

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

**Direktor: Herr Prof. Dr. med. H.- J. Möller**

**Der Einfluss genetischer Variationen im NOS 1 Gen  
auf kognitive Phänotypen**

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

vorgelegt von  
Nicola Sabine Thiess

aus  
Tegernsee

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Elisabeth Frieß

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

Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2009

*Träume nicht dein Leben, sondern lebe deinen Traum.*

*Meinen Eltern und meinem Bruder gewidmet.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Intelligenz und Kognition.....	2
2.1.1 Intelligenz.....	2
2.1.1.1 Intelligenzdefinitionen.....	3
2.1.1.2 Intelligenztheorien.....	4
2.1.1.2.1 Strukturmodelle der Intelligenz.....	5
2.1.1.2.2 Pluralistische Intelligenzkonzeptionen.....	8
2.1.1.3 Die allgemeine Intelligenz g.....	10
2.1.1.4 Die Quantifizierung der Intelligenz.....	13
2.1.2 Kognition.....	14
2.2 Genetik und Kognition .....	15
2.2.1 Genetik und Kognition in verschiedenen Studiendesigns.....	15
2.2.2 Die Bedeutung der Erbllichkeit von g während der Entwicklung.....	19
2.2.3 Molekulargenetik mit Kopplungs- und Assoziationsstudien .....	20
2.2.4 Assoziation verschiedener Neurotransmittersysteme mit Kognition .....	23
2.3 Nitritoxid (NO).....	27
2.3.1 Der Neurotransmitter Nitritoxid.....	27
2.3.2 Nitritoxid-Synthasen (NOS).....	28
2.3.3 NOS1 .....	30
2.3.4 NOS1 und kognitive Fähigkeiten .....	31
2.3.5 Assoziation von NOS1 mit psychischen Krankheiten .....	33
2.4 Fragestellung .....	36

<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>37</b>
3.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung .....	37
3.2 Studienteilnehmer.....	37
3.3 Klinisches Interview .....	38
3.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) .....	41
3.4.1 Der Verbalteil .....	41
3.4.2 Der Handlungsteil .....	44
3.4.3 Testauswertung.....	45
3.5 DNA-Extraktion .....	47
3.6 Bestimmung der DNA-Konzentration .....	48
3.6.1 Materialien und Geräte zur DNA Konzentrationsbestimmung.....	49
3.6.2 Vorbereitung der gDNA Standards .....	49
3.6.3 Vorbereitung der Messplatte .....	51
3.6.4 Durchführung der Messung.....	51
3.7 Genotypisierung mittels SNP- Microarrays .....	52
3.7.1 Genotypspezifische PCR Amplifikation nach dem <i>GoldenGate Assay</i> .....	52
3.7.2 Prinzip des <i>Bead Chip</i> Arrays .....	55
3.7.3 Analyse der genotypspezifischen Fluoreszenzsignale .....	56
3.8 Statistische Analyse.....	58
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>59</b>
4.1 Analyse des NOS 1 Polymorphismus rs1353939 .....	59
4.1.1 Genotyp rs1353939 .....	60
4.1.2 Allel rs1353939 .....	62
4.2 Analyse des NOS 1 Polymorphismus rs693534 .....	64
4.2.1 Genotyp rs693534 .....	64
4.2.2 Allel rs693534 .....	70
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>73</b>
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	73
5.2 Diskussion der Methoden.....	75
5.3 Diskussion der Ergebnisse .....	78
5.4 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen .....	81

<b>6 Abkürzungen und Fachbegriffe .....</b>	<b>83</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>86</b>
<b>8 Danksagung.....</b>	<b>102</b>
<b>9 Lebenslauf .....</b>	<b>103</b>
9.1 Persönliche Daten.....	103
9.2 Schulausbildung .....	103
9.3 Berufsausbildung.....	103

# 1 Zusammenfassung

Kognitive Fähigkeiten werden sowohl durch genetische Faktoren als auch durch Umweltfaktoren beeinflusst. In dieser Arbeit wurde eine natürlich auftretende genetische Variation, ein Basenaustauschpolymorphismus (SNP: *single nucleotide polymorphism*), untersucht. Um herauszufinden, ob bei den zwei SNPs des NOS1 (neuronaler Nitritoxidsynthase) - Gens (rs1353939 und rs693534) eine Assoziation mit Kognition besteht, wurde mit neuropsychologisch unauffälligen Probanden ein allgemeiner Intelligenztest (HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) durchgeführt.

Beim NOS1 SNP rs1353939 ergaben sich sowohl hinsichtlich der Genotypverteilung als auch bezüglich der Allelfrequenz keine signifikanten Assoziationen mit kognitiven Fähigkeiten. Jedoch ergab sich ein statistischer Trend hinsichtlich der Genotypverteilung im Untertest Zahlen-Symbol-Test des Handlungsteils. AA-Homozygote schnitten vor den GG-Homozygoten und den AG-Heterozygoten am besten ab.

Bei der Analyse der Genotypfrequenz des SNP rs693534 erzielten GG-Homozygote in Bezug auf den Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ die besten Ergebnisse. Diese erreichten in den drei Untereinheiten Rechnerisches Denken, Gemeinsamkeiten finden und Bilderordnen signifikant höhere Rohpunktwerte als Träger des Genotyps AG und AA. Homozygote AA-Träger schnitten lediglich besser im Untertest Figurenlegen ab.

Die Untersuchung der Allelfrequenz dieses Polymorphismus ergab nur signifikante Assoziationen mit dem HAWIE-R im Handlungsteil in der Subkategorie Bilderordnen. Hier schnitten G-Allelträger wiederum besser ab als Träger des A-Allels.

Es existieren keine vergleichbaren Studien, bei denen die kognitiven Fähigkeiten und Polymorphismen im NOS1 Gen untersucht wurden. Einige Tierstudien zeigen einen Zusammenhang zwischen erhöhter Intelligenz und erhöhter nNOS Aktivität. Auch wird NOS1 als ein Kandidatengen für kognitive Defizite bei Schizophrenie- und Alzheimerpatienten angesehen. Diese Studie liefert weitere Hinweise für NOS1 als Kandidatengen im Rahmen von Intelligenzuntersuchungen und betont den genetischen Anteil einzelner SNPs an der allgemeinen Intelligenz *g*.

## 2 Einleitung

### 2.1 Intelligenz und Kognition

#### 2.1.1 Intelligenz

Unterschiedliche Definitionen kennzeichnen den Begriff der Intelligenz. Gemeinsam ist ihnen, dass sie als wesentlichen Faktor der Intelligenz die Fähigkeit bezeichnen, sich in neuen Situationen auf Grund von Einsichten zurechtzufinden oder Aufgaben mit Hilfe des Denkens zu lösen, ohne dass hierfür die Erfahrung, sondern vielmehr die Erfassung von Beziehungen das Wesentliche ist (Häcker & Stapf 2004).

Die Bezeichnung Intelligenz kann auf eine lateinische Wurzel (*intelligere* = dazwischen wählen) zurückgeführt werden. Das Substantiv *intelligentia* wurde von Cicero benutzt, um ein höheres Seelenvermögen, die Fähigkeit zu erkennen und das Erkennen selbst, zu bezeichnen. Damit fand es Eingang in das philosophische Gedankengut und konnte sich dort langfristig erhalten (Schweizer 2000).

Intelligenz begann sich aber erst am Anfang des 20. Jahrhunderts im wissenschaftlichen Sprachgebrauch im Fachgebiet der Psychologie zu etablieren. Frühe Anwendungen finden sich 1905 bei Binet und Simon, die Intelligenz inhaltlich durch Qualität im Urteilen, Verstehen und im Denken charakterisierten (Schweizer 2000).

Bis Ende des 19. Jahrhunderts wurde Intelligenz nicht von Seele, menschlichem Wesen, Empfinden, Assoziieren, Wahrnehmung, Willen und Bewusstsein unterschieden. Die moderne Bedeutung dieses Terminus, bei der Kognition und Seele getrennt voneinander betrachtet werden, begann erst nach der Einführung des Binet-Simon Tests (Matarazzo 1982).

Binet legte 1905 den ersten Intelligenztest vor. Seine damalige Definition lautete:

*„Es scheint, dass der Intelligenz eine fundamentale Fähigkeit zugrunde liegt, deren Änderung oder Fehlen die allergrößte Bedeutung für das praktische Leben hat. Diese Fähigkeit setzt sich zusammen aus Urteilskraft, auch Vernunft genannt, praktischem Sinn, Initiative, der Fähigkeit, sich Gegebenheiten anzupassen. Gut urteilen, gut verstehen, gut denken, das sind die hauptsächlichen Aktivitäten der Intelligenz“* (Matarazzo 1982).

Diese Art der Definition ist eine Variante der Beschreibung von kognitiven Fähigkeiten. Es entwickelten sich mit der Zeit multiple Theorien und Beschreibungen.

### 2.1.1.1 Intelligenzdefinitionen

Verschiedene Intelligenzdefinitionen betonen unterschiedliche Aspekte und werden in diesem Abschnitt in zeitlicher Abfolge aufgeführt.

**1912:** Stern definiert Intelligenz als allgemeine Fähigkeit eines Individuums, sein Denken bewusst auf neue Forderungen einzustellen; sie ist die allgemeine geistige Anpassungsfähigkeit an neue Aufgaben und Bedingungen des Lebens (Stern 1912).

**1923:** Nach Boring ist Intelligenz das, was Intelligenztests messen (Boring 1923).

**1957:** Intelligenz ist das Ensemble von Fähigkeiten, das den innerhalb einer bestimmten Kultur Erfolgreichen gemeinsam ist (Hofstätter 1957).

**1957:** Nach Wenzel ist Intelligenz die Fähigkeit zur Erfassung und Herstellung von Bedeutung, Beziehung und Sinneszusammenhängen (Wenzel 1957).

**1964:** Wechsler definiert sie allgemein als „*zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinanderzusetzen*“ (Wechsler 1964).

**1964:** Groffmann spricht von „*der Fähigkeit des Individuums, anschaulich oder abstrakt in sprachlichen, numerischen oder raum-zeitlichen Beziehungen zu denken*“ (Groffmann 1964).

**1983:** Nach Baltes ist Intelligenz nicht nur die Fähigkeit der Informationsverarbeitung und des logischen Denkens, sondern auch die Fähigkeit des Aneignens, Organisierens und Gebrauchs von Kulturwissen (Baltes 1983).

**1999:** Intelligenz beinhaltet die Fähigkeiten zur Anpassung an neue Situationen und sich verändernde Anforderungen, zum Lernen und zur optimalen Nutzung von Erfahrung oder Übung, zum abstrakten Denken und Gebrauch von Symbolen und Begriffen (Zimbardo & Gerrig 1999).

Die oben genannten Definitionen weisen alle auf eine kognitive Komponente hin. Unterschiede ergeben sich jedoch in den Anwendungsbereichen der kognitiven Fähigkeiten, was verdeutlicht, dass es schwierig ist, eine einheitliche und allgemeingültige Intelligenzdefinition aufzustellen.

Intelligenz muss als komplexes Konstrukt betrachtet werden, das durch eine Vielzahl von kognitiven Teilfähigkeiten gekennzeichnet ist. Sie werden immer weiter erschlossen und spiegeln so die Ergebnisse der Forschungsentwicklung wider. Die Bedeutung von Intelligenz ergibt sich aus der Gesamtheit der zu einem bestimmten Zeitpunkt wissenschaftlich erschlossenen Teilaspekte von Intelligenz. Demnach können Konstrukte bzw. theoretische Begriffe nicht durch Explizitdefinitionen eingeführt werden (Brocke & Beauducel 2001).

### **2.1.1.2 Intelligenztheorien**

Die Intelligenztheorien lassen sich in Strukturmodelle und pluralistische Intelligenzkonzeptionen aufteilen.

Intelligenz wird bei den Strukturmodellen auf eine messbare Größe reduziert (Ein-Faktoren-Modell), oder nach verschiedenen Komponenten differenziert (Mehrfaktorenmodelle).

Bei den pluralistischen Intelligenzkonzeptionen wird von verschiedenen unterscheidbaren Arten der Intelligenz ausgegangen, die einander jedoch zum Teil bedingen und aufeinander aufbauen.

### 2.1.1.2.1 Strukturmodelle der Intelligenz

Um Aussagen über den Aufbau und die Struktur der Intelligenz machen zu können, wurde nach Verfahren und Modellen gesucht.

Die Basis der Strukturmodelle der Intelligenz bildet die Methode der Faktorenanalyse. Dabei werden viele wechselseitig korrelierte Variablen in einer unterschiedlichen Anzahl von Faktoren zusammengefasst (Sternberg & Powell 1982). Tabelle 1 zeigt einen historischen Überblick der verschiedenen Strukturmodelle.

**Tab.1:** Strukturmodelle

Jahr	Urheber	Strukturmodell
1904	Spearman	Zwei-Faktoren-Modell
1905	Binet und Simon	Ein-Faktoren-Modell
1938	Thurstone	Mehrfaktoren-Modell
1963	Catell	Hierarchisches Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz
1964	Wechsler	Hierarchisches Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz
1965	Vernon	Hierarchisches Modell
1967	Guilford	<i>Structure of intellect</i> - Modell
1982	Jäger	Berliner Intelligenzstrukturmodell

#### **Zwei-Faktoren-Theorie nach Spearman (1904):**

Spearman kam zu dem Ergebnis, dass die Leistungen von Personen in verschiedenen Intelligenztests stark miteinander korrelieren. Sein Modell geht davon aus, dass jedes Maß der Intelligenz auf zwei Faktoren beruht. Der eine Faktor repräsentiert die allgemeine Intelligenz (g-Faktor), der andere (s-Faktor) die bereichsspezifischen Fähigkeiten der jeweiligen Intelligenztests (Amelang & Bartussek 2001).

#### **Ein-Faktoren-Modell nach Binet und Simon (1905):**

Das von Binet und Simon entwickelte Modell betrachtet einen einzigen Kennwert bei der Beschreibung der intellektuellen Leistung. Durch ihre Tests wird das Intelligenzalter in Relation zum Lebensalter berücksichtigt (Binet & Simon 1905).

### **Sieben-Faktoren-Theorie nach Thurstone (1938):**

Im Gegensatz zu Spearman verneint Thurstones Modell die Existenz eines Generalfaktors und beschreibt sieben selbstständige Intelligenzbereiche bestehend aus Wortverständnis, Wortflüssigkeit, Rechenfertigkeit, schlussfolgerndem Denken, Auffassungsgeschwindigkeit, räumlichem Vorstellungsvermögen und Merkfähigkeit (Thurstone 1998). Er definierte aus den Interkorrelationen der Intelligenztests eine minimale Anzahl unabhängiger Faktoren (Amelang & Bartussek 2001). Durch den Widerspruch der beiden Theorien von Spearman und Thurstone wurden die hierarchischen Modelle von Cattell und Vernon entwickelt.

### **Kristalline und fluide Intelligenz nach Cattell (1963):**

Raymond Cattell stellte unter Verwendung faktorenanalytischer Techniken fest, dass sich Intelligenz nicht durch einen allgemeinen Intelligenzfaktor beschreiben, sondern sich in zwei Komponenten aufteilen lässt, die er als kristalline und fluide Intelligenz bezeichnete (Cattell 1963).

Der g-Faktor „kristalline Intelligenz“ (gc) umfasst die umweltbedingte und durch Lernprozesse ausgelöste Komponente. Darunter wird das Wissen verstanden, das eine Person erworben hat, sowie die Fähigkeit, auf dieses Wissen zurückzugreifen (Blöink 2006).

Unter „fluider Intelligenz“ (gf) versteht er *„die vom individuellen Lernschicksal unabhängige, auf der vererbten Funktionstüchtigkeit der hirnspsychologischen Prozesse beruhenden Komponente des geistigen Leistungsvermögens“* (Amelang & Bartussek 1997).

### **Intelligenzmodell nach Wechsler (1964):**

Wechsler vertritt ein hierarchisches Strukturmodell in drei Ebenen mit der allgemeinen Intelligenz g an der Spitze. Sie gliedert sich in verbale und Handlungsintelligenz, die sich wiederum aus mehreren speziellen Fähigkeiten zusammensetzen (Conrad 1983). Wechsler war der Ansicht, dass g keine Fähigkeit ist, sondern eine „Eigenart des Geistes“. G stellt seiner Meinung nach eine Eigenart der Arbeitsweise des Gehirns dar und wird deshalb in Begriffen der Neurophysiologie beschrieben (Jensen 1997).

### **Intelligenzmodell nach Vernon (1965):**

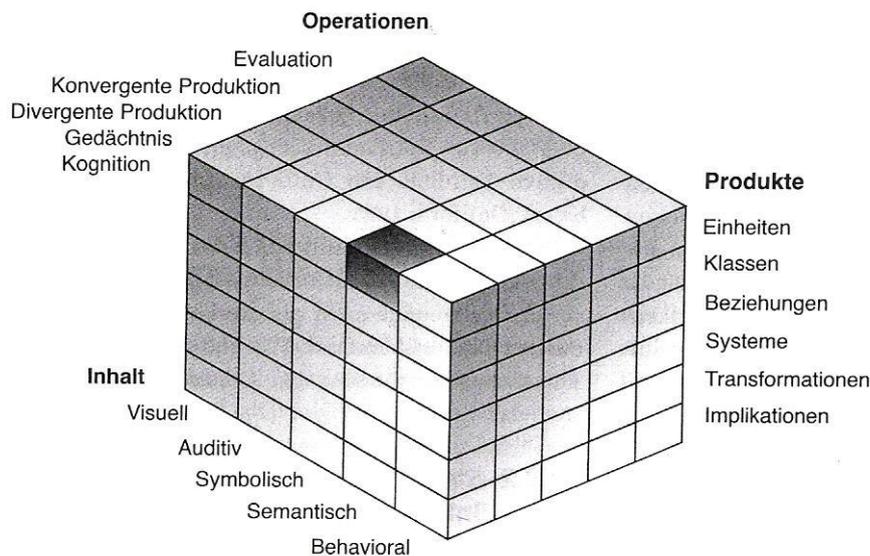
Vernons Modell gliedert sich in eine hierarchische Ordnung von Intelligenzfaktoren in vier Ebenen. Ebene I wird durch den g-Faktor repräsentiert, die anderen Fähigkeiten leiten sich daraus ab. Ebene II existiert aus den drei Faktoren Sprachverständnis, motorische Fähigkeiten und räumliches Denken. Ebene III besteht aus Unterfaktoren, die den Faktoren der Ebene II

zugeordnet werden. Diese Unterfaktoren setzen sich aus räumlichem Vorstellungsvermögen, mathematischen, motorischen, literarischen und linguistischen Fähigkeiten zusammen. Auf der IV. Ebene finden sich die den betreffenden Test kennzeichnenden Faktoren (Amthauer et al. 2001; Vernon 1950; Vernon 1965). Aus diesem Verfahren geht hervor, dass die Faktoren im Sinne Thurstones nicht unabhängig voneinander sind, sondern, dass ein g-Faktor mit mehr oder weniger untergeordneten Gruppenfaktoren existiert (Amelang & Bartussek 2001).

**Intelligenztheorie nach J.P. Guilford (1967):**

Guilfords Intelligenzstrukturmodell (Abb.1) gliedert sich in drei Eigenschaften von Intelligenzaufgaben:

- den Inhalt oder die Art der Information.
- das Produkt oder die Form, in der die Information repräsentiert wird.
- die Operation oder die Art der ausgeführten geistigen Aktivität.



**Abb.1:**Das Intelligenzstrukturmodell (Zimbardo & Gerrig 2004)

Es setzt sich aus fünf unterschiedlichen Inhalten (visuell, auditiv, symbolisch, semantisch, behavioral), sechs Arten von Produkten (Einheiten, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformationen und Implikationen) und fünf Arten von Operationen (Evaluation, konvergente Produktion, divergente Produktion, Gedächtnis und Kognition) zusammen.

Jeder Informationsverarbeitungsprozess kann anhand der beteiligten Inhalte, Produkte und Operationen identifiziert werden, so dass jede Kombination aus diesen eine eigene, umgrenzte

geistige Fähigkeit darstellt. Sämtliche Kombinationsmöglichkeiten der drei Bereiche ergeben eine Anzahl von 120 Fähigkeiten (Zimbardo & Gerrig 1999).

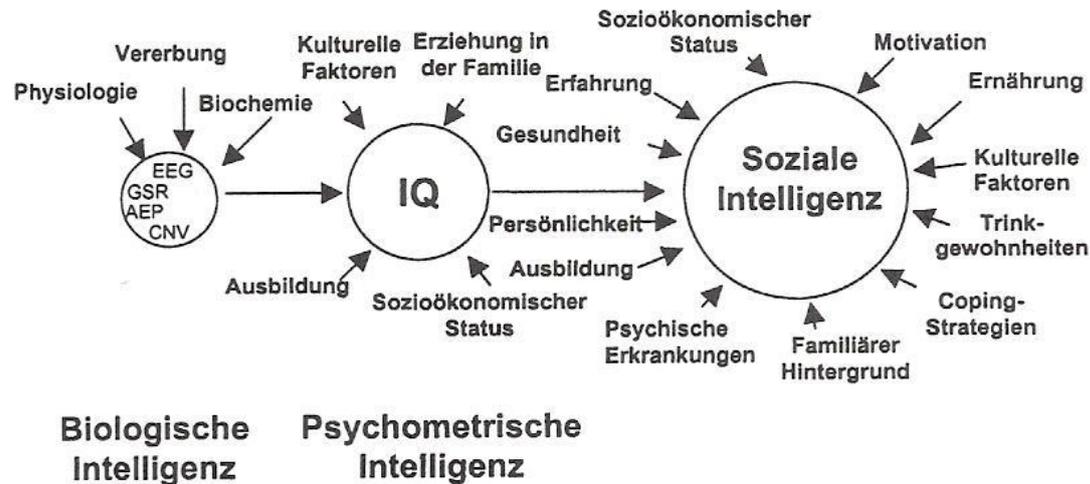
### **Intelligenzmodell nach Jäger (1982):**

1982 wurde das Berliner Intelligenzstrukturmodell von Jäger definiert. Es unterscheidet zwei Ebenen: An der Spitze des Modells steht der g-Faktor für die allgemeine Intelligenz. Darunter existieren drei operative (sprachliches, numerisches und figural-bildhaftes Denken) und vier inhaltsgebundene Fähigkeiten (Bearbeitungsgeschwindigkeit, Verarbeitungskapazität, Merkfähigkeit und Einfallsreichtum) (Jäger 1982). In dieses Intelligenzstrukturmodell fließen Elemente von Spearman, Thurstone und Guilford mit ein. Jäger schafft die Integration der Kreativität als Komponente der Intelligenz (Amelang & Bartussek 2001).

Neben den Strukturmodellen der Intelligenz existieren die pluralistischen Konzeptionen, die unter dem Begriff Intelligenz eine große Anzahl menschlicher Fähigkeiten erfassen, um das gesamte Spektrum der menschlichen Intelligenz möglichst vollkommen darzustellen (Stern & Guthke 2001).

#### **2.1.1.2.2 Pluralistische Intelligenzkonzeptionen**

Mit Hebb (1949) begann die Unterscheidung dreier Arten (A, B, C) von Intelligenzen. Mit A bezeichnete er die biologische (genetisch determinierte) Intelligenz, mit B die durch das alltägliche Handeln bestimmende Intelligenz und mit C die mit Intelligenztests erfasste Intelligenz (Schweizer 2000). Ein weiterer Vertreter dieses Modells war Eysenck, der dieses erweiterte (Abb.2). Er unterscheidet zwischen der biologischen, psychometrischen und der sozialen Intelligenz. Die von Vererbung, Physiologie und Biochemie beeinflusste biologische Intelligenz wird als die ursprüngliche bezeichnet und entspricht Punkt A nach Hebb. Die psychometrische Intelligenz (C), die ihren Ausdruck im IQ findet, ist von den in Abbildung 2 dargestellten Faktoren abhängig. Die psychometrische Intelligenz ergibt zusammen mit einer großen Anzahl anderer Faktoren die soziale Intelligenz (B) (Eysenck 1987).



**Abb.2:** Relationen zwischen dem biologischen, dem psychometrischen und dem sozialen Konzept von Intelligenz/ EEG: Elektroencephalogramm, GSR: Galvanic skin response, AEP: Akustisch evoziertes Potential, CNV: Contingent negative variation (Eysenck 1987)

### **Sternbergs triarchische Intelligenztheorie (1988):**

Robert Sternberg betont in seiner triarchischen Intelligenztheorie die Bedeutung von kognitiven Prozessen, die an der Lösung von Problemen beteiligt sind. Seine Theorie beschreibt drei Arten von Intelligenz (komponentiell, erfahrungsbasiert, kontextuell), die unterschiedliche Wege zur Charakterisierung effizienter Leistung darstellen (Zimbardo & Gerrig 2004).

Komponentielle Intelligenz wird anhand von Komponenten definiert, die dem Denken und Problemlösen zugrunde liegen. Dabei sind drei Arten von Komponenten für die Informationsverarbeitung entscheidend. Dazu zählen die Wissenserwerbskomponenten, um neue Fakten zu lernen; Ausführungs-Komponenten als Strategien und Techniken des Problemlösens und metakognitive Komponenten zur Auswahl von Strategien und Überwachung von Fortschritten auf die Lösung hin.

Erfahrungsbasierte Intelligenz erfasst die Fähigkeit mit zwei Extremen umzugehen: neue Aufgaben versus Routineaufgaben.

Kontextuelle Intelligenz bezeichnet die Fähigkeit, sich an neue und veränderte Umstände anzupassen, geeignete Umstände zu identifizieren und die Umwelt bedürfnisgerecht zu gestalten (Zimbardo & Gerrig 2004).

Wie bei Eysenck wird Sternbergs Intelligenztheorie von Erfahrungswerten, mentalen Prozessen und sozialen Komponenten charakterisiert.

### **Gardners multiple Intelligenzen (1991):**

Gardner geht von sieben unabhängigen Begabungsdomänen aus und unterscheidet linguistische, musikalische, logische, räumliche, körperliche, kinästhetische Intelligenz und personale Kompetenzen (Blöink 2006). Die Beurteilung des Einzelnen erfolgt anhand einer Vielzahl von Lebenssituationen. Die Bedeutung für jede dieser Fähigkeiten variiert zwischen verschiedenen Gesellschaften. Er nimmt an, dass die westlichen Gesellschaften die ersten beiden Arten von Intelligenz fordern, während nicht-westliche Gesellschaften andere Arten bevorzugen (Zimbardo & Gerrig 2004).

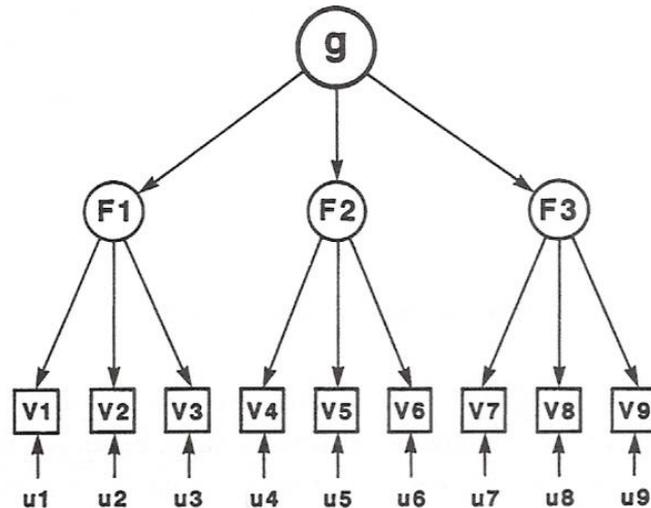
### **2.1.1.3 Die allgemeine Intelligenz g**

Die allgemeine Intelligenz  $g$  wird nach K. Schweizer als eine latente Variable bezeichnet, die aus psychometrischen Daten (Intelligenztestergebnissen) erschlossen wurde, um die Matrix aller positiven Korrelationen zwischen allen Intelligenztests für die verschiedenen mentalen Fähigkeiten zu erklären.  $G$  ist die größte unabhängige Varianzquelle in der Matrix (Schweizer 2000).

$G$  wird in verschiedene Komponenten zerlegt. Viele wechselseitig korrelierte Variablen ( $V$ ) werden in eine unterschiedliche Anzahl von Faktoren ( $F$ ) zusammengefasst (Sternberg & Powell 1982).

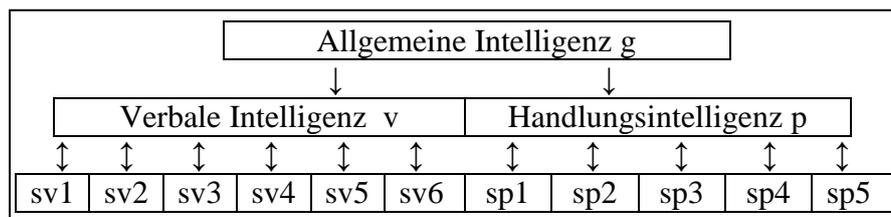
Spearman und Pearson waren die ersten Personen, die unterschiedliche Algorithmen für die Durchführung von Faktorenanalysen erarbeitet. Seitdem sind viele andere Algorithmen und Methoden für Faktorenanalysen entwickelt worden, die sich als Derivate von zwei wichtigen Vorläufern darstellen lassen. Es handelt sich dabei um das hierarchische (bottom-up) und das nicht-hierarchische (top-down) Modell, die in den Abbildungen 3 und 5 veranschaulicht werden (Schweizer 2000).

Im hierarchischen Modell werden zuerst die Gruppenfaktoren ( $F$ ) extrahiert. Die Faktorenanalyse der Korrelationen zwischen den Gruppenfaktoren ergibt dann den  $g$ -Faktor (Abb.3).



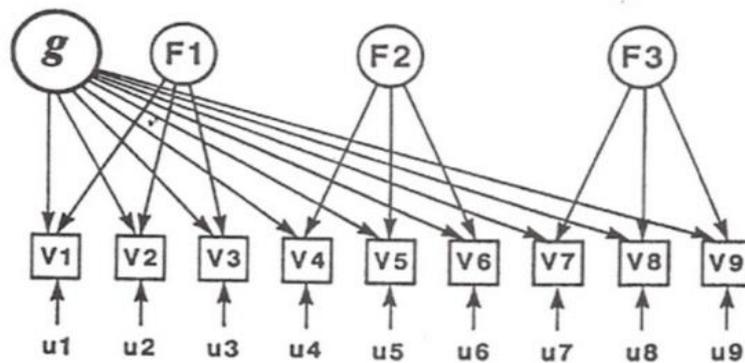
**Abb.3:** Hierarchisches Faktorenmodell (bottom up) mit einem generellen Faktor (g) und drei Gruppenfaktoren (F) bezogen auf neun Variablen (V). Die Pfeile zeigen die Variablen, die von den Faktoren dominiert werden. U für „uniqueness“ ist der Teil der Variation jeder Variablen, der von keinem Faktor erklärt wird (Schweizer 2000).

Wechslers Intelligenzstrukturmodell entspricht dem hierarchischen Modell (Abb.4). Die allgemeine Intelligenz g steht an der Spitze. Diese wird unterteilt in verbale und Handlungsintelligenz. Spezielle Fähigkeiten in den 11 Untertests beeinflussen auf der untersten Ebene die verbale und die praktische Intelligenz.



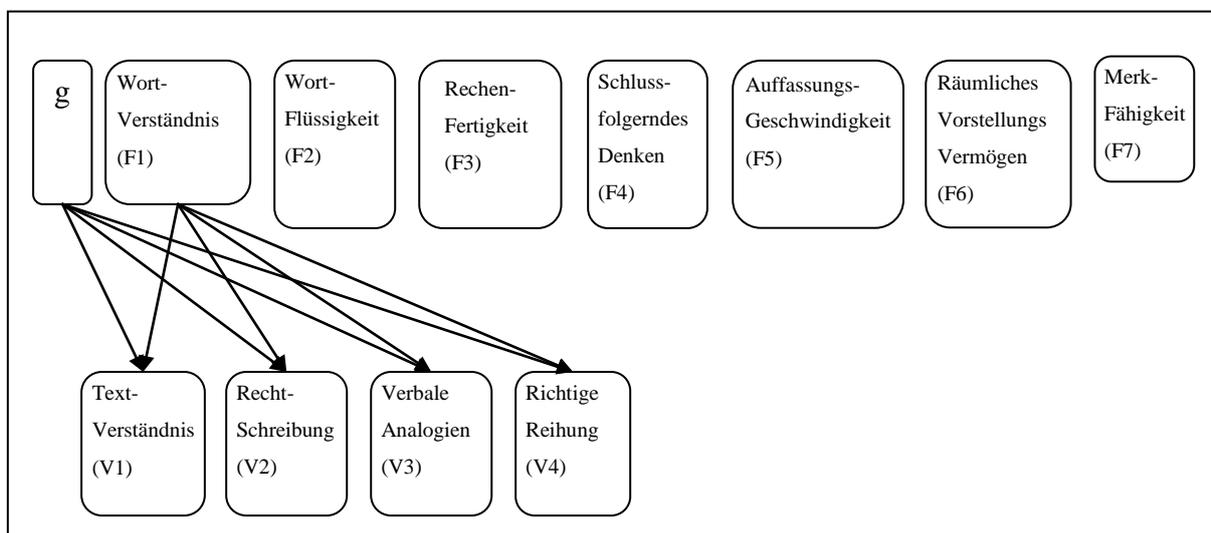
**Abb.4:** Intelligenzstrukturmodell nach Wechsler

Im Gegensatz zu dem hierarchischen Faktorenmodell zeigt Abb.5 ein nicht hierarchisches Faktorenmodell. Als erstes existiert der größte und allgemeinste Faktor g, der aus den Korrelationen zwischen allen Variablen (V1, V2, etc.) extrahiert wird und danach folgen die verschiedenen Gruppenfaktoren (F), die mit g unkorreliert sind.



**Abb.5:** Nicht-hierarchisches Faktorenmodell (top-down) mit einem generellen Faktor ( $g$ ) und drei Gruppenfaktoren ( $F$ ) bezogen auf neun Variablen ( $V$ ) (Schweizer 2000).

Ein Vertreter des nichthierarchischen Modells stellt das Sieben-Faktoren-Modell von Thurstone dar (Abb.6). Er postulierte 1938 aufgrund faktoranalytischer Auswertungen eine begrenzte Anzahl gleichberechtigter Primärfaktoren (primary mental abilities) als Intelligenz konstituierend. Für Thurstone ist ein Intelligenzmodell nur sinnvoll gestaltet, wenn es einen Kennwert pro Primärfaktor angibt (Blöink 2006).



**Abb.6:** Nicht-hierarchisches Faktorenmodell (top-down) mit einem generellen Faktor ( $g$ ) und sieben gleichberechtigten Gruppenfaktoren ( $F$ ), bei  $F1$  exemplarisch auf vier Variablen ( $V$ ) bezogen.

#### **2.1.1.4 Die Quantifizierung der Intelligenz**

Der Franzose Binet entwickelte 1897 ein Messinstrument für die Intelligenz, das die Standardisierung von Anwendung und Auswertung, die empirisch hergestellte objektive Schwierigkeitsordnung, die Berücksichtigung und Prüfung der Gütekriterien Validität und Reliabilität, sowie die Erfassung einer Stichprobe von Verhaltensweisen in sich vereinigte (Amelang & Bartussek 1990). Das Grundprinzip der von ihm konzipierten Messskala bildet die Anforderung an das Verfahren, graduelle Unterschiede der Intelligenz feststellen zu können, indem die Aufgaben entsprechend ihrer Schwierigkeit gegliedert sind, wobei die einfachsten dem niedrigsten und die schwersten Aufgaben dem höchsten geistigen Niveau entsprechen. Anhand des Durchschnittsniveaus der jeweiligen Altersstufen, lassen sich die einzelnen Werte von Kindern einordnen und sie als über-, unter- oder durchschnittlich beurteilen. Bei der Berechnung der Testergebnisse wird das Intelligenzalter berücksichtigt. Das dem Lebensalter entsprechende Intelligenz-Grundalter einer Altersstufe entspricht der Lösung einer bestimmten Aufgabenzahl. Eine Erhöhung des Intelligenzalters um ein Jahr kommt der zusätzlichen Lösung von fünf Aufgaben gleich (Amelang & Bartussek 1990).

William Stern (1912) führte den klassischen Intelligenzquotienten (IQ) ein, der sich als Division von Intelligenzalter durch Lebensalter und anschließender Multiplikation mit 100 definiert. Ein Intelligenzquotient von 100 stellt demnach im Gegensatz zur Differenz von Lebens- und Intelligenzalter eine dem Altersdurchschnitt entsprechende Leistung und damit eine allgemein vergleichbare Größe dar. Da das Intelligenzalter nicht kontinuierlich mit dem Lebensalter steigt, ist eine konstante Intelligenzleistung über einen längeren Zeitraum nicht erfassbar, da die IQ-Werte bei gleicher Leistung mit zunehmendem Alter durch die Berechnung sinken (Amelang & Bartussek 2001).

Mit Wechsler (1958) begann die Änderung der individuellen Intelligenzwerte durch die Einführung des Abweichungs-Intelligenzquotienten. Seine Methode der Intelligenzberechnung ermöglichte erstmals die Anwendung eines allgemeinen Intelligenztests, der auch Erwachsene einbezieht. Dabei werden erwachsene Probanden mit ihren Altersgenossen verglichen und die Durchschnittswerte und Standardabweichungen für Erwachsene und Kinder über die Altersstufen hinweg konstant gehalten (Groffmann 1983).

Die für einen bestimmten IQ-Wert zu erzielenden Rohpunktwerte sind altersabhängig, so dass mit steigendem Alter geringere Rohpunktwerte erzielt werden müssen.

**Tab.2:** Intelligenztests nach Wechsler

1939	Wechsler-Bellevue-Intelligence-Scale
1955	Wechsler-Adult-Intelligence-Scale (WAIS)
1981	Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-Revision (WAIS-R)
1997	Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-III (WAIS-III)

1939 entwickelte David Wechsler die “Wechsler-Bellevue-Intelligence-Scale“. Diese Fassung wurde mehrmals revidiert und gilt in deutscher Fassung als HAWIE-R (Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene) als Standardtest für die allgemeine Intelligenz (Tab.2) (Tewes 1994). Er stellt das in Deutschland häufigste Testverfahren dar (Steck 1997). Der Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) ist die deutschsprachige Version der WAIS-III (Aster et al. 2006; Wechsler 1997). Neben dem Verbal-IQ, dem Handlungs-IQ und dem Gesamt-IQ sind als zusätzliche Beschreibungsmöglichkeiten des WIE (HAWIE III) im Jahre 2006 vier weitere Index-Werte hinzugekommen: das sprachliche Verständnis, die Wahrnehmungsorganisation, das Arbeitsgedächtnis und die Arbeitsgeschwindigkeit (Aster et al. 2006; Blöink 2006).

### 2.1.2 Kognition

Die allgemeine kognitive Fähigkeit gehört zu den bestuntersuchten Gebieten der Verhaltensgenetik; diese genetische Forschung basiert auf einem psychometrischen Modell, in dem kognitive Fähigkeiten hierarchisch organisiert sind (Carrol 1993). Dieses Modell handelt von spezifischen Tests über breitere Faktoren bis hin zur allgemeinen kognitiven Fähigkeit g. Es gibt zahlreiche Tests für die verschiedensten kognitiven Fähigkeiten, die mehrere breite Faktoren wie verbale Fähigkeiten, räumliche Fähigkeiten, Gedächtnis und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit messen und in mäßiger Höhe miteinander korrelieren (Plomin et al. 1999). Zusammenfassend ist die Intelligenz ein grundlegender Baustein der Kognition.

Kognition (lat.: cognitio- Erkennen) ist eine allgemeine Bezeichnung für viele höhere geistige Prozesse, wie die Wahrnehmung, die Aufmerksamkeit, das Schlussfolgern, das Gedächtnis, das Denken, die Intelligenz und die Sprache. Mit der Sprache verfügt der Mensch über eine einzigartige, spezifisch menschliche Fähigkeit, mit welcher er Gedanken übermitteln und das

Wissen, Denken und Handeln anderer Menschen beeinflussen kann. Störungen kognitiver Funktionen äußern sich häufig in Form von Gedächtnisstörungen oder Denkstörungen, wie sie beispielsweise bei Schizophrenie oder Demenz zum Ausdruck kommen (Kornadt et al. 1994; Petschenig 1969; Pschyrembel 2002; Zimbardo & Gerrig 2004).

## **2.2 Genetik und Kognition**

Francis Galton (1822-1911) stellte die Hypothese auf, dass die Evolution in Beziehung zur Vererbung steht, die möglicherweise menschliches Verhalten beeinflussen könnte. Daraufhin schlug er Methoden zur Erforschung der Verhaltensgenetik und der geistigen Fähigkeiten beim Menschen vor, die er als Familien-, Zwillings-, und Adoptionsstudien präsentierte. Er selbst führte die erste Familienstudie durch, deren Ergebnis ergab, dass Verhaltensmerkmale eine familiäre Häufung aufweisen (Plomin et al. 1999).

### **2.2.1 Genetik und Kognition in verschiedenen Studiendesigns**

Anhand der Durchführung von Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien zeigte sich, dass etwa die Hälfte der Varianz in den allgemeinen kognitiven Fähigkeiten durch die Genetik erklärt werden kann (Bouchard & Mc Gue 1981; Mc Cleary et al. 1997; Plomin et al. 1999). Verschiedene Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass die Erblichkeit des Faktors  $g$  (allgemeine Intelligenz) zwischen 0,50 und 0,80 liegt (Bouchard & Mc Gue 2003; Plomin & Petrill 1997; Posthuma et al. 2001). Individuelle Unterschiede bei den Funktionen des Arbeitsgedächtnisses sind ebenfalls signifikant genetisch beeinflusst mit einer Erblichkeit von 43-49% (Ando et al. 2001). Das Arbeitsgedächtnis kann als physiologische Grundlage für die Fähigkeit betrachtet werden, mehrere Einzelheiten einer Information zu speichern, während eine andere Information gleichzeitig bearbeitet wird. Diese Fähigkeit spielt bei höheren kognitiven Fähigkeiten eine große Rolle und stellt eine bedeutende Komponente von  $g$  dar (Baddeley 2001; Oberauer et al. 2005).

### **Familienstudien:**

Bei Familienstudien werden Verwandte ersten Grades untersucht (Eltern und ihre Kinder, Geschwister untereinander). Hier konnten in Bezug auf g (der allgemeine Intelligenzfaktor) moderate Korrelationen von 0,45 identifiziert werden (Plomin et al. 1999). Eine Differenzierung zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren ist nicht möglich, da die Probanden beides teilen. Das Aufwachsen in derselben Familie führt zu höheren IQ-Ähnlichkeiten (Bouchard et al. 1990).

### **Adoptionsstudien:**

Adoptionsdesigns trennen hingegen genetische und umweltbedingte Einflüsse. Die Korrelation hinsichtlich der allgemeinen kognitiven Fähigkeit zwischen Adoptivkindern und ihren genetischen Eltern sowie die von getrennt aufwachsenden, genetisch verwandten Geschwistern beträgt 0,24 (Plomin et al. 1999). Eine Verdopplung dieser Korrelation ergibt eine Erblichkeitsschätzung von 48 %, da Verwandte ersten Grades nur zu 50 % ähnlich sind. Skodak und Skeels fanden in ihren Studien hinsichtlich der geteilten Umwelt im Kindesalter heraus, dass die IQ-Werte ansteigen, wenn Kinder biologischer Eltern mit unterdurchschnittlichen IQ-Werten bei Adoptiveltern aufwachsen, deren IQ-Werte über dem Durchschnitt liegen (Plomin et al. 1999) .

Adoptionsstudien verdeutlichen den umweltbedingten Einfluss auf Intelligenz neben der starken genetischen Komponente. Dies belegten auch Turkheimer et al. in einer Studie von 320 Zwillingspaaren. Bei Kindern, die in sozial benachteiligten Familien aufwuchsen spielten Umweltfaktoren eine wesentlich größere Rolle als bei Familien mit höherem sozioökonomischen Status (Turkheimer et al. 2003).

### **Zwillingsstudien:**

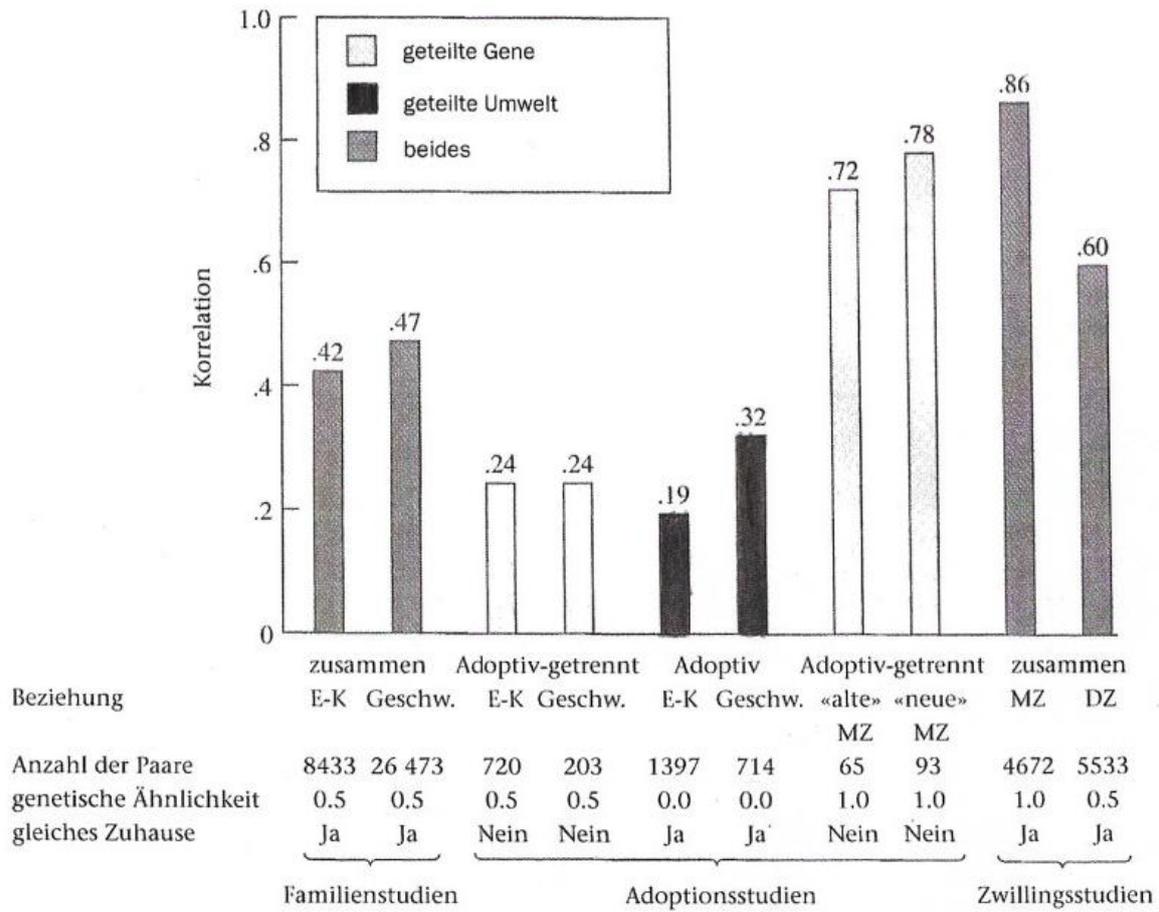
Bei Zwillingsstudien wird die Konkordanz von monozygoten Zwillingen mit fast vollständiger genetischer Identität mit der von dizygoten Zwillingen, deren Gene zu 50% identisch sind, verglichen. Die Korrelation des IQs eineiiger Zwillinge liegt annähernd im gleichen Bereich wie die Testwerte einer Person bei Testwiederholung. Die durchschnittliche Korrelation liegt bei eineiigen Zwillingen bei 0,86 und bei zweieiigen bei 0,60 (Plomin et al. 1999). Eine Verdopplung der Differenz zwischen monozygoten und dizygoten Korrelationen führt zu einer Erblichkeitsschätzung von 52% (Bouchard & Mc Gue 1981; Bouchard et al. 1990; Loehlin et al. 1989; Pederson et al. 1992).

Die Korrelation der IQ-Werte von eineiigen Zwillingen war beim gemeinsamen Aufwachsen mit ihren Geschwistern und Eltern signifikant höher (0.86, 0.47 und 0.42), als beim getrennten Aufwachsen von ihren Verwandten (0.72, 0.24 und 0.22) (Bouchard et al. 1990).

In der SATSA-Studie (Swedish Adoption/ Twin Study of Aging) wurden 351 Zwillingspaare, die getrennt voneinander aufgewachsen sind, und 407 Zwillingspaare, die zusammen aufgewachsen sind, untersucht. Diese Studie zeigte Korrelationen bezüglich der Erbllichkeit für die allgemeine kognitive Fähigkeit von 0.80 für zusammen aufgewachsene eineiige Zwillinge, 0.22 für zusammen aufgewachsene zweieiige Zwillinge, 0.78 für getrennte eineiige Zwillinge und 0.32 für getrennte zweieiige Zwillinge. Es konnte kein Effekt einer geteilten Umwelt festgestellt werden (Pederson et al. 1992).

Die MISTRA- Studie (Minnesota Study of Twins Reared Apart) ergab eine Erbllichkeit des IQ von 70%. 1979 wurde hier an 100 Zwillingspaaren, die getrennt voneinander aufgewachsen sind, eine Woche lang neuropsychologische Tests durchgeführt. Bouchard und Kollegen berichteten von einer Korrelation von 0,69 bezüglich des WAIS (Wechsler-Adult-Intelligence-Scale) bei getrennt aufgewachsenen monozygoten Zwillingen (Bouchard et al. 1990).

Bei einer späteren Untersuchung innerhalb der MISTRA-Studie konnten Korrelationen hinsichtlich der Intelligenz von 0,75 für getrennt aufgewachsene monozygote Zwillinge und 0,47 für getrennt lebende dizygote Zwillinge festgestellt werden. Die Erbllichkeit des IQ betrug 76% (Newman et al. 1998). McCourt et al. kamen innerhalb dieser Studie auf eine Korrelation von 0,74 für getrennt aufwachsende monozygote Zwillinge; für getrennt aufwachsende dizygote Zwillinge ergab sich eine Korrelation von 0,53 (McCourt et al. 1999). IQ-Korrelationen sind umso höher, je höher der genetische Verwandtschaftsgrad und je höher der Anteil der geteilten Umwelt sind (Abb.6) (Plomin et al. 1999).



**Abb.6:** Durchschnittliche IQ-Korrelationen aus Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien (Plomin et al. 1999)

In den Niederlanden, Australien und Japan wurde eine weitere große Studie an Zwillingspaaren von Wright et al. durchgeführt. Es konnte für den Gesamt-Intelligenzquotienten eine Vererbung von 71-87% in den verschiedenen ethnischen Gruppen ermittelt werden (Wright et al. 2000).

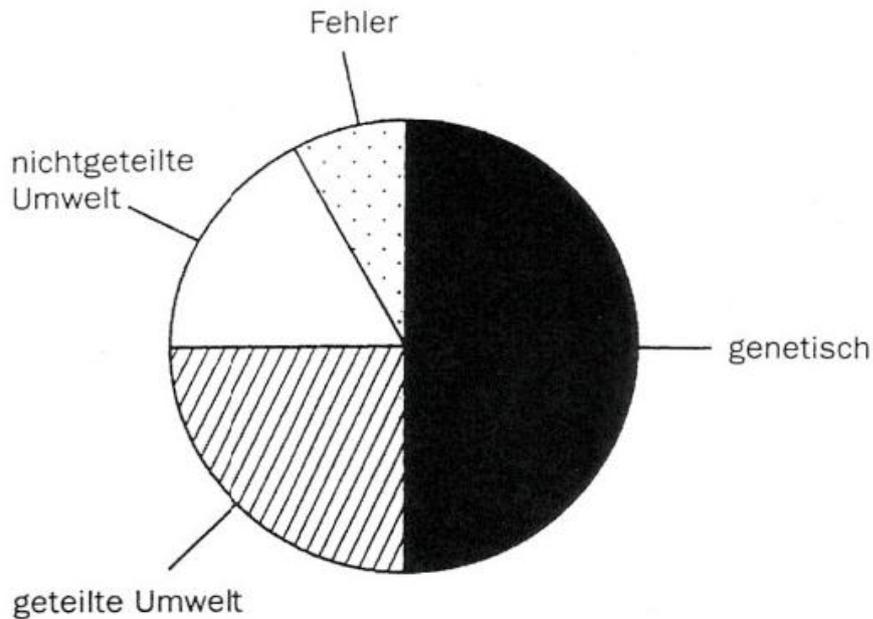
Zusammenfassend zeigen die oben aufgeführten Studien, dass der allgemeinen kognitiven Fähigkeit eine genetische Komponente zugrunde liegt. Die Erblichkeitsschätzungen variieren jedoch abhängig vom Grad der genetischen Übereinstimmung und dem Anteil der geteilten Umwelt.

### **2.2.2 Die Bedeutung der Erbllichkeit von g während der Entwicklung**

Der Einfluss der Gene scheint im Laufe der Entwicklung an Bedeutung zu gewinnen. So konnte beispielsweise im Colorado Adoption Projekt, in welchem Eltern-Kind-Korrelationen hinsichtlich allgemeiner kognitiver Fähigkeiten vom Kleinkindalter bis zur Adoleszenz untersucht wurden (De Fries et al. 1994), gezeigt werden, dass die Korrelation hinsichtlich allgemeiner kognitiver Fähigkeit zwischen Eltern und Kindern aus Kontrollfamilien (Nichtadoptivfamilien) im Verlauf von Kleinkindalter ( $<.20$ ), Kindheit ( $>.20$ ) und Adoleszenz ( $.30$ ) steigt. Die Korrelationen zwischen biologischen Müttern und ihren zur Adoption freigegebenen Kindern zeigten einen ähnlichen Verlauf, was wiederum die Eltern-Kind-Ähnlichkeit bezüglich g durch genetische Faktoren erklärt (De Fries et al. 1994; Plomin et al. 1999).

Bei Adoptiveltern und ihren adoptierten Kindern trifft diese Feststellung der zunehmenden Bedeutung der Erbllichkeit weniger zu; die Korrelationen bezüglich allgemeiner kognitiver Fähigkeit zwischen Adoptiveltern und den von ihnen adoptierten Kindern zeigen keinen Anstieg mit zunehmenden Alter, da kein gemeinsamer Genpool vorliegt (Plomin et al. 1999). Plomin et al. vermuten die Ursache der zunehmenden Erbllichkeit über die Lebensspanne in den früh auftretenden relativ kleinen genetischen Effekten, die während der Entwicklung an Einfluss gewinnen und immer größere phänotypische Auswirkungen hervorbringen (Plomin et al. 1999).

Etwa die Hälfte der Varianz der allgemeinen kognitiven Fähigkeiten wird durch genetische Faktoren bestimmt (Abb.7). Von der Hälfte der Varianz, die auf nichtgenetische Faktoren zurückgeht, wird ungefähr die Hälfte von Effekten der geteilten Umwelt aufgeklärt. Die andere Hälfte geht auf nichtgeteilte Umwelteffekte und Messfehler zurück (Plomin et al. 1999).



**Abb.7:** Zusammenfassung aller Einflüsse auf den g-Faktor. Etwa die Hälfte der Varianz der allgemeinen kognitiven Fähigkeit wird durch genetische Faktoren erklärt (Plomin et al. 1999).

Der Zusammenhang zwischen Genetik und Intelligenz, der sich durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien nachweisen lässt, wirft die Frage auf, welche genetischen Grundlagen für die hochvariablen Intelligenzunterschiede innerhalb einer Bevölkerung mitverantwortlich sein könnten.

### 2.2.3 Molekulargenetik mit Kopplungs- und Assoziationsstudien

Die Gesamtheit des menschlichen Genoms besteht aus circa 3 Milliarden Nukleotidbasen und etwa 25.000 Protein kodierenden Genen. Ein Drittel aller Gene wird im Gehirn exprimiert (Ast 2006; de Geus et al. 2001; International Human Genome Sequencing Consortium 2004; Plomin et al. 1999; Stern & Guthke 2001). Desweiteren gibt es im menschlichen Genom eine hohe Anzahl von Abschnitten, welche aus sich wiederholenden Basensequenzen bestehen. Die Sequenzen, sogenannte Satelliten, können aus mehreren 1000 Basenpaaren bestehen. Umfassen die repetitiven Elemente 8-90 Basenpaare, wird von Minisatelliten oder auch von einer *variable number of tandem repeats* (VNTRs) gesprochen (Edwards et al. 1991).

0,1- 0,2 % (3 Millionen Basenpaare) der genomischen DNA zeigen Differenzen, die schließlich für Unterschiede bezüglich der Vererbung und differenter kognitiver Fähigkeiten ausschlaggebend sind. Ungefähr eine von 250-1000 Basen kommt im menschlichen Genom

als differentes Allel (meist als *single nucleotide polymorphism: SNP*) vor (Wang et al. 1998). Der größte Teil der Polymorphismen liegt in den Introns und in jenen Desoxyribonukleinsäure-Regionen, die nicht in messenger-Ribonucleinsäure (m-RNA) transkribiert werden. Nur ein minimaler Anteil kommt in den Exons (funktionelle Region) vor. Diese werden in Proteine translatiert, während Introns eine für ein Protein nicht kodierende (stille) Region eines Gens darstellen (Plomin et al. 1999). Sie können beide eine Veränderung von Struktur und Funktion des Proteins bewirken. Die SNPs in den Introns können zu einem Einfügen oder einem Ausschluß von alternativen Exons führen, indem sie eine Veränderung des Spleißvorgangs hervorrufen. Exonische SNPs können die Expression eines Gens verändern, wenn sie zum Beispiel in der Region des Promoters liegen (de Geus et al. 2001).

Aus den zuvor beschriebenen Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien geht hervor, dass ein Zusammenhang zwischen Genetik und Kognition besteht. Das Ziel molekulargenetischer Untersuchungen ist hier, spezifische Gene zu identifizieren, die kognitive Fähigkeiten beeinflussen. Zwei bedeutende Strategien, die bei der Identifikation von Vulnerabilitätsmarkern zur Anwendung kommen, sind Assoziationsstudien und Kopplungsstudien (de Geus 2002; Goldberg & Weinberger 2004).

### **Molekulargenetik mit Kopplungsstudien:**

Unter *Linkage* wird die große Nähe von Loci auf einem Chromosom innerhalb von Familien verstanden; gleichzeitig wird die gemeinsame Vererbung eines DNA-Markers (Sequenzvariationen der genomischen DNA) und einer Veränderung innerhalb von Familien untersucht (Plomin et al. 1999).

Bei Linkage-Analysen wird das Auftreten eines Merkmals (Phänotyp) in Abhängigkeit eines DNA-Markers untersucht. Dabei wird von der Tatsache ausgegangen, dass eine dem entsprechenden Phänotyp zugrunde liegende DNA-Sequenz und ein Marker mit umso geringerer Wahrscheinlichkeit voneinander getrennt werden, je näher sie auf einem Chromosom zusammen liegen. Aus diesem Grund wurden diese Studien innerhalb von Familien durchgeführt, um herauszufinden, ob ein bestimmtes Merkmal häufiger gemeinsam vererbt wird, als zufällig angenommen worden wäre (Plomin et al. 1999; Vink & Boomsma 2002).

Bei einer niederländischen und australischen *Linkage*-Studie bezüglich Intelligenz wurden 634 Geschwisterpaare analysiert. Um chromosomale Regionen herauszufinden, die für kognitive Fähigkeiten bezeichnend sind, führten die Probanden einen IQ-Test durch und wurden in einem genomweiten Scan genotypisiert. Signifikante Regionen fanden sich bei 2q24.1-2q31.1 und bei 6p25.3-6p22.3. Damit überlappenden Bereiche zeigen kognitive Defizite bei Region 2q21-33 bezüglich Autismus sowie bei Region 6p22.3-p21.31 bezüglich Leseunfähigkeit und Leseschwäche (Postuma et al. 2005).

### **Molekulargenetik mit Assoziationsstudien:**

Unter Allelverknüpfung wird eine Assoziation zwischen einem Allel und einem Merkmal bei Individuen einer Population verstanden. Die genetische Variabilität lässt sich beispielsweise in Form von Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (*single-nucleotide-polymorphisms: SNPs*) darstellen.

Allelassoziationsstudien analysieren den Zusammenhang zwischen Allelen bei Kandidatengenen und bestimmten Phänotypen. Dabei wird eine Stichprobe von betroffenen Personen mit einer Kontrollgruppe nicht betroffener Personen verglichen. Wenn der spezifische DNA-SNP einer Population häufiger bei dem untersuchten Phänotyp vorkommt, spricht man von Assoziation. Hier ist die Identifizierung eines mit einer Erkrankung verknüpften genetischen Merkmals möglich (Böddeker & Ziegler 2000). Assoziationsstudien bezüglich kognitiver Fähigkeiten zeigen den Zusammenhang zwischen genetischen Variationen und dem Phänotyp. Ein Allel ist mit einem Erscheinungsbild assoziiert, wenn die einzelne Variante der Sequenz (Allel) mit der Variation bei einem quantitativen Phänotyp, der dem Intelligenztestergebnis entspricht, statistisch signifikant assoziiert ist (Goldberg & Weinberger 2004).

Bei einer Studie, die kognitiven Fähigkeiten bei Kindern untersuchte, wurde ein *DNA-Pooling* angewandt, um Chromosom 4 systematisch mit 147 DNA-Markern zu untersuchen. Dabei wurde die DNA von 51 Kindern mit hohem IQ mit der von 51 Kindern mit durchschnittlichen kognitiven Leistungen verglichen. Die Studie führte zu dem Ergebnis von 11 signifikant assoziierten Regionen, wovon die drei Marker (D4S2943, MSX1 und D4S1607) besonders signifikant waren (Fisher et al. 1999).

## 2.2.4 Assoziation verschiedener Neurotransmittersysteme mit Kognition

Eine Assoziation mit Kognition wurde bei einer Vielzahl von Genen und Neurotransmittern festgestellt.

Der Nervenwachstumsfaktor *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) gehört zur Familie der Polypeptide, die für die Differenzierung und das Überleben der Neurone während der Entwicklungsphase essentiell sind (Levi-Montalcini 1998). Er spielt eine wichtige Rolle bei kognitiven Fähigkeiten und wirkt als Neurotransmitter (Tsai et al. 2004). Der SNP 196G-A auf dem BDNF-Gen auf Chromosom 11p13 zeigt einen Valin zu Methionin (V66M) Austausch. Dabei stellten Egan et al. fest, dass das M66-Allel mit einer schlechteren Gedächtnisleistung verbunden ist, was mit einer geringeren Sekretion von BDNF in Zusammenhang steht (Egan et al. 2003; Greenwood & Parasuraman 2003). Beim *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) lieferten Patienten mit dem Val/Met-Genotyp schlechtere Ergebnisse als Val-Homozygote (Rybakowski et al. 2003). Ebenso schnitten gesunde junge Frauen mit dem Val/Val Genotyp in einer anderen Studie besser ab als Val/Met-Träger (Tsai et al. 2004).

Das Prion Protein (PRNP) ist für die Kupferaufnahme in Neurone verantwortlich. Es fungiert als Kupfer bindendes Coprotein im Zentralen Nervensystem (ZNS) (Brown 1999). Auf dem Chromosom 20pter-p12 war ein Polymorphismus bei Codon 129 signifikant bezüglich des Gesamt-IQ des HAWIE-R und einem Untertestergebnis (Zahlen-Symbol-Test). Hier wurde deutlich, dass Valin-Träger bessere Ergebnisse erreichten als Methionin-Träger (Rujescu et al. 2003). Andere Studien differierten hinsichtlich dieses Ergebnisses, da sich bei Trägern des 129V-Genotyps eine erhöhte Suszeptibilität für Neurodegeneration und eine geringere kognitiven Leistungsfähigkeit zeigte (Berr et al. 1998; Croes et al. 2003).

Der Neurotransmitter Serotonin und die Serotoninrezeptoren spielen gleichfalls eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisprozessen (Buhot 1997). De Quervain et al. konnten einen Zusammenhang zwischen Serotonin und der Gedächtnisleistung feststellen, weil es mit cholinergen, glutaminergen, dopaminergen und GABAergen Systemen interagiert. Diese Wirkungen werden über spezifische Rezeptoren, wie beispielsweise den 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptor vermittelt. Auf dem Chromosom 13q14-q21 kommt diese Variante beim gesunden Menschen in zwei Varianten (His-452-Tyr) vor. Bei einem Wörtermerkttest, an dem 349 Probanden teil-

nahmen und eine Genotypisierung statt gefunden hat, schnitten Träger der 452-His Variante besser ab als Träger der 452-Tyr Variante (de Quervain et al. 2003). Papassotiropoulos et al. stellten fest, dass diese funktionelle Genvariante wahrscheinlich nur bei jungen Personen für Gedächtnisleistungen ausschlaggebend ist, da die Rezeptordichte im Hirn mit zunehmenden Alter stark abnimmt (Papassotiropoulos et al. 2005). Für den Polymorphismus an Stelle -1438G/A konnte gezeigt werden, dass Probanden mit dem Genotyp GA oder AA ein schlechteres Erinnerungsvermögen aufweisen als der homozygote Genotyp GG (Reynolds et al. 2006).

Der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter ist Glutamat. Seine Wirkung wird über ionotrope (ohne *second messenger*) und metabotrope (mit *second messenger*) Rezeptoren vermittelt (Norton et al. 2005). Der SNP hCV11245618 auf Chromosom 7q21.1-q21.2 im metabotropen Glutamatrezeptor Gen (GRM3) ist mit Kognition assoziiert. Das G- Allel zeigte bei mehreren kognitiven Tests bessere Leistungen als das A-Allel. Die Glutamat-Neurotransmission im präfrontalen Bereich war bei diesem Polymorphismus bei AA-Homozygoten geringer (Egan et al. 2004).

Das Apolipoprotein E ist beim Fettstoffwechsel am Cholesterol-Transport beteiligt und hat besondere Bedeutung bei kognitiven Fähigkeiten, der Differenzierung und dem Wachstum der Neurone (Greenwood & Parasuraman 2003; Mauch et al. 2001; Ullian et al. 2001). Apolipoproteine sind die Proteinkomponenten der Lipoproteine. Sie dienen als Strukturproteine der Lipoproteine und sind an der Lipidresorption und der Steuerung der Lipolyse beteiligt (Pschyrembel 2002). Träger des *epsilon* 4 Allel des Apolipoprotein E Gens (APOE-e4) auf Chromosom 19q13.2 brachten bei neurokognitiven Untersuchungen schlechtere Ergebnisse hervor als Probanden, die dieses Allel nicht hatten. Die Leistungsdefizite zeichneten sich durch ein schlechteres Arbeitsgedächtnis, schlechteres räumliches Vorstellungsvermögen sowie durch eine schlechtere Prozessgeschwindigkeit aus, die vor allem zwischen dem sechzigsten und dem fünfundsechzigsten Lebensjahr zum Ausdruck kommen (Farlow et al. 2004; Harwood et al. 2002). Casselli et al. fanden heraus, dass bei dem Genotyp APOE-e4/4 der Abbau der kognitiven Fähigkeiten im Alter schneller erfolgt als bei anderen Genotypen (Caselli et al. 2001; Deary et al. 2002; Greenwood & Parasuraman 2003; Wilson et al. 2002). Des Weiteren wurde bei denselben im Senium eine schnellere Abnahme des Hippocampusvolumen beobachtet. (Cohen et al. 2001; Plassman et al. 1997). Fehlerhafte Reparations- und Protektionsmechanismen bei ApoE4-Phänotypen sind mögliche Ursachen

für Neurodegenerationen, die Auslöser der Alzheimer Erkrankung sind (Mahley & Huang 1999). In einer Studie, bei der 100 gesunde Personen mit der englischen Version des HAWIE-R neuropsychologisch getestet und genotypisiert wurden, schnitten homozygote APOEε4/ε4 - Träger in einem Subtest des HAWIE-R, dem Zahlennachsprechen, deutlich schlechter ab (Caselli et al. 2001).

Ein anderes Gen, das für kognitive Fähigkeiten verantwortlich sein könnte, ist das SSADH-Gen.

Das Enzym *succinate-semialdehyde dehydrogenase* (SSADH) ist am Metabolismus des Neurotransmitters *gamma*-Aminobuttersäure (GABA) beteiligt, der als wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter gilt (Costa 1992). SSADH ist das letzte Enzym im abbauenden Stoffwechselweg der GABA und bewirkt die Oxidation von Succinat-semialdehyd (SSA) zu Succinat (Blasi et al. 2002). Ein Mangel an diesem Enzym führt beim Menschen durch die Anhäufung von GABA und 4-Hydroxybuttersäure zu einer schwerwiegenden Erkrankung des Nervensystems (Akaboshi et al. 2003). Auf Chromosom 6p22 erwies sich ein funktioneller Polymorphismus im ALDH5A1-Gen (*aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1*) als signifikant. Das *major*-Allel kodiert ein Enzym mit einer höheren SSADH-Aktivität als das *minor*-Allel. Träger des *major*-Allels erzielten in einer Studie unter Anwendung der englischen Version des HAWIE-R-Tests signifikant höhere IQ-Werte als Träger des *minor*-Allels (Plomin et al. 2004).

Das Enzym Katechol-O-methyltransferase (COMT) ist zu mehr als 60% für den Abbau des Neurotransmitter Dopamin im Stoffwechsel des frontalen Kortex verantwortlich (Karoum et al. 1994). Der Polymorphismus (SNP) rs4680 in Exon4 des COMT-Gens hat eine Aminosäuresubstitution von Valin (Val) zu Methionin (Met) zur Folge (Lachman et al. 1996). Das COMT-Val Allel hat eine höhere Enzymaktivität und bewirkt eine Erhöhung des präfrontalen Dopaminstoffwechsels; dadurch wird die präfrontale kognitive Leistung vermindert (Bilder et al. 2002; Egan et al. 2001; Goldberg et al. 2003). Valin führt damit zu einem geringeren synaptischen Dopamingehalt und einer relativ schwächeren präfrontalen Funktion (Chen et al. 2004).

Bei einem weiteren Gen, das in einem möglichem Zusammenhang mit Kognition steht, handelt es sich um das Nicastrin-Gen (NCSTN). Das Protein Nicastrin stellt eine der vier Untereinheiten des Gamma-Sekretase-Proteinkomplexes dar, welcher die Spaltung von

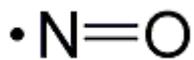
Präsenilin in ein C-terminales und N-terminales Fragment stabilisiert und den intrazellulären Transport steuert. Bei der Studie wurde an 432 gesunden Probanden im Alter von elf Jahren ein Worterklärungsstest durchgeführt. Dieser Test wurde an den gleichen Personen im Alter von 79 Jahren wiederholt. Dabei ergab sich, dass Probanden, die den Haplotyp B besitzen, bessere Leistungen erzielten als die übrigen (Deary et al. 2005).

Ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Neurotransmittersystemen, wie dem glutamatergen (GRM3), dem serotonergen (5HT2A-Rezeptor), dem GABAergen (SSDAH) und dopaminergen (COMT) und kognitiven Fähigkeiten konnte bereits beschrieben werden (Buhot 1997; Costa 1992; Egan et al. 2004). Dies weist darauf hin, dass ein komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Neurotransmittersysteme sowie weiterer Systeme wie beispielsweise der Neurogenese (BDNF) oder der Neurodegeneration (PRNP) zur Etablierung kognitiver Fähigkeiten beitragen (Bilder et al. 2002; Croes et al. 2003; Rujescu et al. 2003). Aber auch Proteine scheinen eine Rolle im Bereich der Intelligenz zu spielen, wie es anhand des NOS1 Gens demonstriert werden kann. Es erweist sich als Kandidatengen, da es die Oxidation von L-Arginin zu L-Citrullin und Nitritoxid (NO) bewirkt und damit an der Vermittlung zahlreicher physiologischer und pathologischer Funktionen beteiligt ist (Michel & Feron 1997; Moncada & Higgs 1993). Eine übermäßige Bildung dieses Neurotransmitters könnte zu oxidativem Stress führen, der einen Zelluntergang bewirkt und so die kognitiven Defizite bei an Alzheimer und an Schizophrenie erkrankten Personen erklärt. Positive Ergebnisse hinsichtlich kognitiver Leistungen stehen mit Tiermodellen in Verbindung (Kirchner et al. 2004; Lores-Arnaiz et al. 2006; Weitzdoerfer et al. 2004). Deshalb ist in dieser Arbeit die Assoziation zwischen Kognition und dem Neurotransmitter Stickstoffmonoxid (NO) im NOS1 Gen untersucht worden.

## 2.3 Nitritoxid (NO)

### 2.3.1 Der Neurotransmitter Nitritoxid

NO (Nitritoxid, Stickstoffmonoxid) ist ein intra- und interzelluläres Signalmolekül und wird im Immun-, Gewebe- und Nervensystem gebildet (Husam et al. 1993; Löffler 1999).



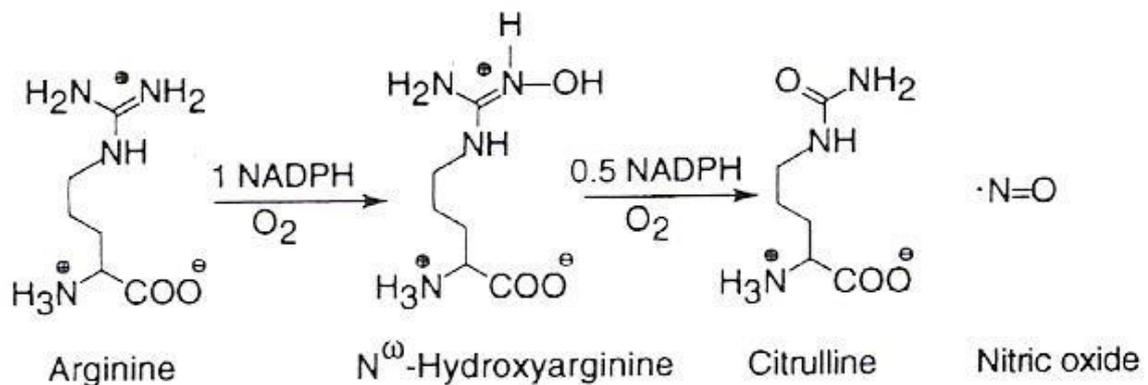
**Abb.8:** Stickstoffmonoxid

Es ist an einer Vielzahl biologischer Prozesse, wie der Regulation des Gefäßmuskeltonus, der vaskulären Permeabilität, der Neurotransmission sowie der Modulation der Immunabwehr und Immunfunktion beteiligt. Durch seine Beteiligung an nahezu allen Organsystemen kann sowohl ein Mangel als auch eine Überproduktion dieses Neurotransmitters für Krankheiten verantwortlich sein. Ein Übermaß kann sich zytotoxisch auswirken und oxidativen Stress verursachen, was den Zusammenhang kognitiver Defizite erklärt. Als oxidativer Stress wird eine Stoffwechselsituation bezeichnet, bei der eine Überproduktion einer Sauerstoffspezies, wie beispielsweise NO vorliegt, und zum Zelltod führt.

An den glatten Muskeln der Gefäße wird die Relaxation der Gefäße durch gelöstes Stickoxid vermittelt, das als endothelialer Faktor identifiziert worden ist. NO tritt auch an neuralen Synapsen als Mittlerstoff auf. Ausgelöst wird die NO-Bildung durch einen Kalzium-Einstrom, z.B. durch glutamatgesteuerte erregende synaptische Kanäle an Zellen des Zentralnervensystems oder durch Inositoltrisphosphat vermittelte Kalzium-Ausschüttung aus intrazellulären Speichern. Die dadurch erhöhte intrazelluläre Kalzium-Konzentration aktiviert die NO-Synthase, ein Kalzium-Calmodulin-reguliertes Enzym, das die Abspaltung von NO aus Arginin katalysiert. So kann NO sehr schnell innerhalb der Zellen, aber auch über die Zellmembran und in den Extrazellularraum diffundieren (Schmidt et al. 2000).

### 2.3.2 Nitritoxid-Synthasen (NOS)

NO wird von NO-Synthasen (Abb.9) produziert. Sie katalysieren die chemische Oxidation der semiessenziellen Aminosäure L-Arginin zu L-Citrullin und NO (Michel & Feron 1997; Moncada & Higgs 1993).

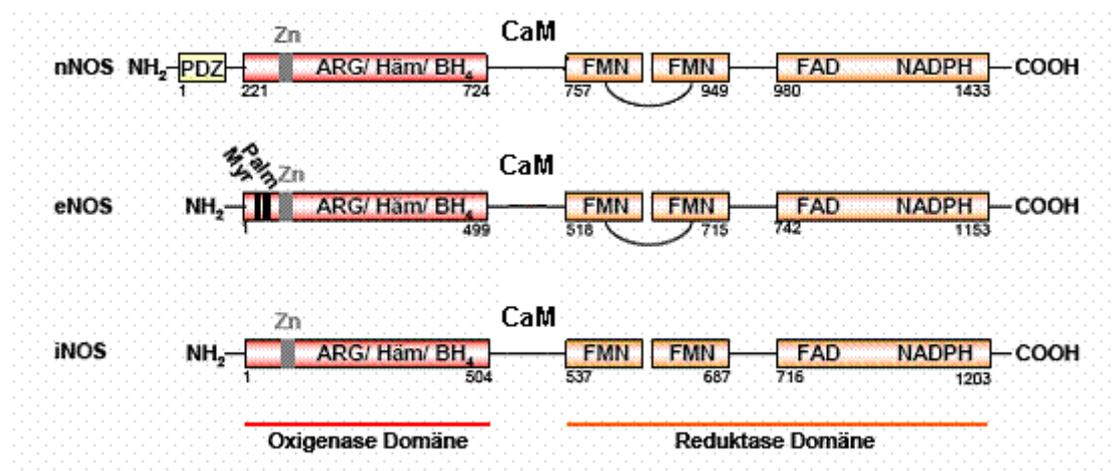


**Abb.9:** NO-Synthese. Aus der Aminosäure Arginin entsteht das NADPH abhängige Zwischenprodukt N-Hydroxy-Arginin. Dabei werden bei jedem gebildeten NO 1 NADPH oxidiert. Die Sauerstoffatome, die in NO und Citrullin gebunden werden stammen von verschiedenen Sauerstoffmolekülen (Husam et al. 1993).

Es werden drei Isoformen der NO-Synthasen unterschieden, die jeweils von einem anderen Gen kodiert werden. Das Gen der neuronalen Nitritoxidase (NOS1 oder nNOS) liegt auf dem langen Arm von Chromosom 12 (12q24.2), das der induzierbaren NOS (NOS2 oder iNOS) auf Chromosom 17 (17qen-q12) und das der endothelialen Nitritoxidase (NOS3 oder eNOS) auf Chromosom 7 (7q35-36) (Chartrain et al. 1994; Marsden et al. 1993; Xu et al. 1993).

Die Homologie zwischen den humanen Isoenzymen beträgt 51-57%. In katalytisch aktiver Form liegen alle drei Isoenzyme als Homodimere vor, die sich aus einer C-terminalen Reduktase- und einer N-terminalen Oxygenase Domäne zusammensetzen (Alderton et al. 2001). Die Reduktase Domäne enthält Bindungsstellen für die Cofaktoren NADPH, FAD und FMN während die Oxygenase Domäne Bindungsstellen für BH<sub>4</sub>, Häm und L-Arginin enthält. Die Reduktase- und Oxygenase Domänen werden durch eine Bindungsstelle für Calmodulin miteinander verbunden. Diese Struktur ist allen NO-Synthasen gemeinsam (Abb.10) (Alderton et al. 2001). Die eNOS hat als einzige NO-Synthase Bindungsstellen für Myristin- oder Palmitinsäure, was eine Assoziation mit der Membran ermöglicht (Fleming & Busse 2003). Die nNOS besitzt zusätzlich eine PDZ-Domäne, die aus etwa 90 Aminosäuren besteht

und eine globuläre Form aufweist. Über diese Domänen werden Proteininteraktionen vermittelt (Mungrue & Bredt 2004). PDZ leitet sich von den Anfangsbuchstaben der ersten drei Proteine ab, in denen PDZ-Domänen gefunden wurden. Das waren das synaptische Protein PSD95/SAP90 (*postsynaptic density protein*), das Septate Junction Protein *discs large* und das Tight Junction Protein *zonula occludentes* (ZO-1) (Sierralta & Mendoza 2004).



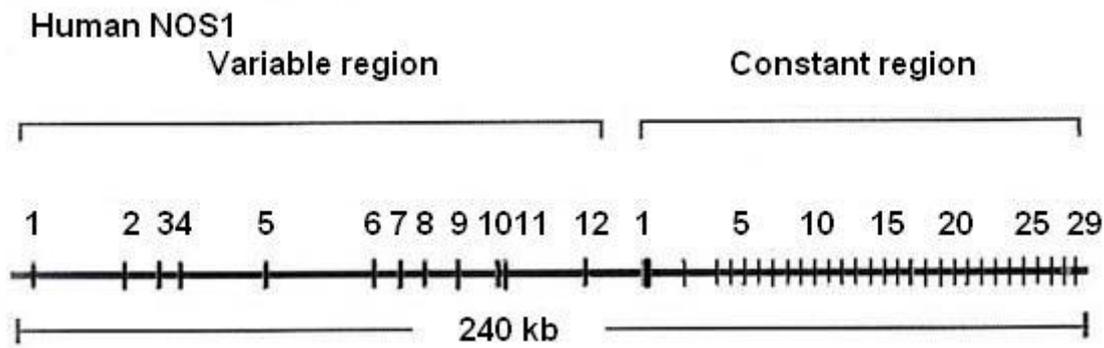
**Abb.10:** Domänenstruktur der humanen nNOS, eNOS und iNOS (Alderton et al. 2001)

NOS1 und NOS3 werden konstitutiv exprimiert. Sie sind kalzium- und calmodulinabhängig. Calmodulin reguliert eine Reihe von Zellfunktionen durch seine reversible kalziumabhängige Bindung an Zielenzyme. Es bindet bei erhöhtem Kalziumbedarf reversibel NOS1. Die NO-Produktion (Abb.9) wird dabei von einem unbekanntem Mechanismus ausgelöst. NOS1 katalysiert eine schrittweise NADPH- und sauerstoffabhängige Oxidation von L-Arginin, die NO bildet (Husam et al. 1993).

NOS1 und NOS3 besitzen im Gegensatz zur induzierbaren Nitritoxidase (NOS2 oder iNOS) die Fähigkeit, innerhalb weniger Minuten eine kleine Menge NO freizusetzen und sind zwei von wenigen Enzymen, die ein Häm und die Coenzyme Flavin-Adenin-Dinucleotid (FAD) und Flavinmononucleotid (FMN) innerhalb desselben Proteins enthalten (Xia & Zweier 1997).

### 2.3.3 NOS1

Das humane NOS1-Gen zeigt in der kodierenden Region sowie in den Initiierungsmustern der Transkription und dem Gebrauch der Exons einen hohen Grad an Übereinstimmung mit anderen Spezies, was dafür spricht, dass es lange während der Evolution konserviert wurde (Hall et al. 1994; Wang et al. 1998). Es erstreckt sich über eine Region von mehr als 240 kb (Abb.11). Das 1434 Aminosäuren lange NOS1-Protein des Menschen wird von 28 Exons kodiert, wobei sich der Translationspunkt in Exon2 und der Terminationspunkt in Exon29 befinden (Hall et al. 1994).



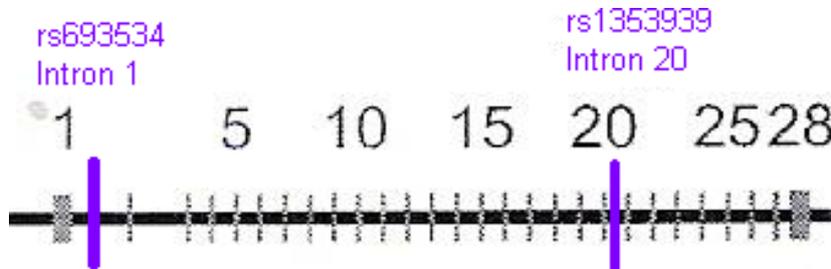
**Abb.11:** Genomische Organisation des menschlichen NOS1-Gens. Das Gen enthält zwölf alternative Exon1 in der variablen Region, wovon jedes separat in konstante Exons in 3'Richtung gespleißt wird. Die geschätzte Länge des Gens ist in der untersten Zeile der Abbildung angegeben (Zhang et al. 2004).

Das Gen wird in eine variable, die 12 alternativen Exon1-Varianten enthaltende, sowie eine konstante, die codierende Sequenz enthaltende Region unterteilt (Abb.11). Wang et al. konnten im NOS1 Gen neun Exon1 Varianten nachweisen, die für den Transkriptionsstart in verschiedenen Geweben verantwortlich zu sein scheinen (Wang et al. 1999).

Zhang et al. konnten drei weitere Exonvarianten entdecken. Diese 12 Exons sind über eine Region von 120 Kilobasenpaare (kb) verteilt. Da die kodierende Region in Exon2 beginnt, bewirken die unterschiedlichen Exon1 Varianten nicht die Bildung unterschiedlicher NOS1 Protein Isoformen. Sie sind für die gewebespezifische Expression von zahlreichen NOS1 mRNAs verantwortlich (Zhang et al. 2004).

In dieser Arbeit werden zwei Einzelnukleotidpolymorphismen SNP rs693534 und SNP rs1353939 im NOS1-Gen untersucht. Rs693534 befindet sich auf dem Intron1 in der 5'UTR.

Rs1353939 liegt auf dem Intron20. Bei beiden SNPs liegt ein Basenaustausch von Adenin und Guanin vor (Abb.12).



**Abb.12:** NOS1 Gen (konstante Region) mit SNPs rs693534 und rs1353939

### 2.3.4 NOS1 und kognitive Fähigkeiten

Der Zusammenhang zwischen kognitiven Fähigkeiten und dem NOS1 Gen wurde bisher nur an Nagetieren untersucht.

Im Allgemeinen gilt, dass bei älteren Nagetieren die neuronale Vernetzung abnimmt, während Defizite, die das Arbeitsgedächtnis und das räumliche Lernen betreffen, zunehmen (Lores-Arnaiz et al. 2006). Ratten, die in einer reizreichen und damit intelligenzfördernden Umgebung (enriched environments: EE) aufgezogen wurden, zeigten bessere kognitive Fähigkeiten und eine höhere neuronale Vernetzung, als jene Ratten, die in einer standardisierten Umwelt (standard environments: SE) aufgewachsen sind (Lores-Arnaiz et al. 2006). Lores et al. haben weiterhin festgestellt, dass sich EE ältere Tiere vor kognitiven Beeinträchtigungen möglicherweise über NO-abhängige Mechanismen der neuronalen Plastizität schützen können.

Dazu wurden die Leistung des Arbeitsgedächtnisses und die Vernetzung der Nervenzellen bei 27 Monate alten SE und EE Ratten miteinander verglichen. Die Leistung der EE –Nager war mit 66% höher als die der SE Ratten mit 41%. Ebenso war die zytosolische nNOS-Aktivität bei den EE-Ratten um 155% und die mitochondriale nNOS-Aktivität um 73% höher als bei den SE Ratten. Die mitochondriale NOS Protein Expression im Gehirn ist ebenfalls signifikant höher ausgefallen. Die mitochondriale NOS wurde als nNOS $\alpha$  identifiziert, die in Mäusen und Ratten vorkommt (Lores-Arnaiz et al. 2006).

In einer anderen Studie wurde die kognitive Leistungsfähigkeit bei drei Monate alten nNOS-knock-out-Mäusen (nNOS KO) untersucht (Kirchner et al. 2004; Weitzdoerfer et al. 2004).

Dabei wurden das Morris Wasser Labyrinth (*Morris water maze: MWM*) und das multiple T-Labyrinth (*multiple T-maze: MTM*) verwendet. Das Morris Wasserlabyrinth besteht aus einem Swimmingpool mit einer entweder für die Tiere sichtbaren oder knapp unter der Wasseroberfläche angebrachten Plattform. Da es energetisch günstiger ist, sich auf der Plattform vom Schwimmen auszuruhen, ist es Ziel der Versuchstiere, die Plattform aufzusuchen. Dabei ist es wichtig, sich die Position der Plattform anhand von Raumkoordinaten einprägen zu können, um möglichst gezielt dort hinzuschwimmen. Das multiple T-Labyrinth dient ebenfalls dem „Ortslernen“. Es existieren 3 verschiedene Wege, um in die Futterkammer zu gelangen. Bei diesem Experiment gilt es herauszufinden, welchen Weg die Maus wählt, wenn einer oder zwei Wege blockiert werden und ob sie den strategisch günstigeren Weg ausgewählt hat.

Weitzdoerfer und Kollegen kamen zu dem Ergebnis, dass nNOS KO Mäuse eine beeinträchtigte räumliche Orientierung im MWM aufweisen. Damit wird die Bedeutung von nNOS für kognitive Fähigkeiten wie Verarbeitung, Merkfähigkeit und Erinnerungsvermögen bestätigt (Weitzdoerfer et al. 2004). Kirchner et al. konnten dies ebenfalls feststellen und führten dies auf direkte Reaktionen von nNOS/NO und/oder auf eine spezifische Störung von Proteinen im Hippocampus zurück (Kirchner et al. 2004).

Law et al. konnten die Bedeutung von NOS für Lernen und Gedächtnis anhand eines Experiments mit sechs und 24-26 Monate alten Long-Evans Ratten nachweisen, indem sie die Protein-Expression und die Aktivität von nNOS und iNOS gemessen haben. Die nNOS-Expression im Hippocampus und Kortex war bei den älteren Ratten deutlich geringer als bei den sechs Monate alten Ratten, während die iNOS Expression erhöht war.

Weiter wurden bei den älteren Ratten zwei unterschiedliche Gruppen miteinander verglichen. Der Unterschied bestand darin, dass bei der einen gleichaltrigen Gruppe kognitive Defizite vorlagen, die mithilfe des bereits erwähnten Morris Wasser Labyrinth diagnostiziert wurden. Dies führte zu dem Ergebnis, dass die nNOS Expression bei diesen Ratten signifikant geringer, die iNOS Expression jedoch deutlich höher ausfiel als bei der Gruppe von Ratten, die keine Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten aufwies.

Es ist daher anzunehmen, dass sowohl das Alter als auch eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Abfall der nNOS-Aktivität assoziiert ist, was sich auf den Lern- und Gedächtnisprozess negativ auswirkt (Law et al. 2002).

### 2.3.5 Assoziation von NOS1 mit psychischen Krankheiten

Die Resultate aus Tiermodellen weisen auf eine Beteiligung der Nitritoxid Synthasen an Gedächtnisprozessen hin. Hinweise über eine Beteiligung von NOS1 bei kognitiven Leistungen lassen sich von NOS1 in Assoziation mit neuronal-psychischen Erkrankungen ableiten.

Die Alzheimer Erkrankung wird zu den neurodegenerativen Krankheiten gezählt. Sie ist durch einen progressiven Verfall von kognitiven Fähigkeiten charakterisiert, was vor allem das Gedächtnis betrifft und sich im sprachlichen Ausdruck und der Orientierung widerspiegelt (Maccioni et al. 2004).

Exon 1c und Exon 1f der neun variablen codierenden Abschnitte des NOS1 Gens treten im Gehirn am häufigsten auf. Ein funktioneller SNP in Exon 1c und ein Polymorphismus in Exon 1f, welche aus Minisatelliten bestehen und sich aus short (S) und long (L) Allelen zusammensetzen, wurde von Galimberti et al. in einer Studie an 184 Alzheimerpatienten und 144 gesunden Personen gleichen Geschlechts und Alters untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass das Exon1f-VNTR short Allel im NOS1 Gen bei den erkrankten Patienten mit 55% häufiger auftrat als bei der Kontrollgruppe (44%). Ebenso war der S/S Genotyp bei den Alzheimerpatienten mit 28% häufiger vertreten als bei den gesunden Probanden (14%). Das S Allel wies eine hohe signifikante Interaktion mit dem ApoE-e4 Allel auf und stellt damit ein erhöhtes Risiko für die Alzheimererkrankung dar. Der Exon1c G-84APolymorphismus hingegen zeigte keinerlei Signifikanz (Galimberti et al. 2007).

In einer weiteren Studie wurde die alters- und stadiumabhängige Anhäufung von *Advanced-Glycation-End Products* (AGEs) der Gedächtnisverlusterkrankung und ihrer Beziehung zur Bildung von neurofibrillären Ausläufern und neuronalem Zelltod erforscht (Luth et al. 2005). Für diesen Zweck wurde die Verteilung der AGEs in den Nervenzellen und der Neuroglia des auditorischen Kortexes des superioren temporalen Gyrus analysiert. Bei den AGEs handelt es sich um Verbindungen, die bei der Reaktion von Aminosäuren und reduzierenden Zuckern (Maillard-Reaktion) entstehen. Sie können sich sowohl bei der Lebensmittelverarbeitung als auch durch die Reaktion des Blutzuckers mit Serumproteinen bilden. In dieser Studie wurde eine Kontrollgruppe aus jungen und alten Personen mit im Früh- und Spätstadium erkrankten Alzheimerpatienten verglichen. Gleichzeitig wurde das gemeinsame Auftreten der AGEs in bezug auf typische Merkmale der Alzheimerkrankheit untersucht. Dies geschah unter

anderem mit Hilfe von nNOS, welches als Marker für nitrooxidativen Stress eingesetzt wurde. Luth et al. kamen zu dem Ergebnis, dass der Prozentsatz von AGE positiven Nervenzellen mit zunehmendem Alter und bei Alzheimerpatienten steigt und zu einem Fortschreiten der Krankheit führt. Der neurodegenerative Marker nNOS zeigte zugleich ein gemeinsames Auftreten mit AGEs (Luth et al. 2005).

Bei einem anderem Experiment ist der temporale Kortex von verstorbenen Alzheimerpatienten auf die Expression von NOS1 und NOS2 sowie auf Nitrotyrosin, welches eine Endprodukt der Proteinnitrierung ist, untersucht worden (Fernandez-Vizarra et al. 2004). Mit Hilfe von immunzytochemischen Verfahren sind nNOS immunreaktive Nervenzellen gefunden worden, die über die gesamte Chronik der AD (*alzheimer disease*)-Evolution gesehen, große und kleine multipolare und pyramidale Morphologien aufweisen. Ebenso wurde eine Immunantwort von iNOS und Nitrotyrosin in pyramidalähnlichen kortikalen Nervenzellen und Gliazellen entdeckt. Fernandez-Vizarra et al. gehen von einer Wechselwirkung innerhalb aller spezifisch neurodegenerativen Veränderungen der Alzheimererkrankung aus, wobei Nitritoxid ein Indiz für den neuronalen Tod bei AD liefert (Fernandez-Vizarra et al. 2004).

Venturelli et al. konnten feststellen, dass der -276 C/T Polymorphismus im NOS1 Gen mit einem erhöhtem Risiko für das Auftreten der Frontotemporallappendegeneration (FTLD) verbunden ist. Dieses Krankheitsbild ist durch eine Abnahme der Gedächtnisleistung mit Beeinträchtigung vor allem im Denkvermögen und der Urteilskraft charakterisiert, welche zu dem Krankheitsbild Alzheimer-Demenz gezählt werden. Dabei wurden 89 Personen, die an unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen (71 FTLD-, 12 PSP-, 6 CBD-Patienten) litten, mit 190 gesunden Probanden gleichen Alters verglichen. Der C/T Basenaustausch war mit 40,4% bei den erkrankten Patienten häufiger vertreten als bei der Kontrollgruppe (Venturelli et al. 2008).

Eine weitere Erkrankung, die mit kognitiven Defiziten einhergeht, ist die Schizophrenie. Hier handelt es sich um eine Form der endogenen Psychose, die durch ein Nebeneinander von gesunden und veränderten Erlebnis- und Verhaltensweisen gekennzeichnet ist. Dazu zählen unter anderem Denkstörungen, Wahn und Halluzinationen (Pschyrembel 2002).

Es konnte wie bei der Alzheimererkrankung nachgewiesen werden, dass sowohl bei verstorbenen als auch bei lebenden Schizophreniepatienten eine deutliche Erhöhung der NO-

Konzentration und NOS-Aktivität im Gehirn vorlagen (Das et al. 1995; Herken et al. 2001; Karson et al. 1996).

Eine andere Forschungsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte NOS-Aktivität bei Schizophreniepatienten vorlag, indem die Blutkörperchen medikament-naiver Schizophrenie-erkrankter mit einer Kontrollgruppe und medikament-behandelten Schizophreniepatienten verglichen wurden (Das et al. 1995). Herken et al. konnten bei einem Vergleich der schizophrenen Personen mit einer Kontrollgruppe ebenfalls eine deutliche Erhöhung des Nitritoxid-Spiegels bei den Erkrankten in den Erythrozyten nachweisen (Herken et al. 2001). Diese Untersuchungen weisen darauf hin, dass bei Schizophreniepatienten eine NO-Überproduktion vorliegen könnte. Die überhöhte Konzentration dieses Neurotransmitters könnte sich zytotoxisch auf die Nervenzellen auswirken und einen oxidativen Stress im Gewebe verursachen, was die kognitiven Defizite erklären könnte.

Shinkai et al. untersuchten einen Polymorphismus in Exon29 des NOS1 Gens an 215 Schizophreniepatienten und 182 gesunden Probanden. Der Austausch der Base C/T war bei den Schizophrenieerkrankten mit 95% häufiger vertreten als bei der Kontrollgruppe und stellt damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Schizophrenie dar (Shinkai et al. 2002).

Die dargestellten Studien zur Assoziation von NOS1 Polymorphismen mit Alzheimer und Schizophrenie weisen auf einen Einfluss des Enzyms auf kognitive Leistungsfähigkeit hin. Inwiefern dieses Enzym einen möglicherweise generellen Effekt auf Kognition und speziell das Arbeitsgedächtnis haben könnte, wurde bisher nur anhand von Nagetierstudien demonstriert.

Aus den obigen Ergebnissen kann die Hypothese aufgestellt werden, dass sich eine erhöhte Konzentration von NO und der NOS Expression günstig auf kognitive Leistungen auswirken, während eine Überproduktion zum Zelltod führen kann und in Zusammenhang mit oxidativem Stress steht. Dieser Prozess könnte für kognitive Defizite ausschlaggebend sein.

## 2.4 Fragestellung

Es gilt heute als gesichert, dass eine genetische Komponente bei der allgemeinen Intelligenz vorliegt. Das Ausmaß der genetischen Beteiligung wird jedoch unterschiedlich bewertet. Assoziationsstudien sind eine sensitive Methode, um auf molekulargenetischer Ebene nach Suszeptibilitätsgenen mit kleinen Effekten bei komplexen Begriffen wie Intelligenz zu suchen.

NOS1 wurde im Literaturüberblick als interessantes Kandidatengen im Rahmen der Kognition ausgewiesen. Signifikante Assoziationen in Bezug auf kognitive Leistungen ergaben sich sowohl bei neuronal-psychischen Erkrankungen wie Alzheimer und Schizophrenie als auch bei Tierstudien (Das et al. 1995; Fernandez-Vizarra et al. 2004; Galimberti et al. 2007; Grasmann 2001; Karson et al. 1996; Kirchner et al. 2004; Lores-Arnaiz et al. 2006; Roskams 1994; Snyder et al. 2001; Weitzdoerfer et al. 2004).

Ziel der vorliegenden Studie ist es, Zusammenhänge zwischen den Polymorphismen des NOS1-Gens rs693534/rs1353939 und den Leistungen in einem Intelligenztest an einer gesunden deutschen Population zu erfassen. Dazu wurden Allel- und Genotypfrequenzen von 286 neuropsychiatrisch gesunden Personen aus dem Einzugsbereich Münchens bestimmt. Bei allen Probanden wurde ein Intelligenztest (HAWIE-R) durchgeführt. Die Allel- und Genotypfrequenz wurde in Beziehung zur Testleistung ausgewertet.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung

Vor der Studiendurchführung wurden die Teilnehmer über die Zweckmäßigkeit und die Bedeutung der Studie aufgeklärt. Darüber hinaus wurden sie über die Anonymisierung aller von ihnen erhobenen Daten einschließlich der Ergebnisse der Blutproben informiert. Das freiwillige Mitwirken jedes einzelnen Probanden wurde anhand von Einverständniserklärungen schriftlich festgehalten.

#### 3.2 Studienteilnehmer

Die Rekrutierung der Teilnehmer (Tab.3) erfolgte durch Zufallsauswahl aus der Gesamtbevölkerung Münchens. Voraussetzung war, dass die Probanden deutscher Abstammung waren (beide Eltern und Großeltern mussten aus Deutschland stammen). In das Probandenkollektiv wurden nicht verwandte Personen aufgenommen, deren Selektion in einem mehrstufigen Verfahren erfolgte, um Personen mit neuropsychiatrischen Erkrankungen oder Verwandte mit neuropsychiatrischen Erkrankungen auszuschließen.

**Tab. 3:** Beschreibung der Probandengruppe nach Geschlecht und Schulabschluss

<b>Geschlecht</b> [n (%)]		<b>Schulabschluss</b>	<b>Gesamt</b> [n]
Männlich	Weiblich	[n (%)]	
122 (43)	164 (57)	72 (25) Hauptschule 86 (30) Realschule 128 (45) Gymnasium	286

Nach dem Erhalt einer positiven Rückantwort auf ein Einladungsschreiben wurde ein standardisiertes Telefonscreening durchgeführt, um neuropsychiatrische und hirnorganische Erkrankungen der angerufenen Person und deren Verwandten ausschließen zu können. Das Gespräch beinhaltete die Befragung nach Medikamenteneinnahme, Medikamentenabusus, Alkohol-, Drogenkonsum, Alkohol- und Drogenabhängigkeit. Außerdem sollte Stellung zu depressiven und manischen Verstimmungen, Suizidversuchen, Angst- und Essproblemen

genommen werden. Ferner sollten Angaben über psychiatrische Konsultationen, neurologische Behandlungen und psychiatrische Aufenthalte gemacht werden, falls diese in Anspruch genommen worden waren. Wenn einer dieser Punkte zutraf, führte dies zum Studienausschluss.

Wenn das Screening unauffällig war, erfolgte die Übersendung einer ausführlicheren, schriftlichen somatischen und psychiatrischen Anamnese I für die Testperson. Darin wurde nochmals schriftlich nach der Abstammung, nach allgemeinen Vorerkrankungen und vor allem nach studienrelevanten Erkrankungen wie Gemütskrankungen (Depression, Manie), Abhängigkeiten (Alkohol, Medikamente, Drogen) und psychischen Problemen (Essprobleme, Zwänge, Ängste) gefragt. Eigene Selbstmordversuche, sowie Selbstmordversuche und Selbstmorde bei Verwandten sollten aufgeführt werden. Falls eine der Fragestellungen mit einer der genannten Erkrankungen oder psychischen Problemen beantwortet wurden, führte dies zum Studienausschluss. Ferner wurde über Geburtsort, Alter, Größe, Gewicht und Händigkeit Auskunft gegeben. Eine Sozialanamnese mit Angabe des Schulabschlusses und des Berufes wurde bei den Verwandten gestellt.

### 3.3 Klinisches Interview

Wenn die sich zur Verfügung stellenden Probanden die Studienkriterien erfüllt hatten, wurden sie zu einem umfassenden Interview in die Klinik eingeladen (Tab.4).

**Tab. 4:** Struktur der klinischen Befragung

Körperliche Untersuchung
<i>Mini-Mental-State-Test</i>
Strukturiertes klinisches Interview I
Strukturiertes klinisches Interview II
<i>Family History Assessment Module</i>
Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar

Der *Mini-Mental-State-Test* (MMST) wurde von Marshal F. Folstein 1975 entwickelt. Er wird zur Beurteilung des Vorliegens von demenziellen Erkrankungen eingesetzt und hat sich im klinischen Alltag als zuverlässiges Hilfsmittel zur Erstbeurteilung sowie zur Verlaufsbeobachtung eines Patienten erwiesen. Er umfasst eine standardisierte körperliche und neurologische Untersuchung, um studienrelevante Vorerkrankungen klinisch auszuschließen. Der MMST wurde in dieser Studie bei Personen ab 60 Jahren durchgeführt und behandelt die Aufgabenfelder Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache. Die Auswertung wird anhand einer von 0 bis 30 Punkten reichenden Skala vorgenommen. Bei einer Punktzahl unterhalb von 26 Punkten liegt ein pathologisches kognitives Defizit vor (Cockrell & Folstein 1988; Folstein et al. 1975), entsprechend wurden Probanden mit einem MMST-Punktwert von  $\leq 26$  Punkten ausgeschlossen.

Nach dem MMST erfolgte das strukturierte klinische Interview (SKID) zur Diagnostik psychischer Störungen gemäß der Klassifikation des *Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders* (DSM-IV) der *American Psychiatric Association* (Wittchen (1) et al. 1996; Wittchen (2) et al. 1996; Wittchen et al. 1997). Es liegt in zwei getrennten Fassungen vor. SKID I ist ein Verfahren zur Diagnosefindung von Achse I Störungen (Psychopathologie). Damit können affektive Syndrome und Störungen, psychotische Syndrome und Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen und Essstörungen festgestellt werden. SKID II dient zur Erfassung von Persönlichkeitsstörungen in Bezug auf Achse II. Die Differenzierung erfolgt in selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzisstische, Borderline und antisoziale Persönlichkeitsstörungen. Weiterhin erfolgte eine Befragung zu psychosozialen Beeinträchtigungen (DSM-IV Achse IV) und es wurde eine globale Beurteilung der Leistungsfähigkeit (DSM-IV Achse V) durchgeführt. Achse IV und Achse V unterscheiden sich zeitlich nach Befragung über derzeitige und frühere Beeinträchtigungen. Es können psychiatrische oder allgemeinmedizinische Patienten, aber auch Bevölkerungsgruppen, die sich nicht mit psychischen Störungen vorstellen, untersucht werden. Wenn einer der aufgeführten Punkte Hinweise auf Persönlichkeitsstörungen ergab, wurden diese hinterfragt und führten gegebenenfalls zum Studienausschluss.

Mit Hilfe des *Family History Assessment Module*-FHAM (Rice et al. 1995) wurden bei Verwandten ersten Grades psychiatrische Diagnosen wie Alkoholprobleme, Drogen-, Medikamentenabusus, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische

Störung, Aufsuchen psychiatrischer Hilfe, psychiatrisch stationäre Aufenthalte beurteilt. Wenn eine der Aussagen der Probanden auffällig war, wurden diese von der Studie ausgeschlossen.

Abschließend wurden Fragen zur Belastungs- und Bewältigungsdiagnostik mit Hilfe des Leipziger Ereignis- und Belastungsinventars – LEBI (Richter & Guthke 1996) gestellt. Kritische Lebensereignisse werden hier als raum-zeitlich begrenzte Ereignisse konzipiert, die die normale Lebensroutine unterbrechen und vom Individuum Wiederanpassungsleistungen erfordern. Daraus ergeben sich Informationen, wie die einzelnen Personen auf diese Vorkommnisse reagieren und wie sie sich auf ihre Persönlichkeitsentwicklung und das gesundheitliche Wohlbefinden auswirken. Im Rahmen des strukturierten Interviews kann der Interviewer auch Zusatzfragen stellen. Die Lebensereignisse und –belastungen werden retrospektiv erfasst. Der LEBI besteht aus zwei Teilen. Der erste Abschnitt enthält 50 Fragen zu Lebensereignissen und -belastungen für Personen zwischen 18 und 60 Jahren und einen Zusatzteil mit 10 Punkten für Studierende. Eine Einteilung erfolgt hierbei in fünf Bereiche:

1. Allgemeine soziale Situationen
2. Berufliche Situationen
3. Partnersituationen
4. Familiensituationen
5. Traumatische Erlebnisse

Im zweiten Teil sind Fragen zu 16 Lebenszielen und –werten enthalten. Es interessiert hier der Zusammenhang zwischen dem Belastungsgrad kritischer Lebensereignisse und persönlich wichtiger Lebensziele. Durch Summenbildungen und Multiplikationen anhand vorgegebener Punktwerte wurden in einem standardisierten Auswertungsprotokoll Belastungswerte errechnet. Eine Testnormierung an einer repräsentativen Stichprobe wurde nicht durchgeführt. Der klinische Anwender gewinnt nach der Auswertung einen subjektiven Überblick über Personenmerkmale, soziale und ökologische Kontextmerkmale, Ereignismerkmale und Merkmale der Lebensereignisbewältigung (Richter & Guthke 1996). Auffällige Persönlichkeitsstrukturen wurden unter Berücksichtigung der anderen Tests mit der Studienleitung diskutiert und Probanden gegebenenfalls ausgeschlossen.

## 3.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision

### 1991 (HAWIE-R)

Neben dem klinischen Interview wurde bei allen Probanden ein Intelligenztest durchgeführt. Der nach dem Konzept von David Wechsler entwickelte HAWIE-R ist ein Intelligenztest für die Individualdiagnostik für die Altersgruppen von 16-74 Jahren. Er besteht aus 11 Untertests die sich in 5 Handlungs- und 6 Verbalteile (Tab.5) gliedern. Dieses Verfahren eignet sich zur Einschätzung des allgemeinen geistigen Entwicklungsstandes und der Untersuchung von alters-, milieu- oder krankheitsbedingten Lebensbeeinträchtigungen in bestimmten Bereichen. Das Vorgehen und die Bewertung erfolgten nach dem Manual von Tewes 1994 (Tewes 1994).

**Tab. 5:** Die Untertests des HAWIE-R

<b>Verbalteil</b>	<b>Handlungsteil</b>
Allgemeines Wissen	Bilderergänzen
Zahlennachsprechen	Bilderordnen
Wortschatz-Test	Mosaik-Test
Rechnerisches Denken	Figurenlegen
Allgemeines Verständnis	Zahlen-Symbol-Test
Gemeinsamkeiten finden	

#### 3.4.1 Der Verbalteil

Der Verbalteil beinhaltet allgemein grundlegende Fragen, die Auskunft darüber geben, ob die zu prüfende Person verbal-theoretisch begabt ist.

##### **Allgemeines Wissen:**

Wechsler weist darauf hin, dass die Leistung in diesem Test von der Bildung und der kulturellen Erfahrung des Probanden abhängig ist, aber dennoch einen guten Indikator seiner intellektuellen Kapazitäten darstellt, weil das Wissensniveau die Aufgeschlossenheit der Person gegenüber der Umwelt widerspiegelt (Zimmerman et al. 1973).

Der Untertest wird vorwiegend durch den Verbalfaktor beschrieben und weist wenig spezifische Varianz auf (Cohen 1952). Die Wissensbereiche sind sehr heterogen gehalten. Es

wurde Wert darauf gelegt, keine schwierigen Wörter bei der Aufgabenkonstruktion zu verwenden, damit ein vom Wortschatz unabhängiger Wissensaspekt hervorgehoben wird (Tewes 1994). Auch akademisches und spezialisiertes Wissen soll nicht Bestandteil dieses Subtests sein (Blöink 2006). Bei den Fragen sind maximal 24 Rohpunkte zu erzielen. Für jede richtige Antwort gibt es einen Punkt. Frage 15 lautet beispielhaft: *Wer entwickelte die Relativitätstheorie?*

### **Zahlennachsprechen:**

Diese Prüfung scheint nur geringe Bedeutung für das intellektuelle Leistungsniveau zu haben. Misserfolge können durch Aufmerksamkeitsstörungen oder erhöhte Prüfungsangst begründet sein (Tewes 1994). Andererseits treten Leistungsausfälle bei Probanden mit speziellen Defekten und hirnorganischen Erkrankungen auf, wodurch die klinische Bedeutung dieses Untertests zum Ausdruck kommt (Matarazzo 1982).

Dieser Untertest besteht aus jeweils sieben Aufgaben für das Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts. Jede Aufgabe besteht aus zwei Durchgängen. Für jede korrekt nachgesprochene Zahlenreihe nach einmaliger akustischer Darbietung gibt es einen Punkt. Somit ist die maximale Rohpunktzahl 28.

Die erste Zahlenreihe beim ersten Durchgang des vorwärts Nachsprechens lautet beispielhaft 5-8-2; bis zur siebten Zahlenreihe kommt jeweils eine Zahl hinzu.

### **Wortschatz-Test:**

Dieser Untertest stellt ein hervorragendes Maß der allgemeinen Intelligenz des Probanden dar. Die Leistung gibt Auskunft über die Lernfähigkeit und die verbale Informationsbreite der Person und ist weitgehend unabhängig vom Lebensalter (Matarazzo 1982). Dem Proband werden Wörter genannt, deren Bedeutung er umschreiben soll.

32 Wörter, die nach aufsteigender Schwierigkeit angeordnet sind, müssen definiert werden. Jede richtige Antwort wird mit einem Punkt bewertet. Es gibt maximal 32 Rohpunkte.

Die erste Frage ist beispielsweise die Bedeutung von *Apfel*, die 32. Frage ist die Erklärung des Wortes *Geoid*.

### **Rechnerisches Denken:**

Diese Aufgabenbewältigung gilt als Maß für die geistige Beweglichkeit (Tewes 1994). Ausschlaggebend ist hier das Konzentrationsvermögen (Rapaport 1953). Die mathematischen

Fragen beschäftigen sich mit lebensnahen Situationen und erfordern nur die Grundrechenarten (Matarazzo 1982).

Der Test ist aus 14 Rechenaufgaben zusammengesetzt, die zunehmend schwieriger werden. In den ersten neun Aufgaben ist jeweils ein Punkt bei richtiger Antwort zu erreichen und bei den letzten fünf Aufgaben maximal zwei Punkte (abhängig von der Beantwortungszeit). Die Maximalrohpunktzahl liegt bei 19.

Die siebte Frage lautet exemplarisch: *Sie wollen 24 km weit wandern und schaffen 3 km in der Stunde. Wie viele Stunden benötigen Sie für die gesamte Strecke?*

### **Allgemeines Verständnis:**

Dieser Untertest erfasst die generelle Fähigkeit, Erfahrungen zu verwerten (Matarazzo 1982) sowie die Fähigkeit zum logischen Denken (Wechsler 1964). Ferner wird das praktische Urteilsvermögen bewertet (Cohen 1952; Rapaport 1953). Dabei wird zwischen zwei Abstraktionsebenen unterschieden, die sich aus oberflächlichen und differenzierten Antworten zusammensetzen. Bedeutsame Korrelationen mit anderen Intelligenztests bestehen nicht (Tewes 1994).

Es sind 13 Fragen zum allgemeinen Verständnis aufgeführt. Jede Frage kann maximal mit zwei Punkten bewertet werden, je nach der Qualität der Antwort. 26 Rohwertpunkte sind möglich. Nach 4 falsch- oder unbeantworteten Aufgaben in Folge wird der Test abgebrochen.

Frage fünf lautet exemplarisch: *Warum muß man Steuern zahlen?*

### **Gemeinsamkeitenfinden:**

Diese Aufgabenstellung gibt Auskunft über die logische Struktur der Denkprozesse (Matarazzo 1982; Wechsler 1964). Dabei wird zwischen oberflächlichen und wesentlichen Denkprozessen unterschieden, so daß dieser Untertest das allgemeine Abstraktionsvermögen bewertet (Tewes 1994). Wortschatz und sprachliche Fähigkeiten spielen hier eine große Rolle (Cohen 1952; Furth & Milgram 1965).

Beim Gemeinsamkeitenfinden werden zwei Begriffe vorgegeben, für die der Proband eine Gemeinsamkeit (einen Oberbegriff) nennen soll.

16 Wortpaare werden genannt. Je nach der Qualität der Antwort sind bis zu zwei Punkte zu erzielen. Maximal sind 32 Rohpunkte möglich.

Frage drei ist zum Beispiel nach der *Gemeinsamkeit von Mantel und Anzug*.

### 3.4.2 Der Handlungsteil

Der Handlungsteil gibt Auskunft über die praktische Begabung des Probanden.

#### **Bilderergänzen:**

Es geht hier um die Fähigkeit, wesentliche von unwesentlichen Details zu unterscheiden (Wechsler 1964). Ferner wird hier nach der Wahrnehmbarkeit und der Identifikation bekannter Gegenstände gefragt. Dies hängt davon ab, wie vertraut diese dem Probanden sind. Differenziert wird hier im unteren Intelligenzbereich (Matarazzo 1982).

Es liegen nur wenige Validitätsstudien vor (Tewes 1994). Auf einer Bildvorlage muss ein fehlendes Teil entdeckt und benannt werden. Es existieren 17 Bildvorlagen, auf denen jeweils ein bedeutsames Detail fehlt. Maximal sind 17 Rohpunkte zu erreichen.

#### **Bilderordnen:**

Diese Aufgabenbewältigung erfasst die Fähigkeit der Versuchsperson, die Gesamtsituation innerhalb einer bestimmten Zeit möglichst schnell zu verstehen und die Bedeutung der Einzelaspekte richtig einzuschätzen (Tewes 1994). Dieser Test ist ein guter Indikator der sozialen Intelligenz und analysiert die fluide und kristalline Intelligenz (Kaufman & Lichtenberger 1999; Matarazzo 1982).

Auf visuellem Weg müssen komplexe Handlungsabläufe erfasst werden. Zehn Serien mit Bildern, die kleine Geschichten erzählen, werden dem Probanden vorgelegt. Je nach Lösungszeit und Reihenfolge sind bei der ersten Serie höchstens zwei Punkte möglich, bei den folgenden neun Serien bis zu sechs Punkte. Die Maximalrohpunktzahl ist 56.

#### **Mosaik-Test:**

Der Proband wird gefordert, Formen wahrzunehmen, sie zu analysieren und in seine einzelnen Komponenten zu zerlegen (Matarazzo 1982). Dieser Test erfasst das Vermögen zum problemlosen Denken (Davis et al. 1966) und eignet sich hervorragend zur Prüfung der allgemeinen Intelligenz (Tewes 1994). Ferner gibt er Auskunft darüber, wie der Teilnehmer unter Zeitdruck reagiert (Doppelt & Wallace 1955).

Es sind neun mehrfarbige Würfel vorhanden und neun Kärtchen mit Mustern, die mit den Würfeln nachgebaut werden sollen. Für die ersten zwei Muster gibt es je nach Lösungszeit maximal zwei Punkte, für Muster drei und vier maximal sechs Punkte und für die Muster fünf

bis neun höchstens sieben Punkte. Die Maximalpunktzahl liegt bei diesem Untertest bei 51 Rohpunkten.

#### **Figurenlegen:**

Es wird die Vertrautheit mit Formen erfasst, indem die Fähigkeit geprüft wird, einzelne Teile konkreter Figuren zu erkennen und zu einem Ganzen zusammenzufügen (Matarazzo 1982). Dieser Untertest spiegelt die nonverbale Intelligenz wider (Cohen 1952) und ermöglicht eine qualitative Analyse des Arbeitsstils (Tewes 1994).

Der Test besteht aus vier Kartonfiguren mit Einzelteilen, die jeweils in einem bestimmten Zeitfenster zu einer Figur zusammengesetzt werden müssen. Bei Figur eins sind maximal acht Punkte, bei Figur zwei zwölf Punkte, bei Figur dreizehn Punkte und bei Figur vier elf Punkte zu erzielen. Dies ergibt einen maximalen Rohpunktwert von 41.

#### **Zahlen-Symbol-Test:**

Dieser Untertest erfasst die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit und das Konzentrationsvermögen bei Routineaufgaben (Hilger & Kasper 2002; Tewes 1994). Die Leistung ist vom Grad der emotionalen Belastbarkeit und vom Alter abhängig (Matarazzo 1982; Tewes 1994). Es besteht ein enger Zusammenhang zur motorischen Geschwindigkeit (Burik 1950; Murstein & Leopold 1961).

Willkürlich aufeinander folgende Zahlen von eins bis neun müssen durch Strichsymbole innerhalb eines Zeitfensters von 90 Sekunden schriftlich definiert werden. Pro richtiger Zuordnung eines Symbols zu einer Zahl wird ein Punkt vergeben. Es sind 93 Rohwertpunkte zu erzielen.

### **3.4.3 Testauswertung**

Die Leistungen in den verschiedenen Untertests wurden zunächst als Rohpunkte auf Skalen unterschiedlicher Länge quantifiziert. Die maximale Rohpunktzahl ist bei der obigen Darstellung (3.4.1 und 3.4.2) eines jeden Untertests angegeben.

Um die Leistungen in den verschiedenen Untertests vergleichbar zu machen, wurde die Rohpunktverteilung in eine äquivalente Wertpunktverteilung transformiert, die immer einen Mittelwert von zehn Punkten und eine Standardabweichung von drei Punkten aufweist.

Die Rohwerte können in verschiedene Wertpunkte transformiert werden (Wertpunkte A oder Wertpunkte B).

Die Wertpunkte A sind die Abweichungswerte von den Erwartungswerten der Altersgruppe von 20-34 Jahren. Diese Werte dienen der altersspezifischen Intelligenzquotienten (IQ)-Bestimmung. Den IQ berechnet Wechsler, indem er die Wertpunktsomme A für jede Altersgruppe gesondert in IQ-Werte umrechnet. Die aus dem Wertpunktergebnis A anhand von Alterstabellen abgeleiteten altersspezifischen IQ-Werte haben einen Mittelwert von 100 Punkten und eine Standardabweichung von 15 Punkten.

Über die Wertpunkte B ist ein Vergleich der Rohwerte mit anderen Referenzgruppen möglich. Es können zum Beispiel die Wertpunkte für die Abweichung von den Altersnormen eingetragen werden oder die Wertpunkte für Probanden, die das Gymnasium besuchen oder Abitur haben.

Es wird unterschieden nach Verbal-IQ (Summe der Wertpunkte der sechs Verbaltests), Handlungs-IQ (Summe der Wertpunkte der fünf Handlungstests) und Gesamt-IQ (Summe der Wertpunkte aller elf Untertests). Der Gesamt-IQ repräsentiert das allgemeine geistige Leistungsvermögen. Differenzen zwischen Handlungs- und Verbal-IQ lassen auf eine eher praktische oder verbal-theoretische Begabung schließen. Verminderte Leistungen sollten stets vor dem Hintergrund milieuspezifischer Einflüsse und möglicher krankheits- oder verletzungsbedingter Behinderungen analysiert werden (Tewes 1994). Die Berechnung von Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ wird durch nahezu alle faktorenanalytischen Studien gerechtfertigt (Blöink 2006).

### 3.5 DNA-Extraktion

Von allen Probanden wurde Blut venös abgenommen. Die Monovetten enthielten EDTA, um die Gerinnung des gewonnenen Blutes zu verhindern. Die Proben wurden kodiert, um Anonymität zu gewährleisten und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert. Aus 10ml Blut erfolgte mit dem QiaAmp DNA blood Maxi Kit (Firma Quiagen, Hilden, Germany) gemäß der vorgegebenen Anleitung (Abb.13) die Extraktion der genomischen DNA.

#### 1. Vorbereitung der Blutproben und Zellyse

Nach dem Auftauen des EDTA-Blutes bei Raumtemperatur wurden jeweils 5-10ml Blut zur Lyse der Leukozyten und Freisetzung der Nucleinsäuren mit 500 $\mu\text{l}$  Proteinase K versetzt, um durch Verdauung und Degradierung der denaturierten Proteine zu kleineren Fragmenten eine leichte Trennung von der DNA zu erreichen. Der anschließend zugegebene Guanidin-HCl-haltige AL-Puffer (12ml) führt zum Entzug der Hydrathülle der DNA, damit sie sich später an die Silikagel-Säule zu binden vermag. Daraufhin wurde die Lösung zwei Minuten lang auf dem Vortexer durchgemischt, damit die Zellyse vollständig ist. Für einen maximalen DNA-Ertrag erfolgte dann eine mindestens 30 minütige Inkubation der Lösung im Wasserbad bei  $70^{\circ}\text{C}$  unter gleichzeitigem Schütteln.

#### 2. Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran

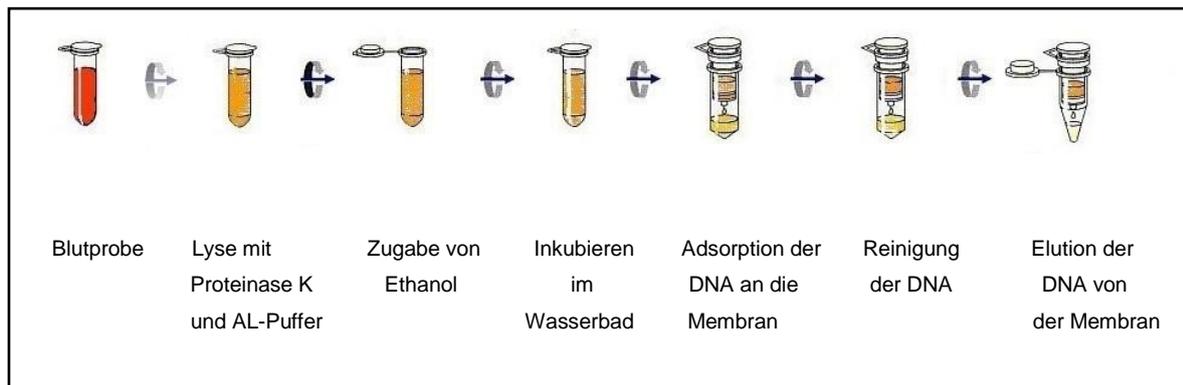
Um die DNA auf das Säulenmaterial zu fällen, wurde die Probe mit 10ml Ethanol (96-100%) versehen und für zwei Minuten auf dem Vortexer vermischt, auf die Silikamembran gegeben und sukzessive für drei Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert. Hierbei sorgen Salz- und pH-Bedingungen dafür, dass Nucleinsäure bindende Proteine ungebunden bleiben.

#### 3. Reinigung der DNA durch Waschen von Verunreinigungen von der Säule

Zur Entfernung von RNA- und Protein-Verunreinigungen wurde die Säule erst mit Guanidin-HCl haltigem Puffer (5ml), sodann zur Entfernung der Guanidiumsätze mit ethanolhaltigem Waschlösungsmittel (5ml) gewaschen.

#### 4. Elution der DNA von der Silikamembran

Die Elution von der Silikamembran erfolgte unter Zugabe von 1ml AE-Puffer (Tris-Puffer, pH >9,0). Die DNA-haltige Membran wurde dazu für fünf Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und für weitere fünf Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert. Die unter saurem Milieu zuvor an die Silikamembran gebundene DNA ließ sich so durch den basischen Tris-Puffer eluieren. Die so gewonnene DNA wurde bei -80°C gelagert bzw. für die PCR verwendet.



**Abb.13:** DNA-Extraktion gemäß der Anleitung des QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbuch (Firma Quiagen, Hilden, Germany)

### 3.6 Bestimmung der DNA-Konzentration

Die DNA Quantifizierung wurde mit der PicoGreen Methode durchgeführt. Die DNA- Proben wurden 1: 50 mit PicoGreen Lösung (5µl/ml TE) verdünnt, die Fluoreszenz mit dem Tecan GENios Fluoreszenzreader bestimmt und die Konzentration anhand einer Eichkurve aus genomischer DNA berechnet. Dabei wurde für die qualitativen SNP-Genotypisierungen eine Genauigkeit der DNA Konzentration von ca. +/- 10% als hinreichend angesehen.

### 3.6.1 Materialien und Geräte zur DNA Konzentrationsbestimmung

**Tab.6:** Verbrauchsmaterialien

Material	Hersteller
96 well Platte	Greiner
Selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf
50 ml konische PP- Röhren	Sarstedt

**Tab.7:** Reagenzien

Reagenzien	Hersteller
PicoGreen dsDNA quantitation reagent	PicoGreen Molecular Probes (Cat# P-7581)
1x TE, pH 7,4	Tris Base, EDTA (Roth)
Clontech Human Genomic DNA 100ng/μl	Clontech

**Tab.8:** Geräte

Geräte	Hersteller
Tecan GENios Workstation 150	Applied Biosystems
Vortexer Reax	Heidolph

### 3.6.2 Vorbereitung des gDNA Standards

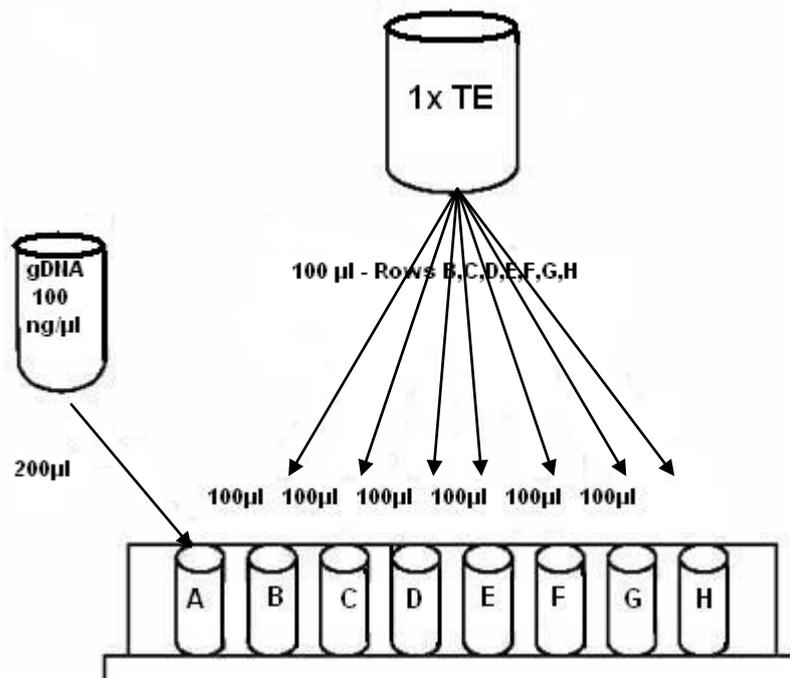
Für die Herstellung einer Standardreihe aus 8 Punkten definierter Konzentration (Tab.9) wurden 100μl des 1x Tris-EDTA-Puffer (TE) jeweils auf die ersten zwei Reihen einer 96 *well* Platte mit flachem Boden (Säulen B-H, Abb.14) pipettiert. Als nächstes wurden 200μl der humanen genomischen DNA (Clontech; 100ng/μl) in die ersten zwei Reihen der Säule A pipettiert.

Im Anschluss wurde mit Säule A beginnend eine Verdünnungsreihe hergestellt. Hierbei wurden der Säule A 100μl entnommen und in Säule B pipettiert. Nach fünfmaligem Umrühren mit der Pipettenspitze wurden 100μl von Säule B in Säule C transferiert. Ebenso wurde mit den Säulen D-G verfahren (Abb.14). Säule H wurde zur Bestimmung des

Referenzwertes (1xTE: 0ng/μl gDNA) verwendet. Die Platte wurde versiegelt und als Standard DNA beschriftet bei 4°C gekühlt gelagert.

**Tab.9** : Konzentrationen der gDNA in den einzelnen Säulen

Reihen/ Säulen		Konzentration (ng/ μl)	Volumen (μl)
A1	A2	100	100
B1	B2	50	100
C1	C2	25	100
D1	D2	12,5	100
E1	E2	6,25	100
F1	F2	3,125	100
G1	G2	1,5262	200
H1	H2	0	100



**Abb.14** : Durchführung der Verdünnungsreihe

### 3.6.3 Vorbereitung der Messplatte

Je 5µl der DNA Standard Verdünnungsreihe wurden in die ersten beiden Reihen einer Messplatte pipettiert (Q-Standard), die weiteren 10 Reihen mit den zu bestimmenden DNA-Proben belegt (ebenfalls je 5µl). Es wurden grundsätzlich Doppelbestimmungen durchgeführt. Das gefrorene PicoGreen Reagenz wurden ca. 60min. bei Raumtemperatur in einem lichtundurchlässigen Behälter aufgetaut. In einem mit Aluminium Folie umhüllten 50ml Röhrchen (Lichtschutz) wurde eine Verdünnung von 1: 200 PicoGreen mit 1x TE hergestellt.

Die Reagenzien wurden mit Hilfe des Vortexer gemischt und dann mit einer Dispenser-Pipette aufgezogen.

Mit Hilfe der Dispenser- Pipette wurden jeweils 195µl PicoGreen Verdünnung in die einzelnen Vertiefungen der Meßplatte pipettiert und die Platte direkt mit selbstklebender Aluminiumfolie verschlossen.

### 3.6.4 Durchführung der Messung

Die Fluoreszenz wurde nach einer Reaktionszeit von 5-10 Minuten mittels Photometer gemessen, weil es bereits nach 15 Minuten zu einem deutlichen Abfall der Fluoreszenz kommt. Zur Bestimmung der Fluoreszenz wurde eine Anregungswellenlänge von 485nm verwendet und die Emission bei 540nm gemessen. Weitere Einstellungen des verwendeten TecanGenios Gerätes waren die Messung von 10 Lichtblitzen bei einer optimalen Steigerung und Verzögerung mit einer Integrationszeit von 40µs.

Die ermittelten Werte wurden bezüglich der Standardkurve kalibriert (8-Punkt-Kalibrierung). Eine Überprüfung der Qualität der Standardkurve sollte mindestens einen Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von 0,99 ergeben. Der optimale Messbereich dieser Methode liegt bei Konzentrationen zwischen 20 und 200ng/µl. Bei Über- oder Unterschreiten dieses Bereiches wird eine neue Messung in anderer Verdünnung verlangt. Alle Proben wurden sorgfältig auf dieselbe Konzentration von 100ng/µl eingestellt.

### 3.7 Genotypisierung mittels SNP- Microarrays

Die Genotypisierung der genomischen DNA wurde in Zusammenarbeit mit einer Biotechnologie Firma durchgeführt.

644 DNA Proben (100ng/µl) wurden auf mit Barcodes versehene Mikrotiterplatten pipettiert, versiegelt und auf Trockeneis verschickt. Nach Erhalt der DNA wurden die entsprechenden Oligonukleotide (Primer) für das GoldenGate Assay Protokoll (Illumina. Inc, 9885 Towne Center Drive, San Diego, CA) hergestellt und einer Qualitätskontrolle unterzogen. Der Assay beruht auf einer Allel-spezifischen Extensionsmethode. Die Polymerasekettenreaktion (PCR) Amplifikationsreaktionen wurden im Multiplexmaßstab mit 192 Ziel-SNPs durchgeführt. Nach der Amplifikation wurden die Proben an 96- sample- high- density Sentrix® micro-Array (Illumina) Matrizen hybridisiert (komplementäre Basenpaarung). Diese Matrizen basieren auf sogenannten *bead-based capture probe* Sequenzen.

#### 3.7.1 Genotypspezifische PCR Amplifikation nach dem *GoldenGate Assay*

##### Protokoll

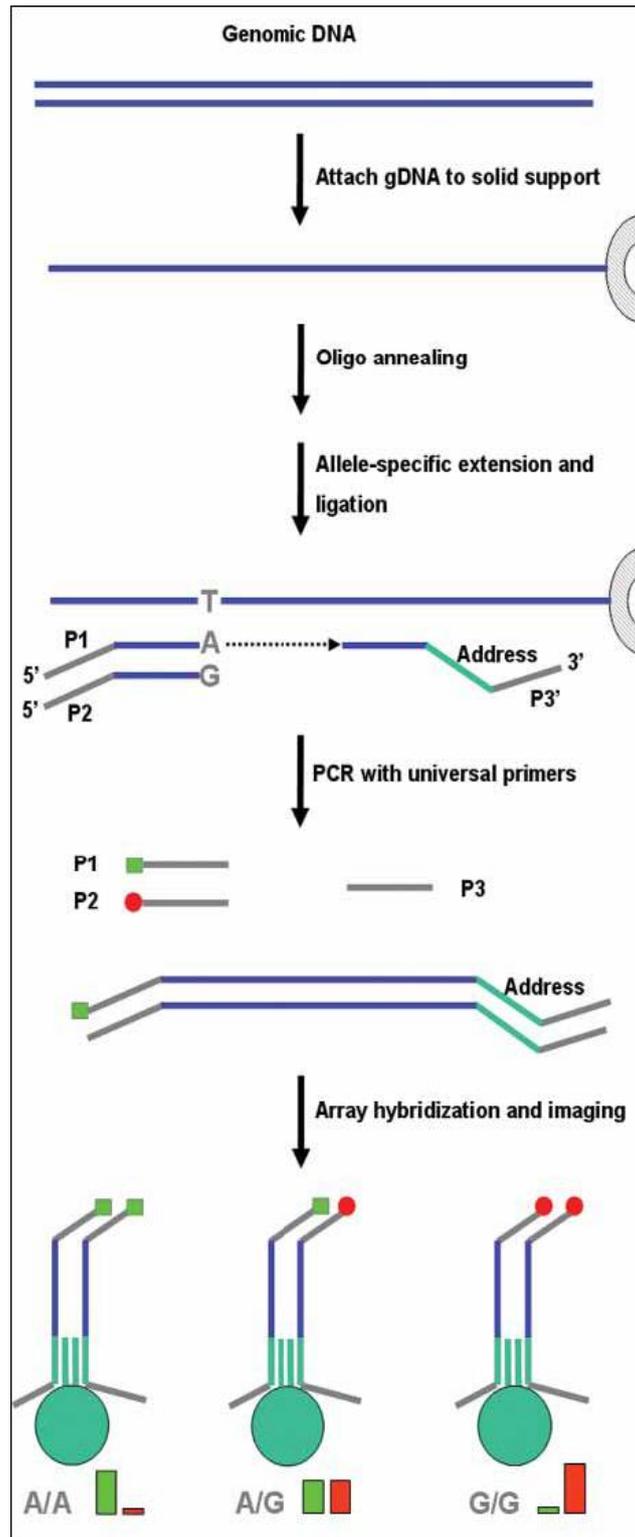
Die genomische DNA wird zuerst immobilisiert. Nach der Anbindung an paramagnetische Partikel werden Oligonukleotide, die auf spezifische SNPs von Interesse abzielen, mit der immobilisierten genomischen DNA vereint (Hybridisierung).

Drei Oligonukleotide sind für jeden SNP-Locus vorgesehen: Zwei allelspezifische (ASOs) und ein locusspezifisches Oligonukleotid (LSO). Alle drei Oligonukleotide enthalten zur genomischen DNA komplementäre Bereiche und universelle PCR Primer Stellen.

Jedes ASO besteht von 5´ nach 3´ aus einer universellen PCR Primer Sequenz (komplementär zu den universellen PCR Primern P1 oder P2), gefolgt von einem zur flankierenden Sequenz des SNPs komplementären Abschnitt, sowie dem allelspezifischen 3´Ende (die 3´-Base ist komplementär zu einem der zwei SNP Allele).

Das LSO hat drei Abschnitte: Am 5´-Ende, einige Nukleotide *downstream* der polymorphen Stelle, liegt eine zum SNP Locus komplementäre Sequenz. Eine spezielle Sensorsequenz in der Mitte dient der Hybridisierung an einen bestimmten Perlentyp und am 3´Ende findet sich ein universeller PCR Primer Abschnitt (komplementär zu P3).

Im Anschluss an die Hybridisierung der Oligonukleotide an die immobilisierte genomische DNA werden in mehreren Waschküngen überschüssige und falsch hybridisierte Oligonukleotide entfernt. Es folgt eine allelspezifische Extension und eine Ligation der locus-spezifischen Oligonukleotide. Das entstandene Produkt aus „Primer 1 oder 2 komplementäre Sequenz plus 5'-flankierender Bereich des SNPs plus allelspezifisches Nukleotid plus 3'-flankierender Bereich des SNPs plus *bead* spezifischer Bereich plus Primer 3 komplementäre Sequenz“ dient als Vorlage für die Polymerasekettenreaktion (PCR) mit den drei universellen Primern P1, P2 und P3, wobei P1 und P2 jeweils unterschiedliche Fluorophore (Cy3 bzw. Cy5) tragen, die der allelspezifischen Detektion dienen. Nach weiterer Prozessierung werden die einzelsträngigen fluoreszenzmarkierten PCR Produkte mittels Sensoresequenz an ihren komplementären Beadtyp hybridisiert (Abb.15 und [www.illumina.com/General/pdf/LinkageIV/GOLDENGATE\\_ASSAY\\_FINAL.pdf](http://www.illumina.com/General/pdf/LinkageIV/GOLDENGATE_ASSAY_FINAL.pdf)).



**Abb. 15:** Das Golden Gate SNP Genotypisierungsschema (Fan et al. 2003)

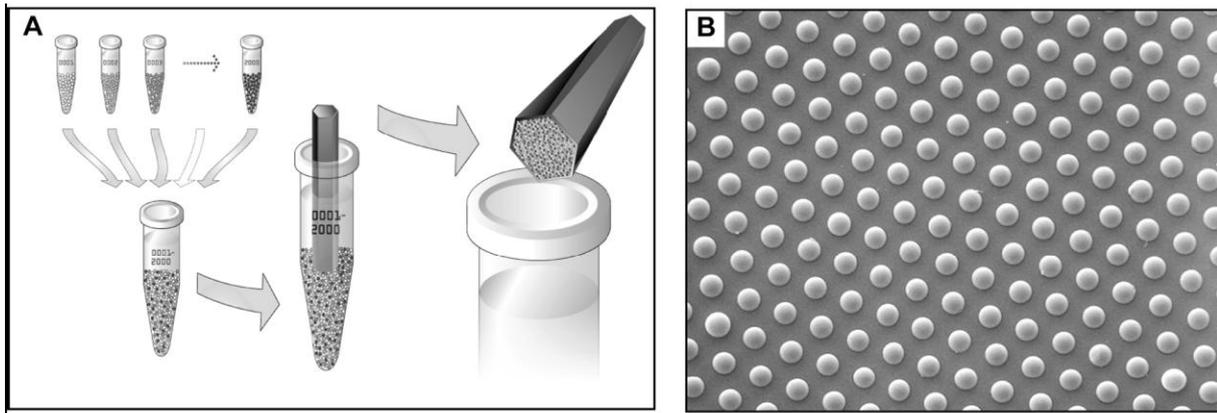
### 3.7.2 Prinzip des *Bead Chip Arrays*

Die *beads* (Perlen) bestehen aus einzelnen Fasern mit zu Sensoren komplementären Nukleotidsequenzen, anhand derer die einzelnen SNP Genotypisierungen decodiert werden können. Die entsprechenden Sensoren werden über PCR jeweils spezifisch für einen SNP in die Probe eingeführt.

Aufbau der Arraymatrix:

In einer Perle sind mehrere 100.000 Kopien eines bestimmten Oligonukleotids kovalent gebunden. Für die SNP-Genotypisierung wurden 384 (entspricht der Anzahl der zu untersuchenden Allele) verschiedene Perlen verwendet. Die Oligonukleotide wurden so ausgewählt, dass es nicht zu Kreuzhybridisierungen der Oligonukleotide untereinander sowie zu unspezifischen Hybridisierungen im menschlichen Genom kommen konnte.

Die oligonukleotidspezifischen Perlen wurden gemischt und mit einem fiberoptischen Faserbündel bestehend aus ca. 50000 einzelnen Fasern in Berührung gebracht. An das angeätzte Ende einer einzelnen Faser heftet sich jeweils eine Glasperle mit dem entsprechenden Oligonukleotid, so dass sich pro Faserbündel ca. 50000 Signale ergeben, die aus Vielfachen der eingesetzten Oligonucleotidproben bestehen (ca. 33 Signale pro Oligonucleotid bei maximal 1500 unterschiedlichen Perlentypen und gleichmäßiger Verteilung).

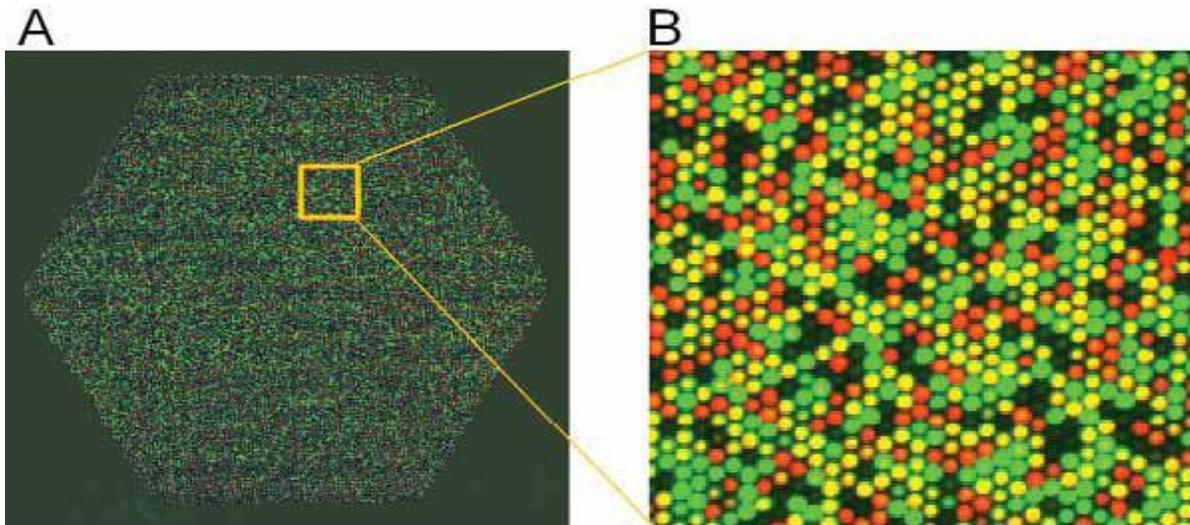


**Abb.16** : Darstellung eines fiberoptischen Faserbündels mit zufälliger Anordnung der Glasperlen

- (A) Eine Mischung verschiedener Glasperlentypen, jede mit einer bestimmten Oligonukleotidprobe. Ein hexagonales fiberoptisches Faserbündel, dessen einzelne Fasern am Ende angeätzt wurden, wird dem Perlenpool ausgesetzt, wodurch individuelle Perlen sich in den Mulden am Ende der Faser in zufälliger Verteilung ansammeln (eine Perle pro einzelne Faser).
- (B) (B) Elektronenmikroskopische Abbildung einer Anordnung von Siliziumperlen mit 3µm Durchmesser (Oliphant et al. 2002)

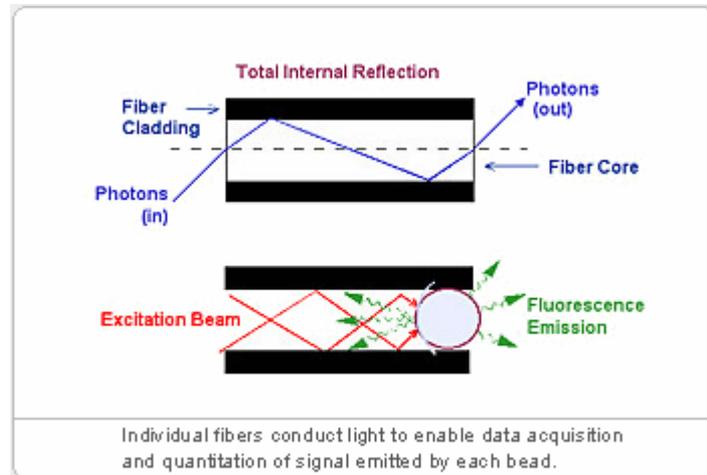
### 3.7.3 Analyse der genotypspezifischen Fluoreszenzsignale

Die anschließende Detektion der spezifischen Allele erfolgt mit einem 2 Farben Fluoreszenz Scanner. Genotypen und Qualitätsbestimmung werden dann automatisch ermittelt und protokolliert. Weil Primer 1 (P1) beispielsweise mit dem A-Allel assoziiert ist und Primer 2 (P2) mit dem G-Allel, identifiziert das Verhältnis der zwei primerspezifischen Fluoreszenzsignale die Genotypen AA, AG oder GG (Abb.17). Rote und grüne *beads* sind hier Indikatoren für homozygote Genotypen, gelbe *beads* signalisieren heterozygote Genotypen.



**Abb.17:** Bild eines ganzen Faserbündels, daneben ein vergrößertes Bild einer Bündelsektion (Fan et al. 2003)

Dazu wird ein Anregungsstrahl zur Glasperle durch das Bündel geleitet; die emittierte Fluoreszenz wird durch die Faser zurückgeführt, wodurch die Anordnung auf der Gegenseite des faseroptischen Bündels dargestellt wird (Abb.18). (Oliphant et al. 2002)



**Abb. 18:** Struktur und Eigenschaften einer individuellen optischen Faser (Oliphant et al. 2002)

Die Genotypisierung wurde an zwei SNPs des NOS1 Gens vorgenommen (Tab.10).

**Tab.10** : Genotypisierte Polymorphismen des NOS1 Gens auf Chromosom 12q24.2

<b>ID</b>	<b>Chromosomale Position</b>	<b>Allel</b>	<b>Funktion</b>
rs693534	116269101	A/G	5'UTR / Intron 1
rs1353939	116159736	A/G	Intron 20 / triplex forming sequence

### 3.8 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 11.0, SPSS Inc., Chicago, 2001, <http://www.csub.edu/ssric-trd/SPSS/SPSfirst.htm>).

Es wurden t-Tests oder  $\chi^2$ -Tests durchgeführt, um Unterschiede bezüglich der soziodemographischen Variablen zwischen den Genotyp-Untergruppen festzustellen. Das Vorhandensein des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts wurde mit dem  $\chi^2$ -Test überprüft.

Zuerst wurden Varianzanalysen mittels ANOVA (*analysis of variance*) für den Gesamt-IQ, den Handlungs-IQ und den Verbal-IQ berechnet, wobei die Faktoren Genotyp (A/A, A/G, G/G) oder Allel (A/G) und Geschlecht (männlich, weiblich) integriert wurden, kontrolliert nach dem Bildungsgrad (gering, mittel, hoch). Der Gesamt-IQ ist im Gegensatz zu den Unterskalen alterskorrigiert und deshalb wurde das Alter nicht integriert.

Danach wurden zwei explorative Zwei-Faktoren-MANOVAs (*multivariate analysis of variance*) berechnet unter Integration der elf Untereinheiten des HAWIE-R (Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten finden, Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figurenlegen, Zahlen-Symbol-Test) und der Faktoren Genotyp (A/A, A/G, G/G) oder Allel (A/G) und Geschlecht (männlich, weiblich), kontrolliert nach Alter und dem Bildungsgrad (gering, mittel, hoch). Dabei wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt, während  $p < 0,1$  als Trend gewertet wurde.

## 4 Ergebnisse

Bei der Studie zur Identifizierung von Assoziationen zweier Polymorphismen im NOS1-Gen mit kognitiven Fähigkeiten wurden der Intelligenztest HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) und eine Genotypisierung der beiden Polymorphismen durchgeführt.

Bei den SNPs rs693534 und rs1353939 wurden 286 gesunde Personen untersucht.

Die Anzahl der weiblichen Teilnehmer mit 57% ist gegenüber dem männlichen Anteil mit 43% erhöht.

25% der Probanden hatten einen Hauptschulabschluss, 30% einen Realschulabschluss und 45% das Abitur. Die Analyse der Schulabschlüsse zeigt, dass vermehrt Teilnehmer mit dem höchsten Schulabschluss vertreten waren. Die Schulbildung wurde als Covariable in die statistische Berechnung integriert.

### 4.1 Analyse des NOS1 Polymorphismus rs1353939

Die genetische Variation rs1353939 des NOS1 Gens in Intron20 wurde in einer Assoziationsstudie mit der Leistung beim HAWIE-R bei 286 Probanden deutschen Ursprungs aus dem Raum München verglichen. Es wurden die Ergebnisse des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ, des Handlungs-IQ und der elf Untereinheiten des HAWIE-R in Verbindung mit den Genotypen (AA/AG/GG) und den Allelen (A/G) untersucht.

Die Genotypverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium ( $\chi^2=0.623$ ,  $df=2$ ,  $p=0.733$ ).

#### 4.1.1 Genotyp rs1353939

Es wurde die Verteilung der drei möglichen Genotypen AA, AG und GG im NOS1 Polymorphismus rs1353939 bei 286 Probanden untersucht. Der homozygote Genotyp GG war mit 64% (182 Personen) am häufigsten vertreten. Danach folgten der heterozygote AG-Typ mit 31% (88 Personen) und die homozygoten AA-Träger mit 5% (16 Personen) (Tab.11).

**Tab.11:** Darstellung der Genotypverteilung des NOS1 Polymorphismus rs1353939

<b>Genotyp</b>			<b>Gesamt n</b>
<b>AA n (%)</b>	<b>AG n (%)</b>	<b>GG n (%)</b>	
16 (5)	88 (31)	182 (64)	286

Die Genotypen wurden wie folgt zugewiesen:

Genotyp 1 = homozygot A/A

Genotyp 2 = heterozygot für A/G

Genotyp 3 = homozygot G/G

Um Hinweise auf eine mögliche Assoziation eines Genotyps zur Intelligenzleistung zu erhalten, wurden der Gesamt-IQ, der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und die Hauptresultate der Untereinheiten des Intelligenztests für die möglichen Genotypen aufgelistet (Tab.12).

**Tab.12:** Resultate des HAWIE-R Tests assoziiert mit der Genotypenverteilung des NOS 1 Polymorphismus rs1353939

	Genotyp			F	P
	A/A (n=16)	A/G(n=88)	G/G(n=182)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
<b>HAWIE-R<sup>1</sup></b>					
Gesamt-IQ	112,69 (14,402)	112,33 (15,907)	111,43 (14,610)	,274	,760
Verbal-IQ	110,81 (14,162)	112,13 (15,513)	109,07 (13,625)	1,888	,153
Handlungs-IQ	111,38 (14,908)	107,81 (16,321)	108,75 (16,844)	,415	,661
<b>Verbaltests (Rohwerte)<sup>2</sup></b>					
Allgemeines Wissen	16,56 (3,777)	16,74 (4,010)	16,68 (3,605)	,173	,841
Zahlennach-sprechen	14,25 (2,380)	14,64 (3,931)	13,59 (3,736)	1,791	,169
Wortschatz-test	23,06 (4,932)	23,14 (4,812)	22,45 (4,900)	1,270	,282
Rechnerisches Denken	13,50 (3,651)	13,80 (3,576)	13,69 (3,149)	,515	,598
Allgemeines Verständnis	21,75 (2,266)	22,19 (2,745)	21,62 (3,258)	1,970	,142
Gemeinsamkeiten finden	26,19 (4,902)	26,86 (3,711)	26,20 (3,479)	1,797	,168
<b>Handlungstests (Rohwerte)<sup>2</sup></b>					
Bilder-ergänzen	13,25 (2,463)	13,20 (2,614)	13,05 (3,279)	,311	,733
Bilder-ordnen	28,31 (12,488)	29,02 (11,166)	27,50 (12,208)	1,017	,363
Mosaik-Test	34,38 (7,881)	32,52 (9,558)	31,36 (10,118)	,054	,948
Figuren-legen	31,12 (6,561)	29,83 (6,176)	30,16 (6,234)	,538	,584
Zahlen-Symbol-Test	59,69 (12,653)	53,15 (12,747)	54,70 (13,036)	2,817	<b>,062</b>

<sup>1</sup>df=2/280<sup>2</sup>df=2/268

Der Genotyp zeigte keinen Haupteffekt (F=1.098, df=22/518, p=0.344).

Die Assoziation der Genotypverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ, dem Handlungs-IQ und den elf Untereinheiten des HAWIE-R zeigte keine signifikanten Werte, aber einen Trend.

Im Zahlen-Symbol-Test erzielten AA-Homozygote die besten Ergebnisse (59,69), gefolgt von GG-Homozygoten (54,70) und AG-Heterozygoten (53,15).

#### 4.1.2 Allel rs1353939

Bei der Allelverteilung der zwei möglichen Allele A und G im NOS1 Polymorphismus rs1353939 war das G-Allel mit 79% deutlich stärker vertreten als das A-Allel, welches mit 21% nachgewiesen wurde (Tab.13).

**Tab.13:** Darstellung der Allelverteilung des NOS1 Polymorphismus rs1353939

Allel		Gesamt n
A n(%)	G n(%)	
120 (21%)	452 (79%)	572

In Tabelle 14 sind der Gesamt-IQ, der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und die Hauptresultate des Intelligenztests für Allel A und G dargestellt.

**Tab.14:** Hauptresultate des HAWIE-R Tests assoziiert mit der Allelverteilung des NOS 1 Polymorphismus rs1353939

	Allel			
	A (n=120)	G (n=452)		
	MW (SD)	MW (SD)	F	P
<b>HAWIE-R<sup>1</sup></b>				
Gesamt-IQ	112,42 (15,409)	111,61 (14,843)	,000	,983
Verbal-IQ	111,79 (15,066)	109,67 (14,035)	1,546	,214
Handlungs-IQ	108,75 (15,919)	108,57 (16,711)	0,687	,407
<b>Verbaltests (Rohwerte)<sup>2</sup></b>				
Allgemeines Wissen	16,69 (3,919)	16,69 (3,679)	,054	,817
Zahlennach-sprechen	14,53 (3,571)	13,79 (3,789)	2,169	,141
Wortschatz-test	23,12 (4,802)	22,58 (4,879)	,711	,400
Rechnerisches Denken	13,72 (3,567)	13,71 (3,229)	,363	,547
Allgemeines Verständnis	22,08 (2,616)	21,73 (3,166)	1,658	,198
Gemeinsamkeiten finden	26,68 (4,027)	26,33 (3,527)	,447	,504
<b>Handlungstests (Rohwerte)<sup>2</sup></b>				
Bilder-ergänzen	13,22 (2,554)	13,08 (3,155)	,001	,976
Bilder-ordnen	28,83 (11,427)	27,80 (12,002)	,000	,992
Mosaik-Test	33,02 (9,117)	31,59 (10,000)	,098	,754
Figuren-legen	30,17 (6,251)	30,10 (6,210)	,617	,432
Zahlen-Symbol-Test	54,89 (12,946)	54,40 (12,967)	1,381	,240

<sup>1</sup>df=1/570<sup>2</sup>df=1/559

Das Allel hatte keinen Haupteffekt (F=0.747, df=11/549, p=0.693).

Die Assoziation der Allelverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ wies keine signifikanten Werte auf.

Bei der Assoziation der Allelverteilung mit den elf Untereinheiten des HAWIE-R zeigten sich keine signifikanten Werte im Verbal- und Handlungsteil.

## 4.2 Analyse des NOS1 Polymorphismus rs693534

Die genetische Variation des NOS1 Gens in Bezug auf einen Polymorphismus in der 5'UTR beziehungsweise im Intron1 wurde in einer Assoziationsstudie mit der Leistung beim HAWIE-R bei 286 Probanden deutschen Ursprungs aus dem Raum München verglichen. Es wurden die Ergebnisse des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ, des Handlungs-IQ und der elf Untereinheiten des HAWIE-R in Verbindung mit den Genotypen (AA/AG/GG) und den Allelen (A/G) untersucht.

Die Genotypverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium ( $\chi^2=0.120$ ,  $df=2$ ,  $p=0.942$ ).

### 4.2.1 Genotyp rs693534

Von insgesamt 286 Testteilnehmern waren bei der Verteilung des Genotyps die heterozygoten AG-Träger mit 50% (142 Teilnehmer) am häufigsten vertreten. Anschließend folgten die homozygoten GG-Träger mit 34% (98 Teilnehmer) und zuletzt die homozygoten AA-Träger mit 16% (16 Teilnehmer) (Tab.15).

**Tab.15:** Darstellung der Genotypenverteilung des NOS1 Polymorphismus rs693534

Genotyp			Gesamt n
AA n (%)	AG n (%)	GG n (%)	
46 (16)	142 (50)	98 (34)	286

Die Genotypen wurden wie folgt zugeteilt:

Genotyp 1 = homozygot A/A

Genotyp 2 = heterozygot A/G

Genotyp 3 = homozygot G/G

Der Gesamt-IQ, der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und die Hauptresultate der Untereinheiten des Intelligenztests für die möglichen Genotypen des rs693534 Polymorphismus werden wie folgt aufgelistet (Tab.16).

**Tab.16:** Resultate des HAWIE-R Tests assoziiert mit der Genotypenverteilung des NOS 1 Polymorphismus rs693534

	Genotyp			F	P
	A/A (n=46)	A/G (n=142)	G/G (n=98)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
<b>HAWIE-R<sup>1</sup></b>					
Gesamt-IQ	109,57 (14,475)	111,12 (14,472)	113,73 (15,783)	3,752	<b>,025</b>
Verbal-IQ	107,87 (13,075)	109,82 (13,372)	111,56 (15,951)	3,401	<b>,035</b>
Handlungs-IQ	108,35 (16,166)	107,35 (15,948)	110,51 (17,519)	3,487	<b>,032</b>
<b>Verbaltests (Rohwerte)<sup>2</sup></b>					
Allgemeines Wissen	16,43 (4,129)	16,58 (3,572)	16,97 (3,781)	2,279	,104
Zahlennach-sprechen	13,57 (3,494)	13,88 (3,611)	14,22 (4,086)	,641	,528
Wortschatz-Test	21,41 (5,269)	22,93 (4,706)	22,96 (4,861)	1,220	,297
Rechnerisches Denken	13,39 (3,350)	13,54 (3,157)	14,12 (3,477)	2,843	<b>,060</b>
Allgemeines Verständnis	21,33 (2,708)	21,91 (3,821)	21,87 (3,531)	,549	,578
Gemeinsamkeiten finden	26,24 (4,100)	26,09 (3,698)	26,93 (3,291)	4,297	<b>,015</b>
<b>Handlungstests (Rohwerte)<sup>2</sup></b>					
Bilder-ergänzen	12,78 (3,681)	12,99 (2,744)	13,44 (3,120)	2,453	,088
Bilder-Ordnen	25,13 (13,158)	28,21 (11,401)	29,08 (11,877)	3,621	<b>,028</b>
Mosaik-Test	31,22 (9,058)	31,69 (9,728)	32,49 (10,401)	1,587	,207
Figuren-Legen	30,96 (4,881)	29,82 (6,243)	30,15 (6,742)	3,765	<b>,024</b>
Zahlen-Symbol-Test	53,74 (14,471)	54,92 (12,022)	54,24 (13,636)	,651	,522

<sup>1</sup>df=2/280<sup>2</sup>df=2/267

Der Genotyp hatte keinen Haupteffekt, wies jedoch einen statistischen Trend auf (F=1.398, df=22/516, p=0.108).

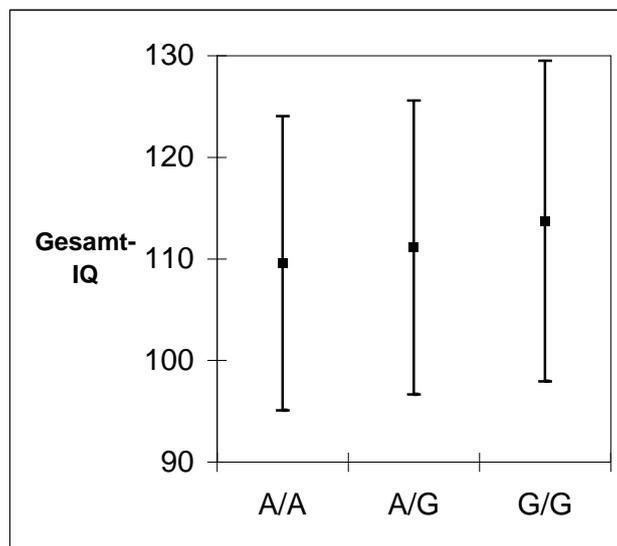
Die Assoziation der Genotypenverteilung mit dem Gesamt-IQ (F=3.752, df=2/280, p=0.025), dem Verbal-IQ (F=3.401, df=2/280, p=0.035) und dem Handlungs-IQ (F=3.487, df=2/280, p=0.032) zeigte signifikante Werte (Tab.16, Abb.19, 20, 21).

GG-Homozygote erzielten höhere Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ-Werte (113,73/ 111,56 /110,51) als AA-Homozygote (109,57 /107,87 /108,35) und AG-Heterozygote (111,12/ 109,82 / 107,35) (Tab.6).

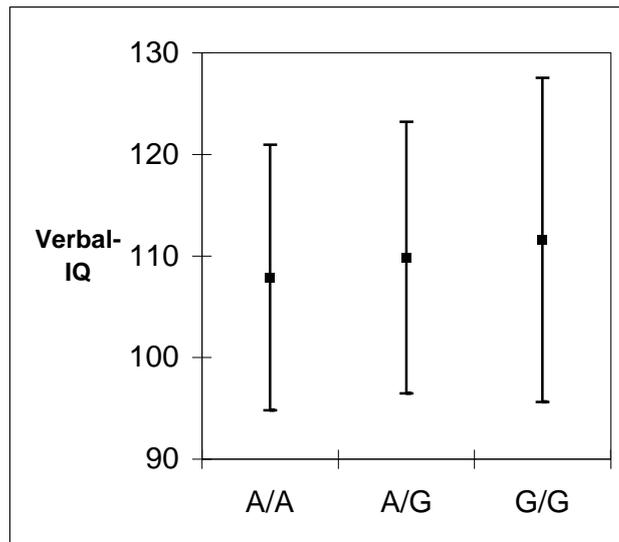
GG-Heterozygote schnitten beim Gesamt-IQ mit einem Wert von 113,73 besser ab als AG-Homozygote (111,12) und AA-Homozygote (109,57) (Abb.19).

Beim Verbal-IQ erreichten die GG-Heterozygoten ebenfalls mit 111,56 einen höheren Wert als AG-Homozygote (109,82). Im Vergleich zu den AA-Homozygoten (107,87) schnitten sie wiederum besser ab (Abb.20).

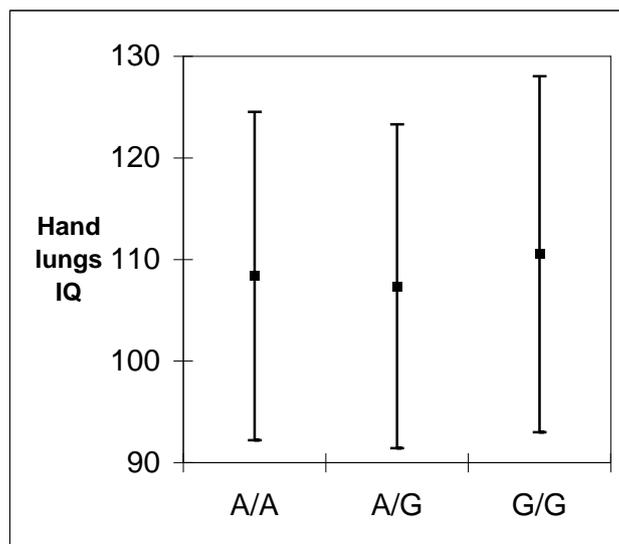
Beim Handlungs-IQ lagen die GG-Träger mit einem IQ von 110,51 vor den AA-Homozygoten und den AG-Trägern (108,35 /107,35) (Abb.21).



**Abb.19:** HAWIE-R Gesamt-IQ (MW  $\pm$  Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des NOS1 Polymorphismus rs693534



**Abb.20:** HAWIE-R Verbal-IQ (MW  $\pm$  Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des NOS1 Polymorphismus rs693534

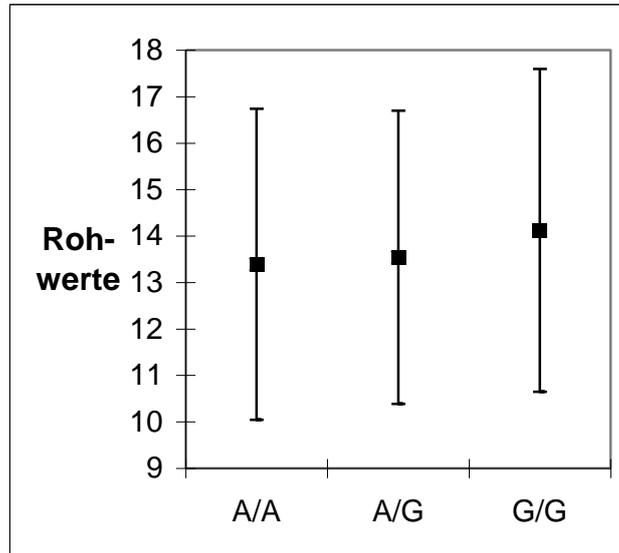


**Abb.21:** HAWIE-R Handlungs-IQ (MW  $\pm$  Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des NOS1 Polymorphismus rs693534

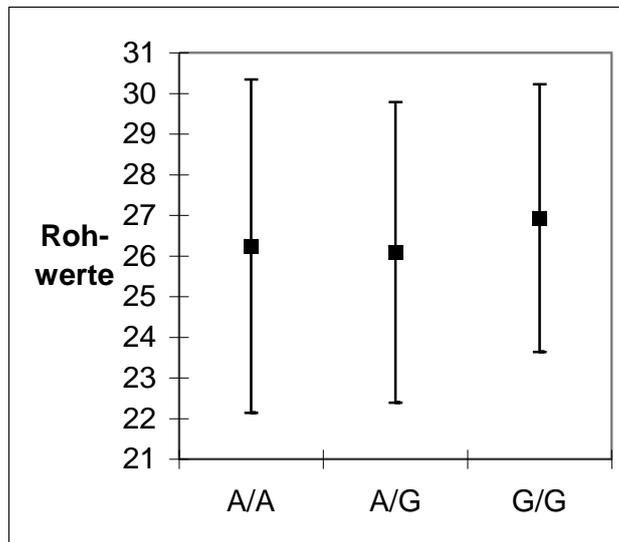
Die Assoziation der Genotypenverteilung mit den vier Untereinheiten Rechnerisches Denken ( $F=2.843$ ,  $df=2/267$ ,  $p=0.060$ ), Gemeinsamkeiten finden ( $F=4.297$ ,  $df=2/267$ ,  $p=0.015$ ), Bilderordnen ( $F=3.621$ ,  $df=2/267$ ,  $p=0.028$ ) und Figurenlegen ( $F=3.765$ ,  $df=2/267$ ,  $p=0.024$ ) zeigte signifikante Werte (Tab.16).

Träger des Genotyps GG schnitten bei drei Untertests (Rechnerisches Denken, Gemeinsamkeiten finden, Bilderordnen) bei den Rohwerten besser ab als AA-Homozygote.

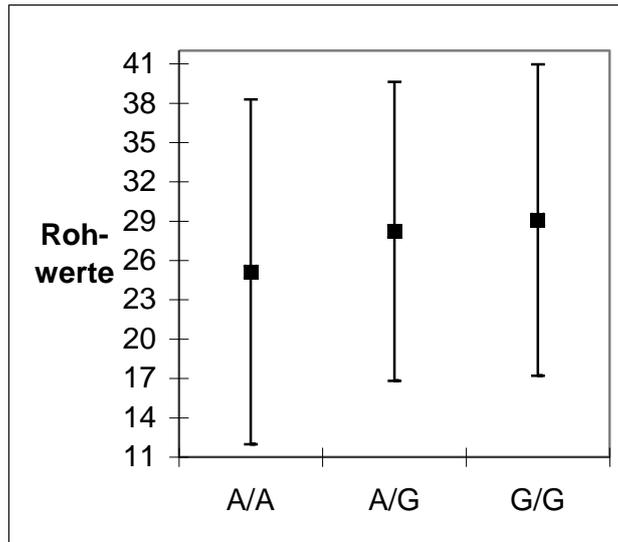
Nur im Untertest Figurenlegen waren AA-Homozygote signifikant besser als GG-Homozygote. Im Hinblick auf AG-Heterozygote lagen bei den GG-Homozygoten in allen vier Untertests bessere Ergebnisse vor (Abb.22).



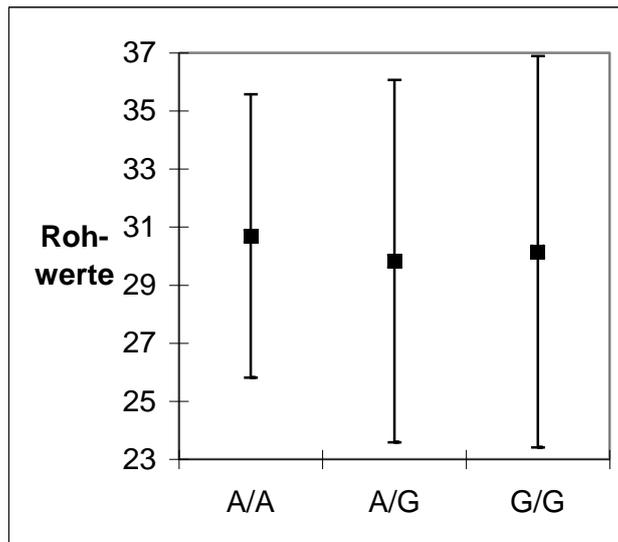
**Abb.22:** HAWIE-R Rohwerte Rechnerisches Denken ( $MW \pm$  Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des NOS1 Polymorphismus rs693534



**Abb.23:** HAWIE-R Rohwerte Gemeinsamkeiten finden ( $MW \pm$  Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des NOS1 Polymorphismus rs693534



**Abb.24:** HAWIE-R Rohwerte Bilderordnen (MW  $\pm$  Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des NOS 1 Polymorphismus rs693534



**Abb.25:** HAWIE-R Rohwerte Figurenlegen (MW  $\pm$  Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des NOS1 Polymorphismus rs693534

#### 4.2.2 Allel rs693534

Die Allelverteilung innerhalb der Probanden ist in Tabelle 17 dargestellt. Das G-Allel tritt mit 59% vermehrt im Vergleich zu dem A-Allel (41%) auf.

**Tab.17:** Darstellung der Allelverteilung des NOS1 Polymorphismus rs693534

<b>Allel</b>		<b>Gesamt n</b>
<b>A n(%)</b>	<b>G n(%)</b>	
234 (41%)	338 (59%)	572

Den Gesamt-IQ, den Verbal-IQ, den Handlungs-IQ und die Rohwerte der Untereinheiten des Intelligenztests für das A-Allel und das G-Allel wird im folgenden Abschnitt aufgelistet (Tab.18).

**Tab.18:** Hauptresultate des HAWIE-R Tests assoziiert mit der Allelverteilung des NOS 1 Polymorphismus rs693534

	Allel		F	P
	A (n=234)	G (n=338)		
	MW (SD)	MW (SD)		
<b>HAWIE-R<sup>1</sup></b>				
Gesamt-IQ	110,51 (14,431)	112,65 (15,261)	3,519	,061
Verbal-IQ	109,06 (13,234)	110,84 (14,913)	3,529	,061
Handlungs-IQ	107,74 (15,972)	109,20 (16,906)	1,628	,202
<b>Verbaltests (Rohwerte)<sup>2</sup></b>				
Allgemeines Wissen	16,52 (3,783)	16,80 (3,689)	,756	,385
Zahlennach-sprechen	13,76 (3,554)	14,08 (3,885)	,902	,343
Wortschatz-test	22,33 (4,968)	22,95 (4,782)	2,423	,120
Rechnerisches Denken	13,48 (3,220)	13,88 (3,349)	1,340	,248
Allgemeines Verständnis	21,68 (2,780)	21,88 (3,241)	,517	,473
Gemeinsamkeiten finden	26,15 (3,843)	26,58 (3,482)	2,461	,117
<b>Handlungstests (Rohwerte)<sup>2</sup></b>				
Bilder-ergänzen	12,91 (3,131)	13,25 (2,967)	3,075	,080
Bilder-ordnen	27,00 (12,158)	28,72 (11,652)	6,729	<b>,010</b>
Mosaik-Test	25,31 (9,435)	27,40 (10,101)	1,533	,216
Figuren-legen	30,26 (5,753)	30,01 (6,519)	,004	,949
Zahlen-Symbol-Test	54,46 (12,988)	54,46 (12,947)	,298	,585

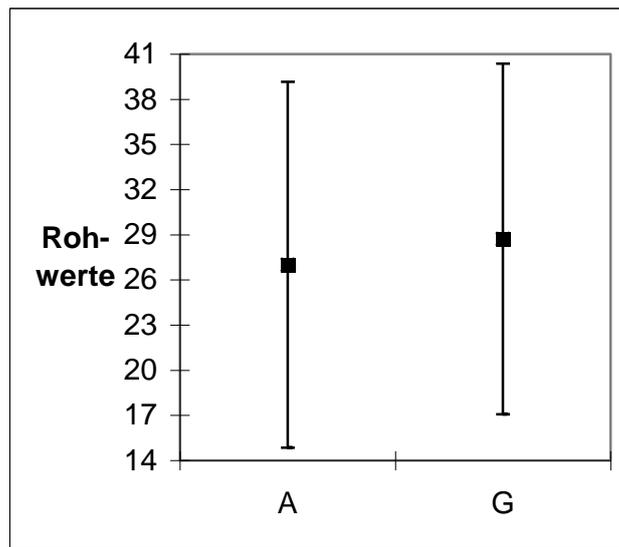
<sup>1</sup>df=1/570<sup>2</sup>df=1/559

Das Allel zeigte keinen Haupteffekt (F=1.035, df=11/549, p=0.414).

Die Assoziation der Allelverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ zeigte keine signifikanten Werte (Tab.18).

Die Assoziation der Allelverteilung mit der Untereinheit des Handlungstests Bilderordnen ( $F=6.729$ ,  $df=1/559$ ,  $p=0.010$ ) zeigte signifikante Werte (Abb.26).

G-Allelträger schnitten im Hinblick auf die Rohwerte besser ab als A-Allelträger.



**Abb.26:** HAWIE-R Rohwerte Bilderordnen ( $MW \pm$  Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des NOS1 Polymorphismus rs693534

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war, den Zusammenhang zwischen dem NOS1 Gen, das für die Bildung von NO verantwortlich ist, und Intelligenz zu überprüfen. Dazu wurde an 286 gesunden Personen der Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene durchgeführt und die zwei Polymorphismen rs1353939 und rs693534 des NOS1 Gens genotypisiert.

Die Polymorphismen wurden getrennt nach Allel- und Genotypfrequenz auf eine Assoziation mit den Rohpunktwerten der 11 Subskalen des HAWIE-R untersucht. Zugleich wurde die Assoziation der Polymorphismen mit dem Verbal-, Handlungs- und Gesamtintelligenzquotienten berechnet.

Das Allel und der Genotyp des SNPs rs1353939 im NOS1 Gen auf Intron20 zeigten keinen Haupteffekt. Weiter ergab sich bei der Allel- und Genotypverteilung keine Signifikanz mit dem Gesamt-, Verbal- und dem Handlungsintelligenzquotienten. Ein statistischer Trend zeichnete sich in Bezug auf die 11 Untereinheiten des HAWIE-R nur hinsichtlich des Genotyps im Subtest Zahlen-Symbol-Test des Handlungsteils ab. AA -Homozygote schnitten besser ab als GG-Homozygote und AG-Heterozygote. Der Alleltyp ergab keinerlei Signifikanz bei den 11 Untereinheiten des HAWIE-R.

Im SNP rs693534 des NOS1 Gen auf Intron1 lag hinsichtlich des Allel- und Genotyps ebenfalls kein Haupteffekt vor, aber es ergab sich ein eindeutiger statistischer Trend.

Signifikante Werte im Hinblick auf den Genotyp zeigten der Gesamt-, Verbal- und Handlungs-Intelligenzquotient. GG-Homozygote erzielten höhere Gesamt-, Verbal- und Handlungs-Intelligenzquotientenwerte als AG-Heterozygote und AA-Homozygote. AG-Heterozygote schnitten beim Gesamt- und Verbal-IQ besser ab als AA-Homozygote. Beim Handlungs-IQ erreichten dagegen AA-Homozygote bessere Ergebnisse als AG-Heterozygote. Die Assoziation der Genotypverteilung im Hinblick auf die vier Untertests Rechnerisches Denken, Gemeinsamkeiten finden, Bilderordnen und Figurenlegen ergab ebenfalls signifikante Werte. GG-Allel-Träger erlangten in den drei Untertests Rechnerisches Denken,

Gemeinsamkeiten finden, und Bilderordnen die besten Ergebnisse. Nur in der Untereinheit Figurenlegen des Handlungstests schnitten AA-Homozygote signifikant besser ab als Probanden mit dem Genotyp GG (Tab.19).

Die Assoziation der Allelverteilung mit dem Gesamt-, Verbal-, und Handlungsintelligenzquotient von rs693534 im NOS1 Gen brachte keine signifikante Werte hervor. Jedoch war die Allelverteilung mit der Untereinheit des Handlungstests Bilderordnen signifikant assoziiert. Probanden, die das G-Allel tragen, erzielten im Schnitt höhere Rohwerte als A-Allel Träger (Tab.19).

**Tab.19:** Rohpunkteverteilung signifikant mit rs693534 assoziierten HAWIE Skalen

Intelligenz gemessen mit dem HAWIE-R bei 286 Probanden					
Assoziation mit den Genotypen			Assoziation mit den Allelen		
	AA	AG	GG	A	G
Gesamt-IQ	+	++	+++	ns	ns
Verbal-IQ	+	++	+++	ns	ns
Handlungs-IQ	++	+	+++	ns	ns
Rechnerisches Denken	+	++	+++	ns	ns
Gemeinsamkeiten finden	++	+	+++	ns	ns
Bilderordnen	+	++	+++	+	++
Figurenlegen	+++	+	++	ns	ns

+++ Gruppe mit den höchsten Rohpunktwerten

++ Gruppe mit den mittleren Rohpunktwerten

+ Gruppe mit den niedrigsten Rohpunktwerten

ns nicht signifikant

## 5.2 Diskussion der Methoden

### Ethnische Abstammung

Bei Assoziationsstudien kann die ethnische Abstammung eine große Rolle spielen. Ein Nachteil dieser Studien ist, dass positive oder negative Ergebnisse auch durch populationsbezogene genetische Faktoren bedingt sein können (Palmatier et al. 1999).

Die inkonsistenten Ergebnisse vieler Replikationsstudien im Hinblick auf Assoziationen eines Polymorphismus zu einem bestimmten Phänotyp könnten teilweise darauf zurückzuführen sein. So ergaben beispielsweise Untersuchungen zu einem Zusammenhang zwischen bestimmten SNPs und Intelligenz bei Verwendung des identischen Evaluationstests (HAWIE-R) in verschiedenen Populationen unterschiedliche Ergebnisse (Begni et al. 2003; Hung et al. 2002; Rice et al. 2001). Deshalb ist es hierbei notwendig, sich entweder auf eine hinsichtlich des ethnischen Ursprungs einheitliche Gruppe zu beschränken, oder aber mittels Stratifikationsmarkern die statistische Auswertung zu korrigieren.

Um eine große Abweichung der Genotyp- und Allelverteilung unterschiedlicher ethnischer Gruppen zu vermeiden, wurden in dieser Arbeit nur Studienteilnehmer eingeschlossen, die deutscher Abstammung waren (beide Eltern und Großeltern mussten aus Deutschland stammen). Die Probanden wurden per Zufallsauswahl aus der Bevölkerung Münchens ausgewählt. Daraus ergibt sich eine repräsentative Stichprobe für eine begrenzte geographische Lage.

In der deutschen Bevölkerung ist das jeweilige A-Allel seltener vertreten als das G-Allel im NOS1 Polymorphismus rs1353939 im Intron20 und rs693534 im Intron1 und somit der Genotyp AA der am seltensten vorkommende Genotyp.

Ähnliche Muster genetischer Variationen bezüglich des NOS1 Gen der jeweiligen SNPs liegen bei den Einwohnern von Utah, Chinesen aus Peking und Japanern vor. Bei diesen Populationen ist das A-Allel ebenfalls seltener vertreten als das G-Allel ([www.hapmap.org](http://www.hapmap.org)). Dies bedeutet für zukünftige Replikationen, dass die Allelverteilung der verschiedenen Bevölkerungen mit der in dieser Arbeit untersuchten Verteilung vergleichbar ist.

Genetische Grundlagen sind generell für den Intelligenzquotienten Einzelner von Bedeutung, da die Hälfte der Varianz allgemeiner kognitiver Fähigkeiten durch die Heritabilität bestimmt wird (Plomin et al. 1999). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Genetik nicht allein die Unterschiede in der Intelligenz von verschiedenen Gruppen erklären kann. Der

Unterschied kann zum einen durch Umweltfaktoren in bestimmten ethnischen Gruppen erklärt werden, zum anderen sind manche Arten von Intelligenztests und die Testdurchführung nicht mit den kulturellen Vorstellungen von Intelligenz einzelner Völker vereinbar (Zimbardo & Gerrig 2004).

Neben der Bedeutung der ethnischen Abstammung spielen die Methode der Rekrutierung von Probanden und die Kriterien für den Studieneinschluss bei vergleichbaren Studien eine entscheidende Rolle. Abweichende Verfahren können zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen.

### Rekrutierungsverfahren und Einschlusskriterien

Unterschiede in den Diagnoseverfahren oder inkonsequente Anwendung der Einschlusskriterien könnten die Ergebnisse einer Assoziationsstudie zwischen Intelligenz und den rs1353939 und rs693534 Polymorphismen im NOS1 Gen beeinflussen, da sich beispielsweise Neuropsychopathien auf kognitive Fähigkeiten auswirken (Rue & Jarvik 1987; Warrington et al. 1986). Dies konnte zum Beispiel anhand der Leistungen im Untertest Gemeinsamkeiten finden des HAWIE-R dargestellt werden, der die Fähigkeit des Individuums erfasst, auf der Basis von Abstraktion und Generalisation verbale Konzepte zu bilden. Dieser Subtest scheint deshalb ein guter Prädiktor für den Verlust kognitiver Fähigkeit im Rahmen eines dementiellen Prozesses zu sein (Rue & Jarvik 1987). Rue et al. führten eine Langzeitstudie bezüglich kognitiver Fähigkeiten an Zwillingen durch. Dabei stellte sich heraus, dass die später an Demenz erkrankten Personen zum Zeitpunkt der Intelligenztestung schlechtere Ergebnisse erbrachten als diejenigen, die nicht erkrankt waren. Die Auswahl der Ein- bzw. Ausschlussverfahren scheinen daher ebenfalls im Hinblick auf Konsistenz und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ein wichtiger Faktor zu sein. Aus diesem Grund wurden von uns nur neuropsychiatrisch gesunde Personen untersucht. Die Rekrutierung erfolgte in einem mehrstufigen Verfahren, um Probanden mit neuropsychiatrischen Erkrankungen ausschließen zu können. Es wurden lediglich Personen in diese Versuchsreihe eingeschlossen, die sowohl selbst, als auch in der Blutsverwandschaft keine psychiatrischen Erkrankungen aufzuweisen hatten. Zur Diagnosestellung wurde das FHAM (Family History Assessment Modul) durchgeführt. Ebenso wurden Probanden mit relevanten körperlichen Erkrankungen, die die Kognition beeinflussen könnten, ausgeschlossen.

Ein weiterer Punkt, der für die Interpretation vergleichbarer Ergebnisse mit anderen Studien von Bedeutung ist, ist die Intelligenzdiagnostik.

### Intelligendiagnostik

Neben einer ausführlichen Einzel- und Familienanamnese, einer kurzen körperlichen Untersuchung und dem strukturierten klinischen Interview nach DSM IV wurde der Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) bei den Probanden durchgeführt. Die Rohwerte in den verschiedenen Untertests wurden statistisch analysiert. Der WAIS-R (der HAWIE ist als deutsche Fassung des *Wechsler-Adult-Intelligence-Scale* direkt mit diesem vergleichbar) liefert nach Wechsler eine gute Messung von g (Faktor der allgemeinen Intelligenz) (Tewes 1994). Der WAIS-R Verbalteil repräsentiert vor allem die kristalline Intelligenz, während der Handlungsteil sowohl die fluide als auch die kristalline Intelligenz beinhaltet (Duncan et al. 1995; Tewes 1994; Woodcock 1990). Die Durchführungsobjektivität war durch das strenge Vorgehen nach der Handanweisung und einer Freigabe zur Untersuchung von Probanden dieser Studie mit dem HAWIE-R erst nach einer Prüfung des Interviewers durch die Studienleitung gewährleistet. Dennoch ist ein gewisser Ermessensspielraum des Einzelnen in Bezug auf die Punktevergabe nicht zu vermeiden, weshalb die Ergebnisse einer Testperson bei verschiedenen Untersuchern variieren können. Dies betrifft im Verbalteil alle Tests außer das Zahlennachsprechen und das Rechnerische Denken. Hier fließt die vom Auswerter empfundene Qualität der Antworten in die Punktevergabe mit ein. Durch die Gestaltung des Tests in der Form eines Interviews kann der Untersucher multiple Informationen über das Krankheitsbild und den Gesamteindruck des Patienten gewinnen, so dass die in unserer Studie eingeschlossenen neuropsychiatrisch gesunden Personen ohne offensichtlich pathologischen Hintergrund hinsichtlich dieses Ausschlusskriteriums nochmals überprüft werden konnten.

Wie wichtig die Bedeutung einer einheitlichen Intelligenzdiagnostik ist, konnte anhand von Untersuchungen in Hinblick auf Assoziationen eines Polymorphismus zu einem bestimmten Phänotyp gezeigt werden. Studien, die einen Zusammenhang zwischen bestimmten SNPs und kognitiven Leistungen untersuchten, haben zu vollkommen unterschiedlichen Ergebnissen aufgrund der Anwendung verschiedener Testverfahren geführt (Egan et al. 2003; Joober et al. 2002).

### 5.3 Diskussion der Ergebnisse

Bei der Intelligenzmessung ist zu berücksichtigen, dass sich hinter dem Begriff „Intelligenz“ eine komplexe multifaktorielle Eigenschaft verbirgt, die durch Umweltfaktoren und genetische Einflüsse bedingt ist (Plomin et al. 1999). Genetische Assoziationsstudien stellen eine gute Möglichkeit dar, um die Vererbung der Intelligenz zu entschlüsseln. Dabei werden Assoziationen zwischen den Variationen der genomischen DNA und der Intelligenz mit Hilfe von genetischen Markern untersucht. Als Marker dienen in der Regel entweder SNPs (Einzelbasenaustausch) oder Mikrosatelliten. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass nicht nur ein einzelner SNP für eine Veränderung einer komplexen Eigenschaft wie Intelligenz verantwortlich ist, sondern dass mehrere SNPs in verschiedenen Genen und in Wechselwirkung mit äußeren Einflüssen für eine einzige Eigenschaft bezeichnend sein können. Die richtige Auswahl der Einzelnukleotidpolymorphismen ist für die effiziente Durchführung einer Assoziationsstudie entscheidend (Plomin et al. 1999).

Das NOS1 Gen erscheint für eine Untersuchung mit Intelligenzleistungen relevant, da dieses Molekül neben der Steuerung zahlreicher Funktionen des zentralen Nervensystems, wie beispielsweise der Synaptogenese, auch zur Regulation des Lernens und Erinnerns durch hippocampale Langzeitpotenzierung beiträgt, was sich auf kognitive Leistungen auswirken kann (Roskams 1994; Snyder et al. 2001).

Lokalisiert ist dieses Gen auf einem hochkomplexen Locus im menschlichen Genom, der sich über eine Region von mehr als 240 kb erstreckt (Grasemann 2001). Es bewirkt die Oxidation von L-Arginin zu L-Citrullin und Nitritoxid (Michel & Feron 1997; Moncada & Higgs 1993). Nitritoxid kommt in nahezu allen Organsystemen vor und ist an der Vermittlung zahlreicher physiologischer und pathologischer Funktionen beteiligt. Dadurch kann sowohl ein Mangel als auch ein Übermaß von Nitritoxid für Krankheiten verantwortlich sein.

Durch nNOS gebildetes Nitritoxid fungiert im zentralen Nervensystem als Botenstoff und wird im Gegensatz zu anderen Neurotransmittern nicht vesikulär gespeichert.

Im peripheren Nervensystem wirkt es in nichtadrenergen/nichtcholinergen (NANC) Neuronen als Neurotransmitter und reguliert so die glatte Muskulatur der Organe des Urogenital-, Verdauungs- und Respirationstraktes (Takahashi 2003).

Neben diesen regulatorischen Wirkungen kann Nitritoxid auch zur Zerstörung von Neuronen führen. Dieser Mechanismus ist möglicherweise verantwortlich für die beobachtete Assoziation von NOS1 mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer

(Fernandez-Vizarra et al. 2004; Galimberti et al. 2007; Luth et al. 2005; Venturelli et al. 2008) und Schizophrenie (Das et al. 1995; Herken et al. 2001; Karson et al. 1996; Shinkai et al. 2002). So konnte beispielsweise eine Assoziation zwischen einer übermäßigen Bildung von Nitritoxid mit kognitiven Leistungsdefiziten identifiziert werden (Kolb & Kolb-Bachhofen 1992).

Bisher liegen zur Beurteilung von NOS1 Studien vor, bei denen die NOS-Aktivität, die nNOS-Expression, die NO-Produktion und unterschiedliche Polymorphismen im NOS1 Gen zwischen erkrankten Personen (Alzheimer und Schizophrenie) und gesunden Kontrollgruppen verglichen wurden (Das et al. 1995; Fernandez-Vizarra et al. 2004; Galimberti et al. 2007; Herken et al. 2001; Karson et al. 1996; Luth et al. 2005; Shinkai et al. 2002; Venturelli et al. 2008). Das NOS1 Gen liefert hier mögliche kausale Zusammenhänge bei der Pathologie von Alzheimer und Schizophrenie bezüglich der neurodegenerativen Auswirkungen. Anhand publizierter Studien existiert kein direkter Zusammenhang zwischen Intelligenz, beziehungsweise veränderten Intelligenzleistungen und NOS1 durch einen Einzelnukleotid-Polymorphismus.

NOS1 ist signifikant sowohl mit Alzheimer als auch mit Schizophrenie assoziiert. Da beide Erkrankungen mit kognitiven Defiziten einhergehen, könnte es auch als Kandidatengen für den Genotyp der Kognition interessant sein im Rahmen von Intelligenzuntersuchungen.

Der Zusammenhang zwischen der NO-Konzentration und kognitiven Leistungen ist bereits untersucht worden:

Erhöhte NO-Konzentrationen bei Menschen stellen einen Risikofaktor für die Alzheimererkrankung und Schizophrenie dar. Im Gegensatz dazu wirkten sich erhöhte nNOS-Expressionen auf kognitive Fähigkeiten bei Nagetieren positiv aus. Diese waren bei Untersuchungen zum Arbeitsgedächtnis umso besser, je höher die nNOS-Expression und die nNOS-Aktivität ausfielen. Mit zunehmenden Alter und bei kognitiver Beeinträchtigung nahm bei den Tieren die nNOS-Aktivität ab (Law et al. 2002).

Dies konnten auch Lores-Arnaiz und Kollegen in nachfolgend beschriebener Studie bestätigen. Bei Nagetieren wurden einerseits Ratten, die in einer intelligenzfördernden Umgebung (EE: enriched environments) aufgewachsen waren und andererseits unter normalen Bedingungen (SE: standard environments) aufgewachsene Ratten bezüglich kognitiver Fähigkeiten bei der Ausführung verschiedener Tests bewertet. Die EE-Ratten erzielten

bessere Leistungen als die der SE-Ratten. Ebenso wurden die nNOS-Aktivität und nNOS-Expression bestimmt, welche bei den EE-Ratten höher ausfielen (Lores-Arnaiz et al. 2006). Weitzdoerfer und Kirchner konnten nachweisen, dass die Leistungsfähigkeit von nNOS *knock-out* Mäusen hinsichtlich räumlicher Orientierung, Gedächtnis- und Erinnerungsvermögen deutlich schlechter ausfiel als bei Mäusen, die das nNOS Gen besitzen. Dies wurde anhand zahlreicher Tests wie beispielsweise dem Morris Wasserlabyrinth festgestellt (Kirchner et al. 2004; Weitzdoerfer et al. 2004).

Aus den oben genannten Ergebnissen geht hervor, dass die nNOS Expression hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten eine Rolle spielen könnte. In den Tierstudien war eine Erhöhung der nNOS Expression mit besseren kognitiven Leistungen assoziiert. Mit zunehmendem Alter der Tiere wurde eine Abnahme der nNOS Expression nachgewiesen. Bei den Studien an Menschen wurde eine erhöhte NO-Konzentration an *post mortem* Gehirnen im temporalen Kortex von Alzheimerpatienten und im Kleinhirn von Schizophreniepatienten, sowie bei Schizophreniepatienten in den roten Blutzellen beobachtet.

Es ist denkbar, dass sich eine hohe NO-Konzentration günstig auf die Intelligenz auswirkt, während eine überhöhte Produktion von NO zytotoxisch sein könnte und mit oxidativem Stress in Zusammenhang stehen könnte. Unter oxidativem Stress bei NOS1 wird eine Stoffwechselsituation verstanden, die durch eine hohe Konzentration der reaktiven Sauerstoffspezies NO gekennzeichnet ist und durch deren Überproduktion zahlreiche neuronale Zellstrukturen geschädigt werden könnten. Dies kann eine kognitive Beeinträchtigung bewirken. Die molekulargenetisch funktionelle Basis einer höheren NOS1 Aktivität könnte mit einem Basenaustausch in einem NOS1 SNP assoziiert sein.

Für die in dieser Arbeit untersuchten SNPs des NOS1 Gens ist eine Assoziation mit Kognition zwar vorhanden, die funktionelle Relevanz der SNPs erweist sich jedoch nicht als eindeutig. Der SNP rs693534 im Intron1 des NOS1 Gens könnte im Linkage Disequilibrium mit einem funktionellen Promotor SNP stehen, was eine veränderte nNOS Expression zur Folge haben könnte.

Für den SNP rs1353939 in Intron20 ist die funktionelle Relevanz unklar.

Die in dieser Arbeit identifizierte Assoziation des G-Allels beziehungsweise des GG-Genotyps des im Intron1 lokalisierten SNPs rs693534 mit besseren Leistungen beim Gesamt-, Verbal- und Handlungsintelligenzquotienten des HAWIE-R, sowie in diversen Subtests (Rechnerisches Denken, Gemeinsamkeiten finden, Bilderordnen) kann in Kombination mit

den Ergebnissen aus Tiermodellen als Grundlage für die Aufstellung der Hypothese dienen, dass das G-Allel beziehungsweise der GG-Genotyp mit einer erhöhten nNOS Expression und schließlich mit besseren kognitiven Leistungen assoziiert ist.

Diese Behauptung wäre mit den Resultaten in den von Law und Lores-Arnaiz durchgeführten Tierstudien konform. Hier verhält sich die Produktion des Neurotransmitter proportional zur Intelligenzleistung: Je mehr Nitritoxid gebildet wird, desto besser sind die kognitiven Leistungen bei den Nagetieren (Law et al. 2002; Lores-Arnaiz et al. 2006).

Die Studien von Weitzdoerfer und Kirchner liefern erste Indizien für einen Einfluss der NO-Synthase auf kognitive Leistungen, da hier bei Kontrollmäusen im Gegensatz zu nNOS knock-out Mäusen bessere kognitive Leistungen beobachtet werden können (Kirchner et al. 2004; Weitzdoerfer et al. 2004).

Bei der in mehreren Studien identifizierten Assoziation einer erhöhten Konzentration von NO beziehungsweise der NOS-Aktivität mit Schizophrenie und Alzheimer Demenz könnte es sich um eine Überproduktion dieses Neurotransmitters handeln, die zum Zelltod beiträgt und so die kognitiven Leistungsfähigkeit beeinflussen könnte (Das et al. 1995; Herken et al. 2001; Karson et al. 1996; Shinkai et al. 2002).

## **5.4 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen**

Diese Dissertation liefert erste Hinweise über den Einfluss von Einzelnukleotidpolymorphismen im NOS1 Gen auf kognitive Fähigkeiten beim Menschen.

Durch die Genotypisierung von zwei Polymorphismen an einer gesunden Stichprobe konnten zwar erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen diesem Gen und kognitiven Leistungen erbracht werden, funktionelle, beziehungsweise kausale Hinweise, lassen sich aufgrund der Lokalisation der SNPs im Intron daraus jedoch nicht ableiten.

Weitere Untersuchungen sollten eine Replikation an einer unabhängigen Stichprobe, weitere funktionelle SNPs und eine Erhöhung der Stichprobenzahl beinhalten.

Zusätzliche Untersuchungen müssen mit ähnlichen Methoden (ethnische Abstammung, Rekrutierungsverfahren, Intelligenzdiagnostik) an Kontrollgruppen durchgeführt werden, um

vergleichbare Resultate zu erhalten, da die meisten bisher erbrachten Studien über nNOS bezüglich Kognition hauptsächlich an Tiermodellen, sowie an Schizophrenie und Alzheimer erkrankten Personen durchgeführt wurden.

Die Untersuchung von Polymorphismen des menschlichen Genoms bietet die Möglichkeit, die Signifikanz genetischer Variationen zu verstehen. Die SNP-Analyse ist eine Möglichkeit, gezielt menschliche Gene und deren Assoziation zu Krankheiten zu untersuchen.

Es sollen primär zusätzliche Studien in größeren Stichproben an gesunden Personen aus der allgemeinen Bevölkerung auf eine Assoziation zu den NOS1 Polymorphismen mit Kognition durchgeführt werden. Es existieren bisher zu wenige Studien dieser Art, um von aussagekräftigen Ergebnissen sprechen zu können. Darauf aufbauend ist die Untersuchung der NOS1 SNPs mit verschiedenen Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimer-Demenz oder Schizophrenie mit einer repräsentativen Probandenzahl wichtig im Bemühen um das Verständnis, wie Gene diese Krankheiten und Kognition beeinflussen.

Es werden immer mehr Kandidatengene für Intelligenz gefunden. Für NOS1 ist diese Arbeit ein Anfang bei der Entschlüsselung des Gens und deren Polymorphismen im Hinblick auf Kognition. Interessant ist der bereits nachgewiesene Zusammenhang von NOS mit den Erkrankungen Schizophrenie und Alzheimer Demenz. Im pathologischen Sinn besteht eine Verbindung zur neurokognitiven Ebene. Diese Untersuchung an einer gesunden Kontrollgruppe mit ersten Hinweisen auf einen signifikanten Zusammenhang von NOS1 und Intelligenz soll zur Identifikation der neurokognitiven und molekulargenetischen Funktionsweise des NOS1 Gens beitragen und dann weitere Schlussfolgerungen und Lösungen für erkrankte Menschen bewirken.

## 6 Abkürzungen und Fachbegriffe

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
A	Adenin/Adenosin
Abb.	Abbildung
AEP	Akustisch evoziertes Potential
AGE	Advanced Glycation-End Products
AL-Puffer	Aluminium-Puffer
AMP	Adenosinmonophosphat
ANOVA	<i>(analysis of variance)</i> Analyse der Varianz
ATP	Adenosintriphosphat
bp	<i>(base pairs)</i> Basenpaare
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BH <sub>4</sub>	Tetrawasserstoffbrom
CNV	Contingent negative variation (Erwartungspotential)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CBD	Corticobasal degeneration
df	<i>(degrees of freedom)</i> Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)</i>
EE	Enriched envirement
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektrencephalogramm
FAD	Flavin-Adenin-Dinucleotid
FMN	Flavinmononucleotid
FHAM	<i>Family History Assessment Module</i>
FTLD	Frontotemporale Lappendegeneration
G	Guanin/Guanosin
g	Generelle kognitive Fähigkeit
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
gDNA	Genomische Desoxyribonukleinsäure

Abkürzungen und Fachbegriffe

G-Protein	Guaninnukleotid Bindungsprotein
GRM3	Metabotroper Glutamatrezeptor
GSR	Galvanic skin response (galvanische Hautreaktion)
H-Allel	Allel mit der hohen ( <i>high</i> ) Aktivität
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HCl	Salzsäure
HVA	Homovanillinsäure
Ionotrope Rezeptoren	Weiterleitung des Signals ohne second messenger
IQ	Intelligenzquotient
kb	Kilobasenpaare
L-Allel	Allel mit der niedrigen ( <i>low</i> ) Aktivität
LD	Kopplungsgleichgewicht ( <i>linkage disequilibrium</i> )
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
Levo-	Von links, Rotation entgegen dem Uhrzeigersinn
MANOVA	( <i>multivariate analysis of variance</i> ) Multivariate Analyse der Varianz
Met	Methionin
Metabotrope Rezeptoren	Weiterleitung des Signals über second messenger
ml	Milliliter
MMPI	<i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory</i>
MMST	<i>Mini-Mental-State-Test</i>
m-RNA	Messenger (Boten-) ribonukleinsäure
MTM	<i>Multiple T-maze</i>
MW	Mittelwert
MWM	Morris water maze
n	Probandenzahl
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NANC	Nichtadrenergen/nichtcholinergen
NCSTN	Nicastrin
ng	Nanogramm
NO	Nitritoxid
NOS1	Neuronale Nitritoxid-Synthase (nNOS)

Abkürzungen und Fachbegriffe

NOS2	Induzierbare Nitritoxid-Synthase (iNOS)
NOS3	Endotheliale Nitritoxid-Synthase (eNOS)
nNOS KO	nNOS knock-out
N-Terminus	Amino-Ende
p	( <i>probability</i> ) Signifikanz, p-Wert
PCR	Polymerasekettenreaktion
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PSP	Progressive supranucleare palsy
Primer	DNA-Oligonukleotid
q(Chromosom)	( <i>queue</i> ) langer Arm eines Chromosoms
r	Reliabilität
RFLP	Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismus
RNA	Ribonukleinsäure
rpm	( <i>rounds per minute</i> ) Umdrehungen pro Minute
SD	Standardabweichung
SE	Standard envirements
SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV AchseI
SKID II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV AchseII
SNP	Einzel ( <i>single</i> )-Nukleotid-Polymorphismus
Tab.	Tabelle
TE	Tris-Ethylendiamintetraacetat Puffer
TH	Tyrosinhydroxylase
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Trometamol
Val	Valin
VNTR	Variable number of tandem repeats
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WISC	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem
µl	Mikroliter
µs	Mikrosekunden
°C	Grad Celsius
3'UTR	( <i>Three prime untranslated region</i> ) 3'nichttranslatierte Region

## 7 Literaturverzeichnis

Akaboshi, S.; Hogema, B.; Novelletto, A.; Malaspina, P.; Salomons, G.; Maropoulos, G. D.; Jokobs, C.; Grompe, M.; Gibson, K. M. 2003. Mutational spectrum of the succinate semialdehyde dehydrogenase (ALDH5A1) gene and functional analysis of 27 novel disease-causing mutations in patients with SSADH deficiency. *Human Mutat* 22: 442-450.

Alderton, W.; Cooper, C.; Knowles, R. 2001. Nitric oxide synthases: Structure, function and inhibition. *Biochem J* 357: 593-615.

Amelang, M. & Bartussek, D. 1990. Differentielle Psychologie und Persönlichkeits-forschung (3.überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.

Amelang, M. & Bartussek, D. 1997. Differentielle Psychologie und Persönlichkeits-forschung (4.überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.

Amelang, M. & Bartussek, D. 2001. Differentielle Psychologie und Persönlichkeits-forschung (5.aktualisierte und erweiterte Auflage). Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.

Amthauer, R.; Brocke, B.; Liepmann, D.; and Beauducel, A. 2001. Intelligenz-Struktur-Test 2000R ( I-S-T 2000 R). Göttingen: Hogrefe.

Ando, J.; Ono, Y.; Wright, M. J. 2001. Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behaviour Genetics* 31: 615-624.

Ast, G. 2006. Ein Genom voller Alternativen. *Spektrum der Wissenschaft* 1: 34-41.

Aster, M.; Neubauer, A.; Horn, R. 2006. Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE). Deutschsprachige Bearbeitung und Adaption des WAIS-III von David Wechsler. Frankfurt:Harcourt Test Services.

Baddeley, A. D. 2001. Workin memory still working? *American Psychologist* 56: 864-878.

Baltes, P. B. 1983. Zur Psychologie der Intelligenz im Alter - Nur Abbau oder Entwicklung? Max-Planck-Gesellschaft Jahrbuch 1983. München: Generalverwaltung der Max-Planck-Gesellschaft.

- Begni, S.; Moraschi, S.; Bignotti, S.; Fumagalli, F.; Rilloso, L.; Perez, J.; Gennarelli, M. 2003. Assoziation between the G1001C Polymorphism in the Grin1 gene promotor region and schizoprenia. *Biol Psychiatry* 53: 617-619.
- Berr, C.; Richard, F.; Dufouil, C.; Amant, C.; Alperovitch, A.; Amouyel, P. 1998. Polymorphism of the prion protein is associated with cognitive impairment in the elderly: the EVA study. *Neurology* 51: 734-735.
- Bilder, R. M.; Volavka, J.; Czobor, P.; Malhotra, A. K.; Kennedy, J. L.; Ni, X.; Goldman, R. S.; Hoptman, M. J.; Sheitman, B.; Lindenmayer, J.-P. 2002. Neurocognitive correlates of the COMT Val158Met polymorphism in chronic schizoprenia. *Biol Psychiatry* 52: 701-707.
- Binet, A. & Simon, T. 1905. Methodes nouvelles pour le diagnostique du nouveau intellectuel des anormaux. *Annee psychologique* 191-244.
- Blasi, P.; Boyl, P. P.; Ledda, M.; Novelletto, A.; Gibson, K. M.; Jakobs, C.; Hogema, B.; Akaboshi, S.; Loreni, F.; Malasapina, P. 2002. Structure of human succinic semialdehyde dehydrogenase gene: identification of promotor region and alternatively processes isoforms. *Mol Genet Metab* 74: 348-362.
- Blöink, R. 2006. Die Struktur der Intelligenz im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. HAWIE III: Ein Beitrag zur Konstruktvalidität. Hamburg: Dr. Kovac.
- Boring, E. G. 1923. Intelligence as the intelligence tests test it. *New Republic* 35-37.
- Bouchard, T. J. & Mc Gue, M. 1981. Familial studies of intelligence: a review. *Science* 212: 1055-1059.
- Bouchard, T. J.; Lykken, D. T.; Mc Gue, M.; Segal, N. L.; Tellegen, A. 1990. Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science* 250: 223-228.
- Bouchard, T. J. & Mc Gue, M. 2003. Genetic and environmental influences on human psychological differences. *JNeurobiol* 54: 4-45.
- Böddeker, I. & Ziegler, A. 2000. Assoziations-und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengen. *Deutsche medizinische Wochenzeitschrift* 125: 810-815.

- Brocke, B. & Beauducel, A. 2001. Intelligenz als Konstrukt. In: Perspektiven der Intelligenzforschung / Stern& Guthke (Hrsg.). Lengerich: Pabst.
- Brown, D. R. 1999. Prion Protein expression aids cellular uptake and veratridine-induced release of cooper. *JNeurosciRes* 58: 717-725.
- Buhot, M. C. 1997. Serotonin receptors in cognitive behaviours. *CurrOpinNeurobiol* 7: 243-254.
- Burik, T. E. 1950. Relative role of the learning and motor factors involved in the digit symbol test. *JPsychol* 30: 33-42.
- Carlson, C. S.; Eberle, M. A.; Kruglyak, L.; Nickerson, D. A. 2004. Mapping complex disease loci in whole-genome association studies. *Nature* 429: 446-452.
- Carrol, J. B. 1993. Human cognitive abilities. A survey of factor-analytic studies. Cambridge: Cambridge University Press.
- Caselli, R. J.; Osborne, D.; Reiman, E. M.; Hentz, J. G.; Barbieri, C. J.; Saunders, A. M. 2001. Preclinical cognitive decline in late middle-aged asymptomatic apolipoprotein E-e4/4 homozygotes: a replication study. *Journal of the Neurological Science* 189: 93-98.
- Cattel, R. B. 1963. Theorie of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of educational psychology* 54: 1-23.
- Chartrain, N. A.; Geller, D. A.; Koty, P. P.; Sitrin, N. F.; Nussler, A. K.; Hoffmann, E. P.; Billiar, T. R.; Hutchinson, N. I.; Mudgett, J. S. 1994. Molecular cloning, structure, and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 269: 6765-6772.
- Chen, J.; Lipska, B. K.; Halim, N.; Ma, Q. D.; Matsumoto, M.; Melhem, S.; Kolachana, B. S.; Hyde, T. M.; Herman, M. M.; Apud, J.; Egan, M. F.; Kleinman, J. E.; Weinberger, D. R. 2004. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *AmJHumGenet* 75: 807-821.
- Chorney, M. J. e. al. 1998. A quantitative trait locus (QTL) associated with cognitive ability in children. *Psychological Science* 9: 159-166.

- Cockrell, J. R. & Folstein, M. F. 1988. Mini Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacol Bull.* 24: 689-692.
- Cohen, J. 1952. Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of three neuropsychiatric groups. *JAbnormSocPsychol* 47: 359-365.
- Cohen, R. M.; Small, C.; Lalonde, F.; Friz, J.; Sunderland, T. 2001. Effect of apolipo-protein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy woman. *Neurology* 57: 2223-2228.
- Conrad, W. 1983. Intelligenzdiagnostik. In Michel, L. (Hrsg.), *Intelligenz und Leistungsdiagnostik*. Göttingen, Toronto, Zürich: Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Costa, E. 1992. Building a bridge between neurobiology and mental illness. *JPsychiatrRes* 26: 449-460.
- Croes, E. A.; Dermaut, B.; Houwing-Duistermaat, J. J.; van den Broeck, M.; Cruts, M. e. al. 2003. Early cognitive decline is associated with prion protein codon 129 polymorphism. *Annals of Neurology* 54: 275-276.
- Das, I.; Khan, N. S.; Puri, B. K.; Sooranna, S. R.; de Belleruche, J.; Hirsch, S. R. 1995. Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. *Biochem Biophys Res Commun* 212: 375-380.
- Davis, L. J.; Hamlet, I. C.; Reitan, R. M. 1966. Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem-solving and experiential backgrounds of retardates. *PerceptMotorSkills* 22: 499-505.
- De Fries, J. C.; Plomin, R.; Fulker, D. W. 1994. *Nature and nurture during middle childhood*. Cambridge, MA: Blackwell.
- De Geus, E. J. C.; Wright, M. J.; Martin, N.; Boosma, D. I. 2001. Genetics of brain function and cognition. *Behaviour Genetics* 31: 489-495.
- De Geus, E. J. C. 2002. Introducing genetic psychology. *Biological Psychology* 61: 10.
- De Quervain, D.; Henke, K.; Aerni, A.; Coluccia, D.; Wollmer, M. A.; Hock, Ch.; Nitsch, R. M.; Papassotiropoulos, A. 2003. A functional genetic variation of the 5-HT<sub>2a</sub> receptor affects human memory. *NatNeurosci* 6: 1141-1142.

- Deary, I. J.; Hamilton, G.; Hayward, C.; Whalley, L. J.; Powell, J.; Starr, J. M.; Lovestone, S. 2005. Nicastrin gene polymorphisms, cognitive ability level and cognitive ageing. *Neuroscience Letters* 373: 110-114.
- Deary, I. J.; Whiteman, M. C.; Pattie, A.; Starr, J. M.; Hayward, C.; Wright, A. F. 2002. Ageing: Cognitive change and the APOE varepsilon 4 allele. *Nature* 418: 932.
- Doppelt, J. E. & Wallace, L. L. 1955. Standardization of the Wechsler Adult Intelligence Scale for older persons. *JAbnormSocPsychol* 51: 312-330.
- Duncan, J.; Burgess, P.; Emslie, H. 1995. Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologica* 33: 261-268.
- Edwards, A.; Civitello, A.; Hammond, H. A.; Caskey, C. T. 1991. DNA typing and genetic mapping with trimeric and tetrameric tandem repeats. *Am.J.Hum.Genet.* 49: 746-750.
- Egan, M. F.; Goldberg, T. E.; Kolachana, B. S.; Callicott, J. H.; Mazzanti, C. M.; Straub, R. E.; Goldman, D.; Weinberger, D. R. 2001. Effect of COMT val(108/158)met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *ProcNatAcadSci* 98: 6917-6922.
- Egan, M. F.; Kojima, M.; Callicott, J. H.; Goldberg, T. E.; Kolachana, B. S.; Bertolino, A.; Zaitsev, E. e. al. 2003. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependant secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112: 257-269.
- Egan, M. F.; Straub, R. E.; Goldberg, T. E.; Yakub, I.; Callicot, J. H.; Hariri, A. R.; Mattay, V. S. e. al. 2004. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *PNAS* 101: 12604-12609.
- Eysenck, H. J. 1987. Speed of information processing, reaction time, and the theory of intelligence. In P.A. Vernon (ed.), *Speed of information-processing and intelligence*. Norwood, NJ: Ablex.
- Fan, J.; Oliphant, A.; Shen, R.; Kermani, B. G.; Garcia, F.; Gunderson, K. L.; Hansen, M.; Steemers, F.; Butler, S. L. e. al. 2003. Highly parallel SNP Genotyping/ In: *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative biology Volume LXVIII*. Cold Spring Harbor: Laboratory Press.
- Farlow, M. R.; He, Y.; Tekin, S.; Xu, J.; Lane, R.; Charles, H. C. 2004. Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology* 63: 1898-1901.

- Fernandez-Vizarra, P.; Fernandez, A. P.; Castro-Blanco, S.; Encinas, J. M.; Serrano, J.; Bentura, M. L.; Munoz, P.; Martinez-Murillo, R.; Rodrigo, J. 2004. Expression of nitric oxide system in clinically evaluated cases of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 15: 287-305.
- Fisher, P. J.; Turic, D.; Williams, N. M.; Mc Guffin, P.; Asherson, P.; Ball, D.; Craig, I.; Eley, T.; Hill, L.; Chorney, K.; Chorney, M.; Benbow, C. P.; Lubinski, D.; Plomin, R.; Owen, M. J. 1999. DNA pooling identifies QTLs on chromosome 4 for general cognitive ability in children. *Human Molecular Genetics* 8: 915-922.
- Fleming, I. & Busse, R. 2003. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: 1-12.
- Folstein, M. F.; Folstein, S. E.; Mc Hugh, P. R. 1975. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *JPsychiatrRes* 12: 189-198.
- Fossella, J.; Sommer, T.; Fan, J.; Wu, Y.; Swanson, J. M.; Pfaff, D.; Posner, M. I. Assessing the molecular genetics of attention networks. <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/3/14.2002> Ref Type: Internet Communication
- Fulker, D. W.; Cherny, S. S.; Cardon, L. R. 1993. Continuity and change in cognitive development. In: R. Plomin & G.E. Mc Cleary (Eds.), *Nature, nurture, and psychology*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Furth, H. G. & Milgram, N. A. 1965. Verbal factors in performance on WISC similarities. *JClinPsychol* 21: 424-427.
- Galimberti, D.; Scarpini, E.; Venturelli, E.; Strobel, A.; Herterich, S.; Fenoglio, C.; Guidi, I.; Scalabrini, D.; Cortini, F.; Bresolin, N.; Lesch, K. P.; Reif, A. 2007. Association of a NOS1 promoter repeat with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*.
- Goldberg, T. E.; Egan, M. F.; Cappola, R.; Weickert, T.; Kalochana, B. S.; Goldman, D.; Weinberger, D. R. 2003. Executive subprocesses in working memory: Relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *ArchGenPsychiat* 60: 889-896.
- Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. 2004. Genes and parsing of cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences* 8: 325-335.

- Grasemann, H. 2001. Die Genetik der neuronalen NO-Synthase (NOS1) in der Ätiologie des Asthma bronchiale. *Pneumologie* 55: 390-395.
- Greenwood, P. M. & Parasuraman, R. 2003. Normal Genetic Variation, Cognition, and Aging. *Behav Cogn Neurosci* 2: 278-306.
- Groffmann, K. J. 1964. Die Entwicklung der Intelligenzmessung. In R. Heiss (Hrsg.) Handbuch der Psychologie in 12 Bänden: Bd.6. Psychologische Diagnostik. Göttingen: Hogrefe.
- Groffmann, K. J. 1983. Die Entwicklung der Intelligenzmessung. (In: Groffmann, K.J. & Michel, L. / Enzyklopädie der Psychologie). Göttingen: Hofgreffe.
- Hall, A. V.; Antoniou, H.; Wang, Y.; Cheung, A. H.; Arbus, A. m.; Olson, S. L.; Lu, W. C.; Kau, C. L.; Marsden, P. A. 1994. Structural organization of the human neuronal nitric oxide synthase gene (NOS1). *J Biol Chem* 269: 33082-33090.
- Harwood, D. G.; Barker, W. W.; Ownby, R. L.; Mullan, M.; Duara, R. 2002. Apolipoprotein E genotype and cognitive impairment in community-dwelling black older adults. *IntJPsychiatryMed* 32: 55-67.
- Häcker, H. O. & Stapf, K. H. 2004. Dorsch Psychologisches Wörterbuch ( 14. Auflage Aufl.). Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber.
- Herken, H.; Uz, E.; Özyurt, H.; Akyol, Ö. 2001. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 52: 289-290.
- Hilger, E. & Kasper, S. 2002. Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 3: 17-22.
- Hofstätter, P. R. 1957. Psychologie. Frankfurt am Main: Fischer Lexikon.
- Hung, C. C.; Chen, H. Y.; Chen, C. H. 2002. Systemic mutations analysis of the human glutamate receptor, ionotropic, N-Methyl-D-aspartate1 gene (Grin1) in schizoprenie patients. *Psychiatric Genetics* 12: 225-230.
- Husam, M.; Soud, A.; Stuehr, D. J. 1993. Nitric oxide synthases reveal a role for calmodulin in controlling electron transfer. *Proc.Nat.Acad.Sci* 90: 10769-10772.

- International Human Genome Sequencing Consortium 2004. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431: 931-945.
- Jäger, A. O. 1982. Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostica* 23: 195-225.
- Jensen, A. R. 1997. The neurophysiology of g. In C.Cooper, & V.Varma (Eds.), Processes in individual differences. London: Routledge.
- Joober, R.; Gauthier, J.; Lal, S.; Bloom, D.; Lalonde, P.; Rouleau, G. 2002. catechol-o-methyltransferase val-108/158-met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry* 59: 662-663.
- Kamin, L. J. & Goldberger, A. S. 2002. Twin studies in behavioural research: A sceptical view. *Theoretical Population Biology* 61: 83-95.
- Karoum, F.; Chrapusta, S. J.; Egan, M. F. 1994. 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *JNeurochem* 63: 972-979.
- Karson, C. N.; Griffin, W. S. T.; Mark, R. E.; Husain, M.; Dawson, T. M.; Snyder, S. H. 1996. Nitric oxide synthase (NOS) in schizophrenia: increases in cerebellar vermis. *Mol Chem Neuropathol* 27: 275-284.
- Kaufman, A. S. & Lichtenberger, E. O. 1999. Essentials of WAIS-III assessment. New York: John Wiley & Sons.
- Kirchner, L.; Weitzdoerfer, R.; Hoeger, H.; Url, A.; Schmidt, P.; Engelmann, M.; Villar, S. R.; Fountoulakis, M.; Lubec, G.; Lubec, B. 2004. Impaired cognitive performance in neuronal nitric oxide synthase knockout mice is associated with hippocampal protein derangements. *Nitric oxide* 11: 316-330.
- Kolb, H. & Kolb-Bachhofen, V. 1992. "Nitric oxide: a pathogenetic factor in autoimmunity." *Immunol Today* 13: 157-160.

- Kornadt, H. J.; Mangold-Allwinn, R.; Grabowski, J. 1994. Sprache und Kognition. Perspektiven moderner Sprachpsychologie. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.
- Lachman, H. M.; Papolos, D. F.; Saito, T.; Yu, Y. M.; Szumlanski, C. L.; Weinshilboum, R. 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6: 243-250.
- Law, A.; O'Donnell, J.; Gauthier, S.; Quirion, R. 2002. Neuronal and inducible nitric oxide synthase expressions and activities in the hippocampi and cortices of young adult, aged cognitively unimpaired, and impaired Long-Evan rats. *Neuroscience* 112: 267-275.
- Levi-Montalcini, R. 1998. The saga of the nerve growth factor. *Neuroreport* 9: 71-83.
- Loehlin, J. C.; Horn, J. M.; Willerman, L. 1989. Modeling IQ change: Evidence from the Texas Adoption Project. *Child Development* 60: 993-1004.
- Lores-Arnaiz, S.; Bustamante, M.; Arismendi, S.; Vilas, S.; Paglia, N.; Basso, N.; Capani, F.; Coirini, H.; Lopez Costa, J. J.; Lores-Arnaiz, M. R. 2006. Extensive enriched environments protect old rats from the aging dependent impairment of spatial cognition, synaptic plasticity and nitric oxide production. *Behavioural Brain Research* 169: 294-302.
- Löffler, G. 1999. Basiswissen der Biochemie mit Pathobiochemie (3.vollständig überarbeitete Auflage). Berlin: Springer.
- Löffler, G.; Petrides, P. E.; Heinrich, P. C. 2007. Biochemie und Pathochemie. Berlin: Springer.
- Luth, H. J.; Ogunlade, V.; Kuhla, B.; Kientsch-Engel, R.; Stahl, P.; Webster, J.; Arendt, T.; Munch, G. 2005. Age- and stage-dependent accumulation of advanced glycation end products in intracellular deposits in normal and Alzheimer's disease brains. *Cereb Cortex* 15: 211-220.
- Maccioni, R. B.; Lavados, M.; Maccioni, C. B.; Mendoza-Naranjo, A. 2004. Biological Markers of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res* 1: 307-314.

- Mahley, R. W. & Huang, Y. 1999. ApoE: from arteriosclerosis to Alzheimer's disease and beyond. *Curr Opin Lipidol* 10: 207-217.
- Marsden, P. A.; Heng, H.; Scherer, S. W.; Stewart, R. J.; Hall, A. V.; Shi, X. M.; Tsui, L. C.; Schappert, K. T. 1993. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 268: 17478-17488.
- Martin, B. L.; Tokheim, A. M.; McCarthy, P. T.; Domas, B. S.; Davis, A. A.; Armitage, I. M. 2006. Metallothionein-3 and neuronal nitric oxide synthase levels in brains from the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Cell Biochem.* 283: 129-137.
- Matarazzo, J. D. 1982. Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler. Bern, Stuttgart, Wien: Hans Huber.
- Mauch, D. H.; Nagler, K.; Schumacher, S.; Goritz, C.; Muller, E. C.; Otto, A. e. al. 2001. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 294: 1354-1357.
- Mc Cleary, G. E.; Johannson, B.; Berg, S.; Pederson, N. I.; Ahem, F.; Petrill, S.; Plomin, R. 1997. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276: 1560-1563.
- McCourt, K.; Bouchard, T. J.; Lykken, D. T.; Tellegen, A. 1999. Authoritarianism revisited: Genetic and environmental influences examined in twins reared apart and together. *Pers Individ Differ* 27: 985-1014.
- Michel, T. & Feron, O. 1997. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest* 100: 2146-2152.
- Moncada, S. & Higgs, A. 1993. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 329: 2002-2012.
- Möller, H. J.; Laux, G.; Deister, A. 2001. Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Mungrue, I. N. & Bredt, D. S. 2004. nNOS at glance: implications for brain and brawn. *J Cell Sci* 117: 2627-2629.
- Murstein, B. I. & Leipold, W. D. 1961. The role of learning and motor abilities in the Wechsler-Bellevue Digit-Symbol subtest. *Educ Psychol Measure* 21: 103-112.

Newman, D. L.; Tellegen, A.; Bouchard, T. J. 1998. Individual differences in adult ago development: Sources of influence in twins reared apart. *JPersSocialPsychol* 74: 985-995.

Norton, N.; Williams, H. J.; Dwyer, S.; Ivanow, D.; Preece, A. C.; Gerrish, A.; Williams, N. M. e. al. No evidence for association between polymorphism in GRM3 and schizophrenia. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/5/23.2005> Ref Type: Internet Communication

Oberauer, K.; Schulze, R.; Wilhelm, O.; Suss, H. M. 2005. Working memory and intelligence-Their correlation and their relation: comment on Ackermann, Beier, and Boyle. *PsycholBull* 131: 30-60.

Oliphant, A.; Barker, D. L.; Stuelpnagel, J. R.; Chee, M. S. 2002. BeadArray Technology: Enabling an accurate, cost-effective approach to high-throughput genotyping. *BioTechniques* 56-61.

Palmatier, M. A.; Kang, A. M.; Kidd, K. K. 1999. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol Psychiat* 46: 557-567.

Papassotiropoulos, A.; Henke, K.; Aemi, A.; Collucia, D.; Garcia, E.; Wollmer, Ma.; Huynh, M. A.; Monsch, A. U.; Stähelin, H. B.; Hock, C.; Nitsch, R. M.; De Quervain, D. J. 2005. Age-dependent-2a-receptor polymorphism (His 452 Tyr) on human memory. *Neuroreport* 16: 839-842.

Pederson, N. L.; Plomin, R.; Nesselroade, J. R.; Mc Clearn, G. E. 1992. A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span. *Psychological Science* 3: 346-353.

Petschenig, M. 1969. Der kleine Strowasser; Lateinisch-deutsches Schulwörterbuch. München: S.Frentag Verlag.

Plassman, B. L.; Welsh-Bohmer, K. A.; Bigler, E. D.; Johnson, S. C.; Anderson, C. V.; Helms, M. J. 1997. Apolipoprotein E epsilon 4allele and hippocampal volume in twins with normal cognition. *Neurology* 48: 985-989.

Plomin, R. & Petrill, S. 1997. genetics and intelligence: what´s new? *Intelligence* 24: 53-77.

Plomin, R.; De Fries, J. C.; Mc Clearn, G. E. 1999. Gene, Umwelt und Verhalten. Bern: Hans Huber.

Plomin, R. & Kosselyn, S. M. 2001. Genes, brain and cognition. *NatNeurosci* 4: 1153-1154.

Plomin, R.; Turic, D. M.; Hill, L.; Turic, D. E.; Williams, J.; Owen, M. J.; O'Donovan, M. C. 2004. A functional polymorphism in the succinate-semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase 5 family member A1) gene is associated with cognitive ability. *MolPsychiatry* 9: 582-586.

Posthuma, D.; Neale, M. C.; Boomsma, D. I.; de Geus, E. J. C. 2001. Are smarter brains running faster? heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation. *Behaviour Genetics* 31: 567-579.

Posthuma, D.; Baare, W. F.; Hulshoff, P. H.; Kahn, R. S.; Boomsma, D.; De Geus, E. 2003. Genetic correlations between brain volumes and the WAIS-III dimensions of verbal comprehension, working memory, perceptual organization, and processing speed. *Twin Res* 131-139.

Postuma, D.; Luciano, M.; de Geus, E. J. C.; Wright, M. J.; Slagboom, P. E. 2005. A genomwide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p. *AmJHumGenet* 77: 318-326.

Pschyrembel 2002. Klinisches Wörterbuch. Berlin, New York: Walter de Gruyter.

Punkt, K.; Schering, S.; Loffler, S.; Minin, E. A.; Samoilova, V. E.; Hasselblatt, M.; Muller-Werdan, U.; Demus, U.; Koehler, G.; Boecker, W.; Paulus, W.; Boecker, W.; Buchwalow, I. B. 2006. Nitric Oxide Synthase is up-regulated in Muscle Fibers in Muscular Dystrophie. *Biochem Biophys Res Commun* 348: 259-264.

Rapaport, S. R. 1953. Intellectual deficit in organics and schizophrenics. *JConsultPsychol* 17: 389-395.

Reynolds, C. A.; Jansson, M.; Gatz, M.; Pedersen, N. I. 2006. Longitudinal change in memory performance associated with HT2A polymorphism. *Neurobiol Aging* 27: 150-154.

Rice, J. P.; Reich, T.; Buchholz, K. K.; Neuman, R. J.; Fishman, R. 1995. Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 19: 1018-1023.

- Rice, S. R.; Niu, N.; Berman, D. B.; Heston, L. L.; Sobell, J. L. 2001. Identification of single nucleotide polymorphism (SNPs) and other sequence changes and estimation of nucleotide diversity in coding and flanking regions of the NMDAR1 receptor gene in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 6: 274-278.
- Richter, V. & Guthke, J. 1996. Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI); Handanweisung. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Risch, N. & Merikangas, K. 1996. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273: 1516-1517.
- Roskams, A. J. e. al. 1994. Nitric oxide mediates the formation of synaptic connections in developing and regenerating olfactory receptor neurons. *Neuron* 13: 289-299.
- Rue, A. L. & Jarvik, L. R. 1987. Cognitive function and prediction of dementia in old age. *International Journal of Aging and Human Development* 25: 79-89.
- Rujescu, D.; Hartmann, A.; Gonnerman, C.; Möller, H.-J.; Giegling, I. 2003. M129V variation in the prion protein may influence cognitive performance. *Mol Psychiatry* 8: 937-941.
- Rybakowski, J. K.; Borkowska, A.; Czerski, P. M.; Skibinska, M.; Hauser, J. 2003. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord* 5: 468-472.
- Schmidt, R. F.; Thews, G.; Lang, F. 2000. Physiologie des Menschen 28.Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- Schweizer, K. 2000. Intelligenz und Kognition: Die kognitiv-biologische Perspektive der Intelligenz. Landau: Verlag Empirische Pädagogik.
- Shinkai, T.; Ohmori, O.; Hori, H.; Nakamura, J. 2002. Allelic association of the neuronal nitric oxide synthase (NOS1) gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7: 560-563.
- Sierralta, J. & Mendoza, C. 2004. PDZ-containing proteins: alternative splicing as a source of functional diversity. *Brain Res Brain Rev* 47: 105-115.
- Snyder, J. S.; Kee, N.; Wojtowicz, J. M. 2001. Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *J Neurophysiol* 85: 2423-2431.

- Steck, P. 1997. Psychologische Testverfahren in der Praxis - Ergebnisse einer Umfrage unter Testanwendern. *Diagnostica* 43: 267-284.
- Stern, E. & Guthke, J. 2001. Perspektiven der Intelligenzforschung. Lengerich, Berlin, Bremen, Miami, Riga, Vierheim, Wien, Zagreb: Pabst.
- Stern, W. 1912. Die psychologische Methode der Intelligenzprüfung. In F. Schumann (Hrsg.), Bericht über den 5. Kongress für Experimentelle Psychologie in Berlin 1912. Leipzig: Barth.
- Sternberg, R. J. & Powell, J. S. 1982. Theories of intelligence. In Sternberg, R.J. (Hrsg.), Handbook of human Intelligence. Cambridge (UK): Cambridge University Press.
- Takahashi, T. 2003. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 38: 421-430.
- Tewes, U. 1994. HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.
- Thurstone, L. L. 1998. Primary mental abilities (Vol.1). Chicago: Psychometr. Monogr.
- Tsai, S. J.; Hong, C.-J.; Yu, T. J. 2004. Association study of a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young femals. *Neuropsychobiology* 49: 13-16.
- Turkheimer, E.; Haley, A.; Waldron, M.; D'Onofrio, B.; Gottesman, I. I. 2003. Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol.Sci.* 14: 623-628.
- Ullian, E. M.; Sapperstein, S. K.; Christopherson, K. S.; Barres, B. A. 2001. Control of synapse number by glia. *Science* 291: 657-661.
- Venturelli, E.; Villa, C.; Scarpini, E.; Fenoglio, C.; Guidi, I.; Lovati, C.; Marcone, A.; Cortini, F.; Scalabrini, D.; Clerici, F.; Bresolin, N.; Mariani, C.; Cappa, S.; Galimberti, D. 2008. Neuronal nitric oxide synthase C276T polymorphism increases the risk for frontotemporal lobar degeneration. *Eur J Neurol* 15: 77-81.
- Vernon, P. E. 1950. The structure of human abilities. London: Methuen.
- Vernon, P. E. 1965. Ability factors and environmental influences. *American Psychologist* 20: 723-733.

- Vink, J. M. & Boomsma, D. I. 2002. Gene finding strategies. *Biological Psychology* 61: 53-71.
- Wang, D. G.; Fan, J.-B.; Siao, C. J. e. al. 1998. Large-scale identification, mapping and genotyping of single nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 280: 1077-1082.
- Wang, Y.; Newton, D. C.; Robb, G. B.; Kau, C. L.; Miller, T. L.; Cheung, A. H.; Hall, A. V.; VanDamme, S.; Wilcox, J. N.; Marsden, P. A. 1999. RNA diversity has profound effects on the translation of neuronal nitric oxide synthase. *Proc.Nat.Acad.Sci.* 96: 12150-12155.
- Warrington, E. K.; James, M.; Maciejewski, C. 1986. The WAIS as a interalizing and localizing diagnostic instrument. *Neuropsychologica* 24: 223-239.
- Wechsler, D. 1964. Die Messung der Intelligenz Erwachsener (3. unveränderte Auflage). Bern: Huber.
- Wechsler, D. 1997. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Weitzdoerfer, R.; Hoeger, H.; Engidawork, E.; Engelmann, M.; Singewald, N.; Lubec, G.; Lubec, B. 2004. Neuronal nitric oxide synthase knock-out mice show impaired cognitive performance. *Nitric oxide* 10: 130-140.
- Wenzel, A. 1957. Theorie der Begabung. Entwurf einer Intelligenzkunde. Heidelberg: Quelle & Meyer.
- Wilson, R. S.; Schneider, J. A.; Barnes, L. L.; Beckett, L. A.; Aggarwal, N. T.; Cochran, E. J.; Berry-Kravis, E. 2002. The apolipoprotein E epsilon-4allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. *ArchNeurol* 59: 1154-1160.
- Wittchen (1), H.-U.; Wunderlich, U.; Gruschwitz, S.; Zaudig, M. 1996. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID). Göttingen: Beltz-Test.
- Wittchen (2), H.-U.; Saß, H.; Zaudig, M. 1996. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychiatrie.

Wittchen, H.-U.; Zaudig, M.; Fydrich, T. 1997. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychiatrie.

Woodcock, R. W. 1990. Theoretical foundations of the WJ-R measures of cognitive ability. *JPsychoeducAssess* 8: 231-258.

Wright, M.; De GEus, E.; Ando, J.; Luciano, M.; Posthuma, D.; Ono, Y.; Hansell, N.; Van Baal, C.; Hiraishi, K.; Hasegawa, T.; Smith, G.; Geffen, G.; Geffen, L.; Shigenobu, K.; Miyake, A.; Martin, N.; and Boomsma, D. 2000. Genetics of cognition: Outline of a Collaborative Twin Study. *Twin Research* 4: 48-56.

Xia, Y. & Zweier, J. L. 1997. Direct measurement of nitric oxide generation from nitric oxide synthase. *Proc.Nat.Acad.Sci.* 94: 12705-12710.

Xie, J.; Roddy, P.; Rife, T. K.; Murad, F.; Young, A. P. 1995. Two closely linked but seperable promoters for human neuronal nitric oxide synthase gene transcription. *Proc.Nat.Acad.Sci* 92: 1242-1246.

Xu, W.; Gorman, P.; Sheer, D.; Bates, G.; Kishimoto, J.; Lizhi, L.; Emson, P. 1993. Regional localization of the gene coding for human brain nitric oxide synthase (NOS1) to chromosome 12q24.2-24.31 by fluorescent in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 64: 62-63.

Zhang, T.; Haws, P.; Wu, Q. 2004. Multiple Variable First Exons: A Mechanism for Cell-and Tissue-Specific Gene Regulation. *Cold Spring Harbor Laboratory Press* 14: 79-89.

Zimbardo, P. G. & Gerrig, R. J. 1999. Psychologie. Berlin: Springer.

Zimbardo, P. G. & Gerrig, R. J. 2004. Psychologie. München: Pearson Studium.

Zimmerman, I. L.; Woo-Sam, J. W.; Glasser, A. J. 1973. Clinical Interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale. New York: Grune & Stratton.

## 8 Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir meinen gesamten Ausbildungsweg ermöglicht haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Herrn Prof. Dr. med. Möller möchte ich meinen Dank aussprechen, dass ich diese Promotionsarbeit an der von ihm geleiteten Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität absolvieren durfte.

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. med. Rujescu für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Forschungsgruppe für Molekulare und Klinische Neurobiologie.

Auch bedanke ich mich sehr bei Frau Diplompsychologin Ina Giegling für Betreuung, Korrekturlesen, Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse und Beantwortung all meiner Fragen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. biol. Annette Hartmann für die kompetente Unterstützung bei den labortechnischen, genetischen und abschließenden wissenschaftlichen Angelegenheiten.

Durch die gute Teamarbeit der damaligen Doktoranden ZA Johannes Stitzinger, ZA Tobias Schön, cand. med. dent. Monika Bestelmeyer und cand. med. dent. Niels Möller war es eine effiziente und schöne Zeit.

Herr Dr. med. Just Genius war bei medizinisch-psychiatrischen Angelegenheiten und medizinisch-praktischen Schwierigkeiten ein hilfsbereiter Ansprechpartner.

Ebenso gilt mein Dank allen Probanden, die sich als Teilnehmer für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

## 9 Lebenslauf

### 9.1 Persönliche Daten

Name: Thiess  
Vorname: Nicola  
Geburtsdatum: 14.05.1976  
Geburtsort: Tegernsee  
Anschrift: Mühlthalstr.14  
83703 Gmund  
E-Mailadresse: nicola.thiess@web.de

### 9.2 Schulausbildung

1982-1987 Grundschule in Gmund am Tegernsee  
1987-1988 Gymnasium Max-Rill-Schule in Reichersbeuern  
1988-1994 Maria-Ward-Schule in Nymphenburg  
1994-1996 Gymnasium Tegernsee  
Juni1996 Erlangen der allgemeinen Hochschulreife

### 9.3 Berufsausbildung

09/1996-03/1998 Lehre zur Zahntechnikerin, LUDental  
03/1998-03/2000 Lehre zur Zahntechnikerin, Trident Zahntechnik GmbH  
03/2000 Erlangen des Zahntechnikerbriefs  
04/2000-01/2006 Studium der Zahnheilkunde an der LMU-München  
11/2004-02/2005 Promotion an der Klinik für Psychiatrie der LMU (praktischer Teil)  
02/2006 Approbation als Zahnarzt  
05/2006-09/2007 Vorbereitungsassistent in München und Promotion (theoretischer Teil)  
seit 10/2007 Vorbereitungsassistent in Bad Wiessee

Gmund, Januar 2009