

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

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

**Einfluss genetischer Polymorphismen im DISC1 Gen auf
kognitive Phänotypen**

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

vorgelegt von
Andrea Wiesner-Pommer

aus
Forchheim

2009

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Schiefenhövel

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

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2009

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
2.1 Kognition und Intelligenz	3
2.1.1 Definition	3
2.1.2 Strukturmodelle der Intelligenz	5
2.1.3 Pluralistische Konzeptionen der Intelligenz	9
2.1.4 Intelligenztests	11
2.2 Genetik und kognitive Fähigkeiten	14
2.2.1 Familienstudien	15
2.2.2 Zwillingsstudien	15
2.2.3 Adoptionsstudien	18
2.2.4 Molekulargenetik mit Kopplungs- und Assoziationsstudien	18
2.2.4.1 Kopplungsstudien	19
2.2.4.2 Assoziationsstudien	20
2.3 <i>Disrupted in schizophrenia</i> - DISC1	22
2.3.1 Genstruktur und Isoformen	22
2.3.2 Expression	25
2.3.3 Proteininteraktionen und Auswirkungen auf die Neurobiologie	29
2.3.4 Einflüsse von DISC1 auf psychiatrische Erkrankungen.....	35
2.3.5 DISC1 und kognitive Fähigkeiten	37
2.4 Fragestellung	41
3 Material und Methoden	43
3.1 Vorbedingung der Studiendurchführung	43
3.2 Studienteilnehmer	43
3.3 Klinische Interviews	44
3.4 Weitere Tests	47
3.5 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991	48
3.5.1 Der Verbalteil	48
3.5.2 Der Handlungsteil	52

Inhaltsverzeichnis

3.5.3 Testauswertung	54
3.6 DNA - Extraktion	55
3.7 Bestimmung der DNA-Konzentration	57
3.8 Genotypisierung	60
3.8.1 Das iPLEX-Verfahren	62
3.8.2 MALDI-TOF Massenspektrometer Analyse	65
3.9 Statistische Auswertung	67
4 Ergebnisse	69
4.1 Analyse des DISC1 Polymorphismus Arg264Gln (rs3738401)	69
4.1.1 Genotyp Arg264Gln	70
4.1.2 Allel Arg264Gln	72
4.2 Analyse des DISC1 Polymorphismus Cys704Ser (rs821616)	75
4.2.1 Genotyp Cys704Ser	75
4.2.2 Allel Cys704Ser	77
5 Diskussion	81
5.1 Diskussion der Methoden	82
5.2 Diskussion der Ergebnisse	92
5.3 Ausblick	99
6 Abkürzungen und Fachbegriffe	101
7 Literaturverzeichnis	103
Danksagung	121
Lebenslauf	122

1 Zusammenfassung

Zahlreiche Studien der letzten Jahrzehnte zeigten, dass kognitive Fähigkeiten nicht nur durch Umweltfaktoren, sondern zum Teil auch genetisch beeinflusst werden. Studien in Bezug auf Assoziationen von SNPs (*single nucleotide polymorphism*) als natürlich auftretende Variationen im Gen mit kognitiven Fähigkeiten leisten ihren Beitrag dazu, solche Zusammenhänge aufzuklären.

Mit der hier vorliegenden Arbeit vergleichbare Studien, bei denen nach Assoziationen von Polymorphismen im DISC1 (*disrupted in schizophrenia 1*) Gen zu Kognition geforscht wurde, gibt es bisher kaum. Einige Untersuchungen zeigten jedoch Zusammenhänge von DISC1 und beeinträchtigten kognitiven Funktionen bei schizophrenen und gesunden Probanden. DISC1 wurde erstmals in einer schottischen Großfamilie mit einer balancierte Translokation t(1;11)(q42;q21), in der auffällig viele Mitglieder an Schizophrenie und verwandten Krankheiten litten, beschrieben. Weitere Studien bestätigten diese Vermutung, so dass das Gen zu den potentiellen Kandidatengenen für Schizophrenie beziehungsweise schizoaffektive und bipolare Störungen gezählt wird.

In dieser Studie wurden zwei SNPs des DISC1 Gens auf ihre Assoziation mit Kognition hin untersucht. Dazu unterzog sich ein Probandenkollektiv aus neuropsychologisch unauffälligen, volljährigen Personen, welche im Raum München lebten, dem HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, Revision 1991).

Untersucht wurden die DISC1 SNPs Ser704Cys (rs82161) und Arg264Gln (rs3738401) auf Exon 11 jeweils auf signifikante Unterschiede bei den Allel- und Genotypfrequenz in Bezug auf den HAWIE-R mit seinen elf Untertests.

Bei dem DISC1 SNP Ser704Cys zeigte sich nach der Allelanalyse beim Figurenlegen-Test, einem der Untertests aus dem Handlungsteil des HAWIE-R, ein signifikanter Unterschied. Ser704-Allelträger schnitten besser ab als Cys704-Allelträger.

Dagegen konnten weder bei der Genotypanalyse noch bei der Allelauswertung des DISC1 SNP Arg264Gln Hinweise auf Assoziationen mit dem HAWIE-R gefunden werden.

Zusammenfassung

Diese Studie zeigt, dass einzelne SNPs einen genetischen Anteil an der Intelligenz haben können.

Das Ergebnis dieser Arbeit kann als Anstoß für weitere Forschungsaktivitäten bezüglich verschiedener Polymorphismen des DISC1 Gens dienen und damit einen Beitrag zum Verständnis der Funktionsweise unseres Gehirns leisten.

2 Einleitung

2.1 Kognition und Intelligenz

2.1.1 Definition

Der Ursprung des Intelligenzbergriffes kommt aus dem Lateinischen *intelligentia* "Einsicht, Erkenntnisvermögen", *intelligere* "verstehen".

Die Suche nach einer allgemein gültigen und anerkannten Definition beschäftigt seit Jahrhunderten die Wissenschaft. Bereits die Philosophen der Antike, darunter Platon suchten nach möglichen Definitionen der Intelligenz, Messmöglichkeiten und Einflussfaktoren (Sternberg 2000).

Zahlreiche unterschiedliche historische Definitionsversuche (Tab. 1) zeigen, dass es schwierig ist, eine einheitliche und allgemeingültige Intelligenzdefinition zu formulieren. Intelligenz wird heute als komplexes Konstrukt betrachtet, welches eine Vielzahl kognitiver Fähigkeiten in sich vereint und nicht durch eine allgemeingültige, ausdrückliche Definition benannt werden kann (Brocke & Beauducel 2001). Aktuelle Versuche, Intelligenz zu beschreiben, interpretieren sie in einem sehr weitgefassten Sinn. Alle Fertigkeiten sollen hier berücksichtigt werden, die der Mensch einsetzen kann, um eine Lösung eines ihm begegnenden Problems zu finden (Zimbardo & Gerrig 2004).

Tab. 1: Definitionen von Intelligenz

Autor	Jahr	Definition
Stern	2001	Intelligenz kann als Potential eines Menschen verstanden werden, Lern- und Bildungsangebote zur Aneignung von Wissen zu nutzen.
Zimbardo und Gerrig	1999	Intelligenz umfasst die Fähigkeit zur Anpassung an neue Situationen und sich verändernde Anforderungen, zum Lernen und zur optimalen Nutzung von Erfahrungen oder Übungen, zum abstrakten Denken und Gebrauch von Symbolen und Begriffen.
Rohracher	1965	Intelligenz ist der Leistungsgrad der psychischen Funktionen bei ihrer Zusammenwirkung in der Bewältigung neuer Situationen.
Wechsler	1964	Intelligenz ist ein hypothetisches Konstrukt, ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zielgerichtet zu handeln, rational zu denken und sich wirkungsvoll mit seiner Umwelt auseinander zu setzen.
Hofstätter	1957	Intelligenz ist das Ensemble von Fähigkeiten, das den innerhalb einer bestimmten Kultur Erfolgreichen gemeinsam ist.
Boring	1923	Intelligenz, als eine messbare Fähigkeit, muss zunächst als die Fähigkeit definiert werden, einen IQ-Test gut zu bestehen. Intelligenz ist das, was die Tests testen.
Stern	1911	Intelligenz ist eine durchaus formale Eigenschaft: Sie bezieht sich auf eine Fähigkeit, die Geistesbewegung jeweiligen neuen Aufgaben anpassen zu können.
Binet und Simon	1905	Intelligenz ist, die Art der Bewältigung einer aktuellen Situation,..., gut urteilen, gut verstehen und gut denken.

Ein weiterer wichtiger Begriff in diesem Zusammenhang ist Kognition. Er stammt aus dem Lateinischen *cognoscere*: "erkennen". Dieser allgemein gehaltene Begriff beschreibt alle Formen des Wissens und Erkennens (Petschenig 1969). Seine Inhalte sind zum Beispiel Begriffe, Tatsachen, Regeln, Erinnerungen und Aussagen. Kognition umfasst höhere geistige Prozesse, darunter die Aufmerksamkeit, die Wahrnehmung, das Erinnern, die Mustererkennung, die bildhafte Vorstellung, intelligentes Handeln, Problemlösen und Denken. Weiterhin zählen dazu das Sprechen beziehungsweise das Sprachverstehen sowie die Intelligenz. Intelligenz kann also als ein grundlegender Baustein der Kognition gesehen werden (Abb. 1).

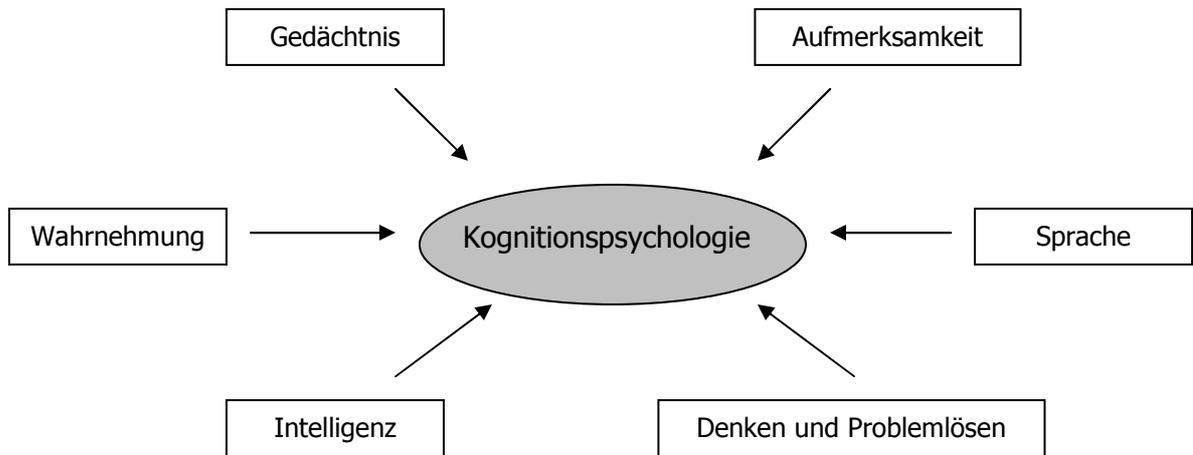


Abb. 1: Kognitionspsychologie nach Zimbardo & Gerrig 2004

2.1.2 Strukturmodelle der Intelligenz

Um Intelligenz zu einer fassbaren Größe zu machen, wurde nach Verfahren und Modellen gesucht, welche eine Beschreibung ermöglichen. So wird die Intelligenz einerseits nach unterschiedlichen, einzeln erfassbaren Komponenten differenziert, andererseits auf eine messbare Größe reduziert (Tab. 2). Bei diesen Strukturmodellen beruht die Methodik hauptsächlich auf der Faktorenanalyse. Hierbei werden aus Testresultaten großer Probandenstichproben wechselseitig korrelierende Variablen in einer unterschiedlichen Faktorenanzahl zusammengefasst (Sternberg et al. 1982).

Tab. 2: Strukturmodelle der Intelligenz

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

Spearman stellte fest, dass die Leistungen von Personen, die in einem Test gut abschnitten, auch in anderen Leistungstests tendenziell besser waren. Er legte daraufhin einen allgemeinen Faktor "g" (Generalfaktor) fest. Weiterhin sind noch spezielle Faktoren bei der Bearbeitung der verschiedenen Tests zu beachten, die "s"-Faktoren, welche bereichsspezifische Fähigkeiten, wie z.B. verbale Fertigkeiten und räumliche Vorstellungskraft beinhalten. Seine Theorie wird als Zwei-Faktoren-Modell bezeichnet (Spearman 1904).

1905 entwickelten Binet und Simon 1905 den ersten Intelligenztest in Paris. Der Testentwicklung lag der Gedanke einer Differenzierung von Schülern gemäß ihrer vorhandenen kognitiven Fähigkeiten und damit einer ihrer Intelligenz angepassten Beschulung zugrunde. Für sie war Intelligenz ein einheitliches Ganzes (Ein-Faktoren-Modell) (Binet & Simon 1905).

Im Gegensatz dazu beschrieb Thurstone sein Sieben-Faktoren-Modell, welches Rechenfertigkeit, Auffassungsgeschwindigkeit, Wortverständnis und -flüssigkeit, schlussfolgerndes Denken, räumliche Vorstellungskraft und Merkfähigkeit beinhaltet. Zur Berechnung der Intelligenz wurde kein zentraler g-Faktor herangezogen, sondern sieben primär voneinander unabhängige Intelligenzbereiche (Thurstone 1938).

Es gab Befürworter der Mehrfaktorentheorie von Thurstone (Pawlik 1966), aber auch des Zwei-Faktoren-Modells von Spearman (Catell 1963; Eysenck 1979). Der Widerspruch der beiden Theorien Spearmans und Thurstones führte zu der Entwicklung hierarchischer Strukturmodelle.

Catell unterscheidet in seinem hierarchischen Modell die fluide und kristalline Intelligenz. Die fluide Intelligenz (gf) stellt die Fähigkeit zur Situationsorientierung,

des Schlussfolgerns, der Problemlösung und der Verarbeitungsgeschwindigkeit dar, ohne dass dafür im wesentlichen Ausmaß eine frühere Lebenserfahrung notwendig wäre. Kristalline Intelligenz (gc) dagegen besteht aus dem Wissen, dem Wortschatz und den gesammelten Erfahrungen zur Lösung von Problemen, also den kognitiven Fähigkeiten, welche durch kumulierende Effekte vorangegangenen Lernens entstehen (Catell 1963 und 1971).

Das hierarchische Strukturmodell von Wechsler (Abb. 2) besteht aus drei Ebenen, mit der allgemeinen Intelligenz g an der Spitze, die in der Neurowissenschaft als generelle kognitive Fähigkeit definiert wird (Toga et al. 2005). Sie gliedert sich in die Handlungs- und Verbalintelligenz, die sich wiederum aus mehreren speziellen Fähigkeiten und Faktoren zusammensetzen (Conrad 1983).

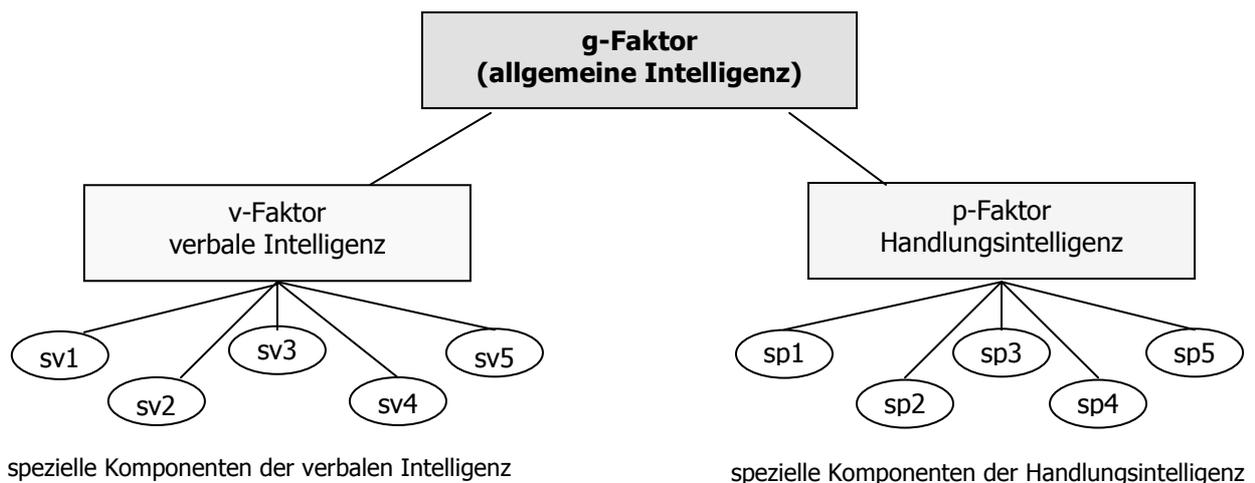


Abb. 2: Intelligenzstrukturmodell von Wechsler

Auf diesem Modell beruht der Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder (HAWIK) sowie für Erwachsene (HAWIE), die aus dem von Wechsler in den USA entwickelten WISC- bzw. WAIS-Tests hervorgingen (Fay et al. 1999).

1965 stellte Vernon sein von ihm entwickeltes hierarchisches Strukturmodell mit vier Ebenen vor. An der Spitze der Hierarchie steht hier der g -Faktor, alle nachfolgenden

Ebenen leiten sich daraus ab. Ebene II beschreibt die beiden Hauptgruppenfaktoren *v:ed* (*verbal-educational*) und *k:m* (*kinesthetic-mechanical*). Diesen größeren Untergruppenfaktoren sind auf Ebene III jeweils "*minor group factors*" zugeordnet. Für *v:ed* stehen Faktoren wie kreative Fähigkeiten, Flüssigkeit des Denkens, Wortflüssigkeit, sprachliche Fähigkeiten und Fähigkeiten zum Operieren mit Zahlen. Der Faktor *k:m* gliedert sich auf in die Untergruppenfaktoren Wahrnehmungsgeschwindigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen, technisches Verständnis und physikalische Kenntnisse. Ebene IV beinhaltet nur noch den betreffenden Tests zugeordnete Faktoren (Vernon 1950 und 1965). Vernons Strukturmodell zeigt, dass die Faktoren nicht wie bei Thurstone vollständig voneinander unabhängig sind, sondern ein Generalfaktor mit hierarchischer Struktur existiert (Amelang et al. 2001).

Guilford stellte 1967 sein *Structur of Intellect* - Modell vor, bei dem er die Informationsverarbeitung betrachtet. Sein dreidimensionales Matrixmodell beinhaltet 120 Faktoren ohne hierarchische Struktur und ohne Generalfaktor (Guilford 1967). Er spezifiziert drei Eigenschaften geistiger Fähigkeiten: den Inhalt, die Operation und das Produkt. Für die Art der gestellten Aufgaben mit vier Bereichen (figural, symbolisch, semantisch und verhaltensmäßig) steht der Inhalt. Als Operation wird der dadurch ausgelöste Vorgang bezeichnet. Fünf Vorgänge werden beschrieben: Erkenntnisvermögen, Gedächtnis, divergente Produktion, konvergente Produktion und Evaluation. Das Produkt entsteht durch die Verarbeitung. Sechs Produkte können hierbei entstehen: Einheiten, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformationen und Implikationen. Aus diesen Kombinationsmöglichkeiten (4x5x6) ergibt sich eine Anzahl von 120 unabhängigen Primärfaktoren.

Dieses Modell konnte wissenschaftlich nicht bestätigt werden, da es aufgrund des notwendigen Zeitaufwandes und der nicht realisierbaren Anzahl an benötigten Testpersonen nicht möglich ist, 120 Faktoren auf ihre Unabhängigkeit zu untersuchen (Carrol 1993; Undheim et al. 1977).

Das Berliner Intelligenzmodell des Psychologen Adolf Jäger beinhaltet Elemente von Spearman, Thurstone und Guilford, definiert aber im Unterschied zu Guilfords Intelligenzmodell keine unabhängigen Faktoren. Die Leistungen sind hier multifaktoriell bedingt (Amelang et al. 2001). Jäger unterscheidet zwei Ebenen: in der ersten Ebene

steht der g-Faktor (allgemeine Intelligenz), darunter gibt es drei operative (figural-bildhaftes, numerisches und sprachliches Denken) und vier inhaltsgebundene (Bearbeitungsgeschwindigkeit, Merkfähigkeit, Verarbeitungskapazität und Einfallsreichtum) Fähigkeiten. Sie alle bilden die Basis für die allgemeine Intelligenz (Jäger 1982) (Abb. 3).

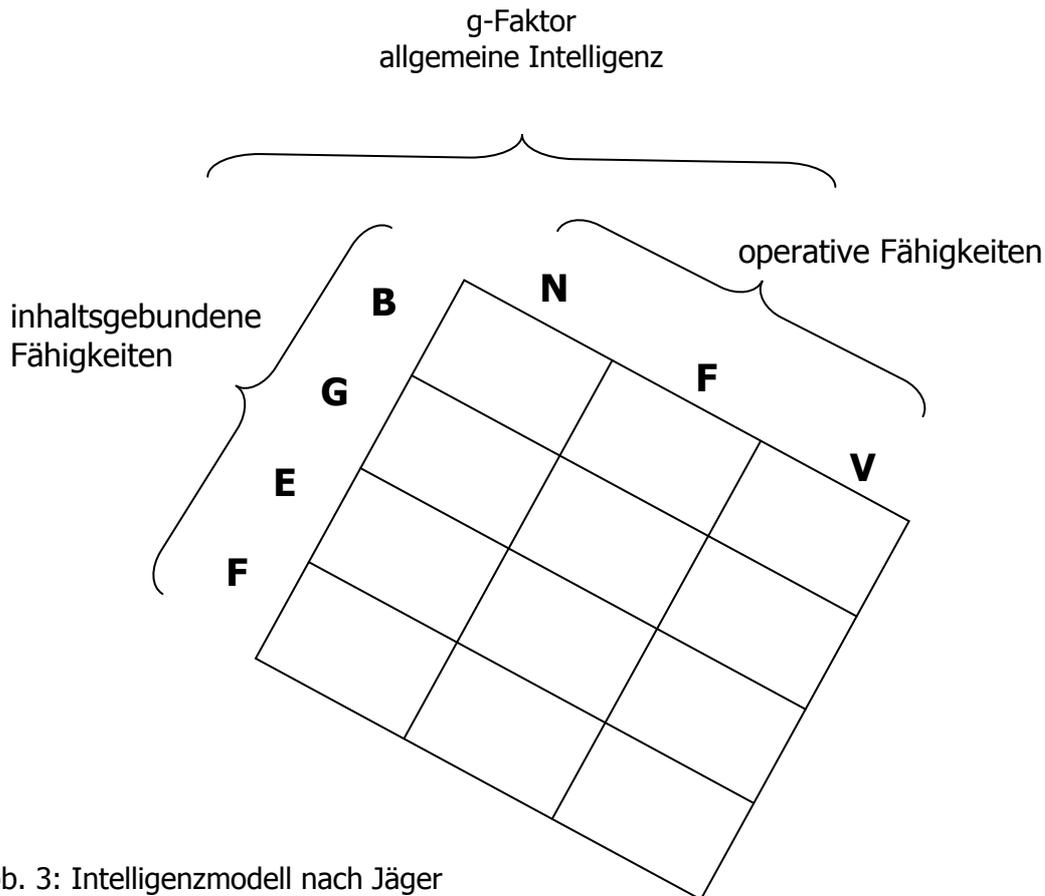


Abb. 3: Intelligenzmodell nach Jäger

2.1.3 Pluralistische Konzeptionen der Intelligenz

Unter dem Begriff Intelligenz subsumieren die Vertreter pluralistischer Ansätze eine Vielzahl an menschlichen Fähigkeiten. Das Spektrum der Intelligenz soll möglichst vollständig abgebildet werden (Stern et al. 2001). Dabei wird davon ausgegangen, dass es sich bei der Intelligenz um eine große Anzahl voneinander unterscheidbarer Fähigkeiten handelt. Diese Fähigkeiten hängen jedoch teilweise zusammen bzw. bauen aufeinander auf (Weber & Westmeyer 2001).

Triarchisches Modell von Sternberg

Sternberg beschreibt in seinem dreiteiligen Modell 1985 komponentielle, kontextuelle und erfahrungsbasierte Intelligenz. Der komponentiellen Intelligenz liegen mentale Prozesse (Denken und Problemlösen) zugrunde, die kontextuelle zeigt Fähigkeiten auf, die durch Anpassung des Individuums an die Umwelt angeeignet werden (Zimbardo et al. 2004).

Multiple Intelligenzen von Gardner

Gardner definiert in seinem Modell Intelligenz als einen Satz von Fähigkeiten oder Techniken des Problemlösens, mit denen ein Individuum Schwierigkeiten und Probleme bewältigen oder ein wirksames Instrument oder Produkt erschaffen kann (Gardner 1983).

Er zeigt acht Intelligenzformen auf, von denen einige nicht in den traditionellen Intelligenzmodellen der Strukturtheorien berücksichtigt werden: linguistische, naturalistische, räumliche, logisch-mathematische, körperlich-kinästhetische, musikalische, interpersonale und intrapersonale Intelligenz (Tab. 3).

Tab.3: Multiple Intelligenzen nach Gardner

Intelligenzform	Merkmale	Berufsbilder
1. logisch-mathematisch	<ul style="list-style-type: none"> • Vorliebe/Fähigkeit zur Untersuchung logischer und numerischer Sequenzen • Fähigkeit zur Analyse langer Argumentationsketten 	Wissenschaftler, Mathematiker
2. linguistische	<ul style="list-style-type: none"> • Vorliebe für Laute, Rhythmen und Bedeutungen von Wörtern • Sprachinteresse 	Dichter, Journalist
3. naturalistische	<ul style="list-style-type: none"> • Gespür für die Unterschiede zwischen verschiedenen Spezies • Fähigkeiten im diskreten Umgang mit Lebewesen 	Biologe, Umweltforscher
4. musikalische	<ul style="list-style-type: none"> • Fähigkeit/Interesse an Wahrnehmung und Schaffen von Tonmustern 	Komponist, Violinist
5. räumliche	<ul style="list-style-type: none"> • Zurechtfinden im Raum • Formenbildung und -veränderung sowie Gebrauch mentaler Bilder 	Steuermann, Bildhauer
6. körperlich-kinästhetische	<ul style="list-style-type: none"> • Fertigkeiten der motorischen Bewegung und Koordination 	Tänzer, Athlet
7. interpersonale	<ul style="list-style-type: none"> • Verstehen von Stimmungen, Temperamenten und Motiven anderer Menschen 	Therapeut, Verkäufer
8. intrapersonale	<ul style="list-style-type: none"> • Verstehen des eigenen Selbst • Entwicklung eines Identitätsbewusstseins 	Personen mit detailliertem und zutreffendem Wissen über sich selbst

2.1.4 Intelligenztests

Den ersten Test zur Intelligenzquantifizierung entwarfen 1905 Binet und Simon in Paris (Binet & Simon 1905). Sie wollten damit die Leistungsfähigkeit von Schulkindern einstufen. Hierfür wurde ein Stufentest angewendet, mit der sich Intelligenz graduell und hierarchisch bestimmen ließ. Die meisten Aufgaben wurden nach einem Schwierigkeitsgrad geordnet. Die einfachsten Aufgaben entsprachen dem niedrigsten Niveau, die schwersten dem höchsten Niveau. Die Zahl der gelösten Aufgaben wurde in Relation zum Kindesalter gesetzt. Die daraus ermittelten Werte ließen eine Einstufung anhand des Durchschnittsniveaus der jeweiligen Alterstufe in über-, unter- oder durchschnittlich zu. Die Auswertung des Testergebnisses beruhte auf dem Intelligenzalter. Das konnte abhängig vom geistigen Entwicklungsstand oberhalb oder unterhalb des Lebensalters liegen (Fay et al. 1999). Bei einer Erhöhung des Intelligenzalters um ein Jahr mussten zusätzlich fünf weitere Aufgaben gelöst werden. Ein Entwicklungsrückstand von einem Jahr bei einem Kleinkind zeigt viel gravierendere Auswirkungen als ein einjähriger Rückstand bei einem

Jugendlichen (Toga et al. 2005). Deshalb müssen die Differenzen zwischen Intelligenzalter und Lebensalter bei verschiedenen Alterstufen unterschiedlich ausgewertet werden.

1912 definierte William Stern, aufbauend auf den Untersuchungen von Binet, den klassischen Intelligenzquotienten mit folgender Formel:

$$\text{Intelligenzquotient} = \frac{\text{Intelligenzalter}}{\text{Lebensalter}} * 100$$

Ein Intelligenzquotient von 100 entspricht somit einer dem Altersdurchschnitt entsprechenden Leistung (Toga et al. 2005). So konnte eine allgemein vergleichbare Größe innerhalb einer Altersgruppe dargestellt werden, im Unterschied zur Definition von Binet und Simon (Fay et al. 1999). Da die Intelligenz mit dem Lebensalter nicht kontinuierlich ansteigt, ist mit dieser Methode die Intelligenz älterer oder jüngerer Menschen nicht messbar (Amelang & Bartussek 2001).

Statt des Bezugs auf Binets Intelligenzalter oder Sterns Äquivalenz- bzw. Alters-IQ nach Stern, schlug Wechsler 1958 den Abweichungs-Intelligenzquotienten vor. Diese Methode ermöglicht die Anwendung der Intelligenztests bei Erwachsenen und Kindern. Erwachsene werden mit Gleichaltrigen verglichen und für Erwachsene und Kinder werden Durchschnittswerte- und Standardabweichung über die Altersstufen hinweg konstant gehalten (Groffmann 1983).

Basierend auf dem von ihm veröffentlichten Intelligenzstrukturmodell und dem Abweichungs-Intelligenzquotienten führte Wechsler 1939 in den USA die *Wechsler-Bellevue-Intelligence-Scale* ein, eine Zusammenstellung von psychologischen Tests. 1955 folgte die *Wechsler-Adult-Intelligence-Scale* (WAIS), die bereits mehrmals überarbeitet wurde (WAIS-R 1981; WAIS-III 1997.) Als erste Deutsche Fassung modifizierte der Hamburger Psychologe Curt Bondy 1956 die WAIS als HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene) mit der ersten Revision 1991 (HAWIE-R). Er wird als Standardtest für die allgemeine Intelligenz genutzt (Tewes 1994) und ist der am meisten angewendete Test in Deutschland (Steck 1997).

Der HAWIE-R ist ein Intelligenztest für die Individualdiagnostik aller Altersgruppen zwischen 16 und 74 Jahren (Tewes 1994). Wechsler stellte dabei heraus, wie eine getestete Person im Verhältnis zu ihren Altersgenossen abschneidet. Unter der Annahme, dass die Intelligenz in der Bevölkerung normal verteilt ist, lässt sich der Abweichungs-Intelligenzquotient folgendermaßen berechnen:

$$\text{Intelligenzquotient} = 100 + \frac{15(x - \mu)}{\sigma}$$

X: Gemessener Wert (Anzahl der Punkte, die in einem Test erreicht werden)

μ: Durchschnittswert der jeweiligen Altersgruppe

σ: Standardabweichung

Tab. 4 zeigt die dem jeweiligen Intelligenzquotienten zugeordneten Intelligenzgrade (Jäger et al. 1999):

Tab. 4: Definition der Intelligenzgrade im Bezug zu dem Intelligenzquotienten

Intelligenzquotient	Intelligenzgrad
ab 140	genial
130 - 139	hochbegabt
120 - 129	überbegabt
110 - 119	intelligent
90 - 109	begabt
ab 86	minderbegabt

Messfehler werden umso größer, je weiter ein Wert von 100 entfernt liegt. Aus diesem Grund dürfen sehr hohe bzw. sehr niedrige Testwerte nur mit Vorsicht interpretiert werden (Tewes 1994).

2.2 Genetik und kognitive Fähigkeiten

Es besteht eine breite Zustimmung, dass neben Umwelteinflüssen auch genetische Faktoren bei der Intelligenzentwicklung eine Rolle spielen (Asendorpf, 2004; Amelang & Bartussek 2001). Um die Frage nach der Erbllichkeit zu klären, werden Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien durchgeführt. Basierend auf diesen Untersuchungen zeigt sich, dass etwa die Hälfte der Varianz in den allgemeinen kognitiven Fähigkeiten durch die genetischen Faktoren erklärt werden kann (Abb. 4) (Boomsma 1993; Devlin et al 1997; Plomin et al. 1999).

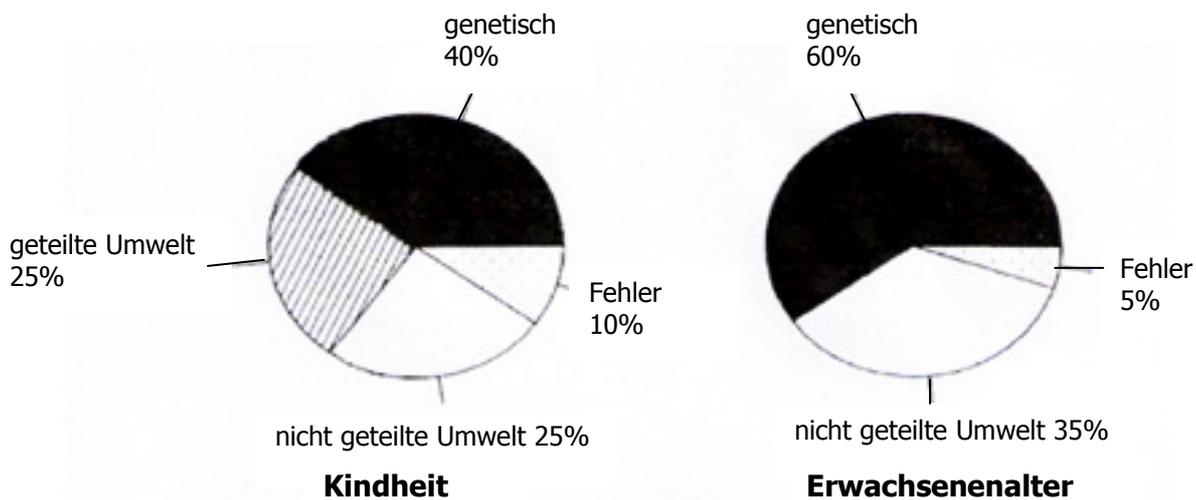


Abb. 4: Ca. 40% der Varianz der allgemeinen kognitiven Fähigkeiten in der Kindheit und ca. 60% im Erwachsenenalter wird durch genetische Faktoren erklärt (Plomin et al. 1999)

Der Einfluss genetischer Faktoren auf die allgemeine Intelligenz ist mehrfach untersucht worden. Die Erbllichkeit der allgemeine Intelligenz liegt in den verschiedenen Studien zwischen 50 und 80% (Bouchard & McGue 2003; Plomin & Petrill 1997; Posthuma et al. 2001).

Mit einer Erbllichkeit von 43-49% sind auch Unterschiede der Arbeitsgedächtnisleistung signifikant genetisch beeinflusst (Ando et al. 2001). Zwischen dem Arbeitsgedächtnis, welches Informationen in limitierter Kapazität

erhalten und bearbeiten kann und dem Intelligenzquotienten wurde ebenfalls eine signifikante Korrelation gefunden (Wright et al. 2000). Des Weiteren wurde in einer Studie gezeigt, dass etwa 10% der Variabilität des Intelligenzquotienten in der Bevölkerung alleine durch das Hirnvolumen vorausgesagt werden kann (Toga et al. 2005). Der IQ korreliert positiv mit dem Hirnvolumen und besonders mit dem Volumen der grauen Rindensubstanz im präfrontalen Kortex (Haier et al. 2004).

Der Einfluss der Heritabilität auf die kognitiven Fähigkeiten nimmt im Laufe des Lebens zu. Es wurde ein nahezu linearer Anstieg von der Kindheit bis in das Seniorenalter gefunden (McClearn et al. 1997). Gray beschrieb als Erklärung für diese altersbezogenen Veränderung eine veränderte Gen-Umwelt-Korrelationen (Gray & Thompson 2004). Auf die Intelligenz von Kindern hat die Umwelt einen großen Einfluss, der jedoch mit dem Älterwerden immer mehr abnimmt. Der Phänotyp wird dabei immer mehr durch den Genotyp bestimmt (Toga et al. 2005).

2.2.1 Familienstudien

Plomin et al. stellte 1999 bei gemeinsam lebenden Verwandten ersten Grades eine Korrelationen von 0.45 bezüglich der allgemeinen Intelligenz fest. Wenn ein Kind bei seiner Familie oder Verwandten ersten Grades aufwuchs führte dies zu höheren IQ-Ähnlichkeiten (Plomin et al. 1999). Die Korrelation der individuellen IQ-Werte der Kinder ist beim gemeinsamen Aufwachsen mit ihren eineiigen Zwillingen beziehungsweise den Geschwistern und Eltern signifikant höher (0.86, 0.47 und 0.42), als wenn sie getrennt von ihrer Familie großgezogen werden (0.72, 0.24 und 0.22) (Bouchard et al. 1990).

2.2.2 Zwillingsstudien

Zwillingsstudien beschäftigen sich mit eineiigen und zweieiigen Zwillingen. Schätzungen gehen davon aus, dass die durchschnittliche Korrelation in Bezug auf die allgemeine Intelligenz 0.86 bei monozygoten beziehungsweise 0.62 bei dizygoten

gemeinsam aufwachsenden Zwillingen beträgt (Loehlin 1992). Bei einer Verdopplung der Differenz zwischen monozygoten und dizygoten Korrelationen ergibt sich eine Erblichkeitsschätzung von 52% (Bouchard et al. 1990, Bouchard & McGue 2003; Loehlin et al. 1989; Pedersen et al. 1992; Plomin et al. 1999).

MISTRA-Studie

1979 startete in Minnesota die *Minnesota Study of Twins Reared Apart*, ein großangelegtes Projekt, bei dem mehr als 150 Zwillingspaare zwischen 19 und 68 Jahren untersucht wurden. Sie hatten ihre Kindheit und Jugendzeit getrennt verbracht und trafen sich erst als Erwachsene wieder.

Auffällig war, dass bei den Minnesota-Zwillingen die Adoptiveltern im Durchschnitt eine niedrigere Ausbildungsqualifikation und eine größere sozioökonomische Heterogenität aufwiesen, als Adoptiveltern in anderen Zwillingstudien. Die Zwillinge wurden medizinisch untersucht und eine Woche lang neuropsychologischen Test unterzogen (Bouchard et al. 1990).

Als Ergebnis stellte sich eine Erblichkeit des Intelligenzquotienten von cirka 70% heraus. Getrennt aufgewachsene Zwillinge zeigten hier annähernd ähnliche Werte (Korrelation von 0.69) wie gemeinsam aufgewachsene (Bouchard et al. 1990). Newman et al. untersuchten 1998 die annähernd gleichen Zwillingspärchen mit dem WAIS und beobachteten eine Korrelation von 0.75 bezogen auf die Intelligenz bei getrennt aufgewachsenen monozygoten Zwillingen und eine Korrelation von 0.47 bei getrennt aufgewachsenen dizygoten Paarlingen. Die Erblichkeit des IQ wurde auf 76% geschätzt (Newman et al. 1998). McCourt ermittelte innerhalb der MISTRA-Studie für getrennt aufgewachsene monozygote Zwillinge eine Korrelation von 0.74 und für getrennt aufgewachsene dizygote Zwillinge 0.53 bezogen auf allgemeine kognitive Fähigkeiten (McCourt et al. 1999). Verdoppelt man die Differenz der Korrelationen zwischen getrennt aufgewachsenen monozygoten Zwillingen und getrennt aufgewachsenen dizygoten Zwillingen, ergibt sich eine Erblichkeit der allgemeinen kognitiven Fähigkeit von 42% (Kamin & Goldberg 2002).

SATSA-Studie

In Schweden wurde 1984 die *Swedish Adoption/Twin Study of Aging* gestartet. Dabei wurden 407 zusammen und 351 von einander getrennt aufgewachsene Zwillingspärchen untersucht. Die Korrelation in Bezug auf allgemeine kognitive Fähigkeiten bei zusammen aufgewachsenen monozygoten Zwillingen ergab einen Wert von 0.80, bei getrennt aufgewachsenen 0.78. Bei zusammen aufgewachsenen dizygoten Zwillingen wurde ein Korrelationswert von 0.22 ermittelt, bei getrennt voneinander lebenden zweieiigen Zwillingen ein Wert von 0.32. Ein Effekt einer geteilten Umwelt wurde in dieser Studie nicht festgestellt (Pedersen et al. 1991).

Studie in den Niederlanden, Australien und Japan

In den Niederlanden, Australien und Japan wurde von Wright 2000 eine großangelegte Zwillingsstudie über Kognition durchgeführt. Er ermittelte eine Erblichkeit des Intelligenzquotienten von 71-87% in den verschiedenen Ländern (Wright et al. 2000).

Studie an ältere Zwillingen

In Schweden wurden 110 homozygote und 130 dizygoten gleichgeschlechtliche Zwillingspaare ab 80 Jahren untersucht. Bei ihnen wurde eine Kurzform des WAIS angewendet. Es ergab sich dabei eine Erblichkeit von 62% (McClearn et al. 1997). 2001 ermittelte McGue bei einer ähnlichen Studie in Dänemark an 403 Zwillingspärchen, die älter als 75 Jahre waren, eine Erblichkeit der allgemeinen kognitiven Fähigkeiten von 54% (McGue & Christensen 2001).

Studie zur Klärung eines Zusammenhangs zwischen Hirnvolumen und Intelligenz

Posthuma et al. verglichen 2003 in einer Studie die Ergebnisse des WAIS-III bei Zwillingen mit dem gesamten Hirnvolumen, welches mittels Magnetresonanztomographie ermittelt wurde. Dabei wurde auch zwischen dem Volumen der weißen und grauen Substanz unterschieden. Es zeigte sich, dass sowohl das Gesamtgehirnvolumen, als auch das Volumen der grauen und weißen Substanz mit einem gemeinsamen genetischen Faktor und dem Arbeitsgedächtnis assoziiert waren. Die Prozessgeschwindigkeit konnte dabei mit der weißen Substanz in Verbindung gebracht werden, die Wahrnehmung mit genetischen aber auch mit

Umweltfaktoren und dem Gesamthirnvolumen. Eine Beziehung der drei Volumina zum Sprachverständnis konnte nicht gefunden werden (Posthuma et al. 2003).

2.2.3 Adoptionsstudien

Studien mit Adoptivkindern versuchen zu klären, welchen Einfluss das soziale Umfeld auf die Intelligenzentwicklung eines Kindes hat.

Es fand sich eine Korrelation von 0.24 für genetisch verwandte, aber in unterschiedlichen Familien aufgewachsene Geschwister (Plomin et al. 1999). Plomin stellte weiterhin fest, dass Kinder mit biologischen Eltern, deren IQ-Wert unterdurchschnittlichen ist, die bei Adoptiveltern mit überdurchschnittlichen Intelligenzquotienten aufwachsen, einen im Vergleich zu den anderorts lebenden leiblichen Eltern und Geschwister, überdurchschnittlichen IQ aufweisen (Plomin et al. 1999).

Eine Studie an 320 Zwillingen von 2003 weist darauf hin, dass Umweltfaktoren bei Familien mit einem höheren sozioökonomischen Status einen deutlich geringeren Einfluss haben, als bei sozial schwachen Familien, bei denen dieser Einfluss bei bis zu 60% liegt (Turkheimer et al. 2003).

2.2.4 Molekulargenetik mit Kopplungs- und Assoziationsstudien

Dass genetische Faktoren Einfluss auf kognitive Fähigkeiten haben, konnte in den voran beschriebenen Studien gezeigt werden. Molekulargenetische Untersuchungen dienen zur Identifizierung spezifischer Gene, welche kognitive Fähigkeiten beeinflussen können (Goldberg & Weinberg 2004).

Alle menschlichen Individuen haben eine genetische Übereinstimmung von 99,9%. Ihre DNA besitzt etwa drei Milliarden Basenpaare mit zirka drei Millionen Polymorphismen, also Genvarianten, welche der Ursprung unserer genetischen Heterogenität sind.

Nur ein kleiner Anteil der Polymorphismen findet sich in Exons. Deren Information wird in Proteine translatiert, wobei ein Aminosäureaustausch stattfinden kann. Folge davon ist eine Veränderung der Proteineigenschaft. Der größte Anteil von Genvarianten finden sich allerdings in den nicht codierenden genspezifischen DNA (Desoxyribonukleinsäure) -Abschnitten (Introns) und in anderen DNA-Regionen, die nicht in *messenger*-Ribonukleinsäure (mRNA) transkribiert werden (Plomin et al. 1999).

Handelt es sich bei den genetischen Veränderungen um einen einzelnen Basenaustausch werden sie als *single nucleotide polymorphism* (SNP) bezeichnet. Millionen SNPs wurden bereits identifiziert und chromosomalen Regionen zugeordnet. Ihre Variationsfrequenz ist zwischen ethnischen Gruppen heterogen (Serpia et al. 2005). In Verbindung mit Mikrosatelliten, einem anderen Markertyp, steht eine aussagekräftige methodische Grundlage zur Ermittlung von Krankheitsgenen zur Verfügung.

Um die menschlichen Gene zu identifizieren, welche in Beziehung zum Verhalten und anderen komplexen Phänotypen stehen, werden zwei verschiedene Strategien angewendet: Die Analyse von ausgewählten Genen bzw. des gesamten Genoms in Assoziationsstudien oder die Untersuchung des gesamten Genoms durch *Linkage*- (Kopplungs-) Analysen (de Geus et al. 2001).

2.2.4.1 Kopplungsstudien

Linkage-Analysen untersuchen, ob innerhalb einer Gruppe von verwandten Personen ein Marker oder ein Phänotyp (z.B. Krankheit, spezielle Charaktereigenschaften) auffallend häufiger vererbt wird, als dies als Zufall erklärt werden kann. Grundlegend dafür ist, dass ein Marker und eine dem Phänotyp zugrunde liegende DNA-Sequenz mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit durch eine Rekombinationen getrennt werden, je näher sie auf einem Chromosom zusammen liegen (Vink et al. 2002).

Von Kopplung kann somit dann gesprochen werden, wenn ein DNA-Marker im gleichen *locus* liegt wie ein Gen, welches eine Verhaltensauffälligkeit beeinflusst (Plomin et al. 1999; Bøddeker & Ziegler 2000).

2005 wurden in einer ersten genomweiten *Linkage*-Studie bezüglich der Vererbung von Intelligenz 634 australische und niederländische Geschwisterpaare untersucht. An den gesunden Probanden wurden eine IQ-Testung (WAIS) und eine Genotypisierung in einem genomweiten Scan durchgeführt. Damit sollten chromosomale Regionen identifiziert werden, mit welchen sich die Variationen des Intelligenzquotienten erklären lassen. Es fanden sich zwei signifikante Regionen, bei 2q24.1 - 2q31.1 und 6p25.3 - 6p22.3 (Posthuma et al. 2005).

2.2.4.2 Assoziationsstudien

Die Attraktivität von Assoziationsstudien liegt darin, dass sich Risikogene (Suszeptibilitätsgene) mit geringem krankheitsinduzierendem Effekt ermitteln lassen. Allel-Assoziationsstudien analysieren den Zusammenhang zwischen Allelen ausgewählter Kandidatengene und bestimmten Phänotypen, z.B. einer komplexen Erkrankung. Als Kandidatengene für Intelligenz gelten häufig diejenigen Gene, welche vermutlich Neurotransmissionen im Gehirn beeinflussen. Dabei codieren sie für Transportproteine, Rezeptoren oder Enzyme, die in die Synthese von Neurotransmittern eingreifen (De Geus et al. 2001).

Klassische Assoziationsstudien bestehen aus einer Patientenstichprobe und einer gesunden Kontrollgruppe. So können Veränderungen in der DNA-Sequenz, die mit einer Erkrankung assoziieren, auffindig gemacht werden. Von einer Assoziation, spricht man dann, wenn der spezifische genetische Marker der untersuchten Patientenstichprobe bei kranken Probanden häufiger vorkommt, als bei gesunden (Böddeker & Ziegler 2000).

In Assoziationsstudien, die sich z.B. mit der Kognition beschäftigen, wird die Stärke der Beziehung zwischen den Varianten eines spezifischen Gens und dem Phänotyp (Kognition) getestet. Wenn eine einzelne Sequenzvariante (Allel) statistisch assoziiert ist mit der Variation bei einem quantitativen Phänotyp, zum Beispiel einem Intelligenztestergebnis, ist das Allel mit dem Erscheinungsbild assoziiert. Möglicherweise bezieht es sich auf dessen genetischen Ursprung (Goldberg & Weinberger 2004).

In der ersten genomweiten Assoziationsstudie bzgl. der Vererbung von Kognition wurden 500.000 SNPs aus einem Pool von 7000 7-jährigen Kindern untersucht. Dabei wurden die *Quantitative Trait Loci* (QTL) anhand zweier Gruppen mit hohen und niedrigen kognitiven Fähigkeiten überprüft. Nur sechs SNPs zeigten eine signifikante Assoziation zu Kognition (rs11691504, rs11761076, rs1378810, rs174455, rs2496143 und rs7195954). Allerdings wies keiner dieser SNPs mehr als 0,4% Varianz des Phänotyps auf, trotz der gegebenen hohen Erbllichkeit von kognitiven Fähigkeiten. Somit fielen die QTL - Effekte kleiner als erwartet aus (Butcher et al. 2008).

Zahlreiche Kandidatengene für kognitive Fähigkeiten wurden mit Hilfe von Assoziationsstudien bereits identifiziert (Tab 5).

Tab. 5: Assoziationsstudien und genetische Polymorphismen in Neurotransmittersystemen

Gen	Testergebnis	Autor
Interleukin-beta	C/C-Genotyp-Träger erzielten höheren Gesamt-IQ beim HAWIE-R.	Reinisch et al. 2007
Catechol-O-methyl Transferase (COMT)	Es zeigten sich bessere Ergebnisse beim <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> der Met/Met-Genotyp-Träger.	Bruder et al. 2005
Glutamat	A-Allel-Träger erzielten bei kognitiven Tests schlechtere Ergebnisse.	Egan et al. 2004
Brain-derived neutrophic factor (BDNF)	Val/Val-Genotyp-Träger zeigten einen signifikant höheren Intelligenzquotienten.	Tsai et al. 2004
Serotonin 2a-Rezeptor Gen	452His-Allel-Träger schnitten besser beim Wörtermerkttest ab als Tyr-Allel-Träger.	de Quervain et al. 2003
Prion Protein	Val-Allel-Träger schnitten beim Zahlen-Symbol-Test (Untertest des HAWIE-R) besser ab.	Rujescu et al. 2003
Apolipoprotein E	Es zeigte sich ein vermindertes hippocampales Volumen bei APOE-e4-Allel-Trägern, was einen Einfluss auf die Entwicklung kognitiver Fähigkeiten hat.	Cohen et al. 2001

Auch das DISC1 (*disrupted in schizophrenia 1*) Gen kann als ein Kandidatengen für Kognition gelten, da es in vielen Bereichen des Gehirns, davon verstärkt im Hippocampus exprimiert wird (Ozeki et al. 2003). Dieser stellt eine zentrale Region für Gedächtnisleistungen dar, welche zum Beispiel mit Hilfe des HAWIE-R getestet werden können (Avital et al. 2003). DISC1 gehört, wie Neuregulin und Dysbindin, zu

den Genen, für die eine hohe Assoziation zur Schizophrenie angenommen wird. DISC1 ist an der Entwicklung des Nervensystems beteiligt (Lipska et al. 2006) und bewirkt so auch Veränderungen von kognitiven Fähigkeiten (Callicott et al. 2005).

2.3 *Disrupted in schizophrenia* - DISC1

Die Gene *disrupted in schizophrenia* 1 (DISC1) und 2 (DISC2), welche sich auf dem Chromosom 1 befinden, wurden erstmals von St. Clair et al. beschrieben (St. Clair et al. 1990)

Die Wissenschaftler entdeckten eine balancierte Translokation t(1;11)(q42;q21) in einer schottischen Großfamilie, in der auffällig viele Mitglieder an Schizophrenie und verwandten Krankheiten litten.

2.3.1 Genstruktur und Isoformen

Struktur

Das menschliche DISC1 Gen umfasst einen Bereich von cirka 415 kb genetischer DNA (*UCSC genome browser*, 2006) und besteht aus 13 Exons innerhalb eines offenen Leserasters (*open reading frame*; ORF). Es codiert für ein Protein mit 854 Aminosäuren (Millar et al. 2001).

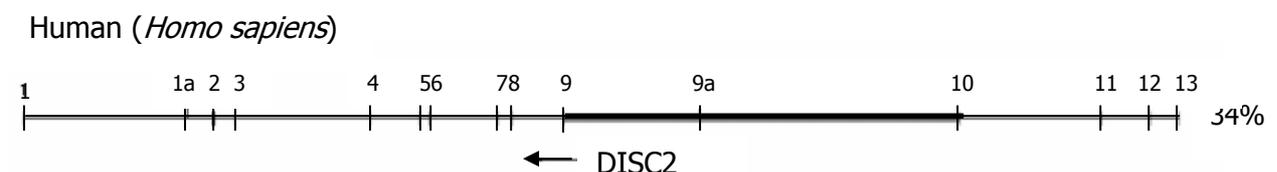


Abb. 5: Genetische Struktur von DISC1 des Menschen (Chubb et al. 2008).

Intron 12 des menschlichen DISC1 ist ein seltener U12-Typ (weniger als 1% aller Introns in menschlichen Zellen) mit AT/AC Termini (Millar et al. 2001). Intron 9 ist auffällig lang. Es zieht sich über ca. ein Drittel des gesamten Gens mit einer Länge

von 140 kb. Funktionelle Abhängigkeit besteht mit dem Antisense-RNA Gen DISC2. Dessen RNA überlappt mit Exon 9 auf DISC1 und befindet sich mit seinem 5'- Ende im Intron 9. DISC2 selbst enthält keine codierenden Abschnitte (Millar et al. 2000 und 2001).

Isoformen

DISC1 wird im Menschen in vier Proteinisoformen exprimiert (Tab. 6).

Tab. 6: Humane DISC1 Proteinisoformen nach Millar et al. 2001 und Taylor et al. 2003

Name	Lage	Isoform
Long (L)	Exon 1 - 13	full-length, 854 Aminosäurereste (~100kDa)
Long variant (Lv)	unter Ausschluss von 66 Nukleotiden distal von Exon 11	832 Aminosäurereste (~ 98 kDa)
Short (S)	nutzt eine alternative 3' UTR in Exon 9a	678 Aminosäurereste (~ 75 kDa)
Extremely Short (Es)	enthält ein alternativ gespleißtes DISC1 Exon 1a	369 Aminosäurereste (~ 39 kDa)

Isoform L wird am häufigsten transkribiert. Das zeigten Studien an reifen postmortalen Gehirnen (Lipska et al. 2006).

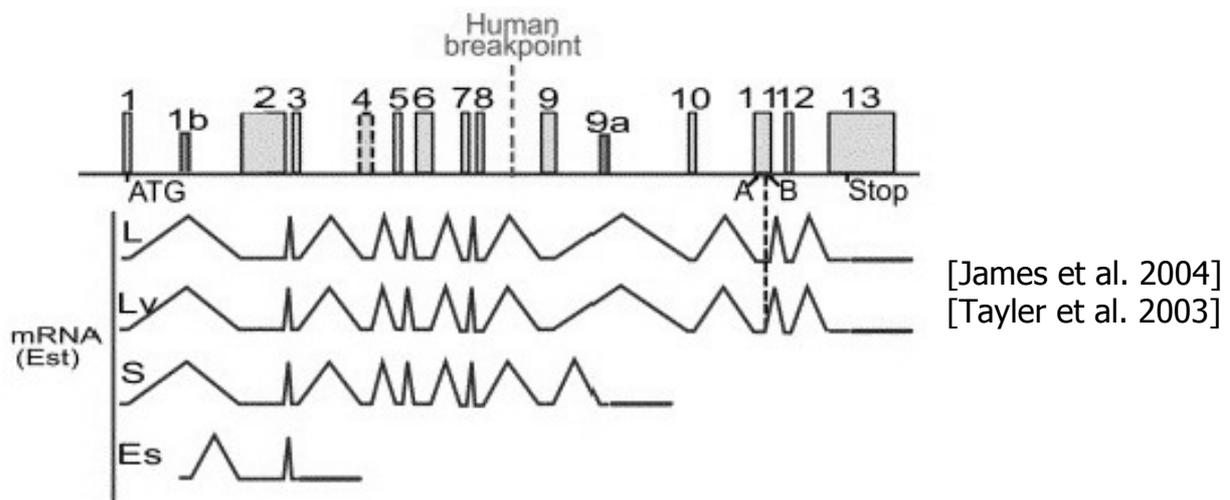


Abb. 6: Exon/Intron Struktur des DISC1 Genes. DISC1 besteht aus 13 *major* Exons und einigen untergeordneten Exons. Die vier beschriebenen Isoformen sind aufgezeigt (L, Lv, S und Es) (Ishizuka et al. 2006).

Das volllängige DISC1 Protein des Menschen besteht aus einer N-terminalen Region (*globular head domain*) mit ca. 1350 Aminosäuren, kodiert auf Exon 1 und 2 und einem alpha-helikalen C-terminalen Ende mit ca. 351-854 Aminosäuren, kodiert auf den Exons 3-13 (Millar et al. 2000 und 2001). Das C-terminale Ende weist mehrere *coiled-coil* Domänen auf (Doppelwendel; eine Helix, welche ihrerseits zu einer Helix mit größerem Radius gewunden ist, Abb. 7).

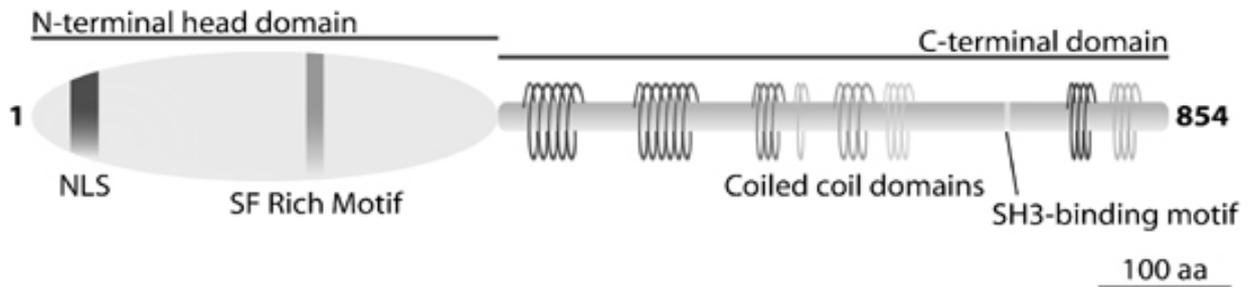


Abb. 7: L1 Isoform Proteinstruktur. Im N-terminalen Ende liegen zwei Strukturen: das *nuclear localization signal* (NLS) und ein kurzes *serine/phenylalanine-rich motif* (SF-rich motif). Die *coiled-coil* Domänen im C-Terminus sind ebenfalls illustriert. Sie gelten als wichtige Vermittler von DISC1 Protein-Protein Interaktionen (Chubb et al. 2008).

2.3.2 Expression

Expression in unterschiedlichen Organismen

Vergleichende und funktionale Studien konnten DISC1 neben dem Vorkommen im Menschen auch in Makaken (*Macaca mulatta*), Mäusen (*Mus musculus*), Ratten (*Rattus norvegicus*), Zebrafisch (*Danio rerio*) und Pufferfischen nachweisen (*Fugu rubripes*) (Bord et al. 2006; Ma et al. 2002; Ozeki et al. 2003; Taylor et al. 2003). Weiterhin wird eine Expression in Hühnern (*Gallus gallus*), Kühen (*Bos taurus*) und bei Hunden (*Canis familiaris*) vermutet. In Insekten oder Würmern konnte bis jetzt kein mit DISC1 vergleichbares Gen gefunden werden (Chubb et al. 2008).

Expression im Gewebe

DISC1 wird in vielen menschlichen reifen und fetalen Geweben exprimiert, nämlich im Herz, der Plazenta, Nieren, Pankreas und dem Gehirn. Am stärksten findet die Expression im Herz, der Plazenta und im Gehirn statt (James et al. 2004; Millar et al. 2000). Auch bei erwachsenen Nagetieren wird DISC1 vor allem im Herz exprimiert, so wie im Gehirn, den Nieren, der Leber und den Hoden (Ma et al. 2002; Ozeki et al. 2003)

Expression im reifen Gehirn

Untersuchungen an postmortalen humanen Gehirnen zeigten eine hohe Expression von DISC1 im Gyrus dentatus des Hippocampus. Eine geringere Expressionsrate findet sich im Temporallappen und dem prähippocampalen Kortex (Lipska et al. 2006).

Um eine genauere Verteilung der DISC1 Expression im Gehirn erforschen zu können, wurden Gehirne von erwachsenen Nagetieren und Primaten untersucht.

Eine hohe Expressionsrate zeigt sich dabei bei Nagern im Gyrus dentatus des Hippocampus, eine geringere Ausschüttung in den Hippocampusregionen CA1-CA3 und dem Cornu ammonis, außerdem im Kleinhirn, dem cerebralen Kortex, und dem Bulbus olfactorius (Ma et al. 2002; Miyoshi et al. 2003). Weitere Bereiche mit geringer DISC1 Expression wurden bei Nagetieren im Nucleus paraventricularis und Nucleus arcuata des Hypothalamus, außerdem in der Amygdala gefunden (Ma et al. 2002; Miyoshi et al. 2003; Ozeki et al. 2003; Schurov et al. 2004).

Bei afrikanischen *Green Monkeys* und Rhesusaffen zeigte sich eine verstärkte Expression von DISC1 im lateralen Septum und Gyrus dentatus des Hippocampus und eine geringere Rate im cerebralen Kortex, der Amygdala, dem Kleinhirn, im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus und den Nuclei interpeduncular und subthalamicus (Austin et al. 2003; Bord et al. 2006). Wie die Untersuchungen zeigten, findet die stärkste Ausschüttung von DISC1 im Hippocampus statt. Der Hippocampus spielt eine zentrale Rolle in der Neuropathologie und Pathophysiologie von Schizophrenie (Harrison 2004). Hippocampale Läsionen können bei Nagetieren und Primaten zu neurophysiologischen Defekten führen. Dazu gehören kognitive und motorische Störungen, so wie Verhaltensauffälligkeiten. Diese Symptome werden auch bei an Schizophrenie Erkrankten beobachtet (Bachevalier et al. 1999; Lipska et al. 2004; Marquis et al. 2006).

Expression während der Gehirnentwicklung

Bei Mäusen wurde eine durchgehende Expression von DISC1 während der Gehirnentwicklung festgestellt. Dabei wird es hauptsächlich im Hippocampus exprimiert (Austin et al. 2004). Während der Gehirnentwicklung sind neuronale Zellen für die DISC1 Expression zuständig. Während der Neurogenese und Migration

wird die Ausschüttung in kortikalen Neuronen und Interneuronen beobachtet (Austin et al. 2004; Schurov et al. 2004).

Mäuse exprimieren DISC1 ab dem 10. Embryonaltag bis ins Erwachsenenalter (Ozeki et al. 2003). Während der Entwicklung von Mäusegehirnen wurde von Schurov eine auffällig starke Expression einer 100 kDa DISC1 Isoform am 13,5. Embryonaltag und am 35. postnatalen Tag gefunden. Diese Tage korrespondieren mit Zeitpunkten der aktiven Neurogenese und dem Beginn der Pubertät (Schurov et al. 2004).

Im menschlichen Gehirn scheint DISC1 mRNA hauptsächlich während des pränatalen, neonatalen und pubertären Zeitraums ausgeschüttet zu werden (Lipska et al. 2006).

Subzelluläre Expression

DISC1 wird in den Zentrosomen, im Zytoplasma, den Mitochondrien, den postsynaptischen Regionen, Kernregionen und den Wachstumszentren von heranreifenden Axonen exprimiert (James et al. 2004; Kamiya et al. 2005; Ozeki et al. 2003).

Immunreaktionen mit endogenem DISC1 zeigten Überschneidungen mit Immunreaktionen von F-actin (Miyoshi et al. 2003), alpha-Tubulin (Brandon et al. 2004 und 2005), MAP2 (Brandon et al. 2005) und Gelsolin (James et al. 2004). Diese Reaktionen lassen vermuten, dass DISC1 mit Komponenten des Zytoskeletts interagieren kann (Chubb et al. 2008).

Einige Studien zeigten eine Expression von DISC1 in den Wachstumskegeln (*growth cones*) der Nervenzellen des Hippocampus (Miyoshi et al. 2003; Shinoda et al. 2007, Taya et al. 2007).

Verschiedene DISC1 Protein Isoformen spielen bei Proteininteraktionen eine unterschiedliche Rolle, je nachdem in welchem Kompartiment der Zelle sie sich befinden. Zum Beispiel kann die 71kDa DISC1 Isoform beim Menschen ausschließlich in den Mitochondrien nachgewiesen werden. Längere Isoformen wurden dagegen im Kern, dem Zytoplasma, dem Zytoskelett und den Zentrosomen gefunden (James et al. 2004).

Mit Hilfe des Fluoreszenzmikroskops konnte DISC1 im Zytoplasma als punktierte, bzw. gekörnte Struktur sichtbar gemacht werden, in den Mitochondrien als filamentöse Struktur (James et al. 2004; Morris et al. 2003; Millar et al. 2005; Miyoshi et al. 2003 und 2005; Brandon et al. 2004 und 2005). Im Gegensatz dazu treten die am C-terminalen Ende verkürzten Isoformen als diffuse Strukturen im Zytoplasma auf (Kamiya et al. 2005; Morris et al. 2003). Untersuchungen an DISC1 Fragmenten zeigten, dass die Aminosäuren 1-358 (*head domain*) ausschlaggebend für eine Lokalisation im Zellkern sind (Millar et al. 2005). Für eine Lokalisation im Zytoskelett und den Zentrosomen sind Bereiche im C-terminalen Ende des DISC1 Proteins wichtig (Millar et al. 2005; Brandon et al. 2005; Miyoshi et al. 2005).

2006 beschrieben Kirkpatrick et al., dass im Neokortex humaner Gehirne DISC1 innerhalb der Zellkörper und apikalen Dendriten von Pyramiden- und Gliazellen, wie auch in verstreuten nervenähnlichen Zellen der weißen Substanz exprimiert wird. Mit Hilfe des Elektronenmikroskops konnte DISC1 Expression in den terminalen Axonen, dem postsynaptischen Anteil der chemischen Synapsen, die elektronenmikroskopisch als postsynaptische Dichte (PSD) erscheinen und in den dendritischen Dornen (*spine*) sichtbar gemacht werden. Intrazelluläre DISC1 Immunreaktionen zeigten sich an Ribosomen innerhalb des Dendriten-Schaft und im Zellkörper. Weitere Immunreaktionen fanden sich zudem in Regionen mit Chromatin und am endoplasmatischen Retikulum (Kirkpatrick et al. 2006).

Mit Hilfe von Studien zu Überexpression von DISC1 wurde versucht, potentielle Funktionen des Genes innerhalb einer Zelle zu erforschen. Ein Überangebot an C-terminalen DISC1 Fragmenten ergab mitochondriale ringförmige Phänotypen. Ein Überangebot an DISC1 scheint also Einfluss auf die mitochondriale Spaltung und Fusion zu haben (Millar et al. 2005). Außerdem initiiert eine Überexpression an DISC1 den Aufbau von *stress granules* (SGs), die DISC1 und den *eukaryotic translocation initiator factor 3* (eFIS3) beinhalten. SGs sind Granula im Zytoplasma, die als Reaktion auf umweltbedingten Stress gebildet werden. Daraus schlossen Ogawa et al., dass DISC1 Einfluss auf die Translation und Stressreaktion haben könnte (Ogawa et al. 2005).

2.3.3 Proteininteraktionen und Auswirkungen auf die Neurobiologie

In den letzten Jahren wurden in zahlreichen Untersuchungen DISC1 Proteininteraktionen (Abb. 8) und ihre Auswirkungen auf den Organismus untersucht. In den Zellkompartimenten interagiert DISC1 mit einer Vielzahl von Proteinen, welche für die neuronale Migration, Axonelongation und cAMP vermittelte Signale zuständig sind (Chubb et al. 2008).

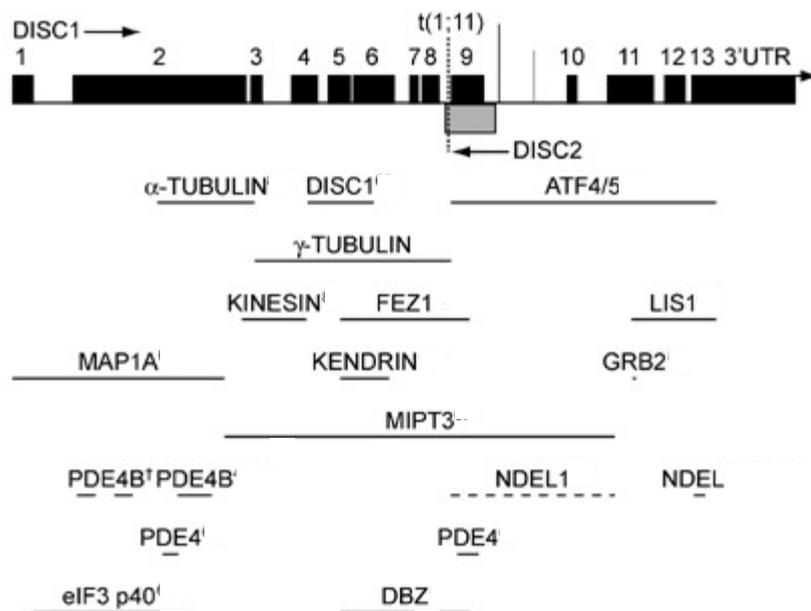


Abb. 8: Position der Proteinbindungsregionen von DISC1 (Chubb et al. 2008)

LIS1, NDEL1 und NDE1

Mit dem Hefe-Zwei-Hybrid-System (*yeast two-hybrid*) werden in *in-vivo* Protein-Protein-Wechselwirkungen in Hefe nachgewiesen. Anhand von *yeast two-hybrid* Studien konnten NDEL1 (*nuclear distribution protein nudE-like 1*, NUDEL), LIS1 (*Lissencephaly 1*), Dynein und Dynactin als potentielle Bindungspartner für DISC1 identifiziert werden (Ozeki et al. 2003; Morris et al. 2003; Brandon et al. 2004).

DISC1 ist in den Zentrosomen lokalisiert (Kamiya et al. 2005). Die Zentrosomen spielen eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle der Mikrotubuliorganisation (Morris

et al. 2003). Untersuchungen an einer Überexpression eines C-terminalen DISC1 Fragmentes (mutDISC1), welchem die Bindungsregion für NDEL1 und LIS1 fehlt (Ozeki et al. 2003; Morris et al. 2003; Kamiya et al. 2006), zeigten, dass die Akkumulation von LIS1, NDEL1, Dynein und Dynactin an den Zentrosomen verhindert wird (Kamiya et al. 2005). Wie auch NDEL1, findet sich DISC1 im alpha-Tubulin (Kamiya et al. 2005) und bindet sich an Pericentrin B (Miyoshi et al. 2005). Dies könnte für die Verankerung von LIS/NDEL1 Proteinkomplexen und Mikrotubuli an den Zentrosomen kritisch sein. Der Einfluss von DISC1 auf die Verankerung und Bewegung der Mikrotubuli zeigt sich auch darin, dass durch die Expression von mutDISC1 die Formation der Tubuli-Äste verzögert und die Ausbildung des Tubuli-Netztes deutlich umstrukturiert wird (Kamiya et al. 2005).

Eine Mutation im LIS1 Gen bewirkt Lissenzephalie, eine Erkrankung der kortikalen Schichtung (Ross & Walsh 2001). Bei Mäusen mit einer Mutation eines kopierten LIS1 Genes konnten Schäden in der kortikalen Schichtung, der Zelldichte, der neuronalen Migration und Neuroblastenproliferation gefunden werden (Gambello et al. 2003).

NDEL1 und NDE1 (*nuclear distribution gene E homolog 1*; NUDE) werden in proliferierenden Neuroblasen und sich ausbildenden Neuronen exprimiert (Sasaki et al. 2000; Feng et al. 2000). NDE1 wird hauptsächlich in der frühen Embryonalphase gebildet, während bei NDEL1 der höchste Expressionslevel erst in der späteren Entwicklungsphase erreicht wird (Niethammer et al. 2000; Feng et al. 2000). Wie auch bei LIS1 verursachen Mutationen im NDE1 und NDEL1 Gen Schäden in der Neurogenese und neuronalen Migration (Feng & Walsh 2004; Sasaki et al. 2005). Ein homozygoter *Knockout* von NDE1 verursacht bei der Maus Mikrozephalie, v.a. im zerebralen Kortex, infolge einer reduzierten Teilung von Vorläuferzellen und veränderten Entwicklungsabläufen in den Neuronen (Feng & Walsh 2004). Diese Defekte beruhen auf der Schlüsselrolle, welche NDE1 in der Duplikation von Zentrosomen und der Anordnung der Mitosespindeln spielt (Feng & Walsh 2004).

NDE1 und das Ortholog NDEL1 interagieren mit LIS1 über die "*coiled-coil*"-Domäne (Efimov & Morris 2000). Zusammen mit LIS1 reguliert NUDEL die Lokalisation des

zytoplasmatischen Dyneins bei der neuronalen Migration und der Mitose durch direkte Interaktion (Leventer *et al.* 2001).

Da NDE1 die Bindungsregion von NDEL1 beinhaltet, kann NDE1 ebenfalls als potentieller Bindungspartner von DISC1 angesehen werden (Chubb *et al.* 2008).

NDEL1 interagiert unterschiedlich mit bestimmten DISC1 Isoformen (Tayler *et al.* 2003). Zum Beispiel zeigt die Lv Isoform eine schwächere Bindung an NDEL1 (Kamiya *et al.* 2006). Dies bedeutet möglicherweise, dass die Lv Isoform andere Funktionen innerhalb der Zelle übernimmt. Die S und Es Isoformen zeigen ebenfalls verändertes Bindungsverhalten zu LIS1 und NDEL1, da ihnen C-terminale Sequenzen fehlen, darunter die für LIS1 Bindung verantwortliche Region und der *SH3-binding motif* (Ozeki *et al.* 2003; Morris *et al.* 2003; Kamiya *et al.* 2006; Brandon *et al.* 2004).

PDE4B (Phosphodiesterase 4 B)

PDE4B ist ein Mitglied der PDE4-Familie, bestehend aus vier Genen (PDE4A - D), welche mindestens 20 Proteinisoformen bilden (Chubb *et al.* 2008). In genetischen Studien, die sich mit der Gruppe der Phosphodiesterasen 4 beschäftigten, konnte eine Assoziation von PDE4B zu Schizophrenie in einer schottischen (Pickard *et al.* 2007) und finnischen (Tomppo *et al.* 2006) Population gefunden werden. Die Identifikation der PDE4s als ein genetischer Risikofaktor für Schizophrenie legt nahe, dass gestörte Adenosin 3', 5'-Monophosphat (cAMP)-Signaltransduktion und Prozesse im ZNS, wie sie bei Untersuchungen an dem Drosophila Ortholog für die PDE4s nachgewiesen wurden, auch beim Menschen eine Rolle spielen (Chubb *et al.* 2008). PDE4s beeinflussen vor allem die cAMP Hydrolyse (Houslay & Adams 2003). Die PDE4s werden hauptsächlich im ZNS exprimiert, jedoch je nach Isoform in unterschiedlichen Regionen (Cherry & Davis 1999; Iona *et al.* 1998; D'Sa *et al.* 2002; Miro *et al.* 2002). Dies legt nahe, dass jede Isoform eine spezielle Aufgabe übernimmt (Chubb *et al.* 2008). Darunter befinden sich auch für die Pathologie psychiatrischer Erkrankungen bedeutsame Regionen: der Hippocampus, der frontale Kortex und der Nucleus accumbens (Dlaboga *et al.* 2006)

Die regulierende UCR2 Domäne aller PDE4 Isoformen interagiert mit dem N-terminalen Ende von DISC1. DISC1 bindet potentiell an alle Isoformen der vier PDE4

Gene. Endogen wurde bisher jedoch nur eine Interaktion zwischen der 71kDa DISC1 Isoform und PDE4B nachgewiesen (Millar et al. 2005). Diese Bindung ist abhängig von dem zellulären cAMP-Level: Bei erhöhtem cAMP löst sich PDE4B von DISC1 und die katalytische Aktivität von PDE4B erhöht sich. Dies legt nahe, dass bei verstärkter cAMP Ausschüttung DISC1 regulierend eingreift, indem es eine katalytisch aktive Form von PDE4B freisetzt. So verstärkt es die cAMP-Hydrolyse und beendet die Signalkaskade (Millar et al. 2005).

Es ist noch offen, wie sehr die Funktionalität von DISC1 von PDE4 abhängt, aber da DISC1 fünf unterschiedliche Kontaktstellen (am N-terminalen Ende) für PDE4B aufweist, ist eine enge Beziehung naheliegend (Chubb et al. 2008).

FEZ1 (Fasciculation and Elongation Factor Zeta 1)

FEZ1 ist ein Ortholog des Proteins UN-76 des Fadenwurms *C. elegans*. Es spielt eine wichtige Rolle bei neuronalen Funktionen, da es Einfluss auf das Wachstum und die Bündelung der Axone nimmt. Eine Reduzierung von UNC-76 verursacht bei Fadenwürmern eine fehlerhafte Ausbildung der Axone. FEZ1 kann diesen Schaden ausgleichen (Bloom & Horvitz 1997). Untersuchungen an Ratten zeigten, dass FEZ1 hauptsächlich in Neuronen, ähnlich dem Muster von DISC1, exprimiert wird. Eine reduzierte FEZ1 Expression in hippocampalen Neuronen von Ratten verursacht verschiedene neuronale Defekte, die einen Einfluss auf die neuronale Polarisation, das Wachstum der Axone, sowie den intrazellulären Transport haben (Ikuta et al. 2007). Die Interaktion zwischen DISC1 und FEZ1 ist noch nicht vollständig geklärt. *In vivo* Experimente mit endogenem Protein stehen noch aus. Die vorliegenden Daten weisen jedoch bereits darauf hin, dass in seiner neuronalen Funktionalität gehemmtes DISC1 deutliche Auswirkung auf die Gehirnfunktion im Ganzen hat (Chubb et al. 2008).

ATF4 und ATF5 (activating transcription factor 4 und 5)

Die Interaktion zwischen DISC1 und ATF4 wurde in Studien noch nicht eingehend untersucht. Bisher konzentrierten sich die Untersuchungen darauf, ATF4 als einen potentiellen Bindungspartner von DISC1 zu identifizieren (Morris et al. 2003). ATF4 ist ein cAMP vermittelter Transkriptionsfaktor, der eine regulierende Rolle bei der

Bindung von GABA (gamma - Aminobuttersäure) in Mäusegehirnen und kultivierten Neuronen spielt (Steiger et al. 2004). DISC1 könnte über eine Interaktion mit ATF4 neuronale Signalprozesse beeinflussen (Chubb et al. 2008). ATF4 wirkt als *memory suppressor gene* (Abel et al. 1998). Mäuse mit reduzierter ATF4 Expression zeigen eine verbesserte synaptische Struktur des Hippocampus und der Gedächtnisleistung (Chen et al. 2003). Dies bietet einen Mechanismus über den DISC1 in Interaktion mit ATF4 die hippocampale Struktur und Funktion steuern könnte (Callicott et al. 2005).

ATF5 ist ein weiterer cAMP vermittelter Transkriptionsfaktor, der mit DISC1 interagiert (Morris et al. 2003). Die Funktion von ATF5 im ZNS ist noch nicht ausreichend untersucht, aber es zeigte sich, dass es Einfluss auf die Differenzierung der neuronalen Vorläuferzellen (O'Donnell & Zhang 2004) und die Proliferation und Differenzierung der Oligodendrozyten hat (Tardito et al. 2006).

14-3-3 ε und Kinesin

14-3-3 Proteine machen knapp 1% aller löslichen Proteine im Gehirn aus. Sie sind für viele Gehirnfunktionen ausschlaggebend und bedingen einige neurologische Erkrankungen. 14-3-3 Proteine finden sich in den *neurofibrillary tangles*, die mit der Alzheimer Erkrankung assoziiert werden (Layfield et al. 1996). Die 14-3-3 Proteine, einschließlich 14-3-3 ε, interagieren mit alpha-synuclein (Ostrerova et al. 1999) und scheinen in die Pathogenese der Parkinson Erkrankung involviert zu sein.

Das Miller-Dieker Syndrom ist eine Erkrankung mit mehreren Defekten in der neuronalen Migration. Diese Schädigungen kommen zum Teil durch eine Fehlplatzierung von NUDL1 und LIS1 infolge eines Verlustes der 14-3-3 ε -Bindung an NDEL1 (Toyo-oka et al. 2003).

In vivo bildet 14-3-3 ε Komplexe mit LIS1 und NDEL1 und ist verantwortlich, dass sie ihre korrekte Lokalisation einhalten. In PC12 Zellen von Ratten fanden Taya et al. Assoziationen von DISC1 mit Kinesin und LIS1/NDEL1/14-3-3 ε. In hippocampalen Neuronen von Ratten lokalisieren sich diese Proteine zum Teil in axonalen Wachstumskegeln, die mit den Mikrotubuli assoziiert sind (Taya et al. 2007). RNA

Interferenzstudien zeigten, dass die Akkumulation von 14-3-3 ϵ , LIS1 und NDEL1 in den Wachstumskegeln abhängig ist von der Anwesenheit von DISC1 und Kinesin. DISC1 und Kinesin sind essentiell für das Wachstum der Axone. DISC1 könnte somit durch das *Targeting* wichtiger Proteine zu den axonalen Wachstumskegeln das Wachstum der Axone ermöglichen (Taya et al. 2007).

Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2)

Bei Untersuchungen an dem Extrakt von Rattengehirnmembranen zeigt sich Grb2 als ein starker Bindungspartner zu DISC1. Die Bindungsstelle von Grb2 an DISC1 findet sich sehr nahe an der von NDEL1. Grb2 scheint mit NDEL1 um die Bindung an DISC1 zu konkurrieren (Shinoda et al. 2007).

In den axonalen Wachstumskegeln der hippocampalen Neuronen von Ratten fanden sich Assoziationen von DISC1 und Grb2 zu den Mikrotubuli. DISC1 *Knockout* Experimente zeigten, dass diese Grb2 Lokalisation von DISC1 abhängig ist. DISC1 und Grb2 bilden Komplexe mit Kinesin. Kinesin zeigt sich essentiell für die Beweglichkeit und Akkumulation von Grb2 innerhalb der axonalen Wachstumskegel. DISC1 ist also erforderlich für die Kinesin abhängige Bewegung von Grb2 an den Mikrotubuli. Diese Studie zeigte außerdem, dass die DISC1/Grb2 Interaktion wichtig ist für die Neurotrophin induzierte axonale Elongation (Shinoda et al. 2007).

Der Einfluss von Grb2 auf neuronale Signale wird direkt von Neuregulin moduliert. Vermittelt durch Grb2 kann somit die Funktion von DISC1 durch Neuregulin beeinflusst werden und umgekehrt (Chubb et al. 2008).

Weitere Proteininteraktionen

Experimente an Hefezellen (*yeast two-hybrid screens*) identifizierten weitere DISC1 Interaktionen.

DISC1 interagiert mit *microtubule-associated protein 1A* (MAP1A) und *TNF receptor-associated factor 3 interacting protein 1* (TRAF3IP1 / MIP-T3) (Morris et al. 2003). Von diesen Proteinen ist vor allem MAP1A interessant, weil es hauptsächlich in Neuronen exprimiert wird, wobei es für die Entwicklung der Axone und Dendriten notwendig ist (Halpain & Dehmelt 2006). MAP1A finden sich auch reichlich im

adulten Gehirn des Menschen (Fukuyama & Rapoport 1995; Fink et al. 1996) und reguliert dort die Stabilität der Mikrotubuli (Pedrotti et al. 1994).

DISC1-binding zinc-finger Protein (DBZ) auch bekannt als Su48 bzw. Talanin, wird in ähnlicher Weise wie DISC1 im Gehirn exprimiert (Hattori et al. 2007). Die Interaktion von endogenem DISC1 und DBZ ist sehr robust und kann negativ beeinflusst werden durch Neurotrophine NGF (*Nerve Growth Factor*) und PACAP (*pituitary adenylate cyclase activating polypeptide 1*) (Hattori et al. 2007). Ähnlich DISC1 bildet Su48 Komplexe mit NDE1 an den Zentrosomen (Hirohashi et al. 2006).

2.3.4 Einflüsse von DISC1 auf psychiatrische Erkrankungen

St. Clair et al. entdeckten in einer schottischen Großfamilie, in der auffällig viele Mitglieder an Schizophrenie und verwandten Krankheiten litten, eine balancierte Translokation t(1;11)(q42;q21) (St. Clair et al. 1990). Die Studie wurde über einen Zeitraum von 30 Jahren geführt (Blackwood et al. 2001).

87 Familienmitglieder konnten dabei genetisch untersucht werden, wobei 37 davon die Translokation trugen. Von 29 Personen, bei denen durch zytogenetische Analysen die Translokation festgestellt wurde und bei denen psychiatrische Beurteilungen möglich waren, litten sieben an einer diagnostizierten Schizophrenie, eine an einer bipolaren Störung und zehn an wiederkehrender Major Depression.

Bei Familienmitgliedern, welche keine Translokation zeigten, konnte keine der genannten Diagnosen festgestellt werden. Diese Tatsache sicherte den Anhaltspunkt, dass es eine Verbindung zwischen der Translokation und den psychiatrischen Besonderheiten in dieser Familie gab. Die Hälfte der Familienmitglieder, bei denen die veränderten Gene gefunden wurden, litten unter Schizophrenie oder ähnlichen Symptomen (maximale *logarithmic odds ratio*; LOD=7.1). Aber auch eine Verbindung zur Schizophrenie alleine war bereits signifikant (LOD=3.6).

Allerdings wurde festgestellt, dass bei gesunden Translokationsträgern in der Familie die Latenzzeit und Amplitude des "*Event related potential*" (ERP) P300, ein Maß für die Geschwindigkeit und Effizienz von Informationsverarbeitung, gegenüber den erkrankten Trägern nicht abweichend war. Die gesunden Träger zeigten dabei sogar

das charakteristische abnormale P300 ERP, welches typisch für Schizophrenie und bipolaren Störungen ist (Blackwood et al. 2001).

Weitere Hinweise für die Beteiligung des DISC1 Locus an Schizophrenie, welche auf den Untersuchungen der schottischen Familie aufbauten, kamen durch Studien an der finnischen Bevölkerung. Es zeigten sich Anhaltspunkte für die Kopplung von Schizophrenie und schizoaffektiven Störungen für die Region 1q32.2-q41 auf dem Chromosom 1 proximal von DISC1 (Ekuland et al. 2000; Millar et al. 2001).

Nähere Untersuchungen dieser Region fanden eine Assoziation mit maximalen LOD Score im Intron 9 des DISC1 Genes (Ekuland et al. 2001).

2004 beschrieben Ekuland et al. einen Haplotyp aus drei SNPs, unter Einbeziehung des Exon 9 von DISC1. Es zeigten sich Assoziationen mit Schizophrenie, schizoaffektiven und schizophrenen Erkrankungen (Ekuland et al. 2004). Hennah et al. identifizierten vier Haplotypen (HEP1-4), welche ebenfalls mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises in Verbindung gebracht wurden (Hennah et al. 2003). Davon war HEP3 am interessantesten. Dieser Haplotyp erstreckt sich über 62 kb von Intron1 zu Exon2, und umfasst die beiden SNPs rs3738401 (Arg264Gln) und rs751229. HEP3 wird u.a. im Zusammenhang mit Wahn und Halluzinationen bei betroffenen Frauen gesehen (Hennah et al. 2003).

Eine Studie an nordamerikanischen schizoaffektiven Patienten bestätigte, dass sowohl HEP3 als auch DISC1 Haplotypen, welche Exon 1 bis Exon 9 überspannen, mit Schizophrenie, schizoaffektiven und bipolaren Störungen in Zusammenhang stehen (Hodgkinson et al. 2004).

Ein DISC1 Haplotyp aus drei SNPs, welcher sich über 83 kb von Intron 9 zu Exon 11 erstreckt, zeigt ebenfalls eine positive Assoziation. Er beinhaltet einen nicht synonymen Austausch, d.h. die Aminosäuresequenz verändert sich, und zwar von Serin zu Cystein an Position 704 (Callicot et al. 2005). Zusätzlich wurde für den Ser704Cys SNP eine Assoziation mit Schizophrenie in einer han-chinesischen Bevölkerungsgruppe gefunden (Qu et al. 2007), sowie eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko einer Major Depression in einer japanischen Bevölkerungsgruppe (Hashimoto et al. 2006).

Ein Haplotyp aus vier SNPs, welcher sich von Intron 4 bis Intron 6 auf DISC1 erstreckt, weist eine starke Assoziation zu bipolaren Störungen auf, ein weiterer Haplotyp aus zwei SNPs im Intron 6 eine Assoziation zu Schizophrenie (Thomson et al. 2005 (2)).

2.3.5 DISC1 und kognitive Fähigkeiten

Eine Vielzahl von Untersuchungen zeigten Anhaltspunkte, dass Kopplungen oder Assoziationen von DISC1 Loci zu beeinträchtigten kognitiven Fähigkeiten bei schizophrenen und gesunden Personen bestehen (Hennah et al. 2005; Callicott et al. 2005; Burdick et al. 2005, Cannon et al. 2005, Gasperoni et al. 2003, Thomson et al. 2005 (1), Paunio et al. 2004). Diese Defizite stimmten überein mit Dysfunktionen des dorsolateralen präfrontalen Kortex (PFC) und des Hippocampus (Chubb et al. 2008). Einige Studien führten an, dass die genetischen Variationen im DISC1 Gen, welche das Risiko für Schizophrenie erhöhen, Assoziationen zum Volumen der grauen Substanz des zentralen Kortex, des hippocampalen Volumens und dessen Funktion haben (Burdick et al. 2005; Cannon et al. 2005, Callicott et al. 2005) (Tab. 7).

Tab. 7: Assoziationen von DISC1 Varianten zu verschiedenen kognitiven Defiziten. Die aufgezeigten Defizite sind repräsentativ für kognitive Endophänotypen der Schizophrenie und anderen *major* psychiatrische Erkrankungen (Chubb et al. 2008)

Autor	genetische Variante	Phänotyp	Population
Hashimoto et al. 2006	Ser704Cys (rs821616)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ reduziertes Volumen der grauen Substanz im Kortex cinguli, Gyrus cinguli und Gyrus posterior ➤ reduzierte weiße Substanz im PFC 	Japan
Liu et al. 2006	rs2793092-rs2793091	anhaltende Aufmerksamkeitsdefizite	Taiwan
Burdick et al. 2005	HCV12001930 (rs2255340) and hCV1650649	Einschränkungen im <i>rapid visual search</i> und <i>verbal working memory</i>	Afroamerikaner
Callicott et al. 2005	Ser704Cys (rs821616)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ reduziertes hippocampales Volumen der grauen Substanz ➤ reduzierte N-Acetyl-Aspartat Level ➤ abnormale hippocampale Aktivität 	Amerikaner
Cannon et al. 2005	<ul style="list-style-type: none"> ➤ HEP1 (rs6675281, rs3890280, rs1000731) und HEP2/3 (rs1615409, rs766288 / rs751229, rs3738401) ➤ HEP1 ➤ HEP2/3 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ reduzierte graue Substanz im dorsolateralen präfrontalen Kortex (PFC) ➤ beeinträchtigt Langzeitgedächtnis ➤ Beeinträchtigt Arbeitsgedächtnis 	Finnland
Hennah et al. 2005	HEP3 (rs751229, rs3738401)	schlechtere Ergebnisse im <i>visual working memory</i> Test	Finnland
Thomson et al. 2005 (1)	Ser704Cys (rs821616)	abnormaler kognitiver Alterungsprozess bei Frauen	Schottland
Paunio et al. 2004	1q32-1q42	beeinträchtigt verbales Lernen	Finnland
Gesperoni et al. 2003	1q42.2	beeinträchtigt räumliches Arbeitsgedächtnis	Finnland,
Blackwood et al. 2001	T(1;11)	abnormales ERP P300	Schottland

Polymorphismus rs821616 (Ser704Cys) und Kognition

Callicott et al. beschäftigten sich in einer Studie mit kognitiven Defiziten, welche mit dem Ser704Cys Polymorphismus des DISC1 assoziiert waren (Callicott et al. 2005). Es wurden schizophrene Probanden, deren Geschwister und eine gesunde

Kontrollgruppe untersucht. SNP Ser704Cys auf Exon 11 zeigte dabei eine hohe Assoziation zur Schizophrenie. Schizophrene homozygote Ser704-Allel-Träger erzielten schlechtere Resultate im Untertest *logical memory II* des WAIS (*Wechsler Adult Memory Scale*) als Cys704-Allel-Träger. In einer Untersuchung im fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) konnte bei homozygoten gesunden Ser704-Allel-Trägern eine signifikante Reduktion der grauen Substanz im Hippocampus festgestellt werden. Außerdem zeigte sich ein abnormaler Anstieg der hippocampalen Aktivität während des *n-back working memory* Tests. Homozygote schizophrene Ser704-Allel-Träger hatten einen reduzierten hippocampalen N-Acetyl-Aspartat (NAA; ein Metabolit der Gehirnentwicklung) Pegel. Dieser kann zu einer neuronalen Beeinträchtigung führen. Alle Personen, Schizophrene sowie Kontrollprobanden, wiesen geringere Resultate im *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) und *logical memory* auf (Callicott et al. 2005).

In einer japanischen Kontrollgruppe wurde im Gegensatz zu Callicotts Studie kein verringertes Volumen in Verbindung zu Ser704Cys Polymorphismen gefunden. Allerdings konnten hier eine Verringerung der grauen Substanz im *anterior cingulate cortex*, *cingulate gyrus* und im *posterior cingulate gyrus* sowie Veränderungen in der präfrontalen weißen Substanz bei Trägern des Cys704 Allels nachgewiesen werden (Hashimoto et al. 2006).

Thomson untersuchte die Zusammenhänge von Ser704Cys Varianten auf kognitive Fähigkeiten in einer schottischen Probandengruppe. Er fand keine Korrelationen zu kognitiven Fähigkeiten bei 11 jährigen, welche mit dem *Moray House Test* (MHT) getestet wurden. 68 Jahre darauf fand sich allerdings eine Signifikanz, als die gleichen damaligen Testpersonen mit 79 Jahren erneut mit dem selben Test untersucht wurden. Weibliche homozygote Cys704-Allel-Träger erzielten dabei schlechtere Ergebnisse als die männlichen Testpersonen. Daraus entstand die Vermutung, dass DISC1 Variationen die kognitiven Fähigkeiten im Alterungsprozess besonders bei Frauen beeinflusse (Thompson et al. 2005 (1)).

Tab. 8: Publikationen über DISC1 SNP Ser704Cys und Kognition

Autor, Jahr der Publikation	Probanden/Population	angewendete Tests	Ergebnisse
Palo et al. 2007	158 Patienten mit bipolare Störungen Kaukasier	18 neurokognitive Tests	besseres Abschneiden der Cys704-Allel-Träger in <i>verbal fluency</i> und bessere visuell-räumliche Fähigkeiten (<i>visuospacial ability</i>)
Hashimoto et al. 2006	373 MDD Patienten 658 schizophrene Patienten 717 gesunde Kontrollprobanden Japaner	Magnetresonanztomographie	Es zeigte sich eine Reduktion der grauen Substanz im <i>gyrus cingulatus</i> , Cingulum und Gyrus posterior und Veränderungen in der präfrontalen weißen Substanz bei Cys704-Allel-Träger.
Thomson et al. 2005 (1)	425 gesunde Probanden Kaukasier	MHT	Homozygote, weibliche Cys704-Allel-Träger, 79 Jahre alt, schnitten schlechter ab.
Callicott et al. 2005	252 schizophrene Patienten 311 gesunde Geschwister 238 gesunde Probanden 368 Eltern von schizophrenen Kindern Kaukasier Afroamerikaner	<ul style="list-style-type: none"> • <i>WAIS</i> • <i>California Verbal Learning Test</i> • <i>WCST</i> • <i>n-back</i> • <i>Wide Range Achievement Test</i> 	Schizophrene homozygote Ser704-Allel-Träger erzielten schlechter Ergebnisse im WAIS.

Polymorphismus rs3730801 (Arg264Gln) und Kognition

Palo et al. untersuchte 2007 neben einigen anderen DISC1 SNPs auch den Basenaustauschpolymorphismus Arg264Gln. Er konnte nur einen Trend dieses SNP zu Schizophrenie feststellen (Palo et al. 2007).

Tab. 8: Publikationen über DISC1 SNP Arg264Gln und Kognition

Autor, Jahr der Publikation	Probanden/Population	angewendete Tests	Ergebnisse
Palo et al. 2007	158 Patienten mit bipolaren Störungen Kaukasier	<i>California Verbal Learning Test</i> (CVLT)	schlechtere Ergebnisse der HEP3-Träger (<i>repetitive errors</i>)
Cannon et al. 2005	263 schizophrene und gesunde Probanden Kaukasier	8 Tests	<ul style="list-style-type: none"> • schlechteres Abschneiden des seltenen AATG Haplotyp (Kombination aus HEP2/HEP3) bei visuell-räumliche Fähigkeiten • bessere Reaktionszeit im <i>visual target</i> Test • schlechteres Abschneiden beim CVLT und Gedächtnistest
Hennah et al. 2005	458 Familien mit schizophrenen und gesunden Probanden Kaukasier	<i>visual working memory</i> der <i>Wechsler-Memory Scale – Revision</i> (WMS-R)	HEP3-Träger erzielen schlechtere Resultate

2.4 Fragestellung

Dass neben Umwelteinflüssen auch genetische Komponenten zu einem nicht unerheblichen Teil zur allgemeinen Intelligenz beitragen, gilt heute als gesichert. Die Erblichkeit der allgemeine Intelligenz wird in den verschiedenen Studien zwischen 50 und 80% beschrieben (Bouchard et al. 2003; Plomin et al. 1997; Posthuma et al. 2001). Assoziationsstudien bieten eine sensitive Möglichkeit, um auf molekulargenetischer Ebene nach Suszeptibilitätsgenen mit kleinen Effekten auf komplexe Eigenschaften wie die Intelligenz zu suchen.

Assoziations- und Linkagestudien haben gezeigt, dass DISC1 nicht nur ein Kandidatengen für Schizophrenie ist (Ekuland et al. 2000; Millar et al. 2001) sondern auch mit kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht wird.

DISC1 wird neben anderen Geweben auch im Gehirn exprimiert (James et al. 2004; Millar et al. 2000). Untersuchungen an Nagern zeigten, dass Mutationen im DISC1 Gen Veränderungen in der Gehirnstruktur und biochemische Störungen in der Funktion des DISC1-Proteins bewirken. Diese Studie zeigt, dass Mutationen im DISC1

Gen auf Phänotypen hinweisen, die in Beziehung zu Depression und Schizophrenie stehen können (Clapcote et al. 2007).

DISC1 in Verbindung mit beeinträchtigten kognitiven Funktionen bei schizophrenen und gesunden Probanden wurde in einigen Studien bereits untersucht (Callicott et al. 2005). Für den SNP Ser704Cys des DISC1 Gens, der in dieser Arbeit untersucht wurde, liegen bereits einige Veröffentlichungen über eine Assoziation zu kognitiven Leistungen vor (Callicott et al. 2005, Thomson et al. 2005 (1), Palo et al. 2007, Hashimoto et al. 2006), die jedoch zu uneinheitlichen Resultaten kommen. Zu dem zweiten in dieser Arbeit untersuchten SNP Arg264Gln existieren bisher drei veröffentlichte Arbeiten (Palo et al. 2007; Hennah et al. 2005; Cannon et al. 2005).

In dieser Studie wurde nach Zusammenhängen zwischen kognitiven Leistungen und den Polymorphismen rs3738401 (Q264R; Arg264Gln) und rs821616 (C704S; Ser704Cys) des DISC1 Gens gesucht. Dafür wurden bei 1198 (rs3738401), bzw. 1200 (rs821616) gesunden Probanden die Genotyp- und Allelfrequenzen mittels des MassArray MALDI TOF MS (*matrix assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry*) Systems der Firma Sequenom bestimmt und eine Assoziation zu den Ergebnissen, getestet durch den HAWIE-R, überprüft.

3 Material und Methoden

3.1 Vorbedingung der Studiendurchführung

Alle Studienteilnehmer wurden vorher über das Ziel der Studie und die Verwertung ihrer anonymisierten Blutproben sowie der erhobenen Daten sowohl mündlich als auch schriftlich aufgeklärt. Die Teilnahme erfolgte freiwillig unter Einholung einer vom Probanden unterschriebenen Einverständniserklärung.

3.2 Studienteilnehmer

Als Probandengruppe wurden zufällig ausgewählte deutschstämmige (bis einschließlich den Großeltern mussten alle Vorfahren aus Deutschland stammen), volljährige (mindestens 18 Jahre alt) Einwohner Münchens rekrutiert. Nach einem mehrstufigen Screening wurden nicht verwandte Personen ins Probandenkollektiv aufgenommen, welche keine psychiatrische Vorgeschichte bei sich selbst oder in der Verwandtschaft aufwiesen.

Im Anschluss an eine positive Rückantwort auf ein Einladungsschreiben an die zufällig ausgewählten potentiellen Teilnehmer erfolgte ein Telefonscreening, in dem die Teilnehmer über psychische oder hirnorganische Beeinträchtigungen befragt wurden. Des Weiteren wurden Alkohol- und Drogenkonsum, Medikamenteneinnahmen beziehungsweise -abusus abgefragt, sowie das Vorhandensein von Essstörungen, Suizidgedanken oder -versuchen, manisch und/oder depressiven Phasen sowie Angststörungen. Zur Kurzanamnese gehörten auch Fragen nach neurologischen Untersuchungen, Aufenthalt in der Psychiatrie oder Konsultationen eines Psychiaters. Diese Fragen wurden auch bezüglich der nahen Verwandtschaft gestellt.

Nach positiver Auswertung, das heißt es wurden keine relevanten Befunde erhoben, wurde den angenommenen Personen ein ausführlicher Anamnesebogen I und II zur

schriftlichen Bearbeitung zugeschickt. Dieser beschäftigte sich noch einmal mit möglichen somatischen und psychiatrischen Störungen des Probanden und der Blutsverwandtschaft (Kinder, Geschwister, Eltern, Onkel und Tanten väterlicher- und mütterlicherseits und beide Großeltern). Auch wurden dabei erneut die Abstammung und Vorerkrankungen abgeklärt und nach studienrelevanten Gemütskrankungen (Manie, Depression), Abhängigkeiten (Medikamente, Drogen, Alkohol), Selbstmordversuche oder -gedanken und anderen psychischen Erkrankungen (Zwänge, Essstörungen, Phobien) sowie Einnahme von Medikamenten gefragt. Ein weiterer Teil beschäftigte sich mit Geburtsort, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, Alter, Lebensgeschichte, ethnischer Zugehörigkeit, Rauchverhalten und Händigkeit. Der Anamnesebogen II ging detailliert auf den schulischen und beruflichen Werdegang ein, fragte nach der Lebensgeschichte, unterteilt in Kinder- und Jugendzeit, der Familie und der sozialen Situation.

3.3 Klinische Interviews

Mit Hilfe psychiatrisch tätiger Kollegen wurden die schriftlichen Unterlagen der Probanden ausgewertet. Wurden sie für das Kollektiv als geeignet angesehen, erfolgte eine Einladung zu einem persönlichen, umfassenden Interview in die Klinik (Tab. 9).

Tab. 9: Elemente des klinischen Interviews

Elemente des klinischen Interviews
Körperliche Untersuchung
Mini Mental State Test (ab 60 Jahren)
Strukturiertes klinisches Interview I
Strukturiertes klinisches Interview II
Family History Assessment Module - FHAM
Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
HAWIE-R

Um studienrelevante Vorerkrankungen gleich im Vorfeld auszuschließen, erfolgte am Anfang eine kurze körperliche und neurologische Untersuchung, sowie eine Prüfung des Hörsinns und der manuellen Motorik.

Mini-Mental-State Test

Probanden ab 60 Jahren wurden zuerst dem *Mini-Mental-State Test* (MMST) nach Folstein unterzogen (Folstein et al. 1975). So sollten kognitive Defizite bei älteren Personen sicher erkannt werden. Seit seiner Einführung in den klinischen Alltag hat er sich als zuverlässiges Hilfsmittel zur Erstbeurteilung eines Patienten, bzgl. Demenz und Alzheimer, wie auch zur Verlaufskontrolle seiner Erkrankung beziehungsweise medikamentösen Therapie erwiesen.

Anhand von 30 Aufgaben werden zentrale kognitive Funktionen, wie zeitliche und räumliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, zudem Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen überprüft. Die Durchführung dauert in der Regel fünf Minuten. Mindestens 24 Punkte mussten erreicht werden, um in das Probandenkollektiv aufgenommen werden zu können.

SKID I und II

Der nächste Test umfasste die deutsche Version des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID) in seiner vierten Revision von 1994 (Wittchen et al. 1996 und 1997).

Das SKID-I dient dem Erkennen und der Diagnostik ausgewählter psychischer Syndrome und Störungen, wie sie von der *Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders* (DSM-IV) der *American Psychiatric Association* auf Achse I definiert werden. Über alle Diagnosen werden Zusatzinformationen des Beginns und Verlaufs erhoben. Folgende DSM-IV-Diagnosen können im SKID-I auf Achse I beurteilt werden: Affektive Störungen, Psychotische Störungen, Störungen durch Psychotrope Substanzen, Angststörungen, Somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen.

Das SKID-II ist ein Verfahren zur Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen auf Achse-II (paranoid, schizoid, antisozial, Borderline, histrionisch, narzisstisch vermeidend, abhängig, zwanghaft).

Weiterhin wurde nach psychosozialen Beeinträchtigung gefragt (DSM-IV Achse IV). Im Anschluss an das strukturierte Interview wurde eine Skala zur globalen Erfassung des Funktionsniveaus (Achse V) vorgegeben, anhand derer die derzeitige psychische,

soziale und berufliche Beeinträchtigung beurteilt werden sollte. Achse IV und V unterscheiden frühere und derzeitige Beeinträchtigungen.

Mit diesem Testverfahren können nicht nur Personen mit psychischen Störungen untersucht werden, sondern auch gesunde, bzw. allgemeinmedizinische versorgte Patienten (Wittchen et al. 1997).

Family History Assessment Module - FHAM

Mit Hilfe des *Family History Assessment Module* - FHAM (Rice et al. 1995) wurden psychiatrische Diagnosen unter Verwandten ersten Grades abgefragt. Dazu gehörten Drogen-, Medikamenten- und Alkoholmissbrauch, sowie Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische Störungen. Des Weiteren wurde nach Aufsuchen von psychiatrischer Hilfe und nach stationären psychiatrischen Aufenthalten gefragt.

Zum Studienabbruch führten relevante somatische Erkrankungen oder Achse I und II Störungen, aber auch positive psychiatrische Familienanamnesen.

Lebi

Das letzte Interview beschäftigte sich mit Informationen zu Belastungen der Probanden durch kritische positive oder negative Lebensereignisse. Hierzu wurde das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar - LEBI (Richter & Guthke 1996) durchgeführt.

Kritische Lebensereignisse haben Einfluss auf die Persönlichkeitsentwicklung und das gesundheitliche Wohlbefinden. Der LEBI besteht aus zwei Teilen: Im ersten Teil werden 50 Lebensereignisse und Belastungen aufgeführt, sowie in einem Sonderteil für Studierende zehn zusätzliche Lebensereignissen. Diese sollen hinsichtlich des Zeitraumes des Auftretens, der erlebten subjektiven Belastung, der Kontrollierbarkeit und Vorhersagbarkeit beziehungsweise erhaltener sozialer Unterstützung vom Probanden eingeschätzt werden. Die Einteilung erfolgt in den fünf Bereichen allgemeine und berufliche Situation, Partner- und Familiensituation und traumatische Erlebnisse.

Der zweite Teil dient der Erfassung und Gewichtung von 16 Lebenszielen und -werten. Im letzten Durchführungsschritt soll jedem Lebensereignis, welches vorher vom Probanden angegeben wurde, dasjenige Lebensziel zugeordnet werden, welches durch den Eintritt des Lebensereignisses am meisten beeinträchtigt wurde.

In einem standardisierten Auswertungsprotokoll konnten durch Summieren und Multiplizieren von vorgegebenen Punktwerten die individuellen Belastungswerte des Kandidaten errechnet werden. Es wurde keine Testnormierung an einer repräsentativen Stichprobe durchgeführt.

Nach der Auswertung erhält der Testleiter einen subjektiven Überblick über Personencharakteristika, ökologische und soziale Kontextmerkmale, Ereignismerkmale und Charakteristika der Lebensbewältigung (Richter & Guthke 1996). Mit dem Studienleiter wurde bei Auffälligkeiten der Persönlichkeitsstruktur unter Miteinbeziehung der vorangegangenen Tests Rücksprache bezüglich der Eignung für das geforderte Probandenkollektiv gehalten.

3.5 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991

Der HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) ist ein Intelligenztest, welcher sich für die Individualdiagnostik 16-74jähriger Personen eignet. Er besteht aus elf Untertests (Tab. 10), die sich in einen Verbal- und einen Handlungsabschnitt unterteilen. Dieses Intelligenztestverfahren beinhaltet eine Zusammenstellung standardisierter Aufgaben und Fragen, mit denen die kognitiven Fähigkeiten eines Individuums beurteilt werden können. Das Vorgehen und die Auswertung erfolgte mit dem Handbuch von Tewes (Tewes 1994).

Tab. 10: Die elf Untertests des HAWIE-R

Verbalteil	Handlungsteil
Allgemeines Wissen	Bilderergänzen
Zahlennachsprechen	Bilderordnen
Wortschatztest	Mosaiktest
Rechnerisches Denken	Figurenlegen
Allgemeines Verständnis	Zahlen-Symbol-Test
Gemeinsamkeiten finden	

3.5.1 Der Verbalteil

Allgemeines Wissen

Die Fragen im Untertest Allgemeines Wissen, überprüfen dasjenige Wissen, "das sich ein Durchschnittsmensch mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten selbst aneignen kann" (Matarazzo 1982). Durch die Abfrage des allgemeinen Wissens können sowohl die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt, Neugierde als auch kulturelle Erfahrungen ermittelt werden (Zimmermann et al. 1973). Maximal 24 Punkte können bei diesem Fragenteil erreicht werden, pro richtiger Antwort ein Punkt.

Tab. 11: Beispielfragen aus dem Untertest Allgemeines Wissen

Nr.	Frage
2	Welche Farbe hat die Nationalflagge der Bundesrepublik Deutschland?
15	Wer entwickelte die Relativitätstheorie?
23	Nennen Sie drei verschiedene Arten von Blutgefäßen im menschlichen Körper.

Nach Cohen weißt dieser Untertest wenig spezifische Streuung auf, sondern wird in erster Linie durch den Verbalfaktor beschrieben (Cohen 1952). Die Bereiche des Wissens, die hierbei erfasst werden sollen, sind bewusst heterogen gehalten worden. Damit nicht etwa der Umfang des Wortschatzes, sondern ausschließlich das Allgemeinwissen zur Lösung des Testes ausschlaggebend ist, wurden bei der Neubearbeitung des HAWIE bewusst keine schwierigen Wörter für die Aufgabenstellungen benutzt (Tewes 1994).

Zahlennachsprechen

Bei dem Untertest Zahlennachsprechen wird das Zahlengedächtnis des Probanden gefordert.

Der Untertest besteht aus sieben Aufgaben, bei dem Zahlen vorwärts und rückwärts nachgesprochen werden sollen. Jede Aufgabe besteht aus zwei Durchgängen mit der gleichen Anzahl an Zahlen, bei der die Zahlenreihe vom Testleiter einmalig vorgesprochen wird. Für jede korrekt nachgesprochene Zahlenreihe gibt es einen Punkt. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 28.

Die Zahlenreihen gehen bis maximal sieben aufeinanderfolgende Zahlen.

Ein gutes Zahlengedächtnis, wie es hier erfasst werden soll, hat wenig Bedeutung für das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau. Klinische Bedeutsamkeit erlangen Leistungsausfälle in diesem Test bei Probanden mit speziellen Defekten und hirnrorganischen Leistungen. Sie erlangen beim Zahlennachsprechen selten gute Ergebnisse (Matarazzo 1982). Schlechte Leistungen können aber auch ein Zeichen von Prüfungsängsten oder Aufmerksamkeitsdefiziten sein (Wechsler 1939).

Wortschatz-Test

"Was bedeutet ...?" In dem Wortschatztest werden Wörter genannt, deren Bedeutung der Proband definieren soll. 32 Wörter mit aufsteigendem Schwierigkeitsgrad stehen hier zur Verfügung. Für jede richtige Umschreibung gibt es einen Punkt. Maximal können 32 Rohwerte erreicht werden.

Der Wortschatz-Test wird von Matarazzo als ein exzellentes Maß für die allgemeine Intelligenz einer Person angesehen, da er auch weitgehend unabhängig vom Lebensalter ist (Matarazzo 1982). Durch diesen Untertest lässt sich die Lernfähigkeit und verbale Informationsbreite eines Probanden gut erfassen. Die Aufnahmefähigkeit verbaler Stimuli über das Hörorgan und die Ausdrucksstärke durch Worte kann so beurteilt werden. Hier wird die kristalline Intelligenz gefordert (Kaufmann & Lichtenberger 1999).

Rechnerisches Denken

In dem Untertest Rechnerisches Denken sollen einfache numerische Operationen durch Kopfrechnung gelöst werden. Er umfasst 14 Rechenaufgaben mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad. Die ersten neun Aufgaben werden pro richtige Antwort mit einem Punkt bewertet, ab der zehnten Frage können zwei Punkte pro Antwort erzielt werden. Dies ist abhängig von der Zeit, die der Proband zum Lösen der Rechnung benötigt. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 19.

Tab. 12: Beispielaufgaben für das Rechnerische Denken

Nr.	Rechenaufgabe
4	Sie kaufen für 6 Mark ein und bezahlen mit einem 10-Mark- Schein. Wie viel Geld bekommen Sie zurück?
7	Sie wollen 24km weit wandern und schaffen 3km in der Stunde. Wie viele Stunden benötigen Sie für die gesamte Strecke?

Rechnerisches Denken ist ein gutes Maß für die geistige Beweglichkeit (Wechsler 1939) und für die Intelligenz (Matarazzo 1982). Die erreichten Ergebnisse sind jedoch stark abhängig vom schulischen und beruflichen Werdegang des Probanden. Eine wichtige Bedeutung spielt hierbei auch das Konzentrationsvermögen (Rapaport 1953), das sprachliche Verständnis und die Belastbarkeit, die ein schlechtes Abschneiden in diesem Untertest begründen können (Cohen 1952). Beim rechnerischen Denken werden das Arbeitsgedächtnis und die fluide Intelligenz überprüft (Kaufmann & Lichtenberger 1999).

Allgemeines Verständnis

In dem Untertest Allgemeines Verständnis wird nach Gründen für bestimmte Gewohnheiten gefragt (Zimmermann et al. 1973). Er besteht aus 13 allgemeinen Verständnisfragen. Jede Frage kann mit maximal zwei Punkten, je nach Antwortqualität, bewertet werden. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 26.

Hier soll der gesunde Menschenverstand (Tewes 1994), die Fähigkeit Erfahrungen zu verwerten (Matarazzo 1982), aber auch die Fähigkeit zum logischen Denken erfasst werden. Dabei wird zwischen oberflächlichen und differenzierten Antworten unterschieden (Wechsler 1939). Vom Proband wird dabei gefordert, nicht nur sein praktisches Urteilsvermögen, sondern auch seine Lernfähigkeit aus seinen Erfahrungen einzusetzen. Dabei spielt wiederum das Sprachverständnis, aber auch die verbale Ausdrucksfähigkeit eine Rolle. Dies ist besonders bei der Bewertung der Antwort mit zwei oder einem Punkt relevant. Deshalb wurde auch hier auf möglichst einfache Frageformulierungen Wert gelegt (Blöink 2006).

Gemeinsamkeiten finden

In dem Untertest Gemeinsamkeiten finden werden dem Probanden zwei Begriffe genannt, für die er einen gemeinsamen Oberbegriff finden soll. Insgesamt werden 16 Wortpaare vorgegeben, deren Antwort je nach Qualität bis zu zwei Punkte pro Wortpaar erbringen kann.

Dieser Untertest erlaubt eine Unterscheidung zwischen wesentlichem und oberflächlichem Denken, zeigt aber auch die Fähigkeit zum logischen Denken (Wechsler 1939; Matarazzo 1982). Außerdem legt er die Wortschatzkenntnisse und das sprachliche Ausdrucksvermögen des Probanden offen (Furth & Milgram 1965). Bei klinisch auffälligen Patienten lässt dieser Test auch eine Deutung bezüglich der Qualität der Antworten zu (Matarazzo 1982).

3.5.2 Der Handlungsteil

Bilderergänzen

Auf einer Bildvorlage soll der Proband in dem Untertest Bilderergänzen ein fehlendes Detail erkennen und benennen. Es gibt 17 Bildervorlagen mit jeweils einem fehlenden wichtigen Detail. Maximal sind 17 Rohpunkte erreichbar.

Bei diesem Untertest zeigt sich, ob der Proband fähig ist auf visuellen Vorlagen wichtige von unwichtigen Dingen zu unterscheiden (Wechsler 1939). Der individuelle Bekanntheitsgrad des abgebildeten Gegenstandes kann das Testergebnis nicht unwesentlich beeinflussen (Matarazzo 1982). Die Fähigkeit Bilder visuell zu identifizieren und Fehlendes zu beschreiben ist grundlegend und liegt deshalb im unteren Intelligenzbereich (Tewes 1994). Bei diesem Test werden Erkenntnisse über die Realitätswahrnehmung gewonnen (Zimmermann et al. 1973).

Bilderordnen

Der Test Bilderordnen beinhaltet insgesamt zehn Serien mit unterschiedlicher Anzahl von Bildern, die kleine Geschichten darstellen. Komplexe Handlungsabläufe müssen visuell erfasst werden und in eine sinnvolle Reihenfolge gebracht werden.

Dazu wird dem Probanden je eine Bilderreihe in einer vorgegebenen Reihenfolge aufgelegt, deren Abfolge keinen Sinn ergibt. Die Testperson muss in einem vorbestimmten Zeitraum die Bilder in die richtige Reihenfolge legen, so dass damit eine sinnvolle Geschichte erzählt werden kann. Je nach Lösungszeit und Reihenfolge sind bei der ersten Serie maximal zwei Punkte erreichbar, bei den folgenden neun Bilderserien bis zu sechs Punkte. Die Gesamtpunktzahl beträgt maximal 56.

In diesem Test muss der Proband zeigen, dass er die Gesamtsituation versteht, aber auch die Bedeutung der Einzelaspekte richtig einzuschätzen weiß. Das bedeutet, er muss erst einmal den Grundgedanken der vorliegenden Geschichte erfassen, bevor er sich den einzelnen Details widmen kann. Komplexe Situationen sollen erfasst und bewältigt werden. Gleichzeitig wird bei diesem Untertest auch die soziale Intelligenz gemessen (Matarazzo 1982). Kaufmann und Lichtenberger rechnen dies der fluiden und kristallinen Intelligenz zu (Kaufmann & Lichtenberger 1999).

Mosaik-Test

Das Testmaterial des Mosaik-Tests besteht aus neun mehrfarbigen Würfeln und neun Kärtchen mit Mustern, die mit den Würfeln nachgebaut werden sollen. Die ersten fünf Aufgaben können mit jeweils vier Würfeln gelöst werden, für die restlichen Muster werden alle neun Würfel benötigt. Bei den ersten zwei Mustern können je nach Zeit maximal zwei Punkte erlangt werden, für das dritte und vierte Muster höchstens sechs Punkte und für das siebte bis neunte Muster maximal sieben Punkte. Insgesamt sind höchstens 51 Rohpunkte erreichbar.

Der Mosaik-Test ist zur Prüfung der allgemeinen Intelligenz sehr gut geeignet (Wechsler 1939). Hier kann der Testleiter nicht nur das Ergebnis bewerten, sondern auch den Lösungsweg beobachten. Formen wahrnehmen, sie analysieren und das Musterbild auf die einzelnen Komponenten zu übertragen, ist hier von großer Bedeutung (Matarazzo 1982). Studien zeigen, dass dieser Untertest vor allem Fähigkeiten zum problemlösenden Denken erfasst (Davis et al. 1966). Außerdem lässt sich hier erkennen, wie die Probanden unter Zeitdruck arbeiten können (Doppelt & Wallace, 1955).

Figurenlegen

Beim Figurenlegen soll die Vertrautheit mit Formen und die Fähigkeit zur Wahrnehmung und Reproduktion von konkreten Figuren beurteilt werden (Matarazzo 1982). Dafür stehen vier Puzzles zur Verfügung, welche jeweils zu einer Figur zusammengesetzt werden können. Es gibt klare Anweisungen, wie die Einzelteile vorgelegt werden müssen.

Die richtige Lösung bei der ersten Figur ergibt maximal acht Punkte, je nach Zeit und richtig zusammengefügt. Bei der zweiten Figur können bis zu zwölf Punkte erreicht werden, bei der dritten bis zu zehn und bei der vierten maximal elf Punkte. Somit ergibt sich ein maximaler Rohpunktwert von 41.

Auch hier kann der Testleiter wieder den Lösungsweg beobachten und den Arbeitsstil analysieren. Arbeitet der Proband mit Versuch und Irrtum, oder geht er zielgerichtet vor. Wie reagiert er auf Fehler, lässt er sich entmutigen und gibt sogar vorschnell auf (Tewes 1994)? Hier zeigt sich die Intelligenz in Form von nonverbaler Organisation (Cohen 1952).

Zahlen-Symbol-Test

Bei dem letzten Test im Handlungsteil, dem Zahlen-Symbol-Test, muss der Proband die Zahlen eins bis neun definierten Symbolen zuordnen. Für diese Aufgabe werden ihm 90 Sekunden Zeit gegeben. Für jede richtig zugeordnete Nummer gibt es einen Rohwert. Insgesamt können 93 Punkte erreicht werden.

Dieser Untertest gilt als stark alters- (Tewes 1994) und emotional belastungsabhängig (Matarazzo 1982). Es lässt sich allgemein die psychomotorische Geschwindigkeit, aber auch die Konzentrationsfähigkeit des Probanden erfassen (Wechsler 1939). Für Wechsler zeigt der Zahlensymbol-Test die geistige Leistungsfähigkeit auf. Andere Autoren sehen in ihm eher ein Maß für die motorische Geschwindigkeit (Burik 1950; Murstein & Leipold 1961).

3.5.3 Testauswertung

Zuerst wird für jeden Untertest die erzielte Gesamtpunktzahl errechnet. Diese Rohwerte werden in einem Auswertungsprotokoll festgehalten.

Um die einzelnen Leistungen mit anderen Ergebnissen vergleichbar zu machen, werden die Rohwerte in verschiedene Wertpunkte transformiert (Wertpunkt A und B). Die Wertpunktverteilung weist immer einen Mittelwert von zehn und eine Standardabweichung von drei Punkten auf.

Um den altersspezifischen Intelligenzquotienten (IQ) berechnen zu können, müssen die Wertpunkte A bestimmt werden. Sie liefern die Abweichungswerte von den Erwartungswerten der Altersgruppe der 20-34 jährigen. Die Wertpunktsumme A wird nun in einen für jede Altersgruppe spezifischen IQ-Wert umgerechnet, wobei eine vorgegebene Alterstabelle hilft. Der erhaltene alterspezifische IQ-Wert hat einen Mittelwert von 100 Punkten und eine Standardabweichung von 15 Punkten.

Um Testergebnisse sinnvoll vergleichen zu können, ist es manchmal nötig, die Abweichung von Rohwerten zu anderen Referenzgruppen zu untersuchen. Hierfür wird die Spalte auf dem Auswertungsbogen für die Wertpunkte B benötigt. Dort lassen sich beispielsweise Abweichungen von der Altersnorm, oder Wertpunkte für Probanden, die das Gymnasium besuchen, bzw. das Abitur gemacht haben, eintragen.

Neben der Berechnung des Gesamt-IQ-Wertes (Summe der Wertpunkte der elf Untertests) wird auch der Verbal-IQ (Summe der Wertpunkte der sechs Verbaltests) und Handlungs-IQ (Summe der Wertpunkte der fünf Handlungstests) erhoben. Differenzen zwischen Handlungs- und Verbal-IQ lassen auf eine praktisch orientierte oder eher verbal-theoretische Begabung schließen. Der Gesamt-IQ zeigt das allgemeine geistige Leistungsvermögen auf. Nach Tewes sollten reduzierte Leistungen stets bzgl. des Hintergrundes milieuspezifischer Einflüsse, aber auch möglicher krankheits- oder verletzungsbedingter Behinderungen untersucht und analysiert werden (Tewes 1994).

Fast alle faktorenanalytischen Studien rechtfertigen die Berechnung von Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ (Blöink 2006).

3.6 DNA - Extraktion

Vor dem klinischen Interview nahm der Testleiter von den Probanden venöses Blut ab. Die Monovetten enthielten Ethylendiaminessigsäure (EDTA), welches die Blutgerinnung verhindert, indem irreversible Komplexe mit den im Blut vorhandenen Kalzium-Kationen gebildet werden. Um die Anonymität der Probanden zu gewährleisten wurden die Proben kodiert. Die Lagerung erfolgte bei -80 °C.

Aus den Leukozyten des hierfür abgenommenen EDTA-Blutes wurde mit dem QIAamp DNA Blood Maxi Kit (Firma Qiagen, Hilden, Germany) gemäß Vorschrift des Produzenten die genomische Desoxyribonukleinsäure (DNA) extrahiert (Abb. 9).

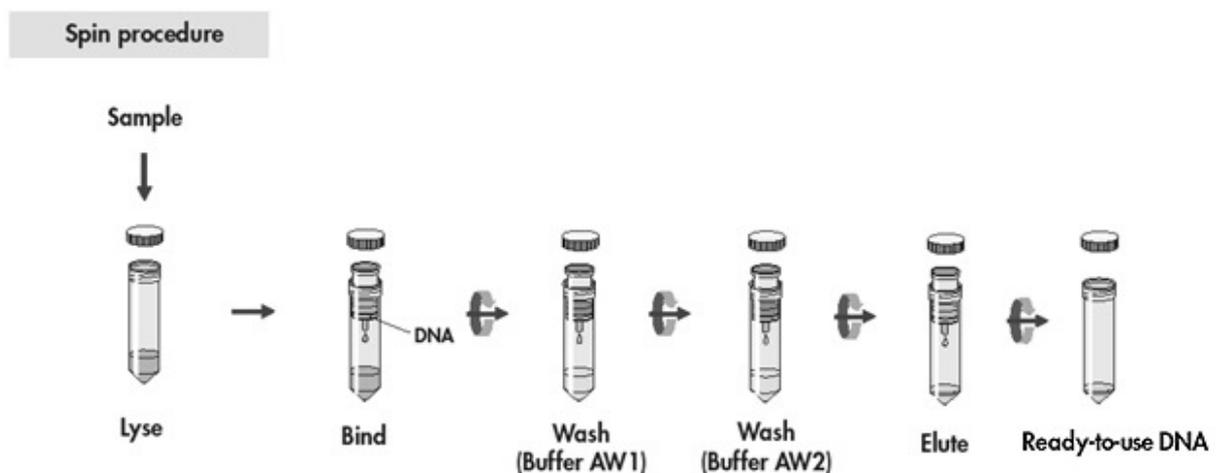


Abb. 9: Anleitung zur DNA - Extraktion aus dem QIAamp DNA Blood Maxi/ Midi-Kit Handbuch (Firma Qiagen, Hilden, Germany)

Die hierfür benötigten Materialien sind in Tab. 13 aufgelistet:

Tab. 13: Materialien zur DNA - Extraktion

Material	Volumen	Hersteller
QIAamp Maxi Spin Röhrchen		Qiagen
Sammelröhrchen		Qiagen
Qiuagen Protease	500 µl	Qiagen
Puffer AL	12 ml	Qiagen
Ethanol (96-100%)	10 ml	Roth
Puffer (Guanidin-HCL)	5 ml	Qiagen
Waschpuffer (ethanolhaltig)	5 ml	Qiagen
Puffer AE (Tris-Puffer, >9,0)	1 ml	Qiagen

Schritt 1: Vorbereitung der Blutproben und Zellyse

Jeweils 5-10ml Blut aus den EDTA-Monovetten wurden nach dem Auftauen bei Raumtemperatur zur Lyse der Leukozyten und Freisetzung der Nukleinsäuren mit 500µl Proteinkinase K versetzt. Die dadurch einsetzende Verdauung und Degradierung der denaturierten Proteine zu kleinen Fragmenten, ermöglichte eine leichtere Trennung der DNA. Anschließend wurde Guanidin-HCL haltiger AL-Puffer (12ml) dazugegeben, was zu einem Entzug der Hydrathülle der DNA führte. So konnte sich die DNA später an eine Silikagel-Säule binden. Die Lösung wurde zwei Minuten lang auf einem Vortexer durchmischt, damit eine homogene Lösung erreicht wurde und die Zellyse vollständig war. Um einen maximalen DNA-Ertrag zu bekommen, erfolgte eine mindestens 30 minütige Inkubation der Lösung im Wasserbad bei 70°C unter gleichmäßigen Schütteln.

Schritt 2: Adsorption der DNA an einer Silikagel-Membran

Für die Fällung der DNA auf das Säulenmaterial wurde die Probe mit 10ml Ethanol (96-100%) versetzt und zwei Minuten lang auf dem Vortexer gemischt. Anschließend wurde sie auf die Silikamembran gegeben und sukzessiv für drei Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert. Die hierbei vorherrschenden pH- und Salzbedingungen sorgten dafür, dass sich die RNA und die Nukleinsäure-bindenden Proteine nicht an die Säulenmatrix binden konnten.

Schritt 3: Entfernung der RNA- und Protein-Verunreinigungen

Zur Entfernung von RNA- und Proteinverunreinigungen wurde die Säule zuerst mit Guanidin-HCL haltigem Puffer (5ml) und dann mit ethanolhaltigem Waschpuffer (5ml) zur Entfernung der Guanidinsalze gewaschen.

Schritt 4: Elution der DNA von der Silikamembran

Zur Elution wurde 1 ml AE - Puffer (Tris Puffer, >9,0) direkt auf die DNA-haltige Membran pipettiert. Um auch hier einen maximalen DNA-Ertrag zu erhalten, wurde die DNA-haltige Membran für fünf Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und nachfolgend für weitere fünf Minuten bei 5000rpm zentrifugiert. Durch den basischen Tris-Puffer ließ sich die unter saurem Milieu an die Silikamembran gebundene DNA herauspülen.

Die gewonnene DNA konnte nun bei -80°C gelagert oder auch für die Genotypisierung verwendet werden.

3.7 Bestimmung der DNA - Konzentration

Mit Hilfe der PicoGreen Methode wurde die Konzentration der DNA ermittelt. PicoGreen ist ein fluoreszierendes Färbemittel, welches ausschließlich in doppelsträngige DNA inkaliert. Durch diese hochempfindliche Methode können sehr kleine Mengen an DNA quantifiziert werden. Die Fluoreszenzintensität hängt direkt von der Menge der in der Probe enthaltenen DNA ab. Die Konzentration wird mit Hilfe einer Eichkurve aus genomischer DNA bestimmt (100ng/µl; 50ng/µl; 12ng/µl; 6,25ng/µl; 3,125ng/µl; 1,5625ng/µl; 0ng/µl; Clontech).

Für die qualitative SNP-Genotypisierung wurde eine Genauigkeit der DNA - Konzentration von ca. +/- 10% als ausreichend angesehen.

Tab. 14: Benötigtes Material, Reagenzien und Geräte zur DNA-Konzentrationsbestimmung

Material	Hersteller
Verbrauchsmaterial	
96 well Platte	Greiner
selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf
50 ml konische PP-Röhrchen	Sarstedt
Reagenzien	
PicoGreen dsDNA quantitation reagent	Molecular Probes (Cat# P-7581)
1x TE (ph 7,4), Tris Base, EDTA	Roth
Clontech Human Genomic DNA 100ng/μl	Clontech
Geräte	
Tecan GENios Workstation 150	Applied Biosystems
Vortexer Reax	Heidolph

Vorbereitung der gDNA Standards

Zuerst wurden 100μl von 1x Tris-EDTA-Puffer (1x TE) jeweils auf die ersten beiden Reihen einer 96 well Platte (Säulen B-H, Abb. 10) pipettiert. Im nächsten Schritt wurden 200μl der humanen genomischen DNA (Clontech; 100ng/μl) in die ersten zwei Reihen der Säule A pipettiert.

Beginnend mit Säule A wurde daraufhin eine Verdünnungsreihe hergestellt. Dafür wurden der Säule A 100μl entnommen und in die Säule B pipettiert. Mit der Pipettenspitze wurde die Lösung fünf mal umgerührt und danach 100μl von Säule B in Säule C übertragen. Mit den Säulen D-G wurde ebenso verfahren. Mit Säule H wurde der Referenzwert bestimmt (1x TE: 0ng/μl gDNA). Die Platte wurde mit einer Folie versiegelt und als Standard DNA beschriftet bei 4°C gekühlt gelagert.

Tab. 15: Konzentration der gDNA in den einzelnen Säulen

Reihen/Säulen		Konzentration (ng/μl)	Volumen in 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

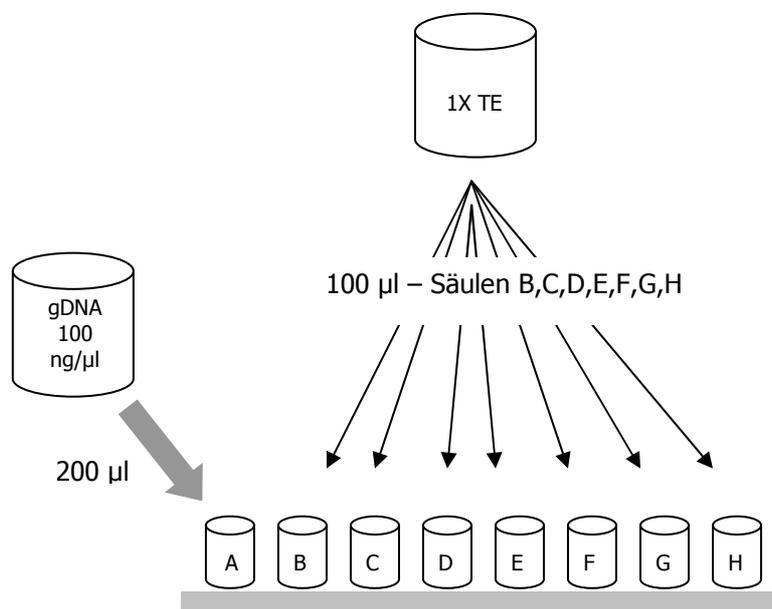


Abb. 10: Durchführung der Verdünnungsreihe

Vorbereitung der Messplatte

In eine Messplatte wurden je 2x5μl der gDNA Standard Verdünnungsreihe pipettiert, die restlichen 10 Reihen der Platte mit je 2 parallelen der zu bestimmenden DNA-Proben (5μl) belegt.

Die gefrorenen PicoGreen Reagenzien wurden bei Raumtemperatur ca. 60 Minuten lang in einem lichtundurchlässigen Behälter aufgetaut. In einem mit Aluminiumfolie (Lichtschutz) umhüllten 50ml Röhrchen wurde eine Verdünnung von 1:200 PicoGreen mit 1x Tris-EDTA-Puffer hergestellt.

Mit Hilfe des Vortexer wurden die Reagenzien gemischt und mit einer Dispenser-Pipette aufgezogen und je 195µl PicoGreen Verdünnung auf die DNA-Proben pipettiert. Die Platte wurde daraufhin sofort mit selbstklebender Aluminiumfolie verschlossen.

Durchführung der Messung

Da es bereits nach 15 Minuten zu einem deutlichen Abfall der Fluoreszenz kommt, musste die Fluoreszenz sofort nach einer Reaktionszeit von 5-10 Minuten mittels Photometer gemessen werden. Dazu wurde eine Anregungswellenlänge von 485nm verwendet und die Emission bei 540nm gemessen. Weitere Einstellungen des verwendeten Tecan Genios Gerätes waren die Messung von zehn Lichtblitzen bei einer optimalen Steigerung sowie einer Verzögerung mit einer Integrationszeit von 40µs.

Mit einer 8-Punkt Kalibrierung wurden die Werte bzgl. der Standardkurve kalibriert. Die Überprüfung der Qualität der Standardkurve sollte mindestens einen Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von $r = 0.99$ erbringen. Der optimale Messbereich dieser Methode liegt bei Konzentrationen zwischen 20 und 200ng/µl. Eine Über- oder Unterschreitung dieses Bereiches erfordert eine erneute Messung in anderer Verdünnung. Alle Proben wurden auf eine Konzentration von 50ng/µl eingestellt.

3.8 Genotypisierung

Die Genotypisierung wurde an zwei SNPs des DISC1-Genes vorgenommen (Tab. 16).

Tab. 16: zu untersuchende SNPs des DISC1-Genes

ID/Acession No.	Contig Position	Chromosom	Position	Allel	Funktion
rs3738401	8032449	1qp	229896918	A/G	Q264R
rs821616	7994596	1q42.1	230211221	A/T	C704S

Für die SNPs rs3738401 und rs821616 wurden spezielle Primer konzipiert. Die Daten der genomischen Sequenz hierfür wurden der Webseite "*National Center for Biotechnology Information*" entnommen.

Tab. 17: Primersequenz

ID/Accession No.	Primer 1	Primer 2	Fragmentlänge
rs3738401	ACGTTGGATGCAAAGCT GCCAGCTTGGAC	ACGTTGGATGAGACCCG TGTAGCCAAGAGA	100bp
rs821616	ACGTTGGATGGAAGCTG ACTTGAAGCTTG	ACGTTGGATGTCTTCTA CAGACAGGCTTCC	100bp

Die Primer liegen möglichst nahe an den zu amplifizierenden SNPs, damit lediglich die gewünschten DNA-Abschnitte gezielt vermehrt werden. Um die Genotypen der zu untersuchenden SNPs eindeutig zuzuordnen, wurden die molekularen Massen der allelspezifischen Primerextensionsprodukte bestimmt.

Zur Analyse wurde das MassArray MALDI-TOF MS (*matrix assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry*) Systems der Firma Sequenom angewendet. Dieses Verfahren, welches auf die SNP-Analyse spezialisiert ist, erlaubt eine automatische Genotypisierung im Hochdurchsatz bei hoher Sensitivität und Genauigkeit.

Vor der eigentlichen Massenmessung kam noch das iPLEX-Verfahren (*increased plexing efficiency and flexibility for MassArray*) zum Einsatz, um ein massenspezifisches Produkt zu erhalten.

3.8.1 Das iPLEX-Verfahren

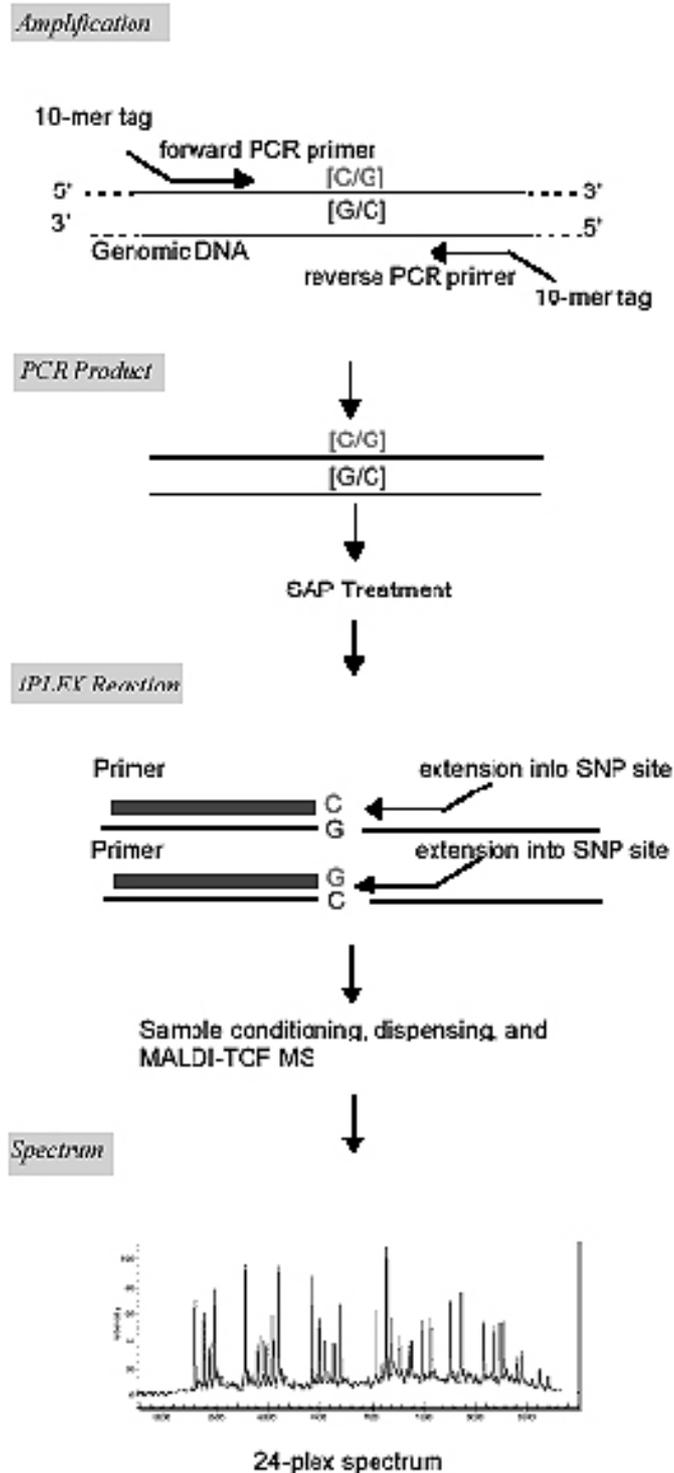


Abb. 11: Schematische Darstellung des iPLEX-Verfahrens (24-Plex). Für die Amplifikation, PCR und iPLEX-Reaktion wurde eine einzelne der 24 parallel ablaufenden Reaktionen dargestellt. Das Spektrum enthält alle 24 Reaktionen.

Das iPLEX-Verfahren beruht auf zwei wesentlichen Schritten: Zuerst findet eine konventionelle PCR-Reaktion statt, danach folgt eine spezifische PCR, bei der für jedes Allel der SNPs ein massenspezifisches Produkt entsteht.

PCR Amplifikation

In diesem ersten Schritt wurden die genomischen Bereiche, welche die SNPs flankieren, amplifiziert. Um eine Kontaminationsgefahr auszuschließen, wurde die PCR-Reaktion mit Hilfe eines Pipettierroboters (Microlab 4000, Firma Hamilton) in die 384er-Format Mikrotiterplatten der Firma Abgene pipettiert. In jedes *well* wurde der entsprechende PCR Cocktail gegeben (Tab. 18).

Tab. 18: Cocktail Mischung der initialen PCR (Angaben pro Probe bzw. well)

Reagent	Volumen	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	1.850µl	Purelab ultra, ELGA
PCR Puffer mit MgCl ₂	0.625µl	Qiagen
MgCl ₂ (25mM)	0.325µl	Qiagen
dNTP Mix (25mM)	0.100µl	Abgene
Primer Mix (je 500nM)	1.000µl	Qiagen
Genomische DNA (5-10ng/µl)	1.000µl	
Hotstar Taq [®] (5U/µl)	0.100µl	Qiagen

Die Platten wurden daraufhin vorsichtig auf dem Vortexer gemischt. Anschließend konnte die PCR in einem Thermocycler (GeneAmp, PCR System 9700, Firma Applied Biosystems) ablaufen.

Zuerst wurde der Cycler zur initialen Denaturierung für 15 Minuten auf 94°C erhitzt, dann wurden die Proben für 20 Sekunden auf dieser Temperatur gehalten. Als nächstes wurden die Proben für 30 Sekunden auf 56°C abgekühlt, damit sich die forward- und reverse-Primer entlang der Einzelstränge anlagern können (Annealing). Anschließend wurde die Temperatur für eine Minute auf 72°C erhöht, damit die Elongation, also die Anlagerung von Nukleotiden an den Primer durch die Taq-Polymerase, stattfinden kann. Diese drei Schritte wurden 45 mal wiederholt. Damit konnte sicher gestellt werden, dass ausreichend DNA für das weitere Vorgehen amplifiziert wurde. Im letzten Schritt wurden die Proben zur finalen Extension für drei Minuten bei 72°C gehalten und dann auf 4°C abgekühlt, um sie für die weitere Verwendung lagern zu können.

SAP Aufbereitung

Damit die bei der PCR nicht verbrauchten Nukleotide bei späteren Messungen im Massenspektrometer nicht stören, wurden sie mit Hilfe des SAP (*shrimp alkaline phosphatase*) Enzyms dephosphoryliert. Dazu wurde von einem angesetzter SAP Mix (Tab. 19) 2µl zu jeder 5µl PCR-Reaktion dazu gegeben und vorsichtig auf dem Vortexer gemischt.

Tab. 19: SAP-Cocktail für die Phosphorylierung (Angaben pro Probe bzw. well)

Reagent	Volumen	Hersteller
autoklaviertes H ₂ O	1.530µl	Sequenom
SAP Puffer 10x	0.170µl	Sequenom
SAP Enzym (1U/µl)	0.300µl	Sequenom

Die so präparierte PCR-Reaktion wurde bei 37°C für 20 Minuten in einem Standardthermocycler inkubiert. Das Enzym wurde anschließend bei 85°C für fünf Minuten inaktiviert und auf 4°C abgekühlt und gelagert.

iPlex Reaktion

Um die Primer Extensionsreaktion durchführen zu können, mussten Extensionsprimer (Tab. 20) entworfen werden, die unmittelbar vor den zu untersuchenden SNPs an das PCR-Produkt binden.

Tab. 20: Sequenz der Extensionsprimer

ID/Acession No.	Extensionsprimer - Sequenz
rs3738401	GTGTAGCCAAGAGACTGAAGGGC
rs821616	CCCCTGGCTTCCTGGAGCTGTAGGC

Die Reaktion wurde mit drei Didesoxynukleotiden durchgeführt. Diese können nach dem Einbau nicht mehr verlängert werden. Dadurch kann jeder Extensionsprimer um eine Base verlängert werden und es entstehen somit DNA Fragmente mit unterschiedlicher Masse.

In jedes well wurde dazu ein iPlex-Cocktail pipettiert (Tab. 21) und auf dem Vortexer vorsichtig gemischt.

Tabelle 21: iPLEX-Cocktail Mischung für die Primer Extensionsreaktion

Reagent	Volumen	Hersteller
autoklaviertes H ₂ O	0.755µl	Sequenom
iPLEX Puffer (10x)	0.200µl	Sequenom
iPLEX Abbruch-Mischung	0.200µl	Sequenom
Primer Mix (7µm:14µm)	0.804µl	Sequenom
iPLEX Enzyme	2.000µl	Sequenom

Die iPLEX-Reaktion wurde im Thermocycler durchgeführt. Das zweistufige Programm nutzt zwei Durchlaufkreisläufe. Der äußere Kreislauf beinhaltete fünf innere Kreisläufe, die insgesamt 40 Durchgänge durchliefen. Zuerst wurde der Cycler für 30 Sekunden auf 94°C erhitzt. Dadurch kam es zur initialen Denaturierung. Es folgten 40 Zyklen bestehend aus Denaturierung für 5 Sekunden bei 94°C und 5 Zyklen Abkühlung auf 52°C für 5 Sekunden, damit sich die Primer an die Einzelstränge anlagern konnten (Annealing). Zuletzt wurde die Temperatur der Probe für die Extension wieder auf 80°C für 5 Sekunden erhöht. Anschließend wurde die Probe für drei Minuten auf 72°C gehalten, damit die finale Extension stattfinden konnte und abschließend auf 4°C zur Lagerung abgekühlt.

Damit die Nukleinsäuren nicht mit Alkali- oder Erdalkaliionen reagieren konnten, was die MALDI-TOF Messung erheblich verfälschen könnte, wurden störende Kationen entfernt, indem die Proben mit einem Ionenaustauscherharz der Firma Sequenom (SpectroClean) aufbereitet wurden.

3.8.2 MALDI-TOF Massenspektrometer Analyse

Die behandelte Probe wurde mit Hilfe des MassARRAY Nanodispenser der Firma Sequenom auf Siliziumchips, die etwa die Größe einer Ein-Euromünze aufweisen, transferiert. Die Chips weisen eine 384er Matrix, aus organischer 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA) auf. Um das Analysesystem zu kalibrieren, wurde den 384 Proben eine Mischung aus Oligonukleotiden bekannter Masse zugefügt.

Mit Hilfe des Massenspektrometers MALDI-TOF MS der Firma Sequenom erfolgte dann die Zuordnung zu einem spezifischen Genotyp (Abb. 12).

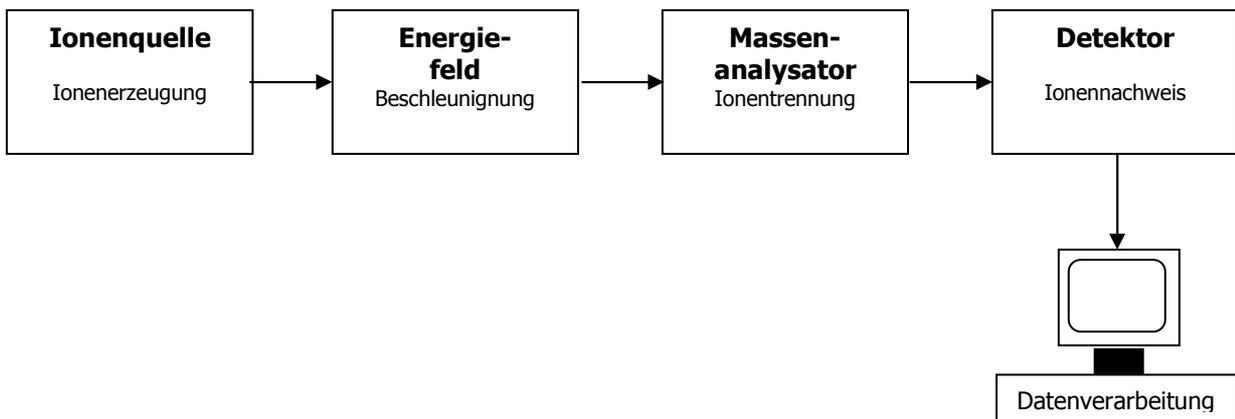


Abb. 12: Grundsätzlicher Aufbau eines Massenspektrometers

Dazu wurden die bestückten Siliziumchips durch eine Vakuumschleuse in das Flugzeitmassenspektrometer eingeführt. Mit einem Überschuss an 3-HPA Matrix, der zu einer Ko-Kristallisation führte, wurden die Chips im Hochvakuum für wenige Nanosekunden einem intensiven Laserimpuls ausgesetzt. Die Desorption/Ionisation erzeugt hauptsächlich einfach geladene Molekülionen, welche in die Gasphase übertreten. Um die Ionen abhängig von Masse- und Ladeverhältnis (m/z -Wert) auftrennen zu können, werden sie in einem elektrischen Feld beschleunigt, anschließend durch eine feldfreie Driftstrecke, das sogenannte Flugrohr, geschickt und ihre Flugzeit in einem Detektor erfasst (Abb. 13). Ionen mit niedrigen m/z -Werten wandern schneller durch das Flugrohr und treffen somit schneller auf den Detektor, als Ionen mit hohen m/z -Werten. Mit der TYPER Analyzer 3.3.0 Software der Firma Sequenom kann die Flugdauer der DNA-Fragmente einem spezifischen Genotyp zugeordnet werden, da diese durch die Extensionsreaktion unterschiedliche Massen haben.

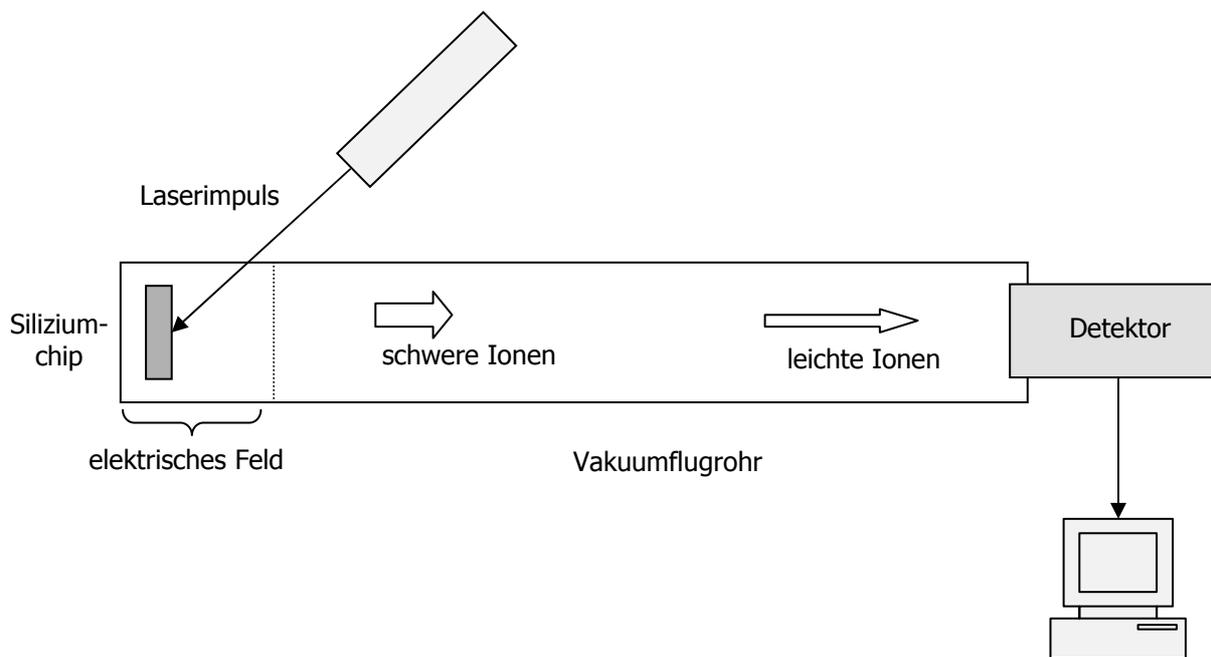


Abb. 13: Schematische Darstellung eines Flugzeitmassenspektrometersaufbaus: Die Ionen werden beschleunigt und passieren abhängig von ihren m/z -Werten das Flugrohr in unterschiedlicher Geschwindigkeit. Am Detektor wird die Zeit registriert und mit Hilfe von geeigneter Software einem Genotypen zugeordnet.

3.9 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die SPSS 14.0 Software (Statistical Package for Social Sciences; Inc Chicago, 2005) verwendet. Mit Hilfe von t-Tests, ANOVA und Chi-Quadrat-Tests konnten Unterschiede bezüglich der soziodemographischen Variablen zwischen den Genotyp-Untergruppen festgestellt werden. Ob eine Verteilung im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht lag oder nicht, wurde mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Für den IQ wurden Varianzanalysen mittels ANOVA (*analysis of variance*) für den Gesamt-IQ berechnet, wobei die Faktoren Allel (A/G und T/A) und Genotyp (A/A, A/G, G/G und T/T, T/A, A/A) einberechnet wurden, kontrolliert nach Geschlecht (männlich, weiblich) und Bildungsstandard (gering, mittel, hoch). Das Alter wurde nicht integriert, da der Gesamt-IQ im Gegensatz zu den Unterskalen bereits alterskorrigiert ist. Das gleiche Vorgehen wurde mit dem Handlungs- und Verbal-Intelligenzquotienten durchgeführt.

Es folgten zwei explorative Zwei-Faktoren MANOVAs (*multivariate analysis of variance*) unter Integration der elf Untertests des HAWIE-R (Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten finden, Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figurenlegen und Zahlen-Symbol-Test) mit den Faktoren Allel beziehungsweise Genotyp, kontrolliert nach Geschlecht (männlich, weiblich), Bildungsstand (gering, mittel, hoch) und Alter.

Das Signifikanzniveau wurde dabei auf $p < 0,05$ festgelegt, ein Trend bei $p < 0,1$ angenommen.

4 Ergebnisse

Diese Untersuchung beschäftigt die sich mit der Identifizierung von Assoziationen zweier Polymorphismen im DISC1 Gen zu Kognition. Dabei wurde eine Genotypisierung der beiden Polymorphismen durchgeführt, sowie der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) in der Revision von 1991.

Bei dem SNP rs3738401 (Q264R; Arg264Gln) auf Exon 2 wurden 1198 Personen eingeschlossen, darunter waren 55% weibliche und 45% männliche Probanden. 282 der Probanden wiesen einen Hauptschulabschluss auf, 396 einen Realschulabschluss und 520 hatten Abitur.

Bei dem SNP rs821616 (C704S; Ser704Cys) zeigte sich eine Verteilung der 1220 Probanden von 47% Männern und 53% Frauen. 285 Studienteilnehmer hatten einen Hauptschulabschluss, 406 einen Realschulabschluss und 529 hatten Abitur.

Der größte Anteil beider Studienkollektive hatte somit einen höheren Schulabschluss. Die Schulbildung wurde als Kovariable in die Berechnung aufgenommen. Der Anteil der Frauen war in bei beiden Kollektiven nicht signifikant erhöht.

4.1 Analyse des DISC1 Polymorphismus Arg264Gln (rs3738401)

In dieser Untersuchung wurden die Resultate des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ, des Handlungs-IQ und der elf Untertests des HAWIE-R von 1198 gesunden Probanden in Verbindung mit den Genotypen (AA/AG/GG) und den Allelen (A/G) der funktionellen Variation Arg264Gln des DISC1 Gens betrachtet. Die Genotypen des Basenaustauschpolymorphismus Arg264Gln waren innerhalb des Hardy-Weinberg - Gleichgewichts verteilt ($F = 0,037$; $df = 2$; $p = 0,203$).

4.1.1 Genotyp Arg264Gln

Die statistische Auswertung mittels Varianzanalyse ergab im Vergleich zu den Genotypen AG und GG ein selteneres Auftreten des Genotypen AA (Tab. 22).

Tab. 22: Darstellung der Genotypenverteilung des DISC1 Polymorphismus Arg264Gln

Genotyp 1 AA n (%)	Genotyp 2 AG n (%)	Genotyp 3 GG n (%)	Gesamt n
134 (11)	504 (42)	560 (47)	1198

Es wurde untersucht, ob eine mögliche Assoziation eines Genotypen des SNP Arg264Gln zur Intelligenzleistung besteht. Dafür wurde der Gesamt-IQ, der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und die Hauptergebnisse der Untertests des HAWIE-R in Bezug zu den möglichen Genotypen gesetzt (Tab. 25).

Tab. 23: Ergebnisse des HAWIE-R Tests assoziiert mit der Genotypverteilung des DISC1 Polymorphismus Arg264Gln

	Genotyp			F	P
	AA (n= 134)	A/G (n= 504)	G/G (n= 560)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
HAWIE-R					
Gesamt-IQ	112,57 (14,956)	114,88 (14,884)	113,74 (14,992)	1,248	0,288
Verbal-IQ	111,53 (12,912)	112,69 (14,385)	111,69 (14,340)	0,308	0,735
Handlungs-IQ	110,16 (13,982)	112,49 (14,275)	111,58 (15,114)	1,159	0,314
Verbaltests (Rohwerte)					
Allgemeines Wissen	16,92 (4,091)	17,17 (3,881)	17,00 (3,897)	0,307	0,736
Zahlennach-sprechen	14,66 (3,770)	14,81 (4,113)	14,58 (3,874)	0,164	0,849
Wortschatz-test	22,42 (5,300)	22,87 (5,124)	22,71 (5,098)	0,252	0,777
Rechnerisches Denken	13,86 (2,959)	13,86 (3,453)	13,68 (3,363)	0,241	0,786
Allgemeines Verständnis	21,34 (3,251)	21,64 (3,187)	21,45 (3,235)	0,174	0,840
Gemeinsamkeiten finden	26,14 (4,266)	26,57 (3,811)	26,36 (4,316)	0,296	0,744
Handlungstests (Rohwerte)					
Bilder-ergänzen	13,37 (2,766)	13,59 (2,839)	13,37 (2,780)	0,147	0,864
Bilder-ordnen	26,52 (12,035)	28,63 (11,373)	27,71 (12,122)	0,252	0,778
Mosaik-Test	30,88 (9,603)	33,61 (9,584)	32,42 (9,553)	2,634	0,072
Figuren-legen	30,49 (5,233)	31,15 (6,174)	30,88 (6,066)	0,091	0,913
Zahlen-Symbol-Test	55,05 (13,838)	55,22 (13,395)	54,98 (13,429)	1,625	0,197

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

Der Genotyp zeigt keinen Haupteffekt (F=1,080, df=22/2406, p=0,361).

Es zeigten sich keine signifikanten Werte bei der Überprüfung der Assoziation der Genotypenverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ. Auch bei der Assoziation der Allelverteilung mit den elf Untereinheiten des Verbal- und Handlungsteils zeigten sich keine Signifikanzen. Bei Assoziation der Genotypenverteilung mit dem Mosaik-Test konnte ein Trend ($F=2,634$, $df=2/1180$, $p=0,072$) nachgewiesen werden (Abb. 14).

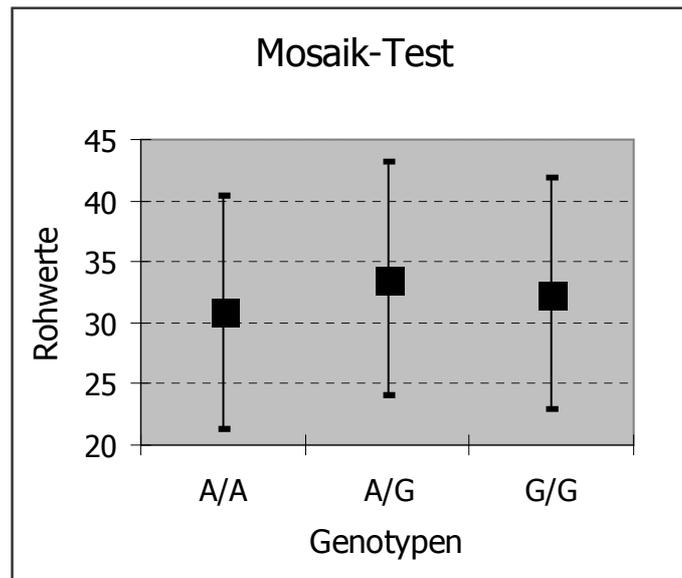


Abb. 14: HAWIE-R Mosaik-Test assoziiert mit der Genotypverteilung des DISC1 Polymorphismus Arg264Glnr. Dargestellt sind Rohwerte (MW +/- Standardabweichung).

AG-Genotypträger erzielten bei diesem Untertest die besten Rohwerte. AA-Genotypträger schnitten hier am schlechtesten ab.

4.1.2 Allel Arg264Gln

Die statistische Auswertung der Allelverteilung zeigt, dass die A-Allel-Träger mit 32% deutlich geringer vertreten waren, als die G-Allel-Träger mit 68% (Tab. 24)

Tab. 24: Allelverteilung des DISC1 Polymorphismus Arg264Gln

Allel A (Gln) n (%)	Allel G (Arg) n (%)	Gesamt n
772 (32)	1624 (68)	2396

Die Überprüfung der Assoziation zwischen den Allelen und dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ, sowie den Hauptergebnissen der 11 Untertests des HAWIE-R zeigt keinen Haupteffekt ($F=1,024$, $df=11/2424$, $P=0,422$).

Die Assoziation der Allelverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ zeigte keine signifikanten Werte. Auch bei der Assoziation der Allelverteilung mit den elf Untereinheiten des Verbal- und Handlungsteils zeigten sich keine Signifikanzen (Tab. 25).

Tab. 25: Resultate des HAWIE-R Tests assoziiert mit der Allelverteilung des DISC1 Polymorphismus Arg264Gln

	Allel		F	P
	A (Gln) (n= 772)	G (Arg) (n=1624)		
	MW (SD)	MW (SD)		
HAWIE-R				
Gesamt-IQ	114,08 (14,930)	114,09 (14,958)	0,139	0,709
Verbal-IQ	112,29 (13,886)	112,00 (14,353)	0,050	0,822
Handlungs-IQ	111,68 (14,200)	111,86 (14,856)	0,299	0,585
Verbaltests (Rohwerte)				
Allgemeines Wissen	17,09 (3,951)	17,05 (3,890)	0,005	0,942
Zahlennach-sprechen	14,76 (3,993)	14,65 (3,949)	0,348	0,556
Wortschatz-test	22,71 (5,184)	22,76 (5,103)	0,208	0,648
Rechnerisches Denken	13,86 (3,287)	13,73 (3,390)	0,368	0,544
Allgemeines Verständnis	21,54 (3,208)	21,51 (3,219)	0,007	0,931
Gemeinsamkeiten finden	26,42 (3,974)	26,43 (4,164)	0,031	0,861
Handlungstests (Rohwerte)				
Bilder-ergänzen	13,52 (2,812)	13,44 (2,798)	0,221	0,638
Bilder-ordnen	27,90 (11,635)	27,99 (11,895)	0,257	0,612
Mosaik-Test	32,66 (9,666)	32,79 (9,572)	0,651	0,420
Figuren-legen	30,92 (5,867)	30,97 (6,097)	0,172	0,679
Zahlen-Symbol-Test	55,16 (13,532)	55,06 (13,411)	0,122	0,727

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

4.2 Analyse des DISC1 Polymorphismus Ser704Cys (rs821616)

In dieser Untersuchung wurde die Assoziation der funktionellen Variation Ser704Cys des DISC1 Gens mit der Leistung beim HAWIE-R analysiert. Dazu wurden 1220 gesunde Probanden deutschen Ursprungs aus dem Raum München getestet. Betrachtet wurden die Resultate des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ, des Handlungs-IQ und der elf Untertests des HAWIE-R in Verbindung mit den Genotypen (AA/AT/TT) und den Allelen (A/T). Die Genotypen des Basenaustauschpolymorphismus Ser704Cys waren innerhalb des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts verteilt ($F = -0,01$; $df = 2$; $p = 0,734$).

4.2.1 Genotyp Ser704Cys

Die statistische Auswertung mittels Varianzanalyse ergab im Vergleich zu den Genotypen AT und TT ein selteres Auftreten des Genotyps AA (Tab. 26):

Tab. 26: Darstellung der Genotypenverteilung des DISC1 Polymorphismus Ser704Cys

Genotyp 1 AA n (%)	Genotyp 2 AT n (%)	Genotyp 3 TT n (%)	Gesamt n
96 (8)	501 (41)	623 (51)	1220

Auch bei diesem SNP wurde untersucht, ob eine Assoziation eines der drei Genotypen zur Intelligenzleistung besteht. Dafür wurden der Gesamt-IQ, der Verbal - IQ, der Handlungs-IQ und die Hauptergebnisse der Untertests des HAWIE-R mit den möglichen Genotypen in Beziehung gesetzt (Tab. 27).

Tab. 27: Ergebnisse des HAWIE-R Tests assoziiert mit der Genotypverteilung des DISC1 Polymorphismus Ser704Cys

	Genotyp			F	P
	AA (n= 96)	A/T (n= 501)	TT (n= 623)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
HAWIE-R					
Gesamt-IQ	114,96 (13,419)	113,84 (14,573)	114,26 (15,383)	0,259	0,772
Verbal-IQ	112,40 (12,485)	111,97 (13,888)	112,23 (14,637)	0,086	0,918
Handlungs-IQ	113,78 (14,270)	111,59 (14,132)	111,74 (15,080)	0,545	0,580
Verbaltests (Rohwerte)					
Allgemeines Wissen	16,66 (3,989)	17,10 (3,677)	17,13 (4,078)	1,276	0,280
Zahlennach-sprechen	14,63 (4,063)	14,76 (4,009)	14,63 (3,927)	0,268	0,765
Wortschatz-test	22,82 (4,801)	22,94 (4,851)	22,63 (5,328)	0,814	0,443
Rechnerisches Denken	14,07 (3,044)	13,75 (3,393)	13,78 (3,369)	0,180	0,835
Allgemeines Verständnis	21,85 (2,787)	21,46 (3,214)	21,54 (3,248)	0,246	0,782
Gemeinsamkeiten finden	26,76 (2,983)	26,25 (4,427)	26,53 (3,931)	1,402	0,246
Handlungstests (Rohwerte)					
Bilder-ergänzen	13,47 (3,254)	13,50 (2,687)	13,49 (2,773)	0,003	0,997
Bilder-ordnen	28,50 (10,968)	27,90 (11,456)	27,95 (12,228)	0,067	0,935
Mosaik-Test	33,47 (9,440)	32,62 (9,407)	32,83 (9,736)	0,248	0,780
Figuren-legen	32,15 (5,355)	31,10 (5,865)	30,71 (6,189)	2,437	0,088
Zahlen-Symbol-Test	55,75 (13,741)	55,30 (13,527)	54,99 (13,272)	0,184	0,832

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

Der Genotyp zeigt keinen Haupteffekt (F=0,713, df=22/2362, p=0,830).

Die Assoziation der Genotypverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ zeigte ebenfalls keine signifikanten Werte. Auch bei der Assoziation der Genotypverteilung mit den elf Untereinheiten des Verbal- und Handlungsteils zeigten sich keine Signifikanzen. Bei Assoziation der Genotypenverteilung mit dem Untertest Figurenlegen konnte ein Trend ($F=2,437$, $df=2/1202$, $p=0,088$) nachgewiesen werden (Abb. 15).

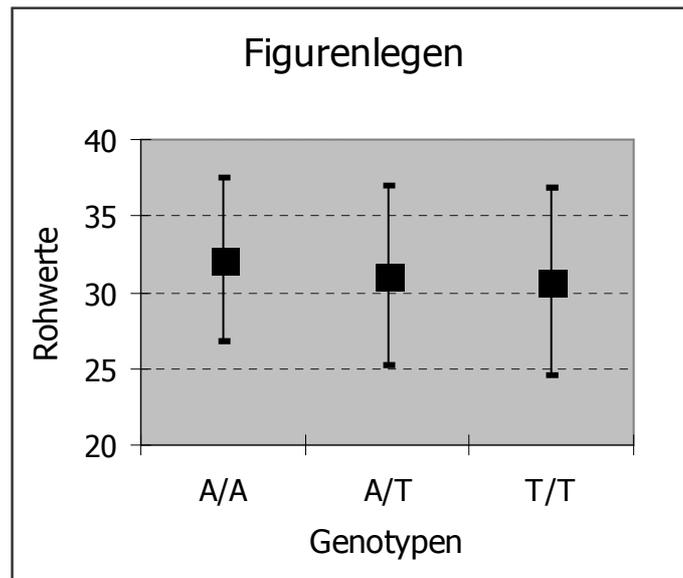


Abb. 15: HAWIE-R Figurenlegen assoziiert mit der Genotypverteilung des DISC1 Polymorphismus Ser704Cys. Dargestellt sind Rohwerte (MW +/- Standardabweichung).

AA-Genotypträger erzielten bei diesem Untertest die besten Rohwerte, TT-Genotypträger die schlechtesten.

4.2.2 Allel Ser704Cys

Die statistische Auswertung der Allelverteilung innerhalb der Probanden zeigt, dass die A-Allel-Träger mit 28% deutlich geringer vertreten als die T-Allel-Träger mit 72% (Tab. 28).

Tabelle 28: Allelverteilung des DISC1 Polymorphismus Ser704Cys

Allel A (Ser) n (%)	Allel T (Cys) n (%)	Gesamt n
693 (28)	1747 (72)	2440

Die Überprüfung der Assoziation zwischen den Allelen und dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ, sowie den Hauptergebnissen der elf Untertests des HAWIE-R zeigt keinen Haupteffekt ($F=0,313$, $df=11/2380$, $P=0,83$).

Die Assoziation der Allelverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ zeigt keine signifikanten Werte. Bei der Assoziation der Allelverteilung mit den elf Untereinheiten des Verbal- und Handlungstests zeigte sich beim Figurenlegen eine Signifikanz ($F=3,923$, $df=1/2424$, $p=0,048$) (Tab. 29).

Tab. 29: Resultate des HAWIE-R Tests assoziiert mit der Allelverteilung des DISC1 Polymorphismus Ser704Cys

	Allel		F	P
	A (Ser) (n= 693)	T (Cys) (n=1747)		
	MW (SD)	MW (SD)		
HAWIE-R				
Gesamt-IQ	114,15 (14,253)	114,14 (15,148)	0,327	0,567
Verbal-IQ	112,09 (13,498)	112,16 (14,419)	0,209	0,648
Handlungs-IQ	112,20 (14,183)	111,70 (14,806)	0,049	0,825
Verbaltests (Rohwerte)				
Allgemeines Wissen	16,98 (3,765)	17,13 (3,965)	0,921	0,337
Zahlennach-sprechen	14,72 (4,019)	14,66 (3,949)	0,051	0,821
Wortschatz-Test	22,91 (4,830)	22,72 (5,195)	0,428	0,513
Rechnerisches Denken	13,84 (3,299)	13,77 (3,374)	0,123	0,726
Allgemeines Verständnis	21,57 (3,103)	21,52 (3,237)	0,029	0,865
Gemeinsamkeiten finden	26,39 (4,081)	26,45 (4,079)	1,048	0,306
Handlungstests (Rohwerte)				
Bilder-ergänzen	13,49 (2,850)	13,49 (2,747)	0,013	0,908
Bilder-ordnen	28,06 (11,311)	27,94 (12,005)	0,045	0,832
Mosaik-Test	32,86 (9,410)	32,77 (9,638)	0,048	0,826
Figuren-legen	31,39 (5,740)	30,82 (6,097)	3,923	0,048
Zahlen-Symbol-Test	55,43 (13,568)	55,08 (13,339)	0,272	0,602

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

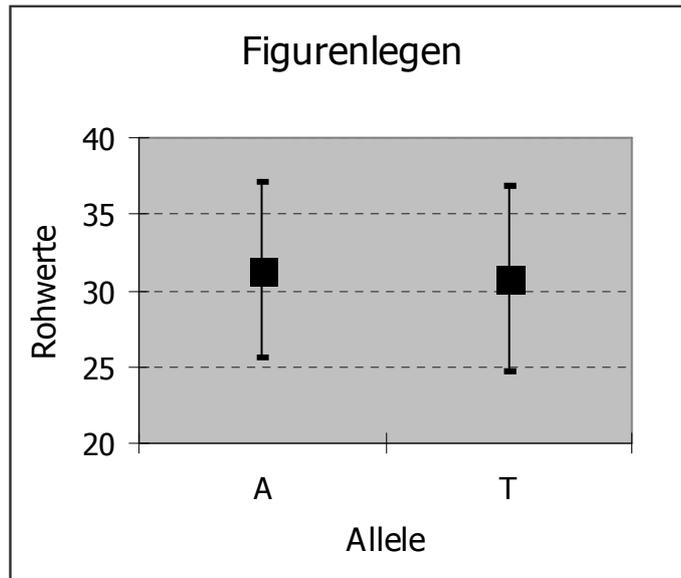


Abb. 16: HAWIE-R Figurenlegen assoziiert mit der Allelverteilung des DISC1 Polymorphismus Ser704Cys. Dargestellt sind Rohwerte (MW +/- Standardabweichung).

A-Allel-Träger zeigten bei diesem Untertest eine signifikant bessere Rohwertverteilung als T-Allel-Träger.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Assoziation zweier DISC1 SNPs zu kognitiven Fähigkeiten untersucht. Dafür wurde eine Genotypisierung der beiden Polymorphismen rs821616 (C704S, Ser704Cys) und rs3738401 (Q264R, Arg264Gln) durchgeführt. Für die Intelligenzmessung wurde an einem Kollektiv von 1200 (rs821616) bzw. 1196 (rs3738401) volljährigen gesunden Probanden deutschstämmiger Herkunft (Eltern und Großeltern mussten deutschstämmig sein) aus dem Raum München der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in der Revision von 1991 (HAWIE-R) angewendet.

Der Basenaustauschpolymorphismus Arg264Gln zeigte weder bei den Genotypen, noch bei den Allelen signifikante Assoziationen zur Kognition. Bei der Auswertung der Genotypenverteilung zu dem Untertest Mosaik-Test konnte ein Trend nachgewiesen werden. Die Gruppe der Gln/Arg-Genotyp-Träger schnitt hierbei am Besten ab. Die schlechteste Gruppe war die Gruppe der Gln/Gln-Genotyp-Träger.

Der SNP Ser704Cys des DISC1 zeigte eine Signifikanz im Figurenlegen-Test. Ser704-Allel-Träger schnitten in diesem Untertest des Handlungsteils signifikant besser ab als Cys704-Allel-Träger. Bei der Auswertung der Genotypenverteilung zu dem Untertest Figurenlegen konnte ein Trend nachgewiesen werden. Hier schnitten die Ser/Ser-Genotyp-Träger am Besten ab. Schlechteste Gruppe waren die Cys/Cys-Genotyp-Träger.

Letzterer Basenaustauschpolymorphismus wurde bereits in einer Studie von Callicott neben elf anderen SNPs untersucht. Hier schnitten jedoch die Ser704-Allel-Träger in allen Abschnitten des WAIS schlechter ab als Cys704-Allel-Träger (Callicott et al. 2005).

Bisher veröffentlichte Studien, die sich mit DISC1 Polymorphismen beschäftigten, analysierten mit Hilfe von fMRT-Untersuchungen die Einflüsse auf die Gehirnstruktur und die damit einhergehenden Veränderungen (Hashimoto et al. 2006; Callicott et al. 2005). Weitere Studien suchten nach Zusammenhängen verschiedener

Basenaustauschpolymorphismen zu Schizophrenie und anderen psychiatrischen Erkrankungen (Palo et al. 2007; Hashimoto et al. 2006; Callicott et al. 2005; Hennah et al. 2005; Hodgkinson et al 2004; Devon et al. 2001).

Zu der hier vorliegenden Studie gibt es bisher nur wenige direkt vergleichbare Untersuchungen.

5.1 Diskussion der Methoden

Ethnische Abstammung

In das untersuchte Kollektiv wurden per Zufallsprinzip ausgewählte deutschstämmige Probanden aus München aufgenommen. Beide Eltern und Großeltern mussten aus Deutschland stammen. Es ergab sich somit eine repräsentative Stichprobe für eine begrenzte geographische Lage.

Genetische Grundlagen scheinen einen wichtigen Einfluss auf die Intelligenz zu haben. Allerdings ist die Erbllichkeit keine adäquate Erklärung für die IQ-Unterschiede zwischen ethnischen Gruppen. Ursachen für das Erzielen von niedrigen IQ-Werten in einer bestimmten Population könnten auch benachteiligende Umwelteinflüsse sein. Viele Intelligenztests und ihre Durchführung sind zudem mit bestimmten kulturellen Vorstellungen von Intelligenz nicht vereinbar (Zimbardo & Gehring 2004).

Bei einem Blick auf die HapMap-Frequenzen zeigt sich, dass ein Vergleich unterschiedlicher Populationen in derartigen Untersuchungen nur unter Berücksichtigung von Stratifikationsmarkern durchgeführt werden sollte. So finden sich in der asiatischen Population deutlich mehr Cys704-Allel-Träger als in der Gruppe der Europäer. In der westafrikanischen Population gibt es dagegen weniger Cys704-Allel-Träger (Tab. 30). Unterschiede gibt es auch im SNP Arg264Gln. Gln264-Allel-Träger sind in der asiatischen und afrikanischen Population geringer vertreten als bei den Europäern (Tab. 31).

Tab. 30: HapMap-Frequenz des DISC1 Polymorphismus rs821616 (Ser704Cys)

Bevölkerungsgruppe	Ser-Allel-Träger	Cys-Allel-Träger
Europäer	30,8%	69,2%
Asiaten (Han Chinesen)	14,4%	85,6%
Asiaten (Japaner)	6,8%	93,2%
Westafrikaner (Nigeria)	39,2%	60,8%
Afroamerikaner	20,6%	79,4%
Großraum München	28%	72% ⁰

Tab. 31: HapMap-Frequenz des DISC1 Polymorphismus rs3738401 (Arg264Gln)

Bevölkerungsgruppe	Gln-Allel-Träger	Arg-Allel-Träger
Europäer	30,0%	70,0%
Asiaten (Han Chinesen)	18,9%	81,1%
Asiaten (Japaner)	23,9%	76,1%
Westafrikaner (Nigeria)	9,2%	90,8%
Afroamerikaner	13,3%	86,7%
Großraum München	32%	68%

Eine gewisse Überschneidung der ausgewählten Kollektive bezüglich ihrer ethnischen Herkunft ist bei unserer Studie und einer Untersuchung bzgl. Assoziationen des SNP rs821616 (Ser704Cys) zu verschiedenen kognitiven Tests von Callicott gegeben. Diese Kontrollgruppe aus 238 Probanden bestand aus Kaukasiern und Afroamerikanern ohne genauere Aufschlüsselung. Für rs821616 erreichten homozygote Ser704-Allel-Träger signifikant schlechtere Resultate beim WAIS als die Ser/Cys oder Cys/Cys Gruppe (Callicott et al. 2005). Callicott gliederte seine Ergebnisse nicht nach den Resultaten der Kaukasier im Vergleich zu den afroamerikanischen Probanden auf. Da die Genotyp- bzw. Allelfrequenz des internationalen HapMap Projekts für diesen Polymorphismus auf eine insgesamt unterschiedliche Verteilung schließen lassen, könnte die ethnische Zugehörigkeit in diesem Fall die gegensätzlichen Testergebnisse mit beeinflussen (Tab. 30).

Ähnlich lässt sich die Studie von Thomson (Thomson et al. 2005 (1)) interpretieren, der ebenso wie wir ein Kollektiv aus gesunden kaukasischen Probanden untersuchte. Er fand keinen direkten Effekt der DISC1 Genotypen bei kognitiven Tests. Allerdings zeigte sich eine Signifikanz des SNP Ser704Cys zum Moray House Test (MHT). Homozygote, weibliche 79 Jahre alte Cys704-Allel-Träger erzielten schlechtere Ergebnisse (Thomson et al. 2005 (1)). Im Hinblick auf die ethnische Abstammung der Studienteilnehmer sind Thomsons Untersuchungen mit der hier vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Rekrutierung und Ausschlusskriterien

Inkonsequente Anwendung der Ausschlusskriterien durch den Rekrutierenden und unterschiedliche klinische Diagnoseverfahren können die Resultate von Assoziationsstudien beeinflussen. Neuropsychopathien haben Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten, weshalb alle betroffenen Personen aus dieser Studie ausgeschlossen werden sollten. Die Rekrutierung der gesunden Probanden fand in einem mehrstufigen Screening statt, um Personen mit neuropsychiatrischen Erkrankungen, bzw. Probanden mit Verwandten, die an neuropsychiatrischen Erkrankungen litten, zu erkennen und aus dem Studienkollektiv herauszunehmen. Zur Diagnosestellung wurden der FHAM (*Family History Assessment Module*) und das Strukturierte Klinische Interview (SKID) durchgeführt. Weiterhin fand eine körperliche Untersuchung statt, um auch relevante körperliche Erkrankungen, welche auf die Kognition Einfluss haben könnten, auszuschließen.

Eine vergleichbare Studie mit gesunden Probanden gibt es von Callicott et al. 2005. Sie untersuchten neben Schizophrenen und deren Geschwistern auch gesunde Kontrollprobanden auf Assoziationen bestimmter SNPs des DISC1 Gens zu Kognition. Die Studienteilnehmer mussten zwischen 18 und 60 Jahre alt sein und einen IQ von über 70 aufweisen. Legastheniker, bzw. Personen mit ADD (*Attention Deficite Disorder*; Aufmerksamkeitsdefizit) wurden aus der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden ausgeschlossen. An den MRT-Untersuchungen durften zusätzlich keine Personen mit Achse II Persönlichkeitsstörungen (paranoid, schizoid, antisozial, Borderline, histrionisch, narzisstisch vermeidend, abhängig, zwanghaft) teilnehmen, da eine Beziehung zwischen den psychiatrischen Beschwerden und den

Bildergebnissen nicht auszuschließen ist (Callicott et al. 2005). Im *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) wiesen alle Ser704-Allel-Träger, darunter gleichermaßen die schizophrenen Probanden, deren Geschwister und die gesunden Kontrollprobanden, schlechtere Resultate auf.

Unterschiedliche Rekrutierungsmethoden könnten eine Erklärung für die gegensätzlichen Ergebnisse sein. Ob Callicott weitere Testverfahren durchgeführte, um neuropsychiatrische Erkrankungen erkennen zu können, ist nicht bekannt. Somit können Auswirkungen auf die kognitiven Tests nicht ausgeschlossen werden, da in dem als gesund eingestuften Probandenkollektiv, neuropsychiatrisch erkrankte, aber nicht als krank diagnostizierten Personen, enthalten sein könnten.

Thomson untersuchte ebenfalls gesunde Probanden (Thomson et al. 2005). Seine Resultate bzgl. des schlechteren Abschneidens der weiblichen Cys704-Allel-Träger stimmen mit unseren Ergebnissen überein. Seine Auswahlkriterien überschneiden sich jedoch mit unseren in nur wenigen Punkten. Er testete gesunde Personen, die bereits 1932 im Alter von 11 Jahren mit dem *Moray House Test* (MHT) untersucht wurden und deren Ergebnisse vorlagen. Sie wurden im Alter von 79 Jahren noch einmal mit dem MHT getestet. Die Probanden durften nicht an Demenz leiden und mussten im Mini-Mental-State mindestens 24 Punkte erreichen. Diese Voraussetzung mussten auch unsere Probanden erfüllen. Weitere Untersuchungen, um neuropsychiatrische Erkrankungen ausschließen zu können, wurden von Thomson nicht beschrieben. In seinem Probandenkollektiv könnten, wie schon bei der Studie von Callicott, Personen mit neuropsychiatrischer Vorgeschichte, bzw. noch nicht diagnostizierter Erkrankungen, enthalten sein.

Bei vielen Veröffentlichungen können die genauen Rekrutierungsverfahren zum Ausschluss von neuropsychiatrischen Erkrankungen nicht ausreichend analysiert, bzw. nachvollzogen werden. Dies muss als eine Ursache für divergierende Ergebnisse in Betracht gezogen werden.

Intelligenzdiagnostik

Die Intelligenzdiagnostik wurde bei unseren Probanden mittels des HAWIE in der Revision von 1991 durchgeführt. Die Rohwerte der elf Untertests wurden statistisch

ausgewertet. Ebenfalls berücksichtigt wurden der Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ. Der von Wechsler entwickelte WAIS-R ist eine gute Möglichkeit allgemeine Intelligenz zu messen (Tewes 1994). Aus dieser amerikanischen Fassung ging der deutsche HAWIE-R hervor. Der Wortschatzteil des WAIS-R repräsentiert vor allem die kristalline Intelligenz, wogegen der Handlungsteil zur kristallinen auch die fluide Intelligenz vertritt (Duncan et al. 1995; Woodcock et al. 1990).

Um eine Objektivität der Durchführung zu gewährleisten, wurde der Interviewer, bevor er Probanden dieser Studie mit dem HAWIE-R testen durfte, zuerst von der Studienleitung geschult und in der erwünschten Vorgehensweise unterwiesen. Die vorgegebenen Handanweisungen waren einzuhalten. Trotzdem sind gewisse Ermessungsspielräume der Untersucher nie vermeidbar. So kann die Punkteverteilung einer Testperson bei verschiedenen Interviewern in gewissen Bereichen durchaus variieren. Aufgrund der offenen Fragen besonders im Verbalteil (mit Ausnahme des Zahlennachsprechens und rechnerischen Denkens) zeigt sich eine geringere Objektivität in der Auswertung. Dies ist eine bekannte Schwäche des HAWIE (Tewes 1994). Die vom Testleiter empfundene Qualität der Antworten fließt direkt in die Punktevergabe mit ein. Trotzdem hat die individuelle Befragung auch Vorteile. Der Testleiter kann das Verhalten des Probanden beim Lösen der Aufgaben analysieren und somit nicht nur quantitative sondern auch qualitative Angaben auswerten (Tewes 1994). So hat auch die Antwortqualität einen direkten Einfluss auf die Punktevergabe. Die Gestaltung des Intelligenztests als ein Interview bringt zudem den Vorteil, dass der Untersucher einen umfassenden Gesamteindruck der Testperson gewinnen kann. Weiterhin kann er nochmals überprüfen, dass bei dem Probanden keine offensichtlichen Hinweise auf pathologische Veränderungen vorliegen.

Callicott, welcher seine Probanden unter anderem mit der *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) testete, fand heraus, dass im WAIS schizophrene Ser704-Allel-Träger signifikant schlechtere Resultate erzielten. Bei den gesunden Kontrollgruppen ergaben sich keine Tendenzen (Callicott et al. 2005). Auch in unserer Untersuchung zeigten sich bis auf eine Signifikanz im Untertest Figurenlegen (Ser704-Allel-Träger erreichten signifikant höhere Rohwerte) keine Auffälligkeiten in den anderen Untertests des HAWIE-R bei gesunden Probanden.

Callicott testete seine Probanden aber nicht nur mit dem WAIS, sondern wendete auch den *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) an (Callicott et al. 2005).

Der WCST (Grant & Berg 1948; Heaton et al. 1993) ist ein in Studienanalysen häufig angewendeter neurokognitiver Test. Der Test besteht aus primär vier Karten die dem Probanden vorgelegt werden, sowie 128 Folgekarten, die der Proband nacheinander zu einer der vier Karten zuordnen soll. Das Zuordnungskriterium (Farbe, Form oder Anzahl der darauf abgebildeten Symbole) wird dem Probanden nicht mitgeteilt. Findet der Proband das gültige Kriterium heraus, erhält er vom Untersucher eine positive Bestätigung. Für weitere zehn Versuche bleibt das Zuordnungskriterium konstant, dann wechselt die Aufgabenstellung. Mit dem WCST werden Dysfunktionen im Frontallappen festgestellt. Das Arbeitsgedächtnis spielt für den Erfolg eine wichtige Rolle. Speichern und Anwenden von Informationen müssen simultan ausgeführt werden (Buchsbaum et al. 2005; Berman et al. 1995). Der Test gilt als erprobtes Mittel um ausführende Funktionen bewerten zu können (Greve et al. 2005; Hilger & Kasper 2002).

Im *Wisconsin Card Sorting Test* wiesen alle Ser704-Allel-Träger, darunter gleichermaßen die schizophrenen Probanden, deren Geschwister und die gesunden Kontrollprobanden, schlechtere Resultate auf (Callicott et al. 2005).

Dieser Test, der die präfrontale Kognition misst, ist mit unserer Messung der allgemeinen Intelligenz durch den HAWIE-R vergleichbar (Bruder et al. 2005; Egan et al. 2001; Galderisi et al. 2005), da die präfrontale kognitive Leistungsfähigkeit mit der allgemeinen Intelligenz signifikant korreliert (Obauer et al. 2005; Süß et al. 2002; Daneman et al. 1996).

Callicotts Ergebnis deckt sich jedoch nicht mit unserem Resultat. Möglicherweise kann der Untertest Figurenlegen aus dem Handlungsteil des HAWIE-R nicht mit dem WCST direkt verglichen werden. Beim WCST werden neue Informationen gespeichert und angewendet. Beim Test Figurenlegen muss der Proband dagegen vertraute Objekte wieder- und eine Beziehung zwischen Teilen und dem Ganzen erkennen.

Thomson arbeitete in seiner Studie u.a. mit dem *Moray House Test* (MHT) (Thomson et al. 2005), einem damals üblichen Intelligenztest zur Schulreife- und Einschulungsüberprüfung. Der MHT besteht aus 71 Items (Tab. 32).

Tab. 32: Beispielaufgaben aus dem MHT

Nr.	Aufgabe
12	Fin is to fish as wing is to [feather, air, bird, sail, herring]
36	"Tragu" is cheaper than "Vashol", and "vashol" is dearer than "spongop". Which is the dearest
42	Underline the "different" word in [eye, pen, nose, chin, ear]

Dabei unterteilen sich die einzelnen Fragen wie folgt: Befolgung von Anweisungen (14 Items), Gleiches-Gegenteiliges (11), Wortklassifikationen (10), Ähnlichkeiten finden (8), praktische Aufgaben (6), logisches Denken (5), Sprichwörter (4), Rechnen (4), räumliche Items (4), gemischte Sätze (3), *cyber decoding* (2), und andere Items (4). Größere Gruppen, bzw. ganze Schulklassen können hierbei innerhalb 45 min von einem Testleiter getestet werden.

Thomsons gesunde, weibliche, homozygote Cys704-Allel-Träger erzielten im Alter signifikant schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu den Testergebnissen, die sie als Elfjährige hatten. 1921 wurden bei den Kindern keine Assoziationen in den kognitiven Werten zu DISC1 Genotypen gefunden (Thomson et al. 2005).

Ein direkter Vergleich mit unseren Resultaten bzgl. des schlechteren Abschneidens der Cys704-Allel-Träger ist nicht möglich. Der Moray House Test beschränkt sich auf die Untersuchung des verbal-logischen Denkens. Der von uns angewendete Untertest Figurenlegen des Handlungsteils des HAWIE-R, beurteilt die Vertrautheit mit Formen und die Fähigkeit zur Wahrnehmung und Reproduktion von konkreten Figuren. In der von uns untersuchten Studie wurde außerdem nicht die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit analysiert, sondern der allgemeine geistige Entwicklungsstand der Testpersonen beurteilt (Tewes 1994).

Bei den anderen von Thomson angewendete Tests, dem Wortflüssigkeitstest (*Verbal Fluency*; Thurstone 1938), dem APM (*Raven Advanced Progressive Matrices*, Raven 1998) und dem *Logical Memory* konnten wiederum keine Signifikanzen festgestellt werden (Thomson et al. 2005).

Der *Verbal Fluency* Test untersucht ausführende Funktionen (Lezak 2004). Dem Teilnehmer wird die Aufgabe gegeben, so viele Wörter wie möglich mit den gleichen Anfangsbuchstaben, bzw. so viele Wörter wie möglich aus der gleichen

Bedeutungsgruppe, z.B. Früchte zu nennen. Für jede Aufgabe hat er eine Minute Zeit. Es gibt Anhaltspunkte, dass beim *Verbal Fluency* frontale (Buchstabentest) und temporale Areale (Bedeutungsgruppe) im Gehirn gefordert werden (Baldo et al. 2006).

Der APM-Test ist ein Verfahren zur sprachfreien Erfassung des Intelligenzfaktors "g" in Spearman's Intelligenzmodell (Spearman, 1938). Laut Carpenter wird mit den APM die analytische Intelligenz im Sinne von Cattells Konzept der fluiden Intelligenz erfasst (Carpenter et al. 1990). Der APM besteht aus Trainings- bzw. Einführungsaufgaben, dem Set I mit 12 Items und dem Set II mit 36 Items, den eigentlichen Testaufgaben. Die Aufgaben bestehen darin, matrizenartig angeordnete Muster mit den passend ausgewählten Teilen zu ergänzen.

Der ebenfalls von Thomson angewendete *Logical Memory* Test ist ein Untertest der *Wechsler Memory Scale* (WMS, Wechsler 1987), bei dem zwei Geschichten mit je 25 Elementen laut vorgelesen werden. Innerhalb eines definierten Zeitraumes müssen diese vom Probanden nacherzählt werden.

Bezüglich des WMS, einem Test zur Erfassung der Gedächtnisleistung, gibt es durch Umwandlung von Rohwerten in Indizes eine Vergleichsmöglichkeit mit den Ergebnissen des HAWIE-R (Wechsler 1987). Thomson fand hier keine Auffälligkeiten bezüglich der Leistungen der Cys704-Träger (Thomson et al. 2005), was sich mit unseren Resultaten deckt.

Palo wendete bei Patienten mit bipolaren Störungen verschiedene neurokognitive Tests an. Cys704-Allel-Träger hatten bessere Ergebnisse beim Test *Verbal Fluency*, und zeigten bessere räumlich-visuelle Fähigkeiten. Beim *California Verbal Learning Test*, schnitten die Träger des HEP3 Haplotypen, bestehend aus rs3738401 (Arg264Gln) und rs751229, signifikant schlechter ab. Bei dem Arg264Gln Polymorphismus konnten keine Auffälligkeiten gefunden werden (Palo et al. 2007).

Der CVLT ist ein Verfahren, welches eine kurze und individuelle Beurteilung von verbalen Lernstrategien und -prozessen ermöglicht. Er wird in erster Linie für die neuropsychologische Diagnostik eingesetzt. Der Testleiter liest dem Probanden laut eine Liste mit sechzehn ähnlichen Wörtern vor, die alle zu einer von vier Kategorien

(z.B. Früchte, Gewürzen, Kräuter) gehören. Der Proband soll dann so viele Wörter wie möglich wiederholen.

In korrelativen Studien konnte eine gute Übereinstimmung mit anderen Gedächtnistests, wie der WMS festgestellt werden (Delis et al. 1987 und 1988; Schear & Craft 1989). Die Testergebnisse sind also auch mit der vorliegenden Studie vergleichbar. Bei unserer Untersuchung an gesunden Probanden fanden sich ebenfalls keine Signifikanzen zu Kognition mit dem Polymorphismus Arg264Gln.

Bei einer Untersuchung des Haplotypen 3 (HEP3: rs3738401 und rs751229) bzgl. einer Assoziation zu neurokognitiven Fähigkeiten wandte Hennah bei seinen gesunden und schizophrenen Probanden die *Wechsler Memory Scale* (WMS-R), den *California Verbal Learning Test* (CVLT, Delis et al. 1987) und die WAIS-R an (Hennah et al. 2005). Es zeigte sich, dass diese Tests zur Messung von Endophänotypen für Schizophrenie herangezogen werden können (Cannon et al. 2000). HEP3 hatte die stärkste Assoziation zu visuellen Arbeitsgedächtnisfunktionen. Seine Träger zeigten signifikant schlechtere Ergebnisse im *visual working memory* der *Wechsler-Memory Scale–Revision* besonders Männer (Hennah et al. 2005). Da in dieser Studie keine Analyse der Genotyp- und Allelfrequenz auf Einzel-SNP-Ebene vorgestellt wurde, ist sie mit unserer Untersuchung nicht direkt vergleichbar. Sie zeigt jedoch, dass der von uns ebenfalls untersuchte SNP Arg264Gln in Verbindung mit dem SNP rs751229 Assoziationen zur reduzierten kognitiven Fähigkeiten haben könnte (Hennah et al. 2005).

Tab. 33: Zusammenfassung der durchgeführten Tests und ihrer Ergebnisse

Test	Ergebnis	Autor
Figurenlegen (HAWIE-R)	schlechteres Abschneiden der Cys704-Allel-Träger	vorliegende Studie
<i>Verbal Fluency</i>	bessere Ergebnisse der Cys704 Allel-Träger	Palo et al. 2007
<i>California Verbal Learning Test</i>	schlechtere Ergebnisse der HEP3-Träger	Palo et al. 2007
WAIS	schlechtere Resultate der schizophrenen Ser704 Allel-Träger	Callicott et al. 2005
<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>	schlechtere Resultate der Ser704-Allel-Träger	Callicott et al. 2005
<i>Moray House Test</i>	schlechtere Ergebnisse der weiblichen Cys704-Allel-Trägern	Thomson et al. 2005
<i>CVLT, WAIS, WMS</i>	schlechteres Abschneiden der männlichen HEP3-Träger	Hennah et al. 2005

Zusammensetzung des Probandenkollektivs

In der vorliegenden Studie wurde ein neuropsychologisch gesundes Probandenkollektiv untersucht. Bei dem SNP rs3738401 wurden 1198 Personen eingeschlossen, darunter waren 55% weibliche und 45% männliche Probanden. Bei dem SNP rs821616 zeigte sich eine Verteilung der 1220 Probanden von 47% Männern und 53% Frauen. Alle Teilnehmer mussten mindestens 18 Jahre alt sein. Die Altersobergrenze wurde bei 65 Jahren festgelegt. Bei der Auswertung der Testergebnisse des HAWIE-R werden die Gesamtrohwerte in einen für jede Altersgruppe spezifischen IQ-Wert umgerechnet. Das Alter der Testpersonen hatte somit auf die Resultate des Intelligenztests keinen Einfluss.

Callicott et al. untersuchten in ihrer gesunden Kontrollgruppe nur 355 Personen mit einem deutlich höheren Frauenanteil (67%) im Vergleich zu unserem Probandenkollektiv. Die Studienteilnehmer mussten zwischen 18 und 60 Jahre alt sein (Callicott et al. 2005). Wie weit Callicott auf eine altersgerechte Angleichung der Testergebnisse achtete, konnte nicht analysiert werden.

Thomsons Probandengruppe bestand aus 425 Teilnehmern, wobei 60% davon weiblich waren. Seine Testpersonen waren alle 79 Jahre alt (Thomson et al. 2005). Der MHT hat eine übereinstimmende Aussagekraft für 11 jährige und ältere

Testpersonen (Deary et al. 2004). Ein Einfluss auf die Testergebnisse aufgrund des Alters kann also ausgeschlossen werden.

Auch eine unterschiedliche Zusammensetzung des Testpersonenkollektives kann zu einer Beeinflussung der Testresultate führen. Dass die DISC1 Polymorphismen Ser704Cys und Arg264Gln in Bezug auf eine Assoziation mit Kognition abhängig sind vom Geschlecht, dem verwendeten Intelligenztest, der ethnischen Zugehörigkeit oder einer Erkrankung wie der Schizophrenie beziehungsweise MMD, ist aufgrund der uneinheitlichen Studienergebnisse anzunehmen. Um klare Aussagen über diese Polymorphismen machen zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde nach Assoziation zweier Polymorphismen des DISC1 Genes zu Kognition (gemessen mit dem HAWIE-R) gesucht.

DISC1 wird in den Zentrosomen exprimiert (Kamiya et al. 2005). Die Zentrosomen spielen eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle der Mikrotubuliorganisation (Morris et al. 2003). Ein Einfluss von DISC1 auf die Verankerung und Bewegung der Mikrotubuli ist somit denkbar. Die Formation der Tubuli-Äste wird durch DISC1-Proteininteraktionen verzögert und die Ausbildung des Tubuli-Netzes deutlich umstrukturiert (Kamiya et al. 2005). Aber auch in anderen Zellkompartimenten, z.B. den Mitochondrien und Regionen des Zellkerns, interagiert DISC1 mit einer Vielzahl von Proteinen, welche für die neuronale Migration, Axonelongation und cAMP vermittelte Signale zuständig sind (Chubb et al. 2008). Zahlreiche Studien beschäftigten sich bereits mit den Interaktionen von DISC1 mit Proteinen wie z.B. *LIS1*, *NDEL1* und *PDE4*. Welchen Einfluss diese Interaktionen auf die Gehirnentwicklung und -funktion und somit auch auf die kognitive Fähigkeiten haben, wurde bis jetzt weder in Tierexperimenten, noch beim Menschen ausreichend untersucht.

DISC1 Polymorphismus Ser704Cys (rs821616)

Der Polymorphismus Ser704Cys (rs821616) wurde (aufgeschlüsselt nach Allel- und Genotypfrequenzen) auf Assoziation mit dem HAWIE-R hin untersucht.

Für den Genotyp des SNPs konnte kein Haupteffekt auf kognitive Leistungen festgestellt werden. Im Untertest Figurenlegen schnitten die Ser704-Allel-Träger signifikant besser ab als die Cys704-Allel-Träger.

Ser704Cys ist ein *nonsynonymous, nonconservative* SNP des DISC1 Gens. Das heißt, es findet ein Basenaustausch statt und damit eine funktionelle Veränderung des Proteins durch Veränderung der Aminosäuresequenz. Dies bewirkt wahrscheinlich einen physiologischen Effekt auf zellulärer Ebene. Der SNP liegt auf Exon 11, in dessen Bereich alternatives Spleißen stattfindet (Taylor et al. 2003). Humanes DISC1 exprimiert vier Isoformen. Untersuchungen an postmortalen Gehirnen zeigten eine hohe Expressionsrate des volllängigen DISC1 Transkripts und nur eine geringe Rate der alternativ gespleißten DISC1 Transkripte (Lipska et al. 2006). Dies könnte dem Polymorphismus eine funktionelle Bedeutung geben. Unter Berücksichtigung der Beteiligung von DISC1 an der Ausbildung der Mikrotubulstruktur und damit an der Neuronenarchitektur könnte dieser Vorgang auch Einfluss auf die Gehirnstruktur und damit auf die Intelligenz haben. Molekulare Beweise gibt es dafür bisher jedoch noch nicht.

Ser704Cys liegt in einem alternativen Exon. Da diese im Gehirn gering exprimiert werden, hat die Änderung der Proteinstruktur möglicherweise keinen allgemeinen, eventuell aber einen spezifischen und wegen der geringen Menge sehr durchgreifenden Effekt. Allerdings finden sich Hinweise auf eine Beteiligung von DISC1 am Aufbau der Gehirnstruktur.

Einige Untersuchungen beschäftigten sich mit einer Assoziation des Polymorphismus Ser704Cys zu einem veränderten Gehirnvolumen. Die Studien führten im Hinblick auf die Hirnregion, in der eine Volumenänderung zu beobachten war, zu uneinheitlichen Ergebnissen.

Callicott et al. fanden bei homozygoten gesunden Ser704-Genotypen eine signifikante Reduzierung der grauen Substanz im Hippocampus (Callicott et al. 2005). Die graue Substanz des Hippocampus ist eine Erweiterung des Subiculum des

parahippocampalen Gyrus. Das Subiculum verbindet den Hippocampus mit dem Gyrus parahippocampalis. Es stellt die letzte Instanz der Informationsverarbeitung des Hippocampus dar. Verschiedene Studien beschäftigten sich mit der Frage ob Hippocampusveränderungen beim Menschen mit einem erhöhten Risiko für eine schizophrene Erkrankung einhergehen. Seidmann und Weinberger fanden heraus, dass Veränderungen des Hippocampus ein mittelbarer Ausdruck einer genetischen Prädisposition für eine schizophrene Erkrankung sein könnten (Seidmann et al. 1999; Weinberger et al. 1999). Bei gesunden erstgradig Verwandten von an Schizophrenie erkrankten Personen wurden kleinere linke Hippocampi gefunden. Die Größe des linken Hippocampus und das verbale Gedächtnis zeigten eine positive Korrelation (Seidmann et al. 2002). Hippocampale Läsionen können bei Nagetieren und Primaten zu neurophysiologischen Defekten führen. Dazu gehören kognitive und motorische Störungen, so wie Verhaltensauffälligkeiten. Diese Symptome werden auch bei an Schizophrenie Erkrankten beobachtet (Bachevalier et al. 1999; Lipska et al. 2004; Marquis et al. 2006).

Hashimoto et al. konnten dagegen keine Reduzierung bei Cys704-Trägern in der kortikalen grauen Substanz identifizieren. Dafür fanden sie eine Verringerung der grauen Substanz im *anterior cingulate cortex*, *cingulate gyrus* und im *posterior cingulate gyrus* bei Trägern des Cys704-Allels (Hashimoto et al. 2006).

Diese Regionen sind, wie auch der Hippocampus, Teile des limbischen Systems und an der Steuerung wichtiger kognitiver Prozesse wie z.B. Aufmerksamkeit und Konzentration beteiligt.

Im posterioren Bereich des Gyrus cinguli werden u.a. die Bereiche zur Regulation der räumlich-visuellen Aufmerksamkeit und des räumlichen Gedächtnisses vermutet (Vogt et al. 1992). Der anteriore cinguläre Kortex übernimmt eine bedeutende Rolle in der selektiven Aufmerksamkeit auf bestimmte Reize (Corbetta et al. 1991, Posner & Raichle 1994).

Untersuchungen über die Auswirkungen der veränderten Gehirnvolumen im limbischen System bei gesunden Probanden auf kognitive Fähigkeiten stehen noch aus. Bis jetzt gibt es noch zu wenige Studien, um eine gesicherte Aussage treffen zu können. Es wurde jedoch bereits festgestellt, dass etwa 10% der Variabilität des Intelligenzquotienten in der Bevölkerung alleine durch das Hirnvolumen vorausgesagt

werden kann (Toga et al. 2005). Der IQ korreliert positiv mit dem Hirnvolumen und besonders mit dem Volumen der grauen Rindensubstanz im präfrontalen Kortex (Haier et al. 2004).

Ein weiterer interessanter Punkt der Callicott-Studie ist, dass homozygote schizophrene Ser-Allel-Träger einen reduzierten hippocampalen N-acetyl-aspartat (NAA; ein Metabolit der Gehirnentwicklung) Pegel aufwiesen, was mit einer neuronalen Schädigung einhergeht (Callicott et al. 2005). NAA gilt als Marker für neuronale Viabilität und Funktion. Es stellt unter anderem einen wichtigen Baustein bei der Aufrechterhaltung bzw. der Regulation des osmotischen Drucks im humanen Gehirn dar (Baslow 2003). NAA wird ausschließlich in Neuronen synthetisiert und gespeichert, so dass eine Veränderung in der Konzentration dieser Aminosäure auf neuronale strukturelle Veränderungen hinweist. Eine Reduktion des NAA-Pegels könnte in einer neuronalen Atrophie begründet sein (Altshuler et al. 1991; Benes et al. 1998). Diese Abnahme könnte zum Auftreten von Störungen in informationsverarbeitenden Netzwerken führen und z.B. kognitive Defizite verantworten.

Inwieweit diese reduzierten NAA-Pegel bei gesunden Probanden ebenfalls beobachtbar sind, bzw. eine Rolle spielen, ist noch ungeklärt. Es wäre jedoch denkbar, dass sich ein allgemeiner Einfluss auf kognitive Prozesse feststellen lässt.

Callicott fand in seiner Untersuchung einen abnormalen Anstieg der hippocampalen Aktivität während der *N-back working memory task* bei Ser704-Genotypen, im Gegensatz zu den Cys704-Allel-Trägern (Callicott et al. 2005).

Der n-back (Gevins & Cutillo 1993) wird eingesetzt, um die präfrontale Kognition zu messen. Callicott führte diesen Test 2005 an schizophrenen Patienten, deren Geschwister und einer gesunden Kontrollgruppe durch (Callicott et al. 2005).

Bei diesem Test wird dem Probanden eine Serie von Stimuli, typischerweise Zahlen oder Buchstaben, gezeigt. Seine Aufgabe ist es, den Stimulus zu beantworten, welcher n-Durchgänge vorher gezeigt wurde. Als n wird eine ganze Zahl (0, 1, 2 oder 3) festgelegt (Owen et al. 2005).

Im null-back Durchlauf antwortet der Proband mittels Knopfdruck sofort auf jeden Stimulus, den er gesehen hat, beim one-back antwortet er um eine Stufe versetzt. Er

drückt also erst den dem ersten Stimuli entsprechenden Knopf, wenn bereits der nächste Stimulus erscheint. Bei two-back wird dementsprechend erst zwei Stimuli später geantwortet (Goldberg et al. 2003). Bei diesem Test wird das Arbeitsgedächtnis des Probanden durch eine entsprechende Anzahl von Schlüsselreizen gefordert (Gevins & Cutillo 1993).

Callicott et al. untersuchten in ihrer Studie mittels fMRT die Vorgänge im Hippocampus während des n-back und fanden eine untypische Steigerung der Aktivität bei gesunden Ser704-Allel-Trägern (Callicott et al. 2005). Der n-back zielt normalerweise auf eine Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses hin, welches im präfrontalen Kortex lokalisiert wird. Eine erhöhte Hippocampusaktivität während des n-back wurde auch bei schizophrenen Patienten festgestellt (Callicott et al. 2003).

Die Langzeitpotenzierung ist eines der bedeutendsten Phänomene des Hippocampus. Sie findet typischerweise in hippocampalen Neuronen statt und reagiert auf langanhaltende Reize mit Änderungen der synaptischen Übertrag- und Erregbarkeit. Untersuchungen haben gezeigt, dass der Hippocampus eine wichtige Rolle bei Lernvorgängen, räumlichen Vorstellungen und Erinnerungen spielt (Akert 1994; Small 2002). Wie sich die gesteigerte Aktivität des Hippocampus auf die kognitiven Fähigkeiten im Detail auswirkt und ob hierbei Assoziationen zu DISC1 SNPs vorliegen, wird noch in weiteren Untersuchungen geklärt werden müssen.

Callicott betonte, dass seine Ergebnisse, die im Vergleich zu den Resultaten von Thomson und unserer Studie differieren, eher auf Haplotypen, an denen der Ser704Cys Polymorphismus beteiligt ist, zurückzuführen sind als auf den SNP selbst (Callicott et al. 2005). Die Haplotypenbetrachtung stellt eine Erweiterung der Assoziations- und Kopplungsanalysen dar. Der Haplotyp ist durch die Allele verschiedener Gene, die ein Individuum auf einem Chromosom trägt, gekennzeichnet. Werden drei Genloci mit je zwei möglichen Allel-Formen betrachtet, ergeben sich $2 \times 2 \times 2 = 8$ mögliche Haplotypen. Von den theoretisch möglichen Allel-Kombinationen tritt in vivo nur eine geringe Anzahl auf (Clark et al. 1998; Hoehe et al. 2003). Sind diese Varianten bekannt, reicht es meistens, einige wenige SNPs zu analysieren, um ein genaues Bild ihrer Basen zu bekommen.

Es gibt bisher auch keinen eindeutigen molekulargenetischen Anhaltspunkt, dass Ser704Cys eine direkte oder indirekte funktionale Bedeutung im DISC1 Gen hat. Es

ist gut möglich, dass andere "Risiko"-Polymorphismen in einem Kopplungsungleichgewicht mit dem Ser704Cys Polymorphismus stehen. Somit kann es auch noch andere, bisher nicht identifizierte Haplotypen geben, welche eine Assoziation zu reduzierter Kognition aufweisen und das Ser704-Allel nicht mit einschließen. Das schlechtere Abschneiden der Cys704-Allel-Träger bei Thomson sowie in unserer Studie im Gegensatz zu den Resultaten von Callicott könnte auf solche unterschiedliche Haplotypstrukturen hinweisen. Vorstellbar wäre aber auch, dass es zwei unterschiedlich funktionelle Varianten innerhalb der selben Region von Exon 11 gibt.

DISC1 Polymorphismus Arg264Gln (rs3738401)

Der Polymorphismus Arg264Gln (rs3738401) wurde ebenfalls nach Allel- und Genotypfrequenzen aufgeschlüsselt sowie auf Assoziation mit dem HAWIE-R hin untersucht.

Für die Allelfrequenzen des SNP konnte kein Haupteffekt auf kognitive Leistungen festgestellt werden. Bei der Untersuchung der Genotypen fand sich ebenfalls kein Haupteffekt.

Vergleichbare Studien, die ausschließlich nach Assoziationen des SNP Arg264Gln zu Kognition suchten, gibt es nicht.

Bisher veröffentlichte Studien untersuchten hauptsächlich Assoziationen des SNPs rs3738401, bzw. Haplotypen, in denen er enthalten ist, zu psychiatrischen Erkrankungen. Einheitliche Ergebnisse wurden hierbei nicht gefunden.

Devon beschäftigte sich in seiner Studie mit dem Polymorphismus Arg264Gln, welcher keine Signifikanzen zeigte, die eine Assoziation zur Schizophrenie bestätigten (Devon et al. 2001). Hashimoto et al. fanden in ihrer Untersuchung an einer japanischen Population ebenfalls keine Assoziation zur Schizophrenie (Hashimoto et al. 2006).

Palo konnte in einer finnischen Population zwar keine signifikante Assoziation des SNP Arg264Gln zu Schizophrenie nachweisen, aber einen Trend aufzeigen (Palo et al. 2007). Hodgkinson et al. erkannten in ihrer Studie von 2004 an nordamerikanischen Probanden eine Assoziation des Basenaustauschpolymorphismus Arg264Gln zu schizoaffektiven Erkrankungen (Hodgkinson et al 2004).

Mehrere Untersuchungen bzgl. des Polymorphismus Arg264Gln beschäftigten sich mit DISC1 Haplotypen.

In einer bereits beschriebenen Studie von Hennah zeigte sich, dass HEP3, der sich von Intron1 zu Exon2 erstreckt, die stärkste Assoziation zu visuellen Arbeitsgedächtnisfunktionen hat. Er wird von den zwei DISC1 SNPs, rs3738401 (Arg264Gln) und rs751229 gebildet. Arg264Gln könnte somit zusammen mit dem SNP rs751229 Assoziationen zur Schizophrenie und den damit verbundenen reduzierten kognitiven Fähigkeiten haben (Hennah et al. 2005).

Auch Palo untersuchte den Haplotypen 3 am 5'-Ende des DISC1 Gens. HEP3 war bei Männern mit psychiatrischen Erkrankungen (bipolare Erkrankungen, Depression, Schizophrenie, schizoaffektive Erkrankungen) stärker vertreten (Palo et al. 2007). Dieses Ergebnis deckte sich mit der Untersuchung von Hennah (Hennah et al. 2005). Zudem fand er seltene Drei-SNP-Haplotypen in Kombination zu HEP3 (rs751229, rs3738401 mit rs1538977 / rs751229, rs3738401 mit rs1655285) mit signifikanter Assoziation zu psychiatrischen Erkrankungen.

Palo (Palo et al. 2007), Hennah (Hennah et al. 2005) und Cannon (Cannon et al. 2005) untersuchten auch Endophänotypen (z.B. WMS-R, CVLT) für psychiatrische Erkrankungen in Bezug zu verschiedenen DISC1 Polymorphismen. Es fanden sich keine direkten Assoziationen von rs373840 zu einem der angewandten kognitiven Tests. Nur bei der Kombination des SNP rs373840 mit dem SNP rs751229 (HEP3) zeigten sich Auffälligkeiten. So erzielten die HEP3-Träger bei den durchgeführten Tests meist schlechtere Ergebnisse.

HEP3 Träger erzielten im CVLT (Palo et al. 2007) und im *visual working memory* der *Wechsler-Memory Scale–Revision* (Hennah et al. 2005) schlechtere Resultate. Cannons AATG-Haplotyp-Träger (Hep2/HEP3) schnitten ebenfalls im CVLT und Gedächtnistest schlechter ab. Sie erzielten auch schlechtere Resultate bei der Untersuchung der visuell-räumliche Fähigkeiten (Cannon et al. 2005).

Ein direkter Vergleich zu unserer durchgeführten Studie ist nicht möglich, da wir keine Haplotypen untersucht haben. Auffällig ist, dass rs751229 in Kombination mit unserem untersuchten SNP rs373840 Assoziationen zu psychiatrischen Erkrankungen und zu reduzierter Kognition zeigte. Bei rs373840 alleine ergaben sich keine

Signifikanzen. Auch in unserer Studie wurde keine Assoziation zu Kognition gefunden. Wie bereits für den SNP Ser704Cys erwähnt, könnte auch Arg264Gln mit anderen "Risiko"-Polymorphismen in einem Kopplungsungleichgewicht stehen. Somit kann es auch noch andere, bisher nicht identifizierte Haplotypen geben, welche eine Assoziation zu reduzierter Kognition aufweisen und das Arg264-Allel nicht mit einschließen. Weitere Untersuchungen sind nötig, um darüber Aufschluss zu erhalten.

5.3 Ausblick

Durch genetische Untersuchungen wird die Möglichkeit geschaffen, genetische Variationen zwischen unterschiedlichen Individuen auf nicht zufällige Abhängigkeiten (Signifikanz) hin zu analysieren. Durch Analysen von einzelnen Polymorphismen können gezielt einzelne humane Gene und mögliche Zusammenhänge dieser Gene mit Krankheiten oder besonderen Eigenschaften untersucht werden ohne eine komplette Sequenzierung durchführen zu müssen. Bisherige Studien zeigen im Hinblick auf DISC1 und Kognition noch kein einheitliches Bild. Weitere Assoziationsstudien, die sich mit dem DISC1 Gen und seinen Polymorphismen in Verbindung zur Kognition beschäftigen, wären wichtig. Um vergleichbare Werte zu schaffen, sollten größere Stichproben gebildet werden, bestehend aus neuropsychologisch und neuropsychiatrisch gesunden Probanden der allgemeinen Bevölkerung. Auch die Tests zur Bewertung der Kognition sollten vergleichbar sein. Die bisherigen Studien sind zu heterogen, um eine einheitliche Aussage zu ermöglichen.

Zahlreiche Assoziations- und Kopplungsstudien zeigen, dass neben Umwelteinflüssen, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen oder Autoimmunerkrankungen auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen, an Schizophrenie zu erkranken. DISC1 gilt als eines der Kandidatengene, die das Risiko an Schizophrenie beziehungsweise schizoaffektiven Störungen zu erkranken, erhöhen. Schizophrenie ist eine der schwerwiegendsten psychiatrischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 0,5-1%. Sie ist in allen ethnischen Populationen und Kulturen anzutreffen. Die

Erkrankung ist verbunden mit kaum abzusehenden Auswirkungen auf die Lebensqualität, die Erlebnisfähigkeit und die Leistungsfähigkeit der Betroffenen. Kognitive Störungen sind bei schizophrenen Patienten häufig zu beobachten. Sie gehen mit einem ungünstigen Verlauf, Beeinträchtigungen der psychosozialen Anpassung und mit einem geringeren Therapieerfolg einher. Betroffen davon sind nicht nur die Erkrankten selbst, sondern unter anderem auch Familienangehörige, Bekannte, Arbeitgeber und nicht zu vergessen, das Gesundheitssystem.

Dies zeigt, dass weitere Untersuchungen des DISC1 Genes und seiner SNPs in Bezug auf verschiedene psychiatrische Erkrankungen, wie der Schizophrenie, aber auch schizoaffektiven Störungen, bipolaren Erkrankungen oder Major-Depression, sinnvoll sind. Sie sind wichtig, um ein Verständnis zu bekommen, wie einzelne Gene diese Krankheiten und die Kognition beeinflussen. Die Identifizierung spezifischer Gene, die einen Einfluss auf die Variabilität bestimmter Gedächtnisprozesse haben, bringen neue Erkenntnisse auf molekularer Ebene zu diesen polygenen kognitiven Leistungen. Das DISC1 Gen ist eines aus einer Vielzahl an Genen, welches einen Beitrag zum Verständnis der Funktionsweise unseres Gehirns leistet.

6 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
AL - Puffer	Aluminium - Puffer
ANOVA	<i>(analysis of variance)</i> Analyse der Varianz
Arg	Argenin
ATF	<i>activating transcription factor</i>
ATP	Adenosintriphosphat
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
BLAST	<i>Basic Local Alignment Search Tool</i> Programm zur Analyse biologischer Sequenzdaten
bp	<i>(base pairs)</i> Basenpaare
C	Cytosin
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CVLT	<i>California Verbal Learning Test</i>
Cys	Cystein
DBZ / Su48	DISC1 – binding Zinc - finger Protein
DISC	<i>disrupted in schizophrenia</i>
df	<i>(degrees of freedom)</i> Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (Fourth Edition)</i> der American Pyschiatric Assoziation
EDTA	Ethylendiamintetraessigräure
FAF	Freiburger Aggressionsfragebogen
FEZ1	<i>Fasciculation and Elongation Factor Zeta 1</i>
FHAM	<i>Family History Assessment Module</i>
fMRI	<i>(funktionale magnetische Resonanz Bildgebung)</i> Funktionelle Magnetresonanztomographie
G	Guanin / Guanosin
g	Generelle kognitive Fähigkeiten
GABA	Gama-Aminobuttersäure
gDNA	genomische Desoxyribonukleinsäure
Gln	Glutamin
Grb2	<i>growth factor receptor-bound protein 2</i>
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HCl	Salzsäure
HEP	Haplotypen; von Calliot willkürlich bezeichnete identifizierte Haplotypen
IQ	Intelligenzquotient
kb	Kilobasen
LD	<i>(linkage disequilibrium)</i> Kopplungsungleichgewicht
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LIS1	<i>Lissencephaly 1</i>
LOD	<i>logarithmic odds ratio</i>
MANOVA	<i>(multivariate analysis of variance)</i> Multivariate Analyse der Varianz
MAP1A	<i>microtubule-associated protein 1A</i>

Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
MHT	<i>Moray House Test</i>
MMST	<i>Mini-Mental-State-Test</i>
MOCI	<i>Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory</i> ; Maudsley Zwangs-Inventar
mRNA	<i>messenger</i> (Boten-) Ribonukleinsäure
NDE1/NUDE	<i>nuclear distribution gene E homolog 1</i>
NDEL1/NUDEL	<i>nuclear distribution protein nudE - like 1</i>
ng	Nanogramm
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>
N-terminus	Amino-Ende
p	(<i>probability</i>) Signifikanz, p - Wert
PACAP	<i>pituitary adenylate cyclase activating polypeptide</i>
PC12 Zelle	Phäochromozytom 12 Zelle (Mäuse)
PCR	Polymerasekettenreaktion
PDE4B	Phosphodiesterase 4B
pH	negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
Primer	DNA-Oligonukleotide
q (Chromosom)	(<i>queue</i>) langer Arm eines Chromosoms
r	Reliabilität
rpm	(<i>rounds per minute</i>) Umdrehungen pro Minute
SD	Standartabweichung
Ser	Serin
SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM - IV Achse I
SKID II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM - IV Achse II
SNP	Einzel (<i>single</i>) - Nukleotid-Polymorphismus
SSLP	(<i>Simple sequence length polymorphism</i>) Mikrosatelliten
STAXI	State - Trait - Ärgerausdrucks - Inventar
Taq	<i>Thermus aquaticus</i> , Bakterium, aus dem die Isolation der Taq-Polymerase für das PCR-Verfahren erfolgt
TE	Tris - Ethylendiamintetraacetat Puffer
TH	Tyrosinhydroxylase
TRAF3IP1 / MIP - T3	<i>TNF receptor-associated factor 3 interacting protein 1</i>
Tris	Tris(hydroxymethyl) - aminomethan, Trometamol
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WISC	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i>
WMS	<i>Wechsler Memory Scale</i>
ZNS	zentrales Nervensystem
µl	Mikroliter
µs	Mikrosekunden
UCR2	<i>upstream conserved region 2</i>
3' UTR	(Three prime untranslated region) 3' nichttranslatierte Region

7 Literaturverzeichnis

Abel, T., Martin, K.C., Bartsch, D., Kandel, E.R. 1998, Memory suppressor genes: inhibitory constraints on the storage of long-term memory. *Science*; 279: S. 338–341.

Akert, K. 1994, Limbisches System. In: D. Drenckhahn und W. Zenker (Hrsg.), *Benninghoff, Anatomie Bd. 2*. Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, S. 603-627.

Altshuler, L.L., Conrad, A., Hauser, P., Li, X.M., Guze, B.H., Denikoff, K. 1991, Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: A preliminary report of magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*; 48: S. 482-483.

Amelang, M. & Bartussek, D. 2001, *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung*. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage ed. 2001, Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.

Amelang, M. & Bartussek, D. 1994, *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung*. Berlin. Ando, J., Ono, Y., Wright, M.J. 2001, Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behavior Genetics* 31: S. 615-624.

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

Asendorpf, J. 2004, *Psychologie der Persönlichkeit*. 3. Aufl. Heidelberg: Springer

Austin, C.P., Ky, B., Ma, L., Morris, J.A., Shughrue, P.J. 2004, Expression of Disrupted-In-Schizophrenia-1, a schizophrenia-associated gene, is prominent in the mouse hippocampus throughout brain development. *Neuroscience*.

Austin, C.P., Ma, L., Ky, B., Morris, J.A., Shughrue, P.J. 2003, DISC1 (Disrupted in Schizophrenia-1) is expressed in limbic regions of the primate brain. *Neuroreport*.

Avital, A., Goshen, I., Kamsler, A., Segal, M., Iverfeldt, K., Richter-Levin, G., Yirmiya, R. 2003, Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neuronal plasticity. *Hippocampus* 13 (7): S. 826-834.

Bachevalier, J., Alvarado, M.C., Malkova, L. 1999, Memory and socioemotional behavior in monkeys after hippocampal damage incurred in infancy or in adulthood. *Biol Psychiatry*; 46:S. 329–339.

Baldo, J.V., Schwartz, S., Wilkins, D., Dronkers, N.F. 2006, Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J Int Neuropsychol Soc* 12 (6): S. 896–900.

Baslow, M.H. 2003, N-acetylaspartate in the vertebrate brain: metabolism and function. *Neurochem Res*; 28(6): S. 941-53.

Benes, F.M., Kwok, E.W., Vincent, S.L., Todtenkopf, M.S. 1998, A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biol Psychiatry*; 44(2): S. 88-97.

Berman, K.F., Ostrem, J.L., Randolph, C., Gold, J., Goldberg, T.E., Coppola, R. et al. 1995, Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologica* 33: S. 1027-1046.

Binet, A. & Simon, T. 1905, Methodes nouvelles pour le diagnostique du nouveau intellectuel des anormaux. *Annee psychologique* 11: S. 191-244.

Blackwood, D.H., Fordyce, A., Walker, M.T., St Clair, D.M., Porteous, D.J., Muir, W.J. 2001, Schizophrenia and affective disorders—cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet*; 69: S. 428–433.

Blöink, R. 2006, Die Struktur der Intelligenz im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. HAWIE-III: Ein Beitrag zur Konstruktvalidität. Hamburg: Dr. Kovac.

Bloom, L. & Horvitz, H.R. 1997, The *Caenorhabditis elegans* gene *unc-76* and its human homologs define a new gene family involved in axonal outgrowth and fasciculation. *Proc Natl Acad Sci USA*; 94: S. 3414–3419.

Böddeker, I. & Ziegler, A. 2000, Assoziations- und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengenen. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 125:S. 810-815.

Boomsma, D.I. 1993, Current status and future prospects in twin studies of the development of cognitive abilities, infancy to old age. In T.J. Bouchard and P. Propping (eds.), *Twins as a tool of behavioral genetics*. Chichester: Wiley & Sons.

Bord, L., Wheeler, J., Paek, M., Saleh, M., Lyons-Warren, A., Ros, C.A. et al. 2006, Primate disrupted-in-schizophrenia-1 (DISC1): high divergence of a gene for major mental illnesses in recent evolutionary history. *Neurosci Res* 2006; 56: S. 286–293.

Boring, E.G. 1923, Intelligence as the test tests it. *New Republic* 6: 35-37.

Bouchard, T.J., Lykken, D.T., McGue, M., Segal, N. L., Tellegen, A. 1990, Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science* 250: S. 223-228.

Bouchard, T.J. 1998, Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities. *HumBiol* 70: S. 257-279.

Bouchard, T.J. & Mc Gue, M. 2003, Genetic and environmental influences on human psychological differences. *JNeurobiol* 54: S. 4-45.

- Brandon, N.J., Handford, E.J., Schurov, I., Rain, J.C., Pelling, M., Duran-Jimeniz, B. et al. 2004, Disrupted in Schizophrenia 1 and Nudel form a neurodevelopmentally regulated protein complex: implications for schizophrenia and other major neurological disorders. *Mol Cell Neurosci*; 25: S. 42–55.
- Brandon, N.J., Schurov, I., Camargo, L.M., Handford, E.J., Duran-Jimeniz, B., Hunt, P. et al. 2005, Subcellular targeting of DISC1 is dependent on a domain independent from the Nudel binding site. *Mol Cell Neurosci*; 28: S. 613–624.
- Brocke, B. & Beauducel, A. 2001, Intelligenz als Konstrukt. In: *Perspektiven der Intelligenzforschung/ Stern & Guthke* (Hrsg.). Lengerich: Pabst.
- Bruder, G.E., Keilp, J.G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J.M., Gilliam, T.C. 2005, Catechol-O-Methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: Associations with differing cognitive operations. *BiolPsychiat* 58: S. 901-907.
- Buchsbaum, B.R., Greer, S., Chang, W.-L., Berman, K. 2005, Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin Card-Sorting Task and component processes. *Human Brain Mapping* 25: S. 35-45.
- Burdick, K.E., Hodgkinson, C.A., Szeszko, P.R., Lencz, T., Ekholm, J.M., Kane, J.M. et al. 2005, DISC1 and neurocognitive function in schizophrenia. *Neuroreport*; 16: S. 1399–1402.
- Burik, T.E. 1950, Relative role of the learning and motor factors involved in the digit symbol test. *JPsychol* 30: S. 33-42.
- Butcher, L.M., Davis, O. S. P., Craig, I. W., Plomin, R. 2008; Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes, Brain and Behavior* 7: S. 435–446.
- Callicott, J.H., Mattay, V.S., Verchinski, B.A., Marenco, S., Egan, M.F., Weinberger, D.R. 2003, Complexity of Prefrontal Cortical Dysfunction in Schizophrenia: More Than Up or Down. *Am J Psychiatry* 160:S. 2209-2215.
- Callicott, J.H., Straub, R.E., Pezawas, L., Egan, M.F., Mattay, V.S., Hariri, A.R. et al. 2005, Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*; 102: S. 8627–8632.
- Cannon, T.D., Hennah, W., van Erp, T.G., Thompson, P.M., Lonnqvist, J., Huttunen, M. et al. 2005, Association of DISC1/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short- and long-term memory. *Arch Gen Psychiatry*; 62: S. 1205–1213.
- Carpenter, P.A., Just, M.A, Shell, P. 1990, What one intelligence Test measures: A theoretical account of the processing in the Raven progressive matrices test. *Psychological Review*, 97(3), S. 404-431.

Carroll, J.B. 1993, Human cognitive abilities. A survey of factor-analytic studies. Cambridge: Cambridge University Press.

Cattell, R.B. 1963, Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of educational psychology* 54: S. 1-23.

Cattell, R.B. 1971, Abilities: Their structure, growth, and action. Boston: Houghton Mifflin.

Chen, A., Muzzio, I.A., Malleret, G., Bartsch, D., Verbitsky, M., Pavlidis, P. et al. 2003, Inducible enhancement of memory storage and synaptic plasticity in transgenic mice expressing an inhibitor of ATF4 (CREB-2) and C/EBP proteins. *Neuron*; 39: S. 655–669.

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: S. 807-821.

Cherry, J.A., Davis, R.L. 1999, Cyclic AMP phosphodiesterases are localized in regions of the mouse brain associated with reinforcement, movement, and affect. *J Comp Neurol*; 407: S. 287–301.

Chubb, J.E., Bradshaw, N.J., Soares, D.C., Porteous, D.J., Millar, J.K. 2008, The DISC locus in psychiatric illness, *Molecular Psychiatry*, S. 36-64.

Clapcote, S.J., Lipina, T.V., Millar, J.K., Mackie, S., et al. 2007, Behavioral Phenotypes of Disc1 Missense Mutations in Mice. *Neuron*, Vol 54: S. 387-402

Clark, A.G., Weiss, K.M., Nickerson, D.A., Taylor, S.L., Buchanan, A., Stengard, J., et al. 1998, Haplotype structure and population genetic inferences from nucleotide-sequence variation in human lipoprotein lipase. *American Journal of Human Genetics*, Vol. 63: S. 595-612.

Cohen, J. 1952, Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of three neuropsychiatric groups. *JAbnormSocPsychol* 47: S. 359-365.

Cohen, R.M., Small, C., Lalonde, F., Friz, J., Sunderland, T. 2001, Effect of apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healtha women. *Neurology* 57: S. 2223-2228.

Conrad, W. 1983, Intelligenzdiagnostik. In Michel, L. (Hrsg.), *Intelligenz und Leistungsdiagnostik*. Göttingen Toronto, Zürich: Hofgrefe Verlag für Psychologie.

Corbetta, M., Miezin, F.M., Dobmeyer, S., Shulman, G., Petersen, S.E., 1991, Selective and divided attention during visual discrimination of shape, color and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *JNeurosci.*; 11: S. 2383-2402.

- Daneman, M. & Merikle, P. M. 1996, Working memory and language comprehension: A metaanalysis. *Psychonomic Bulletin & Review* 3:S. 422-433.
- Davis, L.J., Hamlett, I.C., Reitan, R.M. 1966, Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem-solving and experiential backgrounds of retardates. *PerceptMotorSkills* 22: S. 499-505.
- Deary, I.J., Whiteman, M.C., Starr, J.M., Whalley, L.J., Fox, H.C. 2004, The impact of childhood intelligence on later life: following up the Scottish Mental Surveys of 1932 and 1947. *J. Pers. Soc. Psychol.* 86, S. 130-147.
- de Geus, E.J.C., Wright, M.J., Martin, N.G., Boomsma, D.I. 2001, Genetics of brain function and cognition. *Behavior Genetics* 31: S. 489-495.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., Ober, B.A. 1987, *The California Verbal Learning Test - Research Edition*. The Psychological Corporation: San Antonio.
- Delis, D.C., Cullum, C.M., Butters, N., Cairns, P. & Prifitera, A. 1988, Wechsler Memory Scale-Revised and California Verbal Learning Test: Convergence and divergence. *The Clinical Neuropsychologist*, 2 , S. 188-196.
- 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_{2a} receptor affects human memory. *NatNeurosci* 6: S. 1141-1142.
- Devlin, B., Daniels, M., Roeder, K. 1997, The heritability of IQ. *Nature* 388: S. 468-471.
- Devon, R.S., Anderson, S., Teague, P.W., Burgess, P., Kipari, T.M., Semple, C.A. et al. 2001, Identification of polymorphisms within Disrupted in Schizophrenia 1 and Disrupted in Schizophrenia 2, and an investigation of their association with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet*.
- Dlaboga, D., Hajjhussein, H., O'Donnell, J.M. 2006, Regulation of phosphodiesterase-4 (PDE4) expression in mouse brain by repeated antidepressant treatment: comparison with rolipram. *Brain Res*; 1096: S. 104–112.
- Doppelt, J.E. & Wallace, L.L. 1955, Standardization of the Wechsler Adult Intelligence Scale for older persons. *JAbnormSocPsychol* 51: S. 312-330.
- D'Sa, C., Tolbert, L.M., Conti, M., Duman, R.S. 2002, Regulation of cAMP-specific phosphodiesterases type 4B and 4D (PDE4) splice variants by cAMP signaling in primary cortical neurons. *J Neurochem*; 81: S. 745–757.
- Duncan, J., Burgess, P., Emslie, H. 1995, Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologica* 33: S. 261-268.

- Efimov, V.P. & Morris, N.R. 2000, The LIS1-related Protein of *Aspergillus nidulans* Interacts with the Coiled-Coil Domain of the NUDE/RO11 Protein. *J Cell Biol* 250(3): S. 681-688.
- 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: S. 6917-6922.
- Egan, M.F., Straub, R.E., Goldberg, T.E., Yakub, I., Callicott, J.H., Hariri, A.R., Mattay, V.S. e. al. 2004, Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *PNAS* 101: S. 12604-12609.
- Ekelund, J., Lichtermann, D., Hovatta, I., Ellonen, P., Suvisaari, J., Terwilliger, J.D. et al. 2000, Genome-wide scan for schizophrenia in the Finnish population: evidence for a locus on chromosome 7q22. *Hum Mol Genet*; 9: S. 1049–1057.
- Ekelund, J., Hovatta, I., Parker, A., Paunio, T., Varilo, T., Martin, R. et al. 2001, Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum Mol Genet*; 10: S. 1611–1617.
- Ekelund, J., Hennah, W., Hiekkalinna, T., Parker, A., Meyer, J., Lonqvist, J. et al. 2004, Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees. *Mol Psychiatry*; 9: S. 1037–1041.
- Eysenck, H.J. 1979, *The structure and measurement of intelligence*. New York: Springer.
- Fay, E. & Stumpf, H. 1999, Intelligenzdaten. in *Psychologische Diagnostik* 8.4: 396-412.e, JÄGER SR and PETERMANN F, Editors. 1999, *Psychologie Verlags Union*: Weinheim S. 396-412.
- Feng, Y., Olson, E.C., Stukenberg, P.T., Flanagan, L.A., Kirschner, M.W., Walsh, C.A., 2000, LIS1 Regulates CNS Lamination by Interacting with mNudE, a Central Component of the Centrosome. *Neuron*; 28: S. 665–679.
- Feng, Y.& Walsh, C.A. 2004, Mitotic spindle regulation by Nde1 controls cerebral cortical size, *Neuron* 44: S. 279-293.
- Fink, J.K., Jones, S.M., Esposito, C., Wilkowski, J. 1996, Human microtubule-associated protein 1a (MAP1A) gene: genomic organization, cDNA sequence, and developmental- and tissue-specific expression. *Genomics*; 35: S. 577–585.
- 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: S. 189-198.

- Fukuyama, R., Rapoport, S.I. 1995, Brain-specific expression of human microtubule-associated protein 1A (MAP1A) gene and its assignment to human chromosome 15. *J Neurosci Res*; 40: S. 820–825.
- Furth, H.G. & Milgram, N.A. 1965, Verbal factors in performance on WISC similarities. *J Clin Psychol* 21: S. 424-427.
- Galderisi, S., Maj, M., Kirkpatrick, B., Piccardi, P., Mucci, A., Invernizzi, G., Rossi, A. et al. 2005, Catechol-O-Methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: Associations with cognitive and motor impairment. *Neuropsychobiology* 52: S. 83-89.
- Gambello, M.J., Darling, D.L., Yingling, J., Tanaka, T., Gleeson, J.G., Wynshaw-Boris, A. 2003, Multiple dose-dependent effects of Lis1 on cerebral cortical development. *J Neurosci*; 23: S. 1719–1729.
- Gardner, H. 1983, *Frames of mind: The theory of multiple intelligences*. New York: Basic Books.
- Gasperoni, T.L., Ekelund, J., Huttunen, M., Palmer, C.G., Tuulio-Henriksson, A., Lonnqvist, J. et al. 2003, Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 116: S. 8–16.
- Gevins, A.S. & Cuttillo, B.C. 1993, Neuroelectric evidence for distributed processing in human working memory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 87: S. 128-143.
- 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. *Arch Gen Psychiat* 60: S. 889-896.
- Goldberg, T.E. & Weinberger, D.R. 2004, Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences* 8: S. 325-335.
- Grant, D.A. & Berg, E.A. 1948, A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-Type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 38: S. 404-411.
- Gray, J.R. & Thompson, P M. 2004, Neurobiology of intelligence: Science and ethics. *Nature Reviews* 5: S. 471-482.
- Greve, K.W., Stickle, T.R., Love, J.M., Bianchini, K.J., Stanford, M.S. 2005, Latent structure of the Wisconsin Card Sorting Test: a confirmatory factor analytic study. *Archives of Clinical Neuropsychology* 20: S. 355-364.
- Groffmann, K. J. 1983, Die Entwicklung der Intelligenzmessung (In: Groffmann, K.J. & Michel, L. / *Enzyklopädie der Psychologie*). Göttingen: Hofgrefe.

- Guilford, J.P. 1967, *The nature of human intelligence*. New York: McGraw Hill.
- Haier, R.J., Jung, R.E., Yeo, R.A., Head, K., Alkire, M.T. 2004, Structural brain variation and general intelligence. *Neuro Image* 23 (1): S. 425-433.
- Halpain, S., Dehmelt, L. 2006, The MAP1 family of microtubule-associated proteins. *Genome Biol*; 7: S. 224.
- Hampel, R. & Selg, H. 1998, *FAF-Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren*. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.
- Harrison, P.J. 2004, The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)*; 174: S. 151–162.
- Hashimoto, R., Numakawa, T., Ohnishi, T., Kumamaru, E., Yagasaki, Y., Ishimoto, T. et al. 2006, Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Hum Mol Genet*; 15: S. 3024–3033.
- Hathaway, S.R., McKinley, J.C., Engel, R.R. (Hrsg. der dt. Adaptation) 2000, *Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2; Manual*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber.
- Hattori, T., Baba, K., Matsuzaki, S., Honda, A., Miyoshi, K., Inoue, K. et al. 2007, A novel DISC1-interacting partner DISC1-Binding Zinc-finger protein: implication in the modulation of DISC1-dependent neurite outgrowth. *Mol Psychiatry*; 12: S. 398–407.
- Heaton, S.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., Curtiss, G. 1993, *Wisconsin Card Sorting Test manual: revised and expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Hennah, W., Varilo, T., Kestila, M., Paunio, T., Arajärvi, R., Haukka, J. et al. 2003, Haplotype transmission analysis provides evidence of association for DISC1 to schizophrenia and suggests sex-dependent effects. *Hum Mol Genet*; 12: S. 3151–3159.
- Hennah, W., Tuulio-Henriksson, A., Paunio, T., Ekelund, J., Varilo, T., Partonen, T. et al. 2005, A haplotype within the DISC1 gene is associated with visual memory functions in families with a high density of schizophrenia. *Mol Psychiatry*; 10: S. 1097–1103.
- Hilger, E. & Kasper, S. 2002, Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 3: S. 17-22.
- Hirohashi, Y., Wang, Q., Liu, Q., Li, B., Du, X., Zhang, H. et al. 2006, Centrosomal proteins Nde1 and Su48 form a complex regulated by phosphorylation. *Oncogene*; 25: S. 6048–6055.

Hodgkinson, C.A., Goldman, D., Jaeger, J., Persaud, S., Kane, J.M., Lipsky, R.H. et al. 2004, Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. **Am J Hum Genet**; **75**: S. 862–872.

Hoehe, M.R., Timmermann, B., Lehrach, H. 2003, *Curr Pharm Biotechnol* 4, S. 351-378.

Hofstätter, P.R. 1957. *Psychologie*. Frankfurt am Main: Fischer Lexikon.

Honda, A., Miyoshi, K., Baba, K., Taniguchi, M., Koyama, Y., Kuroda, S. et al. 2004, Expression of fasciculation and elongation protein zeta-1 (FEZ1) in the developing rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*; 122: S. 89–92.

Houslay, M.D. & Adams, D.R. 2003, PDE4 cAMP phosphodiesterases: modular enzymes that orchestrate signalling cross-talk, desensitization and compartmentalization. *Biochem J*; 370(Part 1): S. 1–18.

Ikuta, J., Maturana, A., Fujita, T., Okajima, T., Tatematsu, K., Tanizawa, K. et al. 2007, Fasciculation and elongation protein zeta-1 (FEZ1) participates in the polarization of hippocampal neuron by controlling the mitochondrial motility. *Biochem Biophys Res Commun*; 353: S. 127–132.

Iona, S., Cuomo, M., Bushnik, T., Naro, F., Sette, C., Hess, M. et al. 1998, Characterization of the rolipram-sensitive, cyclic AMP-specific phosphodiesterases: identification and differential expression of immunologically distinct forms in the rat brain. *Mol Pharmacol*; 53: S. 23–32.

Ishizuka, K., Paek, M., Kamiya, A., Sawa, A. 2006, A review of Disrupted-In-Schizophrenia-1 (DISC1): neurodevelopment, cognition, and mental conditions. *Biol Psychiatry*; 59: S. 1189–1197.

Jäger, A.O. 1982, Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostica* 23: S. 195-225.

James, R., Adams, R.R., Christie, S., Buchanan, S.R., Porteous, D.J., Millar, J.K. 2004, Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) is a multicompartmentalized protein that predominantly localizes to mitochondria. *Mol Cell Neurosci*; 26: S. 112–122.

Kallinke, D., Lutz, R., Ramsay, R.W. 1979, *Die Behandlung von Zwängen. Eine verhaltenstherapeutische Kontroverse*. München: Urban & Schwarzenberg.

Kamin, L.J. & Goldberger, A.S. 2002, Twin studies in behavioral research: A sceptical view. *Theoretical Population Biology* 61: S. 83-95.

Kamiya, A., Kubo, K., Tomoda, T., et al. 2005, A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development. *Nat Cell Biol.* 2005;7: S. 1167–1178. 2003,12: S. 1591–1608.

- Kamiya, A., Tomoda, T., Chang, J., Takaki, M., Zhan, C., Morita, M. et al. 2006, DISC1-NDEL1/NUDEL protein interaction, an essential component for neurite outgrowth, is modulated by genetic variations of DISC1. *Hum Mol Genet*; 15: S. 3313–3323.
- Kaufmann, A. & Lichtenberger, E. 1999, Essentials of WAIS-III assessment. in.e. 1999, John Willey & Sons: New York.
- Kirkpatrick, B., Xu, L., Cascella, N., Ozeki, Y., Sawa, A., Roberts, R.C. 2006, DISC1 immunoreactivity at the light and ultrastructural level in the human neocortex. *J Comp Neurol*; 497: S. 436–450.
- Layfield, R., Fergusson, J., Aitken, A., Lowe, J., Landon, M., Mayer, R.J. 1996, Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease brains contain 14-3-3 proteins. *Neurosci Lett*; 209: S. 57–60.
- Leventer, R.J., Cardoso, C., Ledbetter, D.H., Dobyns, W.B. 2001, LIS1: from cortical malformation to essential protein of cellular dynamics. *Trends Neurosci* 24: S. 489–492.
- Lezak, M. 2004, Neuropsychological testing. Oxford, UK, Oxford University Press.
- Lipska, B.K. 2004, Using animal models to test a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*; 29: S. 282–286.
- Lipska, B.K., Peters, T., Hyde, T.M., Halim, N., Horowitz, C., Mitkus, S. et al. 2006, Expression of DISC1 binding partners is reduced in schizophrenia and associated with DISC1 SNPs. *Hum Mol Genet*; 15: S. 1245–1258.
- Liu, Y.L., Fann, C.S., Liu, C.M., Chen, W.J., Wu, J.Y., Hung, S.I. et al. 2006, A single nucleotide polymorphism fine mapping study of chromosome 1q42.1 reveals the vulnerability genes for schizophrenia, GNPAT and DISC1: association with impairment of sustained attention. *Biol Psychiatry*; 60: S. 554–562.
- Loehlin, J.C. 1992, Genes and Environment in Personality Development. Newbury Park, CA: Sage Publications, Inc.
- Loehlin, J.C., Horn, J.M., Willerman, L. 1989, Modeling IQ change: Evidence from the Texas Adoption Project. *Child Development* 60: S. 993–1004.
- Ma, L., Liu, Y., Ky, B., Shughrue, P.J., Austin, C.P., Morris, J.A. 2002, Cloning and characterization of Disc1, the mouse ortholog of DISC1 (Disrupted-in-Schizophrenia 1). *Genomics*; 80: S. 662–672.
- Marquis, J.P., Goulet, S., Dore, F.Y. 2006, Neonatal lesions of the ventral hippocampus in rats lead to prefrontal cognitive deficits at two maturational stages. *Neuroscience*; 140: S. 759–767.

Matarazzo, J.D. 1982, Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler. Bern, Stuttgart, Wien: Hans Huber.

McClearn, G.E., Johansson, B., Berg, S., Pedersen, N.L., Ahern, F., Petrill, S., Plomin, R. 1997, Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276: S. 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. *PersIndividDiffer* 27: S. 985-1014.

McGue, M. & Christensen, K. 2001, The heritability of cognitive functioning in very old adults: Evidence from Danish twins aged 75 years and older. *PsychAging* 16: S. 272-280.

Millar, J.K., Wilson-Annan, J.C., Anderson, S., Christie, S., Taylor, M.S., Semple, C.A. et al. 2000, Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet*; 9: 1415–1423.

Millar, J.K., Christie, S., Anderson, S., Lawson, D., Hsiao-Wei, Loh, D., Devon, R.S. et al. 2001, Genomic structure and localisation within a linkage hotspot of Disrupted In Schizophrenia 1, a gene disrupted by a translocation segregating with schizophrenia. *Mol Psychiatry*; 6: S. 173–178.

Millar, J.K., Christie, S., Porteous, D.J. 2003, Yeast two-hybrid screens implicate DISC1 in brain development and function. *Biochem Biophys Res Commun*; 311: S. 1019–1025.

Millar, J.K., Pickard, B.S., Mackie, S., James, R., Christie, S., Buchanan, S.R. et al. 2005, DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling. *Science*; 310: S. 1187–1191.

Millar, J.K., Wilson-Annan, J.C., Anderson, S., Christie, S., Taylor, M.S., Semple, C.A., Devon, R.S., Clair, D.M., Muir, W.J., Blackwood, D.H., Porteous, D.J. 2008, Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia *Hum Mol Genet* 9 9: S. 1415-23.

Miro, X., Perez-Torres, S., Puigdomenech, P., Palacios, J.M., Mengod, G. 2002, Differential distribution of PDE4D splice variant mRNAs in rat brain suggests association with specific pathways and presynaptical localization. *Synapse*; 45: S. 259–269.

Miyoshi K., Honda, A., Baba, K., Taniguchi, M., Oono, K., Fujita, T. et al. 2003, Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth. *Mol Psychiatry*.

- Morris, J.A., Kandpal, G., Ma, L., Austin, C.P. 2003, DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP1A, MIPT3, ATF4/5 and NUDEL: regulation and loss of interaction with mutation. *Hum Mol Genet*; 12: S. 1591–1608.
- Murstein, B.I. & Leibold, W.D. 1961, The role of learning and motor abilities in the Wechsler-Bellevue Digit-Symbol subtest. *EducPsycholMeasure* 21: S. 103-112.
- Niethammer, M., Smith, D.S., Ayala, R., Peng, J., Ko, J., Lee, M.S. et al. 2000, NUDEL is a novel Cdk5 substrate that associates with LIS1 and cytoplasmic dynein. *Neuron*; 28: S. 697–711.
- 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: S. 30-60.
- O'Donnell, J.M.& Zhang, H.T. 2004, Antidepressant effects of inhibitors of cAMP phosphodiesterase (PDE4). *Trends Pharmacol Sci*; 25: S. 158–163.
- Ogawa, F., Kasai, M., Akiyama, T. 2005, A functional link between Disrupted-In-Schizophrenia 1 and the eukaryotic translation initiation factor 3. *Biochem Biophys Res Commu*; 338: S. 771–776.
- Ostremova, N., Petrucelli, L., Farrer, M., Mehta, N., Choi, P., Hardy, J. et al. 1999, alpha-Synuclein shares physical and functional homology with 14-3-3 proteins. *J Neurosci*; 19: S. 5782–5791.
- Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R., Bullmore, E. 2005, N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping* 25: S. 46-59.
- Ozeki, Y., Tomoda, T., Kleiderlein, J., Kamiya, A., Bord, L., Fujii, K. et al. 2003, Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1): mutant truncation prevents binding to NudE-like (NUDEL) and inhibits neurite outgrowth. *Proc Natl Acad Sci USA* 100. S. 289-294.
- Palo, O.M., Antila, M., Silander, K., Hennah, W., Kilpinen, H., Soronen, P., Tuulio-Henriksson, A., Kieseppä, T., Partonen, T., Lönnqvist, J., Peltonejn, L., Paunio, T. 2007, Association of distinct allelic haplotypes of DISC1 with psychotic and bipolar spectrum disorders and with underlying cognitive impairments, *Hum Molec Genetics* Vol. 16, No. 20 S. 2517-2528.
- Paunio, T., Tuulio-Henriksson, A., Hiekkalinna, T., Perola, M., Varilo, T., Partonen, T. et al. 2004, Search for cognitive trait components of schizophrenia reveals a locus for verbal learning and memory on 4q and for visual working memory on 2q. *Hum Mol Genet*; 13: S. 1693–1702.
- Pawlik, K. 1966, Concepts in human cognition and aptitudes. In R.B. Cattell (Hrsg.) *Handbook of multivariate experimental psychology*. Chicago: Rand McNally.

Pedersen, N.L., Mc Cleary, G., Plomin, R., Nesselroade, Jr., Berg, S., Defaire, U. 1991, The Swedish Adoption Twin Study of Aging: an update. *Acta Genet Med Gemellol* 40 (1): S. 7-20.

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

Pedrotti, B., Colombo, R., Islam, K. 1994, Microtubule associated protein MAP1A is an actin-binding and crosslinking protein. *Cell Motil Cytoskeleton*; 29: S. 110–116.

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

Pickard, B.S., Thomson, P.A., Christoforou, A., Evans, K.L., Morris, S.W., Porteous, D.J. et al. 2007, The PDE4B gene confers sex-specific protection against schizophrenia. *Psychiatr Genet*; 17: S. 129–133.

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

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

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

Posner & Raichle, 1994, *Bilder des Geistes. Hirnforscher auf den Spuren des Denkens*. Spektrum Verlag.

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. *Behavior Genetics* 31: S. 567-579.

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

Posthuma, D., Baare, Wf., Hulshoff, Pol. He., Kahn, Rs., 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* 6 (2): S. 131-139.

Qu, M., Tang, F., Yue, W., Ruan, Y., Lu, T., Liu, Z. et al. 2007, Positive association of the Disrupted-in-Schizophrenia-1 gene (DISC1) with schizophrenia in the Chinese Han population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*.

Rapaport, Sr. 1953, Intellectual deficit in organics and schizophrenics. *J Consult Psychol* 17: S. 389-395.

Raven, J., Raven, J.C., Court, J.H. 1998, Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales. Oxford Psychologists Press, Oxford, UK.

Reinisch, V. 2007, Einfluss genetischer Polymorphismen im Interleukin-1 beta Gen auf kognitive Phänotypen. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät.

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

Richter, V. & Guthke, J. 1996, Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI); Handanweisung. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie.
Rohracher, H. 1965, Einführung in die Psychologie (9.Aufl.). Wien: Urban & Schwarzenberg.

Ross, M.E. & Walsh, C.A. 2001, Human brain malformations and their lessons for neuronal migration. *Annu Rev Neurosci* 24: S. 1041-1070.

Rujescu, D.; Hartmann, A.; Gonnermann, C.; Möller, H.-J.; Giegling, I. 2003, M129V variation in the prion protein may influence cognitive performance. *Mol Psychiatry* 8: S. 937-941.

Sasaki, S., Mori, D., Toyo-oka, K., Chen, A., Garrett-Beal, L., Muramatsu, M. et al. 2005, Complete loss of Ndel1 results in neuronal migration defects and early embryonic lethality. *Mol Cell Biol*; 25: S. 7812–7827.

Sasaki S., Shionoya, A., Ishida, M., Gambello, M.J., Yingling, J., Wynshaw-Boris, A. et al. 2000, A LIS1/NUDEL/cytoplasmic dynein heavy chain complex in the developing and adult nervous system. *Neuron*; 28: S. 681–696.

Schear, J. M. & Craft, R.B. 1989, Examination of the concurrent validity of the California Verbal Learning Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 3, S. 162-168.

Schurov, L., Handford, E.J., Brandon, N.J., Whiting, P.J. 2004, Expression of disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) protein in the adult and developing mouse brain indicates its role in neurodevelopment. *Mol Psychiatry*; 9: S. 1100–1110.

Schwenkmezger, P., Hodapp, V., Spielberger, C.D. 1992, Das State-Trait-Ärgerausdrucks- Inventar (STAXI). Handbuch. Bern: Huber.

Seidman L.J., Faraone S.V., Goldstein J.M. et al. 1999, Thalamic and amygdalahippocampal volume reduction in firstdegree relatives of patients with schizophrenia: an MRIbased morphometric analysis. *Biol. Psychiatry* 46, S. 941-954

Seidmann L.J., Faraone S.V., Goldstein J.M. et al. 2002, Left Hippocampal Volume as a Vulnerability Indicator for Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, S. 839-849

- Serpia, D., Matera, M., Dal Forno, G., Gravina, C., Masullo, C., Daniele, A., Binetti, G., Bonvicini, C., Squitti, R., Palermo, M., Davis, D., Antuono, P., Wekstein, D., Dobrina, A., Gennarelli, M., Fazio, V. 2005, Genotypes and haplotypes in the IL-1 gene cluster: analysis of two genetically and diagnostically distinct groups of Alzheimer patients. *Neurobiol Aging* 26 (4): S. 455-465.
- Shinoda, T., Taya, S., Tsuboi, D., Hikita, T., Matsuzawa, R., Kuroda, S. et al. 2007, DISC1 regulates neurotrophin-induced axon elongation via interaction with Grb2. *J Neurosci*; 27: S. 4–14.
- Small, S.A., Tsai, W.Y., DeLaPaz, R., Mayeux, R., and Stern, Y. 2002, Imaging hippocampal function across the human life span: Is memory decline normal or not? *Ann. Neurol.* 51: S. 290 -295.
- Spearman, Ch. 1904, "General intelligence", objectively determined and measured. *American journal of Psychology* 15: S. 201-293.
- St. Clair, D., Blackwood, D., Muir, W., Carothers, A., Walker, M., Spowart, G. et al. 1990, Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *The Lancet*, Volume 336, Issue 8706, S. 13-16.
- Steck, P. 1997, Psychologische Testverfahren in der Praxis - Ergebnisse einer Umfrage unter Testanwendern. *Diagnostica* 43: S. 267-284.
- Steiger, J.L., Bandyopadhyay, S., Farb, D.H., Russek, S.J. 2004, cAMP response element-binding protein, activating transcription factor-4, and upstream stimulatory factor differentially control hippocampal GABABR1a and GABABR1b subunit gene expression through alternative promoters. *J Neurosci*; 24: S. 6115–6126.
- Sternberg, R.J. 2000, The Holey Grail of General Intelligence, in *Science's Compass*. S. 399-401.
- Sternberg, R.J. & Powell, J.S. 1982, Theories of intelligence. In Sternberg, R.J. (Hrsg.), *Handbook of human intelligence*. Cambridge (UK): Cambridge University Press.
- Stern, E. & Guthke, J. 2001, *Perspektiven der Intelligenzforschung*. Lengerich: Pabst.
- Stern, W. 1911, *Intelligenzproblem und Schule*. Leipzig: Teubner.
- Stern, W. 1912, *Die psychologischen Methoden der Intelligenzprüfung und deren Anwendung an Schulkindern*, Leipzig: Barth.
- Süß, H.-M., Oberauer, K., Wittmann, W.W., Wilhelm, O., Schulze, R. 2002, Workingmemory capacity explains reasoning ability and a little bit more. *Intelligence* 30: S. 261-288.

- Tardito, D., Perez, J., Tiraboschi, E., Musazzi, L., Racagni, G., Popoli, M., 2006 Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of antidepressants: a critical overview. *Pharmacol Rev*; 58: S. 115–134.
- Taya, S., Shinoda, T., Tsuboi, D., Asaki, J., Nagai, K., Hikita, T. et al. 2007, DISC1 regulates the transport of the NUDEL/LIS1/14-3-3epsilon complex through kinesin-1. *J Neurosci*; 27: S. 15–26.
- Taylor, M.S., Devon, R.S., Millar, J.K., Porteous, D.J. 2003, Evolutionary constraints on the Disrupted in Schizophrenia locus *Genomics* 81 1: S. 67-77.
- Tewes, U. 1994, HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.
- Thomson (1), P.A., Harris, S.E., Starr, J.M., Whalley, L.J., Porteous, D.J., Deary, I.J. 2005, Association between genotype at an exonic SNP in DISC1 and normal cognitive aging. *Neurosci Lett*; 389: S. 41–45.
- Thomson (2), P.A., Wray, N.R., Millar, J.K., Evans, K.L., Hellard, S.L., Condie, A. et al. 2005, Association between the TRAX/DISC locus and both bipolar disorder and schizophrenia in the Scottish population. *Mol Psychiatry*; 10: S. 657–668, 616.
- Thurstone, L.L. 1938, Primary mental abilities (Vol1). Chicago: Psychometr. Monogr.
- Toga, A.W. & Thompson, P.M. 2005, Genetics of brain structure and intelligence. *AnnuRevNeurosci* 28: 1-23.
- Tomppo, L., Hennah, W., Lahermo, P., Loukola, A., Ekelund, J., Partonen, T. et al. 2006, Association evidence from NUDEL and PDE4D support the DISC1-pathway concept in the etiology of schizophrenia. *American journal of medical genetics*; 141B: S. 717
- Toyo-oka, K., Shionoya, A., Gambello, M.J., Cardoso, C., Leventer, R., Ward, H.L. et al. 2003 14-3-3epsilon is important for neuronal migration by binding to NUDEL: a molecular explanation for Miller-Dieker syndrome. *Nat Genet*; 34: S. 274–285.
- Tsai, S.J., Hong, C.-J., Yu, Y.W., Chen, T.J. 2004, Association study of a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females. *Neuropsychobiology* 49: S. 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: S. 623-628.
- Undheim, J. O. & Horn, J. L. 1977, Critical evaluation of Guilford's Structure-of-Intelligence-Theory. *Intelligence* 1: S. 65-81.

- Vernon, P.A., Wickett, J.C., Banzana, P.G., Stelmack, R.M. 2000, The neuropsychology and psychophysiology of human intelligence. Cambridge: Sternberg, R.J.: Handbook of Intelligence, Cambridge University Press.
- Vernon, P.E. 1950, The structure of human abilities. London: Methuen.
- Vernon, P.E. 1965, Ability factors and environmental influences. American Psychologist 20: S. 723-733.
- Vink, J.M. & Boomsma, D.I. 2002, Gene finding strategies. Biological Psychology 61: S. 53-71.
- Vogt, B.A., Finch, D.M., Olson, C.R. 1992, Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. Cerebral Cortex. 2: S. 435-443.
- Weber, H. & Westmeyer, H. 2001, Die Inflation der Intelligenzen. In: Stern, E. & Guthke, J.(Hrsg.). Perspektiven der Intelligenzforschung. Lengerich: Pabst Science Publishers.
- Wechsler, D. 1939, Measurement of Adult Intelligence. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Wechsler, D. 1997, WMS-III administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. 1987, WMS-R: Wechsler Memory Scale - Revised (Manual). San Antonio: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. 1964, Die Messung der Intelligenz Erwachsener (3.unveränderte Auflage). Bern: Huber.
- Weinberger, D.R. 1999, Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. Biol. Psychiatry 45, S. 395-402.
- Wittchen, 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, SKID 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: S. 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., Boomsma, D. 2000, Genetics of Cognition: Outline of a Collaborative Twin Study. Twin Research 4 (1): S. 48-56.

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

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

Zimmermann, I., Woo-Sam, J., Glaser, A. 1973, Clinical Interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale, New York: Grune & Stratton.

8 Danksagung

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 Prof. Dr. med. Dan Rujescu für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Forschungsgruppe, sowie bei Frau Dr. Ina Giegling für Betreuung, Korrekturlesen und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse.

Ein ganz großes Dankeschön geht an Frau Dr. Annette Hartmann für die unermüdlich, prompte Beantwortung meiner vielen Fragen und die hilfreichen und zeitnahen Korrekturen.

Ein herzlicher Dank gilt auch Frau Dipl. Psych. Heike Konnerth, die mich bei den praktischen Aufgaben betreut hat und mir ebenfalls bei allen Fragen zur Seite stand.

Ebenso geht mein Dank an alle Probanden, die sich als Teilnehmer für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Durch meinen Mann Jörg Wiesner habe ich von dieser Promotionsmöglichkeit erfahren. Ihm gilt mein größter Dank, da er mir die Arbeit nicht nur finanziell, sondern v.a. durch seine kompetente Unterstützung beim Verstehen der englischsprachigen Fachliteratur, dem Korrekturlesen und der Beantwortung meiner unzähligen Fragen erst ermöglicht hat.

9 Lebenslauf

Andrea Katrin Wiesner-Pommer

geborene Pommer

geboren: 25. Juni 1972 in Forchheim/Oberfr.

Adresse: Eduard-Schmid-Str. 16, 81541 München

Schulbildung:

1979 - 1983: Grundschule in Forchheim

1983 - 1992: Ehrenbürg-Gymnasium in Forchheim, Abschluss Abitur

1992 - 1994: Tanzausbildung in Erlangen

Studium:

Sonderpädagogik

SS 1994 -WS 95/96: Studium der Sonderschulpädagogik an der Ludwig-Maximilians-Universität München und Universität Bamberg

Zahnmedizin

SS 2002 – 30.1.08: Studium der Zahnmedizin an der Universität Ulm und der Ludwig-Maximilians-Universität München,
Abschluss Staatsexamen

Ausbildung:

1996 - 1999: Ausbildung zur Krankenpflegerin bei der Schwesternschaft des Bayerischen Roten Kreuzes in München

Berufstätigkeit:

1999-April 02: Angestellte des BRK München in den Abteilungen
Anästhesie, Intensivmedizin und Notaufnahme

seit April 2008: Vorbereitungsassistentin in verschiedenen Zahnarztpraxen