

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

**Assoziation genetischer Polymorphismen im CCBL2-Gen mit der  
Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen und phobischem  
Schwankschwindel**

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

vorgelegt von  
Caroline Bruin  
aus  
Esch-sur-Alzette (L)

2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dan Rujescu
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Moritz Roßner
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hicel
Tag der mündlichen Prüfung:	05.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Phobischer Schwankschwindel</b>	<b>2</b>
2.1.1	Die unterschiedlichen Formen von Schwindel	2
2.1.2	Definition	3
2.1.3	Historisches	3
2.1.4	Klassifikation	5
2.1.5	Epidemiologie	5
2.1.6	Symptomatik, auslösende Faktoren und Krankheitsverlauf	6
2.1.7	Pathophysiologie	7
2.1.8	Risikofaktoren	10
<b>2.2</b>	<b>Persönlichkeit</b>	<b>11</b>
2.2.1	Das Fünf-Faktoren-Modell	11
2.2.2	Cloningers biosoziales Modell	16
2.2.3	Das PEN-Modell	17
2.2.4	Personality Psychopathology-Five	18
2.2.5	BIS/BAS-Modell	18
2.2.6	Die Persönlichkeitsmodelle im Vergleich	18
<b>2.3</b>	<b>Persönlichkeit und phobischer Schwankschwindel</b>	<b>20</b>
2.3.1	Persönlichkeitsmerkmale als Risikofaktoren	20
2.3.2	Heritabilität der Persönlichkeitsfaktoren	21
<b>2.4</b>	<b>Cysteine conjugate-beta lyase 2 (CCBL2)</b>	<b>26</b>
2.4.1	Der Kynureninstoffwechsel	26
2.4.2	Die Kynurenin-Aminotransferasen 1,2 & 4	29
2.4.3	Cysteine conjugate-beta lyase 2 (CCBL2)	30
2.4.4	CCBL2-Gen - Lokalisation, Expression und Funktion	31
2.4.5	Kynureninstoffwechsel und phobischer Schwankschwindel	32

<b>3 Fragestellung</b> .....	<b>35</b>
<b>4 Material und Methoden</b> .....	<b>36</b>
<b>4.1 Datengewinnung</b> .....	<b>36</b>
<b>4.2 Probandenrekrutierung</b> .....	<b>37</b>
4.2.1 Vorbedingungen und Teilnahme Kriterien .....	37
4.2.2 Postalische Einladung und Telefonscreening .....	37
4.2.3 Anamnese .....	38
<b>4.3 Neuropsychologische Diagnostik</b> .....	<b>38</b>
4.3.1 Körperliche Untersuchung .....	39
4.3.2 Mini-Mental-Status-Test (MMST) .....	39
4.3.3 Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID) .....	39
4.3.4 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) .....	40
4.3.5 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (HAWIE-R) .....	40
4.3.6 Revidiertes NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R) .....	41
<b>4.4 Laborverfahren</b> .....	<b>45</b>
4.4.1 DNA-Extraktion .....	45
4.4.2 Bestimmung und Einstellung der DNA-Konzentration .....	47
4.4.3 Genotypisierung .....	50
<b>4.5 Statistische Methoden</b> .....	<b>55</b>
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>56</b>
<b>5.1 Stichprobe</b> .....	<b>56</b>
5.1.1 Probandenkollektiv der Genotypisierung .....	56
5.1.2 Beschreibung des CCBL2-Gens .....	57
<b>5.2 Analyse der CCBL2 Polymorphismen</b> .....	<b>59</b>
5.2.1 Assoziation mit dem Hauptfaktor Neurotizismus .....	59
5.2.2 Assoziation mit den Subskalen des Hauptfaktors Neurotizismus .....	61
<b>5.3 Analyse der Haplotypen</b> .....	<b>69</b>
5.3.1 LD-Blockstruktur der Einzelnukleotid-Polymorphismen des CCBL2- Gens .....	69
5.3.2 Ergebnisse der Haplotypanalyse .....	70
<b>6 Diskussion</b> .....	<b>71</b>
<b>6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse</b> .....	<b>71</b>

<b>6.2</b>	<b>Diskussion der Methoden .....</b>	<b>72</b>
<b>6.3</b>	<b>Diskussion und Interpretation der Ergebnisse .....</b>	<b>77</b>
<b>6.4</b>	<b>Abschließende Beurteilung und Ausblick.....</b>	<b>83</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>106</b>
<b>10</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>107</b>

# 1 Zusammenfassung

Psychiatrische Erkrankungen und Persönlichkeitsmerkmale wie Neurotizismus, Extraversion und Ängstlichkeit spielen bei der Entstehung von phobischem Schwankschwindel eine wichtige Rolle. Sie zeigen u.a. Assoziationen zu Genen des Serotoninstoffwechsels.

Im Rahmen des Kynureninstoffwechsels besteht über den Abbau von Tryptophan eine Verbindung zum Serotoninstoffwechsel. Außerdem beeinflussen Metabolite des Kynureninstoffwechsels die acetylcholinerge und glutamaterge Neurotransmission, für die ein Zusammenhang mit der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen und der Ausprägung von Persönlichkeitsfaktoren diskutiert wird. CCBL2 (Cysteine conjugate-beta lyase 2) katalysiert die Umwandlung von L-Kynurenin in Kynureninsäure. In dieser Arbeit wurden die *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) rs12729558, rs1742003, rs6673179, rs6682686, rs7556189 und rs3738055 des CCBL2-Gens auf eine Assoziation mit Neurotizismus und seinen Facetten untersucht. Mithilfe des revidierten NEO-Persönlichkeitsinventars (NEO-PI-R) wurde die Ausprägung von Neurotizismus und den dazugehörigen Facetten bei 1330 Probanden erfasst und eine Genotypisierung der SNPs des CCBL2-Gens durchgeführt.

Für die Facette Soziale Befangenheit zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zur Genotypverteilung der SNPs rs12729558, rs6673179, rs6682686, rs3738055 und rs7556189. Außerdem zeigten mehrere SNPs einen Trend zur Assoziation mit dem Hauptfaktor Neurotizismus sowie den Facetten Depression und Verletzlichkeit.

Die Ergebnisse könnten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem CCBL2-Gen und dem Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus hindeuten und legen die Untersuchung dieses Gens im Hinblick auf phobischen Schwankschwindel nahe. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen jedoch keine vergleichbaren Studien vor, so dass es für eine fundiertere Beurteilung weiterer Forschungsarbeit unter Einbezug von zusätzlichen SNPs und Persönlichkeitsfaktoren bedarf.

## 2 Einleitung

### 2.1 Phobischer Schwankschwindel

#### 2.1.1 Die unterschiedlichen Formen von Schwindel

Schwindel ist eine für den Patienten sehr unangenehme Störung des Gleichgewichts, bei der die Wahrnehmung des eigenen Körpers im Raum gestört ist. Dies kann sich als Bewegung des Raumes um einen selbst oder als Bewegung des eigenen Körpers im Raum manifestieren (Strupp & Brandt, 2008). Es handelt sich hier nicht um ein eigenes Krankheitsbild sondern um das Leitsymptom verschiedener Syndrome (Strupp & Brandt, 2008; Strupp et al., 2013). Als eines der häufigsten neurologischen Krankheitsbilder mit einer Lebenszeitprävalenz von 20 bis 30% spielt Schwindel heute im medizinischen Alltag eine wichtige Rolle (Neuhauser, 2007). Da bisher nur wenige spezialisierte Schwindelzentren existieren, gestaltet sich sowohl Diagnose als auch Therapie der verschiedenen, mit Schwindel assoziierten Erkrankungen schwierig. Die betroffenen Patienten müssen häufig bei unterschiedlichen Fachrichtungen vorstellig werden, bis eine korrekte Diagnose gestellt und die Behandlung eingeleitet werden kann (Geser & Straumann, 2012; Strupp & Brandt, 2008).

Grundsätzlich kann zwischen physiologischem Schwindel (ausgelöst durch einen äußeren Reiz, wie z.B. große Höhe) und pathologischem Schwindel unterschieden werden. Beide äußern sich durch ähnliche Beschwerden, die v.a. die Hauptsymptome Blicknystagmus, Fallneigung und Übelkeit beinhalten (Brandt et al., 2012).

Das Leitsymptom Schwindel kann unterschiedlichen Krankheitsbildern zugeordnet werden. Zentral vestibuläre Schwindelformen werden verursacht durch Schädigungen der Nervenbahnen zwischen Vestibulariskernen und Vestibulozerebellum bzw. Hirnstamm. Zu dieser Gruppe gehören u.a. vestibuläre Migräne, Hirnstamminfarkte, entzündliche und degenerative Erkrankungen. Bei den peripher vestibulären Schwindelformen liegt der Ort der Schädigung in der

Peripherie. Hier tritt der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPPV) insgesamt am häufigsten auf. Andere Krankheitsbilder sind Morbus Menière oder Neuritis vestibularis. Ein weiteres wichtiges Krankheitsbild, das keiner dieser beiden Gruppen zugeordnet werden kann, ist der somatoforme phobische Schwankschwindel (Brandt et al., 2012).

### **2.1.2 Definition**

Phobischer Schwankschwindel zählt zu den somatoformen Schwindelerkrankungen und stellt hier die häufigste Erkrankungsform dar. Er zeigt eine Reihe charakteristischer Eigenschaften: Leitsymptom ist ein fluktuierender Schwankschwindel zusammen mit einer Unsicherheit des Stehens und des Gehens. Diese Symptomatik ist stark an die Körperposition gekoppelt und verstärkt sich beim Stehen und Gehen. Sitzen oder Liegen führt hingegen zu einer Verbesserung. Auslöser können komplexe visuelle Eindrücke sowie aktive oder passive Bewegungen des Körpers sein. Auch alltägliche Situationen wie z.B. Menschenmengen oder leere Räume kommen als Auslöser in Frage. Dies führt häufig dazu, dass Patienten ein Vermeidungsverhalten entwickeln und die Symptomatik sich auch auf andere Situationen ausbreiten kann. Auffallend ist, dass die Beschwerden rein subjektiv und somit diagnostisch nicht messbar sind (Brandt et al., 2012; Staab, 2012).

### **2.1.3 Historisches**

Der phobische Schwankschwindel ist keineswegs eine Erkrankung der heutigen Zeit. Eine ähnliche Symptomatik (Schwindel, räumliche Desorientierung, Angstanfälle) wurde bereits im Jahre 1871 durch den deutschen Neurologen Karl Westphal beschrieben und unter dem Begriff Agoraphobie zusammengefasst (Kuch & Swinson, 1992). Als Auslöser galten weite, offene Flächen oder Menschenansammlungen. Die Agoraphobie wurde im Laufe der Zeit zu einer primär psychiatrischen Diagnose.



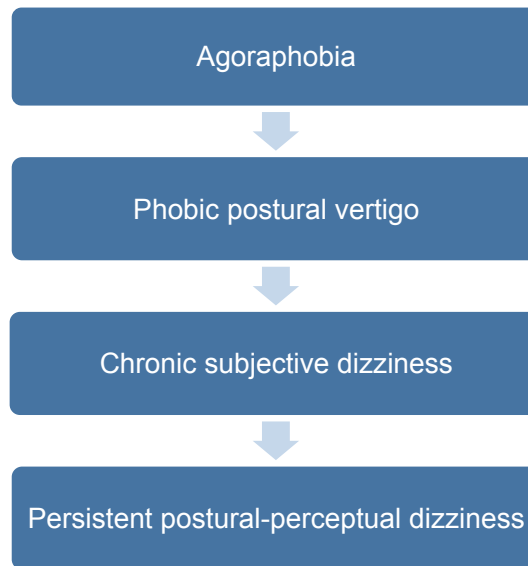


Abbildung 2.1: Terminologische Entwicklung der Erkrankung im englischsprachigen Raum von 1871 bis heute

Etwa hundert Jahre später wurde der Zusammenhang zwischen Schwindelsymptomen und Angststörungen erneut untersucht und der Begriff phobischer Attacken-Schwankschwindel (englisch: *phobic postural vertigo*; PPV) geprägt (Brandt & Dieterich, 1986). Die Erkrankung wurde definiert durch das Auftreten von Schwankschwindel zusammen mit einer Stand- und Gangunsicherheit, hervorgerufen durch äußere Stimuli wie z.B. Menschenmengen oder enge Straßen (Brandt, 1996). Als Trigger wurden Gleichgewichtsstörungen, andere somatische Erkrankungen und psychischer Stress angegeben (Huppert et al., 1995). Mit dem Krankheitsbild assoziierte Auffälligkeiten wie Zwangsstörungen, emotionale Labilität bis hin zu leichten Depressionen, aber auch Angststörungen und vegetative Störungen wurden als Kriterien in die Definition der Erkrankung aufgenommen (Brandt & Dieterich, 1986). Erschwert durch diese Vielzahl an Kriterien wurde die Diagnose in den folgenden Jahren nur selten außerhalb von spezialisierten Zentren in Europa gestellt (Staab, 2012).

Nach der Jahrtausendwende wurde das Krankheitsbild erneut durch Staab und Ruckenstein untersucht und unter der Terminologie *chronic subjective dizziness* (CSD) zusammengefasst. Charakteristische Merkmale sind ein über mindestens drei Monate andauernder Schwindel und eine Überempfindlichkeit gegenüber von Bewegungseindrücken. Ein weiteres Kriterium sind Schwierigkeiten bei visuellen

Anforderungen, die eine gewisse Präzision erfordern, wie z.B. Lesen oder Tätigkeiten am Computer (Ruckenstein & Staab, 2009; Staab & Ruckenstein, 2007). Verschiedene Bereiche der Definition wurden durch andere Arbeiten beeinflusst, so z.B. die Überempfindlichkeit gegenüber von Bewegungseindrücken (Jacob et al., 1993) oder der visuell ausgelöste Schwindel (Bronstein, 1995). Die in der Definition des phobischen Attacken-Schwankschwindels genannten Persönlichkeitszüge stellen hier keine Kriterien dar, können jedoch als prädisponierende Faktoren oder als Komorbiditäten in Frage kommen (Eggers et al., 2011; Honaker et al., 2010; Ruckenstein & Staab, 2009).

Im Jahr 2014 wurde der Begriff *chronic subjective dizziness* durch *persistent postural-perceptual dizziness* (PPPD) ersetzt (Abb. 2.1). Der Terminus phobischer Schwankschwindel ist aber weiterhin aktuell und wird auch in dieser Arbeit zur Beschreibung des Krankheitsbildes verwendet (Strupp & Brandt, 2014).

### **2.1.4 Klassifikation**

Beim phobischem Schwankschwindel werden drei Subtypen unterschieden. Die psychogene Form entsteht auf Basis einer psychiatrischen Störung, insbesondere einer Panikstörung, die schwindelähnliche Symptome hervorrufen kann. Die otogene Krankheitsform hat ihren Ursprung in einer vorangegangenen, akut vestibulären Erkrankung. Der interaktive phobische Schwankschwindel ist eine Mischform und wird bei Patienten mit vorliegender Angsterkrankung durch das Auftreten einer vestibulären Störung hervorgerufen (Staab & Ruckenstein, 2007).

### **2.1.5 Epidemiologie**

Phobischer Schwankschwindel tritt bei Erwachsenen jeden Alters ohne Geschlechtspräferenz auf. Er zeigt nach dem benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel die zweithäufigste Prävalenz (Brandt, 1996). Es handelt sich um die häufigste Schwindelform in der Altersgruppe zwischen 20 und 50 Jahren mit einem Anteil von 22-26% (Strupp et al., 2003). Die mittlere Krankheitsdauer beträgt 4,5 Jahre (Huppert et al., 1995; Staab et al., 2010; Staab & Ruckenstein, 2007). Die Erkrankung ist relativ stabil und führt auch nach mehreren Jahren nicht zu weiteren vestibulären oder neurologischen Krankheitsbildern (Huppert et al., 2005).

### **2.1.6 Symptomatik, auslösende Faktoren und Krankheitsverlauf**

Das Primärsymptom ist ein Schwankschwindel zusammen mit einer Stand- und Gangunsicherheit, der während mindestens drei Monaten vorliegt und, meist dauerhaft persistierend, in seiner Intensität fluktuieren kann (Brandt et al., 2012; Staab, 2012). Für Außenstehende kann ein Schwanken und eine Unsicherheit des Patienten erkennbar sein. Dieses unspezifische Symptom kann jedoch auch durch andere Schwindelerkrankungen ausgelöst werden (Brandt, 1996; Brandt & Dieterich, 1986).

Erkrankte zeigen eine verstärkte posturale Instabilität, v.a. unter normalen Umständen. Bei erschwerten Bedingungen wie z.B. mit geschlossenen Augen findet sich kein wesentlicher Unterschied zu gesunden Probanden (Querner et al., 2000; Schniepp et al., 2013). Bezüglich der Gangmotorik zeigen sich bei Betroffenen einige charakteristische Besonderheiten: Sie weisen eine geringere Ganggeschwindigkeit, eine langsamere Schrittfolge sowie eine kürzere Schrittlänge auf. Die kognitiven Abläufe sind während des Ganges verlangsamt. Auch mit geschlossenen Augen gibt es signifikante Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden. Diese Veränderungen weisen auf die Gangunsicherheit und die Fallangst der Patienten hin, die sich beide mit dem Entzug der visuellen Kontrolle noch zusätzlich verstärken (Schniepp et al., 2014).

Als auslösender Faktor spielt die Körperposition eine wichtige Rolle (Staab, 2012). Die Patienten berichten meist von einer Verstärkung ihrer Beschwerden während des Stehens oder des Gehens, Sitzen oder Liegen führt hingegen zu einer Verbesserung der Symptomatik (Brandt, 1996; Brandt & Dieterich, 1986). Neben der Körperposition gibt es weitere auslösende Faktoren. Hierzu gehören alltägliche Situationen wie große Menschenansammlungen oder Anstehen in längeren Schlangen (Brandt, 1996; Brandt & Dieterich, 1986). Auch schnelle Kopfbewegungen oder komplexe visuelle Eindrücke können den Schwindel verstärken (Staab & Ruckenstein, 2007). Alkoholkonsum sowie körperliche Betätigung hingegen führen zu einer Besserung des Beschwerdebilds (Brandt et al., 2012).

Während das Auftreten von Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung früher als Ausschlusskriterium galt, zeigen neuere Studien, dass der phobische

Schwankschwindel zusammen mit einer Vielzahl anderer Erkrankungen auftreten kann. Hierzu zählen zentral oder peripher vestibuläre Erkrankungen wie Morbus Menière oder psychiatrische Krankheitsbilder wie Angst- oder Panikstörungen (Brandt et al., 2012).

Häufig kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Zunahme des Vermeidungsverhaltens und zu einer Ausbreitung der Symptomatik. Betroffene müssen meist viele Untersuchungen bei verschiedenen Fachrichtungen über sich ergehen lassen, da die Diagnosestellung sich aufgrund ähnlicher Differentialdiagnosen und fehlender Kenntnisse der Erkrankung schwierig gestaltet. Häufig werden Fehldiagnosen gestellt und wirkungslose Therapien eingeleitet (Brandt et al., 2012). Die Dauer bis zur endgültigen Diagnose beträgt im Mittel drei Jahre (Huppert et al., 1995).

### **2.1.7 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie des phobischen Schwankschwindels kann mithilfe des Reafferenzprinzips erklärt werden. So wird bei jeder ausgehenden Efferenz an ausführende Organe (Effektoren) zugleich eine Efferenzkopie (erwartete Bewegung) im Bereich des ZNS gespeichert. Nach der Ausführung des Kommandos wird von den ausführenden Organen eine Reafferenz (ausgeführte Bewegung) und von der Umwelt eine Exafferenz an das ZNS gesendet. Wenn sich diese Rückmeldungen komplett mit der Efferenzkopie decken, wird diese gelöscht. Sollten jedoch Teile der Efferenzkopie überbleiben, werden diese Informationen als Meldungen an immer höhere Zentren innerhalb des ZNS gesendet, bis die gesamte Efferenzkopie gelöscht werden kann (Abb. 2.2). An letzter Stelle steht der Kortex. Hier gelangen die Informationen über die unvollständige Ausführung ins Bewusstsein und können korrigiert werden (Von Holst & Mittelstaedt, 1950).

## Einleitung

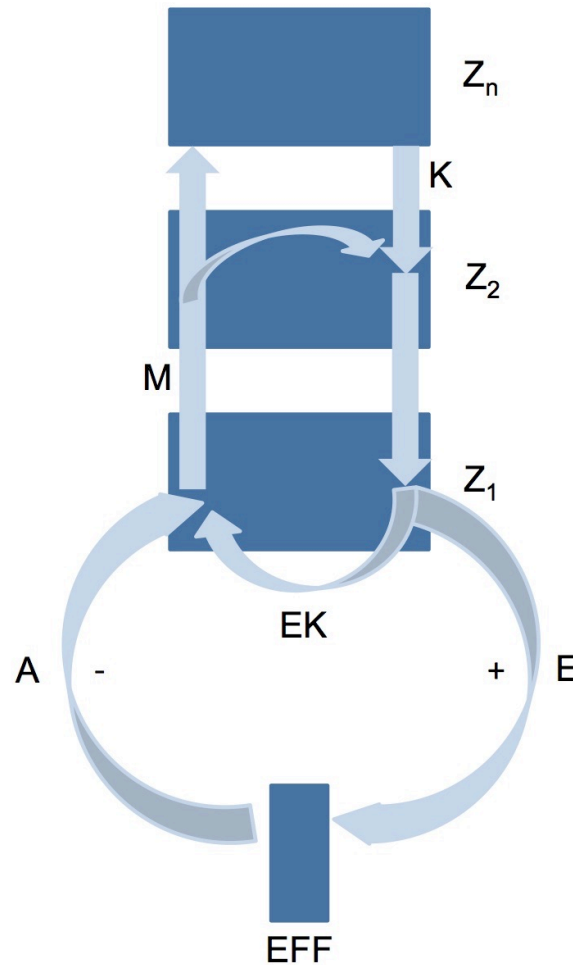


Abbildung 2.2: Darstellung des Reafferenzprinzips (Von Holst & Mittelstaedt, 1950)

A: Reafferenz; E: Efferenz; EFF: Effektoren; EK: Efferenzkopie; K: Kommando; M: Meldung;  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_n$ : Zentren im ZNS

Bei Patienten, die an phobischem Schwankschwindel leiden, liegt eine Störung im Bereich des Reafferenzprinzips vor. Durch die starke Fokussierung auf Gleichgewichtsprobleme und die Angst vor möglichen Stürzen kann es zu Unstimmigkeiten bei der Abstimmung zwischen erwarteter und ausgeführter Bewegung, also zwischen ausgehender Efferenz und Efferenzkopie kommen. Dies führt dazu, dass das Gleichgewicht nicht mehr über unbewusste Vorgänge eingestellt wird, sondern die Regulierung direkt das Bewusstsein der Betroffenen erreicht. Die Patienten entwickeln eigene, bewusste Mechanismen um ihr Gleichgewicht zu kontrollieren, z.B. eine verstärkte Kontraktion der Fußmuskulatur. Diese Mechanismen werden allerdings auch schon in normalen, unbedrohlichen Situationen angewendet. So zeigen Betroffene bei der posturographischen Analyse verstärkte Schwankungen und Gleichgewichtsprobleme bei normalem Stand, während sie sich bei erschwerten

Bedingungen kaum von gesunden Patienten unterscheiden (Brandt et al., 2012; Querner et al., 2000; Schniepp et al., 2013).

Eine neuere Hypothese beschäftigt sich mit den Auslösern des phobischen Schwankschwindels. So werden beim Auftreten einer akuten vestibulären Störung Adaptionsmechanismen aktiviert, um sich schnell an die Gleichgewichtsstörung anpassen zu können. Sensible Afferenzen, die falsche Gleichgewichtsinformationen führen, werden ausgeschaltet und intakte Afferenzen werden vermehrt verwendet. Außerdem werden weitere Vorsichtsmaßnahmen aktiviert, wie eine verstärkte Kontrolle der posturalen Stabilität und eine vermehrte Wachsamkeit gegenüber der Umwelt, um Gleichgewichtsprobleme zu vermeiden. Diese Mechanismen werden physiologisch nur im Falle einer vorliegenden vestibulären Störung verwendet und sollten nach der Genesung des Patienten wieder in den ursprünglichen Zustand zurückkehren. Bei otogenem und interaktivem phobischen Schwankschwindel wird davon ausgegangen, dass es bereits in den frühen Stadien der vestibulären Störung zu Fehlern bei der Adaption der Gleichgewichtsaferenzen kommt und auch die spätere Rückkehr in den Normalzustand nicht funktioniert. Bei der psychogenen Form liegt eine Maladjustierung gegenüber der eingeschränkten Mobilität vor, die durch Panikattacken und andere psychiatrische Erkrankungen hervorgerufen wird. Die spätere Readjustierung ist auch hier gestört (Staab, 2012).

Weiterhin spielt der Einfluss von Angst auf die posturale Stabilität eine wichtige Rolle. So können Ähnlichkeiten in den Strategien der Gleichgewichtskontrolle zwischen betroffenen Patienten und Personen mit moderat erhöhten Angstwerten festgestellt werden. Studien haben ergeben, dass beide Patientengruppen auf äußere Gleichgewichtsstörungen im Vergleich zu gesunden Individuen mit einer verstärkten posturalen Kontrolle reagieren (Carpenter et al., 2004; Querner et al., 2002). Außerdem zeigen beide auch unter normalen Umständen verstärkte Kontrollmechanismen, die sich durch Schwanken äußern und sich unter erschwerten Bedingungen wie z.B. bei geschlossenen Augen normalisieren (Ohno et al., 2004; Querner et al., 2000). Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Wirkung von antizipatorischer Angst auf die posturalen Kontrollstrategien. So haben Studien gezeigt, dass auch gesunde Probanden ihre entspannte Haltung aufgeben und in

eine Risikoposition übergehen, wenn sie Gleichgewichtsstörungen durch äußere Einflüsse erwarten (Holmberg et al., 2009).

Diese Ergebnisse zeigen, dass der phobische Schwankschwindel sowohl neurootologischen als auch psychogenen Ursprungs sein kann. Er entsteht an der Schwelle zwischen Angstmechanismen und Gleichgewichtskontrolle im Gehirn (Balaban et al., 2011; Staab, 2012).

### **2.1.8 Risikofaktoren**

#### *2.1.8.1 Somatische Vorerkrankungen als Risikofaktoren*

Somatische Erkrankungen stellen einen wichtigen Risikofaktor bei der Entstehung von phobischem Schwankschwindel dar. Hier spielt das Auftreten von Gleichgewichtsstörungen in der Vergangenheit eine wichtige Rolle. Häufig finden sich akute peripher oder zentral vestibuläre Erkrankungen, Hirntraumata oder Dysautonomie in der Vorgeschichte. Diese scheinen die Entstehung von phobischem Schwankschwindel zu triggern (Staab et al., 2010; Staab & Ruckenstein, 2007).

#### *2.1.8.2 Psychische Vorerkrankungen als Risikofaktoren*

Auch psychische Vorerkrankungen spielen bei der Entstehung von phobischem Schwankschwindel eine wichtige Rolle. So zeigte sich bereits in frühen Studien, dass die Erkrankung häufig zusammen mit psychischen Auffälligkeiten wie Zwangsstörungen, Labilität, Angststörungen, Vermeidungsverhalten oder leichten Depressionen auftritt. Dies führte dazu, dass diese Persönlichkeitsmerkmale in die Definition des phobischen Attacken-Schwankschwindels aufgenommen wurden (Brandt & Dieterich, 1986).

Diese Faktoren kommen in neueren Definitionen nicht mehr vor. Jedoch scheinen Ängste, wie z.B. eine erhöhte Vigilanz gegenüber körperlichen Beschwerden, während eines akuten Schwindelanfalls anderer Genese das Entstehen von phobischem Schwankschwindel entscheidend zu triggern (Godemann et al., 2005; Heinrichs et al., 2007; Staab & Ruckenstein, 2007).

Weitere Studien zeigen, dass ungefähr 60% der Patienten, die an phobischem Schwankschwindel erkrankt sind, klinisch signifikante Angststörungen aufweisen, während 45% an Depressionen erkrankt sind. Lediglich 25% der untersuchten Probanden weisen weder zusätzliche Depressionen noch Angststörungen auf (Brandt, 1996; Holmberg et al., 2005; Staab et al., 2010). Im Gegensatz dazu zeigen Patienten mit anderen Schwindelerkrankungen wie z.B. Morbus Menière oder vestibulärer Migräne diesbezüglich eine geringere Prävalenz (Bisdorff et al., 2009; Krafczyk et al., 2006; Warninghoff et al., 2009). Dies zeigt, dass sowohl Angsterkrankungen als auch Depressionen häufiger bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel vorkommen und mit der Erkrankung koexistieren. Sie stellen jedoch keinen integralen Teil der Erkrankung dar und ermöglichen aufgrund der recht geringen prozentualen Differenz auch keine Unterscheidung zu anderen Schwindelerkrankungen (Staab, 2012).

## **2.2 Persönlichkeit**

Neben den bereits genannten Risikofaktoren ist auch die Persönlichkeitsstruktur an der Entstehung von phobischem Schwankschwindel beteiligt.

### **2.2.1 Das Fünf-Faktoren-Modell**

Das Fünf-Faktoren-Modell ist ein psychometrisches Hauptmodell zur Darstellung der Persönlichkeitsstruktur. Es besteht, wie in Abb. 2.3 dargestellt, aus fünf Hauptpersönlichkeitsfaktoren: Offenheit für Erfahrungen, Gewissenhaftigkeit, Extraversion, Verträglichkeit und Neurotizismus (Digman, 1990).



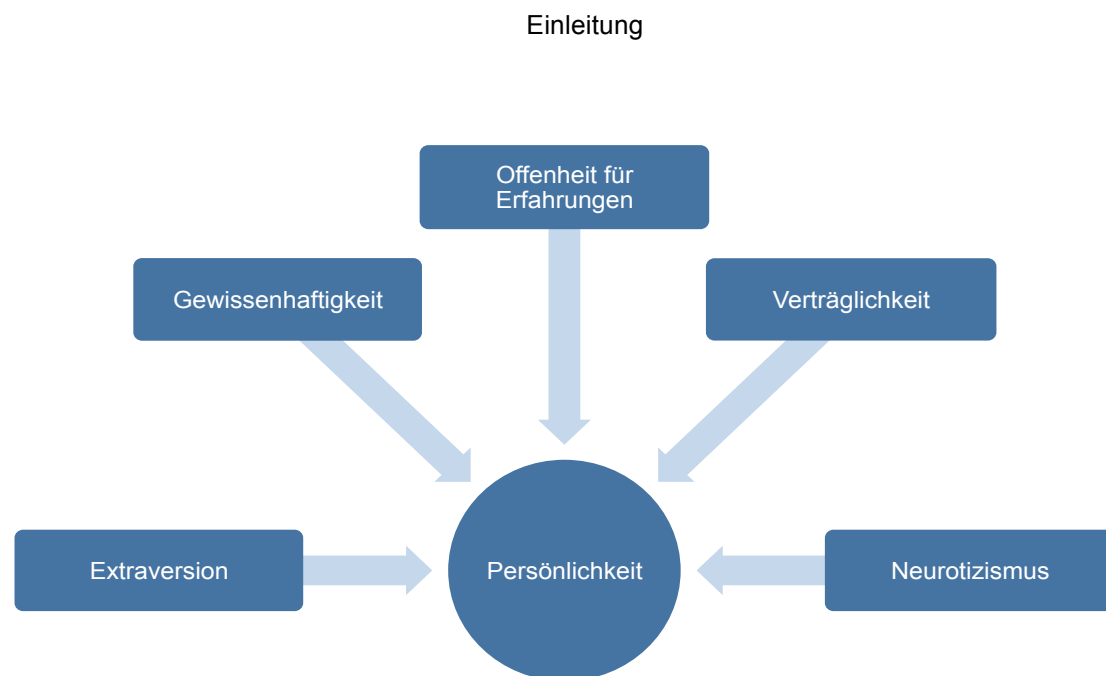


Abbildung 2.3: Das Fünf-Faktoren-Modell (Digman, 1990)

Die Entstehung dieses Modells geht auf Studien zurück, die sich mit den lexikalischen Begriffen zur Persönlichkeitsbeschreibung in verschiedenen Sprachen beschäftigten (Cattell, 1946; John et al., 1988; Norman, 1963). Grundlage dafür war der Ansatz, dass die Sprache eine Sammlung von menschlichen Beobachtungen aus Jahrtausenden darstellt. So spielen Merkmale, zu deren Beschreibung die meisten unterschiedlichen Begriffe verwendet werden können, die größte Rolle innerhalb der Persönlichkeit (Goldberg, 1993). Durch die Analyse dieser Begriffe konnten fünf Faktoren identifiziert werden (John, 1990; John et al., 2008).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Faktoren sich in prähistorischer Zeit adaptieren konnten (Buss, 1996). Im Laufe eines Lebens jedoch scheinen diese Merkmale eine hohe Stabilität aufzuweisen (Roberts & DeVecchio, 2000; Soldz & Vaillant, 1999). Durch die Entwicklung mithilfe von sprachlichen Analysen und die Übersetzung in verschiedene Sprachen zeigt das Fünf-Faktoren-Modell eine interkulturelle, universelle Validität (Allik, 2005). Das Modell ermöglicht zusätzlich, positive und negative Lebensereignisse vorherzusagen, wie z.B. akademischen Erfolg, Heirat oder Arbeitslosigkeit (John et al., 2008; Lahey, 2009; Ozer & Benet-Martinez, 2006).

Auf biologischer Basis scheinen den Persönlichkeitsfaktoren anatomische Korrelate im Bereich des Gehirns zugeordnet werden zu können (DeYoung et al.,

2010). Dies wird weiter unterstützt durch den Fakt, dass jedem der Persönlichkeitsmerkmale genetische Einflüsse zugrunde liegen (Yamagata et al., 2006).

Das Fünf-Faktoren-Modell stellt die Grundlage des revidierten NEO-Persönlichkeitsinventars (NEO-PI-R) dar (Costa & McCrae, 1992). Hier handelt es sich um ein neuropsychologisches Testverfahren zur Darstellung der Persönlichkeitsstruktur, das auch in dieser Arbeit Anwendung findet. Im Rahmen der Entwicklung des NEO-PI-R wurden die Persönlichkeitsfaktoren in jeweils sechs Facetten eingeteilt (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004):

**N: Neurotizismus**

Neurotizismus, auch oft als Emotionale Instabilität bezeichnet, spielt eine wichtige Rolle im Bereich der psychischen Gesundheit, insbesondere aber auch bei Persönlichkeitsstörungen (Lahey, 2009; Widiger, 2009). Eine starke Ausprägung dieses Persönlichkeitsfaktors geht mit einer fehlenden Anpassungsfähigkeit einher. Die Betroffenen erleben häufiger negative Gemütszustände wie Angst, Trauer, Scham oder Ekel. Zusätzlich entwickeln sie manchmal irrationale Ideen und haben Schwierigkeiten bei der Impulskontrolle und Stressbewältigung (Tab. 2.1). Dies hat keinen psychopathologischen Krankheitswert und kann Teil einer normalen Persönlichkeit sein. Das Risiko für die Entwicklung von psychischen Störungen ist jedoch erhöht. Im Gegensatz dazu kann eine geringe Ausprägung auf emotionale Stabilität, Ausgeglichenheit, und adäquate Stressbewältigungsstrategien hinweisen (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004).

*Tabelle 2.1: Mögliche Facettenausprägungen des Hauptfaktors Neurotizismus (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004)*

Facette	Starke Ausprägung	Geringe Ausprägung
N1: Ängstlichkeit	nervös, angespannt	ruhig, entspannt
N2: Reizbarkeit	schnell frustriert	unbeschwert, gelassen
N3: Depression	traurig, pessimistisch	ausgeglichen
N4: Soziale Befangenheit	sozial unsicher	sozial sicher
N5: Impulsivität	unkontrolliert, impulsiv	kontrolliert
N6: Verletzlichkeit	geringe Stresstoleranz	gute Stressbewältigung

## E: Extraversion

Eine starke Ausprägung dieses Persönlichkeitsfaktors steht für soziale Umgänglichkeit und Gesprächigkeit (Tab. 2.2). Extrovertierte Personen bevorzugen die Gesellschaft anderer Menschen und haben eine fröhliche, optimistische Grundstimmung. Im Gegensatz dazu sind introvertierte Personen eher reserviert und zurückhaltend und bevorzugen es, allein zu sein. Dies entspricht jedoch nicht der Manifestation einer sozialen Phobie, es handelt sich hier lediglich um eine persönliche Präferenz (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004).

*Tabelle 2.2: Mögliche Facettenausprägungen des Hauptfaktors Extraversion (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004)*

Facette	Starke Ausprägung	Geringe Ausprägung
E1: Herzlichkeit	freundlich, warmherzig	distanziert, reserviert
E2: Geselligkeit	kontaktfreudig	einzelgängerisch
E3: Durchsetzungsfähigkeit	dominant	sich unterordnend
E4: Aktivität	energisch, aktiv	ruhig, entspannt
E5: Erlebnishunger	abenteuerlustig	Präferenz für Ruhe
E6: Frohsinn	fröhlich, optimistisch	zurückhaltend

## O: Offenheit für Erfahrungen

Das Persönlichkeitsmerkmal Offenheit für Erfahrungen, das auch als Intellekt oder Unkonventionalität bezeichnet wird, steht für einen neugierigen Charakter und Experimentierfreudigkeit (Tab. 2.3). Es handelt sich hier um die Fähigkeit, Situationen unabhängig zu bewerten und sich eigene Meinungen zu bilden. Auch in politischen Fragen besteht eine Offenheit für neue, unkonventionelle Ideen. Die gegensätzlichen Eigenschaften sind konservatives Denken sowie Engstirnigkeit (Trull & Widiger, 2013). Bereits bekannte Situationen werden bevorzugt und die emotionalen Reaktionen sind schwächer ausgeprägt. Die Anzahl an Interessen ist geringer und die Ausrichtung in politischen Aspekten eher als konservativ zu bewerten (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004).

Tabelle 2.3: Mögliche Facettenausprägungen des Hauptfaktors Offenheit für Erfahrungen (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004)

Facette	Starke Ausprägung	Geringe Ausprägung
O1: Offenheit für Fantasie	verträumt	realistisch
O2: Offenheit für Ästhetik	musisch veranlagt	unkreativ
O3: Offenheit für Gefühle	empfindsam	unsensibel
O4: Offenheit für Handlungen	spontan, neugierig	vorsichtig, planend
O5: Offenheit für Ideen	weltoffen	engstirnig
O4: Offenheit für Werte und Normen	unkonventionell	konservativ

### A: Verträglichkeit

Eine starke Ausprägung dieses Persönlichkeitsfaktors geht einher mit einer hohen gesellschaftlichen Beliebtheit aufgrund von Eigenschaften wie Hilfsbereitschaft, Freundlichkeit und dem Bemühen um einen harmonischen Umgang mit Mitmenschen (Tab. 2.4). Eine geringe Ausprägung dieses Persönlichkeitsmerkmals korreliert hingegen mit egozentrischem Handeln und gesellschaftlicher Unbeliebtheit. Hier liegt der Fokus auf dem persönlichen Wohlergehen, Mitmenschen werden eher als Konkurrenten oder Rivalen wahrgenommen (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004).

Tabelle 2.4: Mögliche Facettenausprägungen des Hauptfaktors Verträglichkeit (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004)

Facette	Starke Ausprägung	Geringe Ausprägung
A1: Vertrauen	zuversichtlich	skeptisch
A2: Freimütigkeit	offenherzig, direkt	berechnend
A3: Altruismus	großzügig, hilfsbereit	egozentrisch
A4: Entgegenkommen	nachgiebig, sanftmütig	konkurrierend
A5: Bescheidenheit	bescheiden	überheblich
A6: Gutherzigkeit	wohlwollend, gutmütig	rational

### C: Gewissenhaftigkeit

Gewissenhaftigkeit ist der Selbst- und Impulskontrolle zuzuordnen und bezieht sich v.a. auf die Bereiche Planung und Organisation. Hier werden Persönlichkeitsmerkmale wie Disziplin, Pflichtbewusstsein und Fleiß, Eigenschaften wie Sorglosigkeit und Verantwortungslosigkeit gegenübergestellt (Trull & Widiger, 2013). Eine starke Ausprägung geht einher mit Pünktlichkeit und Verlässlichkeit (Tab. 2.5). Dies sind Eigenschaften, die auch im Hinblick auf beruflichen oder akademischen Erfolg sehr förderlich sind. Allerdings zeigt sich hier auch ein Zusammenhang mit zwanghaftem Verhalten und ständiger Erschöpfung. Im Gegensatz dazu weist eine geringe Ausprägung auf Nachlässigkeit und Ungenauigkeit hin (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004).

*Tabelle 2.5: Mögliche Facettenausprägungen des Hauptfaktors Gewissenhaftigkeit (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004)*

Facette	Starke Ausprägung	Geringe Ausprägung
C1: Kompetenz	effektiv, kompetent	unvorbereitet
C2: Ordnungsliebe	sauber, ordentlich	unordentlich
C3: Pflichtbewusstsein	prinzipienorientiert	unzuverlässig
C4: Leistungsstreben	zielorientiert, fokussiert	unambitioniert
C5: Selbstdisziplin	diszipliniert	nachlässig, unmotiviert
C6: Besonnenheit	besonnen, überlegt	hektisch, spontan

#### 2.2.2 Cloningers biosoziales Modell

Ein weiteres wichtiges Werk der Persönlichkeitsforschung ist das biosoziale Modell nach Cloninger (Cloninger et al., 1993). Dieses Modell teilt die Persönlichkeit in Temperament und Charakter ein.

Das Temperament scheint dabei zu 50% genetischen Ursprungs zu sein und während des ganzen Lebens stabil zu bleiben (Brown et al., 1992; Heath et al., 1994; Joffe et al., 1993; Stallings et al., 1994). Cloninger beschreibt vier Temperamentdimensionen, die mit spezifischen Aktivitätsmustern der Monoamin-Regelkreise assoziiert sind: Die erste Dimension ist Neugier. Diese zeichnet sich durch die erbliche Tendenz aus, zu Erkundungsverhalten zu neigen und mit

freudiger Erregung auf neue Reize zu reagieren. Diese Eigenschaft ist mit einer niedrigen dopaminergen Aktivität assoziiert. Die Dimension Schadensvermeidung bezeichnet die Reaktion auf aversive Stimuli, wie das Vermeiden von Verhaltensmustern, die zu Bestrafung oder zum Wegfall von Belohnung führen. Hier zeigt sich eine Verbindung zum serotonergen System. Bei der Dimension Belohnungsabhängigkeit handelt es sich um das Verhalten gegenüber von positiven Stimuli, das darauf abzielt, Belohnung oder soziale Unterstützung zu erfahren und beizubehalten. Hier spielt die noradrenerge Aktivität eine wichtige Rolle. Die letzte Dimension Hartnäckigkeit bezeichnet Ausdauer auch beim Eintreten von unglücklichen Ereignissen oder Müdigkeit (Cloninger et al., 1993; Mincic, 2015).

Neben den Temperamentdimensionen gehört auch der Charakter zum biosozialen Modell von Cloninger. Er scheint sich durch soziokulturelles Lernen zu entwickeln und unterliegt ständigen Veränderungen während des Lebens. Er ist wiederum in drei Charakterzüge eingeteilt: Selbstlenkungsfähigkeit, Kooperativität und Selbsttranszendenz (Cloninger et al., 1993).

### **2.2.3 Das PEN-Modell**

Das PEN-Modell von Eysenck ist ein neurobiologisch fundiertes Modell der menschlichen Persönlichkeit und besteht aus drei Superfaktoren: Psychotizismus, Extraversion und Neurotizismus. Eysenck geht hier von genetischen, angeborenen Faktoren aus, die durch die neurologischen, biochemischen oder physiologischen Strukturen des Körpers für den Untersucher sichtbar werden können (Eysenck & Eysenck, 1985). Jedem der drei Superfaktoren wird der ursächliche hormonelle oder biologische Mechanismus zugeordnet, um die Entstehung der Persönlichkeit zu erklären (Eysenck & Eysenck, 1985). So scheinen niedrige Level von Extraversion zu einer erhöhten Aktivität im aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS) und folglich zu einer erhöhten kortikalen Erregung zu führen (Eysenck, 1990). Der Superfaktor Neurotizismus hingegen scheint einen Einfluss auf das sympathische Nervensystem und das limbische System zu haben (Eysenck, 1990; Eysenck & Eysenck, 1985). Psychotizismus zeigt Assoziationen zur Monoaminoxidase (MAO) sowie zu Testosteron (Eysenck, 1990).

#### **2.2.4 Personality Psychopathology-Five**

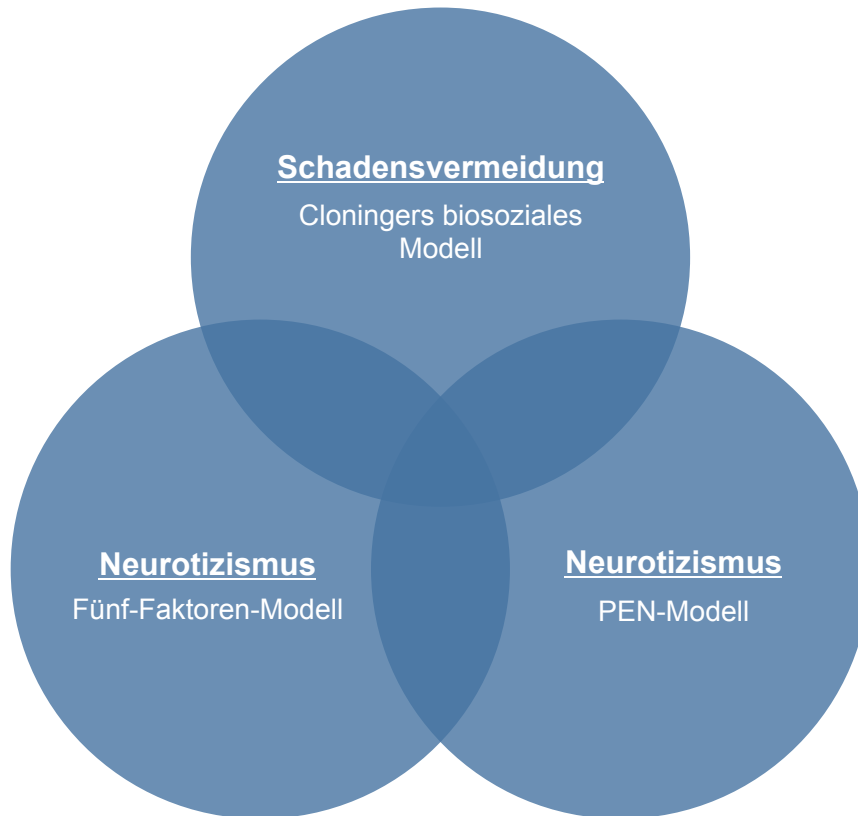
Das Personality Psychopathology-Five (PSY-5) ist ein deskriptives Persönlichkeitsmodell. Es beinhaltet fünf Persönlichkeitsfaktoren, die im alltäglichen Leben und im klinischen Alltag von großer Bedeutung sind. Es handelt sich um einen Maßstab zur Darstellung von Unterschieden bei Persönlichkeitsfaktoren, die einen Einfluss auf klinische Auffälligkeiten haben (Harkness, 1992; Harkness & McNulty, 1994). Die fünf Hauptfaktoren des Modells sind Aggressivität, Psychotizismus, Gehemmtheit, Negative Emotionalität und Extraversion (Harkness & McNulty, 1994). Das PSY-5 wurde mehrere Male überarbeitet und die einzelnen Persönlichkeitsfaktoren modifiziert, sodass verschiedene Versionen existieren (Tackett et al., 2008; Watson et al., 2008).

#### **2.2.5 BIS/BAS-Modell**

Ein weiteres wichtiges neurobiologisches Persönlichkeitsmodell ist das BIS/BAS-Modell von Gray und Mitarbeitern (Gray, 1970; Gray & McNaughton, 2000; Gray & Pickering, 2001). Hier spielen v.a. Systeme eine Rolle, die der Verarbeitung von Informationen dienen. Diese werden durch den Motivationswert äußerer Stimuli, wie Belohnung oder Bestrafung, beeinflusst (Mincic, 2015). Bei negativen äußeren Einflüssen wird das Verhalten durch das *behavioural inhibition system* (BIS) unterdrückt, das aus Hippocampus, Septum, Teilen des limbischen Systems und des Frontalhirns besteht. Positive Stimuli werden v.a. durch das *behavioural approach system* (BAS), bestehend aus Regionen des Septums, lateralem Hippocampus und medialem Frontalhirn, verarbeitet (Gray & McNaughton, 2000). Als dritte Dimension findet sich bei diesem Modell ebenfalls Psychotizismus.

#### **2.2.6 Die Persönlichkeitsmodelle im Vergleich**

Die beschriebenen Modelle zeigen hinsichtlich ihrer Einteilung einige Gemeinsamkeiten, besonders beim Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus gibt es Übereinstimmungen (Abb. 2.4). So findet sich Neurotizismus als Dimension beim Fünf-Faktoren-Modell und beim PEN-Modell. In Cloningers biosozialem Modell scheint Neurotizismus eine starke Korrelation mit der Dimension Schadensvermeidung zu haben (De Fruyt et al., 2000).



*Abbildung 2.4: Übereinstimmende Dimensionen zwischen dem Fünf-Faktoren-Modell, Cloningers biosozialem Modell und dem PEN-Modell*

Auch Extraversion ist Bestandteil mehrerer Modelle, wie dem Fünf-Faktoren-Modell, dem PSY-5 und dem PEN-Modell. Im Bereich von Cloningers biosozialem Modell zeigt Extraversion eine negative Assoziation mit Schadensvermeidung und eine positive Assoziation mit Neugier, Belohnungsabhängigkeit sowie moderat mit Selbsttranszendenz (De Fruyt et al., 2000).

Psychotizismus tritt als Dimension beim PSY-5, dem PEN-Modell und dem BIS/BAS-Modell auf. Außerdem zeigt Psychotizismus bei Cloningers biosozialem Modell eine positive Korrelation mit Neugier (Zuckerman et al., 1993). In einer weiteren Studie wurde eine negative Assoziation mit Hartnäckigkeit und Kooperativität festgestellt (Zuckerman & Cloninger, 1996). Im Hinblick auf das Fünf-Faktoren-Modell können bei Psychotizismus zwei Komponenten unterschieden werden, wovon eine negativ mit Gewissenhaftigkeit und die andere negativ mit Verträglichkeit korreliert (De Fruyt et al., 1993).



## **2.3 Persönlichkeit und phobischer Schwankschwindel**

### **2.3.1 Persönlichkeitsmerkmale als Risikofaktoren**

Bei der Entstehung von phobischem Schwankschwindel spielt die Persönlichkeitsstruktur eine wichtige Rolle. Neben den weiter oben genannten psychischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen stellen auch verschiedene Persönlichkeitsfaktoren einen Risikofaktor dar.

In einer retrospektiven Studie mit insgesamt 40 Probanden wurde der Zusammenhang zwischen der Entwicklung von phobischem Schwankschwindel und einer introvertierten, ängstlichen Persönlichkeit u.a. mithilfe des NEO-PI-R untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten mit phobischem Schwankschwindel niedrige Werte beim Hauptfaktor Extraversion und hohe Werte bei der Facette Ängstlichkeit des Hauptfaktors Neurotizismus aufweisen. Weiterhin hatten die Betroffenen niedrige Ergebnisse bei den Facetten Vertrauen (Hauptfaktor: Verträglichkeit) und Offenheit für Gefühle (Hauptfaktor: Offenheit für Erfahrungen). Dies spricht für eine introvertierte, ängstliche Persönlichkeit als Risikofaktor für die Entstehung von phobischem Schwankschwindel. Beim Hauptfaktor Gewissenhaftigkeit zeigten die Patienten niedrige Werte, was gegen die Zwangsstörung als Risikofaktor spricht (Staab et al., 2014).

In einer weiteren Studie wurden 19 Patienten mit phobischem Schwankschwindel, 24 Patienten mit peripher vestibulären Störungen und 25 gesunde Kontrollen hinsichtlich der Ausprägung verschiedener Persönlichkeitsfaktoren miteinander verglichen. Die Persönlichkeitsstruktur wurde mithilfe des NEO-PI-R untersucht. Erhöhte Werte der Facette Ängstlichkeit konnten signifikant in der Gruppe mit phobischem Schwankschwindel im Vergleich zur Gruppe mit peripher vestibulären Störungen festgestellt werden. Außerdem waren die Skalenwerte des Hauptfaktors Neurotizismus signifikant mit der Ausprägung der Schwindelsymptomatik in der Gruppe mit phobischem Schwankschwindel assoziiert (Chiarella et al., 2016).

Weiterhin scheinen Persönlichkeitsfaktoren einen Einfluss auf die kortikalen und subkortikalen vestibulären Zentren zu haben. So zeigen Personen mit hohen

Neurotizismus-Werten während äußerer vestibulärer Stimulation eine erhöhte Aktivität in der Pons, dem Vestibulocerebellum und dem parastriale Kortex sowie eine erniedrigte Aktivität im supramarginalen Gyrus. Weiterhin ist auch die Konnektivität zwischen Pons und Amygdala, Vestibulocerebellum und Amygdala, inferiorem frontalen Gyrus und supramarginalen Gyrus, sowie inferiorem frontalen Gyrus und parastrialem Kortex erhöht. Introvertierte Individuen zeigen ebenfalls eine erhöhte Aktivität der Amygdala sowie eine verstärkte Konnektivität zwischen Amygdala und inferiorem frontalen Gyrus. So scheinen Neurotizismus und Introversion einen Einfluss auf die vestibulären und visuellen Systeme sowie auch auf die Verarbeitung von Angstreizen zu haben. Dies könnte mit einer verstärkten Sensibilität gegenüber von möglichen Gleichgewichtsstörungen oder verstärkten Kontrollmechanismen des Blickes und der Körperposition zusammenhängen. Neurotizismus und Introversion können also über diesen Mechanismus einen Risikofaktor für die Entstehung von phobischem Schwankschwindel darstellen (Indovina et al., 2014).

Wie bereits weiter oben beschrieben, sind auch Angststörungen an der Entstehung von phobischem Schwankschwindel beteiligt. Neben manifesten Angststörungen erhöhen aber auch hohe Werte der Persönlichkeitsfacette Ängstlichkeit das Risiko, diese Erkrankung zu entwickeln (Staab et al., 2014). So erschweren Gesundheitsängste die Therapie und den Heilungsprozess der Erkrankung (Honaker et al., 2013). Erhöhte Angstlevel führen ebenfalls zu verstärkten gesundheitlichen Einschränkungen, die auch nach der Therapie des phobischen Schwankschwindels noch persistieren (Mahoney et al., 2013).

## **2.3.2 Heritabilität der Persönlichkeitsfaktoren**

### *2.3.2.1 Extraversion*

Eine geringe Ausprägung des Persönlichkeitsfaktors Extraversion steht in Zusammenhang mit der Entstehung von phobischem Schwankschwindel. Extraversion zeigt eine Erblichkeit von 49%, wovon 24% dem additiven Effekt der genetischen Varianten zugeordnet werden (van den Berg et al., 2014).

In einer Studie wurde die Assoziation 849801 häufiger SNPs mit der Ausprägung des Persönlichkeitsfaktors Extraversion untersucht. Insgesamt wurden Daten von 11961 genetisch nicht verwandten Personen aus verschiedenen Kohorten aus Australien, Schweden, Großbritannien und den USA verwendet. Mithilfe des Eysenck Personality Questionnaire, des NEO-Five Factor Inventory, des International Personality Item Pool und des Multidimensional Personality Questionnaire wurde der Score für Extraversion errechnet. Der Einfluss der untersuchten SNPs auf die Ausprägung des Phänotyps Extraversion betrug 12% (Vinkhuyzen et al., 2012).

Zu diesem Thema wurde ebenfalls eine Metaanalyse aus mehreren genomweiten Assoziationsstudien durchgeführt. Insgesamt wurden 63030 Personen aus Europa, Australien und den USA untersucht. Die Extraversion-Scores wurden mithilfe folgender Testverfahren ermittelt: NEO Personality Inventory, NEO Five Factor Inventory, 50-item Big-Five Version of the International Personality Item Pool Inventory sowie Eysenck Personality Questionnaire und Eysenck Personality Inventory. Zusätzlich wurden die Scores der Dimensionen Belohnungsabhängigkeit aus Cloningers Tridimensional Personality Questionnaire und Positive Emotionalität aus dem Multidimensional Personality Questionnaire miteinbezogen. Genomweit signifikante, mit Extraversion assoziierte SNPs wurden nicht gefunden. In einer genbasierten Analyse zeigte sich jedoch eine signifikante Assoziation für einen Locus, LOC101928162, einer langen, nicht kodierenden RNA, deren Funktion noch weitgehend unbekannt ist. Unter den 30 ersten, a.e. mit Extraversion assoziierten, Genen befand sich u.a der Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). BDNF zeigt zudem einen Trend zur Assoziation mit Substanzmissbrauch sowie eine Assoziation mit Übergewicht und Raucherverhalten, die auch in Zusammenhang mit Extraversion stehen. Ein weiteres Gen war das Cartilage acidic protein 1 (CRTAC1). Zwischen CRTAC1 und C10orf28 liegt der SNP rs7088779, welcher in anderen genomweiten Assoziationsstudien bereits eine grenzwertig signifikante Assoziation zu Extraversion gezeigt hat (van den Berg et al., 2015).

### 2.3.2.2 Ängstlichkeit

Ängstlichkeit stellt einen Risikofaktor für die Entstehung von phobischem Schwankschwindel dar, sowohl in Form eines Persönlichkeitsmerkmals als auch im Rahmen von manifesten Angst- und Panikstörungen. Der Übergang von erhöhter Ängstlichkeit zu psychiatrisch relevanten Angsterkrankungen ist fließend. Ängstlichkeit wird multifaktoriell vererbt. Sowohl genetische als auch Umwelteinflüsse spielen hier eine Rolle (Erhardt & Spormaker, 2013). Dabei beträgt der genetische Einfluss auf die Vererbung von Ängstlichkeit rund 40% (Domschke & Deckert, 2012).

Ein viel diskutiertes Gen in diesem Zusammenhang ist das Gen der Glutamatdecarboxylase-2 (GAD2), welche bei der Synthese der  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) eine Rolle spielt (Sokolowska & Hovatta, 2013). Veränderungen im Bereich des GABAergen Systems stehen im Verdacht, mit Angststörungen assoziiert zu sein (Lydiard, 2003). Aus diesem Grund wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dem GAD2-Gen und Ängstlichkeit bzw. Angststörungen zu untersuchen, mitunter mit unterschiedlichen Ergebnissen (Hetteema et al., 2006; Smoller et al., 2001; Unschuld et al., 2009). Das GAD1-Gen steht ebenfalls im Verdacht mit Angststörungen assoziiert zu sein (Domschke et al., 2013).

Auch das Gen der Glyoxalase-1 (GLO1) wurde im Hinblick auf Ängstlichkeit oder Angsterkrankungen untersucht. Eine Überexpression des GLO1-Gens bei Mäusen führt zu einer Verstärkung von ängstlichem Verhalten, während eine verminderte Expression dieses Verhalten reduzierte (Hovatta et al., 2005). GLO1 hat als Funktion, zusammen mit der Glyoxalase-2 (GLO2) das zytotoxische Methylglyoxal zu einer nicht toxischen Form zu verarbeiten (Mannervik, 2008). Methylglyoxal ist ein Agonist der GABA-A-Rezeptoren. Durch eine vermehrte Expression von GLO1 sinkt die Konzentration von Methylglyoxal im Gehirn und somit auch die Aktivierung der GABA-A-Rezeptoren, die im Verdacht stehen, mit Angststörungen assoziiert zu sein (Distler et al., 2012).

Ein weiteres Gen, welches mit Ängstlichkeit sowie Angsterkrankungen in Verbindung steht, ist das RGS2-Gen (Regulator of G-protein signaling 2), das im

Rahmen der Signalregulierung von G-Proteinen eine wichtige Funktion hat. So zeigten RGS2-Knockout-Mäuse in einer Studie ein vermehrt ängstliches Verhalten (Oliveira-Dos-Santos et al., 2000). Weiterhin wurden auch Verbindungen zu Panikstörungen und generalisierten Angststörungen gefunden (Koenen et al., 2009; Leygraf et al., 2006). In einer anderen Studie konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden (Hettema et al., 2013).

Ein weiterer wichtiger Zusammenhang existiert ebenfalls zwischen Angsterkrankungen und dem Corticotropin-releasing factor (CRF) (Risbrough & Stein, 2006). Im Bereich des CRF-Systems sind genetische Variationen des CRHR1-Locus (Corticotropin-releasing hormone receptor 1) von Bedeutung für die Entwicklung von Angststörungen (Binder & Nemeroff, 2010). Weiterhin spielen auch genetische Polymorphismen des hypophysären PACAP (Pituitary cyclase-activating polypeptide) sowie des Transmembranproteins TMEM132D bei der Entwicklung von Ängstlichkeit und Angsterkrankungen eine wichtige Rolle (Haaker et al., 2014; Stevens et al., 2014). Aber auch genetische Variationen von Vasopressin, Galanin, Substanz P, Oxytocin und Neuropeptid Y zeigten in diesem Zusammenhang Hinweise auf eine Assoziation (Lin, 2012).

### 2.3.2.3 *Neurotizismus*

Die Erbllichkeit von Neurotizismus wird sowohl durch genetische als auch durch äußere Umwelteinflüsse bestimmt. Die Erbllichkeit lag in einer Studie mit 160958 Teilnehmern aus 23 Kohorten (6 Zwillingskohorten) bei 48% (van den Berg et al., 2014). Einen weiteren Anteil stellen mit 35% nicht geteilte Umwelteinflüsse dar, die sich bei Geschwistern aus der jeweils einzigartigen Zusammensetzung von Lebenserfahrungen und äußeren Einflussfaktoren eines Individuums zusammensetzen (Turhan, 2008).

Im Hinblick auf den genetischen Einfluss zeigen sieben SNPs, die auf dem Chromosom 5q35 in der Nähe des Dopamin-Rezeptor-1-Gen (DRD1) lokalisiert sind, einen signifikanten Zusammenhang mit Neurotizismus (Kim et al., 2013). Außerdem besteht eine Assoziation mit dem Val66Met Polymorphismus im BDNF-

Gen in Interaktion mit einem VNTR (*variable number of tandem repeats*) des Dopamintransporter-Gens (DAT) (Hünnerkopf et al., 2007).

Auch der SNP rs362584 des Synaptosomal-associated protein of 25 kD (SNAP25) zeigt eine Assoziation zu Neurotizismus (Terracciano et al., 2010). Ebenso soll SNAP25 mit psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolarer Störung und Depression in Verbindung stehen, die mit erhöhten Neurotizismus-Werten assoziiert sind (Fatemi et al., 2001; Honer et al., 2002; Scarr et al., 2006). Eine weitere Assoziation zu Neurotizismus wurde beim genetischen Polymorphismus rs1849710 des Transmembranproteins 16D (TMEM16D) gefunden (Terracciano et al., 2010). Die Assoziationen von SNAP25 und TMEM16D konnten in anderen Studien nicht belegt werden (Kim et al., 2013).

Ein genomweit signifikanter Zusammenhang mit Neurotizismus konnte weiterhin beim SNP rs35855737 der Membrane-associated guanylate kinase (MAG11) gefunden werden (de Moor et al., 2015). In einer weiteren Studie zeigte ein SNP (rs53576) des Oxytocin-Rezeptors (OXTR) eine Assoziation mit der Anzahl an verfügbaren striatalen Dopaminrezeptoren. In der gleichen Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Persönlichkeitsfaktors Neurotizismus mit dem Oxytocinlevel und der Verfügbarkeit der Dopaminrezeptoren (Chang et al., 2014). Ebenso zeigte sich eine Assoziation der selteneren Allele der vier SNPs rs588765, rs601079, rs680244 and rs555018 der nikotineren Acetylcholin- $\alpha$ 5-Untereinheit (CHRNA5) sowie der drei SNPs rs578776, rs6495307 und rs3743078 der nikotineren Acetylcholin- $\alpha$ 3-Untereinheit (CHRNA3) mit der Ausprägung von Neurotizismus (Criado et al., 2014). Auch für den Polymorphismus Val158Met der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) konnte ein Einfluss auf die Ausprägung von Neurotizismus bei 25jährigen Frauen beobachtet werden. Hier zeigte sich, dass insbesondere der homozygote Val-Genotyp bei Frauen mit höheren Neurotizismus-Scores assoziiert war (Lehto et al., 2013). Des Weiteren konnte für einige SNPs in der Nähe des olfaktorischen Rezeptors (OR1A2) auf dem Chromosom 17p13, insbesondere rs12601685, eine Assoziation zu Neurotizismus festgestellt werden (Kim et al., 2013). Der genetische Hintergrund von Neurotizismus ist also sehr vielfältig.

Das wohl am meisten diskutierte Gen im Zusammenhang mit Neurotizismus ist das Gen des Serotonin-Transporters (5-Hydroxytryptamintransporter, 5-HTT). Hier spielt v.a. der VNTR Polymorphismus 5-HTTLPR die wichtigste Rolle, der durch die Insertion oder Deletion von 44 Basenpaaren entsteht. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die kürzere Genvariante mit erhöhten Neurotizismus-Werten assoziiert ist (Lesch et al., 1996; Munafo et al., 2005; Schinka et al., 2004; Sen et al., 2004).

Besonders hervorzuheben ist das Gen der Tryptophan-Hydroxylase 2 (TPH2), dessen SNP rs4570625 einen altersabhängigen Einfluss auf die Ausprägung von Neurotizismus hat (Lehto et al., 2015). Die TPH2 stellt eine Isoform der Tryptophan-Hydroxylase 1 (TPH1) dar, und tritt v.a. in neuronalem Gewebe auf. Gemeinsam spielen sie eine zentrale Rolle bei Synthese von Serotonin aus Tryptophan (Côté et al., 2003). Neben der Serotoninsynthese stellt Tryptophan auch die Ausgangssubstanz des Kynureninstoffwechsels dar (Myint & Kim, 2014).

## **2.4 Cysteine conjugate-beta lyase 2 (CCBL2)**

### **2.4.1 Der Kynureninstoffwechsel**

Die Hauptfunktion des Kynureninstoffwechsels, auch noch bekannt unter dem Namen Tryptophanstoffwechsel, ist der Abbau der essentiellen Aminosäure Tryptophan. Ungefähr 99% des Tryptophans werden über diesen Weg abgebaut (Peters, 1991). Als Endprodukt ist v.a. Nicotinamid (Vitamin B3) von großem Interesse, da es einen wichtigen Bestandteil der Koenzyme Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) und Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADP) darstellt. So werden die Glykogenspeicher aufgefüllt und das für die ATP-Synthese benötigte NAD im Bereich des ZNS angeliefert, sodass eine Verbindung zum Glukosestoffwechsel besteht (Myint, 2012).

Tryptophan ist eine essentielle Aminosäure, die hauptsächlich über die Nahrung aufgenommen wird (Eynard et al., 1993). 1% des Gesamttryptophans wird in Serotonin umgewandelt. Dies geschieht hauptsächlich im Bereich der enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut, ein kleiner Teil wird nach Überquerung der Bluthirnschranke im Bereich des Gehirns umgewandelt (Myint &

Kim, 2014). Die Verfügbarkeit von Tryptophan im Hirn wird über die Tryptophankonzentration im Serum und über einen Wettbewerb mit anderen Aminosäuren an der Blut-Hirn-Schranke reguliert. Tryptophan erreicht das Gehirn über unspezifische Transporter, die auch mit anderen größeren Aminosäuren wie z.B. Tyrosin und Phenylalanin kompatibel sind. Somit spielen auch die Serumkonzentrationen anderer Aminosäuren bei der zerebralen Aufnahme eine wichtige Rolle (Fernstrom, 1977).

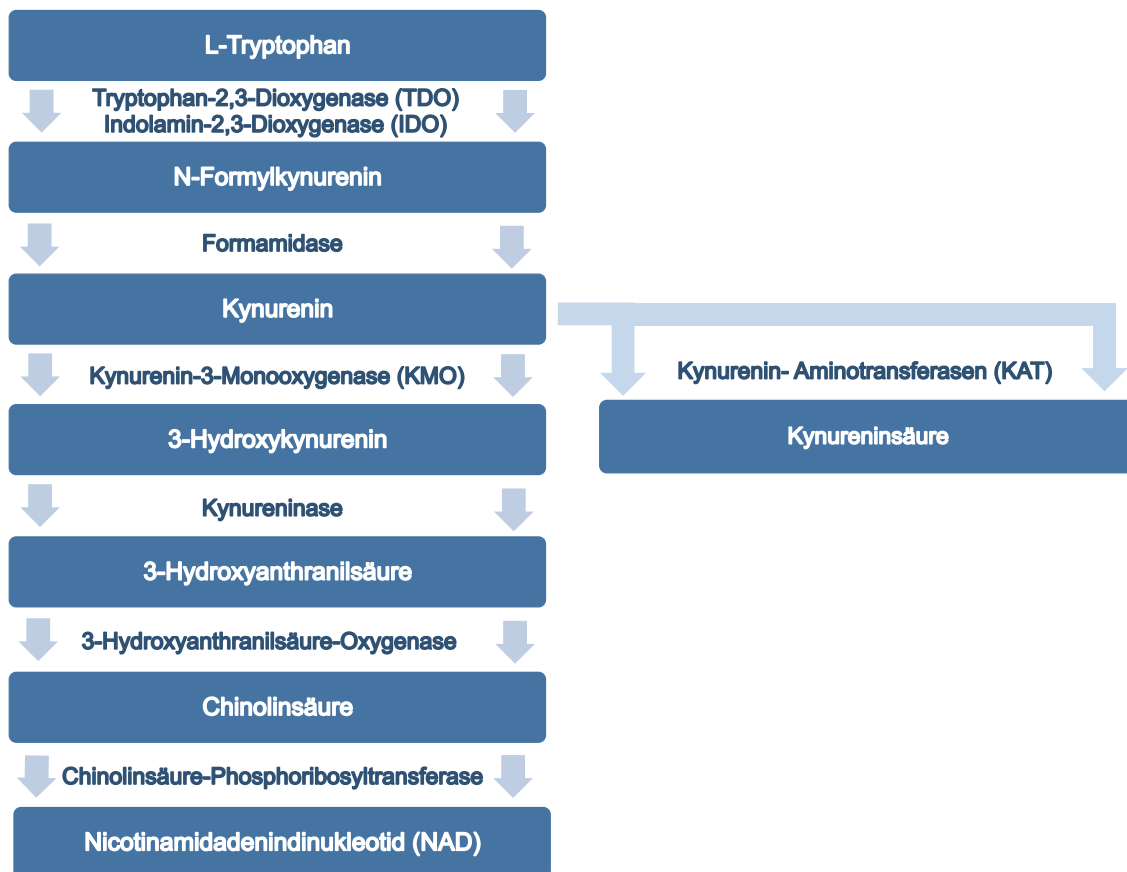


Abbildung 2.5: Der Kynureninstoffwechsel (Schwarcz, 2004). Die Stoffwechselprodukte befinden sich in den dunkelblauen Textboxen, die Enzyme jeweils zwischen den Pfeilen.

Die restlichen 99% des Tryptophans werden über den Kynureninstoffwechsel abgebaut (Myint & Kim, 2014). Im ersten Schritt wird die Aminosäure, wie in Abb. 2.5 dargestellt, von der Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) im Bereich der Leber sowie der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) im Bereich von Lunge, Niere, Plazenta, Milz, Blut und Hirn verstoffwechselt (Heyes et al., 1993; Mellor & Munn, 1999; Takikawa, 2005). Hierbei entsteht Kynurenin. Die TDO übernimmt unter physiologischen Bedingungen im Bereich der Leber 99% der Verstoffwechslung



(Leklem, 1971). Dieses peripher gebildete Kynurenin kann über die Bluthirnschranke ins Hirn transportiert und dem weiteren Kynureninstoffwechsel zugeführt werden (Myint & Schwarz, 2011). Ein kleiner Teil des Tryptophans wird im Gehirn durch dieIDO oder die Tryptophan-2,3-Dioxygenase-2 (TDO-2) verstoffwechselt (Miller et al., 2004). Der zerebrale Kynureninstoffwechsel dient der Synthese von NAD sowie der Füllung der Glykogenspeicher (Leklem, 1971).

Bei Vorliegen einer Entzündung wird dieIDO im extrahepatischen Gewebe aktiviert und übernimmt die Verarbeitung von Tryptophan zu Kynurenin (Leklem, 1971). Die Aktivierung derIDO wird über inflammatorische Zytokine wie Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) vermittelt (Carlin et al., 1987). Antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin-4 (IL-4) hingegen hemmen dieIDO und so die Verstoffwechslung von Tryptophan zu Kynurenin (Musso et al., 1994). Außerdem führt eine Entzündungsreaktion zur Freisetzung von Glukokortikoiden, welche wiederum die hepatische TDO aktivieren und so den Tryptophan-Abbau zusätzlich fördern (Salter & Pogson, 1985).

Kynurenin kann durch die Kynurenin-3-Monooxygenase (KMO) in 3-Hydroxykynurenin verwandelt werden. Außerdem ist ein Abbau durch die Kynurenin-Aminotransferasen (KAT) zu Kynureninsäure möglich. Auch die KMO kann während Entzündungsreaktionen durch proinflammatorische Zytokine aktiviert und so der Abbau von Kynurenin in Richtung 3-Hydroxykynurenin verstärkt werden (Mellor & Munn, 1999). Im weiteren Verlauf wird 3-Hydroxykynurenin durch die Kynureninase in 3-Hydroxyanthranilsäure verwandelt. Im letzten Schritt wird 3-Hydroxyanthranilsäure über Chinolinsäure zu NAD verarbeitet (Réus et al., 2015). Im Rahmen der Entzündungsreaktion wird die Produktion der Chinolinsäure von aktivierten Monozyten übernommen (Chiarugi et al., 2001).

Kynureninsäure wird durch die Kynurenin-Aminotransferasen KAT1, KAT2, CCBL2 (KAT3) und KAT4 irreversibel aus L-Kynurenin produziert. Es zeigt einen Antagonismus an glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA) (Henderson et al., 1990). Bereits endogene, physiologische Konzentrationen von Kynureninsäure reichen aus, um an manchen Stellen des Hirns einen durch Glutamat induzierten Untergang neuronaler Zellen zu verhindern (Schwarcz et al.,

1999). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Kynureninsäure im Rahmen der normalen Hirnfunktion durch Beeinflussung der glutamatergen Neurotransmission eine wichtige Rolle spielt (Yu et al., 2006). Weiterhin scheint Kynureninsäure auch am nikotinergen Acetylcholinrezeptor im Bereich des Hippocampus eine Blockade ausüben zu können (Hilmas et al., 2001). Aber auch das Zwischenprodukt Chinolinsäure zeigt wichtige Funktionen auf, so stellt es einen Agonisten an den glutamatergen NMDA-Rezeptoren dar (Stone & Perkins, 1981).

Die Konzentration von Kynurenin sowie Kynureninsäure ist mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert wie z.B. Chorea Huntington (Guidetti et al., 2000), Morbus Alzheimer (Widner et al., 2000) und Schizophrenie (Schwarcz et al., 2001). Außerdem spielt der Kynureninstoffwechsel bei der HIV-assoziierten Demenz eine wichtige Rolle (Guillemin et al., 2005a).

#### **2.4.2 Die Kynurenin-Aminotransferasen 1,2 & 4**

Neben CCBL2 existieren noch drei Kynurenin-Aminotransferasen. KAT1 wird auch als Glutamin-Transaminase K (GTK) oder Cysteine conjugate-beta lyase 1 (CCBL1) bezeichnet (Perry et al., 1993). Das Enzym befindet sich sowohl in Neuronen als auch in Astrozyten. Eine Studie an Rattenhirnen zeigte, dass KAT1 häufig in Bereichen auftritt, die Blutdruck und Herzfrequenz regulieren (Kapoor et al., 1997). Außerdem zeigten hypertensive Ratten eine Missense-Mutation des KAT1-Gens auf, was zu einer verminderten Konzentration von Kynureninsäure sowie einem erhöhten Risiko eines ischämischen Insults führte (Kwok et al., 2002). Im Bereich der zerebralen Kynureninsäure-Synthese hingegen zeigen neuere Studien, dass KAT1 hier nur eine untergeordnete Rolle zukommt (Cooper, 2004).

KAT2 oder  $\alpha$ -Aminoacidate aminotransferase (AADAT) wurde 2002 zum ersten Mal beim Menschen identifiziert (Goh et al., 2002). In Versuchen mit Ratten scheint das Enzym im Vergleich zu KAT1 eine wichtigere Rolle bei der Synthese von Kynureninsäure im Hirngewebe zu spielen. KAT2-Knockout-Mäuse zeigen Hyperaktivität und eine abnormale motorische Koordination im Alter von zwei Wochen, während sie sich im Alter von einem Monat nicht mehr vom Wildtyp unterscheiden. Dies ist auf eine niedrigere Konzentration von Kynureninsäure im Bereich des Hippocampus und eine vermehrte Aktivierung des nikotinergen

Acetylcholinrezeptors zurückzuführen (Alkondon et al., 2004). Dabei spricht die Normalisierung der Symptomatik im Alter von einem Monat für eine Kompensation des Enzymmangels durch andere KAT-Varianten (Yu et al., 2004).

Eine weitere Kynurenin-Aminotransferase, KAT4 oder auch bekannt unter dem Synonym Mitochondrial aspartate aminotransferase (mitAAT), wurde im Jahr 2007 zum ersten Mal identifiziert (Guidetti et al., 2007). KAT4 übernimmt einen quantitativ signifikanten Anteil der gesamten zerebralen KAT-Aktivität. Das Enzym könnte also eine molekulare Verbindung zwischen normaler mitochondrialer Funktion und glutamaterger sowie cholinerg Neurotransmission darstellen. KAT4 scheint auf neuronaler Ebene sowohl in Neuronen als auch in Astrozyten vorhanden zu sein (Kaneko & Mizuno, 1994; McKenna et al., 2000).

#### **2.4.3 Cysteine conjugate-beta lyase 2 (CCBL2)**

Das vierte Enzym in der Gruppe der Kynurenin-Aminotransferasen ist CCBL2, das auch unter dem Synonym KAT3 anzutreffen ist (Yu et al., 2006).

CCBL2 zeigt bei Säugetieren Sequenzhomologien zu KAT1 auf, diese betragen 64,8% der gesamten Aminosäuresequenz. Gegenüber von KAT2 liegt die Ähnlichkeit nur bei 30,1%. CCBL2 kann dabei die Funktion von sowohl KAT1 als auch KAT2 übernehmen (Claes et al., 2011). Auch auf biochemischer Ebene haben KAT1 und CCBL2 große Ähnlichkeit: So zeigt CCBL2 bei Vorliegen der Aminosäuren Methionin, Glutamin und Histidin eine verminderte Transaminierung von Kynurenin. Auch KAT1 wird durch das Vorliegen dieser und weiterer Aminosäuren inhibiert (Han et al., 2004). Außerdem zeigen KAT1 und CCBL2 an der gleichen Position ihrer Aminosäuresequenz jeweils Glutamat bzw. Aspartat, die sich strukturell sehr ähnlich sind. Eine Mutation an dieser Position ersetzt bei KAT1 Glutamat durch Glycin. Diese Mutation wurde v.a. bei hypertensiven Ratten gefunden (Kwok et al., 2002). Dies ist ein Hinweis darauf, dass diese Position der Aminosäuresequenz essentiell für die Enzymfunktion von KAT1 und CCBL2 ist (Han et al., 2009).

Neben diesen Ähnlichkeiten unterscheiden sich CCBL2 und KAT1 aber auch durch einige Eigenschaften: So zeigt CCBL2 eine höhere Aktivität unter basischen Bedingungen während das pH-Optimum von KAT1 im neutralen pH-Bereich liegt

(Han et al., 2004). Es zeigt außerdem einen höheren isoelektrischen Punkt und eine größere Anzahl an basischen Residuen. Dies deutet darauf hin, dass CCBL2 ein höheres pH-Optimum aufweisen könnte. Weiterhin zeigt CCBL2 eine verminderte Funktion bei Vorliegen von 3-Hydroxykynurenin. Dies lässt darauf schließen, dass auch 3-Hydroxykynurenin als Substrat von CCBL2 in Frage kommt (Han et al., 2009).

Die Funktion von CCBL2 wird auch durch die hydrophobe Aminosäure Leucin vermindert. CCBL2 zeigt jedoch grundsätzlich keine Aktivität Leucin gegenüber. Dies lässt darauf schließen, dass Leucin nicht im aktiven Zentrum des Enzyms andocken kann. Die genaue Interaktion zwischen CCBL2 und Leucin muss jedoch noch weiter untersucht werden (Han et al., 2009).

#### **2.4.4 CCBL2-Gen - Lokalisation, Expression und Funktion**

Dem Enzym liegt das gleichnamige CCBL2- oder KAT3-Gen zugrunde. Es befindet sich an der Stelle 1p22.2 im Bereich des kürzeren Armes des Chromosoms 1. Das CCBL2-Gen kodiert für ein Protein aus 454 Aminosäuren mit einer molekularen Masse von 51,4kDa. Es enthält insgesamt 14 Exons und umfasst 143kbp (Yu et al., 2006). Durch alternatives Spleißen entsteht eine um 99 Basenpaare kürzere Isoform des CCBL2-Gens. Diese kodiert für 420 Aminosäuren und weist eine Molekülmasse von 47,8kDa auf (Yu et al., 2006).

Auf phylogenetischer Ebene zeigen das CCBL2-Gen und das KAT1-Gen Ähnlichkeiten bezüglich Genstruktur und Intron-Exon-Grenzen auf (Yu et al., 1999). Das KAT2-Gen besteht aus 14 Exons und zeigt eine vollkommen andere Genstruktur. So gehören die Gene von CCBL2 und KAT1 zur selben Subfamilie während sich das KAT2-Gen phylogenetisch stark von ihnen unterscheidet (Yu et al., 2006).

Das CCBL2-Gen zeigt eine mRNA-Expression in unterschiedlichen Geweben wie Niere, Leber, Herz, Lunge und neuroendokrinen Organen. Diese Expression steigt in der Postnatalperiode an und zeigt einen Peak im Erwachsenenalter (Yu et al., 2006).

Funktionelle Studien zum CCBL2-Gen existieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Mithilfe von RNA-Interferenz wurden bei Fadenwürmern (*Caenorhabditis elegans*) die KAT1 und KAT3 orthologen Gene abgeschaltet. Anschließend wurden verschiedene Verhaltensmuster der Knockdown-Würmer untersucht. Ein veränderter Phänotyp wurde nicht gefunden, es konnten also keine Rückschlüsse über die Funktion des CCBL2-Gens getroffen werden (Yu et al., 2006).

#### **2.4.5 Kynureninstoffwechsel und phobischer Schwankschwindel**

Über die Beeinflussung der Persönlichkeitsfaktoren Neurotizismus, Ängstlichkeit und Introversion kann das Risiko für die Entstehung von phobischem Schwankschwindel erhöht werden. Auch psychiatrische Erkrankungen, wie Depressionen oder Angsterkrankungen, sind in diesem Kontext von Bedeutung.

Angsterkrankungen können mit einer Erhöhung der Entzündungswerte einhergehen. In diesem Zusammenhang sind v.a. die posttraumatische Belastungsstörung (Pace et al., 2012), Panikstörungen (Hoge et al., 2009) und Zwangsstörungen (Konuk et al., 2007) zu nennen. Auch das mit Ängstlichkeit verbundene Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus führt zu einer Erhöhung der Entzündungsmarker (Sutin et al., 2010). Depressionen gehen mit einer systemischen Entzündungsreaktion, einer zellvermittelten Immunreaktion sowie einer erhöhten Konzentration proinflammatorischer Zytokine einher (Maes, 2011).

Die bei einer Aktivierung des Entzündungssystems freigesetzten Zytokine können über verschiedene Wege die Synthese der Monoamin-Neurotransmitter beeinflussen. In diesem Zusammenhang ist v.a. die Aktivierung derIDO durch Zytokine wie Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) oder Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) von Bedeutung (Dantzer et al., 2008). Durch die vermehrte Umwandlung zu N-Formylkynurenin kann weniger Tryptophan in den Serotonin-Stoffwechsel eingeführt werden. Dies vermindert die Verfügbarkeit von Serotonin, was mit depressiver oder ängstlicher Symptomatik assoziiert ist (Capuron et al., 2003).

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Aktivität der Kynureninsäure am  $\alpha 7$ -nikotinergeren Acetylcholinrezeptor. Durch die Gabe von IFN- $\alpha$  wird vermehrt Kynureninsäure produziert. Diese bewirkt eine Blockade am  $\alpha 7$ -nikotinergeren Acetylcholinrezeptor, welche wiederum zu einer verminderten extrazellulären

Dopaminkonzentration führt (Albuquerque & Schwarcz, 2013). Ein weiterer Metabolit des Kynureninstoffwechsels, 5-Hydroxyindol (5-HI), entsteht auf einem Nebenweg aus Tryptophan. 5-HI zeigt im Gegensatz zu Kynureninsäure einen agonistischen Effekt am  $\alpha 7$ -nikotineren Acetylcholinrezeptor. Die Kynureninsäure kann diesem Effekt entgegenwirken und den  $\alpha 7$ -nikotineren Acetylcholinrezeptor vollständig hemmen. Dies kann u.a. zu einer Störung des sensorischen Gatings im Bereich des auditiven Systems führen. Die Interaktion der Kynureninsäure mit anderen Neurotransmittern wie z.B. 5-HI kann zu kognitiven Störungen und Verhaltensänderungen führen. Weiterhin hemmt Kynureninsäure indirekt die non- $\alpha 7$ -nikotineren Acetylcholinrezeptoren, was zu einer verminderten Expression dieser Rezeptoren führt. So kann es zu einer Störung der cholinergen sowie noradrenergen Neurotransmission kommen (Myint & Kim, 2014).

Außerdem führt auch die erhöhte Konzentration von Chinolinsäure durch IFN- $\alpha$ -Gabe durch einen Agonismus am glutamatergen NMDA-Rezeptor zu einer vermehrten Glutamatfreisetzung und so zu verstärkt depressiven Symptomen (Raison et al., 2010). Die Akkumulation von Chinolinsäure kann zu einer Exzitotoxizität an den betroffenen Neuronen führen (Myint & Kim, 2014). Unabhängig davon kann Chinolinsäure auch zu einer selektiven Apoptose von Astrozyten führen (Guillemin et al., 2005b).

Die Entzündungsreaktion, die bei manchen psychiatrischen Erkrankungen auftritt, führt neben derIDO auch zu einer Aktivierung der KMO. Dies führt zu einer verminderten Tryptophan-Verfügbarkeit für die Serotonin-Synthese. Weiterhin kommt es aber auch zu einer Verschiebung des Kynureninstoffwechsels in Richtung 3-Hydroxykynurenin und Chinolinsäure und zu einer verminderten Bildung von Kynureninsäure. Dies führt zu einem veränderten Verhältnis zwischen dem glutamatergen NMDA-Agonist Chinolinsäure und dem Antagonisten Kynureninsäure. So kommt es zu einer vermehrten Apoptose der Astrozyten. Dies hat einen Einfluss auf das glutamaterge System, da Astrozyten bei der glutamatergen Neurotransmission eine wichtige Rolle übernehmen. Die Gesamtheit dieser Entwicklungen, die durch die Entzündungsreaktion entstehen, führt zu einer vermehrten Vulnerabilität bei Stress und begünstigt das Entstehen

von neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. Depressionen (Myint & Kim, 2014).

Gegenstand einer weiteren Studie war der Zusammenhang zwischen SNPs und Haplotypen des CCBL2-Gens sowie des TPH2- und KMO-Gens und dem Auftreten von Depressionen. Insgesamt wurden 338 Patienten kaukasischen Ursprunges mit nachgewiesener Major Depression oder bipolarer Störung und 310 in Alter, Geschlecht und Herkunft übereinstimmende Kontrollen untersucht. In der Haplotypuntersuchung des CCBL2-Gens zeigten sich signifikante Ergebnisse für alle Haplotypen, die den SNP rs12729558 beinhalteten. Dies beruht vermutlich darauf, dass der Haplotyp CGCTCT, der auch den SNP rs12729558 beinhaltet, eine signifikant höhere Frequenz in der Gruppe mit nachgewiesener Depression im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwies. Weiter von Interesse ist auch, dass Patienten mit dem Haplotyp CGCTCT auf der Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) höhere Scores in den Bereichen der psychischen und körperlichen Angstsymptome erreichten (Claes et al., 2011).

Neurotizismus und Ängstlichkeit stehen mit dem Kynureninstoffwechsel über erhöhte Entzündungswerte und die damit verbundene Entzündungsreaktion in Verbindung (Hoge et al., 2009; Konuk et al., 2007; Pace et al., 2012; Sutin et al., 2010). Außerdem stellt Neurotizismus einen Endophänotyp des Krankheitsbildes Depression dar (Goldstein & Klein, 2014). Der Kynureninstoffwechsel zeigt mehrere Schnittpunkte zu dieser Erkrankung auf (Claes et al., 2011; Myint & Kim, 2014). Über den Hauptfaktor Neurotizismus und die Facette Ängstlichkeit wird die Entstehung von phobischem Schwankschwindel beeinflusst (Chiarella et al., 2016; Indovina et al., 2014; Staab et al., 2014).

### 3 Fragestellung

Die Entstehung von phobischem Schwankschwindel ist multifaktoriell bedingt. Risikofaktoren sind somatischer und psychischer Natur, wie z.B. Depressionen, Angsterkrankungen aber auch Persönlichkeitsfaktoren (Best et al., 2009; Chiarella et al., 2016; Indovina et al., 2014; Staab et al., 2010; Staab & Ruckenstein, 2007).

Im Hinblick auf die genannten Risikofaktoren ist der Kynureninstoffwechsel aus mehreren Gründen von Bedeutung. Über den Abbau von Tryptophan besteht eine Verbindung zum Serotoninstoffwechsel (Myint & Kim, 2014). Auch Persönlichkeitsfaktoren wie Neurotizismus sind mit Genen dieses Stoffwechsels assoziiert (Schinka et al., 2004; Sen et al., 2004). Außerdem können weitere Bestandteile des Kynureninstoffwechsels die Neurotransmission beeinflussen und so die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen wie Depressionen begünstigen (Henderson et al., 1990; Stone & Perkins, 1981). So kann es auch zu einer veränderten Ausprägung des Persönlichkeitsfaktors Neurotizismus kommen (Goldstein & Klein, 2014). Das Enzym CCBL2 kann als Teil des Kynureninstoffwechselwegs über die Bildung von Kynureninsäure die Neurotransmission verändern (Schwarcz, 2004). Außerdem konnte in einer Studie eine Assoziation zwischen CCBL2 und Depressionen aufgezeigt werden (Claes et al., 2011). Diese beiden Faktoren lassen vermuten, dass CCBL2 die Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen beeinflussen könnte.

In dieser Studie wurde die Assoziation zwischen sechs Polymorphismen des CCBL2-Gens und der Ausprägung von Neurotizismus und seinen Facetten untersucht. Bei 1330 neuropsychiatrisch gesunden Probanden aus dem Raum München erfolgte eine Genotypisierung und Erhebung der Neurotizismus-Skalenwerte mithilfe des NEO-PI-R. Die Ergebnisse wurden anschließend in Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen dem untersuchten Gen und phobischem Schwankschwindel diskutiert.



## 4 Material und Methoden

### 4.1 Datengewinnung

Für den Erhalt verwertbarer Ergebnisse wurde eine große Anzahl an Studienteilnehmern benötigt. Aus diesem Grund erfolgte eine Aufteilung der Aufgabenbereiche innerhalb der Sektion für molekulare und klinische Neurobiologie. Die eigene Mitarbeit in der Arbeitsgruppe fand während einer Dauer von sechs Monaten in Vollzeit statt und erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum im Klinikum Großhadern in München. Ziel der Arbeitsgruppe war vorrangig die Erstellung einer Biodatenbank durch Rekrutierung von Schwindelpatienten.

Das Aufgabengebiet umfasste die Aufnahme geeigneter Patienten, deren Aufklärung über den Studienablauf und mögliche Risiken sowie das Einholen einer unterschriebenen Einwilligungserklärung. Im Anschluss wurde eine ausführliche Anamnese anhand eines standardisierten Fragebogens mit den Patienten durchgeführt. Hierbei wurden allgemeine Angaben zu Person und Herkunft sowie familiäre Vorerkrankungen erfragt. Zudem wurde die medizinische Vorgeschichte des Probanden mit Fokus auf neuropsychiatrische Erkrankungen erfasst. Anschließend erfolgten die Blutabnahme sowie die Digitalisierung der gewonnenen Daten. Die DNA-Extraktion, die Bestimmung der DNA-Konzentration und die Genotypisierung wurden im molekularbiologischen Institut in Halle durchgeführt.

Die eigenen Daten wurden anschließend, zusammen mit denen anderer Mitarbeiter der Arbeitsgruppe, in einer Datenbank erfasst. So konnte eine ausreichend große Anzahl an Studienteilnehmern generiert werden, um aussagekräftige Daten zu dem hier besprochenen CCBL2-Gen zu erhalten.

## **4.2 Probandenrekrutierung**

### **4.2.1 Vorbedingungen und Teilnahmebedingungen**

Vor Beginn der Studiendurchführung wurde jeder Proband über Ablauf und Untersuchungsgegenstand der Studie ausführlich aufgeklärt. Die Risiken wurden detailliert besprochen und auf die Anonymisierung der Daten wurde ausdrücklich hingewiesen. Um Aufklärung und freiwillige Teilnahme an der Studie zu dokumentieren, unterschrieb jeder Proband eine Einverständniserklärung.

Die Probanden mussten verschiedene Kriterien erfüllen um an der Studie teilzunehmen. Die Teilnehmer, sowie Eltern und Großeltern mussten deutscher Herkunft und nicht untereinander verwandt sein. Ausschlusskriterien waren psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, Manie, Angst- oder Essstörungen, Suizidalität, Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus sowie eine durchgemachte psychiatrische Behandlung. Diese Kriterien durften weder beim Probanden, noch bei Verwandten ersten Grades vorliegen. Ebenso zum Studienausschluss führten beim Probanden vorliegende, neurologische Erkrankungen sowie Kopfverletzungen mit Bewusstseinsverlust.

### **4.2.2 Postalische Einladung und Telefonscreening**

Einladungen zur Studienteilnahme wurden randomisiert an die Münchner Bevölkerung verschickt. Bei positiver Rückantwort wurde zunächst ein telefonisches Screening mit dem Patienten durchgeführt, um das Vorliegen von hirnorganischen oder neuropsychiatrischen Erkrankungen auszuschließen. Hierbei wurden dem Patienten Fragen zu psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen, Manie, Angst- oder Essstörungen und Suizidalität gestellt. Auch die Medikamenteneinnahme sowie Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabusus wurden dokumentiert. Außerdem wurden die Patienten zu früheren psychiatrischen Therapien befragt. Ausgeschlossen wurden ebenfalls vergangene neurologische Erkrankungen oder Schädelhirntraumata.

Auch bei der Blutsverwandtschaft mussten psychiatrische Erkrankungen und Therapien sowie Medikamenten-, Drogen- und Alkoholabusus dokumentiert

werden. Lagen beim Telefonscreening eines oder mehrere der genannten Kriterien vor, wurden die betroffenen Personen von der Studie ausgeschlossen.

#### **4.2.3 Anamnese**

Die Anamnese gliederte sich in zwei Teile. Der erste Teil der Anamnese wurde den Probanden im Anschluss an das Telefonscreening per Post zugesendet, den zweiten Teil erhielten sie bei ihrem Termin in der Klinik. Beide sollten zuhause bearbeitet und anschließend ausgefüllt in die Klinik zurückgeschickt werden. In diesen Anamnesebögen wurden allgemeine Informationen abgefragt, wie Angaben zur Person, familiären Situation und aktuellem Bildungsstand des Probanden. Auch auf vorliegende psychiatrische oder somatische Erkrankungen sowie Suizidalität wurde detailliert eingegangen. Weitere Fragen zu Medikamenteneinnahme, Alkohol-, Drogen- und Nikotinkonsum waren zu beantworten. Zusätzliche Themen waren Gedächtnisleistung, Familienanamnese und stationäre sowie ambulante Behandlungen in psychiatrischen oder anderen fachärztlichen Einrichtungen. Bei Auffälligkeiten wurden die Probanden aus der Studie ausgeschlossen.

### **4.3 Neuropsychologische Diagnostik**

Bei Vorstellung in der Klinik wurden neben der Blutentnahme verschiedene Untersuchungen durchgeführt, um das Vorliegen von nicht diagnostizierten neuropsychiatrischen oder hirnrorganischen Auffälligkeiten auszuschließen. Hierzu gehörten eine ausführliche körperliche Untersuchung, der Mini-Mental-Status-Test (Folstein et al., 1975), das strukturierte klinische Interview für DSM-IV (Wittchen et al., 1997), das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (Richter & Guthke, 1996) und der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (Tewes, 1994). Um die Ausprägung der Persönlichkeitsfaktoren zu untersuchen, wurde bei allen Probanden das revidierte NEO-Persönlichkeitsinventar durchgeführt (Costa & McCrae, 1992).

#### **4.3.1 Körperliche Untersuchung**

Die körperliche Untersuchung beinhaltete eine kurze Hörprüfung durch Fingerraspeln sowie die Untersuchung von Manumotorik, Parkinsonzeichen, Hirnnerven und Reflexen. Die Koordination wurde mithilfe des Finger-Nase-Versuchs, des Finger-Finger-Versuchs, des Romberg-Stehversuchs und des Seiltänzeranges untersucht. Anamnestisch wurde nach studienrelevanten Vorerkrankungen und Hinweisen für neuropsychiatrische Erkrankungen gefragt. Bei Auffälligkeiten erfolgte der Ausschluss aus der Studie.

#### **4.3.2 Mini-Mental-Status-Test (MMST)**

Bei allen Probanden, die das 60. Lebensjahr bereits erreicht hatten, wurde anschließend der Mini-Mental-Status-Test (MMST) durchgeführt, um die kognitive Leistungsfähigkeit zu erfassen. Der MMST besteht aus verschiedenen Themengebieten die jeweils durch mehrere Aufgaben getestet werden. Zu Beginn wird die Orientierung durch das gezielte Abfragen von Zeit- und Ortsangaben überprüft. Um die Merk- und Erinnerungsfähigkeit zu beurteilen, soll sich der Patient anschließend drei Wörter merken und diese nach einer gewissen Zeit wiedergeben. Die Aufmerksamkeit wird durch Rechenbeispiele getestet. Anschließend werden die sprachlichen Kenntnisse mithilfe von diversen Aufgaben untersucht wie z.B. Lesen, Schreiben und Nachzeichnen, Benennen von Gegenständen, Nachsprechen von Sätzen sowie Befolgen von Kommandos (Folstein et al., 1975).

Beim MMST können maximal 30 Punkte erreicht werden, ab einem Wert von 23 Punkten oder weniger ist von kognitiven Defiziten auszugehen.

#### **4.3.3 Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID)**

Zum Ausschluss neuropsychiatrischer Auffälligkeiten wurde das strukturierte klinische Interview für DSM-IV (SKID) verwendet. Es besteht aus zwei Teilen: Beim SKID I werden Störungen der Achse I nach DSM-IV (klinische Störungen) abgefragt. Hierzu gehören affektive, psychotische oder somatoforme Störungen, Angst- oder Essstörungen oder Abhängigkeit von psychotropen Substanzen. Das SKID II befasst sich v.a. mit Störungen der Achse II nach DSM-IV (Persönlichkeitsstörungen). Beide Teilinterviews sollten immer gemeinsam

durchgeführt werden, da durch das SKID I zunächst psychopathologische Veränderungen als Ursache möglicher Auffälligkeiten beim SKID II ausgeschlossen werden können. Abschließend werden psychosoziale Einschränkungen (Achse IV) und Störungen der Leistungsfähigkeit (Achse V) erfasst (Wittchen et al., 1997).

Auffälligkeiten auf den Achsen I und II führten zum Studienausschluss des Probanden.

#### **4.3.4 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)**

Zur Erfassung belastender Erlebnisse und Beurteilung der individuellen Bewältigungsstrategien wurde das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) durchgeführt. Im ersten Teil des LEBI wird retrospektiv nach dem Auftreten solcher Ereignisse gefragt. Bei einer positiven Antwort wird näher auf die Umstände (Zeitpunkt, Zeitraum, Belastungsintensität, Vorhersehbarkeit, Beeinflussbarkeit, Bewältigung und sozialer Rückhalt) eingegangen. Im zweiten Teil des LEBI werden die Wünsche und Ziele des Patienten erfragt, nach persönlicher Bedeutung geordnet und den Ereignissen aus Teil 1 zugeordnet, durch die sie am meisten beeinflusst wurden. Abschließend wird die persönliche Widerstandsfähigkeit noch durch den Patienten eingeschätzt (Richter & Guthke, 1996).

#### **4.3.5 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (HAWIE-R)**

Durch den Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (HAWIE-R) kann bei Probanden zwischen 16 und 74 Jahren der Intelligenzquotient (IQ) berechnet werden. Der HAWIE-R umfasst einen sprachlichen und einen nichtsprachlichen Teil, die jeweils einen ansteigenden Schwierigkeitsgrad aufweisen. Der sprachliche Teil gliedert sich in die Unterkategorien Allgemeines Wissen, Zahlen nachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten finden, während der nichtsprachliche Teil die Unterkategorien Bilder ergänzen, Bilder ordnen, Mosaiktest, Figuren legen und Zahlen-Symbol-Test beinhaltet. Die erreichten Leistungen in den unterschiedlichen Kategorien werden zum Schluss

zu einem Intelligenzquotienten verrechnet (Tewes, 1994). Bei einem IQ-Wert unter 70 im HAWIE-R erfolgte der Studienausschluss.

#### **4.3.6 Revidiertes NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R)**

Mit dem revidierten NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R) wurden die Neurotizismus-Skalenwerte bestimmt, um anschließend den Zusammenhang mit genetischen Variationen des CCBL2-Gens untersuchen zu können.

Das NEO-PI-R ist ein Maßstab zur Erfassung der individuellen Persönlichkeitsstrukturen eines Patienten, dem heute als Standardverfahren in der klinischen Diagnostik und Forschung eine wichtige Bedeutung zukommt. Es untersucht die fünf Hauptkategorien des Fünf-Faktoren-Modells, die jeweils in sechs Facetten eingeteilt sind:

Neurotizismus (*Neuroticism*; N)

Extraversion (*Extraversion*; E)

Offenheit für Erfahrungen (*Openness to experience*; O)

Verträglichkeit (*Agreeableness*; A)

Gewissenhaftigkeit (*Conscientiousness*; C).

##### *4.3.6.1 Entwicklung*

Über mehrere Jahrzehnte hinweg wurde nach einem geeigneten Testverfahren geforscht, um die Persönlichkeitsstruktur des Menschen zu untersuchen. Bereits Arbeiten von Eysenck (Eysenck & Eysenck, 1975), Guilford (Guilford et al., 1976), Cattell (Cattell et al., 1970) oder Buss (Buss & Plomin, 1975) beschäftigten sich mit dem Thema. Viele Übereinstimmungen fanden sich v.a. bei Neurotizismus und Extraversion. In darauf folgenden Studien wurde Offenheit für Erfahrungen als zusätzlicher Faktor identifiziert (Costa & McCrae, 1976, 1978). Diesen drei Dimensionen (Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen; NEO) wurden Facetten zugeordnet, die die verschiedenen Merkmalsausprägungen besser messbar machen sollten (Costa & McCrae, 1980). Später entstand das NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI) durch das Hinzufügen der Hauptdimensionen Verträglichkeit (A) und Gewissenhaftigkeit (C) (Costa &

McCrae, 1985). Auch diesen beiden Faktoren wurden im weiteren Verlauf Facetten zugeordnet (Costa et al., 1991).

Im revidierten NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R) wurden diese fünf Hauptdimensionen und die insgesamt 30 Facetten zusammengefügt, um einen detaillierten Überblick über die verschiedenen Persönlichkeitsmerkmale zu ermöglichen (Costa & McCrae, 1992). In dieser Arbeit wurde die deutsche Form des NEO-PI-R verwendet (Ostendorf & Angleitner, 2004).

#### 4.3.6.2 Aufbau

Gemäß dem Fünf-Faktoren-Modell besteht eine Aufteilung in fünf Hauptkategorien, die aus jeweils sechs Facetten bestehen (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004):

##### **Neurotizismus (*Neuroticism*; N)**

Ängstlichkeit (*Anxiety*; N1)

Reizbarkeit (*Angry Hostility*; N2)

Depression (*Depression*; N3)

Soziale Befangenheit (*Self-consciousness*; N4)

Impulsivität (*Impulsiveness*; N5)

Verletzlichkeit (*Vulnerability*; N6)

##### **Extraversion (*Extraversion*; E)**

Herzlichkeit (*Warmth*; E1)

Geselligkeit (*Gregariousness*; E2)

Durchsetzungsfähigkeit (*Assertiveness*; E3)

Aktivität (*Activity*; E4)

Erlebnishunger (*Excitement-seeking*; E5)

Frohsinn (*Positive Emotions*; E6)

##### **Offenheit für Erfahrungen (*Openness to Experience*; O)**

Offenheit für Fantasie (*Fantasy*; O1)

Offenheit für Ästhetik (*Aesthetics*; O2)

Offenheit für Gefühle (*Feelings*; O3)

Offenheit für Handlungen (*Actions*; O4)

Offenheit für Ideen (*Ideas*; O5)

Offenheit für das Werte- und Normensystem (*Values*; O6)

**Verträglichkeit (*Agreeableness*; A)**

Vertrauen (*Trust*; A1)

Freimütigkeit (*Straightforwardness*; A2)

Altruismus (*Altruism*; A3)

Entgegenkommen (*Compliance*; A4)

Bescheidenheit (*Modesty*; A5)

Gutherzigkeit (*Tender-mindedness*; A6)

**Gewissenhaftigkeit (*Conscientiousness*; C)**

Kompetenz (*Competence*; C1)

Ordnungsliebe (*Order*; C2)

Pflichtbewusstsein (*Dutifulness*; C3)

Leistungsstreben (*Achievement Striving*; C4)

Selbstdisziplin (*Self-discipline*; C5)

Besonnenheit (*Deliberation*; C6)

**4.3.6.3 Inhalt und Durchführung**

Das NEO-PI-R besteht aus einem Fragenkatalog mit insgesamt 240 Fragen zuzüglich einer Anleitung zum korrekten Ausfüllen. Der Test kann sowohl in Papierform als auch am Computer bearbeitet werden. Außerdem enthalten ist ein Profilbogen, der bei der Interpretation der Ergebnisse helfen soll, und eine NEO-Zusammenfassung, die die wichtigsten Ergebnisse für den Patienten verständlich erklärt. Zusätzlich enthält das NEO-PI-R drei Fragestellungen um die Validität der gegebenen Antworten zu überprüfen. Hier muss der Proband angeben, wie ehrlich und akkurat die Fragen beantwortet wurden, inwiefern alle Fragen beantwortet wurden und ob der Antwortbogen korrekt ausgefüllt wurde. Weiterhin sollte auch die Anzahl der zugestimmten und abgelehnten Fragen überprüft werden, um wahlloses Ankreuzen aufgrund von Unkooperativität erfassen zu können (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004).



Es existieren zwei Hauptformen des NEO-PI-R. Während bei der S-Form die Fragen durch den Probanden beantwortet werden und so die Selbsteinschätzung beurteilt werden kann, dient die R-Form der unabhängigen Beurteilung durch Dritte wie z.B. Familienangehörige oder Fachpersonal (Costa & McCrae, 1992). In der vorliegenden Arbeit wurde die S-Form verwendet.

#### *4.3.6.4 Auswertung und Interpretation*

Die Antworten sind auf einer Fünf-Punkte-Skala kodiert, die von -2 bis +2 reicht. Hierbei steht -2 für keine Zustimmung und +2 für starke Zustimmung. Jede Facette wird mithilfe von acht Fragestellungen analysiert. Somit kann pro Facette ein Wert zwischen -16 und +16 erreicht werden. Für den Hauptfaktor kann der Score zwischen -96 und +96 liegen (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004). In der vorliegenden Arbeit wurden im Hinblick auf phobischen Schwankschwindel nur Neurotizismus und die dazugehörigen Facetten in der Auswertung berücksichtigt.

Mithilfe des NEO-PI-R kann die Persönlichkeit grob anhand von fünf Hauptfaktoren sowie differenzierter mithilfe der sechs jeweils zugehörigen Facetten bewertet werden. So kann für jeden Probanden ein eigenes Persönlichkeitsprofil erstellt werden. Unter Einbezug entsprechender Normwerte können die Ergebnisse ausgewertet werden. Hierbei können je nach Geschlecht unterschiedliche Normwerte verwendet werden, jedoch sind auch gemischte Normwerte möglich (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2004).

#### *4.3.6.5 Anwendung des NEO-PI-R*

Für das NEO-PI-R gibt es verschiedene Anwendungsmöglichkeiten. Im Rahmen einer psychosozialen Beratung ermöglicht ein zuvor durchgeführtes NEO-PI-R dem Therapeuten, besser auf die Bedürfnisse des Patienten einzugehen (McCrae & Costa, 1991). Weiterhin kann mithilfe der NEO-Zusammenfassung das Ergebnis anschaulich erklärt werden, um dadurch die Selbstwahrnehmung des Patienten zu verbessern.

Im Bereich der psychiatrischen Diagnostik ist dieses Testverfahren ebenfalls von Bedeutung, da es bereits erste Hinweise auf mögliche Diagnosen liefern oder eine endgültige Diagnose noch zusätzlich untermauern kann. Die Therapie kann so besser auf den Patienten abgestimmt werden (Costa, 1991).

Das NEO-PI-R findet auch Anwendung in der Verhaltenstherapie sowie der Gesundheitspsychologie. Weiterhin kommt dieses Testverfahren in der Berufsberatung, Organisationspsychologie oder Bildungsforschung zum Einsatz. Das mit Abstand wichtigste Anwendungsgebiet des NEO-PI-R ist jedoch die Persönlichkeitsforschung (Costa & McCrae, 1992).

Allerdings ist das NEO-PI-R nicht für alle Patientengruppen geeignet. Insbesondere bei akut psychotischen Patienten, jungen Kindern oder fortgeschrittener Demenz ist der Test nur begrenzt aussagekräftig. Für eine vollständige psychologische Evaluation werden neben dem NEO-PI-R noch weitere diagnostische Maßnahmen benötigt (Costa & McCrae, 1985).

## 4.4 Laborverfahren

Zur Genotypisierung der insgesamt 1330 Probanden wurde nach der Blutentnahme zunächst eine DNA-Extraktion durchgeführt.

### 4.4.1 DNA-Extraktion

*Tabelle 4.1: Material und Reagenzien für die DNA-Extraktion*

Material	Hersteller
QIAamp DNA Blood Maxi Kit	Qiagen, Hilden, Deutschland
PBS-Puffer	Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland
Ethanol	Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland
EDTA-Monovetten	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland

Den Probanden wurden ca. 7ml venöses Blut mithilfe von EDTA-Monovetten (Sarstedt, Tab. 4.1) entnommen. Die Monovetten waren kodiert, um die Anonymität der Studienteilnehmer sicherzustellen.

### Vorbereitung der Blutproben

Die Monovetten wurden anschließend zentrifugiert und das Plasma abpipettiert. Danach wurden sie bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert. Zur weiteren Verarbeitung wurden die Proben bei Raumtemperatur aufgetaut und anschließend mithilfe von PBS-Puffer (Carl Roth) auf ein Volumen von 10ml gebracht. Die anschließende DNA-Extraktion wurde mithilfe des QIAamp DNA Blood Maxi Kit (Qiagen) gemäß der beiliegenden Anleitung durchgeführt (QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook, 2005).

### Zellyse

Um die Zellyse einzuleiten, wurden die Proben mit 500 $\mu\text{l}$  Qiagen Protease (Qiagen) versetzt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 12ml eines Lysepuffers (Puffer AL, Qiagen), der Guanidiumhydrochlorid (GHCl) enthält. GHCl ist ein chaotropes Salz, das die DNA-Bindeproteine denaturiert und so die Freisetzung der genomischen DNA erleichtert. Die Lösung wurde dann 60s auf dem Vortexer durchgemischt und 30min im Wasserbad bei  $70^{\circ}\text{C}$  inkubiert.

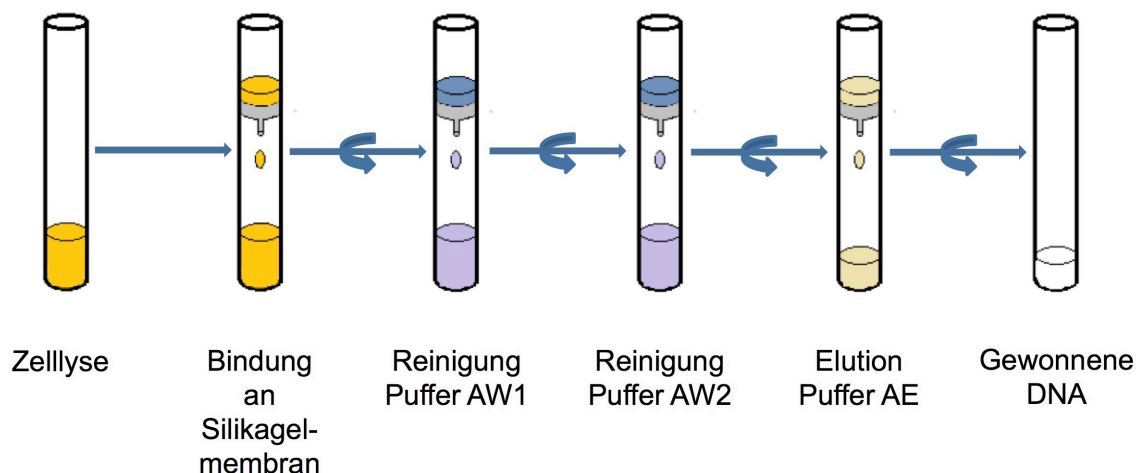


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung der verschiedenen Schritte der DNA-Extraktion (QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook, 2005)

#### Bindung der DNA an die Silikagelmembran

Die gewonnene DNA-Lösung wurde anschließend zusammen mit 10ml Ethanol während 2min auf dem Vortexer vermischt. Das Ethanol dient der Fällung der DNA. Anschließend wurde die Lösung auf die Silikagelsäule (QIAamp Maxi Spin Column, Qiagen) aufgetragen und 3min bei 3000rpm zentrifugiert. Hier erfolgte die Bindung der DNA an die Membran.

#### Reinigung und Elution der DNA

Die Silikagelmembran wurde mit 5ml eines GHCl-haltigen Puffers (Puffer AW1, Qiagen) gespült und anschließend bei 4000rpm 2min zentrifugiert (Abb. 4.1). Ein weiterer Reinigungsschritt erfolgte, indem die Membran mit 5ml eines salzarmen, ethanolhaltigen Puffers (Puffer AW2, Qiagen) gespült und dann bei 4000rpm 15min zentrifugiert wurde. Dies diente der Entfernung des verbleibenden Ethanols sowie der Pufferreste. Durch die anschließende Zugabe von 1,5ml eines Tris-HCl-haltigen Puffers (Puffer AE, Qiagen) erfolgte die Elution der DNA. Die Lösung wurde 5min bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend bei 5000rpm 2min zentrifugiert. Bis zur weiteren Verarbeitung wurde die gewonnene DNA bei einer Temperatur von -80°C aufbewahrt.

#### **4.4.2 Bestimmung und Einstellung der DNA-Konzentration**

Im nächsten Schritt wurde die Konzentration der verschiedenen DNA-Lösungen mithilfe der PicoGreen-Methode bestimmt und auf eine Arbeitskonzentration von 50ng/µl eingestellt. Das hierfür verwendete Material ist in Tabelle 4.2 dargestellt. Bei der PicoGreen-Methode kommt der PicoGreen-Farbstoff zum Einsatz. Hier handelt es sich um einen Fluoreszenzfarbstoff, der es ermöglicht, spezifisch doppelsträngige DNA zu quantifizieren. Mithilfe eines Fluorospektrometers wird die Intensität der Fluoreszenz gemessen, die direkt proportional zur Quantität der vorhandenen doppelsträngigen DNA ist.

Tabelle 4.2: Material, Reagenzien und Geräte für die DNA-Konzentrationsbestimmung

Material / Reagenz / Gerät	Hersteller
WinPREP Software	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Wallac 1420 Workstation	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Victor 3 Multilabel Counter 1420	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Human genomic DNA 100ng/μl	Clontech, Mountain View, USA
PicoGreen dsDNA reagent	Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland
96 Well Flat Bottom Plate, black	Greiner Bio-one, Frickenhausen, Deutschland
Conductive Roborack Tips (20μl, 200μl, 1000μl)	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Thermo Fast 96 well Plate	ABgene, Hamburg, Deutschland

#### Herstellung der Standard-DNA-Verdünnungsreihe

Die Verdünnungsreihe (Tab. 4.3) wurde mithilfe von humaner genomischer DNA bekannter Konzentration (Human genomic DNA 100ng/μl, Clontech) auf einer Messplatte (Thermo Fast 96 well Plate, ABgene) hergestellt. Die Position A1 enthielt anfangs 200μl humane genomische DNA. In die Positionen B1 bis G1 wurde 100μl autoklaviertes, destilliertes Wasser gefüllt. Anschließend wurden 100μl von der Position A1 in die Position B1 gefüllt, dann 100μl von Position B1 in Position C1, bis zur Position G1. Die jeweilige Verdünnung diente so als Ausgangssubstanz für die nächst niedrigere Konzentration. Die Position H1 diente als Nullwert.

Tabelle 4.3: Standard-DNA-Verdünnungsreihe

Position	Volumen ( $\mu\text{l}$ )	Konzentration ( $\text{ng}/\mu\text{l}$ )
A1	100	100
B1	100	50
C1	100	25
D1	100	12,5
E1	100	6,25
F1	100	3,125
G1	200	1,5625
H1	100	0

#### Vorverdünnung und Herstellung des PicoGreen-Gemischs:

Mithilfe eines Roboters (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer Inc.) wurden auf eine Messplatte (Thermo Fast 96 well Plate, ABgene) je Probe  $5\mu\text{l}$  DNA-Stammlösung und  $45\mu\text{l}$  autoklaviertes, destilliertes Wasser pipettiert. Die DNA-Stammlösung wurde so im Verhältnis 1:10 vorverdünnt, da die unverdünnte Konzentration den Messbereich übersteigen würde. Um das PicoGreen-Gemisch herzustellen, wurde der PicoGreen-Farbstoff (PicoGreen dsDNA reagent, Invitrogen GmbH) im Verhältnis 1:156 verdünnt. Hierzu wurde ebenfalls destilliertes Wasser verwendet. Das PicoGreen-Gemisch wurde lichtgeschützt aufbewahrt, um eine Schädigung durch Photodegradation zu verhindern.

#### Vorbereitung der Messplatte und Messung der DNA-Konzentration

Mithilfe des Roboters (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer Inc.) wurde im ersten Schritt auf eine schwarze Messplatte (96 Well Flat Bottom Plate, black, Greiner Bio-one) in jede Vertiefung  $50\mu\text{l}$  autoklaviertes und destilliertes Wasser gefüllt. In die erste und zweite Spalte wurden jeweils  $5\mu\text{l}$  der Standard-DNA-Verdünnungsreihe, in die restlichen Spalten je  $5\mu\text{l}$  der vorverdünnten DNA pipettiert. Anschließend wurde in jede Vertiefung  $145\mu\text{l}$  PicoGreen-Gemisch pipettiert. Die Konzentrationsmessung erfolgte im Fluoreszenzmessgerät (Victor 3 Multilabel Counter 1420, Perkin Elmer Inc.). Die Anregung des PicoGreen-Farbstoffs wurde bei einer Wellenlänge von  $485\text{nm}$  erreicht, die Messung der Emissionen erfolgte bei  $520\text{nm}$ . Die Messergebnisse wurden an einen Rechner (Optiplex GX620 Pentium 4 HT, Dell) weitergeleitet, der die DNA-Konzentration

mithilfe der Fluoreszenzwerte der Standard-DNA-Verdünnungsreihe bestimmte und aus allen Doppelmessungen automatisch den Mittelwert errechnete. Anhand der Konzentration konnte das Volumen an autoklaviertem, destilliertem Wasser bestimmt werden, das benötigt wurde, um eine DNA-Konzentration von 50ng/µl zu erhalten. Mithilfe des Roboters (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer Inc.) konnte die Konzentration von 500µl Arbeitslösung automatisch eingestellt werden. Bis zur weiteren Verwendung wurden die Proben bei einer Temperatur von -80°C aufbewahrt.

#### **4.4.3 Genotypisierung**

Der nächste Schritt war die Genotypisierung mithilfe des iPLEX-Verfahrens, wodurch gleichzeitig bis zu 36 SNPs untersucht werden können. Um eine ausreichende Konzentration für das iPLEX-Verfahren zu erreichen, wurden die den SNP flankierenden Sequenzen anhand einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert. Außerdem wurden die Extensionsprimer, die direkt vor dem zu untersuchenden SNP binden, um dessen komplementäre Base verlängert. Die Extensionsprodukte wurden dann mittels Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight (MALDI-TOF) Massenspektrometrie untersucht.

##### Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion

Alle genomischen Sequenzen, die die zu untersuchenden SNPs enthielten, wurden mithilfe eines vorher zusammengestellten Primersets amplifiziert. Diese Primersets bestehen aus zwei PCR-Primern und einem Extensionsprimer und wurden mit dem Programm AssayDesign 3.1 (Sequenom) zusammengestellt. Außerdem wurde ein Mastermix erstellt, der alle für die PCR benötigten Reagenzien enthält (Tab. 4.4).

Tabelle 4.4: Benötigte Reagenzien für die PCR (Mastermix)

Reagenz (Hersteller)	Volumen für eine Reaktion (µl)
PCR-Puffer (Qiagen)	0,625
MgCl <sub>2</sub> 25mM (Qiagen)	0,325
dNTP Mix, 25 mM (ABgene)	0,100
Primer Mix, je 500nM (Qiagen)	1,000
Hotstar Taq-Polymerase 5U/µl (Qiagen)	0,100
Autoklaviertes destilliertes Wasser (ELGA)	1,850

Die Pipettiervorgänge wurden von einem weiteren Roboter (Microlab MPH 96, Hamilton) durchgeführt. Die DNA-Arbeitslösung wurde mit autoklaviertem, destilliertem Wasser (ELGA) auf eine Konzentration von 5ng/µl verdünnt. Anschließend wurden jeweils 3µl des Mastermix und 2,5µl (12,5ng) der DNA-Arbeitslösung auf eine Reaktionsplatte (Thermo Fast 384 Well Plate, ABgene) pipettiert. Die Platten wurden anschließend im Thermocycler (Gene Amp PCR System 9700, Applied Biosystems) prozessiert:

1. 95°C	5min	initiale Denaturierung	→	1 Zyklus
2. 95°C	20s	Denaturierung	}	45 Zyklen
3. 56°C	30s	Annealing		
4. 72°C	1min	Elongation		
5. 72°C	3min	finale Elongation	→	1 Zyklus
6. 4°C	unbestimmt	Abschluss	→	Abschluss

Die initiale Denaturierung erfolgte während 5min bei 95°C. Darauf folgten 45 Zyklen, die sich jeweils aus einer Denaturierung, einem Annealing und einer Elongation zusammensetzten. Pro Zyklus wurde eine Denaturierung durch Erhitzung während 20s auf 95°C durchgeführt. Das Annealing, also die Verbindung der Primer (Tab. 4.5) mit den Einzelsträngen der DNA, wurde durch eine Abkühlung auf 56°C während 30s ermöglicht. Die Elongation erfolgte bei 72°C während 1min mithilfe der Taq-Polymerase (Hotstar Taq-Polymerase 5U/µl, Qiagen). An diese 45 Zyklen schloss sich eine finale dreiminütige Elongationsphase bei 72°C an.



Bei der PCR fallen zahlreiche überschüssige dNTPs an, die die anschließende iPLEX-Reaktion stören können. Mithilfe des Enzyms Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP, Sequenom) wurden die dNTPs inaktiviert. Für die Dephosphorylierung der dNTPs stand ein spezieller SAP-Mastermix zur Verfügung. Dieser bestand pro Probe aus 1,53µl autoklaviertem, destilliertem Wasser, 0,17µl SAP-Puffer und 0,30µl SAP-Enzym. Jeweils 2µl des Mastermix wurden mithilfe eines Pipettierroboters (Multitek Pipettierroboter, Beckmann) zu 5µl der PCR-Reaktionsprodukte hinzugegeben, anschließend vermischt, abzentrifugiert und im Thermocycler (Gene Amp PCR System 9700, Applied Biosystems) bei 37°C während 40min inkubiert. Abschließend wurde die SAP noch bei 85°C während 10min irreversibel inaktiviert. Die PCR-Produkte wurden bis zur weiteren Verarbeitung bei 4°C gelagert.

Tabelle 4.5: Verwendete PCR-Primer

SNP_ID	Position	Primer 1	Primer 2
rs12729558	89402960	ACGTTGGATGCAGGC TTTGACATTTTGTGC	ACGTTGGATGGGTCG GCATGGGTGATAAAG
rs17472003	89409488	ACGTTGGATGGTCGAA TGAGTGGCTATGTG	ACGTTGGATGCTCTA TGATCATTACTAAGG
rs6673179	89416516	ACGTTGGATGTTGCTAA CACAAGCCAGACC	ACGTTGGATGCACTG TAAGGACTGAGTGAG
rs6682686	89423920	ACGTTGGATGCAGGAA TTCCCTTTGCTCAG	ACGTTGGATGTACTC AGCAGTGATGAGACC
rs3738055	89426902	ACGTTGGATGCCAGAA TATACAAGCCATTCA	ACGTTGGATGACTGC AAGTAATTGCTGACC
rs7556189	89438598	ACGTTGGATGGTGGAA ATGAAGTCTGGAGG	ACGTTGGATGGAACT GGGAGTTAGGACTTC

#### iPLEX-Reaktion

Bei der iPLEX-Reaktion wurden für jedes Allel spezifische Einzelbasenextensionsprodukte gebildet. Bei der Elongation wurden mithilfe einer speziell mutierten Polymerase Didesoxynukleotide (ddNTPs) eingebaut, denen am 3'-Ende die Hydroxylgruppe fehlte. So konnten keine weiteren Phosphodiesterbindungen gebildet werden, was zum Kettenabbruch führte. Die verwendeten Extensionsprimer waren so konfiguriert, dass sie direkt neben den

zu untersuchenden SNPs binden. Die in dieser Reaktion verwendeten Extensionsprimer sind in Tab. 4.6 aufgelistet.

*Tabelle 4.6: Verwendete Extensionsprimer*

<b>SNP_ID</b>	<b>Extensionsprimer</b>
rs12729558	ACACTACATCTTCACCC
rs17472003	GTAGTGGCTATGTGGAGATA
rs6673179	ACCAAGTCACTCCTGAG
rs6682686	CTGCTCCTCTCCATATTTAC
rs3738055	AAGCCATTCATAAACCTCATC
rs7556189	GAGTTGGTTGCTATGGGTTG

Bei der iPLEX-Reaktion handelt es sich wie bei der PCR um eine Multiplex-Reaktion. Auch hier können 36 verschiedene Extensionsprimer in einem einzigen Plex zum genetischen Material hinzugefügt werden. Die für die iPLEX-Reaktion benötigten Reagenzien sind in Tab. 4.7 aufgelistet. Die erforderlichen Mengen aller Reagenzien wurden zu einem Reaktionscocktail zusammengefügt und jeweils 2µl mithilfe des Pipettierroboters (Multimek Pipettierroboter, Beckmann) zu den aufgereinigten PCR-Produkten in eine Reaktionsplatte (96 Well Plate, ABgene) gegeben.

*Tabelle 4.7: Benötigte Reagenzien für die iPLEX-Reaktion*

<b>Reagenz (Hersteller)</b>	<b>Volumen für eine Reaktion (µl)</b>
Primer-Mix 7µM bis 14 µM (Metabion)	0,804
iPLEX Buffer Plus (Sequenom)	0,200
iPLEX Termination Mix (Sequenom)	0,200
iPLEX Enzym (Sequenom)	0,041
Autoklaviertes, destilliertes Wasser	0,755

Die Platten wurden anschließend abzentrifugiert und im Thermocycler nach folgendem Schema prozessiert:

1.	94°C	30s	initiale Denaturierung		
2.	94°C	5s	Denaturierung	} 5 Zyklen	} 40 Zyklen
3.	52°C	5s	Annealing		
4.	80°C	5s	Extension		
5.	72°C	3min	finale Extension		
6.	4°C	unbestimmt	Abschluss		

Den Extensionsprodukten wurde anschließend ein Ionenaustauscher (Clean Resin, Sequenom) hinzugefügt, um störende Kationen zu entfernen. Die Mischung aus Clean Resin und PCR-Ansatz erfolgte durch Überkopfwenden mittels eines Rotors, anschließend wurde der Ionenaustauscher abzentrifugiert.

#### Messung im MALDI-TOF-Massenspektrometer

Vor der eigentlichen Messung im Massenspektrometer mussten die Extensionsprodukte zunächst auf eine geeignete Matrix übertragen werden. Als Probenträger dienten Siliziumchips (SpectroCHIPS, Sequenom), auf deren Oberfläche sich 384 Matrixpunkte für die Analyten sowie 8 Kalibrandenpunkte befanden. Mithilfe des MassARRAY POINT Nanodispenser (Sequenom) wurden jeweils 0,5µl der Proben auf die Matrixpunkte der SpectroCHIPS verteilt. Anschließend wurden die Chips auf eine Halterung (SpectroTARGET, Sequenom) gesetzt und in das Massenspektrometer (Autoflex, Bruker Daltonics) eingeführt.

Die Matrix wurde mit einem gepulsten Laser beschossen. Dies führte dazu, dass die Extensionsprodukte verdampften und in eine ionisierte Form umgewandelt wurden. Anschließend wurden die Ionen in einem Vakuum beschleunigt. Sie legten dann eine definierte Strecke zwischen Beschleunigungselektrode und Detektor zurück. Dabei bestimmte das Verhältnis zwischen Masse und Ladung ihre Geschwindigkeit, Ionen mit einem hohen Verhältnis erreichten den Detektor langsamer als Ionen mit einem niedrigeren Verhältnis. So erlaubte die Flugdauer der Ionen Rückschlüsse über dieses Verhältnis und somit auch über ihre jeweilige molekulare Masse. Im Massenspektrum zeigte jede gemessene Masse einen Peak an.

Biallelische SNPs konnten durch die verschiedenen Massen der ddNTPs identifiziert werden. So zeigten homozygote Probanden einen hohen Peak bei der für das jeweilige ddNTP errechneten Masse, während heterozygote Probanden bei beiden ddNTPs kleinere Peaks aufwiesen. Mithilfe der TYPERAnalyzer Software (Sequenom) wurden die verschiedenen Spektren untersucht und den jeweiligen Genotypen zugeordnet.

## 4.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Haploview (Barrett et al., 2005), PLINK (Purcell et al., 2007), PASW (Predictive Analytics Software, IBM), und R Development Core Team, 2011.

Der Einfluss der Polymorphismen auf die Ausprägung der Phänotypen wurde mithilfe einer multiplen linearen Regression im additiven Modell berechnet. Alter, Geschlecht und Bildungsstand wurden als Kovariablen miteinbezogen. Anhand eines additiven Modells wurde für jeden Genotyp der adjustierte Mittelwert berechnet.

Die Abweichung der Genotypverteilung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht wurde mit dem exakten Test nach Fisher überprüft. Bei signifikanter Abweichung konnte ein Genotypisierungsfehler nicht ausgeschlossen werden. Der betroffene SNP wurde von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Für die Haplotyp-Analyse wurde die Software Haploview (Barrett et al., 2005) genutzt, die Bestimmung der Haplotypblöcke erfolgte nach der Methode von Gabriel (Gabriel et al., 2002). Die Haplotypfrequenzen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests untereinander verglichen. Einschlusskriterium war eine Haplotypfrequenz über 1%, ausgeschlossen wurden Probanden mit über 50% fehlenden Genotypen.

Bezüglich des Signifikanzniveaus erfolgte eine Festlegung von  $p < 0,05$  als statistische Berechnungsgrundlage, P-Werte unter 0,1 wurden als Trend gewertet. Da es sich bei der untersuchten Stichprobe um eine Zusammenstellung aus mehreren unabhängigen Genotypisierungen handelt, wurde bei der *Callrate* ein *Cutoff* von 90% festgesetzt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Stichprobe

#### 5.1.1 Probandenkollektiv der Genotypisierung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Probandenkollektiv von insgesamt 1330 Personen verwendet. Es handelte sich um eine Zufallsstichprobe der Münchner Bevölkerung. 46,09% Probanden waren männlichen und 53,91% waren weiblichen Geschlechts (Tab. 5.1). Das mittlere Alter betrug 46,81 Jahre mit einer Standardabweichung von 15,64 Jahren. Die Altersspanne lag zwischen 19 und 79 Jahren.

*Tabelle 5.1: Geschlechtsverteilung der Genotypisierungsstichprobe*

<b>Geschlecht</b>	<b>Anzahl der Studienteilnehmer</b>	<b>Anteil der Studienteilnehmer</b>
Männlich	613	46,09%
Weiblich	717	53,91%
<b>Summe</b>	<b>1330</b>	<b>100,00%</b>

Der höchste erreichte Schulabschluss war das Abitur, dies hatten 45,5% der Teilnehmer absolviert. 32,18% der Probanden hatten die Mittlere Reife erreicht, 22,26% hatten einen Hauptschulabschluss (Tab. 5.2).

*Tabelle 5.2: Bildungsstand der Genotypisierungsstichprobe*

<b>Abschluss</b>	<b>Anzahl der Studienteilnehmer</b>	<b>Anteil der Studienteilnehmer</b>
Hauptschule	296	22,26%
Mittlere Reife	428	32,18%
Abitur	606	45,5%

### 5.1.2 Beschreibung des CCBL2-Gens

Das CCBL2-Gen liegt auf dem Chromosom 1 und enthält insgesamt 14 Exons. Von den untersuchten sechs SNPs liegen fünf in einem Intron, also einer nicht kodierenden Region. Lediglich ein SNP liegt in einem Exon. In aufsteigender Reihenfolge ist rs7556189 im Intron 2, rs6682686 im Intron 8, rs6673179 im Intron 10, rs17472003 im Intron 11 und rs12729558 im Intron 13 lokalisiert. Der Einzelnukleotid-Polymorphismus rs3738055 befindet sich im 8. Exon (Abb. 5.1).

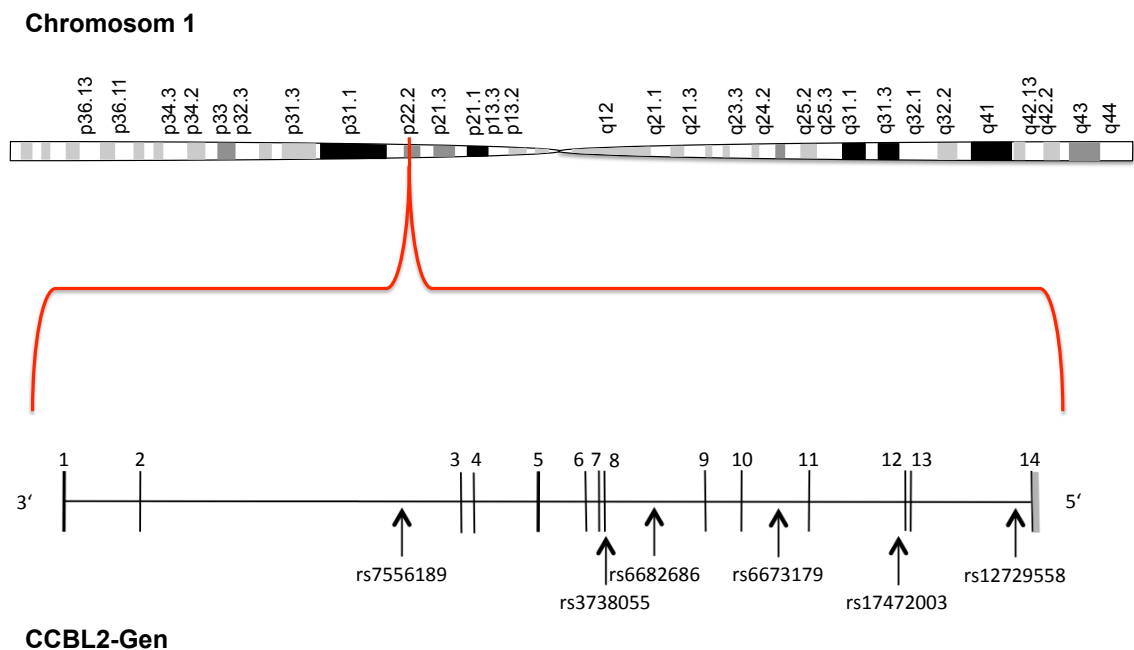


Abbildung 5.1: Darstellung der Positionen der verschiedenen SNPs auf dem CCBL2-Gen

Die sechs untersuchten Einzelnukleotid-Polymorphismen des CCBL2-Gens liegen innerhalb des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts. Die Genotypverteilung der SNPs ist in Tab. 5.3 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 5.3: Darstellung der Genotypverteilung innerhalb der Stichprobe und des Hardy-Weinberg-Gleichgewicht der sechs SNPs des CCBL2-Gens.

SNP	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	HWE P-Wert	HWE F-Wert
rs12729558	<b>CC</b> 333 (25,11%)	<b>CG</b> 683 (51,51%)	<b>GG</b> 310 (23,38%)	0,296	-0,030
rs17472003	<b>AA</b> 943 (77,36%)	<b>GA</b> 254 (20,84%)	<b>GG</b> 22 (1,80%)	0,288	0,029
rs6673179	<b>TT</b> 326 (25,41%)	<b>CT</b> 652 (50,82%)	<b>CC</b> 305 (23,77%)	0,577	-0,017
rs6682686	<b>CC</b> 333 (25,13%)	<b>CT</b> 684 (51,62%)	<b>TT</b> 308 (23,25%)	0,248	-0,033
rs3738055	<b>CC</b> 335 (25,30%)	<b>CT</b> 683 (51,59%)	<b>TT</b> 306 (23,11%)	0,249	-0,032
rs7556189	<b>GG</b> 304 (25,08%)	<b>CG</b> 628 (51,82%)	<b>CC</b> 280 (23,10%)	0,227	-0,037

## 5.2 Analyse der CCBL2 Polymorphismen

### 5.2.1 Assoziation mit dem Hauptfaktor Neurotizismus

Der Zusammenhang zwischen den sechs Einzelnukleotid-Polymorphismen des CCBL2-Gens und dem Hauptfaktor Neurotizismus des NEO-PI-R wurde mithilfe von linearer Regression im additiven Modell ermittelt und ist in Tab. 5.4 dargestellt. Ein signifikanter Zusammenhang konnte nicht festgestellt werden, allerdings zeigten die Einzelnukleotid-Polymorphismen rs12729558 ( $p = 0,084$ ), rs6673179 ( $p = 0,094$ ) und rs6682686 ( $p = 0,089$ ) einen Trend zur Assoziation (Tab. 5.4).

*Tabelle 5.4: Assoziation der Polymorphismen des CCBL2-Gens mit dem Hauptfaktor Neurotizismus*

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	P-Wert	SD
rs12729558	G	1326	1,261	0,084	0,729
rs17472003	G	1219	0,771	0,496	1,131
rs6673179	C	1283	1,228	0,094	0,734
rs6682686	T	1325	1,245	0,089	0,731
rs3738055	T	1324	1,170	0,109	0,729
rs7556189	C	1212	1,139	0,135	0,761

Wie in Tab. 5.5 dargestellt, zeigt bei rs12729558 der Genotyp GG die höchsten Mittelwerte (MW = -26,986). Bei rs6673179 hat der homozygote Genotyp CC die höchsten Werte (MW = -26,937). Beim Polymorphismus rs6682686 erreichen Probanden mit dem homozygoten Genotyp TT die höchsten Werte (MW = -26,973).



Ergebnisse

Tabelle 5.5: Adjustierte Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der Genotypen für den Hauptfaktor Neurotizismus

SNP	Genotyp	Mittelwert (SD)
rs12729558	CC	-29,508 (0,877)
	CG	-28,247 (0,507)
	GG	-26,986 (0,898)

SNP	Genotyp	Mittelwert (SD)
rs17472003	AA	-28,269 (0,598)
	GA	-27,580 (1,007)
	GG	-26,891 (2,057)

SNP	Genotyp	Mittelwert (SD)
rs6673179	TT	-29,400 (0,885)
	CT	-28,169 (0,514)
	CC	-26,937 (0,905)

SNP	Genotyp	Mittelwert (SD)
rs6682686	CC	-29,460 (0,880)
	CT	-28,217 (0,508)
	TT	-26,973 (0,902)

SNP	Genotyp	Mittelwert (SD)
rs3738055	CC	-29,442 (0,876)
	CT	-28,273 (0,508)
	TT	-27,104 (0,902)

SNP	Genotyp	Mittelwert (SD)
rs7556189	GG	-29,231 (0,915)
	CG	-28,094 (0,528)
	CC	-26,958 (0,938)

## 5.2.2 Assoziation mit den Subskalen des Hauptfaktors Neurotizismus

### 5.2.2.1 Analyse des CCBL2-Polymorphismus rs12729558

Wie in Tab. 5.6 dargestellt, zeigt rs12729558 einen signifikanten Zusammenhang mit der Subskala Soziale Befangenheit ( $p = 0,034$ ). Die höchsten Werte wurden hier von Probanden mit dem homozygoten Genotyp GG erreicht (MW = -1,177, Abb. 5.2). In den anderen Subskalen wurden keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt, jedoch zeigte sich in der Subskala Depression ( $p = 0,073$ ) und der Subskala Verletzlichkeit ( $p = 0,069$ ) ein Trend zur Assoziation.

Tabelle 5.6: Adjustierte Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der Genotypen von rs12729558 in Bezug auf die Subskalen des Hauptfaktors Neurotizismus

Facette	CC Mittelwert (SD)	CG Mittelwert (SD)	GG Mittelwert (SD)	P-Wert	F-Wert
<b>N1: Ängstlichkeit</b>	-4,966 (0,227)	-4,837 (0,131)	-4,708 (0,232)	0,492	0,188
<b>N2: Reizbarkeit</b>	-5,733 (0,202)	-5,629 (0,117)	-5,524 (0,207)	0,535	0,168
<b>N3: Depression</b>	-7,542 (0,218)	-7,216 (0,126)	-6,891 (0,223)	0,073	0,181
<b>N4: Soziale Befangenheit</b>	-1,799 (0,176)	-1,488 (0,102)	-1,177 (0,180)	0,034	0,146
<b>N5: Impulsivität</b>	-2,333 (0,176)	-2,210 (0,102)	-2,086 (0,180)	0,399	0,146
<b>N6: Verletzlichkeit</b>	-7,134 (0,176)	-6,867 (0,102)	-6,600 (0,181)	0,069	0,147

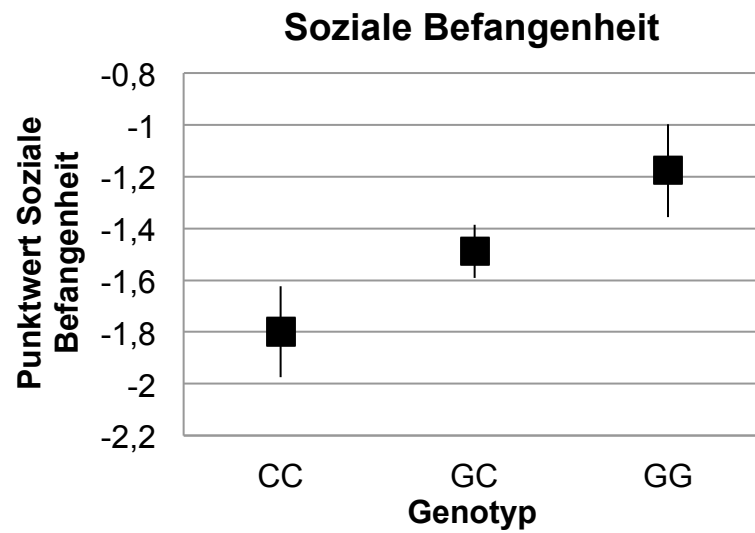


Abbildung 5.2: Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung in Abhängigkeit der Genotypen CC, CG und GG auf der Subskala Soziale Befangenheit (N4). Hier zeigt rs12729558 einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,034$ ).

#### 5.2.2.2 Analyse des CCBL2-Polymorphismus rs17472003

Der Polymorphismus rs17472003 zeigt zu keiner der Subskalen des Hauptfaktors Neurotizismus einen signifikanten Zusammenhang (Tab. 5.7).

Tabelle 5.7: Adjustierte Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der Genotypen von rs17472003 in Bezug auf die Subskalen des Hauptfaktors Neurotizismus

Facette	AA Mittelwert (SD)	AG Mittelwert (SD)	GG Mittelwert (SD)	P-Wert	F-Wert
<b>N1: Ängstlichkeit</b>	-4,851 (0,155)	-4,692 (0,261)	-4,533 (0,534)	0,539	0,294
<b>N2: Reizbarkeit</b>	-5,634 (0,138)	-5,414 (0,232)	-5,194 (0,474)	0,386	0,261
<b>N3: Depression</b>	-7,182 (0,150)	-7,145 (0,252)	-7,109 (0,514)	0,882	0,282
<b>N4: Soziale Befangenheit</b>	-1,495 (0,119)	-1,401 (0,200)	-1,307 (0,409)	0,622	0,225
<b>N5: Impulsivität</b>	-2,240 (0,119)	-2,152 (0,201)	-2,063 (0,410)	0,642	0,225
<b>N6: Verletzlichkeit</b>	-6,867 (0,119)	-6,777 (0,201)	-6,686 (0,410)	0,636	0,225

### 5.2.2.3 Analyse des CCBL-Polymorphismus rs6673179

Auch beim Einzelnukleotid-Polymorphismus rs6673179 ist, wie in Tab. 5.8 ersichtlich, eine signifikante Assoziation mit der Subskala Soziale Befangenheit zu erkennen ( $p = 0,029$ ). Probanden mit dem homozygoten Genotyp CC haben hier die höchsten Werte (MW = -1,142, Abb. 5.3). In den Subskalen Depression ( $p = 0,072$ ) und Verletzlichkeit ( $p = 0,099$ ) zeigt rs6673179 einen Trend zur Assoziation, jedoch keinen signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 5.8: Adjustierte Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der Genotypen von rs6673179 in Bezug auf die Subskalen des Hauptfaktors Neurotizismus

Facette	TT Mittelwert (SD)	CT Mittelwert (SD)	CC Mittelwert (SD)	P-Wert	F-Wert
<b>N1: Ängstlichkeit</b>	-4,946 (0,229)	-4,816 (0,133)	-4,685 (0,234)	0,493	0,189
<b>N2: Reizbarkeit</b>	-5,709 (0,205)	-5,624 (0,119)	-5,539 (0,209)	0,622	0,170
<b>N3: Depression</b>	-7,547 (0,221)	-7,217 (0,128)	-6,888 (0,226)	0,072	0,183
<b>N4: Soziale Befangenheit</b>	-1,788 (0,178)	-1,465 (0,103)	-1,142 (0,182)	0,029	0,148
<b>N5: Impulsivität</b>	-2,311 (0,178)	-2,192 (0,103)	-2,073 (0,182)	0,424	0,147
<b>N6: Verletzlichkeit</b>	-7,100 (0,179)	-6,855 (0,104)	-6,610 (0,183)	0,099	0,148

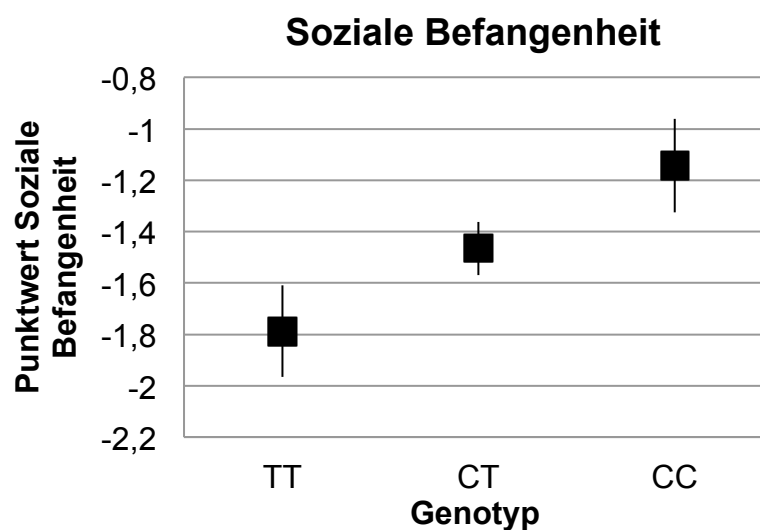


Abbildung 5.3: Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung in Abhängigkeit der Genotypen TT, CT und CC auf der Subskala Soziale Befangenheit (N4). Hier zeigt rs6673179 einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,029$ ).

#### 5.2.2.4 Analyse des CCBL2-Polymorphismus rs6682686

Der SNP rs6682686 zeigt im Bereich der Subskala Soziale Befangenheit einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,040$ , Tab 5.9). Der Genotyp TT erreicht hier

die höchsten Werte (MW = -1,186, Abb. 5.4). Ein Trend zur Assoziation zeigt sich bei Depression ( $p = 0,082$ ) und Verletzlichkeit ( $p = 0,078$ ).

Tabelle 5.9: Adjustierte Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der Genotypen von rs6682686 in Bezug auf die Subskalen des Hauptfaktors Neurotizismus

Facette	CC Mittelwert (SD)	CT Mittelwert (SD)	TT Mittelwert (SD)	P-Wert	F-Wert
N1: Ängstlichkeit	-4,968 (0,227)	-4,838 (0,131)	-4,708 (0,233)	0,477	0,189
N2: Reizbarkeit	-5,737 (0,203)	-5,630 (0,117)	-5,523 (0,208)	0,551	0,169
N3: Depression	-7,524 (0,219)	-7,205 (0,126)	-6,886 (0,224)	0,082	0,182
N4: Soziale Befangenheit	-1,786 (0,177)	-1,486 (0,102)	-1,186 (0,181)	0,040	0,147
N5: Impulsivität	-2,332 (0,176)	-2,197 (0,102)	-2,063 (0,181)	0,363	0,147
N6: Verletzlichkeit	-7,114 (0,177)	-6,861 (0,102)	-6,607 (0,181)	0,078	0,147

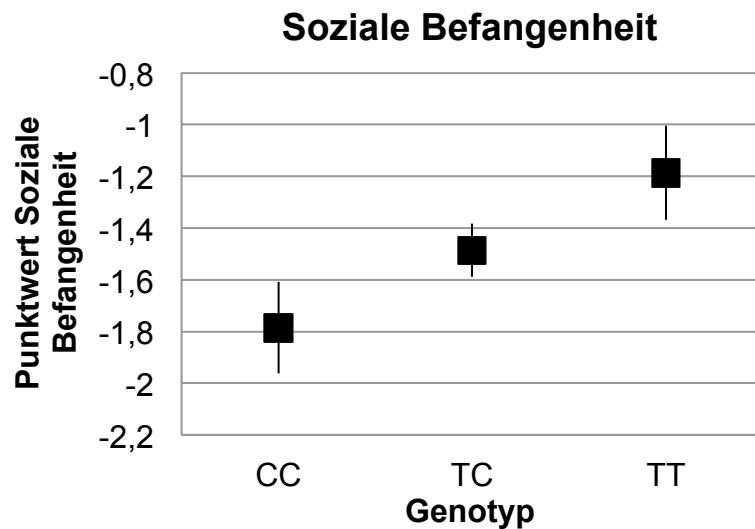


Abbildung 5.4: Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung in Abhängigkeit der Genotypen CC, CT und TT auf der Subskala Soziale Befangenheit (N4). Hier zeigt rs6682686 einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,040$ ).

### 5.2.2.5 Analyse des CCBL2 Polymorphismus rs3738055

Wie in Tab. 5.10 dargestellt, zeigt rs3738055 einen signifikanten Zusammenhang mit Sozialer Befangenheit ( $p = 0,035$ ). Die höchsten Mittelwerte erreicht hier der homozygote Genotyp TT (MW = -1,187, Abb. 5.5). Ein Trend zeigte rs3738055 bei den Subskalen Depression ( $p = 0,097$ ) und Verletzlichkeit ( $p = 0,076$ ).

*Tabelle 5.10: Adjustierte Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der Genotypen von rs3738055 in Bezug auf die Subskalen des Hauptfaktors Neurotizismus*

Facette	CC Mittelwert (SD)	CT Mittelwert (SD)	TT Mittelwert (SD)	P-Wert	F-Wert
<b>N1: Ängstlichkeit</b>	-4,936 (0,226)	-4,840 (0,131)	-4,743 (0,233)	0,591	0,188
<b>N2: Reizbarkeit</b>	-5,702 (0,202)	-5,633 (0,117)	-5,565 (0,208)	0,711	0,169
<b>N3: Depression</b>	-7,523 (0,218)	-7,219 (0,126)	-6,915 (0,224)	0,097	0,181
<b>N4: Soziale Befangenheit</b>	-1,802 (0,176)	-1,494 (0,102)	-1,187 (0,181)	0,035	0,146
<b>N5: Impulsivität</b>	-2,351 (0,176)	-2,214 (0,102)	-2,077 (0,181)	0,355	0,147
<b>N6: Verletzlichkeit</b>	-7,128 (0,176)	-6,873 (0,102)	-6,617 (0,181)	0,076	0,147

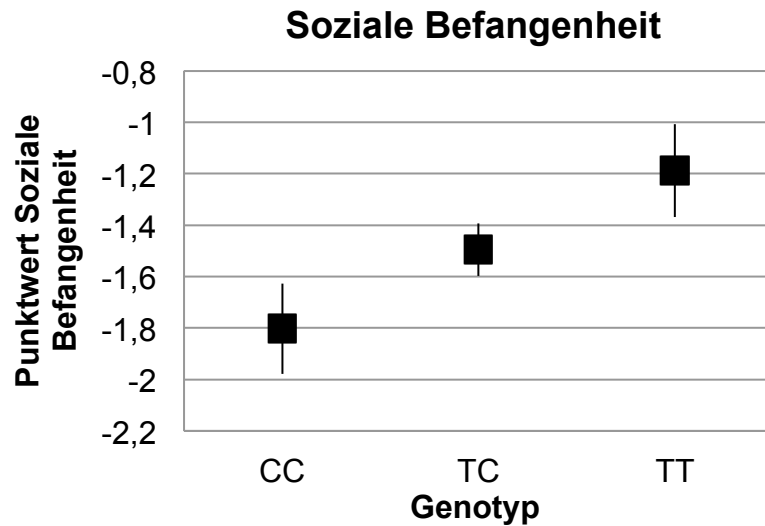


Abbildung 5.5: Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung in Abhängigkeit der Genotypen CC, CT und TT auf der Subskala Soziale Befangenheit (N4). Hier zeigt rs3738055 einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,035$ ).

#### 5.2.2.6 Analyse des CCBL2 Polymorphismus rs7556189

Wie in Tab. 5.11 ersichtlich, ist der Polymorphismus rs7556189 signifikant mit der Subskala Soziale Befangenheit assoziiert ( $p = 0,046$ ). Hier zeigt der Genotyp CC die höchsten Mittelwerte (MW = -1,152, Abb. 5.6). Im Bereich der Subskala Verletzlichkeit zeigt der SNP einen Trend zur Assoziation ( $p = 0,093$ ).



Tabelle 5.11: Adjustierte Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der Genotypen von rs7556189 in Bezug auf die Subskalen des Hauptfaktors Neurotizismus

Facette	GG Mittelwert (SD)	CG Mittelwert (SD)	CC Mittelwert (SD)	P-Wert	F-Wert
<b>N1: Ängstlichkeit</b>	-4,925 (0,238)	-4,813 (0,137)	-4,700 (0,244)	0,552	0,198
<b>N2: Reizbarkeit</b>	-5,628 (0,212)	-5,587 (0,123)	-5,547 (0,218)	0,845	0,177
<b>N3: Depression</b>	-7,492 (0,228)	-7,207 (0,132)	-6,922 (0,234)	0,138	0,189
<b>N4: Soziale Befangenheit</b>	-1,753 (0,182)	-1,453 (0,105)	-1,152 (0,187)	<b>0,046</b>	0,152
<b>N5: Impulsivität</b>	-2,340 (0,184)	-2,192 (0,106)	-2,043 (0,188)	0,333	0,153
<b>N6: Verletzlichkeit</b>	-7,093 (0,183)	-6,843 (0,106)	-6,593 (0,188)	0,093	0,152

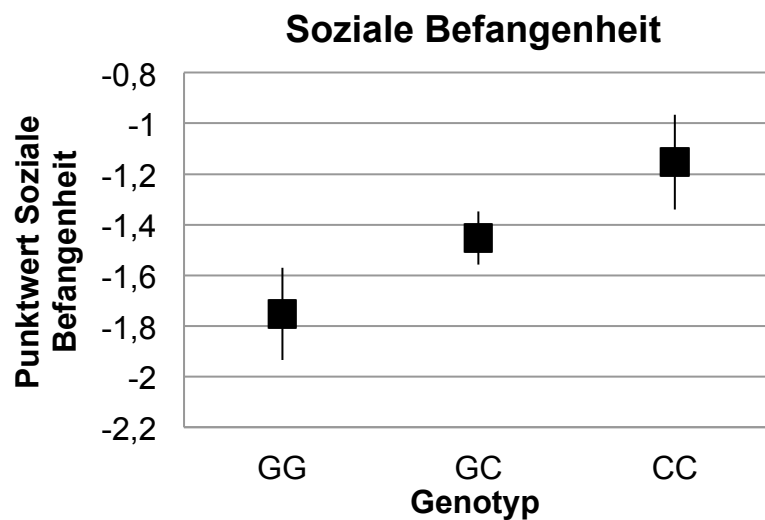


Abbildung 5.6: Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung in Abhängigkeit der Genotypen GG, CG und CC auf der Subskala Soziale Befangenheit (N4). Hier zeigt rs7556189 einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,046$ ).

### 5.2.2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nur bei der Subskala Soziale Befangenheit wurden signifikante Ergebnisse erreicht. Hier lagen alle untersuchten SNPs außer rs17472003 unterhalb des Signifikanzniveaus (siehe Abb. 5.7). Im Bereich der Subskalen Depression und Verletzlichkeit wurde bei manchen Einzelnukleotid-Polymorphismen ein Trend zur Assoziation festgestellt.

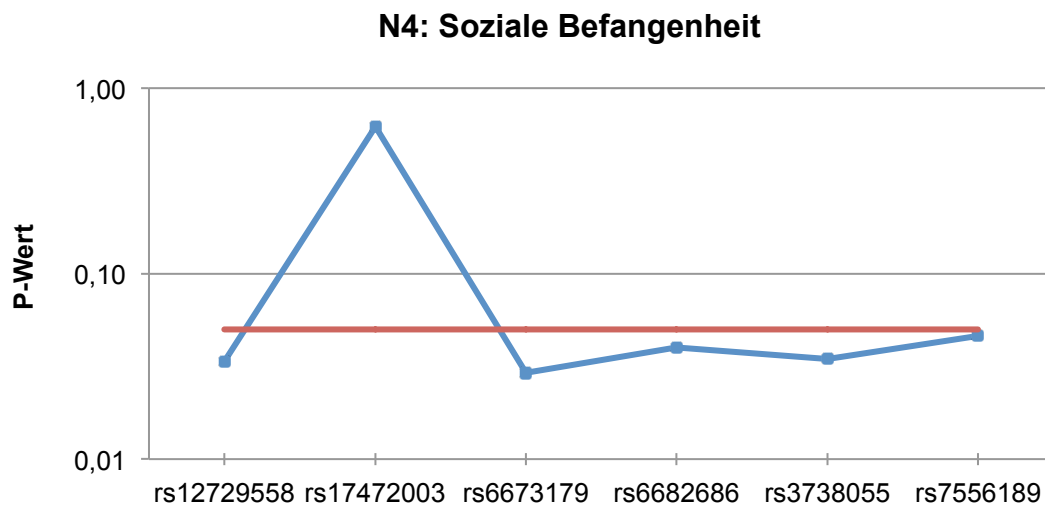


Abbildung 5.7: Assoziation der Einzelnukleotid-Polymorphismen des CCBL2-Gens mit der Subskala Soziale Befangenheit (N4). Die P-Werte sind logarithmisch dargestellt (blaue Linie). Die rote Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau ( $p < 0,05$ ). Die SNPs sind in der Reihenfolge des Auftretens auf dem Chromosom dargestellt.

## 5.3 Analyse der Haplotypen

### 5.3.1 LD-Blockstruktur der Einzelnukleotid-Polymorphismen des CCBL2-Gens

Die LD-Blockstruktur der verschiedenen Polymorphismen wurde mithilfe von Haploview (Barrett et al., 2005) dargestellt. Hier zeigte sich, dass alle untersuchten Einzelnukleotid-Polymorphismen innerhalb eines LD-Blocks (Block 1) lokalisiert waren (Abb. 5.8).

## Ergebnisse

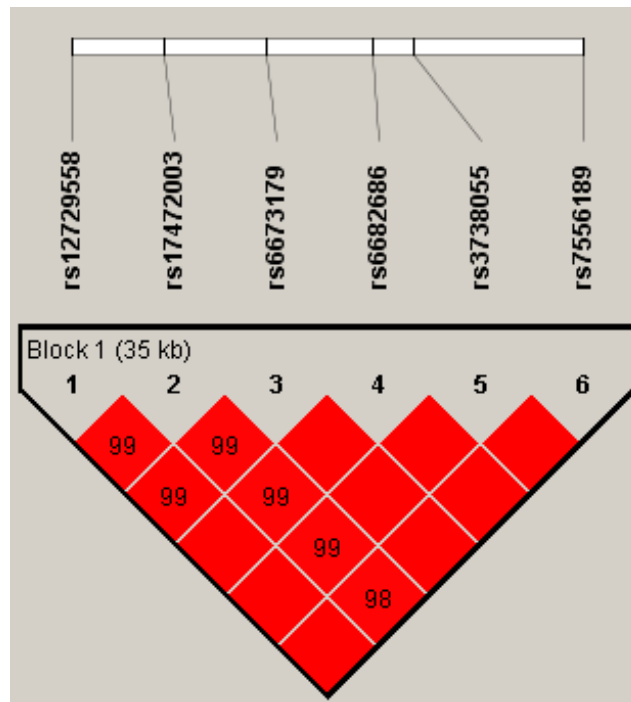


Abbildung 5.8: LD-Blockstruktur der sechs untersuchten Einzelnukleotid-Polymorphismen des CCBL2-Gens.

### 5.3.2 Ergebnisse der Haplotypanalyse

Bei der Haplotypanalyse wurden bei der Subskala Soziale Befangenheit signifikante Werte erreicht (Tab. 5.12). Hier wiesen Träger der Allelsequenz GACTTC signifikant hohe Werte ( $p = 0,045$ ,  $score = 1,957$ ) auf. Der in weiten Teilen komplementäre Haplotyp CATCCG zeigte einen Trend zu niedrigeren Werten ( $p = 0,051$ ,  $score = -1,932$ ). GGCTTC zeigte keine Assoziation zu Sozialer Befangenheit.

Tabelle 5.12: Assoziation der Haplotypen mit Sozialer Befangenheit. sim p-Wert = Simulierter p-Wert

SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	sim. p-Wert	Globaler sim. p-Wert
Block 1: rs12729558, rs17472003 rs6673179, rs6682686 rs3738055, rs7556189	CATCCG	0,509	-1,932	0,051	0,175
	GACTTC	0,368	1,957	0,045	0,175
	GGCTTC	0,121	0,191	0,856	0,175

## 6 Diskussion

### 6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war ein erster Schritt in der Erforschung des Zusammenhangs zwischen phobischem Schwankschwindel und dem CCBL2-Gen. Da verschiedene Persönlichkeitsmerkmale wie Introversion, Ängstlichkeit und Neurotizismus als Risikofaktoren für phobischen Schwankschwindel identifiziert wurden, konnte die Assoziation zwischen Genvariationen und der Erkrankung über das NEO-PI-R hergestellt werden, um eine Aussage über die Eignung von CCBL2 als Kandidatengen für phobischen Schwindel treffen zu können (Staab et al., 2014).

Bei insgesamt 1330 Probanden wurden die Persönlichkeitsmerkmale anhand des NEO-PI-R charakterisiert. Das NEO-PI-R ermöglicht die Erfassung der Persönlichkeitsstruktur und besteht aus fünf Hauptfaktoren. In dieser Arbeit wurde der Fokus auf den Hauptfaktor Neurotizismus sowie die dazugehörigen Facetten gelegt, da insbesondere diese Bereiche der Persönlichkeit Assoziationen zu phobischem Schwankschwindel zeigen.

Außerdem wurden die Probanden im Hinblick auf die sechs SNPs rs12729558, rs1742003, rs6673179, rs6682686, rs7556189 und rs3738055 des CCBL2-Gens genotypisiert. Die Polymorphismen wurden anschließend auf eine Assoziation mit dem Hauptfaktor Neurotizismus und den Facetten untersucht.

Keiner der untersuchten SNPs zeigte einen signifikanten Zusammenhang zu Neurotizismus, hingegen wiesen rs12729558, rs6673179 und rs6682686 einen Trend zur Assoziation auf. Im Bereich der Facetten ist besonders Soziale Befangenheit zu nennen, hier zeigte sich eine signifikante Assoziation der SNPs rs12729558, rs6673179, rs6682686, rs3738055 und rs7556189. Weiterhin wiesen verschiedene Polymorphismen bei den Facetten Depression (rs12729558, rs6673179, rs6682686, rs3738055) und Verletzlichkeit (rs12729558, rs6673179, rs6682686, rs3738055, rs7556189) einen Trend zur Assoziation auf.

Auch im Bereich der Haplotypanalyse ist Soziale Befangenheit hervorzuheben. Hier zeigte der Haplotyp GACTTC einen signifikanten Zusammenhang auf, während der großteils komplementäre Haplotyp CATCCG lediglich einen Trend zur Assoziation aufwies.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass SNPs und Haplotypen des CCBL2-Gens Assoziationen zu Facetten des NEO-PI-R aufweisen. Diese konzentrieren sich v.a. auf den Bereich Soziale Befangenheit, aber auch auf Depression und Verletzlichkeit sowie den Hauptfaktor Neurotizismus.

Damit scheint sich CCBL2 als Kandidatengen für phobischen Schwindel zu bestätigen. Da bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine anderen Studien zu diesem Thema existieren, bleibt zu untersuchen, inwieweit das CCBL2-Gen tatsächlich eine Assoziation zu diesen Persönlichkeitseigenschaften aufweist und welche weiteren Faktoren einen Einfluss haben könnten, sowie eine Fall-Kontroll-Assoziationsstudie mit Patienten mit phobischem Schwindel versus gesunde Kontrollen durchzuführen.

## **6.2 Diskussion der Methoden**

### Diskussion der Stichprobe

Das untersuchte Probandenkollektiv bestand aus insgesamt 1330 Personen, davon waren 46,09% männlich und 53,91% weiblich. Das mittlere Alter betrug 46,81 Jahre mit einer Standardabweichung von 15,64 Jahren.

Im offiziellen Handbuch (Costa & McCrae, 1992) werden die Normwerte des NEO-PI-R angegeben. Die angegebene Altersspanne reicht von 21 bis 96 Jahren, auch ältere Individuen wurden also in das Kollektiv aufgenommen. Bei der hier verwendeten Stichprobe lag die Alterspanne zwischen 19 und 79 Jahren.

Weiterhin zeigen Menschen im Alter zwischen 17 und 20 Jahren ähnliche Ergebnisse im NEO-PI-R (Costa & McCrae, 1992). Das Alter scheint also einen Einfluss auf die Ausprägung der untersuchten Persönlichkeitsmerkmale zu haben. Außerdem wurde bei den Normwerten zwischen den Geschlechtern unterschieden (Costa & McCrae, 1992). Dies könnte darauf hindeuten, dass das

Geschlecht bei der Ausprägung der Persönlichkeitsfaktoren eine Rolle spielt. Aufgrund dessen wurden bei der Auswertung Alter und Geschlecht als Kovariablen berücksichtigt.

Im Hinblick auf den Schulabschluss hatten 45,5% der Studienteilnehmer das Abitur absolviert und machten so den größten Teil des Probandenkollektivs aus (zum Vergleich: 32,18% Mittlere Reife, 22,26% Hauptschulabschluss). Dies könnte dadurch erklärt sein, dass ein höherer Bildungsstand mit einem vermehrten Interesse an medizinischen Zusammenhängen und somit einer erhöhten Bereitschaft zur Studienteilnahme einhergeht. Weiterhin beeinflusst Bildung die Entwicklung der verschiedenen Persönlichkeitseigenschaften in der Jugend. Aufgrund dessen wurden die Ergebnisse auch im Hinblick auf den Schulabschluss kontrolliert.

Die Probandenrekrutierung erfolgte durch postalische Einladungen, die randomisiert an die Münchner Bevölkerung geschickt wurden. Bei Teilnahmewunsch wurde ein telefonisches Screening anhand eines standardisierten Fragebogens mit den Teilnehmern durchgeführt. Ausschlusskriterien waren psychiatrische Erkrankungen, die entweder beim Probanden oder im familiären Umfeld vorlagen. Verschiedene Krankheitsbilder wie z.B. Depressionen können die Ausprägung der Persönlichkeitsmerkmale maßgeblich beeinflussen und die Studienergebnisse so verfälschen (Goldstein & Klein, 2014). Aus diesem Grund wurden Probanden, bei denen ein oder mehrere Kriterien zutrafen, aus der Studie ausgeschlossen. Neurologische Erkrankungen und Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus führten ebenfalls zum Studienausschluss.

Den Studienteilnehmern war bekannt, dass die Daten verschlüsselt wurden, um die Anonymität der Teilnehmer zu gewährleisten. Trotzdem besteht die Möglichkeit, dass Fragen zu Vorerkrankungen unvollständig beantwortet wurden. Dies kann auf die negative gesellschaftliche Haltung gegenüber von bestimmten Erkrankungen zurückzuführen sein. So bevorzugen manche Betroffene, ihre Diagnosen im Rahmen von Studien zu verschweigen. Fehlende Angaben können auch auf eine abweisende Haltung gegenüber von wissenschaftlichen Studien zurückzuführen sein.

Die Herkunft der Probanden ist bei Assoziationsstudien von Bedeutung, da aufgrund häufig stark variierender Genotypfrequenzen in unterschiedlichen Ethnien falsch positive oder negative Assoziationsergebnisse resultieren können. Mithilfe der Daten des internationalen HapMap-Projektes konnte die Genotypverteilung des Probandenkollektivs mit anderen Bevölkerungsgruppen verglichen werden. Das internationale HapMap-Projekt hatte sich zum Ziel gesetzt, genetische Ähnlichkeiten und Unterschiede bei mehreren ethnischen Bevölkerungsgruppen zu identifizieren und zu dokumentieren. Genetische Informationen von Menschen aus den USA, China, Japan und Nigeria wurden gesammelt und in einer öffentlichen Datenbank gespeichert (International HapMap Project, 2016). In Tab. 6.1 sind die Genotypverteilungen der untersuchten SNPs in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen des HapMap-Projektes und im hier verwendeten Probandenkollektiv dargestellt.

Die Genotypverteilung der sechs SNPs weist teilweise sehr deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen auf.

Tabelle 6.1: Genotypverteilung der untersuchten SNPs in den Gruppen des HapMap-Projektes und dem hier verwendeten Probandenkollektiv.

rs12729558				rs17472003			
Stichprobe	Genotypfrequenz			Stichprobe	Genotypfrequenz		
	GG	CG	CC		GG	GA	AA
HapMap-CEU	26,7	48,3	25,0	HapMap-CEU	0,91	17,3	81,8
HapMap-HCB	31,1	35,6	33,3	HapMap-HCB	2,33	27,9	69,8
HapMap-JPT	23,8	52,4	23,8	HapMap-JPT	4,44	11,1	84,4
HapMap-YRI	15,0	53,3	31,7	HapMap-YRI	-	15,0	85,0
Studienkollektiv	23,4	51,5	25,1	Studienkollektiv	1,8	20,8	77,4

rs6673179				rs6682686			
Stichprobe	Genotypfrequenz			Stichprobe	Genotypfrequenz		
	CC	CT	TT		TT	CT	CC
HapMap-CEU	28,1	47,4	24,6	HapMap-CEU	22,1	53,1	24,8
HapMap-HCB	33,3	38,5	28,2	HapMap-HCB	30,2	37,2	32,6
HapMap-JPT	25,6	53,5	20,9	HapMap-JPT	24,4	50,0	25,6
HapMap-YRI	13,7	52,9	33,3	HapMap-YRI	61,9	35,4	2,65
Studienkollektiv	23,8	50,8	25,4	Studienkollektiv	23,3	51,6	25,1

rs3738055				rs7556189			
Stichprobe	Genotypfrequenz			Stichprobe	Genotypfrequenz		
	TT	CT	CC		CC	CG	GG
HapMap-CEU	22,1	53,1	24,8	HapMap-CEU	30,0	43,3	26,7
HapMap-HCB	30,2	37,2	32,6	HapMap-HCB	31,1	35,6	33,3
HapMap-JPT	24,4	50,0	25,6	HapMap-JPT	25,0	52,3	22,7
HapMap-YRI	35,4	38,1	58,4	HapMap-YRI	11,7	43,3	45,0
Studienkollektiv	23,1	51,6	25,3	Studienkollektiv	23,1	51,8	25,1

CEU: Bewohner des US-Bundesstaates Utah mit nord- oder westeuropäischen Vorfahren; HCB: Han-Chinesen aus Beijing, China; JPT: Japaner aus Tokio, Japan; YRI: Yoruba aus Idaban, Nigeria. Die Genotypfrequenz ist in Prozent angegeben.

Die in dieser Studie untersuchte Stichprobe stammte aus dem Münchner Raum, Eltern und Großeltern der Probanden mussten deutscher Herkunft sein. Durch eine genaue Befragung der Probanden hinsichtlich ihrer Abstammung und



Einschluss einer ethnisch homogenen Gruppe wurde versucht, falsch positive oder negative Ergebnisse aufgrund ethnisch bedingter unterschiedlicher Genotypfrequenzen zu vermeiden. Dies bedeutet aber auch, dass sich die Ergebnisse nur vor einem geographisch begrenzten Hintergrund interpretieren lassen. Die untersuchte Stichprobe ähnelt hinsichtlich ihrer Abstammung v.a. der HapMap-CEU-Gruppe, auch bezogen auf die Genotypverteilung sind sich beide Gruppen relativ ähnlich (Tab. 6.1). Deutliche Ähnlichkeiten finden sich auch bei der HapMap-JPT-Gruppe. Die HapMap-YRI-Gruppe zeigt die größten Unterschiede. Dies verdeutlicht den Einfluss der Herkunft auf die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse und zeigt somit die Bedeutung einer genauen Befragung der Probanden hinsichtlich ihres ethnischen Hintergrunds.

### Diskussion des NEO-PI-R

Nachdem Screening wurde die Persönlichkeitsstruktur der Probanden mit dem NEO-PI-R untersucht. Das NEO-PI-R ist ein Maßstab zur Erfassung der Ausprägung von Persönlichkeitsfaktoren, dem im klinischen Bereich und in der Forschung eine wichtige Bedeutung zukommt (Costa & McCrae, 1992).

Die Probanden füllten den Fragebogen zuhause aus. Die Beantwortung erfolgte rein subjektiv aus Sicht des Patienten. Um eine differenziertere Bearbeitung der Fragen zu ermöglichen, stehen den Probanden beim NEO-PI-R jeweils fünf Antwortmöglichkeiten zur Verfügung. Durch die Bearbeitung zuhause könnte die Konzentration der Probanden einerseits gestört worden sein, andererseits war es den Probanden möglich, jederzeit zu unterbrechen und zu einem günstigeren Zeitpunkt weiter zu machen. Weiterhin wurde dadurch auch der Eindruck der Anonymität erhöht. Dieser Faktor sowie die Abwesenheit einer untersuchenden Person könnten zu einer großen Variabilität in der Bearbeitung führen (Tendenz zu schnellen, unkonzentrierten Antworten oder genaues Überlegen vor jeder Antwort) und so die Testergebnisse verfälschen.

Dem Test lag eine Anleitung zum korrekten Ausfüllen des Fragebogens bei. Dies sollte die Beantwortung der Fragen erleichtern und das Risiko von Verständnisproblemen minimieren.

Das NEO-PI-R besteht aus insgesamt 240 Fragen, die Beantwortung nimmt also eine gewisse Zeit in Anspruch. Aufgrund des großen Fragenumfangs kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Aufmerksamkeit der Probanden irgendwann abnahm und die Beantwortung unpräzise wurde. Das NEO-PI-R enthält drei weitere Fragestellungen, die der Validitätskontrolle dienen. Hier sollten die Probanden angeben, wie ehrlich sie während des Tests waren, ob alle Fragen beantwortet wurden und der Fragebogen korrekt ausgefüllt wurde. Am Ende wurde die Anzahl der mit Zustimmung oder Ablehnung beantworteten Fragen ausgewertet, um eine einseitige Beantwortung der Fragen zu erkennen. So konnten unkooperative Verhaltensweisen seitens der Probanden festgestellt werden.

### **6.3 Diskussion und Interpretation der Ergebnisse**

Der Eignung des CCBL2-Gens als Kandidatengen für phobischen Schwankschwindel wird in dieser Studie über eine Assoziation von SNPs dieses Gens zu Risikofaktoren untersucht, die zur Entstehung der Erkrankung beitragen können. Dazu gehören psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen und Angststörungen (Brandt, 1996; Holmberg et al., 2005; Staab et al., 2010). Persönlichkeitsfaktoren spielen in diesem Zusammenhang ebenfalls eine wichtige Rolle. In Bezug auf das NEO-PI-R sind hier Ängstlichkeit und Extraversion zu nennen, aber auch die Facetten Vertrauen und Offenheit für Gefühle zeigen Assoziationen zur Erkrankung (Chiarella et al., 2016; Staab et al., 2014).

Auch Neurotizismus gehört, u.a. über die Beeinflussung von vestibulären und visuellen Systemen sowie der Verarbeitung von Angstreizen, zu den Risikofaktoren der Erkrankung (Chiarella et al., 2016; Indovina et al., 2014). Die Ausprägung der Persönlichkeitsmerkmale wird multifaktoriell beeinflusst. So wird Neurotizismus zu 50% genetisch vererbt, 35% stellen nicht geteilte Umwelteinflüsse dar (Carey, 2003; Turhan, 2008). Bei der Auswertung der Ergebnisse muss somit der nicht unerhebliche Einfluss von Umweltfaktoren berücksichtigt werden.

CCBL2 ist im Kynureninstoffwechsel für die Umwandlung von L-Kynurenin in Kynureninsäure verantwortlich (Schwarcz, 2004). Ein anderer Bestandteil des Stoffwechsels, 3-Hydroxykynurenin, scheint als Substrat für CCBL2 in Frage zu kommen. Zusätzlich scheint Leucin einen Einfluss auf die Aktivität von CCBL2 zu haben, es kann jedoch nicht im aktiven Zentrum des Enzyms andocken (Han et al., 2009).

Das Produkt Kynureninsäure scheint im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen eine wichtige Rolle zu spielen. So zeigt es einen Antagonismus an glutamatergen NMDA-Rezeptoren und kann so einen Einfluss auf die Hirnfunktion ausüben (Henderson et al., 1990; Yu et al., 2006). Darüber hinaus scheint Kynureninsäure auch eine Blockade am nikotineren Acetylcholinrezeptor ausüben zu können (Hilmas et al., 2001).

Angsterkrankungen, Depressionen sowie das damit verbundene Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus können mit einer Erhöhung der Entzündungsfaktoren einhergehen (Hoge et al., 2009; Maes, 2011; Sutin et al., 2010). In diesem Zusammenhang spielt v.a. IFN- $\alpha$  eine wichtige Rolle (Capuron et al., 2002). IFN- $\alpha$  führt zu einer vermehrten Produktion von Kynureninsäure, die über die Blockade des  $\alpha$ 7-nikotineren Acetylcholinrezeptors zu einer verminderten extrazellulären Dopaminkonzentration führt (Albuquerque & Schwarcz, 2013). Kynureninsäure zeigt zusätzlich Interaktionen mit anderen Neurotransmittern wie z.B. 5-HI, dessen agonistischem Effekt am  $\alpha$ 7-nikotineren Acetylcholinrezeptor sie entgegenwirkt. Dies kann zu kognitiven Störungen und Verhaltensänderungen führen (Zwart et al., 2002). Weiterhin hemmt Kynureninsäure indirekt die non- $\alpha$ 7-nikotineren Acetylcholinrezeptoren, was zu einer Störung der cholinergen und noradrenergen Neurotransmission führen kann (Hilmas et al., 2001; Myint & Kim, 2014). Diese Faktoren begünstigen das Entstehen neuropsychiatrischer Erkrankungen, die wiederum Risikofaktoren für phobischen Schwankschwindel darstellen. Auch der Zusammenhang zwischen Neurotizismus und CCBL2 erklärt sich über erhöhte Entzündungswerte, aber auch über die Tatsache, dass der Persönlichkeitsfaktor einen Endophänotypen der Depression darstellt (Goldstein & Klein, 2014; Sutin et al., 2010).

Neurotizismus wird u.a. durch Gene des Serotoninstoffwechsels beeinflusst wie das Serotonin-Transporter-Gen 5-HTT oder das Gen der Tryptophan-Hydroxylase TPH-2 (Lehto et al., 2015; Lesch et al., 1996; Munafò et al., 2005; Schinka et al., 2004; Sen et al., 2004). Über den Abbau von Tryptophan besteht so eine Verbindung zum Kynureninstoffwechsel.

In der vorliegenden Studie wurden Assoziationen zwischen verschiedenen SNPs des CCBL2-Gens und dem Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus sowie den dazugehörigen Facetten untersucht. In Bezug auf Neurotizismus zeigten die SNPs rs12729558, rs6673179 und rs6682686 einen Trend zur Assoziation. Ein signifikanter Zusammenhang konnte nicht festgestellt werden. Dabei erreichten jeweils die homozygoten Genotypen des selteneren Allels die höchsten Mittelwerte auf der Skala: bei rs12729558 der Genotyp GG (-26,986), bei rs6673179 der Genotyp CC (-26,937) und bei rs6682686 der Genotyp TT (-26,973). Träger dieser Genotypen könnten eher neurotizistische Persönlichkeitszüge aufweisen. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass diese Genotypen eine mögliche Risikovariante für phobischen Schwankschwindel darstellen.

Einzig bei der Facette Soziale Befangenheit wurden signifikante Ergebnisse erreicht. So zeigten rs12729558, rs6673179, rs6682686, rs3738055 und rs7556189 einen signifikanten Zusammenhang mit der Ausprägung dieses Persönlichkeitsmerkmals. Auch hier wiesen die homozygoten Genotypen des selteneren Allels die höchsten Mittelwerte (GG bei rs12729558, CC bei rs6673179, TT bei rs6682686, TT bei rs3738055 und CC bei rs7556189) auf. Für Träger dieser Genotypen könnten also Befangenheit im Umgang mit sozialen Kontakten sowie ein niedrigeres Selbstwertgefühl charakteristisch sein. In bisherigen Studien wurde dieses Persönlichkeitsmerkmal nicht mit phobischem Schwankschwindel in Verbindung gebracht. Da es sich bei Sozialer Befangenheit jedoch um eine Facette von Neurotizismus handelt, kann sie die Ausprägung des Hauptfaktors maßgeblich beeinflussen. Somit könnte auch hier ein Hinweis auf mögliche Risikovarianten für die Entstehung von phobischem Schwankschwindel vorliegen.

Die Ergebnisse der Haplotypanalyse stellten sich ähnlich dar. So zeigten sich lediglich bei der Facette Soziale Befangenheit signifikante Ergebnisse. Der Haplotyp CACTTC zeigte einen signifikanten Zusammenhang auf, während CATCCG einen Trend zur Assoziation aufwies.

Bei der Facette Depression zeigten rs12729558, rs6673179, rs6682686 und rs3738055 einen Trend zur Assoziation. Dabei wiesen die homozygoten Genotypen des selteneren Allels die höchsten Mittelwerte auf (GG bei rs12729558, CC bei rs6673179, TT bei rs6682686 und TT bei rs3738055). Depression als Krankheitsbild wurde bereits mehrfach als Risikofaktor für phobischen Schwankschwindel identifiziert (Brandt, 1996; Holmberg et al., 2005; Staab et al., 2010).

Auch bei der Facette Verletzlichkeit zeigten die SNPs rs12729558, rs6673179, rs6682686, rs3738055 und rs7556189 einen Trend zur Assoziation. Die höchsten Mittelwerte wurden bei den homozygoten Genotypen des selteneren Allels gefunden (GG bei rs12729558, CC bei rs6673179, TT bei rs6682686, TT bei rs3738055 und CC bei rs3738055). Träger dieser Genotypen könnten also u.a. eine geringere Stresstoleranz aufweisen. Auch bei dieser Facette könnte über den Hauptfaktor Neurotizismus ein Einfluss auf die Entstehung von phobischem Schwankschwindel bestehen.

Insgesamt zeigten Träger des jeweils selteneren Genotypen für bis zu vier der sechs untersuchten und auf einem LD-Block liegenden SNPs höhere Werte und damit ausgeprägtere Persönlichkeitszüge in den Facetten Soziale Befangenheit (signifikant), Depression und Verletzlichkeit sowie dem Hauptfaktor Neurotizismus (Trend). Inwieweit diese Polymorphismen des CCBL2-Gens einen Einfluss auf die Ausprägung dieser Persönlichkeitsfaktoren und möglicherweise darüber auf die Suszeptibilität für phobischen Schwankschwindel haben, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Um den möglichen Einfluss der verschiedenen Polymorphismen auf die Ausprägung der Persönlichkeitsfaktoren genauer zu verstehen, sollte zunächst auf die Lage der SNPs sowie die möglichen Auswirkungen auf das Genprodukt eingegangen werden. Von den untersuchten SNPs liegen fünf (rs12729558,

rs1742003, rs6673179, rs6682686, rs7556189) in einer intronischen Region, ein SNP (rs3738055) liegt in einem Exon.

Der Polymorphismus rs3738055 liegt in einer kodierenden Region des CCBL2-Gens. Der Allelaustausch von C zu T hat keinen Einfluss auf die Aminosäuresequenz, die Aminosäure Serin bleibt unverändert. Die Funktionalität wird somit nicht beeinflusst. Er könnte jedoch ebenso wie die in intronischen Regionen des Gens liegenden Varianten rs12729558, rs1742003, rs6673179, rs6682686 und rs7556189 in regulatorischen Sequenzen, beispielsweise Bindungsstellen für Spleißfaktoren, lokalisiert sein und auf diese Weise die Expression der mRNA beeinflussen. Dies könnte zur Entstehung neuer Spleiß-Varianten führen oder aber zur Verschiebung der Mengenverhältnisse bekannter Isoformen, wie der kürzeren Isoform des CCBL2-Gens (Yu et al., 2006). Rs12729558 ist am 5'-UTR-Ende und damit in einer potentiellen Promoterregion des CCBL2-Gens lokalisiert. Dadurch könnte rs12729558 die Regulation der Genexpression maßgeblich beeinflussen. Außerdem ist bekannt, dass die hier untersuchten SNPs auf einem LD-Block liegen und auch mit anderen Polymorphismen im Kopplungsungleichgewicht stehen. Falls es sich dabei um echte funktionelle Varianten handelt, könnten die hier untersuchten SNPs als Marker für diejenigen Varianten dienen, die einen Einfluss auf die Aminosäuresequenz und damit gegebenenfalls auf die Funktion von CCBL2 nehmen. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass die verschiedenen Ausprägungen der SNPs zu einer veränderten Sekundärstruktur der DNA, einer veränderten Bindung von Transkriptionsfaktoren oder einer veränderten DNA-Methylierung führen. Auch über diese Mechanismen könnten die SNPs Einfluss auf die Ausprägung von CCBL2 nehmen.

Wichtig sind auch die Ergebnisse einer Assoziationsstudie, die den Zusammenhang zwischen CCBL2 und Depressionen erforscht hat (Claes et al., 2011). Hier kommt v.a. dem Haplotypen CGCTCT besondere Bedeutung zu. Der Haplotyp besteht aus insgesamt sechs SNPs, von denen zwei (rs12729558 und rs7556189) auch in der hier vorliegenden Studie untersucht werden. Dieser Haplotyp wies eine signifikant höhere Frequenz bei Patienten mit nachgewiesener Depression auf. Ebenso zeigten Patienten mit diesem Haplotyp höhere Werte auf

der HDRS-Skala in den Kategorien körperliche und psychische Angstsymptome. Auch alle anderen untersuchten Haplotypen, die den SNP rs12729558 beinhalteten, zeigten signifikante Ergebnisse in Bezug auf die Ausprägung von Depressionen. Auf Einzelnukleotidebene konnten bei rs12729558 sowie bei rs7556189 keine signifikanten Ergebnisse festgestellt werden (Claes et al., 2011). In der hier vorliegenden Studie wurden rs12729558 und rs7556189 ebenfalls untersucht. Auf Einzelnukleotidebene zeigt rs7556189 einen signifikanten Zusammenhang mit der Subskala Soziale Befangenheit sowie einen Trend zur Assoziation auf der Subskala Verletzlichkeit, wobei der Genotyp CC des selteneren Allels die höchsten Mittelwerte aufwies. Rs12729558 weist in der hier vorliegenden Studie eine signifikante Assoziation zur Facette Soziale Befangenheit und einen Trend zur Assoziation mit Neurotizismus, Depression und Verletzlichkeit auf. Hier weist der Genotyp GG des selteneren Allels die höchsten Mittelwerte auf. Patienten mit diesen Genotypen zeigen also die stärkste Ausprägung im Bereich dieser Persönlichkeitsmerkmale, die auch bei der Entstehung von Depressionen eine wichtige Rolle spielen (Goldstein & Klein, 2014). In beiden Studien war bei rs12729558 das G-Allel und bei rs7556189 das C-Allel das seltenere Allel in der Stichprobe (Claes et al., 2011). Auf Ebene der Haplotypen zeigte in der hier vorliegenden Studie GACTTC ein signifikantes Ergebnis im Bereich Soziale Befangenheit. Dieser Haplotyp beinhaltet ebenfalls das G-Allel von rs12729558 sowie das C-Allel von rs7556189. Da Soziale Befangenheit eine Facette des Persönlichkeitsfaktors Neurotizismus darstellt, könnte dieses Persönlichkeitsmerkmal ebenfalls einen Einfluss auf die Entstehung von Depressionen haben. Zusammenfassend scheint insbesondere der SNP rs12729558 im Hinblick auf Neurotizismus und Depressionen eine wichtige Rolle zu spielen, da sowohl auf Haplotypenebene in Zusammenhang mit Depressionen (Claes et al., 2011), sowie auf SNP- und Haplotypenebene in Zusammenhang mit Neurotizismus und seinen Unterfacetten signifikante Ergebnisse erzielt wurden.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen Assoziationen zwischen dem CCBL2-Gen und dem Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus und dessen Facetten auf. Dies könnte ein Hinweis auf ein mögliches neues Kandidatengen für phobischen Schwankschwindel sein.

## 6.4 Abschließende Beurteilung und Ausblick

Der Kynureninstoffwechsel eignet sich zur Erforschung der Risikofaktoren von phobischem Schwankschwindel aufgrund von verschiedenen Faktoren. Zum einen spielen Persönlichkeitsmerkmale bei der Entstehung der Erkrankung eine wichtige Rolle. In diesem Zusammenhang sind besonders Neurotizismus und die dazugehörigen Facetten von Bedeutung. Anhand von verschiedenen Assoziationsstudien lässt sich belegen, dass dieser Persönlichkeitsfaktor durch Gene des Serotoninstoffwechsels beeinflusst wird. Über den gemeinsamen Abbau von Tryptophan besteht so eine Verbindung zum Kynureninstoffwechsel. Zum anderen können weitere Metaboliten des Kynureninstoffwechsels die Neurotransmission beeinflussen. Außerdem zeigen Haplotypen des CCBL2-Gens eine Assoziation zu Depressionen, einem Risikofaktor für phobischen Schwankschwindel.

In dieser Arbeit wurden Hinweise auf die Assoziation von Polymorphismen des CCBL2-Gens mit Neurotizismus, Sozialer Befangenheit, Depression und Verletzlichkeit gefunden. Der Einfluss der Polymorphismen auf die Ausprägung der Persönlichkeitsfaktoren sowie auch der direkte Einfluss auf phobischen Schwankschwindel sollte in weiteren Studien repliziert und genauer untersucht werden. Auch über die Mechanismen, die zur Veränderung des Phänotyps führen, gibt es bisher nur wenige Erkenntnisse. So könnte rs12729558 über seine Lage in einer potentiellen Promoterregion die Genexpression beeinflussen.

Zukünftige Studien sollten weitere Bereiche des Kynureninstoffwechsels untersuchen, da auch hier Assoziationen mit Persönlichkeitsfaktoren denkbar sind. Weitere Forschungsarbeit sollte auch in andere SNPs des CCBL2-Gens investiert werden. Auch auf andere Persönlichkeitsfaktoren sollte eingegangen werden.

Besondere Bedeutung kommt Studien zu, die sich mit der direkten Assoziation des CCBL2-Gens und phobischem Schwankschwindel beschäftigen, um CCBL2 als Kandidatengen zu bestätigen. Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen vier SNPs des CCBL2-



Gens und Neurotizismus sowie den dazugehörigen Facetten bieten sich hierbei als vielversprechender Ausgangspunkt an.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
5-HI	5-Hydroxyindol
5-HTT	5-Hydroxytryptamintransporter
5-HTTLPR	5-HTT gene linked polymorphic region
A	Adenin/Adenosin
AADAT	$\alpha$ -aminoadipate aminotransferase
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
BAS	Behavioral approach system
BIS	Behavioral inhibition system
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BPPV	Benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel
C	Cytosin/Cytidin
CCBL1-4	Cysteine conjugate-beta lyase 1-4
CHRNA3	Nikotinerge Acetylcholin- $\alpha$ 3-Untereinheit
CHRNA5	Nikotinerge Acetylcholin- $\alpha$ 5-Untereinheit
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CRF	Corticotropin-releasing factor
CRHR1	Corticotropin-releasing hormone receptor 1
CRTAC1	Cartilage acidic protein 1
CSD	Chronic subjective dizziness
DAT	Dopamintransporter
ddNTP	Didesoxyribonukleosidtriphosphat
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
DRD1-4	Dopaminrezeptor D1-4
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
G	Guanin/Guanidin
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GAD1/2	Glutamatdecarboxylase-1/2
GHCl	Guanidiumhydrochlorid
GLO1/2	Glyoxalase-1/2
GTK	Glutamin-Transaminase K
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991
HDRS	Hamilton Rating Scale for Depression
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HWE	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN- $\alpha$	Interferon- $\alpha$
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL-4	Interleukin-4
IQ	Intelligenzquotient
KAT	Kynurenin-Aminotransferase
kbp	Kilo-Basenpaare

Abkürzungsverzeichnis

kDa	Kilo-Dalton
KMO	Kynurenin-3-Monooxygenase
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
MAGI1	Membrane-associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 1
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption/ionization Time-of-flight
MAO	Monoaminoxidase
MgCl	Magnesiumchlorid
mitAAT	Mitochondrial aspartate aminotransferase
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
MMST	Mini-Mental-Status-Test
mRNA	Messenger-RNA
MW	Mittelwert
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NEO-PI-R	Revidiertes NEO (Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für neue Erfahrungen) Persönlichkeitsinventar
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OR1A2	Olfaktorischer Rezeptor 1A2
OXTR	Oxytocin-Rezeptor
PACAP	Pituitary cyclase-activating polypeptide
PASW	Predictive Analytics Software
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PEN-Modell	Psychotizismus- Extraversion-Neurotizismus-Modell
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PPPD	Persistent postural-perceptual dizziness
PPV	Phobic postural vertigo
PSY-5	Personality Psychopathology-Five
RGS2	Regulator of G-protein signaling 2
rpm	Revolutions per minute
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
SD	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV
SNAP25	Synaptosomal-associated protein of 25 kD
SNP	Single nucleotide polymorphism
T	Thymin/Thymidin
TDO	Tryptophan-2,3-Dioxygenase
TE-Puffer	Tris-Ethylendiamintetraacetat-Puffer
TMEM16D	Transmembranprotein 16D
TMEM132D	Transmembranprotein 132D
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
TPH1	Tryptophan-Hydroxylase 1
TPH2	Tryptophan-Hydroxylase 2
VNTR	Variable number of tandem repeats

## 8 Literaturverzeichnis

- Albuquerque, E. X., & Schwarcz, R. (2013). Kynurenic acid as an antagonist of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the brain: facts and challenges. *Biochem Pharmacol*, *85*(8), 1027-1032. doi: 10.1016/j.bcp.2012.12.014
- Alkondon, M., Pereira, E. F., Yu, P., Arruda, E. Z., Almeida, L. E., Guidetti, P., Fawcett, W. P., Sapko, M. T., Randall, W. R., Schwarcz, R., Tagle, D. A., & Albuquerque, E. X. (2004). Targeted deletion of the kynurenine aminotransferase ii gene reveals a critical role of endogenous kynurenic acid in the regulation of synaptic transmission via alpha7 nicotinic receptors in the hippocampus. *J Neurosci*, *24*(19), 4635-4648. doi: 10.1523/jneurosci.5631-03.2004
- Allik, J. (2005). Personality dimensions across cultures. *Journal of Personality Disorders*, *19*(3), 212-232.
- Balaban, C. D., Jacob, R. G., & Furman, J. M. (2011). Neurologic bases for comorbidity of balance disorders, anxiety disorders and migraine: neurotherapeutic implications. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *11*(3), 379-394.
- Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J., & Daly, M. J. (2005). Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*, *21*(2), 263-265.
- Best, C., Tschan, R., Eckhardt-Henn, A., & Dieterich, M. (2009). Who is at risk for ongoing dizziness and psychological strain after a vestibular disorder? *Neuroscience*, *164*(4), 1579-1587.
- Binder, E. B., & Nemeroff, C. B. (2010). The CRF system, stress, depression and anxiety – insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry*, *15*(6), 574-588. doi: 10.1038/mp.2009.141
- Bisdorff, A., von Brevern, M., Lempert, T., & Newman-Toker, D. E. (2009). Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *Journal of Vestibular Research*, *19*(1-2), 1-13.
- Brandt, T. (1996). Phobic postural vertigo. *Neurology*, *46*(6), 1515-1519.
- Brandt, T., & Dieterich, M. (1986). Phobischer Attacken-Schwankschwindel, ein neues Syndrom. *Munch Med Wochenschr*, *128*, 247-250.

- Brandt, T., Dieterich, M., & Strupp, M. (2012). *Vertigo - Leitsymptom Schwindel*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Bronstein, A. M. (1995). Visual vertigo syndrome: clinical and posturography findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 59(5), 472-476.
- Brown, S. L., Svrakic, D. M., Przybeck, T. R., & Cloninger, C. R. (1992). The relationship of personality to mood and anxiety states: a dimensional approach. *Journal of Psychiatric Research*, 26, 197-211.
- Buss, A. H., & Plomin, R. (1975). *A temperament theory of personality development*. New York: Wiley.
- Buss, D. M. (1996). Social adaptation and five major factors of personality. In J. S. Wiggins (Ed.), *The five-factor model of personality: Theoretical perspectives* (pp. 180-207). New York: Guilford.
- Capuron, L., Gumnick, J. F., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Reemsnyder, A., Nemeroff, C. B., & Miller, A. H. (2002). Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*, 26(5), 643-652. doi: 10.1016/s0893-133x(01)00407-9
- Capuron, L., Neurauter, G., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Nemeroff, C. B., Fuchs, D., & Miller, A. H. (2003). Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry*, 54(9), 906-914.
- Carey, G. (2003). *Advanced Psychology Texts: Human genetics for the social sciences*. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications.
- Carlin, J. M., Borden, E. C., Sondel, P. M., & Byrne, G. I. (1987). Biologic-response-modifier-induced indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human peripheral blood mononuclear cell cultures. *J Immunol*, 139(7), 2414-2418.
- Carpenter, M. G., Frank, J. S., Adkin, A. L., Paton, A., & Allum, J. H. (2004). Influence of postural anxiety on postural reactions to multi-directional surface rotations. *Journal of Neurophysiology*, 92(6), 3255-3265.
- Cattell, R. B. (1946). *The description and measurement of personality*. New York: World Book.
- Cattell, R. B., Eber, H. W., & Tatsuoka, M. M. (1970). *The Handbook for the Sixteen Personality Factor Questionnaire*. Champaign, IL: Institute for Personality and Ability Testing.

- Chang, W. H., Lee, I. H., Chen, K. C., Chi, M. H., Chiu, N. T., Yao, W. J., Lu, R. B., Yang, Y. K., & Chen, P. S. (2014). Oxytocin receptor gene rs53576 polymorphism modulates oxytocin-dopamine interaction and neuroticism traits--a SPECT study. *Psychoneuroendocrinology*, *47*, 212-220. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.05.020
- Chiarella, G., Petrolo, C., Riccelli, R., Giofrè, L., Olivadese, G., Gioacchini, F. M., Scarpa, A., Cassandro, E., & Passamonti, L. (2016). *Chronic subjective dizziness: Analysis of underlying personality factors* (Vol. 26).
- Chiarugi, A., Calvani, M., Meli, E., Traggiai, E., & Moroni, F. (2001). Synthesis and release of neurotoxic kynurenine metabolites by human monocyte-derived macrophages. *J Neuroimmunol*, *120*(1-2), 190-198.
- Claes, S., Myint, A. M., Domschke, K., Del-Favero, J., Entrich, K., Engelborghs, S., De Deyn, P., Mueller, N., Baune, B., & Rothermundt, M. (2011). The kynurenine pathway in major depression: haplotype analysis of three related functional candidate genes. *Psychiatry Res*, *188*(3), 355-360. doi: 10.1016/j.psychres.2011.03.012
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Prybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, *50*, 975-990.
- Cooper, A. J. (2004). The role of glutamine transaminase K (GTK) in sulfur and alpha-keto acid metabolism in the brain, and in the possible bioactivation of neurotoxicants. *Neurochem Int*, *44*(8), 557-577. doi: 10.1016/j.neuint.2003.12.002
- Costa, P. T., Jr. (1991). Clinical Use of the five-factor model: An introduction. *Journal of Personality Assessment*, *57*, 393-398.
- Costa, P. T., Jr., & McCrae, R. R. (1976). Age differences in personality structure: A cluster analytic approach. *Journal of Gerontology*, *31*, 564-570.
- Costa, P. T., Jr., & McCrae, R. R. (1978). Objective personality assessment. In M. Storandt, I. C. Siegler, & M. F. Elias (Eds.), *The clinical psychology of aging*. New York: Plenum Press.
- Costa, P. T., Jr., & McCrae, R. R. (1980). Still stable after all these years: Personality as a key to some issues in adulthood and old age. In P. B. Baltes & O. G. Brim Jr. (Eds.), *Life span development and behavior* (Vol. 3, pp. 65-102). New York: Academic Press.
- Costa, P. T., Jr., & McCrae, R. R. (1985). *The NEO Personality Inventory manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

- Costa, P. T., Jr., & McCrae, R. R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI): Professional Manual*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Costa, P. T., Jr., McCrae, R. R., & Dye, D. A. (1991). Facet scales for Agreeableness and Conscientiousness: A revision of the NEO Personality Inventory. *Personality and Individual Differences*, *12*, 887-898.
- Côté, F., Thévenot, E., Fligny, C., Fromes, Y., Darmon, M., Ripoche, M.-A., Bayard, E., Hanoun, N., Saurini, F., Lechat, P., Dandolo, L., Hamon, M., Mallet, J., & Vodjdani, G. (2003). Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(23), 13525-13530. doi: 10.1073/pnas.2233056100
- Criado, J. R., Gizer, I. R., Edenberg, H. J., & Ehlers, C. L. (2014). CHRNA5 and CHRNA3 variants and level of neuroticism in young adult Mexican American men and women. *Twin Res Hum Genet*, *17*(2), 80-88. doi: 10.1017/thg.2014.11
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, *9*(1), 46-56. doi: 10.1038/nrn2297
- De Fruyt, F., Buyst, V., & Mervielde, I. (1993). Psychoticism versus Agreeableness and Conscientiousness. *Abstracts of the Annual meeting of the Belgian Psychological Society*, 9.
- De Fruyt, F., Van De Wiele, L., & Van Heeringen, C. (2000). Cloninger's Psychobiological Model of Temperament and Character and the Five-Factor Model of Personality. *Personality and Individual Differences*, *29*(3), 441-452. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0191-8869\(99\)00204-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0191-8869(99)00204-4)
- de Moor, M. H., van den Berg, S. M., Verweij, K. J., Krueger, R. F., Luciano, M., Arias Vasquez, A., Matteson, L. K., Derringer, J., Esko, T., Amin, N., Gordon, S. D., Hansell, N. K., Hart, A. B., Seppala, I., Huffman, J. E., Konte, B., Lahti, J., Lee, M., Miller, M., Nobile, T., Tanaka, T., Teumer, A., Viktorin, A., Wedenoja, J., Abecasis, G. R., Adkins, D. E., Agrawal, A., Allik, J., Appel, K., Bigdeli, T. B., Busonero, F., Campbell, H., Costa, P. T., Davey Smith, G., Davies, G., de Wit, H., Ding, J., Engelhardt, B. E., Eriksson, J. G., Fedko, I. O., Ferrucci, L., Franke, B., Giegling, I., Grucza, R., Hartmann, A. M., Heath, A. C., Heinonen, K., Henders, A. K., Homuth, G., Hottenga, J. J., Iacono, W. G., Janzing, J., Jokela, M., Karlsson, R., Kemp, J. P., Kirkpatrick, M. G., Latvala, A., Lehtimäki, T., Liewald, D. C., Madden, P. A., Magri, C., Magnusson, P. K., Marten, J., Maschio, A., Medland, S. E., Mihailov, E., Milaneschi, Y., Montgomery, G. W., Nauck, M., Ouwens, K. G., Palotie, A., Pettersson, E., Polasek, O., Qian, Y., Pulkki-Raback, L.,

- Raitakari, O. T., Realo, A., Rose, R. J., Ruggiero, D., Schmidt, C. O., Slutske, W. S., Sorice, R., Starr, J. M., St Pourcain, B., Sutin, A. R., Timpson, N. J., Trochet, H., Vermeulen, S., Vuoksimaa, E., Widen, E., Wouda, J., Wright, M. J., Zgaga, L., Porteous, D., Minelli, A., Palmer, A. A., Rujescu, D., Ciullo, M., Hayward, C., Rudan, I., Metspalu, A., Kaprio, J., Deary, I. J., Raikkonen, K., Wilson, J. F., Keltikangas-Jarvinen, L., Bierut, L. J., Hetta, J. M., Grabe, H. J., van Duijn, C. M., Evans, D. M., Schlessinger, D., Pedersen, N. L., Terracciano, A., McGue, M., Penninx, B. W., Martin, N. G., & Boomsma, D. I. (2015). Meta-analysis of Genome-wide Association Studies for Neuroticism, and the Polygenic Association With Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*, *72*(7), 642-650. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0554
- DeYoung, C. G., Hirsh, J. B., Shane, M. S., Papademetris, X., Rajeevan, N., & Gray, J. R. (2010). Testing Predictions From Personality Neuroscience: Brain Structure and the Big Five. *Psychological Science*, *21*(6), 820-828.
- Digman, J. M. (1990). Personality structure: Emergence of the Five-Factor Model. *Annual Review of Psychology*, *41*, 417-440.
- Distler, M. G., Plant, L. D., Sokoloff, G., Hawk, A. J., Aneas, I., Wuenschell, G. E., Termini, J., Meredith, S. C., Nobrega, M. A., & Palmer, A. A. (2012). Glyoxalase 1 increases anxiety by reducing GABAA receptor agonist methylglyoxal. *J Clin Invest*, *122*(6), 2306-2315. doi: 10.1172/jci61319
- Domschke, K., & Deckert, J. (2012). Genetics of anxiety disorders - status quo and quo vadis. *Curr Pharm Des*, *18*(35), 5691-5698.
- Domschke, K., Tidow, N., Schrepf, M., Schwarte, K., Klauke, B., Reif, A., Kersting, A., Arolt, V., Zwanzger, P., & Deckert, J. (2013). Epigenetic signature of panic disorder: a role of glutamate decarboxylase 1 (GAD1) DNA hypomethylation? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *46*, 189-196. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.07.014
- Eggers, S. D., Staab, J. P., Neff, B. A., Goulson, A. M., Carlson, M. L., & Shepard, N. T. (2011). Investigation of the coherence of definite and probable vestibular migraine as distinct clinical entities. *Otology & Neurotology*, *32*(7), 1144-1151.
- Erhardt, A., & Spoor, V. I. (2013). Translational approaches to anxiety: focus on genetics, fear extinction and brain imaging. *Curr Psychiatry Rep*, *15*(12), 417. doi: 10.1007/s11920-013-0417-9
- Eynard, N., Flachaire, E., Lestra, C., Broyer, M., Zaidan, R., Claustrat, B., & Quincy, C. (1993). Platelet serotonin content and free and total plasma tryptophan in healthy volunteers during 24 hours. *Clin Chem*, *39*(11 Pt 1), 2337-2340.



- Eysenck, H. J. (1990). *Biological dimensions of personality*. New York: Guilford.
- Eysenck, H. J., & Eysenck, M. W. (1985). *Personality and individual differences: A natural science approach*. New York: Plenum.
- Eysenck, H. J., & Eysenck, S. B. G. (1975). *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire*. San Diego: EdITS Publishers.
- Fatemi, S. H., Earle, J. A., Stary, J. M., Lee, S., & Sedgewick, J. (2001). Altered levels of the synaptosomal associated protein SNAP-25 in hippocampus of subjects with mood disorders and schizophrenia. *NeuroReport*, *12*(15), 3257-3262.
- Fernstrom, J. D. (1977). Effects of the diet on brain neurotransmitters. *Metabolism - Clinical and Experimental*, *26*(2), 207-223. doi: 10.1016/0026-0495(77)90057-9
- 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*, 189-198.
- Gabriel, S. B., Schaffner, S. F., Nguyen, H., Moore, J. M., Roy, J., Blumenstiel, B., Higgins, J., DeFelice, M., Lochner, A., Faggart, M., Liu-Cordero, S. N., Rotimi, C., Adeyemo, A., Cooper, R., Ward, R., Lander, E. S., Daly, M. J., & Altshuler, D. (2002). The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*, *296*(5576), 2225-2229.
- Geser, R., & Straumann, D. (2012). Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. *Front Neurol*, *3*, 169.
- Godemann, F., Siefert, K., Hantschke-Bruggemann, M., Neu, P., Seidl, R., & Strohle, A. (2005). What accounts for vertigo one year after neuritis vestibularis - anxiety or a dysfunctional vestibular organ? *Journal of Psychiatric Research*, *39*(5), 529-534.
- Goh, D. L., Patel, A., Thomas, G. H., Salomons, G. S., Schor, D. S., Jakobs, C., & Geraghty, M. T. (2002). Characterization of the human gene encoding alpha-aminoadipate aminotransferase (AADAT). *Mol Genet Metab*, *76*(3), 172-180.
- Goldberg, L. R. (1993). The structure of phenotypic personality traits. *American Psychologist*, *48*(26-234).
- Goldstein, B. L., & Klein, D. N. (2014). A review of selected candidate endophenotypes for depression. *Clin Psychol Rev*, *34*(5), 417-427. doi: 10.1016/j.cpr.2014.06.003

- Gray, J. A. (1970). The psychophysiological basis of introversion-extraversion. *Behaviour Research and Therapy*, 8, 249-266.
- Gray, J. A., & McNaughton, N. (2000). *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the septo-hippocampal system*. Oxford: Oxford University Press.
- Gray, J. A., & Pickering, A. D. (2001). Dopamine, appetitive reinforcement, and the neuropsychology of human learning: An individual differences approach. In A. Eliaz & A. Angleitner (Eds.), *Advances in Research on Temperament*. Lengerich, Germany: PABST Science Publishers.
- Guidetti, P., Amori, L., Sapko, M. T., Okuno, E., & Schwarcz, R. (2007). Mitochondrial aspartate aminotransferase: a third kynurenate-producing enzyme in the mammalian brain. *J Neurochem*, 102(1), 103-111. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04556.x
- Guidetti, P., Reddy, P. H., Tagle, D. A., & Schwarcz, R. (2000). Early kynurenergic impairment in Huntington's disease and in a transgenic animal model. *Neurosci Lett*, 283(3), 233-235.
- Guilford, J. S., Zimmerman, W. S., & Guilford, J. P. (1976). *The Guilford-Zimmerman Temperament Survey Handbook: Twenty-five years of research and application*. San Diego: EdITS Publishers.
- Guillemin, G. J., Kerr, S. J., & Brew, B. J. (2005a). Involvement of quinolinic acid in AIDS dementia complex. *Neurotox Res*, 7(1-2), 103-123.
- Guillemin, G. J., Wang, L., & Brew, B. J. (2005b). Quinolinic acid selectively induces apoptosis of human astrocytes: potential role in AIDS dementia complex. *J Neuroinflammation*, 2, 16. doi: 10.1186/1742-2094-2-16
- Haaker, J., Lonsdorf, T. B., Raczka, K. A., Mechias, M. L., Gartmann, N., & Kalisch, R. (2014). Higher anxiety and larger amygdala volumes in carriers of a TMEM132D risk variant for panic disorder. *Transl Psychiatry*, 4, e357. doi: 10.1038/tp.2014.1
- Han, Q., Li, J., & Li, J. (2004). pH dependence, substrate specificity and inhibition of human kynurenine aminotransferase I. *Eur J Biochem*, 271(23-24), 4804-4814. doi: 10.1111/j.1432-1033.2004.04446.x
- Han, Q., Robinson, H., Cai, T., Tagle, D. A., & Li, J. (2009). Biochemical and Structural Properties of Mouse Kynurenine Aminotransferase III. *Mol Cell Biol*, 29(3), 784-793. doi: 10.1128/MCB.01272-08

- Harkness, A. R. (1992). Fundamental topics in the personality disorders: Candidate trait dimensions from lower regions of the hierarchy. *Psychological Assessment, 4*, 251-259.
- Harkness, A. R., & McNulty, J. L. (1994). The Personality Psychopathology Five (PSY-5): Issue from the pages of a diagnostic manual instead of a dictionary. In S. Strack & M. Lorr (Eds.), *Differentiating normal and abnormal personality* (pp. 291-315). New York: Springer.
- Heath, A. C., Madden, P. A., Cloninger, C. R., & Martin, N. G. (1994). Genetic and environmental structure of personality. In C. R. Cloninger (Ed.), *Personality and psychopathology*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Heinrichs, N., Edler, C., Eskens, S., Mielczarek, M. M., & Moschner, C. (2007). Predicting continued dizziness after an acute peripheral vestibular disorder. *Psychosomatic Medicine, 69*(7), 700-707.
- Henderson, G., Johnson, J. W., & Ascher, P. (1990). Competitive antagonists and partial agonists at the glycine modulatory site of the mouse N-methyl-D-aspartate receptor. *J Physiol, 430*, 189-212.
- Hettema, J. M., An, S. S., Neale, M. C., Bukszar, J., van den Oord, E. J., Kendler, K. S., & Chen, X. (2006). Association between glutamic acid decarboxylase genes and anxiety disorders, major depression, and neuroticism. *Mol Psychiatry, 11*(8), 752-762. doi: 10.1038/sj.mp.4001845
- Hettema, J. M., Sun, C., Chen, X., & Kendler, K. S. (2013). Genetic association study between RGS2 and anxiety-related phenotypes. *Psychiatr Genet, 23*(2), 92. doi: 10.1097/YPG.0b013e32835d70b3
- Heyes, M. P., Saito, K., Major, E. O., Milstien, S., Markey, S. P., & Vickers, J. H. (1993). A mechanism of quinolinic acid formation by brain in inflammatory neurological disease. Attenuation of synthesis from L-tryptophan by 6-chlorotryptophan and 4-chloro-3-hydroxyanthranilate. *Brain, 116* (Pt 6), 1425-1450.
- Hilmas, C., Pereira, E. F., Alkondon, M., Rassoulpour, A., Schwarcz, R., & Albuquerque, E. X. (2001). The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: physiopathological implications. *J Neurosci, 21*(19), 7463-7473.
- Hoge, E. A., Brandstetter, K., Moshier, S., Pollack, M. H., Wong, K. K., & Simon, N. M. (2009). Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety, 26*(5), 447-455. doi: 10.1002/da.20564

- Holmberg, J., Karlberg, M., Harlacher, U., & Magnusson, M. (2005). Experience of handicap and anxiety in phobic postural vertigo. *Acta Oto-laryngologica*, 125(3), 270-275.
- Holmberg, J., Tjernström, F., Karlberg, M., Fransson, P. A., & Magnusson, M. (2009). Reduced postural differences between phobic postural vertigo patients and healthy subjects during a postural threat. *Journal of Neurology*, 256(8), 1258-1262.
- Honaker, J. A., Gilbert, J. M., Shepard, N. T., Blum, D. J., & Staab, J. P. (2013). Adverse effects of health anxiety on management of a patient with benign paroxysmal positional vertigo, vestibular migraine and chronic subjective dizziness. *American Journal of Otolaryngology*, 34(5), 592-595.
- Honaker, J. A., Gilbert, J. M., & Staab, J. P. (2010). Chronic subjective dizziness versus conversion disorder: discussion of clinical findings and rehabilitation. *American Journal of Audiology*, 19(1), 3-8.
- Honer, W. G., Falkai, P., Bayer, T. A., Xie, J., Hu, L., Li, H. Y., Arango, V., Mann, J. J., Dwork, A. J., & Trimble, W. S. (2002). Abnormalities of SNARE mechanism proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness. *Cereb Cortex*, 12(4), 349-356.
- Hovatta, I., Tennant, R. S., Helton, R., Marr, R. A., Singer, O., Redwine, J. M., Ellison, J. A., Schadt, E. E., Verma, I. M., Lockhart, D. J., & Barlow, C. (2005). Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature*, 438(7068), 662-666. doi: 10.1038/nature04250
- Hünnerkopf, R., Strobel, A., Gutknecht, L., Brocke, B., & Lesch, K. P. (2007). Interaction between BDNF Val66Met and dopamine transporter gene variation influences anxiety-related traits. *Neuropsychopharmacology*, 32(12), 2552-2560.
- Huppert, D., Kunihiro, T., & Brandt, T. (1995). Phobic postural vertigo (154 patients): its association with vestibular disorders. *J Audiol*, 4, 97-103.
- Huppert, D., Strupp, M., Rettinger, N., Hecht, J., & Brandt, T. (2005). Phobic postural vertigo - a long-term follow-up (5 to 15 years) of 106 patients. *Journal of Neurology*, 252, 564-569.
- Indovina, I., Riccelli, R., Staab, J. P., Lacquaniti, F., & Passamonti, L. (2014). Personality traits modulate subcortical and cortical vestibular and anxiety responses to sound-evoked otolithic receptor stimulation. *Journal of Psychosomatic Research*, 77(5), 391-400.
- International HapMap Project. (2016). Retrieved 15.02.2016, from <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/thehapmap.html.en>

- Jacob, R. G., Woody, S. R., Clark, D. B., Lilienfeld, S. O., Hirsch, B. E., Kucera, G. D., Furman, J. M., & Durrant, J. D. (1993). Discomfort with space and motion: a possible marker of vestibular dysfunction assessed by the Situational Characteristics Questionnaire. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, *15*(4), 299-324.
- Joffe, R. T., Bagby, R. M., Levitt, A. J., Regan, J. J., & Parker, J. D. (1993). The tridimensional personality questionnaire in major depression. *American Journal of Psychiatry*, *150*, 959-960.
- John, O. P. (1990). *The "Big Five" factor taxonomy: Dimensions of personality in the natural language and in questionnaires*. New York: Guilford.
- John, O. P., Angleitner, A., & Ostendorf, F. (1988). The lexical approach to personality: A historical review of trait taxonomic research. *European Journal of Personality*, *2*, 171-203.
- John, O. P., Naumann, L. P., & Soto, C. J. (2008). Paradigm shift to the integrative Big Five trait taxonomy: history, measurement, and conceptual issues. In O. P. John, R. R. Robins, & L. A. Pervin (Eds.), *Handbook of Personality Theory and Research* (3 ed., pp. 114-158). New York: Guilford.
- Kaneko, T., & Mizuno, N. (1994). Glutamate-synthesizing enzymes in GABAergic neurons of the neocortex: a double immunofluorescence study in the rat. *Neuroscience*, *61*(4), 839-849.
- Kapoor, R., Okuno, E., Kido, R., & Kapoor, V. (1997). Immuno-localization of kynurenine aminotransferase (KAT) in the rat medulla and spinal cord. *NeuroReport*, *8*(16), 3619-3623.
- Kim, H. N., Roh, S. J., Sung, Y. A., Chung, H. W., Lee, J. Y., Cho, J., Shin, H., & Kim, H. L. (2013). Genome-wide association study of the five-factor model of personality in young Korean women. *J Hum Genet*, *58*(10), 667-674. doi: 10.1038/jhg.2013.75
- Koenen, K. C., Amstadter, A. B., Ruggiero, K. J., Acierno, R., Galea, S., Kilpatrick, D. G., & Gelernter, J. (2009). RGS2 and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults. *Depress Anxiety*, *26*(4), 309-315. doi: 10.1002/da.20528
- Konuk, N., Tekin, I. O., Ozturk, U., Atik, L., Atasoy, N., Bektas, S., & Erdogan, A. (2007). Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder. *Mediators Inflamm*, *2007*, 65704. doi: 10.1155/2007/65704

- Krafczyk, S., Tietze, S., Swoboda, W., Valkovic, P., & Brandt, T. (2006). Artificial neural network: a new diagnostic posturagraphic tool for disorders of stance. *Clinical Neurophysiology*, *117*(8), 1692-1698.
- Kuch, K., & Swinson, R. P. (1992). Agoraphobia: what Westphal really said. *Can J Psychiatry*, *37*(2), 133-136.
- Kwok, J. B., Kapoor, R., Gotoda, T., Iwamoto, Y., Iizuka, Y., Yamada, N., Isaacs, K. E., Kushwaha, V. V., Church, W. B., Schofield, P. R., & Kapoor, V. (2002). A missense mutation in kynurenine aminotransferase-1 in spontaneously hypertensive rats. *J Biol Chem*, *277*(39), 35779-35782. doi: 10.1074/jbc.C200303200
- Lahey, B. B. (2009). Public health significance of neuroticism. *American Psychologist*, *64*, 241-256.
- Lehto, K., Akkermann, K., Parik, J., Veidebaum, T., & Harro, J. (2013). Effect of COMT Val158Met polymorphism on personality traits and educational attainment in a longitudinal population representative study. *Eur Psychiatry*, *28*(8), 492-498. doi: 10.1016/j.eurpsy.2013.06.008
- Lehto, K., Vaht, M., Maestu, J., Veidebaum, T., & Harro, J. (2015). Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene polymorphism G-703 T on personality in a population representative sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *57*, 31-35. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.10.005
- Leklem, J. E. (1971). Quantitative aspects of tryptophan metabolism in humans and other species: a review. *Am J Clin Nutr*, *24*(6), 659-672.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C. R., Hamer, D. H., & L., M. D. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, *274*(5292), 1527-1531.
- Leygraf, A., Hohoff, C., Freitag, C., Willis-Owen, S. A., Krakowitzky, P., Fritze, J., Franke, P., Bandelow, B., Fimmers, R., Flint, J., & Deckert, J. (2006). Rgs 2 gene polymorphisms as modulators of anxiety in humans? *J Neural Transm*, *113*(12), 1921-1925. doi: 10.1007/s00702-006-0484-8
- Lin, E. J. (2012). Neuropeptides as therapeutic targets in anxiety disorders. *Curr Pharm Des*, *18*(35), 5709-5727.
- Lydiard, R. B. (2003). The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*, *64* Suppl 3, 21-27.
- Maes, M. (2011). Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog*

- Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(3), 664-675. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.014
- Mahoney, A., Edelman, S., & Cremer, P. (2013). Cognitive behavior therapy for chronic subjective dizziness: longer-term gains and predictors of disability. *American Journal of Otolaryngology*, 34(2), 115-120.
- Mannervik, B. (2008). Molecular enzymology of the glyoxalase system. *Drug Metabol Drug Interact*, 23(1-2), 13-27.
- McCrae, R. R., & Costa, P. T., Jr. (1991). The NEO Personality Inventory: Using the five-factor model in counseling. *Journal of Counseling and Development*, 69, 367-372, 375-376.
- McKenna, M. C., Stevenson, J. H., Huang, X., & Hopkins, I. B. (2000). Differential distribution of the enzymes glutamate dehydrogenase and aspartate aminotransferase in cortical synaptic mitochondria contributes to metabolic compartmentation in cortical synaptic terminals. *Neurochem Int*, 37(2-3), 229-241.
- Mellor, A. L., & Munn, D. H. (1999). Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation? *Immunol Today*, 20(10), 469-473.
- Miller, C. L., Llenos, I. C., Dulay, J. R., Barillo, M. M., Yolken, R. H., & Weis, S. (2004). Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 15(3), 618-629. doi: 10.1016/j.nbd.2003.12.015
- Mincic, A. M. (2015). Neuroanatomical correlates of negative emotionality-related traits: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychologia*, 77.
- Munafo, M. R., Clark, T. G., & Flint, J. (2005). Promise and pitfalls in the meta-analysis of genetic association studies: a response to Sen and Shinka. *Molecular Psychiatry*, 10, 895-897.
- Musso, T., Gusella, G. L., Brooks, A., Longo, D. L., & Varesio, L. (1994). Interleukin-4 inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human monocytes. *Blood*, 83(5), 1408-1411.
- Myint, A. M. (2012). Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders. *Febs j*, 279(8), 1375-1385. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08551.x
- Myint, A. M., & Kim, Y. K. (2014). Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 48, 304-313. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.08.008

- Myint, A. M., & Schwarz, M. J. (2011). Interaction Between Inflammatory State and Neurochemical Changes in Major Psychiatric Disorders. In U. Toru (Ed.), *Psychiatric Disorders - Worldwide Advances*.
- Neuhauser, H. K. (2007). Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol*, 20(1), 40-46.
- Norman, W. T. (1963). Toward an adequate taxonomy of personality attributes: Replicated factor structure in peer nomination personality ratings. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 66, 574-583.
- Ohno, H., Wada, M., Saitoh, J., Sunaga, N., & Nagai, M. (2004). The effect of anxiety on postural control in humans depends on visual information processing. *Neuroscience Letters*, 364(1), 37-39.
- Oliveira-Dos-Santos, A. J., Matsumoto, G., Snow, B. E., Bai, D., Houston, F. P., Whishaw, I. Q., Mariathasan, S., Sasaki, T., Wakeham, A., Ohashi, P. S., Roder, J. C., Barnes, C. A., Siderovski, D. P., & Penninger, J. M. (2000). Regulation of T cell activation, anxiety, and male aggression by RGS2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(22), 12272-12277. doi: 10.1073/pnas.220414397
- Ostendorf, F., & Angleitner, A. (2004). *NEO-PI-R - NEO Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae - Revidierte Fassung*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Ozer, D. J., & Benet-Martinez, V. (2006). Personality and the prediction of consequential outcomes. *Annual Review of Psychology*, 57, 401-421.
- Pace, T. W. W., Wingenfeld, K., Schmidt, I., Meinlschmidt, G., Hellhammer, D. H., & Heim, C. M. (2012). Increased peripheral NF-kappa B pathway activity in women with childhood abuse-related posttraumatic stress disorder. *Brain Behavior and Immunity*, 26(1), 13-17. doi: 10.1016/j.bbi.2011.07.232
- Perry, S. J., Schofield, M. A., MacFarlane, M., Lock, E. A., King, L. J., Gibson, G. G., & Goldfarb, P. S. (1993). Isolation and expression of a cDNA coding for rat kidney cytosolic cysteine conjugate beta-lyase. *Mol Pharmacol*, 43(5), 660-665.
- Peters, J. C. (1991). Tryptophan nutrition and metabolism: an overview. *Adv Exp Med Biol*, 294, 345-358.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I. W., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007). PLINK: a toolset for whole genomic association and population-based linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*, 81.
- QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook. (2005).



- Querner, V., Krafczyk, S., Dieterich, M., & Brandt, T. (2000). Patients with somatoform phobic postural vertigo: the more difficult the balance task, the better the balance performance. *Neuroscience Letters*, *285*(1), 21-24.
- Querner, V., Krafczyk, S., Dieterich, M., & Brandt, T. (2002). Phobic postural vertigo. Body sway during visually induced roll vection. *Experimental Brain Research*, *143*(3), 269-275.
- Raison, C. L., Dantzer, R., Kelley, K. W., Lawson, M. A., Woolwine, B. J., Vogt, G., Spivey, J. R., Saito, K., & Miller, A. H. (2010). CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- $\alpha$ : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry*, *15*(4), 393-403. doi: 10.1038/mp.2009.116
- Réus, G. Z., Jansen, K., Titus, S., Carvalho, A. F., Gabbay, V., & Quevedo, J. (2015). Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: Evidences from animal and human studies. *Journal of Psychiatric Research*, *68*, 316-328. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.05.007>
- Richter, V., & Guthke, J. (1996). *Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)*. Leipzig: Hogrefe Verlag.
- Risbrough, V. B., & Stein, M. B. (2006). Role of corticotropin releasing factor in anxiety disorders: a translational research perspective. *Horm Behav*, *50*(4), 550-561. doi: 10.1016/j.yhbeh.2006.06.019
- Roberts, B. W., & DeVecchio, W. F. (2000). The rank-order consistency of personality traits from childhood to old age: a quantitative review of longitudinal studies. *Psychological Bulletin*, *126*(1), 3-25.
- Ruckenstein, M. J., & Staab, J. P. (2009). Chronic subjective dizziness. *Otolaryngol Clin North Am*, *42*(1), 71-77.
- Salter, M., & Pogson, C. I. (1985). The role of tryptophan 2,3-dioxygenase in the hormonal control of tryptophan metabolism in isolated rat liver cells. Effects of glucocorticoids and experimental diabetes. *Biochem J*, *229*(2), 499-504.
- Scarr, E., Gray, L., Keriakous, D., Robinson, P. J., & Dean, B. (2006). Increased levels of SNAP-25 and synaptophysin in the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar I disorder. *Bipolar Disord*, *8*(2), 133-143. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00300.x
- Schinka, J. A., Busch, R. M., & Robichaux-Keene, N. (2004). A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Molecular Psychiatry*, *9*(2), 197-202.

- Schniepp, R., Wuehr, M., Huth, S., Pradhan, C., Brandt, T., & Jahn, K. (2014). Gait characteristics of patients with phobic postural vertigo: effects of fear of falling, attention, and visual input. *Journal of Neurology*, *261*(4), 738-746.
- Schniepp, R., Wuehr, M., Pradhan, C., Novozhilov, S., Krafczyk, S., Brandt, T., & Jahn, K. (2013). Nonlinear variability of body sway in patients with phobic postural vertigo. *Front Neurol*, *4*:115.
- Schwarcz, R. (2004). The kynurenine pathway of tryptophan degradation as a drug target. *Current Opinion in Pharmacology*, *4*(1), 12-17. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2003.10.006>
- Schwarcz, R., Ceresoli-Borroni, G., Wu, H. Q., Rassoulpour, A., Poeggeler, B., Hodgkins, P. S., & Guidetti, P. (1999). Modulation and function of kynurenic acid in the immature rat brain. *Adv Exp Med Biol*, *467*, 113-123.
- Schwarcz, R., Rassoulpour, A., Wu, H. Q., Medoff, D., Tamminga, C. A., & Roberts, R. C. (2001). Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *50*(7), 521-530.
- Sen, S., Burmeister, M., & Ghosh, D. (2004). Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *127B*, 85-89.
- Smoller, J. W., Rosenbaum, J. F., Biederman, J., Susswein, L. S., Kennedy, J., Kagan, J., Snidman, N., Laird, N., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., Schwarz, A., & Slaugenhaupt, S. A. (2001). Genetic association analysis of behavioral inhibition using candidate loci from mouse models. *Am J Med Genet*, *105*(3), 226-235.
- Sokolowska, E., & Hovatta, I. (2013). Anxiety genetics - findings from cross-species genome-wide approaches. *Biol Mood Anxiety Disord*, *3*(1), 9. doi: [10.1186/2045-5380-3-9](https://doi.org/10.1186/2045-5380-3-9)
- Soldz, S., & Vaillant, G. E. (1999). The Big Five personality traits and the life course: A 45-year longitudinal study. *Journal of Research in Personality*, *33*, 208-232.
- Staab, J. P. (2012). Chronic Subjective Dizziness. *Continuum*, *18*(5 Neurootology), 1118-1141.
- Staab, J. P., Eggers, S. D., & Neff, B. A. (2010). Validation of a clinical syndrome of persistent dizziness and unsteadiness. Abstracts from the XXVI Bårany Society Meeting, Reykjavik, Iceland. *Journal of Vestibular Research*, *20*(3-4), 172-173.

- Staab, J. P., Rohe, D. E., Eggers, S. D., & Shepard, N. T. (2014). Anxious, introverted personality traits in patients with chronic subjective dizziness. *Journal of Psychosomatic Research, 76*(1), 80-83.
- Staab, J. P., & Ruckenstein, M. J. (2007). Expanding the differential diagnosis of dizziness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 133*(2), 170-176.
- Stallings, M. C., Hewitt, J. K., Cloninger, C. R., Heath, A. C., & Eaves, L. J. (1994). Genetic and environmental structure of the tridimensional personality questionnaire: three of four primary temperament dimensions. *Journal of Personality and Social Psychology, 70*, 127-140.
- Stevens, J. S., Almli, L. M., Fani, N., Gutman, D. A., Bradley, B., Norrholm, S. D., Reiser, E., Ely, T. D., Dhanani, R., Glover, E. M., Jovanovic, T., & Ressler, K. J. (2014). PACAP receptor gene polymorphism impacts fear responses in the amygdala and hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A, 111*(8), 3158-3163. doi: 10.1073/pnas.1318954111
- Stone, T. W., & Perkins, M. N. (1981). Quinolinic acid: a potent endogenous excitant at amino acid receptors in CNS. *Eur J Pharmacol, 72*(4), 411-412.
- Strupp, M., & Brandt, T. (2008). Leitsymptom Schwindel: Diagnose und Therapie. *Dtsch Arztebl, 105*(10), 173-180.
- Strupp, M., & Brandt, T. (2014). Den sollten Sie kennen: Phobischer Schwankschwindel. *Der Neurologe und Psychiater, 15*(2), 3-4.
- Strupp, M., Dieterich, M., & Brandt, T. (2013). Periphere und zentrale vestibuläre Schwindelformen: Therapie und Verlauf. *Dtsch Arztebl Int, 110*, 29-30.
- Strupp, M., Glaser, M., Karch, C., Rettinger, N., Dieterich, M., & Brandt, T. (2003). The most common form of dizziness in middle age: phobic postural vertigo. *Nervenarzt, 74*, 911-914.
- Sutin, A. R., Terracciano, A., Deiana, B., Naitza, S., Ferrucci, L., Uda, M., Schlessinger, D., & Costa, P. T., Jr. (2010). High neuroticism and low conscientiousness are associated with interleukin-6. *Psychol Med, 40*(9), 1485-1493. doi: 10.1017/s0033291709992029
- Tackett, J. L., Silberschmidt, A. L., Krueger, R. F., & Sponheim, S. R. (2008). A dimensional model of personality disorder: Incorporating DSM Cluster A characteristics. *Journal of Abnormal Psychology, 117*, 454-459.
- Takikawa, O. (2005). Biochemical and medical aspects of the indoleamine 2,3-dioxygenase-initiated L-tryptophan metabolism. *Biochem Biophys Res Commun, 338*(1), 12-19. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.09.032

- Terracciano, A., Sanna, S., Uda, M., Deiana, B., Usala, G., Busonero, F., Maschio, A., Scally, M., Patriciu, N., Chen, W. M., Distel, M. A., Slagboom, E. P., Boomsma, D. I., Villafuente, S., Śliwerska, E., Burmeister, M., Amin, N., Janssens, A., van Duijn, C. M., Schlessinger, D., Abecasis Gç, R., & Costa, P. T. (2010). Genome-wide association scan for five major dimensions of personality. *Mol Psychiatry*, *15*(6), 647-656. doi: 10.1038/mp.2008.113
- Tewes, U. (1994). *HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene; Revision 1991; Handbuch und Testanweisung*: Verlag Hans Huber.
- Trull, T. J., & Widiger, T. A. (2013). Dimensional models of personality: the five-factor model and the DSM-5. *Dialogues in Clinical NeuroSciences*, *15*(2), 135-146.
- Turhan, C. (2008). Toward a Neurogenetic Theory of Neuroticism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1129*, 153-174.
- Unschuld, P. G., Ising, M., Specht, M., Erhardt, A., Ripke, S., Heck, A., Kloiber, S., Straub, V., Brueckl, T., Muller-Myhsok, B., Holsboer, F., & Binder, E. B. (2009). Polymorphisms in the GAD2 gene-region are associated with susceptibility for unipolar depression and with a risk factor for anxiety disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *150b*(8), 1100-1109. doi: 10.1002/ajmg.b.30938
- van den Berg, S. M., de Moor, M. H., McGue, M., Pettersson, E., Terracciano, A., Verweij, K. J., Amin, N., Derringer, J., Esko, T., van Grootheest, G., Hansell, N. K., Huffman, J., Konte, B., Lahti, J., Luciano, M., Matteson, L. K., Viktorin, A., Wouda, J., Agrawal, A., Allik, J., Bierut, L., Broms, U., Campbell, H., Smith, G. D., Eriksson, J. G., Ferrucci, L., Franke, B., Fox, J. P., de Geus, E. J., Giegling, I., Gow, A. J., Gruzca, R., Hartmann, A. M., Heath, A. C., Heikkila, K., Iacono, W. G., Janzing, J., Jokela, M., Kiemeny, L., Lehtimäki, T., Madden, P. A., Magnusson, P. K., Northstone, K., Nttilä, T., Ouwens, K. G., Palotie, A., Pattie, A., Pesonen, A. K., Polasek, O., Pulkkinen, L., Pulkki-Raback, L., Raitakari, O. T., Realo, A., Rose, R. J., Ruggiero, D., Seppala, I., Slutske, W. S., Smyth, D. C., Sorice, R., Starr, J. M., Sutin, A. R., Tanaka, T., Verhagen, J., Vermeulen, S., Vuoksima, E., Widen, E., Willemsen, G., Wright, M. J., Zgaga, L., Rujescu, D., Metspalu, A., Wilson, J. F., Ciullo, M., Hayward, C., Rudan, I., Deary, I. J., Raikonen, K., Arias Vasquez, A., Costa, P. T., Keltikangas-Jarvinen, L., van Duijn, C. M., Penninx, B. W., Krueger, R. F., Evans, D. M., Kaprio, J., Pedersen, N. L., Martin, N. G., & Boomsma, D. I. (2014). Harmonization of Neuroticism and Extraversion phenotypes across inventories and cohorts in the Genetics of Personality Consortium: an application of Item Response Theory. *Behav Genet*, *44*(4), 295-313. doi: 10.1007/s10519-014-9654-x
- van den Berg, S. M., de Moor, M. H., Verweij, K. J., Krueger, R. F., Luciano, M., Arias Vasquez, A., Matteson, L. K., Derringer, J., Esko, T., Amin, N.,

- Gordon, S. D., Hansell, N. K., Hart, A. B., Seppala, I., Huffman, J. E., Konte, B., Lahti, J., Lee, M., Miller, M., Nutile, T., Tanaka, T., Teumer, A., Viktorin, A., Wedenoja, J., Abdellaoui, A., Abecasis, G. R., Adkins, D. E., Agrawal, A., Allik, J., Appel, K., Bigdeli, T. B., Busonero, F., Campbell, H., Costa, P. T., Smith, G. D., Davies, G., de Wit, H., Ding, J., Engelhardt, B. E., Eriksson, J. G., Fedko, I. O., Ferrucci, L., Franke, B., Giegling, I., Gruzca, R., Hartmann, A. M., Heath, A. C., Heinonen, K., Henders, A. K., Homuth, G., Hottenga, J. J., Iacono, W. G., Janzing, J., Jokela, M., Karlsson, R., Kemp, J. P., Kirkpatrick, M. G., Latvala, A., Lehtimaki, T., Liewald, D. C., Madden, P. A., Magri, C., Magnusson, P. K., Marten, J., Maschio, A., Mbarek, H., Medland, S. E., Mihailov, E., Milaneschi, Y., Montgomery, G. W., Nauck, M., Nivard, M. G., Ouwens, K. G., Palotie, A., Pettersson, E., Polasek, O., Qian, Y., Pulkki-Raback, L., Raitakari, O. T., Realo, A., Rose, R. J., Ruggiero, D., Schmidt, C. O., Slutske, W. S., Sorice, R., Starr, J. M., St Pourcain, B., Sutin, A. R., Timpson, N. J., Trochet, H., Vermeulen, S., Vuoksima, E., Widen, E., Wouda, J., Wright, M. J., Zgaga, L., Porteous, D., Minelli, A., Palmer, A. A., Rujescu, D., Ciullo, M., Hayward, C., Rudan, I., Metspalu, A., Kaprio, J., Deary, I. J., Raikonen, K., Wilson, J. F., Keltikangas-Jarvinen, L., Bierut, L. J., Hettema, J. M., Grabe, H. J., Penninx, B. W., van Duijn, C. M., Evans, D. M., Schlessinger, D., Pedersen, N. L., Terracciano, A., McGue, M., Martin, N. G., & Boomsma, D. I. (2015). Meta-analysis of Genome-Wide Association Studies for Extraversion: Findings from the Genetics of Personality Consortium. *Behav Genet.* doi: 10.1007/s10519-015-9735-5
- Vinkhuyzen, A. A. E., Pedersen, N. L., Yang, J., Lee, S. H., Magnusson, P. K. E., Iacono, W. G., McGue, M., Madden, P. A. F., Heath, A. C., Luciano, M., Payton, A., Horan, M., Ollier, W., Pendleton, N., Deary, I. J., Montgomery, G. W., Martin, N. G., Visscher, P. M., & Wray, N. R. (2012). Common SNPs explain some of the variation in the personality dimensions of neuroticism and extraversion. *Transl Psychiatry*, 2(4), e102-. doi: 10.1038/tp.2012.27
- Von Holst, E., & Mittelstaedt, H. (1950). Das Reafferenzprinzip. *Naturwissenschaften*, 37(20), 464-476.
- Warninghoff, J. C., Bayer, O., Ferrari, U., & Straube, A. (2009). Co-morbidities of vertiginous diseases. *BMC Neurology*, 9, 29.
- Watson, D., Clark, L. A., & Chmielewski, M. (2008). Structures of personality and their relevance to psychopathology: II . Further articulation of a comprehensive unified trait structure. *Journal of Personality*, 76, 1545-1586.
- Widiger, T. A. (2009). Neuroticism. In M. R. Leary & R. H. Hoyle (Eds.), *Handbook of Individual Differences in Social Behavior* (pp. 129-146). New York: Guilford.

- Widner, B., Leblhuber, F., Walli, J., Tilz, G. P., Demel, U., & Fuchs, D. (2000). Tryptophan degradation and immune activation in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, *107*(3), 343-353.
- Wittchen, H., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., & Zaudig, M. (1997). *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse-I (SKID)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Yamagata, S., Suzuki, A., Ando, J., Ono, Y., Kijima, N., Yoshimura, K., Ostendorf, F., Angleitner, A., Riemann, R., Spinath, F. M., Livesley, W. J., & Jang, K. L. (2006). Is the genetic structure of human personality universal? A cross-cultural twin study from North America, Europe and Asia. *Journal of Personality and Social Psychology*, *90*(6), 987-998.
- Yu, P., Di Prospero, N. A., Sapko, M. T., Cai, T., Chen, A., Melendez-Ferro, M., Du, F., Whetsell, W. O., Jr., Guidetti, P., Schwarcz, R., & Tagle, D. A. (2004). Biochemical and phenotypic abnormalities in kynurenine aminotransferase II-deficient mice. *Mol Cell Biol*, *24*(16), 6919-6930. doi: 10.1128/mcb.24.16.6919-6930.2004
- Yu, P., Li, Z., Zhang, L., Tagle, D. A., & Cai, T. (2006). Characterization of kynurenine aminotransferase III, a novel member of a phylogenetically conserved KAT family. *Gene*, *365*, 111-118. doi: 10.1016/j.gene.2005.09.034
- Yu, P., Mosbrook, D. M., & Tagle, D. A. (1999). Genomic organization and expression analysis of mouse kynurenine aminotransferase II, a possible factor in the pathophysiology of Huntington's disease. *Mammalian Genome*, *10*(9), 845-852. doi: 10.1007/s003359901102
- Zuckerman, M., & Cloninger, C. R. (1996). Relationships between Cloninger's, Zuckerman's, and Eysenck's dimensions of personality. *Pers Individ Dif*, *21*(2), 283-285. doi: 10.1016/0191-8869(96)00042-6
- Zuckerman, M., Kuhlman, D. M., Joireman, J., Teta, P., & Kraft, M. (1993). A comparison of three structural models for personality: The Big Three, the Big Five, and the Alternative Five. *Journal of Personality and Social Psychology*, *65*(4), 757-768. doi: 10.1037/0022-3514.65.4.757
- Zwart, R., De Filippi, G., Broad, L. M., McPhie, G. I., Pearson, K. H., Baldwinson, T., & Sher, E. (2002). 5-Hydroxyindole potentiates human alpha 7 nicotinic receptor-mediated responses and enhances acetylcholine-induced glutamate release in cerebellar slices. *Neuropharmacology*, *43*(3), 374-384.

## 9 Danksagung

Besonderen Dank möchte ich allen Probanden aussprechen, die sich der Wissenschaft zur Verfügung gestellt und somit diese Studie ermöglicht haben.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Peter Falkai für die Möglichkeit bedanken, die Promotionsarbeit an der von ihm geleiteten Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchzuführen.

Prof. Dr. med. Dan Rujescu möchte ich für die Bereitstellung des Forschungsthemas und die kompetente Betreuung im Rahmen der Arbeitsgruppe danken.

Außerdem möchte ich mich PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling für die freundliche Unterstützung und das Korrekturlesen der Arbeit bedanken.

Ausdrücklich bedanken möchte ich mich bei Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann für die engmaschige Betreuung während der klinischen Durchführung und dem Erstellen dieser Promotionsarbeit. Auch für die stets geduldige Beantwortung meiner Fragen, die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die Hilfestellungen bei der Korrektur möchte ich mich besonders bedanken.

Weiterer Dank gilt auch Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp und allen Mitarbeitern des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums im Klinikum Großhadern für die angenehme und freundliche Zusammenarbeit.

Vor allem möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Lebensgefährten für die uneingeschränkte Unterstützung, die vielen Anregungen und die motivierenden Worte bedanken.

## 10 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Assoziation genetischer Polymorphismen im CCBL2-Gen mit der Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen und phobischem Schwankschwindel**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Seite zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 05.03.2020

Caroline Bruin

---