

Hans-Peter Reischl, Angelika Erhardt

## Genetik der Angsterkrankungen

### Genetics of anxiety disorders

#### Zusammenfassung

Mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 20 % gehören Angsterkrankungen nicht nur zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung, sondern führen auch zu einer starken persönlichen Einschränkung des Individuums im Alltag. Um die Entstehungsgeschichte der Angsterkrankungen besser zu verstehen und die Behandlung zu optimieren wurden die genetischen Faktoren dieser Krankheiten in den letzten Jahren verstärkt untersucht. Dabei kommen Familien-, Zwillings- und Fallkontrollstudien sowie auf molekulargenetischer Ebene hauptsächlich Kopplungs- (oder Linkage-), Assoziations-, genomweite Assoziationsstudien und Meta-Analysen zum Einsatz. Familienuntersuchungen und Zwillingsstudien zeigen einen klaren genetischen Beitrag zur Entstehung der Angsterkrankungen, die Erblichkeit einzelner Angststörungen liegt bei ca. 30-50%. Die genetischen Risikofaktoren für Angsterkrankungen haben eine komplexe Struktur. Mehrere Gene mit unterschiedlich hohen Effekten tragen zum erhöhten Risiko bei, unter der Einwirkung von äußeren Faktoren eine Angsterkrankung zu entwickeln. Bis dato ist eine Vielzahl von Kandidaten bei Patienten mit Angststörungen untersucht worden, von denen nur wenige in mehr als einer Studie repliziert sind. Bei Panikstörung sind dies beispielsweise die Gene Adenosin Rezeptor 2A, Catechol-O-Methyltransferase (COMT), Serotonintransporter SLC6A4, Cholecystokinin, CCK-Rezeptor B, Monoamin-Oxidase A, Tryptophanhydroxylase Rezeptor 1 und Serotonin Rezeptor 2A, wobei die meisten positiven Studien für COMT vorliegen. Das erste vielversprechende und replizierte Kandidatengen aus einer genomweiten Studie bei Panikstörung ist TMEM132D. Weitere genetische Untersuchungen in großen Patientenkollektiven in Kombination mit präklinischen und molekularen Methoden, wie z.B. Sequenzierung, Genexpressionsstudien, Tiermodell und funktionelle Bildgebung werden in der Zukunft weitere interessante Kandidatengene hervorbringen, die validiert und repliziert werden müssen.

**Schlüsselwörter** Angsterkrankungen – Panikstörung – phobische Störungen – Heritabilität – Assoziationsstudien – Kopplungsuntersuchungen – genomweite Studien – SNP

#### Danksagung

Wir danken Frau Dr. Elisabeth B. Binder für das kritische Korrekturlesen des Artikels.

#### Summary

Having a life-time prevalence up to 20% anxiety disorders are not only among the most prevalent of the psychiatric disorders but also among the most disabling. The genetics factors of those diseases were investigated increasingly in the last couple of years to understand the genesis of the anxiety disorders and to optimize the treatment. In order to do this family-, twin- and case-control-studies are used as well as on the molecular genetic level mainly linkage-, association-, genome-wide association studies and meta-analyses. Clinical-genetic studies show a distinct genetic contribution to the development of anxiety disorders. The genetic predisposition is higher in patients with early age of onset of different anxiety disorders. Family and twin studies show a clear genetic contribution to the development of various anxiety disorders with a genetic heritability up to 50%. The genetic predisposition is therefore moderate and does not automatically lead to presence of an anxiety disorder. The genetic risk factors for anxiety diseases have complex structure. Several genes with different effects interact with the environmental factors and contribute to the risk of developing anxiety disorders. A wide range of candidates was examined so far in patients with anxiety disorders, only a few of which could be replicated in more than one study. For panic disorder those are for example the genes adenosin receptor 2A, catechol-o-methyltransferase (COMT), serotonin transporter gene SLC6A4, cholecystokinin, CCK-Rezeptor B, monoamin-oxidase A, tryptophanhydroxylase receptor 1 and serotonin receptor 2A, with most positive studies for COMT. The first promising and replicated candidate gene from a genome-wide study of panic disorder is TMEM132D. Further genetic research with large groups of patients in combination with preclinical and molecular methods such as sequencing, gene expression studies, animal models and functional imaging techniques will yield further interesting candidate genes that must be validated and replicated.

**Keywords** anxiety disorder – panic disorder – phobic disorders – heritability – association studies – linkage studies – genome-wide studies – SNP

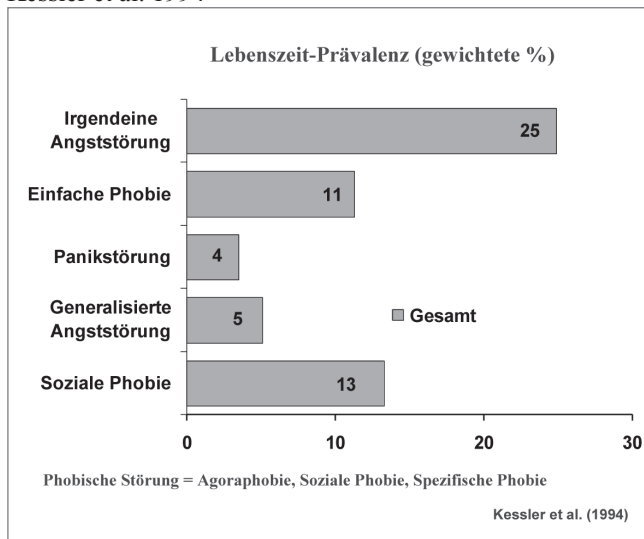
■ Einleitung

Mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 20% sind die Angsterkrankungen die häufigsten Störungen unter den psychiatrischen Erkrankungen. Auf diagnostischer Ebene unterscheidet die ICD-10 die Agoraphobie mit und ohne Panikstörung, die Panikstörung (PD), soziale Phobie, spezifische Phobien und die generalisierte Angststörung (GAD). Dabei stellen die spezifischen Phobien, bei denen bestimmte Situationen, Tiere oder Gegenstände im Mittelpunkt der Angstreaktion stehen, die weitaus größte Gruppe dar (Einzelprevalenzen siehe Abb. 1). Frauen sind in der Regel doppelt so häufig betroffen wie Männer. Auch Zwangsstörungen werden im Kapitel 4 der ICD-10 unter Angststörungen aufgeführt, scheinen sich jedoch sowohl klinisch-phänomenologisch als auch neurobiologisch von den Angststörungen zu unterscheiden (Bartz & Hollander, 2006).

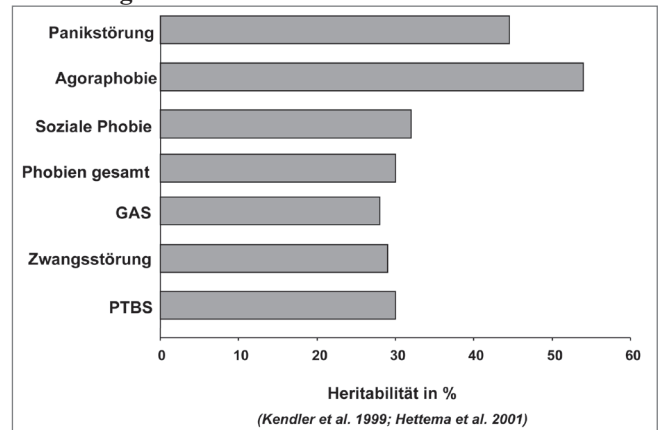
Epidemiologische Studien weisen auf einen klaren Beitrag der genetischen Faktoren bei der Entstehung von Angststörungen hin. Durch Familienuntersuchungen konnte belegt werden, dass Angsterkrankungen innerhalb von Familien gehäuft vorkommen, dabei findet man ein 4,0-6,0fach erhöhtes relatives Risiko für Erstgradverwandte (Hettema, Neale & Kendler, 2001). Zwillingsstudien zeigen, dass die genetischen Faktoren zu ca. 30-50% zur Entstehung einzelner Angsterkrankungen beitragen (Abb. 2). Die genetische Prädisposition ist somit moderat und führt nicht automatisch zum Auftreten einer Angsterkrankung.

Die genetischen Risikofaktoren für Angsterkrankungen haben eine komplexe Struktur. Nach den bisherigen Erkenntnissen unterliegen sie nicht einem klassischen Mendel'schen Erbgang. Mehrere Gene mit unterschiedlich hohen Effekten tragen zum erhöhten Risiko bei, unter der Einwirkung von äußeren Faktoren eine Angsterkrankung zu entwickeln. In den bisherigen genetischen Untersuchungen sind aus methodischen Gründen vor allem in der Bevölkerung häufig vorkommende Varianten (sog. common variants) untersucht worden, die

**Abbildung 1:** Lebenszeitprävalenz der Angststörungen, nach Kessler et al. 1994



**Abbildung 2:** Heritabilität



jeweils einen kleinen Beitrag zur Entstehung von komplexen Erkrankungen leisten. Jedoch gibt es bereits für andere psychische Erkrankungen klare Befunde, dass selten vorkommende Mutationen (sog. rare variants) ebenfalls eine Rolle spielen und vergleichsweise mit hohen Effekten die Suszeptibilität beeinflussen. Dies ist beispielsweise für Schizophrenie gezeigt worden (Rapoport & Ahn, 2011). Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigt weiterhin, dass auch spontan auftretende, seltene de-novo-Mutationen bei der Entstehung von Schizophrenie und bipolaren Störungen eine Rolle spielen (Malhotra et al., 2011). Für Angststörungen gibt es dazu noch keine Daten. Sowohl für die Untersuchung häufiger Varianten als auch seltener Varianten sind Studien mit hohen Fallzahlen notwendig, da sonst die Effekte nicht detektierbar sind. Die meisten Studien erreichen diese Fallzahlen nicht, so dass Replikationen unumgänglich sind, um falsch positive Ergebnisse auszuschließen.

Die genetischen Untersuchungen bei Angststörungen haben aufgrund der Komplexität der Ätiopathogenese mit einer Reihe von Problemen zu kämpfen. Klinisch besteht eine hohe Heterogenität auf Symptomebene, so dass die Definition klarer Phänotypen häufig nicht möglich ist. Die genetische Information wird mit inkompletter Penetranz weitergegeben, mehrere Gene spielen dabei eine Rolle. Des Weiteren können Gene an unterschiedlichen Genloci miteinander interagieren. Das Phänomen wird Epistase genannt und kann zu deutlichen Veränderungen phänotypischer Ausprägungen einzelner Gene führen, ohne dass die genetische Struktur per se verändert ist (Lehner, 2011). Dieses Phänomen ist mittels Genotypisierung allein nicht zu erfassen, komplexe statistische Methoden werden hierfür zunehmend generiert (Kam-Thong et al., 2011). Zusätzlich bestehen Gen-Umwelt-Interaktionen, die die Vulnerabilität eines Individuums, eine Angsterkrankung zu entwickeln, beeinflussen. Bestimmte Lebensereignisse können auf die Entwicklung von Angststörungen einwirken. Risikoreich sind insbesondere Trennungsergebnisse, interpersonelle Konflikte und kindlicher Missbrauch sowie körperliche Erkrankungen (Faravelli & Pallanti, 1989). Durch Umwelteinflüsse können epigenetische Veränderungen an der DNA stattfinden. Zwar bleibt die Grundstruktur des Genoms durch die Umwelteinflüsse unverändert, aber durch Modifikation von bestimmten Erkennungsmolekülen, beispielsweise durch Methylierung von bestimmten Nukleotiden (Cytosin), wird das Aktivieren oder

Deaktivieren von Genen beeinflusst (Narayan & Dragunow, 2010). Das bedingt eine Veränderung der Genregulation und Expression. Präklinische Untersuchungen belegen, dass diese Vorgänge durch Umwelteinflüsse getriggert werden können. Im Tiermodell mit Ratten konnte gezeigt werden, dass Variationen in der Intensität der Betreuung (sog. maternal care) der Mäuse zu unterschiedlichen epigenetischen Veränderungen führen und darüber Einfluss auf endokrine Stressregulation sowie Ängstlichkeit bei ausgewachsenen Tieren haben können (Weaver et al., 2004). Oberlander et al. (2008) zeigten ebenfalls Methylierungseffekte am Glukokortikoid-Rezeptor-Gen und Veränderungen der Cortisolantwort auf Stress bei Neugeborenen depressiver und ängstlicher Mütter, was auf eine frühe Störung der Stressregulation hinweist und wahrscheinlich die Prädisposition zur Entwicklung stresssensitiver Erkrankungen, wie z. B. Angsterkrankungen, erhöht.

Die meisten genetischen Studien gruppieren die Patienten bisher nach Diagnosen. Dies birgt jedoch die Gefahr einer hohen phänotypischen Heterogenität, die die Replikation einzelner Befunde erschwert. Akkurate Phänotypisierung der Kohorten sowie genetische Analysen umschriebener dimensionaler Phänotypen, wie z. B. Ausprägung der Panikattacken oder der antizipatorischen Angst, können zur Reduktion der klinischen Heterogenität beitragen. Des Weiteren wird zunehmend nach Endophänotypen oder intermediären Phänotypen gefahndet. Darunter werden definierte klinische oder biologische Merkmale verstanden, die vererbt, objektiv messbar und relativ spezifisch für eine Erkrankungsentität sind. Einige von diesen Endophänotypen sind unabhängig von der Krankheitsphase eruierbar. Beispiele für relevante Endophänotypen bei Angsterkrankungen sind klinische Merkmale wie Ängstlichkeit als festes Persönlichkeitsmerkmal, Angstsensitivität oder Amygdalareaktivität im funktionellen MRI (Stein, Schork & Gelernter, 2008; Casey et al., 2011).

Aufgrund der Vielfalt der genetischen Befunde auch in der Ära der genomweiten Untersuchungen wird zunehmend eine enge Kooperation der klinisch-genetischen und präklinischen Forschung notwendig. Insbesondere bei der Validierung neuer Kandidatengene für pathologische Angst sind Tiermodelle hilfreich. Mittels transgener Modelle, bei denen gezielt Gene im Organismus (conventional knock-out) oder hirnregionspezifisch (conditional knock-out) verändert werden, können gezielt Auswirkungen auf das angstrelevante Verhalten der Tiere und deren molekularbiologische Grundlagen erforscht werden (Le-Niculescu et al., 2011). Des Weiteren werden in Mausmodellen mit unterschiedlichem Angstverhalten Chromosomenabschnitte identifiziert, die Einfluss auf angstrelevante Merkmale haben (sog. quantitative trait loci, QTL), die wiederum in humangenetische Analysen einfließen (Sokoloff, Parker, Lim & Palmer, 2011).

## ■ Molekulargenetische Untersuchungsmethoden

Die genetischen Untersuchungen bedienen sich unterschiedlicher Methoden, um die genetischen Risikofaktoren bei der Entstehung von Angsterkrankungen zu identifizieren. Je nach

untersuchter Population können dabei Familien-, Zwillings- und Fallkontrollstudien unterschieden werden. Erste Untersuchungen des Vererbungsmodus von Angsterkrankungen haben klinisch-genetisch in Familien von Indexpatienten und in Zwillingsstudien stattgefunden. In Familienstudien kann durch den Vergleich der Häufigkeit des Auftretens der Panikstörung zwischen Familienangehörigen erkrankter Patienten und gesunder Probanden auf den Beitrag genetischer Faktoren geschlossen werden. In Zwillingsstudien kann das gemeinsame Auftreten einer Angststörung, die sogenannte Konkordanz, bei monozygoten und dizygoten Zwillingen untersucht werden und auf diese Weise die Erblichkeit (auch Heritabilität) eines Merkmals bestimmt werden. Zusätzlich kann in Zwillingsstudien der Beitrag der Umwelt zur Entwicklung von Angststörungen geschätzt werden, indem die Krankheitshäufigkeit von monozygoten versus heterozygoten Zwillingen verglichen wird. Bei Fallkontrollstudien wird die genetische Information einer gesunden Kontrollpopulation gegen eine Stichprobe mit spezifischen klinischen Merkmalen, z. B. einer Panikstörung, auf Unterschiede verglichen.

Molekulargenetische Methoden basieren auf Untersuchungen von Kopplungsungleichgewicht und Assoziationsuntersuchungen. Bei Kopplungs- (oder Linkage-)Untersuchungen werden klassischerweise Familien mit erkrankten Indexpersonen untersucht. Dabei werden bei erstgradigen Verwandten von Angstpatienten unterschiedliche Chromosomenabschnitte mit Markern verglichen in der Annahme, dass krankheitsbezogene Marker in einem abweichenden Vererbungsmodus (sog. Kopplungsungleichgewicht) häufiger bei erkrankten Familienmitgliedern festzustellen sind. Das Maß für die Kopplung eines Markers mit der Erkrankung ist der LOD-Score, der  $>3$  betragen muss, damit ein Befund statistisch bedeutend wird. Bei dieser Methode können hypothesenfrei Genabschnitte oder das gesamte Genom untersucht werden, eine A-priori-Hypothese ist nicht notwendig. Sie ist besonders geeignet für das Auffinden seltener Varianten mit hohen Effektstärken. Nachteilig bei Kopplungsuntersuchungen ist, dass Suszeptibilitätsgene mit geringen Effekten weniger verlässlich detektiert werden können (Risch & Merikangas, 1996). Dies ist jedoch für komplexe Erkrankungen wie den Angsterkrankungen von entscheidender Bedeutung.

In Assoziationsstudien werden Varianten an bestimmten Stellen des Genoms und deren Verteilung in Abhängigkeit vom Auftreten bestimmter Merkmale oder Erkrankungen berechnet. Weicht die Verteilung bestimmter Allele hinsichtlich einer Merkmalausprägung von der Normalausprägung statistisch signifikant ab, so wird von einer Assoziation gesprochen. Der Unterschied zu Kopplungsanalysen besteht in der Annahme, dass viele Individuen in einer Population die gleichen genetischen Faktoren für die Entstehung einer Erkrankung teilen. Zumeist untersuchen genetische Assoziationsstudien einzelne Nukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphisms, SNPs) im Genom. Diese werden bei Kandidatengenstudien gezielt nach Lokalisation in einem a priori bestimmten Gen ausgesucht. Die Auswahl der Kandidatengene basiert auf bereits vorhandenem Wissen über die Entstehung von pathologischer Angst, beispielsweise aus Tiermodellen, klinischen Provokationsstudien oder pharmakotherapeutischen Ansätzen. Neben den Einzel-SNPs können auch Haplotypen berechnet

werden, bei denen mehrere strukturell zusammenhängende Marker innerhalb eines Gens auf Assoziation untersucht werden (Maron Hettema & Shlik, 2010).

Mit der Entwicklung von Hochdurchsatzverfahren ist es seit einigen Jahren möglich, simultan eine Vielzahl von einzelnen Basenvariationen im menschlichen Genom, also genomweit, zu untersuchen. Die genomweiten Assoziationsstudien sind in der Regel hypothesenfrei konzipiert und dienen dazu, neue Suszeptibilitätsgene für Angststörungen zu entdecken. Der Vorteil dieser Methode ist, dass man die Möglichkeit hat, unabhängig von bereits vorhandenen Kandidatengenomen neuartige kausale Gene bei Angststörungen zu finden. Allerdings werden in diesen Studien aufgrund von genetischer und phänotypischer Heterogenität der Individuen im Rahmen des komplexen Vererbungsmodus in der Regel hohe Zahlen an Patienten und Kontrollprobanden benötigt. Insbesondere Populationsunterschiede auf genetischer Ebene (engl. population stratification) können falsch positive Befunde erbringen oder die kausalen Assoziationen abschwächen, so dass diese statistisch nicht mehr detektierbar sind. Die nächste Stufe der Datenauswertung sind sogenannte Metaanalysen, in denen Ergebnisse unterschiedlicher Kohorten nach statistischer Aufbereitung zusammengefasst werden (Neale et al., 2010). Dadurch werden deutlich größere Kohorten gebildet, mit denen kleine genetische Effekte besser untersucht werden können (z. B. für Panikstörung PanIC: Panic International Consortium, NIMH).

Außer SNPs können noch andere genetische Veränderungen untersucht werden, wie Strukturvarianten. Diese schließen sog. Kopienzahlvariationen (engl. copy number variations, kurz CNVs) ein. Genabschnitte können dabei in verminderter Anzahl vorliegen (sog. Deletionen) oder in erhöhter Kopienzahl bei unterschiedlichen Individuen vorhanden sein (sog. Duplikationen oder Multiplikationen). Bei Angststörungen sind CNVs nur in wenigen Studien untersucht worden, so dass bisher unklar ist, ob eine Assoziation zwischen bestimmten CNVs und Angststörungen besteht.

Eine neuartige Methode ist das next generation sequencing, womit alle einzelnen Basenpaare im Genom mittels Hochdurchsatzverfahren sequenziert werden können. Diese Methode erlaubt es, jede Veränderung im Genom, seien es SNPs, Deletionen, Insertionen oder CNVs, bei einzelnen Individuen einer Population zu bestimmen. Allerdings ist dieses Verfahren noch sehr teuer und wird bisher größtenteils auf bestimmte interessante Genabschnitte begrenzt angewandt.

Im folgenden Artikel werden Befunde aus Familien-, Zwillings-, Kopplungs- und Assoziationsstudien bei Angststörungen vorgestellt. Der Schwerpunkt liegt auf der Panikstörung, weil es hierzu die meisten Untersuchungen gibt.

## ■ Panikstörung und phobische Störungen

Die wesentlichen Kennzeichen einer Panikstörung (PD) sind wiederkehrende Angstattacken, die plötzlich auftreten und nicht durch spezifische Situationen ausgelöst sind. Die Prävalenz beträgt 3-5%, wobei Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Das mittlere Alter bei Beginn beträgt ca. 24 Jahre (Kessler et al., 2005). In der Mehrzahl der Fälle

entwickelt sich nach Auftreten einer Panikstörung eine Agoraphobie. Das Schlüsselsymptom ist dabei das Fehlen eines sofort nutzbaren Fluchtweges oder einer sofort verfügbaren Hilfe mit Befürchtungen, das Haus zu verlassen, Geschäfte zu betreten, in Menschenmengen und auf öffentlichen Plätzen zu sein, alleine mit Bahn, Bus oder Flugzeug zu reisen. Die Betroffenen entwickeln ein ausgeprägtes Vermeidungsverhalten.

## ■ Familien- und Zwillingsstudien

Familienstudien zeigen, dass das kumulative Risiko, an einer Panikstörung zu erkranken, bei Erstgradverwandten der Betroffenen ca. 10% im Vergleich zu einer Kontrollpopulation mit ca. 3% beträgt (Hettema et al., 2001). Des Weiteren steigt das Erkrankungsrisiko bei Erstgradverwandten von Patienten mit Panikstörung mit frühem Erkrankungsalter (unter 17. Lebensjahr) um das 17fache, was auf einen höheren genetischen Beitrag bei Patienten mit frühem Erkrankungsalter hinweist (Goldstein, Wickramaratne, Horwath & Weissman, 1997). Für phobische Störungen besteht ein 2-3fach erhöhtes Risiko für Erstgradverwandte (Kendler, Karkowski & Prescott, 1999).

Zwillingsstudien zeigen, dass der genetische Beitrag zur Entstehung der Panikstörung und der Agoraphobie moderat ist. Die Heritabilität für beide Störungen gemeinsam beträgt ca. 25-40%, wobei für die Agoraphobie insgesamt mit ca. 50-60% eine höhere Heritabilität gezeigt wurde als für Panikstörung (Hettema et al., 2005). Bei phobischen Störungen scheint die Heritabilität sich je nach Störung zu unterscheiden. Multivarianzanalysen haben eine durchschnittliche Heritabilität für alle Phobien von ca. 30% errechnet, wobei gemeinsame genetische Faktoren auch mit Panikstörung bestehen (Kendler et al., 1999). Zusammenfassend haben sowohl Familien- als auch Zwillingsstudien klar gezeigt, dass genetische Faktoren bei der Entstehung von Panikstörung und Agoraphobie eine Rolle spielen. Daher wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl an Kopplungs- und Assoziationsstudien durchgeführt, um die relevanten Suszeptibilitätsgene zu bestimmen.

## ■ Linkage-Untersuchungen

Die bisher vorliegenden Kopplungsuntersuchungen zur Panikstörung und phobischen Störungen zeigten relevante Befunde für die Chromosomabschnitte 1q, 2q, 4q, 7p, 9q, 11p, 12q, 13q, 15q, 20p und 22q (siehe Tab. 1; Hamilton, 2009). In der Linkage-Region auf dem Chromosom 1q wurden im Kandidatengenansatz Assoziationen mehrerer Varianten im Gen-Arginin-Vasopressin-Rezeptor 1B gefunden (AVP1B; Keck et al., 2008). In dieser Studie fand sich des Weiteren eine signifikante Interaktion zwischen Varianten im AVP1B und Corticotropin-Releasing-Hormon-Rezeptor 1 auf dem Chromosom 17. Die Produkte beider Gene sind wichtige Regulatoren der endogenen Stressachse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem; HPA-System), die bei pathologischer Angst sowohl im Tierversuch als auch bei Patienten wiederholt als auffällig befunden wurden (Erhardt et al., 2006). Weitere interessante Gene auf Chromosom 1q sind Regulatoren der G-Protein-



gesteuerten Signalkaskade, RGS2 und RGS8, deren Varianten in einer deutschen Kohorte mit Panikstörung assoziiert waren (Hohoff et al., 2009). Für RGS2 gibt es auch Hinweise für Assoziation mit generalisierter Angststörung (GAD) (Koenen, Amstadter & Nugent, 2009).

Auf dem Linkage-Lokus 2q fanden sich Assoziationen von Panikstörung mit Varianten im Gen Glutamat-Decarboxylase (GAD1) und Diazepam-bindendes-Protein (DBI) (Hettner et al., 2006a; Thoeringer et al., 2007). GAD1 ist in die Produktion von GABA, einem inhibitorischen Neurotransmitter, involviert, über deren Rezeptor die anxiolytische Wirkung von Benzodiazepinen vermittelt wird, und daher von besonderem Interesse. Im Locus 11p befinden sich mehrere Kandidatengene. Während für CCKBR und CCK2R die genetischen Analysen im Zusammenhang mit Panikstörung inkonsistent sind, ist für die Varianten im Gen Galanin eine frauenspezifische Assoziation mit hoher Symptomausprägung innerhalb der Panikattacken gezeigt worden (Unschuld et al., 2008). Eine weitere geschlechtsspezifische Assoziation mit Panikstörung konnte auf dem Locus 11p für das Gen Progesteron nachgewiesen werden (Ho et al., 2004).

In den meisten Studien waren die eingeschlossenen Patienten nicht nur mit Panikstörung erkrankt, sondern litten auch an phobischen sowie Achse-I-Erkrankungen. Daher wurde ein Versuch unternommen, mittels Faktorenanalyse unter Einbezug quantitativer Merkmale die gemeinsame genetische Prädisposition für Angsterkrankungen zu errechnen. Diese Analyse erbrachte einen Linkage-Lokus auf Chromosom 4q (Kaabi et al., 2006).

Interessante Ergebnisse zeigten sich bei syndromalem Auftreten von somatischen Störungen und Angsterkrankung. Für die Kombination von Panikstörung mit Mitralklappenprolaps oder interstitieller Zystitis wurden moderate LOD-Scores auf

dem Chromosom 13q gefunden (Talati et al., 2008; Weissman et al., 2004). In nachfolgenden Untersuchungen wurden primär Patienten mit interstitieller Zystitis und deren Angehörige auf Häufigkeit von Panikstörung exploriert. Bei beiden Gruppen konnten erhöhte Inzidenzen von PD nachgewiesen werden, so dass man aktuell von der Existenz pleiomorpher Syndrome, bestehend aus Angsterkrankungen und somatischen Erkrankungen, ausgeht.

Für soziale Phobie wurde ein möglicher Locus auf Chromosom 16 identifiziert, in dem das Kandidatengene Norpinephrin-Transporter-Protein SCL6A2 liegt (Gelernter, Page, Stein & Woods, 2004). Linkage-Studien zu phobischen Störungen zeigten 14p als Suszeptibilitätslokus (Gelernter et al., 2003). Interessanterweise wurde der gleiche Chromosomenabschnitt bei der Analyse der angstrelevanten dimensional Merkmale bei Mäusen identifiziert (Flint et al., 1995).

### ■ Assoziationsstudien

Zusammen mit weiteren vielversprechenden Kandidatengenen aus Tiermodellen zum Angstverhalten und neurobiologischen Untersuchungen wurde eine Vielzahl von Assoziationsstudien bei Panikstörung und phobischen Störungen meist im Fallkontrolldesign durchgeführt. Aufgrund der relativ geringen Effekte einzelner Polymorphismen haben sich jedoch nur wenige Kandidatengene in mehr als einer Studie replizieren lassen. Hierzu gehören Adenosin-Rezeptor 2A (ADORA2A), Catechol-O-Methyltransferase (COMT), Serotonintransporter SLC6A4, Cholecystokinin (CCK), Cholecystokinin Rezeptor B (CCK-B), Monoamin-Oxidase A (MAO-A), Tryptophanhydroxylase-Rezeptor 1 (TPH1) und Serotonin-Rezeptor 2A (HTR2A; Hamilton, 2009; Maron et al. 2010). Es gibt eine Reihe

**Tabelle 1:** Zusammenfassung der relevanten Linkage-Studien zu Angsterkrankungen und angstrelevanten klinischen Phänotypen

	<b>N Familien</b>	<b>Lokus</b>	<b>Phänotyp</b>
Amin et al. [2011]	2657 Individuen	19q13	Neurotizismus
Crowe et al. [2001]	23	7p	PD_AG
Gelernter et al. [2001]a	20	1q, 11p 3q	PD AG
Smoller et al. [2001]	1	12q	PD_AG
Hamilton et al. [2003]	60	13q, 22q	PD-Syndrom
Hanna et al. [2002]	7	9p	Zwangsstörung
Hanna et al. [2007]	26	10p	Zwangsstörung
Thorgeirsson et al. [2003]	25	9q	PD
Gelernter et al. [2003]a	14	14q	Spezifische Phobie
Gelernter et al. [2004]a	17	16q	Soziale Phobie
Fyer et al. [2006]	120	15q 2q	Schwere Panikattacken oder PD
Kaabi et al. [2006]a	19	4q	Panik/Phobisches Cluster
Knowles et al. [1998]	23	20p12	PD
Middeldorp et al. [2008]	566	14	Angstphänotypen
Shugart et al. [2006]	219	3q	Zwangsstörung
Fullerton et al. [2003]	20427 Geschwisterpaare	12	Neurotizismus

a Gleiche Familien-Stichprobe; PD, Panikstörung; AG, Agoraphobie; PD-Syndrom, Phänotyp von PD mit oder ohne Blasen/Nierenproblemen, Mitralklappenprolaps, Migräne,

von Gründen für die begrenzte Replizierbarkeit der Ergebnisse aus den Kandidatengenstudien: geringe Effektstärken einzelner Varianten, phänotypische und populationsbasierte Heterogenität der Samples sowie meist nicht ausreichende Anzahl der eingeschlossenen Individuen. Nachfolgend werden einige ausgewählte Befunde aus Kandidatengenstudien näher dargestellt.

Das Panikogen Koffein setzt antagonistisch ADORA2A an. Daher wurden Adenosin und zugehörige Rezeptoren früh als mögliche Suszeptibilitätsgene betrachtet. Im ADORA2A ist für eine funktionelle Variante (rs5751876C/T) wiederholt eine Assoziation mit Panikstörung gezeigt worden (Deckert et al., 1998; Hamilton et al., 2004). Des Weiteren ist diese Variante mit der Ausprägung der Koffein-induzierten Panikattacken bei gesunden Probanden assoziiert (Alsene, Deckert, Sand & de Wit, 2003). Allerdings konnte die Assoziation von PD und rs5751876C/T bisher nicht in asiatischen Kohorten repliziert werden, was möglicherweise auf ethnizitätsspezifische Effekte hinweist (Yamada et al., 2001).

Für COMT liegen die meisten Befunde vor. Das Gen kodiert ein Enzym, das Katecholamine abbaut, und könnte hierdurch eine Rolle bei Entstehung von Panikattacken spielen. Im Gen COMT befindet sich eine funktionelle Variante Val158Met, wobei das Valin-Allel eine höhere COMT-Aktivität bedingt als das Methionin-Allel. In mehreren Studien wird die Assoziation der Variante Val158Met mit Panikstörung und Angstsyndromen gezeigt, wobei die Effektstärke bei Frauen größer zu sein scheint. In der Metaanalyse von 6 Fallkontrollstudien von Domschke et al. (2008) konnte eine signifikante Assoziation von Val158 mit PD in kaukasischen Populationen gefunden werden, für asiatische Kohorten ergab sich ein Trend für Assoziation. Hettema et al. (2008) zeigte weiterhin die Assoziation eines spezifischen Haplotyps im COMT-Gen mit GAD, Neurotizismus, sozialer Phobie und Agoraphobie bei Frauen.

Eine Vielzahl von genetischen Studien wurde zum Serotonintransporter SLC6A4 durchgeführt. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse zur Bedeutung des funktionellen Längenpolymorphismus 5-HTTLPR ergab keine Assoziation mit PD (Blaya, Salum, Lima, Leistner-Segal & Manfro, 2007). Pharmakogenetisch wurde in einer italienischen Studie ein besseres Ansprechen auf die Therapie mit Paroxetin bei Panikpatienten mit der L-Version des Polymorphismus gezeigt, jedoch wurde dieser Befund in einer koreanischen Kohorte nicht repliziert (Perna, Favaron, Di Bella, Bussi & Bellodi, 2005; Kim et al., 2006). Eine weitere Studie von Strug et al. (2010) wies Assoziationen mehrerer Varianten im Gen SLC6A4 mit Panikstörung nach. Zur 5-HT1A-Rezeptorvariante 1019C/G gibt es eine pharmakogenetische Studie mit Sertralin und Paroxetin, in der bei Panikpatienten mit GG-Genotyp ein schlechteres Ansprechen auf SSRI gezeigt wurde (Yevtushenko, Oros & Reynolds, 2010). Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Eley et al. (2011) hat bei Kindern mit Angststörungen das Ansprechen auf psychologische Interventionen untersucht. Die Autoren stellten fest, dass bei Kindern mit dem kurzen SS-Genotyp der Anteil derer, die bei Follow-up-Untersuchungen symptomfrei waren, um 20% höher lag als bei denen mit dem SL- oder LL-Genotyp. Dies weist darauf hin, dass genetische Varianten nicht nur bei pharmakologischen Interventionen, sondern auch in der Psychotherapie das Therapieansprechen beeinflussen.

Die Befunde zum Neuropeptid CCK sind inkonsistent. CCK4 hat panikogene Eigenschaften und wird in Provokationsstudien eingesetzt. Assoziationen von Varianten im CCK-Gen mit Panikattacken und Panikstörung wurden gezeigt (Maron et al., 2005), allerdings konnten diese nicht konsistent repliziert werden. Auch für den CCK-Rezeptor A gibt es zwei positive und zwei negative Assoziationsstudien mit Panikstörung (Maron et al., 2005; Miyasaka et al., 2004).

Für weitere Neuropeptide, wie Neuropeptid Y Rezeptor 5 (NPY5R) sowie Neuropeptid S (NPS), gibt es Hinweise für einen geschlechtsspezifischen Beitrag zur Entstehung von Panikstörung. Aus tierexperimenteller Forschung weiß man bereits, dass Antagonisten am NPY-Rezeptor 5 und NPS selbst anxiolytisch wirken, so dass deren Beitrag zur Pathophysiologie der Angststörungen naheliegend ist (Sorensen, Lindberg, Wortwein, Bolwig & Woldbye, 2004; Pape, Jungling, Seidenbecher, Lesting & Reinscheid, 2010). Für Varianten im NPY5R-Gen konnten Assoziationen mit Panikstörung und Agoraphobie bei Frauen nachgewiesen werden (Domschke et al., 2008). Eine funktionelle Variante im NPSR, die allelspezifisch zu Aktivitätserhöhung am Rezeptor führt, war mit Panikstörung bei Frauen assoziiert (Domschke et al., 2011). Des Weiteren fand sich eine Assoziation dieser Variante mit erhöhter Angstsensitivität und Aktivitätsveränderungen im präfrontalen Kortex im funktionellen MRT. Der gleiche SNP war in einer japanischen Studie in Panikpatienten bei Männern assoziiert (Okamura et al., 2007). Daher müssen noch weitere Untersuchungen stattfinden, um die geschlechtsspezifischen Effekte von NPSR zu klären. Für das Neuropeptid Angiotensin-converting-Enzym (ACE) gibt es sowohl tierexperimentelle als auch humangenetische Evidenz, dass es insbesondere bei der Entstehung von Panikattacken eine Rolle spielt. Humangenetisch sind sowohl einzelne SNPs im Gen als auch der funktionelle Insertions-/Deletions-Polymorphismus teils geschlechtsspezifisch mit Panikstörung assoziiert (Erhardt et al., 2008; Bandelow et al., 2011).

Ein weiteres Kandidatengen mit ersten, vielversprechenden Befunden ist Serotonintransporter SLC6A1, das spezifisch mit hoher Ausprägung von Panikattacken assoziiert war (Thoeringer et al., 2009).

Es gibt eine Reihe von interessanten Kandidaten aus translationalen Studien, z. B. Glyoxalase I. Zur Glyoxalase gibt es vielversprechende Befunde aus den tierexperimentellen genetischen und Verhaltensstudien im Zusammenhang mit pathologischer Angst. Unterschiede in der Expression von Glyoxalase I sind mit erhöhtem Angstverhalten bei Mäusen assoziiert, wobei bisher nicht klar ist, ob eine erhöhte oder reduzierte Expression das Angstverhalten verstärkt (Hovatta et al., 2005; Ditzen et al., 2006; Landgraf et al., 2007). Glyoxalase I und II spielen bei der Entgiftung von Methylglyoxal eine Rolle, einem Zellgift. Unter anderem entsteht dabei D-Lactat, ein bekanntes Panikogen. Bei Dysfunktion von Glyoxalase I und II kommt es vermutlich zur Modifikation von Proteinresten und damit strukturellen Proteinveränderungen, die möglicherweise bei der Entstehung von erhöhter Angst eine Rolle spielen. Bei Patienten mit Angststörungen sind die genetischen Ergebnisse bisher inkonsistent, möglicherweise aufgrund der phänotypischen Heterogenität der Patienten (Politi, Minoretti, Falcone, Martinelli & Emanuele,

2006; Donner et al., 2008). Wahrscheinlich sind weitere dimensionale Untersuchungen notwendig.

Zu Gen-Umwelt-Interaktionen gibt es bisher nur wenige Studien über Angststörungen. Bei Panikstörung gibt es Hinweise für Interaktion mit Polymorphismen der Gene COMT (V158M), 5-HTR1A und ADORA2A, wobei ADORA2A vor allem im Zusammenhang mit Koffeintoleranz untersucht wurde (Na, Kang, Lee & Yu, 2011).

## ■ Genomweite Studien

Mit der Entwicklung von Hochdurchsatzverfahren ist es seit einigen Jahren möglich, simultan eine Vielzahl von einzelnen Basenvariationen im menschlichen Genom zu untersuchen. Damit können Ansätze verfolgt werden, bei denen keine A-priori-Hypothesen aufgestellt werden, sondern nach neuen kausalen Genen gefahndet wird. Ausschließlich für Panikstörung liegen bisher genomweite Assoziationsstudien vor. Die erste Studie ist in einer japanischen Kohorte von 200 Patienten durchgeführt worden. Genomweite signifikante Assoziationen wurden dabei nicht gefunden, die höchsten nominellen Assoziationen lagen in den Genen PKP1, PLEKHG1, TMEM16B, CALCOCO1, SDK2 und CLU (Otowa et al., 2009). Die nachfolgende Studie in einer deutlich größeren Stichprobe konnte keinen dieser Vorbefunde bestätigen (Otowa et al., 2010). Ein vielversprechender Befund wurde in der genomweiten Studie bei Panikstörung am Max-Planck-Institut in München gefunden. In der initialen Studie zeigte sich die höchste Assoziation im Gen TMEM132D (Erhardt et al., 2011). In den nachfolgenden Replikationsstudien inklusive eines großen internationalen Kollektivs aus dem Panic International Consortium (PAN I C) erreichte die Assoziation eine genomweite Signifikanz in den europäischen Kollektiven (Manuskript in Vorbereitung). Zusätzlich konnte die Bedeutung des Gens TMEM132D bei pathologischer Angst im Tiermodell für erhöhte angeborene Angst gezeigt werden. Bei diesen Tieren wurde eine erhöhte Expression von TMEM132D RNA im zingulären Kortex nachgewiesen. Als Teil des präfrontalen Kortex ist der zinguläre Kortex eine Schaltstelle für die Regulation phobischer Ängste und daher von besonderer Bedeutung für die Pathophysiologie von Angststörungen. Eine erhöhte Expression für Probanden mit Risikovarianten im TMEM132D Gen konnte entsprechend auch in menschlichen Vorderhirnen nachgewiesen werden. Zusätzlich konnten Varianten im anderen Abschnitt des Gens mit der Ausprägung der Angst auch bei depressiven Patienten und Probanden mit leicht ausgeprägter Angst gefunden werden. Zusammenfassend ist aus dieser genomweiten Studie bei Panikstörung erstmals ein Zielprotein hervorgegangen, das für neuartige Therapieansätze genutzt werden kann. Um die Rolle der seltenen Varianten in diesem Gen zu explorieren, wurde die Genregion mittels next generation sequencing untersucht (Quast et al., 2011). Die Ergebnisse zeigen, dass eine Überrepräsentation von seltenen Varianten bei gesunden Kontrollen vorliegt, die möglicherweise Vorteile bei der Regulation der Expression des Gens bei gesunden Kontrollen zur Folge hat. Damit wäre erstmals gezeigt, dass bei Panikstörung neben

den häufigen Varianten auch seltene Varianten zur höheren Suszeptibilität beitragen, im Falle des TMEM132D in Form von reduzierter Anzahl im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Kürzlich wurde eine mehrstufige, genomweite Mikrosatelliten- und Assoziationsstudie in der isolierten Population von den Färöer-Inseln durchgeführt (Gregersen et al., 2011). Hier ist zunächst ein Locus auf dem Chromosom 17q11.2-q12 identifiziert worden. In der anschließenden erweiterten Analyse konnten Assoziationen von Varianten im Gen ACCN1 (amiloride-sensitive cation channel 1) mit Panikstörung identifiziert werden. Eine Replikation dieser Ergebnisse in einer dänischen Kohorte war jedoch nicht erfolgreich, so dass die Bedeutung dieses Befundes noch unklar ist.

In einer 2011 veröffentlichten Studie aus Japan wurden erstmals CNVs genomweit auf Assoziation mit Panikstörung untersucht (Kawamura et al., 2011). Eine erhöhte Anzahl von seltenen CNVs bei Panikstörung wurde nicht nachgewiesen. Die Autoren fanden eine Anreicherung von häufigen Duplikationen im perizentrometrischen Bereich des Chromosoms 16p11.2 bei Patienten mit Panikstörung. In dieser Region befinden sich Transportergene, die beispielsweise beim Transport von Neurotransmittern im Gehirn eine Rolle spielen. Weitere Replikationsstudien sind erforderlich, um diese ersten Ergebnisse zu bestätigen.

## ■ Andere Angststörungen, PTSD und Zwangsstörungen

Bei den meisten Familienuntersuchungen findet sich ein 2fach erhöhtes Risiko für Angehörige 1. Grades, an einer generalisierten Angststörung zu erkranken. Zwillingsstudien zur generalisierten Angststörung zeigen eine ca. zweifach höhere Konkordanz für monozygote Zwillinge im Vergleich zu dizygoten Zwillingen und eine geschätzte Heritabilität von ca. 32% (Hettema et al., 2001). Zur generalisierten Angststörung gibt es bisher wenige relevante Assoziationsbefunde. Es wurden u.a. Assoziationen mit Varianten aus dem Dopamintransporter 1 gefunden (Rowe et al., 1998).

Zwillingsstudien zur posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) haben konsistent eine erhöhte Konkordanz für monozygote im Vergleich zu dizygoten Zwillingen, die Heritabilität liegt bei ca. 30% (Cornelis, Nugent, Amstadter & Koenen, 2010). Die meisten Assoziationsstudien untersuchten Gene aus dopaminergen und serotonergen Neurotransmittersystemen sowie dem endogenen Stresssystem (HPA-System). Nur ausgewählte Befunde werden dargestellt. Mehrere Studien mit signifikanten Assoziationsergebnissen liegen für Dopamin-Rezeptor D2, D4 und Dopamin-Transporter vor (Comings, Muhleman & Gysin, 1996; Drury, Theall, Keats & Scheeringa, 2009). Die meisten Studien analysierten die Assoziation des Längenpolymorphismus (5-HTTLPR) in der Promoter-Region des Serotonin-Transportergens SLC6A4. Die meisten Studien zeigten, dass der Genotyp SS mit kurzer Länge und reduzierter Effektivität des Transporters mit hoher Ausprägung der Symptome und Risiko für PTSD assoziiert (Wang et al., 2011). Allerdings gibt es auch Befunde, dass in Abhängigkeit von Krankheitsstatus der PTSD der LL-Genotyp häufiger zu finden ist, z. B. bei



chronifizierter PTSD (Thakur, Joobar & Brune, 2009). Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigt vielversprechende Ergebnisse zu zwei Genen aus dem HPA-System, dem hypophysären Adenylat-Cyclase-aktivierenden Polypeptids (PACAP) und dessen Rezeptor (PAC1; Ressler et al., 2011). Das Peptid ist in die Regulation der zellulären Stressantwort eingebunden. Die Autoren fanden bei schwer traumatisierten Frauen eine Assoziation von PACAP-Blutspiegeln und Ausprägung der Angst und PTSD-Symptomen. Des Weiteren waren mehrere Varianten im Gen PAC1 mit PTSD bei Frauen assoziiert. Ein SNP (rs2267735), der in der Region mit Bindung des Transkriptionsfaktors Östrogen-Response-Element liegt, war prädiktiv für die Diagnose und Symptomausprägung bei Frauen. Die biologische Rolle von PACAP und PAC1 bei PTSD ist bisher noch nicht geklärt und bedarf weiterer Studien.

Von besonderem Interesse aufgrund der Entstehungsgeschichte von PTSD sind Gen-Umwelt-Interaktionen. Die meisten Studien gibt es wiederum für 5-HTTLPR. Sowohl für die kurze als auch für die lange Variante liegen positive Befunde hinsichtlich der Risikobewertung vor. Für die kurze Variante wurde zusätzlich ein erhöhtes Risiko für PTSD in Verbindung mit einem unsicheren sozialen Milieu gefunden, was auf eine Interaktion zwischen Gen und sozialer Umwelt hinweist (Koenen et al., 2009). Grabe et al. (2009) fanden ein erhöhtes Risiko für PTSD bei LL-Trägern und einen additiven Effekt der Anzahl von traumatisierenden Ereignissen.

Binder et al. (2008) haben für FKBP5-Varianten in einer African-American Population signifikante Assoziationen mit kindlichem Missbrauch und erhöhtem Risiko für PTSD im Erwachsenenalter im Sinne einer Gen-Umwelt-Interaktion nachgewiesen. Dieser Befund konnte bereits repliziert werden (Xie et al., 2010). FKBP5 ist ein wichtiger Regulator des Glucocorticoid-Rezeptor-Komplexes, indem es eine schnelle negative Rückkopplung der GR-Aktivität ermöglicht (Binder, 2009). Es wird als kritischer Modulator des endogenen Stresshormonsystems, der HPA-Achse, angesehen. Der kindliche Missbrauch scheint ein Umweltfaktor zu sein, der die Regulation der HPA-Achse durch veränderte FKBP5-Funktion und epigenetische Prozesse nachhaltig verändert, so dass sich bei Einwirkung traumatischer Ereignisse später im Leben das Risiko zur Entwicklung krankhafter Prozesse bei Vorliegen eines bestimmten Genotyps erhöht.

Bei Zwangsstörung zeigten die Zwillings- und Familienstudien eine Heritabilität von ca. 27-47% für Erwachsene (Tambs et al., 2009) und von ca. 45-65% bei Auftreten im Kindesalter (van Grootheest, Cath, Beekman & Boomsma, 2005). Bisher existieren nur wenige Linkage-Studien. Mögliches Linkage ist für Chromosomenregionen 9p (Hanna et al., 2002), 3q (Shugart et al., 2006), 10p15 (Hanna et al., 2007) und 14 (Samuels et al., 2007) gefunden worden. Auf dem Locus 9q wurden in nachfolgenden Kandidatengenstudien wiederholt Assoziationen von Zwangssyndromen mit Varianten in Glutamat-Transportergenen gefunden (Arnold, Sicard, Burroughs, Richter & Kennedy, 2006). Es gibt eine Vielzahl von Assoziationsstudien, die vor allem Gene aus den verschiedenen Neurotransmittersystemen, wie Serotonin, Dopamin und Glutamat, untersuchen (Pauls, 2010). Der am besten replizierte Befund ist die Assoziation

von Glutamattransporter-Gen-SLCL1A1-Varianten mit Zwangssyndromen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnten Alonso et al. (2011) Assoziationen von Varianten im Östrogen-Rezeptor 1 und Zwangstypen nachweisen. Dieser Befund weist erstmals darauf hin, dass auch hormonelle Faktoren bei der Entstehung von Zwangsstörungen eine Rolle spielen.

## ■ Weitere angstbezogene Phänotypen

Angstsensitivität gilt als ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung von Angststörungen, ist jedoch nicht ausschließlich spezifisch für diese. Stein et al. (2008) untersuchten die Auswirkung des funktionellen 5-HTTLPR-Polymorphismus auf die Ausprägung der Angstsensitivität in Abhängigkeit vom Faktor kindlicher Missbrauch bei Studenten und fand, dass Individuen mit weniger aktivem Genotyp SS und erhöhten Scores im Faktor kindlicher Missbrauch höhere Angstsensitivität zeigten. Eine kürzlich veröffentlichte Studie zur Angstsensitivität als Endophänotyp und 5-HTTLPR fand jedoch für die aktivere Form (LL) signifikante Gen-Umwelt-Interaktionen mit Missbrauch im Kindesalter und Angstsensitivität. Der LL-Genotyp beeinflusste in Abhängigkeit vom Faktor kindlicher Missbrauch vor allem die Ausprägung der körperlichen Symptome auf der Angstsensitivitätsskala, wogegen kognitive Parameter ausschließlich durch den Faktor kindlicher Missbrauch beeinflusst wurden (Klauke et al., 2011). Damit ist bisher noch nicht geklärt, welche Variante des Längenpolymorphismus und unter Einwirkung welcher Umweltfaktoren bei der Ausprägung der Angstsensitivität eine Rolle spielen.

Auf der Persönlichkeitsebene sind die Merkmale Introversion, Schadensvermeidung, Neurotizismus sowie Verhaltensinhibition, die eine Heritabilität von ca. 30-70% haben, hoch assoziiert mit dem Auftreten von phobischen Störungen, insbesondere der sozialen Phobie und Agoraphobie (Bienvenu, Hettema, Neale, Prescott & Kendler, 2007). Bienvenu et al. (2007) konnten zeigen, dass sich genetische Faktoren für soziale Phobie und Agoraphobie mit denen für Persönlichkeitsmerkmale Neurotizismus und Introversion deutlich überlappen, dies war nicht der Fall für Tierphobien.

Die Assoziation von Neurotizismus mit Angsterkrankungen ist nicht spezifisch (Hettema, Neale, Myers, Prescott & Kendler, 2006b). Genomweite Studien zum Neurotizismus erbrachten zwei mögliche Kandidatengene, cAMP-spezifische Phosphodiesterase 4D (Shifman et al., 2008) und MDGA2 (van den Oord et al., 2008). Das letztere Gen ist embryonal hoch im zentralen und peripheren Nervensystem exprimiert und daher ein interessantes Kandidatengen. Assoziationsbefunde zu Angststörungen gibt es für beide Gene bisher noch nicht.

Das Merkmal der Verhaltensinhibition (ängstliche Schüchternheit) ist bereits bei Kindern nachweisbar und stellt ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Panikstörung, sozialer Phobie und phobische Störungen dar (Smoller, Gardner-Schuster & Covino, 2008a). Die Heritabilität beträgt ca. 40-70%. Interessanterweise geht dieses Merkmal mit einer erhöhten Aktivierung der endokrinen Stressregulationsachse einher (Hypothalamus-Hypophysen-Adrenokortikales System; Fox et al., 2005). Passend hierzu wurden Assoziationen von Varianten im Gen CRH mit Verhaltensinhibition gezeigt (Smoller et al., 2005). Der Phänotyp der



Verhaltensinhibition kann tierexperimentell erhoben werden. Ein Kandidatengen aus genetischen Studien bei ängstlichen Mäusen ist RGS2 (Yalcin et al., 2004). Humangenetische Studien zeigten, dass Varianten im Gen RGS2 wiederum mit Verhaltensinhibition, Introversion und erhöhter Aktivität in limbischen Bereichen des Gehirns während Testung der emotionalen Verarbeitung von Gesichtern assoziiert sind (Smoller et al., 2008b). Mittels funktioneller Bildgebung sind des Weiteren genotypabhängige Unterschiede in der emotionalen Verarbeitung, beispielsweise für die Gene COMT und 5-HTTLPR, nachgewiesen worden (Übersicht: Domschke & Dannlowski, 2010).

## ■ Zusammenfassende Beurteilung

Klinisch-genetische Untersuchungen zeigen einen klaren genetischen Beitrag zur Entstehung der Angsterkrankungen. Je früher der Erkrankungsbeginn, desto größer scheint die genetische Prädisposition zu sein. Allerdings stellt das Auffinden der Suszeptibilitätsgene aufgrund der genetischen und klinischen Heterogenität eine große Herausforderung dar. Das zeigt sich vor allem in der geringen Reproduzierbarkeit der bisherigen genetischen Ergebnisse. Insbesondere Unterschiede in Populationsstruktur, diagnostischen Verfahren und Erkrankungsstatus können die Identifikation von genetischen Faktoren erschweren. Die akkurate Erfassung der klinischen Phänotypen und Definition von weiteren Endophänotypen könnte die Heterogenität reduzieren und die Verlässlichkeit genetischer Ergebnisse erhöhen. Zusammenfassend kann man sagen, dass für Panik- und phobische Störungen keine sicher replizierten Suszeptibilitätsgene nachgewiesen wurden. Die größte Evidenz besteht für COMT und ADORA2A, wobei es auch zu diesen Genen negative Assoziationsergebnisse gibt. Ein vielversprechender und replizierter Befund ist die Assoziation von TMEM132D mit Panikstörung und Ausprägung von Angstsymptomen diagnoseübergreifend. Die Funktion von TMEM132D ist bisher nicht bekannt, und es muss in weiteren Untersuchungen geprüft werden, ob es als Ziel für mögliche anxiolytische Substanzen geeignet ist. Weitere genetische Untersuchungen in großen Patientenkollektiven sowie in geeigneten Tiermodellen, wie z. B. Sequenzierung, Genexpressionsstudien und funktionelle Bildgebung, werden in der Zukunft weitere interessante Kandidatengene hervorbringen, die validiert und repliziert werden müssen.

Der Einfluss der Umwelt auf das Erkrankungsrisiko scheint immens zu sein und wurde bisher in den genetischen Studien nicht ausreichend berücksichtigt. Da der Beitrag der genetischen Faktoren zur Entstehung von Angsterkrankungen moderat ist, müssen neben Suszeptibilitätsgenen Umweltfaktoren bestimmt werden, die das Gesamtrisiko erhöhen. Dies würde präventive Ansätze möglich machen. Erste Untersuchungen zu Gen-Umwelt-Interaktionen weisen darauf hin, dass während der Entwicklung im Kindesalter einwirkende Ereignisse in Abhängigkeit von genetischer Ausstattung das Erkrankungsrisiko signifikant modulieren können. Eine wichtige Frage ist, inwiefern und mit welchen Methoden die biologischen Auswirkungen solcher aversiver Faktoren später reversibel sind, um adäquate therapeutische Ansätze zu konstruieren.

Obwohl der Beitrag einzelner Gene nach bisherigen Erkenntnissen eher gering ist, gilt es, diejenigen zu identifizieren, die klinisch-therapeutisch, d. h. pharmakologisch oder zur Beurteilung von Therapieansprechen, genutzt werden können. Neuartige Substanzen sind notwendig, um eine schnelle anxiolytische Therapie ohne die Gefahr von Abhängigkeit durchzuführen zu können. Bisher stehen hierfür im Wesentlichen die Benzodiazepine zur Verfügung. Des Weiteren wären Substanzen von Interesse, die die Effekte der Furchtextinktion im Rahmen von verhaltenstherapeutischen Konfrontationsbehandlungen verstärken, wie z. B. D-Cycloserin. Genetische Befunde könnten somit zur Individualisierung und deutlicher Optimierung der Therapie für die Betroffenen in Zukunft beitragen und sind daher trotz der bisher wenig konsistenten Befunde vielversprechend.

## ■ Literatur

- Alonso, P., Gratacos, M., Segalas, C., Escaramis, G., Real, E., Bayes, M., Labad, J., Pertusa, A., Vallejo, J., Estivill, X. & Menchon, J.M. (2011). Variants in estrogen receptor alpha gene are associated with phenotypical expression of obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 473-483.
- Alsene, K., Deckert, J., Sand, P. & de Wit, H. (2003). Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1694-1702.
- Arnold, P.D., Sicard, T., Burroughs, E., Richter, M.A. & Kennedy, J. L. (2006). Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 769-776.
- Bandelow, B., Saleh, K., Pauls, J., Domschke, K., Wedekind, D. & Falkai, P. (2011). Insertion/deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme (ACE) in panic disorder: A gender-specific effect? *World Journal of Biological Psychiatry*, 11, 66-70.
- Bartz, J.A. & Hollander, E. (2006). Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30, 338-352.
- Bienvenu, O.J., Hettema, J.M., Neale, M.C., Prescott, C.A. & Kendler, K.S. (2007). Low extraversion and high neuroticism as indices of genetic and environmental risk for social phobia, agoraphobia, and animal phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1714-1721.
- Binder, E.B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34 Suppl 1, S186-195.
- Binder, E.B., Bradley, R.G., Liu, W., Epstein, M.P., Deveau, T.C., Mercer, K.B., Tang, Y., Gillespie, C.F., Heim, C.M., Nemeroff, C.B., Schwartz, A.C., Cubells, J.F. & Ressler, K.J. (2008). Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*, 299, 1291-1305.
- Blaya, C., Salum, G.A., Lima, M.S., Leistner-Segal, S. & Manfro, G.G. (2007). Lack of association between the Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) and Panic Disorder: a systematic review and meta-analysis. *Behavioral and Brain Functions*, 3, 41.
- Casey, B.J., Ruberry, E.J., Libby, V., Glatt, C.E., Hare, T., Soliman, F., Duhoux, S., Frielingsdorf, H. & Tottenham, N. (2011). Transitional and translational studies of risk for anxiety. *Depression and Anxiety*, 28, 18-28.

- Comings, D.E., Muhleman, D. & Gysin, R. (1996). Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to posttraumatic stress disorder: a study and replication. *Biological Psychiatry*, 40, 368-372.
- Cornelis, M.C., Nugent, N.R., Amstadter, A.B. & Koenen, K.C. (2010). Genetics of post-traumatic stress disorder: review and recommendations for genome-wide association studies. *Current Psychiatry Report*, 12, 313-326.
- Deckert, J., Nothen, M.M., Franke, P., Delmo, C., Fritze, J., Knapp, M., Maier, W., Beckmann, H. & Propping, P. (1998). Systematic mutation screening and association study of the A1 and A2a adenosine receptor genes in panic disorder suggest a contribution of the A2a gene to the development of disease. *Molecular Psychiatry*, 3, 81-85.
- Ditzen, C., Jastorff, A.M., Kessler, M.S., Bunck, M., Teplytska, L., Erhardt, A., Kromer, S. A., Varadarajulu, J., Targosz, B.S., Sayan-Ayata, E.F., Holsboer, F., Landgraf, R. & Turck, C.W. (2006). Protein biomarkers in a mouse model of extremes in trait anxiety. *Molecular & Cellular Proteomics*, 5, 1914-1920.
- Domschke, K. & Dannlowski, U. (2010). Imaging genetics of anxiety disorders. *Neuroimage*, 53, 822-831.
- Domschke, K., Hohoff, C., Jacob, C., Maier, W., Fritze, J., Bandelow, B., Krakowitzky, P., Kastner, F., Rothermundt, M., Arolt, V. & Deckert, J. (2008). Chromosome 4q31-34 panic disorder risk locus: association of neuropeptide Y5 receptor variants. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 510-516.
- Domschke, K., Reif, A., Weber, H., Richter, J., Hohoff, C., Ohrmann, P., Pedersen, A., Bauer, J., Suslow, T., Kugel, H., Heindel, W., Baumann, C., Klauke, B., Jacob, C., Maier, W., Fritze, J., Bandelow, B., Krakowitzky, P., Rothermundt, M., Erhardt, A., Binder, E.B., Holsboer, F., Gerlach, A.L., Kircher, T., Lang, T., Alpers, G.W., Strohle, A., Fehm, L., Gloster, A.T., Wittchen, H.U., Arolt, V., Pauli, P., Hamm, A. & Deckert, J. (2011). Neuropeptide S receptor gene – converging evidence for a role in panic disorder. *Molecular Psychiatry*, 16, 938-948.
- Donner, J., Pirkola, S., Silander, K., Kananen, L., Terwilliger, J.D., Lonnqvist, J., Peltonen, L. & Hovatta, I. (2008). An association analysis of murine anxiety genes in humans implicates novel candidate genes for anxiety disorders. *Biological Psychiatry*, 64, 672-680.
- Drury, S.S., Theall, K.P., Keats, B.J. & Scheeringa, M. (2009). The role of the dopamine transporter (DAT) in the development of PTSD in preschool children. *Journal of Traumatic Stress*, 22, 534-539.
- Eley, T.C., Hudson, J.L., Creswell, C., Tropeano, M., Lester, K.J., Cooper, P., Farmer, A., Lewis, C.M., Lyneham, H.J., Rapee, R.M., Uher, R., Zavos, H.M. & Collier, D.A. (2011). Therapygenetics: the 5HTTLPR and response to psychological therapy. *Molecular Psychiatry*.
- Erhardt, A., Czibere, L., Roeske, D., Lucae, S., Unschuld, P.G., Ripke, S., Specht, M., Kohli, M.A., Kloiber, S., Ising, M., Heck, A., Pfister, H., Zimmermann, P., Lieb, R., Putz, B., Uhr, M., Weber, P., Deussing, J.M., Gonik, M., Bunck, M., Kebler, M.S., Frank, E., Hohoff, C., Domschke, K., Krakowitzky, P., Maier, W., Bandelow, B., Jacob, C., Deckert, J., Schreiber, S., Strohmaier, J., Nothen, M., Cichon, S., Rietschel, M., Bettecken, T., Keck, M.E., Landgraf, R., Muller-Myhsok, B., Holsboer, F. & Binder, E.B. (2011). TMEM132D, a new candidate for anxiety phenotypes: evidence from human and mouse studies. *Molecular Psychiatry*, 16, 647-663.
- Erhardt, A., Ising, M., Unschuld, P.G., Kern, N., Lucae, S., Putz, B., Uhr, M., Binder, E.B., Holsboer, F. & Keck, M.E. (2006). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2515-2522.
- Erhardt, A., Lucae, S., Kern, N., Unschuld, P.G., Ising, M., Lieb, R., Uhr, M., Hohoff, C., Deckert, J., Bandelow, B., Maier, W., Binder, E.B., Muller-Myhsok, B., Keck, M.E. & Holsboer, F. (2008). Association of polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene with syndromal panic attacks. *Molecular Psychiatry*, 13, 242-243.
- Faravelli, C. & Pallanti, S. (1989). Recent life events and panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 146, 622-626.
- Flint, J., Corley, R., DeFries, J.C., Fulker, D.W., Gray, J.A., Miller, S. & Collins, A.C. (1995). A simple genetic basis for a complex psychological trait in laboratory mice. *Science*, 269, 1432-1435.
- Fox, H.C., Talih, M., Malison, R., Anderson, G.M., Kreek, M.J. & Sinha, R. (2005). Frequency of recent cocaine and alcohol use affects drug craving and associated responses to stress and drug-related cues. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 880-891.
- Gelernter, J., Page, G.P., Bonvicini, K., Woods, S.W., Pauls, D.L. & Kruger, S. (2003). A chromosome 14 risk locus for simple phobia: results from a genomewide linkage scan. *Molecular Psychiatry*, 8, 71-82.
- Gelernter, J., Page, G.P., Stein, M.B. & Woods, S.W. (2004). Genome-wide linkage scan for loci predisposing to social phobia: evidence for a chromosome 16 risk locus. *American Journal of Psychiatry*, 161, 59-66.
- Goldstein, R.B., Wickramaratne, P.J., Horwath, E. & Weissman, M.M. (1997). Familial aggregation and phenomenology of 'early'-onset (at or before age 20 years) panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54, 271-278.
- Grabe, H.J., Spitzer, C., Schwahn, C., Marcinek, A., Frahnaw, A., Barnow, S., Lucht, M., Freyberger, H.J., John, U., Wallaschofski, H., Volzke, H. & Rosskopf, D. (2009). Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *American Journal of Psychiatry*, 166, 926-933.
- Gregersen, N., Dahl, H.A., Buttenschon, H.N., Nyegaard, M., Hedemand, A., Als, T.D., Wang, A.G., Joensen, S., Woldbye, D.P., Koefoed, P., Kristensen, A.S., Kruse, T.A., Borglum, A.D. & Mors, O. (2011). A genome-wide study of panic disorder suggests the amiloride-sensitive cation channel 1 as a candidate gene. *European Journal of Human Genetics*, 20, 84-90.
- Hamilton, S. P. (2009). Linkage and association studies of anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 26, 976-983.
- Hamilton, S.P., Slager, S.L., de Leon, A.B., Heiman, G.A., Klein, D.F., Hodge, S.E., Weissman, M.M., Fyer, A.J. & Knowles, J.A. (2004). Evidence for genetic linkage between a polymorphism in the adenosine 2A receptor and panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 29, 558-565.
- Hanna, G.L., Veenstra-VanderWeele, J., Cox, N.J., Boehnke, M., Himle, J.A., Curtis, G.C., Leventhal, B.L. & Cook, E.H., Jr. (2002). Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *American Journal of Medical Genetics*, 114, 541-552.
- Hanna, G.L., Veenstra-Vanderweele, J., Cox, N.J., Van Etten, M., Fischer, D.J., Himle, J.A., Bivens, N.C., Wu, X., Roe, C.A., Hennessy, K.A., Dickel, D.E., Leventhal, B.L. & Cook, E.H., Jr. (2007). Evidence for a susceptibility locus on chromosome 10p15 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 62, 856-862.
- Hettema, J.M., An, S.S., Neale, M.C., Bukszar, J., van den Oord, E.J., Kendler, K.S. & Chen, X. (2006a). Association between glutamic acid decarboxylase genes and anxiety disorders, major depression, and neuroticism. *Molecular Psychiatry*, 11, 752-762.

- Hettema, J.M., Neale, M.C. & Kendler, K.S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1568-1578.
- Hettema, J.M., Neale, M.C., Myers, J.M., Prescott, C.A. & Kendler, K.S. (2006b). A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders. *American Journal of Psychiatry*, 163, 857-864.
- Hettema, J.M., Prescott, C.A., Myers, J.M., Neale, M.C. & Kendler, K.S. (2005). The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 62, 182-189.
- Hettema, J.M., An, S.S., Bukszar, J., van den Oord, E.J., Neale, M.C., Kendler, K.S. & Chen, X. (2008). Catechol-O-methyltransferase contributes to genetic susceptibility shared among anxiety spectrum phenotypes. *Biological Psychiatry*, 64, 302-310.
- Ho, H.P., Westberg, L., Annerbrink, K., Olsson, M., Melke, J., Nilsson, S., Baghaei, F., Rosmond, R., Holm, G., Bjorntorp, P., Andersch, S., Allgulander, C. & Eriksson, E. (2004). Association between a functional polymorphism in the progesterone receptor gene and panic disorder in women. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1138-1141.
- Hohoff, C., Neumann, A., Domschke, K., Jacob, C., Maier, W., Fritze, J., Bandelow, B., Krakowitzky, P., Rothermundt, M., Arolt, V. & Deckert, J. (2009). Association analysis of Rgs7 variants with panic disorder. *Journal of Neural Transmission*, 116, 1523-1528.
- Hovatta, I., Tennant, R.S., Helton, R., Marr, R.A., Singer, O., Redwine, J.M., Ellison, J.A., Schadt, E.E., Verma, I.M., Lockhart, D.J. & Barlow, C. (2005). Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature*, 438, 662-666.
- Kaabi, B., Gelernter, J., Woods, S.W., Goddard, A., Page, G.P. & Elston, R.C. (2006). Genome scan for loci predisposing to anxiety disorders using a novel multivariate approach: Strong evidence for a chromosome 4 risk locus. *American Journal of Human Genetics*, 78, 543-553.
- Kam-Thong, T., Czamara, D., Tsuda, K., Borgwardt, K., Lewis, C.M., Erhardt-Lehmann, A., Hemmer, B., Rieckmann, P., Daake, M., Weber, F., Wolf, C., Ziegler, A., Putz, B., Holsboer, F., Scholkopf, B. & Muller-Myhsok, B. (2011). EPIBLASTER-fast exhaustive two-locus epistasis detection strategy using graphical processing units. *European Journal of Human Genetics*, 19, 465-471.
- Kawamura, Y., Otowa, T., Koike, A., Sugaya, N., Yoshida, E., Yasuda, S., Inoue, K., Takei, K., Konishi, Y., Tani, H., Shimada, T., Tochigi, M., Kakiuchi, C., Umekage, T., Liu, X., Nishida, N., Tokunaga, K., Kuwano, R., Okazaki, Y., Kaiya, H. & Sasaki, T. (2011). A genome-wide CNV association study on panic disorder in a Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 56, 852-856.
- Keck, M.E., Kern, N., Erhardt, A., Unschuld, P.G., Ising, M., Salyakina, D., Muller, M.B., Knorr, C.C., Lieb, R., Hohoff, C., Krakowitzky, P., Maier, W., Bandelow, B., Fritze, J., Deckert, J., Holsboer, F., Muller-Myhsok, B. & Binder, E.B. (2008). Combined effects of exonic polymorphisms in CRHR1 and AVPR1B genes in a case/control study for panic disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1196-1204.
- Kendler, K.S., Karkowski, L.M. & Prescott, C.A. (1999). Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychological Medicine*, 29, 539-553.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R. & Walters, E.E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 593-602.
- Kim, W., Choi, Y.H., Yoon, K.S., Cho, D.Y., Pae, C.U. & Woo, J.M. (2006). Tryptophan hydroxylase and serotonin transporter gene polymorphism does not affect the diagnosis, clinical features and treatment outcome of panic disorder in the Korean population. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30, 1413-1418.
- Klauke, B., Deckert, J., Reif, A., Pauli, P., Zwanzger, P., Baumann, C., Arolt, V., Glockner-Rist, A. & Domschke, K. (2011). Serotonin transporter gene and childhood trauma – a G x E effect on anxiety sensitivity. *Depression and Anxiety*, 28, 1048-1057.
- Koenen, K.C., Amstadter, A.B. & Nugent, N.R. (2009). Gene-environment interaction in posttraumatic stress disorder: an update. *Journal of Traumatic Stress*, 22, 416-426.
- Landgraf, R., Kessler, M.S., Bunck, M., Murgatroyd, C., Spengler, D., Zimbelmann, M., Nussbaumer, M., Czibere, L., Turk, C.W., Singewald, N., Rujescu, D. & Frank, E. (2007). Candidate genes of anxiety-related behavior in HAB/LAB rats and mice: Focus on vasopressin and glyoxalase-I. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31, 89-102.
- Le-Niculescu, H., Balaraman, Y., Patel, S.D., Ayalew, M., Gupta, J., Kuczenski, R., Shekhar, A., Schork, N., Geyer, M.A. & Niculescu, A.B. (2011). Convergent functional genomics of anxiety disorders: translational identification of genes, biomarkers, pathways and mechanisms. *Translational Psychiatry*, 1, e9.
- Lehner, B. (2011). Molecular mechanisms of epistasis within and between genes. *Trends in Genetics*, 27, 323-331.
- Malhotra, D., McCarthy, S., Michaelson, J.J., Vacic, V., Burdick, K.E., Yoon, S., Cichon, S., Corvin, A., Gary, S., Gershon, E.S., Gill, M., Karayiorgou, M., Kelsoe, J.R., Krastovshevsky, O., Krause, V., Leibenluft, E., Levy, D.L., Makarov, V., Bhandari, A., Malhotra, A.K., McMahon, F.J., Nothen, M.M., Potash, J.B., Rietschel, M., Schulze, T.G. & Sebat, J. (2011). High Frequencies of De Novo CNVs in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Neuron*, 72, 951-963.
- Maron, E., Hettema, J.M. & Shlik, J. (2010). Advances in molecular genetics of panic disorder. *Molecular Psychiatry*, 15, 681-701.
- Maron, E., Nikopentius, T., Koks, S., Altmae, S., Heinaste, E., Vabrit, K., Tammekivi, V., Hallast, P., Koido, K., Kurg, A., Metspalu, A., Vasar, E., Vasar, V. & Shlik, J. (2005). Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder. *Psychiatric Genetics*, 15, 17-24.
- Miyasaka, K., Yoshida, Y., Matsushita, S., Higuchi, S., Shirakawa, O., Shimokata, H. & Funakoshi, A. (2004). Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphisms and panic disorder in Japanese. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 127B, 78-80.
- Na, H.R., Kang, E.H., Lee, J.H. & Yu, B.H. (2011). The genetic basis of panic disorder. *Journal of Korean Medical Science*, 26, 701-710.
- Narayan, P. & Dragunow, M. (2010). Pharmacology of epigenetics in brain disorders. *British Journal of Pharmacology*, 159, 285-303.
- Neale, B.M., Medland, S.E., Ripke, S., Asherson, P., Franke, B., Lesch, K.P., Faraone, S.V., Nguyen, T.T., Schafer, H., Holmans, P., Daly, M., Steinhausen, H.C., Freitag, C., Reif, A., Renner, T.J., Romanos, M., Romanos, J., Walitza, S., Warnke, A., Meyer, J., Palmason, H., Buitelaar, J., Vasquez, A.A., Lambregts-Rommelse, N., Gill, M., Anney, R.J., Langley, K., O'Donovan, M., Williams, N., Owen, M., Thapar, A., Kent, L., Sergeant, J., Roeyers, H., Mick, E., Biederman, J., Doyle, A., Smalley, S., Loo, S., Hakonarson, H., Elia, J., Todorov, A., Miranda, A., Mulas, F., Ebstein, R.P., Rothenberger, A., Banaschewski, T., Oades, R.D., Sonuga-Barke, E., McGough, J., Nisenbaum, L., Middleton, F.,



- Hu, X. & Nelson, S. (2010). Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 884-897.
- Oberlander, T.F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S. & Devlin, A.M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3, 97-106.
- Okamura, N., Hashimoto, K., Iyo, M., Shimizu, E., Dempfle, A., Friedel, S. & Reinscheid, R.K. (2007). Gender-specific association of a functional coding polymorphism in the Neuropeptide S receptor gene with panic disorder but not with schizophrenia or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31, 1444-1448.
- Otowa, T., Tani, H., Sugaya, N., Yoshida, E., Inoue, K., Yasuda, S., Shimada, T., Kawamura, Y., Tochigi, M., Minato, T., Umekage, T., Miyagawa, T., Nishida, N., Tokunaga, K., Okazaki, Y., Kaiya, H. & Sasaki, T. (2010). Replication of a genome-wide association study of panic disorder in a Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 55, 91-96.
- Otowa, T., Yoshida, E., Sugaya, N., Yasuda, S., Nishimura, Y., Inoue, K., Tochigi, M., Umekage, T., Miyagawa, T., Nishida, N., Tokunaga, K., Tani, H., Sasaki, T., Kaiya, H. & Okazaki, Y. (2009). Genome-wide association study of panic disorder in the Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 54, 122-126.
- Pape, H.C., Jungling, K., Seidenbecher, T., Lesting, J. & Reinscheid, R.K. (2010). Neuropeptide S: a transmitter system in the brain regulating fear and anxiety. *Neuropharmacology*, 58, 29-34.
- Pauls, D.L. (2010). The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12, 149-163.
- Perna, G., Favaron, E., Di Bella, D., Bussi, R. & Bellodi, L. (2005). Antipanic efficacy of paroxetine and polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Neuropsychopharmacology*, 30, 2230-2235.
- Politi, P., Minoretti, P., Falcone, C., Martinelli, V. & Emanuele, E. (2006). Association analysis of the functional Ala111Glu polymorphism of the glyoxalase I gene in panic disorder. *Neuroscience Letters*, 396, 163-166.
- Quast, C., Altmann, A., Weber, P., Rex-Haffner, M., Erhardt, A., Muller-Myhsok, B. & Binder, E.B. (2011). Screening for rare variants in TMEM132D: a candidate gene from genome-wide association studies in anxiety disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 21, S6-S7.
- Rapoport, J. & Ahn, K. (2011). Rare variants and risk for schizophrenia: more support. *Biological Psychiatry*, 70, 1102-1103.
- Ressler, K.J., Mercer, K.B., Bradley, B., Jovanovic, T., Mahan, A., Kerley, K., Norrholm, S. D., Kilaru, V., Smith, A.K., Myers, A.J., Ramirez, M., Engel, A., Hammack, S.E., Toufexis, D., Braas, K.M., Binder, E.B. & May, V. (2011). Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature*, 470, 492-497.
- Risch, N. & Merikangas, K. (1996). The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*, 273, 1516-1517.
- Rowe, D.C., Stever, C., Gard, J.M., Cleveland, H.H., Sanders, M.L., Abramowitz, A., Kozol, S.T., Mohr, J.H., Sherman, S.L. & Waldman, I.D. (1998). The relation of the dopamine transporter gene (DAT1) to symptoms of internalizing disorders in children. *Behavior Genetics*, 28, 215-225.
- Samuels, J., Shugart, Y.Y., Grados, M.A., Willour, V.L., Bienvenu, O.J., Greenberg, B.D., Knowles, J.A., McCracken, J.T., Rauch, S.L., Murphy, D.L., Wang, Y., Pinto, A., Fyer, A.J., Piacentini, J., Pauls, D.L., Cullen, B., Rasmussen, S.A., Hoehn-Saric, R., Valle, D., Liang, K.Y., Riddle, M.A. & Nestadt, G. (2007). Significant linkage to compulsive hoarding on chromosome 14 in families with obsessive-compulsive disorder: results from the OCD Collaborative Genetics Study. *American Journal of Psychiatry*, 164, 493-499.
- Shifman, S., Bhomra, A., Smiley, S., Wray, N.R., James, M.R., Martin, N.G., Hetteema, J.M., An, S.S., Neale, M.C., van den Oord, E.J., Kendler, K.S., Chen, X., Boomsma, D.I., Middeldorp, C.M., Hottenga, J.J., Slagboom, P.E. & Flint, J. (2008). A whole genome association study of neuroticism using DNA pooling. *Molecular Psychiatry*, 13, 302-312.
- Shugart, Y.Y., Samuels, J., Willour, V.L., Grados, M.A., Greenberg, B.D., Knowles, J.A., McCracken, J.T., Rauch, S.L., Murphy, D.L., Wang, Y., Pinto, A., Fyer, A.J., Piacentini, J., Pauls, D.L., Cullen, B., Page, J., Rasmussen, S.A., Bienvenu, O.J., Hoehn-Saric, R., Valle, D., Liang, K.Y., Riddle, M.A. & Nestadt, G. (2006). Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Molecular Psychiatry*, 11, 763-770.
- Smoller, J.W., Gardner-Schuster, E. & Covino, J. (2008a). The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, 148C, 118-126.
- Smoller, J.W., Paulus, M.P., Fagerness, J.A., Purcell, S., Yamaki, L.H., Hirshfeld-Becker, D., Biederman, J., Rosenbaum, J.F., Gelernter, J. & Stein, M.B. (2008b). Influence of RGS2 on anxiety-related temperament, personality, and brain function. *Archives of General Psychiatry*, 65, 298-308.
- Smoller, J.W., Yamaki, L.H., Fagerness, J.A., Biederman, J., Racette, S., Laird, N.M., Kagan, J., Snidman, N., Faraone, S.V., Hirshfeld-Becker, D., Tsuang, M.T., Slaugenhaupt, S.A., Rosenbaum, J.F. & Sklar, P.B. (2005). The corticotropin-releasing hormone gene and behavioral inhibition in children at risk for panic disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1485-1492.
- Sokoloff, G., Parker, C.C., Lim, J.E. & Palmer, A.A. (2011). Anxiety and fear in a cross of C57BL/6J and DBA/2J mice: mapping overlapping and independent QTL for related traits. *Genes, Brain and Behavior*, 10, 604-614.
- Sorensen, G., Lindberg, C., Wortwein, G., Bolwig, T.G. & Woldbye, D.P. (2004). Differential roles for neuropeptide Y Y1 and Y5 receptors in anxiety and sedation. *Journal of Neuroscience Research*, 77, 723-729.
- Stein, M.B., Schork, N.J. & Gelernter, J. (2008). Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33, 312-319.
- Strug, L.J., Suresh, R., Fyer, A.J., Talati, A., Adams, P.B., Li, W., Hodge, S.E., Gilliam, T.C. & Weissman, M.M. (2010). Panic disorder is associated with the serotonin transporter gene (SLC6A4) but not the promoter region (5-HTTLPR). *Mol Psychiatry*, 15, 166-176.
- Talati, A., Ponniah, K., Strug, L.J., Hodge, S.E., Fyer, A.J. & Weissman, M.M. (2008). Panic disorder, social anxiety disorder, and a possible medical syndrome previously linked to chromosome 13. *Biological Psychiatry*, 63, 594-601.



- Tambs, K., Czajkowsky, N., Roysamb, E., Neale, M.C., Reichborn-Kjennerud, T., Aggen, S. H., Harris, J.R., Orstavik, R.E. & Kendler, K.S. (2009). Structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-IV anxiety disorders. *British Journal of Psychiatry*, 195, 301-307.
- Thakur, G.A., Joober, R. & Brunet, A. (2009). Development and persistence of posttraumatic stress disorder and the 5-HTTLPR polymorphism. *Journal of Traumatic Stress*, 22, 240-243.
- Thoeringer, C.K., Binder, E.B., Salyakina, D., Erhardt, A., Ising, M., Unschuld, P.G., Kern, N., Lucae, S., Brueckl, T.M., Mueller, M.B., Fuchs, B., Puetz, B., Lieb, R., Uhl, M., Holsboer, F., Mueller-Myhsok, B. & Keck, M.E. (2007). Association of a Met88Val diazepam binding inhibitor (DBI) gene polymorphism and anxiety disorders with panic attacks. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 579-584.
- Thoeringer, C.K., Ripke, S., Unschuld, P.G., Lucae, S., Ising, M., Bettecken, T., Uhr, M., Keck, M.E., Mueller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B. & Erhardt, A. (2009). The GABA transporter 1 (SLC6A1): a novel candidate gene for anxiety disorders. *Journal of Neural Transmission*, 116, 649-657.
- Unschuld, P.G., Ising, M., Erhardt, A., Lucae, S., Kohli, M., Kloiber, S., Salyakina, D., Thoeringer, C.K., Kern, N., Lieb, R., Uhr, M., Binder, E.B., Mueller-Myhsok, B., Holsboer, F. & Keck, M.E. (2008). Polymorphisms in the galanin gene are associated with symptomseverity in female patients suffering from panic disorder. *Journal of Affective Disorders*, 105, 177-184.
- van den Oord, E.J., Kuo, P.H., Hartmann, A.M., Webb, B.T., Moller, H.J., Hettema, J.M., Giegling, I., Bukszar, J. & Rujescu, D. (2008). Genomewide association analysis followed by a replication study implicates a novel candidate gene for neuroticism. *Archives of General Psychiatry*, 65, 1062-1071.
- van Grootheest, D.S., Cath, D.C., Beekman, A.T. & Boomsma, D.I. (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Research and Human Genetics*, 8, 450-458.
- Wang, Z., Baker, D.G., Harrer, J., Hamner, M., Price, M. & Amstadter, A. (2011). The relationship between combat-related posttraumatic stress disorder and the 5-HTTLPR/rs25531 polymorphism. *Depression and Anxiety*, 28, 1067-1073.
- Weaver, I.C., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., Dymov, S., Szyf, M. & Meaney, M.J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Natural Neurosciences*, 7, 847-854.
- Weissman, M.M., Gross, R., Fyer, A., Heiman, G.A., Gameroff, M.J., Hodge, S.E., Kaufman, D., Kaplan, S.A. & Wickramaratne, P.J. (2004). Interstitial cystitis and panic disorder: a potential genetic syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 61, 273-279.
- Xie, P., Kranzler, H.R., Poling, J., Stein, M.B., Anton, R.F., Farrer, L.A. & Gelernter, J. (2010). Interaction of FKBP5 with childhood adversity on risk for post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1684-1692.
- Yalcin, B., Willis-Owen, S.A., Fullerton, J., Meesaq, A., Deacon, R.M., Rawlins, J.N., Copley, R.R., Morris, A.P., Flint, J. & Mott, R. (2004). Genetic dissection of a behavioral quantitative trait locus shows that Rgs2 modulates anxiety in mice. *Nature Genetics*, 36, 1197-1202.
- Yamada, K., Hattori, E., Shimizu, M., Sugaya, A., Shibuya, H. & Yoshikawa, T. (2001). Association studies of the cholecystokinin B receptor and A2a adenosine receptor genes in panic disorder. *Journal of Neural Transmission*, 108, 837-848.
- Yevtushenko, O.O., Oros, M.M. & Reynolds, G.P. (2010). Early response to selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder is associated with a functional 5-HT1A receptor gene polymorphism. *Journal of Affective Disorders*, 123, 308-311.

### ■ Korrespondenzadresse

Dr. Angelika Erhardt | Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
 Ambulanz für Angststörungen  
 Kraepelinstr. 2-10 | D-80804 München  
 Tel.: ++49-89-30622-420 | Fax: ++49-89-30622-605  
 erhardt@mpipsykl.mpg.de