

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

Direktor: Prof. Dr. J. Deckert

Untersuchung der genetischen Komponente
Spezifischer Phobien
am Beispiel der Spinnen - und
Zahnbehandlungsphobie

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

vorgelegt von:

Agnes Magdalena Geisler

aus Helbra

Würzburg, Februar 2011

Referent: Prof. Dr. med. K. P. Lesch
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. M. Herrmann
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2011

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Charakteristika der Phobien	2
1.1.1	Angst - Störung	2
1.1.2	Epidemiologie der Spezifischen Phobien	4
1.1.3	Ätiologie	5
1.1.4	Zentralnervöse Verarbeitung der Furcht	9
1.1.5	Diagnostik	12
1.2	Neurotransmitter	14
1.2.1	Serotonerges System	15
1.2.2	Dopaminerges System	17
1.3	Molekulargenetik	19
1.3.1	Formen genetischer Polymorphismen	19
1.3.2	Genotyp - Phänotyp - Endophänotyp	21
1.3.3	Linkage Analysen und Allel-Assoziationsstudien	21
1.4	Kandidatengene	23
1.4.1	Serotonintransporter 5HTT	23
1.4.2	Serotoninrezeptor 5HT1A	25
1.4.3	Dopamintransporter DAT	27
1.4.4	Dopaminrezeptor DRD4	28
1.4.5	Catechol-O-Methyltransferase COMT	30
1.4.6	Brain-derived neutrophic factor BDNF	31
1.5	Zusammenfassung der Einleitung und Hypothesen	32
2	Materialien und Methoden	35
2.1	Patienten- und Kontrollgruppe	35
2.1.1	Zur Untersuchung von Spinnenphobikern	35
2.1.2	Zur Untersuchung an Dentalphobikern	35
2.1.3	Tests	36
2.2	Materialien, Chemikalien und Geräte	40
2.2.1	Materialien	40
2.2.2	Chemikalien	42
2.2.3	Geräte	43
2.3	Methoden	44
2.3.1	DNA-Gewinnung	45
2.3.2	DNA-Extraktion	45

2.3.3	PCR	46
2.3.4	Agarosegel-Elektrophorese	50
2.3.5	Restriktionsverdau	50
2.3.6	Statistische Auswertung	52
3	Ergebnisse	53
3.1	Stichproben	53
3.2	Geschlechterverteilung der Stichprobe	53
3.3	Allel- und Genotypenverteilung der Stichprobe	54
3.4	Untersuchung zur Verteilung der Spinnenphobiker und Kontrollper- sonen unter den einzelnen Genotypen	55
3.5	Fragebogenergebnisse	56
3.5.1	Dentalphobie-Fragebogenergebnisse	56
3.5.2	Spinnenphobie-Fragebogenergebnisse	59
3.5.3	Unterschiede zwischen Kontrollgruppe, Spinnenphobiker und den Polymorphismen in den Fragebogen	64
4	Diskussion	71
4.1	Geschlechterverteilung der Stichprobe	71
4.2	Allel- und Genotypenverteilung der Stichprobe	71
4.3	Fragebogen	72
4.3.1	Dentalphobien	72
4.3.2	Spinnenphobien	75
4.4	Zusammenfassender Vergleich der Spinnen- und Dentalphobieunter- suchungen	80
4.4.1	Kandidatengene	80
4.4.2	Assoziierte und Nicht-assoziierte Ängste	81
5	Zusammenfassung	83
6	Anhang	84
6.1	Tab.12: PCR-Ergebnisse & Geschlechterverteilung der Probanden . . .	84
7	Literaturverzeichnis	88
8	Danksagung	106
9	Curriculum Vitae	107

Abbildungsverzeichnis

1	Phobos: griechisch-römisches Mosaik	1
2	Schema der Konditionierung	6
3	Eysencks Temperamentsystem	9
4	Rolle der Amygdala bei Furchtentstehung	12
5	Serotoninbiosynthese	16
6	Dopaminbiosynthese	19
7	Dopaminerge Synapse	20
8	Endophänotyp	22
9	HT1A Rezeptorverteilung	26
10	DRD4 - Polymorphismusvarianten	29
11	Probengewinnung und -aufbereitung	45
12	Schema des PCR-Zyklus	47
13	Schema einer Gelelektrophorese	51
14	PCR-Produktbanden auf Agarosegel	51

Tabellenverzeichnis

1	Klassifikation der Angststörungen	3
2	Klinische Merkmale Spezifischer Phobien	5
3	Diagnosekriterien ICD 10 und DSM IV	14
4	PCR-Protokolle	49
5	Digest-Protokolle	52
6	Geschlechterverteilung in der Stichprobe	53
7	Allel- und Genotypverteilung in der Stichprobe	55
8	Verteilung Phobiker & Kontrollen auf Polymorphismen	56
9	Ergebnisse der Dentalphobiefragebogen	59
10	Ergebnisse der Spinnenphobiefragebogen	63
11	Vergleich der Fragebogenergebnisse zwischen Kontroll- und Phobiker- gruppe der Polymorphismen	70
12	PCR-Ergebnisse und Geschlechterverteilung der Probanden	87

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung
ASI	Angstsensitivitätsindex
AZ	Allgemeinzustand
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
bp	Basenpaar
BSA	bovines Serumalbumin
BseGI	ein Restriktionsenzym
Bsp.	Beispiel
bwz.	beziehungsweise
CS	konditionierter Reiz
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DA	Dopamin
DAT	Dopamintransporter
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
DCQ	Dental Cognitions Questionnaire
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
dd	destilliert
DFS	Dental Fear Survey
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynucleotidtriphosphat
DRD4	Dopaminrezeptor 4
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
dTTP	Desoxythymidintriphosphat
FAS	Fragebogen zur Angst vor Spinnen
fMRI	funktionale Magnetresonanztomographie
HCL	Chlorwasserstoff
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
KCl	Kaliumchlorid
kbp	Kilo-Basenpaar
LP	Lebenszeitprävalenz
MAO	Monoaminoxidase
med.	medizinisch
Met	Methionin
MgCl ₂	Magnesiumchlorid
mod.	modifiziert
Ncl.	Nucleus
(NH ₄) ₂ SO ₄	Ammoniumsulfat
kb	kilobase
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PCQ	Phobic Origins Questionnaire

PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positronen Emissionstomographie
PTSD	Post-traumatic Stress Disorder
QTL	Quantitative Trait Locus
R-IDCI	Revised Iowa Dental Control Index
SAS	Spinnenangstscreening
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPF	Spinnenphobiefragebogen
SSRI	Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer
STAI	State-Trait-Anxiety Inventory
TAE-Puffer	Tris-Acetat-EDTA-Puffer
US	unkonditionierter Reiz
UV-Licht	ultraviolettes Licht
V	Volt
v.a.	vor allem
Val	Valin
VNTR	Variable number tandem repeat
ZNS	Zentralnervensystem
5HT	Serotonin
5HTT	Serotonintransporter
5HT1A	Serotoninrezeptor 1A
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-2-(Di-N-Propylamino)Tetralin

1 Einleitung

Theseus opferte dem Gott Phobos in der Nacht, bevor er in die Schlacht gegen die Amazonen zog. So ist es in der griechischen Mythologie zu lesen [142]. Warum opferte er gerade dem Gott Phobos? Phobos, der Gott der panischen Angst, sowie sein Zwillingsbruder Deimos, Gott über Angst, Furcht und Terror, begleiteten ihren Vater, den Kriegsgott Ares, in den Kampf. Die beiden Brüder steuerten den Streitwagen bereits vor dem eigentlichen Angriff in das feindliche Lager, um Furcht und Schrecken unter den Kriegern zu verbreiten. Um seine eigenen Truppen vor diesem Schicksal zu bewahren, verehrte Theseus den Gott Phobos (Abbildung 1).

Dieser Auszug aus der griechischen Mythologie beschreibt recht gut die Merkmale der Phobie.

Eine neuere Definition lautet wie folgt: „Phobien (griech. Phobos = Terror) sind äußerst intensive und persistente Furchtreaktionen, welche durch spezifische Situationen oder Objekte ausgelöst werden und von dem zwingenden Wunsch begleitet sind, diese Situationen oder Objekte zu vermeiden. Die Intensität der Furchtreaktion erscheint einem Außenstehenden, entsprechend der realen Gefahr dieser Situation, unangemessen und eigentümlich. Zumeist hat der Phobiker selbst auch Einsicht in diese Irrationalität seiner



Abbildung 1: Phobos: griechisch-römisches Mosaik [1]

Furchtreaktion, vermag sie aber nicht willentlich unter Kontrolle zu halten.“ [63]

Die Wissenschaft hat heute andere Erklärungen für Ängste, als den Unwillen der Götter. In dieser Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob Polymorphismen in Genen, die das Neurotransmittersystem beeinflussen, prädisponierend für das Auftreten Spezifischer Phobien sein können. Ich habe mich speziell mit den Spinnen- und Dentalphobien auseinandergesetzt.

Die Idee zu dieser Arbeit entstand in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Alpers und Frau Dr. Gerdes vom Lehrstuhl für Psychologie I der Universität Würzburg. Im Rahmen eines Projektes ergab sich die Frage einer genetischen Prädisposition der Phobien. Diese werden oft als „Modellstörung“ der Ängste empirisch untersucht. Ihr relativ häufiges Auftreten erleichtert die Rekrutierung von Versuchspersonen [151]. Zudem weisen Spezifische Phobien im Vergleich zu anderen Angststörungen eine niedrige Komorbiditätsrate auf [10]. Für die klinischen Untersuchungen ist weiterhin von Vorteil, dass die angstausslösenden Objekte klar definiert sind [55].

1.1 Charakteristika der Phobien

1.1.1 Angst - Störung

Davis definiert Angst als hypothetisches Konstrukt, das Verhaltensweisen, die bei Konfrontation des Organismus mit lebensbedrohlichen Situationen entstehen, erklärt [32]. Angst ist durch die natürliche Selektion geformt. Sie stellt eine Anpassung an Situationen dar, die im Laufe der Evolution immer wieder auftraten und für die genetische Fitness von Bedeutung waren [74, 128]. Weiterhin ist Angst eine adaptive Konsequenz des Individuums auf Stress mit dem Ziel, den Stressfaktor zu bewältigen. Bei einer Angststörung funktioniert dieser Mechanismus nicht. Die Angst persistiert, nimmt zu. Angst stellt einen ungerichteten Gefühlszustand bei Wahrnehmung unbestimmter Gefahr dar. Furcht dagegen ist eine spezifische, motorische, physiologische und subjektive Reaktion, bei Identifikation eines konkreten Gefahrenobjektes, einer Gefahrensituation oder bei Auslösung eines entsprechenden Bewältigungsmechanismus. In dieser Terminologie ist Angst typisch für Patienten mit Panikattacken, unangebrachte Furcht dagegen für Phobiker. In der Klinik wird meist nicht zwischen diesen beiden Begriffen differenziert. Man spricht hier von „Angststörungen“ [49].

Die Phobie als Angststörung muss, wie andere Erkrankungen aus diesem Kreis, als komplexes Reaktionsmuster auf mehreren Ebenen verstanden werden. Angst ist, wie von Mark und Nesse argumentiert, gut, wenn sie fein reguliert ist. Zuviel Angst behindert, zuwenig macht unvorsichtig. „Allerdings kommen Menschen mit zuwenig Angst nicht zum Psychiater und diese Störung wartet noch darauf genauer beschrieben zu werden“ [111]. Die biologische Funktion von Emotionen besteht in der Disposition zur Handlung; eine rasche Reaktion auf Gefahren ist wichtig. Neben dem Erleben ist also auch das Verhalten integraler Bestandteil der Emotion. Die vielfältigen Facetten emotionaler Reaktionen werden heute am häufigsten in drei Bereiche untergliedert. Diese werden als relativ selbständige Reaktionssysteme aufgefasst:

1. verbal-kognitive Ebene (Sagen und Denken)
2. motorische Ebene / Verhaltensebene (Tun)
3. physiologische Ebene (körperliche Vorgänge)

Für Phobien ist charakteristisch, daß sie sich auf ein bestimmtes Objekt oder eine genau umschriebene Situation beziehen. Krankhaft wird die Phobie, wenn die Angst, trotz des Wissens der Ungefährlichkeit des Objektes, bestehen bleibt und die Lebensführung beeinflusst wird. Typisch für Phobien sind die Erwartungsangst und als wichtigste Bewältigungsstrategie das Vermeiden („Flüchten“). Wenn dies nicht mehr möglich ist, entsteht aus der „Furcht“ die „Angst“. Das Ausmaß der Angst

kann bei einer Phobie von leichtem Unbehagen bis zur panischen Angst reichen. Die Erwartungsangst aktiviert das sympathische Nervensystem und es kommt zu Herzrasen, Schwitzen, Atemnot, Übelkeit und Muskelanspannung. Diese physiologischen Reaktionen wirken angstverstärkend.

Die Klassifikation der Angststörungen erfolgt heute anhand von 2 Systemen. In der zurzeit weltweit am häufigsten verwendeten vierten Version des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders bzw. der aktuellen Version DSM-IV-TR (2007) werden Phobien zur Gruppe der Angststörungen gerechnet. Im zweiten großen nosologischen System, der „International Classification of Diseases“ (ICD) der WHO wählte man in der 10. Version 1992 eine Kategorisierung der Störungen nach deskriptiven Merkmalen. Beide Systeme wurden einander angeglichen (Tabelle 1). Die Kategorisierung basiert auf der Symptomatologie, dem Alter bei Erkrankungsbeginn, dem Geschlechterverhältnis, sowie der Reaktion auf therapeutische Maßnahmen.

Klassifikation der Angststörung nach DSM-IV (1996)		ICD-10 (1992)	
Phobien	300.2X	(Primäre) Phobische Störungen	F40.X
Agoraphobie	300.22	Agoraphobie	
(ohne Panikstörung in Vorgeschichte)		- ohne Panikstörung	F40.00
Soziale Phobie	300.23	- mit Panikstörung	F40.01
Spezifische Phobie	300.29	Soziale Phobien	F40.1
		Spezifische (isolierte) Phobien	F40.2
Angstzustände	300.0X	(Primäre) sonstige Angststörungen	F41.X
Panikstörung ohne Agoraphobie	300.01	Panikstörung	F41.0
Panikstörung mit Agoraphobie	300.21	(episodisch paroxysmale Angst)	
Panikstörung mit Agoraphobie	300.21	Angst und depressive Störung	F41.2
Generalisierte Angststörung	300.02	Generalisierte Angststörung	F41.1
Belastungsreaktion		Belastungsreaktion	F43.X
posttraumatische	309.81	posttraumatische Belastungsstörung	F43.1
Belastungsstörung		akute Belastungsstörung	F43.0
akute Belastungsreaktion	308.3	Anpassungsstörung	F43.3
Zwangstörung	300.3	Zwangstörung	F42.X
		vorwiegend Zwangsgedanken,	F42.0
Angststörung aufgrund med. Allgemeinzustands	293.89	Grübelzwang	
		vorwiegend Zwangshandlung	F42.1
		Zwangsgedanken und -handlungen	F42.0
Substanzinduzierte Angststörung	291X, 292X	sonstige Zwangserkrankung	F42.8

Tabelle 1: Klassifikation der Angststörungen nach DSM-IV + ICD-10

1.1.2 Epidemiologie der Spezifischen Phobien

Im Allgemeinen gehören die Spezifischen Phobien zu den weniger erforschten psychiatrischen Störungen. Allerdings zählen sie laut der National Comorbidity Survey Replication mit einer Lebenszeitprävalenz (LP) von 12,5% nach den depressiven Störungen (LP von 16,6%) und dem Alkoholmissbrauch (LP von 13,2%) zu einer der häufigsten Erkrankungen [87]. Stinson et al. fanden in ihrer Untersuchung an erwachsenen US-Bürgern eine Lebenszeitprävalenz der Spezifischen Phobien von 9,4% [166]. In dem von H.-U. Wittchen geleiteten „Early Developmental Stages of Psychopathology Programm“ wurde aufgrund strengerer Kriterien bei der Klassifizierung eine LP von nur 2,3% aufgewiesen [184].

Frauen leiden doppelt so häufig an Tierphobien wie Männer [109, 51, 166]. Für die Blut- und Verletzungsphobien, zu denen auch die Dentalphobien zählen, sind in der Literatur verschiedene Ergebnisse zu finden. Bienvenu et al. [13] und Beesdo et al. [11] finden mehr betroffene Frauen, als Männer. Frederikson et al. [51] fanden in einer Untersuchung von je 500 Männern und Frauen aus Schweden keine Unterschiede in der Prävalenz der Dentalphobien zwischen den Geschlechtern.

Tiere sind mit einer LP von 5,0% in den meisten Fällen Auslöser von Spezifischen Phobien (DSM-IV) [10]. Konsistent mit dieser Aussage sind auch Arbeiten von Curtis et al. [31] (5,7%) und von Stinson et al. [166] (4,7%). Laut Frederikson et al. [51] beträgt die Prävalenz der Tierphobien 7,9%. Die Spinnen liegen dabei als Phobieobjekt mit einer Prävalenz von 3,5% hinter den Schlangen (Prävalenz von 5,5%).

Für Zahnarztphobien (Diagnose nach DSM-IV) fanden Stinson et al. eine Prävalenz in der erwachsenen US-Bevölkerung von 2,4% [166]. In einer Studie mit dänischen Erwachsenen von Oosterink et al. [134] (Diagnose nach DSM-IV-TR) liegt die Dentalphobie mit 3,7% Punktprävalenz noch vor den Spinnenphobien (Punktprävalenz von 2,7%). In Deutschland vermeiden zwischen 5 - 10% der Bevölkerung eine Zahnbehandlung völlig. 60% gehen zwar regelmäßig, aber mit einem mehr oder weniger ausgeprägten Angstgefühl zum Zahnarzt. Nur 20-30% sind beim Gang zum Zahnarzt angstfrei [81].

Tierphobien beginnen sehr früh im Durchschnittsalter von 6,2 Jahren [10], ebenso Blut- und Verletzungsphobien [95]. Das Alter zu Erkrankungsbeginn wird assoziiert mit der vulnerablen Zeit, in der eine Exposition mit dem speziellen Objekt oder der Situation in der normalen Entwicklung stattfindet. Locker et al. berichteten in ihrer Studie, dass nur die Hälfte der Befragten den Anfang ihrer Zahnbehandlungsängstlichkeit /-phobie in der Kindheit sehen. 20% datieren das erste Auftreten in die Jugendzeit und ca. 30 % in die Erwachsenenzeit [106].

Über 70% der Menschen mit einer Spezifischen Phobie erfahren in ihrem Leben mehrere Phobien [31]. Tierphobiker entwickeln als Komorbidität signifikant häufig Depressionen [25, 15] und andere Angststörungen [178]. Die Zahnbehandlungsphobie bleibt als Störung häufig unerkant. Die Angst vor der Zahnbehandlung ist weit verbreitet und „gesellschaftsfähig“ [81]. Etwa 40% der Zahnbehandlungsphobiker leiden an komorbiden Störungen, die Hälfte davon an anderen Angststörungen und 16% an einer affektiven Störung [82].

Zu den genannten Studien muss kritisch hinzugefügt werden, dass ein Vergleich der Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig ist. Die Arbeiten zeigen z.B. Unterschiede in den angewandten Klassifikationen, Alter, Geschlecht und kulturellem Hintergrund der Probanden, sowie in den Berechnungsmethoden. Tabelle 2, entnommen aus dem Review von LeBeau et al., fasst noch einmal die Hauptkriterien zusammen.

Phobiemerkmale	Tierphobie	Blut- und Verletzungsphobie
Prävalenz	3,5-5,7%	3,2-4,5%
erstes Auftreten	6,3-9,2 Jahre	5,5-9,4 Jahre
Geschlechterverteilung	Frauen > Männer	unterschiedliche Ergebnisse
Fokus der Angst	Ekel, Abscheu	körperliche Symptome (Schmerz, Ohnmacht)
Komorbidität	Depression	Depression, Panische Störungen, Agoraphobie
Risikofaktoren	Erfahrung, Genetik	Frauen, geringe Bildung

Tabelle 2: Klinische Merkmale Spezifischer Phobien (mod. nach LeBeau et al. [95])

1.1.3 Ätiologie

Die 1977 von Stanley Rachman in einer klassischen Übersichtsarbeit erörterten 3 wesentliche Entstehungsbedingungen für Phobien haben auch heute noch Bedeutung:

1. klassische Konditionierung durch eine traumatische Erfahrung
2. stellvertretendes Lernen durch Beobachtung
3. Lernen durch Information oder Instruktion

Das für Phobien charakteristische Vermeidungsverhalten erklärte Mowrer 1939 durch operantes Lernen nach dem „Zwei-Prozesse-Modell“. Nach der einfachen klassischen Konditionierung (Abbildung 2) löst der konditionierte Stimulus eine Furchtvermeidungsreaktion aus, die den konditionierten, aversiven Stimulus beendet (operante Konditionierung). Langfristig ist dieser Bewältigungsversuch, wegen der verhinderten Löschung der klassischen Konditionierung, dysfunktional. Der konditionierte Stimulus bleibt erhalten [158].

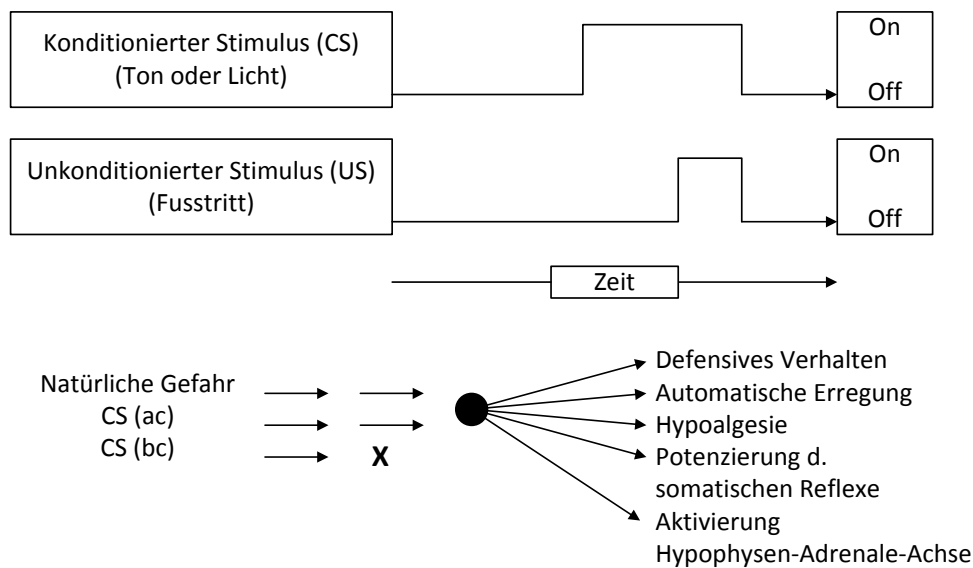


Abbildung 2: Konditionierung: zeitliche Paarung eines harmlosen konditionierten Stimulus CS (z.B. Ton oder Licht) mit einem gefährlichen unkonditionierten Stimulus US (z.B. Fußtritt). Nach der Konditionierung (ac), aber nicht davor (bc), löst der CS eine Angstreaktion aus mit einer Aktivierung des Verteidigungssystems. (Grafik mod. nach LeDoux [96])

Seligman diskutiert in seinen Arbeiten die phylogenetische Bedeutung von Phobien. 1971 postulierte er in seiner Preperadness-Theorie, dass der Lernprozess für evolutionär relevante Reize Besonderheiten aufweist. Seiner Meinung nach handelt es sich bei Phobien um hochgradig „evolutionär vorbereitete“ Reaktionen. Der Mensch lernt diese, da sie in seiner Entwicklungsgeschichte häufig den Umgang mit Gefahrensituationen darstellten. Die Phobieobjekte seien selektiv und die Aneignung des Verhaltens schon nach einmaliger Konfrontation mit dem Stimulus sei typisch. Sie würden auch bei einem geringen Stimulus, wahrscheinlich unbewußt bzw. nichtkognitiv, erlernt. Diese Reize seien löschungsresistent [161].

In Lernexperimenten mit Affen, die isoliert in einem Labor aufgezogen worden waren (Kasper-Hauser-Experiment), wurde das Erlernen einer Furcht ohne Vorerfahrung der Tiere mit dem Reiz untersucht. Es zeigte sich, dass auch diese Tiere bei Beobachtung des entsprechenden Modells mit Furcht reagierten. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass dies abhängig vom Stimulus war. Evolutionär vorbereitetes Lernen wurde als entscheidende Rolle für dieses Ergebnis vermutet [120].

Ebenfalls von einer Ungleichheit der Furchtreize geht die „Theorie des Verlernens angeborener Furcht“ aus. Im Gegensatz zur Preperadness-Theorie wird aber nicht angenommen, dass besondere Lernprozesse für die Stellung einiger Angstreize ver-

antwortlich sind, sondern, dass evolutionär relevante Reize biologisch angelegt sind [49]. Rachman schreibt 1978 in seinem Buch „Fear and courage“ auf Seite 255 [145], dass die Prädispositionen zur Entwicklung der gewöhnlichsten Ängste angeboren und universell seien. Unser Lernziel sei es, diese existierenden Prädispositionen zu überwinden. Der größte Part bestehe darin aufzuhören, auf vorbereitete Stimuli angstvoll zu reagieren [145]. Phobien würden entstehen, wenn in einer kritischen Phase der individuellen Entwicklung keine ausreichende Gelegenheit zur Exposition bestünde. Durch die Bereitstellung spezifischer Reize spiele die Umwelt eher eine Rolle in der Minderung des Auftretens biologisch relevanter Ängste, als dass sie zu ihrer Entstehung beitragen würde [116].

Menzies und Clark gehen einen Schritt weiter. In ihrem Modell der Angstentstehung differenzieren sie zwischen einer begrenzten Anzahl von angeborenen, evolutionär relevanten und den evolutionär neutralen Ängsten. Für Letztere ist das Konditionierungsmodell von Bedeutung [116]. Die Modelle der „nicht-assozierten“ (evolutionär relevant) und der „assozierten“ (evolutionär neutral) Angstentstehung stehen nebeneinander und ergänzen sich. Ängste, die Menzies und Clarke als potentiell „nicht-assoziativ“ einschätzen, müssen folgende Eigenschaften besitzen:

1. das angstausslösende Objekt/Situation/Aktivität muss schon langfristig für die Spezies als solches bestanden haben
2. Angst vor diesem Objekt/Situation/Aktivität und darauf folgende Vermeidung desselben muss für die Spezies mit einer erhöhten Fortpflanzungsrate, v.a. durch Lebensverlängerung unserer Vorfahren, einhergegangen sein und
3. Angst- und Vermeidungsverhalten bezüglich dieses Objektes/Situation/Aktivität müssen teilweise unter genetischer Kontrolle sein [116, 143].

Eine „Nicht-assozierte“ Angst wäre nach diesem Modell die Spinnenphobie. Als eine Bestätigung dafür wird auch das geringe Durchschnittsalter (6,2 Jahre) bei Beginn der Phobie gesehen [10, 116].

Ängste wie die Zahnbehandlungsphobie werden der Gruppe der assoziierten Ängste zugerechnet [143]. Hier zeigte sich das erwartete Muster des Modells der klassischen Konditionierung (Abbildung 2). Die Häufigkeit von Karies bis zum Alter von 15 Jahren (und damit einhergehende, wahrscheinlich negative, Erfahrungen mit dem Zahnarzt) ist ein Prädiktor für die Angst im Alter von 18 Jahren [49, 143].

Hinweise auf die Erbllichkeit einiger Spezifischer Phobien geben Familien- und Zwillingsuntersuchungen. Das Risiko für Verwandten 1. Grades von Patienten mit einer Spezifischen Phobie ist nach Familienuntersuchungen um das 3,3-fache erhöht [54].

Die Auswertung der „Virginia Adult Twin Study of Psychiatric and Substance Use Disorder“ ergab eine Erblichkeit der Spezifischen Phobien von 24% [73, 148].

Erst die Fortschritte der molekulargenetischen Untersuchungsmöglichkeiten erlauben die weitere, genauere Analyse der Gene als ätiologische Komponente der Spezifischen Phobien. Da die Genetik einen Hauptbestandteil dieser Arbeit bildet, möchte ich an späterer Stelle detaillierter darauf eingehen.

Eine weitere Bedeutung in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Phobien hat die verzerrte Informationsverarbeitung. Angst- bzw. furchtauslösende Reize deuten meist eine potentielle Bedrohung an, die die Überlebenswahrscheinlichkeit des Organismus bei Übersehen des Reizes verringert. Wird ein Reiz irrtümlich als Bedrohung eingeschätzt, so beeinflusst das die Überlebenswahrscheinlichkeit kaum. Es wird diskutiert, dass sich im Verlauf der natürlichen Selektion eine Verzerrung von kognitiven Prozessen bei der Verarbeitung angstrelevanter Reize herausgebildet hat [49]. Es werden dabei drei Arten der Verzerrung („Cognitive Bias“) unterschieden:

1. Neigung, angstrelevante Reize als bedrohlich zu bewerten (interpretation bias)
2. Aufmerksamkeitsverschiebung auf bedrohliche Reize (attentional bias)
3. Neigung, sich besser an bedrohliche Reize zu erinnern (memory bias) [158].

Auch Persönlichkeitsmerkmale spielen eine Rolle bei der Phobieentstehung. Bei Anwesenheit bestimmter Persönlichkeitseigenschaften kann es unter Umständen eher zu Angststörungen kommen [156]. Spätestens seit Spielberger hat sich die Unterscheidung zwischen Angst als Zustand (state anxiety, Zustandsangst) und Ängstlichkeit als relativ stabile Bewertungs- und Verhaltensdisposition bzw. als Persönlichkeitskonstrukt (trait anxiety) durchgesetzt. Aufgrund einer Fragebogenstudie beschrieb Spielberger Zustandsangst als die von einer Erregung des autonomen Nervensystems begleitete subjektive Wahrnehmung von Gefühlen der Besorgnis und der Spannung. Ängstlichkeit verstand er dagegen als Prädisposition, die die Person veranlasst, eine Vielzahl von Situationen als bedrohlich zu erleben und dabei mit starker Zustandsangst zu reagieren [164]. Die Abgrenzbarkeit der beiden Angstkonzepte ist mittlerweile durch eine große Anzahl von Untersuchungen belegt [160, 179]. Eine der bekanntesten biologischen Persönlichkeitstheorien stammt von Eysenck. In seinem Modell ist neben der bipolaren Dimension Extraversion-Introversion der sogenannte Neurotizismusfaktor, der die emotionale Stabilität bzw. Labilität beschreibt, die zweite wesentliche Dimension der Persönlichkeit (Abbildung 3). Ängstlichkeit stellt keine eigene Persönlichkeitsdimension dar, sondern wird mit Hilfe der beiden ersten Faktoren abgebildet. Ein komplexeres Modell der Verhaltensregulierung diskutieren Depue und Collins. Extraversion, als ein höherstufiger Charakterzug,

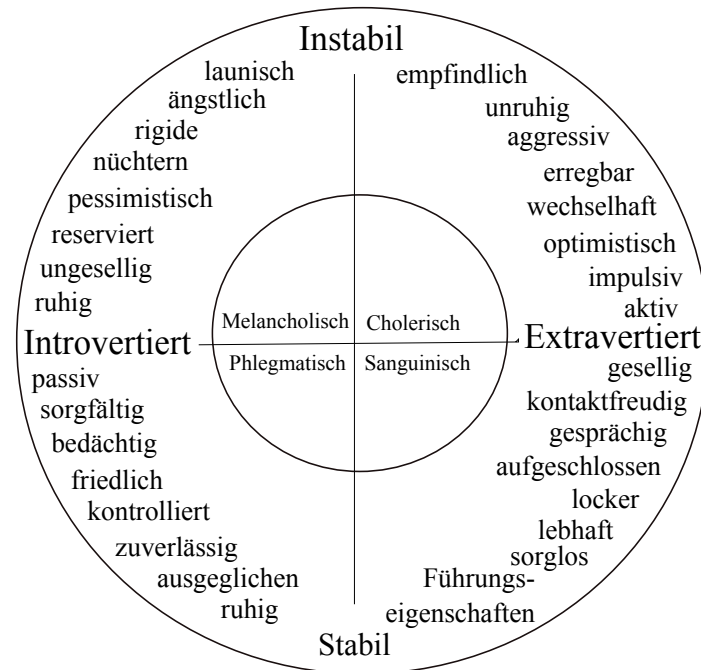


Abbildung 3: Eysencks zweidimensionales Temperamentsystem (Grafik nach Asendorpf 2007 [6])

verzweigt sich demnach in eine Reihe niederstufigerer Merkmale, wie soziale Dominanz, positive Emotionen, Geselligkeit, Leistung und motorische Aktivität [37]. Verschiedene Ausprägungen dieser Merkmale werden auf Unterschiede in neurochemischen Systemen zurückgeführt. Der Projektion dopaminerger Neurone aus der Area tegmentalis ventralis wird eine Verhaltens erleichterung („behavioral facilitation“) zugeschrieben.

Ein allgemein anerkanntes neurowissenschaftliches Modell für Temperamentsunterschiede ist noch nicht entstanden.

1.1.4 Zentralnervöse Verarbeitung der Furcht

Wie läuft Angst auf neurobiologischer Ebene ab? Beim Literaturstudium liest man in diesem Zusammenhang oft über das limbische System, im Speziellen über die Amygdala.

Das moderne Verständnis des limbischen Systems beinhaltet nach dem Konzept des „zentralen limbischen Kontinuums“, einen sich vom Septum über die präoptischen Regionen und den Hypothalamus zu den limbischen Zentren des ventralen Mittelhirns ziehenden Komplexes. Diesem sind unmittelbar Strukturen auf subkortikaler (primäres und akzessorisches olfaktorisches System, Amygdalakomplex, Hypophyse, Habenula, limbisch-thalamische Kerne) und kortikaler (Gyrus cinguli, Hippocampus,

Gyrus parahippocampalis, präpiriformer Kortex) Ebene angegliedert. Diese Zentren sind über Faserbahnen untereinander (u.a. Cingulum, Fornix, Stria terminalis), mit dem Hirnstamm (u.a. med. Vorderhirnbündel) und direkt oder indirekt über thalamische Umschaltkerne mit dem Isokortex verbunden [130, 49].

Das limbische System steuert und speichert die stereotypen Reaktionen der darunterliegenden Strukturen. Es erlaubt ein schnelleres Aufgeben von Verhaltensweisen zugunsten neuer Reaktionsalternativen. Grundlage dafür sind körperinterne Informationen und Zukunftserwartungen, die neokortikal durch das Auftreten veränderter Reizbedingungen entstehen [14] (Abbildung 4). Nach LeDoux basiert Emotion, im speziellen die Furcht, eher auf der Anlage verschiedener Verarbeitungskreisläufe, die Gefahren aufspüren und verarbeiten, als auf einem Mechanismus, durch den subjektive Zustände der Angst empfunden werden. Dabei seien einige Strukturen des limbischen Systems beteiligt, so die Amygdala [97]. Die Amygdala wird strukturell und funktionell nach dem Konzept der erweiterten Amygdala in 4 Teile gegliedert. Dem basolateralen Kerngebiet wird dabei vor allem eine Rolle in der Emotionsverarbeitung zugesprochen. Der zentrale und mediale Teil der Amygdala wird hauptsächlich mit vegetativen und viszerale Funktionen assoziiert. Die Kerne stehen untereinander in Verbindung [49].

Bei der Furchtkonditionierung, am Beispiel eines visuellen Stimulus (Spinne), gelangen die Lichtreize von der Retina auf einem schnellen, extralemniskalen Weg direkt zur basolateralen Amygdala [49]. Hier enden auch die Eingänge anderer sensorischer Modalitäten [4]. Der langsame lemniskale Weg führt dagegen über Thalamuskern zur Sehrinde, zum temporalen und perirhinalen Kortex und von dort zur basolateralen Amygdala [49]. Da der extralemniskale Weg den Kortex umgeht, ruft er Reaktionen hervor, noch bevor der angstausslösende Stimulus bewusst wird. Er hat eine überlebenswichtige Schutzfunktion. Berichte über kortikal blinde Spinnenphobiker unterstützen die Annahme, dass eine Angstreaktion ohne Bewußtsein möglich ist [5, 64].

Intrinsische Projektionen vom basolateralen Kern fließen in den zentralen Kern, der wiederum Efferenzen zu subkortikalen Strukturen sendet. Diese kontrollieren autonome Aktivitäten [4, 139, 97]. Es werden körperliche Angstreaktionen ausgelöst. Aktivierung des lateralen Hypothalamus führt zu Blutdruckanstieg, Tachykardie, Pupillenerweiterung und Blässe. Die Stimulierung des ventralen tegmentalen Areals und des Locus coeruleus erhöhen die Vigilanz und Aufmerksamkeit, der Nucleus paraventricularis des Hypothalamus aktiviert die Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Cortikosteroide werden als „Stressantwort“ freigesetzt [32].

Eine Verletzung der Amygdala verhindert bei Ratten und Menschen das Erlernen

von Stimuli, die der Gefahrenwarnung dienen [96]. Patienten mit einer Amygdalaläsion zeigen bei einer Furchtkonditionierung auf visuelle oder auditive Stimuli keine konditionierte physiologische Reaktion, konnten aber die Stimuli beschreiben. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patienten mit Hippocampusläsion eine konditionierte physiologische Reaktion, aber ohne, dass die Stimuli erkannt wurden [9]. Der Hippocampus ist für das Erlernen deklarativer Gedächtnisinhalte notwendig. Die Bedeutung von Kontext- und Umgebungsreizen der angstausslösenden Stimuli wird dort gespeichert. So ist es nicht die Spinne selbst, sondern schon der dunkle Keller, indem die Spinne zu finden ist, der Angst auslösen kann [49].

Angst und Furcht sind Verhaltensdispositionen für Kampf- und Fluchtreaktionen und verstärken protektive Reflexe. Durch unerwartete Reize hoher Intensität kann so z.B. der Schreckreflex ausgelöst werden. Dies erfolgt im zentralen Nervensystem auf direktem Weg. Eine Modulation der Schreckreaktion, unter anderem durch Einflüsse der Amygdala, ist möglich. Es konnte humanexperimentell gezeigt werden, dass negative Emotionen den Schreckreflex verstärken. Durch positive Emotionen wird er abgeschwächt. Diese Modulation ist abhängig von der Art der Phobie. Bei Spezifischen Phobien mit Angst vor evolutionär relevanten Objekten (Spinnen) ist eine deutlich erhöhte Schreckreaktion bei Vorhandensein dieses Reizes zu beobachten. Dies gilt auch für Blut-Injektions-Verletzungspkobien, also zum Beispiel der Zahnbehandlungsphobie. Bei anderen nicht evolutionär bedingten phobischen Ängsten (z.B. Flugangst) ist die Verstärkung der Schreckreaktion geringer [49].

Mit der Entwicklung von Techniken zur funktionellen Bildgebung des Hirns [18], wie PET (Positronen Emissionstomographie) und fMRI (funktionale Magnetresonanztomographie) können beteiligte anatomische Strukturen untersucht werden.

Bei alleiniger Präsentation eines Spinnenvideos konnte, im Vergleich zu einem Kontrollvideo, bei Straube et al. [167] eine Aktivierung der Insula und des anterioren cingulären Kortex, nicht aber der Amygdala verzeichnet werden. Ebenso bei Paquette et al. [138]: Im Gegensatz zu Kontrollpersonen zeigte sich bei Spinnenphobikern, während des Anschauens eines Spinnenvideos, eine Aktivierung des rechten dorso-lateralen präfrontalen Kortex, des parahippocampalen Gyrus und der visuell assoziierten Kortexareale, nicht aber der Amygdala. Diese Studien geben Hinweise darauf, dass die Beteiligung der Amygdala eher bei der Auslösung von Furcht und weniger bei der Aufrechterhaltung eine Rolle spielt.

Die Aktivierung des insulären Kortex zeigt sich auch in anderen Angststörungen [147]. Im Fall der Spinnenphobie kann dies sowohl durch die Präsentation von Spinnenbildern, sich vorgestellten Tieren und durch Phobie-assoziierte Worte ausgelöst werden [168]. Dem insulären Kortex wird eine wichtige Funktion im Erleben von

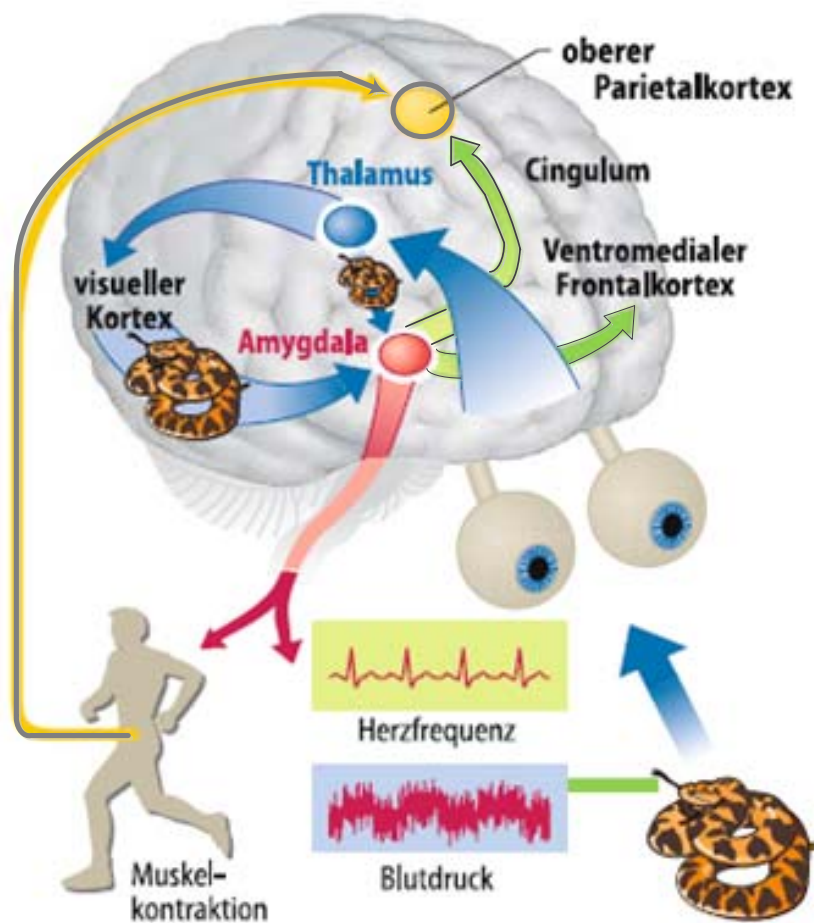


Abbildung 4: Rolle der Amygdala bei Furchtentstehung: Im unteren Bildabschnitt Darstellung einer un konditionierten, emotionalen Furchtreaktion mit motorischen, vegetativen und endokrinen Reaktionen. Diese Reaktionen werden schnell und stereotyp über thalamo-amygdaläre Verbindungen und langsamer über kortikale Verbindungen zur Amygdala erzeugt. (Grafik aus „Biologische Psychologie“, S.702 [14])

Ekel, Angst und Schmerz zugeschrieben [157].

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnose einer Spezifischen Phobie erfolgt mithilfe klinischer Interviewleitfäden, die sich entweder an dem Klassifikationssystem der WHO (ICD-10) oder der APA (American Psychological Association, DSM IV) orientieren. Das Erstere ist international und klassifiziert nicht nur psychische Störungen (diese im Kapitel V), sondern auch alle anderen Erkrankungen. Es wird eher im deutschen Gesundheitswesen gebraucht. Das DSM IV ist ein nationales Einteilungssystem der USA und befasst sich ausschließlich mit psychischen Erkrankungen. Es beinhaltet daher speziellere und genauere diagnostische Kriterien und findet vor allem in der Forschung

seine Anwendung. Das DSM- System unterscheidet 5 Untertypen der Spezifischen Phobien:

- Tiertypus (Tiere oder Insekten)
- Umwelttypus (Sturm, Wasser)
- Blut-, Spritzen- und Verletzungs- Typus (Blut, Verletzung oder Injektion)
- Situativer Typus (Flugangst, Fahrstühle, öffentliche Verkehrsmittel)
- anderer Typus (Ersticken, laute Geräusche)

Das entscheidende Kriterium zur Behandlungsindikation und damit Abgrenzung der Phobie zur „normalen“ intensiven Furchtreaktion mit gekoppeltem Vermeidungsverhalten liegt in der emotionalen Belastung und der erlebten Beeinträchtigung des Patienten durch eine entsprechende Symptomatik [63]. Weiterhin muss geklärt werden, ob eventuell andere körperliche oder psychische Störungen vorliegen. Als strukturierte Interviewleitfäden zur klassifikatorischen Diagnostik und zur Überprüfung der Komorbidität stehen das „Diagnostische Interview bei psychischen Störungen“ [110] und das „Strukturierte Klinische Interview für DSM IV“ [185] zur Verfügung.

Der Schweregrad der Störung kann zusätzlich durch spezifische Selbstbeurteilungsskalen erfasst werden. Dazu gehören für die Spinnenphobien der „Spinnenphobiefragebogen“ oder der „Fragebogen zur Angst vor Spinnen“ [63].

Um Angst vor einer Zahnbehandlung praxisrelevant zu erfassen, werden im Rahmen der Patientenversorgung objektivierbare Verhaltensbeurteilungen eingesetzt. Eine dabei häufig genutzte Methode v.a. bei Kindern ist die Klassifikation nach Frankl et al. [50, 81]. Die Patienten werden nach Beurteilung von Nervosität, Akzeptanz und Verhalten während der Behandlung in Gruppen eingeteilt. Die Erfassung der Angst erwachsener Patienten sollte vor und in der zahnärztlichen Situation über Selbstbeurteilungsverfahren erfolgen, da die Validität und die Reliabilität von Fragebogen sehr hoch ist [81]. Zu diesen Fragebogen zählen unter anderem der „Dental Fear Survey“, der „Dental Cognitions Questionnaire“ oder der „Revised Iowa Dental Control Index“.

Verschiedene Untersuchungen belegen allerdings, dass die Frage nach der Zahnbehandlungsangst gerade von Männern nicht ehrlich beantwortet wird, weil sie sich ihrer schämen. Entsprechend ihrer sozialen Rolle neigen Personen in Untersuchungen von subjektiv-verbale Angstindikatoren dazu, eine sozial erwünschte Antwort zu geben. Dies kann dazu führen, dass der Behandler die Angst seines Gegenübers unterschätzt [81]. Der „Social Desirability Scale“ Test (SDS) stellt ein zusätzliches

Kontrollinstrument zur Einschätzung von Verfälschungstendenzen in Richtung sozialer Erwünschtheit dar.

Die Diagnosekriterien einer Phobie nach ICD 10 und DSM IV sind in Tabelle 3 aufgelistet.

ICD 10	DSM IV
Die Angst muss auf die Anwesenheit eines bestimmten phobischen Objektes oder einer spezifischen Situation begrenzt sein.	Ausgeprägte und anhaltende Angst, die übertrieben oder unbegründet ist und die durch das Vorhandensein oder die Erwartung eines spezifischen Objektes oder einer spezifischen Situation ausgelöst wird.
Die phobische Situation wird - wann immer möglich - vermieden.	Die Konfrontation mit dem phobischen Reiz ruft fast immer eine unmittelbare Angstreaktion hervor. Diese kann das Erscheinungsbild einer situationsgebundenen oder einer situationsbegünstigten Panikattacke annehmen.
Die Furcht vor dem phobischen Objekt wechselt nicht.	Die Person erkennt, dass die Angst übertrieben ist. Die phobischen Situationen werden gemieden bzw. nur unter starker Angst oder starkem Unbehagen ertragen. Das Vermeidungsverhalten, die ängstliche Erwartungshaltung oder das Unbehagen in den gefürchteten Situationen schränkt deutlich die normale Lebensführung der Person, ihre berufliche (oder schulische) Leistung, ihre soziale Aktivität oder Beziehung ein. Die Phobie verursacht erhebliches Leiden für die Person.

Tabelle 3: Diagnosekriterien ICD 10 und DSM IV

1.2 Neurotransmitter

Wählt man statt der anatomischen eine chemische Abgrenzung einzelner Hirngebiete nach Transmittersystemen, so ergibt sich dabei ein übergreifendes Strukturprinzip des Zentralnervensystems, das sich nicht an entwicklungsgeschichtlich vorgegebene Strukturen hält. Dieses Strukturprinzip besteht darin, dass Transmittersysteme häufig von phylogenetisch älteren Anteilen in höhere Hirnabschnitte ziehen und weitverstreute, schlecht abgrenzbare Systeme bilden. Ein Transmittersystem besteht dabei aus Neuronen (Soma, Axon, Dendriten, Synapse) und deren präsynaptischen Verbindungen, die einen bestimmten Transmitter zur Kommunikation mit anderen

Zellen benutzen [14]. Bei der synaptischen Erregungsübertragung werden Transmitter durch ein Aktionspotential aus dem präsynaptischen Axonenende in den Synapsenspalt freigesetzt. Dort binden sie dann an Transmitterrezeptoren. Diese sind integrale Proteine der Zellmembran von Neuronen und Gliazellen.

Die Bindung des Transmitters an den Rezeptor führt zur Öffnung von Ionenkanälen und damit zu Ionenströmen, die das Membranpotential in eine erregende oder hemmende Richtung verschieben [14]. Klassische Transmitter (Acetylcholin, Aminosäuren, Monoamine) vermitteln dabei rasche, kurz andauernde Erregungsübertragungen. Neuromodulatoren (Neuropeptide) dagegen modulieren langsam eintretende und oft länger anhaltende Neurotransmissionen [49].

Man unterscheidet weiterhin ionotrope Rezeptoren, die gleichzeitig Rezeptor und Ionenkanal sind, von metabotropen Rezeptoren. Hier wird durch die Bindung an den Rezeptor zunächst eine intrazelluläre Signalkette ausgelöst, die dann den Ionenkanal öffnet. Macht den Anfang dieser Signalkette ein G-Protein, spricht man vom G-gekoppelten Rezeptor. Da hier nicht der Transmitter selbst, sondern der subsynaptische Rezeptor für die hemmende oder erregende Wirkung zuständig ist, kann ein Transmitter auch verschiedene Effekte hervorrufen [14].

In dieser Arbeit soll v.a. auf das serotonerge- und das dopaminerge System eingegangen werden. Die Genprodukte der untersuchten Kandidatengene wirken in diesen Systemen. Diese biogenen Amine sind zwar mengenmäßig im ZNS nur schwach vertreten (<20% aller Transmitter), ihre Wirkung auf Denken und Verhalten sind aber groß, da sie diffus aus subkortikalen Regionen kommend in das ganze Vorderhirn projizieren [14].

Eine Veränderung der Neurotransmitter Serotonin und Dopamin hat eine klare Beeinflussung des Angstverhaltens gezeigt. Allerdings können ihre Wirkungen nicht isoliert betrachtet verstanden werden. Sie beeinflussen das Verhalten am Ehesten, indem sie die Informationsverarbeitung auf verschiedenen Ebenen wie Sensation, Kognition, Emotion, Motorik und Neuroendokrinologie modulieren [79].

1.2.1 Serotonerges System

Der Transmitter Serotonin ist zwar nur in kleinen Mengen im ZNS vorhanden, hat aber umfassende Bedeutung [14]. Er manipuliert die Aktivität und Interaktion einiger anderer Neurotransmittersysteme. Das zentrale Serotoninsystem hat seine Quellen im Raphekernkomplex des Mittelhirns und des Hirnstammes [102]. Die wichtigsten Ursprünge serotonerger Afferenzen liegen dabei 1) im Nucleus raphe medianus, der seine serotonergen Projektionen zum Hippocampus schickt und 2) im Nucleus

raphe dorsalis, der zum gesamten Allo- und Isokortex Projektionen sendet [49].

Serotoninstoffwechsel

Serotonin ist das hydroxylierte biogene Amin der essentiellen Aminosäure Tryptophan (5-Hydroxytryptamin). Es wird zentral im Bulbus olfactorius und im Diencephalon (v.a. Hypophyse und Mesencephalon) und zu 90% peripher in den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm-Trakts synthetisiert. Im Blut wird es in Thrombozyten gespeichert [107].

Die Vorstufe des Serotonins, das Tryptophan, wird über Transporter ins Gehirn aufgenommen. Zunächst wird Tryptophan durch die Tryptophanhydroxylase am Indolring hydroxyliert. Es entsteht dabei 5-Hydroxytryptophan. Dies ist der limitierende Schritt der Biosynthese. Das Tryptophanangebot bestimmt die Geschwindigkeit der Serotoninsynthese. Der 2. Syntheseschritt besteht in der Decarboxylierung zu 5-Hydroxytryptamin, dem Serotonin (Abbildung 5). Es wird nun in Vesikeln in den Nervenendigungen gespeichert und nach Stimulation in den synaptischen Spalt freigegeben.

Der Abbau des Serotonins erfolgt durch die mitochondriale Monoaminoxidase-A (MAO-A). Es entsteht 5-Hydroxyindolacetaldehyd, welches zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd dehydriert wird und dann im Urin ausgeschieden wird. [107].

Serotonerge Medikamente

Bei Angststörungen allgemein, und auch in der medikamentösen Therapie der Spezifischen Phobien, sind die Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Mittel der ersten Wahl. Sie hemmen den Serotonintransporter, der Serotonin nach der Ausschüttung aus dem synaptischen Spalt wieder in die präsynaptische Zelle aufnimmt. Es wird angenommen, dass dadurch die

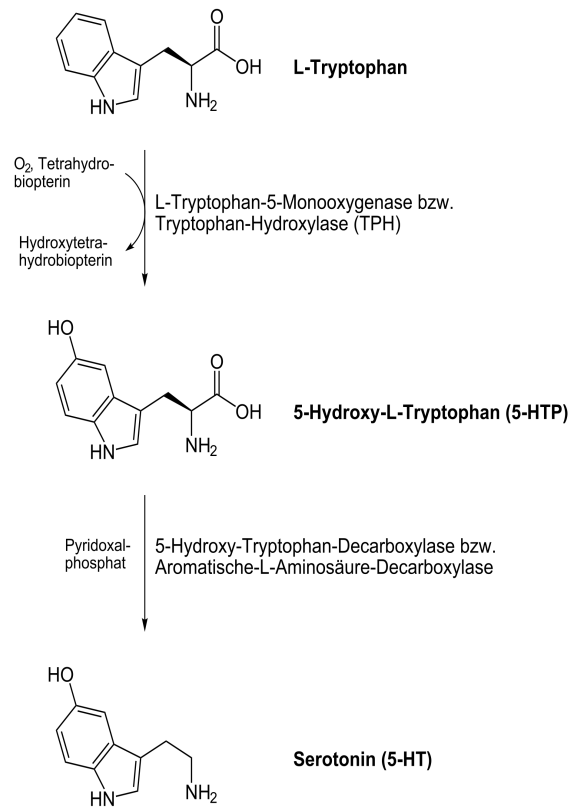


Abbildung 5: Serotoninbiosynthese, mod. nach Wikipedia 2007

Neurotransmission in den von den Raphekernen ausgehenden serotonergen Bahnen verbessert wird. Diese Bahnen hemmen die Gebiete im Hirn, die für die Auslösung von Angstreaktionen verantwortlich sind. Die Ursache der anxiolytischen Wirkung der SSRI wird allerdings nicht in der Wiederaufnahmehemmung, sondern in sekundären Adaptationsprozessen der Rezeptoren gesehen. Eine Theorie ist, dass es durch erhöhte Serotoninspiegel zur vermehrten Bindung an den hemmenden präsynaptischen Autorezeptor 5HT1A kommt. Zunächst nimmt der Umfang der Serotoninfreisetzung ab. Erst nach ca. 3 Wochen kommt es wieder zu einem Anstieg der Entladungsrate, da die Rezeptoren desensibilisiert sind [131, 49].

1.2.2 Dopaminerges System

Dopamin gehört, wie Adrenalin und Noradrenalin, zum katecholaminergen System. Während die Synapsen der Katecholamine im peripheren Nervensystem erregend sind, lösen sie im ZNS hemmende oder erregende postsynaptische Potentiale aus. Die Katecholamine vermitteln ihre Wirkung über die Mobilisierung von „second messengern“ (metabotrope Rezeptoren).

Dopamin ist ein wichtiger Neurotransmitter. Er wirkt bei endokrinen Funktionen, im Belohnungssystem, der Gedankenverarbeitung, der Gefühlsentstehung und in motorischen Prozessen mit [48].

Es wird im Dopaminsystem zwischen dem mesolimbischen und dem nigostrialen System unterschieden. Der Großteil der Fasern des ersten Systems entspringt in der Area ventralis tegmentalis und zieht über das mediale Vorderhirnbündel zum Nucleus accumbens, Hippocampus und Amygdala, zum präfrontalen Kortex und dem anterioren Gyrus cinguli [169]. Dieses mesolimbische System spielt eine wichtige Rolle für natürliche, als belohnend (reward) empfundene Reize und für die Wirkung von Drogen wie Opiaten, Kokain und Alkohol. Seine Stimulierung führt zu einer erhöhten Dopaminfreisetzung und Blockade des serotonergen Systems. Damit wird der Reward-Mechanismus (Belohnung) gesteigert [14, 49].

Das nigostriale extrapyramidale System scheint eng mit dem Wechsel motorischer Programme in Verbindung zu stehen. Von der Substantia nigra aus ziehen seine Fasern vor allem zum Ncl. caudatus und zum Putamen. Der Untergang nigostrialer dopaminergener Neurone führt zur Parkinsonerkrankung. Dabei sind mit fortschreitender Erkrankung neben den motorischen Beeinträchtigungen auch Veränderungen in der Temperamentsausprägung feststellbar [169].

Grace et al. gehen von der essenziellen Bedeutung des präfrontalen Kortex bei der

Integration von Informationen aus kortikalen und subkortikalen Hirnarealen zur zielgerichteten Verhaltensorganisation aus. Innerhalb des Ncl. accumbens werden die durch den Hippocampus vermittelten kontextuellen Bedingungen und die über die Amygdala weitergeleiteten affektiven Informationen integriert. Im Anschluss werden diese mit Verhaltensplänen des präfrontalen Kortex abgeglichen. Bei Anwesenheit hoher affektiver Stimuli überwiege dabei der Einfluss der Amygdala, was entsprechend in einer Änderung des effektiven Verhaltensplans resultiere. Der Verhaltensplan werde dann über das ventrale Pallidum und den mediodorsalen Thalamus zurück in den präfrontalen Kortex gesendet und gegebenenfalls ausgeführt [61, 169]. Stabilität und Flexibilität sind gegensätzliche Ansprüche der kognitiven Kontrolle. Beide sind essentiell für erfolgreiches zielgerichtetes Handeln. Manchmal muss man an den gewählten Zielen entgegen Ablenkungen festhalten. Trotzdem ist es wichtig flexibel agieren zu können und Ziele bei Misslingen oder bedeutsamen Veränderungen der Umwelt, zu ändern [123]. Miller und Cohen [118] postulierten, dass die Balance zwischen Flexibilität und Stabilität durch Dopaminausschüttung im präfrontalen Kortex erfolgt. Eine phasische Dopaminausschüttung wird als weisendes Signal aufgefasst, ein Update der aktuellen Repräsentationen im präfrontalen Kortex zu bahnen. Dadurch wird die Aktivierung neuer Ziele und Intentionen, also eine flexible Antwort, ermöglicht. Die phasische Dopaminausschüttung, ausgelöst von Signalen der potentiellen Belohnung, ist mit einer positiven Stimmungslage assoziiert.

Dopaminstoffwechsel Dopamin beschreitet teilweise gleiche Synthesewege wie Adrenalin und Noradrenalin. Die aromatische Aminosäure Tyrosin wird durch die Phenylalaninoxidase aus der essentiellen Aminosäure Phenylalanin gebildet. In einem weiteren Schritt wird Tyrosin durch die Tyrosinhydroxylase zu Dihydroxyphenylalanin (DOPA) umgesetzt. Dieser Schritt ist für den gesamten Reaktionsablauf geschwindigkeitsbestimmend [149]. Im nächsten Schritt wird DOPA durch die L-Aminosäuredecarboxylase zu Dopamin umgebaut. Durch einen spezifischen Carrier wird Dopamin in die chromaffinen Granula der postganglionären Neurone aufgenommen (Abbildung 6).

Die Inaktivierung erfolgt entweder über eine präsynaptische Wiederaufnahme, oder aber durch den Abbau des Transmitters durch einen kombinierten Oxidations- und Methylierungsprozess. Dabei sind als Enzyme die Catechol- O-Methyltransferase (COMT), die zur O-Methylierung fähig ist, und die Monoaminoxidase (MAO) beteiligt.

Die COMT überträgt eine Methylgruppe vom S-Adenosylmethionin auf eine phenolische Hydroxygruppe. Die Monoaminoxidase (MAO) desaminiert Amine. Die entstehenden Aldehyde werden zu Säuren oxidiert oder zu Alkohol reduziert. Die MAO befindet sich in den Mitochondrien verschiedener Gewebe. Als Endprodukt des Dopaminabbaus entsteht Vanillinmandelsäure, die im Harn ausgeschieden wird [107].

Der enzymatische Abbau des Dopamins scheint aber für die Beendigung der Transmitterwirkung von geringerer Bedeutung zu sein, als der Rücktransport in das Neuron mithilfe des Dopamintransporters DAT [169] (Abbildung 7).

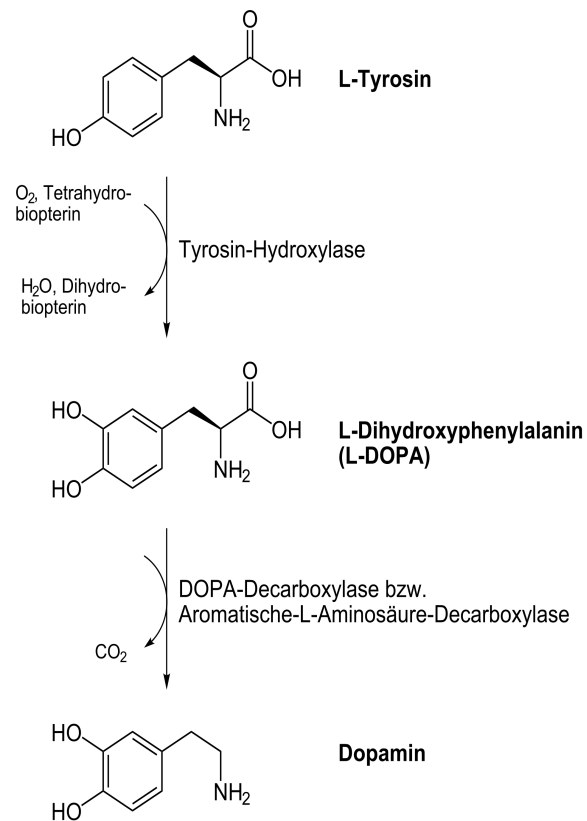


Abbildung 6: Dopaminbiosynthese mod. nach Wikipedia 2007

1.3 Molekulargenetik

1.3.1 Formen genetischer Polymorphismen

Das menschliche Genom beinhaltet ca. 20.000 - 30.000 Protein-kodierende Gene. Das Konzept des Genpolymorphismus ist Ausgangspunkt für das Verständnis, auf welche Weise spezifische Gene bei der Entstehung individueller komplexer Verhaltensmerkmale, assoziierter kognitiver Prozesse und grundlegender neuronaler Substrate mitwirken. Genpolymorphismen sind übliche (bei >1% der Bevölkerung vorkommende) Variationen der spezifischen Nukleotidsequenz innerhalb eines Genes. Im Gegensatz dazu werden Variationen, die bei weniger als 1% der Bevölkerung auftreten, als Mutationen bezeichnet [19]. Polymorphismen lassen sich zum Beispiel hinsichtlich ihrer Lage unterscheiden. Gene können grob unterteilt werden in:

1. regulatorische Regionen oberhalb des Transkriptionsstartes

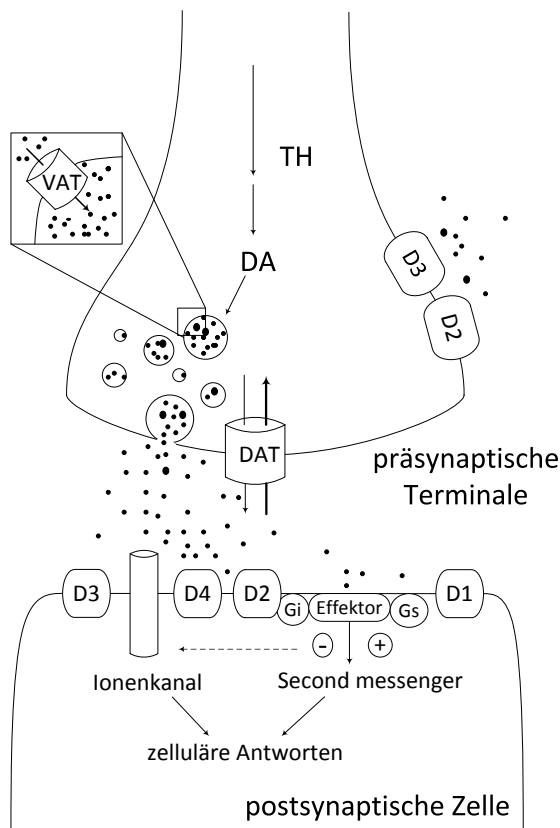


Abbildung 7: Die dopaminerge Synapse: Dopamin (DA) wird aus Tyrosin mithilfe der Tyrosinhydroxylase (TH) synthetisiert und in Vesikeln gespeichert. Die Aufnahme in die Vesikel erfolgt durch den Vesikulären Monoaminotransporter VAT. Nach Freisetzung in den synaptischen Spalt, entfaltet Dopamin seine Wirkung durch Bindung an G-Proteingekoppelte Dopaminrezeptoren (D1 bis D4). Die Wiederaufnahme des Dopamins in das präsynaptische Neuron erfolgt über den Dopamintransporter DAT. (Grafik mod. nach Giros et al. [57])

2. kodierende Regionen (Exons), deren Information für den Aufbau eines Genproduktes verwendet wird

3. nicht-kodierende Regionen (Introns), deren Information zwar nicht für den Aufbau des Genproduktes, möglicherweise aber für regulatorische Aufgaben wichtig ist. Für molekulargenetische Analysen sind Polymorphismen in regulatorischen und kodierenden Regionen interessant. Erstere können die Genproduktfunktion durch unterschiedliche Effizienz des Ablesens verändern. Im zweiten Fall kann dies durch eine veränderte Abfolge kodierender Elemente geschehen [169]. Eine weitere Beschreibung der Polymorphismen erfolgt durch die Definition der Art der modifizierten Gensequenz [19]:

- SNP Single Nucleotid Polymorphism
 - ein einziges Nukleotid wird substituiert
 - Bsp. aus AAGGTC wird AGGGTC
- VNTR Variable Number of Tandem Repeats
 - eine bestimmte Nukleotidsequenz innerhalb eines Gens wird in variabler Anzahl wiederholt
 - Bsp. aus AAGGTC wird AAGGTGGTGGTC (GGT 2x wiederholt)

- Insertions- / Deletionspolymorphismus
 - eine Nukleotidsequenz ist in einer Variante vorhanden, in einer anderen nicht
 - Bsp. aus AAGGTC wird AAG~~TC~~

Einige dieser interindividuellen Unterschiede in der Beschaffenheit von Genen können Variationen ohne Konsequenzen sein. Andere Polymorphismen verändern die Struktur und Funktion von Genprodukten und nehmen damit Einfluss auf die Funktion von Hirnstrukturen oder -systemen [169].

1.3.2 Genotyp - Phänotyp - Endophänotyp

Die Konzepte des „Genotyps“ und des „Phänotyps“ wurden 1909 durch den dänischen Botaniker Wilhelm Johanssen geprägt. Der Genotyp, als die in Form von DNA kodierte Erbinformation eines Organismus, lässt sich mit molekularbiologischen Techniken wie der PCR oder DNA-Sequenzierung darstellen. Der Phänotyp umfasst innere und äußere sichtbare Merkmale eines Individuums und ist ein Produkt des zugrundeliegenden Genotyps und der Umwelt. Bei Merkmalen die nach den Mendelschen Regeln vererbt werden, ist ein eindeutiger Bezug zwischen Genotyp und Phänotyp aufzeigbar. Dies ist bei komplexen Vererbungsvorgängen und damit verstärkten Interaktionen von Genetik, Umwelt und epigenetischen Faktoren nicht mehr möglich [60].

Die Klassifizierung psychiatrischer Erkrankungen auf der Grundlage klinischer psychopathologischer Symptome, wird in der Erforschung der genetischen Erkrankungsursachen kritisch diskutiert. Grund dafür ist die ätiologische Heterogenität. Ursachenfaktoren sind multifaktoriell und individuell verschieden. Ein Lösungsansatz ist das Konzept der „Endophänotypen“. Es nimmt an, dass psychische Störungen nicht nur neurobiologische Korrelate aufweisen, sondern dass sie neurobiologisch bedingt sind. Für bestimmte biologische Mechanismen wird versucht einen engeren pathophysiologischen Zusammenhang mit der Störung herzustellen. Dabei ist entscheidend, dass der Endophänotyp einen Teilaspekt der heterogenen Pathophysiologie abbildet [187]. Endophänotypen sind enger definierte, basalere und „Biologienähere“ Merkmale. Sie werden über Reaktionszeiten oder mit psychophysiologischen und bildgebenden Verfahren erhoben [169, 60] (Abbildung 8).

1.3.3 Linkage Analysen und Allel-Assoziationsstudien

Es gibt zwei Strategien, um das menschliche Genom zu identifizieren:

1. Linkage Analysen überprüfen das gesamte Genom
2. Allel-Assoziationsstudien oder Kandidatengenstudien

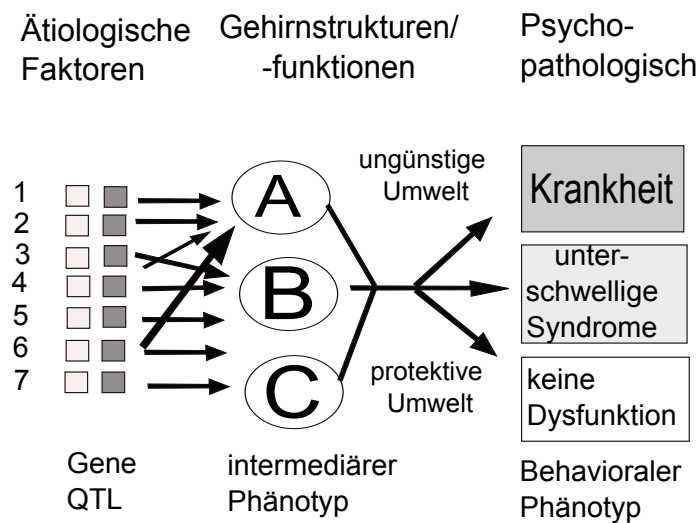


Abbildung 8: Endophänotypen werden auch als intermediäre Phänotypen beschrieben. QTLs können einen Großteil von anatomischen, neurophysiologischen und psychophysiologischen Endophänotypen erklären. Nach dieser modellhaften Vorstellung lassen sich psychopathologisch definierte Krankheitsphänotypen in mehrere, genetisch weniger komplexe, neurobiologisch definierte Endophänotypen zerlegen. Klinische Phänotypen resultieren aus Kombinationen von verschiedenen, neurobiologisch definierten Endophänotypen. Durch die Reduzierung phänotypischer Komplexität und Annäherung an die Genprodukte durch Untersuchung physiologischer Prozesse, wird erhofft, die statistische Power zu steigern und so verantwortliche Gene zu finden. (Grafik mod. nach Zobel et al. [187])

Der Vorteil der Linkage Analyse ist, dass alle relevanten Gene, unbekannte Gene eingeschlossen, detektiert werden. DNA-Marker (Sequenzvariationen der genomischen DNA) dienen dabei als Wegweiser auf den Chromosomen. Liegt ein DNA-Marker in der gleichen chromosomalen Region wie ein Gen, welches eine Verhaltensstörung beeinflusst, dann treten beide nicht unabhängig voneinander auf. Dies wird als Kopplung bezeichnet. Allerdings muss mit dieser Methode eine große Menge an genetischem Material verwandter Personen untersucht werden, um kleine Effekte sichtbar zu machen.

Eine höhere statistische Power haben in diesem Bereich Allel-Assoziationsstudien. Diese werden oft genutzt, um Assoziationen zwischen ausgewählten, bekannten funktionalen Kandidatengenen und Phänotypen zu untersuchen. Es werden Patientens Stichproben mit einer Kontrollgruppe gesunder Personen verglichen. Kandidatengene sind nach Plomin et al. [140] Gene, für die ein vermuteter Einfluss auf die Neurotransmission im Gehirn vorliegt. Sie kodieren Proteine, die wesentliche Bestandteile von Rezeptoren, Transportern oder Enzymen der Neurotransmittersynthese oder des Neurotransmitterabbaus darstellen [33].

Eine Erweiterung der Vorstellung einzelne krankheitsverursachende Gene identifizieren zukönnen, bildet der sogenannte „Quantitative Trait Locus“ (QTL)- Ansatz. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Ausprägung eines kontinuierlich verteilten, quantitativen Merkmals von Variationen in sehr vielen Genen an unterschiedlichen Genorten bzw. Loci beeinflusst wird (Abb.8). Solche QTL-Effekte wirken additiv und austauschbar. Sie haben jeweils nur einen geringen Effekt und müssen weder notwendig, noch hinreichend für eine bestimmte Merkmalsausprägung sein.

Als Methode der Wahl zur Aufdeckung von QTL-Effekten dienen Assoziationsstudien. Es werden dabei anhand quantitativer Merkmale Unterschiede zwischen der Merkmalsausprägung bei Trägern einer genetischen Variante und der Merkmalsausprägung bei Trägern einer anderen Variante auf Signifikanz geprüft [169].

Die meisten komplexen Verhaltensmerkmale sind multifaktoriell. Sie werden durch verschiedene Gene, Umweltfaktoren und mögliche Interaktionen beeinflusst. So können es Umweltfaktoren sein, die für die unterschiedliche Entwicklung von Kinder einer Familie verantwortlich sind. Ebenso ist es den Genen zu schulden, dass elterliche Erziehung bestimmte kognitive Entwicklungen hervorruft [141].

1.4 Kandidatengene

Die hier untersuchten Kandidatengene sind vor allem in das serotonerge und dopaminerge Neurotransmittersystem involviert. Serotonin und Dopamin sind mit Angststörungen in verschiedener Weise assoziiert. Sie sind wichtige Neurotransmitter in Teilen des Gehirns, die mit Angstkonditionierung im Zusammenhang stehen. Serotonerge Bahnen projizieren z.B. in Areale des Frontalhirns, die mit Lernprozessen und Gedächtnis in Verbindung gebracht werden [88]. Es handelt sich dabei um den Serotonintransporter 5HTT oder SERT, den Serotoninrezeptor 5HT1A, das in den Katecholaminabbau involvierte COMT-Enzym, den Dopaminrezeptor DRD4, den Dopamintransporter DAT und BDNF.

1.4.1 Serotonintransporter 5HTT

Serotonerge Neurotransmission beeinflusst viele Verhaltensweisen, von der Nahrungsaufnahme bishin zur Reproduktion, sensorische und motorische Prozesse, Kognition und Emotion [20].

Das 5 HTT Gen kodiert für den Serotonintransporter (SERT, 5HTT). Dieser ist für die Wiederaufnahme von Serotonin (5HT) aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron von Bedeutung. Durch den Reuptake wird die Wirkung des Serotonins beendet.

Der Transporter besitzt 12 hydrophobe transmembrane Domänen und gehört zu den Na^+ und Cl^- -abhängigen Transportern. Dabei führt die gleichzeitige Bindung von Na^+ , Cl^- und 5HT an der Zellaußenseite zu einer Konformationsänderung und einem Transport zur zytoplasmatischen Seite.

Die Verteilung von SERT wurde v.a. in Postmortemstudien dokumentiert. Eine hohe Dichte zeigte sich dabei in den Kernen des Mittelhirns, was die Präsenz in den Zellkörpern der Raphekerne und in den Nervenendigungen der serotonergen Bahnen auf die Folgestrukturen reflektiert. Auch im Thalamus, Hypothalamus und Striatum wurde eine hohe Dichte beobachtet. Dies lässt eine Assoziation mit emotionalen Aspekten und Verhalten vermuten [100]. Limbische und paralimbische Strukturen, einschließlich des Hippocampus, des entorhinalen Kortex, der Amygdala und des Cingulum zeigen ein mittleres Level an SERT-Dichte. Niedrige Level wurden im Neokortex gefunden [77]. In vivo Darstellungen des Serotonintransporters mithilfe der SPECT (single positron emissions computer tomography) und PET (positron emissions tomography) sind mit den Postmortemstudien übereinstimmend [126].

Das 5HTT-Protein wird von einem einzigen Gen kodiert: SLC6A4. Die Aktivität und Anzahl der exprimierten Serotonintransporter wird durch einen Polymorphismus in der Transkriptionskontrollregion bestimmt, dem 5HTTLPR (serotonin-transporter gene-linked polymorphic region). Dieser 1996 identifizierte Polymorphismus ist auf Chromosom 17q11.1-q12 lokalisiert [68]. Das 5HTTLPR ist ca. 1 kb vor dem Beginn der Transkriptionsinitiation zu finden. Es gibt zwei Insertions-Deletionsvarianten. Das short (s)-Allel besteht aus 14 Kopien von 20-23 Basenpaar repeat-Einheiten. Das long (l)-Allel setzt sich aus 16 repeat-Einheiten zusammen. Die Verteilung der 5HTTLPR Genotypen nach Hardy-Weinberg ergab 32% l/l, 49% l/s und 19% s/s in einer Nordamerikanischen/Europäischen Population [100]. In asiatischen Populationen kommt der s/s Genotyp doppelt so häufig vor [126].

1996 konnten Lesch et al. in vitro demonstrieren, dass 5-HTTLPR sowohl die Gentranskription (Transporteranzahl), als auch den 5-HTT-Umsatz (Transporteraktivität) beeinflusst. In kultivierten menschlichen l/l Lymphoblastenzellen ließ sich eine höhere Konzentration an 5-HTT mRNA und eine fast 2x so hohe 5-HT Wiederaufnahme im Vergleich zu homo- und heterozygoten s/s oder s/l Zellen nachweisen [100]. Ähnliche Ergebnisse einer reduzierten 5-HTT Aktivität in Verbindung mit dem s-Allel ergab auch die in vivo Bildgebungsmessung mit einem radioaktiven 5-HTT Liganden [69] und die postmortale Bestimmung der 5-HTT Dichte [104].

Homo- und heterozygote s-Allelträger zeigen einen, mit der geringeren Transporterexpression und -funktion einhergehenden, erhöhten und verlängerten Serotoninverbleib im synaptischen Spalt [3]. Diese Personen sind vermehrt ängstlich und haben

signifikant höhere Werte für Neurotizismus (emotionale Labilität) [100]. Auch andere Studien haben die Assoziation des 5-HTTLPR s-Allels mit einer erhöhten Ängstlichkeit bestätigt [86, 113, 115]. SLC6A4 knock-out Mäuse (Slc6a4 -/- und Slc6a4 -/+) wiesen in Stresssituationen ein intensiviertes Angstverhalten auf, als Wildtypmäuse (Slc6a4 +/+) [127]. In einigen Studien wird auch eine verstärkte harm avoidance (Schadensvermeidung) mit dem s-Allel assoziiert [20].

Hairi et al. fanden in ihrer fMRI Studie eine erhöhte Amygdalaaktivität unter s-Allelträgern bei der Präsentation von ängstlichen Gesichtern [66]. Zwar konnten Munafò et al. dies in einer Meta-Analyse bestätigen, doch sehen sie ein Manko in der geringen statistischen Power [124].

1.4.2 Serotoninrezeptor 5HT1A

Die vielzähligen Serotonineffekte auf physiologische Prozesse und pathologische Konditionen werden über die mindestens 14 verschiedenen Serotoninrezeptoren vermittelt [171, 90].

Einer von diesen ist der 5HT1A-Rezeptor. Er ist ein integrales Membranprotein, dass zur Familie der G-Protein- gekoppelten Rezeptoren mit Inhibition der Adenylatzyklaseaktivität gehört.

Der 5HT1A Rezeptor kommt in hohen Konzentrationen in limbischen Arealen, temporal und im präfrontalen Kortex vor. In den primär sensorischen Gebieten ist die Dichte niedriger [2].

Man findet den Serotoninrezeptor 5HT1A sowohl als somatodendritischen Autorezeptor, als auch als postsynaptischen Rezeptor (Abbildung 9).

Der somatodendritische 5HT1A Autorezeptor ist vor allem auf serotonergen Neuronen und Dendriten des Mittelhirn-Raphe-Komplexes vorhanden. Über ein autoinhibitorisches Feedback-System bewirkt seine Aktivierung eine Verminderung der Entladungsrateserotonerger Neurone. Es folgt eine Reduzierung der Serotoninsynthese, -umsatz und -freisetzung [99].

Postsynaptische 5HT1A Rezeptoren sind weit verteilt in Vorderhirnregionen, die serotonerge Afferenzen erhalten. Dazu zählen v.a. Kortex, Hippocampus, Hypothalamus und Amygdala [70]. Sie finden sich auf glutamatergen und GABAergen Pyramidalneuronen und modulieren die serotonerge Sensibilität. Weiterhin sind sie in Emotions- und kognitiven Prozessen involviert [136, 2]. Die Aktivierung der postsynaptischen Rezeptoren resultiert in einer neuronalen Inhibition. Allerdings sind die daraus folgenden Konsequenzen noch nicht komplett verstanden. Die Wirkung richtet sich nach der Funktion der Zielzelle [99].

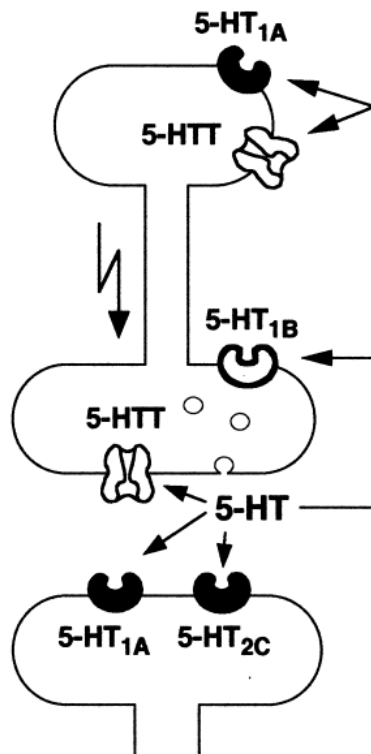


Abbildung 9: 5HT1A präsynaptisch: somatodentritischer Autorezeptor mit negativem Feedback auf Ausschüttung von Serotonin; Lokalisation: Mittelhirn, Raphekomplex. 5HT1A postsynaptisch: Lokalisation im Vorderhirn, v.a. im Kortex, Hippocampus, Hypothalamus; Wirkung je nach Lokalisation, noch nicht genau verstanden (Grafik nach Lesch et al. [101])

Gross et al. [62] haben zur Differenzierung der Bedeutung prä- und postsynaptischer Rezeptoren die transgene „rescue“ Maus geschaffen. Diese Maus bildet postsynaptische Rezeptoren, wie sie im Vorderhirn von Wildtypmäusen zu finden sind. Präsynaptische Rezeptoren, typischerweise in den Raphekernen des Hirnstammes vorkommend, werden in dieser Maus dagegen nicht exprimiert. Es zeigte sich, dass die „Rescue“ Mäuse in ihrem Angstlevel den Wildtypmäusen entsprachen. Die knock-out Mäuse dagegen präsentierten eine verstärkte Ängstlichkeit [101]. Weitere Studienergebnisse lassen vermuten, dass ein ängstlicher Phänotyp bei Fehlen des 5HT1A-Rezeptors in einer bestimmten Entwicklungsphase entsteht. Die Abwesenheit des präsynaptischen 5HT1A-Rezeptor in erwachsenen Tieren hatte, wie oben beschrieben, keine Auswirkungen auf das Angstverhalten. Wurde der präsynaptische 5HT1A-Rezeptor dagegen schon in der Embryonalzeit geblockt, so zeigte die „Rescue“ Maus ein den knock-out mäusen ähnlich starkes Angstverhalten. Dies unterstützt die Annahme, dass Serotonin in der frühen Entwicklung neurologischer Netzwerke von Bedeutung ist [62, 2].

Das verstärkte angstassoziierte Verhalten in knock-out Mäusen wird durch den erhöhten synaptischen Serotoninspiegel erklärt. Dieser resultiert durch das Fehlen, beziehungsweise die Reduktion, des negativen Feedbacks der präsynaptischen soma-

todendritischen 5HT1A Autorezeptoren (siehe auch Abbildung 9) [101].

Der 5HT1A Rezeptoragonist 8-OH-DPAT (8-Hydroxy-2-(Di-N-Propylamino)Tetralin) und auch der partielle Agonist Ipsapirone induzieren eine dosisabhängige, angstreduzierende Wirkung. Diese korreliert mit der Hemmung der Serotoninfreisetzung und der geringeren Wirkung an postsynaptischen Rezeptoren [171, 144]. Dagegen hat die Blockade der Rezeptoren mit dem 5HT1A Rezeptorantagonist WAY 100635 zwar eine Erhöhung der Serotoninfreisetzung, aber keine Verhaltensänderung zur Folge [171].

Das Gen für den 5HT1A Rezeptor ist auf Chromosom 5q11.2-q13 lokalisiert. Die menschliche 5HT1A Gentranskription ist durch den C(-1019)G Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in der regulatorischen Genumgebung moduliert. Die Häufigkeitsverteilung liegt für die Homozygotie C/C bei 20,8%, für G/G bei 29,2% und für die heterozygote Variante G/C bei 50% [171]. Das C(-1019) Allel ist Teil eines 26 bp langen, unvollkommenen Pallindroms. An dieses binden der Transkriptionsfaktor NUDR (nuclear deformed epidermal auto regulatory factor) und Hes5 (Hairy/Enhancer-of-split5) und unterdrücken so die 5HT1A Expression. Die Serotoninausschüttung steigt daraufhin.

An das G (-1019) Allel hingegen kann nur Hes5, nicht aber NUDR, binden. Die Hemmung wird aufgehoben. Der somatodendritische 5HT1A-Autorezeptor wird verstärkt exprimiert und die Serotoninfreisetzung wird reduziert. Der 5HT1A C(-1019)G Polymorphismus wird mit Depressionen assoziiert. Nach Lemonde et al. waren unter depressiven Probanden 2x häufiger homozygote Träger des G-Allels, als des C-Allels [70, 98]. Drevets et al. bestätigen in ihrer Studie vorherige Funde, dass der 5HT1A-Rezeptor in depressiven Patienten v.a. im mesotemporalen Kortex vermindert ist. Es ist dabei unklar, ob dies Folge einer Entwicklungsstörung oder erworben ist [40].

1.4.3 Dopamintransporter DAT

Wie 5HTT im Serotoninstoffwechsel, so ist der Dopamintransporter (SLC6A3, DAT) das einzige wiederaufnehmende Protein für Dopamin aus dem synaptischen Spalt. Damit ist er Hauptregulierer des Dopaminspiegels dort [41]. DAT gehört zur selben Transporterfamilie, wie der Serotonintransporter, d.h. auch er ist ein Na^+ - Cl^- abhängiges 12 Transmembranprotein [56].

Das DAT-Gen liegt auf Chromosom 5p15.3 [180]. Der Transporter wird v.a. in Teilen des Striatums, im Nucleus accumbens und im ventral-tegmentalen Gebiet (VTA) exprimiert [41]. Im nicht kodierenden 3' Ende des Gens wurde ein 40 bp VNTR (Variable Number Tandem Repeat) Polymorphismus entdeckt. Individuen können im

Allel 3 bis 12 Kopien dieses tandem repeats tragen. Allerdings fanden Kang et al. unter ihren 3056 Probanden keine 4, 5 oder 6 tandem repeat-Allele. In den meisten Populationen ist das 10-repeat Allel am häufigsten (ca.70%), gefolgt von dem 9-repeat Allel (DAT 9+, ca.25%). Dabei variiert v.a. die Häufigkeit dieser DAT 9+ in den einzelnen untersuchten Populationen [84].

Zwar beeinflusst der VNTR Polymorphismus nicht das Protein direkt, aber es moduliert möglicherweise die Transkriptstabilität oder die Proteinsynthese [84]. Träger des DAT 9+ Allels zeigten eine verminderte DAT-Expression und damit eine vermehrte Dopaminausbreitung im extrasynaptischen Raum [93]. Die vermehrte DAT-Expression bei einem 10repeat Allel konnte auch in anderen Studien in vitro und in vivo gezeigt werden [53, 117]. Miller et al. erhielten konträre Ergebnisse in ihrer Untersuchung [119]. Kulikova et al. konnten in einer Studie zeigen, dass Individuen mit 9 Wiederholungen im Allel (DAT 9+) ängstlicher sind als Individuen mit 10 Wiederholungen. Sie stellten die Hypothese auf, dass eine erhöhte Ängstlichkeit mit einem erhöhten Dopamingehalt im extrazellulären Raum des Striatums assoziiert sei.

Drury et al. können in ihrer Studie vorherige Ergebnisse einer Assoziation des DAT 9+ mit PTSD-Symptomen wiederholen [41]. Weiterhin wird der VNTR Polymorphismus im DAT Gen mit ADHS assoziiert [29], genauer das 10 repeat Allel [16]. Andere Studien finden eine Assoziation v.a. des 9repeat Allels mit Alkoholabusus [153, 155].

1.4.4 Dopaminrezeptor DRD4

Der DRD4 -Rezeptor ist einer von 5 Dopaminrezeptoren. Er gehört zusammen mit DRD2 und DRD3 zu den D2-ähnlichen Rezeptoren und wirkt über die Hemmung von Adenylatcyclase und des second messengers cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) [169].

Das DRD4 Gen ist auf Chromosom 11p15.5 lokalisiert. Im Exon 3 fand man einen 48 bp repeat VNTR (variable number of tandem repeats) Polymorphismus. Dieser variiert zwischen 2 und 10 repeat Einheiten, die eine Entsprechung in einer variablen Proteinelänge finden. Die Region kodiert höchstwahrscheinlich die 3. zytoplasmatische Windung des D4-Rezeptor Proteins [170]. Der Polymorphismus wurde als DRD4-nR determiniert, wobei n für die Anzahl der Repeats steht. Die 2- (5%), 4- (66%), und 7- (24%) repeat Allele kommen am häufigsten vor. Die Allelfrequenzen zeigen ethnische Unterschiede. Es gibt 18, derzeit bekannte, unterschiedliche repeat Einheiten. Diese werden durch griechische Buchstaben identifiziert. In Abbildung

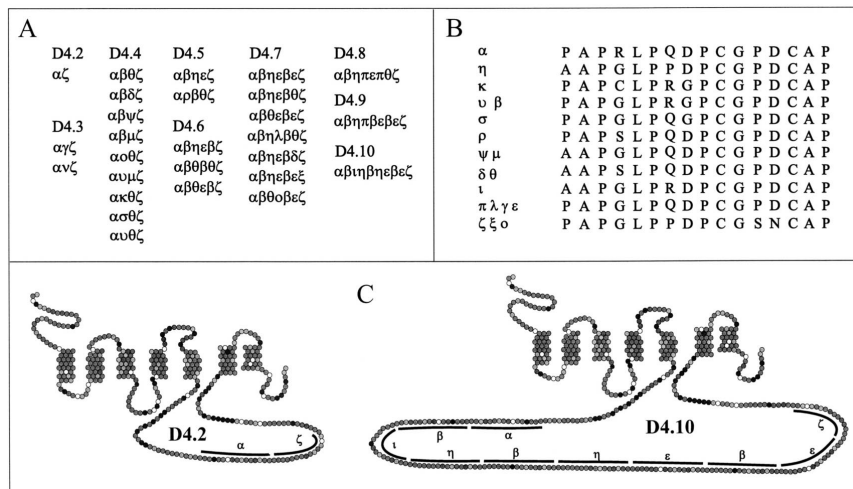


Abbildung 10: Schematischer Überblick über die VNTR Polymorphismusvarianten des Exon III, die derzeit für den menschlichen DRD4 Rezeptor bekannt sind. (A) Darstellung verschiedener Haplotypen, geordnet nach der Länge (d.h. Anzahl der 48bp repeats). Griechische Buchstaben dienen der Identifizierung. (B) Die 16 Aminosäuresequenzen, die die unterschiedlichen 48bp repeat Sequenzen kodieren (C) Beispiele von DRD4 Varianten mit Darstellung des kürzesten und längsten VNTR-Polymorphismus. (Grafik nach Oak et al. [132])

10 ist die Zusammensetzung der 2 - 10 Wiederholungen aus diesen einzelnen unterschiedlichen repeats dargestellt.

Das 7 transmembrane D4-Protein ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor [176, 103]. Es wird in verschiedenen Hirnarealen exprimiert. Ratten zeigten im Kortex, in der Amygdala und im Hypothalamus die höchste Dichte der Rezeptoren. In geringerer Menge waren die Rezeptoren auch in den Basalganglien zu finden. Die Rezeptordichte im präfrontalen Kortex ist ähnlich der D1 und D2 Rezeptordichte [132]. Weiterhin wurde an Ratten gezeigt, dass sich Dopaminrezeptoren an pyramidalen und nicht-pyramidalen Neuronen des Kortex und im Hippocampus ausbilden. Die meisten der nichtpyramidalen DRD4 positiven Neurone sind GABAerge Interneurone; ebenso wie die DRD4 positiven Zellen in thalamischen Kernen, Globus pallidus und Substantia nigra [132].

Mesokortikalem Dopamin wird eine wichtige Funktion in gedächtnisverarbeitenden Prozessen, die vom präfrontalen Kortex aus geleitet werden, zugeschrieben. Ebstein et al. [43] sehen die neuroanatomische Verteilung von DRD4 mRNA im limbischen Areal als ein Argument der Verbindung zu kognitiven und emotionalen Verhaltensweisen.

1.4.5 Catechol-O-Methyltransferase COMT

Die Catechol-O-Methyltransferase ist neben dem Dopamintransporter für die Beendigung der dopaminergen Wirkung verantwortlich. Da v.a. im präfrontalen Kortex der Dopamintransporter nur in geringen Konzentrationen exprimiert wird, geht man hier von einer vorrangigen COMT-Wirkung aus [154].

Die COMT katalysiert den Transfer einer Methylgruppe vom Co-Substrat S-Adenosyl-L-Methionin (SAM) auf eine Hydroxylgruppe des Dopamins. Sie gehört zu den Methyltransferasen. Es entsteht so Methoxytyramin aus Dopamin und mithilfe der MAO im Endprodukt Homovanillinsäure [45]. Das Enzym hat keine hohe Substratspezifität. So methyliert es neben den Katecholaminen auch Catechol-enthaltende Medikamente, die für die Behandlung von Bluthochdruck, Asthma, Alzheimer und Parkinson genutzt werden [135].

Das COMT Enzym existiert in 2 Formen: dem löslichen S-COMT und dem membranständigen MB-COMT, welches 50 Aminosäuren am N-Terminus länger ist. Beide Formen werden vom selben Gen, auf Chromosom 22q11, kodiert. Im Gehirn kommt v.a. die membranständige Version vor; in Leber, Niere und im Blut die S-Form (lösliche Form).

Das COMT Gen enthält eine evolutionär bedingte G zu A Mutation, die eine Substitution mit Methionin an Stelle des Valins im Kodon 108 für S-COMT bzw. 158 für MB-COMT zur Folge hat (COMT Val158Met-Polymorphismus). Die Häufigkeitsverteilung unterliegt starken ethnischen Schwankungen. In der europäischen Bevölkerung sind ca. 47% der Allele auf das A-Allel (Met-Methionin) und 53% auf das G-Allel (Val-Valin) verteilt [137, 47]. Das Enzym, welches Methionin enthält, ist bei 37°C thermoinstabil und zeigt nur 1/4 der Aktivität des Valin-kodierten Enzyms. Die Allele sind kodominant, dass zeigen heterozygote Individuen, deren Enzymaktivität zwischen der von Homozygoten liegt [135, 22]. Diese COMT Varianten beeinflussen die Aktivität des präfrontalen Kortex, v.a. bei Ausführung von und Arbeiten mit Erinnerungsaufgaben. COMT knock-out Mäuse zeigen einen Anstieg des Dopamingehaltes im präfrontalen Kortex, eine bessere Gedächtnisfähigkeit und eine bessere Leistungsfähigkeit unter Stress im Vergleich zu Wildtypmäusen [59]. Dem Produkt des COMT Val-Allel wird ein schnellerer Dopaminabbau im präfrontalen Kortex und daraus folgende niedrigere Dopaminspiegel und geringeres Hintergrundgeräusch bzw. unspezifische Neuronenaktivierung im präfrontalen Kortex, zugeschrieben [163].

1.4.6 Brain-derived neurotrophic factor BDNF

Der Brain-derived neurotrophic factor ist ein Neurotrophin, das zur Familie der Wachstumsfaktoren zählt [67]. Es ist eines der im Hirn am Häufigsten vorkommenden Neurotrophine (derzeit 6 bekannt [76]) und spielt eine wichtige Rolle im Überleben vorhandener Neurone, in der Differenzierung, im selektierten Auswuchs und in der Funktion neuer Neurone im zentralen und im peripheren Nervensystem [67]. BDNF spielt eine wichtige Rolle in aktivitäts-abhängigen Plastizitätsprozessen, wie der Langzeitpotenzierung, dem Lernen und dem Gedächtnis [23]. Die BDNF-Gen Expression ist durch neuronale Aktivität reguliert. So ist nach einem epileptischen Anfall eine Hochregulierung der BDNF mRNA zu verzeichnen [105].

Je nachdem, ob BDNF in der Prä- oder Postsynapse bindet, wirkt es über auto- oder parakrine Mechanismen. BDNF wird im Hirn aus dem Vorläufer proBDNF durch proteolytische Spaltung in das reife BDNF umgewandelt. ProBDNF bindet eher an den p75NTR Rezeptor, reifes BDNF dagegen an TrkB [67].

An den p75NTR Rezeptor binden alle Neurotrophine mit ähnlicher Affinität. Das Signal dieses Rezeptors ist wichtig zur Festlegung, welches Neuron während der Entwicklung überlebt. ProBDNF ist ein apoptotischer Ligand, der in subnanomolaren Konzentrationen den Zelltod einleitet. Dies lässt darauf schließen, dass proBDNF nicht nur ein Vorläufer, sondern selbst auch Ligand mit distinkten physiologischen Funktionen ist [67].

Die 3 verschiedenen Trk-Rezeptoren TrkA, B und C (Tropomyosin-related Kinase) sind Rezeptoren aus der Familie der Tyrosinkinase [76]. BDNF bindet an TrkB und initiiert so 3 Hauptsignalkaskaden über: Phospholipase C (PLC γ), Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) oder die extrazellulärsignal-regulierte Kinase (ERK). Die BDNF-Bindung resultiert in einer Dimerisierung und Autophosphorylierung spezifischer Tyrosine in der Domäne der zytoplasmatischen Kinase [30].

Das BDNF Gen ist auf dem Chromosom 11p13 lokalisiert [67]. Egan et al. [44] beschrieben erstmals, dass der SNP (single nucleotide Polymorphismus) BDNF Val66Met in der 5'-Promotor-Region des BDNF-Gens, den intrazellulären Verkehr und die aktivitätsabhängige BDNF-Sekretion beeinflusst. Der Polymorphismus erzeugt eine Valin zu Methionin Substitution im Kodon 66.

Das Vorkommen der einzelnen Polymorphismen zeigt ethnische Differenzen. Für homozygote Met/Met Träger zeigt sich in den USA eine Häufigkeit von 4,5%, in Italien 8,1%. Val/Met Träger sind in den USA 27,1%, in Italien 43,2% der Bevölkerung. Homozygot für Valin sind in den USA 68,4% und in Italien 48,7% [162].

Es wird postuliert, dass die Methionin-Substitution einen ineffizienteren Transport

von BDNF in die sekretorischen Granuli und eine verminderte Freisetzung zur Folge hat. Sortilin, welches für die Freisetzung aus den Granuli nötig ist, bindet bei Anwesenheit von Methionin schlechter an das Proteinprodukt. BDNF ist dadurch vermindert. Diese *in vitro* Befunde müssen mit den *in vivo* Ergebnissen verglichen werden. BDNF $+/\text{Met}$ und BDNF Met/Met Mäuse zeigten geringere BDNF-Werte, als Wildtypmäuse (BDNF $+/+$). Es fand sich weiterhin ein vermindertes Hippocampusvolumen in Met -Allel Mäusen. Da BDNF die neuronale Differenzierung reguliert, kann das verminderte hippocampale Volumen mit der veränderten neuronalen Morphologie erklärt werden. Histochemische Färbungen zeigten eine Abnahme der Komplexität des Dendritenbaumes in Met -Allel Trägern [24]. Im Menschen, wo man diesen Polymorphismus ausschließlich fand, werden die BDNF Veränderungen mit einer Beeinträchtigung des Hippocampus-abhängigen Gedächtnisses assoziiert. Chen et al. zeigten in einer Studie zur Angstkonditionierung, dass Mäuse mit dem Met -Allel, im Vergleich zu Wildtypmäusen, signifikant weniger Kontext-abhängige Erinnerungen hatten. Dabei korrelierte das Ausmaß mit der Anzahl der Met -Allele [23]. BDNF wird in einer wichtigen Rolle in der Regulierung von Stress und angstassoziiertem Verhalten vermutet. Akuter oder chronischer Stress führt zu einer verminderten BDNF Expression im Hippocampus [24].

BDNF hat die höchsten Konzentrationen im Hippocampus, Neokortex, Cerebellum, Striatum und der Amygdala. Rattiner et al. zeigten eine BDNF-Erhöhung in der Amygdala in Folge einer Angstkonditionierung [146, 30]. Diese, neben anderen Untersuchungsmethoden, lässt eine essenzielle Rolle des BDNF in der Konsolidierung und im Lernen vermuten [30, 44].

Ein für die Wirkung von Selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern postulierter Mechanismus ist die Erhöhung des BDNF Levels. In Nagern wurde nachgewiesen, dass durch die Gabe von Antidepressiva (Trizyklische Antidepressiva: Imipramin, SSRI: Sertaline) die BDNF mRNA im Hippocampus anstieg und das Angstverhalten abnahm [129].

In anderen Studien fiel eine Assoziation des BDNF-Polymorphismus mit Neurotizismus auf. Dabei zeigten Träger des Met/Met Allels niedrige Neurotizismuswerte. Es wurde daraus die Hypothese entwickelt, dass Träger des Val -Allels ein erhöhtes Risiko für eine Angst- oder depressive Erkrankung aufzeigen [78].

1.5 Zusammenfassung der Einleitung und Hypothesen

Eine Vielzahl von Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien haben mit ihren Resultaten die Vermutung bestätigt, dass eine komplexe genetische Komponente in

angstassoziierten Verhaltensweisen involviert ist und eine Rolle in der Entstehung von Angststörungen spielt. Auch wenn bisher kein Gen ausgemacht wurde, dass konsistent prädisponierend für eine Angststörung ist, so wird ein Zusammenspiel von Genetik und Umwelt sicher angenommen.

Die Untersuchung von Genen und Proteinprodukten, die auf neuronaler Ebene der Angst vermutet werden, ist dabei Teil umsichtiger Forschung. Die molekularpsychologische Erklärung der Angst wird bestärkt durch die Assoziationen genetisch verursachter Variabilitäten in Proteinexpression und -funktion mit komplexen Verhaltensmerkmalen.

Angstkonditionierung involviert informationsvermittelnde Wege zwischen Amygdala und verschiedenen neuronalen Netzwerken, die die aggressiven und defensiven Verhaltensreaktionen kontrollieren. Bahnen aus Thalamus und Kortex projizieren in die Amygdala, wo die Informationseingänge in intraamygdalären Kreisläufen verarbeitet werden. Die efferenten Bahnen projizieren zum Hippocampus, Hirnstamm, Hypothalamus und zu anderen Regionen, wo sie dann Körperreaktionen des „fight or flight“-Verhaltens (Flucht oder Kampf) auslösen.

Die Identifizierung molekularer Bestandteile dieses neuronalen Netzwerkes hat zu „Kandidatengenen“ geführt, denen eine Rolle in der Pathophysiologie der Ängste zugeschrieben wird.

In dieser Arbeit soll die Assoziation verschiedener Komponenten des serotonergen und dopaminergen Systems mit dem Vorhandensein einer Spezifischen Phobie untersucht werden. Es wurden die Spinnen- und Dentalphobie untersucht. In der Gruppe der Spinnenphobieuntersuchung ist eine eindeutige Unterteilung in Phobiker und Kontrollpersonen vorgenommen worden. In der Gruppe der Dentalphobiker kann diese Unterscheidung in der Auswertung nicht gemacht werden. Hier ist der Übergang von Zahnbehandlungsängstlichkeit zur -phobie fließend.

Es werden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Serotonintransporter 5-HTT: 5HTTLPR-Polymorphismus s vs l:
Es wird ein signifikanter Unterschied in der Phobieausprägung zwischen Probanden mit den Genotypen s/l oder s/s und dem Genotyp l/l erwartet.
2. Serotoninrezeptor 5-HT1A: C(-1019)G-Polymorphismus C vs G:
Es wird ein signifikanter Unterschied in der Phobieausprägung zwischen Probanden mit den Genotypen G/G oder G/C und dem Genotyp C/C erwartet.
3. Dopamintransporter DAT: VNTR-Polymorphismus im Exon 3 - 9 vs non9:
Es wird ein signifikanter Unterschied in der Phobieausprägung zwischen Probanden mit dem Genotyp 9 und dem Genotyp non9 erwartet.

4. Dopaminrezeptor DRD4: VNTR-Polymorphismus 7 vs non7:
Es wird ein signifikanter Unterschied in der Phobieausprägung zwischen Probanden mit dem Genotyp 7 und dem Genotyp non7 erwartet.
5. Catechol-O-Methyltransferase COMT: Val158Met-Polymorphismus A(Met) vs G(Val):
Es wird ein signifikanter Unterschied in der Phobieausprägung zwischen Probanden mit den Genotypen A/A oder A/G und dem Genotyp G/G erwartet.
6. Brain-derived neurotrophic factor BDNF: Val66Met-Polymorphismus A(Met) vs G(Val):
Es wird ein signifikanter Unterschied in der Phobieausprägung zwischen Probanden mit den Genotypen A/A oder A/G und dem Genotyp G/G erwartet.

2 Materialien und Methoden

2.1 Patienten- und Kontrollgruppe

Die Auswahl der an der Studie teilnehmenden Phobiker und Nichtphobiker, sowie alle Fragebogen wurde von Frau Dr. Gerdes vom Psychologischen Lehrstuhl I der Julius-Maximilian Universität Würzburg getroffen und durchgeführt. Die von ihr erhobenen Daten wurden in dem hier untersuchten Zusammenhang noch nicht analysiert und beschrieben.

2.1.1 Zur Untersuchung von Spinnenphobikern

Die Probanden der Spinnenphobikergruppe wurden über Zeitungsannoncen gesucht. Die sich daraufhin telefonisch meldenden Personen wurden nach absolvieren des deutschen Spinnenangstscreenings (SAS [151]) bei Ergebnissen von über 18 Punkten in die Gruppe der Phobiker, bei Resultaten von unter 5 Punkten in die Gruppe der Kontrollpersonen eingestuft. Ausschlusskriterien bestanden in der Einnahme psychoaktiver Medikamente, anderer akuter medikamentöser Therapie, sowie neurologischen oder mentalen Störungen. Geeignete Teilnehmer wurden von einem ausgebildeten Forschungsassistenten nach Vorgabe des Strukturierten Klinischen Interviews nach DSM-IV [185] interviewt. Spinnenphobiker wurden nur bei Erfüllen aller DSM-IV Kriterien für Spinnenphobie aufgenommen. Die nichtängstlichen Kontrollgruppe Teilnehmer erfüllten keines der Kriterien.

Im folgenden wurden weitere Tests zur Untersuchung der allgemeinen Ängstlichkeit und zur Spinnenphobie durchgeführt. Angewendete Fragebogen waren dabei STAIT-Trait, PANAS, FAS und SPF. Außerdem wurden Mundschleimhautabstriche entnommen und für diese die Polymorphismen der Gene 5HTT, 5HT1A, DRD4, DAT, COMT und BDNF bestimmt. Bei statistischen Analysen sind, aufgrund nicht korrekter Testfragebogenbearbeitung, Personen ausgeschlossen worden. Insgesamt wurden 52 Spinnenphobiker und 37 Kontrollpersonen untersucht. Unter den Teilnehmern waren 66 Frauen und 23 Männer.

2.1.2 Zur Untersuchung an Dentalphobikern

Die Gruppe der Dentalphobiker wurde durch Ansprache und Informationsauslage in zahnärztlichen Praxen rekrutiert. Da für diese Gruppe kein strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV durchgeführt wurde, ist eine konkrete Unterteilung in Phobiker, verstärkt ängstliche Personen und Kontrollpersonen nicht möglich. Die Testpersonen nahmen an den Tests STAI-Trait, ASI, DFS, DCQ, R-IDCI teil. Ins-

gesamt enthält die Gruppe 53 Personen, 40 Frauen und 13 Männer.

Um allgemeine Verfälschungstendenzen in den Fragebogen im Sinne sozial erwünschter Antworten zu berücksichtigen beziehungsweise auszuschließen wurde der „Social Desirability Scale“ Test (SDS) durchgeführt. Auf eine gesonderte Auswertung des Tests soll in dieser Arbeit verzichtet werden.

2.1.3 Tests

Ich möchte hier auf die oben genannten Tests zur Erkennung und Diagnose von Spinnen- und Dentalphobien eingehen.

Fragebogen zur Spinnenphobie

STAI (State-Trait-Anxiety Inventory)

Originalpublikation:	CD Spielberger, RL Gorsuch, RE Lushene; Manual for the State-Trait-Anxiety Inventory (1970) [164]
Deutsche Version:	L Laux, P Glanzmann, P Schaffner, CD Spielberger; Das State-Trait-Angstinventar (1981) [94]
Konstrukt & Messintention:	Grundlage bildet die Unterscheidung zwischen aktuellen Angstzuständen (Zustandsangst, State-Angst) und habituellen Aspekten der Angst (Ängstlichkeit, Trait-Angst). Die beiden Teile des STAI bestehen jeweils aus 20 Feststellungen, die mittels einer 4 stufigen Rating-Skala (1 -“überhaupt nicht“ bis 4 -“sehr“) selbst eingeschätzt werden sollen. Einige Aussagen sind invertiert formuliert, d.h. sie müssen bei der Auswertung umkodiert und dann mit den anderen Antworten summiert werden (erwarteter Score je Test zw. 20-80). Die beiden Konstrukte der Zustandsangst und Ängstlichkeit können mithilfe dieses Tests unspezifisch getrennt, erfasst werden. Der STAI-Trait Test zeigt eine mittelhohe bis hohe Korrelation mit Neurotizismus ($r=0,76$) [74].

SAS (Spinnenangstscreening)

Originalpublikation:	M Rinck, S Bundschuh, S Engler, A Müller, J Wissmann, T Ellwart, ES Becker; Reliabilität und Validität dreier Instrumente zur Messung von Angst vor Spinnen (2002) [151]
Konstrukt & Messintention:	Das SAS ist ein sehr kurzes Selbstbeurteilungsinstrument, das mit nur 4 Items die relevanten Kriterien der DSM-IV Diagnose der „Spezifischen Phobie“ in der spezifischen Ausprägung „Spinnenphobie“ erfasst. Die 4 Aussagen werden mittels einer 7-stufigen Skala beurteilt. Zur Auswertung wird der Gesamtwert als Summe der 4 Ratings (0 bis 24) berechnet. Ein Ergebnis über 18 spricht für eine Phobie.

SPF (Spinnenphobiefragebogen)

- Originalpublikation: FN Watts, R Sharrock; Questionnaire dimensions of spider phobia SPQ (1984) [183]
- Deutsche Version: M Rinck, S Bundschuh, S Engler, A Müller, J Wissmann, T Ellwart, ES Becker; Reliabilität und Validität dreier Instrumente zur Messung von Angst vor Spinnen (SPF - Spinnenphobiefragebogen) (2002) [151]
- Konstrukt & Messintention: Der SPF ist ein Selbstbeurteilungsinstrument mit dessen Hilfe die Erfassung von Spinnenangst für empirische Untersuchungen ökonomisch, reliabel und valide möglich ist. Es werden dabei die Skalen Wachsamkeit, Fixierung und vermeidendes Coping mit 33 Items differenziert. Zusätzlich werden das Faktenwissen über Spinnen (5 Items) und kognitiv-behaviorale Merkmale (5 Items) erfasst. Die Fragen sind mit ja oder nein zu beantworten. Zur Auswertung werden die „ja“ Antworten auf die 33 relevanten Fragen summiert, wobei die negative Polung von 5 Items zu beachten und umzukodieren sind.

PANAS (Positive and Negative Affect Schedule)

- Originalpublikation: Watson D, Clark LA, Tellegen A (1988) Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. [182]
- Deutsche Version: HW Krohne, B Egloff, C Kohlmann C, Tausch A (1996) Untersuchungen einer deutschen Version der Positive and Negative Affect Schedule" (PANAS). Diagnostica, [91]
- Konstrukt & Messintention: Dies ist ein Verfahren zur Erfassung der unabhängigen Dimensionen „positiver Affekt“ (PA) und „negativer Affekt“ (NA). Hoher PA ist gekennzeichnet durch eine hohe Aktivität freudiger Erregung und Begeisterung; hoher NA durch ängstliche Stimmungslage, Gereiztheit und verärgert sein. Es werden dabei je Affekt 10 Adjektive vorgegeben. Auf einer 5-stufigen Antwortskala (1 -“gar nicht“ bis 5 -“äußerst“) soll das aktuelle Befinden bzw. das habituelle Befinden eingeschätzt werden. Durch Bildung des Summenwertes oder des Mittelwertes über die je 10 Items pro Skala, ergibt sich die Ausprägung von PA und NA. Der Affekt kann mithilfe dieses Tests generell und wenig spezifisch beschrieben werden.

FAS (Fragebogen zur Angst vor Spinnen)

Originalpublikation:	Szymanski J, O'Donohue W, (1995) Fear of Spider Questionnaire (FSQ) [174]
Deutsche Version:	FAS - Fragebogen zur Angst vor Spinnen, Rinck, M., Bundschuh, S., Engler, S., Müller, A., Wissmann, J., Ellwart, T., Becker, E.S. (2002) Reliabilität und Validität dreier Instrumente zur Messung von Angst vor Spinnen. [151]
Konstrukt & Messintention:	Der FAS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument mit dessen Hilfe die Erfassung von Spinnenangst für empirische Untersuchungen ökonomisch, reliabel und valide möglich ist. Es werden dabei die Dimensionen vermeidendes Coping (8 Items) und Verletzungsangst (10 Items) differenziert. Die 18 Spinnenangst-relevanten Fragen sind dabei mittels einer 7stufigen Likert-Skala zu beantworten (0 -"trifft gar nicht zu" bis 6 -"trifft genau zu"). Die Auswertung erfolgt über eine Gesamtsumme der Einzelwerte oder der Mittelwerte.

(Tabelle mod. nach Hoyer & Margraf [74])

Fragebogen zu Dentalphobien

DFS (Dental Fear Survey)

Originalpublikation:	RA Kleinknecht, RK Klepac, LD Alexander; Origins and characteristics of fear of dentistry [89]
Deutsche Version:	S Tönnies S, M Mehrstedt, I Eisentraut; Die Dental Anxiety Scale (DAS) und das Dental Fear Survey (DFS) [175]
Konstrukt & Messintention:	Der DFS wurde zur Erfassung von Trait- und State-Zahnarztbehandlungsängsten entwickelt und hauptsächlich zur differentialdiagnostischen Untersuchung von Dentalphobikern eingesetzt. Es werden 3 Faktoren getestet: 1) Erwartungsangst und Vermeidungsverhalten 2) Angst vor und während spezifischer Behandlungssituationen 3) physiologische Angstreaktion. Die 20 Fragen werden in einer 5-stufigen Lickert Skala beantwortet. Es werden die Häufigkeiten von angstbedingten Verhaltensweisen, körperlichen Reaktionen und Gefühlen erfasst. Die Testwerte reichen von 20 („überhaupt keine Angst“) bis 100 („sehr große Angst“). Laut Tönnies et al. weisen Patienten mit einem Testergebnis zwischen 51 und 75 ein „zu berücksichtigendes Ausmaß an Ängstlichkeit auf“, bei Werten über 75 zeigt sich eine stärkere, behandlungsbedürftige Dentalphobie [175].

R-IDCI (Revised Iowa Dental Control Index)

- Originalpublikation: BA Brunsman, HL Logan, RR Patil, RS Baron; The development and validation of the Revised Iowa Dental Control Index (IDCI) [17]
- Konstrukt und Messintention: Der revised IDCI geht nach Modifikation aus dem IDCI (von Logan et al. [108]) hervor. Der R-IDCI besteht aus 9 Items, die mittels einer 5-stufigen Skala beantwortet werden. Es werden die Faktoren der „gewünschten“ und der „wahrgenommenen“ Kontrolle in Bezug auf die Zahnbehandlung erfasst.

DCQ (Dental Cognitions Questionnaire)

- Originalpublikation: A DeJongh, P Muris, N Schoenmakers, G TerHorst; Negative cognitions of dental phobics: reliability and validity of the dental cognitions questionnaire [36]
- Konstrukt und Messintention: Bei diesem Instrument handelt es sich um einen 38 Items umfassenden Fragebogen zur Erfassung von negativer Kognition im Zusammenhang mit Zahnbehandlungsangst. Der 1. Teil besteht aus einer Liste von 14 negativen Gedanken, die sich auf Zahnbehandlungen im Allgemeinen beziehen. Im 2. Teil sind 24 Selbstbeurteilungsaussagen, die sich auf die Situation während der Zahnbehandlung beziehen, enthalten. Die Fragen sind mit ja oder nein und zusätzlich mit der Angabe der Überzeugung der Aussage in % (0% = Ich glaube absolut nicht an diese Aussage; 100% = Ich bin völlig überzeugt von dieser Aussage) zu beantworten. Die Auswertung erfolgt in der Summe der „ja“ Antworten (0-38) und im mittleren Wert der Überzeugung. Für phobische Patienten wurde gezeigt, dass sie mehr negative Kognitionen hatten und von diesen überzeugter waren [36].

ASI (Angstsensitivitätsindex)

Originalpublikation:	S Reiss, RA Peterson, DM Gursky, RJ McNally; Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness (1986) [150]
Deutsche Version:	A Ehlers; Angst-Sensitivitäts-Index (ASI) [74]
Konstrukt und Messintention:	Angstsensitivität ist dabei definiert als Angst vor den körperlichen und kognitiven Begleiterscheinungen von Angstgefühlen. Grundlage des Konzepts sind kognitive Modelle zur Angstenstehung. In einer systematischen kognitiven Verzerrung, im Sinne der Missinterpretation von Körpersymptomen, wird eine Ursache für die Ängste vermutet. Bei allen Angststörungen wurde von erhöhten ASI-Werten berichtet. Der ASI enthält 16 Aussagen über die Reaktion auf körperliche oder kognitive Angstsymptome, denen in einer 5 stufigen Skala (0-5) zugestimmt werden kann. Die Auswertung erfolgt durch Aufsummierung aller Items (0-64), wobei höhere Werte eine höhere Angstsensitivität anzeigen. (Tabelle mod. nach Hoyer & Margraf [74])

2.2 Materialien, Chemikalien und Geräte

2.2.1 Materialien

Materialien zur Probengewinnung

- Catch-All™ Sample Collection Swabs

Materialien zur Probenaufreinigung

- BuccalAmp™ DNA Extraction Kit
- QuickExtract™ DNA Extraction Solution

Materialien für PCR

Enzyme: House Taq

Oligonukleotid- primer: dNTP-Mix je 2,5 mM dGTP, dCTP, dATP, dTTP, Promega (Mannheim)

Puffer:	Goldstar 10x	750 mM	Tris-HCl(pH 9)
		200 mM	(NH ₄) ₂ SO ₄
		0,1%	Tween 20
	10 mM MgCl ₂	500 mM	KCL
		100 mM	Tris-HCL(pH 8,3)
		0,25%	Tween 20
		0,25 mg/ml	BSA
	15 mM MgCl ₂	10 mM	MgCl ₂
		500 mM	KCL
		100 mM	Tris-HCL(pH 8,3)
		0,25%	Tween 20
		0,25 mg/ml	BSA
	25 mM MgCl ₂	15 mM	MgCl ₂
Primer:	5-HTT	MUT2-F 5'-gag gga ctg agc tgg aca ac-3'	
		MUT2-R 5'-gca gca gac aac tgt gtt cat c-3'	
	SNP-5HTT (10 μM)	5-HTT-P-f 5'- tgc cgc tct gaa tgc cag cac-3'	
		5-HTT-P-r 5'- ggg att ctg gtg cca cct aga cg-3'	
	5-HT1A (10 μM)	SNPR-1A mod 5'-gga aga aga ccg agt gtg tca-3'	
		R1a-nor 5'-ggc tgg act gtt aga tga taa cg-3'	
	DAT-VNTR (10 pmol/μl)	DAT-VNTR F 5'-tgt ggt gta ggg aac ggc ctg ag-3'	
		DAT-VNTR R 5'-ctt cct gga ggt cac ggc tca agg-3'	
	DRD4	D4-3 5'-gcg act acg tgg tct act cg-3'	
		D4-42 5'-agg acc ctc atg gcc ttg-3'	
COMT	COMT(neu) 1F 5'-ggg gcc tac tgt ggc tac tc-3'		
	COMT(neu)1R 5'-ttt ttc cag gtc tga caa cg-3'		
BDNF	Bf1 5'-aaa gaa gca aac atc cga gga caa g-3'		
	Bf2 5'-att cct cca gca gaa aga gaa gag g-3'		
Lösungen:	ddH ₂ O		
	DMSO		

Materialien für Digest

Enzyme:	BsaGI (10 U/ μ l)		
	NlaIII (-80°C Lagerung)		
Puffer:	Buffer Y+ / Tango 10x		
	NEBuffer 4	50 mM	

Materialien für Gel-Elektrophorese

Puffer:	TAE-Puffer	0,04 M	Tris-Acetat
		0,001 M	EDTA
	Blaupuffer	1,5 ml	Glycerol
		25 mg	Bromphenolblau- Xylenecyanol
		10 ml	H ₂ O
Gel:	100ml	TAE-Puffer	
	3-5g	Agarose (je nach Protokollangaben)	

2.2.2 Chemikalien

Angaben: Chemikalie, Bezug von, genutzt für

- Agarose (Seakem LE Agarose), Biozym (Hessen, Oldendorf), Agarosegelelektrophorese
- Aqua dest., Merck (Darmstadt), PCR- und Digestansätze, Puffer und Stammlösungen
- BseGI, New england Biolabs, Restriktionsverdau
- Bromphenolblau-Xylencyanol, Sigma (Steinheim), Agarosegelelektrophorese
- BSA (bovines Serumalbumin), New England BioLabs (Schwabach), PCR- und Digest- Puffer
- BuccalAmpTMDNA Extraction Kit, Epicenter®Biotechnologies, Probengewinnung
- Catch-AllTMSample Collection Swabs, Epicenter®Biotechnologies, Probengewinnung

- DMSO (Dimethylsulfoxid), Sigma (Steinheim), PCR
- 100bp DNA-Leiter, Peqlab (Erlangen), Agarosegelelektrophorese
- dNTP-Mix je 2,5 mM dGTP,dCTP, dATP, dTTP, Promega (Mannheim), PCR
- 0,5 M EDTA (pH 8), Applichem (Darmstadt), TAE-Puffer
- 1% Ethidiumbromidlösung, Sigma (Steinheim), DNA-Anfärbung
- Glycerol, Sigma (Steinheim), Agarosegelelektrophorese
- KCL, Sigma (Steinheim), Puffer- und Stammlösungen
- MgCl₂, Sigma (Steinheim), Puffer- und Stammlösungen
- (NH₄)₂ SO₄, Applichem (Darmstadt), Puffer- und Stammlösungen
- NEBuffer4, New england Biolabs, Restriktionsverdau
- NlaIII, New england Biolabs, Restriktionsverdau
- Primer, MWG-Biotech AG (Ebersberg), PCR
- QuickExtract™DNA Extraction Solution, Epicenter®Biotechnologies, Probengewinnung
- Taq-DNA-Polymerase, Biozym (Rockland), PCR
- Tris-Base, Applichem (Darmstadt), TAE-Puffer
- Tris-HCl, Applichem (Darmstadt), Puffer- und Stammlösungen
- Tween 20, Sigma (Steinheim), PCR-Puffer
- Y⁺/ Tango 10x, New england Biolabs, Restriktionsverdau

2.2.3 Geräte

- Biometra T-Gradient Thermocycler, Biometra (Göttingen), PCR
- Filterspitzen, Sarstedt (Nümbrecht)
- Geldokumentationssystemcomputer, ChemiDoc, Bio-Rad (Hercules CA, USA), Agarosegelelektrophorese

- Geldokumentationssystem UV-Lampe, Fluo_Link TFL 20M, MWG Biotech AG (Ebersberg), Agarosegelelektrophorese
- Gelkammer, Peqlab (Erlangen), Agarosegelelektrophorese
- Kämmen für Gelkammer, Peqlab (Erlangen), Agarosegelelektrophorese
- Haushaltsfolie, Wentus, Kunststoff GmbH (Höxter), Agarosegelelektrophorese
- Heizrührplatte: Gesellschaft für Laborbedarf (Würzburg), Agarosegelelektrophorese, Probenaufbereitung
- Mikrowelle, Sharp, Agarosegelelektrophorese
- Parafilm, Pechiney Plastic Packing, Digest
- PCR 4er Ketten, Sarstedt (Nümbrecht), PCR
- Pipetten, Eppendorf (Hamburg)
- SafeLock 1,5ml, Eppendorf (Hamburg)
- Spannungsgerät: Power Supply, LKB (Bromma, Schweden), Agarosegelelektrophorese
- Vortexer, L 46 GLW, Würzburg
- Waage: Toledo, Mettler (Gießen)
- Wasserbad: Memmert (Schwabach), Digest

2.3 Methoden

Es wurden für diese Arbeit insgesamt 153 Mundschleimhautabstriche von phobischen Patienten und beschwerdefreien Kontrollpersonen mittels BuccalAmpTMDNA Extraktion Kit (QuickExtractTMDNA Extraction Solution) aufgereinigt (Abbildung 11). Anschließend analysierte ich die Proben mit Hilfe der Standard-PCR, teils mit Restriktionsverdau und Gel-Elektrophorese, auf Polymorphismen in den Genen für 5-HTT (Serotonin Transporter), 5-HT1A (Serotonin Rezeptor), DRD 4 (Dopamin Rezeptor), DAT (Dopamin Transporter), COMT (Catechol-O-Methyl-Transferase) und BDNF (Brain-derived neurotrophic Factor).

2.3.1 DNA-Gewinnung

Die Mundschleimhautabstriche der Patienten und Kontrollpersonen wurden mit Hilfe der „Catch-All™ Sample Collection Swabs“ nach folgendem Protokoll gewonnen (Abbildung 11):

- Mund 2x gründlich mit Wasser spülen. Es sollte vorher kein Kaffee getrunken werden. Sonst sollte der Mund mit Zahnbürste und ohne Zahnpasta noch einmal sanft gereinigt werden.
- Mit den Catch-All™ Sample Collection Swabs fest ca. 20 mal über die gesamte Innenseite jeder Wange streichen.
- Um die Proben zu transportieren sollten die Swabs bei Raumtemperatur für 10-15 min luftgetrocknet werden. Dann können sie für eine Woche bei 22-37° in der Originalverpackung gelagert werden, bis die DNA extrahiert wird. Für eine längere Lagerung (bis zu 6 Monaten) können die Proben in der Originalverpackung bei -20° verstaut werden. Für noch längere Lagerungszeiten sind -70°C notwendig. Der Zellgehalt korreliert mit dem Anfangswert der Schleimhautzellen. Um den absoluten Zellgehaltwert zu maximieren, können bis zu 3 Swabs pro Wange verwendet werden.

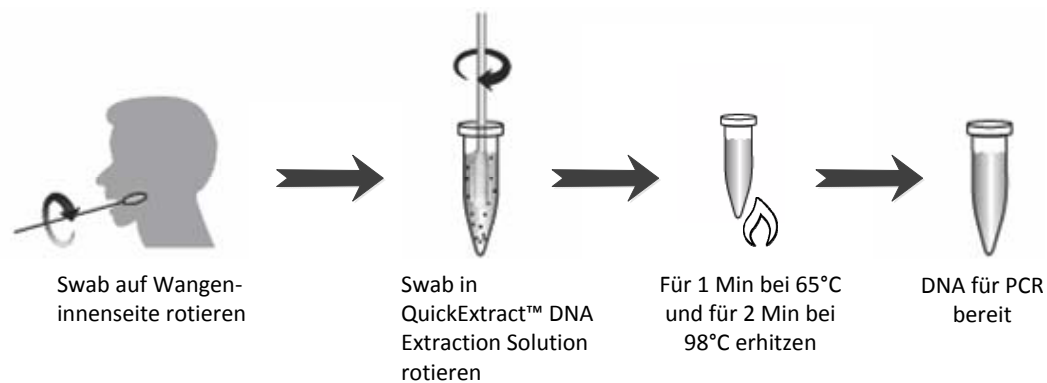


Abbildung 11: Probengewinnung und -aufbereitung

2.3.2 DNA-Extraktion

Die Quick Extract Lösung enthält Detergenzien, die zunächst die Lipiddoppelschichten der Zellmembranen spalten und so die DNA aus den Zellkernen freisetzen (Lyse). Mittels Proteasen werden störende Proteine abgebaut und die Lösung so gereinigt.

Die DNA ist nun für die weitere Verarbeitung vorbereitet. Ich habe nach folgendem Protokoll gearbeitet:

1. Jedes „kontaminierte“ Catch-All™ Collection Swab wird in einem mit 500µl Quick Extract gefülltem 1,5ml Eppendorf Tube mindestens 5 mal gespült und rotiert. Bevor der Swab herausgenommen wird, wird er an der Seitenwand des Tubes ausgepresst, damit möglichst die gesamte Flüssigkeit im Tube verbleibt.
2. Die verschlossenen Tubes werden für 10 sec gevortext.
3. Anschließend werden die Proben bei 65°C für 30min ins Wasserbad gestellt.
4. Die Proben werden nochmals für 15 sec gevortext.
5. Nun werden sie bei 98°C für 8 min im Wasserbad erhitzt.
6. Die Proben werden erneut 15 sec gevortext.
7. Die Punkte 5 und 6 werden 1x wiederholt.
8. Nun werden die Proben bei gewünschter Temperatur (s.o.) gelagert.

2.3.3 PCR

Mit diesem, von dem Chemie-Nobelpreisträger Kary Mullis 1983 entwickelten, DNA-Syntheseverfahren wird eine gewünschte DNA-Sequenz durch wiederholte Verdopplung mit Hilfe eines Enzyms namens DNA-Polymerase bis auf ein detektierbares Niveau künstlich vervielfältigt (amplifiziert). Das Verfahren läuft nach folgenden 3 Hauptprinzipien ab, die 30-40mal wiederholt werden (Abbildung 12):

1. Denaturalisieren bei 94-95°C
2. Annealing bei 65-70°C
3. Elongation bei 72°C

Der Reaktionsansatz (PCR-Ansatz, MM: MasterMix) enthält dabei neben den spezifischen Primern, die Nukleotide dGTP, dCTP, dATP, dTTP, die Taq-Polymerase, Puffer und Salze.

Der Puffer sorgt für das pH Optimum der Taq-Polymerase von über 8. Als Salze dienen KCl oder MgCl₂. Die Magnesium-Ionen erfüllen bei der PCR drei Aufgaben: Erstens fungieren sie als Cofaktor der Polymerase, bilden zweitens lösliche Komplexe mit den Nukleotiden und wirken drittens stabilisierend sowohl auf die spezifische, als

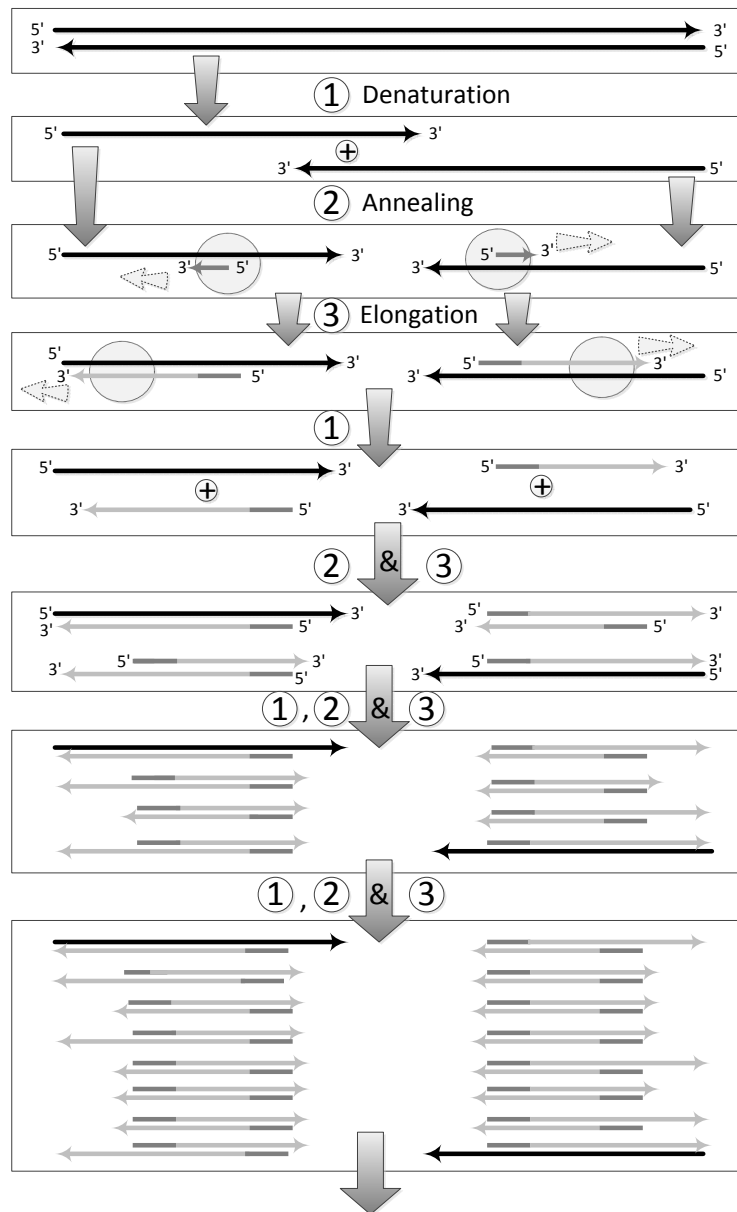


Abbildung 12: Schematische Darstellung des PCR-Zyklus: 1. Denaturierung: Die doppelsträngige Matrizen-DNA (Template-DNA) wird durch ein Erhitzen auf 94-95°C für 3-5 min in die beiden Einzelstränge getrennt. 2. Annealing (Anlagerung): Die beiden zugegebenen spezifischen Primer (Oligonukleotid) binden bei Senkung der Temperatur auf 65°C-70°C für 40-45 Sek. an die Einzelstränge und dienen als Startpunkt der DNA-Synthese. 3. Elongation (Verlängerung): Bei ihrem Arbeitstemperaturoptimum (ca.72°C) synthetisiert die temperaturstabile Polymerase vom 3'Ende des angelagerten Primers aus den 2.DNA-Strang. (Grafik mod. nach Wikipedia 2008)

auch die unspezifische Anlagerung des Primers an die Template-DNA. Auch Zusätze wie DMSO (Dimethylsulfoxyd) können die Spezifität der Primer steigern.

Die Taq-Polymerase ist ein aus dem Bakterienstamm *Thermus aquaticus* isoliertes hitzestabiles Enzym. Es wird während der hohen Temperaturen der Denaturierung nicht zerstört. Mit einer 5'-3' Polymeraseaktivität verlängert es, vom 3'Ende des angelagerten Primers aus, den DNA-Strang. Da in der hier durchgeführten PCR nicht die komplette DNA, sondern lediglich DNA-Sequenzen amplifiziert und untersucht werden sollten, die Taq-Polymerase aber von Beginn des Primers bis zum Ende der DNA den 2.DNA-Strang synthetisiert, entstehen erst ab dem 3. Zyklus Replikate, die nur aus den gewünschten DNA-Sequenzen, ohne umrandende andere DNA-Abschnitte, bestehen [121].

Für die in dieser Untersuchung durchgeführte PCR sind die PCR-Ansätze in Tabelle 4 protokolliert. Die DNA-Menge wurde auf $3\mu\text{l}$ statt $1\mu\text{l}$ festgelegt, da die Proben aus Mundabstrichen und nicht aus Blut gewonnen wurden.

Es erfolgte ein Protokollwechsel für den Serotonintransporter 5HT (von Protokoll 5HT auf SNP-5HTT) wegen Problemen der Primerspezifität und verwaschener Banden.

	5HT	SNP-5HTT	
PCR Puffer (10x)	Goldstar 2,5 μ l	Goldstar 2,5 μ l	
Nukleotide (mM)	25mM MgCl ₂ 0,8 μ l	25mM MgCl ₂ 1 μ l	
2,5mMNuk each	1 μ l	1 μ l	
Primer	MUT2-F	Primer-5-HTT-P-f	
	10pmol/ μ l 0,8 μ l		
	10 μ M 1 μ l		
	MUT2-R	Primer-5-HTT-P-r	
	10pmol/ μ l 0,8 μ l	10 μ M 1 μ l	
Taq-Polymerase	0,5 μ l	0,5 μ l	
Sonstiges			
ddH ₂ O	15,6 μ l	15 μ l	
+ DNA	3 μ l	3 μ l	
Endvolumen	25 μ l	25 μ l	
	5HT1A	DRD4	
PCR Puffer (10x)	Goldstar 2,1 μ l	Goldstar 2,5 μ l	
Nukleotide (mM)	25mM MgCl ₂ 1,26 μ l	25mM MgCl ₂ 0,8 μ l	
2,5mMNuk each	0,84 μ l	1 μ l	
Primer	R1a-nore	D4-3	
	10 μ M 0,84 μ l	10pmol/ μ l 1 μ l	
	SNPR-1A mod	D4-42	
	10 μ M 0,84 μ l	10pmol/ μ l 1 μ l	
Taq Polymerase	0,5 μ l	0,5 μ l	
Sonstiges		DMSO 2 μ l	
ddH ₂ O	11,62 μ l	13,2 μ l	
+ DNA	3 μ l	3 μ l	
Endvolumen	21 μ l	25 μ l	
	DAT	COMT	BDNF
PCR Puffer (10x)	15mM MgCl ₂ 2,5 μ l	10mM MgCl ₂ 2,5 μ l	15mM MgCl ₂ 2,5 μ l
Nukleotide (mM)	1 μ l	1 μ l	1 μ l
2,5mMNuk each			
Primer	DAT-VNTR F	COMT(neu)F	Bf1-F
	10pmol/ μ l 1 μ l	10pmol/ μ l 1 μ l	10pmol/ μ l 2 μ l
	DAT-VNTR R	COMT(neu)R	Bf2-R
	10pmol/ μ l 1 μ l	10pmol/ μ l 1 μ l	10pmol/ μ l 2 μ l
Taq Polymerase	0,5 μ l	0,5 μ l	0,5 μ l
Sonstiges			
ddH ₂ O	16 μ l	16 μ l	14 μ l
+ DNA	3 μ l	3 μ l	3 μ l
Endvolumen	25 μ l	25 μ l	25 μ l

Tabelle 4: PCR-Protokolle

2.3.4 Agarosegel-Elektrophorese

Die Agarosegel-Elektrophorese ist eine einfache und effektive Methode, DNA-Fragmente von 0,5 bis 25kb Länge voneinander zu trennen und zu identifizieren. Zur Agarosegelherstellung wird Agarose mit 100ml TAE Puffer in der Mikrowelle aufgekocht, bis sich die Agarose auflöst. Nach Abkühlung auf 50°C, unter ständigem Rühren, werden 3 μ l Ethidiumbromid untergemischt. Dies macht die DNA unter UV-Licht sichtbar. Die flüssige Masse wird in spezielle Gelkammern gegossen, in denen Platzhalterkämme für Geltaschen eingebracht wurden. Durch die Abkühlung der Masse vernetzen sich die Agarosepolymere. Es entstehen Poren. Die Agarosekonzentration bestimmt dabei die Porengröße, je höher prozentig die Gele, desto kleiner die Poren. Das feste Gel wird anschließend in eine Plexigaskammer mit TAE als Laufpuffer gegeben. Der Puffer sollte das Gel dabei leicht bedecken. In die erste vorgefertigte Geltasche wird nun ein „DNA-Leiter“, ein Größenmarker mit DNA-Fragmenten bekannter Länge, pipettiert. Die Proben und die Negativkontrolle werden mit je 3 μ l Blaupuffer (Probenpuffer) versetzt. Dieser Probenpuffer erhöht die Dichte der Proben im Vergleich zum Elektrophoresepuffer und garantiert damit ein Verbleiben der Substanz in den Geltaschen. Desweiteren erleichtert die Anfärbung mit Bromphenolblau das Verfolgen der DNA-Banden während des Gellaufes. Nun wird für ca. 45min ein elektrisches Feld angelegt (ca.120V), um die Diffusion der DNA in das Gel zu polarisieren. Die Geltaschen befinden sich dabei an der negativen Elektrode. Die aufgrund der Phosphatgruppen negativ geladene DNA wandert in Richtung der Anode. Die Siebstruktur der Gelmatrix ist dafür verantwortlich, dass kleine DNA-Fragmente schneller und damit weiter in Richtung der positiven Elektrode laufen. Große DNA-Fragmente bleiben weiter am negativen Pol zurück (Abbildung 13).

Mithilfe einer UV-Licht Kamera werden die DNA-Banden sichtbar gemacht und dokumentiert (Abbildung 14). Anhand des Vergleiches mit dem DNA-Leiter wird die DNA-Länge bestimmt und die Zuweisung eines Genotyps ermöglicht [121].

2.3.5 Restriktionsverdau

Für die Untersuchung der Kandidatengene BDNF, COMT und 5HT1A wird vor Durchführung der Agarose-Gelelektrophorese ein Restriktionsverdau durchgeführt. Dazu wird zunächst eine „Kontroll-Gelelektrophorese“ zur Überprüfung des PCR-Produktes durchgeführt. Stichprobenartig werden 7 μ l DNA von ca. 4 Proben mit 5 μ l Blaupuffer auf einem Parafilmstreifen gemischt und in die Taschen eines 3%igen Gels pipettiert. Nach Anlegung des elektrischen Feldes wandern die DNA-Fragmente, wie unter 2.3.4 „Agarosegel-Elektrophorese“ beschrieben. Die Banden haben für COMT

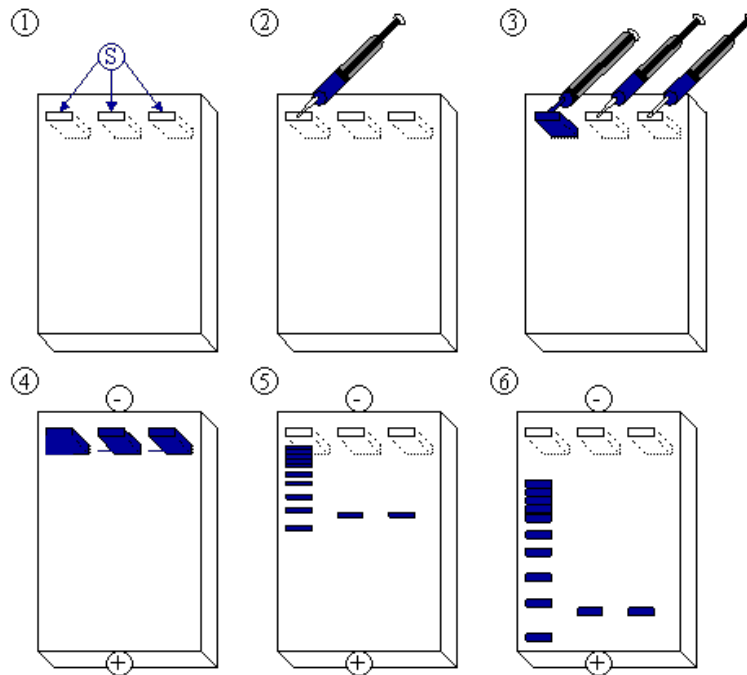


Abbildung 13: 1. Agarosegel mit 3 Geltaschen (S) 2. Auftragen des „DNA-Leiters“ 3. Auftragen der DNA Proben 4. Anlegen des elektrischen Feldes 5. Die negativ geladene DNA wandert zur positiven Anode. Kleine DNA-Fragmente laufen schnell, große langsam 6. Anhand des Ladepuffers kann abgeschätzt werden, wann die Elektrophorese beendet werden kann (Grafik mod. nach Wikipedia 2007)

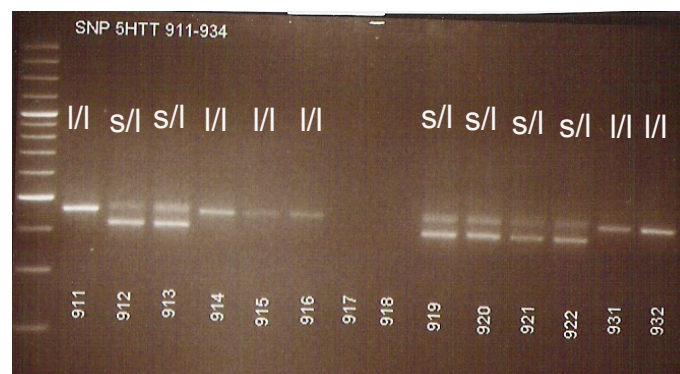


Abbildung 14: Zur Auswertung der PCR-Ergebnisse werden die Banden mit Hilfe einer UV-Licht Kamera sichtbar gemacht. Der 100bp Leiter in der ersten Tasche links dient zur Orientierung. Kleine Moleküle laufen in der gleichen Zeit weiter als große. Sie sind am unteren Bildrand zu finden. Die unterste Bande des Leiters dokumentiert 200bp, die nächst höhere 300bp, dann 400bp und die kräftige Leiterbande in der Bildmitte markiert 500 bp. Bei der hier durchgeführten PCR SNP-5HTT werden Produkte von l=463bp und s=419bp erwartet. Es ergeben sich daraus die angezeigten Polymorphismen s/s, s/l oder l/l.

eine erwartete Größe von 174bp, für BDNF 274bp und für 5HT1A 163bp. Im nächsten Schritt wird der Restriktionsverdau angesetzt. Dafür wird zu dem PCR Produkt ein Restriktionsenzym und ein aktivitätssteigerender Puffer hinzupipettiert und der Ansatz im Wasserbad bei 37°C-55°C für mehrere Stunden inkubiert (Tabelle 5).

	BDNF	COMT	5HT1A
PCR-Produkt	11 μ l	12 μ l	12 μ l
Restriktions- enzym	NlaIII 1 μ l	NlaIII 0,9 μ l	BseGI (10U/ μ l) 0,2 μ l
Puffer	NEBuffer4 2 μ l	NEBuffer4 2 μ l	Y ⁺ / Tango 10x 1,8 μ l
ddH ₂ O	6 μ l	5,1 μ l	4 μ l
Endvolumen	20 μ l	20 μ l	18 μ l
Wasserbad			
Zeit	2-3 Std.	2.3 Std.	mehrere Stunden bis über Nacht
Temperatur	37°C	37°C	55°C

Tabelle 5: Digest-Protokolle

Restriktionsenzyme stammen aus Bakterien und sollen dort diese vor dem Eindringen fremder DNAs schützen. Anhand spezifischer Methylierungsmuster an den Erkennungssequenzen des Restriktionssystems, die von den zum System gehörenden Methylasen generiert werden, wird zwischen Fremd- und Eigen-DNA unterschieden. Die hier verwendeten Restriktionsenzyme NlaIII und BseGI gehören dem Typ II der Restriktionsenzyme an. Restriktionsenzyme und Methylasen liegen dabei als unabhängige Enzyme vor. Die Restriktionsenzyme erkennen spezifische Sequenzen und schneiden an konstanten Positionen innerhalb oder in der Nähe der Erkennungssequenz. Die Phosphatgruppe bleibt immer am 5'Ende des geschnittenen DNA-Fragmentes. Das im COMT und BDNF-Digest verwendete Restriktionsenzym NlaIII schneidet nach der Sequenz CATG. BseGI, das für den Restriktionsverdau im 5HT1A-Protokoll verwendet wird, schneidet nach GGATG.

2.3.6 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels Chiquadrattest, Varianzanalyse (ANOVA), und *t*-Test analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Frau Dr.Gerdes. Es wurde die Software SPSS genutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Stichproben

Es wurden insgesamt 153 Mundspeichelproben aufgereinigt und mittels PCR genotypisiert. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 12 im Anhang der Arbeit. Ebenfalls enthalten ist die Geschlechtszugehörigkeit.

Für die Gruppe der Zahnbehandlungsängstlichen ist, bei nicht durchgeführtem „Strukturierten Klinischen Interview“ nach DSM-IV Kriterien eine eindeutige Zuordnung zu Phobiker- oder Kontrollgruppenperson, wie dies bei der Gruppe der Spinnenphobiker der Fall ist, nicht möglich. Im weiteren sind die in den einzelnen Untersuchungen enthaltenen Gruppen daher angegeben.

3.2 Geschlechterverteilung der Stichprobe

Spinnenphobikergruppe Für 89 von den insgesamt 100 dieser Gruppe zugeordneten Probanden ist die Geschlechtszugehörigkeit angegeben. Unter diesen 89 Personen sind 66 Frauen, 23 in der Kontroll- und 43 in der Phobikergruppe. Von den 23 Männern sind 14 Kontrollpersonen und 9 Spinnenphobiker (Tabelle 6). Die Verteilung des Geschlechtes innerhalb der Gruppen Phobiker und Kontrolle wurde mittel Chiquadrattest auf Gleichverteilung getestet. Bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$, zeigte sich, dass der Anteil der Frauen unter den Phobikern signifikant häufig ist ($\chi^2(1;N=89) = 4,755; p = .029$).

Dentalphobiegruppe In der Gruppe der Zahnbehandlungsängstlichen wurden insgesamt 53 Personen, 40 Frauen und 13 Männer untersucht (Tabelle 6).

	Spinnenphobiker (enthält Gr. 1-3)			Dentalphobiker		
	Frauen	Männer	gesamt	Frauen	Männer	gesamt
Kontrolle	23 (25,84%)	14 (15,73%)	37	40 (75,47%)	13 (24,53%)	53
Phobiker	43 (48,31%)	9 (10,11%)	52			
gesamt	66 (74,16%)	23 (25,84%)	89			

Tabelle 6: Verteilung der Geschlechter in der Stichprobe

3.3 Allel- und Genotypenverteilung der Stichprobe

In der folgenden Tabelle 7 ist die Verteilung der Genotypen und der einzelnen Allele der Kandidatengene für die Gruppen der Spinnen- und Dentalphobien getrennt dargestellt. Die Gruppe „Spinnenphobiker Untersuchung“ enthält Phobiker und Kontrollpersonen. Die Gruppe der Dentalphobiker ist diesbezüglich nicht definiert und enthält Probanden mit verschiedenen Angstaussprägungsgraden.

Tab.7 Allel- und Genotypverteilung in der Stichprobe der Spinnenphobiker Untersuchung der Dentalphobiker Untersuchung

5-HTT				5-HTT			
Genotyp	Häufigkeit	Allel	Häufigkeit	Genotyp	Häufigkeit	Allel	Häufigkeit
s/l	40%	s	41%	s/l	45,28%	s	37,74%
l/l	39%	l	59%	l/l	39,62%	l	62,26%
s/s	21%			s/s	15,09%		

5-HT1A				5-HT1A			
Genotyp	Häufigkeit	Allel	Häufigkeit	Genotyp	Häufigkeit	Allel	Häufigkeit
C/C	26%	C	52,5%	C/C	22,64%	C	46,23%
C/G	53%	G	47,5%	C/G	47,17%	G	53,77%
G/G	21%			G/G	30,19%		

DRD4				DRD4			
Genotyp	Häufigkeit	Allel	Häufigkeit	Genotyp	Häufigkeit	Allel	Häufigkeit
4/4	40,21%	4	64,95%	4/4	64,15%	4	74,04%
4/7	28,87%	7	20,62%	4/7	1,89%	7	5,77%
7/7	5,15%	2	8,25%	7/7	3,77%	2	7,69%
2/4	11,34%	3	3,61%	2/4	5,66%	3	10,58%
3/4	4,12%	5	1,55%	3/4	9,42%	5	1,92%
4/5	3,09%	8	1,03%	2/2	3,77%		
2/2	1,03%			5/6	1,89%		
3/3	1,03%			2/3	1,89%		
2/7	2,06%			7/10	1,89%		
4/8	2,06%			3/5	1,89%		
2/3	1,89%						

DAT				DAT			
Genotyp	Häufigkeit	Allel	Häufigkeit	Genotyp	Häufigkeit	Allel	Häufigkeit
9/10	34,34%	10	76,26%	9/10	32,08%	9	23,58%
10/10	58,59%	9	22,73%	10/10	60,38%	10	76,42%
9/9	5,05%			9/9	7,55%		

**Fortsetzung Allel- und Genotypverteilung in der Stichprobe
für Spinnenphobiker Untersuchung für Dentalphobiker Untersuchung**

COMT				COMT			
Genotyp	Häufigkeit	Allel	Häufigkeit	Genotyp	Häufigkeit	Allel	Häufigkeit
A/A	30%	A	51,50%	A/A	32,08%	A	52,83%
A/G	43%	G	48,50%	A/G	41,51%	G	47,17%
G/G	27%			G/G	26,42%		

BDNF				BDNF			
Genotyp	Häufigkeit	Allel	Häufigkeit	Genotyp	Häufigkeit	Allel	Häufigkeit
A/A	4,76%	A	18,25%	A/A	3,77%	A	21,7%
A/G	26,98%	G	81,75%	A/G	35,85%	G	78,3%
G/G	68,25%			G/G	60,38%		

Tabelle 7: Allel- und Genotypverteilung in der Stichprobe

3.4 Untersuchung zur Verteilung der Spinnenphobiker und Kontrollpersonen unter den einzelnen Genotypen

Die Verteilung der Polymorphismen innerhalb der Spinnenphobiker- und Kontrollpersonengruppe wurde mittels Chiquadrat auf Gleichverteilung getestet (Tabelle 8). Als Signifikanzniveau wird $p \leq .05$ (zweiseitig) angenommen. Dabei wurden die Stichprobengruppen 1-3 (Tabelle 12 im Anhang) einbezogen. Es zeigt sich, dass Träger des Dopamintransporter-Allels mit 9 Wiederholungen marginal signifikant häufiger unter den Spinnenphobikern vertreten sind ($x^2(1; N=99)=2,959; p=.085$).

Tab.8 Verteilung Phobiker und Kontrollpersonen unter den Genotypen

5HTT	ss/sl	ll	gesamt
Kontrolle	28 (28 %)	17 (17%)	45 (45%)
Phobiker	33 (33%)	22 (22%)	55 (55%)
gesamt	61 (61%)	39 (39%)	100 (100%)
$x^2(1; N = 100) = 0,0514; p = .821$			

5HT1A	C/C	C/G + G/G	gesamt
Kontrolle	11 (11%)	34 (34%)	45 (45%)
Phobiker	15 (15%)	40 (40%)	55 (55%)
gesamt	26 (26%)	74 (74%)	100 (100%)
$x^2(1; N = 100) = 0,103; p = .748$			

Fortsetzung Verteilung Phobiker und Kontrollpersonen unter den Genotypen

DRD4	7	nicht 7	gesamt
Kontrolle	20 (20,2%)	25 (25,2%)	45 (45,4%)
Phobiker	17 (17,2%)	37 (37,4%)	54 (54,5%)
gesamt	37 (37,4%)	62 (62,6%)	99 (100%)
$x^2 (1; N = 99) = 1,762; p = .184$			
DAT	9	nicht 9	gesamt
Kontrolle	14 (14,1%)	31 (31,3%)	45 (45,4%)
Phobiker	26 (26,3%)	28 (28,3%)	54 (54,5%)
gesamt	40 (40,4%)	59 (59,6%)	99 (100%)
$x^2 (1; N = 99) = 2,959; p = .085$			
COMT	GG	AG/AA	gesamt
Kontrolle	11 (11%)	34 (34%)	45 (45%)
Phobiker	16 (16%)	39 (39%)	55 (55%)
gesamt	27 (27%)	73 (73%)	100 (100%)
$x^2 (1; N = 100) = 0,271; p = .603$			
BDNF	GG	AG/AA	gesamt
Kontrolle	20 (31,7%)	10 (15,9%)	30 (47,6%)
Phobiker	23 (36,5%)	10 (15,9%)	33 (52,4%)
gesamt	43 (68,2%)	20 (31,7%)	63 (100%)
$x^2 (1; N = 63) = 0,0666; p = .796$			

Tabelle 8: Verteilung der Kontrollprobanden und Phobiker auf die Polymorphismen

3.5 Fragebogenergebnisse

Die Tabellen 9 und 10 geben eine Übersicht zu den einzelnen Fragebogenergebnissen. Zur Auswertung wurden die Summenwerte der einzelnen Itemergebnisse (als „Score“ bezeichnet) errechnet und daraus anschließend der Mittelwert für die jeweilig untersuchte Gruppe (Genotyp) ermittelt („Mittelwert der Testscores“). Im R-IDCI Fragebogen wurde stattdessen der Mittelwert der einzelnen Itemwerte errechnet und daraus ein Mittelwert gebildet („Mittelwert der Itemwerte“). Über einen *t*-Test wurde die Signifikanz der Ergebnisunterschiede der jeweiligen Polymorphismen bestimmt.

3.5.1 Dentalphobie-Fragebogenergebnisse

Die Ergebnisse der Dentalphobiefragebogen DCQ, DFS, R-IDCI (desired und predicted), STAI-Trait und ASI sind in der Tabelle 9 dargestellt.

In dieser Stichprobe sind die Gruppenunterschiede für die beiden BDNF Polymorphismen G/G auf der einen und A/G + A/A auf der anderen Seite signifikant für den STAI Trait- ($t(50)=2,755$; $p=.008$) und den DCQ- Fragebogen ($t(51)=2,396$; $p=.02$). Homozygote Träger des G Allels sind habituell ängstlicher (STAI Trait) und sind kognitiv negativer gegenüber Zahnbehandlungen (DCQ) eingestellt. Ebenfalls eine negative Einstellung gegenüber Zahnbehandlungen haben die homozygoten Träger des G Allels des COMT-Genes. Der Gruppenunterschied zwischen den COMT- Polymorphismen G/G und A/A + A/G im DCQ (Dental Cognitions Questionnaire) ist mit $t(51)=1,863$; $p=.068$ marginal signifikant. Für die Polymorphismen des COMT-Gens sind auch die Ergebnisse im DFS-Fragebogen ($t(51)=2,484$; $p=.016$) und des Fragebogens zum Angst-Sensitivitäts-Index (ASI) ($t(51)=1,68$; $p=.099$) signifikant bzw. marginal signifikant. Träger des G/G-Polymorphismus haben in beiden Fragebogen höhere Testscores als die Vergleichsgruppen. Für den Polymorphismus des Serotoninrezeptors 5HT1A ergaben die statistischen Auswertungen einen marginal signifikanten Unterschied in den Testergebnissen der homo- und heterozygoten Träger des G-Allels und Probanden mit dem Genotyp C/C ($t(50)=1,723$; $p=.091$). Erstere hatten höhere Testscores.

Tabelle 9 - Ergebnisse der Dentalphobietests I

Polymorphismus	Mittelwert der Testscores	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
				<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	8,4063	7,4784	1,322	1,023	51	.311
5HTT ll	10,619	8,04037	1,7546			
5HT1A GG/GC	10,0976	8,31506	1,2986	1,437	51	.157
5HT1A CC	6,5	4,29588	1,2401			
DAT 9	9,0952	7,58225	1,65458	0,142	51	.887
DAT N9	9,4063	7,90614	1,39762			
DRD4 7	13,25	9,10586	4,5529	1,072	51	.289
DRD4 N7	8,9592	7,59923	1,0856			
COMT AA/AG	8,1282	7,15681	1,146	1,863	51	.068
COMT GG	12,5	8,52823	2,2793			
BDNF GG	11,25	8,3897	1,4831	2,396	51	.02
BDNF AG/AA	6,2857	5,45108	1,1895			

Ergebnisse der Dentalphobietests II

DFS				<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
Polymorphismus	Mittelwert der Testscores	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	48,3125	20,82715	3,68175	-0,805	51	.197
5HTT ll	53,1905	22,71039	4,95581			
5HT1A GG/GC	52,8	22,9662	3,63127	1,723	50	.091
5HT1A CC	40,75	13,52523	3,9044			
DAT 9	49,3333	21,91194	4,78158	-0,248	51	.805
DAT N9	50,8438	21,57673	3,81426			
DRD4 7	56,75	20,17218	10,08609	0,625	51	.535
DRD4 N7	49,7143	21,72748	3,10393			
COMT AA/AG	46,0513	20,22108	3,23796	-2,484	51	.016
COMT GG	61,9286	21,35583	5,70759			
BDNF GG	45,2381	16,40703	3,58031	-1,385	51	.172
BDNF AG/AA	53,5313	23,9677	4,23693			

IDCI desired				<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
Polymorphismus	Mittelwert der Itemwerte	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	3,675	0,97418	0,17221	0,503	51	.617
5HTT ll	3,5429	0,86981	0,18981			
5HT1A GG/GC	3,6634	0,94492	0,14757	0,87	51	.559
5HT1A CC	3,4833	0,89222	0,25756			
DAT 9	3,8095	0,83301	0,18178	1,193	51	.239
DAT N9	3,5	0,97848	0,17297			
DRD4 7	3,7	1,29099	0,6455	0,172	51	.864
DRD4 N7	3,6163	0,90998	0,13			
COMT AA/AG	3,5077	0,91058	0,14581	1,524	51	.134
COMT GG	3,9429	0,93291	0,24933			
BDNF GG	3,65	0,87104	0,15398	0,263	51	.794
BDNF AG/AA	3,581	1,02938	0,22463			

R-IDCI predicted				<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
Polymorphismus	Mittelwert der Itemwerte	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	2,8516	0,80036	0,1415	1,04	51	.303
5HTT ll	2,619	0,78906	0,1722			
5HT1A GG/GC	2,7073	0,7844	0,1225	0,878	51	.384
5HT1A CC	2,9375	0,84695	0,2445			
DAT 9	2,881	0,89659	0,1957	0,898	51	.373
DAT N9	2,6797	0,72744	0,1286			
DRD4 7	2,1875	0,71807	0,359	1,512	51	.137
DRD4 N7	2,8061	0,79101	0,113			
COMT AA/AG	2,8269	0,84127	0,1347	1,03	51	.308
COMT GG	2,5719	0,64621	0,1727			
BDNF GG	2,7734	0,82881	0,1465	0,156	51	.876
BDNF AG/AA	2,7381	0,76435	0,1668			

Ergebnisse der Dentalphobietests III

STAI-Trait				<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
Polymorphismus	Mittelwert der Testscores	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	37,0938	10,72639	1,89618	1,43	50	.159
5HTT ll	41,8	12,77168	2,85583			
5HT1A GG/GC	40,225	11,81153	1,86757	1,51	50	.137
5HT1A CC	34,5	10,42288	3,00883			
DAT 9	40,6667	12,07201	2,63433	0,895	50	.375
DAT N9	37,7097	11,42277	2,05159			
DRD4 7	41,5	11,84624	5,92312	0,46	50	.648
DRD4 N7	38,6875	11,74943	1,69588			
COMT AA/AG	37,7179	10,86266	1,73942	1,278	50	.207
COMT GG	42,4615	13,64805	3,78529			
BDNF GG	42,2188	12,68409	2,24225	2,755	50	.008
BDNF AG/AA	33,6	7,38704	1,65179			

ASI				<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
Polymorphismus	Mittelwert der Testscores	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	18,8438	12,09668	2,13841	-0,965	51	.339
5HTT ll	21,7619	8,28194	1,80727			
5HT1A GG/GC	20,25	11,9588	1,89085	0,347	50	.73
5HT1A CC	19	6,17914	1,78377			
DAT 9	17	9,38083	2,04707	-1,673	51	.1
DAT N9	21,9688	11,27797	1,99368			
DRD4 7	21,5	4,79583	2,39792	0,288	51	.775
DRD4 N7	19,8776	11,12174	1,58882			
COMT AA/AG	18,5385	9,5224	1,5248	-1,68	51	.099
COMT GG	24,0714	13,17027	3,5199			
BDNF GG	19,1429	9,09003	1,98361	-0,466	51	.643
BDNF AG/AA	20,5625	11,82926	2,09114			

Tabelle 9: Ergebnisse der Dentalphobiefragebogen;
N7 - „nicht 7“, N9 - „nicht 9“

3.5.2 Spinnenphobie-Fragebogenergebnisse

Die Ergebnisse zu den Fragebogen STAI-Trait, FAS (vermeidendes Coping und Verletzungsangst), PANAS (positiver und negativer Affekt) und SPF (gesamt, Faktenwissen und kognitiv-behaviorale) sind in Tabelle 10 dargestellt. Es wurde in der Auswertung nicht zwischen Kontrollpersonen und Phobikern unterschieden.

STAI-Trait Im STAI-Trait Test sind die Gruppenunterschiede zwischen den jeweiligen Polymorphismen für die Gene des Serotonintransporters 5HTT ($t(83)=2,01$; $p=.048$), des Serotoninrezeptors 5HT1A ($t(83)=2,11$; $p=.038$) und des Neutrophins

BDNF ($t(50)=2,755$; $p=.008$) signifikant.

Dabei haben homozygote Träger des 1 Polymorphismus, Träger des 5HT1A G/G oder G/C Genotyps und Träger des BDNF A/A oder A/G Genotyps, signifikant höhere Scores in diesem Test. Dies spricht für eine erhöhte habituelle Ängstlichkeit.

FAS Im FAS - vermeidendes Coping sind Gruppenunterschiede zwischen dem Dopamintransporter (DAT)- Polymorphismus 9 und nicht 9 mit $t(58)=1,835$; $p=.072$ marginal signifikant. Träger des 9repeat Allels vermeiden Spinnen stärker. Ebenfalls ein signifikanter Unterschied wurde in diesem Test für den Dopaminrezeptor DRD4 ($t(58)=2,3$; $p=.025$) ermittelt. Höhere Testscores und damit ein stärkeres Vermeidungsverhalten gegenüber Spinnen zeigen hier Träger des „nicht 7repeat“-Allels.

SPF In der Auswertung der 5 SPF-Fragen zum Einfluss von Spinnen auf Kognition und Verhalten, ist ein marginal signifikanter Gruppenunterschied zwischen den DRD4 Polymorphismen 7 und „nicht 7“ zu verzeichnen ($t(84)=1,982$; $p=.051$). Träger des 7er Allels scheinen stärker beeinflusst.

In dem SPF Fragebogenteil zur Messung des Faktenwissen erreichen Träger des „nicht 9“ Allels signifikant höhere Testergebnisse ($t(84)=2,005$; $p=.048$).

Die Stichprobengröße für BDNF ist in allen Tests kleiner, da die Bestimmung für BDNF für einen Teil der Proben nicht durchgeführt wurde (vgl. Tabelle 12 im Anhang).

Tabelle 10 - Ergebnisse der Spinnenphobiefragebogen I

STAI-Trait				<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
Polymorphismus	Mittelwert der Testscores	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	37,2075	10,89523	1,49658	2,01	83	.048
5HTT ll	43,9688	20,13741	3,55982			
5HT1A GG/GC	41,7188	16,45047	2,05631	2,11	83	.038
5HT1A CC	33,7619	8,9605	1,95534			
DAT 9	40,5333	10,79825	1,97148	0,156	83	.731
DAT N9	39,3273	17,34514	2,33882			
DRD4 7	42,65	23,7212	5,3055	0,968	83	.336
DRD4 N7	38,8615	11,68583	1,44945			
COMT AA/AG	39,4615	16,02154	1,98723	0,315	83	.754
COMT GG	40,7	12,98623	2,90381			
BDNF GG	42,2188	12,68409	2,24225	2,755	50	.008
BDNF AG/AA	33,6	7,38704	1,65179			

FAS vermeidendes Coping				<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
Polymorphismus	Mittelwert der Testscores	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	36	33,17603	5,38186	0,818	58	.417
5HTT ll	43,3182	33,73621	7,19258			
5HT1A GG/GC	36,8	32,48053	5,13562	1,175	53	.245
5HT1A CC	48,5333	34,31756	8,86076			
DAT 9	48	28,82933	5,88476	1,835	58	.072
DAT N9	32,2778	34,73213	5,78869			
DRD4 7	27,6923	33,07055	6,48567	2,3	58	.025
DRD4 N7	46,8824	31,20292	5,35126			
COMT AA/AG	38,4	32,33939	4,82087	0,305	59	.761
COMT GG	41,375	36,65492	9,16373			
BDNF GG	40,4706	31,04657	7,5299	0,93	24	.927
BDNF AG/AA	39,2222	35,6468	11,88227			

Ergebnisse der Spinnenphobiefragebogen II

FAS Verletzungsangst

Polymorphismus	Mittelwert der Testscores	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
				<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	6,5	6,69308	1,08576	0,435	58	.665
5HTT ll	7,3182	7,56802	1,61351			
5HT1A GG/GC	6,95	6,92432	1,09483	0,116	53	.908
5HT1A CC	7,2	7,60827	1,96445			
DAT 9	8,125	7,15245	1,45999	1,458	58	.15
DAT N9	5,5278	6,49169	1,08195			
DRD4 7	5,0385	5,0385	1,29077	1,534	58	.131
DRD4 N7	7,7353	7,7353	1,17862			
COMT AA/AG	6,4222	6,81739	1,01628	0,625	59	.535
COMT GG	7,6875	7,36405	1,84101			
BDNF GG	7,5882	7,14194	1,73218	0,328	24	.746
BDNF AG/AA	6,6667	6,10328	2,03443			

PANAS positiver Affekt

Polymorphismus	Mittelwert der Testscores	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
				<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	21,1071	13,38263	1,78833	8,02	84	.425
5HTT ll	23,4733	12,37762	2,25983			
5HT1A GG/GC	21,1769	13,04876	1,6185	1,09	85	.279
5HT1A CC	24,6682	12,77272	2,72315			
DAT 9	21,8714	13,73762	2,32208	0,077	84	.939
DAT N9	22,0922	12,71328	1,78022			
DRD4 7	24,2879	12,122	2,11017	1,285	84	.202
DRD4 N7	20,5792	13,52849	1,85828			
COMT AA/AG	21,9111	12,81535	1,61458	0,172	85	.864
COMT GG	22,45	13,73051	2,80273			
BDNF GG	28,1714	7,83839	1,32493	-0,682	50	.498
BDNF AG/AA	29,5294	3,35629	0,81402			

PANAS negativer Affekt

Polymorphismus	Mittelwert der Testscores	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
				<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	12,2946	9,22568	1,23283	0,728	84	.469
5HTT ll	13,7667	8,37638	1,52931			
5HT1A GG/GC	12,62	9,08902	1,12735	0,605	85	.279
5HT1A CC	13,9636	8,76571	1,86886			
DAT 9	14,1743	10,14879	1,71546	1,143	84	.256
DAT N9	11,9294	8,02724	1,12404			
DRD4 7	13,6	8,375	1,4579	0,616	84	.54
DRD4 N7	12,3717	9,3574	1,28534			
COMT AA/AG	12,6413	8,70707	1,09699	0,534	85	.595
COMT GG	13,7958	9,79518	1,99943			
BDNF GG	17,7429	6,87854	1,16269	0,448	50	.656
BDNF AG/AA	16,8824	5,6223	1,36361			

Ergebnisse der Spinnenphobiefragebogen III

SPF gesamt				<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
Polymorphismus	Mittelwert der Testscores	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	27,2281	17,573333	2,32764	0,37	84	.713
5HTT ll	25,7586	17,14988	3,18465			
5HT1A GG/GC	26,1846	17,68818	2,19395	0,403	85	.688
5HT1A CC	27,9091	16,318	3,47901			
DAT 9	24,2222	14,333	2,38883	1,101	84	.274
DAT N9	28,4	19,22052	2,71819			
DRD4 7	29,9412	19,88747	3,41067	1,429	84	.157
DRD4 N7	24,5	15,33738	2,12691			
COMT AA/AG	27,2031	17,52475	2,19059	0,522	85	.603
COMT GG	25	16,83341	3,51001			
BDNF GG	13,6571	8,04744	1,36027	1,584	50	.12
BDNF AG/AA	10,0588	6,85083	1,66157			

SPF Faktenwissen				<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
Polymorphismus	Mittelwert der Testscores	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	4,2105	2,58247	0,34206	0,399	84	.691
5HTT ll	4,4483	2,68043	0,49774			
5HT1A GG/GC	4,3846	2,58416	0,32053	0,6	85	.55
5HT1A CC	4	2,63674	0,56215			
DAT 9	3,6389	2,31952	0,38659	2,005	84	.048
DAT N9	4,76	2,71474	0,38392			
DRD4 7	4,8529	2,65298	0,45498	1,636	84	.106
DRD4 N7	3,9231	2,52708	0,35044			
COMT AA/AG	4,5156	2,6125	0,32656	1,38	85	.171
COMT GG	3,6522	2,46076	0,5131			
BDNF GG	2,5294	0,87447	0,21209	0,494	50	.623
BDNF AG/AA	2,3714	1,16533	0,19698			

SPF kognitiv-behavioral				<i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit		
Polymorphismus	Mittelwert der Testscores	Standardabweichung	Standardfehler	<i>t</i>	df	<i>p</i>
5HTT sl/ss	4,2632	3,3569	0,44463	0,785	84	.434
5HTT ll	5	5,31171	0,98636			
5HT1A GG/GC	4,4154	4,32251	0,53614	0,308	85	.759
5HT1A CC	4,7273	3,35491	0,71527			
DAT 9	3,75	2,81196	0,46866	1,496	84	.139
DAT N9	5,08	4,76741	0,67421			
DRD4 7	5,5882	5,2114	0,89375	1,982	84	.051
DRD4 N7	3,8269	3,02746	0,41983			
COMT AA/AG	4,6406	4,37296	0,54662	0,556	85	.58
COMT GG	4,087	3,18966	0,66509			
BDNF GG	1,8235	1,59041	0,38573	0,556	50	.581
BDNF AG/AA	2,0857	1,59727	0,26999			

Tabelle 10: Ergebnisse der Spinnenphobiefragebogen;
N7 - „nicht 7“, N9 - „nicht 9“

3.5.3 Unterschiede zwischen Kontrollgruppe, Spinnenphobiker und den Polymorphismen in den Fragebogen

In einem nächsten Schritt untersuchte ich, ob es Unterschiede in den Spinnenfragebogenergebnissen der Kontroll- und der Phobikergruppe in den einzelnen Polymorphismen gibt (Tabelle 11). Diese Untersuchung beschränkte sich auf die Spinnenphobikergruppe, da die Teilnehmer an der Dentalphobiestudie nicht in Phobiker und Kontrollpersonen eingeteilt wurden.

Der Einfluss der Polymorphismen auf die verschiedenen Fragebogenscores (FAS, STAI, PANAS, SPF) wird varianzanalytisch (ANOVA) mit dem Zwischensubjekt-Faktor „Gruppe“ (Spinnenphobiker vs Kontrollgruppe) und dem Zwischensubjekt-Faktor Polymorphismus (Bsp.:5HTT: s/1,s/s vs l/1) in SPSS ausgewertet. Als Signifikanzniveau wird $p \leq 0.05$ (zweiseitig) angenommen.

FAS Die Auswertung für den Fragebogen FAS zeigt signifikante Unterschiede der Testscoremittelwerte zwischen Kontroll- und Phobikergruppe in allen 6 untersuchten Kandidatengenen (5HTT: $F(1,56)=151,087$; $p=.000$; DRD4: $F(1,56)=152,699$; $p=.000$; DAT: $F(1,56)=132,259$; $p=.000$; COMT: $F(1,57)=142,414$; $p=.000$; 5HT1A: $F(1,57)=155,729$; $p=.000$); BDNF: $F(1,22)=94,164$; $p=.000$). Die Ergebnisse der Phobikergruppe liegen höher als die Ergebnisse der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse für BDNF sind aufgrund geringer Stichprobengröße ($N=17$) eingeschränkt zu bewerten.

PANAS Im PANAS Fragebogen (Positive and Negative Affect Schedule) zum negativen Affekt (kurz PANAS negativ) zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Phobikergruppe für DRD4 ($F(1,83)=4,813$; $p=.031$) und 5HT1A ($F(1,84)=5,533$; $p=.021$). Bei den Genotypen 5HTT ($F(1,83)=3,831$; $p=.054$), DAT ($F(1,83)=3,678$; $p=.059$) und COMT ($F(1,84)=3,251$; $p=.077$) sind die Unterschiede marginal signifikant.

SPF Die Testscoremittelwerte der Spinnenphobiker im SPF Fragebogen sind für 5 Kandidatengene signifikant höher, als die der Kontrollgruppe (5HTT: $F(1,82)=147,260$; $p=.000$; DRD4: $F(1,82)=180,215$; $p=.000$; DAT: $F(1,82)=167,051$; $p=.000$; COMT: $F(1,83)=166,873$; $p=.000$; BDNF: $F(1,48)=156,192$; $p=.000$).

Für die Kandidatengene DRD4 und BDNF sind außerdem die Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Polymorphismen signifikant. Der DRD4 Polymorphismus „nicht7“ zeigt höhere Testscores ($F(1,82)=4,831$; $p=.031$). Ebenso haben

die Probanden mit dem BDNF Polymorphismus G/G höhere Testscores erreicht ($F(1,48)=4,923$; $p=.031$).

STAI In der Auswertung des STAI Fragebogens zeigen die Testscoremittelwerte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Kontrolle und Phobiker für das DRD4 Gen. Phobiker haben höhere Testmittelwerte als die Kontrollgruppe ($F(1,81)=5,406$; $p=.023$).

Für den 5HT1A Polymorphismus sind die Testscoremittelwerte der Träger der Genotypen G/G oder G/C signifikant höher, als für Probanden des C/C Genotyps ($F(1,81)=4,543$; $p=.036$). Gleiches gilt für den BDNF Polymorphismus. Hier sind die Testscoremittelwerte für die Träger des G/G- Polymorphismus signifikant höher ($F(1,48)=7,531$; $p=.009$) als für Personen des Genotyps A/A oder A/G. Und auch zwischen Polymorphismus des Serotonintransporters 5HTT zeigen sich marginal signifikante Unterschiede. Homozygote Träger des l-Allels erzielen höhere Testwerte ($F(1,81)=3,045$; $p=.085$).

Tabelle 11 - Vergleich der Fragebogenergebnisse zwischen Kontroll- und Phobikergruppe der Polymorphismen I
FAS gesamt

	df	Fehler- freiheits- grad	F	p	partial eta square	Gruppe	Polymorphismus	Mittelwert des Testscores	Standard- abweichung	N
5HTT	1	56	151,087	0,000	.730	Kontrolle	sl/ss	6,0000	18,00694	17
	1	56	0,079	0,780	.001		II	1,1429	1,86445	7
	1	56	0,337	0,564	.006	Phobiker	sl/ss	72,0476	15,21703	24
DRD4	1	56	152,699	0,000	.732	Kontrolle	Total	73,7333	20,61668	21
	1	56	1,271	0,264	.022		nicht 7	72,7500	25,12388	15
	1	56	0,145	0,705	.003	Phobiker	Total	9,3000	22,27282	36
DAT	1	56	132,259	0,000	.703	Kontrolle	Total	1,2143	23,22379	10
	1	56	0,392	0,534	.007		nicht 7	2,63639	21,28482	14
	1	56	0,002	0,964	.000	Phobiker	Total	4,5833	24,02839	12
COMT	1	57	142,414	0,000	.714	Kontrolle	Total	73,5000	21,97336	24
	1	57	0,045	0,832	.001		nicht 9	69,5000	24,02839	12
	1	57	0,822	0,368	.014	Phobiker	Total	72,1667	21,97336	36
5HT1A	1	57	155,729	0,000	.732	Kontrolle	Total	5,4211	17,06626	19
	1	57	0,935	0,338	.016		nicht 9	1,4000	2,19089	5
	1	57	1,889	0,175	.032	Phobiker	Total	4,5833	15,21703	24
BDNF	1	22	94,164	0,000	.811	Kontrolle	AA/AG	74,0000	23,39338	17
	1	22	1,049	0,317	.046		GG	70,5263	21,12757	19
	1	22	0,287	0,598	.013	Phobiker	AA/AG	72,1667	21,97336	36
5HTT	1	57	155,729	0,000	.732	Kontrolle	Total	72,1667	21,97336	36
	1	57	0,935	0,338	.016		AA/AG	5,6111	17,45966	18
	1	57	1,889	0,175	.032	Phobiker	GG	1,5000	3,67423	6
BDNF	1	22	94,164	0,000	.811	Kontrolle	Total	4,5833	15,21703	24
	1	22	1,049	0,317	.046		AA/AG	70,9630	21,04113	27
	1	22	0,287	0,598	.013	Phobiker	GG	77,6000	24,78889	10
5HTT	1	57	155,729	0,000	.732	Kontrolle	Total	72,7568	21,96134	37
	1	57	0,935	0,338	.016		CC	2,8333	3,18852	6
	1	57	1,889	0,175	.032	Phobiker	GG/GC	5,1670	17,57421	18
BDNF	1	22	94,164	0,000	.811	Kontrolle	Total	4,5833	15,21703	24
	1	22	1,049	0,317	.046		CC	82,1818	14,40013	11
	1	22	0,287	0,598	.013	Phobiker	GG/GC	68,7692	23,57848	26
5HTT	1	57	155,729	0,000	.732	Kontrolle	Total	72,7568	21,96134	37
	1	57	0,935	0,338	.016		AG/AA	4,0000	4,69042	4
	1	57	1,889	0,175	.032	Phobiker	GG	0,4000	0,89443	5
BDNF	1	22	94,164	0,000	.811	Kontrolle	Total	2,0000	3,50000	9
	1	22	1,049	0,317	.046		AG/AA	79,4000	5,77062	5
	1	22	0,287	0,598	.013	Phobiker	GG	67,9167	23,94106	12
5HTT	1	57	155,729	0,000	.732	Kontrolle	Total	71,2941	20,77187	17
	1	57	0,935	0,338	.016		GG	71,2941	20,77187	17
	1	57	1,889	0,175	.032	Phobiker	GG	71,2941	20,77187	17

Tabelle 11 - Vergleich der Fragebogenergebnisse zwischen Kontroll- und Phobikergruppe der Polymorphismen II PANAS POSITIV

	df	Fehler- freiheits- grad	F	p	partial eta square	Gruppe	Polymorphismus	Mittelwert des Testscores	Standard- abweichung	N
5HTT	1	83	0,088	0,767	.001	Kontrolle	sl/ss	28,3077	4,86431	26
	1	83	2,831	0,096	.033		II	29,4545	4,29799	11
	1	83	0,733	0,394	.009		Total	28,6486	4,67390	37
DRD4	1	83	0,126	0,723	.002	Kontrolle	sl/ss	27,5312	7,69576	32
	1	83	0,620	0,433	.007		II	31,0556	4,51758	18
	1	83	0,003	0,956	.000		Total	28,8000	6,88980	50
DAT	1	83	0,002	0,960	.000	Kontrolle	nicht 7	28,1579	4,14009	19
	1	83	0,053	0,818	.001		7	29,1667	5,24965	18
	1	83	0,155	0,694	.002		Total	28,6486	4,67390	37
COMT	1	84	0,003	0,957	.000	Kontrolle	nicht 7	28,5714	5,96206	35
	1	84	0,175	0,677	.002		7	29,7333	8,93202	15
	1	84	0,033	0,857	.000		Total	28,9200	6,91003	50
5HT1A	1	84	0,003	0,957	.000	Kontrolle	nicht 9	28,4074	4,74146	27
	1	84	0,175	0,677	.002		9	29,3000	4,66768	10
	1	84	0,033	0,857	.000		Total	28,6486	4,67390	37
BDNF	1	84	0,003	0,957	.000	Phobiker	nicht 9	29,0417	4,88546	24
	1	84	0,175	0,677	.002		9	28,8077	8,46177	26
	1	84	0,033	0,857	.000		Total	28,9200	6,91003	50
5HTT	1	84	0,003	0,957	.000	Kontrolle	AA/AG	28,4286	4,89466	28
	1	84	0,175	0,677	.002		GG	29,3333	4,09268	9
	1	84	0,033	0,857	.000		Total	28,6486	4,67390	37
BDNF	1	84	0,048	0,827	0,001	Phobiker	AA/AG	28,7838	7,64902	37
	1	84	2,381	0,127	0,028		GG	29,1429	4,25815	14
	1	84	0,094	0,759	.001		Total	28,8824	6,84587	51
5HTT	1	84	0,048	0,827	0,001	Kontrolle	CC	30,1250	4,99621	8
	1	84	2,381	0,127	0,028		GG/GC	30,9286	4,61543	14
	1	84	0,094	0,759	.001		Total	30,6364	4,65521	22
BDNF	1	84	0,056	0,814	.001	Phobiker	CC	28,2414	4,58768	29
	1	84	0,376	0,543	.008		GG/GC	28,1081	4,67390	37
	1	84	0,070	0,793	.001		Total	28,1667	6,29426	66
5HTT	1	48	0,056	0,814	.001	Kontrolle	AG/AA	28,7857	4,20949	14
	1	48	0,376	0,543	.008		AG/AA	29,5000	2,97610	8
	1	48	0,070	0,793	.001		Total	29,0455	3,74773	22
BDNF	1	48	0,070	0,793	.001	Phobiker	GG	27,7619	9,61720	21
	1	48	0,376	0,543	.008		AG/AA	29,5556	3,84419	9
	1	48	0,070	0,793	.001		Total	28,3000	8,28022	30

Tabelle 11 - Vergleich der Fragebogenergebnisse zwischen Kontroll- und Phobikergruppe der Polymorphismen III PANAS NEGATIV												
	df	Fehler- freiheits- grad	F	p	partial eta square	Gruppe	Polymorphismus	Mittelwert des Testscores	Standard- abweichung	N		
5HTT	1	83	3,831	0,054	.044	Kontrolle	sl/ss	14,6154	5,58625	26		
	1	83	0,142	0,707	.002		Total	14,1818	5,65364	11		
	1	83	0,004	0,952	.000	Phobiker	sl/ss	17,3750	5,53083	37		
DRD4	1	83	4,813	0,031	.055	Kontrolle	Total	16,7778	5,37484	18		
	1	83	0,083	0,774	.001		nicht 7	17,1600	6,02498	50		
	1	83	0,829	0,365	.010	Phobiker	Total	15,2632	5,62576	19		
DAT	1	83	3,678	0,059	.042	Kontrolle	7	13,6667	5,46648	18		
	1	83	1,053	0,308	.013		Total	14,4865	5,53083	37		
	1	83	0,658	0,419	.008	Phobiker	nicht 7	16,9714	5,34947	35		
COMT	1	84	3,215	0,077	.037	Kontrolle	Total	17,8000	7,75702	15		
	1	84	0,067	0,796	.001		nicht 9	17,2200	6,09881	50		
	1	84	0,104	0,748	.001	Phobiker	Total	14,4074	5,35838	27		
5HT1A	1	84	3,215	0,077	.037	Kontrolle	9	14,7000	6,27252	10		
	1	84	0,067	0,796	.001		Total	14,4865	5,53083	37		
	1	84	0,104	0,748	.001	Phobiker	nicht 9	15,9167	3,86643	24		
BDNF	1	84	5,533	0,021	.062	Kontrolle	9	18,4231	7,48424	26		
	1	84	0,084	0,773	.001		Total	17,2000	6,09881	50		
	1	84	0,841	0,362	.010	Phobiker	AA/AG	14,4643	5,21737	28		
5HT1A	1	84	5,533	0,021	.062	Kontrolle	GG	14,5556	6,76593	9		
	1	84	0,084	0,773	.001		Total	14,4865	5,53083	37		
	1	84	0,841	0,362	.010	Phobiker	AA/AG	17,5676	6,34009	37		
BDNF	1	84	5,533	0,021	.062	Kontrolle	GG	16,7143	5,55294	14		
	1	84	0,084	0,773	.001		Total	17,3333	6,09152	51		
	1	84	0,841	0,362	.010	Phobiker	CC	13,7500	4,89168	8		
BDNF	1	48	0,105	0,748	.002	Kontrolle	GG/GC	18,6429	6,22164	14		
	1	48	0,089	0,766	.002		Total	16,8636	6,14349	22		
	1	48	0,848	0,362	.017	Phobiker	CC	14,6897	5,75763	29		
BDNF	1	48	0,105	0,748	.002	Kontrolle	GG/GC	16,8378	6,05307	37		
	1	48	0,089	0,766	.002		Total	15,8939	5,97721	66		
	1	48	0,848	0,362	.017	Phobiker	GG	16,2857	6,13224	14		
BDNF	1	48	0,105	0,748	.002	Kontrolle	AG/AA	17,5000	6,18755	8		
	1	48	0,089	0,766	.002		Total	16,7273	6,03310	22		
	1	48	0,848	0,362	.017	Phobiker	GG	18,7143	7,31535	21		
BDNF	1	48	0,105	0,748	.002	Kontrolle	AG/AA	16,3333	5,38516	9		
	1	48	0,089	0,766	.002		Total	18,0000	6,79249	30		

Tabelle 11 - Vergleich der Fragebogenergebnisse zwischen Kontroll- und Phobikergruppe der Polymorphismen IV
SPF sum33

	df	Fehler- freiheits- grad	F	p	partial eta square	Gruppe	Polymorphismus	Mittelwert des Testscores	Standard- abweichung	N
5HTT	1	82	174,260	0,000	.680	Kontrolle	sl/ss	5,4231	3,66795	26
	1	82	0,002	0,962	.000		II	4,9091	2,02260	11
	1	82	0,216	0,644	.003	Phobiker	Total	5,2703	3,24593	37
DRD4	1	82	180,215	0,000	.687	Kontrolle	sl/ss	18,1935	5,23717	31
	1	82	4,813	0,031	.055		II	18,6111	4,32692	18
	1	82	0,226	0,636	.003	Phobiker	Total	18,3469	4,88002	49
DAT	1	82	167,051	0,000	.671	Kontrolle	nicht 7	6,0526	3,89407	19
	1	82	0,219	0,641	.003		7	4,4444	2,20220	18
	1	82	0,318	0,574	.004	Phobiker	Total	5,2703	3,24593	37
COMT	1	82	167,051	0,000	.671	Kontrolle	nicht 7	19,0606	4,48567	33
	1	82	0,219	0,641	.003		7	16,5625	5,35374	16
	1	82	0,318	0,574	.004	Phobiker	Total	18,2449	4,87566	49
5HTTIA	1	83	166,873	0,000	.668	Kontrolle	Total	5,2963	3,63545	27
	1	83	0,572	0,451	.007		nicht 9	5,2000	1,98886	10
	1	83	1,241	0,268	.015	Phobiker	AA/AG	5,2703	3,24593	37
BDNF	1	83	156,192	0,000	.653	Kontrolle	Total	17,6957	3,95928	23
	1	83	0,242	0,624	.003		9	18,7308	5,59684	26
	1	83	0,917	0,341	.011	Phobiker	AA/AG	18,2449	4,87566	49
5HTTIA	1	83	156,192	0,000	.653	Kontrolle	Total	5,7500	3,47078	28
	1	83	0,242	0,624	.003		GG	3,7778	1,85592	9
	1	83	0,917	0,341	.011	Phobiker	AA/AG	5,2703	3,24593	37
BDNF	1	48	156,192	0,000	.734	Kontrolle	Total	18,1944	4,81557	36
	1	48	4,923	0,031	.093		GG	18,5714	5,07959	14
	1	48	3,175	0,081	.062	Phobiker	AA/AA	18,3000	4,84136	50
5HTT	1	82	174,260	0,000	.680	Kontrolle	CC	4,8750	1,88509	8
	1	82	0,002	0,962	.000		GG/GC	19,4285	4,95695	14
	1	82	0,216	0,644	.003	Phobiker	Total	14,1364	8,23058	22
DRD4	1	82	180,215	0,000	.687	Kontrolle	CC	5,3793	3,54979	29
	1	82	4,813	0,031	.055		GG/GC	17,8611	4,79376	36
	1	82	0,226	0,636	.003	Phobiker	Total	12,2923	7,56167	65
DAT	1	82	167,051	0,000	.671	Kontrolle	GG	4,8571	1,23146	14
	1	82	0,219	0,641	.003		AG/AA	4,3750	2,61520	8
	1	82	0,318	0,574	.004	Phobiker	Total	4,6818	1,80967	22
COMT	1	83	166,873	0,000	.668	Kontrolle	GG	19,5238	4,33150	21
	1	83	0,572	0,451	.007		AG/AA	15,1111	5,18277	9
	1	83	1,241	0,268	.015	Phobiker	Total	18,2000	4,95775	30

Tabelle 11 - Vergleich der Fragebogenergebnisse zwischen Kontroll- und Phobikerguppe der Polymorphismen V STAI-Trait										
	df	Fehler- freiheits- grad	F	p	partial eta square	Gruppe	Polymorphismus	Mittelwert des Testscores	Standard- abweichung	N
5HTT	1	81	1,525	0,220	.018	Kontrolle	sl/ss	35,8889	8,24777	27
	1	81	3,045	0,085	.036	Phobiker	II	40,3333	14,57478	12
	1	81	0,206	0,651	.003		Total	37,2564	10,59970	39
DRD4	1	81	5,406	0,023	.063	Kontrolle	sl/ss	38,5769	13,12760	26
	1	81	2,043	0,157	.025	Phobiker	II	46,1500	22,91925	20
	1	81	3,361	0,070	.040		Total	41,8696	18,21917	46
DAT	1	81	0,465	0,497	.006	Kontrolle	nicht 7	37,7407	11,80480	27
	1	81	0,230	0,633	.003	Phobiker	7	36,1667	7,54180	12
	1	81	3,515	0,064	.042		Total	37,2564	10,59970	39
COMT	1	81	1,506	0,223	.018	Kontrolle	nicht 7	39,6579	11,69263	38
	1	81	0,038	0,845	.000	Phobiker	7	52,3750	35,47610	8
	1	81	0,025	0,874	.000		Total	41,8696	18,21917	46
5HT1A	1	81	1,295	0,259	.016	Kontrolle	nicht 9	34,9286	8,53719	28
	1	81	4,543	0,036	.053	Phobiker	9	43,1818	13,28020	11
	1	81	0,201	0,655	.002		Total	37,2564	10,59970	39
BDNF	1	81	0,025	0,874	.000	Kontrolle	nicht 9	43,8889	22,51040	27
	1	81	1,506	0,223	.018	Phobiker	9	39,0000	9,11653	19
	1	81	0,038	0,845	.000		Total	41,8696	18,21917	46
5HT1A	1	81	1,295	0,259	.016	Kontrolle	AA/AG	37,2258	11,06860	31
	1	81	4,543	0,036	.053	Phobiker	GG	37,3750	9,21082	8
	1	81	0,201	0,655	.002		Total	37,2564	10,59970	39
BDNF	1	81	0,025	0,874	.000	Kontrolle	AA/AG	41,5000	19,42858	34
	1	81	1,295	0,259	.016	Phobiker	GG	42,9167	14,96334	12
	1	81	0,201	0,655	.002		Total	41,8696	18,21917	46
5HTT	1	81	1,295	0,259	.016	Kontrolle	CC	32,1250	9,65753	8
	1	81	4,543	0,036	.053	Phobiker	GG/GC	38,5806	10,56969	31
	1	81	0,201	0,655	.002		Total	37,2564	10,59970	39
BDNF	1	81	0,025	0,874	.000	Kontrolle	CC	34,7692	8,74789	13
	1	81	1,295	0,259	.016	Phobiker	GG/GC	44,6667	20,23714	33
	1	81	0,201	0,655	.002		Total	41,8696	18,21917	46
5HTT	1	48	0,169	0,683	.004	Kontrolle	AG/AA	43,8667	12,91105	9
	1	48	7,531	0,009	.136	Phobiker	AG/AA	33,3333	6,81909	15
	1	48	0,317	0,576	.007		Total	39,9167	12,03226	24
BDNF	1	48	0,317	0,576	.007	Kontrolle	GG	40,7647	12,69118	11
	1	48	7,531	0,009	.136	Phobiker	AG/AA	33,8182	8,14639	17
	1	48	0,317	0,576	.007		Total	38,0357	11,48746	28

Tabelle 11: Vergleich der Fragebogenergebnisse zwischen Kontroll- und Phobikerguppe der Polymorphismen

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde ein Einfluß von Polymorphismen in den Kandidatengenegen 5HTT, 5HT1A, COMT, DRD4, DAT und BDNF auf die Ausprägung einer Spinnen- und Dentalphobie untersucht.

4.1 Geschlechterverteilung der Stichprobe

Die diesbezügliche Untersuchung der Stichprobe ergab einen höheren Frauenanteil sowohl unter den Spinnenphobikern (Frauen 48,31% vs Männer 10,11%) als auch unter den Kontrollpersonen (Frauen 25,84% vs Männer 15,73%). Dies ist übereinstimmend mit epidemiologischen Angaben der Tierphobien. Magee et al. berichten von einer Lebenszeitprävalenz bei Frauen von 15,8% an einer Spinnenphobie zu erkranken, bei Männer dagegen von nur 8,9% [109]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Stinson et al.: Lebenszeitprävalenz bei Frauen 12,4% und Männer 6,2% [166]. Es ist zu vermuten, dass auf Grund der höheren Prävalenz auch der Frauenanteil der untersuchten Stichprobe größer ist.

Schneider et al. fanden in einer Studie zum Modelllernen heraus, dass Mädchen das ängstliche Verhalten der Mutter schneller übernahmen, als Jungs. Dies führten Schneider et al. auf die unterschiedlichen genetischen Prädispositionen von Jungen und Mädchen und auch auf die stärkere Identifikation zwischen Mutter und Tochter zurück [159, 49].

Die Ergebnisse der Dentalphobieuntersuchungsgruppe bestätigen die Ausführungen von Beesdo et al. [11] und Bienvenu et al. [13], dass Frauen häufiger als Männer unter Blut- und Verletzungspubien leiden.

4.2 Allel- und Genotypenverteilung der Stichprobe

Ein Vergleich mit Werten aus der Literatur zeigt eine Übereinstimmung zu den errechneten Werten der untersuchten Stichproben [100, 171, 170, 84, 47, 162]. Eine Auffälligkeit zeigt die Verteilung des DRD4 7er Allels in der Gruppe der Dentalphobiker. In der Literatur ist ein allgemeines Vorkommen mit ca. 24% [169] beschrieben. In der untersuchten Stichprobe beträgt der Anteil der Spinnenphobiker mit mindestens einem 7er Allele 20,62%, in der Gruppe der Dentalphobiker hingegen nur 5,77%. Diese Abweichung der Gruppe der Dentalphobiker von Literaturwerten ist mit $\chi^2(2)=11,699$; $p=.003$ signifikant. Ein Grund hierfür kann der ethnische Hintergrund der untersuchten Stichprobe sein. Als Ursprung für den VNTR-Polymorphismus wird eine seltene Mutation angenommen, die in der menschlichen

Population durch positive Selektionierung ein hohes Vorkommen erreicht hat. Grund für diese Annahme ist die ungewöhnliche DNA-Sequenz, sowie das starke Kopplungsungleichgewicht mit vorteilhafter Kombination gekoppelter Allele [181]. So konnten Chen et al. [21] in einer Studie zur Bevölkerungswanderung und Variation der DRD4-Allel-Frequenzen auf der Welt feststellen, dass Populationen, die Nahe ihrer Wurzeln blieben, einen geringeren Anteil der langen DRD 4 Allele aufwiesen (Ostasiaten < 1% der Allele mit 7 repeats). Dagegen fanden sich in Kulturgruppen, wie den Indianern Südamerikas, die in ihrer Geschichte weit migriert waren, bis zu 78% der Allel mit 7 repeats.

4.3 Fragebogen

Ich möchte im Folgenden die einzelnen Kandidatengene nacheinander für die Dentalphobie- und Spinnenphobieuntersuchung diskutieren und ihre Ergebnisse aus den verschiedenen Untersuchungen zusammenführen.

4.3.1 Dentalphobien

5HTT Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Polymorphismen.

5HT1A Zwischen den untersuchten Polymorphismen des 5HT1A-Gens fanden sich im DFS Fragebogen (Dental Fear Survey) marginal signifikante Unterschiede. Träger des G-Allels erzielten höhere Testscores im Fragebogen als die Vergleichsgruppe. Dieses Ergebnis ist konsistent mit Angaben in der Literatur. Rothe et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass Patienten mit Panikattacken und Agoraphobie häufiger Träger des G-Allels waren. Allerdings stuften sie dieses Gen nicht als einen Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Angststörungen mit Panikattacken ein [152].

Strobel et al. [171] fanden in ihrer Studie, dass G-Allelträger höhere Werte im Neurotizismusfragebogen hatten. Dieser Effekt kam hauptsächlich durch die Aspekte der Angst und Depression zustande. Weiterhin konnte eine Assoziation zwischen G-Allelträgern und vermehrter „Harm Avoidance“ (Schadensvermeidung) gezeigt werden [171].

BDNF Die Auswertung der Dentalphobiefragebogen zeigte für das Kandidatengen BDNF einen signifikanten Unterschied zwischen den Testscores der homozygoten Träger des G (Val)-Allels und den Probanden mit mindestens einem A (Met)-Allel.

Die Träger des Val-Allels hatten fast doppelt so hohe Testergebnisse im DCQ Fragebogen. Dies spricht für eine stärker negative Kognition im Zusammenhang mit einer Zahnbehandlung.

Auf eine bedeutende Rolle der Kognition innerhalb der Zahnbehandlungsängstlichen weisen Untersuchungen aus den 80er Jahren hin. De Jong et al. [35] untersuchten den Inhalt der Gedanken von zahnbehandlungsängstlichen Patienten. Die Mehrheit machte sich negative Gedanken über sich selbst (z.B. „Ich habe keine Kontrolle darüber, was passiert.“), über die eigenen Zähne („Meine Zähne könnten abbrechen“) und über die Behandlung („Die Behandlung wird sicher misslingen.“). Die Anzahl der negativen Kognitionen vor und während der Zahnbehandlung sind eng mit dem Gefühl der Angst verbunden.

Ebenfalls signifikant höhere Testergebnisse erreichten die Val-Allel Träger im STAI-Trait Fragebogen. Dieser misst Ängstlichkeit als Charakterzug. Diese Ergebnisse der Assoziation des Val-Allels mit Ängstlichkeit sind konform mit einer Hypothese von Huenerkopf et al. [78]: Egan et al. [44] fanden in Met-Allel Trägern ein schlechteres episodisches Gedächtnis (als Teil des deklarativen Langzeitgedächtnisses), sowie eine abnormale Hippocampusaktivierung. Außerdem zeigten Met-Allelträger ein relativ geringeres Hippocampus- und Präfrontalkortex-Volumen [65]. In neuronalen Zellkulturen mit transfiziertem Met-Allel konnte ein abnormaler intrazellulärer Transport und Depolarisations-induzierte BDNF Sekretion aufgewiesen werden. Huenerkopf et al. postulieren, dass gerade diese Merkmale der Met-Allel Zellen *in vivo* zu einer unzureichenden Gedächtnisbildung führen. Dies wiederum könnte dann vor einer Angststörung schützen [78]. Frielingsdorf et al. [52] diskutieren in ihrem Review auch die Lösungsresistenz konditionierter oder gelernter Angstsinhalte in Met-Allelträgern.

Für keines der Kandidatengene kann eine signifikante Differenz der Testscores des Revised Iowa Control Index (R-IDCI) berichtet werden. Der R-IDCI geht dabei besonders auf das Verhältnis der erwünschten/erwarteten und der gefühlten/erhaltenen Kontrolle während der Zahnarztbehandlung ein. So haben unter anderem Baron et al. [8] festgestellt, dass Patienten mit hoher erwünschter, aber gering gefühlter Kontrolle vermehrt Angst vor der Zahnbehandlung aufwiesen. Eine Ursache für das Abweichen der Ergebnisse kann sein, dass die Probanden dieser Untersuchung an einer Zahnbehandlungsangst, aber nicht unbedingt an einer Zahnbehandlungsphobie leiden.

DAT Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Polymorphismen.

DRD4 Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Polymorphismen.

COMT Die bisherigen Studien, COMT und Angststörungen betreffend, sind nicht konsistent. Eine Arbeit von Enoch et al. [46] läßt den Schluss zu, dass die niedrige COMT Aktivität in Met-Allel Trägerinnen einen Vulnerabilitätsfaktor für Angsterkrankungen darstellt. Eine andere Studie von McGrath et al. [114] assoziierte das Val-Allel mit einem erhöhten Risiko für Phobien. In diesem Sinne sind auch die Auswertungen dieser Arbeit zu sehen. Im Fragebogen DCQ (Dental Cognitions Questionnaire) machten sich homozygote Träger des Val-Allels marginal signifikant mehr negative Gedanken vor und während der Zahnarztbehandlung. Dies ist typisch für phobische Patienten [36].

Auch hatten die Val/Val Allelträger signifikant höhere Testscores im DFS Fragebogen (Dental Fear Survey). Die Ergebnisse liegen im Bereich eines „zu berücksichtigenden Ausmaßes an Ängstlichkeit“.

Im Fragebogen ASI zur Angstsensitivität erreichen die Val-Allelträger marginal signifikant höhere Testscores, was für eine höhere Angst vor körperlichen und kognitiven Begleiterscheinung von Angstgefühlen spricht. Erhöhte ASI-Werte sind bei allen Angststörungen zu finden [74].

Die Polymorphismen des COMT-Gens scheinen einen Einfluss auf die allgemeine „Angstbereitschaft“ der Probanden zu haben. In der Literatur sind unterschiedliche Ergebnisse zur Relation des COMT Val158Met-Polymorphismus mit Angstsymptomen oder ängstlichen Persönlichkeitseigenschaften diskutiert. Eine Studie von Hettema et al. zeigten eine marginale und inkonsistente Assoziation des Met-Allels mit einer erhöhten Ängstlichkeit unter Frauen [72]. Stein et al. konnten in ihrer Studie eine Assoziation des COMT Met-Allels mit hohen Neurotizismus- und niedrigen Extraversionswerten, als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Angststörung, darstellen. Allerdings war dies nicht im signifikanten Bereich [165]. Enoch et al. bestätigten in einer weiteren Arbeit erhöhte Neurotizismuswerte für Trägerinnen des Met-Allels [46]. Olsson et al. fanden in ihrer Studie, dass die Probanden, die episodische Ängste (Phobien, Panikattacken) angaben, unter den Met/Met Trägern doppelt so häufig waren, wie unter Val/Val Trägern [133]. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die bessere Funktion des Val-Allels (Thermostabilität und höhere Aktivität der COMT) kompensierend wirkt und eine höhere emotionale Belastbarkeit gegenüber Angst und Dysphorie entsteht [163].

In einer bildgebenden Studie von Smolka et al. korrelierte die Zahl der Met-Allele mit der Aktivierung im limbischen Areal und präfrontalen Hirn bei der Präsentation

unangenehmer visueller Reize [163]. Domschke et al. weisen darauf hin, dass in diesem Studiendesign die kognitiven und weniger die emotionalen Prozesse untersucht worden seien. Eine Assoziation effizienterer kognitiver Prozesse mit dem Met-Allel sei nachgewiesen. Domschke et al. untersuchten die Hirnaktivitäten in Patienten mit panischen Störungen während einer Präsentation mit emotionalen Gesichtern. Dabei zeigte sich eine verstärkte rechtsseitige Amygdalaaktivierung bei Präsentation ängstlicher Gesichter vor allem bei Probanden, die Träger zumindest eines Val-Allels waren [38]. Die Ergebnisse der Studie von McGrath et al. unterstützen die Annahme, dass ein erhöhtes Risiko für phobische Angststörungen für Val - Allel Träger besteht [114].

4.3.2 Spinnenphobien

5HTT Für das Kandidatengen 5HTT zeigt sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Polymorphismen s und l und der Spinnenphobie.

Im STAI-Trait Fragebogen erreichten Träger des l-Allels signifikant höhere Werte, als die Vergleichsgruppe. Dies ist nicht konform mit allgemeinen Literaturangaben. Lesch et al. assoziierten das s-Allel mit negativen emotionalen Persönlichkeitsmerkmalen, wie Angst, Depression oder Aggressivität. Interfamiliäre Analysen von Geschwisterpaaren mit unterschiedlichen Allelen bestätigten dies. Das Geschwisterteil mit der s- Allel Variante (s - short, kurz) hatte höhere Neurotizismuswerte (geringere emotionale Stabilität), als das Geschwisterteil, das homozygoter Träger der l-Allel Variante (l - long, lang) war [99]. Aleman et al. unterstützen in ihrem Review diese Annahme [3].

Zu berücksichtigen sind die Absolutwerte dieser Testscores (37,2075 für den s/l, s/s Polymorphismus; 43,9688 für den l/l-Polymorphismus), die im Mittelfeld der zu erreichenden 0-80 Punkte [74] und damit im Bereich von wenig Ängstlichen liegen [125].

In der Untersuchung zur Wechselwirkung der Faktoren Gruppe und Polymorphismus zeigte sich ein eindeutiger Gruppenunterschied in den Fragebogen FAS und SPF. Phobiker hatten höhere Testergebnisse. Beide Tests stellen Selbstbeurteilungsinstrumente zur Erfassung von Spinnenangst dar. Die erhaltenen Testergebnisse bestätigen die Einteilung der Probanden in Phobiker und Kontrollen.

Für den Fragebogen STAI-Trait ist kein Unterschied in den Ergebnissen zwischen Phobikern und Kontrollpersonen nachgewiesen. Dies steht im Einklang mit den Ausführungen von Muris et al.: Spezifische Phobien sind eng umschriebene Psychopathologien. Allgemeine Persönlichkeitsmerkmale eines Phobikers unterscheiden sich

nicht von Nichtphobikern [125].

Entgegen der Erwartungen zeigte sich ein marginal signifikanter Unterschied zwischen Phobikern und Kontrollpersonen im PANAS Fragebogen (Positive and Negative Affect Schedule) zum negativen Affekt. Phobiker erzielten leicht höhere Testergebnisse. Dieser Effekt ist auch bei anderen Kandidatengenuntersuchungen zu beobachten gewesen. Dies könnte ein Hinweis auf einen Einfluss der Stimmungslage auf Testergebnisse sein. Einen weiteren Grund könnte die Stichprobengröße darstellen. Im PANAS Fragebogen zum positiven Affekt sind keine signifikanten Ergebnisse aufgetreten.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Polymorphismen sowie eine Interaktion der beiden Faktoren (Gruppe: Phobiker vs Kontrollperson und Polymorphismus) konnte nicht nachgewiesen werden.

Ein Zusammenhang zwischen einem der Polymorphismen des Serotonintransporters (short oder long) und einer Disposition für die Ausprägung einer Spinnenphobie kann nicht aufgezeigt werden.

5HT1A Die Auswertungen für den Serotonintransporter 5HT1A zeigt in der Verteilung unter Phobikern und Kontrollpersonen kein signifikantes Vorherrschen eines Polymorphismus in einer Gruppe (Tabelle 8, 11).

Im STAI Trait Fragebogen zeigten sich Träger des G-Polymorphismus signifikant ängstlicher als Träger des C-Polymorphismus (Tabelle 10). Diese Ergebnisse sind konsistent mit einer Arbeit Rothe et al. [152], in der Patienten mit Panikattacken und Agoraphobie häufiger Träger des G-Allels waren. Strobel et al. assoziierten das G-Allel ebenfalls mit einer erhöhten Ängstlichkeit [171].

In den Fragebogen FAS und SPF konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Phobiker und Nichtphobiker beschrieben werden. Allerdings erreichten Nichtphobiker des Genotyps G/G oder G/C im SPF Fragebogen, entgegen den Erwartungen, höhere Testergebnisse. Da dies auch im PANAS negativ Fragebogen der Fall ist, könnte ein Einfluss der negativen Stimmungslage eine Rolle spielen. Auch eine zu kleine Stichprobengröße könnte mitverantwortlich sein.

Da die Effekte des Polymorphismus nicht signifikant verschieden in der Kontroll- und Phobikergruppe sind, kann für den Serotoninrezeptor kein direkter Zusammenhang zwischen Polymorphismus und Phobie gesehen werden.

BDNF Die Verteilung der beiden untersuchten Polymorphismen auf die Kontroll- und Phobikergruppe läßt keinen prädisponierenden Einfluss des Gens auf eine Phobieentstehung erkennen.

Im FAS und SPF Fragebogen erzielten Phobiker höhere Werte als Nichtphobiker. Dies spricht für eine gute Einteilung der Probanden in diese beiden Gruppen. Im Fragenbogentest STAI-Trait ergibt sich ein signifikant höherer Testscore der Träger des G/G (Val/Val) Polymorphismus im Vergleich zum A/G(Met/Val), A/A(Met/Met) Polymorphismus. Dies spricht für eine allgemein ängstlichere Persönlichkeitsstruktur der Träger des Valin (G)-Allels. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Arbeiten von Huennerkopf et al. [78], wie unter 4.3.1 „Dentalphobien BDNF“ diskutiert. Ein Zusammenhang zwischen einem BDNF Polymorphismus und einer vermehrten Spinnenphobie konnte nicht aufgezeigt werden.

DRD4 In der Verteilung der Polymorphismen „7“ und „nicht 7“ unter Phobikern und Kontrollpersonen zeigte sich für DRD4 keine signifikante Zuordnung zu einer der beiden Gruppen.

Die Analyse der Fragebogen ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Polymorphismen für die Dimension des vermeidenden Copings im FAS Fragebogen. Träger des „nicht 7“ Allels zeigen ein ausgeprägteres vermeidendes Coping. Sie flüchten eher vor einer angstausslösenden Situation, als sich ihr zu stellen.

Zwischen den Gruppen Kontrolle versus Phobiker zeigt sich in der ANOVA-Untersuchung zur Wechselwirkung der Faktoren Gruppe und Polymorphismus ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der SPF und FAS Fragebogen. Dies spricht für die gute Einteilung der Probanden in Kontrollpersonen und Phobiker.

Träger des „nicht 7“ Allels erreichten im SPF Fragebogen signifikant höhere Werte. Träger der 7er Allels haben weniger Angst vor Spinnen.

In der Literatur diskutierte Studienergebnisse assoziieren das 7er Allel mit der Eigenschaften des Novelty Seeking. Diese Komponente der Temperamentstheorie wurde von Cloninger et al. diskutiert. Unter dem Temperament einer Person werden individuelle Besonderheiten in Informationsverarbeitungsprozessen wie Affekt, Aktivierung und Aufmerksamkeit verstanden. Novelty Seeking (Neuheitssuche) wird dabei als Tendenz verstanden, auf neue Reize oder auf Hinweisreize für eine Belohnung mehr oder weniger stark mit freudiger Erregung zu reagieren. Cloninger beschrieb in seinen Arbeiten einen Bezug dieses Verhaltensaktivierungssystems zum dopaminergen Stoffwechsel [27]. Mit der Eigenschaft „Novelty Seeking“ assoziieren auch Ebstein et al. [42] und Benjamin et al. [12] das 7R Allel.

Gizer et al. assoziierten das 7R Allel mit einer Aufmerksamkeitsdefizitstörung [58]. Herrmann et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass Träger eines 7R Allels ein Defizit in der Fokussierung von Hirnaktivität hatten [71]. Szekely et al. und Congdon et al. assoziierten das 7er Allel mit einer langsameren Reaktionsgeschwindigkeit [173, 28].

Asghari et al. konnten für das 7R Allel eine gedämpfte Wirkung des Rezeptors auf die intrazelluläre cAMP Reduktion aufzeigen [7]. D.h. bei Anwesenheit dieses Allels ist die 3fache Dopaminkonzentration nötig, um die gleiche Reduktion des cAMP, wie das 4R oder 2R Protein, zu bewirken. Diese suboptimale Antwort wurde assoziiert mit der Persönlichkeitseigenschaft Novelty Seeking und ADHS: Für eine „normale Funktion“ benötige dieser Rezeptor erhöhte Dopaminlevel. Die Rezeptorsensitivität ist verringert. Die verringerte Funktion führe auch zu verändertem Verhalten und Persönlichkeitsmerkmalen [172, 181]. Erhöhte Dopaminlevel resultieren nach Wang et al. aus einem risikobereiten Verhalten (Novelty Seeking), oder im Fall von ADHS durch Methylphenidate. Wang et al. stellen die Hypothese auf, dass Ressourcenarmut, zeitkritische oder schnelle Umweltveränderungen selektiv für Individuen mit „Antwortbereitschaft“ sind. Die akute Gabe von D-Amphetamin, welches die Dopaminausschüttung erhöht, verringerte nach Wit et al. [34] die Impulsivität der Probanden und erhöhte verschiedene Aspekte der Aufmerksamkeit.

Kuhnen et al. berichteten in ihrer Studie, dass DRD 4 7R Allelträger 25% mehr finanzielles Risiko eingehen, als Individuen ohne das 7R Allel [92].

Untersuchungen zum Dopaminstoffwechsel sprechen Dopamin eine kritische Rolle in der Modulation der kognitiven Kontrolle zu. Mit hoher zentralen Dopaminaktivität steigt die Flexibilität [39]. Mueller et al. [122] zeigen, dass diese erhöhte Flexibilität mit einer erhöhten Lidschlagrate einhergeht (eye blink rate). Je höher die Lidschlagrate, desto höher die Flexibilität und desto geringer die Stabilität der gerade zentral verarbeiteten Prozesse. Hinsichtlich der DRD4 Polymorphismen konnten Mueller et al. keinen Haupteffekt auf die Ausbildung einer Spinnenphobie nachweisen.

Kognitiven Faktoren wird für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Phobien eine Bedeutung zugesprochen. Es wird angenommen, dass zentrale kognitive Konstrukte und Interpretationsmuster zum Entstehen einer Angstreaktion beitragen. Bei Kindern lassen sich typische „phobische Kognitionen“ explorieren, wie z.B. „Die Spinne wird mich beißen“. All diesen Kognitionen ist gemein, dass die gefürchteten Objekte oder Situationen als bedrohlich bewertet werden. Kognitive Modelle gehen davon aus, dass die als gefährlich bewerteten phobischen Stimuli eine physiologische Angstreaktion in Gang setzen. Erst dadurch entsteht die eigentliche Emotion „Angst“. Empirische Belege für die Bedeutung kognitiver Aspekte zur Erklärung von Angststörungen bei Kindern zeigen, dass ängstliche Kinder bzw. Kinder mit Phobien mehr negative Selbstverbalisierungen, weniger aufgabenbezogene Gedanken und mehr kognitive Verzerrungen in der phobischen Situation aufweisen als nicht-phobische Kinder [158].

Neben dieser Neigung angstrelevante Reize als bedrohlich zu bewerten (interpretation bias), kann sich die kognitive Verzerrung auch in einer Verschiebung der Aufmerksamkeit auf bedrohliche Reize (attentional bias) oder in einer besseren Erinnerungbarkeit bedrohlicher Reize (memory bias) äußern [158].

Die Arbeit von Gerdes et al. zu Aufmerksamkeitskomponenten und -verzerrung bei Phobikern zeigte, dass Spinnenphobiker und Kontrollpersonen initial die Spinnen gleich häufig anschauen und fixieren, Phobiker jedoch diese Fixierung länger aufrechterhalten und die phobischen Reize dominierend im visuellen System verarbeiten. In einer weiteren Untersuchung könnte ein möglicher Einfluss des Dopamins bzw. des DRD4 auf das verlängerte Fixieren der Spinnen durch die Phobiker geprüft werden.

Tomarken et al. zeigten in einem Versuch eine „covariation bias“ bei Angstpatienten. Dabei überschätzten Personen mit Spinnenphobien die Kovariation (Assoziationsmaß für zwei kontinuierliche Variablen) zwischen angstrelevanten Hinweisreizen und unangenehmen Konsequenzen, nicht aber die Kovariation zwischen angstrelevanten Hinweisreizen und neutralen Konsequenzen. Diese verzerrte Wahrnehmung von Zusammenhängen (covariation bias) scheint für vorbereitete, phylogenetische Ängste besonders deutlich aufzutreten [177, 49].

DAT Die Verteilung der Polymorphismen des Dopamintransporter Gens DAT zeigen ein marginal signifikant häufigeres Vorkommen des Polymorphismus 9 unter den Phobikern. Konsistent mit diesen Ergebnissen sind auch die im FAS Fragebogen (Dimension vermeidendes Coping) erreichten, marginal signifikant höheren Testscores der 9-Allel Träger. Diese sprechen für ein ängstliches Vermeidungsverhalten. Angaben in der Literatur sind in gleiche Richtung deutende Ergebnisse von Kulikova et al. [93].

COMT Für dieses Kandidatengen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Phobiker und den Kontrollprobanden in den Fragebogen FAS und SPF. Dies wird als gute Einteilung der Probanden zu den beiden Gruppen interpretiert.

Es konnte kein Zusammenhang der Polymorphismen und einer phobischen Angststörung nachgewiesen werden.

4.4 Zusammenfassender Vergleich der Spinnen- und Dentalphobieuntersuchungen

4.4.1 Kandidatengene

5HTT In beiden Gruppen ergaben die Untersuchungen, dass die homozygoten Träger des l-Allels signifikant bzw. marginal signifikant ängstlicher waren, als die Vergleichsgruppe (Effekt zwischen den Polymorphismen). Ein signifikanter Unterschied zwischen Phobiker- und Kontrollgruppe konnte nicht nachgewiesen werden. Ein Hinweis auf eine Assoziation des Polymorphismus mit einer Phobie konnte nicht dargestellt werden.

5HT1A Unter den Spinnenphobikern zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Polymorphismen nur innerhalb des STAI-Trait Fragebogens. Träger des G-Allels scheinen ängstlicher als Träger des C-Allels. Dieser Effekt war bei den Dentalphobikern nicht zu finden. Hier unterschieden sich die Polymorphismen marginal signifikant innerhalb des DFS Fragebogens. G-Allelträger waren auch hier ängstlicher. Ein Einfluss des Polymorphismus auf eine Phobie konnte nicht nachgewiesen werden.

BDNF Sowohl in der Untersuchung der Spinnen-, als auch unter den Dentalphobikern erreichten homozygote Träger des G-Polymorphismus signifikant höhere Testergebnisse im STAI-Trait Fragebogen. Dies könnte einen Hinweis auf einen ängstlicheren Charakter der G-Allelträger sein. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ist die Interpretation der Daten eingeschränkt.

DRD4 Für die Untersuchung des Kandidatengens DRD4 ergaben sich signifikante Ergebnisse nur für die Untersuchung der Spinnenphobien. Träger des „nicht 7“ Allels gaben im FAS Fragebogenteil zum vermeidenden Coping ein stärkeres Vermeidungsverhalten an. Im SPF Fragebogen erzielten Probanden ohne das „7“ Allel höhere Testwerte. Sie hatten mehr Angst vor Spinnen.

DAT Unter den Probanden der Dentalphobieuntersuchung ergaben sich zwischen den Polymorphismen keine signifikanten Unterschiede. Unter den Spinnenphobikern waren marginal signifikant häufiger Träger des „9“ Allels. Im Fragebogen FAS gab diese Gruppe ein stärkeres Vermeidungsverhalten gegenüber Spinnen an, als die Vergleichsgruppe.

COMT Diese Untersuchung ergab signifikant höhere Testscores der Probanden des G/G- Genotyps in den Dentalphobiefragebogen DCQ, DFS und ASI. In der Untersuchung zur Spinnenphobie fanden sich keine signifikanten Ergebnisse.

Aufgrund der Stichprobengröße sind die Ergebnisse eingeschränkt zu bewerten. In weiteren Studien sollte gegebenenfalls eine Replizierbarkeit geprüft werden.

4.4.2 Assoziierte und Nicht-assoziierte Ängste

Die Ergebnisse der Dentalphobiefragebogen und ihre Auswertung, in Zusammenarbeit mit den Polymorphismen der Kandidatengene, lässt eine genetische Komponente im Dopaminstoffwechsel als möglichen Entstehungsbeitrag zur Angststörung erkennen. So scheinen vor allem Träger des COMT Val-Allels eine Zahnbehandlung eher als bedrohlich einzustufen, als homo- oder heterozygote Träger des Met-Allels. Zwar zählt die Zahnbehandlungsphobie zu den assoziierten, nicht evolutionär bedingten Ängsten, doch schließt dies eine genetische Beteiligung in ihrer Entstehung nicht aus. So ergaben die Untersuchungen, dass die Träger des Val-Allels eine stärker negative Kognition und erhöhte Angstsensitivität aufzeigen. Kambur et al. [83] weisen auf einen Einfluss der COMT-Aktivität auf das Schmerzempfinden hin. Menschen mit einer verstärkten Schmerzwahrnehmung zeigen diesbezüglich auch eine erhöhte Angstsensitivität [112]. Yekta et al. untersuchten bei Zahnbehandlungsängstlichen mittels funktioneller Bildgebung, welche Hirnareale bei einer virtuellen Zahnbehandlung aktiv sind. Es zeigte sich vor allem ein Muster induzierter kortikaler Aktivität, welches mit einer Aktivierung bei Schmerzen übereinstimmt [186].

In den im Rahmen meiner Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur Spinnenphobie, als vermutete nicht-assoziierte Angst, zeigte sich ein Einfluss von Genpolymorphismen, die ebenfalls den Dopaminstoffwechsel betreffen.

Befragte Spinnenphobiker äußern neben der Angst oft auch das Gefühl des Ekels vor Spinnen. In einigen Studien konnte eine Assoziation der Spinnenphobie mit den Emotionen Angst und Ängstlichkeit, aber auch mit Ekel nachgewiesen werden [26]. Angst wird dabei charakterisiert als das Abwehrverhalten eines Organismus gegenüber Gefahr. Ekel ist die Abscheu gegenüber potentieller Kontaminationsgefahr. Beiden gemein ist das Vermeidungsverhalten. Kang et al. [85] weisen einen Einfluss des COMT Val158Met und des DRD4 VNTR- Polymorphismus auf Ekelausprägung nach. Inwieweit die in meiner Arbeit aufgezeigten Ergebnisse den genetischen Einfluss auf Angst oder Ekel darstellen, muss in anderen Studien untersucht werden. Auch ein Einfluss der untersuchten Kandidatengene auf kognitive Funktionen ist,

wie oben diskutiert, beschrieben. Eine Betrachtung weniger komplexerer Merkmale einer Phobie in Zusammenschau mit der genetischen Komponente könnte die statistische Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen.

Ein Einfluss der Genetik auf die Ausprägung der Phobie ist erwiesen. Die Entschlüsselung der einzelnen Komponenten und ihrer Interaktion sind Teil der aktuellen Forschung.

5 Zusammenfassung

Unsere Bemühungen, die Natur individueller Unterschiede der Emotionsregulation zu verstehen, involviert das Verständnis der Gene. Diese haben Bedeutung auf allen Ebenen der Biologie. In der Frage krankhafter Verhaltensstörungen machen Gene die phänomenologische Diagnostik transparenter. Ein tiefgreifendes Verständnis der Mechanismen, durch welche die Gene das biologische Risiko einer Krankheit erhöhen, kann eine gewaltige Veränderung für Diagnostik und Therapie bedeuten und damit auch für die Lebensqualität erkrankter Individuen [80, 75].

Angst ist mehr als eine einfache, stereotype Antwort auf aversive Reize, ob assoziiert oder nicht-assoziiert. Der Mensch lernt über komplexe Assoziationen ungünstige oder schädliche (adverse) Reize zu differenzieren und ist in der Lage eine anspruchsvolle Antwort zu geben. Dies benötigt ein „vergleichendes System“, das einen bekannten Reiz, der einer konditionierten automatischen Antwort bedarf, von einem neuen und daher auf höherer Ebene zu verarbeitenden Reiz, unterscheiden kann.

In dieser Arbeit wurden als Beispiel einer assoziierten Angst die Zahnbehandlungsangst und als Beispiel einer nicht-assoziierten Angst die Spinnenphobie untersucht. So wurden 53 Zahnbehandlungsängstliche und 89 Spinnenängstliche mittels Fragebogen getestet. Die Probanden wurden durch DNA-Analyse (PCR) von Mundschleimhautabstriche je einem Polymorphismus der untersuchten Kandidatengene 5HTT, 5HT1A, DAT, DRD4, COMT und BDNF zugeordnet. In der statistischen Auswertung habe ich auf signifikante Zusammenhänge zwischen einem Polymorphismus und der Ausprägung einer Phobie geachtet.

Es ergaben sich Hinweise eines Einflusses des COMT Val158Met-Polymorphismus auf die Angstsensitivität in der Gruppe der Zahnbehandlungsängstlichen. So wiesen Val-Träger marginal signifikant höhere Mittelwerte in den Fragebogen DCQ, DFS und ASI auf.

Unter den Spinnenphobikern gaben die Träger des 7er Allels des Dopaminrezeptorpolymorphismus DRD4, evaluiert durch den SPF Fragebogen, an, signifikant weniger Angst vor Spinnen zu haben. Unter den Spinnenphobikern waren bezüglich der Polymorphismen des Dopamintransporters DAT marginal signifikant häufiger 9repeat-Allel Träger.

Es konnten in dieser Arbeit Hinweise eines Einflusses der Genetik auf bestimmte Eigenschaften, die die Ausprägung einer Phobie begünstigen könnten, erbracht werden.

6 Anhang

6.1 Tab.12: PCR-Ergebnisse & Geschlechterverteilung der Probanden

Nummer	5-HTT	5-HT1A	DRD4	DAT	COMT	BDNF	Geschlecht
Gruppe 1 Spinnenphobiker							
100	s/l	C/G	2/4	9/10	A/A	-	1
102	l/l	C/G	4/7	10/10	G/G	-	2
103	l/l	C/G	4/4	10/10	G/G	-	2
104	s/s	C/C	3/4	9/10	A/A	-	2
106	l/l	C/G	2/4	10/10	A/A	-	2
107	l/l	C/G	4/7	10/10	G/A	-	2
108	s/l	C/C	3/4	9/10	G/A	-	2
109	s/l	C/G	2/4	10/10	G/A	-	2
110	l/l	C/G	4/4	10/10	G/A	-	2
111	l/l	C/C	4/4	10/10	G/A	-	2
112	l/l	C/C	4/7	10/10	G/G	-	2
113	s/l	C/G	4/4	10/10	G/A	-	1
114	l/l	C/G	3/4	10/10	A/A	-	2
115	s/l	G/G	4/4	9/10	G/A	-	2
116	l/l	C/G	4/7	10/10	G/G	-	1
117	s/l	C/C	2/7	10/10	A/A	-	2
118	s/s	G/G	4/4	10/10	G/G	-	1
120	l/l	G/G	4/8	10/10	G/A	-	2
121	s/s	C/G	4/7	9/10	A/A	-	2
122	s/l	G/G	4/7	9/10	G/A	-	1
Gruppe 1 Kontrollgruppe							
200	l/l	C/G	4/7	10/10	G/G	-	1
201	s/l	C/G	4/4	10/10	G/A	-	2
203	s/s	C/G	4/4	10/10	A/A	-	1
204	s/l	C/G	4/7	10/10	G/G	-	2
205	s/l	C/C	2/4	10/11	A/A	-	2
206	l/l	C/C	4/7	9/10	A/A	-	2
208	l/l	C/G	4/7	10/10	G/A	-	2
209	s/l	C/G	4/7	10/10	G/A	-	2
210	s/s	C/G	4/7	9/10	A/A	-	1
213	s/l	C/G	4/4	10/10	G/A	-	2
214	s/l	G/G	4/7	9/10	A/A	-	2
216	s/s	C/G	4/4	10/10	A/A	-	1
217	s/l	C/C	4/7	10/10	G/G	-	2
218	s/l	C/G	4/7	10/10	G/A	-	2
219	s/s	C/C	7/7	10/10	A/A	-	1

Fortsetzung Tab.11: PCR-Ergebnisse und Geschlechterverteilung der Probanden

Nummer 5-HTT 5-HT1A DRD4 DAT COMT BDNF Geschlecht

Gruppe 2 Spinnenphobiker, Eyetracking Experiment

600	l/l	G/G	7/7	9/10	A/A	G/G	1
601	l/l	C/G	7/7	9/9	G/G	G/G	2
602	l/l	G/G	4/5	9/10	A/A	G/G	2
603	l/l	C/G	4/4	10/10	A/A	A/G	2
604	s/l	G/G	2/4	10/10	A/G	G/G	
605	s/l	G/G	4/4	9/10	A/G	G/G	2
606	s/l	C/G	2/4	10/10	A/A	G/G	2
607	l/l	C/G	4/4	10/10	A/G	A/G	
608	s/s	C/G	4/4	10/10	G/G	A/G	2
609	s/l	G/G	2/4	9/10	A/G	G/G	2
610	l/l	C/C	4/4	9/10	A/A	G/G	2
611	l/l	C/G	4/7	10/10	A/G	G/G	2
612	s/s	C/C	4/4	9/10	A/G	G/G	2
613	s/s	C/C	4/4	9/10	A/G	A/G	2
614	s/s	C/C	4/4	9/9	G/G	G/G	2
615	s/l	C/C	4/4	9/10	G/G	A/G	2
616	s/s	G/G	4/4	9/9	A/A	-	2
617	s/l	C/G	4/7	10/10	A/G	A/G	2
618	s/s	C/G	-	-	A/G	-	2
619	l/l	C/C	4/7	9/10	G/G	G/G	2
620	s/s	C/G	4/4	9/10	G/G	G/G	2

Gruppe 2 Kontrollgruppe, Eyetracking Experiment

700	l/l	C/G	7/7	10/10	A/G	G/G	2
701	s/l	C/G	4/4	10/10	G/G	G/G	1
702	l/l	C/C	3/3	10/10	A/A	A/G	
703	l/l	C/G	4/7	10/10	A/G	G/G	
704	l/l	C/C	4/4	10/10	A/G	G/G	2
705	l/l	C/G	2/2	9/9	G/G	G/G	
706	l/l	G/G	3/4	9/10	A/G	G/G	
707	l/l	C/G	4/4	9/10	A/G	G/G	1
708	s/l	C/G	2/7	10/10	A/G	G/G	2
709	s/s	C/C	4/7	9/10	A/G	G/G	
710	s/l	G/G	4/4	8/10	A/G	G/G	
711	s/l	G/G	4/7	10/10	G/G	A/A	2
712	s/l	C/G	3/7	10/10	G/G	A/G	2
713	l/l	C/G	2/4	9/11	A/A	A/G	
714	l/l	C/G	2/4	9/10	A/A	A/G	1
716	s/l	C/C	2/4	10/10	A/G	A/A	2

Fortsetzung Tab.11: PCR-Ergebnisse und Geschlechterverteilung der Probanden

Nummer 5-HTT 5-HT1A DRD4 DAT COMT BDNF Geschlecht

Gruppe 3 Spinnenphobiker, Eyetracking Experiment

300	s/l	G/G	4/7	9/10	A/G	A/A	2
301	s/l	G/G	4/4	10/10	G/G	G/G	2
302	s/l	C/G	7/7	9/10	A/G	G/G	2
303	l/l	C/C	4/7	10/10	A/A	G/G	2
304	s/s	G/G	4/4	9/10	G/G	G/G	2
305	s/l	C/C	4/8	10/10	A/A	G/G	1
306	l/l	C/C	4/4	9/10	A/A	A/G	1
307	s/l	C/G	4/7	9/10	A/A	A/G	2
308	s/l	C/G	4/4	10/10	A/A	G/G	1
309	s/l	C/G	4/4	10/10	A/G	G/G	2
310	l/l	C/G	4/7	10/10	G/G	G/G	
311	s/s	C/G	4/5	9/10	A/A	G/G	2
312	l/l	C/C	4/4	10/10	G/G	G/G	2
313	s/s	G/G	4/5	9/9	G/G	A/G	2

Gruppe 3 Kontrollgruppe, Eyetracking Experiment

400	s/l	C/G	2/4	10/10	A/A	G/G	1
401	s/s	C/G	4/7	10/10	A/A	G/G	2
402	s/s	C/G	4/4	10/10	A/G	G/G	2
403	s/l	C/C	4/4	10/10	A/G	G/G	1
404	l/l	G/G	4/7	9/10	G/G	A/G	2
405	s/l	C/G	4/4	10/10	A/G	G/G	2
406	s/l	G/G	4/4	10/10	A/G	G/G	1
407	s/l	C/G	4/4	9/10	G/G	G/G	2
408	l/l	C/G	7/7	10/10	A/G	G/G	1
409	l/l	C/G	4/4	9/10	G/G	A/G	1
410	l/l	G/G	2/3	9/10	A/G	G/G	2
411	s/s	C/C	4/7	9/10	A/G	A/G	2
412	l/l	C/C	4/4	10/10	G/G	G/G	
413	s/l	C/G	4/4	10/10	A/G	A/G	1

Zahnarztphobiker

900	l/l	G/G	4/4	9/10	A/A	G/G	1
901	s/l	C/C	4/4	9/9	A/A	G/G	1
902	s/l	G/G	2/4	9/10	A/G	G/G	2
903	s/l	C/G	4/4	9/10	A/G	A/G	2
904	l/l	G/G	4/4	9/10	G/G	G/G	2
905	s/s	G/G	4/4	10/10	G/G	G/G	1
906	s/l	C/C	4/4	10/10	A/A	A/G	1
907	l/l	C/G	4/4	10/10	A/G	G/G	2
908	l/l	C/G	4/4	9/10	A/G	G/G	2
909	l/l	C/G	4/4	10/10	A/G	A/G	2
910	s/s	C/G	4/4	9/10	A/G	G/G	2
911	l/l	C/C	2/4	10/10	A/G	A/A	2
912	s/l	C/G	4/4	9/10	A/A	A/G	2

Fortsetzung Tab.11: PCR-Ergebnisse und Geschlechterverteilung der Probanden
Zahnarztphobiker - Fortsetzung

Nummer	5-HTT	5-HT1A	DRD4	DAT	COMT	BDNF	Geschlecht
913	s/l	G/G	4/4	9/10	A/G	A/G	1
914	l/l	C/C	3/4	9/10	A/G	G/G	1
915	l/l	C/C	4/4	10/10	G/G	A/G	2
916	l/l	C/C	4/4	9/10	A/G	A/G	2
917	l/l	C/G	4/4	9/10	A/A	G/G	1
918	l/l	C/C	4/4	10/10	A/G	A/G	2
919	s/l	C/G	4/7	9/9	A/G	G/G	2
920	s/l	C/G	3/4	10/10	A/G	G/G	2
921	s/l	C/G	3/4	9/10	G/G	G/G	2
922	s/l	C/G	4/4	10/10	A/G	A/G	2
923	s/l	C/G	4/4	9/10	A/G	A/G	2
924	l/l	G/G	3/4	10/10	G/G	A/G	2
925	s/l	C/G	4/4	10/10	A/G	G/G	1
926	s/s	C/G	4/4	10/10	A/G	A/G	2
927	s/l	C/G	4/4	10/10	G/G	G/G	2
928	s/l	G/G	4/4	10/10	G/G	G/G	2
929	l/l	C/G	4/4	10/10	A/A	G/G	2
930	s/l	G/G	2/4	9/10	A/G	A/G	2
931	l/l	C/G	2/2	9/10	A/G	G/G	2
932	l/l	C/G	4/4	10/10	A/A	G/G	1
933	s/l	G/G	4/4	10/10	G/G	G/G	2
934	s/s	C/C	7/7	10/10	A/A	A/A	2
935	l/l	C/C	3/3	10/10	A/A	G/G	1
936	s/s	C/G	2/2	9/10	A/G	G/G	2
937	l/l	C/G	4/4	10/10	G/G	A/G	2
938	s/l	C/C	7/7	10/10	G/G	G/G	1
939	s/l	C/G	4/4	10/10	G/G	G/G	2
940	s/l	C/G	4/4	10/10	A/G	A/G	2
941	l/l	C/G	3/3	9/9	G/G	G/G	2
1049	s/l	C/G	2/3	9/9	A/A	G/G	2
1050	s/l	C/C	7/10	10/10	A/A	G/G	2
1051	s/s	G/G	3/5	10/10	A/A	A/G	2
1052	s/s	G/G	4/4	10/10	A/A	G/G	2
1053	s/s	G/G	4/4	10/10	A/A	G/G	2
1054	l/l	C/C	5/6	10/10	A/A	A/G	1
1059	l/l	G/G	4/4	10/10	A/G	A/G	2
1061	s/l	G/G	4/4	10/10	A/A	G/G	1
1062	s/l	G/G	4/4	10/10	G/G	G/G	2
1063	l/l	G/G	4/4	10/10	A/A	A/G	2
1067	s/l	C/G	3/4	9/10	G/G	G/G	2

Geschlecht 1 - männlich, 2 - weiblich

„ - „ kein Genotyp ermittelbar, evtl. zu wenig Mundschleimhaut DNA

Genotypen der Gruppe 1 wurden schon vor meiner Tätigkeit als Doktorandin bestimmt.

Tabelle 12: PCR-Ergebnisse und Geschlechterverteilung der Probanden

7 Literaturverzeichnis

Literatur

- [1] Phobos mosaic. <http://www.britishmuseum.org>, British Museum London, 4th century AD. from Halicarnassus.
- [2] E. Akimova, R. Lanzenberger, and S. Kasper. The serotonin-1a receptor in anxiety disorders. *Biol Psychiatry*, 66(7):627–635, Oct 2009.
- [3] A. Aleman, M. Swart, and S. van Rijn. Brain imaging, genetics and emotion. *Biol Psychol*, 79(1):58–69, Sep 2008.
- [4] D. Amaral, J. Price, A. Pitkaenen, and S. Carmichael. *Anatomical organization of the primate amygdaloid complex*. Wiley-Liss Inc, 1992.
- [5] S. Anders, N. Birbaumer, B. Sadowski, M. Erb, I. Mader, W. Grodd, and M. Lotze. Parietal somatosensory association cortex mediates affective blindsight. *Nat Neurosci*, 7(4):339–340, Apr 2004.
- [6] J. Asendorpf. *Psychologie der Persoenlichkeit*. Springer-Lehrbuch, 2007.
- [7] V. Asghari, S. Sanyal, S. Buchwaldt, A. Paterson, V. Jovanovic, and H. VanTol. Modulation of intracellular cyclic amp levels by different human dopamine d4 receptor variants. *J Neurochem*, 65(3):1157–1165, Sep 1995.
- [8] R. S. Baron, H. Logan, and S. Hoppe. Emotional and sensory focus as mediators of dental pain among patients differing in desired and felt dental control. *Health Psychol*, 12(5):381–389, Sep 1993.
- [9] A. Bechara, D. Tranel, H. Damasio, R. Adolphs, C. Rockland, and A. R. Damasio. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 269(5227):1115–1118, Aug 1995.
- [10] E. S. Becker, M. Rinck, V. Tuerke, P. Kause, R. Goodwin, S. Neumer, and J. Margraf. Epidemiology of specific phobia subtypes: findings from the dresden mental health study. *Eur Psychiatry*, 22(2):69–74, Mar 2007.
- [11] K. Beesdo, S. Knappe, and D. S. Pine. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for dsm-v. *Psychiatr Clin North Am*, 32(3):483–524, Sep 2009.

- [12] J. Benjamin, L. Li, C. Patterson, B. D. Greenberg, D. L. Murphy, and D. H. Hamer. Population and familial association between the d4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nat Genet*, 12(1):81–84, 1996.
- [13] J. Bienvenu and W. Eaton. The epidemiology of blood-injection-injury phobia. *Psychological Medicine*, 28 (5):1129–1136, 1998.
- [14] N. Birbaumer. *Biologische Psychologie*. Heidelberg, Springer, 2006.
- [15] A. Bittner, R. D. Goodwin, H.-U. Wittchen, K. Beesdo, M. Hoefler, and R. Lieb. What characteristics of primary anxiety disorders predict subsequent major depressive disorder? *J Clin Psychiatry*, 65(5):618–26, May 2004.
- [16] K. J. Brookes, B. M. Neale, K. Sugden, N. Khan, P. Asherson, and U. M. D'Souza. Relationship between vnr polymorphisms of the human dopamine transporter gene and expression in post-mortem midbrain tissue. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B(8):1070–1078, Dec 2007.
- [17] B. A. Brunzman, H. L. Logan, R. R. Patil, and R. S. Baron. The development and validation of the revised iowa dental control index (idci). *Personality and Individual Differences*, 34(7):1113 – 1128, 2003.
- [18] D. R. J. Buechel C. Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol*, 10(2):219–223, Apr 2000.
- [19] T. Canli. Toward a neurogenetic theory of neuroticism. *Ann N Y Acad Sci*, 1129:153–174, 2008.
- [20] T. Canli and K.-P. Lesch. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci*, 10(9):1103–1109, Sep 2007.
- [21] C. Chen, M. Burton, E. Greenberger, and J. Dmitrieva. Population migration and the variation of dopamine d4 receptor (drd4) allele frequencies around the globe. *Evolution and Human Behavior*, 20(5):309 – 324, 1999.
- [22] J. Chen, B. K. Lipska, N. Halim, Q. D. Ma, M. Matsumoto, S. Melhem, B. S. Kolachana, T. M. Hyde, M. M. Herman, J. Apud, M. F. Egan, J. E. Kleinman, and D. R. Weinberger. Functional analysis of genetic variation in catechol-o-methyltransferase (comt): effects on mrna, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*, 75(5):807–821, Nov 2004.

- [23] Z.-Y. Chen, K. Bath, B. McEwen, B. Hempstead, and F. Lee. Impact of genetic variant bdnf (val66met) on brain structure and function. *Novartis Found Symp*, 289:180–8; discussion 188–95, 2008.
- [24] Z.-Y. Chen, D. Jing, K. G. Bath, A. Ieraci, T. Khan, C.-J. Siao, D. G. Herrera, M. Toth, C. Yang, B. S. McEwen, B. L. Hempstead, and F. S. Lee. Genetic variant bdnf (val66met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, 314(5796):140–143, Oct 2006.
- [25] Y. Choy, A. J. Fyer, and R. D. Goodwin. Specific phobia and comorbid depression: a closer look at the national comorbidity survey data. *Compr Psychiatry*, 48(2):132–136, 2007.
- [26] J. M. Cisler, B. O. Olatunji, and J. M. Lohr. Disgust, fear, and the anxiety disorders: a critical review. *Clin Psychol Rev*, 29(1):34–46, Feb 2009.
- [27] C. R. Cloninger. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. a proposal. *Arch Gen Psychiatry*, 44(6):573–588, Jun 1987.
- [28] E. Congdon, K. P. Lesch, and T. Canli. Analysis of drd4 and dat polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(1):27–32, Jan 2008.
- [29] E. H. Cook, M. A. Stein, M. D. Krasowski, N. J. Cox, D. M. Olkon, J. E. Kieffer, and B. L. Leventhal. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet*, 56(4):993–998, Apr 1995.
- [30] C. Cunha, R. Brambilla, and K. L. Thomas. A simple role for bdnf in learning and memory? *Front Mol Neurosci*, 3:1, 2010.
- [31] G. C. Curtis, W. J. Magee, W. W. Eaton, H. U. Wittchen, and R. C. Kessler. Specific fears and phobias. epidemiology and classification. *Br J Psychiatry*, 173:212–217, Sep 1998.
- [32] M. Davis. Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuro-psychiatry Clin Neurosci*, 9(3):382–402, 1997.
- [33] E. de Geus. Introducing genetic psychophysiology. *Biological Psychology*, 61(1-2):1 – 10, 2002.

- [34] W. de Harriet, J. L. Enggasser, and J. B. Richards. Acute administration of d-amphetamine decreases impulsivity in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 27(5):813–825, Nov 2002.
- [35] A. de Jongh and G. Horst. What do anxious patients think? an exploratory investigation of anxious dental patients’ thoughts. *Community Dent Oral Epidemiol*, 21(4):221–223, Aug 1993.
- [36] A. de Jongh, P. Muris, N. Schoenmakers, and G. ter Horst. Negative cognitions of dental phobics: reliability and validity of the dental cognitions questionnaire. *Behav Res Ther*, 33(5):507–515, Jun 1995.
- [37] R. A. Depue and P. F. Collins. Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci*, 22(3):491–517; 518–69, Jun 1999.
- [38] K. Domschke, P. Ohrmann, M. Braun, T. Suslow, J. Bauer, C. Hohoff, A. Kersting, A. Engeli, V. Arolt, W. Heindel, J. Deckert, and H. Kugel. Influence of the catechol-o-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatry Res*, 163(1):13–20, May 2008.
- [39] G. Dreisbach, J. Mueller, T. Goschke, A. Strobel, K. Schulze, K.-P. Lesch, and B. Brocke. Dopamine and cognitive control: the influence of spontaneous eyeblink rate and dopamine gene polymorphisms on perseveration and distractibility. *Behav Neurosci*, 119(2):483–490, Apr 2005.
- [40] W. C. Drevets, M. E. Thase, E. L. Moses-Kolko, J. Price, E. Frank, D. J. Kupfer, and C. Mathis. Serotonin-1a receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nucl Med Biol*, 34(7):865–877, Oct 2007.
- [41] S. S. Drury, K. P. Theall, B. J. B. Keats, and M. Scheeringa. The role of the dopamine transporter (dat) in the development of ptsd in preschool children. *J Trauma Stress*, 22(6):534–539, Dec 2009.
- [42] R. P. Ebstein, L. Nemanov, I. Klotz, I. Gritsenko, and R. H. Belmaker. Additional evidence for an association between the dopamine d4 receptor (d4dr) exon iii repeat polymorphism and the human personality trait of novelty seeking. *Mol Psychiatry*, 2(6):472–477, 1997.

- [43] R. P. Ebstein, O. Novick, R. Umansky, B. Priel, Y. Osher, D. Blaine, E. R. Bennett, L. Nemanov, M. Katz, and R. H. Belmaker. Dopamine d4 receptor (d4dr) exon iii polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nat Genet*, 12(1):78–80, Jan 1996.
- [44] M. F. Egan, M. Kojima, J. H. Callicott, T. E. Goldberg, B. S. Kolachana, A. Bertolino, E. Zaitsev, B. Gold, D. Goldman, M. Dean, B. Lu, and D. R. Weinberger. The bdnf val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of bdnf and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2):257–269, Jan 2003.
- [45] T. Elbert. *Psychopharmakologie*. Springer, 1990.
- [46] M.-A. Enoch, K. Xu, E. Ferro, C. R. Harris, and D. Goldman. Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-o-methyltransferase polymorphism. *Psychiatr Genet*, 13(1):33–41, Mar 2003.
- [47] J.-B. Fan, C.-S. Zhang, N.-F. Gu, X.-W. Li, W.-W. Sun, H.-Y. Wang, G.-Y. Feng, D. S. Clair, and L. He. Catechol-o-methyltransferase gene val/met functional polymorphism and risk of schizophrenia: A large-scale association study plus meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 57(2):139 – 144, 2005.
- [48] S. B. Floresco, O. Magyar, S. Ghods-Sharifi, C. Vexelman, and M. Tse. Multiple dopamine receptor subtypes in the medial prefrontal cortex of the rat regulate set-shifting. *Neuropsychopharmacology*, 31(2):297–309, Feb 2006.
- [49] H. Foerstl, M. Hautzinger, and G. Roth. *Neurobiologie psychischer Stoerungen*. Springer Verlag, 2006.
- [50] S. Frankl, F. Shiere, and H. Fogels. Should the parent remain with the child? *Journal of Dentistry for Children*, 29:150–163, 1962.
- [51] M. Fredrikson, P. Annas, H. Fischer, and G. Wik. Gender and age differences in the prevalence of specific fears and phobias. *Behav Res Ther*, 34(1):33–39, Jan 1996.
- [52] H. Frielingsdorf, K. G. Bath, F. Soliman, J. Difede, B. J. Casey, and F. S. Lee. Variant brain-derived neurotrophic factor val66met endophenotypes: implications for posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci*, 1208:150–157, Oct 2010.

- [53] S. Fuke, S. Suo, N. Takahashi, H. Koike, N. Sasagawa, and S. Ishiura. The vnr polymorphism of the human dopamine transporter (dat1) gene affects gene expression. *Pharmacogenomics J*, 1(2):152–156, 2001.
- [54] A. J. Fyer, S. Mannuzza, M. S. Gallops, L. Y. Martin, C. Aaronson, J. M. Gorman, M. R. Liebowitz, and D. F. Klein. Familial transmission of simple phobias and fears. a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*, 47(3):252–256, Mar 1990.
- [55] A. Gerdes. *Preferential Processing of Phobic Cues - Attention and Perception in Spider Phobic Patients*. PhD thesis, Uni Wuerzburg, 2008.
- [56] U. Gether, P. H. Andersen, O. M. Larsson, and A. Schousboe. Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets. *Trends Pharmacol Sci*, 27(7):375–383, Jul 2006.
- [57] B. Giros and M. G. Caron. Molecular characterization of the dopamine transporter. *Trends Pharmacol Sci*, 14(2):43–49, Feb 1993.
- [58] I. R. Gizer, C. Ficks, and I. D. Waldman. Candidate gene studies of adhd: a meta-analytic review. *Hum Genet*, 126(1):51–90, Jul 2009.
- [59] J. A. Gogos, M. Morgan, V. Luine, M. Santha, S. Ogawa, D. Pfaff, and M. Karyiorgou. Catechol-o-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(17):9991–9996, Aug 1998.
- [60] I. Gottesman and T. Gould. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160(4):636–645, Apr 2003.
- [61] A. Grace. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*, 31(2-3):330–341, Mar 2000.
- [62] C. Gross, X. Zhuang, K. Stark, S. Ramboz, R. Oosting, L. Kirby, L. Santarelli, S. Beck, and R. Hen. Serotonin1a receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature*, 416(6879):396–400, Mar 2002.
- [63] A. Hamm. *Furcht und Phobien*. Hogrefe Verlag, 1997.

- [64] A. O. Hamm, A. I. Weike, H. T. Schupp, T. Treig, A. Dressel, and C. Kessler. Affective blindsight: intact fear conditioning to a visual cue in a cortically blind patient. *Brain*, 126(Pt 2):267–275, Feb 2003.
- [65] A. R. Hariri, T. E. Goldberg, V. S. Mattay, B. S. Kolachana, J. H. Callicott, M. F. Egan, and D. R. Weinberger. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci*, 23(17):6690–6694, Jul 2003.
- [66] A. R. Hariri, V. S. Mattay, A. Tessitore, B. Kolachana, F. Fera, D. Goldman, M. F. Egan, and D. R. Weinberger. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297(5580):400–403, Jul 2002.
- [67] K. Hashimoto. Bdnf variant linked to anxiety-related behaviors. *Bioessays*, 29(2):116–119, Feb 2007.
- [68] A. Heils, A. Teufel, S. Petri, G. Stoeber, P. Riederer, D. Bengel, and K. P. Lesch. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66(6):2621–2624, Jun 1996.
- [69] A. Heinz, D. W. Jones, C. Mazzanti, D. Goldman, P. Ragan, D. Hommer, M. Linnoila, and D. R. Weinberger. A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biol Psychiatry*, 47(7):643–649, Apr 2000.
- [70] L. K. Heisler, H. M. Chu, T. J. Brennan, J. A. Danao, P. Bajwa, L. H. Parsons, and L. H. Tecott. Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(25):15049–15054, Dec 1998.
- [71] M. Herrmann, A. Walter, T. Schreppe, A. Ehlis, Pauli, K. Lesch, and A. Fallgatter. D4 receptor gene variation modulates activation of prefrontal cortex during working memory. *Eur J Neurosci*, 26:2713–2718, 2007.
- [72] J. M. Hettema, S.-S. An, J. Bukszar, E. J. C. G. van den Oord, M. C. Neale, K. S. Kendler, and X. Chen. Catechol-o-methyltransferase contributes to genetic susceptibility shared among anxiety spectrum phenotypes. *Biol Psychiatry*, 64(4):302–310, Aug 2008.

- [73] J. M. Hettema, C. A. Prescott, J. M. Myers, M. C. Neale, and K. S. Kendler. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry*, 62(2):182–189, Feb 2005.
- [74] J. Hoyer and J. Margraf. *Angstdiagnostik: Grundlagen und Testverfahren*. Springer-Verlag, 2003.
- [75] X.-Z. Hu, R. H. Lipsky, G. Zhu, L. A. Akhtar, J. Taubman, B. D. Greenberg, K. Xu, P. D. Arnold, M. A. Richter, J. L. Kennedy, D. L. Murphy, and D. Goldman. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*, 78(5):815–826, May 2006.
- [76] E. J. Huang and L. F. Reichardt. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, 24:677–736, 2001.
- [77] Y. Huang, D.-R. Hwang, R. Narendran, Y. Sudo, R. Chatterjee, S.-A. Bae, O. Mawlawi, L. S. Kegeles, A. A. Wilson, H. F. Kung, and M. Laruelle. Comparative evaluation in nonhuman primates of five pet radiotracers for imaging the serotonin transporters: [11c]mcn 5652, [11c]adam, [11c]dasb, [11c]dapa, and [11c]afm. *J Cereb Blood Flow Metab*, 22(11):1377–1398, Nov 2002.
- [78] R. Huennerkopf, A. Strobel, L. Gutknecht, B. Brocke, and K. P. Lesch. Interaction between bdnf val66met and dopamine transporter gene variation influences anxiety-related traits. *Neuropsychopharmacology*, 32(12):2552–2560, Dec 2007.
- [79] S. E. Hyman. Brain neurocircuitry of anxiety and fear: implications for clinical research and practice. *Biol Psychiatry*, 44(12):1201–1203, Dec 1998.
- [80] M. Ichikawa, Y. Okamura-Oho, K. Shimokawa, S. Kondo, S. Nakamura, H. Yokota, R. Himeno, K.-P. Lesch, and Y. Hayashizaki. Expression analysis for inverted effects of serotonin transporter inactivation. *Biochem Biophys Res Commun*, 368(1):43–49, Mar 2008.
- [81] P. Joehren. *Zahnbehandlungsangst - Zahnbehandlungsphobie*. Schlueter-Verlag, Hannover, 2002.
- [82] P. Joehren, N. Enkling, and G. Sartory. Praediktoren des vermeidungsverhaltens bei zahnbehandlungsphobie. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift fuer Medizinische Psychologie*, 3:161–165, 2005.

- [83] O. Kambur and P. T. Maennistoe. Catechol-o-methyltransferase and pain. *Int Rev Neurobiol*, 95:227–279, 2010.
- [84] A. M. Kang, M. A. Palmatier, and K. K. Kidd. Global variation of a 40-bp vntn in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene (slc6a3). *Biol Psychiatry*, 46(2):151–160, Jul 1999.
- [85] J. I. Kang, S. J. Kim, K. Namkoong, and S. K. An. Association of drd4 and comt polymorphisms with disgust sensitivity in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*, 61(2):105–112, 2010.
- [86] S. Katsuragi, H. Kunugi, A. Sano, T. Tsutsumi, K. Isogawa, S. Nanko, and J. Akiyoshi. Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits. *Biol Psychiatry*, 45(3):368–370, Feb 1999.
- [87] R. C. Kessler, P. Berglund, O. Demler, R. Jin, K. R. Merikangas, and E. E. Walters. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of dsm-iv disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62(6):593–602, Jun 2005.
- [88] M. King, C. Marsden, and K. Fone. A role for the 5-ht(1a), 5-ht4 and 5-ht6 receptors in learning and memory. *Trends Pharmacol Sci*, 29(9):482–492, Sep 2008.
- [89] R. A. Kleinknecht, R. K. Klepac, and L. D. Alexander. Origins and characteristics of fear of dentistry. *J Am Dent Assoc*, 86(4):842–848, Apr 1973.
- [90] G. Koller, B. Bondy, U. W. Preuss, P. Zill, and M. Soyka. The c(-1019)g 5-ht1a promoter polymorphism and personality traits: no evidence for significant association in alcoholic patients. *Behav Brain Funct*, 2:7, 2006.
- [91] H. Krohne, B. Egloff, C. Kohlmann, and A. Tausch. Investigations with a german version of the positive and negative affect schedule (panas). *Diagnostica*, 42:139–156, 1996.
- [92] C. M. Kuhnen and J. Y. Chiao. Genetic determinants of financial risk taking. *PLoS One*, 4(2):e4362, 2009.
- [93] M. A. Kulikova, E. V. Trushkin, M. A. Timofeeva, V. A. Shlepzova, J. V. Schegolkova, N. V. Maluchenko, and A. G. Tonevitsky. Genetic markers of predisposition to increased anxiety. *Bull Exp Biol Med*, 146(6):774–778, Dec 2008.

- [94] L. Laux, P. Glanzmann, P. Schaffner, and C. Spielberger. *State-Trait-Angstinventar (STAI)*. Weinheim: Beltz., 1981.
- [95] R. T. Lebeau, D. Glenn, B. Liao, H.-U. Wittchen, K. Beesdo-Baum, T. Ollendick, and M. G. Craske. Specific phobia: a review of dsm-iv specific phobia and preliminary recommendations for dsm-v. *Depress Anxiety*, 27(2):148–167, Jan 2010.
- [96] J. LeDoux. Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry*, 44(12):1229–1238, Dec 1998.
- [97] J. E. LeDoux. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 23:155–184, 2000.
- [98] S. Lemonde, G. Turecki, D. Bakish, L. Du, P. D. Hrdina, C. D. Bown, A. Sequeira, N. Kushwaha, S. J. Morris, A. Basak, X.-M. Ou, and P. R. Albert. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1a receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci*, 23(25):8788–8799, Sep 2003.
- [99] K. P. Lesch. Molecular foundation of anxiety disorders. *J Neural Transm*, 108(6):717–746, 2001.
- [100] K. P. Lesch, D. Bengel, A. Heils, S. Z. Sabol, B. D. Greenberg, S. Petri, J. Benjamin, C. R. Mueller, D. H. Hamer, and D. L. Murphy. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292):1527–1531, Nov 1996.
- [101] K.-P. Lesch and R. Moessner. 5-ht1a receptor inactivation : anxiety or depression as a murine experience. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2:327–331, 1999.
- [102] K. P. Lesch, Y. Zeng, A. Reif, and L. Gutknecht. Anxiety-related traits in mice with modified genes of the serotonergic pathway. *Eur J Pharmacol*, 480(1-3):185–204, Nov 2003.
- [103] J. B. Lichter, C. L. Barr, J. L. Kennedy, H. van Tol, K. K. Kidd, and K. J. Livak. A hypervariable segment in the human dopamine receptor d4 (drd4) gene. *Hum Mol Genet*, 2(6):767–773, Jun 1993.
- [104] K. Y. Little, D. P. McLaughlin, L. Zhang, C. S. Livermore, G. W. Dalack, P. R. McFinton, Z. S. DelProposto, E. Hill, B. J. Cassin, S. J. Watson, and E. H.

- Cook. Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mrna levels. *Am J Psychiatry*, 155(2):207–213, Feb 1998.
- [105] Q.-R. Liu, D. Walther, T. Drgon, O. Poleskaya, T. G. Lesnick, K. J. Strain, M. de Andrade, J. H. Bower, D. M. Maraganore, and G. R. Uhl. Human brain derived neurotrophic factor (bdnf) genes, splicing patterns, and assessments of associations with substance abuse and parkinson’s disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 134B(1):93–103, Apr 2005.
- [106] D. Locker, R. Poulton, and W. M. Thomson. Psychological disorders and dental anxiety in a young adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*, 29(6):456–463, Dec 2001.
- [107] G. Loeffler. *Biochemie und Pathobiochemie*. Springerverlag, Heidelberg, 2007.
- [108] H. L. Logan, R. S. Baron, K. Keeley, A. Law, and S. Stein. Desired control and felt control as mediators of stress in a dental setting. *Health Psychol*, 10(5):352–359, 1991.
- [109] W. J. Magee, W. W. Eaton, H. U. Wittchen, K. A. McGonagle, and R. C. Kessler. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry*, 53(2):159–168, Feb 1996.
- [110] J. Margraf, S. Schneider, and H. Spoerkel. Therapiebezogene diagnostik: Validitaet des diagnostischen interviews fuer psychische stoerungen (dips). *Verhaltenstherapie*, 1:110–119, 1991.
- [111] I. M. Marks and R. M. Nesse. Fear and fitness: An evolutionary analysis of anxiety disorders. *Ethology and Sociobiology*, 15, Issues 5-6:247–261, 1994.
- [112] M. B. Max, T. Wu, S. J. Atlas, R. R. Edwards, J. A. Haythornthwaite, A. F. B. Hipp, H. Hipp, C. McKnight, I. Osman, E. Crawford, M. Pao, J. Nejm, A. Kingman, D. Aisen, M. Scully, R. Keller, D. Goldman, and I. Belfer. A clinical genetic method to identify mechanisms by which pain causes depression and anxiety. *Mol Pain*, 2:14, 2006.
- [113] C. M. Mazzanti, J. Lappalainen, J. C. Long, D. Bengel, H. Naukkarinen, M. Eggert, M. Virkkunen, M. Linnoila, and D. Goldman. Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. *Arch Gen Psychiatry*, 55(10):936–940, Oct 1998.

- [114] M. McGrath, I. Kawachi, A. Ascherio, G. A. Colditz, D. J. Hunter, and I. D. Vivo. Association between catechol-o-methyltransferase and phobic anxiety. *Am J Psychiatry*, 161(9):1703–1705, Sep 2004.
- [115] J. Melke, M. Landen, F. Baghei, R. Rosmond, G. Holm, P. Bjoerntorp, L. Westberg, M. Hellstrand, and E. Eriksson. Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women. *Am J Med Genet*, 105(5):458–463, Jul 2001.
- [116] C. J. Menzies, R. G. The etiology of phobias: a non associative account. *Clinical Psychology Review*, 15:23–48, 1995.
- [117] J. Mill, P. Asherson, C. Browes, U. D’Souza, and I. Craig. Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3’ utr vntr: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative rt-pcr. *Am J Med Genet*, 114(8):975–979, Dec 2002.
- [118] E. K. Miller and J. D. Cohen. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24:167–202, 2001.
- [119] G. M. Miller and B. K. Madras. Polymorphisms in the 3’-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. *Mol Psychiatry*, 7(1):44–55, 2002.
- [120] S. Mineka, M. Davidson, M. Cook, and R. Keir. Observational conditioning of snake fear in rhesus monkeys. *J Abnorm Psychol*, 93(4):355–372, Nov 1984.
- [121] C. Muehlhardt. *Der Experimentator: Molekularbiologie/ Genomics*. Spektrum Akademischer Verlag, 6. auflage edition, 2009.
- [122] J. Mueller. *Dopamin und kognitive Handlungssteuerung: Flexibilitaet und Stabilitaet in einem Set-Shifting Paradigma*. PhD thesis, TUDresden, 2007.
- [123] J. Mueller, G. Dreisbach, T. Goschke, T. Hensch, K.-P. Lesch, and B. Brocke. Dopamine and cognitive control: the prospect of monetary gains influences the balance between flexibility and stability in a set-shifting paradigm. *Eur J Neurosci*, 26(12):3661–3668, Dec 2007.
- [124] B. M. R. Munafò Marcus R, S. M, and H. A. R. Serotonin transporter (5-httlpr) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 63(9):852–857, May 2008.

- [125] B. M. H. Muris, Peter; Mayer. Trait anxiety as a predictor of behaviour therapy outcome in spider phobia. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 26(1):87–91, 1998.
- [126] D. L. Murphy, A. Lerner, G. Rudnick, and K.-P. Lesch. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv*, 4(2):109–123, Apr 2004.
- [127] D. L. Murphy and K.-P. Lesch. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci*, 9(2):85–96, Feb 2008.
- [128] R. M. Nesse. Evolutionary explanation of emotion. *Human Nature*, 1:261–289, 1990.
- [129] M. Nibuya, S. Morinobu, and R. S. Duman. Regulation of bdnf and trkb mrna in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*, 15(11):7539–7547, Nov 1995.
- [130] R. Nieuwenhuys, J. Voogd, and C. vanHuijzen. *Das Zentralnervensystem des Menschen*. Springer, 1991.
- [131] D. J. Nutt, S. Forshall, C. Bell, A. Rich, J. Sandford, J. Nash, and S. Argypoulos. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 9 Suppl 3:S81–S86, Jul 1999.
- [132] J. N. Oak, J. Oldenhof, and H. H. V. Tol. The dopamine d(4) receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol*, 405(1-3):303–327, Sep 2000.
- [133] C. A. Olsson, R. J. L. Anney, M. Lotfi-Miri, G. B. Byrnes, R. Williamson, and G. C. Patton. Association between the comt val158met polymorphism and propensity to anxiety in an australian population-based longitudinal study of adolescent health. *Psychiatr Genet*, 15(2):109–115, Jun 2005.
- [134] F. Oosterink, A. deJongh, and J. Hoogstraten. Prevalence of dental fear and phobia relative to other fear and phobia subtypes. *Eur J Oral Sci*, 117(2):135–143, Apr 2009.
- [135] D. Ozkan-Ariksoysal, B. Tezcanli, B. Kosova, and M. Ozsoz. Design of electrochemical biosensor systems for the detection of specific dna sequences in pcr-amplified nucleic acids related to the catechol-o-methyltransferase

- val108/158met polymorphism based on intrinsic guanine signal. *Anal Chem*, 80(3):588–596, Feb 2008.
- [136] M. Palchadhuri and G. Fluegge. 5-ht1a receptor expression in pyramidal neurons of cortical and limbic brain regions. *Cell Tissue Res*, 321(2):159–172, Aug 2005.
- [137] M. A. Palmatier, A. M. Kang, and K. K. Kidd. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-o-methyltransferase alleles. *Biol Psychiatry*, 46(4):557–567, Aug 1999.
- [138] V. Paquette, J. Levesque, B. Mensour, J.-M. Leroux, G. Beaudoin, P. Bourgouin, and M. Beaugard. Change the mind and you change the brain: Effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage*, 18(2):401–409, Feb 2003.
- [139] A. Pitkaenen, V. Savander, and J. E. LeDoux. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci*, 20(11):517–523, Nov 1997.
- [140] R. Plomin and J. Crabbe. Dna. *Psychol Bull*, 126(6):806–828, Nov 2000.
- [141] R. Plomin, M. Owen, and P. McGuffin. The genetic basis of complex human behaviors. *Science*, 264:1733–1739, 1994.
- [142] Plutarch. Life of theseus 27. 2.
- [143] R. Poulton and R. G. Menzies. Non-associative fear acquisition: a review of the evidence from retrospective and longitudinal research. *Behav Res Ther*, 40(2):127–149, Feb 2002.
- [144] J. A. Pratt. The neuroanatomical basis of anxiety. *Pharmacol Ther*, 55(2):149–181, 1992.
- [145] S. Rachman. *Fear and Courage*. W.H. Freeman & Company; 2 edition (September 1989), 1978.
- [146] L. M. Rattiner, M. Davis, C. T. French, and K. J. Ressler. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor b involvement in amygdala-dependent fear conditioning. *J Neurosci*, 24(20):4796–4806, May 2004.

- [147] S. L. Rauch, C. R. Savage, N. M. Alpert, A. J. Fischman, and M. A. Jenike. The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol Psychiatry*, 42(6):446–452, Sep 1997.
- [148] J. Ray, U. W. Boman, L. Bodin, U. Berggren, P. Lichtenstein, and A. G. Broberg. Heritability of dental fear. *J Dent Res*, 89(3):297–301, Mar 2010.
- [149] A. Reif and K.-P. Lesch. Toward a molecular architecture of personality. *Behav Brain Res*, 139(1-2):1–20, Feb 2003.
- [150] S. Reiss, R. A. Peterson, D. M. Gursky, and R. J. McNally. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behaviour Research and Therapy*, 24(1):1 – 8, 1986.
- [151] M. Rinck, S. Bundschuh, S. Engler, A. Mueller, J. Wissmann, T. Ellwart, and E. Becker. Reliability and validity of german versions of three instruments measuring fear of spiders. *Diagnostica, Hogrefe-Verlag Goettingen*, 48:141–149, 2002.
- [152] C. Rothe, L. Gutknecht, C. Freitag, R. Tauber, R. Moessner, P. Franke, J. Fritze, G. Wagner, G. Peikert, B. Wenda, P. Sand, C. Jacob, M. Rietschel, M. M. Noethen, H. Garritsen, R. Fimmers, J. Deckert, and K.-P. Lesch. Association of a functional -1019 c>g 5-ht1a receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7 (2):189–192, 2004.
- [153] T. Sander, H. Harms, J. Podschus, U. Finckh, B. Nickel, A. Rolfs, H. Rommelspacher, and L. G. Schmidt. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol Psychiatry*, 41(3):299–304, Feb 1997.
- [154] A. Sawa and S. H. Snyder. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science*, 296(5568):692–695, Apr 2002.
- [155] L. G. Schmidt, H. Harms, S. Kuhn, H. Rommelspacher, and T. Sander. Modification of alcohol withdrawal by the a9 allele of the dopamine transporter gene. *Am J Psychiatry*, 155(4):474–478, Apr 1998.
- [156] N. B. Schmidt, D. R. Lerew, and R. J. Jackson. The role of anxiety sensitivity in the pathogenesis of panic: prospective evaluation of spontaneous panic attacks during acute stress. *J Abnorm Psychol*, 106(3):355–364, Aug 1997.

- [157] W. Schmitt and R. Mueri. Neurobiologie der spinnenphobie. *SANP*, 08:352–355, 2009.
- [158] S. Schneider and J. Margraf. *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*. Springer Berlin Heidelberg, 2008.
- [159] S. Schneider, S. Unnewehr, I. Florin, and J. Margraf. Priming panic interpretations in children of patients with panic disorder. *J Anxiety Disord*, 16(6):605–624, 2002.
- [160] P. Schwenkmezger. *Modelle der Eigenschafts- und Zustandsangst - theoret. Analysen u. empir. Unters. zur Angsttheorie von Spielberger*. Goettingen, Verl. fuer Psychologie Hogrefe, 1985.
- [161] Seligman. Phobias and preparedness. *Behavior Therapy*, 2:307–320, 1971.
- [162] E. Shimizu, K. Hashimoto, and M. Iyo. Ethnic difference of the bdnf 196g/a (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 126B(1):122–123, Apr 2004.
- [163] M. N. Smolka, G. Schumann, J. Wrase, S. M. Gruesser, H. Flor, K. Mann, D. F. Braus, D. Goldman, C. Buechel, and A. Heinz. Catechol-o-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci*, 25(4):836–842, Jan 2005.
- [164] G. R. L. R. Spielberger, C.D. *Stait - Trait anxiety Inventory manual*. Consulting Psychologists Press, Paolo Alto, California, 1970.
- [165] M. B. Stein, M. D. Fallin, N. J. Schork, and J. Gelernter. Comt polymorphisms and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacology*, 30(11):2092–2102, Nov 2005.
- [166] F. S. Stinson, D. A. Dawson, S. P. Chou, S. Smith, R. B. Goldstein, W. J. Ruan, and B. F. Grant. The epidemiology of dsm-iv specific phobia in the usa: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Psychol Med*, 37(7):1047–1059, Jul 2007.
- [167] T. Straube, M. Glauer, S. Dilger, H.-J. Mentzel, and W. H. R. Miltner. Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage*, 29(1):125–135, Jan 2006.

- [168] T. Straube, H. J. Mentzel, M. Glauer, and W. H. R. Miltner. Brain activation to phobia-related words in phobic subjects. *Neurosci Lett*, 372(3):204–208, Dec 2004.
- [169] A. Strobel. *Molekulargenetische Aspekte dopaminerger Modulation der Responsivitaet gegenueber Neuheit*. PhD thesis, TU Dresden, Dezember 2004. Dissertation.
- [170] A. Strobel, S. Debener, K. Anacker, J. Mueller, K.-P. Lesch, and B. Brocke. Dopamine d4 receptor exon iii genotype influence on the auditory evoked novelty p3. *Neuroreport*, 15(15):2411–2415, Oct 2004.
- [171] A. Strobel, L. Gutknecht, C. Rothe, A. Reif, R. Moessner, Y. Zeng, B. Brocke, and K.-P. Lesch. Allelic variation in 5-ht1a receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. *J Neural Transm*, 110(12):1445–1453, Dec 2003.
- [172] J. Swanson, J. Oosterlaan, M. Murias, S. Schuck, P. Flodman, M. A. Spence, M. Wasdell, Y. Ding, H. C. Chi, M. Smith, M. Mann, C. Carlson, J. Kennedy, J. Sergeant, P. Leung, Y. Zhang, A. Sadeh, C. Chen, C. Whalen, K. Babb, R. Moyzis, and M. Posner. Attention deficit/hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor d4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(9):4754–4759, Apr 2000.
- [173] A. Szekely, D. A. Balota, J. M. Duchek, Z. Nemoda, A. Vereczkei, and M. Sasvari-Szekely. Genetic factors of reaction time performance: Drd4 7-repeat allele associated with slower responses. *Genes Brain Behav*, Aug 2010.
- [174] J. Szymanski and W. O’Donohue. Fear of spiders questionnaire. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 26(1):31 – 34, 1995.
- [175] E. I. Toennies Sven, Mehrstedt Mats. Die dental anxiety scale (das) und das dental fear survey (dfs). *Zeitschrift fuer Medizinische Psychologie*, 11 Number 2:63–72, 2002.
- [176] H. V. Tol, J. R. Bunzow, H. C. Guan, R. K. Sunahara, P. Seeman, H. B. Niznik, and O. Civelli. Cloning of the gene for a human dopamine d4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*, 350(6319):610–614, Apr 1991.

- [177] A. J. Tomarken, S. Mineka, and M. Cook. Fear-relevant selective associations and covariation bias. *J Abnorm Psychol*, 98(4):381–394, Nov 1989.
- [178] J. Trumpf, J. Margraf, N. Vriends, A. H. Meyer, and E. S. Becker. Specific phobia predicts psychopathology in young women. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, online 11/09, Nov 2009.
- [179] P. D. Usala and C. Hertzog. Evidence of differential stability of state and trait anxiety in adults. *J Pers Soc Psychol*, 60(3):471–479, Mar 1991.
- [180] D. J. Vandenberg, A. M. Persico, A. L. Hawkins, C. A. Griffin, X. Li, E. W. Jabs, and G. R. Uhl. Human dopamine transporter gene (dat1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a vntr. *Genomics*, 14(4):1104–1106, Dec 1992.
- [181] E. Wang, Y.-C. Ding, P. Flodman, J. Kidd, K. Kidd, D. Grady, O. Ryder, M. A. Spence, J. Swanson, and R. Moyzis. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor d4 (drd4) gene locus. *Am J Hum Genet*, 74(5):931–944, May 2004.
- [182] D. Watson, L. A. Clark, and A. Tellegen. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the panas scales. *J Pers Soc Psychol*, 54(6):1063–1070, Jun 1988.
- [183] F. N. Watts and R. Sharrock. Questionnaire dimensions of spider phobia. *Behav Res Ther*, 22(5):575–580, 1984.
- [184] H. U. Wittchen, C. B. Nelson, and G. Lachner. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med*, 28(1):109–126, Jan 1998.
- [185] H.-U. Wittchen, U. Wunderlich, S. Gruschwitz, and M. Zaudig. *SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview fuer DSM-IV*. Hogrefe Goettingen, 1997.
- [186] S. S. Yekta, R. Vohn, and J. Ellrich. Cerebral activations resulting from virtual dental treatment. *Eur J Oral Sci*, 117(6):711–719, Dec 2009.
- [187] A. Zobel and W. Maier. Endophaenotypen- ein neues konzept zur biologischen charakterisierung psychischer stoerungen. *Der Nervenarzt*, 75 (3):205–214, 2004.

8 Danksagung

Ich danke herzlich Herrn Prof. Dr. med. K.-P. Lesch, der mir diese Promotionsarbeit an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg ermöglichte.

Herrn Privatdozent Dr. M. Herrmann danke ich für die Betreuung als Korreferent.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Antje Gerdes, die mir bei der Auswertung der Daten mit Rat und Tat zur Seite stand und geduldig alle meine Fragen beantwortete.

Weiterhin möchte ich den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, besonders Frau N. Steigerwald danken. Sie waren eine unentbehrliche Hilfe und Unterstützung bei den Arbeiten im Labor. Vielen Dank für die nette Atmosphäre, in der es Spass gemacht hat, die vielen Stunden im Labor zu verbringen.

Martin möchte ich danken für die Einführung in die Weiten von LaTeX.

Meinen Eltern, meinem Bruder Konrad und meinem Freund Laurits danke ich für die offenen Ohren, die nicht nachlassenden Ermutigungen und für das „einfach Dasein“ während meines gesamten Studiums der Humanmedizin und der Promotionsarbeit.