

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Herr Prof. Dr. med. P. Falkai

Einfluss von Polymorphismen im TPH2-Gen auf Neurotizismus und dessen
Bedeutung als mögliches Risikogen für phobischen Schwindel

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

vorgelegt von
Isabella Marie Holzmeier
aus
Rosenheim
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatterin: Prof. Dr. Eva Grill

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2020

1	Zusammenfassung	6
2	Einleitung.....	8
2.1	Schwindelerkrankungen und phobischer Schwankschwindel	8
2.1.1	Organische Schwindelursachen	9
2.1.2	Somatoformer Schwindel	10
2.1.3	Phobischer Schwindel	12
2.2	Persönlichkeitsforschung.....	15
2.2.1	Persönlichkeitstheoretische Grundmodelle.....	15
2.2.2	Persönlichkeitskonzepte und Persönlichkeitstests.....	16
2.2.3	Das Fünf-Faktoren-Modell.....	18
2.2.4	Neurotizismus	19
2.3	Neurotizismus bei Patienten mit phobischem Schwindel	21
2.3.1	Persönlichkeitsmerkmale von Patienten mit phobischem Schwindel	21
2.3.2	Psychiatrische Komorbiditäten bei Schwindelpatienten	23
2.4	Genetische Untersuchungen zu Persönlichkeitseigenschaften.....	25
2.4.1	Genetik und Persönlichkeit in verschiedenen Studiendesigns	25
2.4.2	Molekulargenetische Analysen mit Kopplungs- und Assoziationsstudien	29
2.4.3	Zusammenhang von Neurotransmittersystemen mit Persönlichkeit und Neurotizismus	35
2.5	Serotonin system	38
2.5.1	Biosynthese, Speicherung und Abbau von Serotonin	39
2.5.2	Serotonerge Neurotransmission	40
2.5.3	Serotonintransporter.....	40
2.5.4	Serotoninrezeptoren.....	41
2.5.5	Klinische Bedeutung des Serotonin systems	41
2.6	Tryptophanhydroxylasen	42
2.6.1	Isoformen der TPH.....	42
2.6.2	Peripherie und zentrale Effekte von Serotonin	43
2.7	Das TPH2-Gen.....	44
2.7.1	Isoformen der TPH2.....	44
2.7.2	Polymorphismen im TPH2-Gen und Neurotizismus.....	46
2.7.3	Polymorphismen im TPH2-Gen und psychische Erkrankungen.....	48

3	Fragestellung.....	51
4	Material und Methoden	53
4.1	Vorbedingungen der Studie	53
4.2	Generierung der Stichprobe	53
4.3	Neurologische Untersuchung, klinisches Interview und neuropsychologische Testverfahren.....	56
4.3.1	Neurologische Untersuchung	56
4.3.2	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID I und SKID II)	56
4.3.3	Mini Mental State Test (MMST).....	57
4.3.4	Family History Assessment Module (FHAM)	57
4.3.5	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI).....	57
4.3.6	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision (HAWIE-R)	58
4.4	Das NEO-Persönlichkeitsinventar in revidierter Fassung.....	59
4.4.1	Geschichte und Entstehung des NEO-PI-R.....	59
4.4.2	Aufbau und Konzept.....	59
4.4.3	Interpretation.....	60
4.4.4	Auswertung	64
4.4.5	Gütekriterien	65
4.5	Rekrutierung der Schwindelpatienten.....	66
4.6	Laborverfahren.....	67
4.6.1	DNA-Extraktion	67
4.6.2	DNA-Konzentrationseinstellung mit PicoGreen	68
4.6.3	Auswahl der SNPs und Genotypisierung.....	70
4.6.4	Statistische Methoden	75
5	Ergebnisse	77
5.1	Beschreibung der Stichprobe	77
5.2	Beschreibung der Polymorphismen.....	77
5.3	Assoziation der Polymorphismen mit den Summenskalen im NEO-PI-R	79
5.3.1	Assoziation der Polymorphismen mit der Domäne Neurotizismus	79
5.3.2	Assoziation der Polymorphismen mit den Facetten N1-N6	81
5.3.2.1	Assoziation mit der Facette N1 „Ängstlichkeit“	81
5.3.2.2	Assoziation mit der Facette N2 „Reizbarkeit“.....	82
5.3.2.3	Assoziation mit der Facette N3 „Depression“	83
5.3.2.4	Assoziation mit der Facette N4 „Soziale Befangenheit“	85
5.3.2.5	Assoziation mit der Facette N5 „Impulsivität“.....	86

Inhaltsverzeichnis

5.3.2.6	Assoziation mit der Facette N6 „Verletzlichkeit“.....	87
5.3.3	LD-Blockstruktur der acht Polymorphismen des TPH2-Gens	88
5.3.4	Haplotypanalyse.....	88
6	Diskussion	90
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	90
6.2	Diskussion der Methoden.....	92
6.3	Diskussion der Ergebnisse.....	98
6.4	Das TPH2-Gen als Risikogen für phobischen Schwindel.....	105
6.5	Abschließende Beurteilung und Ausblick.....	105
7	Abkürzungen und Fachbegriffe.....	108
8	Literaturverzeichnis.....	111
9	Danksagung	121
10	Eidesstattliche Versicherung.....	122

1 Zusammenfassung

Angstassoziierte Persönlichkeitszüge gehen häufig mit psychiatrischen Erkrankungen aus dem Bereich der Angststörungen und Depressionen einher und scheinen auch bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel von Bedeutung zu sein. Der phobische Schwindel gehört zu den am häufigsten diagnostizierten Schwindelsyndromen. Er zählt zu den somatoformen Erkrankungen und ist von großer klinischer Bedeutung, da die Betroffenen häufig noch Jahre nach der Erstdiagnose unter den Symptomen leiden und eine starke Einschränkung der Lebensqualität empfinden.

Daher ist es Ziel dieser Studie, genetische Ursachen für die Ausprägung im Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus zu finden und dadurch mögliche Risikofaktoren für die Entstehung des phobischen Schwindels zu detektieren.

Als Kandidatengene sind dabei vor allem solche Gene geeignet, die für Bestandteile des serotonergen Systems codieren. Das Serotonin-System konnte bereits in einigen Studien mit der Ausprägung von ängstlichen Persönlichkeitsmerkmalen in Verbindung gebracht werden. Das TPH2-Gen codiert für die Tryptophanhydroxylase 2, welche den ersten Schritt der Serotonin-Synthese im zentralen Nervensystem katalysiert. Es ist daher als Risikogen für angstassoziierte Merkmale wie Neurotizismus denkbar, da sein Genprodukt wesentlich in den Serotoninstoffwechsel eingreift.

Die vorliegende Arbeit untersucht acht Varianten im TPH2-Gen und deren Assoziation mit interindividuell verschiedenen Ausprägungen im Bereich Neurotizismus sowie den zugeordneten sechs Facetten Ängstlichkeit, Reizbarkeit, Depression, Soziale Befangenheit, Impulsivität und Verletzlichkeit.

Für die Erhebung der Daten wurden insgesamt 1946 Probanden aus dem Großraum München untersucht. Die Persönlichkeitsdiagnostik erfolgte mit der deutschsprachigen Version des NEO-PI-R.

Für vier der acht genotypisierten Varianten (rs11178997, rs11178998, rs4341581, rs7954758) sowie einen Haplotypen (rs11178997_A - rs11178998_G - rs7954758_G - rs10784941_A - rs4565946_C) zeigten sich nominale Assoziationen zu Neurotizismus beziehungsweise den zugeordneten Facetten. Die Facette „Ängstlichkeit“ war dabei mit der Genotypverteilung von drei der vier Polymorphismen sowie mit dem Haplotypen assoziiert.

Zusammenfassung

Das deutlichste Ergebnis zeigte sich für die Variante rs4341581, die neben einer Assoziation zur Domäne Neurotizismus einen Zusammenhang zu den Facetten „Reizbarkeit“, „Offenheit für Erfahrungen“ und „Soziale Befangenheit“ zeigte, wobei das Signifikanzniveau für multiples Testen knapp verfehlt wurde.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse liefern erste Hinweise auf einen Zusammenhang von Polymorphismen im TPH2-Gen und Neurotizismus. In einigen bisherigen Studien konnten ähnliche Resultate erzielt werden, die eine Assoziation des TPH2-Gens mit Persönlichkeitsmerkmalen vermuten lassen. Es sind jedoch weiterführende Studien und die Untersuchung zusätzlicher Varianten im TPH2-Gen nötig, um diese Daten zu belegen.

In der vorliegenden Studie werden außerdem Assoziationen von neurotischen Persönlichkeitszügen mit phobischem Schwankschwindel diskutiert. Ein Einfluss des TPH2-Gens auf dieses interdisziplinäre Krankheitsbild ist somit denkbar und sollte daher Gegenstand zukünftiger Studien über genetische Ursachen von psychogenen Schwindelerkrankungen sein.

2 Einleitung

2.1 Schwindelerkrankungen und phobischer Schwankschwindel

Schwindel ist nicht im Sinne einer einzelnen Krankheit zu verstehen – vielmehr handelt es sich um ein Symptom, das verschiedene Sinneseindrücke betrifft und sowohl sensorische als auch motorische Syndrome unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese umfasst (Brandt et al., 2013). Er kann am ehesten als krankhafte Veränderung der Körper-Raum-Beziehung beschrieben werden (Eckhardt-Henn, 2013b), wobei der betroffenen Person die Sicherheit im Bezug zur eigenen Lage im Raum fehlt.

Nach Kopfschmerzen ist Schwindel der zweithäufigste Vorstellungsgrund in der neurologischen Praxis (Eckhardt-Henn, 2013a). Als interdisziplinäres Krankheitsbild sind zur Diagnostik und Therapie verschiedenste Fachrichtungen gefragt.

Die Lebenszeitprävalenz von Schwindelerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung liegt bei etwa 30%. Die Prävalenz nimmt dabei mit dem Alter zu und ist bei Frauen zwei- bis dreimal höher als bei Männern. Die 1-Jahres-Inzidenz beträgt im Schnitt 3,1% (Neuhauser und Lempert, 2009).

Als heterogenes Krankheitsbild lässt sich das Leitsymptom Schwindel zunächst in drei Formen unterteilen: Beim Drehschwindel, wie er beispielsweise beim benignen peripheren paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPPV) auftritt, leidet der Patient unter dem Gefühl, die Umwelt würde sich um ihn drehen, vergleichbar etwa mit dem Gefühl des Karusselfahrens. Eine andere Ausprägungsform ist der Schwankschwindel, der typisch für das Bild des phobischen Schwindels ist und bei dem der Patient angibt, er habe das Gefühl auf einem schwankenden Boot zu sein. Beim Benommenheitsschwindel fühlt sich der Betroffene „wie in Watte gepackt“. Er tritt beispielsweise prodromal vor Synkopen oder epileptischen Anfällen auf.

Häufig lässt sich eine Schwindelerkrankung bereits anhand einer ausführlichen Anamnese zu Art und Dauer der Schwindelepisoden, Begleiterscheinungen und spezifischen Auslösern den unterschiedlichen Schwindelformen zuordnen. Die weiterführende Diagnostik besteht aus etablierten klinischen Untersuchungsmethoden wie dem Lagerungsmanöver nach Semont, dem Kopf-Impuls-Test und der Untersuchung mit der Frenzel-Brille. Des Weiteren stehen apparative diagnostische Instrumente wie die Elektro-Nystagmographie (ENG), die kalorische Testung, die Tonschwellenaudiometrie und bildgebende Verfahren mittels CT oder MRT zur Verfügung.

Bei den Schwindelursachen wird prinzipiell zwischen peripher- und zentral-vestibulären Störungen mit einer organischen Ursache sowie somatoformen Schwindelsyndromen ohne organisches Korrelat unterschieden (Strupp, 2013).

2.1.1 Organische Schwindelursachen

Bei organisch bedingtem Schwindel werden periphere von zentral-vestibulären Störungen unterschieden. Tabelle 2.1 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Schwindelformen und die ihnen zugeordneten Krankheitsbilder.

Tabelle 2.1: Schwindelformen und ihnen zugeordnete Krankheitsbilder

Organisch bedingte Schwindelerkrankungen		Nicht-organische Schwindelerkrankungen
Zentral	Peripher	
Vestibuläre Migräne	BPPV	Primärer somatoformer Schwindel
Vertebrobasiläre Ischämien	Neuritis vestibularis	Sekundärer somatoformer Schwindel
Hirnblutungen	Vestibularispasoxysmie	
Multiple Sklerose	Morbus Menière	Phobischer Schwankschwindel
Zerebrale Raumforderungen	Bilaterale Vestibulopathie	

BPPV: benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel

Häufig lässt sich für die Schwindelsymptomatik jedoch keine organische Ursache finden. Hier kann unter Berücksichtigung der Anamnese und der Komorbiditäten des Patienten die Diagnose einer somatoformen Schwindelerkrankung, meist im Rahmen eines phobischen Schwankschwindels, gestellt werden.

Tabelle 2.2 (S. 10) zeigt die absolute und prozentuale Verteilung der verschiedenen Schwindelsyndrome. Die Daten wurden in einer interdisziplinären Spezialambulanz für Schwindel erhoben und umfassen insgesamt 14790 Schwindelpatienten (Strupp, 2013).

Tabelle 2.2: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen Schwindelsyndrome in einer interdisziplinären Spezialambulanz für Schwindel (n gesamt=14790)

Schwindelsyndrome	Häufigkeit n (%)
BPPV	2618 (17,70%)
Somatoformer Phobischer Schwindel	2157 (14,58%)
Zentral-Vestibulärer Schwindel	1798 (12,16%)
Vestibuläre Migräne	1662 (11,24%)
Morbus Menière	1490 (10,07%)
Neuritis Vestibularis	1198 (8,10%)
Bilaterale Vertigopathie	1067 (7,21%)
Vestibularisparoxysmie	569 (3,85%)
Psychogener Schwindel (andere)	453 (3,06%)
Perilymphfistel	83 (0,56%)
Unklare Ursache	408 (2,76%)
Andere	1287 (8,70%)
Gesamt	14790 (100%)

Psychogener Schwindel (andere) bezieht sich auf alle Formen von psychogenem Schwindel, ausgenommen dem phobischen Schwankschwindel; BPPV=benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel. (Nach Strupp, 2013).

2.1.2 Somatoformer Schwindel

Der somatoforme oder auch psychosomatische Schwindel zählt neben dem organisch bedingten BPPV zu den am häufigsten diagnostizierten Schwindelsyndromen (Tabelle 2.2). Etwa 30-50% der Schwindelerkrankungen können Studien zufolge auf psychogene Ursachen zurückgeführt werden (Dieterich und Eckhardt-Henn, 2004).

Der Begriff „Somatisierung“ beschreibt die Neigung eines Patienten, als Reaktion auf psychische Belastungen körperliche Symptome und Unwohlsein zu empfinden, für die kein organisches Korrelat gefunden werden kann (Lipowski, 1988). Der somatoforme Schwindel ist also der Oberbegriff für jeden psychisch und psychosomatisch bedingten Schwindel, für dessen Auftreten oder Ausmaß keine zufriedenstellende organische Ursache gefunden werden kann. Die Patienten erleben ihre psychischen Symptome als durch den Schwindel verursacht (Eckhardt-Henn, 2013a), obwohl eigentlich die psychische Erkrankung kausal für den Schwindel ist. Die häufigsten psychischen Erkrankungen, die einem somatoformen Schwindel zugrunde liegen, sind Angststörungen, phobische Störungen, depressive und dissoziative Störungen (Dieterich und Eckhardt-Henn, 2004). Die klinischen Symptome äußern sich beim Patienten typischerweise in Form von Gangunsicherheit, einem Benommenheitsgefühl sowie Dreh- oder Schwankschwindel, häufig in Kombination mit vegetativen Begleitsymptomen wie Übelkeit oder Erbrechen (Strupp, 2013).

Die somatoformen Schwindelsyndrome werden in eine primäre und eine sekundäre Form eingeteilt.

Bei der primären Form gehen dem psychosomatischen Schwindel keine organischen Ursachen voraus. Der Schwindel entsteht bei diesen Patienten aus einer „seelischen Not“ heraus (Schaaf, 2001). Äußere oder innere Konfliktsituationen in Kombination mit einer prädisponierenden Persönlichkeitsstruktur sind dabei die zugrunde liegenden Faktoren für die Entstehung eines primären psychogenen Schwindels. Das wesentliche Diagnosekriterium ist das gleichzeitige Auftreten von Symptomen wie Angst, Depression, Schlafstörungen, ängstlichem Vermeidungsverhalten, zwanghaften Symptomen, Antriebsstörungen oder Depersonalisationszuständen (Eckhardt et al., 1996).

Beim sekundären somatoformen Schwindel tritt zunächst ein organisch bedingtes Schwindelsyndrom auf, das sich nach ein bis sechs Monaten zu einer somatoformen Schwindelerkrankung entwickelt (Eckhardt-Henn, 2013a). Vor allem Patienten mit vestibulärer Migräne oder Morbus Menière neigen häufig zur Entwicklung eines sekundären somatoformen Schwindels (Eckhardt-Henn et al., 2008).

Obwohl hier in der Vorgeschichte des Patienten ein organisches Korrelat vorliegt, liefert dies keine ausreichende Erklärung für Ausmaß und Dauer der fortwährend bestehenden Schwindelsymptome. Dieses auch als „reaktiver psychogener Schwindel“ bezeichnete Krankheitsbild lässt sich am Modell der klassischen Konditionierung erklären (Schaaf, 2001). Die zunächst organisch bedingten Schwindelattacken können bei einer entsprechenden Persönlichkeitsstruktur auch ausgelöst werden, wenn lediglich die spezifischen Begleitumstände auftreten, die auch den organisch bedingten Anfällen vorausgingen. Ein Beispiel für die klassische Konditionierung bei Menière-Patienten ist der Tinnitus. Im Rahmen der organisch bedingten Menière-Erkrankung tritt der Schwindel definitionsgemäß zusammen mit Ohrgeräuschen (Tinnitus) und Hörminderung auf. Im Rahmen eines sekundären somatoformen Schwindelsyndroms tritt bei diesen Patienten auch nach erfolgreicher Therapie der organischen Ursachen eine Schwindelattacke auf, sobald sie Ohrgeräusche hören. Diese auslösenden Reize können mit der Zeit zunehmend unspezifischer werden, es kommt zu einer Reizgeneralisierung.

Der häufigste Vertreter der somatoformen Schwindelsyndrome ist der phobische Schwankschwindel, auch PPV (*Phobic Postural Vertigo*).

2.1.3 Phobischer Schwindel

Der phobische Schwindel wird nach aktuellen Kriterien denjenigen nicht-organischen Schwindelsyndromen zugeordnet, denen eine phobische Störung zugrunde liegt. Gemäß ICD-10-Codierung wird bei den phobischen Störungen die Angst in den meisten Fällen durch spezifische, eigentlich ungefährliche Situationen ausgelöst. Diese werden vom Patienten daraufhin vermieden, da allein die Vorstellung eine hohe Erwartungsangst auslöst. Begleitend treten häufig depressive Störungen auf (DIMDI, 2015).

Der PPV ist eine Erkrankung des mittleren Lebensalters. Bei Schwindelpatienten zwischen 21-50 Jahren stellt er die häufigste Diagnose dar. Mit zunehmendem Lebensalter geht die Anzahl der Patienten mit phobischem Schwindel wieder zurück (Abbildung 2.1). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigt sich keine Präferenz (Strupp et al., 2003).

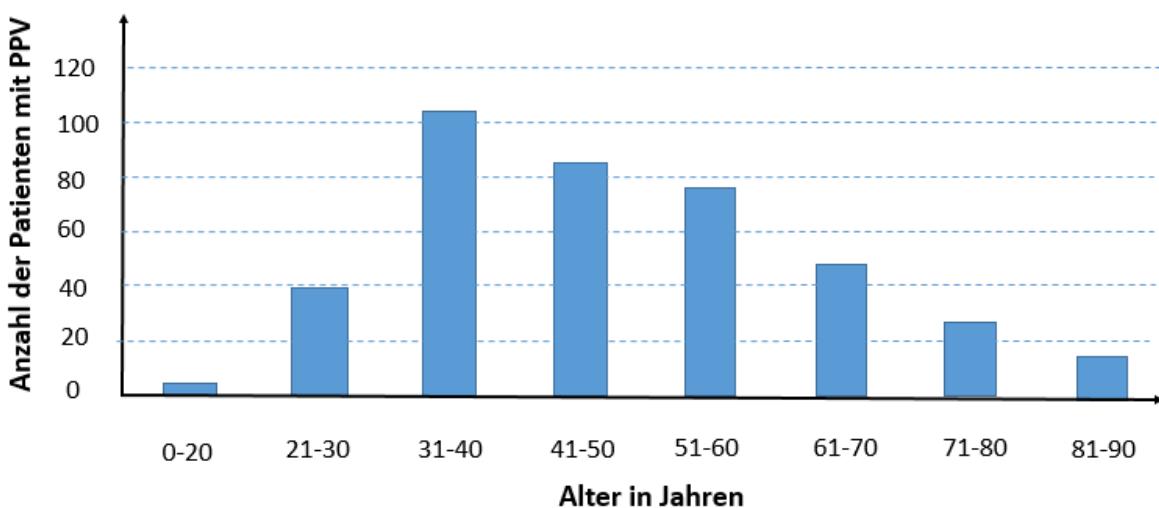


Abbildung 2.1: Altersverteilung bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel; n=400, PPV=Phobic Postural Vertigo (modifiziert nach Strupp et al., 2003).

Erstmals wurde diese Form von Schwindel von Brandt und Dieterich im Jahre 1986 als „phobischer Attacken-Schwankschwindel“ beschrieben. Charakteristisch sind spontane Attacken von Schwankschwindel und Benommenheit, welche mit einer ausgeprägten Stand- und Gangunsicherheit einhergehen. Typische, aber nicht obligat auftretende Begleitsymptome sind eine häufig nur Sekunden andauernde Vernichtungsangst und ein Schwächegefühl. Es können jedoch auch vegetative Symptome auftreten (Brandt, 1996). Da der Schwindel zum Teil auch ohne Angst als Begleitsymptom auftritt, befürchten die Patienten an einer schweren Körperfunktionsstörung zu leiden, sodass sie sich organisch krank fühlen.

In den meisten Fällen lassen sich vor allem initial situations- oder reizbedingte Auslöser finden. So sind beispielsweise das Überqueren von Brücken, Treppensteigen, der Aufenthalt in leeren Räumen oder das Autofahren häufige Auslöser, ebenso wie soziale Situationen, aus denen sich der Patient schlecht zurückziehen kann, wie etwa der Besuch von Kaufhäusern, Restaurants oder Konzerten. Nach mehreren dieser Attacken kommt es zu einer Konditionierung, sodass dann auch alltägliche, unerwartete Bewegungsreize zu einem Schwindelanfall führen können. Äußerliche Reize, wie beispielsweise das Gehen auf nachgiebigem Untergrund, die zu einer kurzen Störung der Gleichgewichtswahrnehmung führen, werden vom Patienten dann primär als Körperfunktionsstörung wahrgenommen und nicht als exogene Störung des Gleichgewichts. Im Folgenden analysiert der Patient fortlaufend den Auslöser und die darauf folgende Attacke und überprüft seine Kompensationsmechanismen, was zu einer ständigen Erwartungsangst führt (Brandt und Dieterich, 1986). Indem der Patient seine Körperbalance stets kontrollieren und korrigieren möchte, entsteht eine „Selbstbeobachtungsspirale“, die darin endet, dass der Patient seinen eigenen Körper als fremd empfindet, was wiederum prädisponierend für neue Schwindelattacken ist (Strupp und Brandt, 2008).

Es wird vermutet, dass diese Attacken Ausdruck einer illusionären Wahrnehmungsverkennung sind, welche durch eine temporäre Entkopplung der Efferenz und der dazugehörigen Efferenzkopie bedingt ist. Unter physiologischen Bedingungen ist für jede Bewegung, die ausgeführt wird, im zentralen Nervensystem ein aus früheren Erfahrungen erlerntes Erwartungsmuster hinterlegt, welches automatisch mit einer Efferenz verglichen wird, die zeitgleich mit Beginn der Bewegung ausgesandt wird. Stimmen beide überein, so kann die Sinneswahrnehmung als Eigenbewegung gegenüber der statischen Umwelt wahrgenommen werden. Gibt es jedoch eine Störung beim Abgleich, so wird die ausgeführte Bewegung als exogene Beschleunigung der Umwelt und nicht als selbstinitiiert fehlinterpretiert, was zu Schwindelattacken führt. Es wird angenommen, dass diese transiente Störung beim Abgleich von Efferenz und Efferenzkopie auf die ständig vom Patienten vorgenommene Überprüfung der Gleichgewichtsregulation zurückzuführen ist, da dadurch die automatischen Mechanismen wieder bewusst wahrgenommen werden und so zu Missemmpfindungen und Schwindel führen (Brandt, 1996).

Wie oben erwähnt, entwickelt sich ein somatoformer Schwindel im Rahmen von Konditionierungsvorgängen nur bei bestimmten Patienten, die eine dafür prädisponierende Persönlichkeit aufweisen. Beim phobischen Schwankschwindel handelt es sich dabei typischerweise um Menschen mit einer zwanghaften, ängstlich-zögernden Primärpersönlichkeit, hohen Eigenansprüchen und großem Ehrgeiz. Sie bauen im Verlauf der Erkrankung ein Vermeidungsverhalten auf, welches reaktiv zu einer gedrückten Stimmungslage und Affektlabilität führt (Brandt

und Dieterich, 1986). Eine erhöhte Introspektion sowie ein verstärktes Kontrollbedürfnis sind ebenfalls häufige Persönlichkeitsmerkmale (Strupp und Brandt, 2008).

Anhand der oben beschriebenen typischen Symptome basiert die klinische Diagnose auf folgenden sechs Merkmalen (Brandt, 1996) :

- Subjektive Stand- und Gangunsicherheit und Benommenheit trotz klinisch unauffälliger Tests
- Fluktuierende Benommenheit für Sekunden oder Minuten, die mit attackenartiger Fallangst ohne tatsächlichen Sturz einhergeht oder als kurze, unwillkürliche Körperschwankung wahrgenommen wird
- Angst und vegetative Missemmpfindungen während oder kurz nach den Schwindelattacken
- Assoziation mit typischen Auslösersituationen (Überqueren von Brücken, leere Räume, Autofahren, große Menschenansammlungen) mit Tendenz zur raschen Konditionierung und sich schnell entwickelndem Vermeidungsverhalten
- Zwanghafte, ängstlich-zögernde Primärpersönlichkeit, Affektlabilität und reaktiv-depressive Symptome
- Symptombeginn häufig kurz nach einer organischen vestibulären Störung oder einer belastenden Stresssituation

Neben den oben genannten Kriterien sind für die Diagnose eines phobischen Schwindels regelrechte neurologische Befunde sowie normale Ergebnisse in bildgebenden Verfahren, otoneurologischen Untersuchungen und der kalorischen Spülung typisch. Zudem geben die Patienten meist eine Besserung ihrer Symptomatik nach leichtem Alkoholgenuss oder während sportlicher Aktivitäten an (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V., 2012).

Im Vergleich zu gesunden Probanden konnte bei Patienten mit phobischem Schwindel in klinischen Tests tatsächlich eine messbare, ängstlichkeitsbedingte inadäquate Stand- und Gangkontrolle nachgewiesen werden. Die Patienten zeigten eine Überregulation der posturalen Standkontrolle, eine langsamere Ganggeschwindigkeit mit verminderter Schrittänge sowie einen unregelmäßigen Gangrhythmus. Ursächlich hierfür waren keine organischen Ursachen, sondern eine inadäquat erhöhte Kontrolle der Gleichgewichtsfunktion (Feuerecker et al., 2015). Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit phobischem Schwindel während des Laufens stärker von visuellen Eindrücken abhängig sind als Gesunde (Schniepp et al., 2014). Damit kann das Auftreten der Symptome in großen Menschenmengen erklärt werden, da diese Situationen die Verarbeitung komplexer visueller Eindrücke erfordern.

Kapfhammer et al. untersuchten in einer Follow-Up-Studie den Krankheitsverlauf von 42 Patienten mit phobischem Schwankschwindel. Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel 2,5 Jahre. Bei 12% der Patienten traten im weiteren Verlauf keine erneuten Schwindelsymptome auf. Bei 29% der Patienten kam es nach symptomfreien Intervallen zu erneuten Schwindelattacken, 38% der Probanden berichteten über einen anhaltenden, in der Intensität jedoch abnehmenden Schwindel. 21% der Studienteilnehmer gaben eine persistierende Schwindelsymptomatik mit progredienter Verschlechterung der Beschwerden an. Insbesondere in dieser Gruppe kam es mit zunehmender Krankheitsdauer zu einer negativen Beeinflussung im sozialen, beruflichen und privaten Bereich (Kapfhammer et al., 1997).

Eine Langzeitstudie über einen mittleren Zeitraum von 8,5 Jahren von Huppert et al. aus dem Jahr 2005 zeigte, dass von 106 Patienten mit phobischem Schwindel trotz edukativer Gespräche zur Krankheitsätiologie, Verhaltenstherapie und antidepressiver Medikation mit SSRIs nur 27% der Patienten vollkommen symptomfrei wurden. Bei 48% der Studienteilnehmer konnte eine Verbesserung der Beschwerden erreicht werden, 22% beschrieben eine gleichbleibende Symptomatik und 3% schilderten eine Verschlechterung (Huppert et al., 2005).

2.2 Persönlichkeitsforschung

2.2.1 Persönlichkeitstheoretische Grundmodelle

Mit den verschiedenen Persönlichkeitsmodellen wird versucht, den Aufbau der Persönlichkeit eines Individuums und seine Verhaltensweisen zu erklären. Dass es dabei eine große Vielfalt an unterschiedlichsten Ansätzen gibt, macht deutlich, wie schwierig der Versuch ist, die Persönlichkeit eines Menschen umfassend zu beschreiben und in Kategorien einzuteilen.

Während in psychodynamischen Modellen wie der Persönlichkeitstheorie von Sigmund Freud innerpsychische Konflikte im Vordergrund stehen, wird in lerntheoretischen Modellen wie dem Behaviorismus der Einfluss von Umweltreizen auf die Person und die daraus resultierenden Lernvorgänge als zentrales Element der Persönlichkeitsentwicklung betrachtet (Walter, 2010). Aktuelle Instrumente zur Persönlichkeitsdiagnostik, wie auch der in dieser Studie verwendete NEO-PI-R, basieren auf der sogenannten Eigenschafts- oder statistischen Theorie. Diese bezieht sich auf die Annahme, dass die Persönlichkeit aus sogenannten Persönlichkeitseigenschaften oder auch *traits* besteht.

Dabei handelt es sich um stabile und überdauernde Merkmale, die sich auch mit der Zeit nicht verändern und die die Verhaltensdisposition eines Individuums festlegen. Allport und Odber

beschrieben diese Persönlichkeitseigenschaften als „allgemeine und individuelle bestimmende Merkmale – eine konsistente und stabile Art und Weise, wie sich das Individuum seiner Umwelt anpasst“. Ein weiterer wichtiger Begriff ist in diesem Zusammenhang der Zustand oder auch *state*. Damit ist ein situations- oder stimmungsbezogener Zustand gemeint, der das Verhalten nur in einem zeitlich begrenzten Rahmen beeinflusst (Allport und Odbert, 1936). Diese Eigenschaften können in psychologischen Tests quantifiziert werden. In faktorenanalytischen Untersuchungen sollen mittels Fragebögen Persönlichkeitskonzepte erstellt und anhand von Skalen eine standardisierte Messung der verschiedenen *traits* ermöglicht werden. Diese Messbarmachung kann auch als „statistische Theorie“ bezeichnet werden (Walter, 2010). Trotz der zahlreichen und häufig sehr unterschiedlichen Theorien zur Persönlichkeit des Menschen zeigen verschiedene Fragebögen zu deren Einschätzung eine hohe Übereinstimmung untereinander (John und Srivastava, 1999).

2.2.2 Persönlichkeitskonzepte und Persönlichkeitstests

Eysenck Personality Inventory (EPI) und Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)

Eysenck erkannte die drei Dimensionen Neurotizismus, Extraversion und Psychotizismus als wiederkehrende Hauptkomponenten in den psychologischen Tests und entwickelte daraus das Modell der *Big Three*. Die drei Dimensionen sind jeweils in neun Facetten unterteilt. Basierend auf diesen drei Persönlichkeitstypen entwarf Eysenck verschiedene Persönlichkeitstests. Das *Eysenck Personality Inventory* (EPI) aus dem Jahr 1964 beinhaltet die Dimensionen Neurotizismus und Extraversion und wurde 1975 im *Eysenck Personality Questionnaire* (EPQ) um die Domäne Psychotizismus ergänzt. Beide Tests finden auch heute noch Anwendung in der Persönlichkeitsforschung (Eysenck und Eysenck, 1975; Chapman et al., 2013).

Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) und Temperament and Character Inventory (TCI)

Der US-amerikanische Psychiater C. Robert Cloninger entwickelte 1989 das *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ), welches die Dimensionen *Novelty Seeking* (Suche nach Neuem), *Harm Avoidance* (Schadensvermeidung) und *Reward Dependence* (Abhängigkeit von Belohnung) enthält (Cloninger et al., 1991). Diese wurde später um die Dimension *Persistence* (Beharrlichkeit) erweitert. Außerdem definierte Cloninger mit *Self-Directedness* (Selbstbestimmung), *Cooperativeness* (Kooperationsbereitschaft) und *Self-Transcendence* (Selbsttranszendenz) drei weitere Dimensionen des Charakters (Cloninger et al., 1993). Alle sieben Items fasste Cloninger 1994 zum *Temperament and Character Inventory* (TCI) zusammen (Cloninger et al., 1994).

Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ)

Der Psychologe Marvin Zuckerman entwickelte das Konzept des *Sensation Seeking*. Dieser Begriff beschreibt das Bedürfnis, sich immer neuen Reizen auszusetzen und ständig nach abwechslungsreichen Erfahrungen zu suchen. Er erkannte diese Eigenschaft als einen zentralen Aspekt der menschlichen Persönlichkeit und entwickelte darauf basierend 1991 das Modell der *Alternative Big Five*. Dieses besteht aus den Domänen *Sociability* (Geselligkeit), *Activity* (Aktivität), *Impulsive Sensation Seeking* (Impulsiver Erlebnishunger), *Neuroticism-Anxiety* (Emotionale Labilität und Ängstlichkeit) und *Aggression-Hostility* (Aggression und Feindseligkeit) (Zuckerman et al., 1991). Aus diesen fünf Dimensionen entwickelte er das *Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ)* (Zuckerman, 2002).

NEO-Persönlichkeits-Inventar in revidierter Fassung (NEO-PI-R)

In der Persönlichkeitsforschung hat sich seit Mitte des 20. Jahrhunderts das Fünf-Faktoren-Modell, auch *Big Five* genannt, etabliert. Costa und McCrae entwickelten daraus 1992 das NEO-Persönlichkeits-Inventar in revidierter Fassung (NEO-PI-R) (Costa und McCrae, 1992). Beide nehmen in der Persönlichkeitsforschung eine zentrale Rolle ein. Auf das Modell der *Big Five* wird im Folgenden genauer eingegangen.

Abbildung 2.2 zeigt eine Übersicht der oben beschriebenen Persönlichkeitsmodelle. Sie stellt im Vergleich die verschiedenen Dimensionen der menschlichen Persönlichkeit dar, wie sie in den oben genannten Persönlichkeitstests abgefragt werden.

Eysenck Big Three	Costa und McCrae Big Five	Zuckerman Alternative Big Five	Cloninger	
Neuroticism	Neuroticism	Neuroticism-Anxiety	Harm Avoidance	Novelty Seeking
Extraversion	Extraversion	Activity	Cooperativeness	Reward Dependence
Psychoticism	Openness	Sociability	Self-Directedness	Self-Transcendence
	Agreeableness	Aggression-Hostility	Persistence	
	Conscientiousness	Impulsive Sensation Seeking		

Abbildung 2.2: Übersicht verschiedener Schemata zur Konzeptualisierung der Persönlichkeit (modifiziert nach Bouchard und Loehlin, 2001).

2.2.3 Das Fünf-Faktoren-Modell

Eine wichtige Forschungsrichtung auf dem Weg zur Erarbeitung eines einheitlichen Systems zur Beschreibung der Persönlichkeit des Menschen ist die Sedimentationshypothese. Diese Hypothese, auch lexikalischer Ansatz genannt, geht davon aus, dass alle wichtigen Persönlichkeitseigenschaften durch die Eigenschaftsworte einer Sprache repräsentiert werden (Asendorpf und Neyer, 2012).

Allport und Odberst stellten 1936 in ihrem Werk „Trait-Names: A Psycho-lexical Study“ eine Liste aus beinahe 18000 Begriffen zusammen, die sich zur Beschreibung der Persönlichkeit eignen (Allport und Odberst, 1936). Alle Begriffe wurden dann vier Kategorien zugeordnet. Dabei beinhaltete die erste Gruppe stabile biophysikalische Eigenschaften, sogenannte *traits*, die als überdauernde Tendenzen einer Person zur Anpassung an seine Umwelt definiert wurden (John und Srivastava, 1999). Aus diesen *traits* wählte Cattell 1943 insgesamt 171 Begriffe aus und unterteilte sie in bipolare Cluster, aus denen schließlich 35 Variablen zur Beschreibung der menschlichen Persönlichkeit resultierten (Goldberg, 1981).

Als Begründer des Fünf-Faktoren-Modells können Tupes und Christal bezeichnet werden. Sie führten im Jahr 1961 eine Reanalyse der von Cattell beschriebenen Persönlichkeitsvariablen durch und konnten dabei fünf stabile und immer wiederkehrende Faktoren finden, die sie als *Surgency*, *Agreeableness*, *Dependability*, *Emotional Stability* und *Culture* bezeichneten (Tupes und Christal, 1961). Diese fünf Faktoren konnten von Norman (1963), Borgatta (1964), Digman und Takemoto-Chock (1981) in faktorenanalytischen Untersuchungen reproduziert werden. Den Begriff der *Big Five* prägte schließlich Goldberg im Jahr 1981 (Goldberg, 1981). Sie sind in Abbildung 2.3 dargestellt.

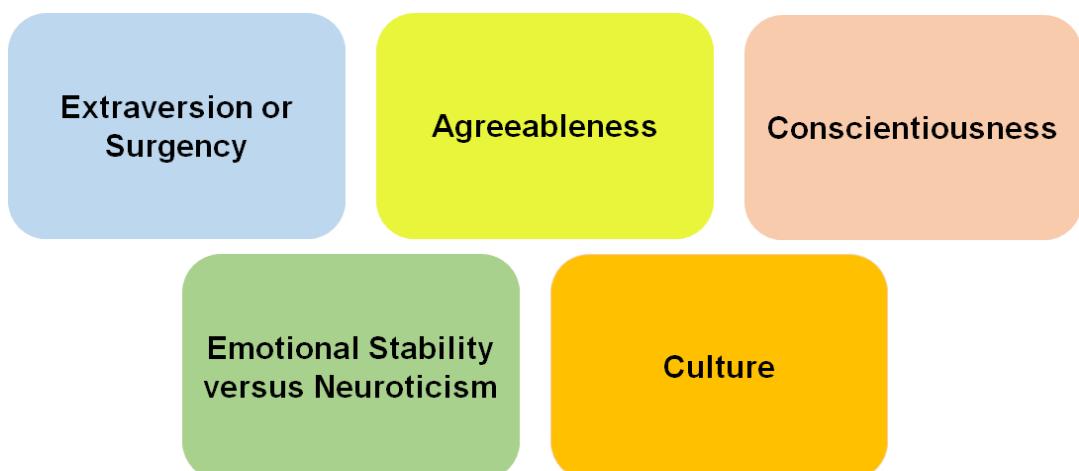


Abbildung 2.3: Darstellung der *Big Five* (modifiziert nach Norman, 1963).

Auch in anderen Sprachräumen wies die Untersuchung der Dispositionsbegriffe auf dieses Fünf-Faktoren-Modell hin. Im Jahr 1990 konnten Ostendorf und Angleitner die Übereinstimmung der personenbeschreibenden Adjektive mit den fünf Faktoren auch für den deutschen Sprachraum nachweisen (Ostendorf, 1990).

Das Modell der *Big Five* dient vielen der aktuell gebräuchlichen Persönlichkeitstests als Grundlage. Das NEO-PI-R von Costa und McCrae aus dem Jahr 1992 stellt heute eines der wichtigsten Instrumente zur Quantifizierung der Persönlichkeit dar.

2.2.4 Neurotizismus

Der Begriff „Neurotizismus“ wurde von dem Psychologen Hans Jürgen Eysenck geprägt. In seinen faktorenanalytischen Untersuchungen zur Konzeptualisierung der menschlichen Persönlichkeit erkannte er Neurotizismus als eine der stabilen Persönlichkeitseigenschaften (Eysenck, 1990). Er definierte Neurotizismus dabei als emotionale Labilität beziehungsweise Stabilität und beschrieb im Besonderen die Tendenz eines Menschen, auf stimulierende Ereignisse wie Stress oder Angst stärker als andere zu reagieren und danach diese Emotionen erst langsam wieder abbauen zu können (Ormel et al., 2013).

Diese Unterschiede in der emotionalen Erregbarkeit erklärte Eysenck über die Funktion des limbischen Systems. Er erkannte zwei wesentliche Systeme im Gehirn: Das retikulo-kortikale System, welches die durch eingehende Sinnesreize erzeugte kortikale Erregung kontrolliert und das retikulo-limbische System, welches die Antwort auf emotionale Stimuli reguliert. Bei starker emotionaler Erregung können sich die eingegangenen Reize über das limbische System auf den Kortex ausbreiten und diesen stimulieren. Während laut Eysenck die interindividuellen Unterschiede in der Ausprägung von Intraversion-Extraversion auf Funktionen des retikulo-kortikalen Systems zurückzuführen sind, ist das Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus mit einer Übererregbarkeit des limbischen Systems assoziiert, sodass Individuen mit hohen Werten im Bereich Neurotizismus eine stärkere Reaktion auf externe emotionale Reize zeigen als solche mit stabiler Persönlichkeit (Matthews und Gilliland, 1999).

Nach heutiger Definition zeigen Menschen mit hohen Werten im Bereich Neurotizismus eine erhöhte Bereitschaft negative Emotionen wie Angst, Trauer, Ärger, Einsamkeit und Unzufriedenheit zu empfinden (Jeronimus et al., 2014). Costa und McCrae ordnen dem Bereich Neurotizismus sechs typische Eigenschaften zu, welche in Abbildung 2.4 (S. 20) dargestellt sind.



Abbildung 2.4: Häufige Eigenschaften bei Patienten mit hohen Werten im Bereich Neurotizismus (Costa und McCrae, 1992).

Neurotizismus geht mit einer Reihe psychischer und physischer Komorbiditäten einher. So weisen Menschen mit hoher Ausprägung in diesem Bereich eine erhöhte Prädisposition zu körperlichen Beschwerden auf. Eine Langzeitstudie zeigte, dass fünf von sechs Facetten im Bereich Neurotizismus signifikant mit dem Auftreten somatischer Beschwerden assoziiert waren. 96 weibliche Probanden füllten über einen Zeitraum von acht Jahren in regelmäßigen Intervallen das NEO-PI zur Erhebung der individuellen Persönlichkeitszüge, sowie den *Cornell Medical Index* (CMI) aus (Costa und McCrae, 1987). Der CMI umfasst zwölf Sektionen (respiratorische, kardiovaskuläre, gastrointestinale, muskuloskelettale, dermatologische, urogenitale, sensorische und neurologische Symptome, sowie Krankheitsfrequenz, Abgeschlagenheit, Verschiedenes und gesundheitsschädigendes Verhalten) zur Erfassung somatischer Beschwerden sowie sechs Sektionen zur Detektion psychiatrischer Komorbiditäten (Brodman et al., 1949). Die Studie zeigte, dass sowohl der Persönlichkeitszug Neurotizismus, als auch die einzelnen Facetten Ängstlichkeit, Reizbarkeit, Depressive Verstimmung, Impulsivität und Verletzlichkeit einen signifikanten Zusammenhang mit hohen Werten im CMI aufwiesen, während sich für die übrigen im NEO-PI getesteten Persönlichkeitszüge keine signifikanten Werte ergaben. Damit bestätigt sich die Annahme, dass hohe Werte im Bereich Neurotizismus einen negativen Einfluss auf das gesundheitliche Wohlbefinden haben (Costa und McCrae, 1987).

Hinsichtlich des Einflusses von Neurotizismus auf körperliche Erkrankungen zeigt sich eine positive Korrelation mit psychiatrischen Störungen wie schizoiden, schizotypischen, paranoiden, dependenten, vermeidend-selbstunsicheren und Borderline-Persönlichkeitsstörungen (Saulsman und Page, 2004). Andere Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Depressionen und Angststörungen bei Probanden mit hohen Neurotizismuswerten (Boyce et al., 1991; Clark et al., 1994; Jorm et al., 2000; Bienvenu et al., 2004).

Weiterhin beeinflusst das Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus wesentliche Bereiche des Lebens wie den Erfolg im Berufsleben, Scheidung und die Mortalität (Roberts et al., 2007).

Bezüglich der Entstehung von Neurotizismus wird davon ausgegangen, dass die genetisch bedingten interindividuellen Unterschiede zwischen 40-60% liegen. Geteilte Umweltbedingungen scheinen dagegen eher einen geringen Einfluss auf die emotionale Stabilität bzw. Labilität eines Menschen zu haben (Bouchard und McGue, 2003). Etwa die Hälfte der Variation im Bereich Neurotizismus kann durch nicht-genetische Faktoren wie prägende Lebensereignisse und individuelle Erfahrungen erklärt werden (Jeronimus et al., 2014). Andere Studien zeigen diesbezüglich, dass solche Ereignisse die Ausprägung von Neurotizismuswerten zwar über kurze Zeit beeinflussen können, diese jedoch meist wieder auf ihr ursprüngliches Niveau zurückgehen (Costa et al., 2000). Umgekehrt hat die Ausprägung im Bereich Neurotizismus auch einen großen Einfluss auf die persönlichen Lebenserfahrungen. So begünstigt Neurotizismus negative Erfahrungen, eine schlechte Lebensqualität und anhaltende Schwierigkeiten in der Lebensführung (Jeronimus et al., 2014).

2.3 Neurotizismus bei Patienten mit phobischem Schwindel

2.3.1 Persönlichkeitsmerkmale von Patienten mit phobischem Schwindel

Bereits 1986 beschrieben Thomas Brandt und Marianne Dieterich in ihrer Ursprungarbeit zum Krankheitsbild des phobischen Attacken-Schwankschwindels die Primärpersönlichkeit der Patienten als zwanghaft, ehrgeizig, aggressionsbetont, ängstlich und durch Kritik leicht irritierbar. Während der Beschwerdephase zeigen sie dagegen ein eher antriebsloses Verhalten mit gedrückter, reaktiv-depressiver Stimmung, Angespanntheit und Affektlabilität (Brandt und Dieterich, 1986). Sie neigen zu einer verstärkten Introspektion und einem erhöhtem Kontrollbedürfnis (Strupp und Brandt, 2008). Die neurotische Persönlichkeitsstruktur wird dabei als fester Teil dieses phobischen Syndroms miteinbezogen (Brandt und Dieterich, 1986).

Weitere Studien weisen mittels standardisierter psychologischer Tests darauf hin, dass die oben beschriebenen Persönlichkeitsausprägungen zutreffend sind. Ardic und Atesci untersuchten 518 Schwindelpatienten mit der Symptomcheckliste SCL-90-R, welche in Form eines Selbstbeurteilungsbogens subjektive psychische und körperliche Belastungen misst. Bei 9% ($n=47$) der Probanden lag ein phobischer Schwindel vor, weitere häufige Diagnosen waren Morbus Menière ($n=100$), benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel ($n=83$), Neuritis vestibularis ($n=42$) und zentraler Schwindel ($n=54$). Bei 45,2% der Probanden konnten abnormale Skalenwerte in der SCL-90-R gemessen werden, wobei Patienten mit phobischem Schwindel in allen neun Skalen jeweils die höchsten Werte erreichten. Hohe Ausprägungen

zeigten sich vor allem in den Bereichen Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit und Aggressivität (Ardic und Atesci, 2006).

Tabelle 2.3 zeigt eine Übersicht über die erhobenen Symptome bei verschiedenen Schwindelpatienten. Im Vergleich dieser Befundkonstellationen mit den Facetten des Neurotizismus im NEO-PI-R, zeigt sich eine Überschneidung in den Bereichen Ängstlichkeit, Reizbarkeit, Depression und Verletzlichkeit.

Tabelle 2.3: Psychische Befunde bei Schwindelpatienten in den Skalen der SCL-90-R

SCL-90-R Skalen	PPV (n=47)	MD (n=100)	BPPV (n=83)
Somatisierung	70,2% (n=33)	31% (n=31)	-
Zwanghaftigkeit	66% (n=31)	27% (n=27)	21,7% (n=18)
Unsicherheit im Sozialkontakt	44,7% (n=21)	-	19,3% (n=16)
Depressivität	53,2% (n=25)	18% (n=18)	18,1% (n=15)
Ängstlichkeit	57,4% (n=27)	21% (n=21)	15,7% (n=13)
Aggressivität	42,6% (n=20)	20% (n=20)	-
Phobische Angst	31,9% (n=15)	10% (n=10)	7,2% (n=6)
Paranoides Denken	40,4% (n=19)	-	-
Psychotizismus	19,1% (n=9)	6% (n=6)	6% (n=5)

Die grau unterlegten Felder zeigen die Ausprägungen in den bei Patienten mit PPV von Brandt und Dieterich 1986 vorbeschriebenen Persönlichkeitszügen. PPV=Phobic Postural Vertigo, MD=Morbus Menière, BPPV=Benigner Peripherer Paroxysmaler Lagerungsschwindel (modifiziert nach Ardic und Atesci, 2006).

Staab et al. untersuchten die Persönlichkeitsmerkmale von Patienten mit chronischem subjektiven Schwindel (CSD) im NEO-PI-R. Dieses Krankheitsbild ist dem phobischen Schwindel sehr ähnlich. Die Patienten empfinden chronischen Schwindel und ein subjektives Gefühl von Unsicherheit. Auslöser sind initial häufig neurologische Krankheiten, wie der M. Menière oder die Neuritis vestibularis. Trotz der klinisch ähnlichen Symptome beinhalten die Diagnosekriterien des CSD nicht die für den phobischen Schwankschwindel charakteristischen reaktiv-depressiven und zwanghaften Persönlichkeitszüge.

24 Patienten mit chronischem subjektiven Schwindel und 16 Probanden aus einer Vergleichsgruppe wurden mit dem NEO-PI-R hinsichtlich der Persönlichkeitszüge Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen und Verträglichkeit untersucht. Dabei zeigten sich bei den CSD-Patienten eine signifikante Assoziation von Neurotizismus mit erhöhten Werten für Ängstlichkeit und Introversion (Staab et al., 2014).

2.3.2 Psychiatrische Komorbiditäten bei Schwindelpatienten

Bei vielen Schwindelpatienten können für die Beschwerden keine rein organischen Ursachen gefunden werden, sodass die Diagnose eines psychogenen Schwindels gestellt werden kann. Dieser Schwindelform liegen oft psychiatrische Erkrankungen zugrunde. Häufig können Angststörungen sowie phobische, depressive und dissoziative Störungen als Komorbiditäten festgestellt werden. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen, mit der SCL-90-R oder dem NEO-PI-R erhobenen Merkmalen, welche lediglich eine Persönlichkeitstendenz ohne Krankheitswert angeben, handelt es sich bei den genannten Komorbiditäten um psychiatrische Krankheitsbilder.

In einem spezialisierten Schwindelzentrum wurden 547 Patienten mit Schwindel hinsichtlich psychiatrischer Begleiterkrankungen nach DSM-IV untersucht. In 80,8% der Fälle lag eine organische Ursache für den Schwindel vor, 19,2% der Probanden zeigten kein organisches Korrelat für die Beschwerden. Bei insgesamt 48,4% der Patienten lag eine psychiatrische Störung vor, wobei Angst- und phobische Störungen mit 28,9% am häufigsten auftraten. 24,9% der Probanden litten an einer somatoformen Störung, bei 19,0% konnte eine affektive Störung festgestellt werden. Seltene Komorbiditäten waren Suchterkrankungen und Essstörungen. Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass die Prävalenz von psychiatrischen Komorbiditäten bei Patienten, bei denen weder aktuell noch anamnestisch ein organisches Korrelat für den Schwindel gefunden werden konnte, signifikant höher war (Lahmann et al., 2014).

Kapfhammer et al. analysierten die Verteilung von psychiatrischen Komorbiditäten bei einer Gruppe von Patienten mit phobischem Schwindel (n=42). Die Diagnosen wurden mit Hilfe des strukturierten klinischen Interviews (SKID) für DSM-III-R erhoben. Die dabei erfassten psychiatrischen Erkrankungen umfassten depressive Störungen (n=4), generalisierte Angststörungen (n=6) und Panikstörungen (n=14). Weitere 18 Patienten litten an monosymptomatischem phobischem Schwankschwindel. Die Schwindelattacken gehen hier mit einem Gefühl von allgemeinem Unwohlsein einher, allerdings treten keine weiteren Symptome auf, welche die Diagnose einer Panikattacke rechtfertigen. Bei den Probanden wurden ebenfalls Persönlichkeitsstörungen nach DSM-III-R erhoben. Dabei zeigte sich bei den meisten Patienten eine zwanghafte Persönlichkeitsstörung, aber auch narzisstische, abhängige, histrione, vermeidende und passiv-aggressive Persönlichkeitsstörungen wurden detektiert (Kapfhammer et al., 1997).

Tabelle 2.4 zeigt die häufigsten psychiatrischen Diagnosen bei Patienten mit phobischem Schwindel.

Tabelle 2.4: Psychiatrische Komorbiditäten bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel

Diagnosen nach DSM-III-R		Persönlichkeitsstörungen	
Depressive Störung	9,5% (n=4)	Zwanghaft	47,6% (n=20)
Generalisierte Angststörung	14,3% (n=6)	Narzisstisch	16,7% (n=7)
Panikstörung	33,3% (n=14)	Abhängig-Dependent	7,5% (n=3)
Monosymptomatischer PPV	42,9% (n=18)	Histrionisch	4,8% (n=2)
		Vermeidend	14,3% (n=6)
		Passiv-Aggressiv	9,5% (n=4)

n gesamt=42. PPV: *Phobic Postural Vertigo* (modifiziert nach Kapfhammer et al., 1997).

In einer Studie aus dem Jahr 2010 wurden 19 Patienten mit phobischem Schwankschwindel mit Hilfe des *Primary Care Evaluation of Mental Disorders Questionnaire* (PRIME-MD) hinsichtlich psychiatrischer Diagnosen untersucht. Hier konnten bei 73,7% eine affektive Störung, bei 68,4% eine Angsterkrankung und bei 10% eine somatoforme Störung festgestellt werden (Dos Santos Ferreira et al., 2010).

Insgesamt zeigen sich bei Schwindelpatienten und insbesondere bei Patienten mit phobischem Schwindel häufig Angststörungen und depressive Störungen als Begleiterkrankungen. Studien konnten belegen, dass diese Störungen eine Assoziation zu hohen Werten im Bereich Neurotizismus aufweisen (Boyce et al., 1991; Clark et al., 1994; Jorm et al., 2000; Bienvenu et al., 2004). Obwohl die mit dem NEO-PI-R untersuchten Persönlichkeitsmerkmale im Gegensatz zu den oben dargestellten psychiatrischen Erkrankungen nicht zwingend einen Krankheitswert besitzen, kann angenommen werden, dass Patienten mit phobischem Schwindel eine hohe Ausprägung im Bereich Neurotizismus aufweisen.

2.4 Genetische Untersuchungen zu Persönlichkeitseigenschaften

Die Verhaltensgenetik untersucht den genetischen Einfluss auf Verhaltensmerkmale. Die Variabilität der interindividuellen Unterschiede setzt sich dabei aus genetischen Faktoren sowie geteilten und nicht-geteilten Umweltbedingungen zusammen (Plomin et al., 2013). Die Heritabilität der Persönlichkeit umfasst jenen Teil, der durch genetische Unterschiede erklärt werden kann.

Anhand von Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien konnten schon früh genetische Grundlagen für die interindividuellen Unterschiede bei Persönlichkeitsmerkmalen gefunden werden. Durch moderne molekulargenetische Methoden wie Kopplungs- und Assoziationsstudien können heutzutage außerdem einzelne Gene und Genvarianten untersucht werden, die für bestimmte Phänotypen verantwortlich sind.

2.4.1 Genetik und Persönlichkeit in verschiedenen Studiendesigns

Zwillings- und Adoptionsstudien sind klassische Studiendesigns aus dem Bereich der Verhaltensgenetik, die es erlauben, Persönlichkeitsunterschiede auf genetische oder umweltbedingte Effekte zurückzuführen. Ein weiteres typisches Studiendesign ist die Erhebung phänotypischer Ähnlichkeiten in Familienstudien.

Zwillingsstudien

Die klassische Zwillingsstudie vergleicht die Übereinstimmung phänotypischer Merkmale bei eineiigen (monozygoten) und zweieiigen (dizygoten) Zwillingen. Monozygote Zwillinge stammen aus derselben befruchteten Eizelle und weisen damit zu 100% identisches genetisches Material auf. Bei dizygoten Zwillingen stimmt das genetische Material nur zu 50% überein. Vergleicht man nun die Übereinstimmung hinsichtlich eines Phänotyps, so müssen sich eineiige Zwillinge ähnlicher als zweieiige Zwillinge sein, damit eine genetische Beeinflussung des Merkmals angenommen werden kann (Plomin et al., 2013).

Schon früh zeigten Zwillingsstudien, dass etwa 50% der interindividuellen Persönlichkeitsunterschiede genetisch bedingt sind, während nicht-geteilte Umweltbedingungen den Hauptanteil an umweltbedingten Unterschieden darstellen. Geteilte Umweltbedingungen haben einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Persönlichkeit (Bouchard, 1994).

Loehlin et al. veröffentlichten 1992 eine Metaanalyse zum genetischen Einfluss auf Persönlichkeitsmerkmale und stellten eine Heritabilität von 41% für Neurotizismus, 49% für Extraversion, 45% für Offenheit für Erfahrungen, 35% für Verträglichkeit und 38% für Gewissenhaftigkeit fest (Loehlin, 1992).

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 von van den Berg et al. konnte anhand von 29496 Zwillingspaaren eine Erblichkeit von Neurotizismus von 48% gezeigt werden. Für Extraversion, untersucht an 29501 Zwillingspaaren, ergab sich eine Heritabilität von 49% (van den Berg et al., 2014).

Jang et al. untersuchten 123 eineiige und 127 zweieiige, gemeinsam aufgewachsene Zwillingspaare bezüglich der Heritabilität der fünf im NEO-PI-R erhobenen Persönlichkeitsmerkmale. Zur Persönlichkeitsdiagnostik füllten alle Probanden die Selbstbeurteilungs-Form (S-Form) des NEO-PI-R aus. Die Ergebnisse zeigten eine starke genetische Beeinflussung der untersuchten Persönlichkeitsdomänen: In der Studie lag die Heritabilität von Neurotizismus bei 41%, von Extraversion bei 53%, von Offenheit für Erfahrungen bei 61%, von Verträglichkeit bei 41% und von Gewissenhaftigkeit bei 44%. Auf Ebene der Facetten zeigte sich ebenfalls ein starker genetischer Effekt. Im Bereich Neurotizismus wurde für die einzelnen Facetten eine Heritabilität von 26% für Ängstlichkeit, 31% für Depression, 38% für soziale Befangenheit, 36% für Impulsivität und 44% für Verletzlichkeit festgestellt. Der Einfluss geteilter Umweltfaktoren war für alle fünf Dimensionen vernachlässigbar, während nicht-geteilte Umwelteinflüsse den Hauptanteil an umweltbedingter Varianz darstellten (Jang et al., 1996).

Riemann et al. untersuchten in Deutschland 660 monozygote und 304 dizygote Zwillingspaare mit Hilfe des NEO-FFI. Die genetischen und umweltbedingten Einflüsse auf die Phänotypen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen und Gewissenhaftigkeit in der S-Form des NEO-FFI zeigten ähnliche Ergebnisse wie vorhergehende Studien, die auf eine Heritabilität zwischen 42% und 56% schließen ließen. Auf Fremdbeurteilung basierende Messwerte (F-Form) zeigten hingegen eine wesentlich höhere Heritabilität zwischen 57% bis 81%. Für die Domäne Neurotizismus lag die Heritabilität bei 53% (S-Form) bzw. 63% (F-Form) (Riemann et al., 1997).

Loehlin et al. veröffentlichten 1998 eine Studie, basierend auf Daten einer Zwillingsstudie aus dem Jahr 1976 (*National Merit Twin Study*), in welcher sieben Persönlichkeitsmerkmale anhand unterschiedlicher Persönlichkeitstests erhoben wurden. Die Messergebnisse wurden von Loehlin auf die fünf im NEO-PI-R gemessenen Domänen übertragen. Dabei zeigte sich eine

Erblichkeit von 58% für Neurotizismus, 57% für Extraversion, 56% für Offenheit für Erfahrungen, 51% für Verträglichkeit und 52% für Gewissenhaftigkeit (Loehlin et al., 1998).

Eine weitere Zwillingstudie aus Kalifornien, in der 313 Paare eineiiger und 91 Paare zweieiiger Zwillinge untersucht wurden, zeigte eine Heritabilität von 42% für Neurotizismus, 49% für Extraversion, 58% für Offenheit für Erfahrungen, 33% für Verträglichkeit und 46% für Gewissenhaftigkeit (Waller, 1999).

Einen Vergleich der Ergebnisse der oben beschriebenen Studien ist in Tabelle 2.5 dargestellt.

Tabelle 2.5: Heritabilität der fünf stabilen Persönlichkeitsmerkmale in verschiedenen Zwillingstudien

Domänen	Loehlin 1992	Jang et al. 1996	Riemann 1997	Loehlin 1998	Waller 1999	van den Berg 2014
Neurotizismus	41%	41%	52%	58%	42%	48%
Extraversion	49%	53%	56%	57%	49%	49%
Offenheit	45%	61%	53%	56%	58%	-
Verträglichkeit	35%	41%	42%	51%	33%	-
Gewissenhaftigkeit	38%	44%	53%	52%	46%	-

(Modifiziert nach Bouchard und Loehlin, 2001; van den Berg et al., 2014).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Persönlichkeitseigenschaften Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit etwa zur Hälfte durch genetische Einflüsse bedingt sind. Für jede der fünf Eigenschaften konnte eine durchschnittliche Heritabilität von 40-60% festgestellt werden. Ein großer Teil der nicht genetisch bedingten interindividuellen Persönlichkeitsunterschiede kann durch nicht-geteilte, individuelle Umwelt-einflüsse erklärt werden.

Adoptions- und Familienstudien

Adoptionsstudien dienen der Differenzierung von genetischen und umweltbedingten Einflüssen auf ein Merkmal. Untersucht wird dabei die phänotypische Ähnlichkeit adoptierter Kinder hinsichtlich eines bestimmten Merkmals mit ihren biologischen Eltern, deren genetische Übereinstimmung bei 50% liegt und mit ihren Adoptiveltern, mit denen keine genetischen Gemeinsamkeiten vorliegen. Sind die Kinder nun ihren Adoptiveltern bezüglich eines phänotypischen Merkmals ähnlicher als den biologischen, so spricht dies gegen die Heritabilität und für eine umweltbedingte Merkmalsprägung (Plomin et al., 2013).

Adoptionsstudien zeigten eine Korrelation von Persönlichkeitsmerkmalen von 20% für biologische Geschwister und von nur 7% für nicht-biologische Geschwister. Für leibliche Eltern und ihre Kinder zeigte sich eine Ähnlichkeit von 15%, für Eltern und Adoptivkind lagen die Messwerte bei 6%. Für Neurotizismus im Speziellen zeigte sich bei biologischen Geschwistern eine Korrelation von 28%, bei Adoptivgeschwistern von 5%, bei leiblichen Eltern und deren Kindern ergaben sich Messwerte von 25%, während bei Adoptiveltern nur 5% nachgewiesen werden konnten (Scarr et al., 1981).

Familienstudien untersuchen die Merkmalsverteilung bei Verwandten ersten Grades. Sie erlauben jedoch keine Differenzierung zwischen genetischen und umweltbedingten Einflüssen auf die Ausprägung eines Merkmals. In einer großen Familienstudie aus dem Jahr 2000 wurden 20415 Geschwisterpaare mit dem *Eysenck Personality Questionnaire* (EPQ) untersucht. Es zeigten sich Korrelationen von 11,8% für Psychotizismus, 16,4% für Extraversion und 17,1% für Neurotizismus (Martin et al., 2000).

Die Ergebnisse von Familien- und Adoptionsstudien weisen keine Übereinstimmung mit den hohen Korrelationswerten von genetischen Einflüssen auf Persönlichkeitsmerkmale auf, wie sie in Zwillingsstudien gezeigt werden konnten. Diese Differenz könnte dadurch bedingt sein, dass vor allem nicht-additive genetische Einflüsse die Heritabilität von Persönlichkeitsmerkmalen beeinflussen (Bouchard und Loehlin, 2001).

Abhängigkeit der Heritabilität von Studiendesign und Persönlichkeitsmodell

Vukasović et al. untersuchten in einer großen Metaanalyse aus insgesamt 134 Studien mit mehr als 100000 Probanden die genetisch bedingten Unterschiede der Persönlichkeitsstruktur. Analog zu den oben genannten Studien lag die durchschnittliche Heritabilität von Persönlichkeitsmerkmalen bei 39%, während 61% der interindividuellen Unterschiede umweltbedingten Faktoren zuzuschreiben waren. In einem weiteren Schritt wurde die Abhängigkeit der Heritabilität vom verwendeten Studiendesign, dem jeweils angewandten Persönlichkeitsmodell und dem Geschlecht untersucht. Wie oben beschrieben, zeigten vorhergehende Studien einen starken Effekt des verwendeten Studiendesigns auf die gemessene Heritabilität, wobei sich in Adoptions- und Familienstudien der genetische Einfluss auf die Persönlichkeit durchweg geringer zeigte als in Zwillingsstudien. Diese Ergebnisse konnten auch hier repliziert werden. Während Familien- und Adoptionsstudien einen genetischen Einfluss von nur 22% auf die Persönlichkeit eines Individuums zeigten, lag die untersuchte Erblichkeit von Persönlichkeitsmerkmalen in Zwillingsstudien bei 47%. Angesichts der vielen verschiedenen Modelle und Tests zur Erfassung der Persönlichkeit lautete eine weitere Hypothese, dass die untersuchte Heritabilität in Abhängigkeit vom verwendeten Persönlichkeitsmodell variiert. Daher wurden

weitere Analysen zum Vergleich der Modelle nach Eysenck, Tellegen und dem Fünf-Faktoren-Modell durchgeführt. Für alle untersuchten Persönlichkeitszüge zeigte sich ein signifikanter genetischer Einfluss, die Messwerte sind also unabhängig vom verwendeten Persönlichkeitsmodell. Tabelle 2.6 zeigt den Vergleich der drei Konzepte sowie die mit ihnen gemessene Heritabilität.

Tabelle 2.6: Heritabilität der im Fünf-Faktoren-Modell gemessenen Persönlichkeitseigenschaften in Abhängigkeit vom verwendeten Persönlichkeitsmodell

Persönlichkeitsmodell	Persönlichkeitszüge	Heritabilität
Fünf-Faktoren-Modell	Neurotizismus	37%
	Extraversion	36%
	Offenheit für Erfahrungen	41%
	Verträglichkeit	35%
	Gewissenhaftigkeit	31%
Eysenck	Neurotizismus	39%
	Extraversion	42%
	Psychotizismus	30%
Tellegen	Negativer Affekt	47%
	Positiver Affekt	51%

(Modifiziert nach Vukasović und Bratko, 2015)

Weitere Untersuchungen zeigten, dass der genetische Einfluss auf die Persönlichkeit unabhängig vom Geschlecht der Probanden war (Vukasović und Bratko, 2015).

2.4.2 Molekulargenetische Analysen mit Kopplungs- und Assoziationsstudien

Zeigen Zwillings- oder Adoptionsstudien den Nachweis genetischer Einflüsse auf ein Merkmal, können anhand von molekulargenetischen Analysen die dafür verantwortlichen chromosomal Regionen herausgefunden werden.

Das menschliche Genom besteht aus etwa 3 Milliarden Basenpaaren, wobei codierende Bereiche (Exons) und nicht-codierenden Bereiche (Introns) sowie Intergenregionen unterschieden werden. Im Rahmen des *Human Genome Project* (1989-2003) konnten insgesamt 2,86 Milliarden Basenpaare kartiert und sequenziert werden. Insgesamt konnten hier 20000-25000 Protein-codierende Gene identifiziert werden, sodass insgesamt weniger als 5% des Genoms als kodierende Regionen für die Proteinproduktion zuständig sind (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004).

Im menschlichen Genom sind etwa 99,9% der DNA-Sequenz bei allen Individuen identisch, während 0,1% variieren (Jorde und Wooding, 2004). Etwa 90% dieser Variationen liegen in Form von Einzelbasen-Polymorphismen (*Single Nucleotide Polymorphisms*; SNPs) vor. Dabei handelt es sich um eine Variante eines einzelnen Basenpaares im Genom, welche durch einen punktuellen Basenaustausch entsteht. Die meisten SNPs sind in intronischen Abschnitten lokalisiert und haben damit keine direkte Auswirkung auf die Genfunktion, können aber als Marker für SNPs in codierenden Regionen fungieren, wenn sie mit diesen im Kopplungsungleichgewicht (*Linkage Disequilibrium*; LD) stehen. Polymorphismen, welche in codierenden Regionen des Genoms lokalisiert sind, also in Exons, oder auf regulatorischen Abschnitten der DNA, können das Genprodukt beeinflussen und so zu interindividuellen funktionellen Differenzen führen. Befindet sich ein SNP beispielsweise in der Promotorregion im Upstreambereich am 5'-Ende des Gens, kann dies die mRNA-Expression beeinflussen. Polymorphismen im intronischen Bereich können außerdem zu alternativen Spleißprodukten führen (Montag et al., 2012). Neben den etwa 35 Millionen SNPs konnten ihm Rahmen des *Human Genome Project* weitere Sequenzvarianten identifiziert werden. Etwa fünf Millionen Polymorphismen liegen in Form von kleinen Insertionen oder Deletionen (INDEL) vor, einige Hundert werden durch große Strukturvarianten wie beispielsweise *Copy Number Variations* (CNVs) gebildet (Simonti und Capra, 2015).

Diese Variationen sind deshalb von großem Interesse für die Wissenschaft, da sie interindividuelle Unterschiede bezüglich der genetischen Prädisposition für bestimmte Merkmale und Krankheiten erklären können. Molekulargenetische Analysen mittels Kopplungs- und Assoziationsstudien dienen der Identifikation von chromosomal Regionen, in welchen sich solche DNA-Varianten befinden.

Kandidatengen-Studien

Kandidatengen-Studien befassen sich mit der Suche nach einzelnen Kandidatengenen, welche die durch Vererbung bedingten Merkmale der Persönlichkeit vermitteln. Dabei werden besonders solche Gene untersucht, die für Bestandteile großer Neurotransmittersysteme codieren. Beispielsweise konnten Assoziationen zwischen Persönlichkeitsmerkmalen und Polymorphismen im Dopaminrezeptorgen (DRD4) und Serotonintransporter (5-HTT) gefunden werden. Insgesamt zeigte sich für die in Kandidatengenstudien erhobenen Daten jedoch eine nur geringe Reproduzierbarkeit. Ausgehend davon liegt aktuellen Studiendesigns die Annahme zugrunde, dass bei der Heritabilität von Persönlichkeitsmerkmalen eher polygenetische Faktoren eine Rolle spielen. Diese werden in Genomweiten Studien (Kopplungs- und Genomweite Assoziationsstudien) untersucht (Sanchez-Roige et al., 2018).

Kopplungsstudien

Werden zwei Allele so gut wie immer gemeinsam vererbt, spricht man von einem Kopplungsungleichgewicht (*Linkage Disequilibrium*, LD). Dieses tritt auf, wenn zwei Genabschnitte auf einem Chromosom nahe beieinander liegen und somit nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit durch eine meiotische Rekombination voneinander getrennt werden. Mittlerweile wurde erkannt, dass das menschliche Genom aus DNA-Blöcken besteht, in denen nahezu keine Rekombinationsereignisse mehr stattfinden. Durch die Abhängigkeit der Allele innerhalb dieser Blöcke gibt es eine weit geringere Anzahl von möglichen Allelkombinationen als bei Betrachtung der einzelnen Allele. Diese im Genom beobachteten Kombinationen bezeichnet man als Haplotypen. Meist haben 70-90% einer Population zwei bis drei häufige Haplotypen. Diese lassen sich häufig durch wenige Varianten sicher unterscheiden, was die Suche nach krankheitsassoziierten Haplotypen erheblich vereinfacht (Freudenberg et al., 2002).

In einer Kopplungsstudie von Amin et al. aus dem Jahr 2012, basierend auf Daten aus der *Erasmus Rucphen Family Studie*, konnte eine Kopplung von Neurotizismus und den chromosomal Regionen 19q, 21q und 22q gefunden werden (Amin et al., 2012).

Im Jahr 2013 untersuchten Amin et al. in einer Metaanalyse von vier Kopplungsstudien den genetischen Einfluss auf die fünf Persönlichkeitsdimensionen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Diese wurden mit dem NEO-FFI und dem NEO-PI-R erfasst. Die untersuchten Studiengruppen stammten aus der *Erasmus Rucphen Family Studie*, dem *Netherlands Twin Register*, dem *Australian Adolescent Sample* und dem *Australian Adult Sample* und umfassten insgesamt 6149 Probanden. In den Einzelanalysen der untersuchten Populationen zeigten sich signifikante Werte für eine Kopplung von Neurotizismus mit den chromosomal Regionen 3p14 und 19q13, für Extraversion mit 14q32 und für Verträglichkeit mit 3p25, 15q13 und 15q14. In der Metaanalyse zeigten sich Hinweise für eine Kopplung von Extraversion mit den Chromosomenregionen 4q34, 9q34, 10q24 und 11q22, von Offenheit für Erfahrungen mit 2p25, 3q26, 9p21, 11q24, 15q26 und 19q13 und von Verträglichkeit mit 4q34 und 19p13 (Amin et al., 2013).

Kopplungsstudien zeigen jedoch häufig nur geringfügige Erfolge bei der Identifikation von Persönlichkeitsassoziierten Genloci. Ein Grund dafür ist möglicherweise, dass die einem einzigen Genlocus zugrunde liegende genetische Variation sehr klein ist (Shifman et al., 2008). Es kann eher davon ausgegangen werden, dass der genetische Einfluss auf die menschliche Persönlichkeit sehr vielen Genen mit nur kleiner Effektstärke zuzuschreiben ist. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) ermöglichen heutzutage die Detektion dieser Parameter.

Genomweite Assoziationsstudien

GWAS untersuchen die Assoziation von Variationen im menschlichen Genom, typischerweise in Form von Einzelbasen-Polymorphismen, mit einem bestimmten phänotypischen Merkmal. Tritt eine Allelkombination (SNP) signifikant häufiger bei den Merkmalsträgern auf, so spricht man von Assoziation (Böddeker und Ziegler, 2000).

Genomweite Assoziationsstudien zu Persönlichkeit

In einer genomweiten Assoziationsstudie von Terracciano et al. wurden 3972 Personen aus Sardinien hinsichtlich genetischer Assoziationen zu den fünf Merkmalen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit untersucht. Die Erfassung individueller Persönlichkeitsmerkmale erfolgte mit dem NEO-PI-R. Initial erfolgte eine Genotypisierung von 362129 SNPs. Die Polymorphismen, die dabei die stärkste Assoziation zu dem jeweiligen Persönlichkeitsmerkmal zeigten, wurden in zwei separaten Replikationsstudien erneut untersucht. Die Ergebnisse der sardischen Stichprobe zeigten eine Assoziation von Neurotizismus mit Polymorphismen im SNAP25-Gen, von Extraversion mit dem BDNF-Gen und den Cadherin-Genen CDH13 und CDH23, von Offenheit für Erfahrungen mit dem CNTNAP2-Gen, von Verträglichkeit mit dem CLOCK-Gen und von Gewissenhaftigkeit mit SNPs im DYRK1A-Gen. In den Replikationsstudien, die an Populationen aus den USA und den Niederlanden durchgeführt wurden, konnten die Ergebnisse, mit Ausnahme der Assoziation von Verträglichkeit mit dem CLOCK-Gen, nicht wiederholt werden (Terracciano et al., 2010).

De Moor et al. kombinierten in einer Metaanalyse die Ergebnisse aus zehn Genomweiten Assoziationsstudien zur Identifikation von Assoziationen zwischen genetischen Polymorphismen und dem Fünf-Faktoren-Modell der Persönlichkeit. Insgesamt wurden 17275 Probanden europäischer, amerikanischer und australischer Abstammung eingeschlossen. Eine Replikationsstudie der Top-SNPs umfasste eine Population von 3294 Studienteilnehmern. Die Erfassung von Persönlichkeitsmerkmalen erfolgte mit verschiedenen Versionen des NEO-Persönlichkeitsinventars (NEO-PI-R, NEO-FFI). Folgende Assoziationen konnten im Vergleich der zehn GWAS festgestellt werden: Die Domäne Offenheit für Erfahrungen zeigte eine genomweite Signifikanz für eine Assoziation mit den zwei Polymorphismen rs1477268 und rs2032794 in der Downstreamregion des RASA1-Gens, die Domäne Gewissenhaftigkeit war signifikant mit dem SNP rs2576037 im KATNAL2-Gen assoziiert. In anschließenden Studien konnte nur die Assoziation mit KATNAL2 repliziert werden. Für die Domänen Neurotizismus, Extraversion und Verträglichkeit konnten keine signifikanten Assoziationen gefunden werden (de Moor et al., 2012).

In einer Metaanalyse Genomweiter Assoziationsstudien werteten Lo et al. Daten von über 120000 Probanden der *23andMe*-Datenbank und des *Genetics of Personality Consortium* aus. Hier konnten signifikante Assoziationen der Polymorphismen rs57590327 (GBE1-Genregion), rs2164273 (MTMR9-Gen), rs6481128 (PCDH15-Genregion) und rs1426371 (WSCD2-Gen) mit der Domäne Extraversion sowie rs6981523 (XKR6-Gen) und rs96111519 (L3MBTL2-Gen) mit Neurotizismus nachgewiesen werden. Diese konnten in einer Replikationsstichprobe bestätigt werden. In vorangegangenen Arbeiten konnte bereits ein Zusammenhang des L3MBTL2-Gens mit dem Auftreten von Schizophrenie sowie des MTMR9-Gens mit der Wirksamkeit von Antipsychotika gezeigt werden (Lo et al., 2017).

Genomweite Assoziationsstudien zu Neurotizismus

In einer genomweiten Assoziationsstudie untersuchten Van den Oord et al. 420000 SNPs in einer Population von 1227 gesunden Individuen hinsichtlich einer genetischen Assoziation zu Neurotizismus. Zur Beurteilung der Persönlichkeit wurde das NEO-PI-R verwendet. Vier Polymorphismen im MAMDC1-Gen zeigten signifikante Assoziationen zu Neurotizismus, die in einer Replikationsstudie erneut nachgewiesen werden konnten (Van den Oord et al., 2008).

In einer Studie von Calboli et al. konnte eine Assoziation von Neurotizismus mit dem PDE4D-Gen sowie dem NKAIN2-Gen gezeigt werden. Die Persönlichkeitstestung erfolgte mit dem *Eysenck Personality Questionnaire* (EPQ) (Calboli et al., 2010).

In einer großen genomweiten Assoziationsstudie des *Genetics of Personality Consortium* aus dem Jahr 2015 wurde das Genom von 63661 Probanden europäischer Abstammung untersucht. Zur Beurteilung des Persönlichkeitsmerkmals Neurotizismus wurden neben dem NEO-PI-R auch das *Eysenck Personality Questionnaire* (EPQ) und andere psychologische Testverfahren genutzt, aus welchen ein Score für Neurotizismus gebildet wurde. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem SNP rs35855737 im MAGI1-Gen und Neurotizismus. Für dieses Gen konnte in vorangegangenen Studien bereits eine Assoziation zu Schizophrenie und zur bipolaren Störung gezeigt werden (de Moor et al., 2015).

Aragam et al. untersuchten in einer Genomweiten Assoziationsstudie 2748 Probanden europäischer Abstammung, welche im NEO-FFI hohe Punktwerte für Neurotizismus erreicht hatten. Dabei konnten 32 Neurotizismus-assoziierte SNPs gefunden werden. Die drei Polymorphismen mit der höchsten Signifikanz waren die SNPs rs4806846 im TMPRSS9-Gen, rs220548 im GRIN2B-Gen und rs1046329 im SGCA-Gen (Aragam et al., 2013).

In einer Genomweiten Assoziationsstudie von Okbay et al. aus dem Jahr 2016 konnte für elf Polymorphismen eine Assoziation zu Neurotizismus nachgewiesen werden. Die Daten stammen aus Studien des *Genetics of Personality Consortium* sowie aus der *United Kingdom Biobank*, insgesamt wurde das Genom von 170910 Probanden untersucht. Die Persönlichkeitsdiagnostik erfolgte mit unterschiedlichen Persönlichkeitstests. Für die SNPs rs35688236 (Chromosom 3), rs2572431 (Chromosom 8), rs2150462 und rs10960103 (Chromosom 9), rs4938021 und rs139237746 (Chromosom 11), rs903563 (Chromosom 15), rs12938775 und rs193236081 (Chromosom 17) und rs1557341 sowie rs12961969 (Chromosom 18) ergaben sich signifikante Werte. Der Polymorphismus rs4938021 liegt im Upstreambereich des DRD2-Gens, das für einen Dopaminrezeptor codiert, welcher unter anderem eine wichtige Rolle als Angriffspunkt für Antipsychotika spielt (Okbay et al., 2016).

Smith et al. veröffentlichten eine Metaanalyse Genomweiter Assoziationsstudien zu Neurotizismus mit Daten von insgesamt 91370 Patienten aus drei europäischen Datenbanken. Bei allen Probanden wurde eine Persönlichkeitsdiagnostik mit Hilfe des Eysenck Personality Questionnaire (EPQ) durchgeführt. Es konnten insgesamt neun Neurotizismus-assoziierte SNPs auf den Genen GRIK3, ENAH, SRP9, PVRL3, TMEM192, KLHL2, MSMO1, PTPRD, ELAVL2 und CELF4 identifiziert werden. Die SNP-basierte Heritabilität für Neurotizismus betrug etwa 15%. In einer Metaanalyse von Lo et al. konnten zwei weitere Neurotizismus-assoziierte Genloci detektiert werden. Für den SNP rs6981523 auf dem XKR6-Gen sowie für rs9611519 auf dem L3MBTL2-Gen konnte eine signifikante Assoziation zu Neurotizismus festgestellt werden. Diese konnte in einer Metaanalyse von Luciano et al. aus dem Jahr 2018 bestätigt werden. Insgesamt konnten hier 116 genomweite SNPs detektiert werden, welche eine signifikante Assoziation zu Neurotizismus aufwiesen. Die Daten von insgesamt 329821 Probanden stammen aus der United Kingdom Biobank, die Persönlichkeitstestung erfolgte mit dem Eysenck Personality Questionnaire (EPQ) (Smith et al., 2016; Lo et al., 2017; Luciano et al., 2018; Sanchez-Roige et al., 2018).

2.4.3 Zusammenhang von Neurotransmittersystemen mit Persönlichkeit und Neurotizismus

Für eine Vielzahl von Genen und Neurotransmittersystemen konnte ein Einfluss auf angstassoziierte Persönlichkeitszüge wie Neurotizismus festgestellt werden. Die Erforschung dieser Einflussfaktoren ist besonders deshalb von großem Interesse, da eine ängstliche Persönlichkeitsstruktur das Risiko für die Entwicklung psychiatrischer Störungen erhöht. In zahlreichen Studien konnte bisher eine Assoziation zur serotonergen und dopaminergen Neurotransmission gezeigt werden (Delvecchio et al., 2016).

Das SCL6A4-Gen codiert für den Serotonintransporter 5-HTT. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem 5-HTT-Längenpolymorphismus (5-HTTLPR) im Upstreambereich des SCL6A4-Gens und angstassoziierten Persönlichkeitszügen. Der Polymorphismus existiert in zwei Varianten, wobei die *Long Form* aus 16 und die *Short Form* aus 14 repetitiven Sequenzen besteht (Nakamura et al., 2000). Die S-Form führt zu einer verminderten Transkription des SCL6A4-Gens und somit zu einer geringeren Transportkapazität des Serotonintransporters. Für die Polymorphismen konnte eine signifikante Assoziation zu Neurotizismus im NEO-PI-R festgestellt werden, wobei Träger der S-Form höhere Werte erzielten als Träger der L-Form (Lesch et al., 1996). Die Assoziation der S- und der L-Form des 5-HTT-Längenpolymorphismus mit hohen Neurotizismuswerten konnte in weiteren Studien bestätigt werden (Brummett et al., 2003; Sen et al., 2004). Ebenfalls konnte ein Zusammenhang des 5-HTT-Längenpolymorphismus mit Angststörungen und Depressionen nachgewiesen werden. Hier zeigte sich bei den erkrankten Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant häufigeres Auftreten der S-Form (Kuzelova et al., 2010).

Der Serotoninrezeptor 5-HT2A wird vor allem im Hippocampus und im frontalen Cortex exprimiert. Für die Polymorphismen T102C in Intron 2 und A1438G in der Promotorregion des 5-HT2A-Gens konnte ein Zusammenhang mit angstassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen festgestellt werden. Für T102C zeigte der Genotyp A1/A2 niedrigere Werte für Ängstlichkeit, Depression und Introversion. Für A1438G wiesen Träger des heterozygoten A/G-Polymorphismus niedrigere Werte für Introversion auf (Golimbet et al., 2004). Für die Polymorphismen rs6313 und rs594242 im 5-HT2A-Gen zeigten sich außerdem Assoziationen zu den Bereichen Neugierverhalten und Selbstlenkungsfähigkeit (Serretti et al., 2007).

In Untersuchungen zum dopaminergen System in Zusammenhang mit Persönlichkeit konnten Assoziationen zu den Dopaminrezeptorgenen DRD1 und DRD4 gezeigt werden.

Der Dopaminrezeptor D4 wird im Temporallappen exprimiert. Dort ist unter anderem der Hippocampus, ein Teil des limbischen Systems, lokalisiert. Dieser Bereich spielt eine wesentliche Rolle für höhere Funktionen wie Emotionen und Gedächtnis (Meador-Woodruff et al., 1994). In Exon 3 des DRD4-Gens liegt ein 48 Basenpaare umspannender VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats*) Polymorphismus vor. Die kurze Allelform besteht aus zwei bis fünf Wiederholungen, die lange Form weist sechs bis acht *Repeats* auf. Für die kurze Form des Polymorphismus (S-Form) zeigten sich erhöhte Werte für Neurotizismus im NEO-PI-R und den dazugehörigen Subskalen Ängstlichkeit, Depression und Verletzlichkeit (Tochigi et al., 2006). Träger der L-Form wiesen im NEO-PI-R signifikant höhere Werte für den Bereich Extraversion und signifikant niedrigere Werte in der Domäne Gewissenhaftigkeit auf (Benjamin et al., 1996). Das DRD1-Gen codiert für den Dopaminrezeptor 1. Der Polymorphismus rs686 im DRD1-Gen zeigte eine signifikante Assoziation zu Neurotizismus im NEO-PI-R (Kim et al., 2013).

Weitere interessante Gene sind solche, die für Proteine codieren, die an der Inaktivierung von Monoaminen wie Dopamin und Serotonin beteiligt sind.

Das COMT-Gen codiert für die Catechol-O-Methyltransferase, welche verschiedene Katecholamine, darunter auch Dopamin, methyliert und dadurch inaktiviert. Die drei Polymorphismen rs4690, rs737865 und rs165599 im COMT-Gen wurden hinsichtlich einer Assoziation zu den im NEO-PI-R erhobenen Persönlichkeitsmerkmalen untersucht. Der Polymorphismus rs4690 verursacht eine Substitution von Valin (Val) zu Methionin (Met), wobei Val eine hohe Enzymaktivität gewährleistet und Met zu einer verringerten Aktivität führt. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation der SNPs rs4690 (Val/Met) und rs737865 zu niedrigen Werten für Extraversion und hohen Werten für Neurotizismus (Stein et al., 2005).

Lee et al. verglichen in einer Metaanalyse die Daten aus insgesamt 31 Studien zur Assoziation des COMT val18met-Polymorphismus mit angstassoziierten Persönlichkeitszügen. Hier konnte eine signifikante Assoziation zwischen homozygoten Trägern des Val-Allels und erhöhten Werten für Neurotizismus bei männlichen Probanden kaukasischer Abstammung nachgewiesen werden ($p=0,03$), für männliche Probanden asiatischer Herkunft zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen homozygoten Trägern des Val-Allels und hohen Punktwerten im Bereich *Harm Avoidance* ($p=0,004$) (Lee und Prescott, 2014).

Polymorphismen im COMT-Gen zeigten außerdem signifikante Assoziationen zu dem Bereich Belohnungsabhängigkeit in *Cloninger's Tridimensional Character Inventory* und Reizbarkeit im *Questionnaire for Measuring Factors of Aggression* (Calati et al., 2011).

Ein weiteres wichtiges Gen in diesem Zusammenhang ist das MAO-A-Gen, welches für die Monoaminoxidase A codiert. Sie dient unter anderem dem Abbau von Serotonin und Dopamin. In der Promotorregion des Gens befindet sich ein 30 Basenpaare umspannender VNTR, dessen Repetitionsfrequenz die Transkription des Gens beeinflusst. Varianten mit drei oder fünf Kopien führen zu einer geringeren Transkriptionsrate als solche mit 3,5 oder 4 Kopien (Sabol et al., 1998). Männliche Träger der kurzen 3-VNTR-Variante zeigten im NEO-FFI signifikant niedrigere Werte im Bereich Offenheit für Erfahrungen als Träger des langen Allels (Samochowiec et al., 2004).

Eley et al. untersuchten ebenfalls Polymorphismen im MAO-A- und COMT-Gen in einem Kollektiv deutscher Probanden. Die Erhebung der Persönlichkeitsmerkmale erfolgte mit der F-Form des NEO-PI-R. Die Probanden mit den jeweils höchsten und niedrigsten Werten für Neurotizismus wurden bezüglich des oben beschriebenen 30-Basenpaar-VNTR-Polymorphismus im MAO-A-Gen und dem funktionellen Val/Met-Polymorphismus im COMT-Gen untersucht. Für den VNTR-Polymorphismus im MAO-A-Gen konnte ausschließlich bei männlichen Probanden, die Träger des langen Allels mit der höheren Transkriptionsrate waren, eine Assoziation zu hohen Werten im Bereich Neurotizismus festgestellt werden. Für den Val/Met-Polymorphismus zeigte sich bei den weiblichen Probanden ein Trend, wobei Trägerinnen des Allels mit der geringeren Enzymaktivität höhere Werte aufwiesen (Eley et al., 2003).

Auch für andere im ZNS lokalisierte Genprodukte konnte eine Assoziation zu Neurotizismus festgestellt werden.

Das neuronale Zelladhäsionsmolekül L1 (NCAM-L1) ist ein Protein, das vorwiegend in neuronalen Zellen gebildet wird und durch Beeinflussung des axonalen Wachstums eine wichtige Rolle in der Entwicklung des ZNS spielt. Das L1CAM-Gen, welches für die NCAM-L1 codiert, zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit Neurotizismus im NEO-PI-R (Kim et al., 2015).

Der μ1-Opioid-Rezeptor wird vom OPRM1-Gen codiert und beeinflusst die Schmerzantwort im zentralen Nervensystem. Es konnte gezeigt werden, dass Träger des Einzelbasenpolymorphismus A118G im OPRM1-Gen signifikant höhere Werte für Neurotizismus im NEO-PI-R aufwiesen. Auf Ebene der Facetten waren die Werte für Verletzlichkeit und Depression signifikant erhöht (Pecina et al., 2015).

Der GABA_A-Rezeptor ist einer der wichtigsten inhibitorischen Rezeptoren im zentralen Nervensystem. Die Untereinheit α6 des GABA_A-Rezeptors wird durch das GABRA6-Gen codiert. Der Polymorphismus Pro385Ser im GABRA6-Gen zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit hohen Neurotizismuswerten im NEO-PI (Sen et al., 2004).

Untersuchungen von Genen aus verschiedenen Neurotransmittersystemen zeigen, dass besonders das Serotonin-System einen starken Einfluss auf die Persönlichkeit ausübt. Sowohl Serotonintransporter als auch Serotoninrezeptoren beeinflussen als wichtige Modulatoren der serotonergen Neurotransmission die Persönlichkeit. Zudem scheinen auch Enzyme wie die MAO-A, die den Serotoninmetabolismus regulieren, eine bedeutende Rolle zu spielen. Die Tryptophanhydroxylase 2 (TPH2) katalysiert den ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Serotonin-Synthese und ist daher ebenfalls ein wichtiges Enzym im Serotoninstoffwechsel, sodass es wahrscheinlich ist, dass auch hier ein Zusammenhang mit Persönlichkeitsmerkmalen besteht.

2.5 Serotonin-System

Serotonin (auch 5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein Monoamin, das im menschlichen Körper sowohl als Neurotransmitter als auch als peripheres Gewebshormon für verschiedene physiologische Prozesse zuständig ist. Etwa 95% des Gesamtserotonins befinden sich im Magen-Darm-Trakt, wobei 90% in den enterochromaffinen Zellen und weitere 5% in den enterischen Neuronen des Darms gespeichert werden. Die übrigen 5% des Serotonins im Körper sind im Gehirn und werden dort von serotonergen Neuronen produziert (Kim und Camilleri, 2000). Im peripheren Gewebe beeinflusst das ins Darmlumen abgegebene Serotonin die Darmmotilität, das ins Blut sezernierte Serotonin wird in Thrombozyten gespeichert und spielt somit eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung. Ferner beeinflusst 5-HT die T-Zell-vermittelte Immunantwort (Kriegerbaum et al., 2010).

Die meisten Serotonin-synthetisierenden Neurone im ZNS befinden sich im Mittelhirn, der Pons und der Medulla oblongata. Sie bilden zusammen das System der Raphe-Kerne. Gemäß der Lokalisation im Hirnstamm können hier zwei Raphe-Komplexe unterschieden werden. Die kaudale Gruppe projiziert in das Rückenmark, während die rostrale Gruppe unter anderem in den cerebralen Cortex, die Basalganglien und in Teile des Hippocampus und der Amygdala projiziert (Charnay und Leger, 2010). Als Teil des limbischen Systems ist diese maßgeblich an der emotionalen Bewertung von Situationen und Umweltreizen beteiligt und wird mit einer

Reihe von kognitiven Funktionen assoziiert. Besonders bei der Entstehung negativer Emotionen wie Angst und der Angstkonditionierung spielt die Amygdala eine wichtige Rolle (Baxter und Murray, 2002).

Serotonin interagiert des Weiteren eng mit dopaminergen, cholinergen und GABAergen Neurotransmittersystemen, wodurch es einen großen Einfluss auf Lern- und Gedächtnisprozesse hat (Jokisch et al., 2005). Außerdem übt 5-HT regulatorische Funktionen auf emotionales und soziales Verhalten, den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Thermoregulation, den Appetit und das Sexualverhalten aus und beeinflusst die allgemeine Stimmungslage (Kriegerbaum et al., 2010). Ferner wurde ein Einfluss auf interindividuelle Persönlichkeitsmerkmale festgestellt (Lesch et al., 1996; Golimbet et al., 2004; Serretti et al., 2007).

2.5.1 Biosynthese, Speicherung und Abbau von Serotonin

Serotonin wird in zwei Schritten aus Tryptophan hergestellt. Als essentielle Aminosäure muss Tryptophan aus der Nahrung aufgenommen werden. Die Blut-Hirn-Schranke kann es nur durch aktiven Transport zusammen mit anderen Aminosäuren passieren.

Zuerst erfolgt durch die Tryptophanhydroxylase (TPH) eine Hydroxylierung zu 5-Hydroxytryptophan. Die periphere und zentrale Serotoninbiosynthese wird dabei von zwei verschiedenen Isoformen der TPH katalysiert. Die TPH1 initialisiert die Serotoninbiosynthese im peripheren Gewebe, während die TPH2 nur im Gehirn exprimiert wird und dort den ersten Schritt katalysiert. Die Aminosäure 5-Hydroxytryptophan wird dann durch die Aromatische-Aminosäuren-Decarboxylase (AAAD) zu 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) decarboxyliert (Charnay und Leger, 2010). Das so produzierte Serotonin wird innerhalb des ZNS in Vesikeln im Bereich der Synapse, im peripheren Gewebe in sekretorischen Granula gespeichert. Im ZNS werden der Transport und die Speicherung in den Vesikeln durch die Monoamintransporter VMAT1 und VMAT2 gewährleistet.

Den ersten Schritt im Abbau katalysiert die Monoaminoxidase A oder B (MAO-A/B), wobei Serotonin vor allem Substrat der MAO-A ist. Dabei entsteht der Metabolit 5-Hydroxyindol-acetaldehyd. Der weitere Abbau erfolgt über die Aldehyd-Dehydrogenase (ADH) zu 5-Hydroxyindolacetat, dieses wird zunächst in den Liquor abgegeben, gelangt von dort in den Blutkreislauf und wird schließlich über den Urin ausgeschieden (Kriegerbaum et al., 2010).

Abbildung 2.5 stellt den Serotoninmetabolismus dar.

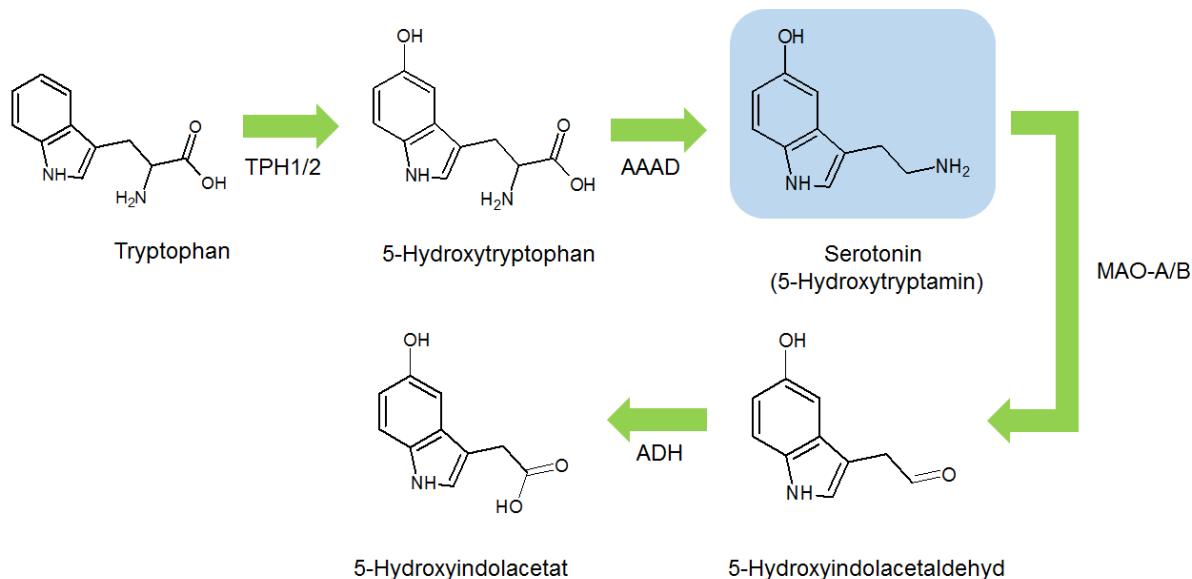


Abbildung 2.5: Biosynthese und Inaktivierung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT). Die Tryptophanhdroxylase (TPH1/2) katalysiert den ersten Schritt der Serotoninbiosynthese, die Hydroxylierung von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan. Die Aromatische-Aminosäuren-Decarboxylase (AAAD) decarboxyliert die Aminosäure zu Serotonin. Der Serotoninabbau erfolgt durch die Monoaminoxidasen A oder B (MAO-A/B) und durch die Aldehyd-Dehydrogenase (ADH) zu 5-Hydroxyindolacetat (modifiziert nach Kriegerbaum et al., 2010).

2.5.2 Serotonerge Neurotransmission

Im ZNS liegt das Serotonin in Vesikeln verpackt in präsynaptischen Nervenendigungen vor. Durch ein ankommendes Aktionspotential kommt es durch Depolarisation zum Kalziumeinstrom in die Zelle. Der intrazelluläre Kalziumanstieg führt zur Verschmelzung des Vesikels mit der präsynaptischen Membran und damit zur Exozytose des Neurotransmitters Serotonin in den synaptischen Spalt. Dort bindet es an prä- und postsynaptische Serotoninrezeptoren (5-HT₁ - 5-HT₇) (Kriegerbaum et al., 2010).

2.5.3 Serotonintransporter

Die Verweildauer von Serotonin im synaptischen Spalt und damit die Intensität und Dauer der serotonergen Neurotransmission wird über den in der präsynaptischen Membran lokalisierten Serotonintransporter (SERT oder 5-HTT) reguliert. Nach der Wiederaufnahme in die Präsynapse wird Serotonin entweder erneut in Vesikeln gespeichert oder durch die Monoaminoxidase abgebaut. Eine weitere Möglichkeit das Serotoninangebot im synaptischen Spalt zu regulieren sind die an der Präsynapse lokalisierten Serotonin-Autorezeptoren. Eine Bindung von Serotonin an den Autorezeptor führt über einen negativen Feedback-Mechanismus zur Terminierung der Serotoninausschüttung in den synaptischen Spalt (Mohammad-Zadeh et al., 2008).

2.5.4 Serotoninrezeptoren

Die Serotoninrezeptoren werden in die sieben Klassen 5-HT₁ bis 5-HT₇ unterteilt, welche wiederum aus mehreren Subtypen bestehen. In der Regel handelt es sich bei den 5-HT-Rezeptoren um metabotrope, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Eine Ausnahme bilden die 5-HT₃-Rezeptoren, die zu den Liganden-gesteuerten Ionenkanälen zählen. Während Rezeptoren der Familien 5-HT₄, 5-HT₆ und 5-HT₇ an stimulierende G-Proteine gekoppelt sind und so zu einer Aktivierung der Adenylylatzyklase führen, wird diese von 5-HT₁- und 5-HT₅-Rezeptoren gehemmt. Die 5-HT₂-Rezeptoren sind am Phospholipase-C-Signalweg beteiligt (Mohammad-Zadeh et al., 2008; Kriegerbaum et al., 2010). Ob ein Rezeptortyp eine exzitatorische oder inhibitorische Wirkung auf die Serotoninausschüttung hat, hängt von seiner Lage an der Prä- oder Postsynapse sowie von seiner Interaktion mit spezifischen Second-Messenger-Systemen ab (Jokisch et al., 2005).

Bis auf wenige Ausnahmen werden alle Klassen im ZNS exprimiert. Die höchste Rezeptordichte weisen dabei die Substantia nigra, der Hippocampus, der Hypothalamus, die Amygdala, das Striatum und der frontale Kortex auf (Charnay und Leger, 2010).

2.5.5 Klinische Bedeutung des Serotoninsystems

Neben den oben beschriebenen physiologischen Einflüssen von Serotonin auf den Körper, spielt es auch in einer Reihe von pathophysiologischen Mechanismen eine wichtige Rolle. Eine serotonerge Dysfunktion im Gehirn konnte mit Depression (Dell'Osso et al., 2016), Angststörungen (Gottschalk und Domschke, 2017), Suizidalität und aggressivem Verhalten (Giegling et al., 2006), Schizophrenie (Sujitha et al., 2014), ADHS (Bobb et al., 2005) und Suchtverhalten (Müller und Homberg, 2015) assoziiert werden. Weiterhin besteht ein Zusammenhang mit Panikstörungen, sozialen Phobien und Zwangsstörungen (Lucki, 1998). Auch neurologische Erkrankungen wie die Alzheimer-Demenz (Claeysen et al., 2015), Epilepsie (Bagdy et al., 2007) und Migräne (Gasparini et al., 2017) werden vom Serotonin system beeinflusst.

2.6 Tryptophanhydroxylasen

Tryptophanhydroxylasen (TPH) sind Enzyme, die den ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Synthese von Serotonin katalysieren. Sie wandeln die Aminosäure Tryptophan mittels Hydroxylierung zu 5-Hydroxytryptophan um, welches anschließend zu Serotonin decarboxyliert wird. Als Cofaktoren benötigt die TPH dabei Eisen, Sauerstoff und Tetrahydrobiopterin (Walther und Bader, 2003).

Zusammen mit den Phenylalaninhydroxylasen und den Tyrosinhydroxylasen zählen die Tryptophanhydroxylasen zur Familie der Aromatische-Aminosäure-Hydroxylasen (AAAH). Es handelt sich dabei um biopterinabhängige Monooxygenasen, die aromatische Aminosäuren hydroxylieren. Alle AAAHs sind in drei funktionelle Domänen unterteilt: Die regulatorische Domäne am N-Terminus, eine katalytische Domäne und eine Tetramerisationsdomäne am C-Terminus. Sie ist verantwortlich für die Oligomer-Struktur des Enzyms (Tidemand et al., 2017).

2.6.1 Isoformen der TPH

Zunächst wurde angenommen, dass sowohl periphere als auch zentrale Tryptophanhydroxylasen von einem einzigen Gen codiert werden. Es stellte sich jedoch heraus, dass bei genetisch manipulierten Knockout-Mäusen das Ausschalten des TPH-Gens, welches heute als TPH1 bezeichnet wird, nur zu einem Serotonin-Defizit in der Peripherie und der Epiphyse, nicht jedoch im Hirnstamm führte. Basierend auf diesen Erkenntnissen suchten Walther et al. nach einer zweiten Isoform des TPH-Gens im menschlichen Genom. Diese Untersuchungen führten zur Entdeckung des TPH2-Gens auf Chromosom 12 (Walther et al., 2003).

Die beiden Isoformen TPH1 und TPH2 sind hinsichtlich ihres Aufbaus sehr ähnlich und stimmen in mehr als 70% ihrer Aminosäuresequenz überein. Alle wesentlichen Sequenzeigenschaften, die für Struktur und Funktionalität des Enzyms wichtig sind, sind sowohl in der TPH1 als auch in der TPH2 enthalten (Invernizzi, 2007). Trotz der strukturellen Homologie weist die TPH1 eine höhere katalytische Aktivität als die TPH2 auf (Murphy et al., 2008).

Die Isoformen unterscheiden sich weiter hinsichtlich ihrer Expression im ZNS und der Peripherie. Während die TPH2 ausschließlich im Gehirn exprimiert wird, tritt die TPH1 vor allem in den enterochromaffinen Zellen des Darms und der Epiphyse auf (Walther und Bader, 2003). Am Mausmodell zeigten Untersuchungen mit Antikörpern, die gegen die nicht-identischen Sequenzabschnitte der beiden Isoformen gerichtet waren, eine gewebespezifische Verteilung der TPH2 im Mesencephalon, dem Striatum, im Tegmentum und dem Hippocampus (Sakowski et al., 2006).

In einer Post-Mortem-Studie wurde mit Hilfe von mRNA-Expressionsanalysen nachgewiesen, dass die TPH2 speziell im frontalen Kortex, dem Hippocampus, der Amygdala, den Raphe-Kernen sowie dem Hypothalamus und Thalamus exprimiert wird, jedoch nicht in peripheren Organen wie dem Gastrointestinaltrakt, dem Herzen, Lunge, Leber und Nieren (Zill et al., 2007).

2.6.2 Periphere und zentrale Effekte von Serotonin

Wie oben beschrieben übt der Neurotransmitter Serotonin sowohl zentrale als auch periphere Effekte aus. Das Enzym TPH2 katalysiert dabei die Serotonininsynthese im Gehirn und ist somit für die zentralen Effekte verantwortlich, wohingegen TPH1 die Serotonininsynthese in der Peripherie reguliert.

Abbildung 2.6 fasst die durch die TPH1 bzw. TPH2 katalysierten peripheren und zentralen Effekte zusammen.

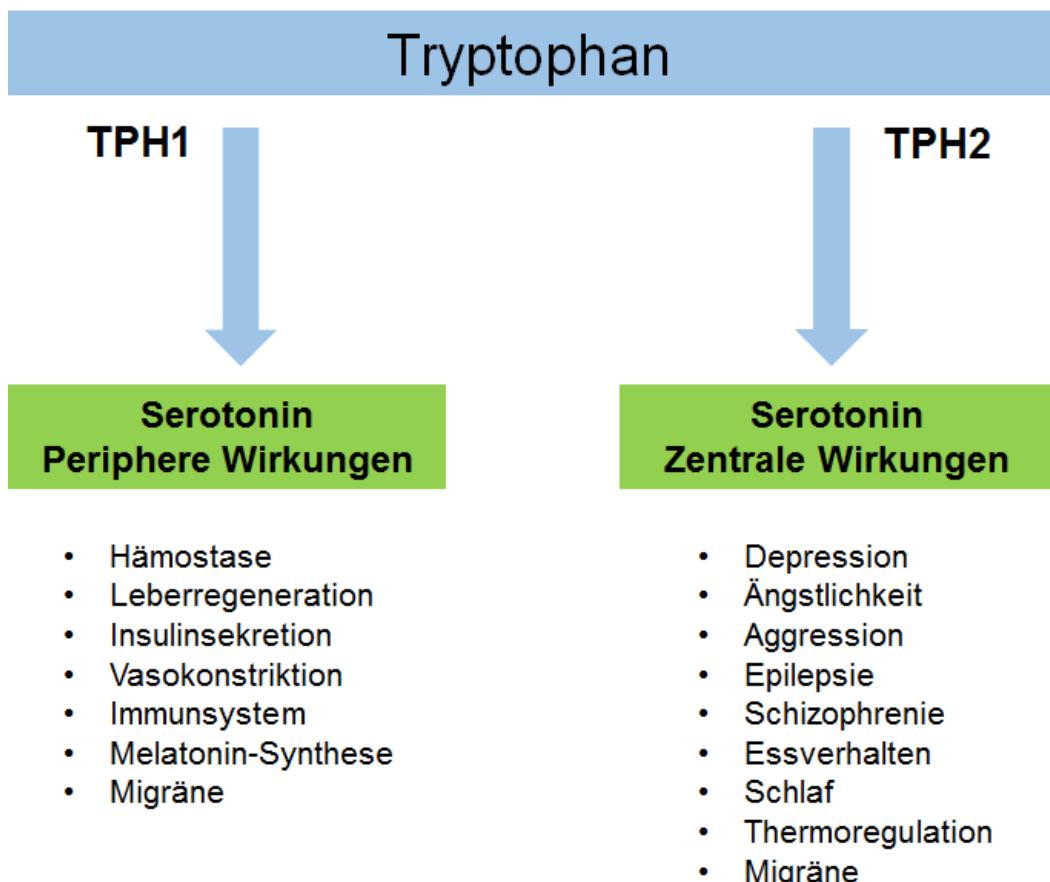


Abbildung 2.6: Periphere und zentrale Effekte von Serotonin. Der initiale Schritt der Serotonininsynthese erfolgt durch zwei unterschiedliche Isoformen der Tryptophanhydroxylase: TPH1 in der Peripherie und TPH2 im Gehirn. Die zentralen und peripheren Serotoninfunktionen werden somit unterschiedlich reguliert (modifiziert nach Walther und Bader, 2003; Matthes et al., 2010).

2.7 Das TPH2-Gen

2.7.1 Isoformen der TPH2

Das TPH2-Gen liegt auf Chromosom 12 an der Position q21.1, enthält elf Exons und umfasst 96451 Basenpaare. Es codiert für das Enzym Tryptophanhydroxylase 2, welches in den Neuronen des Gehirns den initialen Schritt der Serotonin synthetisieren katalysiert.

Grohmann et al. entdeckten in Post-Mortem-Untersuchungen an RNA-Proben aus der Amygdala das Vorliegen von zwei Isoformen des TPH2-Gens. Die Isoformen TPH2a und TPH2b entstehen durch alternatives Spleißen in Intron 3 und weisen unterschiedliche katalytische Eigenschaften auf. Durch Spleißen an der GC-Spleißstelle entsteht die Isoform TPH2a. Im Downstreambereich der GC-Stelle liegt ein GT-Dinukleotid vor. Alternatives Spleißen an dieser Stelle führt zur Insertion von zwei Triplets zwischen den Introns 3 und 4, welche für die Aminosäuren Glycin und Lysin codieren. Die so entstandene Isoform TPH2b unterscheidet sich durch die sechs eingefügten Basenpaare von der ursprünglichen Sequenz der TPH2a (Grohmann et al., 2010).

Die alternativen Spleißvarianten des TPH2-Gens sind in Abbildung 2.7 dargestellt.

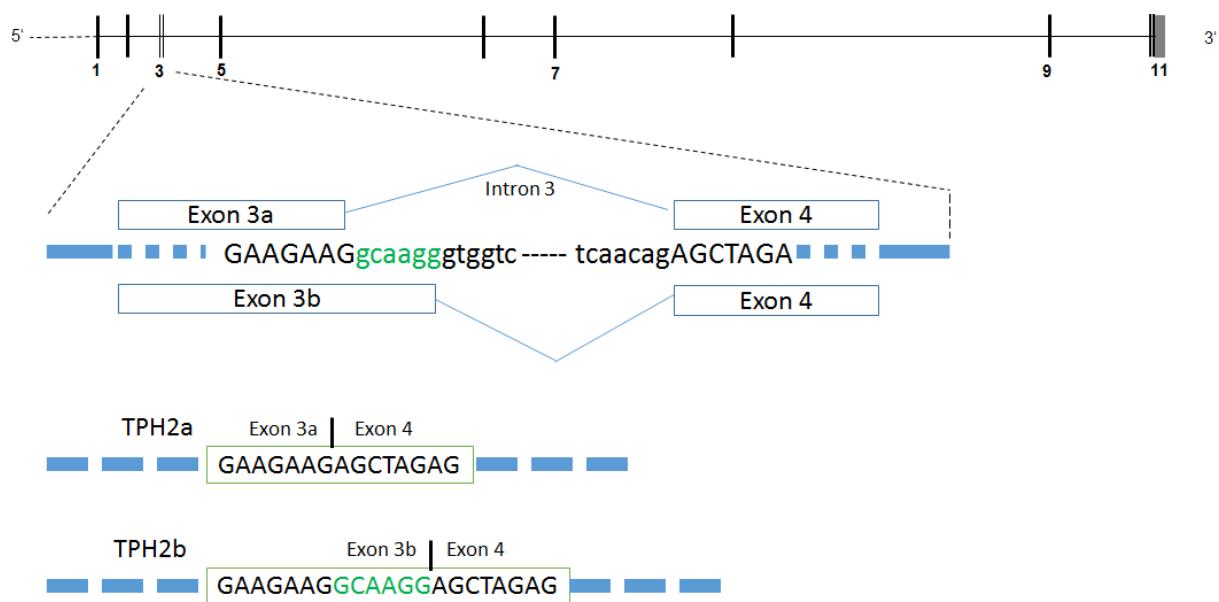


Abbildung 2.7: Alternative Spleißvarianten des TPH2-Gens. Oben: Darstellung der mRNA-Struktur des TPH2-Gens von 5' nach 3'. Exons werden durch vertikale Linien dargestellt. Unten: Spleißen an der GC-Spleißstelle in Intron 3 führt zur Isoform TPH2a. Alternatives Spleißen an der GT-Stelle, die sechs Basenpaare weiter im Downstreambereich der GC-Stelle liegt, führt zur Insertion von zwei zusätzlichen Triplets, welche für die Aminosäuren Glycin und Lysin codieren. Die so entstandene Isoform TPH2b ist um sechs Basenpaare länger als die ursprüngliche Form TPH2a. (Darstellung modifiziert nach Grohmann et al., 2010).

Auf Proteinebene findet das Einfügen der zusätzlichen Aminosäuren in der Gelenkregion statt. Diese liegt zwischen der regulatorischen und katalytischen Domäne und ist bei allen Aromatische-Aminosäure-Hydroxylasen (AAAH) ein wichtiger Bereich, der die Substratzugänglichkeit gewährleistet (Tidemand et al., 2017). Bei der Isoform TPH2b wird das positiv geladene Lysin in der Gelenkregion eingefügt, was beim fertigen Protein zu einer veränderten Hydroxylaseaktivität führt. Untersuchungen zur Kinetik der TPH2-Isoformen wiesen auf eine höhere Enzymaktivität der TPH2b im Vergleich zur TPH2a hin, was für eine Verbesserung des Substratzugangs durch die Baseninsertion spricht. Es zeigte sich jedoch, dass die Enzymaktivitäten beider TPH2-Varianten durch die weitere RNA-Editierung erneut verändert werden, sodass nicht allein von der vorliegenden Isoform auf die Funktionalität geschlossen werden kann (Grohmann et al., 2010).

Zhang et al. untersuchten den Polymorphismus G1463A, welcher in einer codierenden Region des TPH2-Gens liegt und eine Substitution von Arginin zu Histidin bewirkt. Dieser Aminosäureaustausch führte im Zell-Modell zu einer Reduktion der Enzymaktivität um 80%, mit einer daraus resultierenden eingeschränkten zellulären Serotonin synthesefähigkeit (Zhang et al., 2005).

Eine weitere Isoform des TPH2-Gens entsteht durch den im Intronbereich lokalisierten Polymorphismus rs1386493. Die DNA wurde aus Post-Mortem-Gewebe aus dem Hirnstamm menschlicher Gehirne gewonnen. In vitro zeigte sich, dass sowohl homo- also auch heterozygote Träger des A-Allels eine verminderte Effektivität des regulären RNA-Spleißvorgangs aufweisen, sodass durch alternatives Spleißen die verkürzte TPH2-Isoform Q8N1X9 entsteht. Diese umspannt sechs Exons, wovon die ersten fünf mit denen der ungetrimmten TPH2-Form identisch sind. Die Q8N1X9-Isoform enthält somit die komplette regulatorische Domäne, aber nur einen Teil der katalytischen Domäne. Das zusätzliche Exon 6a umspannt 145 Basenpaare aus dem 22863 Basenpaare umfassenden Intron 5 der langen TPH2-Isoform (Abbildung 2.8, S. 46). Die Isoform Q8N1X9 besitzt eine eingeschränkte Enzymaktivität und führt somit zu einer verringerten Serotoninproduktion (Zhang et al., 2011).

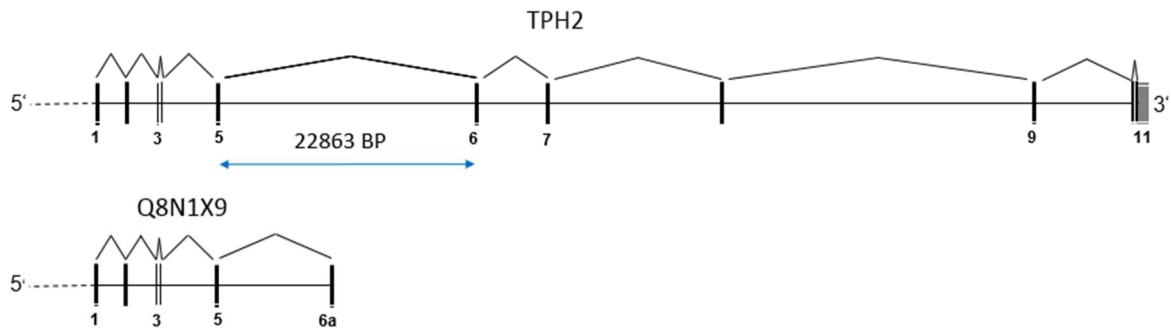


Abbildung 2.8: Einfluss des Polymorphismus rs1386493 auf Isoformen des TPH2-Gens. Darstellung der mRNA-Struktur der Isoformen des TPH2-Gens in Leserichtung von 5' nach 3'. Die vertikalen Striche stellen Exons dar, die Verbindungen zwischen ihnen die Introns. Der SNP führt durch alternatives Spleißen zu einer verkürzten Form (Q8N1X9) des TPH2-Gens, welche eine reduzierte Enzymaktivität aufweist. Die Isoformen gleichen sich in den Exons 1-5. Das neu entstandene Exon 6a beinhaltet 145 Basenpaare aus dem Intron 5 der langen TPH2-Isoform. (Abbildung modifiziert nach Zhang et al., 2011).

Untersuchungen an serotonergen Neuronen von Ratten konnten nachweisen, dass der Polymorphismus rs11178997 ebenfalls die Enzymaktivität der TPH2 beeinflusst. Untersucht wurden drei SNPs am 5'-Ende des Gens. Die Polymorphismen rs11178997 und rs4570625 liegen in der möglichen Promotorregion und könnten somit die Enzymaktivität beeinflussen, während rs11178998 in der nicht-codierenden Region lokalisiert ist. Der SNP rs11178997 liegt in der Region der Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor POU3F2, welcher als Aktivator der TPH2-Promotorregion dient. Scheuch et al. konnten nachweisen, dass der Basenaustausch T/A in diesem Bereich zu einer deutlichen Einschränkung der Bindungsfähigkeit des Transkriptionsfaktors führt. Träger des A-Allels wiesen eine um 22% verminderte Transkriptionsaktivität im Vergleich zu T-Allel-Trägern auf, sodass angenommen werden kann, dass dieser Polymorphismus die Genexpression des TPH2-Gens nachhaltig beeinflusst. Für die anderen beiden untersuchten Polymorphismen konnte kein Einfluss auf die Enzymaktivität nachgewiesen werden (Scheuch et al., 2007).

2.7.2 Polymorphismen im TPH2-Gen und Neurotizismus

Die serotonergen Neurone liegen im ZNS in den Raphe-Kernen vor und projizieren von dort in Teile des limbischen Systems, welches an der Entstehung von Angst und Emotionen beteiligt ist. Da die TPH2 eine entscheidende Rolle in der Funktionalität des zentralen Serotoninsystems spielt, liegt es nahe, den Einfluss von Polymorphismen im TPH2-Gen auf angstassoziierte Persönlichkeitsmerkmale wie Neurotizismus zu untersuchen. Für Transporter und Rezeptoren des serotonergen Systems konnte bereits in verschiedenen Studien ein Einfluss auf angstassoziierte Persönlichkeitsmale bestätigt werden.

Die Amygdala übt als Teil des limbischen Systems einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung von Emotionen wie Angst aus. Zur Untersuchung der Auswirkung von Polymorphismen im TPH2-Gen auf die Reaktivität der Amygdala erhoben Brown et al. mittels funktioneller Bildgebung die Effekte des Polymorphismus rs4570625 im Upstreambereich des TPH2-Gens. Diese Bildgebung ermöglicht es, aktive Areale im Gehirn von solchen mit geringerer Aktivität abzugrenzen. Den Probanden wurden Bilder von verärgerten und ängstlichen Gesichtern gezeigt. Träger des T-Allels wiesen eine höhere Reaktivität der Amygdala auf die gezeigten Bilder auf als homozygote Träger des G-Allels. So kann angenommen werden, dass dieser Polymorphismus das individuelle Ansprechen auf negative Emotionen wie Angst wesentlich beeinflusst (Brown et al., 2005). Eine deutliche Signalanhebung der Amygdala als Reaktion auf ängstliche Gesichter konnte bereits allgemein mit einem Tryptophan-bedingten Serotoninmangel im ZNS in Verbindung gebracht werden (Cools et al., 2005). Die S-Form des 5-HTT-Längenpolymorphismus im Serotonintransporter-Gen (SCL6A4) führt zu einer verminderten Transportkapazität und damit zu einer stark reduzierten Serotoninverfügbarkeit. Die Träger dieser Form wiesen in Studien ebenfalls eine höhere Amygdalaaktivität als Reaktion auf traurige und ängstliche Gesichter auf als Träger der L-Form (Hariri et al., 2005). Die S-Form des 5-HTT-LPR wurde bereits mit erhöhten Werten im Bereich Neurotizismus in Verbindung gebracht (Lesch et al., 1996).

Zusammenfassend lässt dies die Vermutung zu, dass Polymorphismen im TPH2-Gen durch ein zentrales Serotonindefizit angstassozierte Persönlichkeitsmerkmale beeinflussen.

Gutknecht et al. untersuchten in einer genetischen Assoziationsstudie den Zusammenhang von vier SNPs in der Transkriptionskontrollregion des TPH2-Gens mit Persönlichkeitszügen und Persönlichkeitsstörungen. Hierfür erfolgte eine Genotypisierung der vier Polymorphismen rs4570625 (G/T), rs11178997 (T/A), rs4341581 (T/G) und rs4565946 (C/T) bei 336 gesunden Probanden deutscher Abstammung und 420 Patienten mit diagnostizierten Cluster B- und C-Persönlichkeitsstörungen. Zur Erhebung der individuellen Persönlichkeitsmerkmale füllten die gesunden Probanden das revidierte NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R) und das *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ) aus. Hier waren besonders die Bereiche Neurotizismus und *Harm Avoidance* (Schadensvermeidung) als angst- und depressionsassoziierte Persönlichkeitszüge von Bedeutung. Die Persönlichkeitsstörungen wurden mit dem Strukturierten Klinischen Interview nach DSM-IV (SKID) erhoben. Die Einzel-SNP-Analysen zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem T-Allel des Polymorphismus rs4570625 und Cluster B- und C-Persönlichkeitsstörungen. Das A-Allel im Polymorphismus rs11178997 zeigte ebenso eine Assoziation zu Cluster C-Persönlichkeitsstörungen. Weiterhin ergab sich

eine signifikante Assoziation des Polymorphismus rs4341581 mit dem Persönlichkeitsmerkmal Schadensvermeidung ($p=0,001$), wobei Träger des G-Allels signifikant höhere Werte aufwiesen. Der SNP rs11178997 ($p=0,025$) zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit den Skalenwerten der Domäne Neurotizismus im NEO-PI-R. Träger des A-Allels erreichten dabei höhere Punktewerte. In der Haplotypanalyse zeigte sich für den Haplotyp G-T-G-C im Haplotypeblock 1 (rs4570625-rs11178997-rs4341581-rs4565946) eine signifikante Assoziation mit den Bereichen Schadensvermeidung ($p=0,02$) und Neurotizismus ($p=0,048$). Der Haplotyp T-A-T-C war ebenfalls signifikant mit Neurotizismus assoziiert ($p=0,030$). Für die übrigen im NEO-PI-R und TPQ aufgeführten Persönlichkeitszüge zeigte sich keine Assoziation zu den untersuchten Polymorphismen im TPH2-Gen (Gutknecht et al., 2007).

In einer genetischen Assoziationsstudie wurde der Zusammenhang des SNPs rs4570625 (G/T), welcher in der Promotorregion des TPH2-Gens lokalisiert ist, mit dem angstassoziierten Persönlichkeitzug Schadensvermeidung untersucht. Dieser Bereich ist durch Erwartungsangst, Schüchternheit und Selbstunsicherheit gekennzeichnet. Das T-Allel zeigte eine signifikante Assoziation mit dem Bereich Schadensvermeidung im TPQ, wobei der Genotyp TT bei Personen mit hohen Punktewerten weitaus seltener vertreten war (Reuter et al., 2007).

Lehto et. al untersuchten ebenfalls den Polymorphismus rs4570625 (G/T) bezüglich einer Beeinflussung der im Fünf-Faktoren-Modell gemessenen Persönlichkeitssignale. Die Studie umfasste eine Gesamtprobandenzahl von 1576 jugendlichen Teilnehmern aus Estland. Es erfolgte eine weitere Unterteilung in eine Kohorte 15-jähriger ($n=742$) und 18-jähriger ($n=834$) Probanden. Zur Persönlichkeitserfassung wurde eine altersadaptierte Version des NEO-PI-R verwendet. Für die Gruppe der 15-Jährigen zeigte sich eine signifikante Assoziation von rs4570625 mit den Domänen Neurotizismus ($p<0,001$) und Gewissenhaftigkeit ($p=0,007$). Im Bereich Neurotizismus wiesen Träger des T-Allels deutlich niedrigere Werte auf, wohingegen das T-Allel im Bereich Gewissenhaftigkeit mit höheren Punktewerten assoziiert war. Für die Kohorte der 18-Jährigen zeigte sich eine Signifikanz in den Bereichen Gewissenhaftigkeit und Extraversion, wobei das T-Allel mit höheren Werten verbunden war (Lehto et al., 2015).

2.7.3 Polymorphismen im TPH2-Gen und psychische Erkrankungen

Wie oben beschrieben sind Missverhältnisse im Serotoninstoffwechsel häufig bei Patienten mit psychischen Erkrankungen zu finden. So kann angenommen werden, dass sich Polymorphismen im TPH2-Gen, die den Serotoninstoffwechsel beeinflussen, ebenfalls auf diverse psychiatrische Krankheitsbilder auswirken. Assoziationen konnten bereits zu Suizidalität (Rujescu et al., 2003), ADHS (Sheehan et al., 2005), Suchtverhalten (Nielsen et al., 2008) und Panikstörungen (Kim et al., 2009) festgestellt werden.

Für Angststörungen und Depressionen konnte in vorausgehenden Studien außerdem ein Zusammenhang mit hohen Werten im Bereich Neurotizismus gezeigt werden (Boyce et al., 1991; Clark et al., 1994; Jorm et al., 2000; Bienvenu et al., 2004). Somit ist es denkbar, dass Polymorphismen im TPH2-Gen, für die eine Assoziation zu depressiven Erkrankungen und Angststörungen nachgewiesen werden kann, ebenfalls eine Rolle bei der Merkmalsausprägung von Neurotizismus spielen.

Zill et al. untersuchten den Zusammenhang von zehn Polymorphismen im Intron-Bereich des TPH2-Gens mit dem Auftreten depressiver Erkrankungen. Hierfür wurden 300 Patienten und 265 gesunde Probanden kaukasischer Abstammung genotypisiert. Der Polymorphismus rs1386494 wies dabei eine signifikante Assoziation zu Depressionen auf. Für rs1843809 zeigte sich ein Trend. In der Haplotypanalyse konnte für drei Haplotypen ebenfalls eine signifikante Assoziation gezeigt werden (Zill et al., 2004).

Der Polymorphismus G1463A konnte bereits mit einer reduzierten Enzymaktivität der TPH2 in Verbindung gebracht werden. Um den Einfluss des G1463A-SNPs auf psychiatrische Erkrankungen zu untersuchen, wurden 89 Patienten mit unipolarer Depression, 60 Patienten mit bipolärer Störung sowie 219 gesunde Kontrollen genotypisiert. Das A-Allel war in der Gruppe der Probanden mit Depressionen signifikant häufiger als bei Gesunden ($p<0,001$). Ursache dafür könnte eine aufgrund der eingeschränkten TPH2-Aktivität reduzierte zentrale Serotonin-synthese sein (Zhang et al., 2005).

Anhand der Polymorphismen rs4570625 und rs4565946 wurde die Assoziation von SNPs im TPH2-Gen mit Angststörungen untersucht. Insgesamt wurden 358 Personen Han-chinesischer Abstammung mit der *Hamilton Anxiety Rating Scale* auf das Vorliegen von Angstzuständen untersucht. Die Probanden wurden anschließend in eine Kontrollgruppe ($n=246$) und eine Gruppe mit erhöhten Werten für Ängstlichkeit ($n=112$) unterteilt. Die Diagnose der Angststörung wurde nach den DSM-IV-Kriterien gesichert. Die Ergebnisse für den SNP rs4570625 zeigten eine signifikante Assoziation mit Ängstlichkeit. Das G-Allel war in der Gruppe der Patienten signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe vertreten ($p=0,049$). Für rs4565946 zeigte sich in der Einzel-SNP-Analyse keine signifikante Assoziation. In der Haplotypanalyse war der Haplotyp G-C im Haplotypeblock rs4570625-rs4565946 mit 29,8% signifikant häufiger als bei den Kontrollen mit 18,5% ($p<0,01$) und stellt daher vermutlich einen Risikofaktor für Angststörungen dar (Chi et al., 2013). In einer Studie von Laas et al. wurde der Polymorphismus rs4570625 hinsichtlich einer Assoziation zu Angststörungen und affektiven Störungen sowie dem Auftreten von aggressivem Verhalten bei Jugendlichen bis 25 Jahren untersucht. Die Stichprobe wurde aus den Teilnehmern der *Estonian Children Personality Behaviour and*

Health Studie (ECPBHS) zusammengestellt. Die Probanden wurden in regelmäßigen Abständen bis zum 25. Lebensjahr mit Hilfe klinischer Tests und Interviews untersucht. Zur Erhebung angstassozierter Merkmale wurden das *State-Trait Anxiety Inventory* sowie das *Mini International Neuropsychiatric Interview* verwendet, aggressive Verhaltenstendenzen wurden mit dem *Life History of Aggression Interview* erhoben. Insgesamt wurden die Daten von 889 Jugendlichen ausgewertet. Hier zeigte sich ein signifikant niedrigeres Auftreten von affektiven Störungen und Angststörungen bei homozygoten Trägern des T-Allels verglichen mit homozygoten Trägern des G-Allels ($p=0,018$). Ebenso zeigte sich bei männlichen Testpersonen eine signifikant niedrigere Aggressionsbereitschaft bei homozygoten Trägern des T-Allels ($p=0,016$) (Laas et al., 2017).

In einer großen Studie konnten Zhou et al. die Assoziation verschiedener Polymorphismen und Haplotypen im TPH2-Gen mit angstassoziierten Merkmalen und Depression nachweisen. In einem Kollektiv von insgesamt 1789 Probanden (657 Afroamerikaner, 513 Finnen, 146 weiße US-Amerikaner und 382 Personen indianisch-amerikanischer Abstammung) wurden 16 SNPs im TPH2-Gen untersucht. Die Erfassung angstassozierter Merkmale erfolgte mit dem *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ) und dem *Eysenck Personality Questionnaire* (EPQ). In den Einzel-SNP-Analysen zeigte sich eine signifikante Assoziation der Polymorphismen C_8872342 und C_8872308 mit Ängstlichkeit und Depression in der Gruppe der weißen US-Amerikaner und der SNPs C_245410, C_15836061 und C_8376042 mit Depression in der Gruppe der Afroamerikaner. In der Haplotypanalyse zeigte sich für verschiedene Haplotypen im Haplotypblock 1b, welcher sechs Polymorphismen von Intron fünf bis acht umfasst, ein signifikanter Zusammenhang mit Ängstlichkeit, Depression und Suizidalität (Zhou et al., 2005).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mehrere Polymorphismen im TPH2-Gen in Assoziation zu ängstlichkeitsassoziierten Persönlichkeitszügen wie Neurotizismus und Schadensvermeidung stehen (Gutknecht et al., 2007; Reuter et al., 2007; Lehto et al., 2015) und einen Einfluss auf psychische Erkrankungen wie Depressionen und Angststörungen haben, welche in anderen Studien bereits mit Neurotizismus assoziiert werden konnten (Zhang et al., 2005; Zhou et al., 2005; Chi et al., 2013). Weiterhin können SNPs in diesem Gen die Aktivität des TPH2-Enzyms einschränken und somit den Serotoninstoffwechsel und die Aktivität des limbischen Systems beeinflussen.

3 Fragestellung

Schwindel allgemein tritt mit einer Lebenszeitprävalenz von 30% auf (Neuhauser und Lempert, 2009). Davon sind 30-50% auf psychogene Ursachen zurückzuführen (Dieterich und Eckhardt-Henn, 2004). Das Auftreten von phobischem Schwindel geht definitionsgemäß mit neurotischen Persönlichkeitsmerkmalen und einer ängstlichen und reaktiv-depressiven Primärpersönlichkeit einher (Brandt und Dieterich, 1986). Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit phobischem Schwindel häufig Depressionen und Angststörungen als Komorbiditäten aufweisen (Kapfhammer et al., 1997; Ardic und Atesci, 2006). Diese Eigenschaften spiegeln sich in den Facetten Ängstlichkeit und Depression der Domäne Neurotizismus im NEO-PI-R wider.

Das Serotonin- und Dopaminsystem scheinen für die Ausprägung der Persönlichkeit, insbesondere von angstassoziierten Merkmalen wie Neurotizismus, eine wichtige Rolle zu spielen (Lesch et al., 1996; Eley et al., 2003; Stein et al., 2005; Tochigi et al., 2006; Kim et al., 2013). Daher sind vor allem solche Gene als mögliche Kandidatengene von Interesse, welche die serotonerge und dopaminerge Neurotransmission beeinflussen.

In dieser Arbeit wurden acht Polymorphismen im TPH2-Gen untersucht, welches für die Tryptophanhydroxylase 2 codiert. Dieses Enzym wird vor allem im Hirnstamm exprimiert und katalysiert den ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der zentralen Serotoninsynthese (Walther und Bader, 2003). Varianten im TPH2-Gen konnten bereits mit psychiatrischen Erkrankungen wie ADHS, Suchterkrankungen, Panikstörungen, Depression und Angststörungen assoziiert werden (Zill et al., 2004; Sheehan et al., 2005; Zhang et al., 2005; Nielsen et al., 2008; Kim et al., 2009; Chi et al., 2013). Weiterhin konnte für einige Polymorphismen im TPH2-Gen ein Zusammenhang von Neurotizismus mit anderen angstassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen festgestellt werden (Gutknecht et al., 2007; Reuter et al., 2007; Lehto et al., 2015).

Die vorliegende Assoziationsstudie hat das Ziel, Zusammenhänge zwischen SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) im TPH2-Gen und Neurotizismus zu untersuchen. Ein weiteres Ziel besteht darin, mögliche genetische Risikofaktoren für phobischen Schwindel einzugrenzen, damit diese in nachfolgenden Studien untersucht werden können.

In dieser Studie wurden die Polymorphismen rs11178997, rs11178998, rs4341581, rs7954758, rs10784941, rs4565946, rs2129575 und rs1386493 hinsichtlich einer Assoziation zu erhöhten Punktwerten im Bereich Neurotizismus im NEO-Persönlichkeitsinventar in revidierter Fassung (NEO-PI-R) untersucht.

Fragestellung

Zur Erhebung der Daten erfolgte mittels iPLEX-Verfahren die Genotypisierung von 1946 neurologisch und psychiatrisch gesunden Probanden aus dem Großraum München. Die erreichten Punktwerte in der Hauptdomäne Neurotizismus sowie in den zugeordneten Facetten wurden anschließend mit den Genotypfrequenzen verglichen.

4 Material und Methoden

4.1 Vorbedingungen der Studie

In der hier vorliegenden Assoziationsstudie wurde der Zusammenhang von acht Polymorphismen im TPH2-Gen mit dem Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus sowie den zugeordneten Facetten Ängstlichkeit, Reizbarkeit, Depression, Soziale Befangenheit, Impulsivität und Verletzlichkeit untersucht.

Vor Einschluss in die Studie erfolgte eine ausführliche Aufklärung der Probanden über Ablauf und Zielsetzung der Studie, den vertraulichen Umgang mit Patientendaten und Blutproben sowie deren Anonymisierung. Alle Probanden, die einer freiwilligen Teilnahme zustimmten, unterzeichneten eine Einverständniserklärung. Ein Ethikvotum gemäß der Deklaration von Helsinki liegt vor.

4.2 Generierung der Stichprobe

Die Generierung der Stichprobe erfolgte über eine schriftliche Einladung, die per Post an zufällig ausgewählte Personen aus dem Raum München geschickt wurde. In dem Schreiben wurde kurz das Ziel der Studie erläutert und um Teilnahme gebeten.

Bei positiver Rückmeldung wurden die Personen in einem mehrstufigen Verfahren anhand festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich einer Eignung zur Studienteilnahme überprüft. Eingeschlossen wurden nur Probanden, die über 18 Jahre alt und deutscher Abstammung waren. Daher mussten Eltern und Großeltern aus Deutschland sein. Bei den Teilnehmern und deren biologischen Verwandten durften keine psychiatrischen Vorerkrankungen wie Essstörungen, Angststörungen, Depressionen, manische Störungen, Suizidversuche oder Suchterkrankungen vorliegen. Ebenso durften keine schweren neurologischen Krankheiten wie eine Parkinsonerkrankung, Schlaganfälle oder Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese, Multiple Sklerose oder dementielle Syndrome vorhanden sein.

Tabelle 4.1 (S. 54) zeigt eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4.1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter > 18 Jahre	Psychiatrische Vorerkrankungen
Deutsche Vorfahren (Eltern und Großeltern)	Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabusus
	Suizidversuche
	Schwere neurologische Erkrankungen
	Schädelhirntraumata in der Anamnese
	Schwindelerkrankungen
	IQ < 80
	Bei Blutsverwandten: Psychiatrische und neurologische Vorerkrankungen, Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabusus, Suizid(versuche)

In einem Telefonscreening erfolgte eine erste Auswahl geeigneter Probanden. Die Interessenten wurden am Telefon kurz über Ziel und Ablauf der Studie informiert und anschließend mit Hilfe eines standardisierten Fragenkatalogs gezielt zu psychiatrischen und neurologischen Vorerkrankungen interviewt. Hierzu wurden Fragen zur Erkennung von Essstörungen, Angststörungen, Alkohol- und Medikamentenabusus, Drogenkonsum, Depressionen und manischen Störungen sowie zu Suizidversuchen in der Anamnese gestellt. Die möglichen Probanden wurden außerdem zu psychiatrischen Therapien in ihrer Vergangenheit befragt. Eine Familienanamnese zu psychiatrischen Störungen, Suizid(versuchen), Medikamenten- und Drogenabusus sowie Alkoholmissbrauch bei Blutsverwandten wurde ebenfalls erhoben.

Wurden im Screening keine Hinweise auf das Vorliegen oben genannter Ausschlusskriterien gefunden, bekamen die Probanden einen ausführlichen Anamnesebogen zugeschickt. Darin wurde detailliert auf die medizinische Vorgeschichte eingegangen, unter anderem mit Fragen zu relevanten somatischen Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme, Nikotinabusus, Gedächtnisstörungen und Schwindelerkrankungen. Die bereits im Telefonscreening enthaltenen Fragen zu psychiatrischen Leiden wurden erneut aufgegriffen und auch die Familienanamnese hinsichtlich neuropsychiatrischer Vorerkrankungen wurde hier schriftlich dokumentiert. Des Weiteren wurden Daten zu Alter, Größe, Gewicht, Geburtsort, Familienstand, Schulabschluss, Berufsausbildung und Händigkeit erfasst.

Die Probanden wurden anschließend zu einem Termin in die Klinik eingeladen und wurden gebeten, den ausgefüllten Fragebogen mitzubringen, um eventuelle Fragen zur Anamnese nachträglich klären zu können.

In der Klinik erfolgten die Blutentnahme, eine orientierende klinisch-neurologische Untersuchung, ein klinisches Interview sowie eine Reihe neuropsychologischer Testverfahren. Das strukturierte klinische Interview (SKID I und SKID II) diente als Screeningmethode zum Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen der Testperson. Bei Patienten über 60 Jahren wurde zum Ausschluss eines dementiellen Syndroms der *Mini Mental State Test* (MMST) angewendet, das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) diente zur Erfassung wichtiger Ereignisse im Leben des Probanden. Zur Erhebung psychischer und psychiatrischer Erkrankungen bei Blutsverwandten wurde das *Family History Assessment Module* (FHAM) verwendet. Mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) wurde der Intelligenzquotient der Teilnehmer bestimmt.

Wurden in diesen Tests Hinweise auf das Vorliegen neurologischer, psychischer oder psychiatrischer Störungen gefunden, führte dies zum Ausschluss aus der Studie.

Abschließend wurden den Teilnehmern das NEO-Persönlichkeitsinventar sowie ein weiterer Anamnesebogen zur Bearbeitung mit nach Hause gegeben. Die Anamnese umfasste Fragen zu Schulabschluss, Berufsausbildung und zur aktuellen Tätigkeit des Probanden. Des Weiteren wurden Informationen zu sozialer Situation, Familienstand und Partnerschaft erfasst und die Teilnehmer wurden hinsichtlich bedeutender Lebensereignisse in Kindheit und Jugend befragt. Die Fragebögen wurden anschließend per Post zurück gesendet, eventuelle Rückfragen wurden telefonisch besprochen.

4.3 Neurologische Untersuchung, klinisches Interview und neuro-psychologische Testverfahren

4.3.1 Neurologische Untersuchung

Durch die orientierende klinisch-neurologische Untersuchung sollten schwerwiegende neurologische Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Die Probanden wurden hinsichtlich Läsionen im Bereich der Hirnnerven und sensomotorischer Defizite getestet. Weiterhin erfolgte eine Überprüfung der Muskeleigenreflexe. Stand- und Gangunsicherheit wurden mit Hilfe des Romberg-Stehversuchs und des Seiltänzer-Gangs beurteilt. Im Finger-Nase- und Finger-Finger-Versuch wurde das Vorliegen von Koordinationsstörungen untersucht. Zum Ausschluss eines Morbus Parkinson wurden typische Parkinsonzeichen wie Tremor, Rigor, Akinese und ein kleinschrittiges Gangbild überprüft. Hinweise auf neurologische Defizite führten zum Ausschluss aus der Studie.

4.3.2 Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID I und SKID II)

Mit dem strukturierten klinischen Interview für DSM-IV (SKID) können psychische Störungen gemäß dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) erkannt werden. Das SKID I dient der Diagnose von psychiatrischen Störungen, wie sie auf Achse I (aktuelles psychopathologisches Syndrom) des DSM-IV beschrieben sind. Das SKID II erfasst Persönlichkeitsstörungen entsprechend der Achse II des DSM-IV (Wittchen et al., 1997).

Für die vorliegende Studie wurde mit allen Probanden eine Screening-Version des SKID I und des SKID II durchgeführt, um bisher nicht bekannte psychische Störungen zu detektieren.

In einem strukturierten Leitfadeninterview wurden zunächst folgende psychische Erkrankungen der Achse I abgefragt: Affektive Störungen, Psychotische Störungen, Angststörungen, Essstörungen, Anpassungsstörungen, Somatoforme Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen.

Um Störungen der Achse II zu erkennen, wurden ein standardisierter Fragebogen und ein klinisches Interview eingesetzt. Dabei wurden die Probanden hinsichtlich paranoider, schizoider, schizotypischer, antisozialer, histrionischer, zwanghafter, vermeidend-selbstunsicherer sowie dependenter, narzisstischer und Borderline-Persönlichkeitsstörungen untersucht.

Für diese Studie wurden im Anschluss zudem Fragen zur Exploration von aktuellen und früher aufgetretenen Störungen der Achse IV (Psychosoziale und umgebungsbedingte Beeinträchtigungen) und Achse V (Globale Erfassung des Funktionsniveaus) gestellt. Ergaben sich hier Hinweise auf psychische Erkrankungen oder Persönlichkeitsstörungen, erfolgte der Ausschluss aus der Studie.

4.3.3 Mini Mental State Test (MMST)

Der *Mini Mental State Test* wird im klinischen Alltag häufig verwendet, um erste Hinweise auf kognitive Defizite zu erhalten. In dieser Studie wurde der MMST bei Teilnehmern über 60 Jahren durchgeführt, um eine beginnende dementielle Entwicklung auszuschließen.

Durch die Bearbeitung von insgesamt elf Fragenkomplexen können maximal 30 Punkte erreicht werden. Der Test ist in zwei Teile unterteilt. Im ersten Abschnitt müssen die Probanden mündlich Fragen beantworten und Aufgaben lösen, die sich auf die Bereiche Orientierung, Gedächtnis, Merkfähigkeit und Konzentration beziehen. Im Zweiten Abschnitt werden Fähigkeiten wie das Benennen von Dingen, das Befolgen von verbalen und schriftlichen Befehlen, Schreiben und visuokonstruktive Leistungen geprüft (Folstein et al., 1975). Ein Wert kleiner gleich 26 Punkten weist auf ein beginnendes kognitives Defizit hin und führte daher zum Ausschluss aus der Studie.

4.3.4 Family History Assessment Module (FHAM)

Das *Family History Assessment Module* dient der Erfassung von psychiatrischen Erkrankungen bei Verwandten ersten, zweiten und dritten Grades. Dabei werden Krankheitsbilder wie Alkohol- und Medikamentenabusus, Drogenabhängigkeit, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Persönlichkeitsstörungen und neurotische Tendenzen ermittelt. Zusätzlich werden psychiatrische Therapiesitzungen, stationäre psychiatrische Aufenthalte, Suizide und Suizidversuche abgefragt (Rice et al., 1995). Eine positive Familienanamnese für psychische Erkrankungen führte zum Ausschluss aus der Studie.

4.3.5 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)

Das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar erfasst kritische Lebensereignisse und Belastungssituationen sowie deren Einfluss auf die Persönlichkeitsentwicklung (Richter und Guthke, 1996).

Der Test besteht aus zwei Teilen. Im ersten werden retrospektiv 50 vorgegebene Lebensereignisse abgefragt, darunter auch vier Situationen, die durch ihr Nichtauftreten eine Belastung darstellen können. Die Ereignisse können dabei vom Probanden positiv oder negativ bewertet werden und stammen aus den fünf Gebieten allgemeine soziale Situationen, berufliche Situationen, Partnersituationen, Familiensituationen und traumatische Erlebnisse. Für Studierende wird der Fragenkatalog um zehn weitere Bereiche ergänzt, um Belastungen im Rahmen des Studiums zu ermitteln. Zu jedem genannten Lebensereignis werden anschließend vom Unter-

sucher zusätzliche Fragen gestellt, um genauere Informationen zu Bewertung und Bewältigung des Ereignisses, Zeitpunkt des Auftretens, Vorhersehbarkeit, Kontrollierbarkeit und von außen erfahrener sozialer Unterstützung zu erhalten.

Im zweiten Teil werden die Teilnehmer gebeten, eine Liste von 16 vorgegebenen Lebenszielen und Werten nach ihrer Relevanz in drei Kategorien einzuteilen. Anschließend wird der Proband befragt, inwiefern diese Lebensziele durch die im ersten Teil erfassten negativen Lebensereignisse beeinflusst wurden. Zum Abschluss werden dem Probanden zwei Fragen zur Beurteilung der subjektiven Vulnerabilität und Widerstandsfähigkeit gestellt. Aus den gewonnenen Daten können so individuelle Belastungswerte für jeden Probanden berechnet werden.

In dieser Studie konnten so Auffälligkeiten in der Persönlichkeitsstruktur erkannt werden, die unter Einbeziehung der weiteren Testergebnisse gegebenenfalls einen Ausschluss aus der Studie zur Folge hatten.

4.3.6 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision (HAWIE-R)

Der HAWIE-R ist ein Verfahren zu Messung der Intelligenz einer Person und ist für Probanden im Alter von 16 bis 74 Jahren geeignet.

Der Test setzt sich aus elf Untertests zusammen, die jeweils aus einem Verbal- und einem Handlungsteil bestehen und mit Punkten für Falsch- oder Richtigantworten bewertet werden.

Der Verbalteil umfasst folgende sechs Items: Allgemeines Wissen, Allgemeines Verständnis, Zahlnachsprechen, Rechnerisches Denken, Gemeinsamkeiten finden und dem Wortschatztest. Darin soll die verbal-theoretische Leistung einer Person untersucht werden.

Der anschließende Handlungsteil überprüft die praktischen Fähigkeiten eines Probanden und ist in fünf Untertests gegliedert: Zahlen-Symbol-Test, Bilderordnen, Bilderergänzen, Mosaik-Test und Figurenlegen.

Die erreichte Leistung einer Testperson wird dann mit der von Probanden der gleichen Altersklasse verglichen. Anhand altersnormierter Tabellen kann so der individuelle Intelligenzquotient (IQ) für den Verbalteil (Verbal-IQ) und den Handlungsteil (Handlungs-IQ) berechnet werden, aus denen im Anschluss ein Gesamt-IQ ermittelt wird. Der IQ gibt Hinweise auf die kognitiven Leistungen eines Probanden. Durch die Unterteilung in einen Verbal- und Handlungsteil kann zudem unterschieden werden, ob eine Person eher theoretisch oder praktisch begabt ist (Tewes, 1994). In dieser Studie wurde der Test bei allen Probanden angewendet. Studententeilnehmer, die einen IQ < 80 erreichten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

4.4 Das NEO-Persönlichkeitsinventar in revidierter Fassung

In dieser Arbeit wird der Zusammenhang von SNPs im TPH2-Gen mit den interindividuell verschiedenen Ausprägungen von Neurotizismus untersucht. Als Test zur Erfassung und Differenzierung individueller Persönlichkeitsmerkmale ist das NEO-Persönlichkeitsinventar in revidierter Fassung (NEO-PI-R) ein zentraler Punkt dieser Arbeit.

Die englischsprachige Originalfassung stammt von Costa und McCrae aus dem Jahr 1992. Die hier verwendete Fassung wurde von Ostendorf und Angleitner übersetzt und für den deutschsprachigen Raum adaptiert (Costa und McCrae, 1992; Ostendorf und Angleitner, 2004).

Die Studienteilnehmer erhielten jeweils ein Exemplar des NEO-PI-R-Fragebogens ausgehändigt, welchen sie zu Hause bearbeiteten und anschließend in der Klinik vorlegten.

4.4.1 Geschichte und Entstehung des NEO-PI-R

Die erste Version des NEO-Inventars (NEO-I) stammt aus dem Jahr 1978. Costa und McCrae entwarfen mit ihm einen Persönlichkeitsfragebogen, der die drei Dimensionen Neurotizismus, Extraversion und Offenheit für Erfahrungen abdeckte (McCrae und Costa, 1983).

Ihr System zur Erhebung der Persönlichkeitseigenschaften ähnelte den von Norman beschriebenen *Big Five*, umfasste jedoch noch nicht die Dimensionen Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Daraufhin erweiterten Costa und McCrae ihren Fragebogen um diese beiden Dimensionen und veröffentlichten 1985 das NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI), welches 1992 in revidierter Fassung unter dem Namen NEO-PI-R erschien und von dem es zudem eine Kurzversion, das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI), gibt (Costa und McCrae, 1985; Costa und McCrae, 1992).

4.4.2 Aufbau und Konzept

Das NEO-PI-R ist zunächst grob in die fünf Hauptdomänen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit gegliedert, die der Messung der fünf stabilen Persönlichkeitseigenschaften dienen. Jede Domäne ist weiter in sechs Subskalen (Facetten) unterteilt, die die zugeordnete Hauptdomäne genauer beschreiben. Dafür wird jede Facette durch jeweils acht Items detailliert abgebildet.

Festzuhalten ist, dass es sich bei den erhobenen Werten selbst bei sehr hohen oder niedrigen Ausprägungen nicht um Persönlichkeitsstörungen handelt, sondern nur um Eigenschaftstendenzen (Costa und McCrae, 1992). Tabelle 4.2 (S. 60) gibt eine Übersicht über die Domänen und Facetten der deutschsprachigen Version von Ostendorf und Angleitner.

Tabelle 4.2: Die fünf Hauptdomänen des NEO-PI-R und die ihnen zugeordneten Facetten

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

(Nach Ostendorf und Angleitner, 2004)

Aus der Unterteilung der Domänen und Facetten ergeben sich beim NEO-PI-R insgesamt 240 Aussagen zu Persönlichkeitsmerkmalen (Items), die auf einer fünfstufigen Skala von „völlig unzutreffend“ bis „völlig zutreffend“ beantwortet werden müssen. Der Fragebogen ist für weibliche und männliche Probanden ab 16 Jahren geeignet. Die Bearbeitungsdauer beträgt im Durchschnitt 30 bis 40 Minuten.

Das NEO-PI-R ist in zwei verschiedenen Versionen verfügbar. Bei der in dieser Studie verwendeten S-Form ist das Ziel die Selbsteinschätzung der Testperson. Die F-Form enthält eine Beschreibung der Items in der dritten Person und ermöglicht eine Einschätzung des Probanden durch Andere.

4.4.3 Interpretation

Zur korrekten Interpretation der Testergebnisse ist die Kenntnis der Bedeutung der verschiedenen Domänen und Facetten nötig. Während mit der Beurteilung der fünf Hauptdomänen die Persönlichkeit eines Probanden zunächst grob umschrieben werden kann, messen die einzelnen Facetten die spezifischen Eigenschaften. Sie spiegeln die gewohnten Verhaltens- und

Erlebensweisen eines Menschen wider. Beurteilt wird das typische Verhalten einer Person im zwischenmenschlichen Umgang sowie interindividuelle Unterschiede in den Bereichen Einstellung, Motivation und subjektives Erleben (Ostendorf und Angleitner, 2004). Insgesamt erlaubt die Beurteilung der Domänen und Facetten also eine umfassende Differenzierung der Persönlichkeit.

Im Folgenden werden die Hauptmerkmale jeder Domäne aufgeführt und die ihnen zugeordneten Facetten sowie die mit der jeweiligen Eigenschaft korrespondierende Adjektive aufgelistet (Ostendorf und Angleitner, 2004).

N: Neurotizismus

Diese Domäne beschreibt die emotionale Stabilität bzw. Labilität einer Person.

Hohe Punktswerte in diesem Bereich weisen auf eine starke emotionale Empfindlichkeit hin. Diese Personen neigen in Stresssituationen eher dazu, negative Emotionen wie Angst, Trauer, Verlegenheit, Wut und Scham zu empfinden und aus dem Gleichgewicht zu kommen. Charakteristisch sind ebenfalls unangepasste Vorgehensweisen bei der Stressbewältigung. Niedrige Scores dagegen sind ein Indikator für eine robuste und ausgeglichene Persönlichkeit. Negative Gefühle werden weniger stark erlebt, sodass die Personen weniger schnell aus der Fassung geraten.

Die Facetten N1-N6 zur differenzierten Beschreibung der Neurotizismus-Domäne sind in Tabelle 4.3 aufgelistet.

Tabelle 4.3: Facetten N1-N6 der Domäne Neurotizismus mit den korrespondierenden Adjektiven bei hoher bzw. niedriger Merkmalsausprägung

Facette	Hohe Merkmalsausprägung	Niedrige Merkmalsausprägung
N1: Ängstlichkeit	ängstlich, angespannt	angstfrei, entspannt
N2: Reizbarkeit	leicht aufgebracht	ausgeglichen
N3: Depression	bedrückt, hoffnungslos	optimistisch, frohgemut
N4: Soziale Befangenheit	gehemmt, schüchtern	selbstsicher
N5: Impulsivität	unkontrolliert, dranghaft	hohe Frustrationstoleranz
N6: Verletzlichkeit	gestresst, hilflos	robust, stabil

E: Extraversion

Diese Domäne differenziert zwischen Extraversion und Introversion. Sie bezieht sich vorwiegend auf das zwischenmenschliche Verhalten.

Personen mit einer hohen Ausprägung in diesem Bereich sind freundlich, kontaktfreudig und gesprächig und halten sich gerne in größeren Gruppen auf. Sie zeigen eine ausgeprägte Durchsetzungskraft, eine optimistische Lebenseinstellung und sind gute Unterhalter. Personen mit niedrigen Werten in dieser Domäne werden als introvertiert bezeichnet. Sie sind eher zurückhaltend und ziehen es vor alleine zu sein anstatt sich Gruppen anzuschließen, ohne jedoch zwingend damit unglücklich zu sein oder unter sozialen Phobien zu leiden. Introversion lässt sich daher nicht als das Gegenteil von Extraversion beschreiben, sondern vielmehr als das Fehlen von Eigenschaften, die für die Extraversion charakteristisch sind.

Die Facetten E1-E6 zur differenzierten Beschreibung der Domäne Extraversion sind in Tabelle 4.4 aufgelistet.

Tabelle 4.4: Facetten E1-E6 der Domäne Extraversion mit den korrespondierenden Adjektiven bei hoher bzw. niedriger Merkmalsausprägung

Facette	Hohe Merkmalsausprägung	Niedrige Merkmalsausprägung
E1: Herzlichkeit	freundlich, umgänglich	abweisend, kühl
E2: Geselligkeit	gesellig, gesprächig	distanziert, zurückgezogen
E3: Durchsetzungsfähigkeit	bestimmend, energisch	schwach, unentschlossen
E4: Aktivität	energievoll, lebhaft	gemächlich, passiv
E5: Erlebnissuche	abenteuerlustig	vorsichtig, bedächtig
E6: Positive Emotionen	ausgelassen, fröhlich	beherrscht, ernst

O: Offenheit für Erfahrungen

Diese Domäne erfasst die Aufgeschlossenheit gegenüber neuen Erfahrungen und Eindrücken. Sie umfasst sowohl das innere als auch das äußere Erleben.

Personen mit einem niedrigen Score in diesem Bereich sind in ihrem Denken und Handeln eher konservativ eingestellt und handeln nach den ihnen bekannten Konventionen. Sie bevorzugen das Vertraute und sind Veränderungen gegenüber zunächst skeptisch. Menschen mit einer hohen Punktzahl haben vielfältige Interessen, sind wissbegierig und zeigen sich bereit, die ihnen bekannten Konventionen zu überdenken, gegebenenfalls neu zu bewerten und neue Ideen auszuprobieren.

Die Facetten O1-O6 zur differenzierten Beschreibung der Domäne Offenheit für Erfahrungen sind in Tabelle 4.5 (S. 63) aufgelistet.

Tabelle 4.5: Facetten O1-O6 der Domäne Offenheit für Erfahrungen mit den korrespondierenden Adjektiven bei hoher bzw. niedriger Merkmalsausprägung

Facette	Hohe Merkmalsausprägung	Niedrige Merkmalsausprägung
O1: Offenheit für Fantasie	einfallsreich, fantasievoll	unkreativ, fantasielos
O2: Offenheit für Ästhetik	künstlerisch, poetisch	erdverbunden, amusisch
O3: Offenheit für Gefühle	einfühlend, sensitiv	gefühlsarm, nüchtern
O4: Offenheit für Handlungen	flexibel, probierfreudig	eingefahren, unflexibel
O5: Offenheit für Ideen	bildungshungrig	desinteressiert, denkfaul
O6: Offenheit für Werte- und Normensysteme	aufgeschlossen	engstirnig, dogmatisch

A: Verträglichkeit

Diese Domäne beschreibt die Art und Weise, wie sich eine Person in soziale Beziehungen einbringt.

Menschen mit einer hohen Ausprägung im Bereich Verträglichkeit zeigen sich altruistisch und sind darauf bedacht, ihre Mitmenschen zu unterstützen. Sie zeigen im Umgang mit anderen ein gütiges Verhalten und sind eher bereit, in Auseinandersetzungen nachzugeben. Zudem sind sie vom Wohlwollen ihres Gegenübers überzeugt und vertrauen auf deren Hilfsbereitschaft. Diejenigen, die eine niedrige Merkmalsausprägung aufweisen, zeigen sich eher feindselig und misstrauisch gegenüber anderen und haben Zweifel bezüglich der Intention ihrer Mitmenschen. Sie sind daher egozentrisch und wenig kooperativ. Eine extrem niedrige Merkmalsausprägung in diesem Bereich findet sich bei Personen mit antisozialen und narzistischen Persönlichkeitsstörungen.

Die Facetten A1-A6 zur differenzierten Beschreibung der Domäne Verträglichkeit sind in Tabelle 4.6 aufgelistet.

Tabelle 4.6: Facetten A1-A6 der Domäne Verträglichkeit mit den korrespondierenden Adjektiven bei hoher bzw. niedriger Merkmalsausprägung

Facette	Hohe Merkmalsausprägung	Niedrige Merkmalsausprägung
A1: Vertrauen	gutgläubig, vertrauensselig	misstrauisch, zynisch
A2: Freimütigkeit	aufrichtig, offenherzig	berechnend, unehrlich
A3: Altruismus	selbstlos, großzügig	egoistisch, eigennützig
A4: Entgegenkommen	großmütig, versöhnlich	rechthaberisch, streitsüchtig
A5: Bescheidenheit	anspruchslos, bescheiden	angeberisch, eitel, narzisstisch
A6: Gutherzigkeit	gütig, verständnisvoll	unbarmherzig, hart

C: Gewissenhaftigkeit

Diese Domäne beschreibt die individuelle Verhaltenstendenz in der Planung, Organisation und Ausführung von Aufgaben.

Menschen mit hohen Punktewerten sind zielstrebig, willensstark und entschlossen. Sie sind außerdem pünktlich, zuverlässig und gewissenhaft. Eine hohe Merkmalsausprägung korreliert mit schulischem und beruflichem Erfolg und kann auch als *will to achieve* umschrieben werden. Personen mit niedrigen Werten im Bereich Gewissenhaftigkeit zeigen dagegen weniger Anstrengungsbereitschaft um ihre Ziele zu erreichen. Eine niedrige Ausprägung in diesem Bereich geht mit geringeren akademischen Erfolgen einher.

Die Facetten C1-C6 zur differenzierten Beschreibung der Domäne Gewissenhaftigkeit sind in Tabelle 4.7 aufgelistet.

Tabelle 4.7: Facetten C1-C6 der Domäne Gewissenhaftigkeit mit den korrespondierenden Adjektiven bei hoher bzw. niedriger Merkmalsausprägung

Facette	Hohe Merkmalsausprägung	Niedrige Merkmalsausprägung
C1: Kompetenz	effektiv, umsichtig	ineffektiv, unbedacht
C2: Ordnungsliebe	ordentlich, pedantisch	nachlässig, unsystematisch
C3: Pflichtbewusstsein	gewissenhaft, genau	leichtfertig, unsorgfältig
C4: Leistungsstreben	eifrig, motiviert, arbeitsam	faul, arbeitsscheu, ziellos
C5: Selbstdisziplin	ausdauernd, hartnäckig	undiszipliniert, flatterhaft
C6: Besonnenheit	achtsam, reflektiert	unachtsam, kurzsichtig

4.4.4 Auswertung

Die insgesamt 240 Aussagen zu Persönlichkeitsmerkmalen werden vom Probanden auf einer fünfstufigen Skala von „völlig unzutreffend“ bis „völlig zutreffend“ beantwortet. Dabei entspricht die Bewertung „völlig unzutreffend“ -2 Punkten, empfindet der Proband die Aussage als für ihn „völlig zutreffend“ werden +2 Punkte vergeben. Liegt ein entsprechender Vermerk vor, müssen diese Werte anschließend umgepolt werden.

Durch Addition der erreichten Punkte in allen sechs Facetten innerhalb eines Persönlichkeitssbereichs werden dann die Röhpunktwerte für die jeweilige Domäne berechnet. Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Bereiche wurden mit Hilfe der PLINK v1.07 (Purcell et al., 2007) und R v2.13.0 (R Development Core Team, 2011) Software berechnet.

Die ermittelten Werte werden abschließend in einen Profilbogen eingetragen, welcher für verschiedene Normgruppen (geschlechts- und altersspezifisch) erhältlich ist. Die individuelle Merkmalsausprägung einer Testperson kann dann im Bezug auf die Vergleichsgruppe als „sehr niedrig“, „niedrig“, „durchschnittlich“, „hoch“ oder „sehr hoch“ eingestuft werden.

Wurden mehr als 25 Fragen nicht beantwortet oder ergibt sich in den Kontrollfragen ein Hinweis auf fehlerhafte Bearbeitung des Tests, sollte keine Auswertung erfolgen (Berth und Goldschmidt, 2006).

4.4.5 Gütekriterien

Objektivität

Die Objektivität eines Tests gibt an, inwiefern die Testergebnisse unabhängig vom Untersucher sind.

Im NEO-PI-R wird die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität durch standardisierte Fragebögen und detaillierte Anweisungen zur Auswertung gesichert. Durch genaue Vorgaben zur alters- und geschlechtsspezifischen Interpretation der Testergebnisse liegt ebenfalls eine gute Interpretationsobjektivität vor (Andresen und Beauducel, 2008).

Reliabilität

Die Reliabilität bezieht sich auf die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse. Sie wird mit Hilfe des Alpha-Koeffizienten (Cronbachs Alpha) gemessen. Um eine Reproduzierbarkeit der Messwerte annehmen zu können, sollte der Wert >0,65 sein.

Die internen Konsistenzen wurden für die Selbstbeurteilungs-Form anhand einer Stichprobe von 11724 nicht-klinischen und 279 klinischen Probanden verschiedenen Alters und Geschlechts untersucht. Hierfür erfolgte die Berechnung des Alpha-Koeffizienten (Cronbachs Alpha) für die fünf Hauptdomänen des NEO-PI-R und deren Facetten. Die einzelnen Domänen zeigen eine sehr gute interne Konsistenz mit Cronbachs Alpha um 0,90, für den Bereich Neurotizismus betrug der Alpha-Koeffizient 0,92 in der nicht-klinischen bzw. 0,95 in der klinischen Stichprobe (Tabelle 4.8). Für die hier vorgestellte Arbeit ist vor allem die interne Konsistenz der nicht-klinischen Stichprobe relevant, da nur Probanden ohne psychiatrische Vorerkrankungen eingeschlossen wurden. Die Werte für Cronbachs Alpha für die einzelnen Facetten lagen im Mittel bei 0,73 (Ostendorf und Angleitner, 2004).

Tabelle 4.8: Interne Konsistenz der Hauptdomänen der S-Form des NEO-PI-R für die Allgemeinbevölkerung (nicht-klinische Stichprobe) und für die klinische Stichprobe

Domänen	Alpha-Koeffizient (Cronbachs Alpha)	
	Allgemeinbevölkerung	Klinisch
Neurotizismus	0,92	0,95
Extraversion	0,89	0,91
Offenheit für Erfahrungen	0,89	0,89
Verträglichkeit	0,86	0,84
Gewissenhaftigkeit	0,90	0,90
Mittelwerte	0,90	0,91

Die Retest-Reliabilität oder auch Stabilität wurde für die S-Form über einen Zeitraum von zwei Monaten bis fünf Jahren nach der erstmaligen Teilnahme erhoben. Wie zu erwarten, nahm die Retest-Reliabilität mit zunehmendem zeitlichen Abstand ab. Die Retest-Koeffizienten der Hauptdomänen lagen dabei nach zwei Monaten im Mittel bei 0,90, die der Facetten bei 0,82. Nach fünf Jahren lag die Stabilität der Hauptdomänen im Mittel bei 0,75, die der Facetten bei 0,68 (Ostendorf und Angleitner, 2004).

Validität

Die Validität ist ein Maß für die Gültigkeit eines Tests. Zur Konstruktvalidierung werden im Manual verschiedene Validitätsuntersuchungen zur S- und F-Form dargestellt. Weiterhin belegen Faktorenanalysen die Übereinstimmung der NEO-PI-R-Skalen mit verschiedenen Persönlichkeitstests (Berth und Goldschmidt, 2006).

4.5 Rekrutierung der Schwindelpatienten

Die Rekrutierung von Patienten mit einer Schwindelerkrankung erfolgte in Kooperation mit dem Deutschen Schwindelzentrum (IFB, Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Schwindel, Gleichgewichts- und Augenbewegungsstörungen) im Klinikum Großhadern in München, sowie in der Sektion für molekulare und klinische Neurobiologie.

Die ausgewählten Patienten wurden über den Ablauf und eventuelle Risiken der Studie aufgeklärt und über die Gewinnung von genetischem Material sowie den Umgang mit den DNA-Proben informiert. Des Weiteren wurde eine ausführliche Anamnese anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben und den Probanden anschließend venöses Blut entnommen. Die gewonnene Blutprobe wurde für die Weiterverarbeitung und Lagerung in der Biobank aufbereitet. Anschließend erfolgte eine schriftliche Dokumentation und Digitalisierung aller erhobenen Daten.

Im Rahmen dieser Rekrutierung wurden auch Patienten mit phobischem Schwindel eingeschlossen, die als Stichprobe zur Untersuchung möglicher Kandidatengene für phobischen Schwindel dienen können.

4.6 Laborverfahren

Zur Gewinnung genomicscher DNA für die Genotypisierung der SNPs wurde jedem Probanden venöses Blut entnommen. Um eine in-vitro-Gerinnung zu vermeiden, wurden EDTA-Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht) verwendet. Zur Gewährleistung der Anonymisierung erfolgte eine Codierung der Blutröhrchen. In einer Zentrifuge wurde anschließend das Plasma von den zellulären Bestandteilen getrennt, abpipettiert und bei -80 °C eingefroren, der Blutkuchen wurde bis zur Weiterverarbeitung bei -20 °C gelagert. Alle Laborverfahren erfolgten gemäß standardisierter Protokolle.

4.6.1 DNA-Extraktion

Die DNA-Extraktion wurde mit dem *QIAamp DNA Blood Maxi Kit* (Qiagen, Hilden) durchgeführt. Das Prinzip der DNA-Extraktion beruht auf der Bindung der DNA an eine Silikagel-Membran in Gegenwart chaotroper Salze. Anschließend erfolgt nach einigen Waschschritten die Elution der DNA. Tabelle 4.9 zeigt die zur DNA-Extraktion verwendeten Reagenzien.

Tabelle 4.9: Reagenzien zur DNA-Extraktion mit dem *QIAamp DNA Blood Maxi Kit* (Qiagen, Hilden)

Reagenz	Menge	Verwendungszweck
10x PBS-Puffer	80 g NaCl, 2 g KCl, 14,4 g Na ₂ HPO ₄ , 2,4 g KH ₂ PO ₄ , Ad 1 l mit Aqua dest., NaOH	Herstellung von 1x PBS-Puffer
1x PBS-Puffer	100 ml 10x PBS-Puffer, 900 ml Aqua dest.	Resuspendierung des Blutkuchens
Qiagen Protease	500 µl	Abbau von Zellproteinen
Puffer AL (GHCi-haltig)	12 ml	Zelllyse
Puffer AW1 (GHCi-haltig)	5 ml	Entfernung von Zellrückständen
Puffer AW2 (Ethanol-haltig)	5 ml	Entfernung von Zellrückständen
QIAamp Maxi Spin Columns	50 ml	Bindung der DNA
Puffer AE (Tris-Puffer, pH >9,0)	1 ml	Elution der DNA
Ethanol (96-100%)	10 ml	Ausfällen der DNA

Zelllyse

Protokollgemäß wurde zunächst der Blutkuchen bei Zimmertemperatur aufgetaut und mit 1x PBS-Puffer auf ein Volumen von 10 ml aufgefüllt. Zur Lyse der Zellen wurde der Blutkuchen mit 500 µl Proteinase K (Qiagen Protease) versetzt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 12 ml des Guanidiniumhydrochlorid (GHCi)-haltigen Lysepuffers AL. GHCi zählt zu den chaotropen Salzen und erleichtert durch die Denaturierung von Proteinen die Freisetzung der

genomischen DNA und ermöglicht so die Bindung der DNA an die Silikagel-Membran. Auf einem Vortexer (Heidolph, Schwabach) wurden die Bestandteile für 60 Sekunden homogenisiert. Die Probe wurde anschließend bei einer Temperatur von 70 °C für 30 Minuten im Wasserbad inkubiert, um optimale Lysebedingungen herzustellen.

Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran

Im nächsten Schritt erfolgte die Bindung der DNA an die Silikagel-Membran. Um die DNA auszufällen wurden zunächst 10 ml Ethanol zugegeben und gemischt. Das Gemisch wurde dann schrittweise auf die QIAamp Maxi Säule übertragen. Nach jedem Schritt erfolgte die Zentrifugierung bei 3000 rpm für drei Minuten, bis die DNA vollständig auf die Membran übertragen war. Die Salzbedingungen und der pH-Wert im Lysat sorgen für eine selektive Bindung der DNA an die Membran. Proteine und Polysaccharide, die später die PCR stören würden, können somit nicht an die Silikagel-Oberfläche binden.

Reinigung und Elution der DNA

Zur Entfernung weiterer kontaminierender Substanzen wurde die Membran in zwei Waschschritten gereinigt. Im ersten Schritt wurden durch Zugabe von 5 ml Guanidiniumhydrochlorid-haltigem Puffer AW1 Protein- und RNA-Verunreinigungen herausgewaschen und die Proben für zwei Minuten bei 4000 rpm zentrifugiert. Zur Entfernung der GHCI-Salze wurden im zweiten Waschschritt 5 ml salzärmer, ethanolreicher Puffer AW2 zugegeben. Die Proben wurden anschließend bei 4000 rpm für 15 Minuten zentrifugiert.

Im letzten Schritt erfolgte die Elution der DNA von der Silikagel-Membran. In zwei Schritten wurde die Membran hierfür mit 1,5 ml alkalischem, Tris-haltigem AE-Puffer für je fünf Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und im Anschluss für jeweils zwei Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert. So kann sich die DNA durch Anheben des pH-Wertes von der Membran ablösen. Die Lösung wurde bis zur Weiterverarbeitung bei -80 °C aufbewahrt.

4.6.2 DNA-Konzentrationseinstellung mit PicoGreen

Für die Weiterverarbeitung der Proben wurden alle extrahierten DNA-Lösungen auf eine Konzentration von 50 ng/µl eingestellt. Die Konzentrationsmessung erfolgte mit dem Fluoreszenzfarbstoff PicoGreen (Invitrogen, Karlsruhe). Dies ist ein photosensibles Fluorophor, welches selektiv an Doppelstrang-DNA bindet. Der so entstandene DNA-Farbstoffkomplex absorbiert Licht mit einer Wellenlänge von 485 nm. Wird dieser wiederum durch Lichtbestrahlung in einen angeregten Zustand überführt, emittiert der Komplex Licht der Wellenlänge 520 nm, wobei die Intensität der Lichtemission proportional zur enthaltenen DNA-Konzentration ist. Durch eine Standardkurve kann so der DNA-Gehalt einer Probe gemessen werden. Die für die Konzentrationseinstellung benötigten Materialien sind in Tabelle 4.10 (S. 69) aufgelistet.

Tabelle 4.10: Verbrauchsmaterialien und Reagenzien zur Konzentrationseinstellung

Material, Reagenz, Gerät	Hersteller
Human genomic DNA 100 ng/ μ l	Clontech, Mountain View, USA
Quant iT PicoGreen dsDNA reagent	Invitrogen, Karlsruhe
Thermo Fast 96 Well Plate	ABgene, Hamburg
96 Well Flat Bottom Plate, black	Greiner Bio-one, Frickehausen
Conductive Roborack Tips (20 μ l, 200 μ l, 1000 μ l)	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Victor 3 Multilabel Counter 1420	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Wallac 1420 Workstation	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
WinPREP Software	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Optiplex GX620 Pentium 4 HT	Dell, Frankfurt

Erstellen der Standardkurve

Die Standardkurve wurde mit einem bekannten 100 ng/ μ l DNA-Standard (Clontech, Mountain View, USA) und autoklaviertem, destilliertem Wasser hergestellt. Hierfür wurde eine 1:2-Verdünnungsreihe mit den Messpunkten 100 ng/ μ l, 50 ng/ μ l, 25 ng/ μ l, 12,5 ng/ μ l, 6,25 ng/ μ l, 3,125 ng/ μ l und 1,5625 ng/ μ l erstellt. Die Vertiefung H1 diente als Referenzwert und enthielt DNA-freies, destilliertes Wasser.

Für eine hohe Messgenauigkeit wurden alle folgenden Schritte von einem Pipettierroboter (*Janus Automated Workstation*, Perkin Elmer, Massachusetts) ausgeführt. Die bei der DNA-Extraktion gewonnene Stammlösung wurde zunächst mit autoklaviertem, destilliertem Wasser im Verhältnis 1:10 vorverdünnt. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass die zu bestimmenden DNA-Konzentrationen innerhalb des optimalen Messbereichs des Fluoreszenzmessgeräts liegen.

Für die Messung der DNA-Konzentrationen der Standardkurve und der DNA-Stammlösung wurden die Proben auf eine schwarze *96 Well Flat Bottom Platte* (Greiner Bio-one, Frickehausen) aufgetragen. Jedes Feld der Platte wurde zunächst mit 50 μ l autoklaviertem, destilliertem Wasser gefüllt. Dann wurden jeweils 5 μ l der Standard-Verdünnungsreihe bzw. der verdünnten DNA-Stammlösung zugegeben. Schließlich erfolgte pro Vertiefung die Zugabe von 145 μ l des Fluoreszenzfarbstoffes PicoGreen (Invitrogen, Karlsruhe) in einer Endverdünnung von 1:200. Sowohl die DNA-Standardkurve als auch die Stammlösungen wurden in Duplikaten aufgetragen, um Messfehler zu vermeiden.

Die DNA-Konzentrationsmessung erfolgte mit Hilfe des *Fluoreszenzmessgeräts Victor 3 Multilabel Counter 1420* (Perkin Elmer, Massachusetts). Die mit dem Fluoreszenzfarbstoff PicoGreen versetzten Proben wurden mit Licht der Wellenlänge 485 nm angeregt und die Emissi-

onen der Wellenlänge 520 nm gemessen. Durch die ermittelten Fluoreszenzwerte der Standardkurve wurden mit Hilfe eines Computers (Optiplex GX620 Pentium 4 HT, Dell, Frankfurt) die DNA-Konzentrationen der Stammlösung und die für einen einheitlichen DNA-Gehalt von 50 ng/ μ l nötigen Mengen an autoklaviertem, destilliertem Wasser berechnet. Schließlich wurden alle Proben mit der *Janus Automated Workstation* auf ein Volumen von 500 μ l mit einem DNA-Gehalt von 50 ng/ μ l gebracht. Die Arbeitslösung wurde bis zur weiteren Prozessierung bei -80 °C gelagert.

4.6.3 Auswahl der SNPs und Genotypisierung

Die Auswahl der untersuchten SNPs erfolgte im Vergleich mit den bereits in der Datenbank *PubMed* publizierten Studien (NCBI, 2009). Es wurden vor allem solche Polymorphismen ausgewählt, für die bereits ein möglicher Einfluss auf das Genprodukt nachgewiesen werden konnte. Weitere Auswahlkriterien waren eine Lokalisation im Bereich von Exons oder in der Promotorregion, da Polymorphismen an dieser Stelle zu einem Aminosäureaustausch bzw. zu einer Änderung der Transkriptionsrate führen und somit das Genprodukt verändern können. Intronische SNPs können dieses über alternative Spleißvarianten ebenfalls beeinflussen. Weiterhin wurde nur solche SNPs genotypisiert, bei denen die minimale Allelfrequenz (MAF) für die europäische Referenzgruppe $\geq 1\%$ betrug.

In dieser Studie wurden acht Polymorphismen untersucht, von denen einer im potentiellen Promotorbereich lokalisiert ist, ein weiterer befindet sich im exonischen Bereich am 5'-Ende des Gens, bei allen weiteren handelt es sich um intronische SNPs. Weitere exonische SNPs wurden aufgrund einer MAF von <1% nicht in die Studie aufgenommen.

Tabelle 4.11 zeigt eine Übersicht über die untersuchten SNPs und deren Position im TPH2-Gen auf Chromosom 12 (NCBI dbSNP, 2017).

Tabelle 4.11: Untersuchte SNPs und deren Position im TPH2-Gen.

SNP	Position	Funktionelle Konsequenz
rs11178997	71938373	5' Genregion (2KB)
rs11178998	71938935	Exon (5'-Ende, nicht translatiert)
rs4341581	71941293	Intron
rs7954758	71942014	Intron
rs10784941	71942732	Intron
rs4565946	71942989	Intron
rs2129575	71946293	Intron
rs1386493	71961399	Intron

dbSNP Build ID: 150 (NCBI dbSNP, 2017).

Die acht untersuchten SNPs wurden mit dem iPLEX-Verfahren genotypisiert. Dadurch können mehrere Polymorphismen gleichzeitig in einem Reaktionsansatz untersucht werden.

Das Verfahren besteht aus insgesamt drei Schritten. Zuerst erfolgt eine klassische Polymerase-Kettenreaktion (PCR), bei der die den zu untersuchenden SNP flankierenden DNA-Sequenzen amplifiziert werden. Als nächstes folgt eine modifizierte PCR, bei der spezielle Extensionsprimer, welche direkt neben dem zu untersuchenden SNP binden, um jeweils eine Base verlängert werden. Diese entspricht dem polymorphen Locus und hat ein für das gesuchte Allel spezifisches Gewicht. Im letzten Schritt werden die Massen der so entstandenen Extensionsprodukte im MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation-Time of Flight Mass Spectrometry*) Massenspektrometer ermittelt.

Initiale PCR

Mittels konventioneller PCR wurden diejenigen DNA-Abschnitte amplifiziert, in welchen die zu untersuchenden Polymorphismen liegen. Für die PCR und die anschließende iPLEX-Reaktion wurde mit der Software AssayDesign 3.1 (Sequenom, San Diego) für jeden SNP ein Primerset zusammengestellt, welches aus je zwei PCR-Primern und einem Extensionsprimer besteht. Tabelle 4.12 zeigt die PCR-Primer 1 und 2. Für die PCR wurde ein Mastermix erstellt (Tabelle 4.13, S. 72).

Tabelle 4.12: Verwendete Primer für die PCR-Reaktion

SNP	PCR- Primer	Primersequenz	Amplikon- Länge
rs11178997	1	ACGTTGGATGGCTTGAGGCAATGGATATCT	98
	2	ACGTTGGATGGGCACATGTGATATTTGAC	
rs11178998	1	ACGTTGGATGATTCTTCTGCAGCAGGG	84
	2	ACGTTGGATGTTCCCTCTCAATCTCCGCCAG	
rs4341581	1	ACGTTGGATGTAATCCTAGAAAGGCAGGAA	88
	2	ACGTTGGATGCAACAAAAACCTGACTGTCG	
rs7954758	1	ACGTTGGATGTATTGCCAGGTTAGGAGGTC	100
	2	ACGTTGGATGTACCCCTGTTGGCTTGTG	
rs10784941	1	ACGTTGGATGAGGCATTATTATGATGCCTC	120
	2	ACGTTGGATGGATCCTTCTCGAGGTCAA	
rs4565946	1	ACGTTGGATGGTCCAGATGGGTTAAATGGC	95
	2	ACGTTGGATGGTTAGCAGCCCTGAGTTTC	
rs2129575	1	ACGTTGGATGGGAGCATTGGAAATAGGAG	84
	2	ACGTTGGATGATCATCCGGATCAATGCCTG	
rs1386493	1	ACGTTGGATGGCGTGATTATCCTACAGCTC	100
	2	ACGTTGGATGTGTCACAGTGAATGGGTGG	

Tabelle 4.13: Reagenzien des PCR-Ansatzes (Mastermix)

Reagenz (Konzentration)	Volumen in einer Reaktion	Hersteller
Autoklaviertes Wasser	1,850 µl	ELGA LabWater, Celle
PCR Puffer	0,625 µl	Qiagen, Hilden
MgCl ₂ (25 mM)	0,325 µl	Qiagen, Hilden
dNTP Mix (25 mM)	0,100 µl	ABgene, Hamburg
Primer Mix (je 500 nM)	1,000 µl	Qiagen, Hilden
HolstarTaq® Polymerase (5 U/µl)	0,100 µl	Qiagen, Hilden

Ein Pipettierroboter (Microlab, Hamilton) überführte je 2,5 µl (12,5 ng) der Proben-DNA und je 4 µl des Mastermix in die Vertiefungen einer *384 Well Platte* (ABgene, Hamburg). Die so entstandenen Reaktionsplatten wurden abzentrifugiert und in Thermocyclern (Applied Biosystems, Foster City) weiterverarbeitet.

Für die initiale Denaturierung der DNA wurde das Probenmaterial für fünf Minuten auf 95 °C erhitzt. Die folgenden Schritte der PCR wurden in 45 Zyklen wiederholt, um ausreichend Ausgangsmaterial für die eigentliche iPLEX-Reaktion zu gewinnen.

Zunächst wurden die Proben für 20 Sekunden auf 95 °C erhitzt, was zur Denaturierung der DNA führt. Für das *Annealing* wurden die Proben für 30 Sekunden auf eine Temperatur von 56 °C abgekühlt, was die Anlagerung der Primer an die DNA-Einzelstränge ermöglicht. Für die Elongation erfolgte erneut eine Erhitzung des DNA-Materials auf 72 °C für 60 Sekunden. Die Taq-Polymerase verlängert dabei die Primer am 3'-OH-Ende durch Anlagerung der entsprechenden dNTPs (Desoxyribonukleotide), sodass erneut eine Doppelstrang-DNA entsteht. Nach Ende des 45. Zyklus erfolgte eine finale Extensionsphase bei 72 °C für drei Minuten.

Programm der initialen PCR:

1. 95 °C (5 Minuten)
 2. 95 °C (20 Sekunden)
 3. 56 °C (30 Sekunden)
 4. 72 °C (1 Minute)
 5. 72 °C (3 Minuten)
- 45 Zyklen

Um abschließend überschüssige dNTPs zu entfernen, wurde das Reagenz *Shrimp Alkaline Phosphatase* (SAP; Sequenom, San Diego) verwendet. Die für den SAP-Mastermix benötigten Reagenzien sind in Tabelle 4.14 (S. 73) dargestellt.

Zu den Reaktionsprodukten der PCR wurden je 2 µl des SAP-Mastermix pipettiert. Anschließend wurden die Proben im Thermocycler (Applied Biosystems, Foster City) für 40 Minuten bei 37 °C inkubiert, dann wurde das SAP-Enzym durch Erhitzen des Reaktionsansatzes auf 85 °C für zehn Minuten irreversibel inaktiviert.

Die dephosphorylierten dNTPs können so nicht mehr anstatt der bei der iPLEX Reaktion verwendeten ddNTPs eingebaut werden und so die iPLEX Reaktion stören.

Tabelle 4.14: Reagenzien für den *Shrimp Alkaline Phosphatase* (SAP)-Mastermix

Reagenz	Volumen für eine Reaktion	Hersteller
Autoklaviertes Wasser	1,530 µl	ELGA LabWater, Celle
SAP-Puffer	0,170 µl	Sequenom, San Diego, USA
SAP-Enzym	0,300 µl	Sequenom, San Diego, USA

Extensions-Reaktion

Die eigentliche iPLEX-Reaktion besteht in der Einzelbasenverlängerung der Extensionsprimer. Sie wurden so gewählt, dass die Anlagerung direkt angrenzend an die interessierenden SNPs erfolgte. Die verwendeten Extensionsprimer sind in Tabelle 4.15 dargestellt.

Tabelle 4.15: Verwendete Primer für die Extensions-Reaktion

SNP	Extensionsprimer
rs11178997	ATTTTGACACAAGCGTACA
rs11178998	gTCCGCCAGCGCTGCT
rs4341581	TGACTGTCGTAACGCCTG
rs7954758	cgCTTGTGTTTCATTTCAGG
rs10784941	ggCTTCTAATTCCCCTGCTA
rs4565946	aATCAGCTAGTCACGGGG
rs2129575	agaAATGCCTGGACACTAAA
rs1386493	AATGCTGTTATTAATTGCACA

Die Reaktion entspricht einer modifizierten Form der konventionellen PCR. Bei dieser Methode werden anstatt der dNTPs sogenannte Didesoxynukleotide (ddNTPs) verwendet. Diese besitzen keine 3'-OH-Gruppe, sodass die Polymerase an dieses Ende keine weitere Base binden kann und ein Kettenabbruch erfolgt. Jeder Extensionsprimer wird so um genau ein ddNTP (ddATP, ddCTP, ddGTP oder ddTTP) verlängert. Die im iPLEX-Verfahren eingesetzten ddNTPs weisen außerdem spezielle funktionelle Gruppen auf, um eine eindeutige Unterscheidung ihrer spezifischen Massen vornehmen zu können. Auf diese Weise entstehen massenspezifische PCR-Produkte für jedes Allel eines SNPs, die dann mit dem MALDI-TOF-System analysiert werden können.

Je 2 µl der für die Extensions-Reaktion benötigten Reagenzien wurden auf die Felder der *384 Well Platte* (ABgene, Hamburg) zu den SAP-Reagenzien pipettiert. Die anschließende modifizierte PCR fand im Thermocycler (Applied Biosystems, Foster City) statt.

In Tabelle 4.16 sind die Materialien für den iPLEX-Mix aufgelistet.

Tabelle 4.16: Eingesetzte Reagenzien und Volumina für den iPLEX-Mix

Reagenz	Volumen für eine Reaktion
Autoklaviertes Wasser	0,755 µl
iPLEX Puffer Plus	0,200 µl
iPLEX Termination Mix	0,200 µl
Primer Mix (7 µM bis 14 µM)	0,804 µl
iPLEX Enzym	0,041 µl

Die initiale Denaturierung erfolgte bei einer Temperatur von 94 °C für 30 Sekunden.

Anschließend wurden die Proben für fünf Sekunden auf 94 °C erhitzt, was zur Denaturierung der DNA führt. Zur Anlagerung der Primer (*Annealing*) erfolgte eine Abkühlung auf 52 °C für fünf Sekunden. Dieser Vorgang wurde, ebenso wie der folgende Schritt, in fünf Zyklen wiederholt. Bei der Primerextension wird der Primer bei einer Temperatur von 80 °C für fünf Sekunden jeweils um eines der vier zugegebenen ddNTPs verlängert, danach erfolgt der Kettenabbruch. Denaturierung, *Annealing* und Elongation wurden in insgesamt 40 Zyklen wiederholt. Zuletzt erfolgte eine dreiminütige Elongation bei 72 °C.

Programm der Primer-Verlängerungs-PCR:

1. 94 °C (30 Sekunden)
 2. 94 °C (5 Sekunden)
 3. 52 °C (5 Sekunden)
 4. 80 °C (5 Sekunden)
 5. 72 °C (3 Minuten)
- 5 Zyklen
40 Zyklen

Nach der iPLEX-Reaktion folgte die Entsalzung der Proben, um die folgende Messung im Massenspektrometer nicht zu stören.

Messung im MALDI-TOF-Massenspektrometer

Das spezifische Gewicht der in der Extensions-Reaktion gewonnenen Produkte wurde mit dem *MassARRAY MALDI-TOF-System* (Sequenom, San Diego) analysiert. Dieses Verfahren basiert auf der matrixgestützten Massenspektrometrie und setzt sich aus dem MALDI-Prozess (*Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation*) und der anschließenden Flugzeitspektrometrie (*TOF-MS, Time of Flight Mass Spectrometry*) zusammen.

Für dieses Verfahren wurden jeweils 0,5 µl der zu analysierenden Lösung mit Hilfe des *Mass-ARRAY Point Nanodispensers* (Sequenom, San Diego) von der *384 Well Platte* (ABgene, Hamburg) auf Siliziumchips übertragen (SpectroCHIPS, Sequenom, San Diego). Die vorbereiteten Probeträger wurden dann in das Massenspektrometer überführt, wo die Messung der Extensionsprodukte erfolgte. Die DNA-Proben werden im Massenspektrometer mit einem gepulsten Laserstrahl beschossen und dadurch ionisiert. Anschließend werden die Ionen im elektrischen Feld beschleunigt und ihre Flugzeit (TOF, *Time of Flight*) im Vakuum bis zum Auftreffen auf die Detektorplatte gemessen. Anhand der gemessenen Flugzeiten kann das Masse-Ladungs-Verhältnis der Ionen bestimmt werden (Pusch et al., 2002; Whittaker et al., 2006). Aus den gewonnenen Daten wurde mit Hilfe der Analysesoftware TYPER Analyzer 3.3.0 (Sequenom, San Diego) der Genotyp der Extensionsprodukte bestimmt.

4.6.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit PLINK v1.07 (Purcell et al., 2007), R v2.13.0 (R Development Core Team, 2011) und Haplovie (Barrett et al., 2005) ausgeführt.

Mit dem exakten Fisher-Test wurde die Abweichung der Genotypverteilung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht überprüft. SNPs, bei denen es hier zu einer signifikanten Abweichung kam, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da in diesem Fall möglicherweise ein Genotypisierungsfehler vorliegt.

Um den genetischen Einfluss der untersuchten Polymorphismen im TPH2-Gen auf unterschiedliche Persönlichkeitsausprägungen im Bereich Neurotizismus und den zugeordneten Facetten Ängstlichkeit, Reizbarkeit, Depression, Soziale Befangenheit, Impulsivität und Verletzlichkeit zu untersuchen, wurde eine multiple lineare Regression unter Einbeziehung von Genotyp, Alter, Geschlecht und Bildungsgrad als Covariablen durchgeführt. Für den Genotyp-Effekt kam ein additives Modell zur Anwendung. Hier wurde der Genotyp entsprechend der Anzahl an Effekt-Allelen mit den Ziffern 0, 1 oder 2 kodiert.

Zur Haplotype-Analyse wurde die Haplovie-Software (Barrett et al., 2005) verwendet. Die Bestimmung der Haplotype-Blöcke erfolgte nach der Methode von Gabriel. Diese beschreibt ein Verfahren zur Einteilung von SNPs auf einem Chromosom zu Haplotypeblöcken. Die Einteilung der Haplotypeblöcke richtet sich dabei danach, wie stark die einzelnen SNPs zueinander im Kopplungsungleichgewicht stehen. Bei der Methode von Gabriel wird diese Kopplung durch den D'-Wert angegeben. Ein D'-Wert von 100 gibt an, dass die Allele immer gemeinsam vererbt werden, ein D'-Wert von 0 bedeutet, dass die Vererbung unabhängig voneinander stattfindet. Die Einteilung zu einem Haplotypeblock erfolgt für $D' > 95$ (Gabriel et al., 2002).

Der Haplovew-Algorithmus führt eine Einteilung in zwei Schritten durch: zuerst werden Regionen über ein *sliding window* identifiziert, deren begrenzende SNPs in hohem LD liegen. Anschließend werden daraus nicht überlappende Regionen ausgewählt, die eine minimale Anzahl an informativen SNPs im hohen LD enthalten (Taliun et al., 2014).

Die Bestimmung des p-Wertes erfolgte mit einem Permutationstest mit 50000 Permutationen. Damit ist auch für multiples Testen korrigiert. Haplotypen mit einer Frequenz <1% wurden ausgeschlossen.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ festgelegt, p -Werte $\leq 0,1$ wurden als Trend gewertet.

5 Ergebnisse

5.1 Beschreibung der Stichprobe

Um eine Assoziation der acht Polymorphismen rs11178997, rs11178998, rs4341581, rs7954758, rs10784941, rs4565946, rs2129575 und rs1386493 des TPH2-Gens mit dem Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus zu überprüfen, erfolgte die Genotypisierung der SNPs bei insgesamt 1946 Probanden. Zur Persönlichkeitsdiagnostik füllten alle Teilnehmer das NEO-Persönlichkeitsinventar in revidierter Fassung aus.

Dabei war mit 51,6% der Anteil an Frauen etwas höher als der Anteil an männlichen Probanden, welcher 48,4% betrug. Der Altersdurchschnitt der Stichprobe lag bei 50,86 Jahren, wobei der jüngste Teilnehmer zum Zeitpunkt der Studie 19, der älteste 79 Jahre alt war. 24,9% der Testpersonen hatten einen Hauptschulabschluss, 31,7% einen Realschulabschluss und 43,4% das Abitur. Eine Übersicht über die demographischen Variablen ist in Tabelle 5.1 dargestellt.

Tabelle 5.1: Alter, Geschlechtsverteilung und Bildungsstand der untersuchten Stichprobe

Alter in Jahren Mittelwert (SD)	Geschlecht n (%)		Bildungsstand n (%)			Gesamt n (%)
	männlich	weiblich	niedrig	mittel	hoch	
50,86 (16,00)	941 (48,4)	1005 (51,6)	485 (24,9)	616 (31,7)	845 (43,4)	1946 (100)

n=Anzahl; SD=Standardabweichung; Bildungsstand: niedrig=Hauptschule; mittel=Mittlere Reife; hoch=Abitur

Als Covariablen wurden Alter, Geschlecht und Bildungsstand in die Berechnungen miteinbezogen.

5.2 Beschreibung der Polymorphismen

Das TPH2-Gen liegt auf Chromosom 12q21.1. Es enthält elf Exons und umspannt 96451 Basenpaare. Von den acht untersuchten Polymorphismen liegen die sechs SNPs rs4341581, rs7954758, rs10784941, rs4565946, rs2129575 und rs1386493 im intronischen Bereich.

Der Polymorphismus rs11178997 ist im Upstreambereich lokalisiert, der SNP rs11178998 befindet sich in der untranslatierten Region am 5'-Ende des Gens.

Die Lage der acht Polymorphismen im TPH2-Gen zeigt Abbildung 5.1 (S. 78).

Ergebnisse

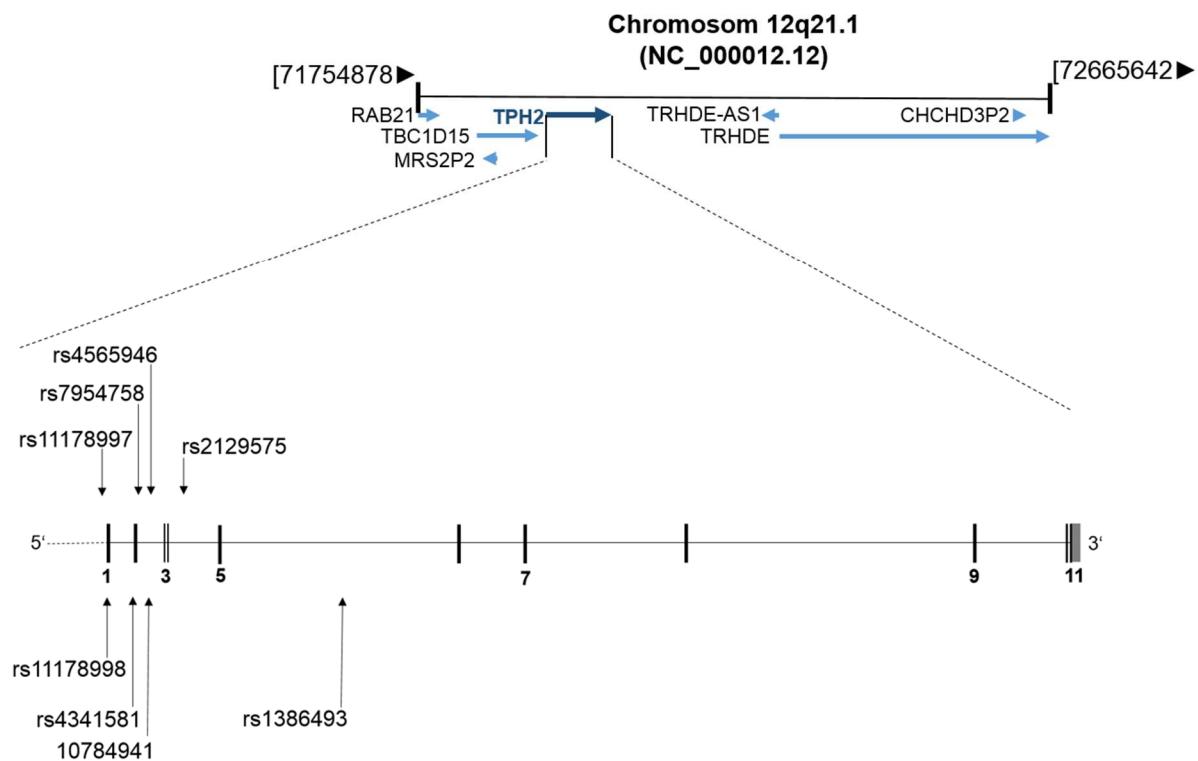


Abbildung 5.1: Lage der untersuchten Polymorphismen im TPH2-Gen auf Chromosom 12q21.1 (Modifiziert nach NCBI Gene, 2004).

Oben: Darstellung des TPH2-Gens und der benachbarten Gene auf Chromosom 12. Die Pfeilspitzen geben die Leserichtung an.

Unten: Darstellung der mRNA-Struktur des TPH2-Gens in Leserichtung von 5' nach 3'. Die vertikalen Linien stellen die Exons, die verbindenden horizontalen Linien die Introns dar. Die Position der Pfeilspitzen gibt die Lage der untersuchten SNPs an.

Die Genotypverteilung lag für alle Polymorphismen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE) (Tabelle 5.2).

Tabelle 5.2: Genotypverteilung und HWE der acht Polymorphismen des TPH2-Gens auf Chromosom 12

SNP	Position	Genotyp			Genotypanzahl			HWE	
		G1	G2	G3	G1	G2	G3		
		A1A1	A1A2	A2A2	A1A1	A1A2	A2A2	F	p- Wert
rs11178997	72332153	AA	AT	TT	13	239	1692	0,032	0,153
rs11178998	72332715	GG	GA	AA	12	238	1694	0,026	0,275
rs4341581	72335073	GG	GT	TT	4	150	1789	0,010	0,558
rs7954758	72335794	GG	GA	AA	12	239	1684	0,025	0,278
rs10784941	72336512	GG	GA	AA	496	917	497	0,040	0,082
rs4565946	72336769	TT	TC	CC	411	952	575	0,010	0,647
rs2129575	72340073	TT	TG	GG	112	668	1129	0,023	0,337
rs1386493	72355179	AA	AG	GG	43	519	1339	-0,020	0,440

A1: Allel mit minorer Frequenz; A2: Allel mit majorer Frequenz; HWE: Hardy-Weinberg-Equilibrium

5.3 Assoziation der Polymorphismen mit den Summenskalen im NEO-PI-R

Die Assoziation von Neurotizismus als Persönlichkeitsmerkmal mit den acht untersuchten Polymorphismen im TPH2-Gen wurde mit linearer Regression für die Domäne Neurotizismus des NEO-PI-R sowie für die einzelnen Facetten N1 bis N6 bestimmt.

5.3.1 Assoziation der Polymorphismen mit der Domäne Neurotizismus

Für zwei der acht untersuchten Polymorphismen konnten Assoziationen zur Domäne Neurotizismus identifiziert werden (Tabelle 5.3). Für rs4341581 zeigte sich dabei eine signifikante Assoziation ($p=0,008$), wobei der Genotyp GG mit höheren Punktwerten verbunden war (adjustierter MW: -20,964) als die Genotypen GT (adjustierter MW: -24,896) und TT (adjustierter MW: -28,828) (Tabelle 5.4, S. 80). Träger des Genotyps GG neigen daher eher zu höheren Ausprägungen im Bereich Neurotizismus als Träger der Allelkombinationen GT und TT. Für rs11178997 zeigte sich ein Trend ($p=0,091$), hier war der Genotyp TT mit höheren Werten verbunden.

Tabelle 5.3: Assoziation der acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens mit den Summenwerten der Domäne Neurotizismus im NEO-PI-R

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressions-koeffizient	p-Wert	Standard-abweichung
rs11178997	A	1944	-1,950	0,091	1,152
rs11178998	G	1944	-1,740	0,135	1,162
rs4341581	G	1943	3,932	0,008	1,485
rs7954758	G	1935	-1,653	0,156	1,165
rs10784941	G	1910	0,092	0,874	0,584
rs4565946	T	1938	-0,208	0,725	0,591
rs2129575	T	1909	-0,744	0,285	0,696
rs1386493	A	1901	-0,212	0,798	0,828

Signifikante Werte ($p<0,05$) sind dunkelblau, Trends ($p<0,1$) hellblau unterlegt, Effektallel=selteneres Allel in der Stichprobe

Ergebnisse

Tabelle 5.4: Adjustierte Mittelwerte der Domäne Neurotizismus für die acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens

SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs11178997	Genotyp	AA	AT	TT
	MW (\pm SD)	-32,147 (2,188)	-30,197 (1,079)	-28,247 (0,446)
rs11178998	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-31,758 (2,208)	-30,018 (1,089)	-28,278 (0,445)
rs4341581	Genotyp	GG	GT	TT
	MW (\pm SD)	-20,964 (2,880)	-24,896 (1,427)	-28,828 (0,434)
rs7954758	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-31,496 (2,209)	-29,878 (1,089)	-28,259 (0,448)
rs10784941	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-28,425 (0,720)	-28,519 (0,421)	-28,612 (0,719)
rs4565946	Genotyp	TT	TC	CC
	MW (\pm SD)	-28,716 (0,765)	-28,502 (0,422)	-28,288 (0,684)
rs2129575	Genotyp	TT	TG	GG
	MW (\pm SD)	-29,660 (1,147)	-28,927 (0,561)	-28,193 (0,532)
rs1386493	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (\pm SD)	-28,828 (1,454)	-28,655 (0,704)	-28,483 (0,498)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardabweichung; Genotypen, für die sich eine signifikante Assoziation zeigte, sind dunkelblau unterlegt, Trends sind hellblau markiert

5.3.2 Assoziation der Polymorphismen mit den Facetten N1-N6

Insgesamt konnten für vier der acht untersuchten Polymorphismen im TPH2-Gen Assoziationen mit den Facetten N1-N6 der Hauptdomäne Neurotizismus festgestellt werden. Für die Polymorphismen rs11178997 und rs4341581 zeigten sich hierbei signifikante Werte. Für die SNPs rs11178998 und rs7954758 zeigten sich Trends.

Im Folgenden werden die Assoziationen aller untersuchten Polymorphismen im TPH2-Gen mit den Facetten N1-N6 aufgeführt. Eine Übersicht über die signifikanten Ergebnisse zeigt Tabelle 6.1 auf Seite 90.

5.3.2.1 Assoziation mit der Facette N1 „Ängstlichkeit“

Für die Polymorphismen rs11178997, rs11178998 und rs7954758 konnten Assoziationen zu der Facette Ängstlichkeit nachgewiesen werden (Tabelle 5.5).

Der SNP rs11178997 zeigte hier einen signifikanten Wert ($p=0,044$). Der Genotyp TT (adjustierter MW: -4,844) war dabei mit höheren Ausprägungen in der Facette Ängstlichkeit assoziiert als die Genotypen AT (adjustierter MW: -5,436) und AA (adjustierter MW: -6,029) (Tabelle 5.6, S. 82). Homozygote Träger des T-Allels neigen also eher zu Ängstlichkeit als Träger des A-Allels.

Für die Polymorphismen rs11178998 und rs7954758 zeigten sich Trends ($p=0,063$ bzw. $p=0,064$). Hier war jeweils der Genotyp AA mit höheren Ausprägungen im Bereich Ängstlichkeit assoziiert.

Tabelle 5.5: Assoziation der acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens mit den Skalenwerten der Facette N1 „Ängstlichkeit“

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressions-koeffizient	p-Wert	Standard-abweichung
rs11178997	A	1944	-0,592	0,044	0,294
rs11178998	G	1944	-0,552	0,063	0,296
rs4341581	G	1943	0,589	0,120	0,379
rs7954758	G	1935	-0,550	0,064	0,297
rs10784941	G	1910	0,004	0,978	0,149
rs4565946	T	1938	-0,054	0,720	0,151
rs2129575	T	1909	-0,187	0,292	0,177
rs1386493	A	1901	-0,052	0,807	0,211

Signifikante Werte ($p<0,05$) sind dunkelblau, Trends ($p<0,1$) hellblau unterlegt, Effektallel=selteneres Allel in der Stichprobe

Ergebnisse

Tabelle 5.6: Adjustierte Mittelwerte der Facette N1 „Ängstlichkeit“ für die acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens

SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs11178997	Genotyp	AA	AT	TT
	MW (± SD)	-6,029 (0,557)	-5,436 (0,275)	-4,844 (0,113)
rs11178998	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (± SD)	-5,954 (0,562)	-5,402 (0,277)	-4,851 (0,113)
rs4341581	Genotyp	GG	GT	TT
	MW (± SD)	-3,793 (0,735)	-4,382 (0,364)	-4,971 (0,111)
rs7954758	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (± SD)	-5,930 (0,563)	-5,389 (0,277)	-4,848 (0,114)
rs10784941	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (± SD)	-4,931 (0,183)	-4,935 (0,107)	-4,939 (0,183)
rs4565946	Genotyp	TT	TC	CC
	MW (± SD)	-4,972 (0,195)	-4,916 (0,107)	-4,861 (0,174)
rs2129575	Genotyp	TT	TG	GG
	MW (± SD)	-5,211 (0,292)	-5,030 (0,143)	-4,850 (0,135)
rs1386493	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (± SD)	-5,003 (0,370)	-4,962 (0,179)	-4,921 (0,127)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardabweichung; Genotypen, für die sich eine signifikante Assoziation zeigte, sind dunkelblau unterlegt, Trends sind hellblau markiert

5.3.2.2 Assoziation mit der Facette N2 „Reizbarkeit“

Für den Polymorphismus rs4341581 konnte eine signifikante Assoziation ($p=0,012$) zu der Facette Reizbarkeit festgestellt werden (Tabelle 5.7, S. 83). Probanden mit dem Genotyp GG wiesen dabei höhere Werte auf (adjustierter MW: -3,931) als Träger der Genotypen GT (adjustierter MW: -4,778) und TT (adjustierter MW: -5,625) (Tabelle 5.8, S. 83). Homozygote Träger des G-Allels neigen also eher zu gereiztem Verhalten als hetero- und homozygote Träger des T-Allels.

Für die anderen Polymorphismen zeigten sich keine signifikanten Assoziationen und keine Trends.

Ergebnisse

Tabelle 5.7: Assoziation der acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens mit den Skalenwerten der Facette N2 „Reizbarkeit“

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressions-koeffizient	p-Wert	Standard-abweichung
rs11178997	A	1944	-0,216	0,412	0,263
rs11178998	G	1944	-0,177	0,505	0,265
rs4341581	G	1943	0,847	0,012	0,339
rs7954758	G	1935	-0,178	0,504	0,265
rs10784941	G	1910	-0,038	0,775	0,133
rs4565946	T	1938	-0,063	0,640	0,135
rs2129575	T	1909	-0,111	0,483	0,158
rs1386493	A	1901	0,001	0,996	0,189

Signifikante Werte ($p < 0,05$) sind dunkelblau unterlegt, Effektallel=selteneres Allel in der Stichprobe

Tabelle 5.8: Adjustierte Mittelwerte der Facette N2 „Reizbarkeit“ für die acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens

SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs11178997	Genotyp	AA	AT	TT
	MW (\pm SD)	-5,959 (0,499)	-5,744 (0,246)	-5,528 (0,102)
rs11178998	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-5,888 (0,504)	-5,711 (0,248)	-5,534 (0,102)
rs4341581	Genotyp	GG	GT	TT
	MW (\pm SD)	-3,931 (0,657)	-4,778 (0,325)	-5,625 (0,099)
rs7954758	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-5,877 (0,504)	-5,705 (0,248)	-5,533 (0,102)
rs10784941	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-5,587 (0,165)	-5,550 (0,096)	-5,512 (0,164)
rs4565946	Genotyp	TT	TC	CC
	MW (\pm SD)	-5,625 (0,175)	-5,561 (0,096)	-5,497 (0,156)
rs2129575	Genotyp	TT	TG	GG
	MW (\pm SD)	-5,734 (0,261)	-5,621 (0,128)	-5,508 (0,121)
rs1386493	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (\pm SD)	-5,551 (0,332)	-5,558 (0,161)	-5,565 (0,114)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardabweichung; Genotypen, für die sich eine signifikante Assoziation zeigte, sind dunkelblau unterlegt

5.3.2.3 Assoziation mit der Facette N3 „Depression“

Der Polymorphismus rs4341581 zeigte eine signifikante Assoziation ($p=0,046$) zu der Facette Depression (Tabelle 5.9, S. 84).

Ergebnisse

Personen, bei denen der Genotyp GG (adjustierter MW: -5,706) vorlag, zeigten höhere Werte für Depression und neigen damit eher zu depressiven Verstimmungen als Träger der Genotypen GT (adjustierter MW: -6,451) und TT (adjustierter MW: -7,196) (Tabelle 5.10).

Für die anderen Polymorphismen zeigten sich keine signifikanten Assoziationen und keine Trends.

Tabelle 5.9: Assoziation der acht untersuchten Polymorphismen des TPH-Gens mit den Skalenwerten der Facette N3 „Depression“

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressions-koeffizient	p-Wert	Standard-abweichung
rs11178997	A	1944	-0,474	0,102	0,290
rs11178998	G	1944	-0,439	0,134	0,293
rs4341581	G	1943	0,746	0,046	0,374
rs7954758	G	1935	-0,399	0,174	0,293
rs10784941	G	1910	-0,006	0,968	0,147
rs4565946	T	1938	-0,037	0,805	0,149
rs2129575	T	1909	-0,171	0,328	0,175
rs1386493	A	1901	0,010	0,960	0,208

Signifikante Werte ($p < 0,05$) sind dunkelblau unterlegt, Effektallel=selteneres Allel in der Stichprobe

Tabelle 5.10: Adjustierte Mittelwerte der Facette N3 „Depression“ für die acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens

SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs11178997	Genotyp	AA	AT	TT
	MW (\pm SD)	-8,020 (0,551)	-7,545 (0,272)	-7,071 (0,112)
rs11178998	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-7,955 (0,556)	-7,516 (0,274)	-7,077 (0,112)
rs4341581	Genotyp	GG	GT	TT
	MW (\pm SD)	-5,706 (0,725)	-6,451 (0,359)	-7,196 (0,109)
rs7954758	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-7,851 (0,556)	-7,460 (0,274)	-7,068 (0,113)
rs10784941	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-7,153 (0,181)	-7,147 (0,106)	-7,141 (0,181)
rs4565946	Genotyp	TT	TC	CC
	MW (\pm SD)	-7,175 (0,193)	-7,137 (0,106)	-7,099 (0,172)
rs2129575	Genotyp	TT	TG	GG
	MW (\pm SD)	-7,395 (0,288)	-7,230 (0,141)	-7,064 (0,134)
rs1386493	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (\pm SD)	-7,109 (0,365)	-7,128 (0,177)	-7,147 (0,125)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardabweichung; Genotypen, für die sich eine signifikante Assoziation zeigte, sind dunkelblau unterlegt

5.3.2.4 Assoziation mit der Facette N4 „Soziale Befangenheit“

Von den acht untersuchten Polymorphismen zeigte der SNP rs4341581 eine signifikante Assoziation ($p=0,002$) zu der Facette Soziale Befangenheit (Tabelle 5.11). Dabei war der Genotyp GG mit höheren Werten assoziiert (adjustierter MW: 0,234) als die Genotypen GT (adjustierter MW -0,710) und TT (adjustierter MW: -1,655) (Tabelle 5.12). Träger der Allelkombination GG neigen daher eher zu sozialer Befangenheit als Träger der Genotypen GT und TT.

Für die anderen SNPs zeigten sich keine signifikanten Assoziationen und keine Trends.

Tabelle 5.11: Assoziation der acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens mit den Skalenwerten der Facette N4 „Soziale Befangenheit“

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressions-koeffizient	p-Wert	Standard-abweichung
rs11178997	A	1944	-0,293	0,207	0,232
rs11178998	G	1944	-0,287	0,221	0,234
rs4341581	G	1943	0,945	0,002	0,299
rs7954758	G	1935	-0,257	0,272	0,234
rs10784941	G	1910	0,075	0,524	0,118
rs4565946	T	1938	0,061	0,607	0,119
rs2129575	T	1909	-0,185	0,186	0,140
rs1386493	A	1901	-0,184	0,269	0,166

Signifikante Werte ($p<0,05$) sind dunkelblau unterlegt, Effektallel=selteneres Allel in der Stichprobe

Tabelle 5.12: Adjustierte Mittelwerte der Facette N4 „Soziale Befangenheit“ für die acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens

SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs11178997	Genotyp	AA	AT	TT
	MW (\pm SD)	-2,122 (0,441)	-1,829 (0,217)	-1,536 (0,090)
rs11178998	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-2,111 (0,445)	-1,824 (0,219)	-1,538 (0,090)
rs4341581	Genotyp	GG	GT	TT
	MW (\pm SD)	0,234 (0,579)	-0,710 (0,287)	-1,655 (0,087)
rs7954758	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-2,045 (0,444)	-1,791 (0,219)	-1,537 (0,090)
rs10784941	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-1,503 (0,145)	-1,578 (0,085)	-1,653 (0,145)
rs4565946	Genotyp	TT	TC	CC
	MW (\pm SD)	-1,503 (0,154)	-1,564 (0,085)	-1,624 (0,138)
rs2129575	Genotyp	TT	TG	GG
	MW (\pm SD)	-1,867 (0,231)	-1,681 (0,113)	-1,496 (0,107)
rs1386493	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (\pm SD)	-1,881 (0,292)	-1,701 (0,142)	-1,521 (0,100)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardabweichung; Genotypen, für die sich eine signifikante Assoziation zeigte, sind dunkelblau unterlegt

5.3.2.5 Assoziation mit der Facette N5 „Impulsivität“

Für keinen der acht untersuchten Polymorphismen konnte eine Assoziation zu der Facette Impulsivität nachgewiesen werden (Tabelle 5.13 und Tabelle 5.14).

Tabelle 5.13: Assoziation der acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens mit den Skalenwerten der Facette N5 „Impulsivität“

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressions-koeffizient	p-Wert	Standard-abweichung
rs11178997	A	1944	-0,246	0,284	0,229
rs11178998	G	1944	-0,211	0,363	0,231
rs4341581	G	1943	0,416	0,159	0,296
rs7954758	G	1935	-0,192	0,406	0,231
rs10784941	G	1910	-0,057	0,622	0,116
rs4565946	T	1938	-0,141	0,229	0,118
rs2129575	T	1909	0,034	0,805	0,138
rs1386493	A	1901	-0,041	0,805	0,165

Effektallel=selteneres Allel in der Stichprobe

Tabelle 5.14: Adjustierte Mittelwerte der Facette N5 „Impulsivität“ für die acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens

SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs11178997	Genotyp	AA	AT	TT
	MW (\pm SD)	-2,907 (0,436)	-2,661 (0,215)	-2,416 (0,089)
rs11178998	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-2,842 (0,440)	-2,631 (0,217)	-2,421 (0,089)
rs4341581	Genotyp	GG	GT	TT
	MW (\pm SD)	-1,648 (0,573)	-2,064 (0,284)	-2,480 (0,086)
rs7954758	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-2,789 (0,439)	-2,602 (0,216)	-2,416 (0,089)
rs10784941	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-2,494 (0,143)	-2,437 (0,084)	-2,381 (0,143)
rs4565946	Genotyp	TT	TC	CC
	MW (\pm SD)	-2,607 (0,152)	-2,465 (0,084)	-2,322 (0,136)
rs2129575	Genotyp	TT	TG	GG
	MW (\pm SD)	-2,395 (0,228)	-2,427 (0,111)	-2,459 (0,106)
rs1386493	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (\pm SD)	-2,502 (0,290)	-2,467 (0,140)	-2,433 (0,099)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardabweichung

5.3.2.6 Assoziation mit der Facette N6 „Verletzlichkeit“

Zu der Facette Verletzlichkeit konnte ebenfalls für keinen der acht untersuchten Polymorphismen eine Assoziation festgestellt werden (Tabelle 5.15 und Tabelle 5.16).

Tabelle 5.15: Assoziation der acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens mit den Skalenwerten der Facette N6 „Verletzlichkeit“

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressions-koeffizient	p-Wert	Standard-abweichung
rs11178997	A	1944	-0,129	0,579	0,232
rs11178998	G	1944	-0,075	0,749	0,234
rs4341581	G	1943	0,391	0,192	0,299
rs7954758	G	1935	-0,077	0,741	0,234
rs10784941	G	1910	0,115	0,329	0,117
rs4565946	T	1938	0,026	0,829	0,119
rs2129575	T	1909	-0,124	0,377	0,140
rs1386493	A	1901	0,053	0,753	0,167

Effektallel=selteneres Allel in der Stichprobe

Tabelle 5.16: Adjustierte Mittelwerte der Facette N6 „Verletzlichkeit“ für die acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens

SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs11178997	Genotyp	AA	AT	TT
	MW (\pm SD)	-7,109 (0,441)	-6,980 (0,218)	-6,851 (0,090)
rs11178998	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-7,009 (0,445)	-6,934 (0,219)	-6,859 (0,090)
rs4341581	Genotyp	GG	GT	TT
	MW (\pm SD)	-6,121 (0,581)	-6,511 (0,288)	-6,902 (0,087)
rs7954758	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-7,004 (0,445)	-6,931 (0,219)	-6,857 (0,090)
rs10784941	Genotyp	GG	GA	AA
	MW (\pm SD)	-6,757 (0,145)	-6,872 (0,085)	-6,986 (0,144)
rs4565946	Genotyp	TT	TC	CC
	MW (\pm SD)	-6,834 (0,154)	-6,859 (0,085)	-6,884 (0,138)
rs2129575	Genotyp	TT	TG	GG
	MW (\pm SD)	-7,059 (0,231)	-6,937 (0,113)	-6,815 (0,107)
rs1386493	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (\pm SD)	-6,782 (0,293)	-6,839 (0,142)	-6,897 (0,100)

MW=adjustierter Mittelwert, SD=Standardabweichung

5.3.3 LD-Blockstruktur der acht Polymorphismen des TPH2-Gens

Die Bestimmung der Haplotypblöcke nach der Methode von Gabriel ergab auf Grundlage der hier verwendeten acht SNPs des TPH2-Gens einen Block bestehend aus den Variationen rs11178997, rs11178998, rs7954758, rs10784941 und rs4565946. Der SNP rs4341581 innerhalb der LD-Region wurde aufgrund einer zu geringen minimalen Allelfrequenz aus der Bestimmung ausgeschlossen. Die beiden weiter am 3'-Ende gelegenen Polymorphismen rs2129575 und rs1386493 sind nicht Teil eines LD-Blocks.

Abbildung 5.2 zeigt die LD-Blockstruktur der in dieser Arbeit untersuchten SNPs des TPH2-Gens.

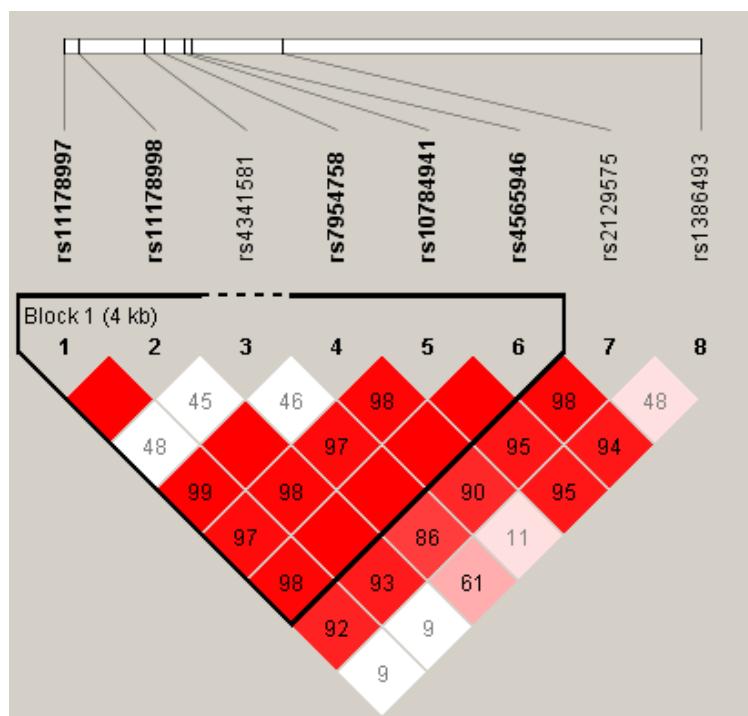


Abbildung 5.2: LD-Blockstruktur der acht untersuchten SNPs des TPH2-Gens in der Gesamtstichprobe. Der zu den jeweiligen SNP-Paaren gehörige D'-Wert wird durch die Zahlen in den Quadranten angegeben. Bei Quadranten ohne Zahlen entspricht der D'-Wert 100. Der D'-Wert liefert Informationen zur Abweichung vom LD, wobei ein Wert von 0 für eine Unabhängigkeit zwischen den Genorten spricht.

5.3.4 Haplotypanalyse

Die Analyse der Haplotypen zeigte einen Trend für einen Zusammenhang zwischen dem Haplotyp AGGAC, bestehend aus den Polymorphismen rs11178997, rs11178998, rs7954758, rs10784941 und rs4565946 und der Facette N1 „Ängstlichkeit“. Träger dieses Haplotyps wiesen niedrigere Werte (Score= -1,884; Sim. P-Wert=0,051) im Bereich Ängstlichkeit auf als Träger der anderen Haplotypen (Tabelle 5.17, S. 89).

Diese Ergebnisse spiegeln sich in den Einzel-SNP-Analysen von rs11178997, rs11178998 und rs7954758 wider. Hier zeigten sich für rs11178997 signifikant niedrigere Werte in der Facette N1 „Ängstlichkeit“ für den Genotyp AA. Für rs11178998 und rs7954758 ergab sich ein

Ergebnisse

Trend für niedrigere Werte im Bereich Ängstlichkeit für den Genotyp GG. Die nicht im Haplotyp enthaltenen Polymorphismen rs2129575 und rs1386493 zeigten keine signifikante Assoziationen oder Trends zu der Domäne Neurotizismus oder den Facetten N1-N6.

Tabelle 5.17: Assoziation der Haplotypen mit der Facette N1 „Ängstlichkeit“

SNP - ID	Haplotyp	Frequenz	Score	Sim. P-Wert
Block 1: rs11178997, rs11178998, rs7954758, rs10784941, rs4565946	TAAGT	0,457	-0,315	0,764
	TAAAC	0,432	0,910	0,366
	AGGAC	0,066	-1,884	0,051
	TAAGC	0,042	0,967	0,318

Sim. P-Wert=simulierter p-Wert; Trends ($p<0,1$) sind hellblau unterlegt

Für die Hauptdomäne Neurotizismus und die Facetten N2 bis N6 zeigten sich in der Haplotypeanalyse keine signifikanten Assoziationen und keine Trends.

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang der acht Polymorphismen rs11178997, rs11178998, rs4341581, rs7954758, rs10784941, rs4565946, rs2129575 und rs1386493 des TPH2-Gens mit dem Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus untersucht. Die SNPs rs4341581, rs7954758, rs10784941, rs4565946, rs2129575, rs1386493 liegen in Introns, der Polymorphismus rs11178997 ist im Upstreambereich lokalisiert und der SNP rs11178998 liegt im 5'-untranslatierten Bereich des TPH2-Gens.

Die Persönlichkeitsdiagnostik erfolgte mit Hilfe des NEO-PI-R. Dabei handelt es sich um einen Fragebogen, der interindividuelle Unterschiede in den Bereichen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit erfasst. Die fünf Domänen werden noch weiter in je sechs Facetten unterteilt. Zur Erfassung einer Assoziation zwischen den Genotypfrequenzen der acht untersuchten Polymorphismen und Neurotizismus wurden die erreichten Skalenwerte in der Domäne Neurotizismus und den sechs zugeordneten Facetten getrennt betrachtet.

Zusammenfassend konnte für die Domäne Neurotizismus sowie für die Facetten N1 bis N4 eine Assoziation zu Polymorphismen im TPH2-Gen festgestellt werden. Von den insgesamt acht untersuchten Polymorphismen zeigten sich für die vier SNPs rs11178997, rs11178998, rs4341581 und rs7954758 signifikante Werte und Trends (Tabelle 6.1).

Tabelle 6.1: Zusammenfassung der signifikanten Assoziationen und Trends der acht untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens mit Neurotizismus und den zugeordneten Facetten N1-N6

SNP	Domäne/Facetten	p-Wert	Genotyp	Haplotyp-Block 1
rs11178997	Domäne Neurotizismus	0,091	AA	
	Facette N1 „Ängstlichkeit“	0,044	AA	A
rs11178998	Facette N1 „Ängstlichkeit“	0,063	GG	G
rs4341581	Domäne Neurotizismus	0,008	TT	
	Facette N2 „Reizbarkeit“	0,012	TT	
	Facette N3 „Offenheit für Erfahrungen“	0,046	TT	
	Facette N4 „Soziale Befangenheit“	0,002	TT	
rs7954758	Facette N1 „Ängstlichkeit“	0,064	GG	G
rs10784941	Facette N1 „Ängstlichkeit“	0,978	AA	A
rs4565946	Facette N1 „Ängstlichkeit“	0,720	TT	C

Genotyp: Allelkombination mit den jeweils niedrigsten Werten auf der jeweiligen Skala; Genotypen, für die sich eine signifikante Assoziation zeigte, sind dunkelblau unterlegt, Trends sind hellblau markiert

Bei Betrachtung der Domäne Neurotizismus ergab sich eine signifikante Assoziation des Polymorphismus rs4341581 zu diesem Bereich. Träger des Genotyps GG wiesen signifikant höhere Werte für Neurotizismus auf. Für diesen SNP konnten ebenfalls signifikante Assoziationen zu den Facetten N2 „Reizbarkeit“, N3 „Depression“ und N4 „Soziale Befangenheit“ gezeigt werden. Träger des Genotyps GG wiesen hier jeweils signifikant höhere Werte auf.

Eine Assoziation zur Domäne Neurotizismus konnte ebenfalls für den SNP rs11178997 nachgewiesen werden. Für die Allelkombination TT zeigte sich ein Trend zu höheren Punktwerten im Bereich Neurotizismus. Für diesen Polymorphismus ergab sich weiterhin eine signifikante Assoziation zu der Facette N1 „Ängstlichkeit“, wobei Träger des T-Allels signifikant höhere Werte als homo- oder heterozygote Träger des A-Allels aufwiesen.

Für die SNPs rs11178998 und rs7954758 ergab sich für Träger der Allelkombination AA ein Trend zu höheren Werten im Bereich „Ängstlichkeit“.

Zu den Facetten N5 „Impulsivität“ und N6 „Verletzlichkeit“ konnte für keinen der acht untersuchten Polymorphismen im TPH2-Gen eine signifikante Assoziation oder ein Trend festgestellt werden.

Für die Polymorphismen rs10784941, rs4565946, rs2129575 und rs1386493 zeigten sich keine signifikanten Assoziationen zu Neurotizismus und den Facetten N1-N6 und keine Trends.

In der Haplotypanalyse zeigte sich eine Assoziation zwischen dem Haplotypeblock 1, welcher aus den Polymorphismen rs11178997, rs11178998, rs7954758, rs10784941 und rs4565946 besteht und der Facette N1 „Ängstlichkeit“. Träger des Haplotypen AGGAC zeigten dabei einen Trend zu niedrigeren Werten im Bereich Ängstlichkeit.

Diese Daten sind gut mit den Ergebnissen der Einzel-SNP-Analysen vereinbar. Für die Polymorphismen rs11178997, rs11178998 und rs7954758 zeigten sich hier ebenfalls signifikante Assoziationen und Trends zu der Facette N1 „Ängstlichkeit“. Der SNP rs4341581, für den signifikante Assoziationen zur Domäne Neurotizismus sowie den Facetten N2 „Reizbarkeit“, N3 „Offenheit für Erfahrungen“ und N4 „Soziale Befangenheit“ festgestellt werden konnten, ist im Haplotyp AGGAC nicht enthalten.

6.2 Diskussion der Methoden

Zusammensetzung der Stichprobe

Im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit wurden die DNA-Proben von insgesamt 1946 Probanden genotypisiert. Die Anzahl untersuchter Probanden ist wichtig für die Beurteilbarkeit einer Studie, da der Einfluss zufälliger Messfehler auf das Ergebnis mit zunehmendem Stichprobenumfang minimiert wird. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung setzte sich die Gruppe der Studienteilnehmer zu etwa gleichen Teilen aus weiblichen (51,6%) und männlichen (48,4%) Probanden zusammen. Das Geschlecht wurde als Covariable berücksichtigt. Da das Lebensalter die Ausprägung im Bereich Neurotizismus wesentlich beeinflussen kann, wurde das Alter als Covariable miteinbezogen. Jeronimus et al. zeigten, dass die Ausprägung im Bereich Neurotizismus etwa zur Hälfte durch Erfahrungen und individuelle Lebensereignisse geprägt wird, sodass sich der Punktewert in der Domäne Neurotizismus mit dem Alter in Abhängigkeit der Lebenserfahrungen verändern kann (Jeronimus et al., 2014). Personen unter 18 Jahren wurden nicht in die Studie miteinbezogen, da das NEO-PI-R-Manual erst für Probanden ab 16 Jahren ausreichend validiert wurde. Erste Studien an einer Stichprobe von 12-17-jährigen Jugendlichen zeigten jedoch eine hohe Replizierbarkeit der Testergebnisse (Ostendorf und Angleitner, 2004).

Hinsichtlich des Bildungsstandes wies die Stichprobe einen sehr hohen Anteil an Probanden mit hoher und mittlerer Schulbildung auf (43,4% bzw. 31,7%), während nur 24,9% der Teilnehmer einen niedrigen Abschluss hatten. Dies könnte auf ein größeres Interesse an medizinischen und wissenschaftlichen Themen von Menschen mit höherem Schulabschluss zurückzuführen sein. Studien zeigen eine Assoziation von niedrigen Neurotizismuswerten mit besseren akademischen Leistungen und höherem Intelligenzniveau (Bergold und Steinmayr, 2018). Da somit ein Zusammenhang zwischen Bildungsstand und Neurotizismus angenommen werden kann, wurde Bildung als Covariable miteinbezogen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Zum weiteren Screening der Probanden hinsichtlich ihrer Eignung zur Teilnahme an der Studie wurde ein mehrstufiges Verfahren zur Selektion der endgültigen Stichprobe durchgeführt.

Zu den wichtigsten Ausschlusskriterien zählten dabei psychiatrische Vorerkrankungen bei den Probanden selbst sowie bei Verwandten ersten und zweiten Grades. Psychische Vorerkrankungen können die Ausprägung im Bereich Neurotizismus stark beeinflussen. So konnten Saulsman et al. in einer Metaanalyse eine positive Korrelation mit psychopathologischen Störungen aus dem Bereich der Persönlichkeitsstörungen nachweisen. Hierzu zählten schizoide, schizotypische, paranoide, dependente, vermeidend-selbstunsichere und Borderline-Persönlichkeitsstörungen (Saulsman und Page, 2004). Weitere Studien zeigten eine Assoziation zu Depressionen und Angststörungen (Boyce et al., 1991; Clark et al., 1994; Jorm et al., 2000;

Bienvenu et al., 2004). Um die Beeinflussung der Punktwerte in der Domäne Neurotizismus durch die genannten Komorbiditäten auszuschließen, wurde vom Einschluss von Personen mit psychischen Vorerkrankungen abgesehen. Hierzu diente neben einer umfassenden Anamnese das strukturierte klinische Interview (SKID I und SKID II für DSM-IV). Das Screening bezüglich psychiatrischer Vorerkrankungen bei Blutsverwandten erfolgte mit dem *Family History Assessment Module* (FHAM). Die Tests wurden mit Hilfe standardisierter Fragebögen durchgeführt, um eine möglichst hohe Objektivität bei der Beurteilung der psychischen Komorbiditäten zu gewährleisten.

Personen mit neurologischen Grunderkrankungen wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Bei Patienten über 60 Jahren wurde zum Ausschluss einer dementiellen Entwicklung der *Mini Mental State Test* (MMST) durchgeführt. Patienten mit zu geringen Punktwerten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, um ein korrektes Verstehen und Bearbeiten des Persönlichkeitsfragebogens zu gewährleisten. Zu diesem Zweck mussten alle Teilnehmer ebenfalls den Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in revidierter Fassung (HAWIE-R) bearbeiten. Personen mit einem IQ < 80 wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Wichtige Lebensereignisse wurden mit dem Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) dokumentiert. Wie bereits oben beschrieben, können *Life-Events* die Ausprägung des Persönlichkeitstyps Neurotizismus beeinflussen (Jeronimus et al., 2014). Auffälligkeiten in diesem Bereich führten daher unter Einbeziehung der weiteren Testergebnisse gegebenenfalls zum Ausschluss.

Zur korrekten Durchführung aller Tests wurden alle Mitarbeiter der Studie ausführlich in die korrekte und sachgemäße Testanwendung und -auswertung eingeführt. Im Verlauf erfolgte eine regelmäßige Evaluation durch die Studienleitung, um die vom Testleiter abhängige Beeinflussung der Ergebnisse möglichst zu minimieren.

Persönlichkeitsdiagnostik

Zur Erfassung der Persönlichkeitsstruktur der Probanden und insbesondere zur Feststellung der individuellen Ausprägung im Bereich Neurotizismus, diente in der vorliegenden Studie das NEO-Persönlichkeitsinventar in revidierter Fassung. Den Probanden wurde die S-Form des Test-Sets ausgehändigt und mit einer kurzen Instruktion zur Testanwendung mit nach Hause gegeben. Daher erfolgte die Bearbeitung nicht unter standardisierten Bedingungen. Obwohl so eine ausreichende Bearbeitungszeit gewährleistet wird und ein „zufälliges Beantworten“, wie es häufig in Gruppentestungen der Fall ist, reduziert werden kann (Ostendorf und Angleitner, 2004), sind Fehler bei der Bearbeitung durch eine mangelnde Testanweisung denkbar. Durch die Abwesenheit von geschultem Personal waren bei der Bearbeitung außerhalb der Klinik keine Rückfragen möglich. Dies kann auch zu nicht vollständig ausgefüllten

Fragebögen führen, was jedoch bei Überschreitung der Anzahl der maximal zulässigen fehlenden Antworten gemäß dem Testmanual zum Ausschluss führte. Kognitive Defizite, die zu einer fehlerhaften Bearbeitung des NEO-PI-R führen könnten, wurden mit dem MMST und dem HAWIE-R ausgeschlossen.

Des Weiteren enthält das NEO-PI-R keine Skalen zur Messung von Antwortstilen. Somit ist es nicht auszuschließen, dass vor allem sozial erwünschte Antworten vom Probanden gewählt werden. Daher sieht der Test am Ende des Fragebogens drei Kontrollfragen A, B und C zur Detektion nicht-valider Testprotokolle vor. Diese stellen sicher, dass alle Fragen ehrlich und zutreffend (A), vollständig (B) und korrekt (C) beantwortet werden. Unvollständige Fragebögen sowie starke Ablehnung auf die Frage A führen zum Studienausschluss. Durch diese Zusatzfragen können also falsch oder nicht sorgfältig ausgefüllte Tests detektiert und gegebenenfalls verworfen werden. Die Gefahr, aus Gründen der sozialen Erwünschtheit inkorrekte Angaben zu machen und so die Ergebnisse zu verfälschen, besteht jedoch weiter und kann so zur geminderten Validität des Persönlichkeitsfragebogens führen.

Weitere Verfälschungen können durch die sogenannte „Zustimmungs-“ bzw. „Neinsagetendenz“ auftreten. Ostendorf und Angleitner zeigten, dass in der deutschsprachigen S-Form des NEO-PI-R 99% der Probanden bei weniger als 152 Items zustimmend antworten. Werden also mehr als 152 Fragen mit Zustimmung beantwortet, so ist das Testprotokoll nur fragwürdig gültig, da eine „Zustimmungstendenz“ nicht ausgeschlossen werden kann. Gleiches gilt für die „Neinsagetendenz“. Werden weniger als 63 Fragen mit ja beantwortet, ist der Antwortbogen nur mit Vorsicht zu werten, da Studien zufolge 99% der deutschen Probanden in der S-Form mehr als 63 der Items zustimmend beantworten (Ostendorf und Angleitner, 2004). Zur Verbesserung der Validität erfolgte demnach bei Verdacht auf eine „Ja-“ bzw. „Neinsagetendenz“ der Ausschluss aus der Studie.

Ethnische Abstammung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Assoziationsstudie, welche den Einfluss bestimmter Allelhäufigkeiten und Genotypfrequenzen auf die Ausprägung im Persönlichkeitszug Neurotizismus untersucht. Zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen kann die Verteilung der Allele stark variieren, sodass zur Vergleichbarkeit mit anderen Datensätzen in einer Studie jeweils nur Personen der gleichen ethnischen Abstammung untersucht werden sollten. In diese Arbeit wurden deshalb nur Probanden deutscher Abstammung eingeschlossen. Kriterium hierfür war, dass sowohl Eltern als auch Großeltern aus Deutschland stammen mussten. Zur Zusammenstellung einer repräsentativen Stichprobe wurden in dieser Studie randomisiert Einladungen zur Teilnahme an Einwohner des Großraums München verschickt.

Die Tabellen 6.2 bis 6.5 (S. 95-97) zeigen den Vergleich der statistisch signifikanten Polymorphismen und Trends der hier untersuchten Stichprobe mit den im *1000 Genomes-Projekt* gesammelten Daten zur Allel- und Genotypverteilung verschiedener Ethnien (The 1000 Genomes Project, 2014). Da die Probanden der vorliegenden Studie alle europäischer Abstammung waren, ist besonders der Vergleich mit der CEU-Gruppe bedeutend, da sich diese ebenfalls aus Personen mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa zusammensetzt. Die Korrelation mit den Allelhäufigkeiten in den ethnischen Gruppen der Han-Chinesen (CHB), Japaner (JPT) und Yoruba (YRI) dient der Abschätzung der Replizierbarkeit der Studienergebnisse in anderen Populationen.

Im Polymorphismus rs11178997 überwiegt in unserer Stichprobe das T-Allel mit 93,2%, das A-Allel ist mit 6,8% vertreten. Der Genotyp TT trat mit 87% am häufigsten auf, der Genotyp AT lag bei 12,3%, AA bei 0,7%. Die Daten zeigen damit eine hohe Übereinstimmung mit den im *1000 Genomes-Projekt* gewonnenen Daten der CEU-Gruppe. Die JPT-Gruppe wies ebenfalls ähnliche Zahlen auf. Für die chinesische und afrikanische Gruppe zeigten die Werte eine größere Abweichung, sodass die Replizierbarkeit der von uns gewonnenen Daten in diesen Populationen gegebenenfalls nur eingeschränkt möglich ist (Tabelle 6.2).

Tabelle 6.2: Vergleich der Allelverteilung (relative Häufigkeiten) des Polymorphismus rs11178997 in der Münchener Stichprobe mit Referenzwerten aus verschiedenen Populationen aus dem *1000 Genomes-Projekt*

rs11178997	n	Allelhäufigkeiten		Genotyphäufigkeiten		
		A	T	AA	AT	TT
Münchener Stichprobe	3888	0,068	0,932	0,007	0,123	0,870
CEU	198	0,076	0,924	0,010	0,131	0,859
CHB	206	0,165	0,835	0,010	0,311	0,680
JPT	208	0,101	0,899	0,010	0,183	0,808
YRI	216	0,218	0,782	0,037	0,361	0,602

n: Anzahl der untersuchten Allele; CEU: Einwohner aus Utah (USA) mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa; CHB: Han-Chinesen aus Peking (China); JPT: Japaner aus Tokio (Japan); YRI: Yoruba aus Ibadan (Nigeria)

Der SNP rs11178998 zeigt ebenfalls eine hohe Replizierbarkeit. In der Münchener Stichprobe wies das A-Allel eine Häufigkeit von 93,3%, das G-Allel von 6,7% auf. Der Genotyp AA trat mit 87,1% am häufigsten auf, der Genotyp AG lag bei 12,2%, GG bei 0,6%. Die Werte zeigen nur eine minimale Abweichung von der Referenzgruppe der europäischstämmigen Amerikaner. Für die Gruppe der JPT zeigen sich ebenfalls nur geringe Abweichungen bei den Allel- und Genotyphäufigkeiten. Bei der CHB-Gruppe ist das G-Allel im Vergleich zur CEU- bzw. Münchener Gruppe etwas häufiger vertreten, dementsprechend zeigten sich deutliche Abweichungen in den Genotyphäufigkeiten. In der untersuchten afrikanischen Bevölkerung tritt das G-Allel nicht auf (Tabelle 6.3, S. 96).

Diskussion

Tabelle 6.3: Vergleich der Allelverteilung (relative Häufigkeiten) des Polymorphismus rs11178998 in der Münchener Stichprobe mit Referenzwerten aus verschiedenen Populationen aus dem *1000 Genomes-Projekt*

rs11178998	n	Allelhäufigkeiten		Genotyphäufigkeiten		
		A	G	AA	AG	GG
Münchener Stichprobe	3888	0,933	0,067	0,871	0,122	0,006
CEU	198	0,924	0,076	0,859	0,131	0,010
CHB	206	0,835	0,165	0,680	0,311	0,010
JPT	208	0,899	0,101	0,808	0,183	0,010
YRI	216	1,000	0,000	1,000	0,000	0,000

n: Anzahl der untersuchten Allele; CEU: Einwohner aus Utah (USA) mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa; CHB: Han-Chinesen aus Peking (China); JPT: Japaner aus Tokio (Japan); YRI: Yoruba aus Ibadan (Nigeria)

Für rs4341581 zeigte sich im Vergleich zu den oben genannten untersuchten Polymorphismen eine etwas größere Abweichung von der Gruppe der CEU. Während das G-Allel in unserer Studie mit 4,1% und das T-Allel mit 95,9% vertreten waren, zeigt sich in der CEU-Gruppe eine Verteilung von 1% für das G-Allel und 99% für das T-Allel. Der Genotyp TT trat in der Münchener Stichprobe mit 92,1% am häufigsten auf, der Genotyp GT lag bei 7,7%, GG bei 0,2%. In der CEU-Gruppe ist der Genotyp GG nicht vertreten, der Genotyp TT überwiegt hier mit 98%. Dennoch handelt es sich um eine vergleichsweise geringe Abweichung, sodass trotzdem von einer ausreichenden Replizierbarkeit ausgegangen werden kann. Die CHB-Gruppe weist ähnliche Werte wie die CEU-Gruppe auf, sodass auch hier von einer genügenden Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der Münchener Stichprobe ausgegangen werden kann. Bei der japanischen und afrikanischen Population wiesen alle untersuchten Probanden ausschließlich das T-Allel auf (Tabelle 6.4).

Tabelle 6.4: Vergleich der Allelverteilung (relative Häufigkeiten) des Polymorphismus rs4341581 in der Münchener Stichprobe mit Referenzwerten aus verschiedenen Populationen aus dem *1000 Genomes-Projekt*

rs4341581	n	Allelhäufigkeiten		Genotyphäufigkeiten		
		G	T	GG	GT	TT
Münchener Stichprobe	3886	0,041	0,959	0,002	0,077	0,921
CEU	198	0,010	0,990	0,000	0,020	0,980
CHB	206	0,005	0,995	0,000	0,010	0,990
JPT	208	0,000	1,000	0,000	0,000	1,000
YRI	216	0,000	1,000	0,000	0,000	1,000

n: Anzahl der untersuchten Allele; CEU: Einwohner aus Utah (USA) mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa; CHB: Han-Chinesen aus Peking (China); JPT: Japaner aus Tokio (Japan); YRI: Yoruba aus Ibadan (Nigeria)

Für den Polymorphismus rs7954758 betrug in unserem Kollektiv die Häufigkeit des A-Allels 93,2%, während 6,8% der Studienteilnehmer Träger des G-Allels waren. Der Genotyp AA trat mit 87% am häufigsten auf, der Genotyp AG lag bei 12,4%, GG bei 0,6%. Diese Werte stimmen weitgehend mit den im *1000 Genomes-Projekt* gesammelten Allelfrequenzen überein, bei der Genotypverteilung zeigen sich geringe Abweichungen unter 5%, sodass auch für diesen SNP eine hohe Übereinstimmung unserer Stichprobe mit der CEU-Gruppe besteht und somit eine hohe Replizierbarkeit der Daten angenommen werden kann. In der japanischen Population zeigen sich nur geringe Abweichungen in der Allel- und Genotyphäufigkeit, eine ausreichende Replizierbarkeit kann also auch hier angenommen werden. Für die Gruppen der CHB und YRI zeigen sich deutlichere Abweichungen, sodass die Replizierbarkeit der von uns gewonnenen Daten in diesen Populationen gegebenenfalls nur eingeschränkt möglich ist (Tabelle 6.5).

Tabelle 6.5: Vergleich der Allel- und Genotypverteilung (relative Häufigkeiten) des Polymorphismus rs7954758 in der Münchener Stichprobe mit Referenzwerten aus verschiedenen Populationen aus dem *1000 Genomes-Projekt*

rs7954758	n	Allelhäufigkeiten		Genotyphäufigkeiten		
		A	G	AA	AG	GG
Münchener Stichprobe	3870	0,932	0,068	0,870	0,124	0,006
CEU	198	0,924	0,076	0,859	0,131	0,010
CHB	206	0,845	0,155	0,699	0,291	0,010
JPT	208	0,904	0,096	0,817	0,173	0,010
YRI	216	0,875	0,125	0,759	0,231	0,009

n: Anzahl der untersuchten Allele; CEU: Einwohner aus Utah (USA) mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa; CHB: Han-Chinesen aus Peking (China); JPT: Japaner aus Tokio (Japan); YRI: Yoruba aus Ibadan (Nigeria)

Insgesamt zeigte sich für alle vier oben aufgeführten Polymorphismen, die in der hier vorgestellten Arbeit eine Assoziation zum Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus bzw. den zugeordneten Facetten aufwiesen, eine hohe Übereinstimmung mit der CEU-Gruppe. Dies deutet auf eine hohe Validität der hier vorgestellten Ergebnisse hin und spricht für eine gute Vergleichbarkeit mit anderen kaukasischen Stichproben, sodass sowohl für bereits vorliegende Vergleichsstudien als auch für noch folgende Untersuchungen eine hohe Reproduzierbarkeit erwartet werden kann. Für andere Ethnien konnte ebenfalls eine gute Übereinstimmung unserer Werte mit denen des *1000 Genomes-Projekts* gezeigt werden, was auf eine gute Komparabilität auch mit anderen Populationen hinweist.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

Heutzutage existieren viele verschiedene Modelle zur Beschreibung der Persönlichkeit. Diese Vielfalt zeigt, wie schwer es ist, eine einheitliche Definition für dieses komplexe Konstrukt zu finden. Es ist also anzunehmen, dass es sich bei dem Begriff „Persönlichkeit“ um einen multi-faktoriellen Phänotyp handelt, der nicht allein durch ein Gen bzw. eine Genvariation zustande kommt, sondern durch das Zusammenspiel mehrerer Gene sowie weiterer Faktoren bedingt ist. Dennoch ist es möglich, durch die Erforschung einzelner Genmarker eine Prädisposition zu gewissen Persönlichkeitsmerkmalen zu detektieren. In Assoziationsstudien können diese Genvarianten, sogenannte SNPs (*Single Nucleotide Polymorphismus*), untersucht werden, welche die interindividuell verschiedenen Merkmalsausprägungen im Bereich Persönlichkeit beeinflussen.

Eine gängige Methode zur Messung der Persönlichkeit ist die Erhebung der individuellen Ausprägungen in den fünf Hauptdomänen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Diese sogenannten *Big Five* haben sich als stabile und überdauernde Eigenschaften etabliert und werden in verschiedenen Tests, so auch im hier verwendeten NEO-PI-R, zur Persönlichkeitsdiagnostik verwendet.

Neurotizismus ist einer der fünf stabilen Persönlichkeitszüge. Für Personen mit hoher Ausprägung in diesem Bereich beschreibt er die Disposition zu emotionaler Labilität und der Tendenz, negative Emotionen wie Angst und Trauer stärker zu empfinden als Individuen mit niedriger Ausprägung (Ormel et al., 2013; Jeronimus et al., 2014). Im NEO-PI-R werden der Domäne Neurotizismus die Facetten Ängstlichkeit, Reizbarkeit, Depression, Soziale Befangenheit, Impulsivität und Verletzlichkeit zugeordnet (Ostendorf und Angleitner, 2004).

Studien zufolge liegt die durchschnittliche Heritabilität von Persönlichkeitsmerkmalen bei 39%, während 61% der interindividuellen Unterschiede umweltbedingten Faktoren zuzuschreiben sind (Vukasović und Bratko, 2015). Die Heritabilität von Neurotizismus liegt zwischen 41-58% (Bouchard und Loehlin, 2001).

Es müssen also auch andere, nicht-genetische Faktoren bedacht werden, sodass nicht ausschließlich von der Genetik auf bestimmte Persönlichkeitszüge geschlossen werden kann.

In Assoziationsstudien konnten bereits mehrere Kandidatengene für Persönlichkeitsmerkmale und Neurotizismus detektiert werden. Auf Neurotransmitterebene zeigte sich, dass besonders Botenstoffe und Rezeptoren des serotonergen Systems sowie Enzyme, die deren Abbau ka-

talyserien, einen großen Einfluss auf die Persönlichkeit und speziell auf angstassoziierte Merkmale haben (Lesch et al., 1996; Eley et al., 2003; Golimbet et al., 2004; Samochowiec et al., 2004; Stein et al., 2005; Serretti et al., 2007; Calati et al., 2011).

Aufgrund des wesentlichen Einflusses der Tryptophanhydroxylase 2 auf das Serotonin-System spielt das TPH2-Gen als Kandidatengen eine wichtige Rolle in der Erforschung angstassozierter Persönlichkeitszüge. Um diesen Zusammenhang zu verstehen, ist es zunächst notwendig, die Funktion der TPH2 und deren Effekte auf die serotonerge Neurotransmission zu erörtern. Tryptophanhydroxylasen katalysieren den ersten Schritt der Serotonin-Synthese, sie wandeln die Aminosäure Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan um, welches dann zu Serotonin decarboxyliert wird. Während die TPH1 ihre Effekte eher im peripheren Gewebe ausübt, wird die TPH2 vor allem im Hirnstamm exprimiert und spielt somit eine wichtige Rolle bei der Serotoninproduktion im Gehirn (Walther und Bader, 2003).

Bisher konnte ein Zusammenhang von Polymorphismen im TPH2-Gen mit Depressionen (Zill et al., 2004; Zhang et al., 2005; Zhou et al., 2005; Kuzelova et al., 2010), Angststörungen (Chi et al., 2013; Laas et al., 2017), Panikstörungen (Kim et al., 2009), Persönlichkeitsstörungen (Gutknecht et al., 2007), Suizidalität (Rujescu et al., 2003), Suchterkrankungen (Nielsen et al., 2008) und ADHS (Sheehan et al., 2005) nachgewiesen werden. In der Persönlichkeitsdiagnostik zeigte sich eine Assoziation von SNPs im TPH2-Gen mit den angstassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen Neurotizismus, Gewissenhaftigkeit und Schadensvermeidung (Gutknecht et al., 2007; Reuter et al., 2007; Lehto et al., 2015).

Es ist also denkbar, dass Varianten im TPH2-Gen, beispielsweise durch eine veränderte Enzymaktivität der Tryptophanhydroxylase, die Serotonin-Synthese im Gehirn und damit auch die Ausprägung im Bereich Neurotizismus beeinflussen.

In-vitro-Studien zeigten, dass der Polymorphismus G1463A im TPH2-Gen die Enzymaktivität der Tryptophanhydroxylase 2 herabsetzt. Dieser SNP konnte bereits mit dem Auftreten von Depressionen in Verbindung gebracht werden (Zhang et al., 2005). Eine eingeschränkte Aktivität der TPH2 zeigte sich ebenfalls für das A-Allel des Polymorphismus rs1386493, wobei durch alternatives Spleißen eine verkürzte Isoform der TPH2 entsteht (Zhang et al., 2011). In der hier vorliegenden Studie konnte für den Polymorphismus rs1386493 keine signifikante Assoziation zu Neurotizismus oder den untergeordneten Facetten gefunden werden. Dass sich trotz der zu erwartenden eingeschränkten Enzymaktivität hier keine Signifikanz zeigte,

könnte durch die eingeschränkte Übertragbarkeit von in-vitro-Studien an postmortalem Gewebe auf die Verhältnisse in vivo bedingt sein. Kompensatorische Mechanismen könnten dabei eine Rolle spielen.

Gutknecht und Kollegen untersuchten die vier Polymorphismen rs4570625 (G/T), rs11178997 (T/G), rs4341581 (T/G) und rs4565946 (C/T) des TPH2-Gens bezüglich einer Assoziation mit Neurotizismus und Schadensvermeidung, welche jeweils als angstassoziierte Merkmale definiert wurden, sowie mit Persönlichkeitsstörungen. Das A-Allel des Polymorphismus rs11178997 zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit erhöhten Skalenwerten für Neurotizismus im NEO-PI-R sowie mit Cluster C-Persönlichkeitsstörungen. Für Träger des G-Allels des Polymorphismus rs4341581 konnte eine signifikante Assoziation mit hohen Ausprägungen im Bereich Schadensvermeidung des *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ) festgestellt werden. Der SNP rs4570625 zeigte für Träger des T-Allels ein erhöhtes Auftreten von Cluster B- und C-Persönlichkeitsstörungen. Für die anderen untersuchten Polymorphismen konnten in den Einzel-SNP-Analysen keine signifikanten Assoziationen zu Persönlichkeitsstörungen oder angstassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen gefunden werden. Jedoch zeigte sich ein Zusammenhang des Haplotyps GTGC im Haplotypblock 1, welcher die Polymorphismen rs4570625, rs11178997, rs4341581 und rs4565946 umfasst, mit hohen Werten für Neurotizismus und Schadensvermeidung (Gutknecht et al., 2007).

In der hier vorgestellten Studie wurden ebenfalls drei der vier oben genannten Polymorphismen untersucht. Für rs11178997 zeigte sich in dieser Arbeit, analog zur vorgestellten Vergleichsstudie, ein Trend ($p=0,091$) hinsichtlich der Assoziation zu Neurotizismus und eine signifikante Assoziation zu der Facette Ängstlichkeit. Auch hier erreichten Träger des T-Allels höhere Werte als homozygote Träger des G-Allels. In der hier durchgeföhrten Assoziationsstudie zeigte sich entgegen der Ergebnisse von Gutknecht et al., bei denen für rs4341581 kein Zusammenhang mit Neurotizismus nachgewiesen werden konnte, für diesen SNP für Träger des G-Allels eine signifikante Assoziation zu Neurotizismus ($p=0,008$) sowie zu den Facetten Reizbarkeit, Depression und Soziale Befangenheit. Gutknecht und Kollegen konnten für diesen Polymorphismus jedoch einen signifikanten Zusammenhang mit dem Persönlichkeitsmerkmal Schadensvermeidung zeigen. Der Korrelationswert von Schadensvermeidung und Neurotizismus spricht mit $r=0,66$ für einen positiven linearen Zusammenhang beider Messwerte (Gutknecht et al., 2007). Demnach kann auch hier eine Beeinflussung der Domäne Neurotizismus angenommen werden. Für rs4565946 konnte auch in unserer Studie keine Signifikanz im Bereich Neurotizismus oder den zugeordneten Facetten festgestellt werden.

Insgesamt besteht zwischen den genannten Studien eine gute Vergleichbarkeit. Zur Persönlichkeitsmessung wurde in beiden Studien das NEO-PI-R verwendet. Weiterhin wurden jeweils nur Probanden deutscher Abstammung eingeschlossen, was für eine gute Vergleichbarkeit auch mit anderen kaukasischen Populationen spricht. Die zum Teil nicht übereinstimmenden Ergebnisse könnten auf den verschieden großen Stichprobenumfang zurückzuführen sein. Während in der Studie von Gutknecht et al. das NEO-PI-R von insgesamt 336 gesunden Probanden bearbeitet wurde, war die Zahl der hier vorliegenden Studie mit 1946 Probanden wesentlich höher. Weiterhin gab es bedeutende Unterschiede in der Stichprobenzusammensetzung und der Altersverteilung. Während in der hier vorgelegten Arbeit die Geschlechterverteilung etwa gleichmäßig war (51,6% weibliche Probanden) und der Altersdurchschnitt bei 50,86 Jahren lag, waren die Probanden in der Vergleichsstudie von Gutknecht et al. deutlich jünger, mit einem mittleren Alter von 22,4 Jahren. Der Anteil weiblicher Probanden war mit 73,5% deutlich höher. Zudem erfolgte in der hier vorgestellten Arbeit eine zusätzliche Untersuchung der Polymorphismen hinsichtlich einer Assoziation zu den sechs Facetten der Domäne Neurotizismus. Hier zeigte sich, dass für bestimmte SNPs zwar keine Assoziation zu Neurotizismus bestand, dennoch aber signifikante Werte für den Zusammenhang mit einzelnen Facetten gefunden werden konnten. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine zusätzliche Untersuchung der Assoziation der Polymorphismen mit den Facetten auch in der Vergleichsstudie signifikante Werte gezeigt hätte.

Lehto et. al untersuchten den Einfluss des Polymorphismus rs4570625 (G/T) auf die im NEO-PI-R erhobenen Persönlichkeitsmerkmale. Hier wurden spezielle altersadaptierte Versionen verwendet, da die Studie an einem Kollektiv aus Jugendlichen durchgeführt wurde. Es erfolgte die Einteilung in zwei Altersgruppen (15 und 18 Jahre). Es konnte eine signifikante Assoziation zwischen Trägern des T-Allels und den Domänen Neurotizismus ($p<0,001$) und Gewissenhaftigkeit ($p=0,007$) in der Gruppe der 15-jährigen gezeigt werden (Lehto et al., 2015). Hier muss jedoch beachtet werden, dass sich die Ausprägung der Persönlichkeit im Bereich Neurotizismus altersabhängig und unter Berücksichtigung individueller Lebensereignisse und Lebenserfahrungen noch verändern kann (Jeronimus et al., 2014). Weiterführende Studien konnten jedoch belegen, dass dieser SNP auch bei Erwachsenen einen Einfluss auf angstassoziierte Reaktionen ausübt (Brown et al., 2005) und mit dem Auftreten von Cluster B- und C-Persönlichkeitsstörungen assoziiert ist (Gutknecht et al., 2007). Für Träger des T-Allels konnte außerdem eine signifikante Assoziation zum Bereich Schadensvermeidung im TPQ gezeigt werden (Reuter et al., 2007). Brown et al. untersuchten die Effekte des Polymorphismus rs4570625 auf die Reaktivität der Amygdala (Brown et al., 2005). Diese ist Teil des limbischen Systems und als Bestandteil des zentralen Serotoninsystems wesentlich an der Entste-

hung negativer Emotionen wie Angst beteiligt (Baxter und Murray, 2002). Bereits Eysenck beschrieb einen Zusammenhang zwischen einer Übererregbarkeit des limbischen Systems mit Neurotizismus, wobei Individuen mit hohen Werten im Bereich Neurotizismus eine stärkere Reaktion auf externe emotionale Reize aufweisen (Matthews und Gilliland, 1999). Im funktionalen MRT zeigte sich, dass homo- und heterozygote Träger des T-Allels im Polymorphismus rs4570625 eine höhere Aktivität der Amygdala als Reaktion auf ängstliche Gesichter aufwiesen als homozygote Träger des G-Allels. Brown et al. korrelierten ihre Messergebnisse mit den im NEO-PI-R erhobenen Persönlichkeitsmerkmalen. Hier zeigte sich im Bereich Neurotizismus kein signifikanter Unterschied zwischen Trägern des T- und des G-Allels (Brown et al., 2005). Dies könnte auf die kleine Stichprobe von 31 Probanden zurückzuführen sein. Die Daten der MRT-Bildgebung korrelieren jedoch mit den von Lehto et al. erhobenen Messwerten, nach denen Träger des T-Allels im Polymorphismus rs4570625 höhere Werte für Neurotizismus aufweisen (Lehto et al., 2015). Zusammengefasst kann anhand der vorliegenden Ergebnisse angenommen werden, dass der SNP rs4570625 das zentrale Serotonin-System beeinflusst. Dieser Polymorphismus steht mit den in der hier vorgestellten Studie untersuchten SNPs rs11178997, rs11178998, rs7954758, rs10784941, rs4565946 und rs2129575 im Kopplungsungleichgewicht (Arnold et al., 2014). Somit kann auch für diese Polymorphismen eine Assoziation zu Neurotizismus angenommen werden.

In dieser Studie zeigte sich passend dazu für den SNP rs11178997 für homozygote Träger des T-Allels ein Trend für höhere Werte im Bereich Neurotizismus und eine signifikante Assoziation zu der Facette N1 „Ängstlichkeit“. Für rs11178998 und rs7954758 ergab sich jeweils ein Trend für höhere Werte in der Facette N1 „Ängstlichkeit“ für den Genotyp AA. Für rs2129575 konnten in der vorliegenden Studie keine Assoziationen oder Trends zu der Domäne Neurotizismus oder deren Facetten nachgewiesen werden. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass zur Erhebung angstassozierter Persönlichkeitsmerkmale in den verglichenen Studien verschiedene Testverfahren verwendet wurden bzw. unterschiedliche Altersgruppen untersucht wurden.

Für die Polymorphismen rs1843809, rs1386494, rs4570625 und G1463A des TPH2-Gens konnte außerdem eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von Depressionen und Angststörungen gezeigt werden (Zill et al., 2004; Zhang et al., 2005; Chi et al., 2013). Diese Krankheitsbilder sind mit hohen Neurotizismuswerten assoziiert und können den Facetten Depression und Ängstlichkeit der Hauptdomäne Neurotizismus zugeordnet werden (Boyce et al., 1991; Clark et al., 1994; Jorm et al., 2000; Bienvenu et al., 2004). Der Polymorphismus rs1386494 liegt mit dem hier untersuchten SNP rs1386593 im Kopplungsungleichgewicht, sodass auch für rs1386493 eine Assoziation zu Depressionen angenommen werden kann

(Arnold et al., 2014). In der hier vorgestellten Studie ergaben sich für rs1386493 keine signifikanten Assoziationen oder Trends zu der Domäne Neurotizismus und deren Facetten. In der Studie von Zill et al. zeigte sich für diesen Polymorphismus ebenfalls keine signifikante Assoziation zu Depressionen.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse auf eine Beeinflussung von angstassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen durch Polymorphismen im TPH2-Gen hin. Da die Enzymaktivität der Tryptophanhydroxylase 2 für die Serotonin synthese im ZNS maßgeblich ist, ist anzunehmen, dass besonders SNPs, welche die Funktionalität der TPH2 beeinflussen, genetische Risikofaktoren für Neurotizismus sind. Hier spielen vor allem solche Polymorphismen eine Rolle, die durch ihre Lage im Genom das Genprodukt verändern können und somit den Phänotyp, hier im Sinne der individuellen Ausprägung im Bereich Neurotizismus, beeinflussen.

Die hier untersuchten Polymorphismen rs4341581, rs7954758, rs10784941, rs4565946, rs2129575 und rs1386493 liegen im intronischen Bereich des TPH2-Gens und damit im nicht-codierenden Bereich der DNA. Somit können sie keinen direkten Einfluss auf die Aminosäuresequenz nehmen. Dennoch ist eine indirekte Einflussnahme auf das resultierende Genprodukt möglich. Beispielsweise ist denkbar, dass die Polymorphismen das Spleißen der mRNA beeinflussen. Die SNPs könnten außerdem zu Veränderungen der Sekundärstruktur der DNA oder der Bindungsstellen von Transkriptionsfaktoren führen. Ebenso können Polymorphismen im Kopplungsungleichgewicht mit funktionellen SNPs stehen oder im Bereich eines Introns über epigenetische Mechanismen die Genexpression beeinflussen, indem sie die DNA-Methylierung verändern.

Die SNPs rs11178997 und rs11178998 liegen jeweils in der 5'-Region des TPH2-Gens und damit in einer potentiellen Promotorregion. Damit können sie die Regulation der Genexpression von TPH2 beeinflussen. In der Untersuchung serotonerger Neurone in den Raphe-Kernen von Ratten zeigte sich eine um bis zu 22% erniedrigte Transkriptionsaktivität der TPH2 für Träger des A-Allels im Polymorphismus rs11178997. Die Autoren sehen dies darin begründet, dass der Polymorphismus im Bereich der Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor POU3F2 liegt, welcher in Zelllinien von Ratten den TPH2-Promotor aktiviert. Die Expression des A-Allels im untersuchten SNP führt zu einer reduzierten Bindungsfähigkeit von POU3F2 (Scheuch et al., 2007).

In den von uns erhobenen Daten weisen Träger des T-Allels im Polymorphismus rs11178997 höhere Werten in der Domäne Neurotizismus und im Bereich Ängstlichkeit auf, was analog der oben erwähnten Studie auf eine Beeinflussung der Promotoraktivität durch den SNP und

einer damit einhergehenden beeinträchtigten Enzymaktivität zurückzuführen sein könnte. Obwohl die 5'-Region des TPH2-Gens in allen verschiedenen Spezies einen hoch konservierten Bereich darstellt, muss dennoch berücksichtigt werden, dass die regulatorischen Mechanismen im TPH2-Gen von Ratten sich von den menschlichen unterscheiden könnten (Scheuch et al., 2007).

Einige Arbeiten, die den Einfluss von Varianten im TPH2-Gen auf die menschliche Persönlichkeit untersuchen, befassen sich mit dem Polymorphismus rs4570625. Dieser scheint für die Enzymfunktion der TPH2 eine entscheidende Rolle zu spielen. Er steht in Zusammenhang mit der Aktivität der Amygdala und ist eng mit Persönlichkeitszügen und Persönlichkeitsstörungen sowie Ängstlichkeit assoziiert. Für Träger des T-Allels konnte eine Assoziation zu Neurotizismus und Schadensvermeidung gefunden werden (Reuter et al., 2007; Lehto et al., 2015). Ebenso konnte das T-Allel mit einer erhöhten Aktivität der Amygdala als Reaktion auf ängstliche Gesichter in Verbindung gebracht werden (Brown et al., 2005). Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang mit Cluster B- und C-Persönlichkeitsstörungen (Gutknecht et al., 2007) und Angststörungen (Chi et al., 2013). Die Lokalisation am 5'-Ende des TPH2-Gens, also in der potentiellen Promotorregion, macht eine Beeinflussung der TPH2-Enzymaktivität und somit der Funktionalität der TPH2 wahrscheinlich (Scheuch et al., 2007). Die in der hier vorgestellten Studie untersuchten Polymorphismen rs11178997, rs11178998, rs7954758, rs10784941, rs4565946 und rs2129575 stehen mit rs4570625 im Kopplungsungleichgewicht.

Die hier vorgelegten Ergebnisse sowie der Vergleich mit bereits publizierten Studien lassen einen Zusammenhang von Polymorphismen im TPH2-Gen und Neurotizismus vermuten. Überdies wird der Einfluss des Serotoninsystems auf angstassoziierte Persönlichkeitsmerkmale erneut bestätigt. Dennoch sind weiterführende Studien nötig, um die von uns erhobenen Daten zu überprüfen und weitere relevante Varianten des TPH2-Gens zu untersuchen.

6.4 Das TPH2-Gen als Risikogen für phobischen Schwindel

Definitionsgemäß haben Patienten mit phobischem Schwindel eine ängstliche, zwanghafte und eher depressive Primärpersönlichkeit (Brandt und Dieterich, 1986). Diese Eigenschaften konnten in weiteren Studien belegt werden. Eine Untersuchung von 518 Schwindelpatienten mit der Symptomcheckliste SCL-90-R ergab, dass Patienten mit phobischem Schwindel signifikant höhere Werte in den Bereichen Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit und Aggressivität zeigen (Ardic und Atesci, 2006). Eine Studie an Patienten mit chronischem subjektivem Schwindel (CSD), einem dem phobischen Schwindel ähnlichen Krankheitsbild, zeigte für die Patienten eine signifikante Assoziation zu der Domäne Neurotizismus im NEO-PI-R mit erhöhten Werten für Ängstlichkeit und Introversion (Staab et al., 2014).

Weiterhin treten bei Patienten mit phobischem Schwindel häufig depressive Störungen, generalisierte Angststörungen und Panikstörungen als Komorbiditäten auf (Kapfhammer et al., 1997). Zusammengefasst deuten die aktuelle Studienlage und die in den Definitionskriterien beschriebenen Eigenschaften auf eine neurotische Persönlichkeitsstruktur bei Patienten mit phobischem Schwindel hin. Somit kann angenommen werden, dass das TPH2-Gen nicht nur ein Risikogen für Neurotizismus darstellt, sondern auch als Kandidatengen für phobischen Schwindel interessant ist.

6.5 Abschließende Beurteilung und Ausblick

In der hier vorliegenden Arbeit konnten Hinweise auf die Assoziation von Polymorphismen im TPH2-Gen mit erhöhten Werten für Neurotizismus gefunden werden.

Im Vergleich mit bereits vorliegenden Studien zum Einfluss von Varianten im TPH2-Gen auf die Persönlichkeit konnten wir einige der vorbeschriebenen Ergebnisse bestätigen, jedoch liegen nicht zu allen hier untersuchten Polymorphismen vergleichbare Publikationen vor.

Der von uns untersuchte Polymorphismus rs11178997 zeigte sowohl in dieser Arbeit als auch in Vergleichsstudien eine Assoziation zu Neurotizismus, für den Polymorphismus rs4341581 ergab sich in der hier vorliegenden Studie erstmals ein signifikanter Zusammenhang. Für rs11178998, rs7954758, rs10784941, rs2129575 und rs1386493 liegen derzeit keine Studien vor, die den Zusammenhang mit ängstlichkeitsassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen und insbesondere Neurotizismus untersuchen. Der Polymorphismus rs4565946 zeigte bisher weder hier noch in Vergleichsarbeiten eine Assoziation zu erhöhten Neurotizismuswerten.

Der Polymorphismus rs4570625 könnte ebenfalls einen wichtigen Marker in der Persönlichkeitsdiagnostik darstellen. In Arbeiten zum Thema Persönlichkeit konnten signifikante Ergebnisse für diesen SNP gezeigt werden. Es ergaben sich Assoziationen zu Neurotizismus und Persönlichkeitsstörungen. Deshalb sollten weitere Studien folgen, die den Zusammenhang dieses Polymorphismus mit Neurotizismus und anderen angstassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen untersuchen.

Das TPH2-Gen ist als Kandidatengen für Neurotizismus geeignet, da Varianten in diesem Gen in bisherigen Studien mit dem Auftreten verschiedener angstassozierter Persönlichkeitsmerkmale und Persönlichkeitsstörungen sowie psychiatrischen Erkrankungen aus dem Bereich der Angststörungen und Depressionen in Verbindung gebracht werden konnten. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für andere Bestandteile des Serotoninsystems.

Die Assoziation von Serotonin und Varianten im TPH2-Gen mit angstassoziierten Erkrankungen und Persönlichkeitsstrukturen könnte unter anderem durch eine veränderte Enzymaktivität der Tryptophanhydroxylase und einer daraus resultierenden Beeinträchtigung des zentralen Serotoninstoffwechsels erklärt werden.

Dies gilt besonders für solche Polymorphismen, die im Bereich von Exons oder der potentiellen Promotorregion lokalisiert sind. Viele der hier untersuchten SNPs liegen im Bereich von Introns, sodass sie zwar keine direkten strukturellen Veränderungen bedingen, jedoch beispielsweise regulatorische Mechanismen beeinflussen könnten. Für rs1386493, welcher ebenfalls im intronischen Bereich lokalisiert ist, konnte bereits eine verminderte Enzymaktivität der TPH2 nachgewiesen werden, da dieser Polymorphismus das alternative Spleißen beeinflusst (Zhang et al., 2011). Ebenso zeigte sich für den SNP rs11178997 eine Beeinflussung der Enzymaktivität, was durch seine Lage in der Promotorregion bedingt sein kann (Scheuch et al., 2007). Für die übrigen von uns näher betrachteten SNPs liegen bisher keine Studien vor, die die Beeinflussung der Enzymfunktion betrachten.

Weiterhin ist zu bedenken, dass alle hier untersuchten SNPs untereinander im Kopplungsungleichgewicht stehen. Somit ist es möglich, dass die gezeigten Effekte aufgrund des Kopplungsungleichgewichts auf andere Polymorphismen im TPH2-Gen zurückzuführen sind.

Zur Überprüfung unserer Ergebnisse und zur weiterführenden Erforschung von TPH2 und Neurotizismus sollte daher in folgenden Studien eine Untersuchung von Polymorphismen stattfinden, die sich in codierenden Abschnitten der DNA befinden und somit einen größeren funktionellen Einfluss auf die Enzymaktivität der TPH2 ausüben können. Zudem sollten die Daten an einer größeren Stichprobe repliziert werden, um so die Validität zu erhöhen und

gegebenenfalls neue Zusammenhänge darzustellen. Da das TPH2-Gen auch andere angstassoziierte Merkmale zu beeinflussen scheint, sollten sich zukünftige Studien auch mit der Untersuchung anderer Persönlichkeitsmerkmale befassen.

In der vorliegenden Arbeit konnte für verschiedene Polymorphismen im TPH2-Gen eine Assoziation zu Neurotizismus und den Facetten Depression und Ängstlichkeit im NEO-PI-R gezeigt werden. Im Vergleich dieser Merkmale mit den Definitionskriterien des phobischen Schwankschwindels zeigen sich weitreichende Übereinstimmungen. Dies weist auf eine neurotische Persönlichkeitsstruktur bei Patienten mit phobischem Schwindel hin. So kann angenommen werden, dass Varianten im TPH2-Gen nicht nur die Ausprägung im Bereich Neurotizismus beeinflussen, sondern auch als Risikofaktoren für phobischen Schwindel eine wichtige Rolle spielen. Basierend auf diesen Ergebnissen sollten in Zukunft Assoziationsstudien erfolgen, die den Zusammenhang von Polymorphismen im TPH2-Gen und phobischem Schwankschwindel untersuchen.

7 Abkürzungen und Fachbegriffe

5-HT	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
5-HT₁ - 5-HT₇, 5-HT_{2A}	Serotoninrezeptoren
5-HTT	Serotonintransporter
5-HTTLPR	Serotonintransporter-Längenpolymorphismus
AAAD	Aromatische-Aminosäuren-Decarboxylase (auch AADC)
AAAH	Aromatische-Aminosäuren-Hydroxylase
ADH	Aldehyd-Dehydrogenase
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BPPV	Benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel
CDH13, CDH23	Cadherin 13, Cadherin 23
CELF4	CUGBP Elav-like family member 4
CEU	Einwohner aus Utah (USA) mit Vorfahren in Nord- und Westeuropa
CHB	Han-Chinesen aus Peking (China)
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
CMI	Cornell Medical Index
CNTNAP2	Contactin-associated protein-like 2
CNV	Copy number variation
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CSD	Chronischer subjektiver Schwindel
ddNTP	Didesoxyribonukleotid
dNTP	Desoxyribonukleotid
DRD1	Dopaminrezeptor D1
DRD4	Dopaminrezeptor D4
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, revidierte dritte Auflage
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierte Auflage
DYRK1A	Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A
ECPBHS	The Estonian Children Personality Behaviour and Health Study
ELAVL2	ELAV like RNA binding protein 2
ENAH	ENAH, Actin regulator
ENG	Elektro-Nystagmographie
EPI	Eysenck Personality Inventory
EPQ	Eysenck Personality Questionnaire
FHAM	Family History Assessment Module
GABA	Gamma-Aminobuttersäure (Neurotransmitter)
GABRA6	GABA-A-Rezeptor Untereinheit alpha 6
GBE1	1,4-alpha-glucan branching enzyme 1
GHCI	Guanidiumhydrochlorid
GRIK3	Glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 3
GRIN2B	Glutamate (NMDA) receptor subunit epsilon-2
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, revidierte Version
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe

IFB	Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Schwindel, Klinikum Großhadern
INDEL	Insertion und Deletion bei Mutationen im Genom
JPT	Japaner aus Tokio (Japan)
KATNAL2	Katanin P60 Subunit A-Like 2
KLHL2	Kelch like family member 2
L3MBTL2	L3MBTL2, polycomb repressive complex 1 subunit
LD	Linkage Disequilibrium, Kopplungsungleichgewicht
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
MAF	Minimale Allelfrequenz
MAGI1	Membrane-associated guanylate kinase, WW and PDZ domain-containing protein 1
MALDI-TOF	Matrix assisted later desorption/ionisation - time of flight Massenspektrometer
MAMDC1	MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 2
MAO-A/B	Monoaminoxidase A/B
Met	Methionin
MMST	Mini Mental State Test
mRNA	Messenger-RNA
MSMO1	Methylsterol monooxygenase 1
MTMR9	Myotubularin related protein 9
MW	Mittelwert
NCAM-L1	Neuronales Zelladhäsionsmolekül L1
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
NEO-PI	NEO-Persönlichkeitsinventar
NEO-PI-R	NEO-Persönlichkeitsinventar in revidierter Fassung
NKAIN2	Na ⁺ /K ⁺ transporting ATPase interacting 2
OPRM1	Opioid-Rezeptor μ1
PASW	Predictive Analytics SoftWare
PCDH15	Protocadherin related 15
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PDE4D	cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4D
POU3F2	POU domain, class 3, transcription factor 2
PPV	Phobic Postural Vertigo, Phobischer Schwankschwindel
PRIME-MD	Primary Care of Mental Disorders Questionnaire
Pro	Prolin
PTPRD	Protein tyrosine phosphatase, Receptor type D
PVRL3	Poliovirus receptor-related 3
RASA1	RAS p21 protein activator
rpm	revolutions per minute, Umdrehungen pro Minute
SCL6A4	Solute carrier family 6 member 4, Serotonintransporter
SCL-90-R	Symptom-Checkliste 90 in revidierter Fassung
SD	Standardabweichung
Ser	Serin
SGCA	Alpha-sarcoglycan
SKID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM
SNAP25	Synaptosomal-assoziiertes Protein 25
SNP	Single Nucleotide Polymorphism, Einzelbasenpolymorphismus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SRP9	Signal recognition particle 9

SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TMEM192	Transmembrane protein 192
TMPRSS9	Transmembrane protease, serine 9
TPH1, TPH2	Tryptophanhydroxylase
TCI	Temperament and Character Inventory
TPQ	Tridimensional Personality Questionnaire
Val	Valin
VMAT1, VMAT2	Vesikulärer Monamin-Transporter
VNTR	Variable number of tandem repeats, Minisatelliten-DNA
WSCD2	WSC domain containing 2
XKR6	XK related 6
YRI	Yoruba aus Ibadan (Nigeria)
ZKPQ	Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Literaturverzeichnis

- Allport GW, Odberth HS (1936). Trait-Names. A Psycho-lexical Study. *Psychological Monographs*; 47(1): 1-171.
- Amin N, Hottenga JJ, Hansell NK, Janssens AC, de Moor MH, Madden PA, Zorkoltseva IV, Penninx BW, Terracciano A, Uda M, Tanaka T, Esko T, Realo A, Ferrucci L, Luciano M, Davies G, Metspalu A, Abecasis GR, Deary IJ, Raikkonen K, Bierut LJ, Costa PT, Saviouk V, Zhu G, Kirichenko AV, Isaacs A, Aulchenko YS, Willemsen G, Heath AC, Pergadia ML, Medland SE, Axenovich TI, de Geus E, Montgomery GW, Wright MJ, Oostra BA, Martin NG, Boomsma DI, van Duijn CM (2013). Refining genome-wide linkage intervals using a meta-analysis of genome-wide association studies identifies loci influencing personality dimensions. *Eur J Hum Genet*; 21(8): 876-82.
- Amin N, Schuur M, Gusareva ES, Isaacs A, Aulchenko YS, Kirichenko AV, Zorkoltseva IV, Axenovich TI, Oostra BA, Janssens AC, van Duijn CM (2012). A genome-wide linkage study of individuals with high scores on NEO personality traits. *Mol Psychiatry*; 17(10): 1031-41.
- Andresen B, Beauducel A (2008). NEO-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae, revidierte Fassung (NEO-PI-R). *Report Psychologie*; 33(10): 543-544.
- Aragam N, Wang KS, Anderson JL, Liu X (2013). TMPRSS9 and GRIN2B are associated with neuroticism: a genome-wide association study in a European sample. *J Mol Neurosci*; 50(2): 250-6.
- Ardic FN, Atesci FC (2006). Is psychogenic dizziness the exact diagnosis? *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 263(6): 578-81.
- Arnold M, Raffler J, Pfeufer A, Suhre K, Kastenmüller G (2014). SNiPA: an interactive, genetic variant-centered annotation browser (Onlinezugriff). Verfügbar unter: <http://www.snipa.org> (Zugriff am 16.06.2017).
- Asendorpf JB, Neyer FJ (2012). *Psychologie der Persönlichkeit*, Berlin Heidelberg, Springer.
- Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R (2007). Serotonin and epilepsy. *J Neurochem*; 100(4): 857-73.
- Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ (2005). Haplovview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*; 21(2): 263-265.
- Baxter MG, Murray EA (2002). The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci*; 3(7): 563-73.
- Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet*; 12(1): 81-84.
- Bergold S, Steinmayr R (2018). Personality and Intelligence Interact in the Prediction of Academic Achievement. *J Intell*; 6(2).
- Berth H, Goldschmidt S (2006). Testinformationen des NEO-PI-R. *Diagnostica*; 52(2): 95-103.
- Bienvenu OJ, Samuels JF, Costa PT, Reti IM, Eaton WW, Nestadt G (2004). Anxiety and depressive disorders and the five-factor model of personality: a higher- and lower-order personality trait investigation in a community sample. *Depress Anxiety*; 20(2): 92-7.
- Bobb AJ, Castellanos FX, Addington AM, Rapoport JL (2005). Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 132b(1): 109-25.
- Böddeker I, Ziegler A (2000). Assoziations- und Kopplungstudien zur Analyse von Kandidatengenen. *Dtsch med Wochenschr*; 125(25/26): 810-815.
- Bouchard T, Jr., Loehlin J (2001). Genes, Evolution, and Personality. *Behavior Genetics*; 31(3): 243-273.
- Bouchard TJ, Jr. (1994). Genes, environment, and personality. *Science*; 264(5166): 1700-1.
- Bouchard TJ, McGue M (2003). Genetic and environmental influences on human psychological differences. *Journal of neurobiology*; 54(1): 4-45.
- Boyce P, Parker G, Barnett B, Cooney M, Smith F (1991). Personality as a vulnerability factor to depression. *Br J Psychiatry*; 159(1): 106-14.
- Brandt T (1996). Phobic postural vertigo. *Neurology*; 46(6): 1515-9.

- Brandt T, Dieterich M (1986). Phobischer Attacken-Schwankschwindel, ein neues Syndrom? *Münchener Medizinische Wochenschrift*; 128(13): 247-250.
- Brandt T, Dieterich M, Strupp M (2013). *Vertigo - Leitsymptom Schwindel*, Berlin, Springer Verlag.
- Brodmann K, Erdmann AJ, Wolff HG, Cornell U, Medical C (1949). *Cornell medical index health questionnaire : manual*, New York, N.Y., Cornell University Medical College.
- Brown SM, Peet E, Manuck SB, Williamson DE, Dahl RE, Ferrell RE, Hariri AR (2005). A regulatory variant of the human tryptophan hydroxylase-2 gene biases amygdala reactivity. *Mol Psychiatry*; 10(9): 884-8, 805.
- Brummett BH, Siegler IC, McQuoid DR, Svenson IK, Marchuk DA, Steffens DC (2003). Associations among the NEO Personality Inventory, Revised and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region in elders: effects of depression and gender. *Psychiatr Genet*; 13(1): 13-8.
- Calati R, Porcelli S, Giegling I, Hartmann AM, Moller HJ, De Ronchi D, Serretti A, Rujescu D (2011). Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. *J Psychiatr Res*; 45(3): 309-21.
- Calboli FC, Tozzi F, Galwey NW, Antoniades A, Mooser V, Preisig M, Vollenweider P, Waterworth D, Waeber G, Johnson MR, Muglia P, Balding DJ (2010). A genome-wide association study of neuroticism in a population-based sample. *PLoS One*; 5(7): e11504.
- Chapman BP, Weiss A, Barrett P, Duberstein P (2013). Hierarchical structure of the Eysenck Personality Inventory in a large population sample: Goldberg's trait-tier mapping procedure. *Personality and Individual Differences*; 54(4): 479-484.
- Charnay Y, Leger L (2010). Brain serotonergic circuitries. *Dialogues Clin Neurosci*; 12(4): 471-87.
- Chi S, Teng L, Song JH, Zhou C, Pan WH, Zhao RL, Zhang C (2013). Tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms and poststroke anxiety disorders. *J Affect Disord*; 144(1-2): 179-82.
- Claeyen S, Bockaert J, Giannoni P (2015). Serotonin: A New Hope in Alzheimer's Disease? *ACS Chem Neurosci*; 6(7): 940-3.
- Clark LA, Watson D, Mineka S (1994). Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology*; 103(1): 103-116.
- Cloninger C, Svarkic DM, Przybeck TR (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*; 50(12): 975-990.
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svarkic DM (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. Normative Data. *Psychological Reports*; 69(3): 1047-1057.
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svarkic DM (1994). *The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use*, Center for psychobiology of personality, Washington University St. Louis.
- Cools R, Calder AJ, Lawrence AD, Clark L, Bullmore E, Robbins TW (2005). Individual differences in threat sensitivity predict serotonergic modulation of amygdala response to fearful faces. *Psychopharmacology (Berl)*; 180(4): 670-9.
- Costa PT, Herbst JH, McCrae RR, Siegler IC (2000). Personality at Midlife: Stability, Intrinsic Maturation, and Response to Life Events. *Assessment*; 7(4): 365-378.
- Costa PT, McCrae RR (1985). *The NEO personality inventory: Manual, form S and form R*, Psychological Assessment Resources.
- Costa PT, McCrae RR (1987). Neuroticism, somatic complaints, and disease: Is the bark worse than the bite? *Journal of Personality*; 55(2): 299-316.
- Costa PT, McCrae RR (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI): Professional Manual*, Odessa, Florida, Psychological Assessment Resources.
- de Moor MH, van den Berg SM, Verweij KJ, Krueger RF, Luciano M, Arias Vasquez A, Matteson LK, Derringer J, Esko T, Amin N, Gordon SD, Hansell NK, Hart AB, Seppala I, Huffman JE, Konte B, Lahti J, Lee M, Miller M, Nutile T, Tanaka T, Teumer A, Viktorin A, Wedenoja J, Abecasis GR, Adkins DE, Agrawal A, Allik J, Appel K, Bigdeli TB,

- Busonero F, Campbell H, Costa PT, Davey Smith G, Davies G, de Wit H, Ding J, Engelhardt BE, Eriksson JG, Fedko IO, Ferrucci L, Franke B, Giegling I, Grucza R, Hartmann AM, Heath AC, Heinonen K, Henders AK, Homuth G, Hottenga JJ, Iacono WG, Janzing J, Jokela M, Karlsson R, Kemp JP, Kirkpatrick MG, Latvala A, Lehtimaki T, Liewald DC, Madden PA, Magri C, Magnusson PK, Marten J, Maschio A, Medland SE, Mihailov E, Milaneschi Y, Montgomery GW, Nauck M, Ouwens KG, Palotie A, Pettersson E, Polasek O, Qian Y, Pulkki-Raback L, Raitakari OT, Realo A, Rose RJ, Ruggiero D, Schmidt CO, Slutske WS, Sorice R, Starr JM, St Pourcain B, Sutin AR, Timpson NJ, Trochet H, Vermeulen S, Vuksimaa E, Widen E, Wouda J, Wright MJ, Zgaga L, Porteous D, Minelli A, Palmer AA, Rujescu D, Ciullo M, Hayward C, Rudan I, et al. (2015). Meta-analysis of Genome-wide Association Studies for Neuroticism, and the Polygenic Association With Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*; 72(7): 642-50.
- de Moor MHM, Costa PT, Terracciano A, Krueger RF, de Geus EJC, Toshiko T, Penninx BWJH, Esko T, Madden PAF, Derringer J, Amin N, Willemsen G, Hottenga JJ, Distel MA, Uda M, Sanna S, Spinhoven P, Hartman CA, Sullivan P, Realo A, Allik J, Heath AC, Pergadia ML, Agrawal A, Lin P, Grucza R, Nutile T, Ciullo M, Rujescu D, Giegling I, Konte B, Widen E, Cousminer DL, Eriksson JG, Palotie A, Peltonen L, Luciano M, Tenesa A, Davies G, Lopez LM, Hansell NK, Medland SE, Ferrucci L, Schlessinger D, Montgomery GW, Wright MJ, Aulchenko YS, Janssens ACJW, Oostra BA, Metspalu A, Abecasis GR, Deary IJ, Raikkonen K, Bierut LJ, Martin NG, van Duijn CM, Boomsma DI (2012). Meta-analysis of genome-wide association studies for personality. *Mol Psychiatry*; 17(3): 337-349.
- Dell'Osso L, Carmassi C, Mucci F, Marazziti D (2016). Depression, Serotonin and Tryptophan. *Curr Pharm Des*; 22(8): 949-54.
- Delvecchio G, Bellani M, Altamura AC, Brambilla P (2016). The association between the serotonin and dopamine neurotransmitters and personality traits. *Epidemiol Psychiatr Sci*: 1-4.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (2012). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Schwindel - Diagnose (Onlinezugriff). Stuttgart: Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Verfügbar unter: <https://www.dgn.org/leitlinien/2308-II-48-2012-schwindel-diagnose#phobischerschwankschwindel> (Zugriff am 16.01.2019).
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2015). ICD-10-GM Version 2016 (Onlinezugriff). Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/block-f40-f48.htm> (Zugriff am 16.01.2016).
- Dieterich M, Eckhardt-Henn A (2004). Neurologische und somatoforme Schwindelsyndrome. *Der Nervenarzt*; 75(3): 281-302.
- Dos Santos Ferreira LS, Pereira CB, Rossini S, Kanashiro AMK, Adda CC, Scuff M (2010). Psychological assessment in patients with phobic postural vertigo. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*; 68(2): 224-227.
- Eckhardt-Henn A (2013a). Psychosomatische Schwindelerkrankungen. *HNO*; 61(9): 777-80.
- Eckhardt-Henn A (2013b). Schwindel aus Psychosomatischer Sicht. *Ophthalmologe*; 110(1): 26-30.
- Eckhardt-Henn A, Best C, Bense S, Breuer P, Diener G, Tschan R, Dieterich M (2008). Psychiatric comorbidity in different organic vertigo syndromes. *J Neurol*; 255(3): 420-8.
- Eckhardt A, Tettenborn B, Krauthäuser H, Thomalske C, Hartmann O, Hoffmann SO, Hopf HC (1996). Schwindel- und Angsterkrankungen - Ergebnisse einer interdisziplinären Untersuchung. *Laryngorhinootologie*; 75(9): 517-22.
- Eley TC, Tahir E, Angleitner A, Harriss K, McClay J, Plomin R, Riemann R, Spinath F, Craig I (2003). Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*; 120B(1): 90-96.

- Eysenck HJ (1990). Genetic and Environmental Contributions to Individual Differences: The Three Major Dimensions of Personality. *Journal of Personality*; 58(1): 245-261.
- Eysenck HJ, Eysenck SBG (1975). *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire (junior and adult)*, Hodder and Stoughton.
- Feuerecker R, Dieterich M, Eckhardt-Henn A, Becker-Bense S (2015). Nicht-organischer Schwindel. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 83(3): 135-41.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*; 12(3): 189-98.
- Freudenberg J, Cichon S, Nöthen MM, Propping P (2002). Blockstruktur des menschlichen Genoms: Ein Organisationsprinzip der genetischen Variabilität. *Dtsch Arztbl International*; 99(47): 3190-3195.
- Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, Moore JM, Roy J, Blumenstiel B, Higgins J, DeFelice M, Lochner A, Faggart M, Liu-Cordero SN, Rotimi C, Adeyemo A, Cooper R, Ward R, Lander ES, Daly MJ, Altshuler D (2002). The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*; 296(5576): 2225-9.
- Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR (2017). Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology. *J Headache Pain*; 18(1): 20.
- Giegling I, Hartmann AM, Moller HJ, Rujescu D (2006). Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *J Affect Disord*; 96(1-2): 75-81.
- Goldberg LR (1981). Language and individual differences: The search for universals in personality lexicons. In: Wheeler L (Hrsg.) *Personality and Social Psychology*. Beverly Hills, CA: Sage., S. 141-165.
- Golimbet VE, Alfimova MV, Mityushina NG (2004). Polymorphism of the Serotonin 2A Receptor Gene (5HTR2A) and Personality Traits. *Molecular Biology*; 38(3): 337-344.
- Gottschalk MG, Domschke K (2017). Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci*; 19(2): 159-168.
- Grohmann M, Hammer P, Walther M, Paulmann N, Buttner A, Eisenmenger W, Baghai TC, Schule C, Rupprecht R, Bader M, Bondy B, Zill P, Priller J, Walther DJ (2010). Alternative splicing and extensive RNA editing of human TPH2 transcripts. *PLoS One*; 5(1): e8956.
- Gutknecht L, Jacob C, Strobel A, Kriegbaum C, Muller J, Zeng Y, Markert C, Escher A, Wendland J, Reif A, Mossner R, Gross C, Brocke B, Lesch KP (2007). Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation. *Int J Neuropsychopharmacol*; 10(3): 309-20.
- Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, Weinberger DR (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry*; 62(2): 146-52.
- 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. *J Neurol*; 252(5): 564-9.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2004). Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*; 431(7011): 931-945.
- Invernizzi RW (2007). Role of TPH-2 in brain function: news from behavioral and pharmacologic studies. *J Neurosci Res*; 85(14): 3030-5.
- Jang KL, Livesley WJ, Vernon PA (1996). Heritability of the big five personality dimensions and their facets: a twin study. *J Pers*; 64(3): 577-91.
- Jerominus BF, Riese H, Sanderman R, Ormel J (2014). Mutual reinforcement between neuroticism and life experiences: A five-wave, 16-year study to test reciprocal causation. *Journal of Personality and Social Psychology*; 107(4): 751-764.
- John OP, Srivastava S (1999). The Big Five trait taxonomy: History, measurement, and theoretical perspectives. In: Pervin LA, John OP (Hrsg.) *Handbook of personality: Theory and research*. New York, London: The Guilford Press, S. 102-138.
- Jokisch D, Bellebaum C, Daum I (2005). Das serotonerge System und Kognition. In: Przuntek H, Müller T (Hrsg.) *Das serotonerge System aus neurologischer und psychiatrischer Sicht*. Steinkopff, S. 39-53.

- Jorde LB, Wooding SP (2004). Genetic variation, classification and 'race'. *Nat Genet*; 36(11 Suppl): 28-33.
- Jorm AF, Christensen H, Henderson AS, Jacomb PA, Korten AE, Rodgers B (2000). Predicting anxiety and depression from personality: Is there a synergistic effect of neuroticism and extraversion? *Journal of Abnormal Psychology*; 109(1): 145-149.
- Kapfhammer HP, Mayer C, Hock U, Huppert D, Dieterich M, Brandt T (1997). Course of illness in phobic postural vertigo. *Acta Neurol Scand*; 95(1): 23-8.
- Kim DY, Camilleri M (2000). Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol*; 95(10): 2698-709.
- Kim HN, Kim BH, Cho J, Ryu S, Shin H, Sung J, Shin C, Cho NH, Sung YA, Choi BO, Kim HL (2015). Pathway analysis of genome-wide association datasets of personality traits. *Genes Brain Behav*; 14(4): 345-56.
- Kim HN, Roh SJ, Sung YA, Chung HW, Lee JY, Cho J, Shin H, Kim HL (2013). Genome-wide association study of the five-factor model of personality in young Korean women. *J Hum Genet*; 58(10): 667-74.
- Kim YK, Lee HJ, Yang JC, Hwang JA, Yoon HK (2009). A tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphism is associated with panic disorder. *Behav Genet*; 39(2): 170-5.
- Kriegebaum C, Gutknecht L, Schmitt A, Lesch KP, Reif A (2010). Serotonin Kompakt – Teil 1. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 78(06): 319-331.
- Kuzelova H, Ptacek R, Macek M (2010). The serotonin transporter gene (5-HTT) variant and psychiatric disorders: review of current literature. *Neuro Endocrinol Lett*; 31(1): 4-10.
- Laas K, Kiive E, Maestu J, Vaht M, Veidebaum T, Harro J (2017). Nice guys: Homozygosity for the TPH2 -703G/T (rs4570625) minor allele promotes low aggressiveness and low anxiety. *J Affect Disord*; 215(230-236).
- Lahmann C, Henningsen P, Brandt T, Strupp M, Jahn K, Dieterich M, Eckhardt-Henn A, Feuererker R, Dinkel A, Schmid G (2014). Psychiatric comorbidity and psychosocial impairment among patients with vertigo and dizziness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 86(3): 302-8.
- Lee LO, Prescott CA (2014). Association of the catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism and anxiety-related traits: a meta-analysis. *Psychiatr Genet*; 24(2): 52-69.
- Lehto K, Vaht M, Mäestu J, Veidebaum T, Harro J (2015). Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene polymorphism G-703 T on personality in a population representative sample. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*; 57(3): 31-35.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*; 274(5292): 1527-31.
- Lipowski ZJ (1988). Somatization: the concept and its clinical application. *Am J Psychiatry*; 145(11): 1358-68.
- Lo MT, Hinds DA, Tung JY, Franz C, Fan CC, Wang Y, Smeland OB, Schork A, Holland D, Kauppi K, Sanyal N, Escott-Price V, Smith DJ, O'Donovan M, Stefansson H, Bjornsdottir G, Thorgeirsson TE, Stefansson K, McEvoy LK, Dale AM, Andreassen OA, Chen CH (2017). Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders. *Nat Genet*; 49(1): 152-156.
- Loehlin JC (1992). *Genes and environment in personality development*, Thousand Oaks, Sage Publications, Inc.
- Loehlin JC, McCrae RR, Costa PT, John OP (1998). Heritabilities of common and measure-specific components of the Big Five personality factors. *Journal of Research in Personality*; 32(4): 431-453.
- Luciano M, Hagenaars SP, Davies G, Hill WD, Clarke TK, Shirali M, Harris SE, Marioni RE, Liewald DC, Fawns-Ritchie C, Adams MJ, Howard DM, Lewis CM, Gale CR, McIntosh AM, Deary IJ (2018). Association analysis in over 329,000 individuals identifies 116 independent variants influencing neuroticism. *Nat Genet*; 50(1): 6-11.
- Lucki I (1998). The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biological Psychiatry*; 44(3): 151-162.

- Martin N, Goodwin G, Fairburn C, Wilson R, Allison D, Cardon LR, Flint J (2000). A population-based study of personality in 34,000 sib-pairs. *Twin Res*; 3(4): 310-5.
- Matthes S, Mosienko V, Bashammakh S, Alenina N, Bader M (2010). Tryptophan hydroxylase as novel target for the treatment of depressive disorders. *Pharmacology*; 85(2): 95-109.
- Matthews G, Gilliland K (1999). The personality theories of H.J. Eysenck and J.A. Gray: A comparative review. *Personality and Individual differences*; 26(4): 583-626.
- McCrae RR, Costa PT (1983). Joint factors in self-reports and ratings: Neuroticism, extraversion and openness to experience. *Personality and Individual Differences*; 4(3): 245-255.
- Meador-Woodruff JH, Grandy DK, Van Tol HH, Damask SP, Little KY, Civelli O, Watson SJ, Jr. (1994). Dopamine receptor gene expression in the human medial temporal lobe. *Neuropsychopharmacology*; 10(4): 239-48.
- Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM (2008). Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther*; 31(3): 187-99.
- Montag C, Jurkiewicz M, Reuter M (2012). The role of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in personality and related psychopathological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*; 11(3): 236-50.
- Müller CP, Homberg JR (2015). The role of serotonin in drug use and addiction. *Behav Brain Res*; 277(1): 146-92.
- Murphy KL, Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, Caron MG (2008). A regulatory domain in the N terminus of tryptophan hydroxylase 2 controls enzyme expression. *J Biol Chem*; 283(19): 13216-24.
- Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H (2000). The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry*; 5(1): 32-8.
- NCBI 2009. Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine.
- NCBI dbSNP (2017). Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP) (Onlinezugriff). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. (dbSNP Build ID: 150). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ SNP/> (Zugriff am 24.07.2017).
- NCBI Gene (2004). Gene (Onlinezugriff). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/> (Zugriff am 03.10.2014).
- Neuhauser HK, Lempert T (2009). Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol*; 29(5): 473-81.
- Nielsen DA, Barral S, Proudnikov D, Kellogg S, Ho A, Ott J, Kreek MJ (2008). TPH2 and TPH1: association of variants and interactions with heroin addiction. *Behav Genet*; 38(2): 133-50.
- Norman WT (1963). Toward an adequate taxonomy of personality attributes: replicated factors structure in peer nomination personality ratings. *J Abnorm Soc Psychol*; 66(574-83).
- Okbay A, Baselmans BM, De Neve JE, Turley P, Nivard MG, Fontana MA, Meddents SF, Linner RK, Rietveld CA, Derringer J, Gratten J, Lee JJ, Liu JZ, de Vlaming R, Ahluwalia TS, Buchwald J, Cavadino A, Frazier-Wood AC, Furlotte NA, Garfield V, Geisel MH, Gonzalez JR, Haitjema S, Karlsson R, van der Laan SW, Ladwig KH, Lahti J, van der Lee SJ, Lind PA, Liu T, Matteson L, Mihailov E, Miller MB, Minica CC, Nolte IM, Mook-Kanamori D, van der Most PJ, Oldmeadow C, Qian Y, Raitakari O, Rawal R, Realo A, Rueedi R, Schmidt B, Smith AV, Stergiakouli E, Tanaka T, Taylor K, Thorleifsson G, Wedenoja J, Wellmann J, Westra HJ, Willems SM, Zhao W, Amin N, Bakshi A, Bergmann S, Bjornsdottir G, Boyle PA, Cherney S, Cox SR, Davies G, Davis OS, Ding J, Direk N, Eibich P, Emeny RT, Fatemifar G, Faul JD, Ferrucci L, Forstner AJ, Gieger C, Gupta R, Harris TB, Harris JM, Holliday EG, Hottenga JJ, De Jager PL, Kaakinen MA, Kajantie E, Karhunen V, Kolcic I, Kumari M, Launer LJ, Franke L, Li-Gao R, Liewald DC, Koenig M, Loukola A, Marques-Vidal P, Montgomery GW, Mosing MA, Paternoster L, Pattie A, Petrovic KE, Pulkki-Raback L, Quaye L, Raikkonen K, Rudan I, Scott RJ, et al. (2016). Genetic variants associated with subjective well-being,

- depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet*; 48(6): 624-33.
- Ormel J, Jeronimus BF, Kotov R, Riese H, Bos EH, Hankin B, Rosmalen JGM, Oldehinkel AJ (2013). Neuroticism and common mental disorders: Meaning and utility of a complex relationship. *Clinical Psychology Review*; 33(5): 686-697.
- Ostendorf F (1990). *Sprache und Persönlichkeitsstruktur. Zur Validität des Fünf-Faktoren-Modells der Persönlichkeit*, Regensburg, Roderer.
- Ostendorf F, Angleitner A (2004). *NEO-PI-R. NEO-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae, Revidierte Fassung. Manual*, Göttingen, Hogrefe Verlag.
- Pecina M, Love T, Stohler CS, Goldman D, Zubieta JK (2015). Effects of the Mu opioid receptor polymorphism (OPRM1 A118G) on pain regulation, placebo effects and associated personality trait measures. *Neuropsychopharmacology*; 40(4): 957-65.
- Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, McGuffin P (2013). *Behavioral genetics*, New York, Worth Publishers.
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira Manuel A R, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker Paul I W, Daly Mark J, Sham Pak C (2007). PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses. *American Journal of Human Genetics*; 81(3): 559-575.
- Pusch W, Wurmbach J-H, Thiele H, Kostrzewska M (2002). MALDI-TOF mass spectrometry-based SNP genotyping. *Pharmacogenomics*; 3(4): 537-548.
- R Development Core Team (2011). *R: A language and environment for statistical computing*, Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing.
- Reuter M, Kuepper Y, Hennig J (2007). Association between a polymorphism in the promoter region of the TPH2 gene and the personality trait of harm avoidance. *Int J Neuropsychopharmacol*; 10(3): 401-4.
- Rice JP, Reich T, Bucholz KK, Neuman RJ, Fishman R, Rochberg N, Hesselbrock VM, Nurnberger Jr, Schuckit MA, Begleiter H (1995). Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*; 19(4): 1018-23.
- Richter V, Guthke J (1996). *Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)*, Göttingen; Bern; Toronto; Seattle, Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Riemann R, Angleitner A, Strelau J (1997). Genetic and Environmental Influences on Personality: A Study of Twins Reared Together Using the Self- and Peer Report NEO-FFI Scales. *Journal of Personality*; 65(3): 449-475.
- Roberts BW, Kuncel NR, Shiner R, Caspi A, Goldberg LR (2007). The Power of Personality: The Comparative Validity of Personality Traits, Socioeconomic Status, and Cognitive Ability for Predicting Important Life Outcomes. *Perspectives on Psychological Science*; 2(4): 313-345.
- Rujescu D, Giegling I, Sato T, Hartmann AM, Moller HJ (2003). Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: analysis and meta-analysis. *Biol Psychiatry*; 54(4): 465-73.
- Sabol SZ, Hu S, Hamer D (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet*; 103(3): 273-9.
- Sakowski SA, Geddes TJ, Thomas DM, Levi E, Hatfield JS, Kuhn DM (2006). Differential tissue distribution of tryptophan hydroxylase isoforms 1 and 2 as revealed with monospecific antibodies. *Brain Res*; 1085(1): 11-8.
- Samochowiec J, Syrek S, Michał P, Ryżewska-Wódecka A, Samochowiec A, Horodnicki J, Zakrzewska M, Kucharska-Mazur J (2004). Polymorphisms in the Serotonin Transporter and Monoamine Oxidase A Genes and Their Relationship to Personality Traits Measured by the Temperament and Character Inventory and NEO Five-Factor Inventory in Healthy Volunteers. *Neuropsychobiology*; 50(2): 174-181.
- Sanchez-Roige S, Gray JC, MacKillop J, Chen CH, Palmer AA (2018). The genetics of human personality. *Genes Brain Behav*; 17(3): e12439.
- Saulsman LM, Page AC (2004). The five-factor model and personality disorder empirical literature: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*; 23(8): 1055-1085.

- Scarr S, Webber PL, Weinberg RA, Wittig MA (1981). Personality resemblance among adolescents and their parents in biologically related and adoptive families. *Prog Clin Biol Res*; 69(Pt B): 99-120.
- Schaaf H (2001). Psychogener Schwindel in der HNO-Heilkunde. *HNO*; 49(4): 307-315.
- Scheuch K, Lautenschlager M, Grohmann M, Stahlberg S, Kirchheimer J, Zill P, Heinz A, Walther DJ, Priller J (2007). Characterization of a Functional Promoter Polymorphism of the Human Tryptophan Hydroxylase 2 Gene in Serotonergic Raphe Neurons. *Biological Psychiatry*; 62(11): 1288-1294.
- 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. *J Neurol*; 261(4): 738-46.
- Sen S, Villafuerte S, Nesse R, Stoltzenberg SF, Hopcian J, Gleiberman L, Weder A, Burmeister M (2004). Serotonin transporter and GABAA alpha 6 receptor variants are associated with neuroticism. *Biol Psychiatry*; 55(3): 244-9.
- Serretti A, Calati R, Giegling I, Hartmann AM, Moller HJ, Colombo C, Rujescu D (2007). 5-HT2A SNPs and the Temperament and Character Inventory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 31(6): 1275-81.
- Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, Fitzgerald M, Gill M, Hawi Z (2005). Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD. *Mol Psychiatry*; 10(10): 944-9.
- Shifman S, Bhomra A, Smiley S, Wray NR, James MR, Martin NG, Hettema JM, An SS, Neale MC, van den Oord EJ, Kendler KS, Chen X, Boomsma DI, Middeldorp CM, Hottenga JJ, Slagboom PE, Flint J (2008). A whole genome association study of neuroticism using DNA pooling. *Mol Psychiatry*; 13(3): 302-12.
- Simonti CN, Capra JA (2015). The evolution of the human genome. *Curr Opin Genet Dev*; 35(9-15).
- Smith DJ, Escott-Price V, Davies G, Bailey ME, Colodro-Conde L, Ward J, Vedernikov A, Marioni R, Cullen B, Lyall D, Hagenaars SP, Liewald DC, Luciano M, Gale CR, Ritchie SJ, Hayward C, Nicholl B, Bulik-Sullivan B, Adams M, Couvy-Duchesne B, Graham N, Mackay D, Evans J, Smith BH, Porteous DJ, Medland SE, Martin NG, Holmans P, McIntosh AM, Pell JP, Deary IJ, O'Donovan MC (2016). Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Mol Psychiatry*; 21(6): 749-57.
- Staab JP, Rohe DE, Eggers SD, Shepard NT (2014). Anxious, introverted personality traits in patients with chronic subjective dizziness. *J Psychosom Res*; 76(1): 80-3.
- Stein MB, Fallin MD, Schork NJ, Gelernter J (2005). COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacology*; 30(11): 2092-102.
- Strupp M (2013). Schwindel aus neurologischer Sicht. *Ophthalmologe*; 110(1): 7-15.
- Strupp M, Brandt T (2008). Leitsymptom Schwindel: Diagnose und Therapie. *Dtsch Arztbl International*; 105(10): 173-80.
- Strupp M, Glaser M, Karch C, Rettinger N, Dieterich M, Brandt T (2003). Häufigste Schwindelform im mittleren Alter: phobischer Schwankschwindel. *Nervenarzt*; 74(10): 911-4.
- Sujitha SP, Nair A, Banerjee M, Lakshmanan S, Harshavaradhan S, Gunasekaran S, Gopinathan A (2014). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia. *Indian J Med Res*; 140(6): 736-43.
- Taliun D, Gamper J, Pattaro C (2014). Efficient haplotype block recognition of very long and dense genetic sequences. *BMC Bioinformatics*; 15(1): 10.
- Terracciano A, Sanna S, Uda M, Deiana B, Usala G, Busonero F, Maschio A, Scally M, Patriciu N, Chen WM, Distel MA, Slagboom EP, Boomsma DI, Villafuerte S, Sliwerska E, Burmeister M, Amin N, Janssens AC, van Duijn CM, Schlessinger D, Abecasis GR, Costa PT, Jr. (2010). Genome-wide association scan for five major dimensions of personality. *Mol Psychiatry*; 15(6): 647-56.
- Tewes U (1994). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991*, Bern, Verlag Hans Huber.

- The 1000 Genomes Project (2014). 1000 Genomes Browser Phase 3 (Onlinezugriff). Verfügbar unter: <http://browser.1000genomes.org/index.html> (Zugriff am 18.10.2015).
- Tidemand KD, Peters GH, Harris P, Stensgaard E, Christensen HEM (2017). Isoform-Specific Substrate Inhibition Mechanism of Human Tryptophan Hydroxylase. *Biochemistry*; 56(46): 6155-6164.
- Tochigi M, Hibino H, Otowa T, Kato C, Marui T, Ohtani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T (2006). Association between dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and Neuroticism in the Japanese population. *Neurosci Lett*; 398(3): 333-6.
- Tupes EC, Christal RE (1961). *Recurrent Personality Factors Based on Trait Ratings (Technical Report)*, Lackland Air Force Base, Texas.
- van den Berg SM, de Moor MH, McGue M, Pettersson E, Terracciano A, Verweij KJ, Amin N, Derringer J, Esko T, van Grootheest G, Hansell NK, Huffman J, Konte B, Lahti J, Luciano M, Matteson LK, Viktorin A, Wouda J, Agrawal A, Allik J, Bierut L, Broms U, Campbell H, Smith GD, Eriksson JG, Ferrucci L, Franke B, Fox JP, de Geus EJ, Giegling I, Gow AJ, Grucza R, Hartmann AM, Heath AC, Heikkila K, Iacono WG, Janzing J, Jokela M, Kiemeney L, Lehtimaki T, Madden PA, Magnusson PK, Northstone K, Nutile T, Ouwens KG, Palotie A, Pattie A, Pesonen AK, Polasek O, Pulkkinen L, Pulkki-Raback L, Raitakari OT, Realo A, Rose RJ, Ruggiero D, Seppala I, Slutske WS, Smyth DC, Sorice R, Starr JM, Sutin AR, Tanaka T, Verhagen J, Vermeulen S, Vuoksimaa E, Widen E, Willemsen G, Wright MJ, Zgaga L, Rujescu D, Metspalu A, Wilson JF, Ciullo M, Hayward C, Rudan I, Deary IJ, Raikkonen K, Arias Vasquez A, Costa PT, Keltikangas-Jarvinen L, van Duijn CM, Penninx BW, Krueger RF, Evans DM, Kaprio J, Pedersen NL, Martin NG, Boomsma DI (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.
- Van den Oord EG, Kuo P, Hartmann AM (2008). Genomewide association analysis followed by a replication study implicates a novel candidate gene for neuroticism. *Archives of General Psychiatry*; 65(9): 1062-1071.
- Vukasović T, Bratko D (2015). Heritability of personality: A meta-analysis of behavior genetic studies. *Psychological Bulletin*; 141(4): 769-785.
- Waller NG (1999). Evaluating the structure of personality. In: Cloninger CR (Hrsg.) *Personality and Psychopathology*. Washington D.C.: American Psychiatric Association, S. 155-197.
- Walter S (2010). *Persönlichkeitsmodelle und Persönlichkeitstests*, Offenbach, GABAL Verlag.
- Walther DJ, Bader M (2003). A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol*; 66(9): 1673-80.
- Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, Bader M (2003). Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*; 299(5603): 76.
- Whittaker P, Bumpstead S, Downes K, Ghori J, Deloukas P (2006). Single nucleotide polymorphism analysis by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Cell biology: a laboratory handbook*. 3. Auflage. Amsterdam: Elsevier, S. 463-470.
- Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Burch LH, Williams RB, Schwartz DA, Krishnan KR, Caron MG (2005). Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron*; 45(1): 11-6.
- Zhang X, Nicholls PJ, Laje G, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Albert PR, Rajkowska G, Stockmeier CA, Speer MC, Steffens DC, Austin MC, McMahon FJ, Krishnan KR, Garcia-Blanco MA, Caron MG (2011). A functional alternative splicing mutation in human tryptophan hydroxylase-2. *Mol Psychiatry*; 16(12): 1169-76.
- Zhou Z, Roy A, Lipsky R, Kuchipudi K, Zhu G, Taubman J, Enoch MA, Virkkunen M, Goldman D (2005). Haplotype-based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations. *Arch Gen Psychiatry*; 62(10): 1109-18.
- Zill P, Baghai TC, Zwanzger P, Schule C, Eser D, Rupprecht R, Moller HJ, Bondy B, Ackenheil M (2004). SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform

- (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. *Mol Psychiatry*; 9(11): 1030-6.
- Zill P, Buttner A, Eisenmenger W, Moller HJ, Ackenheil M, Bondy B (2007). Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: a post-mortem study. *J Psychiatr Res*; 41(1-2): 168-73.
- Zuckerman M (2002). Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ): an alternative five-factorial model. *Big five assessment*: 377-396.
- Zuckerman M, Michael Kuhlman D, Thornquist M, Kiers H (1991). Five (or three) Robust Questionnaire Scale Factors of Personality without Culture. *Personality and Individual Differences*; 12(9): 929-941.

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu, dem Leiter der Sektion für molekulare und klinische Neuropathologie, möchte ich für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit und die Bereitstellung des Themas danken.

Ebenfalls möchte ich Herrn Prof. Dr. med. P. Falkai meinen Dank aussprechen, dass ich diese Arbeit an der von ihm geleiteten Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchführen durfte.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp, dem Leiter der Schwindelambulanz des IFB, für die freundliche Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann für die große Unterstützung bei sämtlichen Fragen zu dieser Arbeit sowie für deren Korrektur.

Frau PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling danke ich für ihre kompetente Betreuung sowie für das Korrekturlesen der Arbeit.

Besonders herzlich möchte ich mich außerdem bei meinen Mitdoktoranden für die gute Teamarbeit und die freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken.

Ebenso danke ich allen Probanden, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben und ohne deren Mitarbeit die Durchführung nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und Großeltern bedanken, die mich während des Studiums und darüber hinaus stets unterstützt haben und mir immer zur Seite stehen.

10 Eidesstattliche Versicherung

Holzmeier, Isabella Marie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Einfluss von Polymorphismen im TPH2-Gen auf Neurotizismus
und dessen Bedeutung als mögliches Risikogen für phobischen
Schwindel**

selbständig 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 Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 17.09.2019

Ort, Datum

I. Holzmeier

Unterschrift Doktorandin