

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Herr Prof. Dr. med. P. Falkai

**Einfluss von Polymorphismen im DTNBP1-Gen auf die Ausprägung
von Persönlichkeitseigenschaften im STAXI**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alexandra Tomulescu

aus
München

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Dr. phil. Niko Kohls

Mitbetreuung: PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACP, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 20.03.2014

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
2.1 Ärger und dessen Ausdruck	3
2.1.1 Modelle der Emotionsforschung	4
2.1.2 Ausdruck von Ärger.....	12
2.1.3 Ärger und psychische Erkrankungen	18
2.1.4 Neuronale Korrelate von Ärger.....	20
2.1.5 Heritabilität von Ärger-Ausprägungen.....	21
2.2 Dystrobrevin-binding protein 1 (DTNBP1)	24
2.2.1 Komplexe und Interaktionen.....	27
2.2.2 Beeinflussung der Neurotransmission durch Dysbindin und deren Bedeutung für Persönlichkeitseigenschaften.....	32
2.2.3 Assoziationsstudien.....	35
3 Fragestellung	37
4 Material und Methoden	38
4.1 Probandenrekrutierung	38
4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	39
4.1.2 Telefonscreening	39
4.1.3 Anamnese und Fragebögen	40
4.2 Neuropsychologische Testverfahren	40
4.2.1 Körperliche Untersuchung	41
4.2.2 Mini Mental State Test (MMST).....	41
4.2.3 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID)	41
4.2.4 Family History Assessment Module (FHAM)	42
4.2.5 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI).....	42
4.2.6 Hamburg – Wechsler – Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (HAWIE-R).....	45

4.3 State–Trait–Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI).....	43
4.3.1 Konzept und Entwicklung.....	43
4.3.2 Aufbau.....	44
4.3.3 Durchführung und Auswertung.....	45
4.3.4 Interpretation	46
4.3.5 Gütekriterien und Normen.....	47
4.4 Molekularbiologische Analyse	48
4.4.1 DNA – Extraktion	48
4.4.2 Konzentrationsbestimmung der DNA	49
4.4.3 Genotypisierung	51
4.4.4 Statistische Analyse.....	56
5 Ergebnisse	57
5.1 Analyse des DTNBP1 Polymorphismus rs2619528	57
5.2 Analyse des DTNBP1 Polymorphismus rs2619538	60
6 Diskussion	65
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	65
6.2 Diskussion der Methoden	66
6.3 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse.....	71
6.4 Abschließende Beurteilung und Ausblick	76
7 Abkürzungen und Fachbegriffe.....	78
8 Literaturverzeichnis.....	80
9 Danksagung.....	94
10 Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Zusammenfassung

Dysbindin (Dystrobrevin-binding protein 1, abgekürzt DTNBP1), das ursprünglich als Teil des Dystrophin-assozierten Proteinkomplexes (DPC) in Muskelzellen entdeckt wurde, gilt heute als ein wichtiges Kandidatengen der Schizophrenie. Weiterhin ist bekannt, dass eine Mutation im kodierenden Gen DTNBP1 das Hermansky-Pudlak-Syndrom verursacht, eine Erbkrankheit, die mit Albinismus, Blutungsneigung und Lungenfibrose einhergeht.

Ein spezieller Mäuse-Stamm namens „sandy“ (sdy), der eine Deletion im Dysbindin-Gen aufweist, zeigt erhebliche Auffälligkeiten in Verhalten und Kognition.

Die individuelle Ausprägung von Persönlichkeitseigenschaften und Emotionen unterliegt einer Vielzahl von Einflussfaktoren. Eine besondere Rolle spielen hierbei Kandidatengene, die in verschiedene Neurotransmitter-Systeme eingreifen. Für Ärger und Ärgerausdruck, deren Ausprägung mit dem State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI) erfasst werden können, wurden einige solcher Assoziationen beschrieben. Des Weiteren ist bekannt, dass Dysbindin sowohl in die glutamaterge und dopaminerge Neurotransmission, als auch in die Entwicklung des ZNS über vielfältige Mechanismen eingreift.

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Assoziation der Polymorphismen rs2619528 und rs2619538 im DTNBP1-Gen mit der Ausprägung von Ärger und Ärgerausdruck bei 1135 gesunden Probanden.

Für die Datenerhebung wurden neuropsychiatrisch unauffällige Probanden aus dem Raum München per Zufallsstichprobe untersucht. Alle Probanden erhielten zur Bearbeitung das STAXI als Fragebogen, der zwischen Ärger als Zustand und als Disposition, sowie zwischen verschiedenen Formen des Ärgerausdrucks unterscheidet. Die Assoziation der Allel- und Genotypfrequenzen der SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) rs2619528 und rs2619538 mit den Ausprägungen des STAXI wurde überprüft.

Dabei zeigten sich für den SNP rs2619528 signifikant höhere Werte auf der Skala „Ärgerkontrolle“ bei Trägern von Genotyp AA im Vergleich zu den anderen beiden Genotypen. Bezüglich des zweiten SNP rs2619538 war der Genotyp AT mit signifikant höheren Werten auf

Zusammenfassung

den Skalen „Ärger-Temperament“ und „Ärger-Ausdruck nach Außen“ assoziiert, für die Skala „Ärgerdisposition“ zeigte sich ein Trend.

Die vorliegende Arbeit liefert somit Hinweise darauf, dass Dysbindin mit Ausprägungen von Ärger und Ärgerkontrolle assoziiert sein könnte. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch das bisherige Fehlen vergleichbarer Studien zur Assoziation des DTNBP1-Gens mit Persönlichkeit und Verhalten jedoch momentan noch schwer beurteilbar. Um einen besseren Einblick in die Bedeutung des DTNBP1-Gens für Persönlichkeitseigenschaften zu erhalten, ist es anzustreben, auf diesem Gebiet weitere Studien durchzuführen und dabei eine möglichst große Anzahl verschiedener Polymorphismen mit einzubeziehen.

2 Einleitung

2.1 Ärger und dessen Ausdruck

Das Wort Ärger leitet sich aus dem Komparativ von „arg“ ab, das im Frühneuhochdeutschen so viel bedeutet wie schlecht, böse oder auch falsch (Mees 1992). Spielberger definiert Ärger als emotionalen Zustand, der aus Gefühlen der Spannung, Störung, Irritation und Wut besteht, begleitet von einer Aktivierung des autonomen Nervensystems (Spielberger et al. 1983). Ärger umfasst eine Gruppe untereinander ähnlicher emotionaler Reaktionen auf aversive Ereignisse wie Frustrationen, Enttäuschungen oder Demütigungen (Selg et al. 1997).

Schon in der Antike beschäftigten sich Philosophen mit der Emotion Ärger. Während Seneca Ärger als abscheulich und hässlich und durch keine Situation oder Provokation gerechtfertigt verurteilte, schrieb ihm Aristoteles eine wichtige Rolle in der Verhinderung von Ungerechtigkeit zu und beschrieb als Gegenteil von Ärger einen Mangel an Sensibilität (Kemp & Strongman 1995). Er definierte Ärger als den Glauben, man selbst oder ein Freund sei beleidigt worden, was in uns sowohl Schmerz als auch den Impuls und das Verlangen nach Rache auslöst (in Lazarus 1991).

In der christlichen Theologie hingegen zählt Zorn als unkontrollierte, heftige Form des Ärgers zu den sieben Todsünden (Katechismus der Katholischen Kirche 1993).

Darwin (1872) benannte eine Gruppe von Basisemotionen wie Angst, Ekel, Freude und Traurigkeit, zu denen er auch Ärger einreichte. Dementsprechend wird Ärger auch heute eine wichtige Rolle in der Emotionsforschung zugeschrieben.

Wichtig hierbei ist eine Abgrenzung des Ärgers von anderen, ähnlichen Emotionen. In diesem Zusammenhang ist oft die Rede von Wut, die als Emotion sehr schwer von Ärger zu unterscheiden ist. Wut ist jedoch weniger reflektiert als Ärger und entspricht im Allgemeinen einem höheren Erregungszustand. Hingegen bezeichnet Hass eher eine länger anhaltende, negative Einstellung gegenüber einer Person als eine kurzzeitige Gefühlsregung (Selg et al. 1997). Hass ist eine emotionale Bindung („emotional attachment“), während Ärger eine vorübergehende emotionale Haltung („emotional attitude“) darstellt (Ekman 2004).

Ähnlich verhält es sich mit der Feindseligkeit, die als negative Einstellung zum einen Gefühle wie Ärger, Wut und Verachtung beinhaltet, und zum anderen das Auftreten dieser favorisiert (Selg et al. 1997; Hodapp et al. 1993).

2.1.1 Modelle der Emotionsforschung

2.1.1.1 Kognitive Modelle

Manche Wissenschaftler auf dem Gebiet der Emotionstheorie gehen davon aus, dass für die Entstehung einer Emotion eine spezifische Bewertung der Situation, also ein kognitiver Prozess, nötig sei. Kognition und Affekt stehen somit in Wechselwirkung miteinander, wenn auch umstritten ist, ob erst eine kognitive Bewertung zur Auslösung der Emotion notwendig ist oder ob Kognition nur ein Bestandteil von Emotionen ist (Weber 1994).

Das Modell von Lazarus

Richard S. Lazarus (1991) sieht als auslösende Bedingung für Ärger einen erniedrigenden Angriff auf die eigene Person als wahrscheinlich an. Ein Angriff, der willkürlich, rücksichtslos und übelwollend ist, trägt zum Gefühl der Erniedrigung bei. Die Ärger erlebende Person hat also einen Angriff oder eine Bedrohung ihrer Identität bzw. ihres Selbstwertgefühls erlitten. Dieser Emotion geht eine Reihe von Bewertungen voraus, die auf verschiedenen Entscheidungsstufen erfolgen.

Primär wird ein Ziel hinsichtlich seiner Relevanz bewertet: ohne ein wichtiges Ziel, das auf dem Spiel steht, wird keine Emotion generiert. Negative Emotionen entstehen, wenn das Ziel inkongruent mit der bestehenden Situation ist und Ärger als spezifische negative Emotion tritt nur dann auf, wenn eine Bedrohung der Selbstachtung oder Identität beteiligt ist (Lazarus 1991).

Eine sekundäre Bewertung erfolgt hinsichtlich der Schuldzuweisung an sich selbst oder eine andere Person, wobei das Auftreten von Ärger wahrscheinlicher ist, wenn der verantwortlichen Person Kontrolle über ihre Handlungen attribuiert wird. Schmitt et al. definierten (in Anlehnung an Montada 1989) in diesem Zusammenhang sechs Stufen der Verantwortlichkeit:

1. Die Schädigung erfolgte absichtlich und böswillig; 2. Die Folgen wurden billigend in Kauf genommen; 3. Die Schädigung erfolgte unbedacht oder fahrlässig; 4. Die Schädigung erfolgte

impulsiv, erzwungen oder nicht vorhersehbar; 5. Die Handlung war trotz Schädigung gut gemeint; 6. Die Handlung erfolgte unfreiwillig (Schmitt et al. 1991).

Auf einer weiteren Bewertungsstufe wird das Auftreten von Ärger favorisiert, wenn die betroffene Person ihr Angriffspotential vorteilhaft einschätzt und für sie auch in Zukunft keine negativen Konsequenzen für ihr aggressives Verhalten zu erwarten sind (Lazarus 1991; Dollard 1939).

Der Ansatz von Scherer

Scherer betrachtet Emotionen als Schnittstellen zwischen einem Organismus und seiner Umwelt, die ständig zwischen wechselnden Situationen und Ereignissen und den dazugehörigen Verhaltensweisen des Individuums vermitteln.

Dieser Prozess setzt sich aus drei Aspekten zusammen: am Anfang steht die Bewertung der Relevanz von Umwelteinflüssen für die Bedürfnisse, Pläne und Präferenzen des Organismus. Danach folgt die Vorbereitung adäquater psychologischer und physiologischer Abläufe für den Umgang mit der neuen Situation. Der letzte Schritt ist die Kommunikation von Reaktionen, Intentionen oder Zuständen an die Außenwelt (Scherer 1984).

In einem Prozess kognitiver Bewertungen durchläuft ein Umweltreiz elf sogenannte „Reizbewertungsschritte“ (*stimulus evaluation checks*, SEC), an deren Ende der Ausdruck einer bestimmten Emotion steht. Diese Prüfschritte liegen fünf Bewertungskategorien zugrunde: Zunächst wird ein Ereignis hinsichtlich seiner Neuheit und Annehmlichkeit überprüft, was zu diesem Zeitpunkt noch unabhängig von der Relevanz des Ziels ist. Erst die folgenden beiden Schritte beziehen sich auf das erwünschte Ziel und die zur Verfügung stehenden Bewältigungsmaßnahmen, Aspekte die auch im Modell von Lazarus auftauchen. Im letzten Schritt geht es um interne und externe soziale Normen, sowie verschiedene Aspekte des realen oder idealen Selbstbildes. Wenn das eigene Verhalten nicht mit diesen Normen kompatibel ist resultieren Scham und Schuldgefühle (Scherer 1984).

Das Modell von Ortony, Clore und Collins

In diesem Modell bezieht sich die Bewertung der Umwelt auf nur drei Aspekte: Ereignisse, Verhalten von Akteuren und Objekte. Ereignisse werden hinsichtlich ihrer Annehmlichkeit, ihrer Konsequenzen (im Hinblick auf einen selbst oder andere Personen) und ihre Relevanz für die Zukunft bewertet. So würde ein unangenehmes Ereignis, dessen Konsequenzen man im

Hinblick auf andere als nicht wünschenswert bewertet, die Emotion Mitleid hervorrufen. Akteure müssen nicht zwangsläufig Menschen sein, es kann sich auch um Objekte oder Institutionen als Verursacher eines Ereignisses handeln. Das Verhalten der Akteure wird entweder befürwortet oder missbilligt und je nachdem, ob es sich dabei um einen selbst oder einen externen Akteur handelt, entstehen die Emotionen Stolz/Scham oder Bewunderung/Vorwurf.

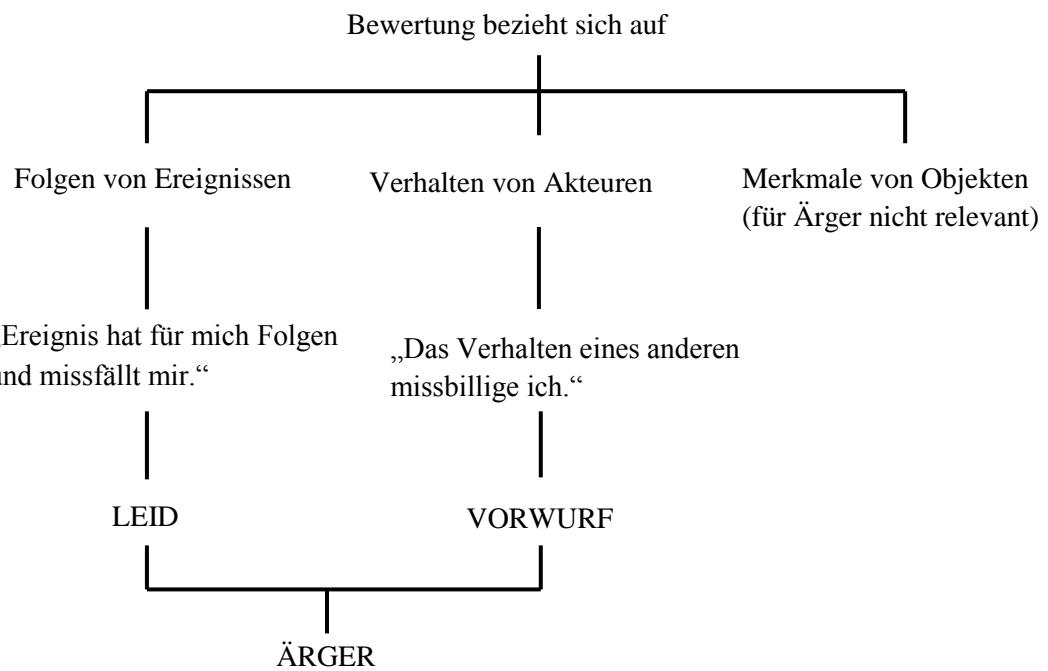


Abb. 2.1: Ärger im Emotionsmodell von Ortony, Clore und Collins (nach Weber 1994)

Die Bewertung von Objekten erfolgt nur danach, ob sie gemocht werden oder nicht, daraus resultieren die beiden Emotionen Liebe und Hass.

Es gibt jedoch auch zusammengesetzte Emotionen, die aus der Bewertung zweier oben genannter Aspekte (nämlich Ereignis und Verhalten von Akteuren) und somit aus zwei Grundemotionen entstehen. Deren Intensität ist demnach von all den Variablen abhängig, die in den zugrundeliegenden Bewertungssystemen von Bedeutung sind. Zusammengesetzte Emotionen sind Ärger, Dankbarkeit, Befriedigung und Reue. Ärger entsteht aus der Missbilligung des Verhaltens eines Akteurs (Vorwurf) und der Bewertung einer Situation als unangenehm (Leid) (Ortony et al. 1988, Abb. 2.1).

Das State-Trait-Modell des Ärgers

Dieses Modell, das Spielberger analog für die Emotion Angst entwickelt hat, differenziert zwischen Ärger als Zustand (*State*) und Ärger als Disposition (*Trait*). Es geht also um die Unterscheidung eines vorübergehenden emotionalen Zustandes von relativ stabilen Persönlichkeitsmerkmalen. Der Ärgerzustand kann variieren, je nachdem wie stark eine Frustration (als Ärger-auslösende Bedingung) wahrgenommen wird. Frustration entsteht infolge einer empfundenen Ungerechtigkeit oder der Blockierung einer zielgerichteten Handlung (Schwenkmezger et al. 1992).

Der Ärgerzustand variiert Personen- und situationsabhängig, je nachdem wie stark eine Provokation, Frustration oder Ungerechtigkeit tatsächlich ist und wie sie von der Person wahrgenommen wird. Es gibt jedoch interindividuelle Unterschiede darin, wie häufig Ärgerzustände durchlaufen werden und wie heftig die Ärger-Reaktion auf frustrierende Bedingungen ist, was durch Ärgerdisposition als Persönlichkeitsmerkmal ausgedrückt wird (Spielberger et al. 1983; Hodapp et al. 1993).

Modulierende Faktoren in diesem Modell sind die Merkmale der frustrierenden Situation, die kognitive Bewertung durch die betroffene Person sowie deren Ärgerdisposition und die ihr zu Verfügung stehenden Bewältigungsmechanismen (Hodapp et al. 1993, Abb. 2.2).

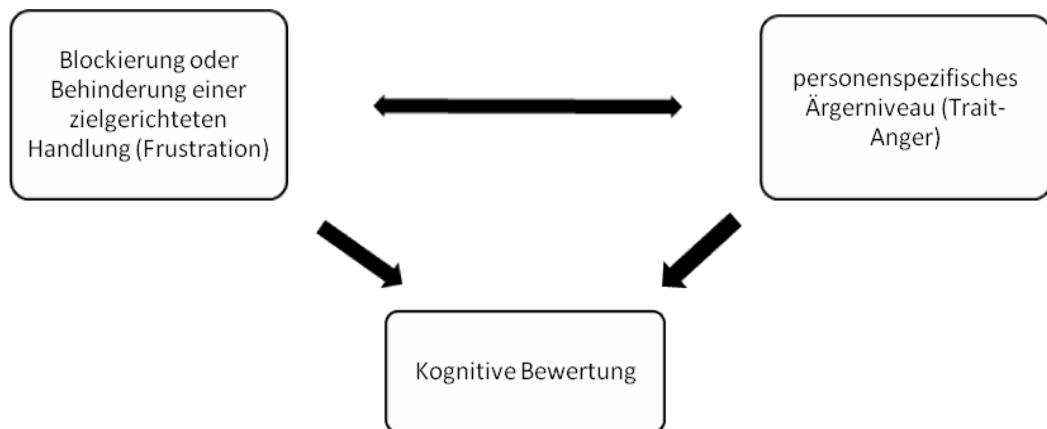


Abb. 2.2: Kognitives Modell der Ärgerauslösung (nach Schwenkmezger & Hodapp 1993)

2.1.1.2 Biologisch orientierte Ansätze

Verschiedene biologisch orientierte Modelle der Emotionsforschung vermuten eine genetische Basis von Emotionen. Die evolutionäre Emotionsforschung geht davon aus, dass sich angeborene, und somit vererbbar, Emotionen schon früh im Laufe der Evolution entwickelt haben, da sie für den Fortbestand der jeweiligen Spezies eine wichtige Funktion erfüllten.

Diese Erklärung spielt vor allem eine Rolle bei Emotionen, die in heutigen zivilisierten Gesellschaften eher schädlich sind, wie zum Beispiel Ärger. Darwin stellte schon 1872 Gemeinsamkeiten in der Art und Weise fest, wie Emotionen bei Menschen und Tieren ausgedrückt werden und zog daraus den Schluss, dass es eine gemeinsame Basis für die Entstehung von Emotionen geben muss, da diese bei Tieren keinen Prozessen der Sozialisierung unterliegen (Darwin 1872).

Der evolutionstheoretische Ansatz von Plutchik

Organismen müssen sich an ständig wechselnde Umweltbedingungen anpassen, um ihr Überleben und ihre Fortpflanzung zu sichern. In Stresssituationen finden körperliche Veränderungen statt, die den Organismus zum Handeln während eines Notzustandes befähigen.

In Robert Plutchiks Theorie (1984) sind solche Anpassungsreaktionen die zugrundeliegenden Modelle für Emotionen bei Menschen und Tieren. Die gemeinsame Umwelt stellt alle Organismen vor die gleichen Probleme und somit dienen Emotionen dem Bestreben, Kontrolle über überlebensgefährdende Ereignisse zu erlangen. Emotionen sind demnach angeborene Reaktionsmuster, die sich als erfolgreich erwiesen haben, wenn es darum ging die Überlebenschancen zu erhöhen, und deshalb beibehalten wurden.

Ein solches Reaktionsmuster setzt sich zusammen aus einem auslösenden Stimulus, einer Kognition, einer Reaktion und einer Funktion. Im Falle von Ärger ist der Reiz ein wahrgenommenes Hindernis, die Reaktion ist Angriff und das Ziel Zerstörung (Plutchik 1980; Plutchik 1984).

Plutchik definiert eine Gruppe von acht Basisemotionen, die sich dadurch auszeichnen, dass sie mit acht grundlegenden überlebenssichernden Verhaltensmustern in Verbindung stehen. Jede dieser Basisemotionen kann wiederum in drei Intensitäts- oder Erregungsniveaus eingeteilt

werden. Ärger befindet sich hierbei auf einem mittleren Erregungsniveau zwischen Wut und Verdruss (Plutchik 1980; Plutchik 1984).

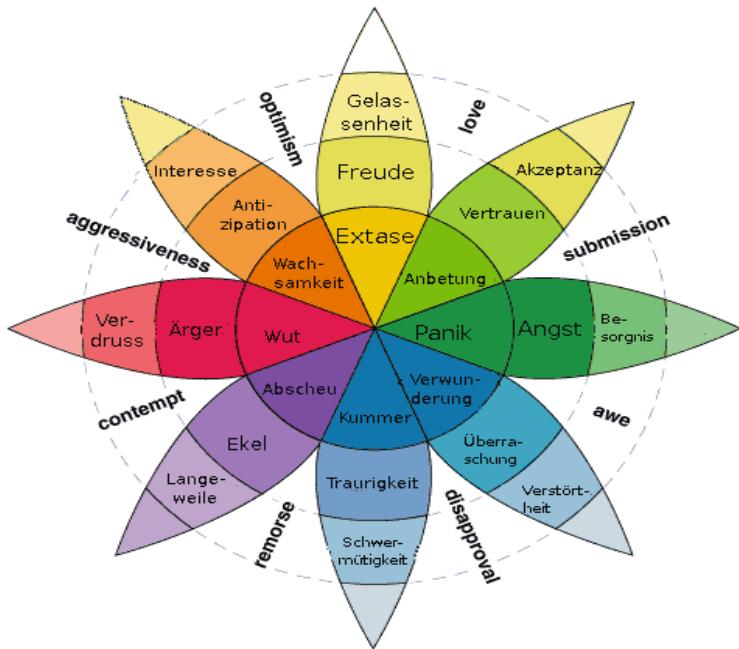


Abb. 2.3: Strukturmodell der Emotionen nach Plutchik (Plutchik 1980)

Affekttheorie von Tomkins

Tomkins (1984) definierte in seiner Theorie neun angeborene, genetisch programmierte Affekte und dazugehörige physiologische Reaktionsmuster, die jeweils in zwei unterschiedlichen Ausprägungen auftreten können: Interesse/Erregung, Vergnügen/Freude, Überraschung/Schrecken, Leid/Qual, Angst/Grauen, Scham/Erniedrigung, Verachtung, Ekel und Ärger/Wut.

Diese werden wiederum in positive und negative Affekte eingeteilt, wobei die ersten drei zu den positiven und die letzteren sechs zu den negativen Affekten gehören. Unterschiedliche Affekte werden entweder durch einen zunehmenden (z.B. bei Angst), abnehmenden (z.B. bei Freude) oder konstanten (bei Ärger oder Leid) Stimulus ausgelöst werden (Tomkins 1978; Tomkins 1984).

Einleitung

Laut Tomkins sind Affekte, und nicht Triebe, die primären menschlichen Beweggründe. Dies begründet er damit, dass Triebe erst Affekte zu ihrer Verstärkung brauchen, während Affekte, in der Abwesenheit von Trieben, als Motivatoren ausreichend sind. Das Affektsystem stellt die Grundlage für Kognition, Entscheidung und Handeln dar und der Mensch versucht die Auslöser seiner Affekte zu kontrollieren, um damit eine Maximierung positiver Affekte zu erreichen (Tomkins 1978; Tomkins 1984).

Ärger wird durch einen Stimulus ausgelöst, der in der Lage ist, Leid und Schmerz zu erzeugen, die für längere Zeit ungemildert bleiben. In der Mutter-Kind-Beziehung kann beispielsweise durch langes Schreien des Kindes ausgelöster Ärger bei der Mutter zu einer Schwächung ihrer Bindung zum Kind führen (Tomkins 1978; Tomkins 1984).

Der Ansatz von Izard

Carroll Izard (1991) definiert Emotion als „Gefühl das motiviert, organisiert und Wahrnehmung, Gedanken und Handlungen leitet.“ Evolutionsgeschichtlich sind Emotionen entstanden, um eine Bindung zwischen Mutter und Kind aufzubauen, die für das Überleben der Nachkommen unerlässlich ist. Ein weiterer Grund war die Sicherstellung eines Kommunikationsmittels, das Empfindungen in Form von physiologischen Reaktionen direkt sichtbar macht, lange vor der kindlichen Sprachentwicklung.

Für die Auslösung von Ärger sind laut Izard keine kognitiven Bewertungen nötig, sie können aber in manchen Situationen auch eine Rolle spielen. Schmerz oder physische Zwänge sind als Ärger-Auslöser hinreichend, auch ohne die Kenntnis und Bewertung der Ursache.

Führen jedoch psychologische Zwänge zum Empfinden von Ärger, so setzt dies die Fähigkeit voraus, eine Regel- oder Normverletzung erkannt zu haben. Trotz seiner zum Teil schädlichen Folgen wurde Ärger im Laufe der Evolution beibehalten, da er Individuen zur effektiveren Selbstverteidigung befähigt, indem er Energie mobilisiert und Elan und Selbstvertrauen einflößt (Izard 1991).

2.1.1.3 Weitere Theorien zu Ärger

Frijda: Emotionen als Handlungsbereitschaft

Laut Nico H. Frijda (1986; 1988) hängt es von einer Motivation bzw. einer Bereitschaft, auf bestimmte Art und Weise zu reagieren ab, welche Emotion sich einstellt. Für die Entstehung einer Emotion sind Kognitionen, Handlungsbereitschaften oder ein Zusammenwirken beider von Bedeutung. Des Weiteren treten Emotionen nur infolge von Ereignissen auf, die für die Anliegen des Individuums von Bedeutung sind.

Frijda definierte eine Gruppe von Handlungstendenzen, denen bestimmte Emotionen zuzuordnen sind, darunter Vermeidung (Angst), Annäherung (Begierde) und Antagonismus (Ärger). Diese Tendenzen bereiten ein Individuum darauf vor, in adäquater Weise zu reagieren, wobei die tatsächlich ausgeführte Handlung von mehreren Faktoren abhängt.

Mögliche Reaktionen umfassen sowohl angeborene Verhaltensmuster als auch verschiedene Erregungszustände von Ausgelassenheit bis Apathie. Ärger als Handlungsbereitschaft hat die Funktion, ein Hindernis zu beseitigen und Kontrolle wieder zu gewinnen, wobei dies sowohl mit als auch ohne Aggression geschehen kann (Frijda 1986; Frijda 1988).

Das Modell von Averill: Ärger als soziale Konstruktion

James Averill (1982; 1983) definierte Ärger als sozial konstituiertes Syndrom (vorübergehende soziale Rolle), das eine Bewertung der Situation durch die Person einschließt und als Leidenschaft, nicht als Handlung interpretiert wird. Ärger wird demnach durch seine positiven sozialen Konsequenzen (und nicht trotz ihrer) aufrechterhalten.

Bei seinen Untersuchungen kam Averill zu dem Schluss, dass Ärger durch ein empfundenes Unrecht ausgelöst wird und sich dann meist gegen nahestehende Personen richtet. Es kommt ihm also eine soziale Funktion bei der Regelung zwischenmenschlicher Beziehungen zu. Der Ausdruck von Ärger ist konstruktiv motiviert, er soll ein Unrecht korrigieren, Gleichheit wiederherstellen und ein erneutes Auftreten verhindern.

Ärger hat demnach eine vorübergehende soziale Rolle, die gesellschaftlich erwünscht ist, da sie Fehlverhalten bestraft und zukünftiges Benehmen positiv beeinflusst.

2.1.2 Ausdruck von Ärger

Der individuelle Umgang mit der Emotion Ärger erlaubt die Unterscheidung zweier Komponenten, den Ärgerausdruck und die Ärger-Reaktion.

Unter Ärger-Ausdruck versteht man die unmittelbare willkürliche oder unwillkürliche (durch das vegetative Nervensystem gesteuerte) Äußerung der Emotion. Evolutionstheoretischen Überlegungen zufolge stellt der Ärger-Ausdruck eine Form der Kampfbereitschaft im Sinne des „*fight*“-Musters dar. Dies geschieht durch eine Aktivierung des autonomen Nervensystems und führt zu physiologischen Reaktionen wie Muskelanspannung und Beschleunigung der Atmung (Wallbott 1993).

Die Ärger-Reaktion dient eher der Bewältigung von Ärger und zielt häufig darauf ab, ein Problem zu lösen oder ein Hindernis aus dem Weg zu räumen. Sie enthält sowohl angeborene als auch sozial geformte Komponenten und wird bei erfolgreicher Bewältigung im Nachhinein oft positiv bewertet (Selg et al. 1997).

Generell wird bei Formen des Ärger-Ausdrucks zwischen nach innen und nach außen gerichtetem Ärger differenziert. Dabei richtet sich nach außen gerichteter Ärger im Allgemeinen gegen andere Personen (meistens die Quelle der Provokation) oder Objekte und kann sich in physischen sowie in verbalen Angriffen äußern. Nach innen gekehrter Ärger richtet sich wiederum gegen die eigene Person, die extremste Form davon wäre der Suizid (Dollard 1939).

Werden ärgerliche Gefühle nach innen gerichtet, so kann dies zu einer Verstärkung, einem Gleichbleiben oder auch einer Abnahme dieser Gefühle führen. Im letzteren Fall handelt es sich um Ärger-Unterdrückung (Hodapp & Schwenkmezger 1993). Dies ist klar abzugrenzen von Ärger-Verdrängung, bei der die Emotion gar nicht erst bewusst wird (Weber 1994).

Averill (1982) befragte in einer Studie Versuchspersonen zu alltäglichen Ärger-Episoden, u.a. auch zu der gezeigten Ausdrucksform und den gefühlten Handlungsimpulsen (Abb. 2.4)

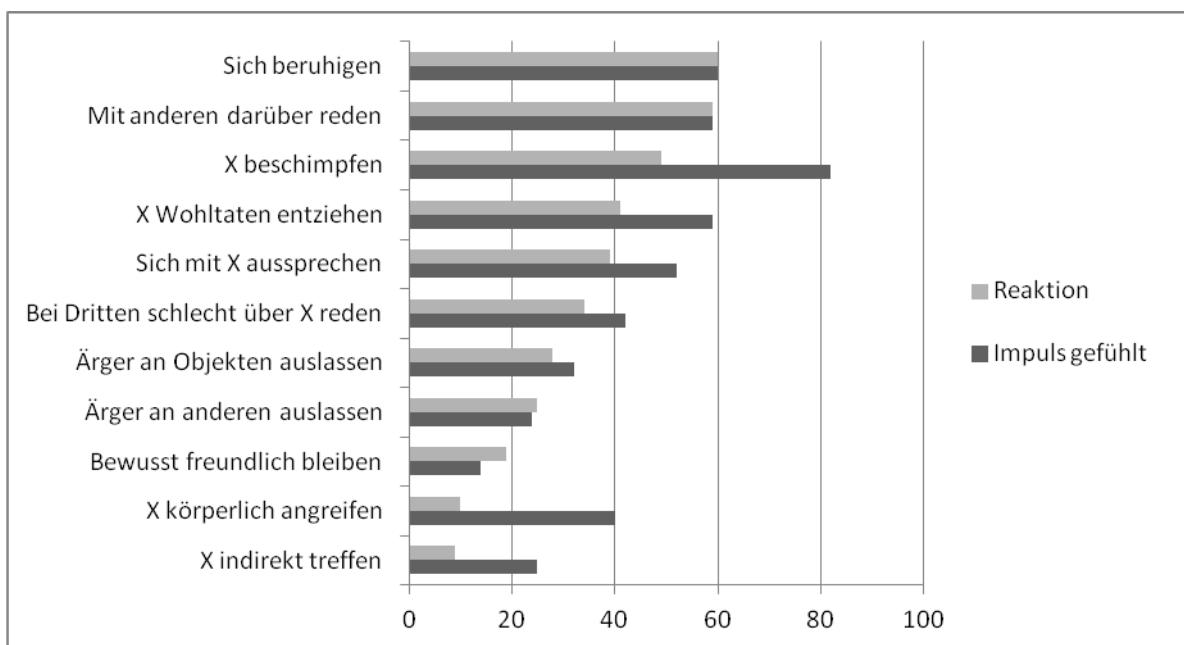


Abb. 2.4: Formen der Ärgerreaktion in der Studie von Averill 1982 (modifiziert nach Weber 1994)

Während die zwei häufigsten Reaktionen friedfertig waren und zu einer Konfliktlösung tendierten, war doch der am meisten verspürte Impuls, die Person, gegen die Ärger verspürt wird, zu beschimpfen (Averill 1982).

Der offene Ausdruck von Ärger spielt eine wichtige Rolle in zwischenmenschlichen Beziehungen, da er die Kommunikation über Enttäuschungen oder Fehlverhalten einleitet. Es ist jedoch häufig schwierig, Ärger auf eine adäquate Weise auszudrücken, so dass dies zur Problemlösung führt anstatt eine Welle der Feindschaft auszulösen. In seiner expressiven Form befähigt Ärger dazu, anderen negatives Feedback zu ihrem Verhalten zu geben und Konflikte auszutragen (Novaco 1975).

Weber definiert zwei Dimensionen der Ärger-Reaktion, und zwar Antagonismus und Konfrontation. Antagonismus bezeichnet ein Verhalten, das gegen jemanden oder etwas gerichtet ist, im Gegensatz zu Aggression beinhaltet Antagonismus jedoch keine schädigende Komponente. Konfrontation beschreibt, inwiefern sich jemand einer Situation stellt oder nicht. Aus diesen beiden Dimensionen ergeben sich acht Formen der Ärger-Reaktion (Weber 1992, Tab. 2.1).

Tabelle 2.1: Taxonomie der Ärger-Reaktionen (nach Weber 1992)

Konfrontation	Antagonistisch	Nicht-Antagonistisch
Offen-direkt	<ul style="list-style-type: none"> - Physischer Angriff - Verbaler Angriff 	<ul style="list-style-type: none"> - Offen-beherrschter Emotionsausdruck - Klärungsorientiertes Gespräch, Problemlösung
Offen-verschoben	<ul style="list-style-type: none"> - Angriff gegen Dritte/Objekte - Indirekte Angriffe gegen X - Indirekte Bestrafung von X 	<ul style="list-style-type: none"> - Gespräch mit Dritten - Inangriffnahme des Problems - Investition in produktive Arbeiten
Internalisiert	<ul style="list-style-type: none"> - Rachegedanken/-pläne - „Brüten“, Selbstvorwürfe - X in Gedanken abwerten 	<ul style="list-style-type: none"> - Problemreflexion - Perspektive von X übernehmen - Akzeptieren, Verzeihen - Selbstmitleid
Vermieden	<ul style="list-style-type: none"> - Depression - Selbstaggression - Selbstgefährdung 	<ul style="list-style-type: none"> - Abwarten / Passivität - Ablenkung, positive Umdeutung - Humor, Bagatellisierung - Unterdrücken, Wegstecken

2.1.2.1 Aggression

Ärger ist eine aggressions-affine Emotion, d.h. er führt häufig zu aggressivem Verhalten, wobei es auch andere Ausdrucksformen des Ärgers gibt. Andererseits ist zu beachten, dass auch Aggression ohne vorherige negative Gefühle als sogenannte „kalte Aggression“ auftreten kann.

Als Aggression wird ein Verhalten bezeichnet, das sich schädigend gegen einen Organismus (oder ein Objekt) richtet (Selg et al. 1997). Für Sigmund Freud war Aggression lange eine Komponente der Sexualität, später ordnete er sie jedoch dem Todestrieb (Thanatos), als Gegenspieler des Eros, zu (Freud 1921).

Selg unterscheidet drei Formen der Aggression: die expressive Aggression ist von Ärger begleitet und dient primär der Beseitigung von Hindernissen bzw. der Auflösung einer inneren Spannung. Davon abzugrenzen ist die feindselige Aggression, deren primäres Ziel ist, Leid zuzufügen und die instrumentelle Aggression, welche als Mittel zum Zweck eingesetzt wird (Selg 1992).

Obwohl Ärger und Wut als wesentlicher Antrieb für aggressives Verhalten gelten (Selg 1992), wird dieser emotionale Aspekt in der Frustrations-Aggressions-Theorie (FAT) von Dollard et al. (1939) komplett übersprungen. In der FAT ist Aggression immer eine direkte Folge von erlebter Frustration. Der Antrieb zur Aggression ist demnach direkt proportional zur subjektiven Höhe der Frustration und er wird am wahrscheinlichsten gedämpft, wenn eine Bestrafung für aggressives Verhalten erwartet wird.

Wenn sich demzufolge Aggression nicht gegen die Quelle der Frustration richten kann, findet eine Dislozierung in Form von indirekten Aggressionen gegen andere Personen und Objekte statt. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Vorstellung von Katharsis, also Reinigung oder Befreiung. Dem liegt die Vorstellung zugrunde, jede ausgelebte Aggression reduziere die Tendenz zu weiterer Aggression. So ließe sich eine starke Neigung zur Aggression in kleineren, „harmlosen“ Aggressionen abbauen (Selg 1992).

Berkowitz (1962) griff die Frustrations-Aggressions-Theorie auf und modifizierte sie, indem er zum Beispiel Ärger als Variable mit einbezog. So provoziert eine Frustration zunächst Ärger, der dann – abhängig von anderen Variablen – eventuell zu einer aggressiven Handlung führt.

Nach Banduras sozial-kognitiver Lerntheorie (1979) führt ein aversiver Reiz zunächst zu Erregung, die, abhängig von der Interpretation der Situation als ungerecht oder willkürlich, in Furcht oder Ärger resultieren kann. Zu einer Aggression kommt es abhängig von der Lerngeschichte des Individuums, wobei hier solche Faktoren wie das elterliche Umfeld und vorgelebte Verhaltensweisen eine Rolle spielen. Einfluss auf das Verhalten nimmt auch die Frage, wie ein Individuum seine Kräfte einschätzt und ob Aggressionen in der Vergangenheit zielführend waren (Bandura 1979).

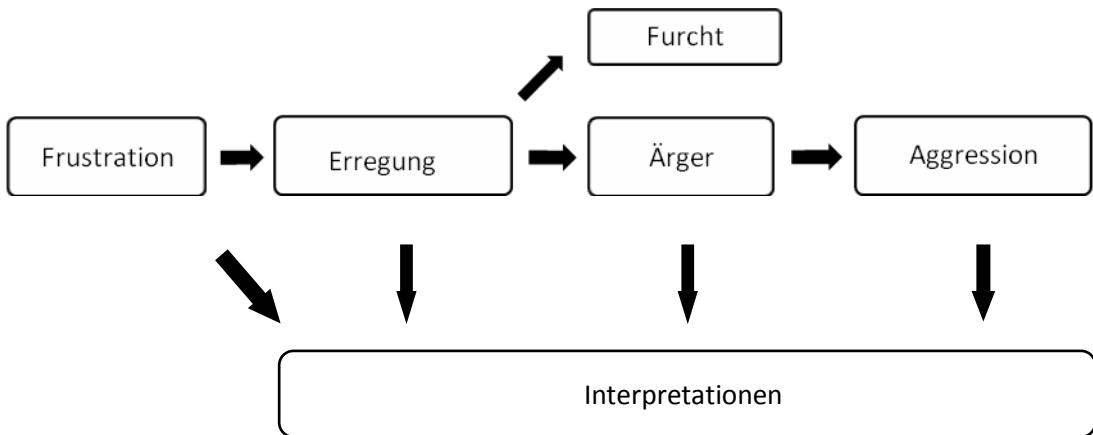


Abb. 2.5: Modell zur Verknüpfung von Frustration, Ärger und Aggression (nach Selg 1992)

Im Gegensatz zu diesen Theorien hat Buss in einer Studie von 1966 keinerlei Zusammenhang zwischen Frustration und Aggression festgestellt. Er fand lediglich heraus, dass die Intensität von aggressivem Verhalten zunimmt, wenn einer Aggression ein instrumenteller Wert zugeschrieben wird. Die Intensität nimmt hingegen ab, wenn negatives Feedback von der angegriffenen Person gegeben wird (Buss 1966).

Im „Allgemeinen Aggressionsmodell“ (*General Aggression Model; GAM*) von Anderson & Bushman (2002) werden einige der schon beschriebenen Theorien aufgegriffen und zusammengefasst. Anderson & Bushman benennen in ihrem Modell drei Ebenen, die an der Entstehung von Aggression beteiligt sind: Eingangsvariablen, Steuerungsmöglichkeiten und Folgen. Bei den Eingangsvariablen werden persönliche Variablen wie Eigenschaften, Werte und Ziele von situativen Faktoren unterschieden. Die Steuerung von Aggression ist möglich durch Kognition oder Affekte und wird beeinflusst durch die zu erwartenden Folgen. Dieses Modell wurde entwickelt um der Komplexität der Ursachen aggressiven Verhaltens gerecht zu werden (Anderson & Bushman 2002).

2.1.2.2 Psychosomatische Aspekte

Die bekannte Aussage „Ärger macht krank“ beschreibt die Vorstellung, Ärger als negative Emotion sei als Ursache für die Entstehung verschiedener Erkrankungen mit verantwortlich. Da die Pathogenese von Krankheiten ein Prozess ist, der sich über einen längeren Zeitraum erstreckt, wird impliziert, dass vor allem chronische Ärgerzustände als Risikofaktor in Frage

kommen. Im Gesamtbild der Ätiologie von Krankheiten spielt chronischer Ärger eine Rolle neben vielen anderen Einflussfaktoren (Weber 1994).

Im Fokus psychosomatischer Forschungsarbeiten zu Ärger und dessen Ausdruck stehen in erster Linie kardiovaskuläre Erkrankungen wie essentielle Hypertonie und koronare Herzkrankheit (KHK) (Lampert et al. 2009) sowie maligne Erkrankungen (Cardenal et al. 2012).

Untersuchungen zur Psychosomatik sind nicht neu, sie gehen zurück auf ältere, psychoanalytisch geprägte Theorien (Weber 1994). So erforschte Alexander 1939 die Rolle von Ärger in der Ätiologie der essentiellen Hypertonie. Er führte die Erhöhung des Blutdrucks auf eine durch die Gesellschaft erwünschte Unterdrückung von Ärger und Aggressivität zurück. Hypertoniker litten demnach an einem Konflikt zwischen passiven, dependenten und aggressiven, feindseligen Impulsen. Sie finden keine gesellschaftlich akzeptierte Form, ihrem Ärger Ausdruck zu verleihen (Alexander 1939).

Friedman und Rosenman prägten 1974 den Begriff des Typ-A-Verhaltens, das gekennzeichnet ist durch Ehrgeiz, Wettbewerbsorientierung, Feindseligkeit, Ärger und Aggression. Dieses Verhaltensmuster beobachteten sie gehäuft bei kardiologischen Patienten und brachten es in Zusammenhang mit der Ätiologie der koronaren Herzkrankheit (Friedman & Rosenman 1974). Im Gegensatz zur These von Alexander wird hier der offene Ausdruck von Ärger als ursächlich für kardiovaskuläre Erkrankungen betrachtet (Weber 1994).

Diese Theorie wurde unter anderem in der Framingham-Heart-Studie bestätigt. Dort wurde festgestellt, dass Individuen, die Typ-A-Verhalten, Feindseligkeit und Unterdrückung von Ärger aufweisen ein zweifach erhöhtes Risiko haben, an KHK zu erkranken (Haynes et al. 1980).

Von Interesse sind auf diesem Gebiet auch die genauen pathophysiologischen Prozesse, z.B. die Rolle der Katecholamine und des sympathischen Nervensystems in der Genese der essentiellen Hypertonie (Vögele & Steptoe 1993). Eine mögliche Erklärung liegt in autonomen neuroendokrinen Mechanismen, die bei psychischem Stress aktiviert werden. Typ-A-Verhalten wurde demzufolge als kardiovaskulärer Risikofaktor mit anderen Faktoren wie Rauchen und Hypercholesterinämie gleichgesetzt (Review Panel on Coronary-Prone Behavior and Coronary Heart Disease 1981), eine Meinung die jedoch durch andere Studien widerlegt wurde.

So fanden Dembroski et al. in ihrer Studie von 1985 keinen generellen Zusammenhang zwischen Typ-A-Verhalten und dem Auftreten von KHK, sondern bestätigten nur eine

Assoziation der Komponenten Feindseligkeit und nach innen gerichtetem Ärger mit koronarer Herzkrankheit.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie von Julius et al. (1986), die verschiedene Arten des Umgangs mit Ärger und deren Assoziation mit Hypertonie untersuchte. Es wurde beobachtet, dass Personen, die Ärger häufig unterdrückten, eine erhöhte Mortalität und höhere Blutdruckwerte aufwiesen.

Eine andere Studie ergab, dass bei Männern mit Schwierigkeiten bezüglich Ärgerkontrolle eine höhere Inzidenz von KHK vorliegt (Kawachi et al. 1996). Williams et al. (2000) kamen zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte Ärgerdisposition bei gesunden Individuen das Risiko an KHK zu erkranken signifikant erhöht.

Neuere Studien belegen zudem einen Zusammenhang von Ärger mit akuten kardialen Ereignissen wie Myokardinfarkt und Herzrhythmusstörungen (Lipovetzky et al. 2007; Lampert et al. 2009).

Eine Studie zu Persönlichkeitseigenschaften und negativen Emotionen bei Patienten mit malignen Erkrankungen kam zu dem Ergebnis, dass die Unterdrückung von Ärger das Fortschreiten einer malignen Erkrankung negativ beeinflusst (Cardenal et al. 2012).

Ärger als Emotion ist ein wichtiger Teil der psychosomatischen Forschung, auch wenn seine Rolle bei verschiedenen Erkrankungen nicht vollständig geklärt ist und viele Studien sich widersprechen, wenn es darum geht, welche Form des Ärgerausdrucks pathogenetisch am ungünstigsten ist.

2.1.3 Ärger und psychische Erkrankungen

Ärger, der eng verknüpft ist mit der Wahrnehmung einer Bedrohung, tritt bei einer Bandbreite von psychischen Erkrankungen auf, z.B. in Verbindung mit Wahn und Halluzinationen bei Psychosen oder verbunden mit emotionaler Instabilität bei Persönlichkeitsstörungen. Auch bei affektiven Störungen und Demenz äußert sich Ärger in Form von Reizbarkeit und Angriffslust (Novaco 2010).

Schwierigkeiten, die mit dem Erleben oder Ausdruck von Ärger zu tun haben werden jedoch nicht als eigenständige psychiatrische Störungen angesehen und es gibt auch keine Ärger-basierten diagnostischen Kategorien (Owen 2011).

2.1.3.1 Psychotische Störungen

Ärger spielt eine Schlüsselrolle bei paranoiden Zügen psychotischer Störungen, da er als Emotion eng verknüpft ist mit Vorstellungen von Bedrohung. Ärger wird jedoch auch durch Aufmerksamkeit gelenkt und die Richtung der Aufmerksamkeit unterliegt kognitiven Prozessen, die Ereignissen eine Bedeutung zumessen. Paranoide Vorstellungen werden durch eine Neigung, Böswilligkeit und Missgunst zu unterstellen, zusammen mit einer hohen Reaktivität in Bezug auf Ärger, aufrechterhalten (Novaco 2010).

Kennedy et al. untersuchten in einer Studie psychiatrische Patienten mit einer wahnhaften, paranoiden Störung, die zuvor gewalttätig gewesen sind. Die Patienten gaben persistierende Auffälligkeiten in ihrer Stimmungslage vor dem gewalttätigen Ereignis an, und zwar verspürten die meisten Patienten Angst und Ärger, was auch mit ihren Wahnvorstellungen übereinstimmte (Kennedy et al. 1992).

Cullari hingegen verglich in einer Studie die Ausprägung von Ärger bei psychiatrischen Patienten mit gesunden Kontrollen und fand signifikant höhere Ärger-Werte bei Patienten, wobei keine Unterschiede zwischen den diagnostischen Untergruppen festgestellt werden konnten (Cullari 1994).

2.1.3.2 Borderline - Persönlichkeitsstörung

Die Borderline-Persönlichkeit zeichnet sich durch emotionale Instabilität und ein hohes Maß an Impulsivität und Frustrationsintoleranz aus (Bandelow et al. 2008). Ärger und Reizbarkeit spielen eine Rolle sowohl für das Symptom der emotionalen Instabilität, als auch bei autoaggressivem Verhalten, das typisch ist für die Borderline-Persönlichkeitsstörung (Novaco 2010).

Eine Studie von Jacob et al. verglich Dauer und Intensität der Ärger-Reaktion (auf einen Stimulus hin) von Frauen, die an Borderline-Persönlichkeitsstörung litten, mit derjenigen von gesunden Frauen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant verlängerte Ärger-Reaktion in der Patientengruppe, jedoch keine Unterschiede in der Intensität (Jacob et al. 2008).

Zanarini et al. untersuchten in einer Follow-up-Studie den Symptom-Verlauf von Borderline-Patienten über zehn Jahre und fanden heraus, dass die meisten Symptome im Laufe der Zeit

drastisch zurückgingen. Affektive Symptome wie Ärger hingegen, die eine chronische Dysphorie widerspiegeln, zeigten eine signifikante Persistenz (Zanarini et al. 2007).

2.1.3.3 Demenz

Zu den Symptomen von Demenz gehören neben der Abnahme des Gedächtnisses und anderer kognitiver Fähigkeiten auch Persönlichkeitsveränderungen. Demenzkranke Personen tendieren vermehrt zu aggressivem Verhalten, sind reizbar und emotional labil (Bandelow et al. 2008).

Ärger und aggressives Verhalten bei Patienten mit Demenz stellen ein erhebliches Problem für deren Angehörige und Pfleger dar (Novaco 2010), wobei diese häufig auch physischen Attacken ausgesetzt sind (Aström et al. 2002). Sink et al. fanden in einer Studie, dass etwa die Hälfte der Patienten mit Demenz Episoden unangemessenen Ärgers durchlaufen (Sink et al. 2004). Auch Hope et al. bestätigten mit ihren Studienergebnissen eine höhere Neigung von Demenzpatienten zu aggressivem Verhalten (Hope et al. 1997).

2.1.4 Neuronale Korrelate von Ärger

Der Versuch, Emotionen und Verhaltensweisen bestimmten Gehirnarealen zuzuordnen, geht schon auf den frühen Beginn der psychiatrischen Forschung zurück. Von besonderem Interesse waren in diesem Zusammenhang Untersuchungen von Patienten nach Gehirnverletzungen, wie der berühmte Fall des Phineas Gage zeigt, der nach einer Verletzung des orbitofrontalen und präfrontalen Cortex durch eine Eisenstange erhebliche Persönlichkeitsveränderungen zeigte (Harlow 1848). Heutige Forschungsmethoden auf dem Gebiet der Neuropsychologie erlauben es mit moderner Bildgebung die Aktivität von Hirnarealen beim Empfinden von Emotionen zu messen.

Neuere Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass positive Emotionen, die mit Annäherung assoziiert sind, eher mit einer Aktivität des linken Vorderlappens einhergehen, während negative Emotionen eher rechts frontal lokalisiert sind (Harmon-Jones 2004).

Im Gegensatz dazu maß Harmon-Jones in einer Studie von 2007 vermehrte links-frontale Aktivität im EEG bei Personen mit höherer Ärgerdisposition (*Trait-Anger*) während sie Ärger-provozierende Bilder betrachteten. Verschiedene Studien, die fMRT zur Identifikation aktiver Hirnregionen einsetzten, kamen zu dem Ergebnis, dass beim Empfinden von Ärger

die meiste Aktivität im linken Gyrus frontalis inferior zu finden ist (für einen Überblick siehe Vytal & Hamann 2010).

Hortensius et al. führten bei Probanden eine transkranielle Stimulation des linken frontalen Cortex durch und beobachteten, dass es nach transkranieller Stimulation häufiger zu aggressivem Verhalten infolge von Ärger-Provokation kam (Hortensius et al. 2011).

Andere Studien betonen die Rolle der Amygdala in der Verarbeitung von Ärger. So fanden Reuter et al. 2009 eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Volumen der linken Amygdala und hohen Werten auf der Ärgerskala. In einer weiteren Studie wurde eine Aktivierung der linken Amygdala, des posterioren Thalamus und des linken Gyrus frontalis medialis abhängig vom Monoaminoxidase-A (MAO-A)-Genotyp festgestellt (Alia-Klein et al. 2009).

Zu anderen Ergebnissen kam eine Studie von Damasio et al., die mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) die Aktivität von Hirnregionen bei verschiedenen Emotionen maß. Ärger aktivierte vor allem Mittelhirn und Pons sowie die vordere Hälfte des linken Gyrus cinguli. Gleichzeitig wurde eine Deaktivierung des sekundären somatosensorischen Cortex durch Ärger festgestellt (Damasio et al. 2000).

In einer fMRI-Studie von Denson et al. wurden Probanden beschimpft um bei ihnen Ärger auszulösen und sie wurden anschließend zum Grübeln über ihre ärgerlichen Gefühle angeregt. Aktivität im anterioren Gyrus cinguli korrelierte positiv mit selbstberichteten Gefühlen von Ärger sowie mit interindividuellen Unterschieden bei Aggression. Der mediale präfrontale Cortex war aktiv während Probanden über ärgerliche Gefühle grübelten und seine Aktivität variierte mit interindividuellen Unterschieden bei verlagerten Aggressionen (Denson et al. 2008).

2.1.5 Heritabilität von Ärger-Ausprägungen

Bei der individuell unterschiedlichen Ausprägung von Persönlichkeitseigenschaften können genetische Faktoren sowie Umwelteinflüsse eine Rolle spielen. Ergebnisse einiger Studien deuten auch bei Ärger und Aggression auf eine hereditäre Komponente hin (Reuter 2010; Wang et al. 2005).

Einleitung

Die Heritabilität eines Phänotyps kann mit Hilfe von Zwillings- und Adoptionsstudien abgeschätzt werden. Monozygote Zwillingen haben ca. 100% ihres Erbguts gemeinsam, bei dizygoten Zwillingen sind es etwa 50%, demnach kann daraus der Anteil der genetisch erklärten Varianz der Phänotypen ermittelt werden.

In Adoptionsstudien wird die Ähnlichkeit adoptierter Kinder mit ihren biologischen Eltern und mit ihren Adoptiveltern verglichen und die Varianz der Phänotypen dann auf genetische oder umweltbedingte Einflüsse aufgeteilt.

Zwillings- und Adoptionsstudien deuten auf eine Heritabilität von etwa 50% bei Persönlichkeitseigenschaften hin (Bouchard 1994), wobei die Trennung in genetische und Umweltfaktoren problematisch ist. Das liegt daran, dass Individuen 50% ihres Erbguts mit ihren Eltern gemeinsam haben, die jedoch durch die familiäre und soziale Interaktion auch einen erheblichen Umwelteinfluss darstellen. Dieser Effekt wird als Gen-Umwelt-Interaktion bezeichnet (Reuter 2010).

Verschiedene Zwillings- und Adoptionsstudien haben sich mit dem Einfluss von Genetik auf Ausprägungen von Ärger und Aggression beschäftigt. Rebollo & Boomsma untersuchten hierfür monozygote und dizygote Zwillingspaare sowie deren Eltern und kamen zu dem Ergebnis, dass bei Frauen 34% und bei Männern 49% der Varianz in der Ärger-Ausprägung auf genetische Ursachen zurückzuführen ist (Rebollo & Boomsma 2006).

Eine weitere Zwillingsstudie von Cates et al. untersuchte die genetisch erklärbare Varianz bei feindselig orientierten Emotionen. In den Ergebnissen zeigte sich eine signifikante Heritabilität der Ärgerdisposition, jedoch nicht anderer Emotionen wie Feindseligkeit oder Reizbarkeit (Cates et al. 1993).

Wang et al. kamen in ihrer Zwillingsstudie zu dem Ergebnis, dass die Tendenz, Ärger nach innen zu richten, am besten durch Umwelteinflüsse zu erklären ist, während sich eine ausgeprägte Kontrolle von Ärger genetisch erklären lässt. Die Neigung, Ärger nach außen hin zu zeigen, ist am ehesten auf eine Kombination von genetischen und Umwelteinflüssen zurückzuführen (Wang et al. 2005).

2.1.6 Assoziationsstudien zu Ärger und Aggression

Genetische Assoziationsstudien untersuchen mit Hilfe molekularbiologischer Methoden Gen-Loci in Hinblick auf ihre Assoziation mit bestimmten Phänotypen, z. B. Formen der Ärger-Ausprägung. Verschiedene Studien untersuchten diesbezüglich Gene im Zusammenhang mit wichtigen Neurotransmittern wie Serotonin und Katecholamine.

Die Ergebnisse deuten u.a. auf eine Assoziation zwischen Serotonin-Rezeptor-Genen und verschiedenen Formen der Ärger-Ausprägung hin. Beispielsweise untersuchten Conner et al. Polymorphismen im Gen, das für den Serotonin-Rezeptor 5-HT1B kodiert. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Genotypen, die zu einer niedrigeren Expressionsrate des 5-HT1B-Rezeptors führen, mit stärkeren Gefühlen von Ärger und Feindseligkeit bei Männern einhergehen. Für Frauen konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden (Conner et al. 2010).

Giegling et al. untersuchten vier SNPs im Serotonin-Rezeptor 5-HT2A-Gen und stellten eine signifikante Assoziation des SNPs rs6311 in der Promoterregion des Gens mit Ausprägungen von Ärger und Aggression fest (Giegling et al. 2006).

Andere Studien beschäftigten sich mit der Rolle von TPH-assoziierten Genen bei Ärger und Aggression. Der Polymorphismus A218C im TPH-Gen wurde in mehreren Studien bei gesunden Probanden untersucht, mit dem Ergebnis, dass er mit einer erhöhten Neigung zu Ärger und intensiveren Gefühlen von Ärger (Rujescu et al. 2002), sowie einer Tendenz, Ärger zu exprimieren (Manucka et al. 1999), assoziiert ist. Bei Patienten mit vorausgegangenem Suizidversuch zeigte sich eine Assoziation des SNP A218C mit der Möglichkeit der Ärgerkontrolle (Baud et al. 2009).

Im Zusammenhang mit Katecholamin-assoziierten Genen wurde in erster Linie die Rolle der Catechyl-O-Methyltransferase (COMT), die als inaktivierendes Enzym am Stoffwechsel der Katecholamine beteiligt ist, bei Ärger und Aggressionen erforscht.

Rujescu et al. fanden eine Assoziation des COMT-Polymorphismus V158M mit unterschiedlichen Formen des Ärger-Ausdrucks (Rujescu et al. 2003). Eine weitere Studie, die sieben SNPs bei Patienten mit vorausgegangenem Suizidversuch untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass der COMT-Polymorphismus rs737865 mit Ärger-Merkmalen assoziiert ist (Calati et al. 2011).

Ferner spielen hier auch Gene des dopaminergen Systems eine Rolle. Kang et al. analysierten einen VNTR-Polymorphismus des Dopamin-Rezeptor-D4-Gens und kamen zu dem Schluss, dass dieser mit der Neigung, Ärger zu empfinden, assoziiert ist (Kang et al. 2008). Auch das Dopamin-Transporter-Gen weist einen Polymorphismus in der 3'-VNTR-Region auf, der einer Studie von Joyce et al. zufolge eine Assoziation mit ärgerlich-impulsivem Verhalten bei Depression und Borderline-Persönlichkeitsstörung zeigt (Joyce et al. 2009).

Interessant ist auch die Analyse des Zusammenhangs mit der Monoaminoxidase A (MAO-A), da diese eine Rolle sowohl im Serotonin- als auch im Katecholamin-Stoffwechsel spielt. In einer PET-Studie von Soliman et al. korrelierte eine verminderte Bindung von MAO-A im präfrontalen Cortex mit erhöhten Werten für Neigung zu Ärger und Feindseligkeit (Soliman et al. 2011).

Yang et al. analysierten in einer Assoziationsstudie einen *variable number of tandem repeats* (VNTR) - Polymorphismus in der Promoterregion des MAO-A-Gens und entdeckten einen signifikanten Zusammenhang zur Ärgerexpression bei Frauen (Yang et al. 2007)

Zusammenfassend betrachtet spielen im Zusammenhang mit Ärger vor allem Gene des serotonergen Systems sowie Katecholamin-assozierte Gene eine Rolle. Letzteres ist insofern von Bedeutung, da Untersuchungen zu Dysbindin dessen Bedeutung für die Neurotransmission belegen konnten. Demzufolge ist Dysbindin maßgeblich an der Regulation der dopaminergen und glutamatergen Neurotransmission beteiligt (Dickman & Davis 2009; Kumamoto et al. 2006). Unter Berücksichtigung der dargestellten Assoziationsstudien zu Ärger und Aggression, bei denen Gene des dopaminergen und glutamatergen Systems involviert sind, ist demnach ein Zusammenhang zwischen -Polymorphismen im DTNBP1-Gen und Ausprägungen von Ärger denkbar.

2.2 Dystrobrevin-binding protein 1 (DTNBP1)

Das *dystrobrevin-binding protein 1* (kurz: Dysbindin) wurde 2001 von Benson et al. als Teil des Dystrophin-assozierten Proteinkomplexes (DPC) in Muskelzellen identifiziert. Seine genaue Funktion ist bisher noch unklar, das Dysbindin-Gen DTNBP1 gilt jedoch als ein wichtiges Kandidatengen für Schizophrenie. Das seltene hereditäre Hermansky-Pudlak-Syndrom wird unter anderem durch eine DTNBP1-Mutation verursacht und eine Assoziation von Dysbindin

Einleitung

mit der Muskeldystrophie Typ Duchenne wird diskutiert (Wakayama et al. 2010; Benson et al. 2001).

Dysbindin wird vom Gen DTNBP1 kodiert, das auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 an Stelle 6p22.3 lokalisiert ist und 140 kbp umfasst. Es existieren drei Splice-Varianten von DTNBP1 (Tang et al. 2009), aus denen sich die Dysbindin-Isoformen 1A, 1B und 1C ergeben. DTNBP1 enthält zehn Exons und neun Introns. In unmittelbarer Nachbarschaft von DTNBP1 liegt das Gen JARID2, welches an der Regulation von Zellproliferation beteiligt ist und eine wichtige Rolle in der Embryogenese spielt (Toyoda et al. 2000).

Dysbindin ist ein 352 Aminosäuren langes, 40kDa schweres Protein, das eine *coiled-coil* Region enthält. Diese Region liegt zwischen den Aminosäuren 81 und 181, wird aber interessanterweise unterbrochen, so dass zwei separate Doppelwendeln entstehen.

Die höchste Expression von Dysbindin wurde in Herz, Lunge, ZNS, Hoden, Leber und Niere gemessen, es fand sich jedoch auch Dysbindin-mRNA in Skelettmuskel, Magen und Dünndarm (Benson et al. 2001).

Es sind drei Isoformen von Dysbindin bekannt (Dysbindin-1A, -1B und -1C; Abb. 2.6) (Tang et al. 2009): Isoform A bezeichnet das vollständige Protein, bestehend aus 352 Aminosäuren, und enthält eine PEST-Sequenz (reich an Aminosäuren Prolin (P), Glutamat (E), Serin (S) und Threonin (T), was zu einem schnelleren Abbau des Proteins führt; charakteristisch für Proteine mit kurzer intrazellulärer Halbwertszeit) – am C-terminalen Ende. Isoform B unterscheidet sich von Isoform A durch ihren kürzeren C-Terminus und das Fehlen einer PEST-Sequenz. Im Gegensatz zu den anderen Isoformen fehlt Isoform C eine N-terminale Sequenz, an die sich die *coiled-coil* Region anschließt, ansonsten sind Isoform A und C identisch (Talbot et al. 2011).

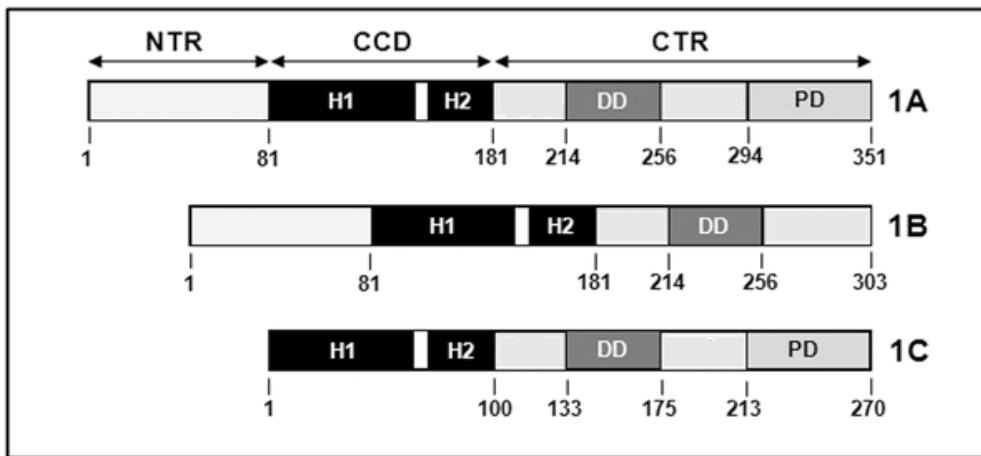


Abb. 2.6: Isoformen von Dysbindin [NTR=N-terminale Region; CCD=*coiled-coil* Region (mit Helices H1 und H2); DD=Dysbindin-Domäne; CTR=C-terminale Region; PD=PEST-Sequenz] (nach Talbot et al. 2011)

Benson et al. fanden eine Expression von Dysbindin in Axon-Bündeln des gesamten Gehirns, jedoch vor allem an synaptischen Enden der Moosfasern in Cerebellum, Hippocampus und cochleären Nuclei, deren relativ breite postsynaptische Dichte auf eine glutamaterge Übertragung hindeutet (Benson et al. 2001). In anderen Tierversuchen zeigte sich eine Dysbindin-Expression in synaptischen Vesikeln und glutamatergen pyramidalen Zellen des Gyrus dentatus sowohl prä- als auch postsynaptisch (Talbot et al. 2006).

Forschungsergebnisse von Ito et al. belegen das Vorkommen von Dysbindin in cerebellären Purkinje-Zellen sowie im Hippocampus und cerebralen Cortex mit prä- und postsynaptischer Lokalisation (Ito et al. 2010). Die Funktion von Dysbindin ist jedoch womöglich nicht nur auf Neurone beschränkt, da es auch in Oligodendrozyten und Astrozyten nachgewiesen wurde (Ghiani et al. 2010).

Es gibt jedoch Unterschiede hinsichtlich der synaptischen Lokalisation verschiedener Dysbindin-Isoformen. So liegt Dysbindin-1A nicht in synaptischen Vesikeln vor, während es in der postsynaptischen Dichte (*PSD, postsynaptic density*) vorhanden ist. Umgekehrt tritt Dysbindin-1B vor allem in synaptischen Vesikeln auf und ist postsynaptisch kaum nachweisbar. Dysbindin-1C wurde in geringen Mengen auch in synaptischen Vesikeln detektiert, wobei es hauptsächlich in der PSD lokalisiert ist (Talbot et al. 2011, Abb. 2.7). Weitere Untersuchungen lokalisierten die Isoformen A und B im Zellkern, wo diese durch Phosphorylierung reguliert werden, während Isoform C ausschließlich cytosolisch zu finden war (Oyama et al. 2009).

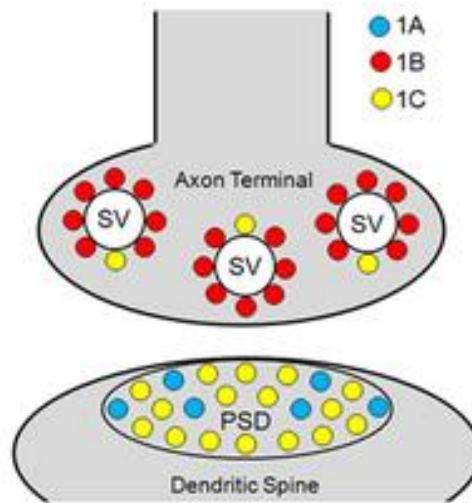


Abb. 2.7: Lokalisation der Dysbindin-Isoformen an der Synapse (aus Talbot et al. 2011)

Zudem wurde in Mausexperimenten festgestellt, dass die Dysbindin-Expression abhängig vom Entwicklungsstadium variiert (Ito et al. 2010). Beobachtet wurde eine kontinuierliche Abnahme von Dysbindin in ZNS-Proben aus Cerebellum, Hippocampus und cerebralem Cortex, vom Embryonalstadium bis 50 Tage postnatal, bei gleichzeitiger Konstanz der Expression von Haushaltsgen (β-Aktin). Dies deutet darauf hin, dass Dysbindin eine potentielle Rolle in der embryonalen und frühen postnatalen Entwicklung des ZNS spielen könnte (Ghiani et al. 2010). So fand sich, dass bei Dysbindin-defizienten Mäusen die Differenzierung hippocampaler Neurone stark eingeschränkt ist, was zur Beeinträchtigung von neuronalen Funktionen, wie z.B. Kognition und Stimmung, führen könnte (Nihonmatsu-Kikuchi 2011).

2.2.1 Komplexe und Interaktionen

Dysbindin liegt als Interaktionspartner verschiedener Proteine in stabilen Komplexen vor, darunter dem Dystrophin-assozierten Proteinkomplex (DPC) und BLOC-1 (*Biogenesis of lysosome-related organelles complex-1*) (Benson et al. 2001; Nazarian et al. 2006; Ghiani & Dell'Angelica 2011).

BLOC-1 ist ein Multiproteinkomplex, bestehend aus den Untereinheiten Pallidin, Muted, Dysbindin, Cappuccino, Snapin, BLOS1 (*Biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 subunit*), BLOS2 und BLOS3/*reduced pigmentation* (Li et al. 2003; Starcevic & Dell'Angelica 2004) (Abb. 2.8).

BLOC-1 spielt eine Rolle in der Entstehung von Organellen des endosomalen/lysosomalen Systems wie Lysosomen, Melanosomen, Serotoningranula der Thrombozyten und „*lamellar bodies*“ der Pneumozyten II (Falcon-Perez et al. 2002). Forschungsergebnisse zeigten eine Interaktion von BLOC-1 mit den SNARE (*Soluble NSF Attachment Protein Receptor*)-Proteinen SNAP-25 (*Synaptosomal-associated protein 25*) und Syntaxin 13, die für die Membran-Fusion bei Ausschüttung von Neurotransmittern eine wichtige Rolle spielen, sowie für das Wachstum von Neuriten. Demnach ist BLOC-1 vermutlich eine wichtige Komponente des zielgerichteten Transports von Vesikeln und ihrer Verschmelzung mit der Zellmembran. BLOC-1-defiziente, hippocampale Neurone zeigten zudem Defekte im Neuriten-Wachstum (Ghiani et al. 2010).

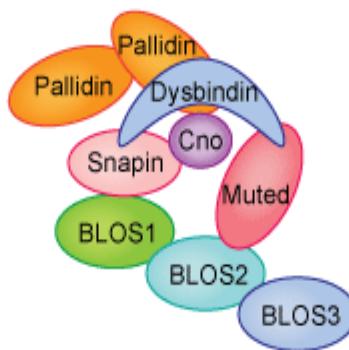


Abb. 2.8: Darstellung von BLOC-1 mit seinen Untereinheiten

Innerhalb des BLOC-1 interagiert Dysbindin mit den Proteinen Pallidin, Snapin und Muted. Diese Proteinbindung erfolgt mit der gleichen *coiled-coil*-Region, die auch für die Interaktion mit Dystrobrevin erforderlich ist (Nazarian et al. 2006).

Dysbindin wurde als Interaktionspartner der Dystrobrevine entdeckt, mit denen es innerhalb des Dystrophin-assozierten Proteinkomplexes (DPC) eine stabile Bindung eingeht (Benson et al. 2001). Der DPC spielt vermutlich eine Rolle bei der Verbindung des Aktin-Zytoskeletts mit der extrazellulären Matrix und bei der Stabilisierung des Sarkolems während des Kontraktionszyklus der Muskelzelle. Verschiedene Komponenten des DPC wurden schon mit Muskelerkrankungen in Verbindung gebracht. Im Einzelnen besteht der DPC aus Dystrophin, Dystroglycanen und Sarcoglycanen, Dystrobrevinen, Syntrophinen, den Proteinen Sarcospan, Syncolin, Laminin-2, Caveolin-3 sowie der neuronalen NO-Synthase (nNOS) (Ehmsen et al. 2002; Durbee & Campbell 2002; Kanagawa & Toda 2006).

Einleitung

Im Skelettmuskel bindet Dysbindin an α -Dystrobrevin mit Lokalisation im Sarkolemm normaler Muskelzellen. Bei Dystrophin-defizienten Mäusen wurde eine Zunahme von Dysbindin in der Muskelzell-Membran beobachtet, während andere Komponenten des DPC in Abwesenheit von Dystrophin aus dem Sarkolemm verschwinden. Dysbindin ist demnach ein Bestandteil des DPC, seine Bindung an die Muskelzell-Membran erfolgt jedoch unabhängig vom DPC (Benson et al. 2001).

Im ZNS geht Dysbindin eine Bindung mit β -Dystrobrevin ein, das jedoch, wie auch Dystrophin, postsynaptisch lokalisiert ist. Zudem zeigten Forschungsergebnisse Interaktionen zwischen Dysbindin und α -Dystrobrevin-1, einem Protein das in perivaskulären Astrozyten sowie vaskulären Endothelzellen exprimiert wird. Dies deutet auf ein Vorkommen von Dysbindin in kranialen Blutgefäßen hin (Benson et al. 2001).

Dysbindin tritt also im Wesentlichen als Komponente zweier Komplexe auf, BLOC-1 und DPC. Nazarian et al. untersuchten, ob Dysbindin als Bestandteil von BLOC-1 auch in der Lage ist, Bindungen mit Dystrobrevinen einzugehen. Sie fanden jedoch keine Interaktionen zwischen BLOC-1 und Dystrobrevinen, was darauf schließen lässt, dass Dysbindin entweder als Bestandteil des DPC oder BLOC-1 vorliegen kann, jedoch benötigen beide Interaktionen die gleiche Bindungsstelle am Dysbindin (Nazarian et al. 2006).

Ito et al. untersuchten die Komplexbildung von Dysbindin mit Proteinen der WASP (Wiskott-Aldrich-Syndrom-Protein) – Familie sowie mit Abi-1 (*Abelson interactor 1*) und fanden heraus, dass Dysbindin sowohl an WAVE2 (*Wiskott–Aldrich syndrome protein family Verprolin-homologous protein 2*) als auch an Abi-1 (einem Interaktionspartner von WAVE2) bindet (Ito et al. 2010).

WAVE2 spielt eine Rolle bei der durch Rho-GTPasen vermittelten, Aktin-basierten Morphogenese von Dendriten. Es bindet an IRSp53 (Insulin-Rezeptor-Substrat 53), das die Verbindung zu den Rho-GTPasen Rac/Cdc42 und damit zum Zytoskelett herstellt. Interessanterweise wurden sowohl Expression als auch Komplexbildung von WAVE2 und Abi-1 durch Dysbindin vermindert. Knockout von Dysbindin führte bei hippocampalen Neuronen zur Ausbildung ungewöhnlich langer dendritischer Vorsprünge, ein Effekt der durch Zugabe von Dysbindin korrigiert werden konnte (Ito et al. 2010).

Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Dysbindin zusammen mit WAVE2 und Abi-1 an der Regulation dendritischer Morphogenese beteiligt ist. (Ito et al. 2010; Miki & Takanewa 2003).

Es liegen neue Ergebnisse vor, die eine Regulation des Neuritenwachstums durch Interaktion von Dysbindin mit dem Tumorsuppressor p53 implizieren. Demnach bindet Dysbindin an Necdin und vermindert so dessen repressive Wirkung auf p53. Bei Knockout von Dysbindin werden die p53-Zielgene Coronin 1B und Rab13, die für das Wachstum von Neuriten eine Rolle spielen, weniger exprimiert, ein Effekt der durch Überexpression von p53 wieder aufgehoben werden kann (Ma et al. 2011).

Ein weiterer Interaktionspartner von Dysbindin ist AP-3 (Adaptorprotein 3), ein heterotetrameres Protein, das zusammen mit BLOC-1 seine Funktion im Rahmen endozytischer Vesikel-Sortierungs-Mechanismen ausübt. AP-3-defiziente Mäuse zeigten abweichende Mengen von Neurotransmittern und Ionenkanälen. Dysbindin und AP-3 sind an präsynaptischen Endigungen des Hippocampus teilweise kolokalisiert und eine Suppression von Dysbindin führt zur Verminderung präsynaptischer Protein-Expression. Demnach scheint Dysbindin eine Rolle bei Exozytose bzw. Sortierungs-Mechanismen zu spielen, wahrscheinlich durch direkte Interaktion mit AP-3 (Taneichi-Kuroda et al. 2008; Newell-Litwa et al. 2007).

Weitere Ergebnisse zeigten, dass Dysbindin die Expression von präsynaptischen Proteinen reguliert. Numakawa et al. wiesen nach, dass die Expression von SNAP-25 (*Synaptosomal-associated protein 25*) und Synapsin I bei Knockout von Dysbindin stark supprimiert war (Numakawa et al. 2004).

SNAP-25 ist ein wesentlicher Bestandteil des SNARE (*Soluble NSF Attachment Protein Receptor Proteins*) - Komplexes und spielt eine wichtige Rolle beim Vesikel-Transport und der Ausschüttung von Neurotransmittern. Zudem soll die Expression von SNAP-25 Einfluss auf emotionales Verhalten haben: so wurden bei SNAP-25 Knockout-Mäusen vermehrt ängstliche Reaktionen beobachtet (Kataoka et al. 2011).

Synapsin I ist an der cytoplasmatischen Oberfläche synaptischer Vesikel lokalisiert und verankert diese im Zytoskelett (Turner et al. 1999). Dysbindin enthält ein nukleäres Export-Signal und pendelt zwischen Zellkern und Zytoplasma, wodurch es die Expression von Synapsin I reguliert. Knockout von Dysbindin bei Mäusen führte zur Verminderung von Synapsin I – mRNA (Fei et al. 2010).

Des Weiteren zeigten Untersuchungen zur nukleären Funktion von Dysbindin, dass es mit dem Transkriptionsfaktor NF-YB interagiert und so die Transkription verschiedener Proteine reguliert (Okuda et al. 2010). Zudem werden die Isoformen 1A und 1B im Zellkern durch

Phosphorylierung durch die DNA-abhängige Proteinkinase (DNA-PK) reguliert (Oyama et al. 2009).

Numakawa et al. brachten Dysbindin mit dem PI3-K/Akt-Signalweg in Zusammenhang. Dieser spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation von Zellwachstum und -proliferation. Verschiedene Wachstumsfaktoren wie NGF, BDNF oder *insulin-like growth factor I* aktivieren den PI3-Kinase/Akt-Signalweg, der über mehrere Phosphorylierungsschritte den Zelltod von Neuronen verhindert und so zur Neuroprotektion beiträgt (Brunet et al. 2001).

Dysbindin scheint an der Regulierung dieses Systems beteiligt zu sein. Experimente zeigten nämlich, dass eine Überexpression von Dysbindin zu vermehrter Phosphorylierung von Akt führte und damit zum Schutz der Neuronen vor Apoptose. Dieser Effekt wurde durch Inhibition von PI3-Kinase aufgehoben, was für eine Inaktivierung von Dysbindin in den PI3-Kinase/Akt-Signalweg spricht. Umgekehrt führte Suppression von Dysbindin zu einer Verminderung der Phosphorylierung von Akt und vermehrtem neuronalen Zelltod. Demnach scheint Dysbindin über den PI3-K/Akt-Signalweg Einfluss auf die Viabilität von Neuronen auszuüben, was eine Rolle in der Pathogenese psychischer Erkrankungen spielen könnte (Numakawa et al. 2004).

2.2.2 Beeinflussung der Neurotransmission durch Dysbindin und deren Bedeutung für Persönlichkeitseigenschaften

Dysbindin ist ein synaptisch lokalisiertes Protein welches mit Komplexen, die an der Ausschüttung von Neurotransmittern und der Bildung von Synapsen beteiligt sind, interagiert. Deshalb erscheint es sinnvoll, die Beeinflussung der Neurotransmission durch Dysbindin sowie die zugrunde liegenden Mechanismen näher zu beleuchten.

Glutamat

Das synaptische Gleichgewicht wird dadurch gesichert, dass bei Verminderung postsynaptischer Rezeptoren die präsynaptische Ausschüttung von Neurotransmittern hochreguliert wird, um eine gleichbleibende Übertragung zu gewährleisten. Tierversuche zeigen, dass bei Blockierung postsynaptischer Glutamat-Rezeptoren von Dysbindin-Knockout-Mäusen die synaptische Homöostase gestört ist, es kommt also nicht zur kompensatorischen Erhöhung der Glutamat-Ausschüttung. Dysbindin scheint demnach an der Regulation der glutamatergen Übertragung beteiligt zu sein (Dickman & Davis 2009).

Einleitung

Numakawa et al. untersuchten die Ausschüttung von Glutamat bei Überexpression von Dysbindin. Sie fanden heraus, dass die Kalium-vermittelte Exozytose von Glutamat vermehrt stattfand und somit auch die extrazelluläre Menge an Glutamat anstieg, was darauf hindeutet, dass Dysbindin die exzitatorische Neurotransmission reguliert (Numakawa et al. 2004).

Umgekehrt zeigten Experimente mit der Fruchtkäfer-Drosophila, dass es bei Knockout von Dysbindin zu Einschränkungen der Merkfähigkeit kommt, die mit NMDA-Agonisten vollständig reversibel sind. Demzufolge scheint die korrekte Expression von Dysbindin notwendig für die Glutamatausschüttung zu sein (Shao et al. 2011). Da die Antagonisierung des NMDA-Rezeptors mit Ketamin Symptome einer Schizophrenie provozieren kann, wurde eine Reihe von Proteinen identifiziert, die in die NMDA-Rezeptorfunktion eingreifen, darunter auch Dysbindin (Coyle et al. 2012).

Die Expression von Dysbindin ist in der Hippocampusformation von Schizophrenie-Patienten vermindert. Dies beschränkt sich jedoch auf spezifische glutamaterge Afferenzen des Gyrus dentatus, des Subiculums und des Hippocampus selbst. Gleichzeitig wurde bei diesen Schizophrenie-Patienten ein Anstieg des vesikulären Glutamat-Transporters 1 (VGluT-1) festgestellt (Talbot et al. 2004).

Karlsgodt et al. führten Versuche mit Dysbindin-Knockout-Mäusen durch und konnten so feststellen, dass eine Reduktion von Dysbindin zu einer Herabregulation von NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren sowie deren Untereinheit NR1 in Pyramidenzellen des präfrontalen Cortex führte, während Dysbindin keinen Einfluss auf AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)-Rezeptoren zeigte (Karlsgodt et al. 2011). Eine andere Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass eine Suppression von Dysbindin in hippocampalen Neuronen zu einem Anstieg synaptischer Ströme führt, die über die Untereinheit NR2A des NMDA-Rezeptors vermittelt werden. Auch in diesen Experimenten blieb ein Effekt von Dysbindin auf AMPA-Rezeptoren aus. Dysbindin scheint demnach eine Untereinheiten-spezifische Wirkung auf die Neurotransmission über NMDA-Rezeptoren zu haben (Tang et al. 2009).

Diese Ergebnisse sind insofern interessant, da sich verschiedene Studien mit dem Einfluss von Glutamat auf Persönlichkeitseigenschaften und Emotionen beschäftigt haben. Beispielsweise zeigte sich, dass eine Antagonisierung von Glutamat zu einer Verschiebung von Emotionen in Richtung negativer Gefühle wie Angst und Aversion führt (Richard & Berridge 2011). In einer

anderen Studie korrelierte die Menge an Glutamat im anterioren cingulären Cortex mit Impulsivität (Hoerst et al. 2010). Außerdem wurde eine Reduktion von aggressivem Verhalten bei Katzen infolge einer NMDA-Rezeptor-Blockade beobachtet (Schubert et al. 1996). Weitere Untersuchungen fanden eine negative Korrelation von Glutamat-Konzentrationen im anterioren cingulären Cortex mit vorsichtigem Verhalten (Kim et al. 2009) bzw. Sensationsgier (Gallinat et al. 2007).

Dopamin

Eine der wichtigsten Erklärungen zur Ätiologie der Schizophrenie ist die übermäßige Aktivierung des dopaminergen Systems, deren Ursache bislang unbekannt ist.

In diesem Zusammenhang untersuchten Kumamoto et al. die Rolle von Dysbindin bei der dopaminergen Neurotransmission. Sie fanden heraus, dass die Suppression von Dysbindin einen Anstieg der Expression von SNAP25 sowie der Dopamin-Ausschüttung bewirkt. Es scheint einen Zusammenhang zwischen beiden Effekten zu geben, Dysbindin reguliert also vermutlich die Dopamin-Ausschüttung über Modulation der SNAP25-Expression (Kumamoto et al. 2006). Diese Ergebnisse stimmen überein mit Beobachtungen an Dysbindin-Knockout-Mäusen, die eine erhöhte Dopamin-Ausschüttung nach Stimulation sowie synaptische Hypersensitivität gegenüber Dopamin und Serotonin zeigten (Nagai et al. 2010; Kobayashi et al. 2011).

Die Drosophila-Experimente von Shao et al. zeigten neben dem Effekt von Dysbindin auf die Glutamatausschüttung auch eine Beeinflussung der dopaminergen Neurotransmission. Bei Knockout von Dysbindin konnte phänotypisch eine Hyperaktivität beobachtet werden, die mit Dopaminantagonisten vollständig reversibel war. Die gleiche Beobachtung konnte bei gezielter Expression von Dysbindin in Glia-Zellen gemacht werden, jedoch nicht in Neuronen (Shao et al. 2011).

Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Effekt von Dysbindin auf spezifische Dopamin-Rezeptoren. Iizuka et al. schalteten Dysbindin mittels si-RNA aus und beobachteten einen Anstieg von D2-Rezeptoren an der Zelloberfläche, sowie eine Blockierung der Dopamin-vermittelten Internalisierung von D2-Rezeptoren. Auf D1-Rezeptoren übte die Dysbindin-Suppression keine Wirkung aus (Iizuka et al. 2007). Ji et al. nutzten Dysbindin-Knockout-Mäuse und kamen mit ihren Untersuchungen zu ähnlichen Ergebnissen: D2-Rezeptoren waren vermehrt nachweisbar, während die Anzahl von D1-Rezeptoren unverändert blieb. Dies kam

eher durch die Beschleunigung von Recycling und Internalisierung zustande, als durch verminderte Endozytose der Rezeptoren (Ji et al. 2009).

Swank et al. (1991) entdeckten einen Maus-Stamm namens sandy (sdy), der eine autosomal-rezessive Mutation (auch sandy-Mutation genannt) auf Chromosom 13 trägt. Es handelt sich hierbei um eine Deletion, die zum Fehlen des Proteins Dysbindin sowie zur Reduktion einiger Bindungspartner des BLOC-1 führt. Dadurch zeigen die Mäuse Hypopigmentierung von Fell und Augen sowie eine verlängerte Blutungszeit (Swank et al. 1991; Talbot 2009).

Darüber hinaus lässt sich anhand der sandy-Maus als Tiermodell ein Zusammenhang zwischen DTNBP1-Defizienz und Verhalten erforschen. Bhardwaj et al. charakterisierten die sandy-Mäuse genauer, mit dem Ergebnis, dass diese weniger auf Psychostimulation reagieren, kognitiv beeinträchtigt sind und Defizite bei emotional motivierten Lernprozessen aufweisen. Zudem zeigten die sandy-Mäuse vermehrt ängstliches Verhalten und eine verzögerte Reaktion auf Schmerzreize (Bhardwaj et al. 2009).

Auch in anderen Untersuchungen wurden ängstliches Verhalten und Defizite in der sozialen Interaktion bei sandy-Mäusen beobachtet (Hattori et al. 2008), sowie kognitive Defizite und soziale Absonderung (Feng et al. 2008). Zudem wiesen die sandy-Mäuse Hyperaktivität und eine verzögerte Adaptation an eine neue Umgebung auf (Cox et al. 2009).

Dysbindin vermindert die Expression von D2-Rezeptoren, die gemeinsam mit den anderen Dopamin-Rezeptoren zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) gehören. Marley & Zastrow untersuchten u.a. D2-Rezeptoren in Dysbindin-defizienten Zellen mittels Immunhistochemie. Die Ergebnisse zeigten, dass Dysbindin-Suppression in erster Linie den lysosomalen Abbau der Rezeptoren verhinderte, ohne einen Einfluss auf die Liganden-vermittelte Endozytose zu haben. Interessanterweise traf dies nicht nur auf D2-Rezeptoren, sondern auch auf andere GPCRs wie den δ -Opioid-Rezeptor zu. Damit wird auch der fehlende Effekt von Dysbindin auf D1-Rezeptoren verständlich, da diese effizient recycelt werden und den lysosomalen Weg kaum durchlaufen. Zudem zeigte Dysbindin eine Interaktion mit GASP-1 (*G-protein coupled receptor-associated sorting protein 1*), das an der lysosomalen Zielsteuerung von Proteinen beteiligt ist. Dysbindin scheint also eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der postendozytotischen Aussortierung verschiedener GPCRs zu spielen (Marley & Zastrow 2010).

Eine Studie von Andreou et al. belegte eine Assoziation von SNPs im Dysbindin-Gen mit der Konzentration von Katecholamin-Metaboliten im Liquor cerebrospinalis. Die Polymorphismen rs2619538 und rs760666 sind mit der Konzentration von Homovanillinsäure, einem Dopamin-Metaboliten, im Liquor assoziiert (Andreou et al. 2011).

Auch ein Einfluss von Dopamin auf Persönlichkeitseigenschaften und Verhalten wurde in verschiedenen Studien untersucht. Blasi et al. fanden heraus, dass ein SNP im D2-Rezeptor-Gen mit der Kontrolle von Emotionen assoziiert ist (Blasi et al. 2009). Dies passt zu anderen Ergebnissen, die eine negative Korrelation zwischen Expression von D2-Rezeptoren und sozial konformem Verhalten zeigten (Egerton et al. 2010; Cervenka et al. 2010). Weitere Polymorphismen in Dopamin-Rezeptor-Genen zeigten Assoziationen mit Eigenschaften wie Sensationsgier und Beharrlichkeit, jedoch auch mit vorsichtigem Verhalten und Impulsivität (Kazantseva et al. 2011; Nyman et al. 2009; Gjedde et al. 2010; Colzato et al. 2011).

2.2.3 Assoziationsstudien

In einer Studie von Williams et al. (2004) konnte eine signifikante Assoziation dreier Marker (SNPs P1655, 1635 und rs2619538) im DTNBP1-Gen und dessen Promoterregion mit Schizophrenie nachgewiesen werden. Ein im Rahmen dieser Studie identifizierter Risiko-Haplotyp (C-A-T) wurde von Corvin et al. (2008) genauer untersucht. Bei Trägern mit Schizophrenie zeigte sich eine verminderte Dysbindin-Expression im Cortex. Zudem wurde bei den Patienten signifikant weniger Feindseligkeit und Erregbarkeit, sowie eine generelle Neigung zu Negativsymptomen beobachtet (Corvin et al. 2008).

Diese Ergebnisse wurden auf der Suche nach pathogenetischen Mechanismen der Schizophrenie von Bray et al. wieder aufgegriffen und näher analysiert. Sie fanden heraus, dass der oben genannte Risiko-Haplotyp ein cis-aktives Element kodiert, das wiederum zu einer verminderten Expression von DTNBP1 führt. Umgekehrt erhöhten protektive Haplotypen die Expression von Dysbindin, so dass ein denkbarer Pathomechanismus die Regulation von DTNBP1 durch cis-aktive Elemente wäre (Bray et al 2005).

Funke et al. analysierten DTNBP1-Haplotypen (bestehend aus den SNPs P1578, P1763t, P1320, P1325, P1538 und rs2619528) und kamen zu dem Ergebnis, dass der Haplotyp C-T-C-T-A-C bei Schizophrenie-Patienten überrepräsentiert ist (Funke et al. 2004). Diesen Haplotyp und dessen Assoziation mit Negativsymptomen der Schizophrenie untersuchten DeRosse et al.

genauer und zeigten, dass Träger dieses Haplotyps signifikant mehr Antriebslosigkeit, Alogie und Affektverflachung aufweisen (DeRosse et al. 2006).

Die sandy-Maus liefert durch Auffälligkeiten in Bezug auf Verhalten und Kognition Hinweise auf eine Assoziation von Dysbindin mit Persönlichkeitsmerkmalen (Bhardwaj et al. 2009; Hattori et al. 2008; Cox et al. 2009). Es wurde gezeigt, dass Dysbindin in die Regulation der dopaminergen und glutamatergen Neurotransmission sowie in die Entwicklung des ZNS (vermittelt über den PI3-K/Akt – Signalweg) eingreift (Zheng et al. 2012).

Diese beiden Transmittersysteme sind maßgeblich an der Steuerung von Emotionen und deren Ausdruck beteiligt, wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte (Richard & Berridge 2011; Hoerst et al. 2010; Kazantseva et al. 2011).

Bereits vorliegende Studien beschäftigten sich mit der Rolle verschiedener Kandidatengene im Zusammenhang mit Ärger und Ärgerausdruck, wobei hier vor allem Gene des serotonergen Systems sowie Katecholamin-assoziierte Gene im Vordergrund stehen. Dysbindin greift über unterschiedliche Mechanismen sowohl in die dopaminerige als auch in die glutamaterge Neurotransmission ein, so dass eine verminderte Expression von Dysbindin zu Veränderungen in Verhalten und Kognition führt (Shao et al. 2011). Dies ist eindrücklich am Beispiel der sandy-Maus zu beobachten (Cox et al. 2009; Hattori et al. 2008; Bhardwaj et al. 2009).

Aufgrund fehlender Studien konnte bisher kein direkter Zusammenhang von Dysbindin mit Persönlichkeitsmerkmalen wie Ärger und Ärgerausdruck nachgewiesen werden, die bisherigen Erkenntnisse über die Funktion von Dysbindin im ZNS lassen eine solche Assoziation jedoch durchaus denkbar erscheinen.

3 Fragestellung

Ein genetischer Einfluss auf die Entwicklung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale ist neben Umweltfaktoren stark anzunehmen (Bouchard 1994). Speziell für Ärger und Ärgerausdruck haben Studien gezeigt, dass bis zu 50% der Varianz in dessen Ausprägung durch genetische Ursachen zu erklären sind (Rebollo & Boomsma 2006; Wang et al. 2005). Bisher stehen in diesem Zusammenhang vor allem Gene des serotonergen Systems und der Katecholamine im Vordergrund der Forschungsarbeiten (Conner et al. 2010; Giegling et al. 2006; Calati et al. 2011).

Für Dysbindin konnte gezeigt werden, dass es in zahlreiche neuronale Funktionen eingreift, von der Beeinflussung der dopaminergen und glutamatergen Neurotransmission bis hin zum Schutz von Neuronen vor Apoptose (Numakawa et al. 2004; Dickman & Davis 2009; Brunet et al. 2001; Karlsgodt et al. 2011; Nagai et al. 2010; Kobayashi et al. 2011). Das Fehlen von Dysbindin führt zu erheblichen Auffälligkeiten in Verhalten und Kognition, wie sich an den sandy-Mäusen beobachten ließ (Bhardwaj et al. 2009).

Die hier vorliegende Studie hat zum Ziel, Assoziationen zweier Polymorphismen im DTNBP1-Gen mit Ausprägungen von Ärger und Ärgerausdruck zu untersuchen. Die genaue Funktion der untersuchten SNPs rs2619528 und rs2619538, die in Intron 4 und der Promoterregion von DTNBP1 liegen, ist bisher nicht bekannt. Im Rahmen der Studie wurden 1135 neuropsychiatrisch gesunde Probanden aus dem Raum München genotypisiert und die Daten zum Ärgerausdrucksverhalten mittels STAXI erhoben, um die Ergebnisse anschließend mit den Allel- und Genotypfrequenzen zu vergleichen.

4 Material und Methoden

4.1 Probandenrekrutierung

Das untersuchte Probandenkollektiv setzte sich aus einer Zufallsstichprobe gesunder, nicht verwandter Personen deutscher Abstammung zusammen. Die Stichprobe umfasste 1135 Probanden, von denen 44,7% männlich und 55,3% weiblich waren (Tab. 4.1). Die Mehrheit der Probanden hatte eine hohe oder mittlere Schulbildung, der Anteil der Teilnehmer mit geringer Schulbildung lag bei lediglich 22,8% (Tab. 4.2).

Tabelle 4.1: Geschlechtsverteilung innerhalb der Stichprobe

Geschlecht	Anzahl (n)	Anteil (%)
Weiblich	628	55,3
Männlich	507	44,7
Σ	1135	100,0

Tabelle 4.2: Schulbildung der Studienteilnehmer

Schulbildung	Anzahl (n)	Anteil (%)
Gering	502	22,8
Mittel	374	33,0
Hoch	259	44,2
Σ	1135	100,0

Für die Rekrutierung der Studienteilnehmer wurden randomisiert Briefe an Einwohner Münchens verschickt, mit der Einladung als gesunder Kontrollproband an der Studie teilzunehmen. Die Probanden hatten die Möglichkeit per Rückantwort Interesse an der Studienteilnahme zu äußern. Im Anschluss daran wurde in einem mehrstufigen Verfahren die Eignung der Probanden als gesunde Kontrollperson überprüft.

4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Probanden zwischen 18 und 70 Jahren, wobei sowohl Eltern als auch Großeltern deutschstämmig sein mussten. Bei den Studienteilnehmern und in deren Blutsverwandtschaft durften keine psychiatrischen Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit sowie Suizid(-versuche) vorliegen. Auch schwere Schädelhirntraumata in der Vergangenheit und neurologische Erkrankungen führten zum Studienausschluss (Tab. 4.3).

Tabelle 4.3: Ausschlusskriterien bei Probanden und deren Blutsverwandten

Proband	Blutsverwandte
Alle psychischen Störungen (Depression, Manie, Schizophrenie, Angststörungen, Essstörungen, etc.)	Alle psychischen Störungen (Depression, Manie, Schizophrenie, Angststörungen, Essstörungen, etc.)
Psychiatrische Behandlung	Psychiatrische Behandlung
Suizidversuch	Suizid(-versuch)
Schädel-Hirn-Trauma sowie schwere Gehirnerschütterung	Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabusus
Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabusus	
Schwere neurologische Erkrankungen (z.B. ALS, Multiple Sklerose, Apoplex, Parkinson, etc.)	

4.1.2 Telefonscreening

Wenn Interesse an einer Teilnahme bestand, wurden die Probanden telefonisch kontaktiert, um den genauen Ablauf der Studie mit ihnen durchzugehen und einen ersten Überblick über somatische, neurologische und psychiatrische Erkrankungen zu bekommen. Dazu wurden mittels standardisierter Fragen depressive und manische Phasen, Ess- und Angststörungen, Alkohol- und Drogenkonsum, psychologische bzw. psychiatrische Behandlungen und Suizidversuche abgeklärt. Erfragt wurden auch neurologische Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme sowie psychiatrische Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit sowie Suizid(-versuche) in der Familie der Probanden bis zu Blutsverwandten dritten Grades.

4.1.3 Anamnese und Fragebögen

Zeigten die Interessenten im Telefonscreening keine neuropsychiatrischen Auffälligkeiten, wurde ihnen ein ausführlicher Fragebogen zu eigenen Vorerkrankungen sowie Erkrankungen der Blutsverwandten geschickt. Dieser Teil der Anamnese deckte erneut die für die Studie relevanten psychiatrischen und somatischen Erkrankungen ab, sowie Alkohol-, Drogen- und Zigarettenkonsum, etwaige Suizidversuche, Klinikaufenthalte und Medikamenteneinnahme. Des Weiteren wurden allgemeine Angaben erfasst wie Alter, Herkunft, Größe und Gewicht, Händigkeit, Familienstand und Schulabschluss. Die Anamnese wurde auf Auffälligkeiten überprüft und die Probanden bei Unklarheiten oder fehlenden Items noch einmal telefonisch kontaktiert. Wenn auch hier keine Ausschlusskriterien vorlagen, wurden die Probanden für Blutabnahme und Interview in die Klinik eingeladen.

Im Anschluss an das Interview bekamen die Probanden verschiedene Fragebögen zur Bearbeitung mit nach Hause, darunter weitere anamnestische Fragen zu schulischem und beruflichem Werdegang, Partnerschaften, finanzieller Situation sowie besonderen Ereignissen in Kindheit und Jugend.

Zur Erfassung von psychischen Störungen kam das *Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2* (MMPI-2) zum Einsatz (Hathaway & McKinley, 2000). Außerdem wurde das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI) zur Erfassung von Ärger und Ärger-Ausdruck, das revidierte NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R) als Persönlichkeitstest (Ostendorf & Angleitner 2003), das *Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory* (MOCI) zur Erfassung einer Zwangssymptomatik (Hodgson & Rachman 1997), sowie der Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF; Hampel & Selg 1998) angewandt. So konnten im Nachhinein noch psychische Störungen oder Auffälligkeiten entdeckt und der Proband gegebenenfalls aus der gesunden Kontrollgruppe ausgeschlossen werden.

4.2 Neuropsychologische Testverfahren

Bei dem Interview in der psychiatrischen Klinik wurde eine Reihe von Tests durchgeführt, die vor allem dazu dienten, bis dahin nicht erkannte neurologische und psychiatrische Auffälligkeiten bei den Probanden und deren Verwandten auszuschließen.

4.2.1 Körperliche Untersuchung

Zunächst wurden Vorerkrankungen sowie neurologische Beeinträchtigungen anamnestisch erhoben. Das Hörvermögen wurde mittels Fingerraspeln überprüft und einige kurze Tests zur Manumotorik durchgeführt. Des Weiteren wurden Koordination (Finger-Nase- und Finger-Finger-Versuch), Gehirnnerven (Stirn runzeln, Zunge herausstrecken, Augen zukneifen, etc.) und Reflexe getestet. Mit dem Romberg-Stehversuch und Seiltänzergang wurde nach Hinweisen auf Gang- oder Gleichgewichtsstörungen gesucht. Neurologische Auffälligkeiten bei der Körperlichen Untersuchung führten zum Studienausschluss.

4.2.2 Mini Mental State Test (MMST)

Der Mini Mental State Test (MMST) ist ein Standard Screening-Verfahren zur Untersuchung kognitiver Defizite und wird als solches auch im klinischen Alltag eingesetzt. In Form eines Interviews werden dem Patienten neun Aufgaben zu folgenden kognitiven Funktionen gestellt: Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit/Rechnen, Kurzzeitgedächtnis, Sprache/Sprachverständnis, Lesen, Schreiben und Zeichnen (Folstein et al. 1975). Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30 Punkte, bei Werten unter 23 Punkten liegt ein Hinweis auf Demenz vor. Der MMST wurde bei Probanden durchgeführt, die zum Zeitpunkt des Interviews mindestens 60 Jahre alt waren um bei diesen etwaige kognitive Defizite auszuschließen.

4.2.3 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID)

Das SKID dient der Erfassung und Diagnostik ausgewählter psychischer Syndrome und Störungen gemäß DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders* in seiner vierten Revision) und existiert in zwei verschiedenen Versionen für Klinik und Forschung. Es besteht aus zwei Teilen, wobei die Erfassung psychischer Störungen über Achse I des DSM-IV den Kern bildet.

Das SKID-I erfasst affektive Syndrome, psychotische Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen und Essstörungen. Zu Beginn des SKID-I verschafft sich der Untersucher zunächst einen Überblick über frühere und derzeitige Beschwerden, um dann systematisch spezifische Symptome abzufragen. Viele offene Fragen bieten dem Probanden die Möglichkeit seine Symptome genauer zu beschreiben (Wittchen et al. 1997).

Der zweite Teil des SKID ist ein halb-strukturiertes Interview, das zur Erfassung der auf Achse II und im Anhang des DSM-IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen dient. Davor sollte immer eine klinische psychopathologische Exploration auf der Achse I erfolgen, weshalb der SKID-II möglichst in Kombination mit dem SKID-I angewandt werden sollte (Wittchen et al. 1997). Mit dem SKID-II werden Selbstunsichere, Dependente, Zwanghafte, Negativistische, Depressive, Paranoide, Schizotypische, Schizoide, Histrionische, Narzisstische, Borderline und Antisoziale Persönlichkeitsstörung erfasst.

Ergaben sich bei Studienteilnehmern Hinweise auf das Vorliegen einer Achse-I-Störung oder einer Persönlichkeitsstörung, so wurden diese aus der Studie ausgeschlossen.

4.2.4 Family History Assessment Module (FHAM)

Das FHAM ist ein diagnostisches Instrument zur Erfassung psychischer Störungen in der Verwandtschaft der Probanden, wobei Blutsverwandte ersten, zweiten und dritten Grades mit einbezogen wurden. Das FHAM erlaubt die Ermittlung folgender Störungen in der Verwandtschaft des Befragten: Alkohol- und Drogenmissbrauch bzw. Abhängigkeit, Depression, Manie, Schizophrenie und antisoziale Persönlichkeit. Diese werden mithilfe von elf Screening-Fragen abgeklärt (Rice et al. 1995), wobei auch nach Suizidversuchen oder vollendeten Suiziden gefragt wurde. Eine positive Familienanamnese galt als Ausschlusskriterium.

4.2.5 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)

Mithilfe des Leipziger Ereignis- und Belastungsinventars (LEBI) wurden einschneidende Lebensereignisse des Probanden erfasst. So kann die Belastung der Probanden durch kritische Ereignisse sowie die Bewältigung dieser beurteilt werden. Lebensereignisse verlangen eine Wiederanpassung an veränderte Bedingungen und diese Bewältigungsversuche enthalten auch Entwicklungschancen. Verlaufen diese Prozesse jedoch dysfunktional, so können pathogene Prozesse beschleunigt und das Risiko für Krankheitsausbrüche erhöht werden (Richter & Guthke, 1996). Das LEBI wird als Interview in zwei Teilen durchgeführt: Im ersten Teil werden für den Probanden einschneidende - negative wie auch positive - Lebensereignisse retrospektiv erfasst und nach verschiedenen Gesichtspunkten bewertet (Zeitpunkt des Auftretens, Wertung durch den Probanden damals und zum Zeitpunkt des Interviews, Vorhersagbarkeit, Kontrollierbarkeit, Bewältigung und soziale Unterstützung).

Im zweiten Teil soll der Proband 16 Lebensziele und –werte danach ordnen, wie wichtig diese für ihn im Leben sind und abschließend den in Teil 1 genannten Ereignissen jenes Lebensziel zuordnen, das durch das Ereignis am meisten beeinflusst wurde.

Mit zwei abschließenden Fragen sollte der Proband seine eigene Widerstandsfähigkeit (*hardiness*) bzw. Vulnerabilität einschätzen. Bei auffälliger Persönlichkeitsstruktur wurde in Zusammenschau mit den Ergebnissen der anderen Tests der Ein-/Ausschluss des Probanden mit der Studienleitung besprochen und individuell entschieden.

4.2.6 Hamburg – Wechsler – Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (HAWIE-R)

Der HAWIE-R ist ein Intelligenztest, der bei Personen zwischen 16 und 74 Jahren angewandt wird. Er besteht aus 11 Untertest, die in einen Verbalteil (Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatz-Test, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten finden) und einen Handlungsteil (Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figurenlegen, Zahlen-Symbol-Test) gegliedert sind. Je nach Alter des Probanden werden die in den Tests erreichten Rohpunkte in Wertpunkte umgerechnet und dann anhand altersabhängiger Tabellen der Intelligenzquotient (IQ) ermittelt, wodurch Rückschlüsse auf die kognitive Leistungsfähigkeit des Probanden gezogen werden. Verbal- und Handlungs- IQ liefern Hinweise darauf, ob die getestete Person mehr praktisch oder verbal-theoretisch begabt ist (Tewes, 1994). Probanden, die im HAWIE-R einen IQ unter 80 aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

4.3 State–Trait–Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI)

4.3.1 Konzept und Entwicklung

Das State-Trait-Ärgerausdrucksinventar (STAXI) ist ein Fragebogen zur Erfassung von Ärger und Ärgerausdruck (Schwenkmezger et al. 1992). Die Entwicklung des STAXI war das Ergebnis zweier Untersuchungsprogramme mit unterschiedlichen Zielsetzungen. Eines der Programme wollte grundlegende Emotionen wie Angst, Ärger und Neugier als emotionale Zustände und Persönlichkeitsdimensionen konzipieren (Spielberger 1988). Das andere Programm hatte zum Ziel, solche Emotionen in Zusammenhang mit der Verursachung häufiger

Erkrankungen zu bringen. Solche Krankheiten wie essentielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Krebs sind gerade in den Industrienationen weit verbreitet (Schwenkmezger et al. 1992).

Das STAXI beruht auf dem State-Trait-Modell von Spielberger, das er auch dem State-Trait-Angstinventar (STAII) und dem State-Trait-Persönlichkeitsinventar (STPI) zugrunde gelegt hat. Dabei sollen Intensität und Auftretenshäufigkeit, sowie unterschiedliche Ausdrucksformen von grundlegenden Emotionen erfasst werden. In diesem Modell wird demnach zwischen Ärger als Zustand (State Anger) und Ärgerdisposition als Eigenschaft (Trait Anger) unterschieden.

Ärger als Zustand beinhaltet verschiedene Gefühle wie Wut, Spannung und Irritation, begleitet von einer Aktivierung des vegetativen Nervensystems. Ärger als Eigenschaft beschreibt Unterschiede in der Häufigkeit, mit der Personen Ärgergefühle erleben (Spielberger, 1988).

Spielberger unterscheidet zudem drei verschiedene Formen des Ärgerausdrucks: Anger-out beschreibt die Manifestation des Ärgerausdruck nach außen, wobei sie sich gegen andere Personen oder Objekte richten kann, mit physischen oder verbalen Attacken. Anger-in beschreibt das Maß der Unterdrückung von Ärgergefühlen, wenn diese nicht geäußert werden. Menschen unternehmen in unterschiedlichem Ausmaß Versuche, ihren Ärger zu kontrollieren, was die dritte Komponente des Ärgerausdrucks, die Ärgerkontrolle (Anger control), darstellt.

4.3.2 Aufbau

Das STAXI setzt sich aus Items zusammen, die Feststellungen zu Ärgergefühlen und Ärgerausdruck beinhalten. Mithilfe einer Vier-Punkte-Rating-Skala kann der Proband angeben, wie zutreffend diese Aussagen sind oder wie häufig die im Item beschriebene Situation auftritt.

Der Test gliedert sich in drei Teile, wobei im ersten Teil die zehn Zustandsitems (State-Anger; SA), im zweiten Teil die zehn Dispositionssitems (Trait-Anger; TA) und im dritten Teil die 24 Items der Ärgerausdrucks-Skalen erfasst werden. Davon entfallen jeweils acht Items auf die Skalen zur Erfassung von nach innen gerichtetem Ärger (Anger-in; AI), nach außen gerichtetem Ärger (Anger-out; AO) und die Ärgerkontroll-Skala (Anger Control; AC).

So besteht das STAXI insgesamt aus 44 Items, die zusammen fünf Skalen bilden. Zusätzlich kann die Ärger-Dispositionsskala in zwei Zusatzskalen aufgeteilt werden: die Ärger-

Temperamentsskala (angry temperament; TA/T) und die Ärger-Reaktionsskala (angry reaction; TA/R).

Im ersten Teil schätzt der Proband für jedes Item die Intensität seiner ärgerlichen Gefühle mittels der Antwortmöglichkeiten einer Vier-Punkte-Rating-Skala ein: „überhaupt nicht“ (1), „ein wenig“ (2), „ziemlich“ (3) und „sehr“ (4). Dabei soll der Proband seinen momentanen Gefühlszustand angeben. In den beiden anderen Teilen des Tests, die der Erfassung von Ärgerdisposition und Ärgerausdruck dienen, schätzt der Proband die Häufigkeit bestimmter Gefühle oder Handlungen ebenfalls auf einer Vier-Punkte-Rating-Skala ein: „fast nie“ (1), „manchmal“ (2), „oft“ (3), „fast immer“ (4).

4.3.3 Durchführung und Auswertung

Das STAXI ist ein leicht anwendbares und schnelles Verfahren, das sich für Altersgruppen ab 14 Jahren eignet. Es findet Verwendung sowohl in der klinischen Psychologie als auch im Rahmen der Persönlichkeitsforschung und Sozialpsychologie. Für die Durchführung wird lediglich der Fragebogen zur Selbsteinschätzung benötigt, auf dem die Antworten direkt eingetragen werden. Der Fragebogen wird von den Probanden zu Hause bearbeitet, so dass die Instruktionen zu Beginn jedes Teilabschnitts des STAXI als Anleitung dienten. Dies ist von Bedeutung für die Unterscheidung zwischen Zustandsitems und Dispositionitems. So wird vor Teil 1 darauf hingewiesen, dass es um den momentanen Gefühlszustand geht, während sich die Feststellungen in Teil 2 auf das allgemeine Befinden beziehen. Es gibt keine Zeitbegrenzung, in der Regel dauert die Durchführung zwischen fünf und zehn Minuten.

Für die Auswertung des STAXI werden die Punktewerte pro Item jeder Skala addiert, der Rohwert einer Skala ergibt sich aus der Punktsumme der ihr zugeordneten Items. Dabei gehen hohe Skalenwerte mit einer hohen Ärgerausprägung einher (Tab. 4.4).

Tabelle 4.4: Zuordnung der Items zu den Skalen

Skala	Item-Nummer
SA	1 – 10
TA	11 – 20
TA/T	11, 12, 13, 18, 19
TA/R	14, 15, 16, 17, 20
AI	22, 24, 25, 28, 30, 41, 42, 44
AO	26, 27, 31, 35, 37, 38, 39, 43
AC	21, 23, 29, 32, 33, 34, 36, 40

Die Werte für SA und TA liegen zwischen 10 und 40, für TA/T und TA/R streuen sie zwischen 5 und 20. Der Wertebereich der Skalen AI, AO und AC liegt zwischen 8 und 32.

Eine eingeschränkte Testmotivation oder Beeinträchtigungen der Testsituation können zu einer Verfälschung des Testergebnisses führen. In diesen Fällen sollte von einer Auswertung abgesehen werden oder es sollten weitere Informationen eingeholt werden (Schwenkmezger et al. 1992). Eine Antworttendenz in Richtung sozial erwünschten Verhaltens wurde durch die gleichzeitige Durchführung des MMPI-2 erkannt, welches Skalen hierfür enthält.

4.3.4 Interpretation

Bei der Interpretation des Testergebnisses (siehe Tab. 4.5) wurde zunächst geprüft, ob der vom Probanden erreichte Wert vom statistischen Erwartungswert, also dem Mittelwert der nach Alter und Geschlecht differenzierten Bezugsgruppe des Probanden, abweicht (Schwenkmezger et al. 1992).

Die Rohwerte mancher Skalen sind nicht normalverteilt, so dass sie für die Unterscheidung zwischen Personen mit niedrigen Werten nicht so gut geeignet sind wie für solche mit hohen Werten. Unter dem Aspekt der größeren klinischen Relevanz hoher Ärgerwerte ist diese Verteilung jedoch von Vorteil (Schwenkmezger et al. 1992).

Tabelle 4.5: Interpretation hoher Skalenwerte

Skala	Eigenschaften von Personen mit hohen Skalenwerten
SA	Erfahren relativ <i>intensive</i> Ärgergefühle; gleichzeitig hohe AI-Werte weisen auf chronische Ärgerreaktion hin
TA	Erfahren relativ <i>häufig</i> Ärger, fühlen sich oft unfair behandelt, sind wahrscheinlich häufig Frustrationen ausgesetzt
TA/T	Hitziges Temperament, leicht provozierbar, Impulsivität und mangelnde Ärgerkontrolle
TA/R	Kritik, Ablehnung und negative Bewertung durch andere wecken bei ihnen intensive Ärgergefühle
AI	Unterdrückung von Ärgergefühlen
AO	Aggressive Äußerung von Ärger durch Verhaltensweisen oder verbale Äußerung, häufig auch Kritik, Sarkasmus, Bedrohung, Beschimpfung
AC	Steuerung und Kontrolle von Emotionen in ärgerauslösenden Situationen, sozial erwünschtes Verhalten

Da die Skalen AO und AI voneinander unabhängig sind, können Personen mit hohen AI-Werten gleichzeitig hohe AO-Werte aufweisen. Welche Form des Ärgerausdrucks bei diesen Personen auftritt, hängt von der Situation und der sozialen Stellung anwesender Personen ab.

Ein hohes Maß an Ärgerkontrolle kann im schlimmsten Fall zu Passivität, Rückzug und Depression führen, was besonders für Personen mit gleichzeitig hohen TA-Werten und niedrigen AO-Werten zutrifft (Schwenkmezger et al. 1992).

4.3.5 Gütekriterien und Normen

Für die vier dispositionellen Skalen des STAXI (TA, AI, AO, AC) werden Standardwerte mitgeteilt. Normen liegen getrennt nach Geschlecht für zwei verschiedene Eichstichproben vor, einer bevölkerungsrepräsentativen (N=990) und einer studentischen (N=451) Stichprobe, wobei in der repräsentativen Eichstichprobe auch nach Alter differenziert wurde.

Die Konsistenzkoeffizienten für verschiedene Stichproben (Cronbach-Alpha) variieren zwischen 0.71 und 0.95, so dass die Reliabilität als sehr befriedigend beurteilt werden kann. Die höchsten Werte wurden dabei für die State-Anger-Skala erreicht.

Zur Beurteilung der Retest-Reliabilität wurde auf Daten zurückgegriffen, die 1989 von Hodapp und Schwenkmezger publiziert wurden. Die Retest-Koeffizienten für die TA-Skala lagen bei einem Achtwochen-Intervall bei $r_{tt}=0.75$ (männliche Stichprobe) und $r_{tt}=0.76$ (weibliche Stichprobe), für die SA-Skala waren sie niedriger ($r_{tt}=0.60$ und $r_{tt}=0.20$).

Im amerikanischen Manual wurde die Höhe der Korrelation zwischen AO und AC mit $r = -0.59$ (männliche Stichprobe) bzw. $r = -0.58$ (weibliche Stichprobe) angegeben (Spielberger 1988), was sich auch theoretisch begründen lässt. Ähnlich hohe Korrelationen finden sich zwischen TA und AO, wahrscheinlich aufgrund der Item-Ähnlichkeit. Leicht positive Korrelationen bestehen zwischen AI und AC (AI als spezielle Form der Ärgerkontrolle) (Schwenkmezger et al. 1992).

4.4 Molekularbiologische Analyse

Die Laborverfahren wurden standardisiert nach etablierten Protokollen durchgeführt.

4.4.1 DNA – Extraktion

Allen Probanden wurde venöses Blut in EDTA-Monovetten abgenommen, die eine Gerinnung verhindern sollten. Zur Sicherung der Anonymität waren die Röhrchen kodiert. Nach Zentrifugation und Abnahme des Plasmas wurden die Proben bei -80°C gelagert. Die Extraktion der DNA erfolgte mit dem QIAamp DNA blood Maxi Kit (Tabelle 4.6; Qiagen, Hilden, Germany) gemäß der enthaltenen Anleitung.

Tabelle 4.6: Reagenzien/Materialien des QIAamp DNA blood Maxi Kit (Qiagen, Hilden, Germany)

Reagenz/Material	Menge	Verwendungszweck
Qiagen Proteinase	500 μl	Abbau von Zellproteinen
Puffer AL (GHCl-haltig)	12 ml	Zelllyse
Puffer AW1 (GHCl-haltig)	5 ml	Entfernung von Zellrückständen
Puffer AW2 (Ethanol-haltig)	5 ml	Entfernung von Zellrückständen
QIAamp Maxi Spin Columns	50 ml	Bindung der DNA
Puffer AE (Tris-Puffer, pH>9.0)	1 ml	Elution der DNA

Vorbereitung der Blutprobe und Zelllyse

Das Blut wurde bei Raumtemperatur aufgetaut und zur Zelllyse mit 500 μ l Proteinase K versetzt. Diese zerstört Proteine, die dann in zerkleinerter Form leichter von der DNA zu trennen sind und sonst später die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) stören würden. Anschließend wurden 12ml des Guanidiniumhydrochlorid (Guanidiniumchlorid) – haltigen Lysepuffers AL zugegeben und die Probe auf dem Vortexer homogenisiert. Guanidiniumchlorid ist ein chaotropes Salz, das Proteine inaktiviert und denaturiert und ihnen die Hydrathülle entzieht, was eine wichtige Voraussetzung für die Bindung der Nukleinsäuren an die Silikagel-Membran ist. Um optimale Lysebedingungen und einen maximalen DNA-Ertrag zu erreichen, wurde die Probe für 30 Minuten bei 70°C im Wasserbad inkubiert.

Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran

Als Vorbereitung für die Bindung der DNA an die Silikagel-Membran wurden 10ml Ethanol zugegeben. Die Mischung wurde sukzessive auf eine QIAamp Maxi Säule übertragen und jeweils bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) für 3 Minuten zentrifugiert. Nukleinsäuren werden in Anwesenheit chaotroper Salze von der Silikagel-Membran adsorbiert, während Polysaccharide und Proteine nicht binden und somit entfernt werden.

Reinigung und Elution der DNA

Die Protein- und RNA-Kontaminationen wurden nun ausgewaschen um anschließend gereinigte DNA zu erhalten. Hierzu wurde die Probe mit 5ml Puffer AW1 (Guanidin-HCl) versetzt und bei 4000rpm für 2 Minuten zentrifugiert. Um die Guanidiniumchlorid-Salze zu entfernen, wurde ein weiterer Waschschritt mit 5ml ethanolhaltigem, salzarmem Puffer durchgeführt und die Proben für 15 Minuten bei 4000rpm zentrifugiert. Durch Zugabe von 1,5ml Tris-haltigem AE-Puffer und Zentrifugation bei 5000rpm für 2 Minuten erfolgte die Elution der DNA von der Silikagel-Membran. Die gewonnene DNA wurde bis zur weiteren Verwendung bei -80°C gelagert.

4.4.2 Konzentrationsbestimmung der DNA

Für die weitere Prozessierung wurden alle DNA-Proben auf eine Konzentration von 50ng/ μ l eingestellt. Die vorausgehende Konzentrationsbestimmung wurde mit einer Methode durchgeführt, die auf dem Fluoreszenzfarbstoff PicoGreen (Firma Invitrogen, Karlsruhe) basiert, ein Farbstoff der selektiv an doppelsträngige DNA bindet. Der Komplex aus beiden

absorbiert Licht der Wellenlänge 480nm und emittiert bei Anregung durch solches wiederum Licht der Wellenlänge 520nm. Je mehr DNA vorhanden ist, desto größer ist die Intensität des emittierten Lichts. Durch vorherige Bestimmung einer Standardkurve ist so die Messung der DNA-Konzentrationen möglich. Die benötigten Materialien sind in Tabelle 4.7 zusammengestellt.

Tabelle 4.7: Materialien für die Konzentrationsbestimmung

Material / Reagenz / Gerät	Hersteller
Human genomic DNA 100ng/µl	Clontech
PicoGreen dsDNA reagent	Invitrogen
96 well flat bottom plate	Greiner Bio-one
Conductive Roborack Tips (20µl, 200µl, 1000µl)	Perkin Elmer Inc.
Thermo Fast 96 well Plate	ABgene
Win PREP Software	Perkin Elmer Inc.
Wallac 1420 Workstation	Perkin Elmer Inc.
Victor 3 Multilabel Counter 1420	Perkin Elmer Inc.
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer Inc.

Für die Ermittlung der Standardkurve wurde zunächst eine 1:2 Verdünnungsreihe (Tabelle 4.8) eines DNA-Standards der Konzentration 100ng/µl (Firma Clontech, Mountain View, USA) hergestellt. In die Vertiefung A1 einer *Thermo fast 96 well plate* (Firma ABgene, Hamburg) wurden 200µl DNA-Standard vorgelegt und in die Vertiefungen B1 bis H1 jeweils 100µl destilliertes Wasser. Nun wurden mit einer Pipette (Firma Eppendorf, Hamburg) 100µl aus Vertiefung A1 in B1 transferiert und gemischt, dann wiederum aus B1 in C1, so dass die in Tabelle 4.8 gezeigte Verdünnungsreihe bis zum Well G1 entstand. Das Well H1 diente als Nullwert und enthielt nur destilliertes Wasser.

Tabelle 4.8: Verdünnungsreihe zur Ermittlung der Standardkurve

Position	Volumen	Konzentration an genomischer DNA
A1	100µl	100ng/µl
B1	100µl	50ng/µl
C1	100µl	25ng/µl
D1	100µl	12,5ng/µl
E1	100µl	6,25ng/µl
F1	100µl	3,125ng/µl
G1	200µl	1,5262ng/µl
H1	100µl	0

In eine *96 well flat bottom plate* (Firma Greiner, Frickenhausen) wurden pro Vertiefung 50µl autoklaviertes, destilliertes Wasser vorgelegt und zu diesen jeweils 5µl der Standard-Verdünnungsreihe und der 1:10 vorverdünnten zu messenden DNA-Proben in Duplikaten übertragen. Pro Well wurden 145µl PicoGreen-Lösung (5µl/ml TE) mit einer Endverdünnung von 1:200 dazu gegeben. Diese Schritte wurden von einem Pipettierroboter ausgeführt (*Janus Automated Workstation*, Firma Perkin Elmer, Massachusets).

Die Konzentrationsmessung wurde im Victor 3 Multilabel Counter 1420 (Firma Perkin Elmer, Massachusets) durchgeführt. Der Farbstoff PicoGreen wurde mit Licht der Wellenlänge 480nm angeregt und Lichtemissionen der Wellenlänge 520nm wurden gemessen. Die gemessenen Werte wurden auf einen Computer (Optiplex GX620 Pentium 4 HAT, Dell, Frankfurt) übertragen und anhand der Standardkurve wurden die DNA-Konzentrationen und die benötigten Mengen an destilliertem, autoklavierten Wasser für die Konzentrationseinstellung auf 50ng/µl berechnet. Mit dem Janus Pipettierroboter wurden alle Proben auf eine Konzentration von 50ng/µl und ein Endvolumen von 500µl gebracht und bis zur weiteren Verwendung bei -80°C gelagert.

4.4.3 Genotypisierung

Die Genotypisierung der SNPs rs2619528 und rs2619538 erfolgte mit dem iPLEX-Verfahren, einer Technik, die es erlaubt, zeitgleich mehrere SNPs zu untersuchen. Dazu werden drei Schritte benötigt: Zunächst wird die den SNP flankierende Sequenz mittels Polymerase-

Kettenreaktion amplifiziert, um eine für die iPLEX-Reaktion ausreichende Konzentration der Zielsequenz zu erreichen. Im zweiten Schritt werden Extensionsprimer, die unmittelbar vor dem SNP binden, um genau eine dem polymorphen Locus entsprechende Base verlängert. Im letzten Schritt werden die Extensionsprodukte mittels MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation – Time of flight*) Massenspektrometrie analysiert.

Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Mit der PCR wurden jene genomischen Sequenzen amplifiziert, die die zu untersuchenden SNPs rs2619528 und rs2619538 enthalten. Die Primersets, bestehend aus zwei PCR-Primern und einem Extensionsprimer für die iPLEX-Reaktion, wurden vom Programm *AssayDesign 3.1* (Firma Sequenom, San Diego) entworfen. Für die PCR wurde ein Mastemix erstellt, dessen Reagenzien in Tabelle 4.9 aufgeführt sind.

Tabelle 4.9: Benötigte Reagenzien für die PCR

Reagenz	Volumen in einer Reaktion	Hersteller
Wasser	1,850µl	ELGA
PCR-Puffer	0,625µl	Qiagen
MgCl ₂ 25mM	0,325µl	Qiagen
dNTP Mix, 25mM	0,100µl	ABgene
Primer Mix, jeweils 500nM	1,000µl	Qiagen
Hotstar Taq Polymerase, 5U/µl	0,100µl	Qiagen

Tabelle 4.10: Verwendete Primer für die PCR

SNP-ID	Primer 1	Primer 2	Amplikon-Länge
rs2619528	ACGTTGGATGCCATTCTT AAGCTTAGTAGTG	ACGTTGGATGGAGTT TTTGGGATTGGATGC	83
rs2619538	ACGTTGGATGAGTGAGGT AAGTAGCACAAG	ACGTTGGATGTCACT GTTTCATTGCTGGG	105

Der Mastemix und je 12,5ng (2,5µg) DNA wurden mit Hilfe eines Pipettierroboters (Firma Microlab, Hamilton) auf die Vertiefungen einer *384 well plate* (Firma ABgene, Hamburg)

verteilt und anschließend die PCR in *Thermocyclern* (Firma Applied Biosystems, Foster City) durchgeführt.

Durch anfängliche Erhitzung auf 95°C für 5 Minuten wird die DNA denaturiert. Für einen Zyklus wurde eine Denaturierung von 20 Sekunden bei 95°C verwendet, gefolgt von einer Abkühlung auf 56°C für 30 Sekunden, welche die Bindung der Primer an die Einzelstränge der DNA (Annealing) bewirkt. Schließlich folgt eine Erhitzung auf 72°C für eine Minute, so dass die Elongation der Primer durch die Taq-Polymerase erfolgt. Insgesamt werden 45 PCR-Zyklen durchlaufen und im Anschluss daran folgt noch eine dreiminütige Extensionsphase bei 72°C.

Um die iPLEX-Reaktion ablaufen zu lassen, müssen überschüssige dNTPs aus der initialen PCR dephosphoryliert werden. Dies geschah mit Hilfe der *Shrimp Alkaline Phosphatase* (SAP, Firma Sequenom, San Diego). Hierzu wurden 1,53µl autoklaviertes Wasser, 0,17µl SAP-Puffer und 0,3µl SAP-Enzym gemischt und zu jeder PCR-Reaktion gegeben. Nach Inkubation des Reaktionsansatzes im *Thermocycler* (Applied Biosystems, Foster City) für 40 Minuten bei 37°C wurden durch Erhitzung auf 85°C für 10 Minuten die SAPs inaktiviert.

Extensions-Reaktion

Bei der Extend-Reaktion kommen ausschließlich ddNTPs zum Einsatz, an die wegen ihrer fehlenden 3'-Hydroxylgruppe kein weiteres Nukleotid angehängt werden kann, was dann zum Kettenabbruch führt. Die entstandenen Extensionsprodukte werden mit dem MALDI-TOF Verfahren weiter analysiert. Die Extend-Primer wurden so entworfen, dass sie unmittelbar neben den zu untersuchenden SNPs rs2619528 und rs2619538 an die amplifizierte DNA binden (Tabelle 4.11; Abb. 4.1).

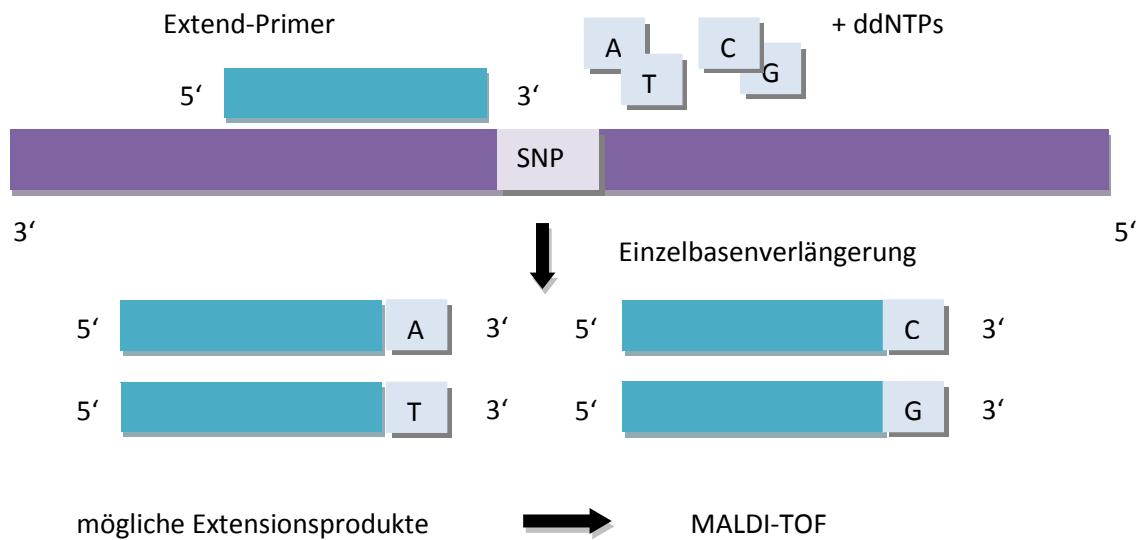


Abb. 4.1: Prinzip der iPLEX-Reaktion

Tabelle 4.11: Verwendete Primer für die Extensions-Reaktion

SNP-ID	Extend-Primer
rs2619528	GGAGTGGATGCACAACCATGTGAA
rs2619538	AGACAGAGCAGTTACATC

Tabelle 4.12: Reagenzien für die Extensions-Reaktion

Reagenz	Volumen	Hersteller
iPLEX Buffer Plus	0,200µl	Sequenom
iPLEX Enzym	0,041µl	Sequenom
iPLEX Termination Mix	0,200µl	Sequenom
Autoklaviertes Wasser	0,755µl	Sequenom
Primermix (7µM bis 14µM)	0,804µl	Sequenom

Die in Tabelle 4.12 aufgeführten Reagenzien wurden gemischt und je 2µl davon zu den Produkten der SAP-Reaktion gegeben. Die Platten wurden abzentrifugiert und die PCR im *Thermocycler* (Firma Applied Biosystems, Foster City) durchgeführt. Für die Extensionsreaktion wurde nach folgendem Protokoll vorgegangen:

Denaturierung	94°C (30 Sek)		
	94°C (5 Sek)		
Annealing	52°C (5 Sek)	5 Zyklen	
Extension	80°C (5 Sek)		
	72°C (3 Min)		

MALDI-TOF-Verfahren

MALDI-TOF ist ein massenspektrometrisches Verfahren, bei dem der Analyt in eine Matrix eingebaut und anschließend mit Laser bestrahlt wird. Dadurch kommt es zur Ionisation und die entstandenen geladenen Teilchen werden im elektrischen Feld beschleunigt bis sie auf einen Detektor treffen (Abb. 4.2). Dabei wird die Flugzeit (TOF, *time of flight*), also die Zeit zwischen Laserbestrahlung und Auftreffen auf dem Detektor, bestimmt. Es gilt folgender Zusammenhang für Flugzeit (t), Masse (m) und Ladung (z) der Teilchen:

$$t \sim \sqrt{\frac{m}{z}}$$

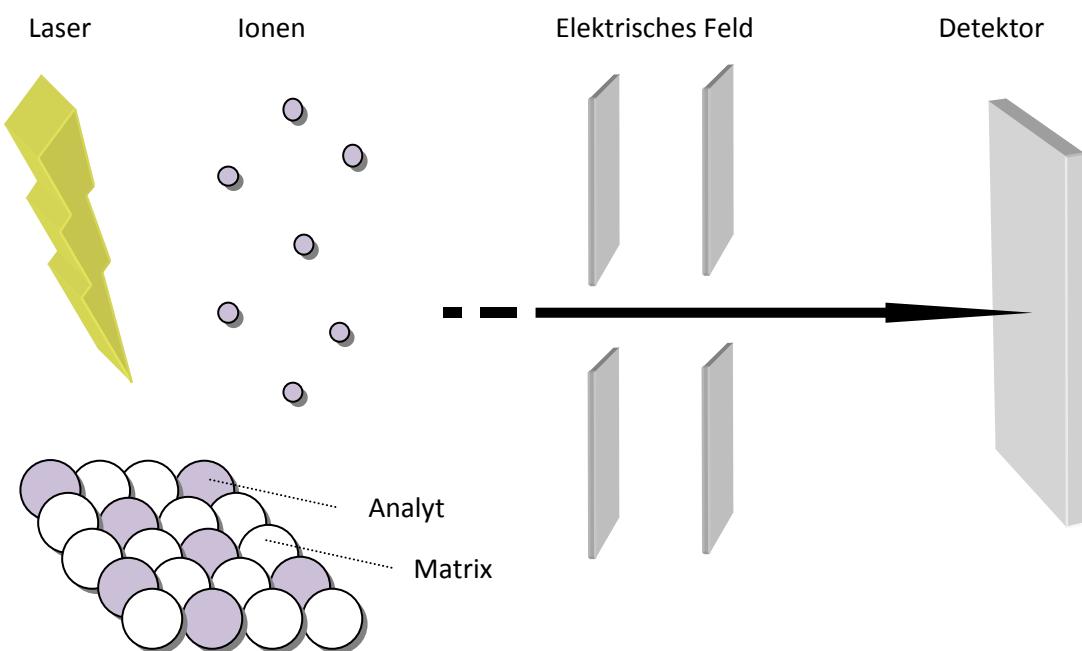


Abb. 4.2: Prinzip des MALDI-TOF-Verfahrens

Die Messung erfolgte mit dem MassARRAY MALDI-TOF-System (Firma Sequenom, San Diego). Hierzu wurden mit Hilfe des MassARRAY POINT Nanodispensers (Firma Sequenom, San Diego) jeweils 0,5 μ l der Extensionsprodukte aus der 384 *well plate* auf spezielle Siliziumchips (SpectroCHIPS, Firma Sequenom, San Diego) übertragen.

Diese Chips wurden in das Massenspektrometer eingeführt und dort der Laserbestrahlung ausgesetzt. Die unterschiedlichen Flugzeiten der Extensionsprodukte wurden gemessen und mit der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Firma Sequenom, San Diego) der Genotyp bestimmt.

4.4.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung geschah mit Hilfe der PASW (Predictive Analytics SoftWare) Statistics 18.0 Software (Statistical Package for Social Sciences, Inc Chicago, 2009).

Es wurden MANOVAs (Multivariate Varianzanalysen) unter Integration der sieben STAXI-Skalen (SA, TA, TA/T, TA/R, AI, AO, AC) und der Faktoren Genotyp/Allel und Geschlecht berechnet, kontrolliert nach Alter und Bildungsgrad (gering, mittel, hoch). Mit dem χ^2 -Test wurde das Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts für die Genotypenverteilung bestätigt.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0.05$ festgelegt, $p \leq 0.1$ wurde als Trend gewertet.

5 Ergebnisse

Um den Zusammenhang zwischen den Polymorphismen rs2619528 und rs2619538 im DTNBP1-Gen (Abb. 5.1) und den Ausprägungen von Ärger bzw. Ärgerausdruck zu untersuchen, wurde bei allen Probanden eine Genotypisierung beider SNPs vorgenommen und das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI) durchgeführt.

Insgesamt wurden 1135 Probanden untersucht, darunter 628 Frauen (55,3%) und 507 Männer (44,7%). Die Teilnehmer waren zwischen 19 und 79 Jahren alt, das durchschnittliche Alter betrug 45,74 Jahre (SD=15,72).

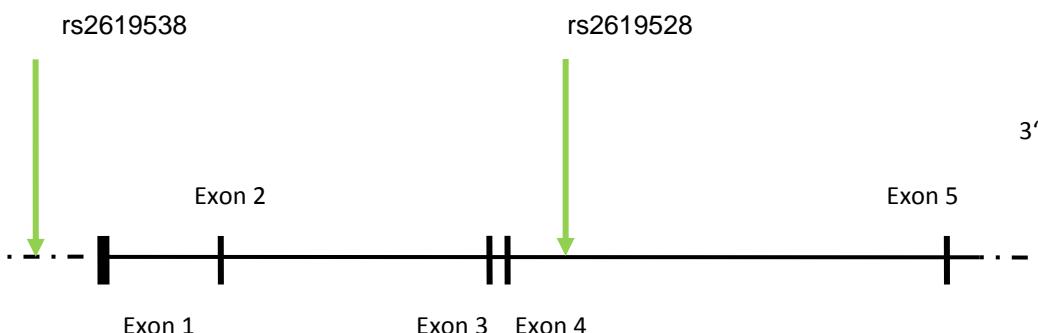


Abb. 5.1: Position der SNPs rs2619538 und rs2619528 auf dem Gen DTNBP1

5.1 Analyse des DTNBP1 Polymorphismus rs2619528

Der Basenaustausch-Polymorphismus rs2619528 liegt im Intron 4 des Gens DTNBP1, also in einer nicht kodierenden Region, und bewirkt den Austausch der Basen Adenin (A) und Guanin (G) und führt entsprechend seiner intronischen Lokalisation nicht zu einer Änderung der Aminosäuresequenz.

Analyse der Genotypen

Die Genotypen (AA, AG, GG) wurden in Zusammenhang mit den Ergebnissen der sieben STAXI-Skalen untersucht. Die Genotypenverteilung der Stichprobe lag innerhalb des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts ($p=0.539$).

Ergebnisse

Tabelle 5.1: Verteilung der Genotypen on rs2619528 innerhalb des Probandenkollektivs

Genotyp	Anzahl	Anteil
AA	51	4,50 %
AG	362	32,0 %
GG	717	63,5 %

Der Genotyp GG tritt hier mit einem Anteil von 63,5 % am häufigsten auf, während der Genotyp AA mit 4,50 % die geringste Frequenz aufweist (Tab. 5.1). Der Genotyp zeigte keinen Haupteffekt ($F = 1,175$; $p = 0,288$; $df = 14/2234$). Wie Tabelle 5.2 zu entnehmen ist, besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Genotyp und dem Mittelwert in der Skala Ärgerkontrolle (AC) ($p = 0,050$; $F = 3,011$; $df = 1/1122$). Bei allen anderen STAXI-Skalen ist keine signifikante Assoziation zu erkennen.

Die höchsten Werte für Ärgerkontrolle erreichten Personen mit Genotyp AA ($MW = 26,117$) gefolgt von Genotyp GG ($MW = 25,376$). Heterozygote Probanden des Genotyps AG weisen die niedrigsten Werte für Ärgerkontrolle auf ($MW = 24,851$) (Abb. 5.2).

Ärgerkontrolle (AC) - Skala

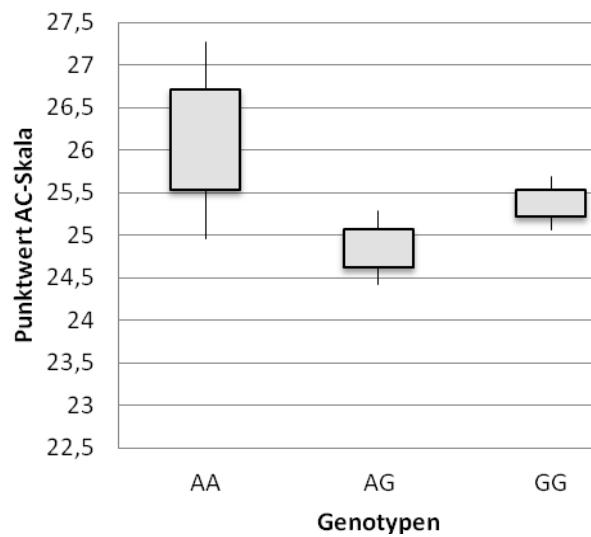


Abb. 5.2: Darstellung der Mittelwerte (mit Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall) für Ärgerkontrolle in Abhängigkeit von den Genotypen. Die höchsten Werte erreichen Homozygote mit Genotyp AA, Genotyp GG liegt in der Mitte. Die niedrigsten Werte liegen vor für Heterozygote mit Genotyp AG.

Ergebnisse

Tabelle 5.2: Mittlere Punktwerte (MW) in den sieben Skalen des STAXI in Abhängigkeit von den Genotypen AA, AG, GG. Für die Skala Ärgerkontrolle (AC) liegt eine signifikante Assoziation vor.

STAXI-Skala	AA MW(SD)	AG MW(SD)	GG MW(SD)	F	p
Ärgerzustand (SA)	10,538 (0,399)	11,227 (0,150)	11,313 (0,108)	1,775	0,170
Ärgerdisposition (TA)	15,124 (0,518)	16,014 (0,195)	15,981 (0,139)	1,352	0,259
Ärger-Temperament (TA/T)	6,675 (0,252)	6,966 (0,095)	7,007 (0,068)	0,820	0,441
Ärger-Reaktion (TA/R)	8,449 (0,350)	9,051 (0,132)	8,975 (0,094)	1,294	0,275
Ärgerausdruck nach Innen (AI)	14,339 (0,583)	14,854 (0,219)	14,823 (0,157)	0,350	0,705
Ärgerausdruck nach Außen (AO)	10,971 (0,400)	11,435 (0,150)	11,141 (0,108)	1,469	0,231
Ärgerkontrolle (AC)	26,117 (0,589)	24,851 (0,221)	25,376 (0,159)	3,011	0,050

Analyse der Allelfrequenz

Für die Allele A und G des Polymorphismus rs2619528 liegt eine minimale Allelfrequenz (MAF) von 0,24 vor. Innerhalb des Studienkollektivs war Allel G mit 79,5% weit häufiger vertreten als Allel A (20,5 %) (Tab. 5.3).

Die beiden Allele zeigten keinen Haupteffekt ($p = 0,328$; $F = 1,151$; $df = 7/2248$). Es wurde auch keine signifikante Assoziation zwischen den Allelen und den verschiedenen STAXI-Skalen gefunden (Tab. 5.4).

Ergebnisse

Tabelle 5.3: Verteilung der Allele A und G innerhalb des Probandenkollektivs

Allel	Anzahl	Anteil
A	464	20,5 %
G	1796	79,5 %

Tabelle 5.4: Mittlere Punktwerte (MW) der sieben STAXI-Skalen in Abhängigkeit von den Allelen A/G

STAXI-Skala	Allel A MW(SD)	Allel G MW(SD)	F	p
Ärgerzustand (SA)	11,076 (0,133)	11,288 (0,068)	2,032	0,154
Ärgerdisposition (TA)	15,821 (0,171)	15,987 (0,088)	0,749	0,387
Ärger-Temperament (TA/T)	6,903 (0,083)	6,998 (0,043)	1,042	0,308
Ärger-Reaktion (TA/R)	8,920 (0,116)	8,991 (0,059)	0,290	0,591
Ärgerausdruck nach Innen (AI)	14,740 (0,193)	14,825 (0,099)	0,152	0,696
Ärgerausdruck nach Außen (AO)	11,334 (0,132)	11,200 (0,068)	0,821	0,365
Ärgerkontrolle (AC)	25,128 (0,195)	25,275 (0,100)	0,448	0,503

5.2 Analyse des DTNBP1 Polymorphismus rs2619538

Analyse der Genotypen

Die Genotypverteilung der Stichprobe lag innerhalb des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts ($p=0,509$). Mit 50,5% kommt der heterozygote Genotyp AT am häufigsten vor, gefolgt von TT (29,7%) und AA (19,8%) (Tab. 5.5). Auch bei diesem Polymorphismus wurden die Genotypen im Zusammenhang mit den erzielten Ergebnissen in den STAXI-Skalen untersucht.

Ergebnisse

Tabelle 5.5: Verteilung der Genotypen (AA, AT, TT) von rs2619538 innerhalb des Probandenkollektivs

Genotyp	Anzahl	Anteil
AA	225	19,8 %
AT	573	50,5 %
TT	337	29,7 %

Der Genotyp zeigte keinen Haupteffekt ($p = 0,448$; $F = 1,002$; $df = 14/2244$). Es ist jedoch eine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und Punktewert in der Skala Ärger-Temperament (TA/T) zu finden ($p = 0,046$; $F = 3,090$; $df = 2/1127$). Außerdem lässt sich für die Skala Ärgerzustand (SA) ($p = 0,071$; $F = 2,652$; $df = 2/1127$) und die Skala Ärgerausdruck nach Außen (AO) ($p = 0,090$; $F = 2,414$; $df = 2/1127$) jeweils ein Trend feststellen.

Tabelle 5.6: Mittlere Punktewerte (MW) in den sieben STAXI-Skalen in Abhängigkeit von den Genotypen AA, AT, TT.

STAXI-Skala	AA MW(SD)	AT MW(SD)	TT MW(SD)	F	p
Ärgerzustand (SA)	11,063 (0,193)	11,423 (0,120)	11,013 (0,155)	2,652	0,071
Ärgerdisposition (TA)	15,758 (0,249)	16,145 (0,155)	15,732 (0,201)	1,675	0,188
Ärger-Temperament (TA/T)	6,908 (0,121)	7,103 (0,075)	6,807 (0,098)	3,090	0,046
Ärger-Reaktion (TA/R)	8,855 (0,169)	9,043 (0,105)	8,925 (0,136)	0,531	0,588
Ärgerausdruck nach Innen (AI)	14,562 (0,281)	15,031 (0,174)	14,538 (0,226)	1,907	0,149
Ärgerausdruck nach Außen (AO)	11,142 (0,193)	11,407 (0,120)	10,987 (0,156)	2,414	0,090
Ärgerkontrolle (AC)	25,275 (0,285)	25,052 (0,177)	25,622 (0,230)	1,927	0,146

Ergebnisse

Die höchsten Werte in der Skala Ärgerzustand erreichten Heterozygote mit Genotyp AT (MW=11,423), gefolgt vom Genotyp AA (MW=11,063). Die niedrigsten Ärgerzustands-Werte lagen vor bei Probanden mit Genotyp TT (MW=11,013) (Abb. 5.3).

Die höchsten Werte in der Skala Ärger-Temperament liegen für den heterozygoten Genotyp AT vor (MW=7,103), gefolgt von Genotyp AA (MW=6,908). Die niedrigsten Werte wurden bei Versuchspersonen mit Genotyp TT gefunden (MW=6,807) (Abb. 5.4).

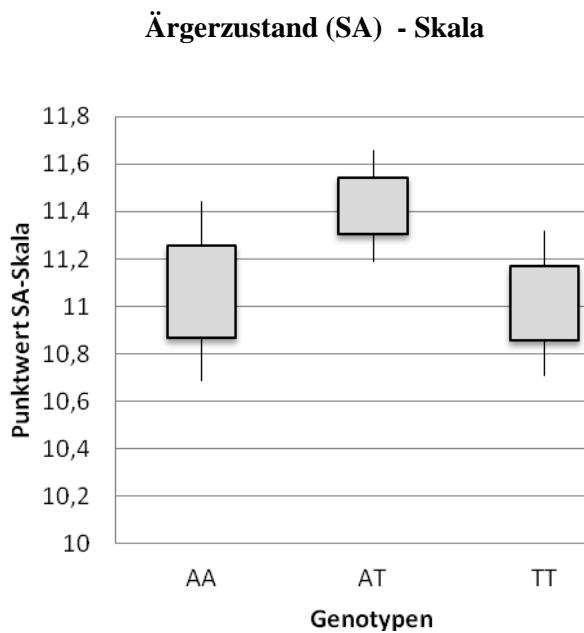


Abb. 5.3: Darstellung der Mittelwerte (mit Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall) für die Ärgerzustand-Skala in Abhängigkeit von den Genotypen AA, AT, TT. Es liegt ein Trend vor ($p=0,071$; $F=2,652$; $df=2/1127$).

Ergebnisse

Ärger-Temperament (TA/T) -Skala

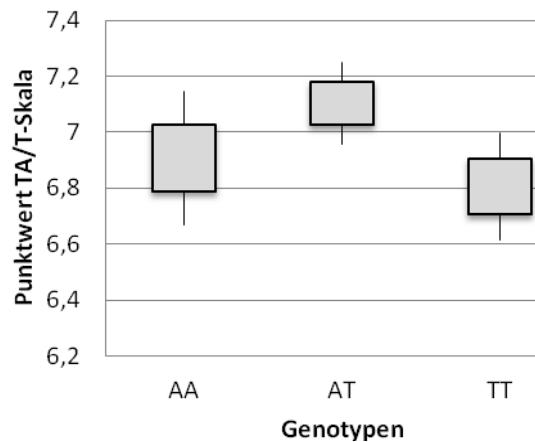


Abb. 5.4: Darstellung der Mittelwerte (mit Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall) in der Skala Ärger-Temperament (TA/T) in Abhängigkeit von den Genotypen AA, AT, TT. Die Assoziation zwischen Genotyp und TA/T-Skala ist signifikant ($p=0,046$; $F=3,090$; $df=2/1127$).

Die höchsten Werte in der Skala Ärgerausdruck nach Außen (AO) liegen für den heterozygoten Genotyp AT vor ($MW=11,407$), gefolgt vom homozygoten Genotyp AA ($MW=11,142$). Die niedrigsten AO-Werte zeigten sich bei Probanden mit Genotyp TT ($MW=10,987$) (Abb. 5.5).

Ärgerausdruck nach Außen (AO) - Skala

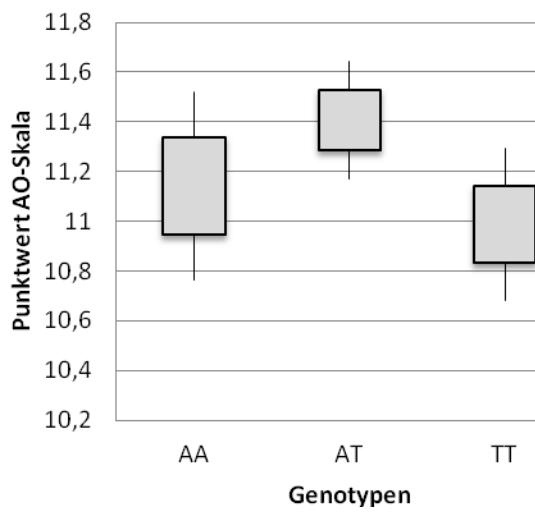


Abb. 5.5: Darstellung der Mittelwerte (mit Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall) in der Skala AO in Abhängigkeit von den Genotypen AA, AT, TT. Es liegt ein Trend vor ($p=0,090$; $F=2,414$; $df=2/1127$).

Ergebnisse

Analyse der Allelfrequenz

Für die Allele A und T des DTNBP1 Polymorphismus rs2619538 liegt eine minimale Allelfrequenz (MAF) von 0,40 vor. Innerhalb des untersuchten Probandenkollektivs war Allel T mit 54,9 % etwas häufiger vertreten als Allel A (45,1%).

Tabelle 5.6: Verteilung der Allele A und T innerhalb der untersuchten Probandenkollektive

Allel	Anzahl	Anteil
A	1023	45,1 %
T	1247	54,9 %

Die Allele zeigten keinen Haupteffekt ($p = 0,869$; $F = 0,453$; $df = 7/2258$) und es bestand keine signifikante Assoziation zwischen den Allelen und den zugehörigen Punktewerten der STAXI-Skalen (Tab. 5.7).

Tabelle 5.7: Mittlere Punktewerte (MW) in den STAXI-Skalen in Abhängigkeit von den Allelen A/T.

STAXI-Skala	Allel A MW(SD)	Allel T MW(SD)	F	p
Ärgerzustand (SA)	11,260 (0,090)	11,202 (0,081)	0,232	0,630
Ärgerdisposition (TA)	15,975 (0,116)	15,921 (0,105)	0,119	0,730
Ärger-Temperament (TA/T)	7,019 (0,057)	6,942 (0,051)	1,015	0,314
Ärger-Reaktion (TA/R)	8,959 (0,079)	8,980 (0,071)	0,038	0,846
Ärgerausdruck nach Innen (AI)	14,821 (0,131)	14,760 (0,118)	0,118	0,731
Ärgerausdruck nach Außen (AO)	11,292 (0,090)	11,179 (0,081)	0,873	0,350
Ärgerkontrolle (AC)	25,148 (0,133)	25,360 (0,120)	1,403	0,236

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wird der Zusammenhang zwischen den Polymorphismen rs2619528 und rs2619538 des DTNBP1-Gens und Persönlichkeitsmerkmalen, die mittels State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI) erhoben wurden, untersucht. Der Polymorphismus rs2619528 liegt in Intron 4 und bewirkt einen Austausch der Basen Adenin (A) und Guanin (G), während rs2619538 in der potentiellen Promotorregion von DTNBP1 lokalisiert ist.

Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI) ist ein Fragebogen zu Erfassung von Ärger und Ärgerausdruck und besteht aus sieben Skalen, die hier getrennt betrachtet wurden, wobei die Skalen „Ärger-Temperament“ (TA/T) und „Ärger-Reaktion“ (TA/R) Unterteilungen der Ärgerdispositions-Skala (SA) sind.

Sowohl Genotypen als auch Allele beider SNPs wurden mit den einzelnen Skalen des STAXI in Zusammenhang gesetzt, mit dem Ziel, möglicherweise vorhandene Beziehungen festzustellen.

Bei keinem der beiden SNPs wurde ein Haupteffekt von Allelen oder Genotypen auf die mittleren Punktswerte in den Skalen des STAXI festgestellt. Für den SNP rs2619528 besteht eine signifikante Assoziation des Genotyps mit der Skala „Ärgerkontrolle“ (AC), wobei Träger von AA die höchsten Punktswerte erreichten und heterozygote AG-Träger die niedrigsten. Bei der getrennten Betrachtung der Allele mit einzelnen Skalen konnte keine Assoziation nachgewiesen werden.

Für die Genotypen des SNPs rs2619538 zeigte sich ein Trend in den Skalen „Ärgerzustand“ (SA) und „Ärgerausdruck nach Außen“ (AO), sowie eine signifikante Assoziation mit der Skala „Ärger-Temperament“ (TA/T). In allen drei Skalen erreichten heterozygote Träger des Genotyps AT die höchsten Punktswerte und TT-Träger die niedrigsten. Auch für diesen SNP konnte bei der getrennten Betrachtung der Allele keine Assoziation mit einer der STAXI-Skalen gefunden werden.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass in der vorliegenden Arbeit beide SNPs Zusammenhänge mit Unterskalen des STAXI aufweisen, wobei es bisher keine ähnlichen

Studien zu DTNBP1 und Ärger oder aggressivem Verhalten bei gesunden Personen gibt, die als Vergleich herangezogen werden könnten. Es bleibt zu diskutieren, ob die untersuchten SNPs im DTNBP1-Gen tatsächlich Persönlichkeitseigenschaften beeinflussen und über welche Mechanismen dies gegebenenfalls geschieht.

6.2 Diskussion der Methoden

Zusammensetzung und Auswahl der Stichprobe

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 1135 Probanden untersucht, davon waren 55,3% weiblich und 44,7% männlich. Die Altersspanne der Teilnehmer reichte von 19 bis 79 Jahre, das Durchschnittsalter lag somit bei 45,74 Jahren (SD=15,72).

Im Handbuch zur Durchführung und Auswertung des STAXI gibt Spielberger Normwerte nach Alter und Geschlecht aufgeteilt an. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Faktoren Alter und Geschlecht die Ergebnisse durchaus beeinflussen können (Spielberger 1988). Weitere Studien belegen, dass höhere Testosteron-Werte mit Ärger und Aggression einhergehen (Peterson & Harmon-Jones 2011; O'Connor et al. 2004), so dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der Ausprägung von Ärger naheliegend sind. Bei der Berechnung der Ergebnisse wurden aus diesem Grund Alter und Geschlecht als Kovariablen mit einbezogen, ein Einfluss auf die Testergebnisse ist also nicht zu erwarten.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte ohne Vorauswahl durch randomisiert versendete Einladungen an Bewohner der Stadt München. Personen, die Interesse an der Studienteilnahme äußerten, wurden daraufhin genauer befragt, um die Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen.

Bei genauerer Betrachtung der Stichprobenzusammensetzung zeigte sich, dass Probanden mit höherem Schulabschluss 44,2 % des gesamten Probandenkollektivs ausmachten. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Personen mit höherer Schulbildung größeres Interesse an wissenschaftlichen Fragestellungen haben.

Die Zusammensetzung der Stichprobe entspricht somit nicht genau derjenigen in der Bevölkerung. Die Sozialisation durch Elternhaus und Schule beeinflusst jedoch auch die Entwicklung von Persönlichkeitsmerkmalen, so dass der Bildungsgrad bei der

Studiendurchführung auch berücksichtigt werden sollte. Aus diesem Grund wurde bei der Auswertung der Ergebnisse auch nach Schulabschluss kontrolliert.

Für die weitere Auswahl der Probanden wurde ein mehrstufiges Screeningverfahren eingesetzt, das dem Ausschluss neuropsychiatrischer Auffälligkeiten diente. Zudem sollten auch in der Verwandtschaft (einschließlich dritten Grades) des Befragten keinerlei psychiatrische Erkrankungen vorliegen, um eine erbliche Disposition in der Familie weitgehend auszuschließen. Dies ist insofern von Bedeutung, da psychiatrische wie auch neurologische Erkrankungen mit erheblichen Veränderungen von Persönlichkeitsmerkmalen einhergehen können. Als Beispiele für solche Erkrankungen seien an dieser Stelle Schizophrenie oder Depression aufgeführt (Handel et al. 2007; Brooks & McKinlay 1983; Kennedy et al. 1992). Deshalb ist es wünschenswert, die Erhebung von Persönlichkeitsmerkmalen an einer Stichprobe durchzuführen, die neurologisch und psychiatrisch als unauffällig anzusehen ist.

Das Screening der Probanden erfolgte auf der ersten Stufe durch telefonische Befragung mit einem standardisierten Fragebogen. Auch in allen weiteren Schritten des Screenings kamen standardisierte und etablierte Verfahren (Anamnese, SKID I und II, LEBI, FHAM, etc.) zum Einsatz, um den Effekt einer subjektiven Bewertung durch den Untersucher so gering wie möglich zu halten. Trotz allem erfordern diese Verfahren immer wieder eine individuelle Einschätzung durch den Testleiter, welche abhängig von dessen subjektivem Eindruck und seinem Grad an Erfahrung mit neuropsychiatrischen Erkrankungen durchaus variieren kann. Zur Minimierung dieses Einflusses wurden die Mitarbeiter der Studie nach standardisierten Vorgaben ausführlich in die Testverfahren eingearbeitet. Durchführung und Ergebnisse der Tests wurden regelmäßig von der Studienleitung evaluiert um individuelle Unterschiede möglichst gering zu halten.

Obwohl die Anonymität der Probanden gänzlich gewahrt wurde, ist es denkbar, dass bestimmte Angaben zur eigenen Krankheitsgeschichte oder zu Erkrankungen von Verwandten nicht vollständig gemacht wurden. Dies kann sowohl auf eine ablehnende Haltung, als auch auf das fehlende Wissen des Probanden zurückzuführen sein. Dabei spielt eine Rolle, dass gerade psychiatrische Erkrankungen häufig gesellschaftlich stigmatisiert sind und auch in der Verwandtschaft nicht offen angesprochen werden. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit dies einen Effekt auf die Ergebnisse der Studie ausgeübt hat, da bisher noch keine Daten aus vergleichbaren Studien vorliegen.

Diskussion

Für die Durchführung von Assoziationsstudien ist die Abstammung der Studienteilnehmer von großer Bedeutung, da verschiedene Populationen Unterschiede in der Verteilung von Allelen und Genotypen aufweisen, wodurch Ergebnisse von Assoziationsstudien erheblich beeinflusst werden können.

Zum Vergleich von Allel- und Genotypfrequenzen der vorliegenden Stichprobe mit jenen aus unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen können Daten des internationalen HapMap-Projekts herangezogen werden. Ziel des Projekts ist die Identifikation genetischer Variationsmuster, die als Erklärung verschiedener Krankheiten herangezogen werden können.

Hierfür wurden Proben aus Nigeria, Japan, China und den Vereinigten Staaten untersucht und die Daten der Öffentlichkeit zugänglich gemacht (International HapMap Project, 2011). Die Tabellen 6.1 und 6.2 zeigen die Häufigkeiten von Genotypen und Allelen der hier untersuchten SNPs in verschiedenen Populationen.

Vor allem bei rs2619538 sind erhebliche Unterschiede zu erkennen. Beispielsweise ist in der asiatischen Bevölkerung fast ausschließlich Genotyp AA zu finden, während dieser in der afrikanischen Gruppe nur zu 11,9% vertreten ist. Die Häufigkeit von Genotyp TT liegt in der getesteten asiatischen Population unterhalb der Nachweigrenze, während in den anderen beiden Gruppen fast die Hälfte der Personen Träger sind. Dies verdeutlicht, wie wichtig die Abstammung der Probanden für genetische Assoziationsstudien ist.

Diskussion

Tabellen 6.1 und 6.2: HapMap-Daten für die SNPs rs2619528 und rs2619538; Häufigkeiten in Prozent (International HapMap Project 2011)

	Genotyphäufigkeiten			Allelhäufigkeiten	
	AA	AG	GG	A	G
rs2619528	AA	AG	GG	A	G
HapMap-CEU	3,50	31,0	65,5	19,0	81,0
HapMap-HCB	-	14,0	86,7	7,00	93,0
HapMap-JPT	2,30	14,0	83,7	9,30	90,7
HapMap-YRI	10,0	53,3	36,7	36,7	63,3
Münchner Stichprobe	4,5	32,0	63,5	20,5	79,5
Genotyphäufigkeiten			Allelhäufigkeiten		
rs2619538	AA	AT	TT	A	T
HapMap-CEU	18,6	40,7	40,7	39,0	61,0
HapMap-HCB	95,6	4,40	-	97,8	2,20
HapMap-JPT	97,7	2,30	-	98,8	1,20
HapMap-YRI	11,9	42,4	45,8	33,1	66,9
Münchner Stichprobe	19,5	50,5	29,5	45,1	54,9

CEU=Amerikaner mit europäischer Abstammung; HCB=Chinesische Population; JPT=Japanische Population; YRI=Nigerianer(Yoruba)

In die untersuchte Stichprobe wurden ausschließlich Probanden deutscher Abstammung eingeschlossen. Auch Eltern und Großeltern mussten deutschstämmig sein. Dieses Probandenkollektiv stimmt am ehesten mit der HapMap-Gruppe CEU überein, in die Amerikaner mit europäischen Vorfahren eingehen. Diese Übereinstimmung zeigt sich auch in der Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen innerhalb der untersuchten Stichprobe.

Die Probanden wurden detailliert zu ihrer Abstammung befragt, so dass eine Beeinflussung durch populationsbedingte Effekte fast gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI)

Nachdem die Probanden das Screening und das klinische Interview durchlaufen haben, wurde ihnen das STAXI neben anderen Fragebögen zur Bearbeitung mit nach Hause gegeben. Das STAXI ist ein etablierter Fragebogen zur Erfassung von Ärger und Ärgerausdruck und wird in

der klinischen Diagnostik, sowie bei wissenschaftlichen Fragestellungen angewendet. Die Bearbeitungszeit liegt bei etwa zehn Minuten.

Die Durchführung des Tests erfolgte nicht unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen, da die Probanden die Fragebögen nach dem Termin in der Klinik mitnahmen und anschließend ausgefüllt an uns zurück schickten. Bei einer gesamten Bearbeitungszeit für die Fragebögen (MMPI-2, FAF, STAXI, etc.) von etwa drei Stunden wäre eine nachlassende Motivation des Probanden denkbar. Die Anweisung im Test-Handbuch lautet jedoch, bei Beeinträchtigungen der Testsituation oder Hinweisen auf eine eingeschränkte Motivation von der Auswertung abzusehen.

Eine Bearbeitung des STAXI zu Hause hat gegenüber den Testbedingungen in der Klinik den Vorteil, dass der Eindruck der Anonymität beim Probanden gestärkt wird. Es besteht keine soziale Interaktion mit dem Untersucher, so dass die Items in Ruhe und unbeeinflusst beantwortet werden können.

Jedem Teilabschnitt des STAXI geht eine kurze, gut verständliche Instruktion voraus, die eine sachgemäße Beantwortung der Items ermöglichen sollte. Diese Instruktionen sind insofern von Bedeutung, da sich die Aussagen im STAXI entweder auf den momentanen Gefühlezustand oder auf allgemeine Tendenzen beziehen. Da es sich um gut verständliche Instruktionen handelt, kann bei der Interpretation der Ergebnisse davon ausgegangen werden, dass der Test entsprechend der Anleitung vom Probanden ausgefüllt wurde. Eine starke kognitive Beeinträchtigung der Studienteilnehmer, die der sachgemäßen Durchführung des STAXI im Weg stehen würde, konnte im Vorfeld durch das HAWIE-R ausgeschlossen werden.

Dennoch bleibt zu beachten, dass es sich beim STAXI um einen Fragebogen zur Selbsteinschätzung handelt. Somit unterliegt die Beantwortung der Items der subjektiven Beurteilung des Probanden, wobei die Vier-Punkte-Rating-Skala eine differenzierte Einschätzung erlaubt.

Die bei solchen Tests auftretende Antworttendenz zu sozial erwünschtem Verhalten wurde durch die gleichzeitige Durchführung des MMPI abgefangen. Dieser enthält Skalen zur Aufdeckung solcher Tendenzen, so dass hier auffällige Testpersonen von der Studie ausgeschlossen wurden.

Das STAXI wird als etabliertes Verfahren zur Erfassung von Ärger und Ärgerausdruck im klinischen Alltag und in der Forschung eingesetzt. Die Unterscheidung von Ärger in Zustand

und Disposition, basierend auf dem State-Trait-Modell von Spielberger, erlaubt eine differenzierte Betrachtung dieser Emotion. Zudem spielen die Ausdrucksformen von Ärger und die Bemühungen, diesen zu kontrollieren, eine wichtige Rolle in der Psychosomatik sowie in der Pathogenese psychischer Erkrankungen. Insgesamt stellt das STAXI für die vorliegende Fragestellung sicherlich ein adäquates Erhebungs-Instrument dar, eine bessere Kontrolle der Durchführungsbedingungen wäre für die Interpretation der Ergebnisse jedoch von Vorteil.

6.3 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

Es wird angenommen, dass die Entwicklung von Persönlichkeitseigenschaften zu einem Anteil von etwa 50% auf genetische Faktoren zurückzuführen ist (Bouchard 1994). Die Unterscheidung, inwiefern bestimmte Eigenschaften durch Genetik oder Umweltfaktoren beeinflusst sind, fällt jedoch aufgrund von Gen-Umwelt-Interaktionen schwer (Reuter 2010). Zudem ist bei solchen Fragestellungen zu bedenken, welche gesellschaftlichen und ethischen Konsequenzen daraus folgen, eine genetische Determination von Persönlichkeit und Verhalten anzunehmen. Dies spielt vor allem bei Ärger eine Rolle, da dieser als aggressionsaffine, und somit zum Teil schädliche Emotion die Frage nach der Ursache aggressiver Impulse aufwirft.

Zwillings- und Adoptionsstudien untersuchten die Heritabilität von Ärger-Ausprägungen mit dem Ergebnis, dass sowohl bei Disposition als auch bei Ärger-Kontrolle genetische Einflüsse eine wichtige Rolle spielen (Rebollo & Boomsma 2006; Cates et al. 1993; Wang et al. 2005). In diesem Zusammenhang wurden vor allem Gene des serotonergen Systems sowie Katecholamin-assozierte Gene untersucht, von denen einige eine Assoziation zur Ausprägung von Ärger zeigten.

Die Skalen des STAXI liefern zum einen ein Maß für die Disposition zu Ärger, zum anderen erlauben sie eine Aussage zu Ausprägungen dieser Emotion und zur Art und Weise wie eine Person mit Ärger umgeht und ihn äußert.

Die höheren Werte der AA-Homozygoten für rs2619528 in der Skala „Ärgerkontrolle“ bedeuten, dass Träger dieses Genotyps mehr Anstrengungen betreiben, um ihre Emotionen in Ärger-auslösenden Situationen zu kontrollieren, was durchaus eine sozial erwünschte Verhaltensweise darstellt.

Diskussion

Die AT-Heterozygoten für rs2619538 zeigten in den Skalen „Ärgerzustand“ (SA), „Ärger-Temperament“ (TA/T) und „Ärgerausdruck nach Außen“ (AO) die höchsten Werte. Dies lässt sich so interpretieren, dass Träger des Genotyps AT intensivere Ärgergefühle erleben (SA) und sich aufgrund ihres hitzigeren Temperaments schneller provozieren lassen (TA/T). Diese Personen tendieren zu einem offenen Ausdruck von Ärger gegenüber anderen Personen oder auch Objekten und zeigen dies auf eine eher aggressive Art und Weise (AO).

Zusammen ergeben diese Eigenschaften ein recht konsistentes Persönlichkeitsmuster, was vermuten lässt, dass es sich bei den höheren Werten auf diesen Skalen nicht um reine Artefakte handelt.

Zwischen den drei genannten Skalen SA, TA/T und AO wurden auch keine Interkorrelationen gefunden, wie sie beispielsweise für AO und AC oder TA und AO vorliegen. Die erreichten mittleren Punktswerte in den Skalen SA, TA/T und AO sind jedoch insgesamt bei allen Studienteilnehmern niedrig und liegen unter den von Spielberger mitgeteilten Standardwerten für das STAXI. Lediglich in der Skala AC liegen die Probanden über den Normwerten. Dies zeigt in der Gesamtheit eine Tendenz zu Antworten, die sozial erwünschten Verhaltensweisen entsprechen, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben könnte.

Für die weitere Interpretation und das Verständnis des Zusammenhangs von DTNBP1 mit Persönlichkeitsmerkmalen ist es von Bedeutung, die Funktionen und Interaktionen von Dysbindin näher zu beleuchten und mögliche molekulare Mechanismen in diesem Zusammenhang zu diskutieren. Aufgrund der aktuellen Studienlage können keine Untersuchungen, die sich mit der Assoziation von Dysbindin und Persönlichkeit beschäftigen, zum Vergleich herangezogen werden.

Dysbindin wurde als Bindungspartner in verschiedenen Proteinkomplexen identifiziert, darunter der Dystrophin-assoziierte Proteinkomplex (DPC) und BLOC-1 (Benson et al. 2001; Nazarian et al. 2006; Ghiani & Dell'Angelica 2011). Letzterer spielt eine wichtige Rolle bei Entstehung und Fusion von Membranvesikeln, wodurch u.a. die Ausschüttung von Neurotransmittern beeinflusst wird (Ghiani et al. 2010).

Einen Einfluss auf die Neurotransmission übt Dysbindin über die Regulation der Dopamin- und Glutamat-Rezeptor-Expression aus (Karlsgodt et al. 2011; Tang et al. 2009; Iizuka et al. 2007; Ji et al. 2009). Darüber hinaus wurde ein Einfluss von Dysbindin auf Wachstum und Morphogenese von Dendriten durch die Regulation verschiedener Signalwege festgestellt (Ma

et al. 2011; Ito et al. 2010). Eine Überexpression von Dysbindin zeigte neuroprotektive Effekte (Numakawa et al. 2004). DTNBP1 wurde in mehreren Studien als wichtiges Kandidatengen der Schizophrenie identifiziert (Straub et al. 2002; Williams et al. 2004; Riley et al. 2009).

Die untersuchten Polymorphismen rs2619528 und rs2619538 liegen beide in nicht-kodierenden Regionen von DTNBP1, sie haben also keine direkten Auswirkungen auf die Aminosäuresequenz von Dysbindin. SNP rs2619528 liegt in Intron 4 des DTNBP1-Gens, und wird damit nach der DNA-Transkription beim Splicen der mRNA entfernt. Denkbar wäre jedoch, dass unter anderem die verschiedenen Ausprägungen dieses SNP zu Splice-Varianten von Dysbindin und somit zu den verschiedenen Protein-Isoformen A, B und C führen. Dies wäre insofern von Bedeutung, da die Isoformen an Prä- und Postsynapse unterschiedlich stark exprimiert werden (Talbot et al. 2011).

Der SNP rs2619538 ist in der 5'-UTR lokalisiert, so dass eine Regulation der Dysbindin-Expression durch diesen SNP denkbar wäre. Beispielsweise führt eine Suppression von Dystrophin zur Hochregulation der Dysbindin-Expression (Benson et al. 2001).

Möglich wäre auch ein Einfluss von Polymorphismen, die in dieser Arbeit nicht untersucht wurden und mit rs2619528 und rs2619538 im Kopplungsungleichgewicht („linkage disequilibrium“) stehen. Manche Allele aus unterschiedlichen Loci treten gehäuft zusammen auf und können in Assoziationsstudien einen kausalen Einfluss der untersuchten SNPs auf das interessierende Merkmal vortäuschen (Goldstein & Weale 2001). Es wurden einige SNPs identifiziert, die in den Introns 4 und 5 von DTNBP1 lokalisiert sind und mit rs2619528 und rs2619538 im Kopplungsungleichgewicht stehen, deren Funktion wurde bisher jedoch nur in Assoziationsstudien zu Schizophrenie und bipolaren Störungen erforscht (Zinkstok et al. 2007; Wray et al. 2008).

Ein wichtiges Modell für den Zusammenhang von Dysbindin mit Verhalten und Persönlichkeitsmerkmalen liefert die sandy-Maus. In verschiedenen Untersuchungen wurden die sandy-Mäuse näher charakterisiert: sie zeigten neben kognitiven Defiziten vermehrt ängstliches Verhalten und Defizite in der sozialen Interaktion, sowie soziale Absonderung, Hyperaktivität und verzögerte Adaptation an eine neue Umgebung. Zudem weisen die Mäuse reduzierte Mengen an Dopamin im zerebralen Cortex, Hippocampus und Hypothalamus sowie eine abnorme Morphologie hippocampaler Neurone auf (Hattori et al. 2008; Feng et al. 2008; Cox et al. 2009). Dies deutet auf einen Zusammenhang von Dysbindin mit Persönlichkeitseigenschaften hin und impliziert auch, dass das dopaminerige System in den

zugrunde liegenden Mechanismus involviert ist. Jedoch bleibt bei diesen Ergebnissen zu bedenken, dass sich die Untersuchungen an Mäusen in ihrer Differenziertheit nicht vollständig auf die menschliche Persönlichkeit übertragen lassen. Es stellt sich zudem die Frage, ob nur bestimmte Eigenschaften beeinflusst werden und über welche Mechanismen dies ggf. geschieht.

Bei dieser Fragestellung sind genetische Assoziationsstudien zu bestimmten Schizophrenie-Symptomen hilfreich. Corvin et al. untersuchten einen Risiko-Haplotyp für Schizophrenie genauer, der u.a. das T-Allel von rs2619538 enthält. Die Forscher fanden bei Trägern, die an Schizophrenie litten, eine verminderte corticale Dysbindin-Expression und ein spezifisches Symptomenprofil: die Träger wiesen signifikant weniger Feindseligkeit und Erregbarkeit, sowie eine generelle Neigung zu Negativsymptomen auf (Corvin et al. 2008).

In der hier vorliegenden Arbeit erreichten homozygote Träger des T-Allels in den Skalen „Trait Temperament“ (TA/T) und „State Anger“ (SA) signifikant niedrigere Werte als die beiden anderen Genotypen. Feindseligkeit ist als negative Grundeinstellung zu betrachten, die Gefühle wie Ärger und Wut enthält und gleichzeitig das Auftreten dieser favorisiert (Selg et al. 1997), so dass die in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse in gewissem Maße eine Übereinstimmung mit denen der Untersuchung von Corvin et al. aufweisen.

Auch DeRosse et al. führten eine Studie zu Risiko-Haplotypen und spezifischen Symptomen der Schizophrenie durch. Diese ergab, dass ein bestimmter Haplotyp, der bei schizophrenen Patienten überrepräsentiert ist und das A-Allel von rs2619528 enthält, mit signifikant mehr Antriebslosigkeit, Alogie und Affektverflachung einhergeht (DeRosse et al. 2006).

In der hier vorliegenden Arbeit konnten hingegen für verschiedene Allele des SNP rs2619528 keine signifikanten Unterschiede in den STAXI-Skalen festgestellt werden. Lediglich zeigten Homozygote Träger des Genotyps AA höhere Werte in der Skala „Anger Control“ (AC), was von oben genannten Symptomen am ehesten mit Affektverflachung in Einklang zu bringen wäre.

Die Mechanismen, über die Dysbindin zu einer erhöhten Anfälligkeit für Schizophrenie führt sind bisher noch nicht vollständig aufgeklärt. Es liegt jedoch nahe, dass dies über die schon beschriebene Beeinflussung der glutamatergen und dopaminergen Transmission geschieht, da diese Systeme neben der serotonergen Erregungsübertragung eine maßgebliche Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie spielen (Rao et al. 2011).

Diskussion

Die Untersuchungen an sandy-Mäusen, sowie Studien zur Assoziation von Dysbindin mit spezifischen Schizophrenie-Symptomen deuten auf eine Beeinflussung von Persönlichkeit und Verhalten durch Dysbindin hin. Um die zugrunde liegenden Mechanismen zu verstehen, ist es wichtig, auf die Regulation der Neurotransmission durch Dysbindin näher einzugehen.

Aktuellen Forschungsergebnissen zufolge führt eine Überexpression von Dysbindin zu einem Anstieg der Glutamat-Ausschüttung (Numakawa et al. 2004). Bei Schizophrenie-Patienten mit erniedriger Dysbindin-Expression wurde ein Anstieg des Glutamat-Transporters VGlutT-1 festgestellt (Talbot et al. 2004) und eine Suppression von Dysbindin führte zur Herabregulation der NR1-Untereinheit sowie zum Anstieg der NR2A-Untereinheit des NMDA-Rezeptors (Karlgodt et al. 2011; Tang et al. 2009). In Bezug auf das dopaminerge System bewirkt die Suppression von Dysbindin einen Anstieg der Dopamin-Ausschüttung, wahrscheinlich über Modulation der SNAP25-Expression (Kumamoto et al. 2006). Dysbindin fördert die Internalisierung sowie den lysosomalen Abbau von D2-Rezeptoren ohne einen Effekt auf D1-Rezeptoren auszuüben (Iizuka et al. 2007). Der in dieser Arbeit untersuchte SNP rs2619538 zeigte interessanterweise eine Assoziation mit der Konzentration von Homovanillinsäure, einem Dopamin-Metaboliten, im Liquor cerebrospinalis (Andreou et al. 2011).

Anders als bei Dysbindin liegen für Gene des dopaminergen und glutamatergen Systems Studien vor, die deren Zusammenhang mit Verhalten und Emotionen untersuchen. Wenn also Änderungen der Erregungsübertragung in diesen Systemen einen Einfluss auf Persönlichkeit ausüben, wäre es auch denkbar, dass Dysbindin indirekt, über Modulation von Dopamin und Glutamat, Emotionen wie Ärger bzw. aggressives Verhalten reguliert.

In Bezug auf Glutamat sind einige Studien von Bedeutung, die die Korrelation der glutamatergen Übertragung mit unterschiedlichen Eigenschaften untersuchen. Beispielsweise fanden Schubert et al., dass die Blockade von NMDA-Rezeptoren zur Reduktion von aggressivem Verhalten bei Katzen führt (Schubert et al. 2006), jedoch auch Studien an Menschen erbrachten interessante Ergebnisse: So korreliert die Menge an Glutamat im anterioren cingulären Cortex positiv mit Impulsivität (Hoerst et al. 2010) und negativ mit vorsichtigem Verhalten (Kim et al. 2009) und Sensationsgier (Gallinart et al. 2007). Insgesamt führt eine Antagonisierung von Glutamat im Nucleus accumbens zur Verschiebung von Emotionen in Richtung negativer Gefühle wie Angst und Aversion (Richard & Berridge 2011).

Der Zusammenhang zwischen Dopamin und Impulsivität wurde in einer Studie von Colzato et al. untersucht, die Probanden mit einer erblichen Prädisposition zu hohen striatalen Dopamin-

Spiegeln mit genetisch unauffälligen Probanden verglichen, wobei erstere vermehrt impulsives Verhalten zeigten (Colzato et al. 2010).

Für Dopamin liegen zudem interessante Studien vor, die sich mit der Kontrolle von Emotionen sowie mit sozial konformem Verhalten beschäftigen (Egerton et al. 2010; Cervenka et al. 2010). Diese Untersuchungen sind für die vorliegende Arbeit insofern von Bedeutung, da auch die STAXI-Skalen Eigenschaften wie Ärgerkontrolle und Ärgerausdruck erfassen, also Möglichkeiten der Kontrolle von Emotionen auf mehr oder weniger sozial erwünschte Weise.

Blasi et al. führten eine Assoziationsstudie durch, um den Zusammenhang zwischen dem SNP rs1076560 des D2-Rezeptor-Gens mit Persönlichkeitseigenschaften zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden 134 gesunde Probanden genotypisiert und mittels NEO-PI-R befragt. Die Wissenschaftler kamen zu dem Ergebnis, dass homozygote Träger des Genotyps GG eine reduzierte Fähigkeit zur Kontrolle von Emotionen aufweisen. Außerdem zeigen diese Probanden im Vergleich zu Heterozygoten im fMRT eine vermehrte Aktivität im Bereich der Amygdala (Blasi et al. 2009).

In einer Studie von Egerton et al. wurde die Verfügbarkeit von D2/3-Rezeptoren im Striatum mittels PET-CT an 23 gesunden Probanden gemessen und diese mittels Lügenskala des Eysenck-Persönlichkeits-Inventars (EPI) befragt. Die Ergebnisse zeigten eine negative Korrelation von sozial erwünschten Antworten im EPI mit der Verfügbarkeit von D2/3-Rezeptoren (Egerton et al. 2010).

Bisher liegen noch keine Studien vor, die einen direkten Einfluss von Dysbindin auf Persönlichkeitsmerkmale und Verhalten untersuchen. Allerdings deuten die Erkenntnisse, die an sandy-Mäusen gewonnen wurden, sowie Assoziationsstudien zur Schizophrenie und die hier vorliegende Studie auf einen bestehenden Zusammenhang hin. So bleibt nur zu vermuten, dass Dysbindin über oben genannte Mechanismen an der Regulation von emotionalem Verhalten beteiligt ist.

6.4 Abschließende Beurteilung und Ausblick

Vorausgegangene Studien zeigten, dass für interindividuell verschiedene Ausprägungen von Ärger genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen. In weiteren Assoziationsstudien wurden Kandidatengene auf einen Zusammenhang mit Ärger hin untersucht, wobei hier das serotonerge

System und die Katecholamine im Vordergrund stehen. Weitere Forschungsarbeit zur Identifikation neuer Kandidatengene, auch im Hinblick auf andere Persönlichkeitseigenschaften, bleibt auf diesem Gebiet noch zu erwarten.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte eine Assoziation von Polymorphismen im DTNBP1-Gen mit spezifischen Ausprägungen des Ärgerempfindens sowie der Ärgerkontrolle gezeigt werden. Aufgrund des bisherigen Fehlens vergleichbarer Studien sind die vorliegenden Ergebnisse als erste Hinweise zu beurteilen.

Auch über die Funktion der untersuchten Polymorphismen im DTNBP1-Gen ist bisher wenig bekannt. Aufgrund ihrer Lokalisation ist jedoch eher ein regulatorischer Effekt auf die Dysbindin-Expression anzunehmen. Da beide SNPs mit anderen Polymorphismen im Kopplungsungleichgewicht stehen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gezeigten Effekte auf eine andere Region des DTNBP1-Gens zurückzuführen sind. Zudem ist für eine umfassende Beurteilung der Assoziation von DTNBP1 mit der Ausprägung von Ärger die Auswahl von nur zwei Polymorphismen zu klein.

DTNBP1 ist als Kandidatengen für Assoziationsstudien zu Persönlichkeitsmerkmalen geeignet, da Dysbindin durch seine zahlreichen Interaktionen in viele neurotransmitterische Prozesse eingreift. Die Bedeutung von Dysbindin für Verhalten wird am Beispiel der sandy-Mäuse verdeutlicht, die aufgrund ihrer Dysbindin-Defizienz zahlreiche Auffälligkeiten in der sozialen Interaktion zeigen. Am Menschen wurde Dysbindin bisher in erster Linie als Kandidatengen der Schizophrenie untersucht, wobei es nicht nur mit der Erkrankung selbst, sondern auch mit spezifischen Symptomenprofilen assoziiert ist. Diese Ergebnisse deuten zwar an, welche Rolle Dysbindin für Persönlichkeitsmerkmale spielt, jedoch lassen sich solche Erkenntnisse aus der Schizophrenieforschung nicht ganz auf die hier vorliegende Fragestellung übertragen.

Um eine Aussage über Assoziationen von Dysbindin mit Ärgerausprägungen treffen zu können, wären weitere Studien von Bedeutung, die an gesunden Probanden sowie mit einer größeren Auswahl an Polymorphismen durchgeführt werden. Aufgrund der vielen unterschiedlichen neuronalen Funktionen von Dysbindin sollten sich künftige Untersuchungen nicht nur auf das Ärgerempfinden beschränken, sondern auch weitere Persönlichkeitsmerkmale in die Fragestellung mit einbeziehen, da auch dort ein Einfluss von Dysbindin denkbar wäre. Die hier vorliegende Arbeit gibt somit einen kleinen Einblick in die Thematik der Heredität eines bestimmten Persönlichkeitsmerkmals, weitere Studien auf diesem Gebiet bleiben noch abzuwarten.

7 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptophan (Serotonin)
A	Adenin/Adenosin
Abi-1	Abelson interactor 1
AC	Anger Control
AI	Anger In
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AMPA	engl.: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
AO	Anger Out
AP-3	Adaptor-Protein 3
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BLOC-1	Biogenesis of lysosome-related organelles complex 1
BLOS1/2/3	Biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 subunit 1/2/3
C	Cytosin/Cytidin
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
D1/D2 (-Rezeptor)	Dopamin1/Dopamin2 (-Rezeptor)
DAOA	D-amino acid oxidase activator
ddNTP	Didesoxynukleosidtriphosphat
DISC1	Disrupted in schizophrenia 1
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleosidtriphosphat
DPC	Dystrophin-assoziierter Proteinkomplex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Edition
DTNBP1	Kodierendes Gen für Dysbindin
Dysbindin	Dystrobrevin-binding protein 1
EDTA	Ethyldiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
ER	Östrogenrezeptor
FAF	Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren
FHAM	Family History Assessment Module
fmRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
G	Guanin/Guanidin
GASP-1	growth and differentiation factor-associated serum protein-1
GHCl	Guanidin-Salzsäure
GPCR	G-Protein gekoppelter Rezeptor
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPS	Hermansky-Pudlak-Syndrom
HVA	Homovanillinsäure
HWE	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht
ISHDSF	Irish Study of high-density schizophrenia families
IQ	Intelligenzquotient
kbp	Kilo-Basenpaare
kDa	Kilo-Dalton
KHK	Koronare Herzkrankheit

Abkürzungen und Fachbegriffe

LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
MAF	Minimale Allelfrequenz
MALDI-TOF	Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation – Time of flight
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
MAO	Monoaminoxidase
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
mM	Millimol/Liter
µM	Mikromol/Liter
MMPI-2	Minnesota Multiphasic Personality Inventory, Version 2
MMST	Mini-Mental Status-Test
MOCI	Maudsley obsessional-compulsive inventory
mRNA	messenger RNA
MW	Mittelwert
NEO-PI-R	NEO (Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für neue Erfahrungen)-Persönlichkeits-Inventar, Revision
NF-YB	Nuclear transcription factor Y subunit beta
ng	Nanogramm
NGF	Nerve growth factor
nM	Nanomol/Liter
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
nNOS	Neuronale NO-Synthase
NO	Stickstoffmonoxid
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RGS4	Regulator of g-protein signaling 4
rpm	Umdrehungen pro Minute
SA	State Anger
SD	Standardabweichung
si-RNA	small interfering RNA
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNAP-25	Synaptosomal-associated protein 25
SNARE	Soluble NSF Attachment Protein Receptor
SNP	Single nucleotide polymorphism
STAI	State-Trait-Angstinventar
STAXI	State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar
T	Thymin/Thymidin
TA	Trait Anger
TA/R	Angry Reaction
TA/T	Angry Temperament
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
TPH	Tryptophanhydroxylase
Tris-Puffer	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan - Puffer
VGluT-1	Vesikulärer Glutamat-Transporter 1
VNTR	Various number of tandem repeats
WASP	Wiskott–Aldrich Syndrome Protein
ZNS	Zentralnervensystem

8 Literaturverzeichnis

1. Alexander, F. (1939). Emotional factors in essential hypertension. *Psychosomatic Medicine*, 1(1), S. 173-179.
2. Alia-Klein, N., Goldstein, R., Tomasi, D., Woicik, P., Moeller, S., Williams, B., Craig, I., Telang, F., Biegan, A., Wang, G., Fowler, J. & Volkow, N. (2009). Neural Mechanisms of Anger Regulation as a Function of Genetic Risk for Violence. *Emotion*, 9(3), S. 385-96.
3. American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM), fourth edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
4. Anderson, C. & Bushman, B. (2002). Human Aggression. *Annual Review of Psychology*, 53, S. 27-51.
5. Andreou, D., Saetre, P., Kähler, A., Werge, T., Andreassen, O., Agartz, I., Sedvall, G., Hall, H., Terenius, L. & Jönsson, E. (2011). Dystrobrevin-binding protein 1 gene (DTNBP1) variants associated with cerebrospinal fluid homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations in healthy volunteers. *European Neuropsychopharmacology: the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 21(9), S. 700-4.
6. Aström, S., Bucht, G., Eisemann, M., Norberg, A., & Saveman, B. (2002). Incidence of violence towards staff caring for the elderly. *Scandinavian journal of caring sciences*, 16(1), S. 66-72.
7. Averill, J. (1982). *Anger and Aggression: an Essay on Emotion*. New York: Springer Verlag.
8. Averill, J. (1983). Studies on anger and aggression: implications for theories of emotion. *American Psychologist*, pp. 1145-60.
9. Bandelow, B., Gruber, O., & Falkai, P. (2008). *Kurzlehrbuch Psychiatrie*. Steinkopff Verlag.
10. Bandura, A. (1979). *Aggression: eine sozial-lerntheoretische Analyse*. Stuttgart: Klett-Cotta.
11. Baud, P., Perroud, N., Courtet, P., Jaussent, I., Relecom, C., Jollant, F. & Malafosse, A. (2009). Modulation of anger control in suicide attempts by TPH-1. *Genes, Brain and Behavior*, 8, S. 97-100.
12. Benson, M., Newey, S., Martin-Rendon, E., Hawkes, R., & Blake, D. (2001). Dysbindin, a Novel Coiled-coil-containing Protein That Interacts with the Dystrobrevins in Muscle and Brain. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(26), S. 24232-41.
13. Berkowitz, L. (1962). *Aggression: a social psychological analysis*. New York: McGraw-Hill.

14. Bhardwaj, S., Baharnoori, M., Sharif-Askari, B., Kamath, A., Williams, S., & Srivastava, L. (2009). Behavioral characterization of dysbindin-1 deficient sandy mice. *Behavioural Brain Research*, 197(2), S. 435-41.
15. Blasi, G., LoBianco, L., Taurisano, P., Gelao, B., Romano, R., Fazio, L., Papazacharias, A., DiGiorgio, A., Caforio, G., Rampino, A., Masellis, R., Papp, A., Ursini, G., Sinibaldi, L., Popolizio, T., Sadee, W. & Bertolino, A. (2009). Functional variation of the dopamine D2 receptor gene is associated with emotional control as well as brain activity and connectivity during emotion processing in humans. *Journal of Neuroscience*, 29(47), S. 14812-9.
16. Bouchard, T. (1994). Genes, Environment, and Personality. *Science*, 264, S. 1700-01.
17. Bray, N., Preece, A., Williams, N., Moskvina, V., Buckland, P., Owen, M. & O'Donovan, M. (2005). Haplotypes at the dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene locus mediate risk for schizophrenia through reduced DTNBP1 expression. *Human Molecular Genetics*, 14(14), S. 1947-54.
18. Brooks, D., & McKinlay, W. (1983). Personality and behavioural change after severe blunt head injury-a relative's view. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 46, S. 336-44.
19. Brunet, A., Datta, S., & Greenberg, M. (2001). Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K–Akt signaling pathway. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(3), S. 297-305.
20. Buss, A. (1966). Instrumentality of Aggression, Feedback, and Frustration as Determinants of Physical Aggression. *Journal of Personality and Social Psychology*, 3(2), S. 153-62.
21. Calati, R., Porcelli, S., Giegling, I., Hartmann, A., Möller, H., DeRonchi, D., Serretti, A. & Rujescu, D. (2011). Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. *Journal of Psychiatric Research*, 45(3), S. 309-21.
22. Cardenal, V., Cerezo, M., Martinez, J., Ortiz-Tallo M. & Jose Blanca, M. (2012). Personality, emotions and coping styles: predictive value for the evolution of cancer patients. *The Spanish Journal of Psychology*, 15(2), S. 756-67.
23. Cates, D., Houston, B., Vavak, C., Crawford, M., & Uttley, M. (1993). Heritability of hostility-related emotions, attitudes, and behaviors. *Journal of Behavioral Medicine*, 16(3), S. 237-56.
24. Cervenka, S., Gustavsson, J., Halldin, C., & Farde, L. (2010). Association between striatal and extrastratal dopamine D2-receptor binding and social desirability. *Neuroimage*, 50(1), S. 323-8.

25. Colzato, L., van den Wildenberg, W., Van der Does, A., & Hommel, B. (2010). Genetic markers of striatal dopamine predict individual differences in dysfunctional, but not functional impulsivity. *Neuroscience*, 170(3), S. 782-8.
26. Conner, T., Jensen, K., Tennen, H., Furneaux, H., Kranzler, H., & Covault, J. (2010). Functional Polymorphisms in the Serotonin 1B Receptor Gene (HTR1B) Predict Self-Reported Anger and Hostility among Young Men. *American Journal of Medical Genetics*, S. 67-78.
27. Corvin, A., Donohoe, G., Nangle, J., Schwaiger, S., Morris, D., & Gill, M. (2008). A dysbindin risk haplotype associated with less severe manic-type symptoms in psychosis. *Neuroscience Letters*, 431(2), S. 146-9.
28. Cox, M., Tucker, A., Tang, J., Talbot, K., Richer, D., Yeh, L. & Arnold, S. (2009). Neurobehavioral abnormalities in the dysbindin-1 mutant, sandy, on a C57BL/6J genetic background. *Genes, Brain, and Behavior*, 8(4), S. 390-7.
29. Coyle, J., Basu, A., Benneyworth, M., Balu, D., & Konopaske, G. (2012). Glutamatergic synaptic dysregulation in schizophrenia: therapeutic implications. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 213, 267-95.
30. Cullari, S. (1994). Levels of anger in psychiatric inpatients and normal subjects. *Psychological reports*, 75(3), S. 1163-8.
31. Damasio, A., Grabowski, T., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L., Parvizi, J. & Hichwa, R. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3(10).
32. Darwin, C. (1872). *The expression of emotion in man and animals*. London: John Murray.
33. Dembroski, T., MacDougall, J., Williams, R., Haney, T., & Blumenthal, J. (1985). Components of Type A, hostility, and anger-in: relationship to angiographic findings. *Psychosomatic Medicine*, 47(3).
34. Denson, T., Pedersen, W., Ronquillo, J., & Nandy, A. (2008). The Angry Brain: Neural Correlates of Anger, Angry Rumination and Aggressive Personality. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(4), S. 734-744.
35. DeRosse, P., Funke, B., Burdick, K., Lencz, T., Ekholm, J., Kane, J., Kucherlapati, R. & Malhotra, A. (2006). Dysbindin Genotype and Negative Symptoms in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 163, S. 532-4.
36. Dickman, D., & Davis, G. (2009). The Schizophrenia Susceptibility Gene Dysbindin Controls Synaptic Homeostasis. *Science*, 326(5956), S. 1127-30.
37. Dollard, J., Doob, L., Miller, N., Mowrer, S., & Sears, R. (1939). *Frustration and aggression*. New Haven: Yale University Press.

38. Durbee, M., & Campbell, K. (2002). Muscular dystrophies involving the dystrophin-glycoprotein complex: an overview of current mouse models. *Current Opinion in Genetics and Development*, 12(3), S. 349-61.
39. Egerton, A., Rees, E., Bose, S., Lappin, J., Stokes, P., Turkheimer, F. & Reeves, S. (2010). Truth, lies or self-deception? Striatal D(2/3) receptor availability predicts individual differences in social conformity. *Neuroimage*, 53(2), S. 777-81.
40. Ehmsen, J., Poon, E., & Davies, K. (2002). The dystrophin-associated protein complex. *Journal of Cell Science*, 115, S. 2801-3.
41. Ekman, P. (2004). *Gefühle lesen*. Elsevier Spektrum Akademischer Verlag.
42. Falcon-Perez, J., Starcevic, M., Gautam, R., & Dell'Angelica, E. (2002). BLOC-1, a Novel Complex Containing the Pallidin and Muted Proteins Involved in the Biogenesis of Melanosomes and Platelet-dense Granules. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(31), S. 28191-9.
43. Fei, E., Ma, X., Zhu, C., Xue, T., Yan, J., Xu, Y., Zhou, J. & Wang, G. (2010). Nucleocytoplasmic shuttling of dysbindin-1, a schizophrenia-related protein, regulates synapsin I expression. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(49), S. 38630-40.
44. Feng, Y., Zhou, Z., He, X., Wang, H., Guo, X., Hao, C., Guo, Y., Zhen, X. & Li, W. (2008). Dysbindin deficiency in sandy mice causes reduction of snapin and displays behaviors related to schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 106(2-3), S. 218-28.
45. Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). "Mini-mental state" : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, pp. 189-198.
46. Freud, S. (1921). *Jenseits des Lustprinzips* (2 Ausg.). Wien: Internationaler Psychoanalytischer Verlag.
47. Friedman, M., & Rosenman, R. (1974). *Type-A behavior and your heart*. Greenwich, Conn.: Fawcett.
48. Frijda, N. (1986). *The Emotions*. Cambridge University Press.
49. Frijda, N. (1988). The Laws of Emotion. *American Psychologist*, 43(5), S. 349-58.
50. Funke, B., Finn, C., Plocik, A., Lake, S., DeRosse, P., Kane, J., Kucherlapati, R. & Malhotra, A. (2004). Association of the DTNBP1 Locus with Schizophrenia in a U.S. Population. *American Journal of Human Genetics*, 75(5), S. 891-8.
51. Gallinat, J., Kunz, D., Lang, U., Neu, P., Kassim, N., Kienast, T., Seifert, F., Schubert, F. & Bajbouj, M. (2007). Association between cerebral glutamate and human behaviour: the sensation seeking personality trait. *Neuroimage*, 34(2), S. 671-8.

52. Ghiani, C., & Del'Angelica, E. (2011). Dysbindin-containing complexes and their proposed functions in brain: from zero to (too) many in a decade. *ASN NEURO*, 3(2).
53. Ghiani, C., Starcevic, M., Rodriguez-Fernandez, I., Nazarian, R., Cheli, V., Chan, L., Malvar, J., deVellis, J., Sabatti, C. & Dell'Angelica E. (2010). The dysbindin-containing complex (BLOC-1) in brain: developmental regulation, interaction with SNARE proteins and role in neurite outgrowth. *Molecular Psychiatry*, 15, S. 204-215.
54. Giegling, I., Hartmann, A., Möller, H., & Rujescu, D. (2006). Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *Journal of Affective Disorders*, 96(1-2), S. 75-81.
55. Gjedde, A., Kumakura, Y., Cumming, P., Linnet, J., & Moller, A. (2010). Inverted-U-shaped correlation between dopamine receptor availability in striatum and sensation seeking. *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A.*, 107(8), S. 3870-5.
56. Goldstein, D., & Weale, M. (2001). Population genomics: Linkage disequilibrium holds the key. *Current Biology*, 11, S. 576-9.
57. Hampel, R., & Selg, H. (1998). *FAF - Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren. Handanweisung*. . Göttingen: Hogrefe Verlag.
58. Handel, S., Ovitt, L., Spiro, J., & Rao, V. (2007). Affective Disorder and Personality Change in a Patient With Traumatic Brain Injury. *Psychosomatics*, 48, S. 67-70.
59. Harlow, J. (1848). Passage of an iron rod through the head. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 39, S. 389-393.
60. Harmon-Jones, E. (2004). Contributions from research on anger and cognitive dissonance to understanding the motivational functions of assymetrical frontal brain activity. *Biological Psychology*, 67(1-2), pp. 51-76.
61. Harmon-Jones, E. (2007). Trait anger predicts relative left frontal cortical activation to anger-inducing stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 66(2), pp. 154-60.
62. Hathaway, S., & McKinley, J. (2000). *MMPI-2. Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2*. Bern: Verlag Hans Huber.
63. Hattori, S., Murotani, T., Matsuzaki, S., Ishizuka, T., Kumamoto, N., Takeda, M., Tohyama, M., Yamatodani, A., Kunugi, H. & Hashimoto, R. (2008). Behavioral abnormalities and dopamine reductions in sdy mutant mice with a deletion in Dtnbp1, a susceptibility gene for schizophrenia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 373(2), S. 298-302.
64. Haynes, S., Feinleib, M., & Kannel, W. (1980). The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study: III. Eight-year incidence of coronary heart disease. *American Journal of Epidemiology*, S. 37-58.

65. Hodapp, V., Bongard, S., Heinrichs, A., & Oltmanns, K. (1993). Theorie und Messung der Ärgeremotion: ein experimenteller Ansatz. In V. Hodapp, & P. Schwenkmezger, *Ärger und Ärgerausdruck*. Verlag Hans Huber.
66. Hodgson, R., & Rachman, S. (1977). Obsessional-compulsive complaints. *Behaviour Research and Therapy*, 15(5), pp. 389-395.
67. Hoerst, M., Weber-Fahr, W., Tunc-Skarka, N., Ruf, M., Bohus, M., Schmahl, C. & Ende, G. (2010). Correlation of glutamate levels in the anterior cingulate cortex with self-reported impulsivity in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Archives of General Psychiatry*, 67(9), S. 946-54.
68. Hope, T., Keene, J., Fairburn, C., McShane, R., & Jacoby, R. (1997). Behaviour changes in dementia. 2: Are there behavioural syndromes? *International journal of geriatric psychiatry*, 12(11), S. 1074-8.
69. Hortensius, R., Schutter, D., & Harmon-Jones, E. (2011). When anger leads to aggression: induction of relative left frontal cortical activity with transcranial direct current stimulation increases the anger-aggression relationship. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*.
70. Iizuka, Y., Sei, Y., Weinberger, D., & Straub, R. (2007). Evidence that the BLOC-1 protein dysbindin modulates dopamine D2 receptor internalization and signaling but not D1 internalization. *Journal of Neuroscience*, 27(45), S. 12390-5.
71. International HapMap Project. (2011). Abgerufen am 29. 10 2011 von <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/thehapmap.html.en>
72. Ito, H., Morishita, R., Shinoda, T., Iwamoto, I., Sudo, K., Okamoto, K. & Nagata, K. (2010). Dysbindin-1, WAVE2 and Abi-1 form a complex that regulates dendritic spine formation. *Molecular Psychiatry*, 15, S. 976-86.
73. Izard, C. (1991). *The Psychology of Emotions*. Plenum Press.
74. Jacob, G., Guenzler, C., Zimmermann, S., Scheel, C., Rüsch, N., Leonhart, R., Nerb, J. & Lieb, K. (2008). Time course of anger and other emotions in women with borderline personality disorder: a preliminary study. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 39(3), S. 391-402.
75. Ji, Y., Yang, F., Papaleo, F., Wang, H., Gao, W., Weinberger, D. & Lu, B. (2009). Role of dysbindin in dopamine receptor trafficking and cortical GABA function. *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A.*, 106(46), S. 19593-8.
76. Joyce, P., McHugh, P., Light, K., Rowe, S., Miller, A., & Kennedy, M. (2009). Relationships Between Angry-Impulsive Personality Traits and Genetic Polymorphisms of the Dopamine Transporter. *Biological Psychiatry*, 66(8), S. 717-21.

77. Julius, M., Harburg, E., Cottington, E., & Johnson, E. (1986). Anger coping types, blood pressure and all-cause mortality: a follow-up in Tecumseh, Michigan (1971-1983). *American Journal of Epidemiology*, 124, S. 220-233.
78. Kanagawa, M., & Toda, T. (2006). The genetic and molecular basis of muscular dystrophy: roles of cell-matrix linkage in the pathogenesis. *Journal of Human Genetics*, 51(11), S. 915-26.
79. Karlsgodt, K., Robleto, K., Trantham-Davidson, H., Jairl, C., Cannon, T., Lavin, A. & Jentsch, J. (2011). Reduced dysbindin expression mediates N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction and impaired working memory performance. *Biological Psychiatry*, 69(1), S. 28-34.
80. Kataoka, M., Yamamori, S., Suzuki, E., Watanabe, S., Sato, T., Miyaoka, H., Azuma, S., Ikegami, S., Kuwahara, R., Suzuki-Migishima, R., Nakahara, Y., Nihonmatsu, I., Inokuchi, K., Katoh-Fukui, Y., Yokoyama, M. & Takahashi, M. (2011). A Single Amino Acid Mutation in SNAP-25 Induces Anxiety-Related Behavior in Mouse. *PLoS One*, 6(9).
81. Katechismus der Katholischen Kirche. (1993). Veritas.
82. Kawachi, I., Sparrow, D., Spiro, A., Vokonas, P., & Weiss, S. (1996). A Prospective Study of Anger and Coronary Heart Disease. *Circulation*(94), S. 2090-95.
83. Kay, S., Fiszbein, A., & Opler, L. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2).
84. Kazantseva, A., Gaysina, D., Malykh, S., & Khusnutdinova, E. (2011). The role of dopamine transporter (SLC6A3) and dopamine D2 receptor/ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (DRD2/ANKK1) gene polymorphisms in personality traits. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(4), S. 1033-40.
85. Kemp, S., & Strongman, K. (1995). Anger theory and management: a historical analysis. *The American Journal of Psychology*, 108(3), S. 397-417.
86. Kendler, K., O'Neill, F., Burke, J., Murphy, B., Duke, F., Straub, R., Shinkwin, R., Ni Nuallain, M., MacLean, C. & Walsh, D. (1996). Irish study on high-density schizophrenia families: field methods and power to detect linkage. *American Journal of Medical Genetics*, 67(2), S. 179-90.
87. Kennedy, H., Kemp, L., & Dyer, D. (1992). Fear and anger in delusional (paranoid) disorder: the association with violence. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 160, S. 488-92.
88. Kim, H., Kim, J., Cho, G., Song, I., Bae, S., Hong, S., Yoon, S., Lyoo, I. & Kim, T. (2009). Associations between anterior cingulate cortex glutamate and gamma-aminobutyric acid concentrations and the harm avoidance temperament. *Neuroscience Letters*, 464(2), S. 103-7.

89. Kobayashi, K., Umeda-Yano, S., Yamamori, H., Takeda, M., Suzuki, H., & Hashimoto, R. (2011). Correlated Alterations in Serotonergic and Dopaminergic Modulations at the Hippocampal Mossy Fiber Synapse in Mice Lacking Dysbindin. *PLoS ONE*, 6(3).
90. Kumamoto, N., Matsuzaki, S., Inoue, K., Hattori, T., Shimizu, S., Hashimoto, R., Yamatodani, A., Katayama, T. & Tohyama, M. (2006). Hyperactivation of midbrain dopaminergic system in schizophrenia could be attributed to the down-regulation of dysbindin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 345(2), S. 904-9.
91. Lampert, R., Shusterman, V., Burg, M., McPherson, C., Batsford, W., Goldberg, A. & Soufer, R. (2009). Anger-induced T-wave alternans predicts future ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(9), S. 774-778.
92. Lazarus, R. (1991). *Emotion and Adaptation*. Oxford University Press.
93. Lipovetzky, N., Hod, H., Roth, A., Kishon, Y., Sclarovsky, S., & Green, M. (2007). Emotional events and anger at the workplace as triggers for a first event of the acute coronary syndrome: a case-crossover study. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 9(4), S. 310-315.
94. Ma, X., Fei, E., Fu, C., Ren, H., & Wang, G. (2011). Dysbindin-1, a schizophrenia-related protein, facilitates neurite outgrowth by promoting the transcriptional activity of p53. *Molecular Psychiatry*.
95. Manucka, S., Florya, J., Ferrell, R., Dent, K., Mann, J., & Muldoon, M. (1999). Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biological Psychiatry*, 45(5), S. 603-14.
96. Marley, A., & Zastrow, M. (2010). Dysbindin Promotes the Post-Endocytic Sorting of G Protein-Coupled Receptors to Lysosomes. *PLoS ONE*, 5(2).
97. Mees, U. (1992). Ärger-, Vorwurf- und verwandte Emotionen. In U. Mees, & U. Mees (Hrsg.), *Psychologie des Ärgers* (S. 35). Göttingen: Hogrefe Verlag.
98. Miki, H., & Takanewa, T. (2003). Regulation of Actin Dynamics by WASP Family Proteins. *Journal of Biochemistry*, 134, S. 309-13.
99. Montada, L. (1989). Möglichkeiten zur Kontrolle von Ärger im Polizeidienst. (U. Trier, Hrsg.) *Berichte aus der Arbeitsgruppe "Verantwortung, Gerechtigkeit, Moral"*, 51.
100. Nagai, T., Kitahara, Y., Shiraki, A., Hikita, T., Taya, S., Kaibuchi, K. & Yamada, K. (2010). Dysfunction of dopamine release in the prefrontal cortex of dysbindin deficient sandy mice: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience Letters*, 470(2), S. 134-8.
101. National Center for Biotechnology Information. (2012). Von http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2619 528 abgerufen

102. National Center for Biotechnology Information. (2012). Von http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2619538 abgerufen
103. National Center for Biotechnology Information. (2013). Von Quelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/84062> abgerufen
104. Nazarian, R., Starcevic, M., Spencer, M., & Dell'Angelica, E. (2006). Reinvestigation of the dysbindin subunit of BLOC-1 (biogenesis of lysosome-related organelles complex-1) as a dystrobrevin-binding protein. *Biochemical Journal*, 395, S. 587-98.
105. Newell-Litwa, K., Seong, E., Burmeister, M., & Faundez, V. (2007). Neuronal and non-neuronal functions of the AP-3 sorting machinery. *Journal of Cell Science*, S. 531-41.
106. Nihonmatsu-Kikuchi, N., Hashimoto, R., Hattori, S., Matsuzaki, S., Shinozaki, T., Miura, H., Ohota, S., Tohyama, M., Takeda, M. & Tatebayashi, Y. (2011). Reduced Rate of Neural Differentiation in the Dentate Gyrus of Adult Dysbindin Null (Sandy) Mouse. *PLoS ONE*, 6(1).
107. Novaco, R. (1975). *Anger Control*. Lexington Books.
108. Numakawa, T., Yagasaki, Y., Ishimoto, T., Okada, T., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Taguchi, T., Tatsumi, M., Kamijima, K., Straub, R., Weinberger, D., Kunugi, H. & Hashimoto R. (2004). Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, 13(21), S. 2699-2708.
109. Nyman, E., Loukola, A., Varilo, T., Ekelund, J., Veijola, J., Joukamaa, M., Taanila, A., Pouta, A., Miettunen, J., Freimer, N., Järvelin, N. & Peltonen, L. (2009). Impact of the dopamine receptor gene family on temperament traits in a population-based birth cohort. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150B(6), S. 854-65.
110. O'Connor, D., Archer, J., & Wu, F. (2004). Effects of testosterone on mood, aggression, and sexual behavior in young men: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), S. 2837-45.
111. Okuda, H., Kuwahara, R., Matsuzaki, S., Miyata, S., Kumamoto, N., Hattori, T., Shimizu, S., Yamada, K., Kawamoto, K., Hashimoto, R., Takeda, M., Katayama, T. & Tohyama, M. (2010). Dysbindin regulates the transcriptional level of myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate via the interaction with NF-YB in mice brain. *PLoS One*, 5(1).
112. Ortony, A., Clore, G., & Collins, A. (1988). *The Cognitive Structure of Emotions*. Cambridge University Press.
113. Ostendorf, F., & Angleitner, A. (2003). *NEO-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae, Revidierte Fassung (NEO-PI-R). Manual*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
114. Owen, J. (2011). Transdiagnostic cognitive processes in high trait anger. *Clinical Psychological Review*, 31(2), S. 193-202.

115. Oyama, S., Yamakawa, H., Sasagawa, N., Hosoi, Y., Futai, E., & Ishiura, S. (2009). Dysbindin-1, a schizophrenia-related protein, functionally interacts with the DNA-dependent protein kinase complex in an isoform-dependent manner. *PLoS One*, 4(1).
116. Oyama, S., Yamakawa, H., Sasagawa, N., Hosoi, Y., Futai, E., & Ishiwa, S. (2009). Dysbindin-1, a schizophrenia-related protein, functionally interacts with the DNA-dependent protein kinase complex in an isoform-dependent manner. *PLoS One*, 4(1).
117. Peterson, C., & Harmon-Jones, E. (12. Sep 2011). Anger and testosterone: Evidence that situationally-induced anger relates to situationally-induced testosterone. *Emotion*.
118. Plutchik, R. (1980). *Emotion: A Psychoevolutionary Synthesis*. Harper & Row.
119. Plutchik, R. (1984). Emotions: A General Psychoevolutionary Theory. In K. Scherer, & P. Ekman (Hrsg.), *Approaches to Emotion*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
120. Rao, J., Kellom, M., Reese, E., Rapoport, S., & Kim, H. (16. Sep 2011). Dysregulated glutamate and dopamine transporters in postmortem frontal cortex from bipolar and schizophrenic patients. *Journal of Affective Disorders*.
121. Rebollo, I., & Boomsma, I. (2006). Genetic Analysis of Anger: Genetic Dominance or Competitive Sibling Interaction. *Behavior Genetics*, 36(2), S. 216-28.
122. Reuter, M. (2010). Population and Molecular Genetics of Anger and Aggression: Current State of the Art. In M. Potegal, G. Stemmler, & C. Spielberger (Hrsg.), *International Handbook of Anger* (S. 27-37). Springer Verlag.
123. Reuter, M., Weber, B., Fiebach, C., Elger, C., & Montag, C. (2009). The biological basis of anger: Associations with the gene coding for DARPP-32 (PPP1R1B) and with amygdala volume. *Behavioural Brain Research*, 202(2), S. 179-83.
124. Review Panel on Coronary-Prone Behavior and Coronary Heart Disease. (1981). Coronary-prone behavior and coronary heart disease: A critical review. *Circulation*, 63, S. 1199-1215.
125. Rice, J., Reich, T., Bucholz, K., Neumann, R., Fishman, R., Rochberg, N., Hesselbrock, V., Nurnberger, J., Schuckit, M. & Begleiter, H. (1995). Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, pp. 1018-1023.
126. Richard, J., & Berridge, K. (2011). Metabotropic glutamate receptor blockade in nucleus accumbens shell shifts affective valence towards fear and disgust. *European Journal of Neuroscience*, 33(4), S. 736-47.
127. Richter, V., & Guthke, J. (1996). *Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar*. Leipzig: Hogrefe Verlag.

128. Rujescu, D., Giegling, I., Bondy, B., Gietl, A., Zill, P., & Möller, H. (2002). Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene. *Molecular Psychiatry*, 7, S. 1023-29.
129. Rujescu, D., Giegling, I., Gietl, A., Hartmann, A., & Möller, H. (2003). A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biological Psychiatry*, 54(1), S. 34-39.
130. Scherer, K. (1984). On the Nature and Function of Emotion: A Component Process Approach. In K. Scherer, & P. Ekman (Hrsg.), *Approaches to Emotion* (S. 293-318). Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
131. Schmitt, M., Hoser, K., & Schwenkmezger, P. (1991). Ärgerintensität und Ärgerausdruck infolge zugeschriebener Verantwortlichkeit für eine Anspruchsverletzung. (U. Trier, Hrsg.) *Berichte aus der Arbeitsgruppe "Verantwortung, Gerechtigkeit, Moral"*, 61.
132. Schmitt, M., Hoser, K., & Schwenkmezger, P. (1991). Schadensverantwortlichkeit und Ärger. *Zeitschrift für Experimentelle und Angewandte Psychologie*, 38(4), S. 634-47.
133. Schubert, K., Shaikh, M., & Siegel, A. (1996). NMDA receptors in the midbrain periaqueductal gray mediate hypothalamically evoked hissing behavior in the cat. *Brain Research*, 726(1-2), S. 80-90.
134. Schwenkmezger, P., & Hodapp, V. (1989). Das State-Trait-Anger-Expression-Inventory (STAXI): Itemmetrische und faktorenanalytische Befunde und Untersuchungen zur Konstruktvalidität. *Trierer Psychologische Berichte*, 16(1).
135. Schwenkmezger, P., & Hodapp, V. (1993). Theorie und Messung von Ärgerausdruck. In V. Hodapp, & P. Schwenkmezger, *Ärger und Ärgerausdruck*.
136. Schwenkmezger, P., Hodapp, V., & Spielberger, C. (1992). *Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar STAXI*. Bern: Verlag Hans Huber.
137. Selg, H. (1992). Ärger und Aggression. In U. Mees (Hrsg.), *Psychologie des Ärgers*. Hogrefe Verlag.
138. Selg, H., Mees, U., & Berg, D. (1997). *Psychologie der Aggressivität*. Hogrefe Verlag.
139. Shao, L., Shuai, Y., Wang, J., Feng, S., Lu, B., Li, Z., Zhao, Y., Wang, L. & Zhong, Y. (2011). Schizophrenia susceptibility gene dysbindin regulates glutamatergic and dopaminergic functions via distinctive mechanisms in Drosophila. *Proceeding of the National Academy of Science U.S.A.*, 108(46), 18831-6.
140. Sink, K., Covinsky, K., Newcomer, R., & Yaffe, K. (2004). Ethnic differences in the prevalence and pattern of dementia-related behaviors. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(8), S. 1277-83.

141. Soliman, A., Bagby, R., Wilson, A., Miler, L., Clark, M., Rusjan, P., Sacher, J., Houle, S. & Meyer, J. (2011). Relationship of monoamine oxidase A binding to adaptive and maladaptive personality traits. *Psychological Medicine*, 41, S. 1051-60.
142. Spielberger, C. (1988). *State-Trait-Anger-Expression-Inventory (STAXI). Research Edition*. . Odessa: Psychological Assessment Resources.
143. Spielberger, C., Jacobs, G., Russell, S., & Crane, R. (1983). Assessment of anger: The State-Trait-Anger-Scale. In M. Chesney, & R. Rosenman, *Advances in personality assessment* (S. 159-187). Hillsdale, N.J.: LEA.
144. Swank, R., Sweet, H., Davisson, M., Reddington, M., & Novak, E. (1991). Sandy: a new mouse model for platelet storage pool deficiency. *Genetics Research*, 58(1), S. 51-62.
145. Talbot, K. (2009). The sandy (sdy) mouse: a dysbindin-1 mutant relevant to schizophrenia research. *Progress in Brain Research*, 179, S. 87-94.
146. Talbot, K., Cho, D.-S., Ong, W.-Y., Benson, M., Han, L.-Y., Kazi, H., Kamins, J., Hahn, C., Blake, D. & Arnold, S. (2006). Dysbindin-1 is a synaptic and microtubular protein that binds brain snapin. *Human Molecular Genetics*, 15(20), S. 3041-54.
147. Talbot, K., Eidem, W., Tinsley, C., Benson, M., Thompson, E., Smith, R., Hahn, C., Siegel, S., Trojanowski, J., Gur, R., Blake, D. & Arnold, S. (2004). Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *Journal of Clinical Investigation*, 113(9), S. 1353-63.
148. Talbot, K., Louneva, N., Cohen, J., Kazi, H., & Blake, D. (2011). Synaptic Dysbindin-1 Reductions in Schizophrenia Occur in an Isoform-Specific Manner Indicating Their Subsynaptic Location. *PLoS ONE*, 6(3).
149. Taneichi-Kuroda, S., Taya, S., Hikita, T., Fujino, Y., & Kaibuchi, K. (2009). Direct interaction of Dysbindin with the AP-3 complex via its μ subunit. *Neurochemistry International*, 54(7), S. 431-8.
150. Tang, J., LeGros, R., Louneva, N., Yeh, L., Cohen, J., Hahn, C., Blake, D., Arnold, S. & Talbot, K. (2009). Dysbindin-1 in dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia cases is reduced in an isoform-specific manner unrelated to dysbindin-1 mRNA expression. *Human molecular genetics*, 18(20), S. 3851-63.
151. Tang, T., Yang, F., Chen, B., Lu, Y., Ji, Y., Roche, K. & Lu, B. (2009). Dysbindin regulates hippocampal LTP by controlling NMDA receptor surface expression. *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A.*, 106(50), S. 21395-400.
152. Tewes, U. (1994). *HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991; Handbuch und Testanweisung*. Verlag Hans Huber.
153. Tomkins, S. (1978). Script Theory: Differential Magnification of Affects. In H. Howe, & R. Dienstbier (Hrsg.), *Nebraska Symposium on Motivation* (Bd. 26, S. 201-36).

154. Tomkins, S. (1984). Affect Theory. In K. Scherer, & P. Ekman (Hrsg.), *Approaches to Emotion*. Lawrence Erlbaum Associates.
155. Toyoda, M., Kojima, M., & Takeuchi, T. (2000). Jumonji is a nuclear protein that participates in the negative regulation of cell growth. *Biochemical and biophysical research communications*, 274(2), S. 332-6.
156. Turner, K., Burgoyne, R., & Morgan, A. (1999). Protein phosphorylation and the regulation of synaptic membrane traffic. 22(10), S. 459-64.
157. Vögele, C., & Steptoe, A. (1993). *Ärger, Feindseligkeit und kardiovaskuläre Reaktivität: Implikationen für essentielle Hypertonie und koronare Herzkrankheit*. (V. Hodapp, & P. Schwenkmezger, Hrsg.) Verlag Hans Huber.
158. Vytal, K., & Hamann, S. (2010). Neuroimaging support for discrete neural correlates of basic emotions: a voxel-based meta-analysis. *Journal of cognitive Neuroscience*, 22(12), pp. 2864-85.
159. Wakayama, Y., Matsuzaki, Y., Yamashita, S., Inoue, M., Jimi, T., Hara, H., Unaki, A., Iijima, S. & Masaki, H. (2010). Dysbindin, syncoilin, and beta-synemin mRNA levels in dystrophic muscles. *International Journal of Neuroscience*, 120(2), S. 144-9.
160. Wallbott, H. (1993). Soziale Bedingungen von Ärger und Ärgerausdruck. In V. Hodapp, & P. Schwenkmezger (Hrsg.), *Ärger und Ärgerausdruck*. Verlag Hans Huber.
161. Wang, X., Trivedi, R., Treiber, F., & Snieder, H. (2005). Genetic and Environmental Influences on Anger Expression, John Henryism, and Stressful Life Events: The Georgia Cardiovascular Twin Study. *Psychosomatic Medicine*, 67, S. 16-23.
162. Weber, H. (1992). Ärgerausdruck, Ärgerbewältigung und subjektives Wohlbefinden. In V. Hodapp, & P. Schwenkmezger (Hrsg.), *Ärger und Ärgerausdruck*. Verlag Hans Huber.
163. Weber, H. (1994). *Ärger: Psychologie einer alltäglichen Emotion*. Juventa Verlag.
164. Williams, J., Paton, C., Siegler, I., Eigenbrodt, M., Nieto, F., & Tyroler, H. (2000). Anger proneness predicts coronary heart disease risk: prospective analysis from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*, 101(17), S. 2034-9.
165. Williams, N., Preece, A., Morris, D., Spurlock, G., Bray, N., Stephens, M., et al. (2004). Identification in 2 Independent Samples of a Novel Schizophrenia Risk Haplotype of the Dystrobrevin Binding Protein Gene (DTNBP1). *Archives of General Psychiatry*, 61, S. 336-44.
166. Wittchen, H., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., & Zaudig, M. (1997). *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse-I (SKID)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
167. Wittchen, H., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Hogrefe Verlag.

168. Wray, N., James, M., Handoko, H., Dumenil, T., Lind, P., Montgomery, G. & Martin, N. (2008). Association study of candidate variants from brain-derived neurotrophic factor and dystrobrevin-binding protein 1 with neuroticism, anxiety, and depression. *Psychiatric Genetics*, 18, S. 219-25.
169. Yang, J., Lee, S., Ryu, S., Lee, B., Kim, S., Joe, S., Jung, I., Choi, I. & Ham, B. (2007). Association between Monoamine Oxidase A Polymorphisms and Anger-Related Personality Traits in Korean Women. *Neuropsychobiology*, 56, S. 19-23.
170. Zanarina, M., Frankenburg, F., Reich, D., Silk, K., Hudson, J., & McSweeney, L. (2007). The subsyndromal phenomenology of borderline personality disorder: a 10-year follow-up study. *The American Journal of Psychiatry*, 164(6), S. 929-35.
171. Zheng, W., Wang, H., Zeng, Z., Lin, J., Little, P., Srivastava, L. & Quirion, R. (2012). The possible role of the Akt signaling pathway in schizophrenia. *Brain Research*(1470), 145-58.
172. Zinkstok, J., deWilde, O., vanAmelsvoort, T., Tanck, M., Baas, F., & Linszen, D. (2007). Association between the DTNBP1 gene and intelligence: a case-control study in young patients with schizophrenia and related disorders and unaffected siblings. *Behavioral and Brain Functions*, 3(19).

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Möller möchte ich für die Möglichkeit danken, die hier vorliegende Arbeit an der von ihm zur Zeit meiner Tätigkeit geleiteten Psychiatrischen Klinik anzufertigen.

Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu danke ich für die Bereitstellung des Themas in seiner Forschungsgruppe und für die kompetente Betreuung.

An dieser Stelle danke ich auch Frau PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling für die Beantwortung zahlreicher Fragen zum praktischen Teil der Studie und für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann danke ich besonders für die engmaschige Betreuung beim Schreiben dieser Arbeit und die schnelle und zuverlässige Hilfestellung bei der Korrektur.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. rer. biol. hum. Heike Konnerth für die ausführliche und sehr kompetente Einarbeitung in das Thema und die immer wieder aufbauende Ermutigung zum Weitermachen.

Ich danke ganz besonders meiner Mutter Marilena Tomulescu für ihre immerwährende Unterstützung und Hilfe über das Studium und die Anfertigung dieser Arbeit hinaus.

Meinen Mitdoktoranden danke ich für die gute Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung.

Abschließend bedanke ich mich bei den Probanden, die sich der Wissenschaft zur Verfügung gestellt haben und ohne deren Hilfe die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.