.366	0.385	0.404	0.238	0.316	0.891
C	1(TAA)14	-	-	-	-	-	-	-
C	2(TAA)14	0.131	0.122	0.978	0.132	0.987	0.109	0.776
C	2(TAA)15	0.053	0.052	0.986	0.036	1.0	0.073	0.697
C	2(TAA)16	-	-	-	-	-	-	-
T	1(TAA)11	-	-	-	-	-	-	-
T	1(TAA)12	0.000	0.010	1.0	0.010	1.0	0.012	1.0
T	1(TAA)13	0.158	0.150	0.816	0.1455	0.839	0.158	0.864
T	2(TAA)13	0.016	0.024	1.0	0.014	1.0	0.037	0.584
T	1(TAA)14	0.200	0.135	0.232	0.100	0.150	0.183	0.948
T	2(TAA)14	0.000	0.008	1.0	0.005	1.0	0.013	0.302
T	1(TAA)15	0.058	0.047	0.767	0.055	1.0	0.037	1.0
T	1(TAA)16	0.005	0.010	0.319	0.009	1.0	0.012	1.0
alle df=13			P= 0.950		P= 0.786		P= 0.671	
nur 13 u. 14 (grau) df=6			P= 0.779		P= 0.479		P= 0.521	

Tabelle 20: Haplotypanalyse aus rs182455 und dem ATC-Insertionspolymorphismus der STR-Region bezüglich der Panikstörung und Agoraphobie

A: Gesamt-Sample

rs182455		ATC							
		Kontrollen (N=239)	Panik (N=237)	p-Wert	mit Ag. (N=162)	p-Wert	ohne Ag. (N=75)	p-Wert	
		Frequenz	Frequenz		Frequenz		Frequenz		
T	1	0,40	0,39	0,902	0,38	0,697	0,41	0,709	
C	1	0,02	0,01	0,455	0,01	0,279	0,02	0,916	
T	2	0,02	0,02	0,856	0,02	0,677	0,03	0,786	
C	2	0,56	0,57	0,715	0,59	0,440	0,54	0,631	
allelisch df=3		<i>P=0.885</i>			<i>P=0.644</i>		<i>P=0.966</i>		

B: weibliches Subsample

rs182455		ATC							
		Kontrollen (N=143)	Panik (N=142)	p-Wert	mit Ag. (N=108)	p-Wert	ohne Ag. (N=34)	p-Wert	
		Frequenz	Frequenz		Frequenz		Frequenz		
T	1	0,37	0,42	0,295	0,42	0,354	0,42	0,450	
C	1	0,02	0,01	0,218	0,01	0,213	0,02	0,647	
T	2	0,02	0,01	0,387	0,02	0,674	0,00	0,199	
C	2	0,58	0,56	0,643	0,56	0,651	0,56	0,809	
allelisch df=3		<i>P=0.395</i>			<i>P=0.511</i>		<i>P=0.533</i>		

C: männliches Subsample

rs182455		ATC							
		Kontrollen (N=96)	Panik (N=95)	p-Wert	mit Ag. (N=55)	p-Wert	ohne Ag. (N=40)	p-Wert	
		Frequenz	Frequenz		Frequenz		Frequenz		
T	1	0,43	0,35	0,141	0,31	0,057	0,40	0,714	
C	1	0,01	0,02	0,653	0,01	0,916	0,02	0,383	
T	2	0,02	0,03	0,522	0,02	0,881	0,05	0,214	
C	2	0,54	0,60	0,254	0,66	0,052	0,52	0,788	
allelisch df=3		<i>P=0.479</i>			<i>P=0.282</i>		<i>P=0.502</i>		

4 Diskussion

4.1 Assoziation der Polymorphismen

4.1.1 Assoziation mit Persönlichkeitseigenschaften

Die in dieser Arbeit durchgeführten Assoziationsanalysen konnten eine signifikante Assoziation des rs182455 und des STR-Bereichs, hier insbesondere im Bezug auf den ATC-Insertionspolymorphismus, mit verschiedenen Persönlichkeitsdimensionen nachweisen.

Zum einen zeigte sich hierbei eine signifikante Assoziation mit der Dimension des Neurotizismus nach NEO-PI-R, vor allem bezogen auf die Facette der „Ängstlichkeit“, was der *a priori* Hypothese entspricht, die eine Assoziation des *Stathmin*-Gens mit ängstlichen Persönlichkeitseigenschaften nahelegte. Diese Assoziation mit „Ängstlichkeit“ wies dabei im Hinblick auf rs182455 einen Geschlechtereffekt auf und zeigte sich ausschließlich signifikant beim weiblichen Geschlecht, wohingegen bezüglich des ATC-Insertionspolymorphismus eine signifikante Assoziation für Männer und Frauen gleichermaßen nachgewiesen werden konnte. Die Assoziationsanalysen des rs182455 replizieren dabei zum Teil die Ergebnisse von Brocke und Kollegen, die bezüglich dieses SNPs ebenfalls eine signifikante Assoziation mit der Induktion von Angst fanden, die auch teilweise einen Geschlechtereffekt im Sinne einer Frauenwendigkeit aufwies (Brocke et al., 2010).

Zum anderen konnte für rs182455 eine signifikante Assoziation mit der Persönlichkeitsdimension der Extraversion nach NEO-PI-R, hier insbesondere mit den Facetten „Wärme“ und „Geselligkeit/Zusammenleben“, nachgewiesen werden. Überdies zeigte sich eine signifikante Assoziation des rs182455 mit der TPQ-Dimension der „reward dependence“; hier erzielte vor allem die Subskala „Bindung“ ein hochsignifikantes Ergebnis. Diese genannten Assoziationen wurden für Männer und Frauen gemeinsam bereits signifikant, in den geschlechtsgetrennten Analysen waren aber auch diese Effekte bei Frauen wesentlich ausgeprägter als bei Männern (siehe Tabelle 21).

Die Ergebnisse einer Assoziation mit „Wärme“ und „Geselligkeit/Zusammenleben“ sowie „Bindung“ mögen auf den ersten Blick überraschend wirken, da es zunächst den Anschein erweckt, als wären diese Assoziationen kaum mit der *a priori* Hypothese, die einen Zusammenhang mit „Ängstlichkeit“ forderte, vereinbar. Näher betrachtet jedoch lassen sich diese Eigenschaften gut mit dieser Hypothese und der gleichzeitigen Assoziation mit „Ängstlichkeit“ in Einklang bringen - insbesondere wenn man den Geschlechtereffekt der Ergebnisse bedenkt. Bei näherer Betrachtung fällt dabei auf, dass die - vor allem bei Frauen - signifikant assoziierten Persönlichkeitsdimensionen mit ihren Facetten und Subskalen, „Ängstlichkeit“, „Wärme“, „Geselligkeit/Zusammenleben“ und „Bindung“ zusammengefasst als „elterliche“ und speziell auch als „mütterliche“ Eigenschaften angesehen werden können. Denn genau diese Eigenschaften können als wesentlich im Hinblick auf das Aufziehen von

Kindern bzw. auch im Tierreich im Hinblick auf die Aufzucht von Jungen gewertet werden. Mütter, die keine Ängstlichkeit zeigen, sind unter Umständen außerstande, ihre Kinder oder Jungen vor Gefahren zu beschützen, da sie sie selbst nicht erkennen würden. Genauso könnte es bei Fehlen der Eigenschaften „Wärme“, „Geselligkeit/Zusammenleben“ und „Bindung“ dazu kommen, dass Mütter ihre Kinder oder Jungen vernachlässigen. Sehr gut mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und den genannten Hypothesen in Einklang stehend zeigte bereits eine Studie, die *Stathmin*-defiziente Mäuse näher untersuchte, dass diese Knockout-Mäuse tatsächlich ausgeprägte Defizite in der Aufzucht von Jungen aufwiesen (Martel et al., 2008). Hierbei konnte zum einen der Befund erbracht werden, dass weibliche *Stathmin*-defiziente Mäuse im Gegensatz zu Wildtypmäusen keine Motivation zeigten, Junge aufzuziehen, was die in dieser Arbeit nachgewiesenen Assoziationen des *Stathmin*-Gens mit den Eigenschaften „Wärme“, „Geselligkeit/Zusammenleben“ und „Bindung“ unterstreicht. Das Fehlen dieser Eigenschaften im Falle der *Stathmin*-defizienten Mäuse könnte dabei deren fehlende Motivation für die Jungen-Aufzucht erklären. Zum anderen zeigte sich in der genannten Studie, dass *Stathmin*-defiziente Mäuse nicht in der Lage waren, einen sicheren Ort für den Nestbau auszuwählen; dieses Faktum spiegelt sich gewissermaßen in den vorliegenden Ergebnissen bezüglich der Assoziation des *Stathmin*-Gens mit „Ängstlichkeit“ wider.

Auch im Hinblick auf das Sozialverhalten adulter *Stathmin*-defizienter Mäuse ließen sich Auffälligkeiten nachweisen; so schienen diese Mäuse im Vergleich zu Wildtypmäusen mehr Kontakt zu Ihresgleichen suchen, was wiederum auf eine fehlende Ängstlichkeit dieser Tiere zurückgeführt werden könnte. Des Weiteren konnte in dieser Studie erstmals der Befund erbracht werden, dass der laterale Nukleus der Amygdala, der sehr hohe Expressionsraten *Stathmins* aufweist, neben der Angstentstehung auch eine Rolle für Aufzucht- und Sozialverhalten zu spielen scheint.

Alle diese Ergebnisse wiederum bekräftigen die Annahme, dass *Stathmin* insbesondere Einfluss auf die Angstentstehung bei der Maus sowie beim Menschen und daraus resultierend ebenso auf verschiedene andere Persönlichkeitseigenschaften ausübt, die für das Aufziehen von Kindern oder Jungen sowie für das Sozialverhalten wesentlich sind.

Auch das Konstrukt Cloningers der „reward dependence“ hat für die hier erbrachten Ergebnisse eine gewisse Bedeutung. Cloninger postuliert für diesen Temperamentsfaktor einerseits eine anatomische Korrelation mit dem präfrontalen Kortex, der ebenfalls hohe Expressionsraten von *Stathmin* aufweist und in die Angstentstehung involviert zu sein scheint (Cloninger, 1994; Hayashi et al., 2006; Ehli et al., 2011; Indovina et al., 2011). Des Weiteren stellt laut Cloninger Noradrenalin den entscheidenden Transmitter für den Faktor der „reward dependence“ dar. Für *Stathmin* konnte unterdessen nachgewiesen werden, dass seine Phosphorylierung unter anderem durch Monoamine wie beispielsweise Noradrenalin reguliert werden kann (Chneiweiss et al., 1992). Diese Befunde passen ebenfalls zu den hier

erbrachten zum Teil hochsignifikanten Assoziationen des *Stathmin*-Gens mit der Dimension der „reward dependence“, insbesondere der Subskala der „Bindung“.

4.1.2 Assoziation mit Persönlichkeitsstörungen

Im Hinblick auf Persönlichkeitsstörungen konnte in dieser Arbeit für die Cluster C Persönlichkeitsstörungen eine signifikante und spezifische Assoziation des rs182455 und des STR-Bereichs gefunden werden.

Im Hinblick auf rs182455 zeigte sich diese signifikante Assoziation ausschließlich für die weiblichen Patienten, was mit der bereits beschriebenen ebenfalls geschlechtsspezifischen Assoziation der Facette der „Ängstlichkeit“ aus der Dimension des Neurotizismus sehr gut in Einklang gebracht werden kann.

Bezüglich der Assoziation des STR-Bereichs mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen ergab sich für den ATC-Insertionspolymorphismus dasselbe Ergebnis im Sinne einer Assoziation nur mit dem weiblichen Kollektiv. Für die Trinukleotid-Wiederholung TAA konnte ebenfalls eine signifikante Assoziation nachgewiesen werden, die auch einen Geschlechtereffekt aufwies. Allerdings könnte die Ursache für diesen geschlechtsspezifischen Effekt auch in der geringeren statistischen Power der männlichen Stichprobe begründet sein (siehe Tabelle 21).

In der Haplotypanalyse zeigte sich ebenso eine signifikante Assoziation mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen insbesondere im Hinblick auf die Haplotypen des STR-Bereichs, wobei auch hier vor allem bezüglich der weiblichen Subgruppe signifikante Ergebnisse erzielt werden konnten.

Diese Befunde stehen im Einklang mit der postulierten *a priori* Hypothese dieser Arbeit und entsprechen dem oben beschriebenen *“threshold liability modell”* der Persönlichkeitsstörungen, das den Ausprägungsgrad von Eigenschaften auf einem Kontinuum lokalisiert. Somit ist es hypothesenkonform, dass Cluster C Persönlichkeitsstörungen als Maximalvarianten der Eigenschaft „Ängstlichkeit“ ebenfalls signifikant mit dem *Stathmin*-Gen assoziiert sind.

Des Weiteren können der NEO-PI-R und der TPQ und ihr in zahlreichen Studien nachgewiesener Zusammenhang mit Persönlichkeitsstörungen zur Untermauerung der Ergebnisse herangezogen werden. Vor allem für die abhängigen und vermeidenden Persönlichkeitsstörungen des Clusters C konnten dabei signifikant hohe Neurotizismuswerte nachgewiesen werden (Saulsman und Page, 2004). Überdies zeigte die TPQ-Dimension der „reward dependence“ eine signifikant hohe Korrelation mit der abhängigen Persönlichkeitsstörung (Cloninger, 1994). Auch diese Befunde lassen sich - im Sinne des Kontinuummodells - mit den genannten Ergebnissen der Assoziation des *Stathmin*-Gens mit den Persönlichkeitsdimensionen Neurotizismus, insbesondere der Facette „Ängstlichkeit“, und „reward dependence“, vor allem der Subskala „Bindung“, gut in Einklang bringen.

Des Weiteren replizieren die Assoziationsanalysen des rs182455 im Hinblick auf die Cluster C Persönlichkeitsstörungen zum einen die Ergebnisse von Brocke und Kollegen, die bezüglich dieses SNPs ebenfalls eine signifikante Assoziation mit der Induktion von Angst fanden, die auch teilweise einen Geschlechtereffekt im Sinne einer Frauenwendigkeit aufwies (Brocke et al., 2010). Zum anderen stimmt der Geschlechtereffekt bei Cluster C Persönlichkeitsstörungen mit der in dieser Arbeit detektierten geschlechtsspezifischen Assoziation mit der Facette der „Ängstlichkeit“ sehr gut überein.

4.1.3 Assoziation mit der Panikstörung und Agoraphobie

Bezüglich der Panikstörung und Agoraphobie konnte in der vorliegenden Arbeit der Nachweis einer signifikanten Assoziation sowohl des rs182455 als auch des STR-Bereichs erbracht werden. Hierbei zeigten sich bezüglich der spezifischen Assoziationen ähnliche Ergebnisse wie für die Cluster C Persönlichkeitsstörungen. So ergab sich für den Genotyp T/T des rs182455, der bei Cluster C Persönlichkeitsstörungen im weiblichen Kollektiv signifikant unterrepräsentiert war, eine signifikante Assoziation ebenso wie für den 1/1 Genotyp des ATC-Insertionspolymorphismus, der bei Cluster C Persönlichkeitsstörungen sowie bei der Panikstörung und Agoraphobie signifikant unterrepräsentiert war. Auch hierbei konnte jeweils ein Geschlechtereffekt detektiert werden (siehe Tabelle 21).

Des Weiteren ergaben die Haplotypanalysen insbesondere des STR-Bereichs für die Panikstörung und Agoraphobie signifikante Ergebnisse, die zum Teil ebenfalls einen Geschlechtereffekt im Sinne einer Frauenwendigkeit aufwiesen. Allerdings könnte die Ursache für diesen geschlechtsspezifischen Effekt auch in der geringeren statistischen Power der männlichen Stichprobe begründet sein, da die Fallzahl der weiblichen Patienten entsprechend der häufigeren Prävalenz der Erkrankung beim weiblichen Geschlecht höher war als die der Männer.

Diese Ergebnisse bekräftigen erneut die *a priori* Hypothese, die eine Assoziation des *Stathmin*-Gens mit ängstlichen Persönlichkeitseigenschaften, den Cluster C Persönlichkeitsstörungen und der Panikstörung und Agoraphobie als Beispiel einer Angststörung postuliert. Im Hinblick auf die signifikante Assoziation des rs182455 sowie des STR-Bereichs mit der Panikstörung und Agoraphobie ergaben sich für das gesamte Patientenkollektiv und insbesondere für das Kollektiv der Patienten mit Panikstörung und komorbider Agoraphobie signifikante Ergebnisse. Dagegen konnte für die Patienten mit alleiniger Panikstörung keine Assoziation gefunden werden. Dies deutet darauf hin, dass das *Stathmin*-Gen insbesondere eine Bedeutung für die Agoraphobie aufweist, weniger für die isolierte Panikstörung, die aber auch insgesamt seltener auftrat. Dies könnte unter anderem durch die wahrscheinlich unterschiedlich hohen Hereditabilitäten der Panikstörung und Agoraphobie erklärt werden: So wurden in einer Metaanalyse Hereditabilitäten von 48% für die Panikstörung und von 67% für die Agoraphobie errechnet (Kendler et al., 1999; Hettema et al., 2001). Darüber hinaus weist

die Agoraphobie verglichen mit der isolierten Panikstörung eine noch höhere Frauenwendigkeit auf, was auch hier auf einen Geschlechtereffekt des *Stathmin*-Gens hindeutet (Schneider, 1998; Yonkers et al., 1998). Des Weiteren scheinen anatomische Gesichtspunkte insbesondere für die Entwicklung einer Agoraphobie von Bedeutung zu sein. So berichtete bereits Marks 1966 über 22 Patienten mit schwerer Agoraphobie, bei denen eine „Leukotomie“, eine operative Durchtrennung der Verbindungen zwischen Thalamus und Stirnhirn, vorgenommen wurde. Diese Patienten wurden mit einer Gruppe von nicht operierten Agoraphobikern verglichen und es fanden sich in der Leukotomiegruppe signifikant mehr gebesserte Patienten, wobei die Persönlichkeitsveränderungen durch die Operation geringfügig gewesen seien (Marks et al., 1966). Die genannten anatomischen Strukturen wiederum, Thalamus und Stirnhirn, weisen beide hohe Expressionsraten an *Stathmin* auf, was ebenfalls auf einen Zusammenhang des *Stathmin*-Gens in der Genese der Agoraphobie hindeutet. Diese und auch andere Gehirnregionen wie beispielsweise die Amygdala, die ebenfalls sehr hohe *Stathmin*expressionsraten zeigt, scheinen ebenso einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung der Panikstörung und von Panikattacken im Allgemeinen zu haben (Javanmard et al., 1999; Bandelow, 2001; Sakai et al., 2005; Pfeleiderer et al., 2007). Dies konnte auch in neueren Studien, die verschiedene genetische Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung kombinierten, nachgewiesen werden. Hierbei ergab sich beispielsweise für den *COMT* val158met Polymorphismus bei Patienten mit einer Panikstörung eine erhöhte Aktivierung der rechten Amygdala und des rechten Gyrus fusiformis. Dies lässt darauf schließen, dass der *COMT* val158met Polymorphismus eventuell die Vulnerabilität für eine Panikstörung erhöht, indem er das monoaminerge Transmittersystem in angstrelevanten Hirnregionen, insbesondere der Amygdala, die eine entscheidende Rolle im Angst-Kreislauf spielt, moduliert (Domschke et al., 2008b). Eine andere Studie konnte nachweisen, dass sich bei Patienten mit Panikstörung, die homozygot für das *5-HT1A*-1019G Risikoallel waren, eine signifikant niedrigere Aktivierung im ventromedialen präfrontalen Kortex, im orbitofrontalen Kortex und im anterioren Cingulumbereich zeigte. Dies wiederum könnte als Hinweis für ein funktionelles Defizit im Bereich des präfrontalen Kortex gesehen werden, das den inhibitorischen Einfluss des präfrontalen Kortex auf die Amygdala reduziert und so zu einer erhöhten Amygdalaaktivierung führt (Domschke et al., 2006). Auch jüngsten Studienergebnissen zufolge soll der präfrontale Kortex für die Angstentstehung eine große Rolle spielen. Hier zeigte sich bei erhöhter Angst ebenfalls eine signifikant niedrigere Aktivität in diesem Areal (Indovina et al., 2011). In diesen beschriebenen und für die Panikstörung und Agoraphobie bedeutsamen Gehirnregionen finden sich auch die höchsten Expressionsraten des *Stathmin*-Gens, was die signifikanten Assoziationsbefunde unterstützt (Shumyatsky et al., 2005; Hayashi et al., 2006).

Einen weiteren Befund, der auf eine wesentliche Beteiligung des *Stathmin*-Gens in der Ätiologie der Panikstörung und Agoraphobie schließen lässt, lieferten Kopplungsstudien, die die chromosomale Region 1p, in der das *Stathmin*-Gen lokalisiert ist, als Suszeptibilitätsloкус für die Panikstörung und Agoraphobie identifizierten (Knowles et al., 1998; Domschke, 2009). Als Fazit lässt sich festhalten, dass all diese Ergebnisse die Annahme unterstützen, dass das *Stathmin*-Gen für die Genese der Panikstörung und Agoraphobie von entscheidender Bedeutung sein könnte.

Tabelle 21: Übersicht über die Assoziationen des rs182455 und des STR-Bereichs

Assoziationen	rs182455	ATC	TAA
<i>Persönlichkeitsstörungen</i>	Cluster C bei Frauen	Cluster C bei Frauen	Cluster C
<i>Panikstörung</i>	und Agoraphobie	und Agoraphobie	keine
<i>NEO-PI-R</i>	Neurotizismus („Ängstlichkeit“) bei Frauen Extraversion („Wärme“, „Geselligkeit“)	Neurotizismus („Ängstlichkeit“)	keine
<i>TPQ</i>	„reward dependence“ („Bindung“)	keine	keine

4.1.4 Ätiologische und Komorbiditätsmodelle anhand der gefundenen Assoziationen

Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen signifikanten Assoziationen des *Stathmin*-Gens mit ängstlichen Persönlichkeitseigenschaften, Cluster C Persönlichkeitsstörungen sowie der Panikstörung und Agoraphobie lassen potentielle Rückschlüsse auf die derzeitigen ätiologischen und Komorbiditätsmodelle dieser Krankheitsbilder zu.

Im Hinblick auf Persönlichkeitsstörungen und deren derzeitigen ätiologischen Konzepte lässt sich feststellen, dass viele dieser Modelle von einem Kontinuum betreffend Persönlichkeitseigenschaften, Persönlichkeitsakzentuierungen und schließlich Persönlichkeitsstörungen ausgehen. So postulieren Millons und Davis in ihrer biosozialen Lerntheorie, dass die Grenze zwischen Persönlichkeit und Persönlichkeitsstörungen fließend sei. Auch die Vulnerabilitäts-Stress-Theorie beinhaltet die Annahme, dass ein Kontinuum mit fließenden Übergängen existiert. Das „*threshold liability modell*“ von Faraone (1999), das Anteile des Vulnerabilitäts-Stress-Modells und der dimensionalen Sichtweise vereint, geht von einer Normalverteilung der Persönlichkeitseigenschaften in der Bevölkerung aus, wobei der Ausprägungsgrad des jeweiligen Merkmals ebenfalls auf einem Kontinuum abgebildet wird. Dieses Kontinuum wiederum ist in verschiedene Bereiche untergliedert, die ineinander übergehen: „unauffälliges Funktionieren“ (0-T1), „milde unterschwellige Pathologie“, eine im Leonhard'schen Sinne akzentuierte Ausprägung (T1-T2) im Sinne einer Persönlichkeitakzentuierung und einen pathologischen Bereich (>T2) im Sinne einer Persönlichkeitsstörung (siehe Abbildung 1) (Berger, 2004).

Dieses beschriebene Kontinuum mit fließenden Übergängen kann auch anhand der Ergebnisse dieser Arbeit vermutet werden, da hier sogar eine, wenngleich natürlich mit einer geringen Effektstärke versehen, eventuelle genetische Grundlage in Form von *Stathmin* für ein solches Kontinuummodell identifiziert werden konnte. Diese genetische Grundlage scheint sowohl Einfluss auf die Persönlichkeitseigenschaft der Ängstlichkeit als auch auf ihre Maximalvariante in Form der „ängstlichen“ Cluster C Persönlichkeitsstörungen auszuüben.

Auch bezüglich der vorherrschenden Komorbiditäten zwischen den hier dargestellten Krankheitsbildern existieren verschiedene Modelle, von denen einige sehr gut mit den in dieser Arbeit erbrachten Ergebnissen in Einklang gebracht werden können.

Ein Erklärungsmodell, das von van Velzen und Emmelkamp diskutiert wird, beinhaltet ebenfalls eine Kontinuitätshypothese (Van Velzen und Emmelkamp, 1996; Lyons et al., 1997). Dieses Kontinuitätsmodell geht davon aus, dass Persönlichkeitsstörungen subklinische Manifestationen einer sich langsam entwickelnden Achse-I-Störung darstellen; in diesem Fall also könnten die Cluster C Persönlichkeitsstörungen als subklinische Manifestation einer sich in der Entwicklung befindlichen Panikstörung und Agoraphobie angesehen werden. Im Sinne des derzeitigen ätiologischen Vulnerabilitäts-Stress-Modells

der Panikstörung und Agoraphobie wäre damit auch eine Deutung der Cluster C Persönlichkeitsstörungen als Vulnerabilitätsfaktor für die Panikstörung denkbar. Die Tatsache, dass bei Panik-Patienten mit einer komorbiden Persönlichkeitsstörung wesentlich häufiger als bei Patienten ohne Persönlichkeitsstörung kindliche Angststörungen und komorbide Angststörungen im Erwachsenenalter auftreten, scheint diese Kontinuitätshypothese bezüglich Ängstlichkeit, Cluster C Persönlichkeitsstörungen und Angststörungen ebenfalls zu bekräftigen (Pollack et al., 1992). Darüber hinaus weisen neuere Befunde daraufhin, dass ein Kontinuum zwischen kindlichen und adulten Angststörungen existiert und dass der Schweregrad einer kindlichen Trennungsangst sowohl mit der Entwicklung von Cluster C Persönlichkeitsstörungen als auch mit adulten Angststörungen korreliert (Osone und Takahashi, 2006). Dies könnte in Verbindung mit den Ergebnissen, dass die Trennungsangst im Kindesalter einen möglichen Vorläufer der Panikstörung und Agoraphobie darstellt, ebenfalls eine Rationale für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darstellen (Ayuso et al., 1989; Battaglia et al., 1995; Silove et al., 1995). Dieses Kontinuitätsmodell der Komorbiditäten kann aus oben genannten Gründen auch sehr gut mit den gefundenen Assoziationen dieser Arbeit in Einklang gebracht werden.

Als ein weiteres Erklärungsmodell bezüglich der Komorbiditäten von Achse-I- und Achse-II-Störungen wurde das sogenannte Ko-Effektmodell vorgeschlagen, das ebenfalls mit den in dieser Arbeit nachgewiesenen Assoziationen übereinstimmt. Dieses Modell postuliert, dass gemeinsam auftretende Persönlichkeits- und Achse-I-Störungen separate Störungsbilder darstellen, die durch einen dritten, beiden gemeinsamen Faktor oder kausalen Prozess erklärt werden können. Auch dieses Ko-Effektmodell kann auf die Ergebnisse dieser Arbeit übertragen und *Stathmin* somit als ein möglicher gemeinsamer oder auch teilweise kausaler Faktor von Cluster C Persönlichkeitsstörungen und der Panikstörung und Agoraphobie gewertet werden (Berger, 2004).

Letzendlich sind diese beiden verschiedenen Komorbiditätsmodelle aber keineswegs als sich ausschließende Erklärungsansätze zu verstehen. Vielmehr wird auch durch die verschiedenen gefundenen Assoziationen des *Stathmin*-Gens deutlich, dass diese Modelle sich gegenseitig gut zu ergänzen scheinen.

4.2 Geschlechtereffekte

In dieser Arbeit konnten für die nachgewiesenen signifikanten Assoziationen des *Stathmin*-Gens teilweise Geschlechtereffekte detektiert werden. Diese zeigten sich zum einen bei der Assoziation des rs182455 mit Persönlichkeitseigenschaften, hier vor allem im Hinblick auf „Ängstlichkeit“ als Facette des Neurotizismus, „Wärme“ und „Geselligkeit/Zusammenleben“ als Facetten der Extraversion, und „Bindung“ als Subskala der „reward dependence“.

Im Hinblick auf die Assoziation der Cluster C Persönlichkeitsstörungen konnte ebenfalls ein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten gefunden werden; so zeigten

sich die signifikanten Assoziationen bezüglich des rs182455 und des ATC-Insertionspolymorphismus ausschließlich bei weiblichen Patienten.

Bezüglich der Panikstörung und Agoraphobie konnte insbesondere bei den Haplotypenanalysen des STR-Bereichs und den gefundenen Assoziationen, aber auch bei den Einzelassoziationsanalysen ein Geschlechtereffekt des *Stathmin*-Gens in dieser Arbeit detektiert werden, wobei die Ursache für diesen geschlechtsspezifischen Effekt auch in der geringeren statistischen Power der männlichen Stichprobe begründet sein könnte.

Der Geschlechtereffekt des rs182455 hinsichtlich der Assoziation mit der Persönlichkeitseigenschaft der „Ängstlichkeit“ und den Cluster C Persönlichkeitsstörungen repliziert dabei die Ergebnisse von Brocke und Kollegen, die für diesen SNP und Angstinduktion bei gesunden Probanden ebenfalls einen Geschlechtereffekt feststellen konnten. Die genannte Studie von Brocke und Mitarbeitern untersuchte einerseits die akustische Schreckreaktion (Acoustic Startle Response=ASR) als Maßstab für angeborene Angst und zum anderen die Cortisol-Antwort auf psychosozialen Stress im Trier Social Stress Test (=TSST) als Maß für erlernte Angst bei gesunden Probanden und fanden jeweils bezüglich rs182455 und diesen Methoden einen signifikanten Geschlechtereffekt. So zeigte sich bei Frauen mit dem T-Genotyp eine signifikant erhöhte Reaktion auf die akustische Schreckreaktion als bei Männern. Des Weiteren war bei männlichen Trägern des T+Genotyps ein signifikant höherer Cortisolanstieg auf psychosozialen Stress festzustellen als bei weiblichen Trägern dieses Genotyps. Dies lässt vermuten, dass *Stathmin*, eventuell über den lateralen Nucleus der Amygdala, einen potentiell geschlechtsspezifischen Einfluss auf die HPA-Achse nehmen könnte (Brocke et al., 2010).

Außerdem scheint die gesamte Dimension des Neurotizismus einem gewissen Geschlechtereffekt zu unterliegen, was die in der vorliegenden Arbeit detektierten Geschlechtereffekte ebenfalls teilweise erklären könnte. Einige Studien erbrachten beispielsweise den Befund, dass Frauen zu höheren Neurotizismuswerten tendieren als Männer, wobei dieser Geschlechtereffekt insgesamt lediglich für 2% der Varianz der Dimension des Neurotizismus verantwortlich ist (Costa et al., 1986; Viken et al., 1994; Bouchard und Loehlin, 2001). Überdies konnten auch bezüglich neuronaler Korrelate im Hinblick auf die Dimension des Neurotizismus sowie in genetischen Untersuchungen zu Neurotizismus Geschlechtereffekte detektiert werden (Du et al., 2000; Sutin et al., 2010). Beispielsweise kam eine Studie zu dem Ergebnis, dass die Assoziation des s-Allels der polymorphen Region upstream der Transkriptionsstartstelle des Serotonintransporters 5HTT, *5HTTLPR* genannt, mit der Dimension Neurotizismus ebenfalls geschlechtsspezifisch sein könnte, da hier eine signifikante Assoziation nur für männliche Probanden gefunden wurde (Du et al., 2000; Sutin et al., 2010).

Eine weitere Erklärung für die in dieser Arbeit gefundenen Geschlechtereffekte bei Persönlichkeitseigenschaften und den Cluster C Persönlichkeitsstörungen im Sinne einer

Frauenwendigkeit bietet das oben beschriebene Modell der *Stathmin*-defizienten Maus. Mit Hilfe dieses Modells konnte nachgewiesen werden, dass weibliche *Stathmin*-defiziente Mäuse gravierende Defizite aufweisen, was die Aufzucht von Jungtieren betrifft, und auch Auffälligkeiten im Sozialverhalten zeigen (Martel et al., 2008). Diese mangelnde Aufzuchtstfähigkeit wiederum kann hierbei eventuell als ein geschlechtsspezifisches „mütterliches“ Phänomen angesehen werden, das die in dieser Arbeit als assoziiert gefundenen Persönlichkeitsmerkmale voraussetzt: „Ängstlichkeit“, um die Jungen vor Gefahren schützen zu können; „Wärme“, „Geselligkeit/Zusammenleben“ und „Bindung“, um eine Bindung zu den Jungtieren aufzubauen, die eine Aufzucht überhaupt erst ermöglicht. Diese eventuell geschlechtsspezifischen Eigenschaften scheinen somit teilweise auf den Menschen übertragbar zu sein, bei dem die beschriebenen Merkmale ebenfalls essentielle Voraussetzungen für das Aufziehen von Kindern darstellen.

Bezüglich den Cluster C Persönlichkeitsstörungen existieren bislang nur wenige genetische Studien, in denen Geschlechtereffekte bislang unberücksichtigt blieben. Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse gemeinsam mit den bisherigen Studien bezüglich ängstlichkeits-assoziierten Persönlichkeitseigenschaften machen einen Geschlechtereffekt im Hinblick auf die Cluster C Persönlichkeitsstörungen ebenfalls wahrscheinlich.

Für die Assoziation des *Stathmin*-Gens mit der Panikstörung konnte ebenso ein Geschlechtereffekt nachgewiesen werden. Hierfür spricht auch der Befund, dass eine signifikante Assoziation des *Stathmin*-Gens sich insbesondere bei Panik-Patienten mit gleichzeitig vorliegender Agoraphobie zeigte, die eine dreifach höhere Prävalenz bei Frauen aufweist. Das Geschlechterverhältnis der reinen Panikstörung kann mit 2:1 (w:m) angegeben werden und zeigt damit eine etwas geringere Frauenwendigkeit als die Agoraphobie (Schneider, 1998; Yonkers et al., 1998). Des Weiteren konnten bereits andere genetische Assoziationsstudien Geschlechtereffekte für die Panikstörung und Agoraphobie nachweisen. Beispielsweise wurde für das *MAOA*- sowie für das *COMT*-Gen insbesondere bei betroffenen weiblichen Patienten eine Assoziation gefunden (Domschke, 2009). Bezüglich des *COMT*-Gens schlugen zwei Metaanalysen den oben beschriebenen val158polymorphismus als einen möglichen Risikofaktor für die Panikstörung vor, mit verschiedenen Effekten bezüglich kaukasischer und asiatischer Populationen und insbesondere einem spezifischen Effekt für das Risiko bei Frauen (Domschke et al., 2007; Zintzaras und Sakelaridis, 2007). Auch der bei Brocke und Kollegen gefundene potentielle geschlechtsspezifische Zusammenhang des *Stathmin*-Gens mit der HPA-Achse, die in der Genese der Panikstörung eine wichtige Rolle zu spielen scheint, lässt einen Geschlechtereffekt auch im Hinblick auf die Panikstörung plausibel erscheinen (Brocke et al., 2010).

Die in dieser Arbeit detektierten Geschlechtereffekte des *Stathmin*-Gens könnten eventuell direkt geschlechtshormonvermittelte Effekte darstellen, da das *Stathmin*-Gen über sogenannte Steroid-Responsive-Elements (SREs) verfügt, über die Steroidhormone wie

beispielsweise Geschlechtshormone die Proteintranskription regulieren können (Lee et al., 2006; Buttmann et al., 2008)

4.3 Polymorphismen innerhalb des *Stathmin*-Gens

Bisher wurden im Hinblick auf den Zusammenhang mit Angstinduktion, neuronalen Korrelaten und psychiatrischen Erkrankungen einige Polymorphismen innerhalb des *Stathmin*-Gens untersucht.

Eine kürzlich publizierte Studie analysierte beispielsweise drei verschiedene SNPs (rs12037513 rs807055 und rs807062), von denen sich rs807062 und rs807055 im Promotorbereich und rs12037513 im Intron zwischen Exon 4 und 5 befinden. Sie wurden auf eine Assoziation mit Anorexia nervosa und selbstinduziertem Erbrechen untersucht; allerdings konnten keine konsistenten Assoziationen gefunden werden (Slof-Op 't Landt et al., 2011).

Die genannte Studie von Brocke und Mitarbeitern analysierte zwei SNPs: rs182455, der auch Bestandteil dieser Arbeit war, und rs213641, der in der alternativ transkribierten 5' UTR des desgnierten Exons 1c lokalisiert ist. Für beide SNPs konnte dabei eine signifikante Assoziation bezüglich der Induktion von Angst und psychosozialem Stress nachgewiesen werden (Brocke et al., 2010). Auch Ehliis und Mitarbeiter untersuchten den genannten rs182455, für den sie einen signifikanten Effekt auf die Funktion des präfrontalen Kortex feststellen konnten, der unter anderem auch für die Angstentstehung bedeutsam zu sein scheint (Ehliis et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit wurde rs182455 für die Assoziationsanalysen herangezogen, der signifikante Resultate für die oben beschriebenen Persönlichkeitseigenschaften sowie für die Cluster C Persönlichkeitsstörungen und auch für die Panikstörung und Agoraphobie lieferte und damit die Ergebnisse von Brocke und Ehliis teilweise replizierte und zum Teil sinnvoll ergänzen kann. Des Weiteren wurde ein STR-Bereich in der Nähe des rs182455 in dieser Arbeit analysiert, der einen TAA-Trinukleotidrepeat sowie einen ATC-Insertionspolymorphismus beinhaltet; im Hinblick auf „Ängstlichkeit“, Cluster C Persönlichkeitsstörungen und Panikstörung und Agoraphobie konnten hierbei ebenfalls signifikante Ergebnisse erzielt werden. In dieser Region sowie in anderen Bereichen des *Stathmin*-Gens befinden sich zahlreiche weitere Polymorphismen, die bisher noch nicht Bestandteil genetischer Assoziationsstudien waren, für zukünftige Untersuchungen aber sicherlich interessant sein könnten.

4.3.1 Polymorphismen in regulatorischen Genregionen des *Stathmin*-Gens

Persönlichkeitseigenschaften, Persönlichkeitsstörungen und auch die Panikstörung und Agoraphobie weisen allesamt eine komplexe genetische Grundlage auf, was die Vermutung

nahe legt, dass Veränderungen in der Regulation der Genexpression viel eher und häufiger eine Rolle spielen als Mutationen in der kodierenden Sequenz einzelner Gene. Daher kommt regulatorischen Polymorphismen für die Suszeptibilität der genannten Krankheitsbilder wahrscheinlich eine wesentliche Bedeutung zu. In dieser Funktion könnten auch die in dieser Arbeit untersuchten Promotor-Polymorphismen gewisse Auswirkungen auf die Regulation der Transkription des *Stathmin*-Gens hervorrufen.

Tatsächlich war es in dieser Arbeit möglich, mit Hilfe des Programms MatInspector (MatInspector) für rs182455 mehrere Bindungsstellen potentieller Transkriptionsfaktoren in Promotorsequenzen zu ermitteln, die in der Nähe der Polymorphismen lokalisiert sind bzw. die verschiedenen Polymorphismen beinhalten.

Für rs182455 wurde diesbezüglich bereits in anderen Untersuchungen gezeigt, dass sich dieser Polymorphismus in der Nähe eines Steroid Response Elements (SREs) befindet (Buttmann et al., 2008; Brocke et al., 2010). SREs stellen DNA-Sequenzen dar, mit denen homodimerisierte Steroidrezeptoren als Transkriptionsfaktoren interagieren, nachdem das entsprechende Steroidhormon an seinen Steroidrezeptor gebunden hat. Auf diese Weise sind Steroidhormone in der Lage, die Transkription von Genen zu regulieren. Im Hinblick auf *Stathmin* wurde bereits nachgewiesen, dass sowohl seine Expression als auch seine Proteinfunktion durch Steroide moduliert werden kann (Lee et al., 2006; Brocke et al., 2010). Dies kann beispielsweise über das identifizierte SRE geschehen, auf das der rs182455 durch seine räumliche Nähe zu diesem Element potentiell Einfluss nehmen kann. Eventuell lässt sich sogar der bezüglich rs182455 detektierte (Brocke et al., 2010 und die vorliegende Arbeit) Geschlechtereffekt dadurch erklären, dass Geschlechtshormone abhängig von der jeweiligen rs182455-Variante an das SRE binden und die Genexpression des *Stathmin*-Gens regulieren könnten.

Für rs182455 ließen sich in dieser Arbeit einige weitere potentielle Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren identifizieren. Hierunter befanden sich den *in silico*-Untersuchungen zufolge mehrere DNA-Sequenzen, an die die jeweiligen Transkriptionsfaktoren bei Vorliegen beider Allele des rs182455 binden würden, was eine Vermittlung der SNP-Effekte durch diese Transkriptionsfaktoren unwahrscheinlich macht. Es konnte aber auch ein Element namens DICE identifiziert werden (Downstream Immunoglobulin Control Element), das diesen Analysen zufolge nur bei Vorliegen des Allels C zustande käme. Mit diesem DNA-Element wiederum interagiert der Transkriptionsfaktor WBSCR11, auch bekannt als Mus-TRD1, GTF2IRD1, GTF3, und Cream1 (Bayarsaihan und Ruddle, 2000; Tantin et al., 2004). Dieser Transkriptionsfaktor könnte entsprechend der in dieser Arbeit theoretisch errechneten Befunde nur bei Vorliegen des Allels C an seine Zielsequenz innerhalb des Promotorbereiches binden und so einen Einfluss auf die Expression des *Stathmin*-Gens ausüben und wäre aus verschiedenen Gründen ein sehr guter Kandidat für die Transkriptionsregulation des *Stathmin*-Gens. So konnte bereits eine Mitbeteiligung von

WBSCR11 in der Genese des Williams-Beuren-Syndroms nachgewiesen werden, dem eine Deletion der chromosomalen Region 7q11.23, die unter anderem das *WBSCR11*-Gen beinhaltet, zugrunde liegt. Bei dieser neuropsychiatrischen Entwicklungserkrankung scheint die für die Angstentstehung relevante präfrontale Modulation der Amygdala dysreguliert zu sein (Meyer-Lindenberg et al., 2005) und für den Transkriptionsfaktor *WBSCR11* konnte zudem gezeigt werden, dass dieser insbesondere einen Einfluss auf das veränderte neurokognitive Profil der Williams-Beuren-Patienten und deren typisches hypersoziales Verhalten hat (Antonell et al., 2010; Palmer et al., 2010). Analog zu diesen Befunden zeigen *WBSCR11*-defiziente Mäuse weniger Ängstlichkeit und vermehrt kontaktsuchende soziale Verhaltensweisen und ähneln somit den *Stathmin*-defizienten Mäusen. Auch die Expression von *WBSCR11* scheint ähnlich der Expression von *Stathmin* während der Entwicklung von Mäusen in verschiedenen Geweben hochreguliert zu sein und weist in adulten Mäusen die höchsten Expressionraten in Neuronen auf (Palmer et al., 2007). Zudem wurde *Stathmin* bereits als Zielgen für *WBSCR11* bei Vertebraten identifiziert (Chimge et al., 2008). Alle diese Befunde sprechen für die Annahme, dass *WBSCR11* möglicherweise unter anderem über die Regulation der *Stathmin*-expression ängstliche Verhaltensweisen modulieren könnte. Auch die in dieser Arbeit erbrachten Ergebnisse könnten mit diesen Befunden in Einklang gebracht werden, da das T-Allel bzw. der T/T-Genotyp bei Patienten mit ängstlichen Persönlichkeitseigenschaften, der Panikstörung und Agoraphobie und bei weiblichen Patientinnen mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen signifikant seltener vorlag und *WBSCR11* den durchgeführten Analysen zufolge nur im Fall des C-Allels seine Wirkung als Transkriptionsfaktor ausüben kann. Entsprechend der anderen beschreibenden Befunde könnte *WBSCR11* dabei als Transkriptionsaktivator zu fungieren, da sowohl die Knockout-Mäuse für *Stathmin* und *WBSCR11* als auch die Expressionsraten der beiden Gene gleichsinnige Ergebnisse erzielen. Dies stimmt wiederum mit den hier erzielten Resultaten überein, aus denen geschlossen werden kann, dass eine erhöhte Expression *Stathmins* potentiell mit erhöhter Angst und mit dem C-Allel des rs182455, das die Transkriptionsaktivierung durch *WBSCR11* bewirken würde, gekoppelt ist.

Bezüglich der STR-Region konnten im Hinblick auf den ATC-Insertionspolymorphismus zwei mögliche Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren ermittelt werden, die jeweils das Allel (ATC)₂ beinhalten, sodass sich die Transkriptionsregulation des *Stathmin*-Gens in diesen Fällen von der Regulation bei Vorhandensein des Allels (ATC)₁ an dieser Stelle unterscheiden würde. Eine dabei identifizierte DNA-Sequenz stellt die Bindungsstelle für ein C2H2-Zinkfingerprotein, ZNF 410 oder APA1, dar. C2H2-Zinkfingerproteine gelten als die größte Klasse von eukaryotischen Transkriptionsfaktoren, die für das Zellwachstum, die Zelldifferenzierung, die Embryogenese und auch für die Tumorigenese, im Fall von ZNF 410 beispielsweise für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (ESCC), eine wesentliche Rolle spielen (Bellefroid et al., 1989; Klug und Schwabe, 1995; Rue et al., 2001; Du et al.,

2007). Dies wiederum lässt eine Transkriptionregulation des *Stathmin*-Gens, das für die genannten Funktionen ebenfalls von entscheidender Bedeutung ist, durch ein C2H2-Zinkfingerprotein möglich erscheinen (Rue et al., 2001; Li et al., 2008).

Für die zweite das (ATC)₂ Allel beinhaltende Sequenz konnten sogenannte "Sterol regulatory element binding proteins" (SREBPs) als potentiell interagierende Transkriptionsfaktoren identifiziert werden. Diese haben eine entscheidende Bedeutung für den Cholesterinstoffwechsel, sind aber auch in andere zelluläre Funktionen wie die Regulation des Zellzyklus involviert (Motalebipour et al., 2009). Hierbei scheinen die SREBPs, ähnlich dem *Stathmin*-Gen, die Aufgabe zu haben, einer überhöhten Proliferationsrate entgegenzuwirken (Inoue et al., 2005). Des Weiteren kommt den SREBPs vermutlich auch eine Bedeutung für die neuronale Differenzierung während der Gehirnentwicklung zu, da diese die Transkription von Enzymen für die Ölsäuresynthese veranlassen, die einen entscheidenden neurotrophen Faktor in dieser Entwicklungsphase darstellen (Medina und Taberero, 2002; Velasco et al., 2003). Auch für neuropsychiatrische Erkrankungen wie beispielsweise die Alzheimer-Erkrankung scheinen SREBPs eventuell eine Relevanz zu haben (Fernandez et al., 2009). Alle diese Faktoren machen die SREBPs zu vielversprechenden potentiellen Kandidaten für die Transkriptionsregulation des *Stathmin*-Gens. Ferner besteht theoretisch die Möglichkeit, dass außer den genannten potentiellen Transkriptionsfaktoren noch weitere bisher unbekannte neuronale Transkriptionsfaktoren für die Transkriptionsregulation des *Stathmin*-Gens existieren, deren Bindungsstellen die Promotor-Polymorphismen jeweils beinhalten.

Zudem wird durch den rs182455 im Fall des Allels C eine mögliche 5'-CG-3'-Methylierungsstelle in der Promotorregion des *Stathmin*-Gens geschaffen. Oft geht eine Methylierung am C-Atom 5 des Cytosinrests eines CG-Paares in der Kontrollregion eines Gens mit dessen Inaktivierung einher, was auch hier der Fall sein könnte. Diese Methylierung beschränkt sich dabei wahrscheinlich auf spezielle Differenzierungsphasen, da Änderungen des Methylierungsmusters meist während Differenzierungsprozessen vorkommen und hier die Transkription bestimmter Gene beeinflussen (Epigenese). Auf diese Weise wäre es denkbar, dass der rs182455 beispielsweise auf die Expression *Stathmins* in Entwicklungsphasen des Gehirns Einfluss nehmen könnte (Löffler, 2003).

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass die untersuchten Promotor-Polymorphismen theoretisch in vielfältiger Weise Einfluss auf die Regulation der Transkription des *Stathmin*-Gens nehmen könnten. Eine experimentell ermittelte, biologische Untermauerung dieser lediglich bioinformatischen Ergebnisse steht jedoch noch aus.

4.4 Mausmodelle für Angsterkrankungen

Es wurden bereits über 50 für Ängstlichkeit und Angsterkrankungen im weitesten Sinne relevante Mausmodelle in Form von Knockout-Mäusen, d.h. Mäusen, bei denen ein

einzelnes Gen selektiv ausgeschaltet wurde, entwickelt. Diese Knockout-Mäuse wiederum ermöglichen die Untersuchung der Auswirkung einzelner Gene auf das Angst-Verhalten der betroffenen Tiere. In diesem Zusammenhang werden verschiedene Testverfahren, wie z. B. der vielfach angewandte und gut validierte „*elevated plus maze*“ Test eingesetzt, um das Verhalten der Knockout-Mäuse zu erfassen. Bei diesem Test existieren ein offener Arm und ein geschlossener Arm der Versuchseinrichtung. Wenn sich die zu untersuchenden Tiere signifikant häufiger in den geschlossenen Räumen aufhalten, kann dies als angstäquivalentes Verhalten interpretiert werden (Domschke und Deckert, 2007). Einen weiteren Test stellt der „*Open field*“ Test dar; dieser geht davon aus, dass ängstliche Mäuse in einer neuen Umgebung den offenen Raum im Zentrum dieses neuen Umfelds vermehrt meiden. Des Weiteren wurden auch Testverfahren entwickelt, um erlernte Ängstlichkeit bei Mäusen beurteilen zu können; beispielsweise kann den Mäusen ein Stromstoß als aversiver (unkonditionierter) Reiz gemeinsam mit einem Klingelton als neutralem Stimulus verabreicht werden und nach 24 Stunden getestet werden, ob die Mäuse bereits bei Ertönen des Klingelns Angstsymptome wie Zittern zeigen (Shumyatsky et al., 2005).

4.4.1 Knockout-Mäuse für Ängstlichkeit und Angststörungen

Unter den für Ängstlichkeit und Angsterkrankungen relevanten Knockout-Mäusen befinden sich unter anderem einige ausgeschaltete Gene, die bereits als signifikant mit der Panikstörung und Agoraphobie assoziiert gefunden wurden, wie das *COMT*-Gen (*Catechol-O-Methyltransferase*-Gen) (Gogos et al., 1998; Hamilton et al., 2002; Domschke et al., 2004), das *5-HT1A*-Gen (*Serotoninrezeptor-1A*-Gen) (Olivier et al., 2001; Huang et al., 2004; Rothe et al., 2004) sowie das *A2A*-Gen (*Adenosin-2A-Rezeptorgen*) (Ledent et al., 1997; Deckert et al., 1998; Hamilton et al., 2004). Bei *COMT*-defizienten Mäusen konnte sogar eine Analogie zu der signifikanten Assoziation bei Patientinnen mit Panikstörung und Agoraphobie detektiert werden, da auch nur weibliche Knockout-Mäuse eine signifikant erhöhte Ängstlichkeit zeigten (Gogos et al., 1998).

Ein weiteres interessantes Mausmodell stellt eine *Glutamatrezeptor 5 (GluR5)*-defiziente Maus dar. Hohe Expressionsraten dieser Glutamatrezeptoren lassen sich analog hoher *Stathmin*expressionsraten unter anderem im lateralen Nucleus der Amygdala nachweisen (Li et al., 2001) und scheinen hier die GABAerge Transmission zu modulieren (Braga et al., 2003). Auch diese Knockout-Mäuse zeigten signifikante Auffälligkeiten bezüglich ihres Angst-Verhaltens im „*elevated plus maze*“ Test (Wu et al., 2007).

4.4.2 Das Modell der *Stathmin*-defizienten Maus

Shumyatsky und Kollegen identifizierten zunächst verschiedene Gene, die sehr hohe Expressionsraten in der Amygdala, einer für die Angstentstehung essentiellen Region, aufwiesen (Davis, 1997; Shumyatsky et al., 2002). Unter diesen Genen befand sich unter

anderem das *Stathmin*-Gen, was zur Folge hatte, dass die Arbeitsgruppe im nächsten Schritt das Angstverhalten *Stathmin*-defizienter Mäuse untersuchte.

4.4.2.1 Verhalten *Stathmin*-defizienter Mäuse

Zunächst standen die ängstlichen Verhaltensweisen im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Zur Erfassung dieser Verhaltensweisen kamen die drei oben beschriebenen Testverfahren, der „*elevated plus maze*“ Test, der „*Open field*“ Test und der Test zur Erfassung erlernter Angst, zum Einsatz. Zum einen wurde hierbei deutlich, dass *Stathmin*-Knockout-Mäuse keine angeborene Furcht zeigten; so hielten sich diese Mäuse signifikant häufiger in den offenen Armen des „*elevated plus maze*“ und im offenen Zentrum des „*Open field*“ Tests auf. Auch bezüglich erlernter Angst, also Furchtkonditionierung konnten erhebliche Defizite bei den betroffenen Tieren festgestellt werden. Es fiel auf, dass *Stathmin*-Knockout-Mäuse nach 24 Stunden signifikant weniger Angstsymptome nach Präsentation des konditionierten Stimulus zeigten. Somit konnten Shumyatsky und Mitarbeiter zeigen, dass *Stathmin*-defiziente Mäuse gravierende Defizite bezüglich angeborener und erlernter Furcht aufweisen. Im Hinblick auf das Hippocampus-abhängige räumliche Gedächtnis hingegen ergaben sich keine Unterschiede zwischen Knockout- und Wildtypmäusen (Shumyatsky et al., 2005). In der Folge wurden auch andere Verhaltensweisen Gegenstand von Untersuchungen an *Stathmin*-defizienten Mäusen. So konnten Martel und Kollegen nachweisen, dass weibliche *Stathmin*-defiziente Mäuse kein Interesse an der Aufzucht von Jungtieren zeigten und nicht in der Lage waren, einen sicheren Ort für den Nestbau auszuwählen. Zum anderen konnten in dieser Studie weitere soziale Auffälligkeiten der Knockout-Mäuse, im Sinne einer verstärkten Kontaktaufnahme zu anderen adulten Mäusen, beobachtet werden, die wiederum auf eine fehlende Ängstlichkeit dieser Tiere zurückgeführt werden könnte (Martel et al., 2008). Eine Studie, die *5-HT1A*-defiziente Mäuse untersuchte, kam zu ähnlichen Ergebnissen; so ließen sich hier ebenfalls signifikant veränderte maternale Verhaltensweisen bei den Knockout-Mäusen nachweisen, was die Hypothese eines potentiellen Zusammenhangs zwischen Ängstlichkeit und mütterlichem Verhalten unterstützt (Weller et al., 2003).

4.4.2.2 Strukturelle Veränderungen bei *Stathmin*-defizienten Mäusen

Bezüglich der Neuromorphologie konnten bei *Stathmin*-defizienten Mäusen keine offensichtlichen anatomischen Abnormalitäten gefunden werden (Schubart et al., 1996). Auch auf mikroskopischer Ebene waren kaum Unterschiede zwischen Knockout- und Wildtypmäusen nachweisbar. Es konnte lediglich eine erhöhte Anzahl an Mikrotubuli in den Gehirnregionen mit hohen *Stathmin*expressionsraten, beispielsweise in der Amygdala und hier insbesondere im lateralen Nukleus, verzeichnet werden. Dies wiederum ist

wahrscheinlich auf die wichtige Funktion Stathmins als Mikrotubuli-regulierendes Protein zurückzuführen und auf eine infolge der Abwesenheit von Stathmin reduzierte Mikrotubulidynamik. Die übrige neuronale Morphologie inklusive der Dichte der dendritischen Dornfortsätze hingegen scheint sich nicht von derjenigen von Wildtypmäusen zu unterscheiden (Shumyatsky et al., 2005).

Bezüglich funktioneller Untersuchungen ergab sich eine normale synaptische Transmission bei *Stathmin*-defizienten Mäusen. Allerdings konnte eine reduzierte *Long Term Potentiation* (LTP) in thalamo-amygdalen und cortico-amygdalen Synapsen bei den betroffenen Tieren nachgewiesen werden. Unter LTP oder Langzeitpotenzierung wird eine langandauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung verstanden, an der im Wesentlichen AMPA- und NMDA-Rezeptoren beteiligt sind (Huang und Kandel, 1998; Tsvetkov et al., 2004). Für diese bei Knockout-Mäusen reduzierte LTP wiederum konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Stabilität der Mikrotubuli bei betroffenen Tieren für dieses Phänomen wahrscheinlich verantwortlich ist. Dies konnte unter anderem daraus geschlossen werden, dass eine reduzierte LTP auch bei Wildtypmäusen nach Behandlung mit dem Mikrotubulus-Stabilisator Paclitaxel beobachtet werden konnte, die die Mikrotubulistabilität erhöhte, aber keinen nachweisbaren Einfluss auf die AMPA- und NMDA-Rezeptor medierte Transmission hatte (Shumyatsky et al., 2005). Alle diese Ergebnisse wiederum bekräftigen die Vermutung, dass die LTP in den Afferenzen zum lateralen Nucleus der Amygdala maßgeblich an der Angst-Gedächtnisbildung beteiligt sein könnte (McKernan und Shinnick-Gallagher, 1997; Rogan et al., 1997; Tsvetkov et al., 2002).

Ein weiterer struktureller Unterschied zwischen *Stathmin*-Knockout-Mäusen und Wildtypmäusen konnte an alternden *Stathmin*-defizienten Tieren im Sinne einer altersabhängigen Axonopathie, d.h. einem Absterben der Axone von Nervenzellen, des peripheren und zentralen Nervensystems nachgewiesen werden. Ein daraus folgender klinischer Phänotyp der betroffenen Mäuse beispielweise in Form einer Beeinträchtigung motorischer Fähigkeiten war trotz einer signifikant verringerten Leitfähigkeit der betroffenen Axone aber nicht ersichtlich und die Axonopathie der *Stathmin*-defizienten Mäuse scheint mit keinem bisher bekannten Krankheitsbild beim Menschen vergleichbar (Liedtke et al., 2002). Die erzielten Resultate deuten aber auf eine entscheidende Bedeutung Stathmins für die Axonintegrität hin, die wiederum ebenso wie die LTP wesentlich für die neuronale Plastizität ist.

4.4.2.3 Gemeinsamkeiten zwischen Maus und Mensch

Im Hinblick auf Stathmin existieren zahlreiche Gemeinsamkeiten zwischen Nagetier und Mensch auf genetischer, proteomischer und funktioneller Ebene. Beispielsweise konnte für Ratte und Mensch nachgewiesen werden, dass der Homologie-Grad der kodierenden Sequenz 91% beträgt und dass sich die Proteine lediglich um eine Aminosäure

unterscheiden, sonst aber einen exakt gleichen Aufbau aufweisen. Zudem kann dieser Aminosäureaustausch als ein konservierter Austausch gelten, da im humanen Protein Isoleucin das Valin bei der Ratte an Position 129 ersetzt und Isoleucin das nächste Analogon Valins darstellt (Maucuer et al., 1990). Ratte und Maus unterscheiden sich in der DNA-Sequenz des *Stathmin*-Gens kaum und im Proteinaufbau gar nicht.

Des Weiteren existieren in den meisten Gehirnregionen ähnliche *Stathmin*-Expressionsraten, wenn man Nager und Mensch miteinander vergleicht (Peschanski et al., 1993). Auch hier kann daraus schlussfolgernd und analog zu anderen Studien von einer ähnlichen Verteilung des Phosphoproteins Stathmins in Gehirnregionen bei Maus und Mensch ausgegangen werden, was auf eine funktionelle Ähnlichkeit schließen lässt (Shumyatsky et al., 2005; Brocke et al., 2010).

Diese funktionelle Ähnlichkeit wiederum, die bereits in zahlreichen Studien belegt werden konnte - beispielsweise was die Interaktion Stathmins mit Tubulin und die daraus unter anderem resultierende Bedeutung *Stathmins* für die neuronale Plastizität betrifft -, scheint sich auch auf der Verhaltensebene widerzuspiegeln (Jin et al., 1996; Cheon et al., 2001; Hayashi et al., 2006; Martyniuk et al., 2010).

So konnten Brocke und Kollegen, die eine Assoziationsstudie an gesunden Probanden durchführten, eine Assoziation von zwei SNPs des *Stathmin*-Gens, hierunter auch der in dieser Arbeit untersuchte rs182455, mit der Induktion von Angst und psychosozialen Stress nachweisen. Hierbei fanden sich für die Akustische Schreckreaktion (Acoustic Startle Response=ASR) als Maßstab für angeborene Angst und die Cortisol-Antwort auf psychosozialen Stress im Trier Social Stress Test (=TSST) als Maß für erlernte Angst analog dem Mausmodell der *Stathmin*-defizienten Maus signifikante Assoziationen mit den *Stathmin*-Polymorphismen, die teilweise einen Geschlechtereffekt aufwiesen (Shumyatsky et al., 2005; Brocke et al., 2010).

Die in dieser Arbeit erbrachten Resultate einer Assoziation der untersuchten Polymorphismen mit der Eigenschaft der Ängstlichkeit, Cluster C Persönlichkeitsstörungen und Panikstörung und Agoraphobie auf der einen Seite und einer Assoziation mit den maternalen Persönlichkeitseigenschaften "Wärme", "Geselligkeit/Zusammenleben" und "Bindung" auf der anderen Seite replizieren gleichzeitig die Ergebnisse von Brocke und Kollegen und die Ergebnisse bezüglich des Aufzuchtverhaltens *Stathmin*-defizienter Mäuse (Martel et al., 2008; Brocke et al., 2010). Somit scheint sowohl die *Stathmin* abhängige Angstentstehung als auch das veränderte Interesse an der Jungenaufzucht von der Maus auf den Menschen teilweise übertragbar zu sein.

Interessanterweise scheinen dabei, analog zu den ähnlichen Expressionsraten *Stathmins* bei der Maus und beim Menschen, sogar jeweils die gleichen anatomischen Strukturen involviert zu sein. So spielt der laterale Nukleus der Amygdala, der in der *Stathmin*-defizienten Maus als der Ort identifiziert werden konnte, an dem unkonditionierte Stimuli im Sinne der

angeborenen Angst und konditionierte Stimuli im Sinne der erlernten Angst zu konvergieren scheinen, sowohl bei der akustischen Schreckreaktion (ASR) als Maßstab für angeborene Angst als auch bei der Cortisol-Antwort im TSST als Messgröße für erlernte Angst beim Menschen wahrscheinlich ebenfalls eine entscheidende Rolle (Ebert und Koch, 1997; LeDoux, 2000). Aufgrund dieser auch strukturellen Ähnlichkeit ist zu vermuten, dass die LTP beim Menschen auch durch *Stathmin*, über eine Beeinflussung der Mikrotubuli-Stabilität, moduliert werden kann und so analog zum Mausmodell möglicherweise einen Beitrag zur Angst-Gedächtnisbildung leistet. Des Weiteren konnte für *Stathmin*-defiziente Mäuse gezeigt werden, dass der laterale Nukleus der Amygdala, der sehr hohe Expressionsraten *Stathmins* aufweist, neben der Angstentstehung auch eine entscheidende Bedeutung für das Aufzucht- und Sozialverhalten zu haben scheint (Martel et al., 2008). Auch dieser strukturelle Befund kann möglicherweise auf den Menschen übertragen werden, insbesondere da sich hier ebenfalls das maternale Verhalten von Maus und Mensch zu ähneln scheinen.

4.5 Eine gemeinsame genetische Grundlage der Angst

Die in dieser Arbeit erzielten Resultate sowie die zuvor erbrachten Ergebnisse im Hinblick auf das -Gen lassen den Schluss zu, dass eventuell eine gemeinsame genetische Grundlage der Angst und damit auch der Angststörungen existiert. Am Beispiel von *Stathmin* lässt sich dabei aufzeigen, wie ein Gen auf das gesamte Spektrum der Angst von der Persönlichkeitseigenschaft der Ängstlichkeit über Cluster C Persönlichkeitsstörungen bis hin zur Panikstörung und Agoraphobie potentiell Einfluss nehmen kann. Hierfür lassen sich im Falle *Stathmins* mehrere Faktoren anführen. Zum einen sind in diesem Zusammenhang die hohen Expressionsraten des *Stathmin*-Gens in angst- sowie angststörungsrelevanten Hirnregionen zu nennen, die sich auch in funktionellen Daten wie bei Brocke und Ehlig und Kollegen widerspiegeln (Shumyatsky et al., 2005; Hayashi et al., 2006; Brocke et al., 2010; Ehlig et al., 2011; Indovina et al., 2011).

Ein weiteres Gen, das ebenfalls auf eine gemeinsame genetische Grundlage von Angst und Angststörungen hinweist, stellt das oben beschriebene *RGS2*-Gen dar. Dieses Gen, das wie das *Stathmin*-Gen mit Hilfe eines Mausmodells identifiziert werden konnte, scheint ebenso für die Ausprägung von ängstlichen Persönlichkeitseigenschaften wie Introversio und Verhaltenshemmung sowie gleichzeitig für die Genese von Angststörungen, beispielsweise der Panikstörung, von Bedeutung zu sein. Auch hier existieren bereits funktionelle Daten dafür, dass *RGS2* diese Funktion vermutlich, ähnlich wie *Stathmin*, durch eine Beeinflussung von angst- und angststörungsrelevanten Gehirnregionen wie der Amygdala ausübt (Yalcin et al., 2004; Leygraf et al., 2006; Smoller et al., 2008b).

Des Weiteren unterstreichen Überschneidungen genetischer Assoziationen zwischen Persönlichkeitseigenschaften, Persönlichkeitsstörungen und Angststörungen die genannte Hypothese. Beispielsweise zeigen zum Teil funktionale Polymorphismen des *TPH2*-Gens

gleichzeitig einen signifikanten Effekt auf den Faktor „harm avoidance“ und Cluster B und C Persönlichkeitsstörungen (Gutknecht et al., 2007). Auch für das *COMT*-Gen konnten gleichzeitig signifikante Assoziationen mit „ängstlichen“ Persönlichkeitseigenschaften und der Panikstörung und Agoraphobie und auch einer erhöhten Amygdalaaktivität nachgewiesen werden (Domschke et al., 2004; Stein et al., 2005; Hoth et al., 2006; Domschke et al., 2007; Zintzaras und Sakelaridis, 2007; Domschke et al., 2008b).

Zudem deuten Zwillingsuntersuchungen auf eine gemeinsame genetische Grundlage von ängstlichen Persönlichkeitseigenschaften und Angststörungen hin. So konnte beispielsweise der Befund erbracht werden, dass die vermeidende Persönlichkeitstörung und die soziale Phobie wahrscheinlich eine gemeinsame genetische Grundlage aufweisen, da in einer groß angelegten Zwillingsstudie festgestellt wurde, dass diese Erkrankungen dem Einfluss derselben genetischen Faktoren unterliegen, während keine Korrelation zwischen den Umweltfaktoren detektiert werden konnte (Reichborn-Kjennerud et al., 2007b).

All dies bekräftigt die Annahme einer gemeinsamen genetischen Grundlage der Angst und Angststörungen, da die Angstentstehung sowie die Genese von Angsterkrankungen und ängstlichen Persönlichkeitsstörungen sich zu ähneln scheinen, was Gehirnregionen und deren Transmitterhaushalt betrifft, und da Angsterkrankungen untereinander und bezüglich Cluster C Persönlichkeitsstörungen sehr hohe Komorbiditäten aufweisen. Aus allen diesen Gründen wäre eventuell sogar ein neues Konzept dieser Krankheitsbilder im Sinne von Angstspektrumstörungen zu erwägen, das auch den oben beschriebenen ätiologischen und Komorbiditätsmodellen besser entsprechen könnte. Dies wurde beispielsweise für die Panikstörung im Sinne von Panikspektrumstörung bereits in die Tat umgesetzt (Domschke und Deckert, 2007).

4.6 Ausblick

In dieser Arbeit wurde erstmalig eine signifikante Assoziation der untersuchten Polymorphismen rs182455 und dem STR-Bereich, bestehend aus einem ATC-Insertionspolymorphismus und einer TAA-Trinukleotidwiederholung, mit „ängstlichen“ und „maternalen“ Persönlichkeitseigenschaften, Cluster C Persönlichkeitsstörungen sowie der Panikstörung und Agoraphobie nachgewiesen. Dieses Ergebnis kann dabei zum einen die Studien zu *Stathmin*-defizienten Mäusen und zum anderen auch die Resultate von Brocke und Mitarbeitern und Ehliis und Kollegen an gesunden Probanden teilweise replizieren und zum Teil sinnvoll ergänzen und somit als relativ aussagekräftig gewertet werden (Shumyatsky et al., 2005; Martel et al., 2008; Brocke et al., 2010; Ehliis et al., 2011). Aus diesen Gründen liegt die Vermutung nahe, dass das *Stathmin*-Gen wahrscheinlich eine wesentliche Rolle für die Angstentstehung spielt und möglicherweise auch als Suszeptibilitäts-gen für Cluster C Persönlichkeitsstörungen und für die Panikstörung und Agoraphobie gelten kann. Da sowohl in dieser Arbeit als auch bei Brocke und Kollegen und

sogar für *Stathmin*-defiziente Mäuse teilweise ein Geschlechtereffekt beobachtet wurde, könnte postuliert werden, dass das *Stathmin*-Gen insbesondere „maternale“ und „ängstliche“ Persönlichkeitseigenschaften und gemäß der Kontinuitätshypothese auch teilweise die Suszeptibilität für Cluster C Persönlichkeitsstörungen und der Panikstörung und Agoraphobie geschlechterspezifisch vermittelt (Martel et al., 2008; Brocke et al., 2010). Dieser potentielle Geschlechtereffekt könnte durch die Nähe des rs182455 zu einem Steroid Response Element (SRE) erklärt werden, an das Geschlechtshormone binden und hierüber abhängig von der allelischen Variante des rs182455 die Transkription des *Stathmin*-Gens regulieren können. Dies sowie die anderen oben beschriebenen potentiellen Transkriptionsfaktoren, die je nach Allel unterschiedliche Auswirkungen auf die Expression des *Stathmin*-Gens haben könnten, deuten auf eine Funktionalität der untersuchten Polymorphismen hin. Im Hinblick auf diese Funktionalität wäre hierbei denkbar, dass eine Hochregulation der Expression des *Stathmin*-Gens in Abhängigkeit der Allele der Promotor-Polymorphismen zu einer erhöhten Ängstlichkeit führen kann, was auch als Risikofaktor für die Entwicklung einer Cluster C Persönlichkeitsstörung und der Panikstörung und Agoraphobie gewertet werden könnte. All dies stützt wiederum die Hypothese, dass *Stathmin* ein potentielles Suszeptibilitäts-gen für die genannten Krankheitsbilder darstellt.

Allerdings werden die ermittelten Ergebnisse in weiteren Studien repliziert werden müssen, um diese Hypothesen zu bekräftigen. Ferner sind experimentelle Analysen des *Stathmin*-Promotors nötig, um die hier *in silico* beschriebenen Transkriptionsfaktoren zu validieren und weitere Transkriptionsfaktoren des *Stathmin*-Gens zu identifizieren. Dann könnte gezielt nach weiteren Polymorphismen in den Bindungsstellen der biologisch ermittelten Transkriptionsfaktoren gesucht werden, um diese anschließend erneut auf eine Assoziation mit den beschriebenen Persönlichkeitseigenschaften, Cluster C Persönlichkeitsstörungen und der Panikstörung und Agoraphobie zu untersuchen. Man sollte sich dabei aber immer vergegenwärtigen, dass es sich sowohl bei den Persönlichkeitsmerkmalen als auch bei den Persönlichkeitsstörungen und der Panikstörung und Agoraphobie um komplexe Eigenschaften bzw. Krankheiten handelt, bei deren Genese verschiedene Faktoren wie Umwelteinflüsse, Entwicklung sowie auch mehrere Gene involviert sind. Dies macht es oft schwierig, bestimmte Befunde zu replizieren, die in diesen Fällen zur Entstehung dieser Erkrankungen aber durchaus beitragen können. Auch aus diesen Gründen wird es für zukünftige Untersuchungen wichtig sein, große Stichproben zu wählen und die Störungsbilder in Endophänotypen zu untergliedern, die dem biologischen Substrat einer Erkrankung besser gerecht werden und somit wahrscheinlich eher zu replizierbaren Ergebnissen bei Kandidatengenomen führen können. Im Hinblick auf das *Stathmin*-Gen wäre sicherlich die Untersuchung der hier als assoziiert gefundenen Polymorphismen auf eine Assoziation mit anderen Angststörungen und deren Endophänotypen sehr interessant. Dies könnte auch zur Klärung der Frage beitragen, ob Angst und Angststörungen im Allgemeinen

eine gemeinsame genetische Grundlage aufweisen, worauf die Ergebnisse dieser Arbeit bereits hindeuten. Daraus ließe sich wiederum unter anderem eine neue Konzeption dieser Krankheitsbilder im Sinne von Angstspektrumstörungen ableiten, was auch den oben dargestellten ätiologischen und Komorbiditätsmodellen besser gerecht werden würde.

Durch diese Arbeit wird zudem die Übertragbarkeit von Mausmodellen, insbesondere bezüglich „Angst“, auf den Menschen evident, was zum einen darauf hinweist, dass die Untersuchung von Knockout-Mäusen auch in Zukunft eine vielversprechende Methode für die Identifizierung von Kandidatengenen für Angsterkrankungen darstellt, zum anderen aber auch die evolutionäre Bedeutung der Angst, die bereits Darwin postulierte, verdeutlicht.

5 Zusammenfassung

Es wurde bereits mehrfach vermutet, dass das auf dem Chromosomabschnitt 1p36.11 lokalisierte *Stathmin*-Gen, welches durch seine Funktion als Regulator der Mikrotubulidynamik für die neuronale Plastizität bei Vertebraten eine entscheidende Rolle spielt, für die Angstentstehung von essentieller Bedeutung sein könnte. Zum einen wurde von Shumyatsky und Kollegen der Befund erbracht, dass *Stathmin*-defiziente Mäuse weder angeborene noch erlernte Furcht zeigten (Shumyatsky et al., 2005). Zum anderen konnten Brocke und Mitarbeiter für gesunde Probanden nachweisen, dass zwei Promotor-SNPs rs182455 und rs213641 mit der Induktion von Angst und psychosozialen Stress assoziiert sind (Brocke et al., 2010).

Aus diesen Gründen, die *Stathmin* zu einem ausgezeichneten Kandidatengen für angstrelevante Erkrankungen machen, wurde in der vorliegenden Arbeit eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, die den oben genannten rs182455 und einen neu identifizierten Promotor-Polymorphismus in Form eines STR-Bereichs analysierte. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 642 Patienten mit Persönlichkeitsstörungen, von denen 115 eine „ängstliche“ Cluster C Persönlichkeitsstörung aufwiesen. Des Weiteren wurden 239 Patienten mit einer Panikstörung und komorbider Agoraphobie und eine Kontrollgruppe aus 239 gesunden Blutspendern analysiert. Methodisch wurde hierbei zunächst eine Sequenzierung des *Stathmin*-Gens zur genaueren Analyse des STR-Bereichs durchgeführt. Die Genotypisierung des STR-Bereichs erfolgte anschließend mit Hilfe drei verschiedener PCR-Ansätze und einer Kapillar-Gelelektrophorese. Die Genotypisierung des rs182455 wurde mittels PCR, einem nachfolgenden Restriktionsverdau und einer Gelelektrophorese durchgeführt. Abschließend wurden die Allelfrequenzen des rs182455 und des STR-Bereichs auf eine mögliche Assoziation mit Persönlichkeitseigenschaften, Persönlichkeitsstörungen und Panikstörung und Agoraphobie statistisch untersucht.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Assoziationsanalysen von rs182455 zeigen zum einen eine signifikante Assoziation mit der TPQ Dimension „reward dependence“ ($p=0,009$), insbesondere mit der Subskala „Bindung“, mit der NEO-PI-R Dimension Extraversion ($p=0,035$), insbesondere mit den Facetten „Wärme“ und „Geselligkeit/Zusammenleben“. Bezüglich der NEO-PI-R Dimension Neurotizismus ergab sich bei geschlechtsgetrennten Analysen eine signifikante Assoziation für die Facette „Ängstlichkeit“ bei Frauen ($p=0,026$). Zum anderen wurde bei geschlechtsgetrennten Analysen eine signifikante Assoziation mit Cluster C Persönlichkeitsstörungen bei weiblichen Patienten ($p=0,025$) nachgewiesen. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Assoziation des rs182455 mit der Panikstörung, wobei diese Assoziation insbesondere auf die Patienten mit Agoraphobie zurückzuführen ist ($p=0,041$).

Die Assoziationsanalysen des STR-Bereichs, der aus einem ATC-Insertionspolymorphismus und einer TAA-Trinukleotidwiederholung besteht, ergaben bezüglich der NEO-PI-R Dimension Neurotizismus im Hinblick auf die Facette „Ängstlichkeit“ ebenfalls eine signifikante Assoziation ($p=0,011$) mit dem ATC-Insertionspolymorphismus. Im Hinblick auf Cluster C Persönlichkeitsstörungen zeigte sich bei geschlechtsgetrennten Analysen eine signifikante Assoziation des ATC-Insertionspolymorphismus ($p=0,019$) bei weiblichen Patienten und eine signifikante Assoziation mit der Trinukleotid-Wiederholung TAA ($p=0,031$). Bezüglich des ATC-Insertionspolymorphismus wurde darüber hinaus eine signifikante Assoziation des STR-Bereichs mit der Panikstörung ($p=0,020$) und komorbider Agoraphobie ($p=0,024$) nachgewiesen.

Diese Resultate bestätigen die Annahme, dass dem *Stathmin*-Gen für die Angstenstehung und für die Genese angstrelevanter Erkrankungen möglicherweise eine Bedeutung zukommt. Die Assoziation mit den Persönlichkeitseigenschaften „Ängstlichkeit“, „Bindung“, „Wärme“ und „Geselligkeit/Zusammenleben“, die eventuell als maternale Eigenschaften gewertet werden können, entspricht ebenfalls dem Modell der *Stathmin*-defizienten Maus, da außer dem Nichtvorhandensein angeborener oder erlernter Furcht weibliche *Stathmin*-defiziente Mäuse die Aufzucht der Jungtiere vernachlässigen. Dies könnte auch eine mögliche Erklärung für den Geschlechtereffekt im Sinne einer Frauenwendigkeit darstellen, der sich insbesondere für die genannten Persönlichkeitseigenschaften und für die Cluster C Persönlichkeitsstörungen, aber auch für die Panikstörung und Agoraphobie detektieren ließ. Zusammenfassend sprechen diese Daten für die Hypothese, dass es sich bei *Stathmin* um ein geschlechtsspezifisches Suszeptibilitätsgen für Cluster C Persönlichkeitsstörungen und die Panikstörung und Agoraphobie handelt.

6 Literaturverzeichnis

Abelson, J. L. and Curtis, G. C. (1996). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder. 24-hour secretion of corticotropin and cortisol. *Arch Gen Psychiatry* **53**, 323-31.

Albus, M., Zahn, T. P. and Breier, A. (1992). Anxiogenic properties of yohimbine. I. Behavioral, physiological and biochemical measures. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **241**, 337-44.

Allport, G. W., Odbert, H. S. (1936). Trait names: a psycholexical study. *Psychological Monographs* **47**.

Alsene, K., Deckert, J., Sand, P. and de Wit, H. (2003). Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology* **28**, 1694-702.

Amelang, M., Bartussek, D. . (2006). *differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung*. Stuttgart: Kohlhammer, Standards Psychologie.

Amelang, M., Borkenau, P. (1982). Über die faktorielle Struktur und externe Validität einiger Fragebogenskalen zur Erfassung der Dimensionen der Extraversion und der emotionalen Labilität. *Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie* **3**.

Angleitner, A., Riemann, R. & Strelau, J. (1995). A study of twins using the self-report and peer report NEO-FFI-scales. *Paper presented at the 7th Meeting of the International Society for the Study of Individual Differences Warsaw, Poland, 15-19 July, 1995*.

Antonell, A., Del Campo, M., Magano, L. F., Kaufmann, L., de la Iglesia, J. M., Gallastegui, F., Flores, R., Schweigmann, U., Fauth, C., Kotzot, D. et al. (2010). Partial 7q11.23 deletions further implicate GTF2I and GTF2IRD1 as the main genes responsible for the Williams-Beuren syndrome neurocognitive profile. *J Med Genet* **47**, 312-20.

APA, A. P. A. (1980). *diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington American Psychiatric Press.

APA, A. P. A. (1994). *diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington DC: American Psychiatric Association.

Asendorpf, J. B. (1999). *Psychologie der Persönlichkeit*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Ayuso, J. L., Alfonso, S. and Rivera, A. (1989). Childhood separation anxiety and panic disorder: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **13**, 665-71.

Ball, S. G., Buchwald, A. M., Waddell, M. T. and Shekhar, A. (1995). Depression and generalized anxiety symptoms in panic disorder. Implications for comorbidity. *J Nerv Ment Dis* **183**, 304-8.

Bandelow, B. (2001). *Panik und Agoraphobie: Diagnose, Ursachen, Behandlung*. Wien: Springer-Verlag.

Bandelow, B., Sengos, G., Wedekind, D., Huether, G., Pilz, J., Broocks, A., Hajak, G. and Ruther, E. (1997). Urinary excretion of cortisol, norepinephrine, testosterone, and melatonin in panic disorder. *Pharmacopsychiatry* **30**, 113-7.

Battaglia, M., Bertella, S., Politi, E., Bernardeschi, L., Perna, G., Gabriele, A. and Bellodi, L. (1995). Age at onset of panic disorder: influence of familial liability to the disease and of childhood separation anxiety disorder. *Am J Psychiatry* **152**, 1362-4.

Bayarsaihan, D. and Ruddle, F. H. (2000). Isolation and characterization of BEN, a member of the TFII-I family of DNA-binding proteins containing distinct helix-loop-helix domains. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 7342-7.

- Bellefroid, E. J., Lecocq, P. J., Benhida, A., Poncelet, D. A., Belayew, A. and Martial, J. A.** (1989). The human genome contains hundreds of genes coding for finger proteins of the Kruppel type. *DNA* **8**, 377-87.
- Bellodi, L., Perna, G., Caldirola, D., Arancio, C., Bertani, A. and Di Bella, D.** (1998). CO₂-induced panic attacks: a twin study. *Am J Psychiatry* **155**, 1184-8.
- Belmont, L. D. and Mitchison, T. J.** (1996). Identification of a protein that interacts with tubulin dimers and increases the catastrophe rate of microtubules. *Cell* **84**, 623-31.
- Benedikt, M.** (1870). Über "Platzschwindel". *Allgemeine Wiener Med Zeitung* **15**.
- Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B. D., Murphy, D. L. and Hamer, D. H.** (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet* **12**, 81-4.
- Beretta, L., Dobransky, T. and Sobel, A.** (1993). Multiple phosphorylation of stathmin. Identification of four sites phosphorylated in intact cells and in vitro by cyclic AMP-dependent protein kinase and p34cdc2. *J Biol Chem* **268**, 20076-84.
- Beretta, L., Dubois, M. F., Sobel, A. and Bensaude, O.** (1995). Stathmin is a major substrate for mitogen-activated protein kinase during heat shock and chemical stress in HeLa cells. *Eur J Biochem* **227**, 388-95.
- Berger, M.** (2004). psychische Erkrankungen. München: Elsevier GmbH.
- Berggren, U., Fahlke, C., Aronsson, E., Karanti, A., Eriksson, M., Blennow, K., Thelle, D., Zetterberg, H. and Balldin, J.** (2006). The taqI DRD2 A1 allele is associated with alcohol-dependence although its effect size is small. *Alcohol Alcohol* **41**, 479-85.
- Bespalova, I. N., Angelo, G. W., Durner, M., Smith, C. J., Siever, L. J., Buxbaum, J. D. and Silverman, J. M.** (2005). Fine mapping of the 5p13 locus linked to schizophrenia and schizotypal personality disorder in a Puerto Rican family. *Psychiatr Genet* **15**, 205-10.
- Bibb, J. A.** (2003). Role of Cdk5 in neuronal signaling, plasticity, and drug abuse. *Neurosignals* **12**, 191-9.
- Bieche, I., Lachkar, S., Becette, V., Cifuentes-Diaz, C., Sobel, A., Lidereau, R. and Curmi, P. A.** (1998). Overexpression of the stathmin gene in a subset of human breast cancer. *Br J Cancer* **78**, 701-9.
- Blais, M. A., Kelley, J. M., Holdwick, D. J., Jr. and Hilsenroth, M. J.** (2001). The perceived clarity and understandability of the DSM-IV personality disorder criteria sets. *Compr Psychiatry* **42**, 466-70.
- Blais, M. A. and Norman, D. K.** (1997). A psychometric evaluation of the DSM-IV personality disorder criteria. *J Pers Disord* **11**, 168-76.
- Bouchard, T. J., Jr. and Loehlin, J. C.** (2001). Genes, evolution, and personality. *Behav Genet* **31**, 243-73.
- Bourin, M., Baker, G. B. and Bradwejn, J.** (1998). Neurobiology of panic disorder. *J Psychosom Res* **44**, 163-80.
- Bradwejn, J., Koszycki, D. and Shriqui, C.** (1991). Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings. *Arch Gen Psychiatry* **48**, 603-10.
- Braga, M. F., Aroniadou-Anderjaska, V., Xie, J. and Li, H.** (2003). Bidirectional modulation of GABA release by presynaptic glutamate receptor 5 kainate receptors in the basolateral amygdala. *J Neurosci* **23**, 442-52.
- Brandt, C. A., Meller, J., Keweloh, L., Hoschel, K., Staedt, J., Munz, D. and Stoppe, G.** (1998). Increased benzodiazepine receptor density in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *J Neural Transm* **105**, 1325-33.
- Brattsand, G., Marklund, U., Nylander, K., Roos, G. and Gullberg, M.** (1994). Cell-cycle-regulated phosphorylation of oncoprotein 18 on Ser16, Ser25 and Ser38. *Eur J Biochem* **220**, 359-68.
- Brattsand, G., Roos, G., Marklund, U., Ueda, H., Landberg, G., Nanberg, E., Sideras, P. and Gullberg, M.** (1993). Quantitative analysis of the expression and regulation

of an activation-regulated phosphoprotein (oncoprotein 18) in normal and neoplastic cells. *Leukemia* **7**, 569-79.

Brauer, A. U., Savaskan, N. E., Plaschke, M., Ninnemann, O. and Nitsch, R. (2001). Perforant path lesion induces up-regulation of stathmin messenger RNA, but not SCG10 messenger RNA, in the adult rat hippocampus. *Neuroscience* **102**, 515-26.

Breier, A., Charney, D. S. and Heninger, G. R. (1986). Agoraphobia with panic attacks. Development, diagnostic stability, and course of illness. *Arch Gen Psychiatry* **43**, 1029-36.

Bremner, J. D., Innis, R. B., White, T., Fujita, M., Silbersweig, D., Goddard, A. W., Staib, L., Stern, E., Cappiello, A., Woods, S. et al. (2000). SPECT [I-123]iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* **47**, 96-106.

Brocke, B., Lesch, K. P., Armbruster, D., Moser, D. A., Muller, A., Strobel, A. and Kirschbaum, C. (2010). Stathmin, a gene regulating neural plasticity, affects fear and anxiety processing in humans. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **153B**, 243-51.

Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H. and van Oost, B. A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* **262**, 578-80.

Buttmann, M., Nowak, E., Kroner, A., Hemmer, B., Lesch, K. P. and Rieckmann, P. (2008). Analysis of the stathmin rs182455 single nucleotide promoter polymorphism in patients with multiple sclerosis. *J Neurogenet* **22**, 181-6.

Cardinaux, J. R., Magistretti, P. J. and Martin, J. L. (1997). Brain-derived neurotrophic factor stimulates phosphorylation of stathmin in cortical neurons. *Brain Res Mol Brain Res* **51**, 220-8.

Cartharius, K., Frech, K., Grote, K., Klocke, B., Haltmeier, M., Klingenhoff, A., Frisch, M., Bayerlein, M. and Werner, T. (2005). MatInspector and beyond: promoter analysis based on transcription factor binding sites. *Bioinformatics* **21**, 2933-42.

Catell, R. B. (1943). The description of personality: Basic traits resolved into clusters. *Journal of Abnormal and Social Psychology* **38**.

Catell, R. B. (1944). Interpretation of the twelve primary personality factors. *Character and Personality* **13**.

Catell, R. B. (1945). The description of personality: principles and findings in a factor analysis. *American Journal of Psychology* **58**.

Chae, J. I., Kim, J., Woo, S. M., Han, H. W., Cho, Y. K., Oh, K. B., Nam, K. H. and Kang, Y. K. (2009). Cytoskeleton-associated proteins are enriched in human embryonic stem cell-derived neuroectodermal spheres. *Proteomics* **9**, 1128-41.

Charney, D. S., Heninger, G. R. and Jatlow, P. I. (1985). Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry* **42**, 233-43.

Charney, D. S., Woods, S. W., Goodman, W. K. and Heninger, G. R. (1987). Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *Am J Psychiatry* **144**, 1030-6.

Cheon, M. S., Fountoulakis, M., Cairns, N. J., Dierssen, M., Herkner, K. and Lubec, G. (2001). Decreased protein levels of stathmin in adult brains with Down syndrome and Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*, 281-8.

Childs, E., Hohoff, C., Deckert, J., Xu, K., Badner, J. and de Wit, H. (2008). Association between ADORA2A and DRD2 polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology* **33**, 2791-800.

Chimge, N. O., Makeyev, A. V., Ruddle, F. H. and Bayarsaihan, D. (2008). Identification of the TFII-I family target genes in the vertebrate genome. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 9006-10.

Chneiweiss, H., Cordier, J. and Sobel, A. (1992). Stathmin phosphorylation is regulated in striatal neurons by vasoactive intestinal peptide and monoamines via multiple intracellular pathways. *J Neurochem* **58**, 282-9.

- Cloninger, C.** (1994). The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to its Development and Use. Washington University, St. Louis, Missouri.
- Cloninger, C. R.** (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* **44**, 573-88.
- Cloninger, C. R., Przybeck, T. R. and Svrakic, D. M.** (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychol Rep* **69**, 1047-57.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M. and Przybeck, T. R.** (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* **50**, 975-90.
- Cloninger, C. R., Van Eerdewegh, P., Goate, A., Edenberg, H. J., Blangero, J., Hesselbrock, V., Reich, T., Nurnberger, J., Jr., Schuckit, M., Porjesz, B. et al.** (1998). Anxiety proneness linked to epistatic loci in genome scan of human personality traits. *Am J Med Genet* **81**, 313-7.
- Comings, D. E., Johnson, J. P., Gonzalez, N. S., Huss, M., Saucier, G., McGue, M. and MacMurray, J.** (2000). Association between the adrenergic alpha 2A receptor gene (ADRA2A) and measures of irritability, hostility, impulsivity and memory in normal subjects. *Psychiatr Genet* **10**, 39-42.
- Constantino, J. N., Morris, J. A. and Murphy, D. L.** (1997). CSF 5-HIAA and family history of antisocial personality disorder in newborns. *Am J Psychiatry* **154**, 1771-3.
- Contini, V., Marques, F. Z., Garcia, C. E., Hutz, M. H. and Bau, C. H.** (2006). MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **141B**, 305-8.
- Coolidge, F. L., Thede, L. L. and Jang, K. L.** (2001). Heritability of personality disorders in childhood: a preliminary investigation. *J Pers Disord* **15**, 33-40.
- Coplan, J. D. and Lydiard, R. B.** (1998). Brain circuits in panic disorder. *Biol Psychiatry* **44**, 1264-76.
- Costa, P. T., Jr., McCrae, R. R., Zonderman, A. B., Barbano, H. E., Lebowitz, B. and Larson, D. M.** (1986). Cross-sectional studies of personality in a national sample: 2. Stability in neuroticism, extraversion, and openness. *Psychol Aging* **1**, 144-9.
- Costa, P. T., Mc Crae, R. R.** (1985). The NEO Personality Inventory. Manual Form S and Form R. . *Psychological Assessment Resources*.
- Costa, P. T., Mc Crae, R. R.** (1987). Validation of the five-factor model of personality across instruments and observers. *Journal of Personality and Social Psychology* **52**.
- Costa, P. T., Mc Crae, R. R.** (1992). Neo Personality Inventory – Revised (NEO PI-R). *Psychological Assessment Resources*.
- Cox, B. J., Dorenfeld, D. M., Swinson, R. P. and Norton, G. R.** (1994). Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and social phobia. *Am J Psychiatry* **151**, 882-7.
- Crowe, R. R., Noyes, R., Jr., Wilson, A. F., Elston, R. C. and Ward, L. J.** (1987). A linkage study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* **44**, 933-7.
- Curmi, P. A., Andersen, S. S., Lachkar, S., Gavet, O., Karsenti, E., Knossow, M. and Sobel, A.** (1997). The stathmin/tubulin interaction in vitro. *J Biol Chem* **272**, 25029-36.
- Curmi, P. A., Gavet, O., Charbaut, E., Ozon, S., Lachkar-Colmerauer, S., Manceau, V., Siavoshian, S., Maucuer, A. and Sobel, A.** (1999). Stathmin and its phosphoprotein family: general properties, biochemical and functional interaction with tubulin. *Cell Struct Funct* **24**, 345-57.
- Curmi, P. A., Maucuer, A., Asselin, S., Lecourtois, M., Chaffotte, A., Schmitter, J. M. and Sobel, A.** (1994). Molecular characterization of human stathmin expressed in Escherichia coli: site-directed mutagenesis of two phosphorylatable serines (Ser-25 and Ser-63). *Biochem J* **300** (Pt 2), 331-8.

- Czerwinski, S. A., Mahaney, M. C., Williams, J. T., Almasy, L. and Blangero, J.** (1999). Genetic analysis of personality traits and alcoholism using a mixed discrete continuous trait variance component model. *Genet Epidemiol* **17 Suppl 1**, S121-6.
- Dajas, F., Nin, A. and Barbeito, L.** (1986). Urinary norepinephrine excretion in panic and phobic disorders. *J Neural Transm* **65**, 75-81.
- Davis, M.** (1997). Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **9**, 382-402.
- Deckert, J., Catalano, M., Sygailo, Y. V., Bosi, M., Okladnova, O., Di Bella, D., Nothen, M. M., Maffei, P., Franke, P., Fritze, J. et al.** (1999). Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* **8**, 621-4.
- Deckert, J., Nothen, M. M., Franke, P., Delmo, C., Fritze, J., Knapp, M., Maier, W., Beckmann, H. and Propping, P.** (1998). Systematic mutation screening and association study of the A1 and A2a adenosine receptor genes in panic disorder suggest a contribution of the A2a gene to the development of disease. *Mol Psychiatry* **3**, 81-5.
- Dillon, D. J., Gorman, J. M., Liebowitz, M. R., Fyer, A. J. and Klein, D. F.** (1987). Measurement of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res* **20**, 97-105.
- Domschke, K., Braun, M., Ohrmann, P., Suslow, T., Kugel, H., Bauer, J., Hohoff, C., Kersting, A., Engelien, A., Arolt, V. et al.** (2006). Association of the functional -1019C/G 5-HT1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* **9**, 349-55.
- Domschke, K. and Deckert, J.** (2007). [Genetics of anxiety disorders. Current clinical and molecular research]. *Nervenarzt* **78**, 825-33; quiz 834-5.
- Domschke, K., Deckert, J., O'Donovan M, C. and Glatt, S. J.** (2007). Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **144B**, 667-73.
- Domschke, K., Deckert, J.** (2009). Behavioral Neurobiology of Anxiety and Its Treatment, Current Topics in Behavioral Neurosciences, Chapter Genetics Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Domschke, K., Freitag, C. M., Kühlenbaumer, G., Schirmacher, A., Sand, P., Nyhuis, P., Jacob, C., Fritze, J., Franke, P., Rietschel, M. et al.** (2004). Association of the functional V158M catechol-O-methyl-transferase polymorphism with panic disorder in women. *Int J Neuropsychopharmacol* **7**, 183-8.
- Domschke, K., Hohoff, C., Jacob, C., Maier, W., Fritze, J., Bandelow, B., Krakowitzky, P., Kastner, F., Rothermundt, M., Arolt, V. et al.** (2008a). Chromosome 4q31-34 panic disorder risk locus: association of neuropeptide Y Y5 receptor variants. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **147B**, 510-6.
- Domschke, K., Ohrmann, P., Braun, M., Suslow, T., Bauer, J., Hohoff, C., Kersting, A., Engelien, A., Arolt, V., Heindel, W. et al.** (2008b). Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatry Res* **163**, 13-20.
- Doye, V., Bouterin, M. C. and Sobel, A.** (1990). Phosphorylation of stathmin and other proteins related to nerve growth factor-induced regulation of PC12 cells. *J Biol Chem* **265**, 11650-5.
- Doye, V., Kellermann, O., Buc-Caron, M. H. and Sobel, A.** (1992). High expression of stathmin in multipotential teratocarcinoma and normal embryonic cells versus their early differentiated derivatives. *Differentiation* **50**, 89-96.
- Doye, V., Soubrier, F., Bauw, G., Bouterin, M. C., Beretta, L., Koppel, J., Vandekerckhove, J. and Sobel, A.** (1989). A single cDNA encodes two isoforms of stathmin, a developmentally regulated neuron-enriched phosphoprotein. *J Biol Chem* **264**, 12134-7.

- Du, L., Bakish, D. and Hrdina, P. D.** (2000). Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and personality traits. *Psychiatr Genet* **10**, 159-64.
- Du, X. L., Hu, H., Lin, D. C., Xia, S. H., Shen, X. M., Zhang, Y., Luo, M. L., Feng, Y. B., Cai, Y., Xu, X. et al.** (2007). Proteomic profiling of proteins dysregulated in Chinese esophageal squamous cell carcinoma. *J Mol Med* **85**, 863-75.
- Duaux, E., Gorwood, P., Griffon, N., Bourdel, M. C., Sautel, F., Sokoloff, P., Schwartz, J. C., Ades, J., Loo, H. and Poirier, M. F.** (1998). Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene is associated with opiate dependence. *Mol Psychiatry* **3**, 333-6.
- Dyce, J. A. and O'Connor, B. P.** (1998). Personality disorders and the five-factor model: a test of facet-level predictions. *J Pers Disord* **12**, 31-45.
- Ebert, U. and Koch, M.** (1997). Acoustic startle-evoked potentials in the rat amygdala: effect of kindling. *Physiol Behav* **62**, 557-62.
- Ebstein, R. P., Benjamin, J. and Belmaker, R. H.** (2000). Personality and polymorphisms of genes involved in aminergic neurotransmission. *Eur J Pharmacol* **410**, 205-214.
- Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., Bennett, E. R., Nemanov, L., Katz, M. and Belmaker, R. H.** (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* **12**, 78-80.
- Ehlis, A. C., Bauernschmitt, K., Dresler, T., Hahn, T., Herrmann, M. J., Roser, C., Romanos, M., Warnke, A., Gerlach, M., Lesch, K. P. et al.** (2011). Influence of a genetic variant of the neuronal growth associated protein Stathmin 1 on cognitive and affective control processes: An event-related potential study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **156**, 291-302.
- Evans, L., Schneider, P., Ross-Lee, L., Wiltshire, B., Eadie, M., Kenardy, J. and Hoey, H.** (1985). Plasma serotonin levels in agoraphobia. *Am J Psychiatry* **142**, 267.
- Fernandez, A., Llacuna, L., Fernandez-Checa, J. C. and Colell, A.** (2009). Mitochondrial cholesterol loading exacerbates amyloid beta peptide-induced inflammation and neurotoxicity. *J Neurosci* **29**, 6394-405.
- Fiedler, P.** (2001). Persönlichkeitsstörungen. Weinheim: Psychologie Verlagsgruppe Union, Verlagsgruppe Beltz.
- Fiske, D. W.** (1949). Consistency of factorial structures of personality ratings from different sources. *Journal of Abnormal and Social Psychology* **44**.
- Friedrich, B., Gronberg, H., Landstrom, M., Gullberg, M. and Bergh, A.** (1995). Differentiation-stage specific expression of oncoprotein 18 in human and rat prostatic adenocarcinoma. *Prostate* **27**, 102-9.
- Fyer, A. J., Hamilton, S. P., Durner, M., Haghighi, F., Heiman, G. A., Costa, R., Evgrafov, O., Adams, P., de Leon, A. B., Taveras, N. et al.** (2006). A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci. *Biol Psychiatry* **60**, 388-401.
- Fyer, A. J., Mannuzza, S., Chapman, T. F., Lipsitz, J., Martin, L. Y. and Klein, D. F.** (1996). Panic disorder and social phobia: effects of comorbidity on familial transmission. *Anxiety* **2**, 173-8.
- Gavet, O., El Messari, S., Ozon, S. and Sobel, A.** (2002). Regulation and subcellular localization of the microtubule-destabilizing stathmin family phosphoproteins in cortical neurons. *J Neurosci Res* **68**, 535-50.
- Gelernter, J., Bonvicini, K., Page, G., Woods, S. W., Goddard, A. W., Kruger, S., Pauls, D. L. and Goodson, S.** (2001). Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am J Med Genet* **105**, 548-57.
- Ghosh, P. K., Anderson, J., Cohen, N., Takeshita, K., Atweh, G. F. and Lebowitz, P.** (1993). Expression of the leukemia-associated gene, p18, in normal and malignant tissues;

inactivation of expression in a patient with cleaved B cell lymphoma/leukemia. *Oncogene* **8**, 2869-72.

Giampietro, C., Luzzati, F., Gambarotta, G., Giacobini, P., Boda, E., Fasolo, A. and Perroteau, I. (2005). Stathmin expression modulates migratory properties of GN-11 neurons in vitro. *Endocrinology* **146**, 1825-34.

Gigant, B., Curmi, P. A., Martin-Barbey, C., Charbaut, E., Lachkar, S., Lebeau, L., Siavoshian, S., Sobel, A. and Knossow, M. (2000). The 4 A X-ray structure of a tubulin:stathmin-like domain complex. *Cell* **102**, 809-16.

Gigant, B., Martin-Barbey, C., Curmi, P. A., Sobel, A. and Knossow, M. (2003). [The stathmin-tubulin interaction and the regulation of the microtubule assembly]. *Pathol Biol (Paris)* **51**, 33-8.

Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D. and Karayiorgou, M. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 9991-6.

Goldberg, L. R. (1993). The structure of phenotypic personality traits. *American Psychologist* **48**.

Goldstein, R. B., Weissman, M. M., Adams, P. B., Horwath, E., Lish, J. D., Charney, D., Woods, S. W., Sobin, C. and Wickramaratne, P. J. (1994). Psychiatric disorders in relatives of probands with panic disorder and/or major depression. *Arch Gen Psychiatry* **51**, 383-94.

Gonzalez-Aparicio, R., Flores, J. A. and Fernandez-Espejo, E. (2010). Antiparkinsonian trophic action of glial cell line-derived neurotrophic factor and transforming growth factor beta1 is enhanced after co-infusion in rats. *Exp Neurol* **226**, 136-47.

Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M. and Coplan, J. D. (2000). Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* **157**, 493-505.

Gottesman, II and Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* **160**, 636-45.

Gradin, H. M., Larsson, N., Marklund, U. and Gullberg, M. (1998). Regulation of microtubule dynamics by extracellular signals: cAMP-dependent protein kinase switches off the activity of oncoprotein 18 in intact cells. *J Cell Biol* **140**, 131-41.

Greenberg, B. D., Li, Q., Lucas, F. R., Hu, S., Sirota, L. A., Benjamin, J., Lesch, K. P., Hamer, D. and Murphy, D. L. (2000). Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet* **96**, 202-16.

Grove, G., Coplan, J. D. and Hollander, E. (1997). The neuroanatomy of 5-HT dysregulation and panic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **9**, 198-207.

Gupta, A. and Tsai, L. H. (2003). Cyclin-dependent kinase 5 and neuronal migration in the neocortex. *Neurosignals* **12**, 173-9.

Gutknecht, L., Jacob, C., Strobel, A., Kriegebaum, C., Muller, J., Zeng, Y., Markert, C., Escher, A., Wendland, J., Reif, A. et al. (2007). Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation. *Int J Neuropsychopharmacol* **10**, 309-20.

Hailat, N., Strahler, J., Melhem, R., Zhu, X. X., Brodeur, G., Seeger, R. C., Reynolds, C. P. and Hanash, S. (1990). N-myc gene amplification in neuroblastoma is associated with altered phosphorylation of a proliferation related polypeptide (Op18). *Oncogene* **5**, 1615-8.

Hamilton, S. P., Fyer, A. J., Durner, M., Heiman, G. A., Baisre de Leon, A., Hodge, S. E., Knowles, J. A. and Weissman, M. M. (2003). Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 2550-5.

- Hamilton, S. P., Slager, S. L., De Leon, A. B., Heiman, G. A., Klein, D. F., Hodge, S. E., Weissman, M. M., Fyer, A. J. and Knowles, J. A.** (2004). Evidence for genetic linkage between a polymorphism in the adenosine 2A receptor and panic disorder. *Neuropsychopharmacology* **29**, 558-65.
- Hamilton, S. P., Slager, S. L., Heiman, G. A., Deng, Z., Haghghi, F., Klein, D. F., Hodge, S. E., Weissman, M. M., Fyer, A. J. and Knowles, J. A.** (2002). Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biol Psychiatry* **51**, 591-601.
- Hanash, S. M., Strahler, J. R., Kuick, R., Chu, E. H. and Nichols, D.** (1988). Identification of a polypeptide associated with the malignant phenotype in acute leukemia. *J Biol Chem* **263**, 12813-5.
- Handley, S. L.** (1995). 5-Hydroxytryptamine pathways in anxiety and its treatment. *Pharmacol Ther* **66**, 103-48.
- Hayashi, K., Pan, Y., Shu, H., Ohshima, T., Kansy, J. W., White, C. L., 3rd, Tamminga, C. A., Sobel, A., Curmi, P. A., Mikoshiba, K. et al.** (2006). Phosphorylation of the tubulin-binding protein, stathmin, by Cdk5 and MAP kinases in the brain. *J Neurochem* **99**, 237-50.
- Heisler, L. K., Chu, H. M., Brennan, T. J., Danao, J. A., Bajwa, P., Parsons, L. H. and Tecott, L. H.** (1998). Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT1A receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 15049-54.
- Hettema, J. M., Neale, M. C. and Kendler, K. S.** (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* **158**, 1568-78.
- Hosing, V. G., Schirmacher, A., Kuhlenbaumer, G., Freitag, C., Sand, P., Schlesiger, C., Jacob, C., Fritze, J., Franke, P., Rietschel, M. et al.** (2004). Cholecystokinin- and cholecystokinin-B-receptor gene polymorphisms in panic disorder. *J Neural Transm Suppl*, 147-56.
- Hoth, K. F., Paul, R. H., Williams, L. M., Dobson-Stone, C., Todd, E., Schofield, P. R., Gunstad, J., Cohen, R. A. and Gordon, E.** (2006). Associations between the COMT Val/Met polymorphism, early life stress, and personality among healthy adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2**, 219-25.
- Howell, B., Larsson, N., Gullberg, M. and Cassimeris, L.** (1999). Dissociation of the tubulin-sequestering and microtubule catastrophe-promoting activities of oncoprotein 18/stathmin. *Mol Biol Cell* **10**, 105-18.
- Huang, Y. Y., Battistuzzi, C., Oquendo, M. A., Harkavy-Friedman, J., Greenhill, L., Zalsman, G., Brodsky, B., Arango, V., Brent, D. A. and Mann, J. J.** (2004). Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol* **7**, 441-51.
- Huang, Y. Y. and Kandel, E. R.** (1998). Postsynaptic induction and PKA-dependent expression of LTP in the lateral amygdala. *Neuron* **21**, 169-78.
- Indovina, I., Robbins, T. W., Nunez-Elizalde, A. O., Dunn, B. D. and Bishop, S. J.** (2011). Fear-conditioning mechanisms associated with trait vulnerability to anxiety in humans. *Neuron* **69**, 563-71.
- Inoue, N., Shimano, H., Nakakuki, M., Matsuzaka, T., Nakagawa, Y., Yamamoto, T., Sato, R., Takahashi, A., Sone, H., Yahagi, N. et al.** (2005). Lipid synthetic transcription factor SREBP-1a activates p21WAF1/CIP1, a universal cyclin-dependent kinase inhibitor. *Mol Cell Biol* **25**, 8938-47.
- Jacob, C. P., Muller, J., Schmidt, M., Hohenberger, K., Gutknecht, L., Reif, A., Schmidtke, A., Mossner, R. and Lesch, K. P.** (2005). Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity. *Neuropsychopharmacology* **30**, 1711-8.
- Jang, K. L., Livesley, W. J., Vernon, P. A. and Jackson, D. N.** (1996). Heritability of personality disorder traits: a twin study. *Acta Psychiatr Scand* **94**, 438-44.

- Jang, K. L., Vernon, P. A. and Livesley, W. J.** (2000). Personality disorder traits, family environment, and alcohol misuse: a multivariate behavioural genetic analysis. *Addiction* **95**, 873-88.
- Jastorff, A. M., Haegler, K., Maccarrone, G., Holsboer, F., Weber, F., Ziemssen, T. and Turck, C. W.** (2009). Regulation of proteins mediating neurodegeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proteomics Clin Appl* **3**, 1273-87.
- Javanmard, M., Shlik, J., Kennedy, S. H., Vaccarino, F. J., Houle, S. and Bradwejn, J.** (1999). Neuroanatomic correlates of CCK-4-induced panic attacks in healthy humans: a comparison of two time points. *Biol Psychiatry* **45**, 872-82.
- Jin, L. W., Masliah, E., Iimoto, D., Deteresa, R., Mallory, M., Sundsmo, M., Mori, N., Sobel, A. and Saitoh, T.** (1996). Neurofibrillary tangle-associated alteration of stathmin in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* **17**, 331-41.
- Jourdain, L., Curmi, P., Sobel, A., Pantaloni, D. and Carlier, M. F.** (1997). Stathmin: a tubulin-sequestering protein which forms a ternary T2S complex with two tubulin molecules. *Biochemistry* **36**, 10817-21.
- Kaabi, B., Gelernter, J., Woods, S. W., Goddard, A., Page, G. P. and Elston, R. C.** (2006). Genome scan for loci predisposing to anxiety disorders using a novel multivariate approach: strong evidence for a chromosome 4 risk locus. *Am J Hum Genet* **78**, 543-53.
- Kaech, S., Parmar, H., Roelandse, M., Bornmann, C. and Matus, A.** (2001). Cytoskeletal microdifferentiation: a mechanism for organizing morphological plasticity in dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**, 7086-92.
- Kamath, K., Oroudjev, E. and Jordan, M. A.** (2010). Determination of microtubule dynamic instability in living cells. *Methods Cell Biol* **97**, 1-14.
- Kaschka, W., Feistel, H. and Ebert, D.** (1995). Reduced benzodiazepine receptor binding in panic disorders measured by iomazenil SPECT. *J Psychiatr Res* **29**, 427-34.
- Katayama, T., Hattori, T., Yamada, K., Matsuzaki, S. and Tohyama, M.** (2009). Role of the PACAP-PAC1-DISC1 and PACAP-PAC1-stathmin1 systems in schizophrenia and bipolar disorder: novel treatment mechanisms? *Pharmacogenomics* **10**, 1967-78.
- Katschnig, H., Amering, M.** (1990). Panic attacks and panic disorder in cross-cultural perspective. *Front. Clin Neuroscience* **9**, 67-80.
- Kendler, K. S., Czajkowski, N., Tambs, K., Torgersen, S., Aggen, S. H., Neale, M. C. and Reichborn-Kjennerud, T.** (2006). Dimensional representations of DSM-IV cluster A personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: a multivariate study. *Psychol Med* **36**, 1583-91.
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M. and Prescott, C. A.** (1999). Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychol Med* **29**, 539-53.
- Kennedy, J. L., Bradwejn, J., Koszycki, D., King, N., Crowe, R., Vincent, J. and Fourie, O.** (1999). Investigation of cholecystokinin system genes in panic disorder. *Mol Psychiatry* **4**, 284-5.
- Kernberg, O. F.** (2000). *Persönlichkeitsstörungen Theorie und Therapie*. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U. and Kendler, K. S.** (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* **51**, 8-19.
- Klein, D. F.** (1964). Delineation of Two Drug-Responsive Anxiety Syndromes. *Psychopharmacologia* **5**, 397-408.
- Klein, E., Zohar, J., Geraci, M. F., Murphy, D. L. and Uhde, T. W.** (1991). Anxiogenic effects of m-CPP in patients with panic disorder: comparison to caffeine's anxiogenic effects. *Biol Psychiatry* **30**, 973-84.

- Klerman, G.** (1993). *Panic anxiety and his treatments*. Washington: American Psychiatric Press.
- Klug, A. and Schwabe, J. W.** (1995). Protein motifs 5. Zinc fingers. *FASEB J* **9**, 597-604.
- Knowles, J. A., Fyer, A. J., Vieland, V. J., Weissman, M. M., Hodge, S. E., Heiman, G. A., Haghghi, F., de Jesus, G. M., Rassnick, H., Preud'homme-Rivelli, X. et al.** (1998). Results of a genome-wide genetic screen for panic disorder. *Am J Med Genet* **81**, 139-47.
- Koppel, J., Bouterin, M. C., Doye, V., Peyro-Saint-Paul, H. and Sobel, A.** (1990). Developmental tissue expression and phylogenetic conservation of stathmin, a phosphoprotein associated with cell regulations. *J Biol Chem* **265**, 3703-7.
- Kotler, M., Barak, P., Cohen, H., Averbuch, I. E., Grinshpoon, A., Gritsenko, I., Nemanov, L. and Ebstein, R. P.** (1999). Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet* **88**, 628-33.
- Lachman, H. M., Nolan, K. A., Mohr, P., Saito, T. and Volavka, J.** (1998). Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* **155**, 835-7.
- le Gouvello, S., Manceau, V. and Sobel, A.** (1998). Serine 16 of stathmin as a cytosolic target for Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II after CD2 triggering of human T lymphocytes. *J Immunol* **161**, 1113-22.
- Ledda, F., Paratcha, G. and Ibanez, C. F.** (2002). Target-derived GFRalpha1 as an attractive guidance signal for developing sensory and sympathetic axons via activation of Cdk5. *Neuron* **36**, 387-401.
- Ledent, C., Vaugeois, J. M., Schiffmann, S. N., Pedrazzini, T., El Yacoubi, M., Vanderhaeghen, J. J., Costentin, J., Heath, J. K., Vassart, G. and Parmentier, M.** (1997). Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor. *Nature* **388**, 674-8.
- LeDoux, J. E.** (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* **23**, 155-84.
- Lee, S. U., Kim, B. T., Min, Y. K. and Kim, S. H.** (2006). Protein profiling and transcript expression levels of heat shock proteins in 17beta-estradiol-treated human MCF-7 breast cancer cells. *Cell Biol Int* **30**, 983-91.
- Leighton, I. A., Curmi, P., Campbell, D. G., Cohen, P. and Sobel, A.** (1993). The phosphorylation of stathmin by MAP kinase. *Mol Cell Biochem* **127-128**, 151-6.
- Lepine, J. P., Chignon, J. M. and Teherani, M.** (1993). Suicide attempts in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* **50**, 144-9.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C. R., Hamer, D. H. and Murphy, D. L.** (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* **274**, 1527-31.
- Leygraf, A., Hohoff, C., Freitag, C., Willis-Owen, S. A., Krakowitzky, P., Fritze, J., Franke, P., Bandelow, B., Fimmers, R., Flint, J. et al.** (2006). Rgs 2 gene polymorphisms as modulators of anxiety in humans? *J Neural Transm* **113**, 1921-5.
- Li, H., Chen, A., Xing, G., Wei, M. L. and Rogawski, M. A.** (2001). Kainate receptor-mediated heterosynaptic facilitation in the amygdala. *Nat Neurosci* **4**, 612-20.
- Li, Y., Yang, D., Bai, Y., Mo, X., Huang, W., Yuan, W., Yin, Z., Deng, Y., Murashko, O., Wang, Y. et al.** (2008). ZNF418, a novel human KRAB/C2H2 zinc finger protein, suppresses MAPK signaling pathway. *Mol Cell Biochem* **310**, 141-51.
- Liedtke, W., Leman, E. E., Fyffe, R. E., Raine, C. S. and Schubart, U. K.** (2002). Stathmin-deficient mice develop an age-dependent axonopathy of the central and peripheral nervous systems. *Am J Pathol* **160**, 469-80.

- Liu, A., Stadelmann, C., Moscarello, M., Bruck, W., Sobel, A., Mastronardi, F. G. and Casaccia-Bonnel, P.** (2005). Expression of stathmin, a developmentally controlled cytoskeleton-regulating molecule, in demyelinating disorders. *J Neurosci* **25**, 737-47.
- Löffler.** (2003). Biochemie und Pathobiochemie. Berlin: Springer Verlag.
- Luo, X. N., Mookerjee, B., Ferrari, A., Mistry, S. and Atweh, G. F.** (1994). Regulation of phosphoprotein p18 in leukemic cells. Cell cycle regulated phosphorylation by p34cdc2 kinase. *J Biol Chem* **269**, 10312-8.
- Lyons, M. J., Tyrer, P., Gunderson, J. and Tohen, M.** (1997). Heuristic models of comorbidity of axis I and axis II disorders. *J Pers Disord* **11**, 260-9.
- MacKinnon, D. F., Xu, J., McMahon, F. J., Simpson, S. G., Stine, O. C., McInnis, M. G. and DePaulo, J. R.** (1998). Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *Am J Psychiatry* **155**, 829-31.
- Maier, W., Lichtermann, D., Mingos, J., Oehrlein, A. and Franke, P.** (1993). A controlled family study in panic disorder. *J Psychiatr Res* **27 Suppl 1**, 79-87.
- Mallei, A., Giambelli, R., Gass, P., Racagni, G., Mathe, A. A., Vollmayr, B. and Popoli, M.** (2010). Synaptoproteomics of learned helpless rats involve energy metabolism and cellular remodeling pathways in depressive-like behavior and antidepressant response. *Neuropharmacology*.
- Manceau, V., Gavet, O., Curmi, P. and Sobel, A.** (1999). Stathmin interaction with HSC70 family proteins. *Electrophoresis* **20**, 409-17.
- Manna, T., Thrower, D., Miller, H. P., Curmi, P. and Wilson, L.** (2006). Stathmin strongly increases the minus end catastrophe frequency and induces rapid treadmilling of bovine brain microtubules at steady state in vitro. *J Biol Chem* **281**, 2071-8.
- Mannuzza, S., Fyer, A. J., Klein, D. F. and Endicott, J.** (1986). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia--Lifetime Version modified for the study of anxiety disorders (SADS-LA): rationale and conceptual development. *J Psychiatr Res* **20**, 317-25.
- Marklund, U., Brattsand, G., Shingler, V. and Gullberg, M.** (1993). Serine 25 of oncoprotein 18 is a major cytosolic target for the mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem* **268**, 15039-47.
- Marklund, U., Larsson, N., Brattsand, G., Osterman, O., Chatila, T. A. and Gullberg, M.** (1994). Serine 16 of oncoprotein 18 is a major cytosolic target for the Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase-Gr. *Eur J Biochem* **225**, 53-60.
- Marks, I. M., Birley, J. L. and Gelder, M. G.** (1966). Modified leucotomy in severe agoraphobia: a controlled serial inquiry. *Br J Psychiatry* **112**, 757-69.
- Martel, G., Nishi, A. and Shumyatsky, G. P.** (2008). Stathmin reveals dissociable roles of the basolateral amygdala in parental and social behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 14620-5.
- Martyniuk, C. J., Kroll, K. J., Doperalski, N. J., Barber, D. S. and Denslow, N. D.** (2010). Genomic and proteomic responses to environmentally relevant exposures to dieldrin: indicators of neurodegeneration? *Toxicol Sci* **117**, 190-9.
- Mastronardi, F. G. and Moscarello, M. A.** (2005). Molecules affecting myelin stability: a novel hypothesis regarding the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res* **80**, 301-8.
- MatInspector.** http://www.genomatix.de/cgi-bin/matinspector_prof/mat_fam.pl.
- Maucuer, A., Camonis, J. H. and Sobel, A.** (1995). Stathmin interaction with a putative kinase and coiled-coil-forming protein domains. *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**, 3100-4.
- Maucuer, A., Doye, V. and Sobel, A.** (1990). A single amino acid difference distinguishes the human and the rat sequences of stathmin, a ubiquitous intracellular phosphoprotein associated with cell regulations. *FEBS Lett* **264**, 275-8.

- Maucuer, A., Moreau, J., Mechali, M. and Sobel, A.** (1993). Stathmin gene family: phylogenetic conservation and developmental regulation in *Xenopus*. *J Biol Chem* **268**, 16420-9.
- Maucuer, A., Ozon, S., Manceau, V., Gavet, O., Lawler, S., Curmi, P. and Sobel, A.** (1997). KIS is a protein kinase with an RNA recognition motif. *J Biol Chem* **272**, 23151-6.
- Mavissakalian, M. and Hamann, M. S.** (1986). DSM-III personality disorder in agoraphobia. *Compr Psychiatry* **27**, 471-9.
- McGuffin, P. and Thapar, A.** (1992). The genetics of personality disorder. *Br J Psychiatry* **160**, 12-23.
- McKernan, M. G. and Shinnick-Gallagher, P.** (1997). Fear conditioning induces a lasting potentiation of synaptic currents in vitro. *Nature* **390**, 607-11.
- Medina, J. M. and Tabernero, A.** (2002). Astrocyte-synthesized oleic acid behaves as a neurotrophic factor for neurons. *J Physiol Paris* **96**, 265-71.
- Melander Gradin, H., Marklund, U., Larsson, N., Chatila, T. A. and Gullberg, M.** (1997). Regulation of microtubule dynamics by Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase IV/Gr-dependent phosphorylation of oncoprotein 18. *Mol Cell Biol* **17**, 3459-67.
- Melhem, R. F., Zhu, X. X., Hailat, N., Strahler, J. R. and Hanash, S. M.** (1991). Characterization of the gene for a proliferation-related phosphoprotein (oncoprotein 18) expressed in high amounts in acute leukemia. *J Biol Chem* **266**, 17747-53.
- Meyer-Lindenberg, A., Hariri, A. R., Munoz, K. E., Mervis, C. B., Mattay, V. S., Morris, C. A. and Berman, K. F.** (2005). Neural correlates of genetically abnormal social cognition in Williams syndrome. *Nat Neurosci* **8**, 991-3.
- Miller, S. A., Dykes, D. D. and Polesky, H. F.** (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* **16**, 1215.
- Morel, B.-A.** (1866). Du délire émotif – névrose du système nerveux ganglinoaire viscéral. *Archives Générales de Médecine*.
- Mori, N. and Morii, H.** (2002). SCG10-related neuronal growth-associated proteins in neural development, plasticity, degeneration, and aging. *J Neurosci Res* **70**, 264-73.
- Morschitzky, H.** (2004). *Angststörungen* Wien: Springer-Verlag
- Motallebipour, M., Enroth, S., Punga, T., Ameer, A., Koch, C., Dunham, I., Komorowski, J., Ericsson, J. and Wadelius, C.** (2009). Novel genes in cell cycle control and lipid metabolism with dynamically regulated binding sites for sterol regulatory element-binding protein 1 and RNA polymerase II in HepG2 cells detected by chromatin immunoprecipitation with microarray detection. *FEBS J* **276**, 1878-90.
- Nebcutter.** <http://tools.neb.com/NEBcutter2/index.php>.
- New, A. S., Gelernter, J., Yovell, Y., Trestman, R. L., Nielsen, D. A., Silverman, J., Mitropoulou, V. and Siever, L. J.** (1998). Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive-aggression measures: a preliminary study. *Am J Med Genet* **81**, 13-7.
- Ng, D. C., Zhao, T. T., Yeap, Y. Y., Ngoei, K. R. and Bogoyevitch, M. A.** (2010). c-Jun N-terminal kinase phosphorylation of stathmin confers protection against cellular stress. *J Biol Chem* **285**, 29001-13.
- Ni, X., Chan, K., Bulgin, N., Sicard, T., Bismil, R., McMMain, S. and Kennedy, J. L.** (2006). Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* **40**, 448-53.
- Ni, X., Sicard, T., Bulgin, N., Bismil, R., Chan, K., McMMain, S. and Kennedy, J. L.** (2007). Monoamine oxidase a gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatr Genet* **17**, 153-7.
- Nielsen, D. A., Virkkunen, M., Lappalainen, J., Eggert, M., Brown, G. L., Long, J. C., Goldman, D. and Linnoila, M.** (1998). A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* **55**, 593-602.

Noble, E. P., Ozkaragoz, T. Z., Ritchie, T. L., Zhang, X., Belin, T. R. and Sparkes, R. S. (1998). D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* **81**, 257-67.

Norman, W. T. (1963). Toward an adequate taxonomy of personality attributes. Replicated factor structure in peer nomination personality ratings. *Journal of Abnormal and Social Psychology* **4**.

Nylander, K., Marklund, U., Brattsand, G., Gullberg, M. and Roos, G. (1995). Immunohistochemical detection of oncoprotein 18 (Op18) in malignant lymphomas. *Histochem J* **27**, 155-60.

Ohkawa, N., Fujitani, K., Tokunaga, E., Furuya, S. and Inokuchi, K. (2007). The microtubule destabilizer stathmin mediates the development of dendritic arbors in neuronal cells. *J Cell Sci* **120**, 1447-56.

Okuyama, Y., Ishiguro, H., Nankai, M., Shibuya, H., Watanabe, A. and Arinami, T. (2000). Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. *Mol Psychiatry* **5**, 64-9.

Olivier, B., Pattij, T., Wood, S. J., Oosting, R., Sarnyai, Z. and Toth, M. (2001). The 5-HT(1A) receptor knockout mouse and anxiety. *Behav Pharmacol* **12**, 439-50.

Osone, A. and Takahashi, S. (2006). Possible link between childhood separation anxiety and adulthood personality disorder in patients with anxiety disorders in Japan. *J Clin Psychiatry* **67**, 1451-7.

Ostendorf, F., Angleitner, A. (2004). NEO-PI-R. NEO Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae. Revidierte Fassung. Göttingen: Hogrefe-Verlag.

Palmer, S. J., Santucci, N., Widagdo, J., Bontempo, S. J., Taylor, K. M., Tay, E. S., Hook, J., Lemckert, F., Gunning, P. W. and Hardeman, E. C. (2010). Negative autoregulation of GTF2IRD1 in Williams-Beuren syndrome via a novel DNA binding mechanism. *J Biol Chem* **285**, 4715-24.

Palmer, S. J., Tay, E. S., Santucci, N., Cuc Bach, T. T., Hook, J., Lemckert, F. A., Jamieson, R. V., Gunning, P. W. and Hardeman, E. C. (2007). Expression of Gtf2ird1, the Williams syndrome-associated gene, during mouse development. *Gene Expr Patterns* **7**, 396-404.

Parks, C. L., Robinson, P. S., Sibille, E., Shenk, T. and Toth, M. (1998). Increased anxiety of mice lacking the serotonin1A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 10734-9.

Perna, G., Caldirola, D., Arancio, C. and Bellodi, L. (1997). Panic attacks: a twin study. *Psychiatry Res* **66**, 69-71.

Persson, M. L., Wasserman, D., Jonsson, E. G., Bergman, H., Terenius, L., Gyllander, A., Neiman, J. and Geijer, T. (2000). Search for the influence of the tyrosine hydroxylase (TCAT)(n) repeat polymorphism on personality traits. *Psychiatry Res* **95**, 1-8.

Peschanski, M., Hirsch, E., Dusart, I., Doye, V., Marty, S., Manceau, V. and Sobel, A. (1993). Stathmin: cellular localization of a major phosphoprotein in the adult rat and human CNS. *J Comp Neurol* **337**, 655-68.

Pfleiderer, B., Zinkirciran, S., Arolt, V., Heindel, W., Deckert, J. and Domschke, K. (2007). fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. *World J Biol Psychiatry* **8**, 269-72.

Pinel, P. (1809). *Traité médico - philosophique sur l'aliénation mentale*. Paris: Brosson.

Pollack, M. H., Otto, M. W., Rosenbaum, J. F. and Sachs, G. S. (1992). Personality disorders in patients with panic disorder: association with childhood anxiety disorders, early trauma, comorbidity, and chronicity. *Compr Psychiatry* **33**, 78-83.

R-Development-Core-Team. (2009). R: A Language and Environment for Statistical Computing. *R Foundation for Statistical Computing Vienna, Austria*.

- Ramboz, S., Oosting, R., Amara, D. A., Kung, H. F., Blier, P., Mendelsohn, M., Mann, J. J., Brunner, D. and Hen, R.** (1998). Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 14476-81.
- Regier, D. A., Boyd, J. H., Burke, J. D., Jr., Rae, D. S., Myers, J. K., Kramer, M., Robins, L. N., George, L. K., Karno, M. and Locke, B. Z.** (1988). One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch Gen Psychiatry* **45**, 977-86.
- Reich, J., Noyes, R., Jr. and Troughton, E.** (1987). Dependent personality disorder associated with phobic avoidance in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* **144**, 323-6.
- Reich, J. H.** (1988). DSM-III personality disorders and the outcome of treated panic disorder. *Am J Psychiatry* **145**, 1149-52.
- Reichborn-Kjennerud, T., Czajkowski, N., Neale, M. C., Orstavik, R. E., Torgersen, S., Tambs, K., Roysamb, E., Harris, J. R. and Kendler, K. S.** (2007a). Genetic and environmental influences on dimensional representations of DSM-IV cluster C personality disorders: a population-based multivariate twin study. *Psychol Med* **37**, 645-53.
- Reichborn-Kjennerud, T., Czajkowski, N., Torgersen, S., Neale, M. C., Orstavik, R. E., Tambs, K. and Kendler, K. S.** (2007b). The relationship between avoidant personality disorder and social phobia: a population-based twin study. *Am J Psychiatry* **164**, 1722-8.
- Reif, A. and Lesch, K. P.** (2003). Toward a molecular architecture of personality. *Behav Brain Res* **139**, 1-20.
- Reif, A., Weber, H., Domschke, K., Klauke, B., Baumann, C., Jacob, C. P., Strohle, A., Gerlach, A. L., Alpers, G. W., Pauli, P. et al.** (2012). Meta-analysis argues for a female-specific role of MAOA-uVNTR in panic disorder in four European populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **159B**, 786-93.
- Robins, L. N., Wing, J., Wittchen, H. U., Helzer, J. E., Babor, T. F., Burke, J., Farmer, A., Jablenski, A., Pickens, R., Regier, D. A. et al.** (1988). The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* **45**, 1069-77.
- Rogan, M. T., Staubli, U. V. and LeDoux, J. E.** (1997). Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature* **390**, 604-7.
- Ronai, Z., Szekely, A., Nemoda, Z., Lakatos, K., Gervai, J., Staub, M. and Sasvari-Szekely, M.** (2001). Association between Novelty Seeking and the -521 C/T polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene. *Mol Psychiatry* **6**, 35-8.
- Rothe, C., Gutknecht, L., Freitag, C., Tauber, R., Mossner, R., Franke, P., Fritze, J., Wagner, G., Peikert, G., Wenda, B. et al.** (2004). Association of a functional 1019C>G 5-HT1A receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol* **7**, 189-92.
- Rozen.** (2000). <http://www.genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer/primer3.cgi>.
- Rue, S. W., Kim, B. W., Jun, D. Y. and Kim, Y. H.** (2001). Nucleotide sequence and cell cycle-associated differential expression of ZF5128, a novel Kruppel type zinc finger protein gene. *Biochim Biophys Acta* **1522**, 230-7.
- Sakai, Y., Kumano, H., Nishikawa, M., Sakano, Y., Kaiya, H., Imabayashi, E., Ohnishi, T., Matsuda, H., Yasuda, A., Sato, A. et al.** (2005). Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport* **16**, 927-31.
- Sanger, F., Nicklen, S. and Coulson, A. R.** (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **74**, 5463-7.
- Sass, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M.** (2001). Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Saulsman, L. M. and Page, A. C.** (2004). The five-factor model and personality disorder empirical literature: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* **23**, 1055-85.

- Schatzberg, A. F.** (2000). New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry* **61 Suppl** 11, 9-17.
- Schepank, H.** (1996). Zwillingschicksale. Gesundheit und psychische Erkrankungen bei 100 Zwillingen im Verlauf von drei Jahrzehnten. Stuttgart: Enke.
- Schneider, K.** (1923). Die psychopathischen Persönlichkeiten. Leipzig: Franz Deuticke.
- Schneider, K.** (1928). Die psychopathischen Persönlichkeiten. Wien: Franz Deuticke.
- Schneider, P., Evans, L., Ross-Lee, L., Wiltshire, B., Eadie, M., Kenardy, J. and Hoey, H.** (1987). Plasma biogenic amine levels in agoraphobia with panic attacks. *Pharmacopsychiatry* **20**, 102-4.
- Schneider, S., Margraf, J.** (1998). Agoraphobie und Panikstörung. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Schubart, U. K., Xu, J., Fan, W., Cheng, G., Goldstein, H., Alpini, G., Shafritz, D. A., Amat, J. A., Farooq, M., Norton, W. T. et al.** (1992). Widespread differentiation stage-specific expression of the gene encoding phosphoprotein p19 (metablastin) in mammalian cells. *Differentiation* **51**, 21-32.
- Schubart, U. K., Yu, J., Amat, J. A., Wang, Z., Hoffmann, M. K. and Edelmann, W.** (1996). Normal development of mice lacking metablastin (P19), a phosphoprotein implicated in cell cycle regulation. *J Biol Chem* **271**, 14062-6.
- Seyffert, W.** (1998). Lehrbuch der Genetik. Stuttgart Gustav Fischer Verlag.
- Shumyatsky, G. P., Malleret, G., Shin, R. M., Takizawa, S., Tully, K., Tsvetkov, E., Zakharenko, S. S., Joseph, J., Vronskaya, S., Yin, D. et al.** (2005). stathmin, a gene enriched in the amygdala, controls both learned and innate fear. *Cell* **123**, 697-709.
- Shumyatsky, G. P., Tsvetkov, E., Malleret, G., Vronskaya, S., Hatton, M., Hampton, L., Batten, J. F., Dulac, C., Kandel, E. R. and Bolshakov, V. Y.** (2002). Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear. *Cell* **111**, 905-18.
- Silove, D., Harris, M., Morgan, A., Boyce, P., Manicavasagar, V., Hadzi-Pavlovic, D. and Wilhelm, K.** (1995). Is early separation anxiety a specific precursor of panic disorder-agoraphobia? A community study. *Psychol Med* **25**, 405-11.
- Simon, W.** (2006). Persönlichkeitsmodelle und Persönlichkeitstests. Offenbach/Main: GABAL-Verlag GmbH.
- Slof-Op 't Landt, M. C., Meulenbelt, I., Bartels, M., Suchiman, E., Middeldorp, C. M., Houwing-Duistermaat, J. J., van Trier, J., Onkenhout, E. J., Vink, J. M., van Beijsterveldt, C. E. et al.** (2011). Association study in eating disorders: TPH2 associates with anorexia nervosa and self-induced vomiting. *Genes Brain Behav* **10**, 236-43.
- Smoller, J. W., Gardner-Schuster, E. and Covino, J.** (2008a). The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* **148C**, 118-26.
- Smoller, J. W., Paulus, M. P., Fagerness, J. A., Purcell, S., Yamaki, L. H., Hirshfeld-Becker, D., Biederman, J., Rosenbaum, J. F., Gelernter, J. and Stein, M. B.** (2008b). Influence of RGS2 on anxiety-related temperament, personality, and brain function. *Arch Gen Psychiatry* **65**, 298-308.
- Smoller, J. W., Rosenbaum, J. F., Biederman, J., Kennedy, J., Dai, D., Racette, S. R., Laird, N. M., Kagan, J., Snidman, N., Hirshfeld-Becker, D. et al.** (2003). Association of a genetic marker at the corticotropin-releasing hormone locus with behavioral inhibition. *Biol Psychiatry* **54**, 1376-81.
- Smoller, J. W. and Tsuang, M. T.** (1998). Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry* **155**, 1152-62.
- Smoller, J. W., Yamaki, L. H., Fagerness, J. A., Biederman, J., Racette, S., Laird, N. M., Kagan, J., Snidman, N., Faraone, S. V., Hirshfeld-Becker, D. et al.** (2005). The corticotropin-releasing hormone gene and behavioral inhibition in children at risk for panic disorder. *Biol Psychiatry* **57**, 1485-92.

- Spitzer, R. L., Endicott, J. and Robins, E.** (1978). Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* **35**, 773-82.
- Staner, L., Hilger, C., Hentges, F., Monreal, J., Hoffmann, A., Couturier, M., Le Bon, O., Stefos, G., Souery, D. and Mendlewicz, J.** (1998). Association between novelty-seeking and the dopamine D3 receptor gene in bipolar patients: a preliminary report. *Am J Med Genet* **81**, 192-4.
- Starcevic, V. and Bogojevic, G.** (1997). Comorbidity of panic disorder with agoraphobia and specific phobia: relationship with the subtypes of specific phobia. *Compr Psychiatry* **38**, 315-20.
- Stein, M. B., Fallin, M. D., Schork, N. J. and Gelernter, J.** (2005). COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacology* **30**, 2092-102.
- Stein, M. B., Tancer, M. E. and Uhde, T. W.** (1990). Major depression in patients with panic disorder: factors associated with course and recurrence. *J Affect Disord* **19**, 287-96.
- Strey, C. W., Spellman, D., Stieber, A., Gonatas, J. O., Wang, X., Lambris, J. D. and Gonatas, N. K.** (2004). Dysregulation of stathmin, a microtubule-destabilizing protein, and up-regulation of Hsp25, Hsp27, and the antioxidant peroxiredoxin 6 in a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Pathol* **165**, 1701-18.
- Strous, R. D., Bark, N., Parsia, S. S., Volavka, J. and Lachman, H. M.** (1997). Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Res* **69**, 71-7.
- Sutin, A. R., Beason-Held, L. L., Dotson, V. M., Resnick, S. M. and Costa, P. T., Jr.** (2010). The neural correlates of Neuroticism differ by sex prospectively mediate depressive symptoms among older women. *J Affect Disord* **127**, 241-7.
- Tantin, D., Tussie-Luna, M. I., Roy, A. L. and Sharp, P. A.** (2004). Regulation of immunoglobulin promoter activity by TFII-I class transcription factors. *J Biol Chem* **279**, 5460-9.
- Targum, S. D.** (1990). Differential responses to anxiogenic challenge studies in patients with major depressive disorder and panic disorder. *Biol Psychiatry* **28**, 21-34.
- Thorgeirsson, T. E., Oskarsson, H., Desnica, N., Kostic, J. P., Stefansson, J. G., Kolbeinsson, H., Lindal, E., Gagunashvili, N., Frigge, M. L., Kong, A. et al.** (2003). Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. *Am J Hum Genet* **72**, 1221-30.
- Torgersen, S., Kringlen, E. and Cramer, V.** (2001). The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry* **58**, 590-6.
- Torgersen, S., Lygren, S., Oien, P. A., Skre, I., Onstad, S., Edvardsen, J., Tambs, K. and Kringlen, E.** (2000). A twin study of personality disorders. *Compr Psychiatry* **41**, 416-25.
- Tsvetkov, E., Carlezon, W. A., Benes, F. M., Kandel, E. R. and Bolshakov, V. Y.** (2002). Fear conditioning occludes LTP-induced presynaptic enhancement of synaptic transmission in the cortical pathway to the lateral amygdala. *Neuron* **34**, 289-300.
- Tsvetkov, E., Shin, R. M. and Bolshakov, V. Y.** (2004). Glutamate uptake determines pathway specificity of long-term potentiation in the neural circuitry of fear conditioning. *Neuron* **41**, 139-51.
- Tupes, E. C., Christal R. E.** (1961). Recurrent personality factors based on trait ratings. *USAF Technical Report*.
- van Rossum, D., Kuhse, J. and Betz, H.** (1999). Dynamic interaction between soluble tubulin and C-terminal domains of N-methyl-D-aspartate receptor subunits. *J Neurochem* **72**, 962-73.
- Van Velzen, C. J. and Emmelkamp, P. M.** (1996). The assessment of personality disorders: implications for cognitive and behavior therapy. *Behav Res Ther* **34**, 655-68.

- Velasco, A., Tabernero, A. and Medina, J. M.** (2003). Role of oleic acid as a neurotrophic factor is supported in vivo by the expression of GAP-43 subsequent to the activation of SREBP-1 and the up-regulation of stearoyl-CoA desaturase during postnatal development of the brain. *Brain Res* **977**, 103-11.
- Versiani, M., Cassano, G., Perugi, G., Benedetti, A., Mastalli, L., Nardi, A. and Savino, M.** (2002). Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* **63**, 31-7.
- Vieland, V. J., Goodman, D. W., Chapman, T. and Fyer, A. J.** (1996). New segregation analysis of panic disorder. *Am J Med Genet* **67**, 147-53.
- Viken, R. J., Rose, R. J., Kaprio, J. and Koskenvuo, M.** (1994). A developmental genetic analysis of adult personality: extraversion and neuroticism from 18 to 59 years of age. *J Pers Soc Psychol* **66**, 722-30.
- Wang, T. J., Huang, S. Y., Lin, W. W., Lo, H. Y., Wu, P. L., Wang, Y. S., Wu, Y. S., Ko, H. C., Shih, J. C. and Lu, R. B.** (2007). Possible interaction between MAOA and DRD2 genes associated with antisocial alcoholism among Han Chinese men in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **31**, 108-14.
- Watabe-Uchida, M., John, K. A., Janas, J. A., Newey, S. E. and Van Aelst, L.** (2006). The Rac activator DOCK7 regulates neuronal polarity through local phosphorylation of stathmin/Op18. *Neuron* **51**, 727-39.
- Wedekind, D., Bandelow, B., Broocks, A., Hajak, G. and Ruther, E.** (2000). Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. *J Neural Transm* **107**, 831-7.
- Weissman, M. M.** (1993). Family genetic studies of panic disorder. *J Psychiatr Res* **27 Suppl 1**, 69-78.
- Welkowitz, L. A., Papp, L., Martinez, J., Browne, S. and Gorman, J. M.** (1999). Instructional set and physiological response to CO₂ inhalation. *Am J Psychiatry* **156**, 745-8.
- Weller, A., Leguisamo, A. C., Towns, L., Ramboz, S., Bagiella, E., Hofer, M., Hen, R. and Brunner, D.** (2003). Maternal effects in infant and adult phenotypes of 5HT1A and 5HT1B receptor knockout mice. *Dev Psychobiol* **42**, 194-205.
- Wen, H. L., Lin, Y. T., Ting, C. H., Lin-Chao, S., Li, H. and Hsieh-Li, H. M.** (2010). Stathmin, a microtubule-destabilizing protein, is dysregulated in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* **19**, 1766-78.
- Westphal, C.** (1872). Die Agoraphobie, eine neuropathische Erscheinung. *Arch Psychiat* **3**.
- WHO, W. H. O.** (1991). Tenth Revision of the International Classification of Diseases, Chapter V (F): Mental and Behavioral Disorders. Geneva.
- WHO, W. H. O.** (1993). Klassifikation psychischer Krankheiten. Klinisch diagnostische Leitlinien nach Kapitel V der ICD-10. Bern: Huber.
- Wiggings, J. S., Pincus, A. L.** (1992). Personality: Structure and assessment. *Annual Review of Psychology* **43**.
- Winslow, J. T. and Insel, T. R.** (1990). Serotonergic and catecholaminergic reuptake inhibitors have opposite effects on the ultrasonic isolation calls of rat pups. *Neuropsychopharmacology* **3**, 51-9.
- Wise, C. D., Berger, B. D. and Stein, L.** (1972). Benzodiazepines: anxiety-reducing activity by reduction of serotonin turnover in the brain. *Science* **177**, 180-3.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Fydrich, T.** (1997). Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Wittchen, H. U., Essau, C. A. and Krieg, J. C.** (1991). Anxiety disorders: similarities and differences of comorbidity in treated and untreated groups. *Br J Psychiatry Suppl*, 23-33.
- Wittchen, H. U., Essau, C. A., von Zerssen, D., Krieg, J. C. and Zaudig, M.** (1992). Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **241**, 247-58.

Wu, L. J., Ko, S. W., Toyoda, H., Zhao, M. G., Xu, H., Vadakkan, K. I., Ren, M., Knifed, E., Shum, F., Quan, J. et al. (2007). Increased anxiety-like behavior and enhanced synaptic efficacy in the amygdala of GluR5 knockout mice. *PLoS One* **2**, e167.

Yalcin, B., Willis-Owen, S. A., Fullerton, J., Meesaq, A., Deacon, R. M., Rawlins, J. N., Copley, R. R., Morris, A. P., Flint, J. and Mott, R. (2004). Genetic dissection of a behavioral quantitative trait locus shows that *Rgs2* modulates anxiety in mice. *Nat Genet* **36**, 1197-202.

Yamada, K., Matsuzaki, S., Hattori, T., Kuwahara, R., Taniguchi, M., Hashimoto, H., Shintani, N., Baba, A., Kumamoto, N., Yoshikawa, T. et al. (2010). Increased stathmin1 expression in the dentate gyrus of mice causes abnormal axonal arborizations. *PLoS One* **5**, e8596.

Yonkers, K. A., Zlotnick, C., Allsworth, J., Warshaw, M., Shea, T. and Keller, M. B. (1998). Is the course of panic disorder the same in women and men? *Am J Psychiatry* **155**, 596-602.

Zhao. (2004). <http://www.iop.kcl.ac.uk/iop/Departments/GEpiBSt/Software.shtml>

Zintzaras, E. and Sakelaridis, N. (2007). Is 472G/A catechol-O-methyl-transferase gene polymorphism related to panic disorder? *Psychiatr Genet* **17**, 267-73.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „threshold liability modell“ von Faraone.....	20
Abbildung 2: genomische Organisation des <i>Stathmin</i> -Gens.....	33
Abbildung 3: Röntgenkristallstruktur des Komplexes Tubulin-Stathmindomäne.....	35
Abbildung 4: Der Einfluss Stathmins auf die Mikrotubulidynamik.....	36
Abbildung 5: Lokalisation der Promotor-Polymorphismen.....	39
Abbildung 6: Agarose-Gelelektrophorese des rs182455.....	57
Abbildung 7a und b: <i>Stathmin</i> rs182455: Einfluss auf Persönlichkeitseigenschaften bei Patienten mit Cluster B und C Persönlichkeitsstörungen.....	59
Abbildung 8: Sequenzausschnitt um den STR-Bereich im <i>Stathmin</i> -Gen.....	63
Abbildung 9 : Sequenzausschnitt um den STR-Bereich im <i>Stathmin</i> -Gen.....	63
Abbildung 10: ATC-Sequenzwiederholung im STR-Bereich des <i>Stathmin</i> -Gens.....	64
Abbildung 11: Allel-spezifische Primer für den STR-Bereich.....	64
Abbildung 12: Trennung der PCR-Ansätze für Ko216 ((TAA) ₁₄ -(ATC) ₁ und (TAA) ₁₃ -(ATC) ₂).....	65
Abbildung 13: Trennung der PCR-Ansätze für Ko193 ((TAA) ₁₃ -(ATC) ₂ homozygot).....	65
Abbildung 14: Trennung der PCR-Ansätze für Ko207 ((TAA) ₁₄ -(ATC) ₁ homozygot).....	66
Abbildung 15: Trennung der PCR-Ansätze für Ko198 ((TAA) ₁₀ -(ATC) ₂ und (TAA) ₁₄ -(ATC) ₂).....	66
Abbildung 16: Trennung der PCR-Ansätze für Ko237 ((TAA) ₁₃ -(ATC) ₁ und (TAA) ₁₄ -(ATC) ₁).....	67
Abbildung 17: Trennung der PCR-Ansätze für Ko205 ((TAA) ₁₃ -(ATC) ₂ und (TAA) ₁₅ -(ATC) ₁).....	67
Abbildung 18: Assoziation zwischen STR-Genotypen und NEO-PI-R Neurotizismus-Facetten.....	69

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dimensionen und Facetten des NEO-PI-R.....	3
Tabelle 2: Dimensionen und Subskalen des TPQ.....	5
Tabelle 3: Einfluss des rs182455 auf Persönlichkeitseigenschaften.....	58
Tabelle 4: Assoziationsanalyse des rs182455 für Cluster C Persönlichkeitsstörungen.....	60
Tabelle 5: Assoziationsanalyse des rs182455 für Panikstörung und Agoraphobie.....	61
Tabelle 6: ANOVA-Ergebnisse des STR-Bereichs bezüglich der NEO-PI-R Neurotizismus-Facetten bei Patienten mit Cluster B und C Persönlichkeitsstörungen.....	68
Tabelle 7: Assoziationsanalyse für den STR-Bereich (ATC-Insertionspolymorphismus) bezüglich Persönlichkeitsstörungen.....	70
Tabelle 8: Assoziationsanalyse für den STR-Bereich (Trinukleotid-Wiederholung TAA) bezüglich Persönlichkeitsstörungen.....	71
Tabelle 9: Assoziationsanalyse für den STR-Bereich (ATC-Insertionspolymorphismus) bezüglich Panikstörung und Agoraphobie.....	72
Tabelle 10: Assoziationsanalyse für den STR-Bereich (Trinukleotid-Wiederholung TAA) bezüglich Panikstörung und Agoraphobie.....	74
Tabelle 11: <i>Two-Locus Linkage Disequilibrium</i> zwischen rs182455 und der STR-Region bezüglich Persönlichkeitsstörungen.....	75
Tabelle 12: <i>Two-Locus Linkage Disequilibrium</i> zwischen rs182455 und der STR-Region bezüglich Panikstörung und Agoraphobie.....	76
Tabelle 13: Haplotypanalyse des STR-Bereichs bezüglich Cluster C Persönlichkeitstörungen.....	78
Tabelle 14: Haplotypanalyse des STR-Bereichs (ATC-Insertionspolymorphismus mit 13 bzw. 14 TAA-Wiederholungen) bezüglich Cluster C Persönlichkeitsstörungen.....	81
Tabelle 15: Haplotypanalyse aus rs182455 und der STR-Region bezüglich Cluster C Persönlichkeitsstörungen.....	83
Tabelle 16: Haplotypanalyse aus rs182455 und dem ATC-Insertionspolymorphismus der STR-Region bezüglich Cluster C Persönlichkeitsstörungen.....	86
Tabelle 17: Haplotypanalyse des STR-Bereichs bezüglich der Panikstörung und Agoraphobie.....	89
Tabelle 18: Haplotypanalyse des STR-Bereichs (ATC-Insertionspolymorphismus mit 13 bzw. 14 TAA-Wiederholungen) bezüglich der Panikstörung und Agoraphobie.....	92
Tabelle 19: Haplotypanalyse aus rs182455 und der STR-Region bezüglich der Panikstörung und Agoraphobie.....	94
Tabelle 20: Haplotypanalyse aus rs182455 und dem ATC-Insertionspolymorphismus der STR-Region bezüglich der Panikstörung und Agoraphobie.....	96
Tabelle 21: Übersicht über die Assoziationen des rs182455 und des STR-Bereichs.....	102

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich von Herzen bei Herrn Prof. Dr. Andreas Reif bedanken für die Einführung in die Welt der Psychiatrie und die Ideen und Möglichkeiten, die er mir während meiner Zeit in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie gab und bis heute gibt. Seine Betreuung und Unterstützung gingen stets weit über seine brillanten wissenschaftlichen Ratschläge hinaus. Ich bin sehr dankbar, einen solchen Mentor zu haben, der mir die wichtigsten Werte der Wissenschaft mit auf den Weg gegeben hat und meine Begeisterung für das Fach der Psychiatrie geweckt hat.

Bei Herrn Prof. Dr. Andreas Warnke bedanke ich mich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens. Auch er war in dieser Zeit stets ein Mentor für mich, der über die wissenschaftliche Beratung hinaus stets Wertevermittlung und Menschlichkeit in den Fokus des wissenschaftlichen und klinischen Arbeitens gestellt hat. Ich bin ihm für diese immense Unterstützung in den vergangenen Jahren von Herzen dankbar.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch Frau Dr. Sabine Herterich für die herausragende Unterstützung und Zusammenarbeit, die tolle Atmosphäre in ihrer Arbeitsgruppe und die Anleitung zum effektiven wissenschaftlichen Arbeiten.

Mein herzlicher Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Andreas Reif, insbesondere ein herzliches Dankeschön an Theresia Töpner, Gabriela Ortega und Nicole Steigerwald, die mich bei den Experimenten großartig unterstützt haben und die Laborstunden stets zu einem Ereignis gemacht haben.

Vielen wissenschaftlichen Kollegen bin ich zu großem Dank verpflichtet, da sie mich durch wertvolle Ratschläge und besondere Techniken unterstützt haben. Mein besonderer Dank hierbei geht an Herrn Prof. Dr. Alexander Strobel, Frau Dr. Heike Weber, Herrn PD Dr. Christian Jacob, Frau Dr. Sarah Kittel-Schneider und Herrn Prof. Dr. Jürgen Deckert.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und ganz besonders meinem Mann Moritz, deren Liebe, Zusammenhalt und Unterstützung ich die Vollendung dieser Arbeit zu verdanken habe.

Curriculum vitae

Persönliche Angaben:

Name: Julia Katharina Heupel, geb. Haderlein

Schulbildung:

September 1989 – Juli 1993 Volksschule Neuendettelsau
September 1993 – Juli 2000 Laurentius-Gymnasium Neuendettelsau
September 2000 – Juni 2002 Johann-Sebastian-Bach-Gymnasium Windsbach,
Abschluss der allgemeinen Hochschulreife

Hochschulausbildung:

Oktober 2002 – Juni 2006 Studium der Biomedizin an der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Abschluss Bachelor of Science (B. Sc)
April 2004 – Juni 2009 Studium der Humanmedizin an der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Abschluss des
Studiums mit der zweiten ärztlichen Prüfung

berufliche Erfahrung:

August 2009 – Dezember 2011 Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der
Universität Würzburg
Seit Januar 2012 Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie der Universität
Würzburg