

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

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

**Der Einfluss genetischer Polymorphismen im Prionprotein-Gen auf
kognitive Phänotypen**

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

vorgelegt von
Tanja Schulz

aus
München

2011

Mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Hans Kretzschmar
Priv. Doz. Dr. Stefan Lichtenthaler

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

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2011

*» denn gestern ist nur ein traum und morgen nur eine vision -
aber heute gut gelebt macht jedes gestern zu einem traum des glücks
und jedes morgen zu einer vision der h o f f n u n g «
(kalidasa)*

meiner familie

1	Zusammenfassung.....	1
2	Einleitung.....	3
2.1	Intelligenz und Kognition.....	3
2.1.1	Begriffsbestimmung.....	3
2.1.2	Intelligenzstrukturforschung.....	5
2.1.3	Intelligenzmessung.....	13
2.2	Kognitive Fähigkeiten und Genetik.....	16
2.2.1	Intelligenz und quantitative Genetik.....	16
2.2.1.1	Forschungsansätze der quantitativen Genetik.....	16
2.2.1.2	Ergebnisse der Heritabilitätsforschung.....	17
2.2.1.3	Einflussfaktoren der Heritabilität.....	20
2.2.1.4	Morphologische Grundlagen.....	21
2.2.2	Molekulargenetik und Intelligenz.....	22
2.2.3	Kandidatengene der Intelligenz.....	26
2.3	Prionen und Prion Protein.....	30
2.3.1	Entdeckung der Prionen.....	30
2.3.2	Synthese und Struktur des Prion Proteins.....	32
2.3.3	Vorkommen des zellulären Prion Proteins.....	34
2.3.4	Potentielle Funktionen des Prion Proteins.....	34
2.3.5	Funktionen des Prion Proteins im Nervensystem.....	36
2.3.6	Einfluss des Prion Protein auf Gedächtnis und Lernen.....	37
2.3.7	Genetische Polymorphismen des Prion Proteins.....	39
2.3.8	Prion Polymorphismus M129V und Psychiatrische Krankheiten.....	40
2.3.9	Prion Polymorphismus M129V und kognitive Fähigkeiten.....	42
2.4	Fragestellung.....	43
3	Material und Methoden.....	44
3.1	Studienmodalitäten.....	44
3.1.1	Probandenkollektiv.....	44
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	44
3.1.3	Auswahlverfahren.....	45
3.1.4	Neuropsychologische Testverfahren.....	47

3.2	Klinische Datenerhebung.....	50
3.2.1	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991	50
3.2.2	Testmodalitäten	50
3.2.3	Teststruktur.....	51
3.2.4	Testauswertung.....	55
3.3	Molekularbiologische Analyse	57
3.3.1	DNA-Extraktion	57
3.3.2	DNA Konzentrations- und Reinheitsbestimmung.....	59
3.3.3	Genotypisierung	60
3.3.4	Statistische Analyse.....	65
4	Ergebnisse	67
4.1	Analyse des Genotyps mit dem Prion Protein M129V Polymorphismus.....	67
4.2	Analyse der Allelfrequenz	71
4.3	Analyse der Methionin-Träger	74
4.4	Analyse der Valin-Träger	77
5	Diskussion.....	80
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	80
5.2	Inhaltliche Interpretation der Ergebnisse.....	80
5.3	Diskussion der Methoden	82
5.4	Diskussion der Ergebnisse.....	90
5.5	Ausblick auf zukünftige Untersuchungen.....	93
6	Abkürzungen und Fachbegriffe	96
7	Literaturverzeichnis	98
8	Danksagung.....	122

1 Zusammenfassung

Prionenerkrankungen sind gekennzeichnet durch die Akkumulation von abnormal gefalteten Prion Proteinen im Gehirn. Hauptcharakteristika sind neben neurologischen Symptomen kognitive Funktionseinbußen, die zu Beginn der Erkrankung hauptsächlich zurückgeführt werden auf den Mangel an physiologischem Prion Protein. Dieses wird vor allem im Gehirn exprimiert und scheint essentiell zu sein für eine Vielzahl an Funktionen im zentralen Nervensystem. Das Prionprotein-Gen auf Chromosom 20 stellt somit ein mögliches Kandidatengen für die Varianz der Kognition dar. Auch wenn die genauen physiologischen Mechanismen weiterhin unklar sind, so scheint zelluläres Prion Protein essentiell zu sein, für diverse kognitive Funktionen und Gedächtnisleistungen.

Kognitive Fähigkeiten des Menschen sind sehr variabel und werden neben Umweltfaktoren zu einem Großteil genetisch determiniert. In dieser Arbeit wurde eine natürlich auftretende genetische Variation im Prionprotein-Gen untersucht. Das jeweilige Allel im Prionprotein-Gen kodiert entweder für die Aminosäure Methionin oder Valin an Codon 129 des Proteins. Je nach vorhandener Aminosäure im Protein kommt es zu einem Strukturwandel mit veränderten Proteineigenschaften. Dieser Basenaustauschpolymorphismus zeigte bereits eine funktionelle Relevanz auf den phänotypischen Verlauf bei den humanen Prionenerkrankungen.

Welchen Einfluss der Polymorphismus M129V auf die kognitiven Leistungen bei gesunden Probanden hat, wurde in der vorliegenden Arbeit an 376 gesunden Freiwilligen mittels Intelligenzmessung mit Hilfe des Hamburg-Wechsler-Intelligentests für Erwachsene, revidierte Version, sowie Bestimmung des Polymorphismus untersucht. Die statistische Analyse des Basenaustausches bestätigte hierbei das Prion Protein als Kandidatengen der Kognition. Probanden mit dem Valin Allel erzielten signifikant bessere Leistungen im Gesamt-IQ, Handlungs-IQ und den Verbaltests für Rechnerisches Denken, Gemeinsamkeiten finden sowie den Handlungstests Mosaiktest und Zahlen-Symbol-Test.

Bisherige Veröffentlichungen assoziierten den Basenaustausch M129V mit der kognitiven Funktion und deren Verlauf über die Zeit bei älteren Menschen, bei Alzheimer Erkrankten und Down-Syndrom Patienten, sowie mit Gedächtnisleistungen. Die Resultate dieser Publikationen sind konsistent hinsichtlich eines schlechteren Abschneidens des homozygoten Genotyps für Valin. Hirnmorphologische Studien sowie die Untersuchung der kognitiven Funktion bei psychotischen Patienten, assoziierten den homozygoten Genotyp Val/Val mit einer besseren Leistung in neurokognitiven Test wie die vorliegende Arbeit.

Die veröffentlichten Studien unterscheiden sich bezüglich der Einschlusskriterien sowie der verwendeten neuropsychiatrischen Testung zur Bestimmung des Intelligenzniveaus. Es ist möglich, dass der jeweilige Polymorphismus M129V in unterschiedlicher Weise die

zahlreichen kognitiven Aspekte moduliert und es folglich zu verschiedenen Ergebnissen in Bezug auf die verwendete Intelligenzdiagnostik kommt. Weitere Studien mit einheitlicheren Einschlusskriterien und gleichförmiger neuropsychiatrischer Testung zur Bestimmung des Intelligenzniveaus sind notwendig, um zu klären, in welcher Relation der jeweilige Basenaustauschpolymorphismus M129V zum Phänotyp steht.

2 Einleitung

2.1 Intelligenz und Kognition

2.1.1 Begriffsbestimmung

Schon die alten Griechen und andere hochentwickelte Kulturen kannten interpersonelle Differenzen und intellektuelle Unterschiede. Es finden sich 4000 Jahre alte chinesische Überlieferungen über intellektuelle Testverfahren zur Auswahl von Beamten. Anwärter des höheren Staatsdienstes mussten sich in den fünf Künsten Musizieren, Bogenschießen, Reiten, Schreiben und Rechnen bewähren (Amelang et al. 2006).

Der Begriff Intelligenz (lat. »intelligentia«, die Einsicht, das Erkenntnisvermögen oder der Sinn), der bis Ende des 19. Jahrhunderts gleichgesetzt wurde mit dem ganzen menschlichen Wesen, der Seele, dem Empfinden, Assoziieren, Willen und Bewusstsein. Das Stichwort Intelligenz war bis dahin nicht in psychologischen Handbüchern verzeichnet (Blöink 2006). Ihre moderne Bedeutung, erlangte die Intelligenz erst mit der Einführung der ersten Testung durch Binet und Simon im Jahr 1905. Binet definierte sie so: *»Es scheint, dass der Intelligenz eine fundamentale Fähigkeit zugrunde liegt, deren Änderung oder deren Fehlen die allergrößte Bedeutung für das praktische Leben hat. Diese Fähigkeit setzt sich zusammen aus Urteilskraft, auch Vernunft genannt, praktischem Sinn, Initiative, der Fähigkeit, sich Gegebenheiten anzupassen. Gut urteilen, gut verstehen, gut denken, das sind die hauptsächlichen Aktivitäten der Intelligenz«* (Binet & Simon 1905). Auch Wechsler akzentuierte 1944 mit seiner Definition das Universelle der Intelligenz für die Bewältigung des Lebens: *»Intelligenz ist ein hypothetisches Konstrukt, ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinander zu setzen«* (Wechsler 1939). Andere Autoren betonten eher die Neuartigkeit der zu überwindenden Aufgaben. So definierte Stern: *»Intelligenz ist die allgemeine Fähigkeit eines Individuums, sein Denken bewusst auf neue Forderungen einzustellen; sie ist die allgemeine geistige Anpassungsfähigkeit an neue Aufgaben und Bedingungen des Lebens«* (Stern 1912).

An diesen gesetzten Definitionen wird jedoch kritisiert, dass es sich bei den verwendeten Begriffen wie »vernünftig«, »zweckvoll«, »produktiv« oder »erfolgreich« um sinngleiche, ähnliche Attribute handelt, die mit Intelligenz gleichgesetzt werden könnten und es sich somit um aussaglose Tautologien handelt (Amelang et al. 2006). Dadurch wurde eine operationale

Definition der Intelligenz angeregt, d. h. Intelligenz definiert sich über das, was empirisch experimentell gemessen werden kann. Boring zog daraus 1923 die leicht ironische Konsequenz: »Intelligenz ist das, was der Intelligenztest misst« (Boring 1923).

Das Bedeutungsspektrum der Intelligenz über Definitionen zu erfassen, ist vor allem in der Intelligenztestung sinnvoll, um Aussagen über das Gemessene zu ermöglichen. Diesem definitorischen Verständnis steht das Konstrukt-Verständnis gegenüber. Intelligenz wird heute im allgemeinen als ein komplexes Konstrukt aufgefasst, welches durch eine Vielzahl verschiedene geistige Fähigkeiten gekennzeichnet ist, die sich allerdings der direkten Beobachtung entziehen und nur indirekt durch messbare Sachverhalte erschlossen werden können (Brocke & Beauducel 2001).

Roth bemühte sich jüngst um eine gemeinsame Essenz aus Konstrukt und Definitionen. Er fasst Intelligenz zusammen als ein aus beobachtbaren Handlungen erschlossenes Konstrukt, bei dem es sich nicht um ein real existierendes Phänomen handelt. Die unter dem Terminus Intelligenz summierten Bedingungsbeziehungen, sollten als mehr oder weniger zusammenfassbare, differenzierte Einzelfunktionen gesehen werden. Weiterhin ist intelligentes Verhalten abhängig von der Funktionsfähigkeit des Zentralnervensystem (ZNS). Zudem ist es wichtig, die Beobachtungen im Kontext der jeweiligen Umwelt des Individuum zu interpretieren (Roth 1998a). Diese Annahmen komplementierten Stern und Guthke mit folgenden, allgemein akzeptierten Feststellungen. Intelligenz ist ein stabiles Persönlichkeitsmerkmal, welches sich in der hohen Langzeitstabilität von Testleistungen bestätigt. Ist ein Zugang zu Lerngelegenheiten gegeben, können mindestens 50 % der Varianz der Intelligenzleistung durch genetische Unterschiede erklärt werden. Es wird eine aufklärbare, zerebrale Grundlage für die Unterschiede in der Intelligenz angenommen. Wissenserwerb und Nutzung der kognitiven Fähigkeiten ist maßgeblich von kulturellen Gegebenheiten und individueller Situation beeinflusst (Stern & Guthke 2001).

Ein weiterer Terminus im Zusammenhang mit Intelligenz ist Kognition (lat. »cognitio«, Erkennen, Erkenntnis). Dieser Begriff stellt einen wichtigen Oberbegriff für alle Formen des Erkennens und Wissens dar. Kognition vereint eine Vielzahl höherer geistiger Prozesse und bezieht sich sowohl auf den Inhalts- als auch auf den Prozessaspekt. Intelligenz ist eine wesentliche Komponente der Kognition. Weitere kognitive Fähigkeiten sind Wahrnehmung, Lernen, Gedächtnis, Denken, Aufmerksamkeit und Sprache (Zimbardo & Gerrig 2008). Einen Überblick bietet Abbildung 1.

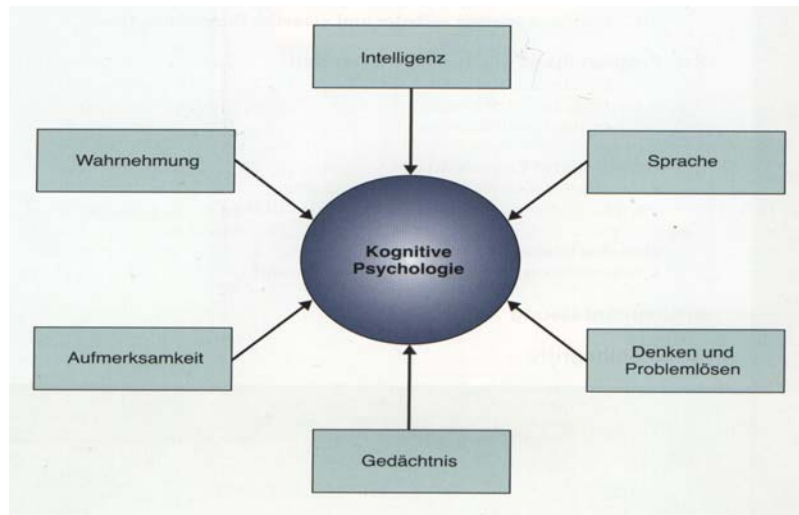


Abbildung 1: Überblick über die verschiedenen Bereiche der Kognition (Zimbardo & Gerrig 2008).

2.1.2 Intelligenzstrukturforschung

Intelligenztheorien sind eng verknüpft mit der Entwicklung von Messverfahren, denn zu Beginn der Strukturforschung handelte es sich um Ergebnisse, die aus der Intelligenztestung hervorgingen. Mit zunehmendem Erkenntnisgewinn wurde später auch der umgekehrte Weg verfolgt (Blöink 2006). Aus den zahlreichen postulierten Strukturmodellen sollen einige exemplarisch für die jeweilige Forschungsrichtung und Etappe vorgestellt werden. Die verschiedenen Strukturmodelle werden dabei einer monistischen oder pluralistischen Sichtweise der Intelligenz zugeordnet. Die pluralistischen Modelle folgen einer evolutorischen Untergliederung (Sternberg & Powell 1982). Einen Überblick über die vorgestellten Modelle gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Strukturmodelle der Intelligenz

	Jahr	Begründer	Strukturmodelle
monistisch	1905	Binet und Simon	Ein-Faktoren-Modell
	1904	Spearman	Zwei-Faktoren-Modell
Intelligenzmodelle mit mehreren gemeinsamen Faktoren			
Sichtweise der Intelligenz	1938	Thurston	Mehrfaktoren-Modell
	1967	Guilford	Structure of Intellect-Modell
	1983	Gardner	Modell multipler Intelligenzen
Hierarchische Intelligenzmodelle			
pluralistisch	1963	Catell	Hierarchisches Modell der fluiden- & kristallinen Intelligenz
	1964	Wechsler	Hierarchisches Modell der allgemeinen Intelligenz
	1965	Vernon	Hierarchisches Modell mit vier Ebenen
Integrative Intelligenzmodelle			
	1982	Jäger	Berliner Intelligenzstrukturmodell
	1993	Caroll	Drei-Schichten-Modell

Ein-Faktoren-Modell von Binet

In den monistischen Intelligenzmodellen besteht die Annahme, dass es sich bei der Intelligenz um eine globale homogene Fähigkeit handelt. Das erste dieser Art, ist das Ein-Faktoren-Modell oder auch Stufenleitermodell der Intelligenz nach Binet und Simon. Dieses 1905 entwickelte Testverfahren beschreibt die Intelligenz durch eine einzelne Indexzahl, dem Intelligenzalter. Entsprechend spricht Binet in seiner Intelligenzdefinition auch von »einer fundamentalen Fähigkeit« (Blöink 2006). Die noch heute verwendeten Binet-Skalen sind nach dem Ein-Faktoren-Modell konzipiert (Zimbardo & Gerrig 2008).

Spearman's Zwei-Faktoren-Modell

Ein weiteres globales Strukturmodell stammt von Spearman aus dem Jahre 1904. Er kommt zu dem Schluss, dass allen geistigen Leistungen ein gemeinsamer Faktor, der Generalfaktor (*g*-Faktor), zugrunde liegt. Neben *g* für die allgemeine Intelligenz postuliert er zusätzliche spezifische Faktoren, die voneinander unabhängig sind. Sie sind verantwortlich für die nicht durch den *g*-Faktor erklärbare Testvarianz. Dem zufolge fließt in jedes Testergebnis zum einen der Generalfaktor *g*, zum anderen nicht näher spezifizierte Spezialfaktoren, so dass von einem Zwei-Faktoren-Modell oder auch einem Generalfaktorenmodell gesprochen wird. Der *g*-Faktor ist ein zentraler Bestandteil aller Intelligenztests, die einen Gesamtpunktwert ermitteln, welcher häufig als Intelligenzquotient (IQ) bezeichnet wird (Blöink 2006). Durch statistische Analyse ist es möglich, die *g*-Faktorladung einzelner Intelligenztests zu berechnen (Conrad 1983). Ein Verfahren mit besonders hoher *g*-Faktorsättigung ist der Progressive Matrizentest von Raven (Raven 1938-1960, Raven 1943-1965).

Pluralistische Modelle

Im weiteren historischen Verlauf haben sich zunehmend Strukturmodelle mit einer pluralistischen Sichtweise durchgesetzt. Es findet sich eine Unterteilung in Modelle, die eine funktionale, strukturelle und kausale Überlappung der multiplen Fähigkeiten zulassen. Diesen gegenüber stehen Modelle mit einer hierarchischen Struktur, d. h. die multiplen Fähigkeiten sind einander übergeordnet und voneinander unabhängig. Als Weiterentwicklung dieser Intelligenztheorien finden sich integrative Modelle, die sowohl hierarchische Elemente beinhalten, als auch strukturelle Überlappungen zulassen (Sternberg & Powell 1982).

Mehrfaktoren-Modell von Thurstone

Dem von Spearman vorgeschlagenen Zwei-Faktoren-Modell steht das Mehrfaktoren-Modell von Thurstone gegenüber. Im Jahr 1938 publizierte Thurstone anstatt eines einzigen *g*-Faktors mehrere verschiedene, voneinander unabhängige Faktoren. Er kam zu dem Schluss, dass es

sieben Primärfaktoren der Intelligenz gibt. Zu diesen zählen Merkfähigkeit, Wortverständnis und Wortflüssigkeit, Wahrnehmungs- und Auffassungsvermögen, Rechenfähigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen und schlussfolgerndes Denken. Bei der Annahme, mehrerer weitgehend voneinander unabhängiger Faktoren, ist es nicht möglich, einen einzelnen Kennwert der Intelligenz zu ermitteln, sondern es entsteht durch die differenzierte Interpretation der Leistung der Primärfaktoren ein Intelligenzprofil (Guthke 1999). Das Primärfaktorenmodell ist die Grundlage für den Intelligenz-Struktur-Test (IST, Amthauer et al. 1999) und das Leistungs-Prüf-System (LPS, Horn 1962).

Guilfords »Structure of Intellect«

Im Gegensatz zu Thurstone und Spearman, die ihre Intelligenztheorie aus den Ergebnissen vorhandener Intelligenztestungen folgerten, schlug Guilford den umgekehrten Weg ein. Das von ihm im Jahr 1959 postulierte »Structure of Intellect« Modell (vgl. Abbildung 2), ging einer theoretischen Überlegung hervor, die er im folgendem faktorenanalytisch zu belegen versuchte (Guilford 1968).

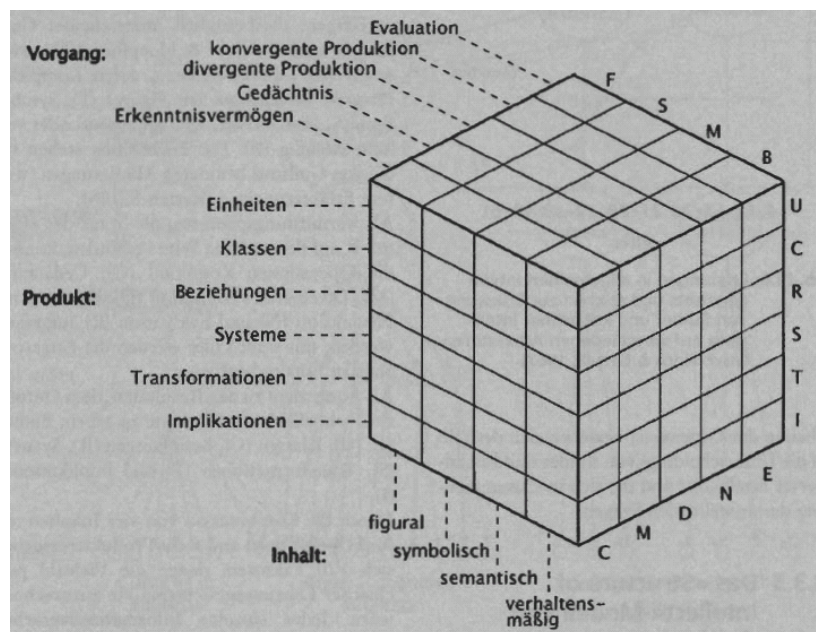


Abbildung 2: Guilfords »Structure of Intellect« (Guilford 1968).

Sein Modell kann als ein Informationsverarbeitungsmodell angesehen werden. Er klassifiziert in die Leistungsbereiche Inhalt, Operation und Produkt. Es werden vier inhaltliche Aufgabenbereiche definiert: figural, symbolisch, semantisch und verhaltensmässig. Weiterhin werden fünf Operationsarten unterschieden: Kognition, Gedächtnis, konvergentes Denken, divergentes Denken und Evaluation und sechs Produkte benannt: Einheiten, Klassen, Relationen, Systeme, Transformationen, Implikationen. Aus der Kombination der einzelnen Elemente der drei Bereiche ergeben sich 120, von einander unabhängige, Primärfaktoren

(4x5x6). Jeder dieser Primärfaktoren stellt einen Intelligenzfaktor dar, der entsprechend in einem Test erfasst und überprüft werden soll. Dies lies sich jedoch in der Praxis aufgrund eines unverhältnismäßig hohen zeitlichen so wie personellen Aufwand nicht realisieren. Auch die von Guilford explizit geforderte Unabhängigkeit der Einzelfaktoren konnte wissenschaftlich nicht nachgewiesen werden (Undheim & Horn 1977, Caroll 1993).

Modell multipler Intelligenzen von Gardner

Mehrere gemeinsame Faktoren sind ebenfalls die Grundlage einer der neueren Intelligenztheorien von 1983. Gardner vertritt die Ansicht von acht gleichgewichtigen, unabhängigen Intelligenzen. Er unterscheidet zwischen logisch-mathematischer, linguistischer, naturalistischer, musikalischer, räumlicher, kinästhetischer, interpersonaler sowie intrapersonaler Ausprägung der Intelligenz. Der Wert jeder Fähigkeit wird durch kulturelle Hintergründe determiniert, je nachdem was in der entsprechenden Gesellschaft für nützlich, notwendig oder schätzenswert gehalten wird. Nach Gardner sind in westlichen Kulturen die logisch-mathematische sowie die linguistische Intelligenz von Wichtigkeit und werden gefördert. In nichtwestlichen Gesellschaften sind dagegen andere Qualitäten gefordert und werden geschätzt. Beispielsweise auf den Inseln von Mikronesien die kinästhetische und räumliche Intelligenz, oder in Japan die interpersonale Intelligenz (Gardner 1993).

Hierarchische Intelligenzmodelle

Aus dem Generalfaktormodel Spearman's und den Modellen, die auf mehreren gemeinsamen Intelligenzbestimmenden Elementen beruhen, entwickelten sich hierarchische Strukturmodelle. Auf unterster Ebene finden sich hier spezifische, nur den jeweiligen Test kennzeichnende Faktoren. Diese werden in der darüber liegenden Ebene zu Gruppenfaktoren zusammengefasst. An der Spitze findet sich *g*. Die einzelnen Faktoren sind nicht unabhängig voneinander, sondern untergeordnete Faktoren sind jeweils abhängig von den übergeordneten Gruppenfaktoren. Der *g*-Faktor findet sich an der Stelle des höchsten Allgemeinheitsgrads (Roth 1998b, Amelang et al. 2006).

Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz

Cattell, ein Schüler Spearman's, postulierte als erster ein hierarchisches Intelligenzmodell mit drei Ebenen. Von besonderem Interesse haben sich hierbei die Faktoren der zweiten Ebene erwiesen. Cattell unterscheidet zwischen kristalliner und fluider Intelligenz und begünstigte hierdurch entwicklungstheoretische Beobachtungen der Intelligenz. Unter fluider Intelligenz definierte er die vererbte, nicht von der Umwelt beeinflussbare geistige Fähigkeit, sich in neuen Situationen zurechtzufinden und neuartige Probleme zu lösen. Die fluide Intelligenz ist

weitgehend unabhängig von vorheriger Lernerfahrung. Im Gegensatz hierzu wird die kristalline Intelligenz als die umweltbedingte Komponente geistigen Leistungsvermögens charakterisiert, die auf kumulierenden Effekten vorausgegangenen Lernens beruht bzw. durch den Einfluss der Umwelt mitbestimmt wird (Cattell 1963). Die beiden Hauptfaktoren sind abhängig von mehreren Primärfaktoren (Abbildung 3), die einen weiteren übergeordneten Faktor mit größerem Allgemeingrad voraussetzen. Dieser Faktor $g_{f(h)}$ (*fluid intelligence - historical*) entspricht Spearman's g -Faktor. Weiterhin finden sich in seinem Modell noch Interessensfaktoren (*interest historical, interest present*) und Gedächtnisfaktoren (*memory historical, memory present*).

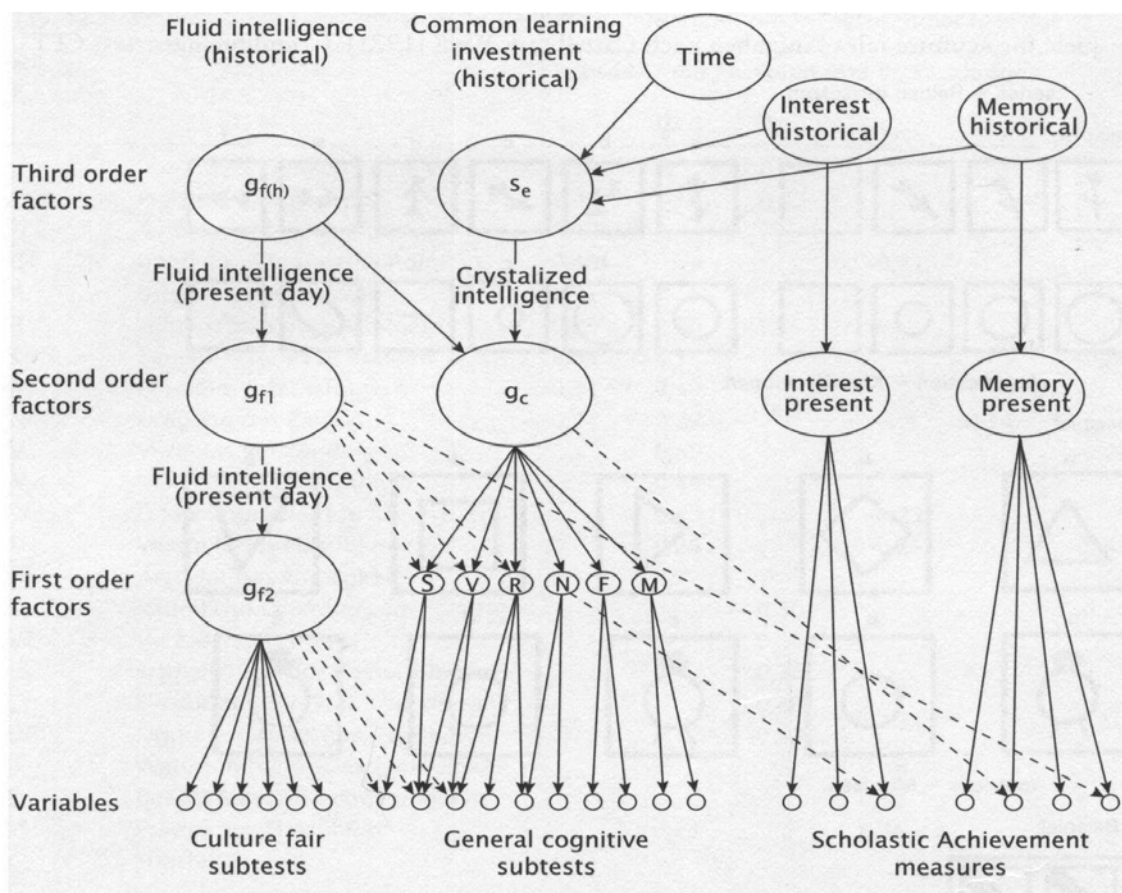


Abbildung 3: Catells Modell der Intelligenz. Pfeile verdeutlichen die Richtung der Wirkung, durchgezogene Linien stellen einen stärkeren Einfluss dar. g_f = *general fluid ability factor*, g_c = *general crystallized ability factor*, $g_{f(h)}$ = *fluid intelligence - historical*, s_e = schulische und erzieherische Erfahrungen (Amelang et al. 2006).

Modell der Verbal und Handlungsintelligenz

1964 postulierte Wechsler ein weiteres hierarchisches Strukturmodell in dem er sich explizit auf Alexanders Vorstellungen von 1935 bezieht (Alexander 1935, Matarazzo 1982). Wechsler geht wie Spearman von einer allgemeinen Intelligenz aus, die bei ihm an der Spitze steht. Auf zweiter Ebene unterteilt sich dieses Modell in Verbal- und Handlungsintelligenz, die sich in der

dritten Ebene in spezielle Komponenten ausdifferenzieren. Auf dritter Ebene finden sich zudem nicht intellektuelle globale Faktoren, die durch Testung nicht näher quantifizierbar sind (Wechsler 1964, Conrad 1983). Der weit verbreitete Wechsler-Intelligenztest basiert auf diesem Strukturmodell. Die deutsche Adaption findet sich unter der Bezeichnung Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene (HAWIE). Weiterhin existierten an das Alter angepasste Versionen für Kinder. Die Abbildung 4 zeigt eine graphische Darstellung des Intelligenzmodells.

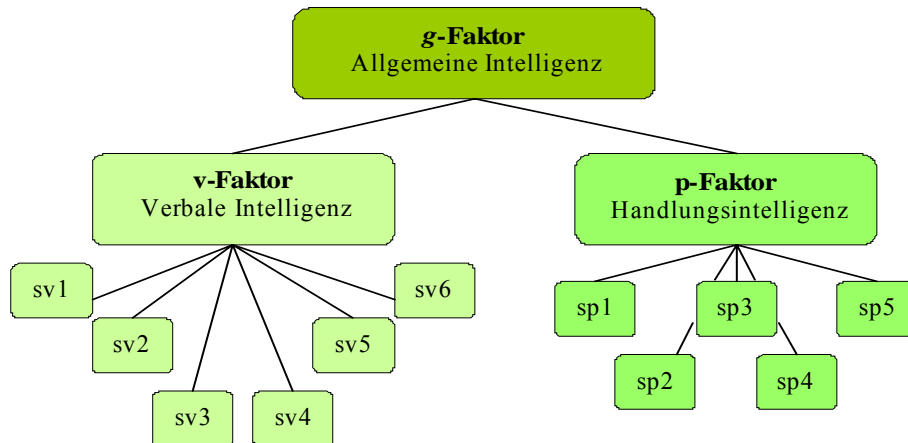


Abbildung 4: Intelligenzmodell nach Wechsler

Modell von Vernon

Ein weiteres hierarchisches Modell stammt von Vernon aus dem Jahr 1965, das sich ebenso auf Spearman's Generalmodell bezieht. Es finden sich bei diesem Modell vier einander untergeordnete Ebenen. Ausgehend vom g-Faktor, der die allgemeine Intelligenz auf der ersten Ebene präsentiert, werden durch hierarchische Faktorenanalyse Gruppenfaktoren mit geringerem Allgemeinheitsgrad bestimmt (Abbildung 5).

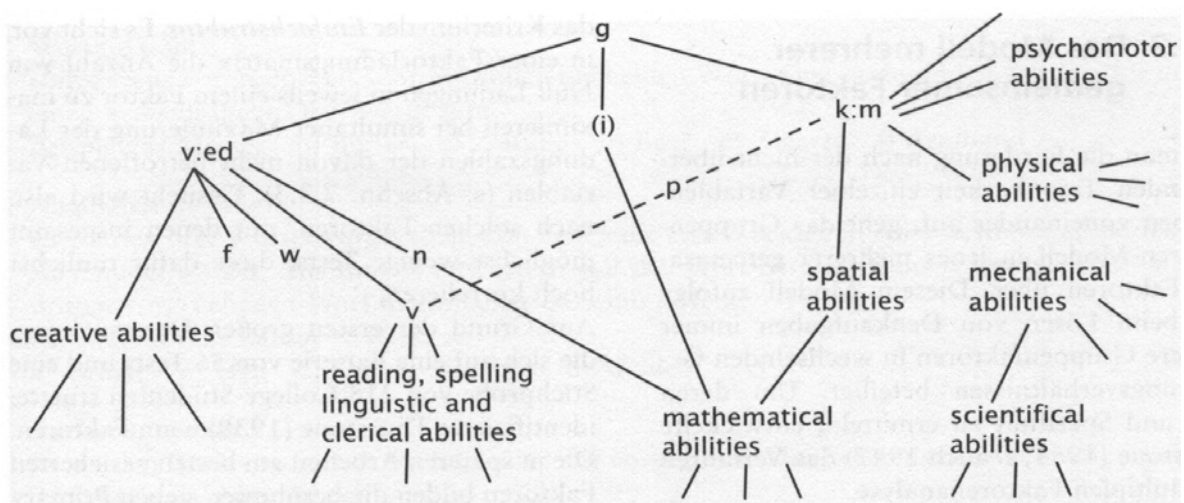


Abbildung 5: Hierarchisches Intelligenzmodell von Vernon. Die allgemeine Intelligenz g steht an der Spitze. Auf zweiter Ebene finden sich die zwei Hauptfaktoren Sprachverständnis (v:ed, verbal-educational) und motorische Fähigkeit mit räumliches Denken (k:m, spatial and motor abilities) (Vernon 1965).

Auf zweiter Ebene finden sich die Hauptfaktoren Sprachverständnis und motorische Fähigkeiten, sowie räumliches Denken. Ebene drei gliedert sich in die Untergruppenfaktoren Wahrnehmungsgeschwindigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen, kreative, literarische, linguistische, motorische und mathematisch-technische Fähigkeiten. Die den entsprechend Test charakterisierenden Faktoren finden sich auf der untersten Ebene (Vernon 1950, Vernon 1965, Amthauer et al. 1999).

Interessanterweise gibt es zahlreiche Hinweise, dass Vernons Hauptfaktoren mit der Dominanz einer der beiden Hirnhemisphären in Zusammenhang gebracht werden können. Die rechte Hirnhälfte steht dabei für konfigural-räumliche und synthetische Fähigkeiten und die linke für sprachlich-analytischen Funktionen (Amelang et al. 2006).

Integrative Intelligenzmodelle

Es lässt sich eine Vielzahl möglicher Intelligenzkonzepte in der Strukturforschung finden. Bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Generalität der Konstrukte, vermindert sich die Unübersichtlichkeit jedoch deutlich (Süß 2001). Zwei neuere Intelligenzmodelle sollen hier vorgestellt werden, die durch einen integrativen Ansatz eine Homogenisierung der bisherigen Forschungsergebnisse bewirkten.

Drei-Schichten-Modell von Carroll (Three Stratum Model).

Nach Reanalyse aller verfügbaren Korrelationsmatrizen aus der Intelligenzstrukturforschung, entwickelte Carroll ein hierarchisches Modell mit drei Ebenen. Die Spitze stellt die allgemeine Intelligenz dar, die er mit zahlreichen Forschungsergebnissen belegt (Carroll 1993). In der zweiten Schicht charakterisiert er acht Subkonstrukte, bestehend aus fluider und kristalliner Intelligenz, Gedächtnis und Lernen, visuelle und auditorische Wahrnehmung, Erinnerungsfähigkeit, kognitive Geschwindigkeit sowie Verarbeitungsgeschwindigkeit. Diese Subkonstrukte werden in der dritten Ebene nochmals in 4 bis 15 Fähigkeitskonstrukte unterteilt. Nach Carroll genügt zur Beschreibung der Intelligenz der g-Faktor, sowie die acht Intelligenzleistungen zweiter Ordnung. Carrolls Strukturmodell stellt einen sehr weitgreifenden Integrationsversuch der bisherigen Intelligenzmodelle dar. Kritisiert wird allerdings der fehlende Aspekt der Bimodalität der einzelnen Faktoren und die bisher nicht erfolgte empirische Umsetzung und Überprüfung seines Konstrukts (Süß 2001).

Berliner Intelligenzstrukturmodell

Das Modell von Jäger aus dem Jahr 1982 basiert auf der Inventarisierung aller in der Literatur bis dato vorhandener Aufgabentypen. Unter dem Aspekt der Beibehaltung wesentlicher Aufgaben der jeweiligen Strukturmodelle, lässt sich der Aufgabenpool auf 191 Aufgaben

reduzieren und an Probanden wiederholt testen. Auf der Grundlage dieses Datensatzes wurde ein bimodales hierarchisches Strukturmodell entwickelt, dass sich als konstruktvalide erwies (Jäger et al. 1997). Jägers Grundannahme ist die Mehrdimensionalität und Mehrmodalität von Intelligenzleistungen. Er geht davon aus, dass jede Intelligenzleistung von mindestens einer tätigkeitsbezogenen operativen und einer inhaltsgebundenen Fähigkeitskomponente determiniert wird. In seinem Modell finden sich die vier operativen Leistungen Bearbeitungsgeschwindigkeit, Merkfähigkeit, Einfallsreichtum und Verarbeitungskapazität, sowie die drei inhaltsgebundene Fähigkeiten sprachliches, numerisches und figural-bildhaftes Denken. Übergeordnet sieht auch dieses Modell den g-Faktor für die allgemeine Intelligenz vor (Abbildung 6). Das bimodale Berliner Intelligenzstrukturmodell wird im Berliner Intelligenzstrukturtest (BIS-Test) angewendet (Amelang et al. 2006).

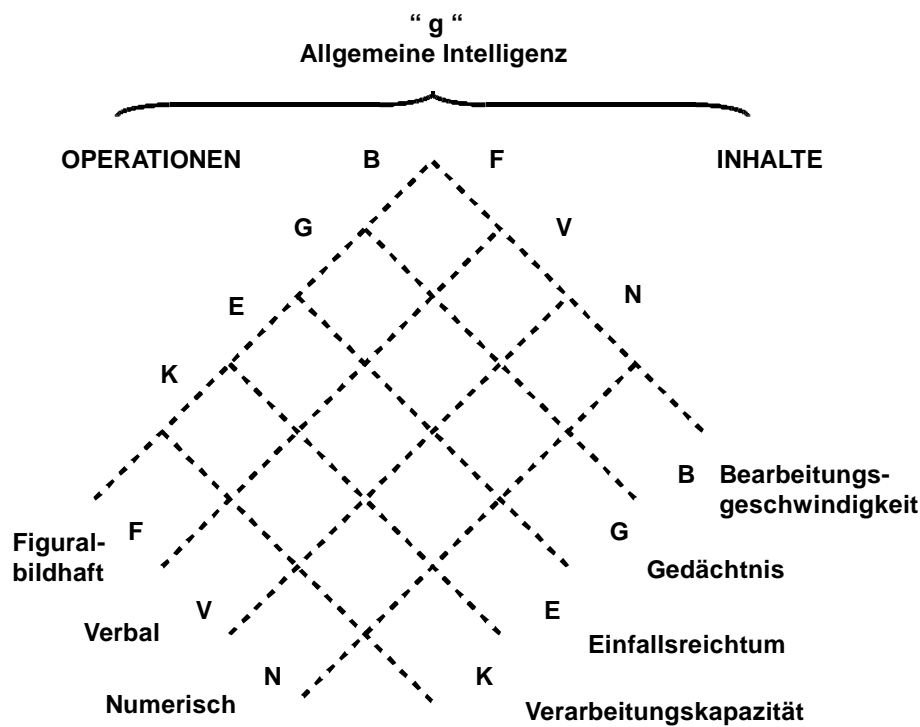


Abbildung 6: Berliner Intelligenzstrukturmodell von Jäger (Jäger 1982).

Es wurde eine Auswahl der unterschiedlichen Strukturmodelle der faktorenanalytischen Intelligenzforschung erläutert. Zunehmend ist eine Annäherung der verschiedenen Modelle erkennbar. Aktueller Stand bezüglich der Struktur ist die Akzeptanz eines hierarchischen Modells, sowie des g-Faktors für die allgemeine Intelligenz (Guthke 1999, Brocke & Beauducel 2001, Amelang et al. 2006). Hinsichtlich der Kontentfrage können sieben Intelligenzdimensionen aus den publizierten Intelligenzmodellen postuliert werden: schlussfolgerndes Denken bzw. fluide Intelligenz, verbale Fähigkeit bzw. kristalline Intelligenz, numerische Fähigkeit, räumlich-figurale Fähigkeit bzw. Visualisierung, wahrnehmungs-

bezogene Fähigkeit, Ideenflüssigkeit sowie Merkfähigkeit bzw. Arbeitsgedächtnis (Blöink 2006).

2.1.3 Intelligenzmessung

Der Beginn der Intelligenzmessung wird meist auf die Testung von Schulkindern des Franzosen Alfred Binet im Jahr 1905 und seiner Entwicklung der Binet-Skalen datiert. Vorläufer diverser Eignungstest fanden sich schon zu allen Zeiten. Allerdings bestand im Mittelalter wenig Interesse an individuellen Differenzen und die Zugehörigkeit zu einer Gruppe war ausschlaggebend. Dies änderte sich mit Arbeiten von Darwin (1809-1882) und Mendel (1822-1881) gegen Ende des 19. Jahrhunderts und individuelle Unterschiede wurden grundlegender Bestandteil der Wissenschaft (Amelang et al. 2006).

Mit Einführung der Bildungspflicht in Frankreich startete das Erziehungsministerium einen Aufruf zur Entwicklung effektiver Lehrmethoden für Kinder mit Entwicklungsstörungen. Binet und sein Kollege Simon entwickelten ein objektives Verfahren zur Erkennung von Lernbehinderungen. Binet vertrat die Meinung, dass Testwerte kein Maß für angeborene Intelligenzunterschiede seien, sondern bestenfalls die Schätzung aktueller Leistungsunterschiede reflektierten. Kindern unterschiedlichen Alters wurden verschiedene Aufgaben vorgelegt, die den Anspruch hatten objektiv bewertbar zu sein und logisches Denken sowie Urteilsfähigkeit erforderten. Vermieden werden sollte die Abfrage von auswendig gelerntem Wissen. Weiterhin sollten die unterschiedlichen Umweltbedingungen eines Kindes möglichst keinen Einfluss auf das Testergebnis haben (Matarazzo 1982). Die Testleistung wurde durch die Angabe eines Durchschnittsalters beschrieben. Dieses definierte sich über einen Aufgabenpool, der vom normal entwickeltem Kind entsprechenden Alters gelöst werden konnte. Durch den Vergleich der individuellen Leistung mit dem zugehörigen Aufgabenpool, wurde das Intelligenzalter bestimmt. Wenn zusätzliche Aufgaben aus höheren Altersstufen gelöst werden konnten, erhöhte sich das Intelligenzalter, analoges galt für weniger gelöste Aufgaben. Ein Kind konnte somit seinem Lebensalter voraus sein, oder im Vergleich zu ihm zurückliegen (Guthke 1999).

Die Binet-Skala stellt den Ursprung der standardisierten Diagnostik intellektueller Fähigkeiten dar. Die weitere Entwicklung der Intelligenztestung erfolgte jedoch durch amerikanische Psychologen. Der Amerikaner Lewis Terman modifizierte Binets Methode, standardisierte die Anwendung und entwickelte Altersnormen. 1916 veröffentlichte Terman die Stanford-Binet-Intelligenzskala, die bis heute, zusammen mit den Wechsler-Skalen, als Standardinstrumente in

der Intelligenzdiagnostik verwendet werden (Zimbardo & Gerrig 2008). Eine wesentliche Neuerung des Stanford-Binet-Tests war der Begriff des Intelligenzquotienten, der den des Intelligenzalters ablöste. Der Terminus IQ geht auf das Konzept des deutschen Psychologen William Stern zurück und stellt das Verhältnis vom Intelligenzalter zum Lebensalter dar, multipliziert mit Einhundert, um Brüche zu vermeiden (Stern 1912).

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

Formel 1: Berechnung des Intelligenzquotienten nach Stern (Jäger & Altstötter-Gleich 1999).

Ergaben die Testwerte eines sechsjährigen Kindes beispielweise das Intelligenzalter von acht Jahren, so konnte ein IQ von 125 ermittelt werden. Eine durchschnittliche Leistung ist demzufolge ein IQ von 100. Der Vorteil dieser Berechnung war eine allgemein vergleichbare Größe (Guthke 1999). Allerdings erwies sich ein IQ der Intelligenzalter mit Lebensalter in Verbindung setzt für Erwachsene als nicht sinnvoll, da die kognitive Fähigkeit mit zunehmenden Alter nicht kontinuierlich ansteigt. Dieses Problem löste der Amerikaner David Wechsler indem er 1932 den IQ als »Abweichungsquotienten« einführte. Hierbei wird die Abweichung zwischen der individuellen Intelligenzleistung und dem Leistungsmittelwert der entsprechenden Altersgruppe ermittelt. Dieses Vorgehen ist bis heute aktuell (Rettler 1999).

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

Formel 2: Berechnung des Intelligenzquotienten nach Wechsler. χ entspricht dabei dem ermittelten Testergebnis, μ steht für den Durchschnittswert der zugehörigen Altersgruppe, σ stellt die Standardabweichung dar (Rettler 1999).

Wechsler folgt der Annahme, dass Intelligenz in einer großen Population normalverteilt ist. Den Wert 100 legt er als durchschnittlichen Intelligenzwert fest. Innerhalb der ersten Standardabweichung, der Wechsler eine IQ-Änderung von 15 zugrunde legt, liegen entsprechend der Gaußschen Glockenkurve jeweils 34 % der Werte. So finden sich rund 68 % der Bevölkerung zwischen den Messwerten 85 und 115 und 95 % aller IQ-Ergebnisse liegen folglich zwischen 70 und 130. Entsprechenden Werten können so Intelligenzgrade zugeordnet werden. Bei Leistungen über 130 werden Menschen als hochbegabt bezeichnet, bei Werten unter 90 leicht minderbegabt. Ein valider IQ-Wert von unter 70, zeigt eine Intelligenzminderung an.

David Wechsler veröffentlichte 1939 einen völlig neuartigen Intelligenztest, die Wechsler-Bellevue-Intelligenzskala, basierend auf seinem Strukturmodell der Verbal- und Handlungsintelligenz, sowie dem IQ als Abweichungsquotient (Guthke 1996). Er reduzierte verbale Testanteile zugunsten nonverbaler, handlungsbezogener Testelemente. Hierdurch konnte nicht

nur die Gesamtingelligenz ermittelt werden, sondern auch ein Verbal- und Handlungs-IQ bestimmt werden. Die Wechsler-Skalen wurden im Laufe der Zeit mehrfach revidiert und 1956 folgte die erste deutsche Adaption der amerikanischen Fassung durch Hardesty und Lauber. Der HAWIE ist ausgelegt für die Individualdiagnostik im Altersbereich von 16 bis 74 Jahren (Tewes 1994). Es finden sich zudem Versionen für Kinder ab einem Alter von zwei Jahren und sechs Monaten. Einen Überblick über die amerikanischen, sowie deutschen Versionen der Wechsler-Skalen bietet Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht der bisherigen veröffentlichten Wechsler-Intelligenzskalen

Jahr	Amerikanische Bezeichnung	Jahr	Deutsche Adaption
1939	Wechsler-Bellevue-Skala (WB-S)		
1955	Wechsler-Adult-Intelligence-Scale (WAIS)	1956	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE)
1981	Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-Revised (WAIS-R)	1991	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, revidiert (HAWIE-R)
1997	Wechsler-Adult-Intelligence-Scale, 3rd Ed. (WAIS-III)	2006	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Version III (HAWIE-III)
2008	Wechsler-Adult-Intelligence-Scale, 4th Ed. (WAIS-IV)		

Die heute am meisten eingesetzten Messverfahren sind die Stanford-Binet-Skala und die Wechsler-Intelligenzskalen (Zimbardo & Gerrig 2008). Allgemeine Intelligenztests differenzieren jedoch in Randbereichen meist nicht ausreichend und es bedarf speziell dafür ausgelegter Testverfahren (Tewes 1994). Für die Diagnose einer Intelligenzminderung bzw. geistigen Behinderung werden außerdem noch zusätzliche diagnostische Kriterien herangezogen, wie soziale Anpassungsfähigkeit und das Vorhandensein adaptiver Fähigkeiten (Zimbardo & Gerrig 2008).

Die Quantifizierung der Intelligenz hat in vielen Bereichen eine wichtige Bedeutung. Eine psychologische exakte Intelligenzdiagnostik bei Kindern kann ausschlaggebend sein, für die richtige Schulwahl oder zur Ermittlung von Hoch- oder Minderbegabungen und gezielter Einleitung von Fördermaßnahmen. IQ-Werte sind valide Prädikatoren für schulische Leistung, Studium und beruflichen Erfolg (Gottfredson 2002, Nettelbeck & Wilson 2005). In der Psychiatrie, wie in der Geriatrie stellt die Intelligenztestung ein wichtiges diagnostische Instrument dar, um krankheitsbedingte kognitive Defizite aufzudecken und in der Forensik, um Schuldfähigkeit zu beurteilen (Guthke 1999).

Allerdings ist ebenso Kritik berechtigt. Ein Schwachpunkt der Intelligenztestung kann sein, dass nur ein Teil des gesamten Spektrums der geistigen Fähigkeiten erfasst wird. Die

eigentliche Stärke eines Individuums, könnte hierbei übergangen werden. Weiterhin kann die Kulturgebundenheit eines Testes zu einem falschem Ergebnis führen, wenn kulturspezifische Inhalte erfragt werden, die für eine Person unlösbar sind, die nicht mit dieser Umwelt vertraut ist. Ethisch bedenklich ist es, wenn ein Test dazu verwendet wird, bestimmte Minderheiten von bestimmten Berufsgruppen auszuschließen. Zudem sollte bedacht werden, dass ein Testergebnis eine Etikettierung bedeuten kann, die sich unter Umständen zu einer Hürde im weiteren Werdegang entwickelt. Entsprechendes ist von Stereotypen bekannt, die einen negativen Einfluss auf Leistungen bewirken können. Intelligenzdiagnostik sollte nicht dazu führen, dass die Möglichkeiten einer Person sich zu Entwickeln oder zu Verändern aufgrund eines Testergebnis eingeschränkt werden (Steele 1997, Zimbardo & Gerrig 2008).

2.2 Kognitive Fähigkeiten und Genetik

In der Debatte, ob Intelligenz angeboren oder erworben ist, sind sich die meisten Forscher heute darüber einig, dass sowohl genetische Faktoren, als auch Umwelteinflüsse wie Schulbildung, Erziehung, soziale Herkunft oder Geschlecht ursächlich die Intelligenzentwicklung beeinflussen. Gegenstand der aktuellen Verhaltensforschung ist es, dass Ausmaß der genetisch determinierten Verhaltensweisen nachzuweisen und die relative Bedeutung von Genotyp-Phänotyp Beziehung zu eruieren.

2.2.1 Intelligenz und quantitative Genetik

Sind Merkmale genetisch beeinflusst, kann von einer familiären Häufung ausgegangen werden. Folglich ist es möglich über geeignetes Studiendesign, durch IQ-Ähnlichkeiten bei Verwandten Rückschlüsse auf die Erbllichkeit zu treffen. Einen entscheidenden Beitrag hat hier die quantitative Verhaltensgenetik mit Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien geleistet.

2.2.1.1 Forschungsansätze der quantitativen Genetik

Die Ähnlichkeit des Phänotyps für eine bestimmte Eigenschaft oder Verhalten sollte mit Zunahme des genetischen Verwandtheitsgrad ansteigen, wenn ein quantitatives Merkmal genetisch determiniert ist. Verwandte ersten Grades, wie Eltern und Kinder oder Geschwister, teilen die Hälfte der Gene miteinander. Einen Sonderfall stellen eineiige Zwillinge da, die zu 100 % die gleichen Gene tragen und vom Genotyp nahezu identisch sind (Plomin et al. 1999). Eine Erbllichkeitsschätzung lässt sich über die Variabilität von IQ-Messung zwischen Individuen mit unterschiedlichen Graden genetischer Übereinstimmung treffen, indem diese mit der Gesamtvarianz einer nicht verwandten Population verglichen wird (Zimbardo & Gerrig

2008). Zu beachten ist allerdings, dass eine gemeinsame Umwelt, ebenso einen Einfluss auf die Intelligenz hat. Zwillings- und Adoptionsstudien bieten hierbei einen direkten Weg, um Anlagefaktoren von umweltbedingten Einflüssen aufzuschlüsseln (Plomin & Petrill 1997).

Adoptierte Kinder wachsen mit Eltern und eventuell Geschwistern auf, mit denen sie keine Gene, aber die Umwelt teilen. Aus der Konstellation Adoptiveltern und Adoptivkind oder Adoptivkind und Adoptivgeschwister lassen sich Aussagen über Umweltfaktoren und deren Einfluss auf kognitive Fähigkeiten machen. Schlussfolgerungen über den genetischen Anteil sind möglich über die Assoziation der biologischen Eltern mit dem adoptierten Kind, die zur Hälfte ihre Erbanlagen mit diesem teilen, aber nicht der gleichen Umwelt ausgesetzt sind. Analoges gilt für biologische Geschwister, die in verschiedene Familien vermittelt wurden (Plomin et al. 1999).

Eineiige Zwillinge, sind genetisch nahezu identische Paare. Sollte der Genotyp hinsichtlich eines Merkmals relevant sein, so ist davon auszugehen, dass sich der Phänotyp von monozygoten Zwillingen mehr ähnelt als der von Verwandten ersten Grades, die nur die Hälfte der Gene teilen. Dazu werden in Zwillingsstudien monozygote Zwillingspärchen mit dizygoten gleichgeschlechtlichen Zwillingen verglichen. Bei diesem Studienansatz kann von fast gleichen Umwelteinflüssen ausgegangen werden, so dass Unterschiede dem Genotyp zugeschrieben werden können (Bouchard & Propping 1993). Seit den letzten zwei Jahrzehnten werden Familien, Zwillings- und Adoptionsstudien kombinieren angewendet und erzielten dadurch eine höhere Aussagekraft und Genauigkeit.

2.2.1.2 Ergebnisse der Heritabilitätsforschung

In einer Metaanalyse zur Heritabilität aller bis dahin veröffentlichten genetischen Befunde zur allgemeinen Intelligenz von Bouchard und McGue konnte eine moderate Korrelation der IQ-Werte bei zusammenlebenden Verwandten ersten Grades von 0,45 nachgewiesen werden (Bouchard & McGue 1981). Der Wert 0,00 steht dabei für keinerlei Ähnlichkeit, wie er zwischen zwei zufällig aus der Bevölkerung ausgewählten Individuen zu erwarten wäre. Eine Korrelation von 1,00 käme einer vollkommenen Übereinstimmung gleich. Allerdings ist bei der Analyse von Familien keine Differenzierung zwischen gemeinsamen Umwelteinflüssen und Auswirkungen der Erbanlagen möglich (Bouchard & McGue 1981).

Adoptierte Kinder korrelierten mit ihren biologischen Eltern um den Wert 0,24. Ein ähnliches Ergebnis erbrachten Analysen getrennt aufgewachsener biologischer Geschwister. Folglich

ergibt sich nach Verdoppelung der Korrelation, aufgrund der nur zur Hälfte vorhandenen gemeinsamen Gene, eine ungefähre Heritabilität von 48 % (Plomin et al. 1999).

Zwillingsstudien befinden sich im Konsens mit diesen Resultaten. Es fand sich eine Korrelation bei monozygoten Zwillingen um 0,86, was der Varianz von Testwiederholung gleicher Individuen entspricht, die zwischen 0,80 und 0,90 liegt. Dizygote Zwillingspärchen korrelierten um 0,60. Hieraus lässt sich eine Erblichkeit von 52 % folgern (Loehlin et al. 1989, Bouchard et al. 1990, Pedersen et al. 1992). Mehrere neuere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen und postulieren eine Erblichkeit des *g*-Faktors zwischen 0,50 und 0,80 (Plomin & Petrill 1997, Posthuma et al. 2001, Bouchard & McGue. 2003). Etwa die Hälfte der Varianz allgemeiner kognitiver Fähigkeiten kann durch den Genotyp erklärt werden (Boomsma 1993, Devlin et al. 1997, McClearn et al. 1997, Plomin et al. 1999).

Ein besonders interessanter Studienansatz ist die Kombination von Adoptions- und Zwillingsstudien. Bei diesem Design kann die Erblichkeitsschätzung direkt aus der Korrelation erfasst werden. In mehreren kleineren Studien konnte dabei eine durchschnittliche Heritabilität von 72 % ermittelt werden, was auf einen höheren Einfluss des Genotyps deutete, als dies in herkömmliche Studien nachgewiesen werden konnte (Bouchard & McGue 1981). Dieses hohe Erblichkeitsmaß konnte in neueren Kombinationsstudien reproduziert werden (Bouchard et al. 1990, Pedersen et al. 1992, Newman et al. 1998, Wright et al. 2001).

In der 1979 gestarteten *Minnesota Study of Twins Reared Apart* (MISTRA) wurde an mehr als 100 getrennt aufgewachsene Zwillingspärchen diverse neurokognitive Tests durchgeführt. Die Erblichkeitsschätzung betrug dabei 70 % (Bouchard et al. 1990). In einer Folgestudie konnte die Varianz des IQ zu 76 % mit den genetischen Anlagen assoziiert werden (Newman 1998).

Die *Swedish Adoption Twin Study of Aging* (SATSA) ist ein weiteres groß angelegtes Projekt, das seit 1984 läuft. Die Studienpopulation bestand aus 146 getrennt aufgewachsenen Zwillingen, worunter sich 46 identische und 100 dizygoten Zwillingspärchen befanden. Die Kontrollgruppe setzt sich aus 67 monozygoten und 89 dizygoten gemeinsam aufgewachsenen Zwillingspaaren zusammen. Das Alter der Zwillinge lag durchschnittlich bei 65 Jahren. Die Korrelation der kognitiven Fähigkeit betrug 0,80 für monozygote Zwillinge mit gemeinsamer Umwelt und 0,78 für getrennt aufgewachsene identische Zwillingspaare. Somit lag die Erblichkeit bei 78 %. Folglich schien die gemeinsame Umwelt kaum einen Effekt auszuüben (Plomin 1988, Pedersen et al. 1992). Abbildung 7 gibt eine graphische Übersicht über die in Familien-, Adoptions-, und Zwillingsstudien gewonnenen Ergebnisse.

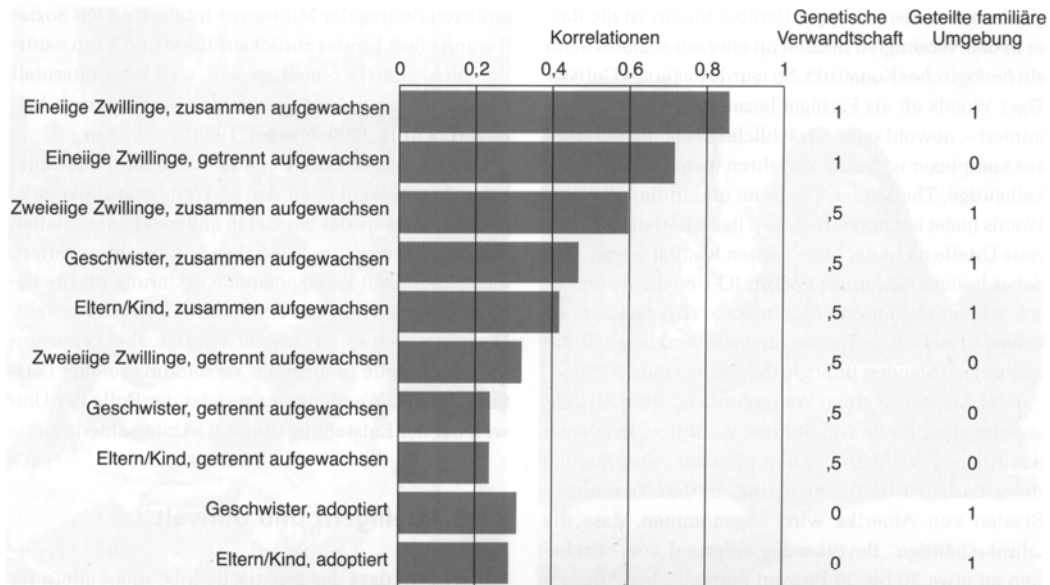


Abbildung 7: Korrelation des Intelligenzquotienten mit dem Verwandtschaftsgrad und der Umwelt (Zimbardo & Gerrig 2008).

Nicht nur die Intelligenz wurde in der SATSA Studie untersucht, sondern auch weitere spezielle kognitive Fähigkeiten. Die Heritabilität dieser fiel deutlich geringer aus, was sich allerdings im Konsens mit sonstiger veröffentlichter Literatur befindet (Plomin 1988, Pedersen et al. 1992, Wright et al. 2001). Es wird davon ausgegangen, dass der Einfluss der Erbanlagen auf die allgemeine kognitive Fähigkeit am größten ist. Der genetische Anteil des räumlichen Vorstellungsvermögens belief sich auf 46 % und die der Gedächtnisleistungen auf 38 %. Mit einem durchschnittlichen Maß der verbalen und perzeptiven Verarbeitungsgeschwindigkeit zwischen 51 % und 64 %, war der genetische Anteil höher als in zuvor publizierten Arbeiten (Plomin 1988, Pedersen et al. 1992). Neuere Studien zur Prozessgeschwindigkeit kamen zu ähnlichem Ergebnis (Wright et al. 2001).

Nicht unberücksichtigt bleiben darf, dass ältere Studien nahezu ausschließlich Messungen an kindlichen Zwillingspärchen wiedergeben. Erst in den letzten zwei Jahrzehnten wurden Untersuchungen an erwachsenen Pärchen realisiert. Der genetische Einfluss auf die Intelligenz ist jedoch nicht unabhängig vom Alter, wie im folgenden Abschnitt noch dargestellt werden wird. Entsprechend muss das Alter der Studienpopulation bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden. Die höhere Assoziation des IQs mit der genetischen Anlage in einer älteren Population befindet sich dabei im Einklang mit Ergebnissen der Entwicklungsforschung.

2.2.1.3 Einflussfaktoren der Heritabilität

Ein interessanter Aspekt der genetischen Determinierung kognitiver Fähigkeiten, ist die Änderung der Heritabilität im Laufe des Lebens. Sind im Kindesalter vor allen Umweltfaktoren ausschlaggebend für die allgemeine Intelligenz, so bestimmt der Genotyp mit zunehmendem Alter immer mehr den Phänotyp (Plomin 1986, McCartney et al. 1990, McGue et al. 1993). Folglich betrug die Erbllichkeit des IQs bei Kindern im Alter von vier bis sechs Jahren um die 40 %, im frühen Erwachsenenalter rund 60 % und bei älteren Menschen ca. 80 % (Plomin & Petrill 1997). Im Einklang hierzu befanden sich die Resultate der Umwelteinflüsse. In Adoptivfamilien mit gemeinsam aufgewachsenen, genetisch nicht verwandten Adoptivgeschwistern jüngeren Alters betrug die Korrelation 0,32. Folglich ist eine geteilte Umwelt zu einem Drittel für die Gesamtvarianz des IQ verantwortlich. Bei acht bis zehnjährigen Adoptivgeschwistern belief sich die IQ-Korrelation auf 0,26, während sie im Erwachsenenalter auf nahezu null sank (Loehlin 1989, McGue 1993). Es lässt sich hieraus eine mit dem Alter ansteigende Heritabilität der allgemeinen Intelligenz ableiten, während der Effekt der gemeinsamen Umwelt nach dem frühen Erwachsenenalter auf null sinkt (Abbildung 8) (McCarney et al. 1990, McGue 1993, Plomin & Petrill 1997, Plomin et al. 1999).

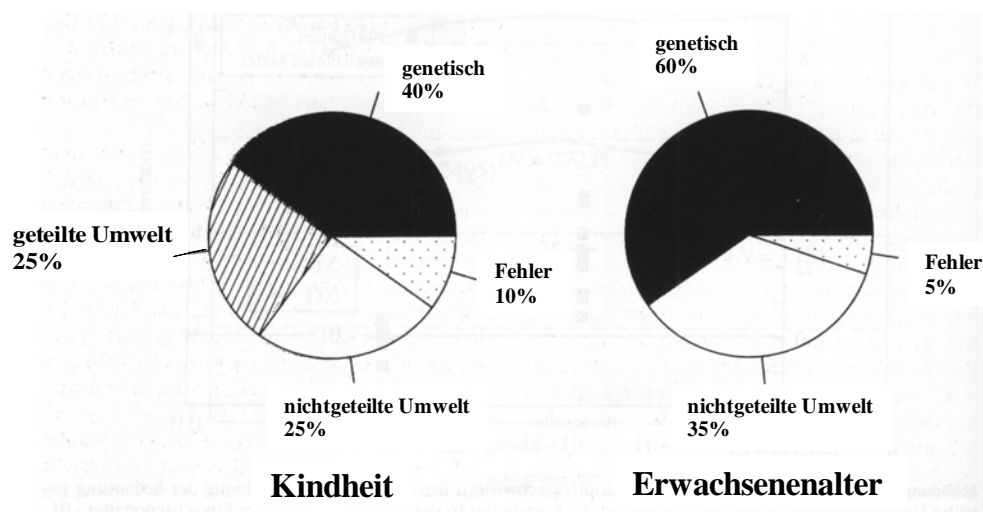


Abbildung 8: Einflüsse auf g. Die Heritabilität nimmt im Laufe des Lebens zu während die geteiltem Umwelteinflüsse abnehmen (Plomin et al. 1999).

Ein weiterer Faktor der sich auf die Erbllichkeit der Kognition auswirkt, ist der soziökonomische Status. Im Rahmen des *National Collaborative Perinatal Project* in Virginia wurden 319 siebenjährige Zwillinge rekrutiert. Es folgte eine Intelligenzdiagnostik mit der altersgerechten Wechsler-Intelligenztestung. Ebenfalls wurde das soziökonomische Niveau erhoben. Bei Kindern mit niedrigerem sozialen Hintergrund, war der Einfluss des genetischen Anteils auf die kognitiven Fähigkeiten verschwindend gering, während Umweltfaktoren von bis

zu 60 % belegt werden konnten (Turkheimer et al. 2003). Diese aktuellere Studie bestätigt das Ergebnis älterer Publikationen, die ebenfalls Unterschiede in der Intelligenzausprägung auf niedrigen soziökonomischen Status zurückführen konnten. Keinen Zusammenhang zwischen Heritabilität und IQ-Werten konnte in mittlerer oder oberer sozialer Schicht gefunden werden (Scarr-Salapatek 1971, Fischbein 1980, Scarr 1981, Jensen 1981).

Weitere Studien beschäftigten sich mit dem Aspekt der Bildung und deren Einfluss auf die Erbllichkeit der Kognition. In Zwillingsstudien konnte belegt werden, dass die Bildung sowohl auf die Heritabilität als auch auf die geteilte Umwelt einen signifikanten Effekt hatte. Der Einfluss des Genotyps erhöhte sich mit höherem Bildungsstatus der Eltern, während sich das Maß der gemeinsamen Umwelt reziprok zum Bildungsniveau der Eltern verhielt (Rowe et al. 1999, Thompson et al. 1999).

2.2.1.4 Morphologische Grundlagen

In Magnetresonanzuntersuchungen konnte ein hoher genetischer Einfluss auf das Hirnvolumen belegt werden. Interindividuelle Differenzen des Gesamthirnvolumens konnten zu 90 % und die der weißen Hirnsubstanz zu 88 % genetischen Faktoren zugeschrieben werden (Baare et al. 2001). Ferner gelang der Nachweis, dass 10 % der Variabilität des Intelligenzquotienten in der Bevölkerung durch das Hirnvolumen vorausgesagt werden können (Toga et al. 2005).

Weiterhin konnte eine Assoziation der Hirnstruktur mit dem Generalfaktor g aufgezeigt werden. In 14 Studien mit etwa 700 Individuen betrug die Korrelation zwischen g und dem Gehirnvolumen 0,40. Dies deutet darauf hin, dass Individuen mit einem größeren Gehirnvolumen einen höheren g Wert erzielen (Vernon et al. 2000, Plomin et al. 2001).

Sowohl für die graue als auch die weiße Hirnsubstanz fand sich eine Assoziation mit g (Thompson et al. 2001, Posthuma et al. 2002). Insbesondere war ein hoher IQ mit vermehrter grauer Substanz in allen Gehirnlappen assoziiert (Haier et al. 2004). Posthuma konnte in einer Zwillingsstudie nachweisen, dass das Verhältnis von grauer Hirnsubstanz und g durch einen gemeinsamen Satz an Genen determiniert wird (Posthuma et al. 2002).

Ein Deutungsversuch der hohen Erbllichkeit der grauen Hirnsubstanz impliziert, dass interindividuelle Variationen des Volumens der Neuronen kaum durch die Umwelt modifiziert werden. Die weiße Substanz präsentiert den Vernetzungsgrad zwischen verschiedenen Neuronen und es wäre naheliegend, dass die interindividuelle Varianz der Verbindungen mehr durch den Einfluss von Erfahrungen geprägt werden. Die Ergebnisse von Posthuma et al. widersprechen dieser Erklärung jedoch und legen einen anderen Schluss nahe. Der starke

genetische Einfluss auf die weiße Hirnsubstanz könnte darauf hinweisen, dass Umweltfaktoren kaum einen Rolle bei der interindividuellen Variation spielen. Allerdings wäre eine weitere Erklärungsmöglichkeit, dass die Exposition zu relevanten Umwelterfahrungen einem starken genetischen Einfluss unterliegt (Posthuma et al. 2002).

Die höchste Korrelation fand sich zwischen dem IQ und der grauen Hirnsubstanz des Frontallappen. Es konnten Werte zwischen 0,25 bis 0,37 nachgewiesen werden (Wright et al. 2001). Der Frontallappen zählt zu dem Hirnareal, das sich unter starker genetischer Kontrolle befindet (Thompson et al. 2001, Haier et al. 2004). Die frontale Gehirnregionen spielt eine Schlüsselrolle für die Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und das Arbeitsgedächtnis (Toga et al. 2005).

Das Arbeitsgedächtnis ist essenziell für die Funktionalität diverser höherer kognitiver Fähigkeiten, wie Lernen, Planen, Verständnis und logisches Denken. Es befähigt ein Individuum kurzzeitig Informationen in einem limitierten System aufrechtzuerhalten, es in Kontext mit bisherigen Erfahrungen zu setzen und hierdurch zu einer möglichst guten Handlung zu gelangen. Die Heritabilität fällt mit 33–64 % etwas niedriger aus als die des IQs (Wright et al. 2001).

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Ergebnissen ableiten, dass eine Assoziation zwischen Genetik, Intelligenz und Gehirnstruktur besteht und genetische Faktoren zu einem gewissen Anteil sowohl die Intelligenz als auch die Hirnstruktur determinieren.

2.2.2 Molekulargenetik und Intelligenz

Ermöglicht die quantitative Verhaltensgenetik Aussagen über die relative Bedeutung von Genen und Umwelt für die Ausprägung individueller Unterschiede, so können mittels molekulargenetischer Methoden detaillierte Analysen genetisch gesteuerter biologischer Prozesse ermittelt werden. Ziel der Molekulargenetik ist es, sowohl diejenigen Gene zu lokalisieren, die an komplexen biologischen Verhaltensweisen oder Krankheitsausprägungen beteiligt sind, als auch den Mechanismus aufzuklären, der den genetischen Einfluss auf den Phänotyp bewirkt (Riemann & Spinath 2005).

Dies ist insbesondere gelungen bei Erkrankungen, mit monogenetischer Ursache. Hier beeinflusst ein Gen ein phänotypisches Merkmal. Jedoch werden für die Mehrzahl der Eigenschaften und Störungen polygene Erbgänge angenommen. Dies bedeutet, dass für das Zustandekommen einer Verhaltensweise oder Erkrankung, mehrere Gene an verschiedenen

Loci zusammenwirken. Die Gesamtheit der Genorte wird als *quantitative trait loci* (QTL) bezeichnet. Weiterhin wird ein inkrementeller Beitrag der QTLs zur Merkmalsvarianz angenommen, ein Umstand, der gut mit der häufig beobachteten Normalverteilung komplexer Verhaltensweisen in der Bevölkerung in Einklang steht. Folglich beeinflusst jedes Gen nur einen verschwindend kleinen Teilbereich der Variation (Plomin et al. 1999).

Das menschliche Genom besteht aus ca. 3,2 Milliarden Nukleotidbasen und etwa 20.000-25.000 Protein kodierenden Genen, ein Drittel aller Gene wird dabei im Gehirn exprimiert. Ein Gen definiert sich über einen physisch und funktional zusammenhängenden Desoxyribonukleinsäure- (DNA-) Abschnitt (de Geus et al. 2001, International Human Genome Sequencing Consortium 2004, Ast 2006). Die Summe der Gene liegt deutlich unter der vermuteten Anzahl und macht schätzungsweise weniger als 2 % der Erbanlage aus. Durch alternatives Spleißen lassen sich jedoch mehr als 100.000 Proteine ableiten (Guttmacher & Collins 2002). Dies ist möglich, da eine Vielzahl der eukaryontischen Gene Exons und Introns enthalten. Die proteinkodierende DNA-Sequenz eines Gens wird als Exon bezeichnet, während ein Intron den DNA-Abschnitt darstellt, der nicht in eine Polypeptidsequenz übersetzt wird. Exons wie Introns werden in prä-messenger Ribonukleinsäure (prä-mRNA) transkribiert, aber noch vor Verlassen des Zellkerns werden Introns durch Spleißen aus der prä-mRNA entfernt und verbleibende Exons in variierender Zahl wieder zusammengefügt. Dieser Mechanismus wird als alternatives Spleißen bezeichnet und stellt die Grundlage für die mannigfaltigen Produkte eines Gens dar (Riemann & Spinath 2005). Das menschliche Genom umfasst zu 1,1 % Exons, zu 24 % Introns und zu 75 % finden sich intergenische Segmentabschnitte, die nicht für funktionelle Genprodukte kodieren oder essentielle regulatorische Funktionen besitzen. Diese scheinen an der Aufrechterhaltung der Chromosomenstruktur beteiligt zu sein, über deren weitere Aufgabe ist jedoch wenig bekannt (Venter 2001, Guttmacher & Collins 2002).

Menschliche Individuen sind auf genetischer Ebene zu 99,9 % identisch. Für die genetische Heterogenität sind die verbleibenden 0,1 Prozent verantwortlich, die etwa drei Millionen Sequenzunterschieden in der DNA entsprechen. Solche Sequenzvariationen in der DNA werden auch als Polymorphismen bezeichnet und können zum Auftreten von Genvarianten führen, sogenannte Allele (Guttmacher & Collins 2002). Ein Teil dieser Polymorphismen ist verantwortlich für den genetischen Anteil der phänotypischen Variabilität bezüglich interindividueller Differenzen in Aussehen, Begabung, Persönlichkeit oder auch Krankheitsdisposition (Cichon et al. 2002).

Die meisten Sequenzvariationen mit etwa 90 % liegen in Form von Einzelnukleotidaustauschen (*single nucleotide polymorphism*, SNP) vor. Ein SNP ist durch den Austausch einer einzelnen Base gekennzeichnet. Als eine Unterform des SNP gilt der Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismus (RFLP), der sich lediglich durch die darstellende Methode definiert. Im Falle von RFLPs führt der einzelne Basenaustausch dazu, dass eine Erkennungssequenz eines Restriktionsenzym entsteht oder verloren geht. SNPs finden sich sowohl in Exons als auch in nichtkodierenden Bereichen der DNA (Plomin et al. 1999, Cichon et al. 2002).

Weiterhin finden sich einfache, repetitive Sequenzen im Genom (SSR, *simple sequence repeats*), die vorzugsweise in nichtkodierenden DNA-Segmenten vorkommen (Plomin et al. 2001). Es werden Minisatelliten (VNTR, *variable number of repeats*), die aus Wiederholungen mit ungefähr 12-500 Basenpaaren (bp) bestehen, und Mikrosatelliten (STR, *short tandem repeats*) die kürzere Grundmotive von 1-12 bp vorweisen, unterschieden. In der human-genetischen Forschung konnten SSRs als DNA-Marker entscheidend zur Lokalisation monogenetisch vererbter Erkrankungen beitragen (Cichon et al. 2002). Es wird davon ausgegangen, dass SNPs eine Schlüsselstellung im Verständnis der genetisch bedingten Heterogenität von komplexen Verhaltensmerkmalen und Erkrankungen, wie Diabetes, Hypertonie oder Schizophrenie, einnehmen. SNPs können in verschiedenen ethnischen Gruppen mit unterschiedlicher Häufigkeit auftreten und hierdurch kann ein Teil der Populationsunterschiede z. B. bezüglich Krankheitsdispositionen erklärt werden (Sepia et al. 2005).

Auch wenn sich die Mehrzahl der Polymorphismen in nicht kodierenden DNA-Abschnitten befindet, so ist es schlüssig, dass die Variation einzelner Basen in proteinkodierenden Bereichen zu einem Aminosäureaustausch im Produkt führen kann, mit nachfolgend veränderter Funktionalität. Weiterhin können Polymorphismen in Introns zur Abwandlung im Spleißprozess führen und SNPs in der Promotorregion eines Gens können Veränderungen in dessen Genexpression bewirken (De Geus et al. 2001).

Molekulargenetische Methoden

Um funktionsrelevante DNA zu identifizieren und deren Ort auf dem Genom zu lokalisieren, finden sich im wesentlichen zwei Ansätze in der Molekulargenetik: Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien. Beide Methoden nutzen eine Abweichung von der zweiten Mendelschen Regel, die die unabhängige Vererbung zweier Gene postuliert. Dieses Gesetz trifft jedoch nur dann zu, wenn sich die Genloci auf zwei verschiedenen Chromosomen oder weit voneinander entfernt auf demselben Chromosom befinden. Je enger zwei Gene in räumlicher Nähe zueinander liegen, desto unwahrscheinlicher ist es, dass sie durch *crossing-over* in der Meiose von einander getrennt werden. Auch genetische Variationen treten häufig gemeinsam auf und sind folglich nicht unabhängig voneinander. Die nicht zufällige Assoziation zweier Allele in

einer Population wird auch als Kopplungsungleichgewicht (*linkage disequilibrium*) bezeichnet (Böddeker & Ziegler 2000). Dieses Phänomen wird durch die Blockstruktur als Organisationsprinzip des menschlichen Genoms erklärt. So finden sich Abschnitte im Genom die über ein Vielfaches der ursprünglich berechneten Ausdehnung eines *linkage disequilibrium*s hinausgehen und in denen es zu keinem *crossing-over* der Gene kommt. Konträr hierzu lassen sich meist kurze Blöcke finden, in denen fast kein Ungleichgewicht vorliegt. Hierdurch kommt es zu einer stark eingeschränkten Zahl möglicher Allelkombinationen, die auch Haplotypen genannt werden und eine Gruppe gemeinsam vererbter Allele umfasst. Durch die Kenntnis der Haplotyp-Blockstruktur kann die Variabilität einer Population meist mit nur zwei bis drei Haplotypen beschrieben werden. Diese häufigen Haplotypen unterscheiden sich nur in einer kleinen Anzahl an Sequenzvarianten, wodurch sich die Anzahl der in Frage kommenden relevanten Polymorphismen für eine Störung oder ein Merkmal deutlich reduziert (Freudenberg et al. 2002).

Kopplungsstudien

In Kopplungsanalysen wird diese Information über die Verletzung der Regel der unabhängigen Segregation genutzt, um die chromosomale Position eines Gens mit genetischen Markern zu lokalisieren. Kopplungs- oder Linkage-Analysen eignen sich gut, für die genomweite, systematische Suche nach Lokalisationen (Plomin et al. 1999). Es kommt mit einer vergleichsweise geringen Zahl von nur wenigen hundert Markern aus. Voraussetzung ist, dass es sich um ein Gen mit starkem Einfluss auf das zu untersuchende Merkmal handelt. Die Stärke dieses Verfahrens liegt insbesondere in der Aufklärung monogenetischer Erkrankungen. Im Zuge der Weiterentwicklung dieser Technik werden inzwischen aber auch quantitative Merkmale untersucht, indem verwandte Personen, z. B. Geschwister, bezüglich der Ähnlichkeit des Phänotyps für das entsprechende Verhalten und das Ausmaß herkunftsgleicher Allele (*identical by descent*, IBD) miteinander verglichen werden (Riemann & Spinath 2005).

Assoziationsstudien

Bei diesem Verfahren wird nach einem Zusammenhang zwischen einem bestimmten Allel und einer Krankheit oder Verhaltensausrprägung in einer Populationsstichprobe gesucht. Eine Assoziation liegt vor, wenn das spezifische Allel überzufällig häufig bei Merkmalsträgern im Vergleich zu nicht Merkmalsträgern vorkommt. Diese Methode eignet sich vor allem, um Gene mit geringer Effektgröße aufzufinden, da die unterschiedlichen Allele direkt mit dem zu untersuchten Merkmal in Beziehung gesetzt werden. Als Kandidatengene der Intelligenz kommen Gene in Frage, die einen Einfluss auf Neuronendifferenzierung, Wachstum oder Protektion haben. Weiterhin Gene, die in Neurotransmittersystemen eine Rolle spielen, hierdurch die

Konzentration, Funktionalität oder Effizienz von Neurotransmittern beeinflussen können oder ein verändertes Ansprechen auf Umweltfaktoren, mit Folgen für die Genexpression, bewirken. Des Weiteren können Gene oder Loci, die sich in Tierexperimenten bewährt haben, als Kandidatengene beim Menschen überprüft werden (Vink & Boomsma 2002).

Eine Schwäche dieser Technik ist es, dass es durch ethnische Schichtung zu Scheinassoziationen und dadurch zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann. Unterschiedliche ethnische Gruppen können sich in der Allelfrequenz unterscheiden, was jedoch keinem biologischen Korrelat entspricht. Dies muss bei der Auswahl der Studienpopulation entsprechend berücksichtigt werden. Zusätzlich kann dies durch die Typisierung weiterer DNA-Marker überprüft werden (Pritchard & Rosenberg 1999).

DNA-Pooling

Eine aktuelle Weiterentwicklung der molekulargenetischen Forschung zur Auffindung von QTLs stellt das DNA-Pooling dar. Hauptziel dieses Verfahrens ist es durch ein genomweites Screening zunächst möglichst viele Assoziationen zwischen Allelen und Merkmalsausprägung ausfindig zu machen. Hierzu wird die DNA mindestens zwei unterschiedlicher Studienpopulationen gemeinsam analysiert. Die Stichproben sollten sich aus Extremgruppen bezüglich des gesuchten Merkmals zusammensetzen. Durch das gemeinsame Analysieren der gesamten Studienpopulation sinkt die Anzahl der notwendigen Genotypisierungen drastisch und der Einsatz zahlreicher Marker wird ermöglicht (Riemann & Spinath 2005).

Durch Genotypisierungsverfahren mit hohem Datendurchsatz mittels *microassays* wird eine Analyse zahlreicher Marker im Assoziationsdesign ermöglicht. Butcher et al. untersuchten insgesamt 500.000 SNPs mittels 500k *microassays* an rund 7000 zusammengefassten Proben. Es konnten zunächst 47 SNPs gefunden werden, von denen sich 6 SNPs in der individuellen Genotypisierung weiterhin als signifikant erwiesen. Allerdings kann nur von etwa 0,2 % Einfluss auf die Varianz von *g* durch jeden einzelnen dieser SNPs ausgegangen werden, was eine Replikation dieser Ergebnisse erschwert, da eine sehr große Studienpopulation nötig ist, um QTLs mit so kleinen Effekten zu ermitteln (Butcher et al. 2008).

2.2.3 Kandidatengene der Intelligenz

Neben der jüngsten Entwicklung des genomweiten Durchsuchens nach QTLs für Kognition, konnten in Assoziationsstudien bereits einige Kandidatengene der Intelligenz gezeigt werden.

BDNF

Neurotrophine sind Wachstumsfaktoren die Einfluss auf Differenzierung, Proliferation und Zellüberleben von cholinergen, dopaminergen und serotoninergen Neuronen haben (Pool 2001). Der *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) wird im zentralen Nervensystem exprimiert, besonders im präfrontalen Kortex und Hippocampus (Pezawas et al. 2004). BDNF im speziellen ist an der Regulation von Neuronenüberleben, Migration und dendritischen wie axonalem Wachstum beteiligt (Pang & Lu 2004). Weiterhin spielt er eine wichtige Rolle bei Transmitterübertragung und der aktivitätsabhängigen synaptischen Plastizität, die die Grundlage für Lernen und Gedächtnis darstellt (Pool 2001). Das BDNF Gen ist auf Chromosom 11p13 lokalisiert und es findet sich ein Basenaustauschpolymorphismus der zur Substitution von Valin mit Methionin führt (Val66Met). Egan et al. konnte zeigen, dass der Polymorphismus einen Einfluss auf die aktivitätsabhängige Sekretion von BDNF hat, die bei Vorkommen des Methionin Allels vermindert ist (Egan et al. 2003). In vier von sechs Studien mit Probanden kaukasischer Abstammung konnte eine signifikante Assoziation mit der kognitiven Fähigkeit dargestellt werden (Egan et al. 2003, Hariri et al. 2003, Rybakowski et al. 2003, Dempster et al. 2005). Probanden mit dem Met-Allel erbrachten schwächere Leistungen in Gedächtnistest und Arbeitsgedächtnistest. Zudem fand sich bei Met-Allelträgern eine vermindertem Hippocampusgröße und reduzierte Aktivität (Savitz et al. 2006). In einer Studie mit Han Chinesen erbrachten nur die heterozygoten Träger schlechtere Leistungen im Handlungsteil des Wechsler-Intelligenztests (Tsai et al. 2004). Konträr hierzu steht eine Studie an 291 Parkinson-Patienten, in der Met-Allelträger im Tower of London (TOL), einem Planungstest, besser abschnitten (Foltynie et al. 2005).

Als möglicher Mechanismus wird eine verminderte neuroprotektive Schutzfunktion der Met-Allelträger hypothesiert. Ausgelöst durch chronischen Stress und nachfolgender Glukokortikoidausschüttung, mag es zu einer reduzierten Funktion der Met-Allelträger kommen. Insbesondere Hippocampuszellen sind anfällig für die Auswirkungen von Glukokortikoiden und entsprechend könnte dies die Gedächtnisdefizite erklären (Savitz et al. 2006). Des Weiteren wird hypothesiert, dass die Val66Met Variante sowohl die frühe als auch die späte Phase der Langzeitpotenzierung (LTP) beeinflusst und damit die Gedächtniskonsolidierung (Egan et al. 2003; Hariri et al. 2003). Weiterhin könnte auch der Einfluss von BDNF auf monoaminerge, insbesondere serotonerge Neurotransmittersysteme Ursache der kognitiven Defizite sein (Savitz et al. 2006).

COMT

Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) ist beteiligt beim Abbau der Katecholamine, insbesondere des Dopamins. COMT scheint sowohl mit der Suszeptibilität für Schizophrenie

assoziiert zu sein, als auch eine Rolle im Arbeitsgedächtnis zu spielen. Zahlreiche Studien belegen eine Assoziation des weit verbreiteten Val108/158Met Polymorphismus im COMT-Gen mit dem präfrontalen Kortex und dem damit verbundenem Arbeitsgedächtnis (Diaz-Asper et al. 2006). Das Val-Allel zeigte dabei eine höhere Enzymaktivität mit vermehrtem Dopaminabbau und folglich einem verminderten synaptischen Dopamingehalt. Die Mehrzahl der Studien konnte eine Assoziation der Val-Allelträger mit einer schlechteren präfrontalen kognitiven Leistung detektieren (Goldberg 2003). Weiterhin konnte ein Einfluss diverser Pharmaka auf COMT nachgewiesen werden, die zu einer Verbesserung der präfrontalen kognitiven Funktionen führten. Zudem konnte gezeigt werden, dass der Genotyp einen Einfluss auf das Ansprechen von antipsychotischen Medikamenten bei schizophrenen Patienten hat (Mattay et al. 2003).

Glutamat

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem und ist an diversen physiologischen Prozessen, wie der synaptischen Plastizität, Lernprozessen und Gedächtnisfunktion beteiligt. Glutamat konnte mit einer Reihe von neurodegenerativen Störungen in Zusammenhang gebracht werden und ist in diverse neuroendokrine Regulationen involviert (Durand et al. 2008). Glutamat vermittelt seine Wirkung durch die Bindung an zwei unterschiedliche Klassen von Rezeptoren: ionotrope, ligandenaktivierte Ionenkanäle (iGluRs) oder metabotrope, *second messenger* vermittelte Rezeptoren (mGluRs) (Schoepp 2001). Der metabotrope GRM3-Rezeptor aus der Gruppe II, wird als möglicher Risikofaktor für Schizophrenie diskutiert und es konnte eine Assoziation mit kognitiven Fähigkeiten gezeigt werden (Marengo et al. 2006, Durand et al. 2008, Harrison et al. 2008). Das humane GRM3 Gen befindet sich auf Chromosom 7q21.1-2. An Position hCV112456818 befindet sich entweder die Base Adenosin oder Guanin. Es konnte in Zusammenhang mit diesem SNP eine geringere Glutamat Neurotransmission im präfrontalen Kortex bei Adenosin Homozygoten nachgewiesen werden. Des Weiteren schnitten in mehreren neuropsychologischen Tests die homozygoten Adenosin Allelträger schlechter ab. Es fand sich eine reduzierte präfrontale und hippocampale Funktion (Egan et al. 2004, Marengo et al. 2006).

Apolipoprotein E

Apolipoproteine (Apo) haben eine wichtige Rolle im Metabolismus und der Umverteilung von Lipoproteinen und Cholesterin. Im Gehirn findet sich ApoE, dass involviert ist bei der Entwicklung, Regeneration und Protektion von Neuronen sowie beim Neuritenwachstum (Raber 2008). ApoE wird durch ein polymorphes Gen auf Chromosom 19q13.2 kodiert und es finden sich beim Menschen die Allele $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$, die zu drei Isoformen des Proteins mit

unterschiedlichen Bindungs- und Stoffwechseleigenschaften führen, dabei unterscheiden sich die Proteine nur durch die Aminosäuren (AS) Cystin und Arginin an den Positionen 112 und 158. Das $\epsilon 4$ Allel hat sich als Risikofaktor für das Auftreten einer Alzheimer Erkrankung beim älteren Menschen erwiesen (Taylor 2002, Thomann et al. 2008). So finden sich zahlreiche Studien, die den ApoE- $\epsilon 4$ Genotyp auf strukturelle Änderungen im Gehirn und veränderte kognitive Fähigkeiten bei älteren Menschen untersuchen. Ältere ApoE- $\epsilon 4$ -Allelträger zeigten einen stärkeren Volumenverlust des Hippocampus im Vergleich zu ApoE- $\epsilon 2$ - und ApoE- $\epsilon 3$ -Allelträgern (Cohen et al. 2001). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit mildem kognitiven Abbau, der als Vorstufe einer Alzheimer-Krankheit hypothetisiert wird, bei $\epsilon 4$ -Allelträgern zu einem signifikant stärkeren Abbau der grauen wie weißen Hirnsubstanz im Temporallappen kam, der mit Zunahme des $\epsilon 4$ Status um so stärker ausfiel (Thomann et al. 2008). Dies steht im Konsens mit Publikationen, die aufzeigten, dass beim homozygoten ApoE- $\epsilon 4/\epsilon 4$ Genotyp ein schnellerer Abbau der kognitiven Fähigkeiten erfolgte, als bei den anderen Genotypen (Caselli et al. 2004). Des Weiteren fand sich bei $\epsilon 4$ -Allelträgern im Senium, eine schlechtere Leistung des Arbeitsgedächtnis und des räumlichen Vorstellungsvermögens, sowie eine reduzierte Prozessgeschwindigkeit (Wilson et al. 2002, Farlow et al. 2004). Das Senium beginnt zwischen dem sechzigsten und fünfundsechzigsten Lebensjahr. Dies befindet sich im Einklang mit Studien, die ein signifikant schlechteres Abschneiden des ApoE- $\epsilon 4/\epsilon 4$ Genotyps im Untertest Zahlennachsprechen der englischen Version des HAWIE belegen (Caselli et al. 2001, Avital et al. 2003). Dieser Untertest ist weniger repräsentativ für die allgemeine Intelligenz. Er stellt eher ein Maß für die Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit dar und ist folglich ein guter Indikator für organische kognitive Erkrankungen, wie zum Beispiel Demenzen (Blöink 2006).

Alzheimer zählt zu den neurodegenerativen Störungen, die durch die Akkumulation und Aggregation toxischer Proteine im Gehirn gekennzeichnet sind. Weitere Erkrankungen dieses Formenkreises sind Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Amyotrophe Lateralsklerose oder die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (Taylor et al. 2002). Letztere gehört zu den Prionenerkrankungen, die durch die Akkumulation abnormal, gefalteter Proteine im Gehirn gekennzeichnet sind und die neben neurologischen und psychiatrischen Symptomen, vor allen mit kognitiven Funktionseinbußen einhergehen. Allerdings wird inzwischen hypothetisiert, dass zu Beginn der Erkrankung vor allen der Verlust der physiologischen Funktion des Prion Proteins für die kognitive Symptomatik verantwortlich ist (Collinge 2001). Da das Prion Protein essentiell zu sein scheint für zahlreiche Funktionen im Nervensystem, stellt es ein mögliches Kandidatengen der Kognition dar. Zudem erwies sich ein weit verbreiteter Polymorphismus im Prionprotein-Gen als funktional und hatte einen modulierenden Effekt auf den

phänotypischen Verlauf der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung in Bezug auf Suszeptibilität, Krankheitsverlauf und kognitive Beteiligung (Hauw et al. 2000, Will et al. 2000).

2.3 Prionen und Prion Protein

Die häufigste neurodegenerative Funktionsstörung ist Morbus Alzheimer (Taylor et al. 2002), deren ersten Fall Alois Alzheimer im Jahr 1907 beschrieb und auf dessen Beschreibung sich die heutigen Diagnosekriterien gründen (Alzheimer 1907). Im Kontrast zu den relativ klaren Diagnosekriterien des Morbus Alzheimer stehen die Prionenerkrankungen (Zou & Gambetti 2007). Sie präsentierten ein komplexes und uneinheitliches Erscheinungsbild und erst Jahrzehnte später gelang es, Erkrankungen aus diesem Formenkreis einander zuzuordnen, Diagnosekriterien zu etablieren und deren Ursache zu ergründen.

2.3.1 Entdeckung der Prionen

Prionenerkrankungen sind eine Gruppe von Erkrankungen mit neurodegenerativen Symptomen, die sowohl beim Mensch als auch beim Tier vorkommen. Bei beiden findet sich die klassische histopathologische Triade aus spongiformen Vacuolen, Neuronenverlust und astrocytischen Proliferationen. Als weitere Besonderheit finden sich amyloide Plaques, ähnlich der Alzheimer Demenz (Beck & Daniel 1987). Die prototypische Form der Erkrankung ist »Scrapie« (Traberkrankheit), die bereits 1732 bei Schafen und Ziegen in Großbritannien beschrieben wurde. Der Name Scrapie (*scrape*, kratzen) leitet sich vom intensiven, durch Juckreiz ausgelöstem, Abkratzens der Wolle ab (McGowan 1922). Die erste beschriebene Prionenerkrankung beim Menschen, welche auch als übertragbare, spongiforme Enzephalopathie (TSE, *transmissible spongiform encephalopathy*) bezeichnet wird, stammt von Jakob und Creutzfeld und wird nach ihren Erstbeschreibern als Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJD) benannt (Creutzfeld 1920, Jakob 1921). Im Jahr 1936 wurde nachgewiesen, dass Scrapie auf andere Schafe übertragbar war und zum Teil mit ungewöhnlich langen Inkubationszeiten einherging (Cuillé & Chelle 1936). Folglich wurde eine Art Virusinfektion hypothetisiert und Sigurdsson prägte 1954 den Begriff *slow-virus* Infektion. Um 1950 wurde eine weitere epidemisch auftretende neurodegenerativen Erkrankung in Papua-Neuguinea entdeckt. Der Stamm nannte die Erkrankung Kuru, der so von den Erstbeschreibern übernommen wurde (Collinge 2001). Erst 1992 konnte die Ursache von Anthropolgen im Endokannibalsimus, der bis ins späte 1950 vom Stamm ritualisiert praktiziert wurde, ermittelt werden (Glasse and Lindenbaum 1992). Neuropathologische, klinische und epidemiologische Ähnlichkeiten führten zu dem Schluss, dass es sich sowohl bei Kuru, Scrapie und CJD, um übertragbare Erkrankungen aus dem gleichen Formenkreis handeln könnte (Hadlow et al. 1959, Klatzo et al.

1959). Es folgten Jahre intensiven Forschens, um den auslösenden Erreger. Jedoch misslang ein Nachweis der initialen Schlussfolgerung, dass es sich um eine Art von Virusinfektion handeln könnte. Es gelang weder, einen Virus direkt darzustellen, noch konnte die unglaubliche Resistenz des infektiösen Agens gegenüber Desinfektionsmaßnahmen erklärt werden. Versuche, bei denen das infektiöse Agens ionisierender oder hoher ultraviolette Strahlung ausgesetzt wurde oder bei denen Nukleoasen eingesetzt wurden, blieben ohne Wirkung auf die Infektiosität (Alper et al. 1966). Bereits 1966 wurde vorgeschlagen, dass das auslösende Material frei von Nukleinsäuren sein musste (Alper et al. 1967). Diese Schlussfolgerungen veranlassten Griffith (1967), ein Protein als auslösendes Agens vorzuschlagen.

Prionhypothese

Die Aufreinigung von infektiösem Material aus Gehirnhomogenat resultierte in der Isolation eines Protease-resistenten Sialoglycoproteins (Bolton et al. 1982). Dieses Protein fand sich gehäuft in betroffenen Gehirnen und formte zum Teil amyloide Ablagerungen. Prusiner postulierte 1982 den Begriff Prion (*proteinaceous, infectious particles*), um die ansteckenden Partikel von Viren abzugrenzen. Er postulierte die *protein-only hypothesis* (Prionhypothese), die besagt, dass TSE-Infektionen durch Prione hervorgerufen werden und deren Infektiosität durch Prozeduren wie Hydrolyse und Proteindenaturierung reduziert werden kann (Prusiner 1982). Das isolierte Protein von an Scrapie erkrankten Schafen erhielt die Bezeichnung Prion Protein (PrP). Zu der Zeit wurde weiterhin eine Infektion mit einem *slow-virus* angenommen, der für das PrP kodierte (Bolton et al. 1982, Prusiner et al. 1982). Überraschend war daraufhin die Identifizierung des Prionprotein-Gens (PRNP-Gen) als ein Gen des Wirtsgenoms (Bolton et al. 1982, Prusiner 1982, Prusiner 2004). Weitergehende Untersuchungen zeigten, dass die mRNA des PRNP Gens, sowohl in gesunden als auch in infizierten Organismen in gleichem Maße exprimiert wird (Chesebro et al. 1985, Oesch et al. 1985).

Isoformen des Prion Proteins

Inzwischen wurden zwei Isoformen des PrP postuliert, eine nicht pathogene, zelluläre Form (PrP^C, *Cellular conformer*) und eine infektiöse, pathogene Isoform (PrP^{Sc}, *Scrapie conformer*) (Bolton et al. 1982). Die Primärstruktur beider Proteine ist identisch (Stahl et al. 1993), es weichen jedoch Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur voneinander ab. PrP^C besteht größtenteils aus α -Helix Anteilen, während PrP^{Sc} sich vor allen aus β -Faltblättern zusammensetzt. Weiterhin zeigen die beiden Konformitäten erhebliche Unterschiede in ihren biochemischen und physiologischen Eigenschaften (Jackson et al. 2001, Garnett et al. 2003). Als Mechanismus der Prionen Ausbreitung und Vermehrung wird angenommen, dass zelluläres Prion Protein durch Interaktion mit der pathogenen Isoform, ebenfalls zu PrP^{Sc} konvertiert (Yuan & Yankner

2000). Der Umfaltungsprozess benötigt initiale exogenes PrP^{Sc} , verläuft dann als auto-katalytischer Prozess in einer Art Kettenreaktion, bei dem neu entstandene PrP^{Sc} -Moleküle, die ursprünglich Wirts Prion Proteine waren, zu weiterer PrP^{C} -Konversion führen (Béringue et al. 2008). Abbildung 9 zeigt eine schematische Übersicht zur Ausbreitung, Vermehrung und Mechanismus der Heterogenität.

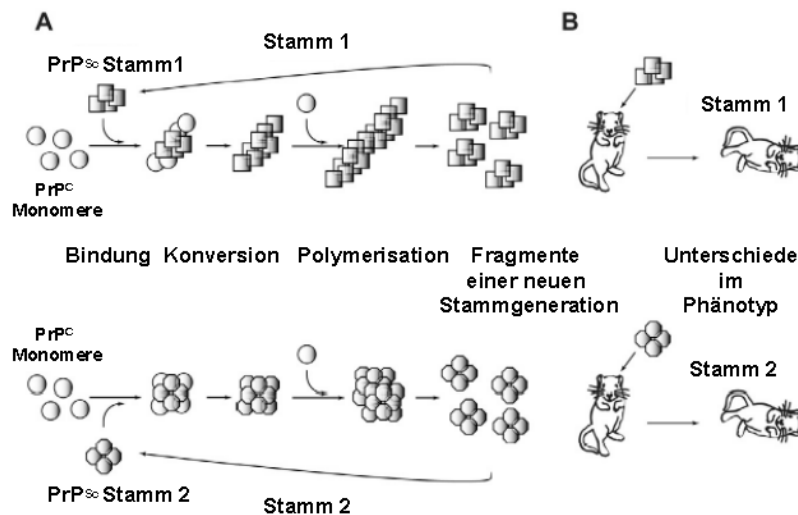


Abbildung 9 Ausbreitung, Vermehrung und zugrundeliegender Mechanismus der Heterogenität der Prionenerkrankungen (Béringue 2008).

- (A) PrP^{C} konvergiert zum pathogenen PrP^{Sc} durch den Kontakt mit einem konformitätsspezifischen Prionen Stamm. Ab einer gewissen Aggregatgröße, können sich die PrP^{Sc} Polymere teilen und es entstehen mehrere Fragmente einer neue Stammgeneration (Collinge 2001).
- (B) Die gleiche Tierart zeigt unterschiedliche phänotypische Ausprägung bei Inokulation unterschiedlicher Prionen Stämme, die sich durch abweichende Konformität auszeichnen (Béringue 2008).

Ähnlich wie bei Viren oder Bakterien, existieren verschiedene Konformitäten des pathogenen Prion Proteins, die wie Stämme fungieren (Zou & Gambetti 2007). Hierdurch können die an sich so heterogenen Erkrankungsmuster, Inkubationszeiten und äußerst verschiedene phänotypischen Ausprägungen der Prionenerkrankungen vollständig erklärt werden (Collinge 2001).

2.3.2 Synthese und Struktur des Prion Proteins

Zelluläres PrP^{C} ist ein evolutionär hochkonserviertes glykosyliertes Membranprotein (Gabriel et al. 1992). Das humane Prion Protein ist das Produkt eines einzelnen Gens, das auf dem kurzen Arm des Chromosoms 20 lokalisiert ist. Abbildung 10 stellt eine schematische Zeichnung der PRNP Genregion und dessen Transkript dar.

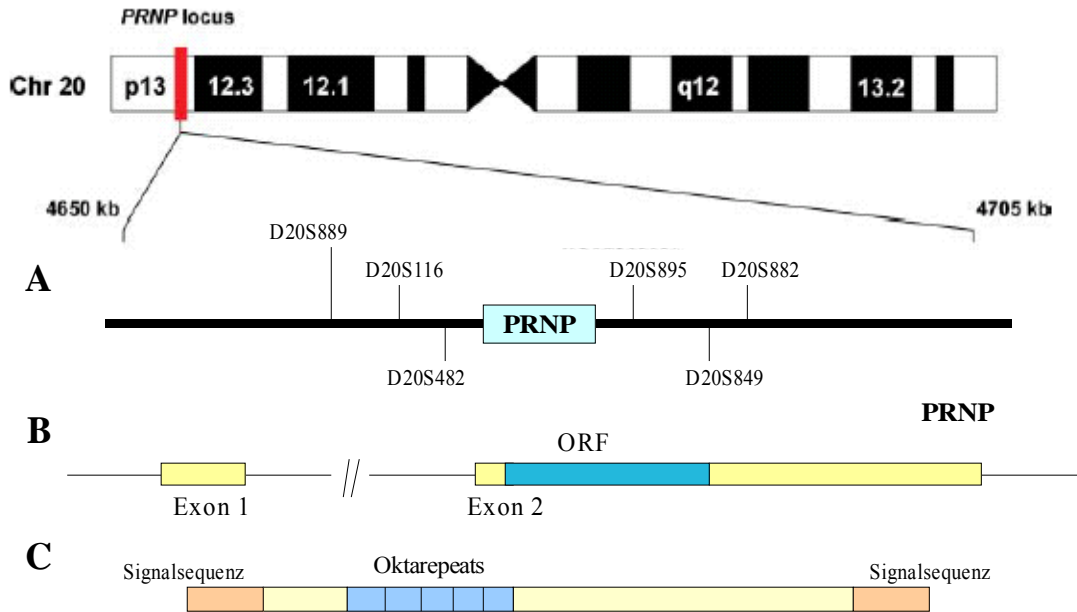


Abbildung 10: Physikalische Karte des humanen PRNP Genlocus und dessen Transkripte (Kong et al. 2004).

- (A) PRNP-Gen mit zugehörigen genetischen Markern auf Chromosom 20 p13
- (B) Schematische Darstellung des PRNP-Gens bestehend aus zwei Exons mit dem gesamten *open reading frame* (ORF) im Exon 2
- (C) Primäres Translationsprodukt mit Signalsequenzen und den fünfmaligen N-terminalen Oktarepeats

Das primäre Translationsprodukt des humanen PrP^C besteht aus 253 Aminosäuren und wird im Golgi-Apparat komplex glykosyliert und modifiziert und gelangt schließlich zur Zellmembran (Shamsir & Dalby 2005). Das fertig synthetisierte Prion Protein enthält fünf N-terminale Oktarepeats (identische Sequenzabfolgen von je acht Aminosäuren) und zeichnet sich durch eine hohe Variabilität in der Struktur aus (Wuthrich et al. 2001). Der hochkonservierte C-Terminus besteht aus zwei antiparallelen β -Faltblättern, drei α -Helices und einem Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol-Anker (GPI-Anker) (Harris et al. 2003). Es besitzt eine Disulfidbrücke zwischen Cys 179 der zweiten α -Helix und Cys 214 der dritten α -Helix und zwei glykosylierte Seitenketten (Endo et al. 1989) (Abbildung 11).

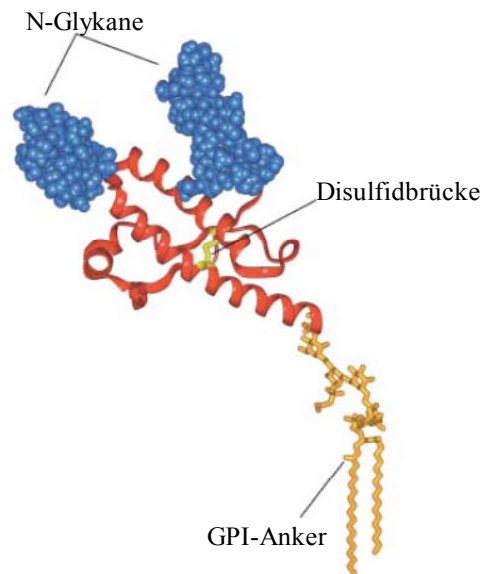


Abbildung 11: Modell eines humanen Prion Proteins mit N-glykosylierten Oligosacchariden (blau), einer Disulfidbrücke (gelb) und den Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol-Anker (GPI-Anker, gelb) am C-Terminus (Collinge 2001)

Zelluläres PrP befindet sich an der äußeren Zellmembran in *lipid rafts*. Diese Mikrodomänen sind gekennzeichnet durch eine bestimmte Zusammensetzung von Cholesterin, Glyko- und Sphingolipiden. Proteine in *lipid rafts* sind assoziiert mit Funktionen wie Signalempfang und Weiterleitung (Simon & Meer 1988, Simon & Ikonen 1997). Im Gegensatz zu anderen GPI-verankerten Membranproteinen, verbleibt nicht alles synthetisierte PrP^C an der Zellmembran, sondern ein Teil begibt sich in einen Endozytose-Kreislauf.

2.3.3 Vorkommen des zellulären Prion Proteins

PrP^C wird bereits in der frühen Embryogenese im zentralen, peripheren und autonomen Nervensystem und den Zellen der Sinnesorgane synthetisiert. Besonders hohe Konzentrationen lassen sich um die Perinatalzeit nachweisen. Es findet sich auch in fast allen nicht neuronalen Geweben, was auf eine pleiotrope Rolle des Prion Proteins in der Entwicklung hinweist (Manson et al. 1992).

In adulten Organismen wurde die höchste Konzentration an Neuronen im Gehirn und Rückenmark gemessen. Allerdings variiert der Gehalt in den verschiedenen Hirnarealen und Zelltypen sehr (Mallucci et al. 2002, Linden et al. 2008). Insbesondere ist es lokalisiert in Gehirnregionen mit andauernder Plastizität, wie Hippocampus, Enterothinaler Cortex, ventrales Striatum, Cerebellum und Bulbus olfactorius (Manson et al. 1992, Moya et al. 2000).

Weiterhin kommt das Prion Protein in unterschiedlichsten nicht neuronalen Geweben und Organen vor. In mittlerer Konzentration wird es in zellulären Komponenten des Immunsystems, Knochenmarks, sowie Lunge und Herz exprimiert. Aber auch in Niere, gastroenteralen Trakt, Muskeln sowie Brustdrüse konnte es nachgewiesen werden (Zomosa-Signoret et al. 2007, Linden et al. 2008).

2.3.4 Potentielle Funktionen des Prion Proteins

Prionen Proteine spielen eine Schlüsselrolle bei den übertragbaren TSE. Neben neurologischen Funktionsstörungen sind ein wesentliches Symptom dieser Erkrankung kognitive Defizite bis hin zu Demenz (De Armond et al. 2004). Jedoch ist weiterhin wenig bekannt über die Mechanismen der ZNS Pathologien (Steele et al. 2006). Auch die genauen physiologischen Funktionen von PrP^C sind weiterhin unklar. Allerdings scheint zelluläres Prion Protein essentiell zu sein, für diverse kognitive Funktionen und Gedächtnisleistungen (Westergard 2007).

PrP^C und Zellüberleben

Kontrovers wird die pro oder anti-apoptotische Wirkung von Prion Protein diskutiert. Mehrere Untersuchungen deuten daraufhin hin, dass durch zelluläres Prion Protein, eine zellprotektive Funktion vermittelt wird und bei Abwesenheit von PrP, Zellen sensitiver auf Apoptose induzierende Stimuli reagieren (Harris & True 2006, Westergard et al. 2007, Linden et al. 2008). Überexpression von PrP in Zellkulturen konnte Zellen vor verschiedenen Zelltod induzierenden Stimuli bewahren (Li & Harris 2005). Untersuchungen mit dem pro-apoptotischen Protein Bax der Bcl-2 Familie an neuronalen Zellen, wiesen eine zellschützende Eigenschaft von zellulärem Prion Protein nach (Yuan & Yankner 2000, Delft & Huang 2006, Westergard et al. 2007). Allerdings liegen auch Ergebnisse vor, dass PrP selbst einen pro-apoptotischen Einfluss bei Überexpression zeigte (Paitel et al. 2004). Diese Resultate scheinen im Gegensatz zu stehen, lassen sich aber durch das Auftreten pathologischer Formen bei Überexpression von PrP erklären (Roucou & LeBlanc 2005).

PrP^C und oxidativer Stress

In jüngster Zeit wird die Beteiligung von chronisch oxidativem Stress als ein begleitender Mechanismus bei diversen neurodegenerativen Erkrankungen und Alterungsprozessen diskutiert. Zahlreiches unterstützendes Datenmaterial legt nahe, dass PrP eine Rolle beim Schutz vor oxidativem Stress spielt (Milhavet & Lehmann 2002). Allerdings ist der genaue Mechanismus weiterhin umstritten. Die ursprüngliche Annahme einer Superoxiddismutase-Aktivität (SOD-Aktivität) konnte nicht bestätigt werden (Brown et al. 1999; Rae et al. 1999, Waggoner et al. 2000, Brown 2001, Jones et al. 2005). Jedoch wird hypothetisiert, dass PrP^C indirekt durch die Up-Regulation anderer Proteine agiert und hierdurch eine schützende Wirkung entfaltet (Westergard et al. 2007).

PrP^C und Kupfer

Kupfer spielt eine entscheidende Rolle bei einer Vielzahl von Enzymen. Defekte im Kupfer Metabolismus stehen im direkten Zusammenhang mit einer Reihe von Erkrankungen, darunter auch einiger neurodegenerative Funktionsstörungen. Eine Vielzahl an Studien untermauert die Verbindung von PrP und Kupfer. Weitgehend herrscht Konsens, dass PrP^C ein Kupfer bindendes Protein ist (Jones et al. 2005, Walter et al. 2006) und dass die Kupferbindung zu einer Konformitätsänderung führt (Leclerc 2006) Allerdings deuten neueste Erkenntnisse darauf hin, dass PrP^C in einem spezialisierteren Prozess involviert ist und nicht am Hauptkupferumsatz beteiligt ist (Westergard et al. 2007).

PrP^C und Zelladhäsion

Es gibt Hinweise darauf, dass PrP^C mit verschiedenen Zelladhäsionsproteinen, wie dem neuronalen Zelladhäsionsmolekül (*neural cell adhesion molecule*, N-CAM) oder Laminin interagiert (Santuccione et al. 2005), mit darauf folgender Steigerung des Neuritenwachstum und der Zellproliferation.

PrP^C im Immunsystem

Die zweit höchste Expression von PrP findet sich in Lymphozyten und legt eine Beteiligung von PrP im Immunsystem nahe. Jedoch ist der genaue Einfluss von PrP^C im Immunsystem komplex und noch weitgehend unklar (Aguzzi et al. 2003, Isaacs et al. 2006). Ferner ist PrP^C bei der Selbsterneuerung hämatopoetischer Stammzellen beteiligt (Steele et al. 2006).

2.3.5 Funktionen des Prion Proteins im Nervensystem

Eine besondere Bedeutung kommt dem Prion Protein im Nervensystem zu. Allerdings herrscht Diskrepanz bezüglich des genauen Vorkommens von PrP^C in Neuronen. Es liegen Studien vor, die PrP^C im gesamten Neuron nachweisen (Mironov et al. 2003, 148 Harris & True 2006) im Gegensatz zu einer exklusiven Lokalisation an Synapse oder Neuropil (Sales et al. 1998, Moya et al. 2000). Mehrere Arbeitsgruppen weisen das Vorkommen entlang von Axonen, in axonal transportierten Vesikeln und im präsynaptischen Terminal, aber nicht an der Postsynapse nach (Sales et al. 1998, Fournier et al. 2000, Barmada et al. 2004, Medrano et al. 2008). Andere zeigen sowohl eine prä- als auch postsynaptische Expression (Herms et al. 1999, Haeberle et al. 2000).

Zahlreiche Publikationen untermauern die neuroprotektive Funktion von PrP^C im Nervensystem (Taylor et al. 2002, Roucou & LeBlanc 2005, van Delft & Huang 2006). Es konnte demonstriert werden, dass PrP in Interaktion mit dem Stress-induzierbaren Protein 1 (STI-1) neuroprotektive Signalwirkung triggerte (Zanata et al. 2002). Ein neuroprotektiver Effekt von PrP^C in Zusammenspiel mit PI3 Kinase und Akt war nachweisbar. Hierbei zeigten Wildtypmäuse im Vergleich zu PrP *knock-out* Mäusen signifikant kleinere Hirninfarktvolumen durch PrP^C protektive Wirkung vor oxidativen Schäden (Vassallo et al. 2005, Weise et al. 2006).

Es wird hypothetisiert, dass das Prion Protein an der Neuritogenese beteiligt ist. Versuche an Hippocampuszellen zeigten, dass PrP^C eine Elaboration der Axone und Dendriten induzierte und die Anzahl der synaptischen Kontakte erhöhte (Kanaani et al. 2005, Lopez 2005). In Interaktion mit Laminin, führte PrP^C zu Neuritenwachstum (Graner et al. 2000). Weiterhin

bewirkte es Veränderungen in der Nervenfaserverorganisation (Colling et al. 1997) und war beim antero- sowie retrograden axonalem Transport involviert (Borchelt et al. 1994, Moya et al. 2000; Mironov et al. 2003). Zudem konnte ein Einfluss auf die Neurogenese bezüglich Proliferation und Differenzierung nachgewiesen werden (Steele 2006, Zomosa-Signoret et al. 2007).

Zelluläres Prion Protein scheint weiterhin direkt an der Modulation der synaptischen Übertragung beteiligt zu sein (Mouillet-Richard et al. 2000). Es konnte eine Interaktion von Prion Protein mit einigen Neurotransmittern nachgewiesen werden. Im Tierexperiment wurde eine herabgesetzte Langzeitpotenzierung im Hippocampus bei Prion *knock-out* Mäusen postuliert. Diese war assoziiert mit herabgesetzter GABA-A Rezeptor-vermittelter schneller Inhibition (Collinge et al. 1994, Manson et al. 1995, Whittington et al. 1995, Johnston et al. 1997, Curtis et al. 2003). Ford et al. konnten eine hohe Expression von PrP^C in GABAergen Neuronen nachweisen. Weiterhin konnte diese Arbeitsgruppe einen neuroprotektiven Effekt von PrP^C an GABAergen Neuronen belegen. Diese waren wesentlich weniger anfällig für oxidativen Stress im Vergleich zu dopaminergen Neuronen, bei denen kein PrP^C nachweisbar war (Ford et al. 2002).

In weiteren Publikationen konnte eine positive Korrelation zwischen der Konzentration des PrP^C und der Stärke der glutamatergen Übertragung der afferenten Bahnen des Hippocampus belegt werden. Ein Teil dieses Effekts erklärt sich durch effizientere Rekrutierung von prä-synaptischen Fasern der Glutamat-Synapsen (Carleton et al. 2001). Außerdem konnte eine Hochregulation der NMDA-Rezeptoren bei Prion *knock-out* Mäusen nachgewiesen werden (Khosravani et al. 2008). NMDA-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der synaptischen Plastizität und Gedächtnisleistungen (Tai et al. 2007).

Ferner scheint PrP^C involviert zu sein bei der Regulation der Vesikelfreisetzung (Fournier et al. 1995) und eine Reihe von Studien untermauert diese Hypothese durch biochemische, immunochemische und elektrophysikalische Befunde (Taraboulos et al. 1992, Herms et al. 1999, Carleton et al. 2001).

2.3.6 Einfluss des Prion Protein auf Gedächtnis und Lernen

Die höchste Dichte an zellulärem Prion Protein findet sich vor allem im Hippocampus und im Entorhinalen Cortex. Letzterer stellt die Hauptafferenz des Hippocampus dar und ist zuständig für eine Vorverarbeitung der Informationssignale aus den assoziativen Kortizes (Hafting et al.

2005). Der Hippocampus selbst gilt als zentrale Region für Gedächtnisfunktionen und Lernen (Squire 1992). Der Hippocampus ist essenziell für die Konsolidierung und Retention von Informationen und er ist wesentlich für das räumliches Gedächtnis (Hofer 2003). Ferner sind Objekterkennung und die kontextabhängige Angstkonsolidierung zwei hippocampusabhängige Lernaufgaben (LeDoux 2000, Broadbent et al. 2004). Die Funktionalität des Entorhinalen Cortex-Hippocampus Systems ist Voraussetzung für höhere kognitive Aufgaben. Folglich scheint PrP^C eine zentrale Funktion bei diesen kognitiven Leistungen zuzukommen (Tompa & Friedrich 1998).

Um Rückschluss auf die biologische Funktion zu gewinnen, wurden Untersuchungen an verschiedenen Mäusepopulationen mit deletiertem PRNP-Gen (PrP -/-) durchgeführt. Bei drei bis vier Monate alten Mäusen konnte zunächst kein signifikanter Unterschied bei Kurz- oder Langzeitgedächtnisleistungen festgestellt werden. Jedoch zeigten die gleichen Mäuse im Alter von neun Monaten Einbußen in der Konsolidierung (Roesler et al. 1999, Coitinho et al. 2003). Weiterhin wiesen diese Mäuse ein eingeschränktes räumliches Lernen auf, das behoben werden konnte durch die Wiedereinführung von Prion Protein. Außerdem gelang der Nachweis einer signifikanten Reduzierung der Nachhyperpolarisation in Hippocampuszellen, was auf eine Rolle bei der Modulation der Neuronenerregbarkeit schließen lässt (Colling et al. 1997, Criado et al. 2005).

Klarere Resultate brachten pharmakologisch-verhaltensorientierte Studien, die gezielt durch intrahippocampale Infusion von PrP^C Antikörpern (Anti-PrP^C) oder Laminin Antikörpern bei Mäusen, eine Einschränkung der Kurz- sowie Langzeitretention nachweisen konnten, sowie eine Einbusse der Gedächtniskonsolidierung (Coitinho et al. 2006). Weiterhin war die Konsolidierung und Retention des Angstgedächtnisses deutlich beeinträchtigt. Der amnestische Effekt konnte durch entsprechende Antikörper wieder aufgehoben werden (Coitinho et al. 2006). Ähnliche Resultate finden sich für Versuche mit **Stress-induzierbarem Protein 1 (STI1)**. Bei Infusion von Anti-PrP^C oder Anti-STI1 in die CA1 Region des Hippocampus, konnten reversible Störung des Kurzzeitgedächtnis und der Langzeitgedächtniskonsolidierung provoziert werden (Coitinho et al. 2007). Als weiterer Mechanismus der Gedächtnismodulation wird die Interaktion des PrP^C-Laminin-Komplexes mit Gewebe-Plasminogen-Aktivator (*tissue-type plasminogen activator*, tPA) diskutiert. Es besteht eine nachgewiesene Korrelation zwischen exprimierten tPA und der Intensität von Langzeitpotenzierung (LTP) am Hippocampus (Frey et al. 1996, Huang et al. 1996, Madani et al. 1999). Unter LTP wird eine langandauernde Verstärkung (*long-term potentiation*, LTP) der synaptischen Transmission verstanden (Schneider et al. 1998). LTPs führen zu aktivitätsinduzierten Veränderungen in der

Expression spezifisch früh exprimierter Gene (IEGs), was der zugrundeliegende molekularbiologische Mechanismus der Modulation der synaptischen Plastizität durch LTPs zu sein scheint (Kuhl 2000). Veränderungen der LTP stellen eine Einflussmöglichkeit auf die synaptische Plastizität dar, von der angenommen wird, dass sie Grundlage für Gedächtnis und Lernprozesse ist (Bliss & Collingridge 1993, Izquierdo et al. 2006).

2.3.7 Genetische Polymorphismen des Prion Proteins

Strukturveränderungen im PrP^C können teilweise mit Funktionsstörungen einhergehen. Für das humane Prion Protein sind über 55 pathogene PRNP-Gen Mutationen beschrieben, die zu einer hereditären Prionenerkrankung führen (Kong et al. 2004). Diese Mutationen liegen vor allem im strukturierten C-Terminus, sind allerdings selten. Es finden sich sowohl Punktmutationen mit Aminosäureaustausch, als auch Deletionsmutationen, die durch Stop-Codons zu verkürzten pathogenen PrP führen. Zudem finden sich Insertionsmutationen. Diese kodieren für weitere Oktapeptid Wiederholungen, die zusätzlich zu den fünf regulär vorhandenen Oktarepeats des PrP^C eingebaut werden (Collinge 2001, Béringue et al. 2008). Neben den pathologischen Mutationen finden sich eine Reihe an Polymorphismen in degenerierten Positionen im PRNP-Gen und folglich kommt es zu keinem AS-Austausch (Cichon 2002). Allerdings kommen auch drei funktionelle SNPs mit AS-Substitution im Protein vor (Collinge 2001). Abbildung 12 gibt eine schematische Übersicht der pathogenen und polymorphen Varianten des PRNP-Gens.

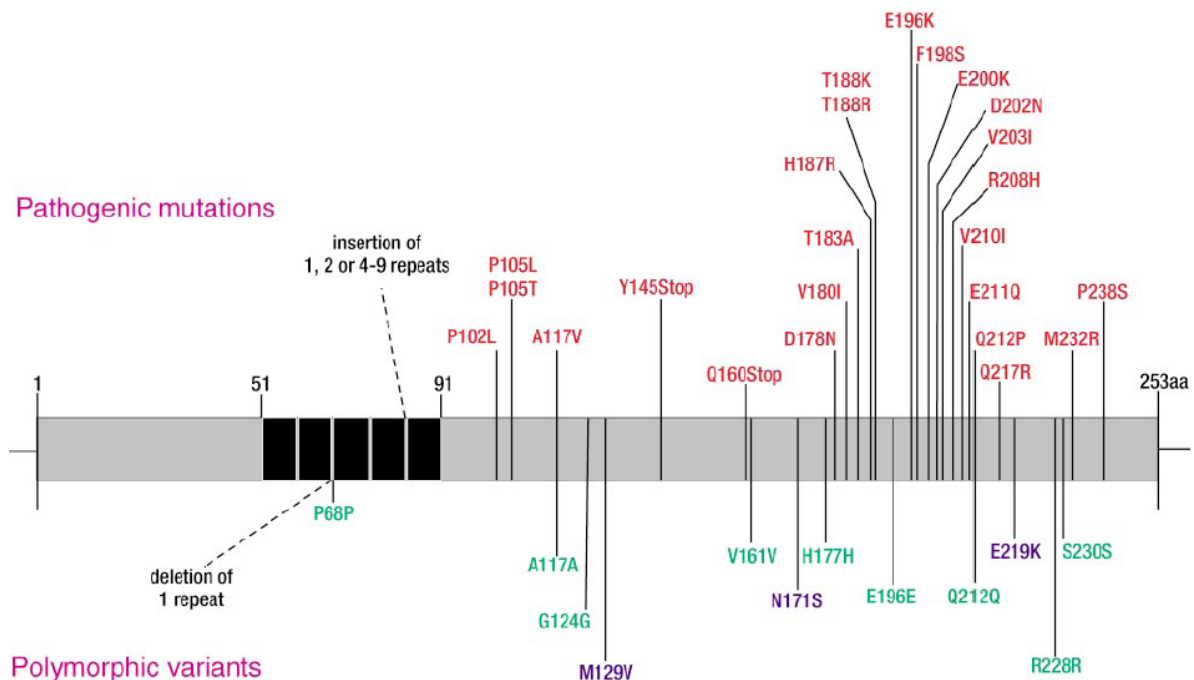


Abbildung 12 Schematische Darstellung des Prionprotein-Gens mit pathogenen Mutationen (oben-rot) und polymorphen Varianten (unten-grün und blau). Nur die blau hinterlegten Varianten führen zu einem AS-Austausch, hierunter auch der M129V SNP (Collinge 2001).

Am häufigsten findet sich der SNP M129V mit AS-Austausch an Codon 129. Die Allelverteilung dieses Polymorphismus zeigt eine große Varianz in der Frequenz zwischen ethnischen Gruppen. So findet sich eine Zunahme des homozygoten Genotyps für Methionin von Westen nach Osten in Eurasien. Die Häufigkeiten der zugehörigen Genotypen in einer großen mitteleuropäischen Bevölkerungsstichprobe betragen 43% Homozygote für Methionin, 48,7% Heterozygote und 8,3% Homozygote für Valin (Zimmermann et al., 1999). Die Bevölkerung in asiatischen Ländern ist zu 80 bis 97 % homozygot für Methionin (Georgsson et al. 2006). In der Genomsequenz des M129V SNP befindet sich entweder die Purinbase Adenin oder Guanin. Adenin in der DNA bewirkt den Einbau der AS Methionin an Codon 129 des PrP, während Guanin zur Translation von Valin führt. Es konnte nachgewiesen werden, dass dieser Polymorphismus einen Einfluss auf das Faltungsverhalten des Proteins und Auswirkungen auf die Proteinfunktionalität hat (Petchanikow et al. 2001, Tahiri-Alaoui et al. 2004, Shamsir & Dalby 2005). Die genauen physiologischen Konsequenzen sind jedoch weiterhin unklar. Es fanden sich allerdings zahlreiche Belege, dass dieser Polymorphismus sowohl Empfänglichkeit für Prionenerkrankungen, als auch deren phänotypische Ausprägung moduliert. Hierbei sind für alle drei Genotypen unterschiedliche phänotypische Auswirkungen beschrieben worden (Hauw et al. 2000, Collinge 2001). Weiterhin werden beide homozygoten Genotypen als Risikofaktor bei erworbenen oder sporadischen Prionenerkrankungen beim Menschen angesehen (Taylor 2002). Zudem waren bisher alle Fälle der durch Infektion erworbenen neuen Variante der CJD homozygot für Methionin (Will et al. 2000). Es konnte aufgezeigt werden, dass PrP bei zahlreichen physiologischen Funktionen wie Signalübertragung, Neuroprotektion und Neurotransmission involviert zu sein scheint. Somit ist es naheliegend, dass dieser Polymorphismus nicht nur eine Rolle bei den Prionenerkrankungen spielt, sondern auch einen Einfluss auf kognitive Prozesse zu haben scheint (Papassotiropoulos et al. 2005).

2.3.8 Prion Polymorphismus M129V und Psychiatrische Krankheiten

Psychische Störungen einschließlich Psychosen, sind bekannt für das frühe Stadium der CJD. Es wurde vermutet, dass der SNP M129V des Prion Proteins bei psychotischen Symptomen oder Erkrankungen wie der Schizophrenie involviert sein könnte. Die derzeitige hypothetisierte Pathophysiologie der Schizophrenie beinhaltet veränderte synaptische Funktionen, oxidativen Stress, Neurodegeneration und veränderte Neuronendifferenzierung, alles potentielle Funktionen des Prion Proteins (Thaker & Carpenter 2001, Ashe et al. 2001). Ein Hauptmerkmal der Erkrankung ist die extreme Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten (Möller et al. 2005, Weis et al. 2008). So konnte in einer Studie mit 159 psychotisch Erkrankten ein Einfluss des M129V Polymorphismus auf die Leistung in diversen neurokognitiven Tests nachgewiesen

werden. Homozygote für Valin schnitten dabei besser ab. Zudem fand sich ein modulierender Effekt auf den Phänotyp der Erkrankung. Patienten homozygot für Valin hatten einen weniger schweren Diagnosebefund in der allgemeinen psychopathologischen Bewertung. Weiterhin zeigten Val-Träger signifikant weniger Positiv- und Negativ-Symptome auf der *Positiv and Negativ Syndrom Scale* (PANSS) (Martorell et al. 2007). Allerdings konnte bisher kein Nachweis erbracht werden, das PRNP M129V einen möglichen genetischen Suszeptibilitätsfaktor der Schizophrenie darstellt (Arnold et al. 1999, Tsai et al. 2001, Rujescu et al. 2002, Rujescu et al. 2003, Martorell et al. 2007).

Die Alzheimer-Krankheit (*Alzheimer's disease*, AD) ist eine Demenzerkrankung bei der es, wie bei den Prionenerkrankungen, zu einem progressiven Verfall der kognitiver Fähigkeiten kommt (Taylor et al. 2002, Béringue et al. 2008). Histopathologisches Korrelat der Alzheimer-Krankheit sind Neurodegeneration und Synapsenverlust, zwei Prozesse, bei denen auch das Prion Protein involviert zu sein scheint (Casadei et al. 2001). In neurologischen Studien, die den Einfluss des Prion Polymorphismus M129V mit dem kognitiven Verlauf der Alzheimer-Krankheit assoziieren, konnte ein krankheitsmodulierender Effekt auf AD dargestellt werden. Homozygote Val-Träger zeigten einen signifikant kürzeren Krankheitsverlauf und stärkere kognitive Einbußen über die Zeit (Casadei et al. 2001, Del Bo et al. 2006).

Im Literaturüberblick finden sich epidemiologische Studien die den Polymorphismus M129V mit dem Auftreten einer AD untersuchen. Diese lieferten kontroverse Ergebnisse. Keine Assoziation konnte in Veröffentlichungen in Spanien, Italien und Japan nachgewiesen werden (Combarros et al. 2000, Casadei et al. 2001, Ohkubo et al. 2003, Del Bo 2006, Poleggi et al. 2008). Publikationen aus Holland und Polen belegten beide homozygoten Genotypen, insbesondere den Genotyp Val/Val als Risikofaktor für eine frühzeitige AD (Dermaut et al. 2003, Golanska et al. 2004). Eine deutsche Arbeit wies allerdings den Genotyp Met/Met als Risikofaktor für AD nach (Riemenschneider et al. 2004). Eine Metaanalyse mit 1441 Alzheimer Erkrankten und 2087 gesunde Kontrollen, konnte beide homozygoten Genotypen mit einem 1,3-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AD in der kaukasischen Bevölkerung identifizieren. Weiterhin präsentierte der Genotyp Met/Met bzw. das Met-Allel einen Risikofaktor für eine sporadische AD unabhängig von der Ethnizität (Casadei et al. 2001, Combarros et al. 2000, Dermaut et al. 2003, Golanska 2004, Ohkubo et al. 2003, Riemenschneider et al. 2004, Del Bo et al. 2006). Eine weitere Metaanalyse konnte ebenso den Genotyp Met/Met als Suszeptibilitätsfaktor belegen, allerdings nur in der kaukasischen Population (Qian et al. 2006). Somit scheint einerseits der homozygote Met-Genotyp einen Risikofaktor für AD darzustellen, zum anderen der homozygote Val-Genotyp modulierend auf den kognitiven Verlauf einzuwirken.

2.3.9 Prion Polymorphismus M129V und kognitive Fähigkeiten

Zelluläres Prion Protein scheint essentiell zu sein für diverse biologische Prozesse wie Neuroprotektion, Synapsenfunktion und neuronale Plastizität (Linden et al. 2008). Es konnte ein Einfluss auf kognitive Funktionen und Gedächtnisleistungen von PrP^C nachgewiesen werden (Tompa & Friedrich 1998). Es ist naheliegend, dass strukturelle Veränderungen im Protein durch den Polymorphismus M129V einen Einfluss auf Gedächtnisprozesse und Intelligenzleistungen haben (Coitinho et al. 2007). Die Auswirkung des SNP M129V auf kognitive Phänomene findet sich in Publikationen, die den Polymorphismus mit kognitiven Fähigkeiten bzw. deren Abnahme bei Patienten mit Alzheimer Demenz, Down-Syndrom und Psychosen assoziieren. Des Weiteren wurde die Relevanz des Polymorphismus bei Gesunden im Senium und für Merk- und Gedächtnisleistungen untersucht. Einen Überblick über die in der Literatur zu findenden Studien gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Publikationen des Prion Polymorphismus M129V in Assoziation mit kognitiven Fähigkeiten

Autor	Probenkollektiv	Testung	Ergebnis
Berr et al. 1998	Kognitive Leistung/ Leistungsminderung 1163 gesunde Senioren	- MMST - 9 neurokognitive Tests	* Genotyp V/V schlechter der 66-71 * Genotyp M/M oder M/V gleich gut
Kachiwala et al. 2005	Kognitive Leistung/ Leistungsminderung 417-435 gesunde Senioren	- <i>Moray House Test</i> - 4 neurokognitive Tests	* Genotyp M/M oder V/V höherer IQ * Genotyp M/M höherer IQ kontrolliert für IQ mit 11 Jahren
Houlihan et al. 2009	Kognitive Leistung 1031 gesunde Senioren	- <i>Moray House Test</i> - 13 neurokognitive Test	* keine Assoziation mit IQ * Met-Allel besser in 3 Test
Croes et al. 2003	Leistungsminderung 418 gesunde Senioren	- MMST - <i>Geriatric Mental State Schedule</i>	* Genotyp V/V schnellerer kognitiver Abbau der 55-64 * Genotyp V/V höheres Risiko einer Alzheimer Demenz
Casadei et al. 2001	Leistungsminderung 212 AD / 201 KON	- MMST	* V-Allel schnellerer kognitiver Abbau in AD
Del Bo et al. 2005	Leistungsminderung 258 AD / 318 KON	- MMST	* Genotyp V/V schnellerer kognitiver Abbau
Del Bo et al. 2003	Leistungsminderung 122 Down Syndrom Patienten	- Wechsler-Intelligenztest	* V-Allelträger schnellerer kognitiver Abbau * V-Allelträger schlechter je älter
Papassotiropoulos et al. 2005	Gedächtnisleistung 354 gesunde Probanden	- <i>Word-list-learning-task</i>	* M-Allel bessere Leistung des Langzeitgedächtnis
Buchmann et al. 2008	Gedächtnisleistung 36 gesunde Probanden	- 15 neurokognitive Test	* V-Allel größeres Wiederabrufareal/ schlechterer Wiederabruferefolg nach 30 Min und 24 Stunden
Coimbra et al. 2006	Kognitive Leistung 100 Temporallappenepilepsie	- 19 neurokognitive Tests	* keine signifikante Assoziation
Martorell et al. 2007	Kognitive Leistung 159 psychotischen Patienten	- 17 neurokognitive Test - Farb-Wort-Interferenz - visuelle Wiedergabe	* Genotyp V/V bessere Leistung
Rujescu et al. 2002	Morphologische Befunde 43 Patienten / 47 gesunde Probanden	∅	* Genotyp M/M reduzierte weiße Hirnsubstanz

Die Ergebnisse der meisten dieser Arbeiten sind konsistent hinsichtlich eines schlechteren Abschneidens des homozygoten Genotyps für Valin (Berr et al. 1998, Casadei et al. 2001, Croes et al. 2003, Del Bo et al. 2003, Del Bo et al. 2006, Papassotiropoulos et al. 2005,

Kachiwala et al. 2006, Buchmann et al. 2008, Houlihan et al. 2009). Eine Publikationen bei psychotischen Patienten, sowie hirmorphologische Studien belegen ein besseres Abschneiden der Val-Homozygoten (Rujescu et al. 2002, Martorell et al. 2007). Keine Assoziation mit dem untersuchten SNP konnte in einer Studie mit Patienten, die an Temporallappenepilepsie erkrankt waren, identifiziert werden (Coimbra 2006).

2.4 Fragestellung

Ein genetischer Einfluss auf die generelle Intelligenz oder g gilt durch zahlreiche Publikationen heute als gesichert. In diversen Studien wird das Ausmaß der Erbllichkeit zwischen 0,60 und 0,80 eingeschätzt (Plomin & Petrill 1997, Bouchard 1998). Additive genetische Effekte sind verantwortlich für mehr als 50 % der Varianz kognitiver Fähigkeiten bei Erwachsenen (Houlihan et al. 2009). Der Einfluss der genetischen Komponenten bedarf jedoch noch genauerer Erforschung. Assoziationsstudien sind dabei eine geeignete Methode, um einen Zusammenhang von genetischen Varianten und kognitiven Fähigkeiten aufzudecken (Riemann & Spinath 2005).

Eine Assoziation des Prion Protein mit diversen neurodegenerativen Erkrankungen und psychischen Störungen wird diskutiert. Des weiteren hat sich das Prionprotein-Gen als mögliches Suszeptibilitäts-gen für Kognition im Literaturüberblick erwiesen. Es konnte gezeigt werden, dass der Polymorphismus an Codon 129 eine wichtige Rolle bei Lernen und Kognition spielt. Welchen Einfluss der Polymorphismus auf kognitive Leistungen bei gesunden Probanden im Erwachsenenalter hat, wurde in der vorliegende Promotionsarbeit untersucht.

Ziel dieser Studie ist es, die Genotyp-Phänotyp Assoziation zwischen dem Polymorphismus an Codon 129, der entweder für die Aminosäure Methionin oder Valin kodiert, und den Leistungen in einem Intelligenztest zu untersuchen. Hierzu wurden Probanden aus der gesunden, deutschen Population im Alter von 18 bis 70 Jahren rekrutiert und deren Leistungen im Hamburg Wechsler Intelligenztest erfasst, sowie deren Allel- und Genotypfrequenz bestimmt.

3 Material und Methoden

Die Studie wurde in der Arbeitsgruppe molekulare und klinische Neurobiologie unter der Leitung von Prof. Dr. Rujescu an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München durchgeführt. Die Auswahl der Probanden erfolgte randomisiert aus der Allgemeinbevölkerung Münchens. Selektiert wurde mittels diverser neuropsychologischer Testverfahren entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien. Insgesamt wurden 376 Probanden in die Assoziationsstudie eingeschlossen. Als Messinstrument der Intelligenz kam der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, Revision 1991 zum Einsatz. Der Prion Protein Polymorphismus bei Codon 129 wurde molekularbiologisch analysiert und mit den Ergebnissen der Intelligenzmessung assoziiert.

3.1 Studienmodalitäten

3.1.1 Probandenkollektiv

Es wurden 163 männliche und 213 weibliche gesunde, nicht miteinander verwandte Probanden deutschen Ursprungs in die Studie aufgenommen. Die Studienteilnehmer wurden vorab über Zielsetzung, Inhalt und Risiken der Studie aufgeklärt. Die Studienteilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis nach Einholung von Einverständniserklärungen. Erhobene Daten, Blutanalysen und Testergebnisse wurden anonymisiert erfasst. Hierüber wurden die Studienteilnehmer vorab in Kenntnis gesetzt. Die folgende Tabelle 4 gibt eine Übersicht über Geschlecht und Bildungsniveau der eingeschlossenen Studienteilnehmer.

Tabelle 4: Aufschlüsselung des Probandenkollektivs nach Geschlecht und Schulabschluss

Gesamt n (%)		376 (100)
Geschlecht n (%)	männlich	163 (43,3)
	weiblich	213 (56,7)
Schulabschluss n (%)	Hauptschule	102 (27,1)
	Realschule	120 (31,9)
	Gymnasium	154 (41,0)

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Studienteilnehmer kamen Frauen wie Männer deutscher Abstammung in Frage. Hierbei mussten sowohl Eltern als auch Großeltern deutscher Herkunft sein. Die Altersspanne der Probanden lag zwischen 18 und 70 Jahren. Ausschlusskriterium war eine eigene psychiatrische, psychische oder neurologische Erkrankung. Eine schwere internistische Erkrankung oder vorausgegangene Infektionserkrankung mit neurologischer oder psychiatrischer Beteiligung

fürte gleichfalls zum Ausschluss. Nicht zugelassen wurden Kandidaten mit Schädel-Hirn-Trauma oder Schädelfraktur durch Unfall. Des Weiteren wurden nur Personen in die Studie eingeschlossen, bei denen in der Verwandtschaft ersten oder zweiten Grades keine neuropsychiatrische Erkrankung vorlag. Eine Übersicht der Kriterien bietet Tabelle 5.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Alter > 18 a
	Alter < 70 a
	deutsche Abstammung mindestens bis zweite Generation
Ausschlusskriterien Proband	Psychiatrische Störungen (z. B. Depression, Manie, Schizophrenie)
	Psychiatrische Behandlung
	Psychotherapie
	Alkohol-, Drogen-, Medikamentenabusus
	Suizidversuch
	Neurologische Erkrankung (z. B. Parkinson, Apoplex, Epilepsie)
	Infektionserkrankungen (z. B. Meningitis; Enzephalitis, Borreliose, Neuroborreliose, Tetanus, Lues, HIV/ AIDS, Hepatitis A, B, C)
	Tumorerkrankung (z. B. Hirntumor)
	schwere somatische Erkrankung
	Unfall mit Schädelfraktur, Schädel-Hirn-Trauma
Ausschlusskriterien Blutsverwandte	Psychiatrische Störungen
	Psychiatrische Behandlung
	Psychotherapie
	Alkohol-, Drogen-, Medikamentenabusus
	Suizidversuch, Suizid
	Neurologische Erkrankung

3.1.3 Auswahlverfahren

Die Selektion deutschstämmiger, psychisch gesunder Kontrollpersonen wurde gewährleistet durch ein mehrstufiges Auswahlverfahren. Zum Einsatz kamen verschiedenste Fragebögen, klinisches Interview, Anamneseerhebung, sowie diverse neuropsychologische Testverfahren, um den Ansprüchen einer Mehrebenen-Diagnostik in besonderer Weise gerecht zu werden. Es wurden alle relevanten klinischen Aspekte und Persönlichkeitseigenschaften abgedeckt. Alle Testverfahren wurden unter standardisierten Bedingungen gemäß der normierten Richtlinien der Handlungsanweisung durchgeführt und ausgewertet. Eine Übersicht über die verschiedenen Elemente gibt Tabelle 6.

Tabelle 6: Übersicht über das mehrstufige Auswahlverfahren

Block I: Rekrutierung	Anschreiben mit Auswahlkriterien
	Telefonscreening
	Anamnese I
Block II: neuropsychologische Testverfahren	Körperliche Untersuchung
	Mini Mental Status Test (Proband > 60/a)
	Strukturiertes klinisches Interview I und II (SKID I & II)
	Family History Assessment Module (FHAM)
	Leipziger Ereignis und Belastungstest (LEBI)
	Anamnese II

Anschreiben

Die Auswahl der Probanden erfolgte zufällig über das Einwohnermeldeamt aus der Bevölkerung Münchens unter Einhaltung datenschutzrechtlicher Bestimmungen. Mittels eines allgemein gehaltenen Anschreibens wurden mögliche Testpersonen eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Hierbei wurde über Intension und Ablauf Auskunft gegeben. Ebenso wurde über die Gewährleistung der Anonymität der erhobenen Daten und entnommenen Blutproben informiert. Es bestanden keinerlei Risiken bei Teilnahme, die über eine normale Blutentnahme hinausgingen. Die Teilnehmer erhielten eine Aufwandsentschädigung.

Telefonscreening

Erfolgte nach dem Anschreiben eine positive Rückmeldung zur Studienbereitschaft fand als nächstes ein standardisiertes Telefonscreening statt. Die Anamnese bezüglich studienrelevanter Erkrankungen wurde erhoben. Auskunft musste erteilt werden über depressive oder manische Phasen, Angstprobleme, Essstörungen und Suizidversuche. Es wurde gefragt nach Medikamenteneinnahme, Medikamentenabusus, Alkohol-, Drogenkonsum, bzw. Alkohol- und Drogenabhängigkeit. Fernmündlich wurde abgeklärt, ob es bisherige psychiatrische oder neurologische Konsultationen oder stationäre Aufenthalte gab. Die Befragung schloss hierbei auch Blutsverwandte mit ein. Nach Rücksprache mit der Studienleitung über entsprechende Eignung wurde ein ausführlicher Anamnesebogen I übersandt.

Anamnese I

Die Probanden mussten allgemeine Angaben zu Geburtsort, Abstammung, ethnischer Zugehörigkeit, Größe, Gewicht, Händigkeit und Gehör machen. Ihnen wurden Fragen zur Lebensgeschichte, Komplikationen in Schwangerschaft und bei Geburt, Infektionskrankungen und Unfällen gestellt. Schriftlich mussten sich die Personen zu somatischen Erkrankungen, aktuellen Beschwerden, Medikamenteneinnahmen, Alkohol- und Drogenkonsum bzw. Abusus äußern. Erfasst wurden neurologische Erkrankungen wie Epilepsie, Parkinson oder apoplektischer Insult und psychiatrische Erkrankungen wie Depression, Manie oder Schizophrenie. Es musste angegeben werden, ob Angstzustände, Zwänge oder Essprobleme vorlagen. Es wurde nach krankheitsbedingter Arbeitsunfähigkeit, neurologischen oder psychologischen Behandlungen und stationären Aufenthalten gefragt. Suizidversuche, die allgemeine Stimmung im letzten Monat, Zufriedenheit mit der eigenen Gesundheit und belastende Lebensereignisse wurden festgehalten. Eine Familienanamnese bei Kindern, Geschwistern, Eltern und Großeltern wurde erhoben. Aussagen zu deren Gesundheitszustand, Todesursache, Suizidversuchen oder Suiziden mussten gemacht werden. Des Weiteren wurden studienrelevante somatische, psychische, psychiatrische oder

neurologische Erkrankungen, stationäre Aufenthalte und Substanzabhängigkeiten eruiert. Die Auswertung der Anamnese fand in enger Zusammenarbeit mit psychiatrisch und psychologisch tätigen Kollegen statt. Bei entsprechender gesundheitlicher Eignung und fortbestehendem Interesse wurden die Probanden zu einem klinischen Interview eingeladen.

3.1.4 Neuropsychologische Testverfahren

Körperliche Untersuchung

Einleitend wurde eine kurze körperliche Untersuchung zur Erfassung studienrelevanter Erkrankungen vorgenommen. Zum Einsatz kamen ein Hör- sowie ein Manumotoriktest. Ein neurologischer Befundstatus mit Funktionsüberprüfung der Hirnnerven, Reflexe, Koordination und Sensibilität wurde erhoben. Lagen Hinweise auf neurologische Auffälligkeiten oder somatische, die Psyche beeinträchtigende Erkrankungen vor, resultierte dies im Studienausschluss.

Mini Mental Status Test (MMST)

Bei Personen über 60 Jahren wurde zur Erfassung von kognitiven Störungen der Mini Mental Status Test (MMST) durchgeführt. Dieser von Folstein und Kollegen entwickelte Test ist ein hochökonomisches und einfach durchzuführendes Verfahren zur Erfassung von kognitiven Defiziten wie Demenzen bei älteren Menschen (Folstein et al. 1975). Der MMST ist das meistverwendete Instrument bei Diagnose und Verlaufskontrolle von Demenzen und Alzheimer (Hüll & Förstl 2009). Neben neurodegenerativen Hirnveränderungen können auch kognitive Einschränkungen bei Depression und Altersdepression zu einem vermindertem Testergebnis führen und müssen durch weitere Verfahren differentialdiagnostisch abgegrenzt werden. Anhand von neun Aufgabenkomplexen zu Merk- und Aufnahmefähigkeit, Orientierung, Erinnerungsfähigkeit, Sprache und Sprachverständnis, Aufmerksamkeit und anderen Prozessen wie Rechnen, Lesen und Schreiben werden zentral kognitive Funktionen beurteilt (Gleixner et al. 1999). Hierbei werden maximal 30 Punkte für richtig beantwortete Fragen bzw. Handlungen vergeben. Ab Werten unterhalb von 25 Punkten liegt eine krankheitswertige Beeinträchtigung vor (Stoppe 1997). Die Studienteilnehmer mussten mindestens 27 Punktwerte erreichen, um in die Studie aufgenommen zu werden.

Strukturiertes Klinisches Interview I und II (SKID I und II)

Zur Beurteilung und Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen wurde die deutsche Fassung des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID) angewendet. Der SKID dient der Exploration von Achse I und Achse II Störungen, wie sie im Diagnostischen und Statistischen Manual für

Psychiatrische Diagnosen (DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders* der *American Psychiatric Association*) in seiner vierten Revision von 1994 definiert werden (Wittchen et al. 1996; Wittchen et al. 1997). SKID I erfasst und diagnostiziert die meisten psychischen Syndrome und Störungen (Achse I). Des Weiteren wird eine Kodierung von körperlichen Störungen (Achse III), psychosozialen Beeinträchtigungen (Achse IV) und eine globale Beurteilung der Leistungsfähigkeit (Achse V) ermöglicht. Zur Eruiierung von Persönlichkeitsstörungen (Achse II) kann der SKID II ergänzend eingesetzt werden. Evaluieren werden können die zehn auf Achse II sowie zwei im Anhang des DSM-IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen (*American Psychiatric Association* 1994).

Beim SKID I beginnt der Interviewer mit einem kurzen Explorationsleitfaden, um sich einen Überblick über derzeitige und frühere Beschwerden und Symptome zu verschaffen. Durch Screeningfragen am Ende wird dem erfahrenen Untersucher die Möglichkeit geboten eine erste Diagnose zu stellen. Der Screening-Fragebogen ist zudem eine Absicherung von Fehldiagnosen, da zu Beginn ein grober Überblick über alle psychiatrischen relevanten Gebiete geschaffen wird. Somit fällt eine spätere Unstimmigkeit im detaillierten Interview auf, sollten aufgrund von Konzentrationsschwierigkeiten oder fehlender Motivation nur noch negative Antworten gegeben werden. Anschließend folgt ein ausführlicher semistrukturierter Fragenkatalog der die Bereiche affektive und psychotische Störungen, Substanzmissbrauch und Abhängigkeit, Angststörungen, Essstörungen und somatoforme Störungen abdeckt und durch offene Fragen dem Probanden die Gelegenheit gibt, seine Symptome ausführlich zu beschreiben. Hierbei werden sowohl einmalig im Leben vorkommende Ereignisse (*lifetime events*), als auch derzeitige Episoden erfasst. Psychosoziale Beeinträchtigungen werden mittels offener Fragen abgehandelt. Die Beurteilung der globalen Leistungsfähigkeit erfolgt anhand eines neunstufigen Bewertungsbogens, auf der Grundlage der derzeitigen psychischen, sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit.

Der SKID II Test sollte möglichst in Kombination mit dem SKID I oder einem anderem Explorationsverfahren für Achse I Störungen eingesetzt werden, da bei Vorliegen von Achse I Störungen die Erfassung von Persönlichkeitsstörungen nur eingeschränkt möglich bzw. unmöglich ist. Das zweistufige Verfahren besteht aus einem Fragebogen und anschließendem klinischem Interview, bei dem der Untersucher nur bei auffälligen Antworten bzw. bei Vorliegen einer Mindestanzahl an Kriterien für eine Persönlichkeitsstörung die ausführliche Befragung durchzuführen hat. Evaluieren werden selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzisstische, borderline und antisoziale Persönlichkeitsstörungen. Um in die Kontrollgruppe aufgenommen

zu werden, durfte kein Hinweis auf psychiatrische Symptome oder Persönlichkeitsstörungen vorliegen.

Family History Assessment Module (FHAM)

Mittels des *Family History Assessment Module* (FHAM) können bedeutende psychiatrische Diagnosen und Störungen bei Verwandten der befragten Person abgeklärt werden. Im Gespräch werden hierbei Drogen- und Medikamentenabhängigkeit, Alkoholerkrankung, Manie, Depression, antisoziale Tendenzen, Schizophrenie, neurotische Störungen, Suizide und Suizidversuche bei Verwandten bis in den dritten Verwandtschaftsgrad ermittelt. Für jede positiv beantwortete Frage, notiert der Interviewer den Namen und die Verwandtschaftsbeziehung (Rice et al. 1995). In die Studie wurden nur Probanden eingeschlossen, die eine negative Familienanamnese vorweisen konnten.

Leipziger Ereignis und Belastungstest (LEBI)

Der Leipziger Ereignis und Belastungstest (LEBI) eignet sich zum Einsatz in der medizinisch-psychologischen Diagnostik, in psychologischen Beratungsstellen sowie auf dem Gebiet der biografischen Forschung. Das Belastungskonzept des LEBI berücksichtigt neuere Ansätze der Belastungs- und Bewältigungsforschung und enthält konzeptionelle Erweiterungen. Der LEBI ist zweiteilig aufgebaut. Im ersten Teil werden 50 Lebensereignisse und Belastungen angeführt, die hinsichtlich des Zeitraumes des Auftretens, der erlebten subjektiven Belastung, der Kontrollierbarkeit und Vorhersagbarkeit bzw. bezüglich der erhaltenen sozialen Unterstützung eingeschätzt werden sollen. Die Bereiche allgemeine soziale Situation, Beruf, Partnerschaft, Familie, sowie traumatische Erlebnisse werden hierbei abgedeckt. Für Studierende gibt es ein zehn Fragen umfassendes Zusatzmodul. Der zweite Teil dient der Erfassung und Gewichtung von 16 Lebenszielen und -werten. In einem zweiten Schritt soll anschließend jedem Lebensereignis, welches vorher vom Klienten angegeben wurde, dasjenige Lebensziel zugeordnet werden, welches durch den Eintritt des Lebensereignisses am meisten beeinträchtigt wurde (Richter & Guthke 1996). Es ist nicht neu, dass kritische Lebensereignisse einen Einfluss haben auf das gesundheitliche Wohlbefinden und die Persönlichkeitsentwicklung des Individuums. Mit dem LEBI wurde eine Übersicht erstellt und bei auffälliger Persönlichkeitsstruktur Rücksprache mit der Studienleitung über Ein oder Ausschluss der Testperson diskutiert.

Anamnese II

Abschließend wurde den Studienteilnehmern eine eigens entworfene Anamnese II zur selbstständigen Bearbeitung gegeben. Hier mussten Angaben gemacht werden zu schulischem und beruflichem Werdegang, Verhaltensweisen in Kindheit und Jugendzeit, Partnerschaften,

Familie, sowie zur sozialen und finanziellen Situation. Durch Fragebögen wurden nochmals alle klinisch relevanten Aspekte abgehandelt. Hier kamen zum Einsatz das Maudsley Zwangs-Inventar (MOCI, *Maudsley Obsessionl-Compulsive Inventory*, deutsche Fassung: Kallinke et al. 1979) zur Abklärung von zwanghaftem Verhalten. Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI, Schwenkmezger et al. 1992), der Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF, Hampel & Selg 1998), *Buss-Durkee Hostility Inventory* (BDHI, Buss & Durkee 1957), *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS-5, Barratt 1965) und der *Brown-Goodwin assessment for lifetime history of aggression* (BGA-HLA, Brown et al. 1979) zur Einschätzung von Aggressivitätsfaktoren. Zur Beurteilung von allgemeinen persönlichen Eigenschaften und Persönlichkeitsdispositionen wurden das NEO Persönlichkeitsinventar, revidierte Form (NEO-PI-R, Ostendorf & Angleitner 2004) und der *Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2* (MMPI-2, Hathaway et al. 2000) verwendet. Fanden sich hier doch noch Anhalte für eine Störung, auffällige Persönlichkeitsstruktur oder Erkrankungen wurde der Proband nicht in die Studie aufgenommen.

3.2 Klinische Datenerhebung

3.2.1 Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991

Zur Evaluation der Intelligenz kam der Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) zum Einsatz. Orientiert am faktorenanalytischen Modell Spearman's, misst er den Generalfaktor der Intelligenz, der als allgemeine Intelligenz nach Wechsler das Verhalten des Individuums als Ganzes bestimmt. Im Sinne dieses Intelligenzmodells werden intellektuell-verbale als auch praktische Intelligenzkomponenten geprüft. Der Test eignet sich zur Einschätzung des allgemeinen geistigen Entwicklungsstandes für die Altersgruppen von 16 bis 74 Jahren. Leistungsbeeinträchtigungen in bestimmten Bereichen sollten stets in Hinblick auf alters-, milieu- oder krankheitsbedingte Einflüsse gedeutet werden (Tewes 1994).

3.2.2 Testmodalitäten

Die Testung fand unter standardisierten Bedingungen in einer ruhigen und störungsfreien Testumgebung statt. Es wurde auf ein empathisches Eingehen durch den geschulten Testleiter auf den Probanden geachtet. Dem Kandidaten wurde vermittelt, dass er sein Leistungsvermögen unter guten Bedingungen unter Beweis stellen kann. Das Vorgehen und die Auswertung entsprachen exakt den normierten Richtlinien der Handlungsanweisung. Es wurden die

Vorgaben und Bewertungskriterien bezüglich der einzelnen Untertests genau eingehalten. In der Testdurchführung wechseln sich die Aufgaben des Verbal- und Handlungsteils ab, was die Testsituation auflockert und motivierend auf die Probanden wirkt (Tewes 1994).

3.2.3 Teststruktur

Der HAWIE-R setzt sich aus elf Untertests zusammen, die entweder dem Verbal- oder dem Handlungsteil zugeordnet werden. Die sprachliche Intelligenz wird dabei über die Untertests Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten finden ermittelt. Die praktische Intelligenz wird über die Untertests Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figurenlegen und den Zahlen-Symbol-Test gemessen. Die Untertests erfordern die Fähigkeit logische Beziehungen zu erkennen oder mit Symbolen umzugehen. Des Weiteren sind verbale, arithmetische und allgemeine Fähigkeiten zum abstrakten Denken gefordert als auch das Vermögen zum praktischen Handeln. Alle Fragen oder zu bewältigende Aufgaben sind sukzessiv nach aufsteigender Schwierigkeit geordnet. Entsprechend gibt es für fast jeden Subtest Abbruchkriterien, da ein richtiges Lösen nachfolgender, schwieriger Aufgaben unwahrscheinlich ist. Zudem wird Frustration beim Probanden durch eine hohe Zahl an nicht lösbaren Aufgaben vermieden. Tabelle 7 bietet eine Übersicht der einzelnen Subtests, Aufgabenzahl, maximalen Rohwert und Abbruchkriterien.

Tabelle 7: Komponenten des HAWIE-R

Untertest	Aufgabenzahl	maximaler Rohwert	Abbruchkriterium in Aufgaben
Verbal-Intelligenzquotient			
Allgemeines Wissen	24	24	5
Zahlennachsprechen	2x14	28	2
Wortschatz-Test	32	32	5
Rechnerisches Denken	14	19	3/ Zeit
Allgemeines Verständnis	13	26	4
Gemeinsamkeiten finden	16	32	4
Handlungs-Intelligenzquotient			
Bilderergänzen	17	17	3
Bilderordnen	10	56	4/ Zeit
Mosaik-Test	9	51	3/ Zeit
Figurenlegen	4	41	4/ Zeit
Zahlen-Symbol-Test	93	93	Zeit

Allgemeines Wissen

Dieser Test überprüft die Allgemeinbildung, die sich ein Individuum mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten selbst aneignen kann (Matarazzo 1982). Hierbei spielen auch Aufgeschlossenheit und Neugier der Testperson gegenüber seiner Umwelt eine Rolle (Zimmerman et

al. 1973). Aus heterogenen Wissensgebieten entstammen 24 Fragen, welche frei zu beantworten sind. Es wird kein spezialisiertes oder akademisches Fachwissen erfragt und die Wortwahl ist bewusst einfach gehalten. Kulturelle Begebenheiten wurden bei der Auswahl der Fragen berücksichtigt. Der Test wird abgebrochen, wenn der Proband fünf aufeinander folgende Aufgaben nicht oder falsch beantwortet. Es kann pro Frage ein Punkt erzielt werden, insgesamt 24 Punkte. Frage 4 lautet beispielhaft: »Vögel legen Eier, welche Tiere noch?«

Zahlennachsprechen

Hier werden Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit und Zahlengedächtnis gefordert. Allerdings hat der Test eine eher geringe Bedeutung für das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau. Schlechte Leistungen können durch Aufmerksamkeitsstörungen oder Prüfungsangst begründet sein. Auch können sie Hinweis auf klinisch relevante Defekte oder hirnorganische Erkrankungen sein. Der Test besteht aus 14 Aufgaben mit jeweils zwei Durchgängen. Nach einmaliger akustischer Darbietung sind die verschiedenen drei bis neunstelligen Zahlenreihen vorwärts nachzusprechen. In einem weiteren Block sind zwei bis achtstellige Ziffernreihen rückwärts zu wiederholen. Je Aufgabe erhöht sich die Zahlenreihe um eine Ziffer. Abbruch erfolgt bei zweimalig falsch wiederholter Zahlenreihe der gleichen Aufgabe. Je richtig wiederholter Zahlenreihe gibt es einen Punkt. Insgesamt können 28 Punkte erreicht werden. Die erste Zahlenreihe des ersten Durchgangs lautet beispielsweise: »5 – 8 – 2.«

Wortschatztest

Dieser Abschnitt bietet ein hervorragendes Maß für die allgemeine Intelligenz und ist weitgehend unabhängig vom Lebensalter zu sehen (Matarazzo 1982). Lernfähigkeit und verbale Informationsbreite zeigen sich anhand vorhandener sprachlicher Fähigkeiten und Kenntnisse. Es wird nach der Bedeutung von insgesamt 32 Begriffen gefragt. Jedes richtig erläuterte Wort wird akzeptiert. Eleganz der Sprache oder Präzision der Beschreibung werden nicht bewertet. Nach fünf nicht oder falsch beantworteten Fragen in Folge wird abgebrochen. Je richtiger Umschreibung wird der Testperson ein Punkt angerechnet, insgesamt können somit 32 Punkte erreicht werden. Als Beispiel Aufgabe 10: »Was bedeutet Kerbe?«

Rechnerisches Denken

Anhand von lebensnahen Situationen werden einfache Rechenoperationen in den Grundrechenarten vom Probanden abverlangt. Nach Matarazzo (1983) ist dieser Test deswegen abhängig von schulischer Bildung und beruflicher Erfahrung. Konzentrationsvermögen, Zahlengedächtnis, Belastbarkeit und Sprachverständnis spielen ebenfalls eine Rolle (Cohen 1952, Rappaport 1953). Er ist ein Maß für die intellektuelle Beweglichkeit (Wechsler 1939),

die fluide Intelligenz und das Arbeitsgedächtnis (Kaufmann & Lichtenberger 1999). Rechnerisches Denken umfasst 14 numerische Operationen in Form von Textaufgaben mit vorgegebener Zeitbegrenzung. Die Aufgaben müssen im Kopf gelöst werden. Dieser Test wird abgebrochen, wenn 3 Aufgaben innerhalb der angegebenen Zeitgrenzen nicht gelöst wurden. Für jede zeitgerechte und richtige Lösung erhält der Proband bis zur Aufgabe 9 einen Punkt. Bei Aufgaben 10 bis 14 werden zwei Punkte für besonders schnelles Lösen, ein Punkt für richtiges Rechnen innerhalb der Zeitgrenze vergeben. Dies ergibt eine maximale Anzahl von 19 Punkten. Aufgabe 9 lautet beispielhaft: »Sie haben 18 Euro bei sich und geben davon 7,50 Euro aus. Wie viel Geld haben sie noch übrig?« Die Zeitgrenze ist hierbei 30 Sekunden.

Allgemeines Verständnis

Bei den Fragen zum allgemeinen Verständnis wird zwischen einer oberflächlichen und einer differenzierteren Abstraktionsebene unterschieden. Es ist das logische Denken gefordert und die Fähigkeit, aus Erfahrungen zu lernen (Wechsler 1939). Der Test gibt Auskunft über die Fähigkeit Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge zu verstehen. Des Weiteren werden Sprachverständnis und Ausdruck analysiert. Die soziale Intelligenz wird durch das Abfragen von Gewohnheiten und konventionellen Verhaltensregeln erfasst (Kaufmann & Lichtenberger 1999). Nach Cohen (1952) und Rappaport (1953) ist der Test ein Maß für das praktische Urteilsvermögen. Die Antworten der dreizehn Aufgaben werden mit 0, 1 oder 2 Punkten bewertet, je nach Grad der Verallgemeinerung und der Qualität. Nach vier falschen oder unbeantworteten Aufgaben erfolgt der Testabbruch. Punktgesamtzahl ist folglich 26. Als Beispiel Frage eins: »Warum wäscht man seine Kleidung?« 2 Punkte gibt es, wenn der Bezug zum Bereich Hygiene deutlich wird. Lediglich 1 Punkt gab es, wenn nur der oberflächliche Bezug erfasst wird.

Gemeinsamkeiten finden

Allgemeines Abstraktionsvermögen, sprachliche Fähigkeiten, sowie logische Struktur des Denkprozesses werden beim Gemeinsamkeiten finden abverlangt. Es kann zwischen wesentlichen und oberflächlichen Denkprozessen unterschieden werden (Wechsler 1939, Matarazzo 1983). Das Ergebnis wird allerdings vom Wortschatz der Versuchsperson beeinflusst (Cohen 1952, Furth & Milgram 1965) und spiegelt das sprachliche Abstraktionsvermögen (Tewes 1994). Dieser Abschnitt enthält 16 Begriffspaare zu denen ein Oberbegriff bzw. ein gemeinsames Merkmal benannt werden soll. Der Test wird nach vier falsch oder nicht beantworteten Fragen in Folge abgebrochen. Auch hier hängt die Bewertung von der Qualität der Antwort ab, maximal werden 32 Punkte vergeben. Als Beispiel Frage 14: Begriffspaar Fliege – Baum.

Bilderergänzen

Dieser Test des Handlungsteils macht eine Aussage über die Unterscheidungsfähigkeit bei visuellen Vorlagen zwischen wichtigen und unwichtigen Details differenzieren zu können. Realitätsbezug, Wahrnehmungsgenauigkeit und die Fähigkeit zum Umgang mit Mehrdeutigkeit sind bei diesem Untertest von Bedeutung (Cohen 1952). Bildergänzen besteht aus 17 Bildvorlagen, auf denen jeweils ein bedeutsames Teil eines Objektes fehlt. Die Testperson soll den fehlenden Teil finden und benennen. Wenn der Proband drei aufeinander folgende Fragen innerhalb von 20 Sekunden nicht oder falsch beantwortet hat, wird der Test abgebrochen. Es können insgesamt 17 Punkte erworben werden.

Bilderordnen:

Geprüft wird die Fähigkeit eine Gesamtsituationen zu erfassen, sich anschließend den Details zu widmen und einen logischen Handlungsablauf zu kreieren (Wechsler 1939). Das Logische Denken und die soziale Intelligenz werden hierbei gemessen (Matarazzo 1982). Zehn Serien von Bildern, die kleine Geschichten darstellen, sind jeweils logisch richtig zu ordnen. Wenn vier Aufgaben in Folge nicht gelöst wurden, wird dieser Test abgebrochen. 2 Punkte gibt es für die erste Aufgabe. Für alle weiteren Bilderserien gibt es 4 Punkte für jede richtige Lösung innerhalb der Zeitbegrenzung und 2 extra Zeitpunkte für schnelleres Lösen. Bei vier Aufgaben gibt es zusätzliche Bilderfolgen, die als teilweise richtig bewertet werden und für die es 3 Punkte gibt, allerdings keinen Zeitbonus. Es können 56 Punkte erreicht werden. Beispiel eines Handlungsablaufs wäre die Geschichte eines Handwerkers, der ein Haus baut.

Mosaiktest

Das Vermögen ein Ganzes in seine Elemente zu zerlegen, Formen wahrzunehmen und sie zu analysieren ist bei diesem Test von Bedeutung. Er ist ein gutes Maß für die allgemeine Intelligenz und für die Fähigkeit zum analytischen und problemlösenden Denken (Davis et al. 1966). Der Test hat klinische Relevanz, da Patienten bei geistigem Abbau oder Senilität schlechte Leistungen erbringen und Patienten mit Hirnverletzungen andere Lösungen wählen als Gesunde (Tewes 1994). Der Testleiter gibt neun Kärtchen mit Mustern vor, die mittels vier oder neun mehrfarbigen Würfeln innerhalb eines Zeitlimits nachgebaut werden sollen. Nach drei Fehlversuchen in Folge wird dieser Test abgebrochen. Die Bewertung erfolgt nach der Trefferquote und der benötigten Zeit. Für die ersten beiden Muster gibt es 2 Punkte, für die nächsten beiden 6 Punkte und für die letzten fünf Muster können maximal 7 Punkte erreicht werden. Damit beträgt die höchste Punktzahl 51.

Figurenlegen

Beim Figurenlegen kommen Vertrautheit mit Form und die Fähigkeit Relationen zwischen Teilen und Ganzem erfassen zu können zum Tragen (Matarazzo 1982). Es gibt qualitative Hinweise auf die Arbeitsweise und die angewandten Lösungsstrategien. Man kann erkennen, ob ein Proband gezielt vorgeht oder nach dem Prinzip des »Versuchs und Irrtums« arbeitet. Dieser Abschnitt ist ein Indiz für die Wahrnehmung und die nonverbale Organisation der Intelligenz (Cohen 1952). Er differenziert besonders gut in den unteren Intelligenzbereichen (Tewes 1994). Vier Puzzles mit asymmetrischen Teilen müssen nacheinander möglichst schnell zu einer konkreten Figur zusammengesetzt werden. Gemessen wird die benötigte Zeit. Es gibt zwischen 8 und 12 Punkte für die vollständige Lösung und Bonuspunkte für Zeit. Es werden alle vier Puzzles vorgelegt, Maximalpunktzahl ist 41 Punkte.

Zahlen-Symbol-Test

Die Assoziation von Zahlen mit gewissen Symbolen ist gefordert. Der Untertest macht eine Aussage zur allgemeinen psychomotorischen Geschwindigkeit, zum Konzentrationsvermögen und über die geistige Flexibilität und Leistungsfähigkeit. Dieser Test ist in hohem Maße vom Alter und der emotionalen Belastbarkeit abhängig (Matarazzo 1982, Tewes 1994). Die Zahlen von Eins bis Neun sind willkürlich je einem Symbol zugeordnet. Die Zuordnungstabelle befindet sich über den Ergänzungsfeldern. Der Proband erhält zunächst die Möglichkeit, die Zuordnung zu erlernen und ergänzt dann so schnell wie möglich das jeweils dazugehörige Symbol in einer Tabelle mit 93 Ergänzungsfeldern. Nach 90 Sekunden wird der Test abgebrochen. Die Auswertung erfolgt mittels einer Schablone. Für jede richtige Zuordnung wird ein Punkt vergeben, somit gibt es maximal 93 Punkte.

3.2.4 Testauswertung

Nach jeder Aufgabe wird der entsprechend erreichte Punktwert notiert. Verbessert sich der Proband, wird nur die zweite Antwort gewertet. Gibt ein Proband eine Antwort, die zunächst richtig erscheint, sich beim Nachfragen aber als unzutreffend herausstellt, wird diese als falsch gewertet. Gibt ein Proband zwei Antworten zugleich, muss er sich für eine entscheiden. Werden zwei Antworten gegeben, die sich nicht gegenseitig entwerten oder infrage stellen, wird die beste Antwort gewertet. Einige Untertests haben eine zeitliche Begrenzung. Andere geben eine höhere Punktwertung bei schnellerem Erledigen oder bei qualitativ hochwertigeren Antworten.

Für jeden der elf Untertest wird die individuell erreichte Punktzahl errechnet, die als Rohwert bezeichnet wird. Der Rohwert wird nach Transformationstabellen einem bestimmten Wertpunkt zugeordnet. Hier wird unterschieden in Wertepunkte A oder B. Zur Berechnung des Intelligenzquotienten werden ausschließlich die Wertepunkte A verwendet. Bei diesen handelt es sich um die Abweichungswerte von den Erwartungswerten der Altersgruppe der 20-34 jährigen. Diesen Auswertmodus begründet Wechsler damit, dass die geistige Entwicklung des Menschen in dieser Gruppe ihr Maximum erreicht und sich zusätzlich relativ konstant verhält (Tewes 1994). Zur besseren Interpretation der Testergebnisse, kann es sinnvoll sein, dass die Wertepunkte mit anderen Referenzgruppen bestimmt werden. Das Manual enthält hierfür Tabellen mit Wertpunkteäquivalente für Abweichungswerte von Altersnormen oder Bildungsstandard. Diese werden auch als Wertepunkte B bezeichnet, dienen aber nicht der IQ Berechnung.

Nach Zuordnung der Rohwertpunkte zu den entsprechenden Wertepunkten A werden anschließend drei Summen gebildet. Die erste besteht aus der Summe der Wertepunkte der sechs Verbaltest, die zweite aus der Addition der fünf Handlungstest und die letzte beinhaltet die Berechnung der gesamten elf Untertest. Da die Testergebnisse altersabhängig sind, werden diese anhand von Umrechnungstabellen normiert. Mit Hilfe der entsprechenden altersgruppierten Tabelle kann nachfolgend der äquivalente Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ ermittelt werden. Die Berechnung dieser drei Intelligenzquotienten ist durch eine Vielzahl an faktorenanalytischen Studien gerechtfertigt worden und erwies sich in hohem Maße als valide und reliabel (Blöink 2006). Der Gesamt-IQ gibt einen Hinweis auf das allgemeine Leistungsvermögen des Individuums. Unterschiede zwischen Verbal- und Handlungs-IQ lassen erkennen, ob die betreffende Person eher praktisch oder mehr verbal-theoretisch begabt ist.

3.3 Molekularbiologische Analyse

Bei der Analyse des Prion Polymorphismus kamen in Tabelle 8 gelisteten Geräte zum Einsatz.

Tabelle 8: Aufstellung der verwendeten Geräte und Hersteller

Verwendung	Gerät	Typ	Hersteller
DNA-Extraktion/ Genotypisierung	Vortexer	Reax	Heidolph Instruments GmbH, Schwabach
DNA-Extraktion	Inkubator	IR-1500	Flow Laboratories, Virginia, USA
DNA-Extraktion	Zentrifuge	Centrifuge 5804	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Hamburg
Konzentrations- bestimmung	Photometer	GeneQuant	Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg
Genotypisierung	Mikrozentrifuge	Centrifuge 5415 C	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Hamburg
Genotypisierung	Thermocycler	Mastercycler	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Hamburg
Genotypisierung	Gelkammer	Wide Mini Sub Cell GT, Agarose Gel Electrophoresis Systems	Bio Rad Laboratories GmbH, München
Genotypisierung	Eagle Eye	Eagle Eye II Photosystem	Stratagene, La Jolla, USA

3.3.1 DNA-Extraktion

Dieser Prozess beinhaltet das Herauslösen und Isolieren von DNA aus entsprechendem Ausgangsmaterial. Zur Gewinnung von DNA können Vollblut, Plasma, Leukozyten, Knochenmark, kultivierte Zellen oder andere Körperflüssigkeiten eingesetzt werden. Einzelne Arbeitsschritte sind dabei die mechanische Zerkleinerung bei Geweben, die Lyse der Zell- und Kernmembranen durch Tenside und Kinasen, die Abtrennung von Zelltrümmern, die Fällung der Nukleinsäuren sowie die Lösung der DNA. Tabelle 9 gibt einen Überblick der hierzu notwendigen Reagenzien.

Tabelle 9: Verwendete Reagenzien zur DNA-Extraktion

Reagenz	Volumen	Hersteller
QIAamp DNA Blood Maxi Kit		Qiagen GmbH, Hilden, Germany
Qiagen Protease	500 µl	QIAamp DNA Blood Maxi Kit
AL Puffer	12 ml	QIAamp DNA Blood Maxi Kit
Ethanol (96-100%)	10 ml	Carl Roth GmbH, Karlsruhe
Puffer AW1 (Guanidin-HCL)	5 ml	QIAamp DNA Blood Maxi Kit
Puffer AW2 (ethanolhaltig)	5 ml	QIAamp DNA Blood Maxi Kit
AE Puffer (Tris-Puffer, >9,0)	1 ml	QIAamp DNA Blood Maxi Kit
Reaktionsröhrchen	15 ml, 50 ml	Qiagen GmbH, Hilden, Germany
Reaktionsgefäße mit Deckel	2 ml	Eppendorf, Hamburg
QIAamp Maxi Spin Säulen	50 ml	QIAamp DNA Blood Maxi Kit
Pipettenspitzen	diverse Größen	Eppendorf, Hamburg

DNA wurde aus Vollblut der in die Studie aufgenommenen Probanden gewonnen. Zur venösen Blutabnahme wurden EDTA-Monovetten verwendet um eine Gerinnung zu verhindern. Alle Blutproben wurden mit einer siebenstelligen, alphanumerischen Kodierung zur Gewährleistung der Anonymität versehen. Die Monovetten wurden nach der Blutentnahme bis zur weiteren

Verarbeitung bei minus 80° Celsius gelagert. Die DNA-Extraktion aus EDTA-Vollblut erfolgte mit dem QIAamp Blood Maxi Kit entsprechend dem QIAamp DNA Blood Maxi Kit Protokoll (Qiagen 1999). Abbildung 13 bietet eine graphische Übersicht der DNA-Extraktion.

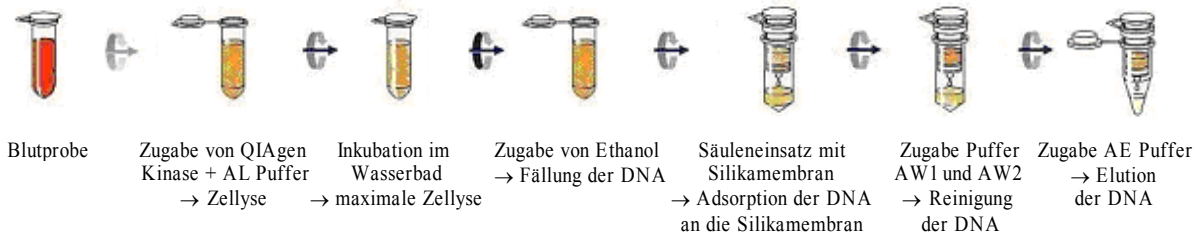


Abbildung 13: Übersicht der Arbeitsschritte der DNA-Extraktion (Qiagen 2005).

Vorbereitung der Proben und Zellyse

Nach dem Auftauen auf Raumtemperatur wurden 10 ml EDTA Blut in ein 50 ml Zentrifugenröhrchen gegeben. Dieses wurde mit 500 µl Qiagen Protease versetzt. Die Serinprotease bewirkt eine Denaturierung und Degradierung der sich in der Probe befindenden Proteine zu kleineren Fragmenten, wodurch in einem späteren Schritt eine Trennung der Nukleinsäuren von den sonstigen Bestandteilen ermöglicht wird. Zeitgleich wurde der Probe 12 ml Guanidin-HCL haltiger AL-Puffer hinzugefügt, welcher zum Entzug der Hydrathüllen der DNA führt. Dies ist Voraussetzung zur späteren Fällung und Anlagerung der DNA an eine Silika-Membran. Qiagen Protease und der Lyse-Puffer arbeiten optimal zusammen und ermöglichen eine maximale Ausbeute an DNA (Qiagen 1999). Das ganze wurde sorgfältig für zwei Minuten auf dem Vortexer durchmischt um eine vollständige Lyse zu erzielen. Um die Ausbeute an DNA zu Maximieren wurde das Zentrifugenröhrchen anschließend für zehn Minuten bei 70 °Celsius im Wasserbad unter gleichzeitigem schütteln inkubiert.

Adsorption der DNA an die Silikamembran

Nach der Inkubation wurden 10 ml Ethanol (96-100 %) zur Lösung hinzugefügt und das ganze gründlich mit dem Vortexer für zwei Minuten gemischt. Ethanol bewirkt eine Fällung der DNA. Anschließend wird die Hälfte der Probe in ein neues 50 ml Zentrifugenröhrchen mit Säuleneinsatz (Silikagel-Säule) gegeben und das Ganze bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) für drei Minuten zentrifugiert. Das Zentrifugat wird verworfen, die zweite Hälfte der Probe wird auf den Säuleneinsatz gegeben und unter gleichen Bedingungen zentrifugiert. Durch die entsprechend vorherrschenden Salz und pH-Bedingungen bindet sich nur DNA an die Silikagel-Membran, während Proteine und Ribonukleinsäuren (RNA) sich ungebunden im Zentrifugat befinden, welches verworfen wird.

Reinigung der DNA auf der Silikamembran

Um eine möglichst reine genomische DNA zu erhalten ist es notwendig, die auf der Silikagel-Membran befindliche DNA noch von RNA- oder Proteinrückständen zu reinigen. Dafür wurden 5 ml des Guanin-HCL-haltigem Waschpuffers AW1 auf den Filter gegeben und bei 5000 rpm für eine Minute zentrifugiert. Im nächsten Schritt wurden durch Zugabe von 5 ml ethanolhaltigem Waschpuffer AW2 Guanidiniumsalze des Puffers AW1 entfernt. Hierfür wurde erneut bei 5000 rpm für 15 Minuten zentrifugiert.

Elution der DNA von der Silikamembran

Die sich auf dem gereinigtem Einsatz befindliche DNA wurde in ein neues steriles 50 ml Zentrifugationsröhrchen überführt. Zur Elution der DNA von der Membran wurde 1 ml AE Puffer (Tris-Puffer, pH>9,0) auf den Filter pipettiert und für fünf Minuten bei Zimmertemperatur bei geschlossenem Gefäß inkubiert bevor das Röhrchen für weitere fünf Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert wurde. Der basische Tris-Puffer bewirkt die Herauslösung der unter saurem Milieu zuvor an die Silikagel-Säule gebundenen DNA. Für einen maximalen DNA-Gewinn wurde dieser Schritt erneut mit 1 ml AE Puffer ausgeführt. Je 0,5 ml der so in AE-Puffer gelösten DNA wurde in ein Reaktionsgefäß pipettiert und mit entsprechender Kodierung versehen.

3.3.2 DNA Konzentrations- und Reinheitsbestimmung

Zur DNA Konzentrationsbestimmung wurde ein Ultraviolett (UV-) Absorptionsspektrometer eingesetzt. Das Prinzip der Absorptionsmessung wird im Folgenden erläutert. Eine Lichtquelle sendet Licht im Wellenbereich von etwa 200 nm bis 800 nm aus. Die zur Messung benötigte Wellenlänge kann im Monochromator ausgewählt werden. Die Wellenlänge mit der die Messung durchgeführt wird, bestimmt sich durch das Absorptionsmaximum der zu messenden Substanz. Für Nukleinsäuren liegt das Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 260 nm, für Proteine bei 280 nm (Gassen et. al. 1994). Die zu messende gelöste Substanz wird in eine Küvette geben. Vor der eigentlichen Messung muss das Photometer mit einer Vergleichslösung ohne den entsprechen Stoff abgeglichen werden, zur Kompensation von Absorptionsartefakten, die eine Messung verfälschen würden. Artefakte können durch die Küvette, den Hintergrund oder die Trägerlösung entstehen. Anschließend kann die Absorption der Lösung gemessen werden. Zur Messung benötigte Materialien sind AE Puffer, destilliertes Wasser und die sich in AE Puffer befindliche extrahierte DNA. Des Weiteren kommen Quarzküvetten zum Einsatz. Die Eichung des Gerätes erfolgte mit einer Lösung aus 90 µl Aqua bidest und 10 µl AE-Puffer in einer Quarzküvette. Analog hierzu wurden 10 µl der in AE-Puffer gelösten DNA

entnommen und in 90 µl Aqua bidest gegeben. Dies entspricht einer Verdünnung von 1:10, welches später bei der Berechnung berücksichtigt wurde. Anschließend folgte die Messung der Adsorption bei 260 nm. Die Menge der ultravioletten Strahlung, die von einer DNA Lösung absorbiert wird, ist direkt proportional zu ihrem DNA Gehalt. Bei 260 nm Wellenlänge ergibt eine DNA Lösung von 50 µg/ml eine Absorption von 1,0 (Sambrook 1989). Daraus ergibt sich zur Berechnung der Konzentration die Formel 3.

*DNA-Konzentration $c = A * \text{Verdünnungsfaktor} * 50 \mu\text{g/ml}$ (bei 260 nm)*

Formel 3: Berechnung der DNA Konzentration (A = Wert der gemessene Absorption).

Die meisten Proben hatten eine DNA-Konzentration zwischen 100-150 µg/ml. Zur späteren Genotypisierung wurden alle Proben auf eine einheitliche Konzentration von 25 ng/µl gebracht und aliquotiert.

Mit dem Spektralphotometer lässt sich nicht nur die Konzentration einer Lösung, sondern auch deren Reinheitsgrad bestimmen. Von derselben DNA-Lösung wird eine Messung bei 280 nm durchgeführt, das dem Absorptionsmaximum von Proteinen entspricht. Aus dem daraus resultierendem Wert kann das Verhältnis von Nukleinsäuren zu Proteinen bestimmt werden indem der Quotient der beiden Absorptionsbestimmungen gebildet wird ($A_{260/280}$). Werte zwischen 1,8 und 1,95 lassen auf eine sehr reine DNA-Lösung schließen. Akzeptiert wurden Werte zwischen 1,7 und 1,95.

3.3.3 Genotypisierung

Mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) können definierte DNA Sequenzen aus dem Genom *in vitro* beliebig amplifiziert werden (Saiki et al. 1988). Dieser Reaktionsablauf besteht aus einer Anzahl von Zyklen, die in einem Thermocycler durchgeführt werden. Jeder Zyklus besteht aus den Phasen Denaturierung, Annealing und Elongation. Die Denaturierungsphase dient dazu, die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den beiden DNA-Strängen durch Erhitzen auf 94-96 °C zu lösen und somit die Doppelstrang-DNA in zwei Einzelstränge aufzutrennen. Im ersten Zyklus der PCR wird häufig für längere Zeit erhitzt, um sicherzugehen, dass DNA und Primer, zwei kurze synthetische Oligonukleotide, vollständig getrennt vorliegen. In der Annealingphase lagern sich die Primer an komplementären Stellen der genomischen DNA an. Hier muss für jeden Primer die optimale Anlagerungstemperatur gefunden werden, die sich nach der Basenzusammensetzung des Primers richtet. Bei zu niedriger Temperatur können sich Primer auch an nicht exakt gleiche komplementäre Sequenzen anlagern und es kommt zu unspezifischen Produkten. Ist die Temperatur zu hoch

gewählt, können sich die Primer nicht richtig anheften und es folgt eine ineffiziente Produktbildung. In der Elongationsphase findet anschließend die Verlängerung des Gegenstranges statt. Eine hitzebeständige DNA-Polymerase kann am 3'-OH Ende des Primer ansetzen und beginnt dem DNA-Strang folgend mit dem Aufbau einer komplementären Desoxynukleotidtriphosphat (dNTP)-Kette. Die optimale Temperatur dieses Abschnitts ist Abhängig von der verwendeten DNA-Polymerase und liegt gewöhnlich zwischen 68-72 °C. Das PCR Ergebnis ist abhängig vom verwendeten Puffersystem, geeigneter Primerkombination und einem zeit- und temperaturoptimierten Zyklusablauf. Es müssen ausreichend dNTPs, Polymerasen, Primer und Mg²⁺-Ionen als Cofaktor für die Polymerase vorhanden sein. In jedem Amplifikationszyklus wird das Ausgangssubstrat verdoppelt, so dass zu einer exponentiellen Vermehrung der DNA-Fragmente kommt. Die optimale Zykluszahl muss für jeden Primer gesondert bestimmt werden und hängt von der Spezifität und der Basenfolge der Primer ab. Vor dem ersten Zyklus wird die DNA bei 94 °C denaturiert, nach dem letzten Zyklus schließt sich noch eine 72 °C-Phase an, um alle Amplifikationsschritte zu beenden. Die gesamte DNA liegt dann wieder doppelsträngig vor. Tabelle 10 gibt einen Überblick über verwendete Reagenzien für den PCR-Ansatz.

Tabelle 10: PCR-Reaktionsansatz und Hersteller der Reagenzien

Material	Volumen	Hersteller
50 ng genomische DNA	1 µl	extrahierte DNA / Studienteilnehmer
15 pmol Sense Primer 3 µl	2 µl	Life Technologies, Karlsruhe
15 pmol Antisense Primer 3 µl	2 µl	Life Technologies, Karlsruhe
1 U Taq-Polymerase 0,2 µl	0,2µl	Life Technologies, Karlsruhe
400 µM Desoxynukleotidtriphosphate 2 µl	2 µl	Optimised Buffer Kit, Invitrogen
2 mM Magnesiumchlorid 60 mM Tris-HCL 15 mM Ammoniumsulfat	10µl	Optimized Buffer Kit; Invitrogen, Karlsruhe
PCR-Aqua	32,8 µl	Life Technologies, Karsruhe

Als Primer wurden die Oligonukleotide 5'AAC GTC GGT CTC GGT GAA GT3' und 5'TCA AGG AGG TGG CAC CCA CA3' verwendet. Hiermit wurde eine 339 bp umfassende Region des Prionprotein-Gens, die den biallelischen Polymorphismus bei Codon 129 beinhaltet, amplifiziert. Die folgende Abbildung 14 veranschaulicht die amplifizierte Zielsequenz.

```

4620071 CATGGTGGTG GCTGGGGGCA GCCCCATGGT GGTGGCTGGG GACAGCCTCA TGGTGGTGGC
4620131 TGGGGTCAAG GAGGTGGCAC CCACAGTCAG TGAACAAGC CGAGTAAGCC AAAAACCAAC
4620191 ATGAAGCACA TGGCTGGTGC TGCAGCAGCT GGGGCAGTGG TGGGGGGCCT TGGCGGTAC
4620251 [A/G]
4620252 TGCTGGGAA GTGCCATGAG CAGGCCATC ATACATTCG GCAGTACTA TGAGGACCGT
4620311 TACTATCGTG AAAACATGCA CCGTTACCC AACCAAGTGT ACTACAGGCC CATGGATGAG
4620371 TACAGCAACC AGAACAACTT TGTGCACGAC TCGTCAATA TCACAATCAA GCAGCACACG
4620431 GTCACCACAA CCACCAAGGG GGAGAACTTC ACCGAGACCG ACGTTAAGAT GATGGAGCGC
4620491 GTGGTTGAGC AGATGTGTAT CACCCAGTAC GAGAGGGAAT CTCAGGCCTA TTACCAGAGA
    
```

Abbildung 14: Amplifizierte Zielsequenz im PRNP-Gen. Die verwendeten Primer sind unterstrichen und fettgedruckt, der Polymorphismus M129V grau hinterlegt dargestellt (*Accession number*: NT_011387.8, *Contig position* 4620251; rs=1799990)

Die Primer wurden in TE-Puffer gelöst, auf 5 pmol/µl verdünnt und aliquotiert. Der PCR-Reaktionsansatz bestand aus 50 ng genomischer DNA, je 15 pmol Sense und Antisense Primer, 1 U Taq-Polymerase, 2 mM Magnesiumchlorid, 60 mM Tris-HCL und 15 mM Ammonium-sulfat. 400 µM Desoxynukleotidtriphosphate wurden erst zum Schluss hinzugefügt und das Ganze wurde mit PCR-Wasser zu einem Endvolumen von 50 µl aufpipetiert. Der pH lag bei 9,5. Es wurde mit Mikrotiterplatten oder 0,5 ml Reaktionsgefäßen gearbeitet. Der PCR-Ansatz wurde stets zusammen mit einer Negativkontrolle in den Mastercycler gegeben. Das PCR-Programm setzte sich wie folgt zusammen. Auf eine initiale zweiminütige Denaturierungszeit bei 94 °C folgten 40 PCR-Zyklen mit je 1 min bei 94 °C, 1 min bei 60 °C und 1 min bei 72 °C. Abschließend fand eine Extension bei 72 °C für 6 min statt. Bis zur weiteren Verarbeitung wurde das Produkt bei 4 °C gekühlt.

Restriktionsverdau

Restriktionsenzyme ermöglichen die gezielte Herstellung von DNA-Fragmenten, die in der Molekularbiologie vielfältige Verwendung finden. Ein möglicher Einsatzbereich ist die Analyse von DNA-Sequenzen und darin vorkommender Polymorphismen mittels Restriktionsverdau. Hierzu wird eine Restriktionsendonuklease gewählt, deren Erkennungssequenz den zu untersuchenden Basenaustausch beinhaltet. Enthält der DNA-Strang die Restriktions-erkennungsstelle, wird er geschnitten, ansonsten bleibt die ursprüngliche Amplifikatlänge erhalten. Die Erkennungssequenzen der Restriktionsenzyme bestehen häufig aus palindromischen Sequenzen von vier, sechs oder acht Basenpaaren. Der Schnitt kann versetzt mit Überhang oder gerade ohne Überlappung erfolgen. Für ein optimales Ergebnis wird dabei ein Verdau mit dem DNA-Amplifikat und dem spezifischen Restriktionsenzym in einem geeigneten Puffer-System angesetzt und dieser beim Temperaturoptimum des Enzyms für mehrere Stunden inkubiert. Die Auswertung erfolgt mittels Gelelektrophorese Tabelle 11 gibt Aufschluss über genaue Zusammensetzung des verwendeten Verdauansatzes und Hersteller.

Tabelle 11: Reagenzien für Restriktionsverdau

Reagenz	Zusammensetzung	Reaktionsansatz	Hersteller
DNA-Amplifikat		35 µl	PCR-Produkt
BsaA I	10000 U/ml	5 U BsaA I (0,5 µl)	New England Biolabs, Frankfurt
10x NE-Puffer 3	100 mM NaCl ₂ 50 mM Tris-HCL 10 mM MgCl 1 mM DTT ph 7,9 @ 25 °C	5,5 µl 10x NE-Puffer 3	New England Biolabs, Frankfurt
PCR-Aqua		ad 50 µl	Life Technologies

Es wurde ein Verdauansatz mit einem Endvolumen von 50 µl aus 35 µl PCR-Produkt, 0,5 µl BsaA I, 5,5 µl 10x NE-Puffer 3 und 8,5 µl Aqua hergestellt. Die amplifizierte DNA wurde mit 5 U des Enzym BsaA I bei 37 °C für 10 Stunden verdaut. Das Restriktionsenzym BsaA I konnte beim Vorhandensein der Purinbase Guanin in der Basensequenz schneiden (Val-Allel). Folglich entstanden zwei kürzere DNA-Fragmente mit 226 bp und 113 bp Länge. Der amplifizierte Abschnitt des Met-Allels enthielt Adenosin in der Basenabfolge, die nicht der Erkennungssequenz der Endonuklease entspricht. Entsprechend blieb die ursprüngliche Länge mit 339 bp erhalten. Abbildung 15 stellt die Erkennungssequenz des Restriktionsenzym BsaA I dar.



Abbildung 15: Erkennungssequenz für das Restriktionsenzym BsaA I

Agarose-Gelelektrophorese

Die Agarose-Gelelektrophorese ist eine molekularbiologische Methode zur Größenseparation und Größenbestimmung von DNA- oder RNA-Strängen. Lange Fäden aus Agarosepolymeren vernetzen sich und bilden eine Gelmatrix. Je höher die Agarose konzentriert ist, umso kleiner sind die Poren des Gels. Der Vernetzungsgrad eines einprozentigen Agarose-Gels liegt z. B. bei 150 nm. Agarose-Gele eignen sich gut zur Trennung von DNA und hochmolekularen Proteinen, da sie relativ großporig sind. Die DNA Fragmente sollten hierbei in einer Größenordnung von 1000-2000 bp liegen (Britos et al. 2004). Die Separation erfolgt durch das Anlegen eines elektrischen Feldes. Negativ geladene Moleküle bewegen sich in Richtung der positiven Anode. Folglich wandert die durch PO₄³⁻-Gruppen negativ geladene DNA Richtung Anode. Notwendige Arbeitsmaterialien sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Reagenzien für die Gelelektrophorese

Reagenz	Zusammensetzung	Hersteller
Agarose NEE0 Ultra-Qualität	Pulver, gebrauchsfertig	Carl Roth GmbH, Karlsruhe
5x TBE-Puffer	5,4 % Trisbase 2,75 % Borsäure 0,375 % Na ₂ EDTA	Carl Roth GmbH MERCK Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim
0,5x TBE-Puffer	aus 5x TBE-Puffer Verdünnung 1:10 mit Auqua dest	
Ethidiumbromid	Lösung, gebrauchsfertig 10 mg/ml	Bio Rad Laboratories GmbH, München
DNA-Verdau		Restriktionsverdau
6x Ladepuffer (10 ml)	1,5 ml 1 % Bromphenolblau 1,5 ml 1 % Xylencyanol 3,0 ml 30 % Glycerol 100 µl 0,5 M EDTA Aqua dest/ ad 10 ml	Sigma-Aldrich Sigma-Aldrich Sigma-Aldrich Sigma-Aldrich
DNA-Längenstandard (1 ml)	100 µl Gene-Ruler Stammlösung (0,5 mg/ml) 166 µl 6x Ladepuffer 734 µl H ₂ O	MBI Fermentas GmbH, St. Leon-Roth

Zur Elektrophorese wurde ein 1,5 prozentiges Agarosegel mit 0,5x TBE-Puffer angefertigt. Zur Herstellung eines kleinen Gels wurden 100 ml, für ein mittleres Gel wurden 150 ml TBE Puffer benötigt. Die Agarose wurde in der Mikrowelle in 0,5x TBE-Puffer des entsprechenden Volumens gelöst und solange aufgeköcht, bis eine klare, transparente Lösung ohne Schlieren entstanden war. Nach Abkühlen unter ständigem Rühren auf 60 °C wurde Ethidiumbromid (2 µl/100 ml Gel) hinzugegeben. Ethidiumbromid interkaliert die DNA-Helix und bei Bestrahlung mit UV-Licht fluoreszieren die DNA-Banden. Die Lösung wurde in eine mit Seitenabdichtungen und Kämmen präparierte Gelkammer gegeben und zum Abkühlen ca. 20 min stehen gelassen. Aus dem festen Gel wurden die Kämmen entfernt. Im nächsten Schritt erfolgte die Beladung der Geldaschen mit den DNA-Proben. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Taschen an der negativen Elektrode der Kammer zu liegen kommen. Die vorbereiteten Proben bestanden aus 15 µl PCR-Verdau und 5 µl 6x Ladepuffer. Der Ladepuffer sorgt zum einen für eine höhere Dichte der DNA-Probe, zum anderen dient der enthaltene Farbmarker, der Abschätzung der Lauffront der Elektrophorese. Zusätzlich zu den mit DNA beladenen Taschen, wurde nach maximal acht Proben ein Längenstandard in die darauffolgende Geldaschen appliziert. Dieser besteht aus Plasmid-Fragmenten bestimmter Längen und ermöglicht so die Längenzuordnung der Banden. Es wurden 2 µl Längenstandard, 1 µl 6x Ladepuffer und 3 µl Aqua dest. zu einer Probe vermischt und anschließend in die Tasche pipetiert. Abschließend wurde die Kammer mit 0,5x TBE-Puffer befüllt, bis das Gel vollständig vom Puffer bedeckt war. Es wurde eine Gleichspannung von 80 V bei kleiner Gelkammer und von

120 V bei mittlerer Gelkammer angelegt. Entsprechend der Größe des Gels betrug die Laufzeit zwischen 70 und 120 min.

Gelwertung

Die Agarose-Gele wurden mit Hilfe des Eagle-Eye photographisch analysiert. Dazu wurde das Gel unter UV-Licht Bestrahlung abgelichtet und die Abbildung anschließend ausgewertet. Abbildung 16 zeigt ein solches nach BsaA I-Verdau entstandenes Agarose-Gel.

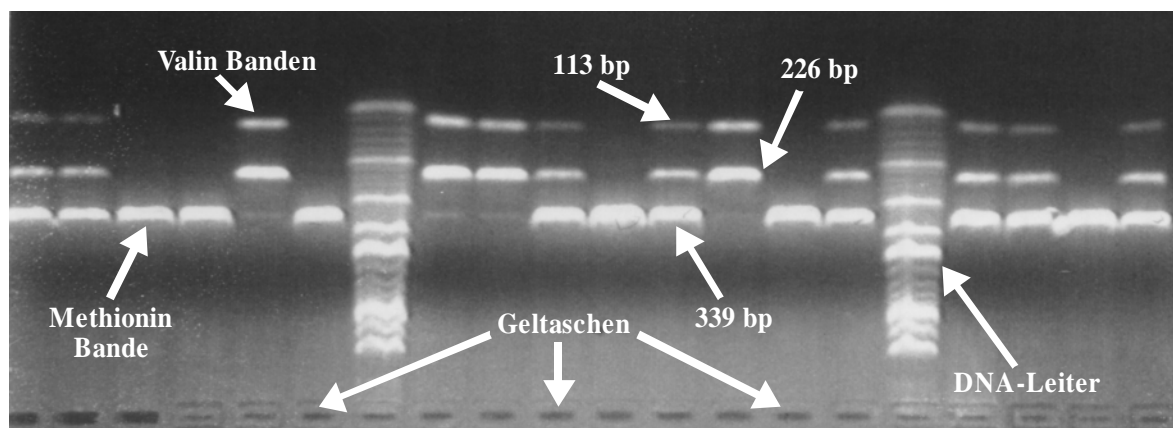


Abbildung 16: Prion Polymorphismus M129V auf Agarose-Gel nach BsaA I-Verdau. Die Abbildung zeigt ein typisches Bandenmuster des Prion Polymorphismus auf Agarosegel. Beim Met-Allelträger findet sich nur eine 339 bp lange Bande, beim Val-Allelträger liegen durch Restriktionsverdau zwei Banden der Länge 226 bp und 113 bp vor. Heterozygote Allelträger besitzen drei Banden in der Laufspur. Weiterhin ist der Längenstandard, gekennzeichnet mit DNA-Leiter, zu erkennen.

Über das spezifische Bandenmuster konnte jeder Probe der entsprechende Genotyp zugeordnet werden. Beim Vorhandensein zweier Banden der Länge 226 bp und 113 bp, sprach dies für das Val-Allel. Bei nicht erfolgter Enzymrestriktion war das gesamte 339 bp lange PCR Produkt zu erkennen, was einen Rückschluss auf Met-Allel zuließ. Befand sich nur diese eine Bande in der Laufspur, so kodierten beide Allele des Probanden für Methionin. Der Teilnehmer war homozygot für Methionin. Fanden sich die beiden geschnittenen Banden, so sprach dies für einen homozygoten Genotyp für Valin. Waren drei Banden zu erkennen, so besaß der Studienteilnehmer den heterozygoten Genotyp Met/Val.

3.3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe der Software *Statistical Package for Social Sciences* 15.0 (SPSS 15.0, SPSS Inc., Chicago 2006) durchgeführt. Die soziodemographischen Variablen wurden mittels t-Test oder χ^2 -Test auf Unterschiede zwischen den Genotyp-Untergruppen

überprüft. Ebenfalls erfolgte eine Analyse der Verteilung der Genotypen auf das Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts mit Hilfe des χ^2 -Tests.

Zunächst wurden einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA, *analysis of variance*) für den Gesamt-IQ, Handlungs-IQ und den Verbal-IQ erstellt. Dabei wurden die Faktoren Genotyp (Met/Met, Met/Val, Val/Val) bzw. Allel (Met, Val) und Geschlecht (männlich, weiblich) integriert, kontrolliert nach dem Bildungsgrad (gering, mittel, hoch). Da diese IQ-Werte beim HAWIE bereits eine Alterskorrektur beinhalten, wurde das Alter als Kovariable nicht zusätzlich integriert. Entsprechend wurden zwei weitere ANOVAs für die Gruppe der Met-Träger (Met/Met versus Met/Val, Val/Val) und die Gruppe der Val-Träger (Met/Met, Met/Val versus Val/Val) durchgeführt.

Im Anschluss daran wurden explorative mehrfaktorielle Varianzanalysen (MANOVA, *multivariate analysis of variance*) berechnet. Integriert wurden hierbei die elf Untertest des HAWIE-R als abhängige Variablen, sowie die jeweiligen Faktoren Genotyp (Met/Met, Met/Val, Val/Val), Allel (Met, Val), Met-Träger (Met/Met und Met/Val, Val/Val) bzw. Val-Träger (Met/Met, Met/Val und Val/Val) als unabhängige Variable und Geschlecht (männlich, weiblich), kontrolliert für Alter und Bildungsstandard (gering, mittel, hoch). Für alle statistischen Berechnungen wurde als Signifikanzniveau $p < 0,05$ definiert. Als Trend zur Signifikanz wurde $p < 0,1$ bestimmt.

4 Ergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Assoziation zwischen kognitiven Fähigkeiten und dem Prion Protein Polymorphismus bei Codon 129 untersucht. Die kognitive Leistung wurde mit dem HAWIE-R erfasst und der M129V Polymorphismus der Teilnehmer genotypisiert. Das Studienkollektiv bestand aus 376 gesunden, deutschstämmigen Probanden. Hierbei waren 43 % (163) der Teilnehmer männlichen Geschlechts und 57 % (213) weiblichen Geschlechts. Der Anteil der weiblichen Probanden im Kollektiv war somit erhöht. Innerhalb der drei Genotypgruppen Met/Met, Met/Val und Val/Val gab es keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechtsverteilung ($\chi^2=1,662$, $df=2$, $p=0,436$).

Im Studienkollektiv befanden sich zu 27 % (102) Probanden mit einem Hauptschulabschluss. 32 % (120) der Teilnehmer beendeten ihre Schullaufbahn mit der Realschule und 41 % (154) erwarben das Abitur. Die Schulbildung unterschied sich zwischen den drei Genotypen Met/Met, Met/Val und Val/Val nicht signifikant ($\chi^2=0,589$ $df=4$, $p=0,964$). Geschlecht und Schulbildung wurden als Kovariablen mit in die Berechnung aufgenommen. Bei den noch nicht alterskorrigierten Untertests des HAWIE-R floss zusätzlich das Alter in die Berechnung mit ein.

4.1 Analyse des Genotyps mit dem Prion Protein M129V Polymorphismus

Um einen möglichen Einfluss der funktionellen Variation des Prionprotein-Gens zu analysieren, wurden die erbrachten Leistungen im HAWIE-R mit den drei möglichen Genotypen analysiert. Es wurden die Resultate des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ, des Handlungs-IQ, sowie der elf Untertest untersucht. Die Zuweisung der Genotypen wurde entsprechend der Translation von Methionin oder Valin im Prion Protein vorgenommen. Adenosin am SNP führte zum Einbau von Methionin, Guanin veranlasst die Translation von Valin an Codon 129 in der C-terminalen Domäne des Proteins. Die Genotypverteilung befand sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($F=-0.03444$, $df=1$, $p=0.504288$). Tabelle 13 bietet eine Übersicht über die Verteilung der Genotypen im Studienkollektiv. Der homozygote Genotyp Met/Met mit 43,1 % und der heterozygote Genotyp Met/Val mit 46,3 % waren annähernd gleich häufig vertreten. Der homozygote Genotyp Val/Val kam mit 40 Probanden (10,6 %) in der Gesamtpopulation am seltensten vor.

Tabelle 13: Aufschlüsselung des Probandenkollektivs nach Genotyp und Geschlecht

Probanden	Genotyp Met/Met n (%)	Genotyp Met/Val n (%)	Genotyp Val/Val n (%)	Gesamt n (%)
männlich	69 (42,3)	80 (49,1)	14 (8,6)	163 (43,4)
weiblich	93 (43,7)	94 (44,1)	26 (12,2)	213 (56,6)
Gesamt	162 (43,1)	174 (46,3)	40 (10,6)	376 (100)

In der nachfolgenden Tabelle 14 sind die Ergebnisse der Varianzanalyse der Genotypen im Hinblick auf eine mögliche Assoziation des Gesamt-, Verbal- und Handlungsintelligenzquotient dargestellt. Die Resultate des HAWIE-R wurden als Mittelwerte (MW) der IQ-Werte angegeben. Die zugehörige Standardabweichung (SD) folgt in Klammern. Das Ergebnis der Varianzanalyse (F) und die Signifikanz (p) wurden ebenso aufgeführt. Analog folgt die Angabe der Hauptresultate der elf Untertests in Rohwerten.

Tabelle 14: Ergebnisse des HAWIE-R in Assoziation mit den Genotypen des Prion Protein Polymorphismus

		Genotyp				Signifi- kantz P
		Met/Met (n=162) MW (SD)	Met/Val (n=174) MW (SD)	Val/Val (n=40) MW (SD)	F	
HAWIE-R ¹						
IQ-Werte	Gesamt-IQ	110,54(15,245)	112,10 (14,392)	116,60 (14,775)	3,401	0,034
	Verbal-IQ	109,35(15,026)	110,73 (13,108)	113,65 (13,746)	1,636	0,196
	Handlungs-IQ	107,67(15,575)	108,67 (16,161)	115,08 (15,590)	4,449	0,012
Verbaltests ²						
Rohwerte	Allgemeines Wissen	16,30 (4,026)	16,83 (3,795)	17,08 (2,841)	1,321	0,268
	Zahlennach-sprechen	13,76 (3,943)	13,95 (3,531)	13,93 (4,190)	0,155	0,857
	Wortschatztest	22,36 (5,353)	22,60 (4,810)	23,75 (3,875)	1,755	0,174
	Rechnerisches Denken	13,23 (3,553)	14,06 (3,077)	14,25 (3,410)	2,521	0,082
	Allgemeines Verständnis	21,73 (3,139)	21,72 (2,965)	22,10 (2,600)	0,124	0,883
	Gemeinsamkeiten finden	25,91 (4,585)	26,57 (3,354)	27,68 (2,664)	3,103	0,046
Handlungstests ²						
Rohwerte	Bilderergänzen	13,12 (2,969)	12,68 (3,213)	13,93 (2,129)	1,982	0,139
	Bilderordnen	27,54 (12,046)	27,37 (11,499)	29,15 (12,970)	0,077	0,926
	Mosaiktest	31,12 (9,872)	31,43 (9,973)	36,00 (9,263)	3,620	0,028
	Figurenlegen	29,77 (6,487)	29,90 (5,899)	31,70 (6,779)	1,049	0,351
	Zahlen-Symbol-Test	52,21 (13,502)	54,39 (12,451)	60,35 (12,238)	8,298	0,0003

¹df= 2/369, ²df= 2/368

Der Genotyp des Prion Protein Polymorphismus zeigte keinen Haupteffekt ($F=1,391$, $df=22/718$, $p=0,110$). Sowohl beim Gesamt-IQ ($F= 3,401$, $df=2/369$, $p=0,034$), als auch beim Handlungs-IQ ($F= 4,449$, $df=2/369$, $p=0,012$) konnte eine signifikante Assoziation der Genotypen nachgewiesen werden (Abbildung 17 und 18). Der Verbal-IQ wies keine Signifikanz auf.

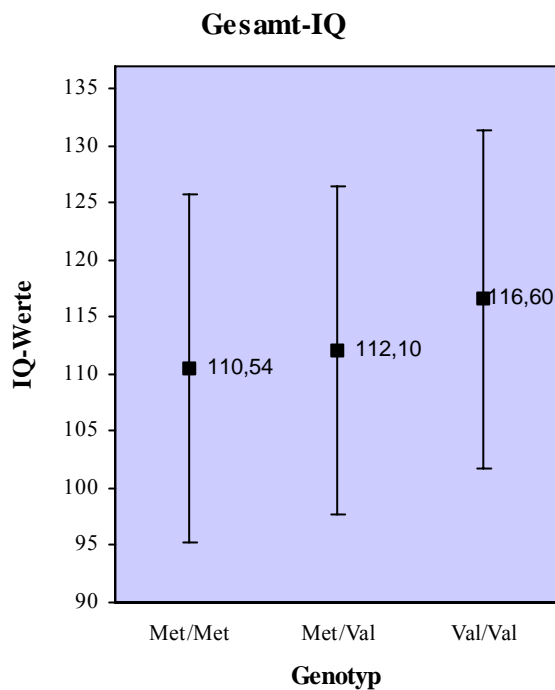


Abbildung 17: Graphische Darstellung der Assoziation des Genotyps mit den Ergebnissen des Gesamt-IQ des HAWIE-R. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der IQ-Werte.

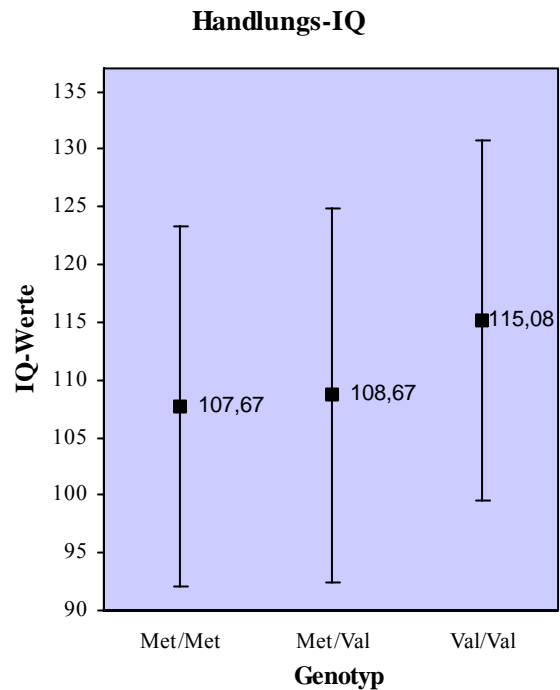


Abbildung 18: Graphische Darstellung der Assoziation des Genotyps mit den Ergebnissen des Handlungs-IQ des HAWIE-R. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der IQ-Werte.

Im Verbaluntertest Rechnerisches Denken fand sich ein Trend ($F= 0,155$, $df=2/368$, $p=0,082$) (Abbildung 19). Beim Verbaltest Gemeinsamkeiten finden war ein signifikantes Ergebnis zu verzeichnen ($F= 3,103$, $df=2/368$, $p=0,046$) (Abbildung 20). Signifikant waren des Weiteren zwei Handlungsuntertests: der Mosaiktest ($F= 3,620$, $df=2/368$, $p=0,028$) und der Zahlen-Symbol-Test ($F= 8,298$, $df=2/368$, $p=0,0003$) (Abbildung 21 und 22).

Beim Gesamt-IQ, beim Handlungs-IQ, im Verbaluntertest Gemeinsamkeiten finden und in den Handlungsuntertests Mosaiktest und Zahlen-Symbol-Test erbrachten die Homozygoten für Valin bessere Leistungen als Met/Met Homozygote. Die heterozygote Gruppe Met/Val lag mit den Ergebnissen zwischen den beiden homozygoten Genotypen.

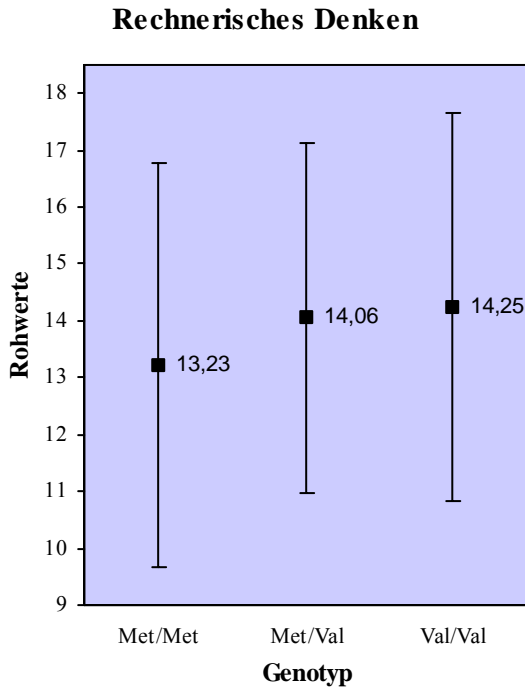


Abbildung 19: Graphische Darstellung der Assoziation des Genotyps mit den Ergebnissen des Verbaltests Rechnerisches Denken. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

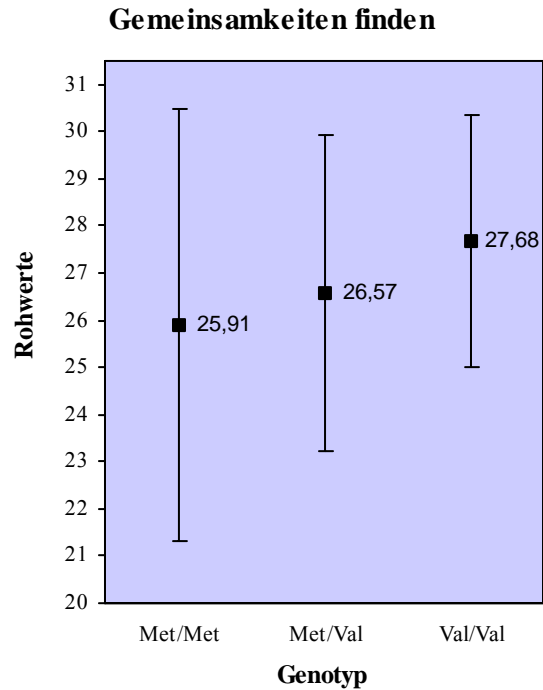


Abbildung 20: Graphische Darstellung der Assoziation des Genotyps mit den Ergebnissen des Verbaltests Gemeinsamkeiten finden. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

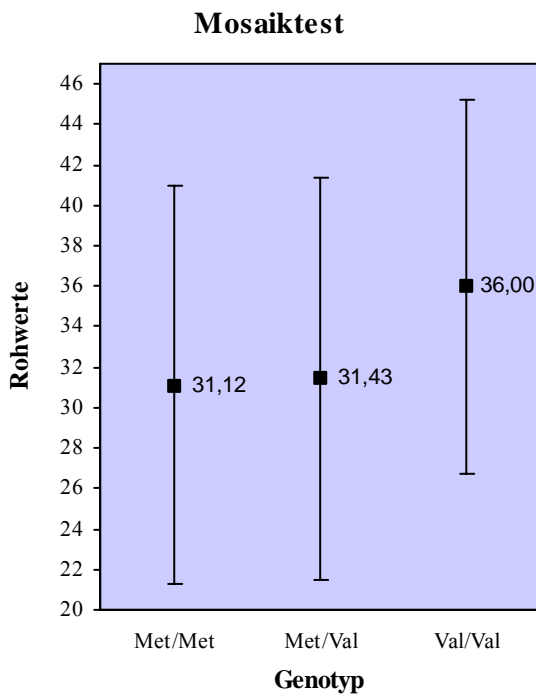


Abbildung 21: Graphische Darstellung der Assoziation des Genotyps mit den Ergebnissen des Handlungstests Mosaiktest. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

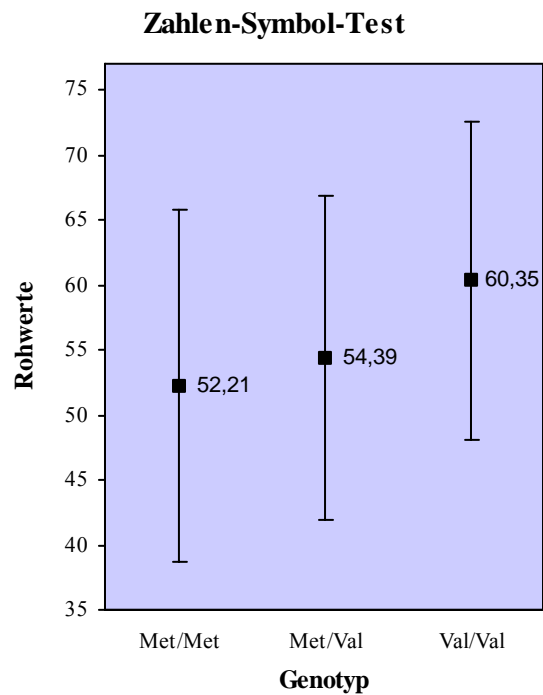


Abbildung 22: Graphische Darstellung der Assoziation des Genotyps mit den Ergebnissen des Handlungstests Zahlen-Symbol-Test. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

4.2 Analyse der Allelfrequenz

In einer weiteren Varianzanalyse wurde die Allelfrequenz auf eine mögliche Assoziation der Intelligenzleistung mit dem Prion Protein Polymorphismus bei Codon 129 untersucht. Hierzu wurde sowohl das Met-Allel als auch das Val-Allel mit den Ergebnissen des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ, des Handlungs-IQ und der elf Untereinheiten miteinander korreliert. Tabelle 15 stellt das Probandenkollektiv nach Allelverteilung und Geschlecht aufgeschlüsselt dar. Das Met-Allel ist zu ca. zwei Drittel in der männlichen und weiblichen Studienpopulation vertreten.

Tabelle 15: Aufschlüsselung des Probandenkollektivs nach Allelverteilung und Geschlecht

Probanden	Allel Met n (%)	Allel Val n (%)	Gesamt n (%)
männlich	218 (66,9)	108 (33,1)	326 (43,4)
weiblich	280 (65,7)	146 (34,3)	426 (56,6)
Gesamt	498 (66,2)	254 (33,8)	752 (100)

Tabelle 16 veranschaulicht, wie die Allelverteilung mit der kognitiven Gesamtleistung, dem Handlungs-IQ und dem Verbal-IQ, sowie mit den einzelnen Subtests des Intelligenztest assoziiert ist.

Tabelle 16: Ergebnisse des HAWIE-R in Assoziation mit der Allelverteilung des Prion Protein Polymorphismus

		Allel			
		Met (n=498)	Val (n=254)		
		MW (SD)	MW (SD)	F	P
HAWIE-R ¹					
IQ-Werte	Gesamt-IQ	111,09 (14,941)	113,52(14,605)	4,522	0,034
	Verbal-IQ	109,83 (14,371)	111,65(13,327)	2,680	0,102
	Handlungs-IQ	108,02 (15,758)	110,69(16,199)	4,388	0,037
Verbaltest ²					
Rohwerte	Allgemeines Wissen	16,49 (3,947)	16,91 (3,514)	2,659	0,103
	Zahlennachsprechen	13,83 (3,798)	13,94 (3,733)	0,069	0,793
	Wortschatztest	22,44 (5,160)	22,96 (4,553)	1,713	0,191
	Rechnerisches Denken	13,52 (3,411)	14,12 (3,173)	5,182	0,023
	Allgemeines Verständnis	21,72 (3,073)	21,84 (2,851)	0,129	0,719
	Gemeinsamkeiten finden	26,14 (4,200)	26,82 (3,190)	5,784	0,016
Handlungstest ²					
Rohwerte	Bilderergänzen	13,03 (3,052)	13,19 (2,950)	0,347	0,556
	Bilderordnen	27,48 (11,834)	27,93 (11,957)	0,000	0,984
	Mosaiktest	31,23 (9,889)	32,87 (9,949)	4,745	0,030
	Figurenlegen	29,81 (6,275)	30,46 (6,218)	1,139	0,986
	Zahlen-Symbol-Test	52,97 (13,158)	56,26 (12,645)	15,560	0,0001

¹df= 1/747, ²df= 1/746

Das Allel zeigte hierbei einen Haupteffekt ($F=2,064$, $df=11/736$, $p=0,021$). Signifikante Resultate ergaben sich bei der Assoziation der Intelligenzleistung mit dem Gesamt-IQ ($F=4,522$, $df=1/747$, $p=0,034$) und dem Handlungs-IQ ($F=4,388$, $df=1/747$, $p=0,037$) (Abbildungen 23 und 24).

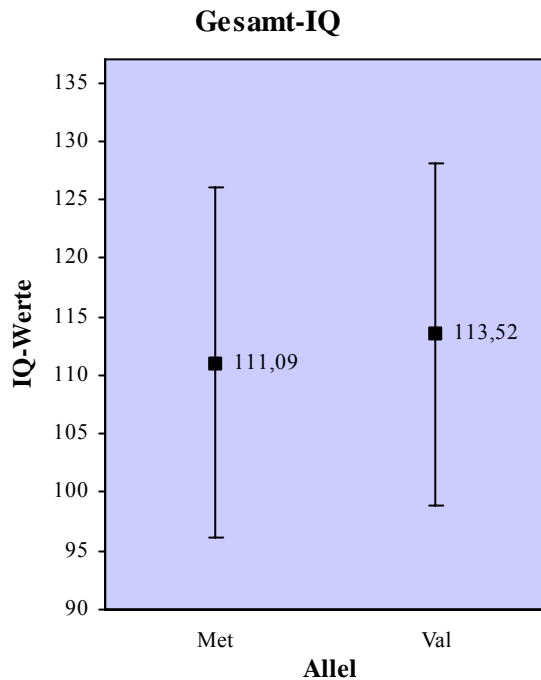


Abbildung 23: Graphische Darstellung der Assoziation der Allelverteilung mit den Ergebnissen des Gesamt-IQ des HAWIE-R. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der IQ-Werte.

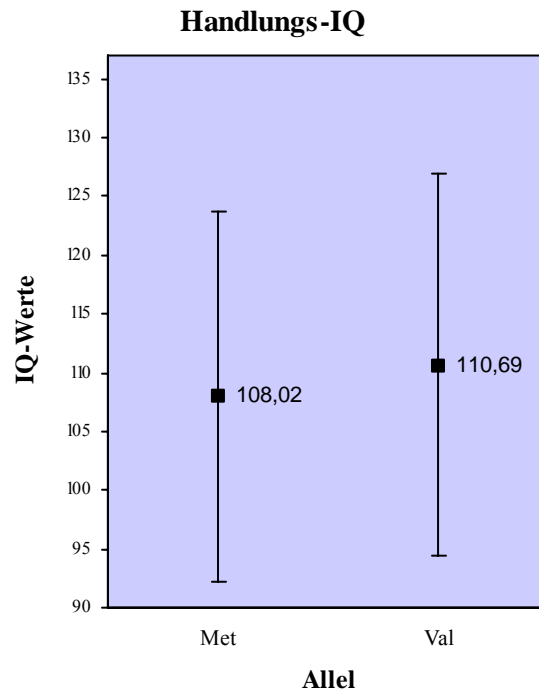


Abbildung 24: Graphische Darstellung der Assoziation der Allelverteilung mit den Ergebnissen des Handlungs-IQ des HAWIE-R. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der IQ-Werte.

Bei den Verbaltests Rechnerisches Denken ($F=5,182$, $df=1/746$, $p=0,023$) und Gemeinsamkeiten finden ($F=5,784$, $df=1/746$, $p=0,016$) konnte eine signifikante Assoziation verzeichnet werden (Abbildung 25 und 26). In den Handlungstests Mosaiktest ($F=4,745$, $df=1/746$, $p=0,030$) und Zahlen-Symbol-Test ($F=15,560$, $df=1/746$, $p=0,0001$) ließ sich ebenso ein signifikanter Zusammenhang feststellen (Abbildung 27 und 28).

Sowohl beim Gesamt-IQ als auch beim Handlungs-IQ, sowie bei den Verbalsubtests Rechnerisches Denken und Gemeinsamkeiten finden sowie bei den Handlungstests Mosaiktest und Zahlen-Symbol-Test erbrachten Val-Allelträger im Mittel eine bessere Intelligenzleistung als Met-Allelträger.

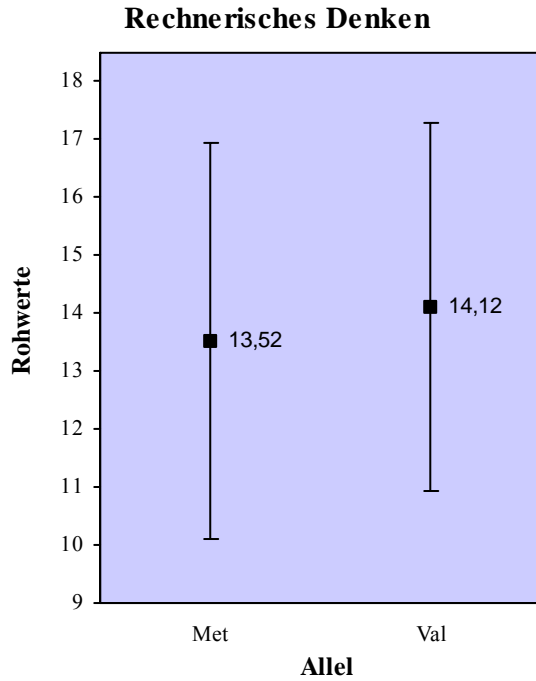


Abbildung 25: Graphische Darstellung der Assoziation der Allelverteilung mit den Ergebnissen des Verbaltests Rechnerisches Denken. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

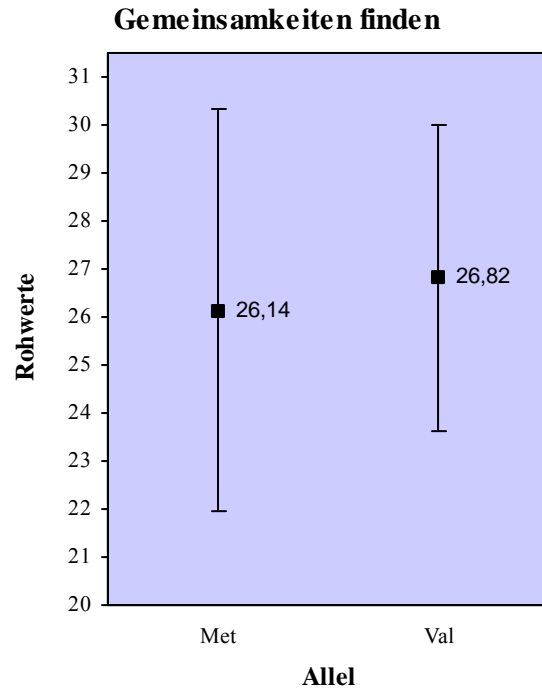


Abbildung 26: Graphische Darstellung der Assoziation der Allelverteilung mit den Ergebnissen des Verbaltests Gemeinsamkeiten finden. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

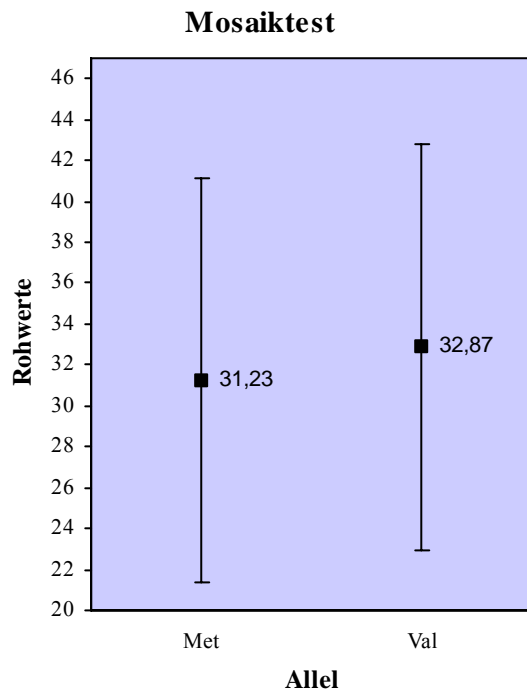


Abbildung 27: Graphische Darstellung der Assoziation der Allelverteilung mit den Ergebnissen des Handlungstests Mosaiktest. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

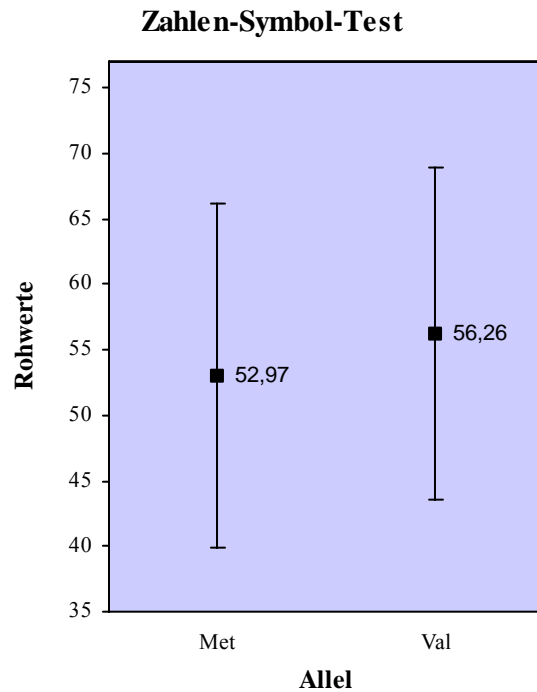


Abbildung 28: Graphische Darstellung der Assoziation der Allelverteilung mit den Ergebnissen des Handlungstests Zahlen-Symbol-Test. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

4.3 Analyse der Methionin-Träger

Um Hinweise auf mögliche Assoziationen zwischen Met-Allelträgern und der kognitiven Leistung zu finden, wurden die Met-Allelträger in einer Gruppe zusammengefasst und mit den homozygoten Val-Trägern verglichen. Betrachtet wurden die Ergebnisse des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ, des Handlungs-IQ und der elf Untertests (Tabelle 18). Tabelle 17 vermittelt einen Überblick über die Häufigkeit der homozygoten und heterozygoten Met-Allelträger im Vergleich zu den homozygoten Val-Allelträgern. Der Genotyp Val/Val ist mit 10,3 % relativ gering vertreten im Vergleich zu den Met-Trägern mit 89,4 %.

Tabelle 17: Darstellung der Häufigkeit der Met-Allelträger im Vergleich zu den Homozygoten für das Val-Allel

Probanden	Genotyp Met/Met und Met/Val n (%)	Genotyp Val/Val n (%)	Gesamt n (%)
männlich	149 (91,4)	14 (8,6)	163 (43,4)
weiblich	187 (87,8)	26 (12,2)	213 (56,6)
Gesamt	336 (89,4)	40 (10,6)	376 (100)

Tabelle 18: Resultate des HAWIE-R assoziiert mit den Met-Allelträgern (Met/Met und Met/Val) im Vergleich zu den homozygoten Val-Allelträgern

		Genotyp Met-Träger					
		Met/Met + Met/Val (n=336)		Val/Val (n=40)		F	P
		MW	(SD)	MW	(SD)		
IQ-Werte	HAWIE-R ¹						
	Gesamt-IQ	111,35	(14,808)	116,6	(14,775)	6,504	0,011
	Verbal-IQ	110,07	(14,061)	113,65	(13,746)	2,954	0,087
	Handlungs-IQ	108,19	(15,866)	115,08	(15,590)	8,941	0,003
Rohwerte	Verbaltest ²						
	Allgemeines Wissen	16,58	(3,912)	17,08	(2,841)	1,713	0,191
	Zahlennachsprechen	13,86	(3,731)	13,93	(4,190)	0,015	0,904
	Wortschatztest	22,48	(5,073)	23,75	(3,875)	3,533	0,061
	Rechnerisches Denken	13,66	(3,337)	14,25	(3,410)	1,331	0,249
	Allgemeines Verständnis	21,72	(3,046)	22,10	(2,600)	0,245	0,621
	Gemeinsamkeiten finden	26,26	(4,003)	27,68	(2,664)	4,168	0,042
Rohwerte	Handlungstest ²						
	Bilderergänzen	12,98	(3,095)	13,93	(2,129)	3,287	0,071
	Bilderordnen	27,45	(11,749)	29,15	(12,970)	0,138	0,71
	Mosaiktest	31,28	(9,911)	36,00	(9,263)	6,899	0,009
	Figurenlegen	29,83	(6,181)	31,70	(6,779)	2,048	0,153
	Zahlen-Symbol-Test	53,34	(12,994)	60,35	(12,238)	7,754	0,006

¹df= 1/371, ²df= 1/370

Es war kein Haupteffekt ($F=1,432$, $df=11/360$, $p=0,156$) in der Assoziation der Methionin-Träger mit dem HAWIE-R zu erkennen. Es zeigten sich signifikante Werte beim Gesamt-IQ ($F= 6,504$, $df=1/371$, $p=0,011$) und beim Handlungs-IQ ($F= 8,941$, $df=1/371$, $p=0,003$) (Abbildung 29 und 30). Ein Trend war im Verbal-IQ zu verzeichnen ($F= 2,95480$ $df=1/371$, $p=0,087$).

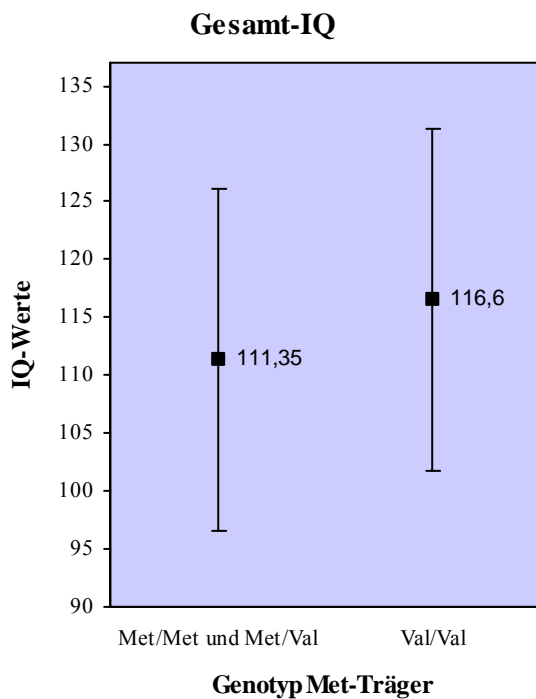


Abbildung 29: Graphische Darstellung der Assoziation der Genotypgruppen Met/Met mit Met/Val und der Genotypgruppe Val/Val mit den Ergebnissen des Gesamt-IQ des HAWIE-R. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der IQ-Werte

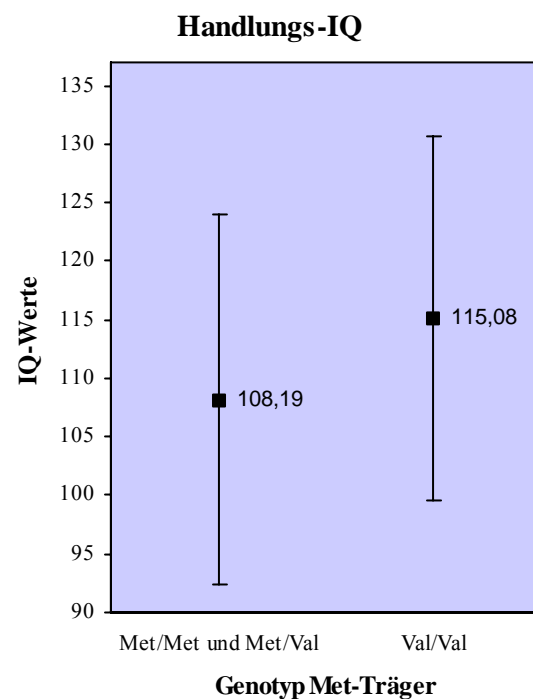


Abbildung 30: Graphische Darstellung der Assoziation der Genotypgruppen Met/Met mit Met/Val und der Genotypgruppe Val/Val mit den Ergebnissen des Handlungs-IQ des HAWIE-R. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der IQ-Werte

Signifikante Unterschiede der Met-Allelträger versus der homozygoten Val-Genotypgruppe fanden sich im Verbaltest Gemeinsamkeiten finden ($F= 4,168$, $df=1/370$, $p=0,042$) (Abbildung 31). Ein Trend konnte im Untertest Wortschatztest ($F= 3,533$, $df=1/370$, $p=0,061$) verzeichnet werden. Ein signifikantes Ergebnis war in den Handlungsuntertests Mosaiktest ($F= 6,899$, $df=1/370$, $p=0,009$) und Zahlen-Symbol-Test ($F= 7,754$, $df=1/370$, $p=0,006$) zu identifizieren (Abbildung 32 und 33). Im Handlungstest Bilderergänzen konnte ein Trend ($F= 3,287$, $df=1/370$, $p=0,071$) festgestellt werden.

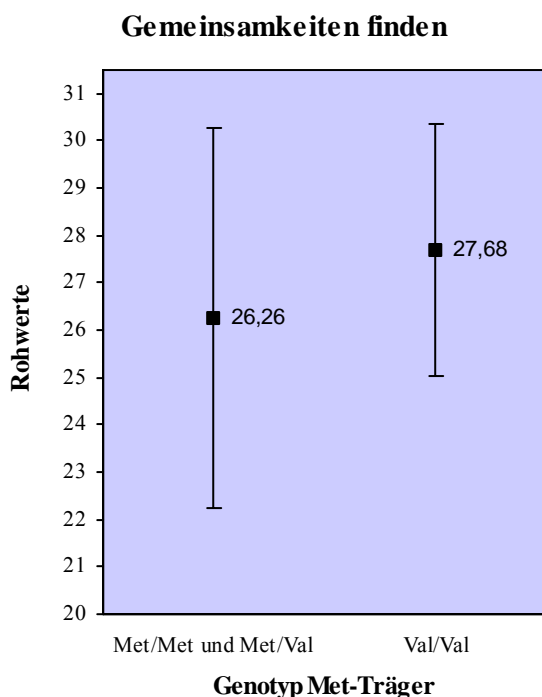


Abbildung 31: Graphische Darstellung der Assoziation der Ergebnisse der Genotypgruppen Met/Met mit Met/Val und der Genotypgruppe Val/Val im Verbaltest Gemeinsamkeiten finden. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

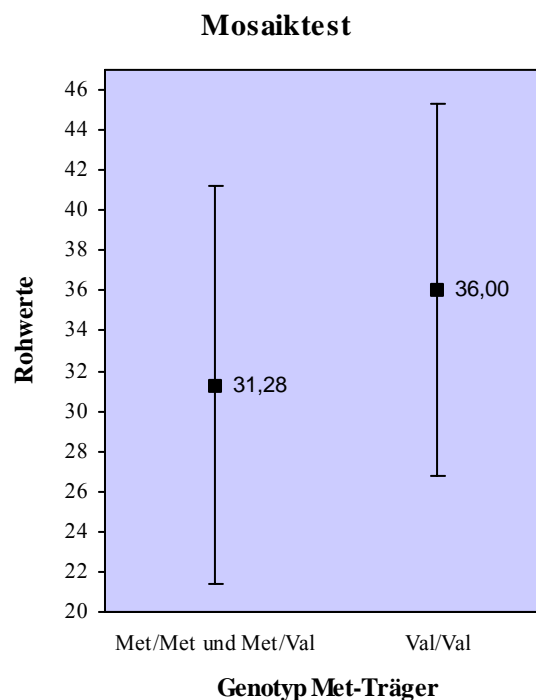


Abbildung 32: Graphische Darstellung der Assoziation der Ergebnisse der Genotypgruppen Met/Met mit Met/Val und der Genotypgruppe Val/Val im Handlungstest Mosaiktest. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

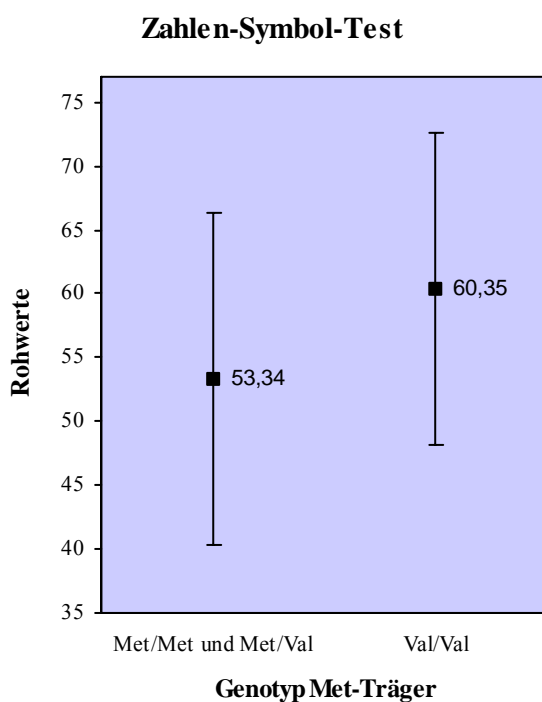


Abbildung 33: Graphische Darstellung der Assoziation der Ergebnisse der Genotypgruppen Met/Met mit Met/Val und der Genotypgruppe Val/Val im Handlungstest Zahlen-Symbol-Test. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

Die Resultate des Gesamt-IQ, des Handlungs-IQ, sowie der Verbaltest Gemeinsamkeiten finden und die Handlungstests Mosaiktest und Zahlen-Symbol-Test fielen in der Gruppe der Met-Träger mit Genotyp Met/Met und Met/Val signifikant schlechter aus, als bei der Vergleichsgruppe der homozygoten Genotypen für Val/Val.

4.4 Analyse der Valin-Träger

Bei der Varianzanalyse der Valin-Allelträger wurde der Einfluss des Val-Allels auf die Intelligenzleistung untersucht. Die Gruppe der Val-Allelträger wurde mit den homozygoten Met-Trägern verglichen. In die Berechnung wurden der Gesamt-IQ, der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und die Ergebnisse der elf Subtests miteinbezogen (Tabelle 20). Tabelle 19 zeigt die Häufigkeitsverteilung des Studienkollektivs der in einer Gruppe zusammengefassten Genotypen Val/Val und Met/Val gegenüber dem Genotyp Met/Met. Die Gruppe der homozygoten Met-Träger ist mit 43,1 % im Vergleich zu den Genotypen Met/Val und Val/ Val relativ häufig vertreten.

Tabelle 19: Darstellung der Häufigkeit der Val-Allelträger im Vergleich zu den Homozygoten für das Met-Allel

Probanden	Genotyp Met/Met n (%)	Genotyp Met/Val und Val/Val n (%)	Gesamt n (%)
männlich	69 (42,3)	94 (57,7)	163 (43,4)
weiblich	93 (43,7)	120 (56,3)	213 (56,6)
Gesamt	162 (43,1)	214 (56,9)	376 (100)

Tabelle 20: Resultate des HAWIE-R assoziiert mit den Val-Allelträger (Met/Val und Val/Val) im Vergleich zu den homozygoten Met-Allelträgern

		Genotyp Val-Träger					
		Met/Met (n=162)		Val/Met + Val/Val (n=214)			
		MW	(SD)	MW	(SD)	F	P
IQ-Werte	HAWIE-R ¹						
	Gesamt-IQ	110,54	(15,245)	112,94	(14,536)	1,695	0,194
	Verbal-IQ	109,35	(15,026)	111,28	(13,246)	1,200	0,274
	Handlungs-IQ	107,67	(15,575)	109,87	(16,214)	1,066	0,303
Rohwerte	Verbaltest ²						
	Allgemeines Wissen	16,30	(4,026)	16,88	(3,631)	1,823	0,178
	Zahlennachsprechen	13,76	(3,943)	19,94	(3,652)	0,194	0,659
	Wortschatztest	22,36	(5,353)	22,81	(4,663)	0,363	0,547
	Rechnerisches Denken	13,23	(3,553)	14,10	(3,135)	5,030	0,026
	Allgemeines Verständnis	21,73	(3,139)	21,79	(2,899)	0,021	0,885
Rohwerte	Gemeinsamkeiten finden	25,91	(4,585)	26,78	(3,259)	3,863	0,050
	Handlungstest ²						
	Bilderergänzen	13,12	(2,969)	13,06	(3,064)	0,072	0,789
	Bilderordnen	27,54	(12,046)	27,71	(11,777)	0,022	0,882
	Mosaiktest	31,12	(9,872)	32,29	(9,984)	1,821	0,178
	Figurenlegen	29,77	(6,487)	30,23	(6,079)	0,368	0,545
	Zahlen-Symbol-Test	52,21	(13,502)	55,50	(12,600)	13,279	0,0001

¹df= 1/371, ²df= 1/370

Die Verteilung der Val-Allelträger zeigte keinen Haupteffekt, jedoch einen Trend ($F=1,802$, $df=11/360$, $p=0,052$). Weder im Gesamt-IQ ($F= 1,200$, $df=1/371$, $p=0,274$), noch im Verbal-IQ ($F= 1,066$, $df=1/371$, $p=0,303$), noch im Handlungs-IQ ($F= 1,695$, $df=1/371$, $p=0,194$) fand sich eine signifikante Assoziation der Val-Allelträger mit der Intelligenzleistung.

Bei den Untertests des Verbalteils fanden sich signifikante Zusammenhänge im Subtest Rechnerisches Denken ($F= 5,030$, $df=1/370$, $p=0,026$) und im Test Gemeinsamkeiten finden ($F= 3,863$, $df=1/370$, $p=0,050$) (Abbildungen 34 und 35). Alleinig der Zahlen-Symbol-Test ($F= 13,279$, $df=1/370$, $p=0,0001$) des Handlungsteils war signifikant (Abbildung 36).

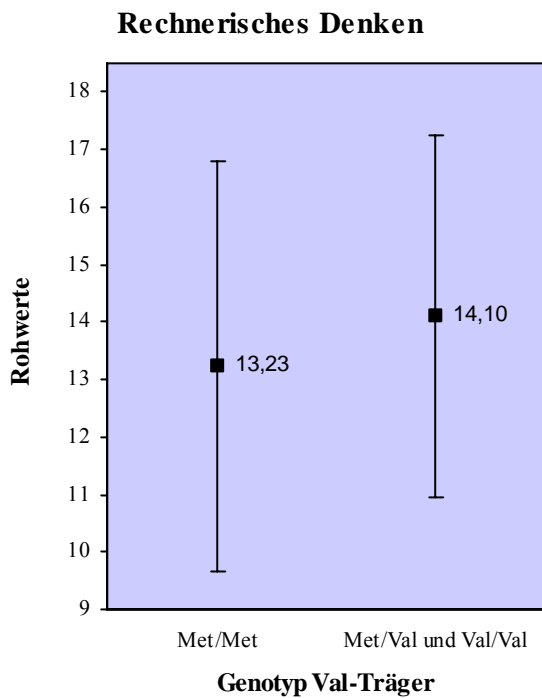


Abbildung 34: Graphische Darstellung der Assoziation der Ergebnisse der Genotypgruppe Met/Met und der Genotypgruppen Val/Val mit Met/Val im Verbaltest Rechnerisches Denken. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

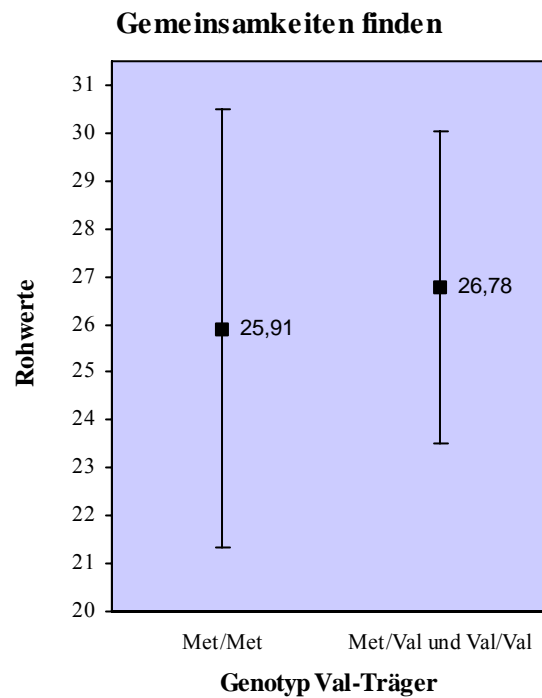


Abbildung 35: Graphische Darstellung der Assoziation der Ergebnisse der Genotypgruppe Met/Met und der Genotypgruppen Val/Val mit Met/Val im Handlungstest Zahlen-Symbol-Test. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

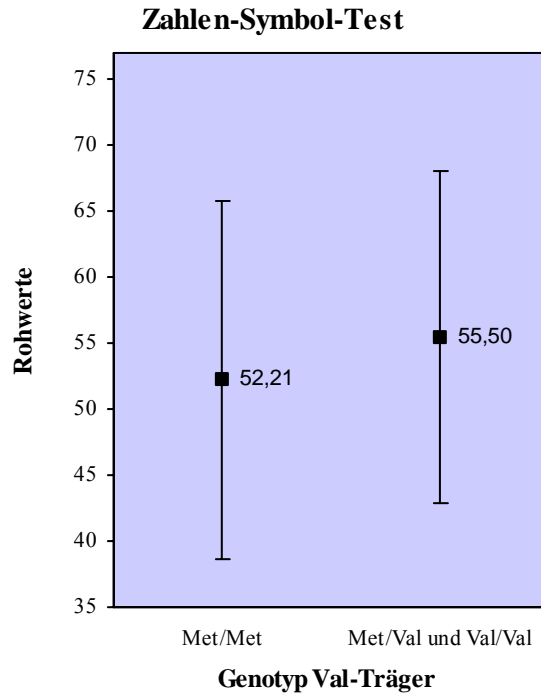


Abbildung 36: Graphische Darstellung der Assoziation der Ergebnisse der Genotypgruppe Met/Met und der Genotypgruppen Val/Val mit Met/Val im Verbaltest Gemeinsamkeiten finden. Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte.

Abbildung 34 mit 36 verdeutlichen, dass homo- und heterozygote Val-Träger des Genotyps Met/Val und Val/Val im Mittel ein signifikant höheres Ergebnis im Verbaltest Rechnerisches Denken und in den Handlungstests Gemeinsamkeiten finden und Zahlen-Symbol-Test erzielten im Vergleich zum Genotyp Met/Met.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde nach einer Assoziation zwischen der Intelligenzleistung und dem funktionellen Prion Protein Polymorphismus bei Codon 129 gesucht. Das Probandenkollektiv bestand aus 376 deutschen, gesunden Freiwilligen. Zur Erfassung der Kognition wurde der Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene (HAWIE-R) eingesetzt. In separaten Varianzanalysen für Genotyp- und Allelfrequenz wurden die Resultate des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ und des Handlungs-IQ, als auch die elf Untertest des HAWIE-R auf eine Assoziation mit dem Polymorphismus hin überprüft. Weiterhin erfolgte eine Analyse der jeweiligen Allelträger des einen Allels mit der homozygoten Gruppe des anderen Allels.

Es konnte ein signifikanter Einfluss auf Intelligenz und kognitive Teilbereiche nachgewiesen werden. In der Genotypanalyse erzielten Probanden mit dem Genotyp Val/Val und Met/Val bzw. Val-Allelträger ein besseres Ergebnis beim Gesamt-IQ, beim Handlungs-IQ, sowie im Verbaltest Gemeinsamkeiten finden und den Handlungstests Mosaiktest und Zahlen-Symbol-Test. Ein Trend zur Signifikanz war beim Verbaltest Rechnerischen Denken festzustellen. In der Analyse der Allelfrequenz zeigte der Verbaltest Rechnerisches Denken zusätzlich zu den genannten positiven Assoziation ein signifikantes Resultat für Val-Allelträger, die hier besser abschnitten. Weiterhin konnte ein Haupteffekt in der Varianzanalyse der Allele verzeichnet werden.

5.2 Inhaltliche Interpretation der Ergebnisse

Für die allgemeine Intelligenz kann ein bedeutsamer genetischer Einfluss durch umfangreiche quantitative genetische Forschungsarbeiten inzwischen als gesichert gelten. Polymorphismen stellen dabei eine genetische Grundlage für die individuellen Merkmalsausprägungen dar. Bei polygen vererbten Phänotypen, zu denen auch die Intelligenz gehört, können eine Vielzahl an Polymorphismen an verschiedenen Genorten an der Merkmalsausprägung beteiligt sein. Jedes Gen ist hierbei jedoch nur für einen kleinen Teilbereich der Varianz kognitiver Fähigkeiten verantwortlich und steht zudem in Wechselwirkung mit äußeren Einflussfaktoren. Dies erschwert das Auffinden möglicher QTLs der Intelligenz. Jedoch ermöglichen Assoziationsstudien als sehr sensitive Methode für kleine Geneffekte das Auffinden von Assoziationen zwischen einem bestimmten Allel und kognitiven Leistungen in einer

Populationsstichprobe. Essentiell ist dabei die Auswahl eines geeigneten Kandidatengens. Ein entsprechender Kandidat für die Intelligenz ist das Prion Protein. PrP^C wird hauptsächlich im ZNS exprimiert und lässt sich beim Menschen vor allen in Neuronen und an Synapsen nachweisen (Hofer 2003). Auch wenn die genauen Mechanismen weiterhin unklar sind, so konnte eine Beteiligung des Prion Proteins nicht nur in vielen kognitionsrelevanten Vorgängen nachgewiesen werden, sondern es finden sich zudem zahlreiche Tierexperimente, die einen Einfluss auf Kognition, mnestiche Prozesse und Gedächtnisleistungen nahe legen (Curtis et al. 2003).

Der weit verbreitete Basenaustausch im Exon 2 des Prionprotein-Gens, der entweder für die Aminosäure Methionin oder Valin an Codon 129 kodiert, führt zu einem Konformitätswandel mit veränderter Proteineigenschaft. Zudem konnte für den Polymorphismus eine Funktionalität bei den Prionenerkrankungen nachgewiesen werden. Der Genotyp ist kritisch für die Suszeptibilität, Alter, Verlauf und phänotypisches Erscheinungsbild der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (Hauw 2000). Das Hauptcharakteristikum der Prionenerkrankungen sind kognitive Einbussen, die vor allen zu Beginn der Erkrankung dem physiologischen Funktionsverlust des zellulären Prion Proteins zugeschrieben werden und somit PrP^C Rolle bei kognitiven Prozessen untermauern (Collinge 2001).

Auch die Alzheimer Demenz stammt aus dem Formenkreis der neurodegenerativen Funktionsstörungen und ist im Wesentlichen charakterisiert durch progressiven Verfall der kognitiven Fähigkeiten. Pathologisches Korrelat sind Neurodegeneration und Synapsenverlust, zwei Prozesse in die das Prion Protein involviert ist (Casadei et al. 2001). Somit liegt es nahe, dass der SNP M129V ebenso einen Effekt auf den kognitiven Verlauf der Erkrankung haben könnte. Riemenschneider et al. konnte in einer Untersuchung an 1393 deutschen Personen mit Alzheimer Demenz, den homozygoten Met/Met Genotyp als genetischen Risikofaktor für das Auftreten einer präsenilen Alzheimer-Krankheit nachweisen (Riemenschneider et al. 2004). Zwei Metaanalysen bestätigen den Genotyp Met/Met bzw. das Met-Allel als Risikofaktor für das Auftreten einer Alzheimer Demenz unabhängig vom ethnischen Hintergrund (Del Bo et al. 2006) bzw. in der kaukasischen Bevölkerung (Qian et al. 2006).

Weiterhin scheint der homozygote Genotyp für Valin einen modulierenden Einfluss auf den Krankungsverlauf zu haben. Alzheimer Erkrankte des Genotyps Val/Val zeigten einen kürzeren Verlauf und eine schnellere Abnahme der kognitiven Fähigkeiten (Casadei et al. 2001, Del Bo et al. 2006). Als zugrundeliegender Mechanismus wird eine veränderte Synapsenfunktion durch die jeweiligen Proteinvariante hypothetisiert (Riemenschneider et al. 2004).

Schäden durch freie Radikale an Lipiden, Kohlenhydraten, Proteinen und DNA haben eine zentrale Stellung in der Pathogenese der Alzheimer Erkrankung. *In vitro* Studien suggerieren eine defensive Funktion von zelluläre Prion Protein bei einwirkendem oxidativen Stress. Dies wird durch Ergebnisse neuropathologischer Studien unterstützt, die eine Hochregulation des exprimierten PrP^C in Gehirnen von an Alzheimer Demenz Verstorbener nachwiesen (Voigtländer 2001). Bekräftigt wird dies durch histopathologische Befunde, die das gehäufte Vorkommen PrP^C in Aβ-Plaques in Down Syndrom Hirnbiopsien nachwiesen. Bekanntermaßen induzieren Aβ-Plaques oxidativen Stress. Aβ-Plaques sind typischerweise in Hirnbiopsien von an Alzheimer Demenzerkrankter oder bei Down Syndrom Erkrankten zu finden. McNeill zufolge, könnte die neuroprotektive Funktion des zellulären Prion Proteins an Effizienz verlieren, wenn sich Valin an Codon 129 befindet (McNeill 2004). Diese Hypothese erfährt Bekräftigung durch den Befund, dass Val-Allelträger signifikant mehr Aβ-Ablagerungen vorwiesen, was eine schlechtere antioxidative Funktion suggeriert (Berr et al. 2003).

Oxidativer Stress wird weiterhin als Mechanismus des kognitiven Alterungsprozess hypothetisiert (Deary et al. 2004). Es liegt damit nahe, dass Prion Protein involviert sein könnte bei physiologischen Vorgängen der kognitiven Alterung. Im Tierexperiment zeigte sich ein alterabhängiger Effekt bei Prion Protein *knock-out* Mäusen. Während drei bis vier Monate alte Mäuse keine Auffälligkeiten bei Versuchen bezüglich des Kurz- und Langzeitgedächtnis im Vergleich mit der Wildtypvariante aufwiesen, fanden sich bei den gleichen Mäusen im Alter von neun Monaten eine signifikante Verschlechterung der Gedächtnisleistung (Roesler et al. 1999, Coitinho et al. 2003). Tierexperimente können Hinweise auf funktionelle Mechanismen geben. Allerdings sind Studien im humanen System notwendig, um letztere zu überprüfen.

5.3 Diskussion der Methoden

Beim verwendeten Studiendesign spielen ethnische Herkunft, Einschlusskriterien der Probanden, Diagnoseverfahren, sowie die verwendete Intelligenzdiagnostik eine entscheidende Rolle und sind von essentieller Bedeutung für die Aussagekraft einer Assoziationsstudie.

Ethnische Abstammung

Assoziationsstudien sind durch ethnische Schichtung in ihrer Aussagekraft gefährdet, denn bestimmte Phänotypen können durch populationsbezogene genetische Faktoren bedingt sein. Setzt sich eine Studienpopulation aus einer ethnisch heterogenen Gruppe zusammen, besteht die Gefahr einer falsch positiven oder negativen Assoziation (Riemann & Spinath 2005).

Deshalb spielt die ethnische Herkunft bei jeder genetischen Studie eine entscheidende Rolle. In dieser Studie wurde versucht, diesen Effekt möglichst gering zu halten, indem nur Studienteilnehmer eingeschlossen wurden, die bis in die zweite Generation deutscher Abstammung waren.

Zur Auswirkung und Vergleichbarkeit der ethnischen Herkunft finden sich Arbeiten, die den Prion Polymorphismus an Codon 129 mit der Alzheimer-Krankheit in verschiedenen ethnischen Gruppen assoziieren. Eine Metaanalyse aller verfügbaren Alzheimer Demenzstudien belegte die homozygoten Genotypen (Met/Met oder Val/Val) mit einem 1,3-fach erhöhtem Risiko für eine sporadische Alzheimer Erkrankung in der kaukasischen Population. Eine zweite Analyse wies den homozygoten Met/Met Genotyp bzw. das Met-Allel als Suszeptibilitätsfaktor für Alzheimer Demenz unabhängig von der Ethnizität nach (Del Bo et al. 2005). Eine andere Metaanalyse identifizierte das Met-Allel als Risikofaktor in der kaukasischen Population (Qian 2006). Den Metaanalysen zufolge, scheinen Studien in der kaukasischen Bevölkerung bezüglich des Prion Polymorphismus miteinander vergleichbar zu sein. Dies wird gestützt durch eine epidemiologische Metaanalyse zur Genverteilung in den europäischen Ländern Frankreich, Spanien, Deutschland, Italien, Österreich und Polen, die keine signifikanten Unterschiede in der Allelfrequenz belegen konnte (Georgsson et al. 2006).

Ethnische Einflüsse scheinen demnach nicht die Ursache für die divergenten Resultate der veröffentlichten kognitiven Publikationen des Prion Polymorphismus M129V zu sein (Berr et al. 1998, Casadei et al. 2001, Rujescu et al. 2002, Croes et al. 2003, Del Bo et al. 2003, Del Bo et al. 2005, Papassotiropoulos et al. 2005, Coimbra et al. 2006, Kachiwala et al. 2006, Martorell et al. 2007, Buchmann et al. 2008, Houlihan et al. 2009). Jedoch wäre es möglich, dass ethnische Effekte vermittelt durch anderer Gene, die einen Einfluss auf die physiologische Wirkung und Funktion des Prion Proteins haben, eine Rolle spielen. Diese Hypothese erfährt Bekräftigung durch die Ergebnisse von Alzheimer Studien in unterschiedlichen ethnischen Gruppen. In der Literatur finden sich Publikationen aus der europäischen und asiatischen Bevölkerung (Combarros et al. 2000, Casadei et al. 2001, Dermaut et al. 2003, Ohkubo et al. 2003, Golanska et al. 2004, Del Bo et al. 2006, Qian et al. 2006, Poleggi et al. 2008). In Spanien, Italien und Japan wurde keine Assoziation des Polymorphismus mit der Alzheimer Demenz identifiziert (Combarros et al. 2000, Casadei et al. 2001, Ohkubo et al. 2003, Del Bo et al. 2006, Poleggi et al. 2008). In Studien aus Holland und Polen fand sich eine Assoziation mit dem homozygoten Genotyp für Valin (Dermaut et al. 2003, Golanska et al. 2004). Eine deutsche Studie zeigte jedoch eine Assoziation der Alzheimer Erkrankung mit dem homozygoten Met-Genotyp (Riemenschneider et al. 2004). Diese widersprüchlichen Ergebnisse könnten eventuell durch

einen starken Effekt der Ethnizität durch einen Link zwischen dem Prion Polymorphismus und der genetischen Suszeptibilität für Alzheimer Demenz erklärt werden, der möglicherweise ebenso einen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten hat (Riemenschneider et al. 2004).

Bezüglich Studien in der asiatischen Bevölkerung gibt es zu beachten, dass dort ein weiterer funktioneller Polymorphismus im Prion Protein vorkommt, der zu einem Austausch der Aminosäure Glutamin mit Lysin an Codon 219 führt. In der Bevölkerung Japans, Koreas, Taiwans und Chinas sind zwischen acht und zwölf Prozent heterozygot für diesen Basenaustausch. Dieser SNP G219L konnte in der europäischen Bevölkerung bisher nicht gefunden werden. Diesem Polymorphismus scheint ein protektiver Effekt bezüglich der sporadischen Creutzfeld-Jakob-Erkrankung und der Suszeptibilität der Alzheimer Demenz in der asiatischen Bevölkerung zuzukommen (Ahn et al. 2006). Vor Vergleichen von Publikationen zwischen der europäischen und der asiatischen Population müsste der SNP G219L auf seine Wechselwirkung mit dem SNP129 untersucht werden. Auch müsste der Einfluss des Basenaustausches G219L auf die Kognition untersucht werden. Dem zufolge sind Vergleiche mit Studien in der asiatischen Population nur bedingt möglich (Georgsson et al. 2006).

Des Weiteren kann sich die Untersuchung von Kollektiven unterschiedlicher ethnischer Abstammung problematisch bei der Intelligenztestung erweisen, wenn die intrinsischen genetischen Unterschiede für die kognitiven Differenzen verantwortlich gemacht werden. Unterschiedliche ethnische Gruppen erzielen in standardisierten Intelligenztest nicht dieselben Durchschnittsintelligenzwerte. Heritabilität alleine ist keine adäquate Erklärung für die IQ-Unterschiede, auch wenn die Gene einen nachweislichen Einfluss auf die Intelligenz haben. Für die populationsbezogenen Differenzen sind primär kulturelle oder soziologische Umweltfaktoren verantwortlich (Goldberg & Weinberger 2004). Weiterhin basieren Erblichkeitsschätzungen auf Schätzungen innerhalb einer Population und können somit nicht herangezogen werden, um Gruppenunterschiede zu interpretieren. Zudem sind manche Formen von Intelligenztests und Verfahren nicht mit den kulturellen Vorstellungen von intelligentem Verhalten in einer bestimmten ethnischen Gruppe vereinbar und können hierdurch Gruppenunterschiede verursachen (Zimbardo & Gerrig 2008). Coimbra et al. führten eine Studie an Patienten mit Temporallappenepilepsie unterschiedlicher ethnischer Herkunft durch. Hierbei waren 89 Patienten europäisch-brasilianischer Abstammung und 11 afrikanisch-brasilianischer Abstammung. Im Gegensatz zu dieser Arbeit konnte keine Assoziation mit dem Prion Polymorphismus und den verwendeten kognitiven Tests identifiziert werden (Coimbra et

al. 2006). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die gemischte ethnische Herkunft der Studienpopulation.

Rekrutierungsverfahren und Diagnosestellung

Für die Aussagekraft einer Assoziationsstudie sind Rekrutierungsverfahren, Diagnosestellung und die konsequente Anwendung der Ein- sowie Ausschlusskriterien von entscheidender Wichtigkeit. Neuropsychopathien sowie diverse somatische Erkrankungen können sich auf kognitive Fähigkeiten und damit auf die Leistung in Testverfahren auswirken und hierdurch das Ergebnis einer Studie beeinflussen. Es ist essentiell, durch entsprechende Diagnoseverfahren, eine möglichst homogene Gruppe zu selektieren. In dieser Arbeit gelang dies durch ein mehrstufiges Rekrutierungsverfahren. Durch den Einsatz von Screeningfragen, semi-strukturierten Interviews, Fragebögen und detaillierter körperlicher und neurologischer Untersuchung wurden alle relevanten klinischen Aspekte und Persönlichkeitseigenschaften abgedeckt und die Auswahl von gesunden Probanden gewährleistet. Diese durften weder selbst noch in der Blutsverwandtschaft psychisch oder neurologischen Erkrankungen vorweisen. Durch die zufällige Auswahl von Personen aus der Bevölkerung Münchens stellt die Studienpopulation eine repräsentative Stichprobe für die deutsche Allgemeinbevölkerung im Alter von 18 bis 70 Jahren dar. Die Genotypverteilung der Kontrollgruppe unterschied sich nicht signifikant von bisher veröffentlichten Studien mit kaukasischen Studienteilnehmern, so dass es unwahrscheinlich ist, dass die begrenzte geographische Lage zu einem Selektionsbias geführt hat. Es ist allerdings möglich, dass sich ein Bias ergeben haben könnte, da die Teilnahme auf freiwilliger Basis erfolgte und nicht teilnehmende Personen, andere Fähigkeiten haben könnten, als die, die Bereitschaft zur Teilnahme zeigten. Bezüglich des Rekrutierungsverfahrens und der Einschlusskriterien bildet die Studienpopulation dieser Studie eine homogene Gruppe.

Potentielle psychiatrische oder demenzielle Erkrankungen können einen Einfluss auf den Phänotyp haben und folglich auf das Ergebnis einer Assoziationsstudie einwirken. In Beziehung zum M129V Polymorphismus finden sich kognitive Publikationen zu psychotischen und schizophrenen Patienten. In einer Veröffentlichung wurden psychotische Patienten und deren Leistung in kognitiven Tests untersucht. Homozygote Val-Allelträger schnitten im Farb-Wort-Interferenzttest, sowie im visuellen Langzeitgedächtnis des Wechsler Gedächtnistests (*Wechsler-Memory-Scale Revised*, WMS-R) signifikant besser ab (Martorell et al. 2007). Eine weitere Studie befasste sich mit der Hirnmorphologie Gesunder und schizophrener Patienten. Unabhängig von der Erkrankung wurde eine generalisierte Reduktion der weißen Hirnsubstanz, als auch eine Vergrößerung der inneren wie äußeren Liquorkompartimente beim homozygoten Methionin Genotyp nachgewiesen. Sowohl für das Hirnvolumen als auch die weiße

Hirnsubstanz fand sich eine Assoziation mit *g* (Vernon et al. 2000, Plomin et al. 2001, Thompson et al. 2001, Posthuma et al. 2002). Folglich könnte dies als ein indirekter Hinweis auf eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit des Met-Genotyps gewertet werden (Rujescu et al. 2002). Zur Diskussion verbleibt, ob ein direkter Zusammenhang mit der kognitiven Fähigkeit nachweisbar wäre, was mittels hirmorphologischer Untersuchung dieses Studienkollektivs überprüft werden könnte. Jedoch stimmen diese Studien tendenziell mit dem Ergebnis dieser Arbeit überein. Des weiteren scheint ein Vergleich von neuropsychiatrisch Gesunden und neuropsychiatrisch Kranken zulässig zu sein. Für eine abschließende Beurteilung bedarf es hier weiterer Studien.

Ein weiterer wichtiger Faktor der Einfluss auf das Ergebnis von Assoziationsstudien haben kann, ist das Alter. Demenzielle Prozesse nehmen mit dem Alter zu und entsprechend ist das Alter bei der Auswahl der Probanden zu berücksichtigen. In einer schottischen Studie wurde eine Intelligenzdiagnostik an gesunden Freiwillige im Alter von 79 Jahren durchgeführt. Beide homozygoten Genotypen zeigten einen signifikant besseren Intelligenzquotienten im Vergleich zum heterozygoten Met/Val Genotyp (Kachiwala et al. 2006). In einer Folgestudie an 70 jährigen gesunden Probanden schnitten Homozygote für Methionin in drei kognitiven Tests signifikant besser ab (Houlihan et al. 2009). In der französischen EVA Studie wurden ältere Probanden im Alter von 59 bis 71 Jahren einer neurokognitiven Testbatterie unterzogen. In der Gruppe der 66-71 Jahre alten Probanden, erzielte der Met/Met Genotyp signifikant höhere Werte. Der Effekt war größer bei älteren Studienteilnehmern (Berr et al. 1998). Del Bo et al. ermittelten die kognitive Funktion bei 5 bis 49 jährigen Down-Syndrom Probanden mit Hilfe des HAWIE-R. Das Down-Syndrom repräsentiert ein gut umrissenes Model frühzeitiger Alterung und bei Personen über 35 Jahren liegen die gleichen neuropathologischen Charakteristika von Alzheimer Demenzerkrankten vor (Petronis 1999). Der Gesamt-IQ von Val-Allelträgern fiel um so niedriger aus, je älter der Studienteilnehmer war (Del Bo et al. 2003). Die nur zum Teil mit dieser Arbeit konvergierenden Ergebnisse könnten Folge unterschiedlicher Auswahlkriterien in Bezug auf das Alter sein. Eine mögliche Erklärung wäre, dass der Einfluss des Prion Polymorphismus abhängig vom Alter ist. Bereits im Tierexperiment konnte ein alterabhängiger Effekt bei Prion *knock-out* Mäusen nachgewiesen werden, die erst im Alter von neun Monaten Auffälligkeiten in der untersuchten Langzeitgedächtnisleistung zeigten (Roesler et al. 1999, Coitinho et al. 2003).

Von Bedeutung für die Variabilität der Resultate in der kognitiven Diagnostik kann weiterhin die Schulbildung und der sozioökonomische Status sein. Im Vergleich zu anderen Publikationen wurde die Schulbildung in der vorliegenden Arbeit als Kovariable

mitberücksichtigt. Die Studienpopulation bestand zu 41 % aus Probanden mit Abitur, zu 32 % aus Teilnehmern mit mittleren Schulabschluss und zu 27 % aus Hauptschulabsolventen. Dies ist nicht repräsentativ für die Bildungsverteilung in der Allgemeinbevölkerung und könnte Grund für die divergierenden Ergebnisse sein. In der Eva-Studie, in der Homozygote für Methionin eine bessere Leistungen erbrachten, besaßen alle freiwilligen Studienteilnehmer einen höheren sozioökonomischen Statuts und gaben nicht die tatsächliche Verteilung in der Bevölkerung wieder. Es ist möglich, dass hierdurch ein Selektionsbias verursacht wurde (Berr et al. 1998). Ein unerwartetes Resultat war zudem, dass sich in dieser Arbeit die stärkste Assoziation zwischen dem IQ und dem Prion Polymorphismus in der unteren Bildungsschicht zeigte. Quantitative genetische Studien wiesen hierbei in die umgekehrte Richtung und zeigten einen größeren Einfluss der Umwelt in der unteren Bildungsschicht (Turkheimer et al. 2003). Jedoch fand sich ebenso bei Berr et al. ein stärkerer Effekt des Genotyps auf das IQ-Ergebnis, bei Personen mit weniger als 10 Jahren Schulbildung (Berr et al. 1998). Jedoch ist die Beschaffenheit der Assoziation und der genaue Mechanismus nicht klar und bedürften der weiteren Untersuchung.

Die Prion Protein Studien zur Kognition sind durch Kontroversen gekennzeichnet. Untersuchungen an psychiatrisch Kranken und morphologische Gehirnuntersuchungen befinden sich im Konsens mit dem Ergebnis dieser Arbeit. Differierende Resultate liefern Studien mit anderer Altersverteilung. Dies könnte durch Unterschiede in der Probandenrekrutierung oder durch unterschiedliche Einschlusskriterien bedingt sein. In dieser Arbeit wurde viel Wert auf die Auswahl neuropsychiatrisch gesunder Probanden gelegt. Es ist nicht genau zu eruieren, inwiefern dieses Kriterium auf andere Studienpopulationen zutrifft. Eine Reihe von psychiatrischen und demenziellen Erkrankungen weist eine genetische Beteiligung auf. Alter und Demenzerkrankungen haben Einfluss auf Intelligenzdiagnostik. Daher ist eine sorgsame Evaluierung der Psychopathologien notwendig, um eine valide Assoziationsstudie zu erstellen und in diesem Umstand könnte eine Ursache für die divergenten Studienergebnisse liegen.

Intelligenzdiagnostik

In dieser Arbeit wurde mit den geeigneten Kandidaten eine Intelligenztestung mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in seiner revidierten Form von 1991 (HAWIE-R) durchgeführt. Dieser stellt die deutsche Adaption des *Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-Revised* dar und ist mit diesem direkt vergleichbar (Blöink 2006). Der hiermit ermittelte Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ, sowie die Ergebnisse der 11 Untertest wurden anschließend statistisch analysiert. Der HAWIE-R liefert nach Wechsler eine gute Messung des

Generalfaktors g (Tewes 1994, Blöink 2006). Weiterhin repräsentiert der Verbal-IQ, die kristalline Intelligenz, während der Handlungs-IQ ein Maß für fluide und kristalline Intelligenz ist (Woodcock 1990, Duncan et al. 1995). Der HAWIE-R gilt als ein valides Instrument zur Messung der allgemeinen Intelligenz. Die Wechsler Tests sind Individualtests mit offenen Fragen ohne *Multiple Choice* Aufgaben, was zu einer Beeinträchtigung der Testobjektivität führen kann. Insbesondere in den Verbaluntertests Allgemeines Wissen, Gemeinsamkeiten finden, Wortschatztest und Allgemeines Verständnis fließt die vom Interviewer empfundene Qualität der Antworten in die Punktevergabe mit ein. Um eine möglichst hohe Auswertobjektivität zu gewährleisten, ist es essentiell, dass sich der geübte Testleiter ein stetiges, empathisches Verhalten aneignet und sich streng an die Bewertungskriterien und Vorgaben der Handlungsanweisungen des Testmanuals hält. Alle Interviewer bedurften der Zustimmung der Studienleitung und die Testdurchführung fand stets unter standardisierten Bedingungen statt.

Für den in dieser Doktorarbeit untersuchten Basenaustausch findet sich eine schottische Studie, in der ebenso der Intelligenzquotient bestimmt wird. Mittels des *Moray House Test* (MHT) fanden Kachiwala et al. einen signifikanten Gruppenunterschied. Die IQ-Mittelwerte wiesen sowohl auf ein besseres Abschneiden der Val Homozygoten als auch der Met Homozygoten im Vergleich zum heterozygoten Genotyp hin (Kachiwala et al. 2006). Der *Moray House Test* wurde als *Multiple Choice* Schuleignungstest für elf jährige Kinder konzipiert. Initial war keine IQ-Messung mit dem MHT vorgesehen. Erst nachträglich wurden den Testresultaten des MHT ein IQ zugeschrieben, ermittelt durch eine Zweittestung an einer kleineren Auswahl an Schülern mit der revidierten Stanford-Binet-Skala (Deary et al. 2000). Das Ergebnis wäre zum Teil in Einklang mit dem dieser Arbeit, in der der homozygote Val/Val Genotyp ebenfalls eine bessere Leistung zeigte. Zu diskutieren bleibt, inwiefern IQ-Resultate ermittelt mit dem MHT, mit der weltweit im Einsatz befindlichen Wechsler-Intelligenzdiagnostik verglichen werden können. Es finden sich keine Gütekriterien bezüglich des MHT, insbesondere keine inneren Validitätsangaben zu anderen Intelligenzverfahren. Dies wäre eine mögliche Quelle für die nur teilweise konvergierenden Ergebnisse.

Zur Ermittlung der kognitiven Leistungsfähigkeit wird in einer anderen Studie der Mini Mental Status Test eingesetzt (Berr et al. 1998). Bei Berr et al. erzielten die Genotypen Met/Met und Met/Val in der Gruppe der 66 bis 71 jährigen ein signifikant besseres Ergebnis als der Val/Val Genotyp. Der MMST wurde zur Erfassung und Verlaufskontrolle kognitiver Störungen und Demenzen konzipiert (Folstein et al. 1975). In neun Aufgaben werden Aufmerksamkeit, Merk- und Aufnahmefähigkeit, Orientierung, Sprache und Sprachverständnis und weitere zentral

kognitive Funktionen wie Rechnen, Lesen und Schreiben beurteilt (Gleixner et al. 1999). Es finden sich im MMST keine komplexeren Aufgabentypen und eine Beurteilung der allgemeinen Intelligenz, sowie der Verbal oder Handlungsintelligenz ist nur bedingt möglich. Dies könnte eine mögliche Ursache für die divergierenden Resultate mit dieser Studie sein.

Weitere Untersuchungen zum Thema Kognition die den gleichen SNP untersuchen, verwenden unterschiedliche kognitive Testverfahren. In einer Studie erbrachten Probanden mit dem Met-Allel bessere Leistungen im Matrizen-Test (Houlihan et al. 2009). Dieses von Raven entwickelte Testverfahren dient der nonverbalen Erfassung des logischen Denkens. Hierzu werden dem Probanden unvollständige Muster und geometrische Figuren vorgelegt. Aus einer Auswahl an dargebotenen Antworten soll der Proband, das jeweilige erkannte Konstruktionsmuster logisch fortsetzen (Amelang et al. 2006). Kritisiert wird allerdings, dass nur bestimmte kognitive Bereiche im Matrizen-Test erfasst werden. Jedoch stellt der Matrizen-Test ein gutes Maß für g und die fluide Intelligenz dar und besitzt entsprechend eine ausreichend hohe konvergente Validität mit dem HAWIE-R und kann mit diesem verglichen werden (Caroll 1993, Heller et al. 1998). In dieser Doktorarbeit schnitten Probanden mit dem Val-Allel besser im Gesamt-IQ, Handlungs-IQ und in vier Untertest des HAWIR-R ab. Zwar messen beide Intelligenzverfahren den Generalfaktor, dennoch wird am g -Faktor kritisiert, inwiefern ein einzelner Faktor alle Intelligenzaspekte erfasst und folglich könnte dies ursächlich an den uneinheitlichen Ergebnis beteiligt sein (Detterman 2000).

Weiterhin wurde bei Houlihan et al. das Arbeitsgedächtnis mit der Buchstaben-Zahlen-Folge des HAWIE-III und der Blockspanne des Wechsler-Gedächtnis-Test (WMS-III) untersucht. In der Buchstaben-Zahlen-Folge sollen Buchstaben nach dem Alphabet und Zahlen in aufsteigender Reihenfolge sortiert und wiedergegeben werden. Es werden so das auditive Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Verarbeitungsgeschwindigkeit gemessen (Härtling et al. 2000). In der Blockspanne sind Blöcke auf einem Holzbrett in gleicher Reihenfolge anzutippen, wie der Versuchsleiter dies vorgeführt hat und hiermit wird das nonverbale räumliche Lernen ermittelt. Es zeigten Met-Allelträger bessere Merk- und Gedächtnisleistungen (Houlihan et al. 2009). In einer weiteren Studie zu Gedächtnisleistungen erzielten Träger der Met-Variante signifikant bessere Ergebnisse in einem Langzeitgedächtnistest (Papassotiropoulos et al. 2005). Dieser bestand aus zu lernenden Wörterlisten, für die nach fünf Minuten und 24 Stunden ein freier Wiederabruf erfolgte. In einer sich daraufhin anschließenden funktionellen NMR Untersuchung zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Hirnaktivität, sowohl beim 30 Minuten als auch 24 Stunden Wiederabruf. Beim Genotyp Val/Val fand sich eine stärkere Hirnaktivierung korreliert mit einem schlechteren Wiederabruf (Buchmann et al. 2008). Zwar ist diese Studie mit 36

Teilnehmern nicht als repräsentativ zu werten, gewinnt allerdings an Gewicht durch die Konvergenz mit der Studie von Papassotiropoulos et al. (Papassotiropoulos et al. 2005). In einer anderen Studie schnitten hingegen die homozygoten Val-Allelträger beim Farb-Wort-Interferenztest besser ab (Martorell et al. 2007). Bei diesem Verfahren werden dem Proband zunächst farbige Wörter vorgelegt, die Basisfarben präsentieren, die Farben unterscheiden sich jedoch vom zu lesenden Wort. Der Proband soll möglichst schnell, die zu sehende Farbe benennen, jedoch nicht das zu lesende Wort. Als objektiver und zuverlässiger, mehrdimensionaler Leistungstest dient der Farbe-Wort-Interferenztest der Erfassung der elementaren Fähigkeiten der Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit und individuellen Fähigkeit bei Stressbelastung (Šiška 2001). Weiterhin erzielten die Homozygoten für Valin im WMS-Untertest Visuelle Wiedergabe bessere Leistungen im Langzeitgedächtnistest (Martorell et al. 2007). Bei diesem Subtest werden dem Probanden zunächst vier verschiedene Figuren visuell dargeboten, die er gleich im Anschluss und mit Zeitverzögerung frei zu reproduzieren hat. Dieser Test überprüft die visuelle Merk- und Lernfähigkeit. In der vorliegenden Arbeit erzielten ebenso Val-Allelträger bessere Intelligenzleistungen im HAWIE-R. Eine mögliche Erklärung für die Variabilität der Ergebnisse dieser Studien könnte in der uneinheitlichen Intelligenzdiagnostik zu finden sein. Um hier vergleichbare Resultate zu erhalten, bedarf es weiterer Studien mit gleichförmiger Bestimmung der verschiedenen kognitiven Bereich. Es ist sehr wahrscheinlich, dass der jeweilige Polymorphismus in unterschiedlicher Weise die zahlreichen kognitiven Aspekte moduliert und es folglich zu verschiedenen Ergebnissen in Bezug auf die unterschiedlich verwendete Intelligenzdiagnostik kommt. Gleiches ließ sich bereits vom Val108/158Met Polymorphismus im COMT-Gen nachweisen. Die *low-activity* Met-Variante ist dabei assoziiert mit einem verbesserten Arbeitsgedächtnisses, exekutiven Funktion und einer erhöhten Aufmerksamkeit, aber mit einem größeren Risiko eine Angststörung behaftet (Heinz & Smolka 2006). Des weiteren wird diese These durch Studien der Prionenerkrankungen untermauert, in denen für alle drei Genotypen unterschiedliche phänotypische Auswirkungen beschrieben worden sind (Hauw et al. 2000, Collinge 2001).

5.4 Diskussion der Ergebnisse

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Mehrzahl der in der Literatur zu findenden Studien in Bezug auf den funktionellen Polymorphismus M129V einen Effekt auf höhere kognitive Prozesse nachweisen. Es ist bemerkenswert, dass eine Variabilität zwischen den einzelnen Genotypen in den jeweils untersuchten kognitiven Funktionsbereichen besteht. Die Mehrzahl der Veröffentlichungen weist eine schlechtere kognitive Leistung der Val-Allelträger nach (Berr et al. 1998, Casadei et al. 2001, Croes et al. 2003, Del Bo et al. 2003, Del Bo et al.

2005, Papassotiropoulos et al. 2005, Kachiwala et al. 2006, Buchmann et al. 2008, Houlihan et al. 2009). Eine Studie kommt zu keiner Assoziation mit dem untersuchten SNP (Coimbra 2006).

Ein Großteil dieser Studie untersucht allerdings den kognitiven Verlauf (Berr et al. 1998, Casadei et al. 2001, Croes et al. 2003, Del Bo et al. 2003, Kachiwala et al. 2005, Del Bo et al. 2006). Die Studienpopulation in der EVA-Studie wurde nach zwei Jahren erneut rekrutiert und mittels des MMST untersucht. Das Risiko an einer Demenz erkrankt zu sein, war in der Gruppe der Val/Val Homozygoten, um mehr als das zweifache erhöht (OR 2,68) (Berr et al. 1998). Kachiwala et al. schlussfolgern aufgrund vorhandener IQ-Testungen aus dem 11. Lebensjahr das Individuen mit dem homozygoten Met-Genotyp den geringeren kognitiven Abbau aufweisen (Kachiwala et al. 2005). In der Rotterdam Studie wurden gesunde Probanden im Senium mittels des MMST und des *Geriatric mental State Schedule* selektiert. Nach 6,5 Jahren wurden die Teilnehmer erneut einbestellt und die kognitive Leistungsfähigkeit mit dem MMST überprüft. In der Gruppe der 55 bis 64 jährigen zeigten Homozygote Val-Träger eine stärkere Leistungsminderung im Vergleich zur Ausgangsleistung. Weiterhin fanden sich signifikant mehr demenzerkrankte Probanden in der Gruppe der Homozygoten für Valin (Croes et al., 2003). In zwei italienischen Studien bei Alzheimer Erkrankten fand sich ein kürzerer Krankheitsverlauf und ein schnellerer kognitiver Leistungsabbau bei Val-Allelträger (Casadei et al. 2001) bzw. dem homozygoten Valin-Genotyp (Del Bo 2006). In einer anderen italienischen Studie bei Down Syndrom Probanden fand sich eine signifikante Assoziation der Val-Allelträger bezüglich einer alterabhängigen, schnelleren geistigen Leistungseinbusse (Del Bo 2003).

In dieser Assoziationsstudie führt das Valin-Allel zu einem besseren Abschneiden in der Intelligenz erfassung. Allerdings sind die genannten Publikationen mit dieser Arbeit nicht direkt vergleichbar, da nicht die kognitive Funktion sondern die kognitive Abnahme analysiert wurde. Es wäre möglich, dass das Val-Allel zu einer erhöhten Enzymaktivität führt, die assoziiert ist mit einer besseren Intelligenzleistung. Das Protein könnte auf Dauer allerdings labiler sein und folglich käme es zu einem schlechteren kognitiven Ergebnis im zeitlichen Verlauf. Dies wäre im Einklang mit Grundlagenstudien, die chronisch oxidativen Stress als einen begleitenden Mechanismus bei diversern neurodegenerativen Erkrankungen und Alterungsprozessen diskutieren und Prion Proteins neuroprotektive Rolle vor oxidativem Stress nachweisen (Voigtländer 2001, Milhavet & Lehmann 2002, Deary et al. 2004, McNeill 2004). Unterstützt wird diese Hypothese zudem durch neuropathologische Untersuchungen. Bei über 70 jährigen gesunden Probanden mit der Valin Variante, fanden sich signifikant mehr A β -assoziierte Läsionen als bei Nicht-Träger. Dies suggeriert eine schlechtere antioxidative Funktion des

zellulären Val/Val Prion Proteins und könnte auf eine verminderte Effizienz hinweisen (Berr et al. 2003). Notwendig wären Nachuntersuchungen des Studienkollektivs dieser Arbeit um eine Aussage über den zeitlichen Verlauf zu ermitteln. Weiterhin müssten die publizierten Studien ausführlichere Angaben über Intelligenzleistungen zu einem Zeitpunkt enthalten, um veröffentlichte Ergebnisse besser miteinander vergleichen zu können.

Im Literaturüberblick finden sich weiterhin Studien, die analog dieser Arbeit eine momentane kognitive Leistungserfassung wiedergeben. In der EVA Studie erzielten die Met-Allelträger im Alter von 66 bis 71 Jahren bessere Ergebnisse im MMST, sowie in verschiedenen Aufmerksamkeits- und Gedächtnistest. Eine andere Studie wies ebenfalls den Met-Allelträger mit besseren Leistungen in Langzeitgedächtnistest nach (Papassotiropoulos et al. 2005). Eine sich daraufhin anschließende funktionelle NMR Untersuchung, assoziierte den Val/Val Genotyp mit einer stärkeren Hirnaktivierung korreliert mit einem schlechteren Wiederabrufserfolg (Buchmann et al. 2008). Das Probandenkollektiv in diesen Studien bestand ebenfalls aus neuropsychologisch gesunden Personen. Jedoch lag das Augenmerk der Studien auf der Merkfähigkeit und Gedächtnisleistungen. In dieser Arbeit wurde die allgemeine Intelligenz mit Hilfe des HAWIE-R erfasst, in der Val-Allelträger signifikante bessere Intelligenzleistungen zeigten. Es ist höchst unwahrscheinlich, dass ein einziger SNP alle Intelligenzaspekte in gleichem Masse beeinflusst und erklärt. Es bedarf weiterer Studien, mit größeren Stichproben, gleicher Einschlussdiagnostik und einheitlichen Intelligenzverfahren, um vergleichbare Resultate zu erhalten.

Mittels des *Moray House Test* (MHT) fanden Kachiwala et al. eine Assoziation des IQs bei Probanden im Alter von 79 Jahren mit beiden homozygoten Genotypen, die signifikant besser waren als der heterozygote Genotyp (Kachiwala et al. 2006). Dies wäre zum Teil in Einklang mit dieser Studie, in der ebenso der homozygote Val/Val Genotyp am Besten abschnitt. Bei Berücksichtigung der Testung aus dem elften Lebensjahr, war jedoch nur der homozygote Met/Met Genotyp mit besseren Leistungen assoziiert. Allerdings beläuft sich die Retest-Reliabilität beim MHT auf eine Korrelation von 0,63 (Deary et al. 2000). Im Vergleich hierzu zeigen die Wechsler-Intelligentestskalen einen Wert um 0,90-0,94 (Mortensen & Klevan 1993). Ferner gilt zu beachten, dass der genetische Einfluss im Laufe des Lebens immer mehr zunimmt, während die Umwelteinflüsse auf null sinken (McCarney et al. 1990, McGue 1993, Plomin & Petrill 1997). Es ist somit fraglich, inwiefern die Testung mittels eines Schuleignungstest aus dem elften Lebensjahr einen validen IQ präsentiert. Retest-Validitäten bei Erwachsenen zeigen deutlich höhere Korrelation (Deary et al. 2000). Folglich sollten aufgrund der niedrigen Retest-Reliabilität beide Ergebnisse erwogen werden und es bedarf

weiterer Studien mit international gebräuchlicher Intelligenzdiagnostik, um hierzu eine eindeutige Aussage treffen zu können. Auffällig ist zudem, dass die Assoziation des IQs gemessen mit dem MHT in einer Folgestudie an Schotten im Alter von 70 Jahren nicht repliziert war. Mögliche Ursache neben dem Intelligenzdiagnostik selbst, könnte eine überschätzte Größe des Geneffekts sein (Zollner & Pritchard 2007). Dem Studiendesign zufolge, hätten QTLs mit einem Einfluss von bis zu 1,7 % erfasst werden können. Es ist bekannt, dass bei polygen vererbten Merkmalen, dieser Prozentwert bereits für einen sehr großen Einfluss auf die Varianz eines Merkmals sprechen würde. So konnte z. B. in Bezug zur Körpergröße jedem einzelnen QTL nur einen sehr geringen Anteil der phänotypischen Varianz erklären (0,3-0,5 %) (Visscher 2008). Eine weitere Deutung wäre, dass es aufgrund von Unterschieden in der Population und der Phänotypdefinitionen, zu keiner klaren Replikation kam und ein signifikantes Resultat ausblieb (Houlihan et al. 2009).

Unter den veröffentlichten kognitiven Studien befindet sich eine Studie, die mit dem Ergebnis dieser Doktorarbeit übereinstimmt (Martorell et al. 2007). Diese Behauptung steht zudem im Konsens mit hirnmorphologischen Beobachtungen (Rujescu et al. 2002). Martorell et al. untersuchten den Einfluss des Prion Protein Polymorphismus bei spanischen Patienten mit psychotischen Störungen. Der homozygoten Genotyp für Valin schnitt dabei im Farb-Wort-Interferenztest und in der visuellen Wiedergabe II des WMS (Martorell et al. 2007) besser ab. Rujescu et al. führten eine Studie bezüglich der Hirnmorphologie an schizophrenen Patienten und gesunden Freiwilligen durch. Unabhängig von der Erkrankung fand sich eine Assoziation mit der Hirnsubstanz. Beim homozygoten Methionin Genotyp konnte eine Reduktion der weißen Hirnsubstanz, als auch eine Vergrößerung der inneren wie äußeren Liquorkompartimente nachgewiesen werden (Rujescu et al. 2002). Es konnte inzwischen belegt werden, dass die weiße Hirnsubstanz einem hohen genetischen Einfluss unterliegt. Weiterhin gelang der Nachweis in zahlreichen Studien, dass die allgemeine Intelligenz g mit der grauen und der weißen Hirnsubstanz korreliert (Thompson et al. 2001, Posthuma et al. 2002). Ein größeres Hirnvolumen war assoziiert mit einem höheren g Wert (Vernon et al. 2000, Plomin et al. 2001). Entsprechend wäre dieses morphologische Resultat im Einklang mit den Befunden dieser Arbeit, in der der Met/Met Genotyp signifikant schlechtere Ergebnisse beim Gesamt-IQ und Verbal-IQ erzielte, was mit einer reduzierten weißen Hirnsubstanz im Konsens stünde.

5.5 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen

In den vorgestellten Studien konnte nachgewiesen werden, dass der Prion Polymorphismus einen Einfluss auf diverse kognitive Fähigkeiten hat. Insbesondere finden sich Untersuchungen

zur kognitiven Funktion im Senium und dessen Einfluss im Alter und Altersprozesse. Hierunter auch Untersuchungen an Alzheimer Erkrankten und Down-Syndrom Patienten. Weiter zeigt sich ein Einfluss des Polymorphismus auf Gedächtnisleistungen. Die Ergebnisse dieser Publikationen sind konsistent hinsichtlich eines schlechteren Abschneidens des homozygoten Genotyps für Valin. In dieser Arbeit wurde der funktionelle Basenaustausch auf eine Assoziation mit der allgemeinen kognitiven Fähigkeit an gesunden Probanden im Alter von 18 bis 70 Jahren untersucht. Hier erzielten Träger des Val-Allels signifikant bessere Leistungen im Gesamt-IQ, Handlungs-IQ, sowie in drei Untertest des HAWIE-R. Diese Ergebnisse gewinnen an Gewicht durch die Befunde morphologische Gehirnuntersuchungen, in denen Homozygote für Methionin eine reduzierte weiße Hirnsubstanz aufwiesen, die umgekehrt proportional korreliert mit der generellen kognitiven Fähigkeit *g*. Weiterhin fand sich eine Untersuchung der kognitiven Funktion bei psychotischer Patienten, in denen ebenfalls der Genotyp Val/Val mit besseren Resultaten bei dem verwendeten neurokognitiven Test assoziiert war.

Die Replikation von Genotyp-Phänotyp Assoziationen sind essentiell für deren Validierung. Hierbei gilt es zu bedenken, dass der Beitrag eines einzelnen Gens bezüglich einer gegebenen kognitiven Fähigkeit mit großer Wahrscheinlichkeit nur gering ausfällt. Folglich können valide Assoziationen leicht verzerrt werden durch Unterschiede in Alter, Ausbildung, Geschlecht und IQ, von denen alle auf vielfältige Weise einen Einfluss auf kognitive Prozesse haben können. Systemische Erkrankungen, Gehirnschädigung durch Unfall, psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, Drogen und Alkoholkonsum können ebenso die Kognition beeinträchtigen. Diese Einflussfaktoren gilt es beim geeigneten Studiendesign zu berücksichtigen, um den Genotyp-effekt zu maximieren. Weiterhin gilt es zu beachten, dass nicht alle Fähigkeiten gleich angelegt sind. Besondere Sorgfalt sollten bei der Auswahl der Eigenschaften erfolgen, so dass die im Phänotyp in Erscheinung tretenden Merkmale, in Beziehung mit der Biologie des Genes stehen (Goldberg & Weinberger 2004). Dies trifft auf das Prion Protein zu, das nicht nur durch Fehlfaltung und Akkumulation zu kognitiven Funktionseinbußen bei den Prionenerkrankungen führt, sondern gerade zu Beginn der Erkrankung hauptsächlich der physiologische Funktionsverlust zur kognitiven Symptomatik beiträgt. Auch wenn die genaue physiologische Funktion noch weiterhin unklar ist, so scheint das Prion Protein bei einer Vielzahl von physiologischen Prozesse in Neuronen und Synapsen beteiligt zu sein, die allerdings der weiteren Erforschung bedürfen.

Die Funktionalität des Basenaustausches im PRNP Gen ist klar erwiesen. Das Vorkommen der Aminosäure Methionin oder Valin hat Einfluss auf das Faltungsverhalten und ist somit relevant für die Proteinstruktur und Funktion. Dennoch sind die genauen Mechanismen weiterhin unklar

und nur schlecht verstanden. So könnte es in der Tat möglich sein, dass beide Allele auf verschiedene Art die kognitive Fähigkeiten beeinflussen und in unterschiedlicher Weise vorteilhaft sein können, je nachdem welche kognitiven Operationen gefordert sind. Dies ist hypothetisch und bedarf der Überprüfung durch zusätzliche Studien.

In einer Reihe von Tierexperimenten konnte der Einfluss des Prion Proteins auf diverse kognitive Prozesse nachgewiesen werden. So scheint es an der Regulation von Lernen und Gedächtnis mitzuwirken, sowie bei Aufmerksamkeitsprozessen, räumlichen Fähigkeiten und kontextabhängiger Angstkonsolidierung involviert zu sein. Es fehlen hierzu ausreichend humane Untersuchungen an einer großen Zahl gesunden Probanden aller Alterstufen, um den Einfluss des Prion Polymorphismus an Codon 129 auf die Kognition differenzierter zu erfassen. Es wäre denkbar, weitere Assoziationsstudien zu konzipieren, die spezifischer die räumliche Funktionen, Aufmerksamkeitsprozesse und Lern und Gedächtnisleistungen messen. Hierbei könnte der Wechsler Gedächtnistest, als auch die Testbatterie für visuelle Objekt und Raumwahrnehmung eingesetzt werden (Warrington & James 1991). Interessant wäre auch die Durchführung einer Intelligenztestung mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest-III, der neben der allgemeinen Intelligenz vier Leistungsindices in den Bereichen verbales Verständnis, Wahrnehmungsorganisation, Arbeitsgedächtnis und Prozessgeschwindigkeit bestimmt.

Die Kenntnis genetischer Ursachen liefern die Grundlage für eine wirkungsvolle Diagnostik und können einen entscheidenden Beitrag zur präzisen Behandlung, zur gezielten Prävention und zur Prognose von Krankheitsverläufen leisten. Der in dieser Arbeit geleistete Beitrag zur Aufklärung des Einflusses auf kognitiven Prozesse kann zum besseren Verständnis der physiologischen Funktion des Prion Proteins im zentralen Nervensystem beitragen und hierdurch bei der Entwicklung neuer Behandlungsmethoden für kognitive Störungen mitwirken.

6 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
A	Adenin
AD	<i>Alzheimer's disease</i> , Alzheimer-Krankheit
AL-Puffer	Aluminium- Puffer
ANOVA	<i>analysis of variance</i> , Varianzanalyse
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
AS	Aminosäure
BDNF	<i>brain-derived neurotropic factor</i>
BIS	Berliner Intelligenzstrukturtest
bp	<i>base pairs</i> , Basenpaare
cDNA	komplementäre Desoxyribonukleinsäure
CJD	Creutzfeld-Jakob-Krankheit
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
C-Terminus	Carboxy-Ende
df	<i>degrees of freedom</i> , Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphat
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)</i>
DTT	Dithiothreitol
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FHAM	<i>Family History Assessment Module</i>
G	Guanin
g	generelle kognitive Fähigkeit
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
gDNA	genomische Desoxyribonukleinsäure
GPI-Anker	Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol- Anker
H ₂ O	Wasser
HAWIE-III	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Version III
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991
HCL	Salzsäure
IBD	<i>identical by descent</i>
IQ	Intelligenzquotient
IST	Intelligenz-Struktur-Test
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LPS	Leistungs-Prüf-System
LTP	<i>long term potentiation</i> , Langzeitpotenzierung
MANOVA	<i>multivariate analysis of variance</i> , Multivarianzanalyse
Met	Methionin
mg	Milligramm
MgCl ₂	Magnesiumchlorid
MHT	<i>Moray House Test</i>
min	Minute
MISTRA	<i>Minnesota Study of Twins Reared Apart</i>
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MMST	<i>Mini Mental State Test</i> , Mini Mental Status Test

MRI	Magnetresonanztomographie
mRNA	<i>messenger</i> (Boten-) Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
n	Probandenzahl
N-CAM	<i>neural cell adhesion molecule</i> , neurales Zelladhäsionsmolekül
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartat</i>
N-Terminus	Amino-Ende
ORF	<i>open reading frame</i>
p	Handlungs-Intelligenz
p (Chromosom)	<i>petit</i> , kurzer Arm eines Chromosoms
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> , Polymerasekettenreaktion
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
Primer	DNA-Oligonukletid
PRNP-Gen	Prionprotein-Gen
PrP	Prion Protein
PrP ^C	<i>cellular conformer</i> , zelluläres Prion Protein
PrP ^{Sc}	<i>scrapie conformer</i> , pathogenes Prion Protein
p-Wert	<i>probability</i> , Signifikanz
q (Chromosom)	<i>queue</i> , langer Arm eines Chromosoms
RFLP	Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismus
RNA	Ribonukleinsäure
rpm	<i>rounds per minute</i> , Umdrehungen pro Minute
SATSA	<i>Swedish Adoption Twin Study of Aging</i>
SD	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für Achse I
SKID II	Strukturiertes Klinisches Interview für Achse II
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i> , Basenaustausch-Polymorphismus
SSR	<i>simple sequence repeats</i> , einfache, repetitive Sequenzen
STI 1	Stress-induzierbares Protein 1
STR	<i>short tandem repeats</i> , Mikrosatellit
Taq	<i>Thermus aquaticus</i> , Bakterium aus dem die Isolation der Taq-Polymerase für das PCR-Verfahren erfolgt
TBE	Tris- Borat- Na ₂ EDTA Puffer
TE	Tris-Ethylendiamintetraacetat Puffer, Tris- EDTA- Puffer
tPA	<i>tissue-type plasminogen activator</i>
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Trometamol
TSE	<i>transmissible spongiform encephalopathie</i> , übertragbare spongioforme Enzephalopathie
UV	Ultraviolettstrahlung
v	Verbale Intelligenz
V	Volt
Val	Valin
VNTR	<i>variable number of repeats</i> , Minisatelliten
WAIS-R	<i>Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-Revised</i>
WISC	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i>
WMS	Wechsler Gedächtnistest
ZNS	Zentralnervensystem
µl	Mikroliter
°C	Grad Celsius

7 Literaturverzeichnis

- Ahn, K., Kim, E., Kwon, Y.A., Kim, D.K., Lee, J.E., Ahn, Jo S. (2006).** No association of prion protein gene polymorphisms with Alzheimer's disease in Korean population. *Experimental and Molecular Medicine*, 38: 727-731.
- Aguzzi, A., Heikenwalder, M., Polymenidou, M. (2007).** Insights into prion strains and neurotoxicity. *Nat Rev Mo Cell Biol*, 8: 552–561.
- Alexander, W.P. (1935).** Intelligence, concrete and abstract. *Br J Psychol, Monograph*.
- Alper, T., Haig, D.A., Clarke, M.C. (1966).** The exceptionally small size of the scrapie agent. *Biochem Biophys Res Commun*, 22: 278–284.
- Alper, T., Cramp, W.A., Haig, D.A., Clarke, M.C. (1967).** Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature*, 214: 764-766.
- Alzheimer, A. (1907).** Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr*, 64: 146–148.
- Amelang, M., Bartussek, D., Stemmler, G., Hagemann, D. (2006).** *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung* (6. vollst. überarb. Auflage). Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer Verlag.
- American Psychiatric Association (1994).** *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM), fourth edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Amthauer, R., Brocke, B., Liepmann, A., Beauducel, A. (1999).** *Intelligenz-Struktur-Test 2000 (IST 2000)*. Göttingen: Hogrefe.
- Arnold, S.E., Trojanowski, J.Q., Parchi, P. (1999).** Protease resistant prion proteins are not present in sporadic »poor outcome« schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66: 90-92.
- Ashe P.C., Berry, M.D., Boulton, A.A. (2001).** Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 25: 691-707.
- Ast, G. (2006).** Ein Genom voller Alternativen. *Spektrum der Wissenschaft*, 1: 34-41.
- 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 neural plasticity. *Hippocampus*, 13: 826-834.

- Baaré, W.F., Hulshoff Pol, H.E., Boomsma, D.I., Posthuma, D., de Geus, E.J., Schnack, H.G., van Haren, N.E., van Oel, C.J., Kahn, R.S. (2001).** Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology. *Cereb Cortex*, 11: 816–824.
- Barmada, S.J., Piccardo, P., Yamaguchi, K., Ghetti, B., Harris, D.A. (2004).** GFP-tagged prion protein is correctly localized and functionally active in the brains of transgenic mice. *Neurobiology of Disease*, 16: 527–537.
- Barratt, E.S. (1965).** Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety. *Psychological Reports*, 16: 547-554.
- Beck, E. & Daniel, P.M. (1987).** Neuropathology of transmissible Spongiform Encephalopathies. In Prusiner S.B. & McKinley, M.P. (Hrsg.) (Hrsg.), *Prions: Novel Infectious Pathogens Causing Scrapie and Creutzfeld-Jakob Disease*. San Diego: Academic Press Inc., U.S.
- Béringue V., Vilotte, J.L., Laude, H. (2008).** Prion agent diversity and species barrier. *Vet Res*, 39: 47.
- Berr, C., Richard, F., Dufouil, C., Amant, C., Alperovitch, A., Amouyel, P. (1998).** Polymorphism of the prion protein is associated with cognitive impairment in the elderly: the E.V.A. study. *Neurology*, 51: 734–737.
- Binet, A. & Simon, T. (1905).** Methodes nouvelles pour le diagnostique du nouveau intellectuel des anormaux. *Annee psychologique*, 11: 191-244.
- Bliss, T.V.P., Collingridge, G.L. (1993).** A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361: 31–39.
- Blöink, R. (2006).** *Die Struktur der Intelligenz im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. HAWIE-III: Ein Beitrag zur Konstruktvalidität*. Hamburg: Dr. Kovac.
- Böddeker, A. & Ziegler, A. (2000).** Assoziations- und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengen. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 125: 810-815.
- Bolton, D.C., McKinley, M.P., Prusiner, S.B (1982).** Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. *Science*, 218: 1309-1311.
- Boomsma, D.I. (1993).** Current status and future prospects in twin studies of the development of cognitive abilities, infancy to old age. In Bouchard, T.J. & Propping, P. (Hrsg.) (Hrsg.), *Twins as a tool of behavioral genetics*. Chichester: Wiley & Sons.

- Borchelt, D.R., Koliatsos, V.E., Guarnieri, M., Pardo, C.A., Sisodia, S.S., Price, D.L. (1994).** Rapid anterograde axonal transport of the cellular prion glycoprotein in the peripheral and central nervous systems. *J Biol Chem*, 269: 14711–14714.
- Boring, E.G. (1923).** Intelligence as the test test it. *New Republic*, 35.
- Bouchard, T.J. & McGue, M. (1981).** Familial studies of intelligence: a review. *Science*, 212: 1055-1059.
- 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: 223-228.
- Bouchard, T.J. & Propping, P. (Hrsg.) (Hrsg.) (1993).** *Twins as a tool of behavioral genetics*. New York: Wiley.
- Bouchard, T.J. (1998).** Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities. *Hum Biol*, 70: 257-279.
- Bouchard, T.J. & McGue, M. (2003).** Genetic and environmental influences on human psychological differences. *J Neurobiol*, 54: 4-45.
- Britos, L., Goyenola G., Umpiérrez Oroño S. (2004).** Laboratory Exercise. Simple Protocol for Secondary School Hands on Activity. Electrophoresis of pre-stained Nucleic acids on agar-agar borate gels. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 92: 341-347.
- Broadbent, N.J., Squire, L.R., Clark, R.E. (2004).** Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 14515-14520.
- Brocke, B. & Beauducel, A. (2001).** Intelligenz als Konstrukt. In Guthke, J. (Hrsg.). *Perspektiven der Intelligenzforschung*. Lengerich: Pabst Science.
- Brown, G.L., Goodwin, F.K., Ballenger, J.C., Goyer P.F., Major L.F. (1979).** Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Research*, 1: 131-139.
- Brown, D.R. (2001).** Copper and prion disease, *Brain Res Bull*, 55: 165–173.
- Brown, D.R., Wong, B.S., Hafiz, F., Clive, C., Haswell, S.J., Jones, I.M. (1999).** Normal prion protein has an activity like that of superoxide dismutase. *Biochem J*, 344: 1-5.
- Buchmann, A., Mondadori, C.R., Hänggi, J., Aerni, A., Vrticka, P., Luechinger, R., Boesiger, P., Hock, C., Nitsch, R.M., de Quervain, D.J., Papassotiropoulos, A., Henke, K. (2008).** Prion protein M129V polymorphism affects retrieval-related brain activity. *Neuropsychologia*, 46: 2389-2402.

- Buss, A.H., Durkee, A. (1957).** An Inventory for Assessing Different Kinds of Hostility. *Journal of Consulting Psychologist*, 21: 343-349.
- Butcher, L.M., Davis, O.S., 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: 435–446.
- Carleton, A., Tremblay, P., Vincent, J.D., Lledo, P.M. (2001).** Dose-dependent, prion protein (PrP)-mediated facilitation of excitatory synaptic transmission in the mouse hippocampus. *Pflugers Arch*;442: 223–229.
- Carroll, J.B. (1993).** *Human cognitive abilities. A survey of factor-analytic studies.* New York: Cambridge University Press.
- Casadei, V.M., Ferri, C., Calabrese, E., Grimaldi, L.M., Franceschi, M., Veglia, F., Licastro, F., Mariani, C. (2001).** Prion protein gene polymorphism and Alzheimer's disease: one modulatory trait of cognitive decline? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71: 279–280.
- Casselli, R.J., Reinman, E.M., Osborne, D., Hentz, J.G., Baxter, L.C., Hernandez, J.L., Alexander, G.G. (2004).** Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology*, 62: 1990-1995.
- Catell, R.B. (1963).** Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology*, 54: 1-23.
- Chesebro, B., Race, R., Wehrly, K., Nishio, J., Bloom, M., Lechner, D., Bergstrom, S., Robbins, K., Mayer, L., Keith, J.M. et al. (1985).** Identification of scrapie prion protein-specific mRNA in scrapie-infected and uninfected brain. *Nature*, 315: 331-333.
- Cichon, S., Freudenberg, J., Propping, P., Nöthen, M.M. (2002).** Variabilität im menschlichen Genom. Bedeutung für die Krankheitsforschung. *Dtsch Arztebl*, 46: A 3091–3101.
- Cohen, J. (1952).** Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of three neuropsychiatric groups. *J Abnorm Soc Psychol*, 47: 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 healthy women. *Neurology*, 57: 2223-2228.
- Coimbra, E.R., Rezek, K., Escorsi-Rosset, S., Landemberger, M.C., Castro, R.M., Valadão, M.N., Guarnieri, R., Velasco, T.R., Terra-Bustamante, V.C., Bianchin, M.M., Wichert-Ana, L., Alexandre, V. Jr., Brentani, R.R., Martins, V.R., Sakamoto,**

- A.C., Walz, R. (2006).** Cognitive performance of patients with mesial temporal lobe epilepsy is not associated with human prion protein gene variant allele at codons 129 and 171. *Epilepsy Behav*, 8: 635-642.
- Coitinho, A.S., Roesler, R., Martins, V.R., Brentani, R.R., Izquierdo, I. (2003).** Cellular prion protein ablation impairs behavior as a function of age. *Neuroreport*, 14: 1375–1379.
- Coitinho, A.S., Freitas, A.R., Lopes, M.H., Hajj, G.N., Roesler, R., Walz, R., Rossato, J.I., Cammarota, M., Izquierdo, I., Martins, V.R., Brentani, R.R. (2006).** The interaction between prion protein and laminin modulates memory consolidation. *Eur J Neurosci*, 24: 3255–3264.
- Coitinho, A.S., Hajj, G.M., Lopes, M.H., Rossato, J.I., Freitas, A.R., Castro, C.C., Brentani, R.R., Izquierdo, I.I., Martins, V.R. (2007).** Short-term memory formation and long-term memory consolidation are enhanced by cellular prion association to the Stress Inducible Protein 1. *Neurobiol Dis*, 26: 282–290.
- Colling, S.B., Khana, M., Collinge, J., Jefferys, J.G.R. (1997).** Mossy fibre reorganization in the hippocampus of prion protein null mice. *Brain Res*, 755: 28–35.
- Collinge, J., Whittington, M.A., Sidle, K.C., Smith, C.J., Palmer, M.S., Clarke, A.R., Jefferys, J.G. (1994).** Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature*, 370: 295–297.
- Collinge, J. (2001).** Prion Diseases of Humans and Animals: Their Causes and Molecular Basis. *Annu Rev Neurosci*, 24: 519–550.
- Combarros, O., Sanchez-Guerra, M., Llorca, J., Varez-Arcaya, A., Berciano, J., Pena, N., Fernandez-Viadero, C. (2000).** Polymorphism at codon 129 of the prion protein gene is not associated with sporadic AD. *Neurology*, 55, 593–595.
- Conrad, W. (1983).** Intelligenzdiagnostik. In Michel, L. (Hrsg.), *Intelligenz- und Leistungsdiagnostik*. Göttingen, Toronto, Zürich: Hofgreffe Verlag für Psychologie.
- Creutzfeld, H.G. (1920).** Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. Preliminary communication. *Z Ges Neurol. Psychiatr*, 578: 1–18.
- Criado, J.R., Sanchez-Alavez, M., Conti, B., Giacchino, J.L., Wills, D.N., Henriksen, S.J., Race, R., Manson, J.C., Chesebro, B., Oldstone, M.B. (2005).** Mice devoid of prion protein have cognitive deficits that are rescued by reconstitution of PrP in neurons. *Neurobiol Dis*, 19: 255–265.

- Croes, E.A., Dermaut, B., Houwing-Duistermaat, J.J., van den Broeck, M., Cruts, M., Breteler, M.M., Hofman, A., van Broeckhoven, C., van Duijn, C.M. (2003).** Early cognitive decline is associated with prion protein codon 129 polymorphism. *Ann Neurol*, 54: 275–276.
- Cuillé J. & Chelle P.L. (1936).** La maladie dite tremblante du mouton est- elle inocuable? *C R Acad Sci*, 203: 1552–1554.
- Curtis, J., Errington, M., Bliss, T., Voss, K., MacLeod, N. (2003).** Agedependent loss of PTP and LTP in the hippocampus of PrP-null mice. *Neurobiol Dis*, 13: 55–62.
- Davis, L.J., Hamlett, I.C., Reitan, R.M. (1966).** Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem-solving and experimental backgrounds of retardates. *Percept Motor Skills*, 22: 499-505.
- De Armond, S.J., Ironside, J.W., Bouzamondo-Bernstein, E., Peretz, D., Fraser, J.R. (2004).** Neuropathology of Prion Diseases. In Prusiner, B. (Hrsg.), *Prion Biology and Diseases* (2nd Ed.). Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- De Geus, E.J.C., Wright, M.J., Martin, N.G., Boomsma, D.I. (2001).** Genetics of brain function and cognition. *Behavior Genetics*, 31: 489-495.
- Deary, I.J., Wright, A.F., Harris, S.E., Whalley, L.J., Starr, J.M. (2004).** Searching for genetic influences on normal cognitive ageing. *Trends Cogn Sci*, 8: 178-184.
- Del Bo, R., Comi, G.P., Giorda, R., Crimi, M., Locatelli, F., Martinelli-Boneschi, F., Pozzoli, U., Castelli, E., Bresolin, N., Scarlato, G. (2003).** The 129 codon polymorphism of the prion protein gene influences earlier cognitive performance in Down syndrome subjects. *J Neurol*, 250: 688–692.
- Del Bo, R., Scarlato, M., Ghezzi, S., Martinelli-Boneschi, F., Fenoglio, C., Galimberti, G., Galbiati, S., Virgilio, R., Galimberti, D., Ferrarese, C., Scarpini, E., Bresolin, N., Comi, G.P. (2006).** Is M129V of PRNP gene associated with Alzheimer’s disease? A case-control study and a meta-analysis. *Neurobiol Aging*, 27: 770.e1-770.e5.
- Dempster, E., Touloupoulou, T., McDonald, C., Bramon, E., Walshe, M., Filbey, F., Wickham, H., Sham, P.C., Murray, R.M., Collier, D.A. (2005).** Association between BDNF val (66) met genotype and episodic memory. *Am J Med Genet*, 134: 73–75.
- Dermaut, B., Croes, E.A., Rademakers, R., van den Broeck, M., Cruts, M., Hofman, A., van Duijn, C.M., van Broeckhoven, C. (2003).** PRNP Val129 homozygosity increases risk for early-onset Alzheimer’s disease. *Ann Neurol*, 53: 409–412.

- Detterman, D.K. (2000).** General intelligence and the definition of phenotypes. *Novartis Found Symp*, 233: 136-148.
- Devlin, B., Daniels, M., Roeder, K. (1997).** The heritability of IQ. *Nature*, 388: 468-471.
- Diaz-Asper, C.M., Weinberger, D.R., Goldberg, T.E. (2006).** Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and some implications for cognitive therapeutics. *NeuroRx*, 3: 97-105.
- Duncan, J., Burgess, P., Emslie, H. (1995).** Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologica*, 33: 261-268.
- Durand, D., Pampillo, M., Caruso, C., Lasaga, M. (2008).** Role of metabotropic glutamate receptors in the control of neuroendocrine function. *Neuropharmacology*, 55: 577–583.
- Egan, M.F., Kojima, M., Callicott, J.H., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., Weinberger, D.R. (2003).** The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112: 257-269.
- Egan, M.F., Straub, R.E., Goldberg, T.E., Yakub, I., Callicott, J.H., Hariri, A.R., Mattay, V.S., Bertolino, A., Hyde, T.M., Shannon-Weickert, C., Akil, M., Crook, J., Vakkalanka, R.K., Balkissoon, R., Gibbs, R.A., Kleinman, J.E., Weinberger, D.R. (2004).** Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 12604-12609.
- Endo, T., Groth, D., Prusiner, S.B., Kobata, A. (1989).** Diversity of oligosaccharide structures linked to asparagines of the scrapie prion protein. *Biochemistry*, 28: 8380–8388.
- Farlow, M.R., He, Y., Tekin, S., Xu, J., Lane, R., Charles, H.C. (2004).** Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology*, 63: 1898-1901.
- Fischbein, S. (1980).** IQ and social class. *Intelligence*, 4: 51–63.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975).** »Mini-mental state« a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*, 12: 189-198.
- Foltynie, T., Lewis, S.G.J., Goldberg, T.E., Blackwell, A.D., Kolachana, B.S., Weinberger, D.R., Robbins, T.W., Barker, R.A. (2005).** The BDNF Val66Met polymorphism has a gender specific influence on planning ability in Parkinson's disease. *J Neurol*, 252: 833-838.
- Ford, M.J., Burton, L.J., Li, H., Graham, C.H., Frobert, Y., Grassi, J., Hall, S.M., Morris, R.J. (2002).** A marked disparity between the expression of prion protein and its message by neurones of the CNS. *Neuroscience*, 111: 533–551.

- Fournier, J-G., Escaig-Haye, F., De Villemeur, T.B., Robain, O. (1995).** Ultrastructural localization of cellular prion protein (PrP^C) in synaptic boutons of normal hamster hippocampus. *C R Acad Sci*, 318: 339–344.
- Fournier, J.G., Escaig-Haye, F., Grigoriev, V. (2000).** Ultrastructural localization of prion proteins: physiological and pathological implications. *Microsc Res Tech*, 50: 76–88.
- Freudenberg, J., Cichon, S., Nöthen, M.M., Propping, P. (2002).** Blockstruktur des menschlichen Genoms. Ein Organisationsprinzip der genetischen Variabilität. *Dtsch Arztebl*, 47: A 3190–3195.
- Frey, U., Muller, M., Kuhl, D. (1996).** A different form of long-lasting potentiation revealed in tissue plasminogen activator mutant mice. *J Neurosci*, 16: 2057–2063.
- Furth, H.G. & Milgram, N.A. (1965).** Verbal factors in performance on WISC similarities. *J Clin Psychol*, 21: 424-427.
- Gabriel, J.M., Oesch, B., Kretzschmar, H., Scott, M., Prusiner, S.B. (1992).** Molecular cloning of a candidate chicken prion protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89: 9097-9101.
- Gajdusek, D.C. & Zigas, V. (1957).** Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: epidemic occurrence of »kuru« in the native population." *N Engl J Med*, 257: 974-978.
- Gardner, H. (1993).** *Frames of Mind: The theory of multiple intelligences* (10th Ed.). New York: Basic Books.
- Garnett, A.P., Viles, J.H. (2003).** Copper binding to the octarepeats of the prion protein. Affinity, specificity, folding, and cooperativity: insights from circular dichroism. *J Biol Chem*, 278: 6795-6802.
- Gassen G.G., Sachse E.S., Schulte A. (1994).** *PCR Grundlagen und Anwendungen der Polymerase-Kettenreaktion*. Stuttgart, Jena, New York: Verlag Gustav Fischer.
- Georgsson, G., Tryggvason, T., Jonasdottir, A.D., Gudmundsson, S., Thorgeirsdottir, S. (2006).** Polymorphism of PRNP codons in the normal Icelandic population. *Acta Neurol Scand*, 113: 419-425.
- Glasse, R. & Lindenbaum, S. (1992).** Field work in the South Fore: The process of ethnographic inquiry. In Prusiner, S.B., Collinge, J., Powell, J., Anderton, B. (Hrsg.) (Hrsg.), *Prion disease of humans and animals*. London, United Kingdom: Ellis Horwood.
- Gleixner, C., Müller, M., Wirth, S. (1999).** *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*. Breisach: Med. Verlags- und Informationsdienste.

- Golanska, E., Hulas-Bigoszewska, K., Rutkiewicz, E., Styczynska, M., Peplonska, B., Barcikowska, M., Bratosiewicz-Wasik, J., Liberski, P.P. (2004).** Polymorphisms within the prion (PrP) and prion-like protein (Doppel) genes in AD. *Neurology*, 62: 313–315.
- Goldberg, T.E. Weinberger, D.R. (2004).** Genes and the parsing of cognitive processes. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 8: 325-335.
- Goldberg, T.E., Egan, M.F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B.S., Goldman, D., Weinberger, D.R. (2003).** Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60: 889–896, 2003.
- Gottfredson, L. (2002).** Where and why g matters: not a mystery. *Human Performance*, 15: 25-46.
- Graner, E., Mercadante, A.F., Zanata, S.M., Forlenza, O.V., Cabral, A.L., Veiga, S.S., Juliano, M.A., Roesler, R., Walz, R., Minetti, A., Izquierdo, I., Martins, V.R., Brentani, R.R. (2000).** Cellular prion protein binds laminin and mediates neuritogenesis. *Mol Brain Res*, 2000, 76: 85–92.
- Griffith, J.S. (1967).** Self-replication and scrapie. *Nature*, 215: 1043-1044.
- Guiford, J.P. (1968).** There are numerous intellectual abilities, but they fall neatly into a rational system. *Science*, 160: 615-620.
- Guthke, J. (1996).** *Intelligenz im Test: Wege der psychologischen Intelligenzdiagnostik*. Göttingen, Zürich: Vandenhoeck & Ruprecht.
- Guthke, J. (1999).** Intelligenzdaten. In Jäger, S.R., Petermann F. (Hrsg.) (Hrsg.), *Psychologische Diagnostik*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Guttmacher, A.E. & Collins, F.S. (2002).** Genomic Medicine-A Primer. *N Engl J Med*, 347: 1512-1520.
- Hadlow, W.J. (1959).** Scrapie and kuru. *Lance*, 2: 289–290.
- Haeberle, A.M., Ribaut-Barassin, C., Bombarde, G., Mariani, J., Hunsmann, G., Grassi, J., Bailly, Y. (2000).** Synaptic prion protein immunoreactivity in the rodent cerebellum. *Microsc Res Tech*, 50: 66–75.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M., Moser, E. (2005).** Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436: 801–806.
- Härtling, C., Markowitsch, H.J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., Kessler, J. (2000).** *Wechsler-Gedächtnis-Test-Revidierte Fassung: Testmanual*. Bern: Hans Huber.

- Haier, R.J., Jung, R.E., Yeo, R.A., Head, K., Alkire, M.T. (2004).** Structural brain variation and general intelligence. *Neuro Image*, 23: 425-433.
- Hampel, R.; Selg, H. (1998).** FAF – Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.
- Hariri, A.R., Goldberg, T.E., Mattay, V.S., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Egan, M.F., Weinberger, D.R. (2003).** Brainderived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci*, 23: 6690–6694.
- Harris, D.A. (2003).** Trafficking, turnover and membrane topology of PrP. *British Medical Bulletin*, 66: 71–85.
- Harris, D.A., True, H.L. (2006).** New insights into prion structure and toxicity. *Neuron*, 50: 353–357.
- Harrison, P.J., Lyon, L., Sartorius, L.J., Burnet, P., Lane, T.A. (2008).** Review: The group II metabotropic glutamate receptor 3 (mGluR3, mGlu3, GRM3): expression, function and involvement in schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 22: 308-322.
- Hathaway, S.R., McKinley, J.C., Engel, R.R. (Hrsg. dt. Adaptation) (2000).** Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2; Manual. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber.
- Hauw, J.J., Sazdovitch, V., Laplanche, J.L., Peoc'h, K., Kopp, N., Kemeny, J., Privat, N., Delasnerie-Lauprêtre, N., Brandel, J.P., Deslys, J.P., Dormont, D., Alperovitch, A. (2000).** Neuropathologic variants of sporadic Creutzfeld-Jakob disease and codon 129 of PrP gene. *Neurology*, 54: 1641-1646.
- Heller, K.A., Kratzmeier, H. Lengfelder, A. (1998).** Matrizen-Test Manual, Band 1+2. Ein Handbuch mit deutschen Normen zu den Advanced Progressive Matrices von J.C. Raven. Göttingen: Hogrefe.
- Heinz, A. & Smolka, M.N. (2006)** The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Rev Neurosci*, 17: 359-367.
- Herms, J., Tings, T., Gall, S., Madlung, A., Giese, A., Siebert, H., Schurmann, P., Windl, O., Brose, N., Kretschmar, H. (1999).** Evidence of presynaptic location and function of the prion protein. *J Neurosci*, 19: 8866–8875.

- Hofer, A., Weiss, E.M., Golaszewski, S.M., Siedentopf, C.M., Brinkhoff, C., Kremser, C., Felber, S.R., Fleischhacker, W.W. (2003).** The Neural Correlates of Episodic Encoding and Recognition of Words in Unmedicated Patients during an Acute Episode of Schizophrenia: A functional MRI Study. *American Journal of Psychiatry*, 160: 1802-1808.
- Horn, W. (1962).** *Leistungsprüfsystem LPS*. Göttingen: Hogrefe.
- Houlihan, L.M., Harris, S.E., Luciano, M., Gow, A.J., Starr, J.M., Visscher, P.M., Deary, I.J. (2009).** Replication study of candidate genes for cognitive abilities: the Lothian Birth Cohort 1936. *Genes, Brain and Behavior*, 8: 238–247.
- Huang, Y.Y., Bach, M.E., Lipp, H.P., Zhuo, M., Wolfer, D.P., Hawkins, R.D., Schoonjans, L., Kandel, E.R., Godfraind, J.M., Mulligan, R., Collen, D., Carmeliet, P. (1996).** Mice lacking the gene encoding tissue-type plasminogen activator show a selective interference with latephase long-term potentiation in both Schaffer collateral and mossy fiber pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 8699–8704.
- Hüll, M. & Förstl, H. (2009).** Organische (und symptomatische) psychische Störungen. In Berger, M. (Hrsg.), *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie* (3. Auflage). München: Urban und Fischer.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2004).** Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 431: 931-945.
- Isaacs, J.D., Jackson, G.S., Altmann, D.M. (2006).** The role of the cellular prion protein in the immune system. *Clinical and Experimental Immunology*, 146: 1-8.
- Izquierdo, I., Quillfeldt, J.A., Zanatta, M.S., Quevedo, J., Schaeffer, E., Schmitz, P.K., Medina, J.H. (1997).** Sequential role of the hippocampus and amygdala, entorhinal cortex and parietal cortex in formation and retrieval for inhibitory avoidance in rats. *Eur J Neurosci*, 9: 786–793.
- Izquierdo, I., Bevilacqua, L.R., Rossato, J.I., Bonini, J.S., Medina, J.H., Cammarota, M. (2006).** Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *Trends Neurosci*, 29: 496–505.
- Jackson, G.S., Murray, I., Hosszu, L.L., Gibbs, N., Waltho, J.P., Clarke, A.R., Collinge, J. (2001).** Location and properties of metal-binding sites on the human prion protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 8531-8535.
- Jäger, A.O. (1982).** Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostica*, 28: 195-225.

- Jäger, A.O., Süß, H.-M., Beauducel, A. (1997).** *Berliner Intelligenzstrukturtest. BIS-Test, Form 4.* Göttingen: Hogrefe.
- Jäger R.S. & Altstötter, C. (1999).** Differentielle- und Persönlichkeitspsychologie. In Jäger, S.R., Petermann F. (Hrsg.) (Hrsg.), *Psychologische Diagnostik.* Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Jakob, A. (1921).** Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (spastische Pseudosclerose-encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Z Ges Neurol Psychiatr*, 64: 147–228.
- Jensen, A.R. (1981).** Raising the IQ: The Ramey and Haskins study. *Intelligence*, 5: 21–40.
- Johnston, A.R., Black, C., Fraser, J., MacLeod, N. (1997).** Scrapie infection alters the membrane and synaptic properties of mouse hippocampal CA1 pyramidal neurones. *J Physiol (Lond)*, 500: 1–15.
- Jones, C.E., Klewpatinond, M., Abdelraheim, S.R., Brown, D.R., Viles, J.H. (2005).** Probing copper²⁺ binding to the prion protein using diamagnetic nickel²⁺ and ¹H NMR: the unstructured N terminus facilitates the coordination of six copper²⁺ ions at physiological concentrations. *J Mol Biol*, 346: 1393–1407.
- Kachiwala, S.J., Harris, S.E., Wright, A.F., Hayward, C., Starr, J.M., Whalley, L.J., Deary, I.J. (2005).** Genetic influences on oxidative stress and their association with normal cognitive ageing. *Neurosci Lett*, 386: 116–120.
- Kallinke, D.; Lutz, R.; Ramsay, R.W. (1979).** Die Behandlung von Zwängen. Eine verhaltenstherapeutische Kontroverse. München: Urban & Schwarzenberg.
- Kanaani, J., Prusiner, S.B., Diacovo, J., Baekkeskov, S., Legname, G. (2005).** Recombinant prion protein induces rapid polarization and development of synapses in embryonic rat hippocampal neurons in vitro. *J Neurochem*, 95: 1373–1386.
- Kaufman, A.S. & Lichtenberger, E.O. (1999).** *Essentials of WAIS-III assessment.* New York: John Wiley & Sons.
- Khosravani, H., Zhang, Y., Tsutsui, S., Hameed, S., Altier, C., Hamid, J., Chen, L., Villemaire, M., Ali, Z., Jirik, F.R., Zamponi, G.W. (2008).** Prion protein attenuates excitotoxicity by inhibiting NMDA receptors. *J Cell Biol*, 181: 551-565.
- Klatzo, I., Gajdusek, D.C., Zigas, V. (1959).** Pathology of Kuru. *Lab Invest*, 8: 799-847.

- Kong, Q., Surewicz, W.K., Petersen, R.B., Zou, W., Chen, S.G., Gambetti, P., Parchi, P., Capellari, S., Goldfarb, L., Montagna, P., Lugaresi, E., Piccardo, P. (2004).** Inherited Prion Disease. In Prusiner, B. (Hrsg.), *Prion Biology and Diseases* (2nd Ed.). Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Kuhl, D. (2000).** Learning about activity dependent genes. In Baudry, M., Davis, J.L., Thompson, R.F. (Hrsg.) (Hrsg.), *Advances in synaptic plasticity*. Boston: MIT.
- Leclerc, E., Serban, H., Prusiner, S.B., Burton, D.R., Williamson, R.A. (2006).** Copper induces conformational changes in the N-terminal part of cell-surface PrP(C). *Arch Virol*, 151 : 2103–2109.
- LeDoux, J.E. (2000).** Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 23: 155-84.
- Li, A., Harris, D.A. (2005).** Mammalian prion protein suppresses Bax-induced cell death in yeast. *J Biol Chem*, 280: 17430–17434.
- Linden, R., Martins, V.R., Prado, M.A., Cammarota, M., Izquierdo, I., Brentani, R.R. (2008).** Physiology of the Prion Protein. *Physiol Rev*, 88: 673-728.
- Loehlin, J.C., Horn, J.M., Willerman, L. (1989).** Modeling IQ change: Evidence from the Texas Adoption Project. *Child Development*, 60: 993-1004.
- Lopez-Garcia, F., Zahn, R., Riek, R., Wuthrich K. (2005).** NMR structure of the bovine prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 8334–8339.
- Madani, R., Hulo, S., Toni, N., Madani, H., Steimer, T., Muller, D., Vassalli, J.D. (1999).** Enhanced hippocampal long-term potentiation and learning by increased neuronal expression of tissue-type plasminogen activator in transgenic mice. *EMBO J*, 18: 3007–3012.
- Mallucci, G.R., Ratté, S., Asante, E.A., Linehan, J., Gowland, I., Jefferys, J.G.R., Collinge, J. (2002).** Post-natal knockout of prion protein alters hippocampal CA1 properties, but does not result in neurodegeneration. *EMBO Journal*, 21: 202-210.
- Manson, J., West, J.D., Thomson, V., McBride, P., Kaufman, M.H., Hope, J. (1992).** The prion protein gene: a role in mouse embryogenesis? *Development*, 115: 117-122.
- Manson, J.C., Hope, J., Clarke, A.R., Johnston, A., Black, C., acLeod, N. (1995).** PrP gene dosage and long term potentiation. *Neurodegeneration*, 4: 113–114.
- Marengo, S., Steele, S.U., Egan, M.F., Goldberg, T.E., Straub, R.E., Sharrief, A.Z., Weinberger, D.R. (2006).** Effect of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on N-acetylaspartate measures in the dorsolateral prefrontal cortex. *Am J Psychiatr*, 163: 740-742.

- Martorell, L., Valero, J., Mulet, B., Gutiérrez-Zotes, A., Cortés, M.J., Jariod, M., Pérez, M., Labad, A., Vilella, E. (2006).** M129V variation in the prion protein gene and psychotic disorders: relationship to neuropsychological and psychopathological measures. *J Psychiatr Res*, 41: 885-892.
- Matarazzo, J. D. (1982).** *Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler*. Bern, Stuttgart, Wien: Hans Huber.
- Mattay, V.S., Goldberg, T.E., Fera, F., Hariri, A.R., Tessitore, A., Egan, M.F., Kolachana, B., Callicott, J.H., Weinberger, D.R. (2003).** Catechol-O-methyltransferase val158met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 6186–6191.
- McCarney, K., Harris, M.J., Bernieri, F. (1990).** Growing up and growing apart: A developmental meta-analysis of twin studies. *Psychological Bulletin*, 107: 226-237.
- 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: 1560-1563.
- McGowan J.P. (1922).** Scrapie in sheep. *Scott J Agric*, 5: 365–375.
- McGue, M., Bouchard, T.J., Iacono, W.G., Lykken, D.T. (1993).** Behavioral genetics of cognitive ability: A life-span perspective. In Plomin, R. & McClearn, G.E. (Hrsg.) (Hrsg.), *Nature, nurture, and psychology*. Washington, DC: American Psychological Association.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M. (1984).** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34: 939–944.
- McNeill, A. (2004).** Comment on »The codon 129 polymorphism of the prion protein gene influences earlier cognitive performance in Down syndrome subjects«—by Del Bo et al. in *J Neurol* 2003, 250: 688–692. *J Neurol*, 251: 892–893.
- Medrano, A.Z., Barmada, S.J., Biasini, E., Harris, D.A. (2008).** GFP-tagged mutant prion protein forms intra-axonal aggregates in transgenic mice. *Neurobiology of Disease*, 31: 20–32.
- Milhavet, O., Lehmann, S. (2002).** Oxidative stress and the prion protein in transmissible spongiform encephalopathies. *Brain Res Rev*, 38: 328–339.

- Mironov, A. Jr., Latawiec D, Wille, H., Bouzamondo-Bernstein, E., Legname, G., Williamson, R.A., Burton, D., DeArmond, S.J., Prusiner, S.B., Peters, P.J. (2003).** Cytosolic prion protein in neurons. *J Neurosci*, 23: 7183–7193.
- Möller, H.-J., Laux, G., Deister, A. (2005).** *Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Mortensen, E.L., & Kleven, M. (1993).** A WAIS longitudinal study of cognitive development during the life span from ages 50 to 70. *Developmental Neuropsychology*, 9: 115-130.
- Mouillet-Richard, S., Ermonval, M., Chebassier, C., Laplanche, J.L., Lehmann, S., Launay, J.M., Kellermann, O. (2000).** Signal transduction through prion protein. *Science*, 289: 1925–1928.
- Moya, K.L., Salès, N., Hässig, R., Créminon, C., Grassi, J., Di Gamberardino, L. (2000).** Immunolocalization of the Cellular Prion Protein in Normal Brain. *Microscopy Research And Technique*, 50: 58–65.
- Nettelbeck, T. & Wilson, C. (2005).** Intelligence and IQ: What teachers should know. *Educational Psychology*, 25: 609-630.
- Newman, D.L., Tellegen, A., Bouchard, T.J. (1998).** Individual differences in adult ago development: Sources of influence in twins reared apart. *J Pers Social Psychol*, 74: 985-995.
- Oesch, B., Westaway, D., Walchli, M., McKinley, M.P., Kent, S.B., Aebersold, R., Barry, R.A., Tempst, P., Teplow, D.B., Hood, L.E., Prusiner, S.B., Weissmann, C. (1985).** A cellular gene encodes scrapie PrP 27–30 protein. *Cell*, 40: 735–746.
- Ohkubo, T., Sakasegawa, Y., Asada, T., Kinoshita, T., Goto, Y., Kimura, H., Mizusawa, H., Hachiya, N.S., Kaneko, K. (2003).** Absence of association between codon 129/219 polymorphisms of the prion protein gene and Alzheimer’s disease in Japan. *Ann Neurol*, 54: 553–554.
- Ostendorf, F.; Angleitner, A. (2004).** NEO-PI-R. NEO-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae. Revidierte Fassung. Göttingen: Hogrefe.
- Paitel, E., Sunyach, C., Alves da Costa, C., Bourdon, J. C., Vincent, B., Checler, F. (2004).** Primary cultured neurons devoid of cellular prion display lower responsiveness to staurosporine through the control of p53 at both transcriptional and post-transcriptional levels. *J Biol Chem*, 279: 612-618.

- Pang, P.T. & Lu, B. (2004).** Regulation of late-phase LTP and longterm memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF. *Ageing Res Rev*, 3: 407–430.
- Papassotiropoulos, A., Wollmer, M.A., Aguzzi, A., Hock, C., Nitsch, R.M., de Quervain, D.J. (2005).** The prion gene is associated with human long-term memory. *Hum Mol Genet*, 14: 2241–2246.
- Pedersen, N.L., Plomin, R., Nesselroade, J.R., McClearn, G.E. (1992).** A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span. *Psychological Science*, 3: 346–353.
- Petchanikow, C., Saborio, G.P., Anderes, L., Frossard, M.J., Olmedo, M.I., Soto, C. (2001).** Biochemical and structural studies of the prion protein polymorphism. *FEBS Lett*, 509: 451–456.
- Petronis, A. (1999).** Alzheimer's disease and down syndrome: from meiosis to dementia. *Exp Neurol*, 158: 403–413.
- Pezawas, L., Verchinski, B.A., Mattay, V.S., Callicott, J.H., Kolachana, B.S., Straub, R.E., Egan, M.F., Meyer-Lindenberg, A. Weinberger, D.R. (2004).** The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci*, 24, 10099–10102.
- Plomin, R. (1986).** *Development, Genetics, and psychology*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Plomin, R. (1988).** The nature and nature of cognitive abilities. In Sternbeg, R.J. (Hrsg), *Advances in the psychology of human intelligence*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Plomin, R. & Petrill, S. (1997).** Genetics and intelligence: what's new? *Intelligence*, 24: 53–77.
- Plomin, R., De Fries, J. C., McClearn, G. E. (1999).** *Gene, Umwelt und Verhalten*. Bern: Hans Huber.
- Plomin, R., DeFries, J.C., McClearn, G.E., McGuffin, P. (2001).** *Behavioral Genetics* (4th Ed.). New York: Worth Puplicher.
- Poleggi, A., Bizzarro, A., Acciarri, A., Antuono, P., Bagnoli, S., Cellini, E., Forno, G.D., Giannattasio, C., Lauria, A., Matera, M.G., Nacmias, B., Puopolo, M., Seripa, D., Sorbi, S., Wekstein, D.R., Pocchiari, M., Masullo, C. (2008).** Codon 129 polymorphism of prion protein gene in sporadic Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 15: 173–178.
- Pool, M. (2001).** Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*, 2: 24–32.

- Posthuma, D., Neale, M.C., Boomsma, D.I., de Geus, E.J. (2001).** Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation. *Behavior Genetics*, 31: 567-579.
- Posthuma, D., De Geus, E.J., Baare, W.F., Hulshoff, H.E., Kahn, R.S., Boomsma, D.I. (2002).** The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. *Nature Neuroscience*, 5: 83-84.
- Pritchard, J.K. & Rosenberg, N.A. (1999).** Use of unlinked genetic markers to detect population stratification in association studies. *Am J Hum Genet*, 65: 220–228.
- Prusiner, S.B. (1982).** Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 216: 136–144.
- Prusiner, S.B. (2004).** Development of the Prion Concept. In Prusiner, S.B (Hrsg.), *Prion biology and diseases*. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Qiagen (1999).** QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbook. Hilden, Germany: Firma Qiagen.
- Qiagen (2005).** QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbook. Hilden, Germany: Firma Qiagen.
- Qian, H.R., Wang, L.N., Zhu, M.W. (2006).** The relationship between prion protein gene codon 129 polymorphism and Alzheimer's disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 45: 922-925.
- Raber, J. (2008).** AR, apoE, and cognitive function. *Hormones and Behavior*, 53: 706–715.
- Rae, T.D., Schmidt, P.J., Pufahl, R.A., Culotta, V.C., O'Halloran, T.V. (1999).** Undetectable intracellular free copper: the requirement of a copper chaperone for superoxide dismutase. *Science*, 284: 805–808.
- Rappaport, S.R. (1953).** Intellectual deficit in organics and schizophrenics. *J Consult Psychol*, 17: 389-395.
- Raven, J.C. (1938-1960).** *Standard Progressive Matrices*. London: Lewis & Co.
- Raven, J.C. (1943-1965).** *Advanced Progressive Matrices*. London: Lewis & Co.
- Rettler, H. (1999).** Normorientierte Diagnostik. In Jäger, S.R., Petermann F. (Hrsg.) (Hrsg.), *Psychologische Diagnostik*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.

- Rice, J.P., Reich, T., Bucholz, K.K., Neuman, R.J., Fishman, R., Rochberg, N., Hesselbrock, V.M., Numberger, J.I., Shuckit, M.A. & Begleiter, H. (1995).** Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19: 1018-1023.
- Richter, V. & Guthke, J. (1996).** *Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI), Handanweisung*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Riemann, R. & Spinath, F.M. (2005).** Genetik und Persönlichkeitsaus. In Herring, J., Netter, P. (Hrsg.) (Hrsg.), *Biopsychologische Grundlagen der Persönlichkeit*. München: Spektrum Akademischer Verlag.
- Riemenschneider, M., Klopp, N., Xiang, W., Wagenpfeil, S., Vollmert, C., Müller, U., Forstl, H., Illig, T., Kretschmar, H., Kurz, A. (2004).** Prion protein codon 129 polymorphism and risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 63: 364–366.
- Roesler, R., Walz, R., Quevedo, J., de-Paris, F., Zanata, S.M., Graner, E., Izquierdo, I., Martins, V.R., Brentani, R.R. (1999).** Normal inhibitory avoidance learning and anxiety, but increased locomotor activity in mice devoid of PrP(C). *Brain Res*, 71: 349–353.
- Roth, E. (1998a).** Der Intelligenzbegriff. In Roth, E. (Hrsg.). *Intelligenz: Grundlagen und neuere Forschung*. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.
- Roth, E. (1998b).** Geschichte der Intelligenzforschung. In Roth E. (Hrsg.), *Intelligenz-Grundlagen und neuere Forschung*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Roucou, X. & LeBlanc, A.C. (2005).** Cellular prion protein neuroprotective function: implications in prion diseases. *J Mol Med*, 83: 3-11.
- Rowe, D.C., Jacobson, K.C., van den Oord, E. (1999).** Genetic and environmental influences on vocabulary IQ: Parental education level as moderator. *Child Development*, 70: 1151–1162.
- Rujescu, D., Meizenzahl, E.M., Giegling, I., Kirner, A., Leinsinger, G., Hegerl, U., Hahn, K., Möller, H.J. (2002).** Methionine Homozygosity at Codon 129 in the Prion Protein Is Associated with White Matter Reduction and Enlargement of CSF Compartments in Healthy Volunteers and Schizophrenic Patients. *NeuroImage*, 15: 200-206.
- Rujescu, D., Giegling, I., Gietl, A., Gonnermann, C., Kirner, A., Möller, H.J., Dahmen, N. (2003).** Association study of a SNP coding for a M129V substitution in the prion protein in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62: 289-291.

- Rybakowski, J.K., Borkowska, A., Czerski, P.M., Skibinska, M., Hauser, J. (2003).** Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord*, 5: 468–472.
- Saiki R.K., Gelfand D.H., Stoffel S., Scharf S.J., Higuchi R., Horn G.T., Mullis K.B., Erlich H.A. (1988).** Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*, 239: 487-491.
- Sales, N., Rodolfo, K., Hassig, R., Faucheux, B., Di Giamberardino, L., Moya, K.L. (1998).** Cellular prion protein localization in rodent and primate brain. *Eur J Neurosci*, 10: 2464–2471.
- Sambrook, J. (1989).** Analysis and cloning of eukaryotic genomic DNA. In Sambrook, J. Fritsch, E.F., Maniatis, T. (Hrsg.) (Hrsg.), *Molecular cloning. A laboratory manual* (2nd Ed.). Cold Spring Harbour: Cold Spring Harbour Laboratory Press.
- Santuccione, A., Sytnyk, V., Leshchynska, I., Schachner, M. (2005).** Prion protein recruits its neuronal receptor NCAM to lipid rafts to activate p59fyn and to enhance neurite outgrowth. *J Cell Biol*, 169: 341–354.
- Savitz, J., Solms, M., Ramesar, R. (2006).** The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes, Brain and Behavior*, 5: 311–328.
- Scarr, S. (1981).** *Race, social class, and individual differences in I.Q: New studies of old issues*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Scarr-Salapatek, S. (1971).** Race, social class, and IQ. *Science*, 4: 1285–1295.
- Schneider, H., Pitossi, F., Balschun, D., Wagner, A., del Rey, A., Besedovsky, H.O. (1998).** A neuromodulatory role of interleukin-1beta in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95: 7778-7783.
- Schoepp, D.D. (2001).** Unveiling the functions of presynaptic metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther*, 299: 12–20.
- Schwenkmezger, P.; Hodapp, V.; Spielberger, C.D. (1992).** Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI). Handbuch. Bern: Hans Huber.
- Serpia, D., Matera, M.G., Dal Forno, G., Gravina, C., Masullo, C., Daniele, A., Binetti, G., Bonvicini, C., Squitti, R., Palermo, M.T., Davis, D.G., Antuono, P., Wekstein, D.R., Dobrina, A., Gennarelli, M., Fazio, V.M (2005).** Genotypes and haplotypes in the IL-1 gene cluster: analysis of two genetically and diagnostically distinct groups of Alzheimer patients. *Neurobiol Aging*, 26: 455-465.

- Shamsir, M.S. & Dalby, A.R. (2005).** One Gene, Two Diseases and Three Conformations: Molecular Dynamics Simulations of Mutants of Human Prion Protein at Room Temperature and Elevated Temperatures. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 59: 275–290.
- Sigurdsson, B. (1954).** Observations on three slow infections of sheep. Maedi. Paratuberculosis. Rida, a chronic encephalitis of sheep with general remarks on infections, which develop slowly, and some of their special characteristics. *British Veterinary Journal*, 110: 255-270.
- Simons K., & van Meer G. (1988).** Lipid sorting in epithelial cells. *Biochemistry*, 27: 6197–6202.
- Simons, K. & Ikonen, E. (1997).** Functional rafts in cell membranes. *Nature*, 387: 569–572.
- Šiška, E. (2002).** The Stroop Colour-Word Test In Psychology And Biomedicine. *Acta Univ. Palacki.Olomuc, Gymn*, 32: 45-52.
- Squire, L.R. (1992).** Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psych Rev*, 99: 195–231.
- Stahl, N., Baldwin, M.A., Teplow, D.B., Hood, L., Gibson, B.W., Burlingame, A.L., Prusiner, S.B. (1993).** Structural studies of the scrapie prion protein using mass spectrometry and amino acid sequencing. *Biochemistry*, 32: 1991–2002.
- Steele, C.M. (1997).** A threat in the air: How stereotypes shape intellectual identity and performance. *American psychologist*, 6: 613-629.
- Stern, E. & Guthke, J.H. (2001).** *Perspektiven in der Intelligenzforschung*. Lengerich, Berlin, Riga, Rom, Wien, Zagreb: Pabst Science Publisher.
- Stern, W. (1912).** Die psychologischen Methoden der Intelligenzprüfung und deren Anwendung an Schulkinder. Paper presented at the Kongress der Experimentellen Psychologie, Berlin.
- Sternberg R.J., & Powell J.S. (1982).** Theories of Intelligence. In Sternberg, R.J. (Hrsg.). *Handbook of Human Intelligence*. Cambridge: University Press.
- Stoppe, G. (1997).** Demenzen. In Wächtler, C. (Hrsg.), *Diagnose und Differentialdiagnose der Demenz und Demenzerkrankungen*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Süß, H-M. (2001).** Prädikative Validität der Intelligenz im schulischen und außerschulischen Bereich. In Guthke, J. (Hrsg.). *Perspektiven der Intelligenzforschung*. Lengerich: Pabst Science.

- Tahiri-Alaoui, A., Gill, A.C., Disterer, P., James, W. (2004).** Methionine 129 variant of human prion protein oligomerizes more rapidly than the valine 129 variant. *The Journal of Biological Chemistry*, 279: 31390–31397.
- Tai, C.Y., Mysore, S.P., Chiu, C., Schuman E.M. (2007).** Activity-regulated N-cadherin endocytosis. *Neuron*, 54: 771-785.
- Taraboulos, A., Jendroska, K., Serban, D., Yang, S.L., DeArmond, S.J., Prusiner, S.B. (1992).** Regional mapping of prion proteins in brains. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89: 7620–7624.
- Taylor, D.M. (2002).** Current perspectives on bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeld-Jakob disease. *Clin Microbiol Infect*, 8: 332-339.
- Taylor, J.P., Hardy, J., Fischbeck, K.H. (2002).** Toxic Proteins in Neurodegenerative Disease. *Science*, 296: 1991-1995.
- Tewes, U. (1994).** *HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber.
- Thaker, G.K. & Carpenter, W.T. Jr. (2001).** Advances in schizophrenia. *Nat Med*, 7: 667-671.
- Thomann, P.A., Roth, A-S., Dos Santos, V., Toro, P., Essig, M., Schröder, J. (2008).** Apolipoprotein E Polymorphism and Brain Morphology in Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 26: 300–305.
- Thompson, L.A., Tiu, R.D., Detterman, D.K. (1999).** *Differences in heritability across levels of father's occupation*. Poster presented at the annual meeting of the Behavior Genetics Association, Vancouver, British Columbia, Canada.
- Thompson, P., Cannon, T.D., Narr, K.L., van Erp, T., Poutanen, V-P., Huttunen, M., Lönqvist, J., Standertskjöld-Nordenstam, C-G., Kaprio, J., Khaledy, M., Dail, R., Zoumalan, C.I., Toga, A.W. (2001).** Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience*, 4: 1253-1258.
- Thompson, P.M., Cannon, T.D., Narr, K.L., van Erp, T., Poutanen, V-P. (2001).** Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci*, 4: 1253-1258.
- Toga, A.W. & Thompson, P.M. (2005).** Genetics of brain structure and intelligence. *Annu Rev Neurosci*, 28: 1-23.
- Tomba, P. & Friedrich, P. (1998).** Prion proteins as memory molecules: A hypothesis. *Neuroscience*, 86: 1037–1043.

- Tsai, M.T., Su, Y.C., Chen, Y.H., Chen, C.H. (2001).** Lack of evidence to support the association of the human prion gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 6: 74-78.
- Tsai, S.J., Hong, C.J., Yu, Y.W.Y., 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: 13-16.
- Turkheimer, E., Haley, A., Waldron M., D'Onofrio, B., Gottesman L.I. (2003).** Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol Sci*, 14: 623-628.
- Undheim, J.O. & Horn, J.L. (1977).** Critical evaluation of Guilford's Structure-of-Intelligence-Theory. *Intelligence*, 1: 65-81.
- Van Delft, M.F., Huang, D.C. (2006).** How the Bcl-2 family of proteins interact to regulate apoptosis. *Cell Res*, 16: 203-213.
- Vassallo, N., Herms, J., Behrens, C., Krebs, B., Saeki, K., Onodera, T., Windl, O., Kretschmar, H.A. (2005).** Activation of phosphatidylinositol 3-kinase by cellular prion protein and its role in cell survival. *Biochem Biophys Res Commun*, 332: 75-82, 2005.
- Venter, J.C., Adams, M.D., Myers, E.W. et al. (2001).** The sequence of the human genome. *Science*, 291: 1304-1351.
- Vernon, P.E. (1950).** *Structure of Human Abilities*. New York: Barnes and Noble.
- Vernon, P.E. (1965).** Ability factors and environment influences. *Am Psychol*, 20: 723-733.
- Vernon, P.A., Wickett, J.C., Banzana, P.G., Stelmack, R.M. (2000).** The neuropsychology and psychophysiology of human intelligence. In: Sternberg, R.J. (Hrsg.), *Handbook of Intelligence*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Vink, J.M. & Boomsma, D.I. (2002).** Gene finding strategies. *Biol Psychol*, 61: 53-71.
- Visscher, P.M. (2008).** Sizing up human height variation. *Nat Genet*, 40, 489-490.
- Voigtländer, T., Klöppel, S., Birner, P., Jarius, C., Flicker, H., Verghese-Nikolakaki, S., Sklaviadis, T., Guentchev, M., Budka, H. (2001).** Marked increase of neuronal prion protein immunoreactivity in Alzheimer's disease and human prion diseases. *Acta Neuropathol*, 101: 417-423.
- Waggoner, D.J., Drisaldi, B., Bartnikas, T.B., Casareno, R.L., Prohaska, J.R., Gitlin, J.D., Harris, D.A. (2000).** Brain copper content and cuproenzyme activity do not vary with prion protein expression level. *J Biol Chem*, 275: 7455-7458.

- Walter, E.D., Chattopadhyay, M., Millhauser, G.L. (2006).** The affinity of copper binding to the prion protein octarepeat domain: evidence for negative cooperativity. *Biochemistry*, 45: 13083–13092.
- Warrington, E.K. & James, M. (1991).** *Testbatterie für visuelle Objekt-und Raumwahrnehmung. VOSP, Handanweisung.* Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Wechsler, D. (1939).** *The measurement of adult intelligence.* Baltimore: Williams & Wilkins.
- Wechsler, D. (1964).** *Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Textband zum Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene.* Bern: Hans Huber.
- Weis, S., Haybaeck, J., Dulay, J.R., Llenos, I.C. (2008).** Expression of cellular prion protein (PrP^c) in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *J Neural Transm*, 115: 761-771.
- Weise, J., Sandau, R., Schwarting, S., Crome, O., Wrede, A., Schulz-Schaeffer, W., Zerr, I., Bahr, M. (2006).** Deletion of cellular prion protein results in reduced Akt activation, enhanced postischemic caspase-3 activation, and exacerbation of ischemic brain injury. *Stroke*, 37: 1296–1300.
- Westergard, L., Christensen, H.M., Harris, D.H. (2007).** The Cellular Prion Protein (PrP^C): Its Physiological Function and Role in Disease. *Biochim Biophys Acta*, 1772: 629–644.
- Whittington, M.A., Sidle, K.C., Gowland, I., Meads, J., Hill, A.F., Palmer, M.S., Jefferys, J.G., Collinge, J. (1995).** Rescue of neurophysiological phenotype seen in PrP null mice by transgene encoding human prion protein. *Nat Genet*, 9: 197–201.
- Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, Mackenzie J, Estibeiro K, Green AJ, Knight RS. (2000).** Diagnosis of New Variant Creutzfeld-Jakob Disease. *Ann Neurol*, 47: 575–582.
- Wilson, R.S., Schneider, J.A., Barnes, L.L., Beckett, L.A., Aggarwal, N.T., Cochran, E.J., Berry-Kravis, E., Bach, J., Fox, J.H., Evans, D.A., Bennett, D.A. (2002).** The Apolipoprotein E ϵ 4 Allele and Decline in Different Cognitive Systems During a 6-Year Period. *Arch Neurol*, 59: 1154-1160.
- Wittchen, H.-U., Safl, H. Zaudig, M. (1996).** *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV.* Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. Fydrich, T. (1997).** *SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II, Handanweisung.* Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Woodcock, R.W. (1990).** Theoretical foundations of the WJ-R measures of cognitive ability. *J Psychoeduc Assess*, 8: 231-258.

- Wright, M., De Geus, E., Ando, J., Luciano, M., Posthuma, D., Ono, Y., Hansell, N., Van Baal, C., Hiraishi, K., Hasegawa, T., Smith, G., Geffen, G., Geffen, L., Kanba, S., Miyake, A., Martin, N., Boomsma, D. (2001).** Genetics of Cognition: Outline of a Collaborative Twin Study. *Twin Research*, 4: 48-56.
- Wuthrich, K., & Riek, R. (2001).** Three-dimensional structures of prion proteins. *Adv Protein Chem*, 57: 55-82.
- Yuan, J. & Yankner, B. (2000).** Apoptosis in the nervous system. *Nature*, 407: 802-809.
- Zanata, S.M., Lopes, M.H., Mercadante, A.F., Hajj, G.N., Chiarini, L.B., Nomizo, R., Freitas, A.R., Cabral, A.L., Lee, K.S., Juliano, M.A., de Oliveira, E., Jachieri, S.G., Burlingame, A., Huang, L., Linden, R., Brentani, R.R., Martins, V.R. (2002).** Stress-inducible protein 1 is a cell surface ligand for cellular prion that triggers neuroprotection. *EMBO J*, 21: 3307–3316.
- Zimbardo, P.G., Gerrig R.J. (2008).** *Psychologie* (18. aktual. Auflage). München, Boston, San Francisco, Harlow, Don Mills, Sydney, Mexico City, Madrid, Amsterdam: Pearson Studium.
- Zimmerman, I.L., Woo-Sam, J.W., Glasser, A.J. (1973).** *Clinical Interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale*. New York: Grune & Stratton.
- Zimmermann K., Turecek P.L., Schwarz H.P. (1999).** Genotyping of the prion protein gene at codon 129. *Acta Neuropathologica*, 97: 355-358.
- Zollner, S. & Pritchard, J.K. (2007).** Overcoming the winner's curse: estimating penetrance parameters from case-control data. *Am J Hum Genet*, 80: 605–615.
- Zomosa-Signoret, V., Arnaud, J.D. Fontes, P., Alvarez-Martinez, M.T., Liautard, J.P. (2008).** Physiological role of the cellular prion protein. *Vet Res*, 39: 09.
- Zou, W.Q. & Gambetti, P. (2007).** Prion: the chameleon protein. *Cell Mol Life Sci*, 64: 3266-3270.

8 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H.-J Möller bedanken, der mir die Möglichkeit gab, diese Dissertation in der von Ihm geleiteten Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchführen zu dürfen.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu, der es mir ermöglichte, diese Promotionsarbeit in seiner Arbeitsgruppe für Molekulare und Klinische Neurobiologie zu erstellen.

Im besonderen Maße möchte ich mich bei Frau Diplompsychologin Ina Giegling für die herausragende Betreuung, Hilfestellung bei der statistischen Auswertung und Unterstützung bei allgemeinen Fragen bedanken.

Einen besonderen Dank möchte ich Frau Dr. biol. Annette Hartmann für ihr außerordentliches Arrangement zukommen lassen, die mir stets hilfreich bei labortechnischen, genetischen sowie literarischen Fragen beiseite stand und wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Ebenso gilt mein Dank meiner Arbeitsgruppe, die mich durch guten Teamgeist und Anteilnahme unterstützt und diese Arbeit erst ermöglichte. Besonders möchte ich hier Toni Gietl und Gabi Scheerer hervorheben, die mir unentwegt mit praktischen Rat bei Einarbeitung und labortechnischen Angelegenheiten behilflich waren.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Probanden, die durch ihre Zeit und Arrangement diese Studie erst ermöglichten.

Ein herzlicher Dank gilt zudem meiner Familie und meinen Freunden, die mich immer wieder bestärkt und ermutigt haben und durch unermüdliche Hilfestellungen diese Arbeit erst ermöglichten.

Der finale Dank gilt Alex Collins, die viele Anregungen und Korrekturvorschläge beisteuerte und somit zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.