Aus der Klinik und Poliklink für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

Der Einfluss genetischer Variationen im GAD2-Gen auf kognitive Phänotypen

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

vorgelegt von
Tobias Schön

aus
Wasserburg am Inn

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dan Rujescu
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Walter Zieglgänsberger
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	20. 10. 2009

Gewidmet meinen Eltern und
meinem verstorbenen Bruder Hansi.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung 1
2 Einleitung 3
2.1 Intelligenz und kognitive Fähigkeiten 3
2.1.1 Die Strukturmodelle der Intelligenz 5
2.1.2 Die pluralistischen Konzeptionen der Intelligenz 9
2.1.3 Messung der Intelligenz 10
2.2 Genetik und kognitive Fähigkeiten 13
2.2.1 Familienstudien 13
2.2.2 Adoptionsstudien 14
2.2.3 Zwillingsstudien 15
2.2.4 Vererbbarkeit kognitiver Fähigkeiten 16
2.2.5 Entwicklungsabhängige Veränderung der Erblichkeit 16
2.2.6 Molekulargenetische Aspekte 18
2.2.7 Kopplungsstudie zum Thema kognitive Phänotypen 20
2.2.8 Assoziationsstudien zum Thema kognitive Phänotypen 20
2.3 Das GABAerge System 23
2.3.1 GABA als hemmender Neurotransmitter 23
2.3.2 GABA-Rezeptoren 24
2.4 Glutamatdecarboxylase 65 und die Synthese von GABA 29
2.4.1 Glutamatdecarboxylase als für die GABA-Synthese verantwortliches Enzym 29
2.4.2 GAD1 und GAD2: zwei Gene, die für die Glutamatdecarboxylasen 65 und 67 codieren 31
2.4.3 Proteinstrukturen der Glutamatdecarboxylasen 65 und 67 33
2.4.4 Glutamatdecarboxylase 65 und Glutamatdecarboxylase 67: zwei Enzyme mit gleicher Funktion, aber unterschiedlichen Eigenschaften 35
2.5 Die Rolle von Glutamatdecarboxylase 65 und GABA im Hinblick auf neurologische Aspekte 40
2.5.1 Die neurologische Bedeutung von GABA 40
2.5.2 Die Bedeutung von GABA bzw. der GABA-Rezeptoren im Bereich psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen 43
2.5.3 Die neurologische Bedeutung von Glutamatdecarboxylase 65 46
2.5.4 Die Bedeutung der Glutamatdecarboxylase 65 im Bereich psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen 49
2.6 GAD2 als Kandidatengen für kognitive Eigenschaften 54
2.7 Fragestellung 55

3 Material und Methoden 56
3.1 Durchführung der Studie 56
3.1.1 Einverständniserklärung 56
3.1.2 Kriterien für die Studienteilnahme 56
3.2 Klinisches Interview 57
3.2.1 Körperliche Untersuchung 58
3.2.2 Mini-Mental State Test 58
3.2.3 Strukturiertes klinisches Interview I und II 59
3.2.4 Family History Assessment Module 60
3.2.5 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar 60
3.3 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) 61
3.3.1 Der Verbalteil 63
3.3.2 Der Handlungsteil 66
3.3.3 Testauswertung 68
3.4 Analyse der Polymorphismen rs913964 und rs1330581 im GAD2-Gen 69
3.4.1 DNA-Extraktion 69
3.4.2 Bestimmung der DNA-Konzentration 71
3.4.3 Genotypisierung mittels SNP-Microarrays 74
3.4.4 Untersuchte Polymorphismen 79
3.5 Statistische Auswertung 80
4 Ergebnisse 82
4.1 Analyse des GAD2-Polymorphismus rs913964 82
4.1.1 Genotyp rs913964 83
4.1.2 Allel rs913964 85
4.2 Analyse des GAD2-Polymorphismus rs1330581 88
4.2.1 Genotyp rs1330581 88
4.2.2 Allel rs1330581 91
5 Diskussion 94
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 94
5.2 Diskussion der Methoden 95
5.3 Diskussion der Ergebnisse 107
6 Abkürzungen und Fachbegriffe 119
7 Literaturverzeichnis 122
8 Danksagung 148
9 Lebenslauf 149

1 Zusammenfassung

Es ist anzunehmen, dass genetische Faktoren einen Großteil der kognitiven Fähigkeiten eines Menschen beeinflussen. Hereditätsschätzungen gehen von etwa 50% aus. Einzelne Polymorphismen innerhalb verschiedener Gene können dabei Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben.
In dieser Arbeit wurden die Polymorphismen rs913964 und rs1330581 innerhalb des GAD2-Gens auf eine Assoziation mit Intelligenz untersucht.

Das GAD2-Gen, welches für das Enzym Glutamatdecarboxylase 65 codiert, wird insbesondere in Nervenzellen des Gehirns exprimiert.
Die von der Glutamatdecarboxylase 65 synthetisierte γ-Aminobuttersäure, GABA, stellt den wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Zentralnervensystem dar und übernimmt bedeutende Aufgaben bei der Entwicklung des Nervensystems sowie bei der Weiterleitung und Regulierung von sensorischen und motorischen Signalen.
Verschiedene Ergebnisse aus Tierversuchen sowie neurologische und psychiatrische Erkenntnisse lassen auf eine bedeutende Rolle der Glutamatdecarboxylase 65 im Hinblick auf GABAerge, synaptische Vorgänge im menschlichen Gehirn schließen. Eine Beteiligung des Enzyms an der Entwicklung kognitiver Fähigkeiten beim Menschen kann somit in Erwägung gezogen werden.
Für Polymorphismen im GAD1-Gen, das für eine andere Isoform der Glutamatdecarboxylase codiert, wurden bereits Assoziationen zu unterschiedlichen kognitiven Phänotypen erstellt.

Mit 286 neuropsychiatrisch gesunden, deutschstämmigen Probanden aus München wurde der *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991* durchgeführt. Die Genotypisierung der Polymorphismen erfolgte mit Hilfe eines SNP-Microarrays.

Für den Polymorphismus rs913964 wurde bei den Untertests Rechnerisches Denken und Figurenlegen ein Zusammenhang mit der Allelverteilung nachgewiesen. Dem G-Allel konnten dabei jeweils bessere Ergebnisse zugeschrieben werden als dem A-Allel. Für den Untertest Rechnerisches Denken zeigte die Assoziation einen signifikanten Unterschied und für den Untertest Figurenlegen einen Trend.

Die Analyse des Polymorphismus rs1330581 erbrachte einen Trend für die Assoziation der Genotypverteilung mit Werten des Handlungs-IQs und einen signifikanten Unterschied für die Rohwerte aus dem Untertest Bilderordnen. Dabei schnitten Personen mit dem heterozygoten Genotyp A/G besser ab als solche mit den homozygoten Genotypen A/A und G/G. Personen mit dem Genotyp G/G erzielten die schlechtesten Leistungen.
Zudem konnte, ähnlich wie für den Polymorphismus rs913964, ein deutlicher Trend für die Assoziation der Allelverteilung mit den Ergebnissen aus dem Untertest Rechnerisches Denken ermittelt werden. G-Allelträger erzielten hierbei bessere Ergebnisse als A-Allelträger.

Die Assoziation zweier Polymorphismen im GAD2-Gen mit kognitiven Leistungen in einer deutschen Stichprobe weist somit auf eine Mitbeteiligung dieses Gens an der Ausbildung von Intelligenz hin.

Beide analysierten Polymorphismen liegen auf Introns innerhalb des GAD2-Gens. Folglich handelt es sich hierbei um keine funktionellen Polymorphismen. Als denkbare Ursachen für eine quantitative oder funktionelle Veränderung der Glutamatdecarboxylase 65 kommen verändertes Spleißen, die mögliche Lage in *Linkage Disequilibrium* zu einem bisher nicht untersuchten, funktionellen Polymorphismus oder ein unterschiedlicher Expressionsgrad durch Beeinflussung der DNA-Bindungsaffinität zu regulatorischen Proteinen in Frage.
Ein Mangel oder eine Fehlfunktion von GAD65 würde in Folge einer reduzierten GABA-Synthese bzw. -Freisetzung zu einer gestörten Feinregulation der inhibitorischen Signalübertragung an sensorischen und motorischen Schaltstellen führen. Die postnatale Reifung der Gehirnwindungen, die neuronale Migration, die Zelldifferenzierung und die Synaptogenese sind ebenfalls abhängig von GAD65 bzw. GABA.
Veränderungen der Expression oder der Funktion des Enzyms könnten somit Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten haben.

2 Einleitung

Es ist davon auszugehen, dass genetische Grundlagen zu einem großen Teil an der Intelligenz eines Menschen beteiligt sind (Plomin et al. 1999). Da eine Vielzahl der menschlichen Gene im Gehirn exprimiert wird, ist auch die Anzahl der Kandidatengene, die an der Ausbildung kognitiver Fähigkeiten beteiligt sein könnten, sehr groß (de Geus et al. 2001; Plomin & Craig 2001).
Des Weiteren tragen Umweltfaktoren, wie z. B. das familiäre und soziale Umfeld, die Schulbildung und berufliche Ausbildung oder Lebensereignisse wie Krankheiten oder Unfälle zur Varianz von Intelligenz bei (Chipuer et al. 1990).

Es gibt auch Hinweise dafür, dass sich Effekte aus der Umwelt auf kognitive Fähigkeiten je nach Genotyp unterschiedlich auswirken können. Dies wird als Genotyp-Umwelt-Interaktion bezeichnet (Cooper & Zubek 1958). So zeigte beispielsweise eine Studie aus den USA, dass die Intelligenz von Jugendlichen aus ärmeren Familien stärker von Umweltfaktoren beeinflusst wird, während sich bei Jugendlichen aus wohlhabenderen Familien genetische Faktoren deutlicher auswirken (Harden et al. 2007).

Bei Intelligenz handelt es sich also um einen sehr komplexen Phänotyp mit polygener und multifaktorieller Genese.

2.1 Intelligenz und kognitive Fähigkeiten

Der Begriff Intelligenz (lat. *intelligentia*: Einsicht, Verständnis) wird in der Fachliteratur auf verschiedene Art und Weise definiert (Tab. 1, S. 4).

Tab. 1: Intelligenzdefinitionen

Jahr	Autor	Definition
1905	Binet	Intelligenz ist die Art der Bewältigung einer aktuellen Situation… gut urteilen, gut verstehen und gut denken.
1911	Stern	Intelligenz ist eine durchaus formale Eigenschaft: Sie bezieht sich auf eine Fähigkeit, die Geistesbewegung jeweiligen neuen Aufgaben anpassen zu können.
1923	Boring	Intelligenz ist das, was Intelligenztests messen.
1957	Hofstätter	Intelligenz ist das Ensemble von Fähigkeiten, das den innerhalb einer bestimmten Kultur Erfolgreichen gemeinsam ist.
1964	Groffmann	Intelligenz ist die Fähigkeit des Individuums, anschaulich oder abstrakt in sprachlichen, numerischen oder raum-zeitlichen Beziehungen zu denken.
1964	Wechsler	Intelligenz ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit eines Individuums, zweckgebunden zu handeln, rational zu denken und effizient mit seiner Umgebung zu interagieren.
1965	Rohracher	Intelligenz ist der Leistungsgrad der psychischen Funktionen bei ihrem Zusammenwirken in der Bewältigung neuer Situationen.
2001	Stern	Intelligenz kann als das Potential eines Menschen verstanden werden, Lern- und Bildungsangebote zur Aneignung von Wissen zu nutzen.

Intelligenz muss als komplexes Konstrukt betrachtet werden, das eine Vielzahl von kognitiven Teilfähigkeiten subsumiert und nicht gänzlich durch Explizitdefinitionen gefasst werden kann (Brocke & Beauducel 2001). Viele Theorien beschäftigen sich mit der Frage, ob Intelligenz als umfassende Fähigkeit beschrieben werden kann oder sich vielmehr aus verschiedenen spezifischen Fähigkeiten zusammensetzt (Ziegler & Heller 2001; Myers 2005).

Auf ähnliche Art und Weise wird in der Literatur auch der Begriff Kognition (lat. *cognitio*: Erkennen) definiert. Mit dem Terminus Kognition wird eine Vielzahl unterschiedlicher Themen, wie z. B. Gedächtnis, Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Mustererkennung, Bewusstsein, Wissensrepräsentation, Sprache und Denken, assoziiert. Dabei ist all diesen Phänomenen gemein, dass sie die Operation von Intelligenz voraussetzen, zumindest dann, wenn hierfür die Intelligenzdefinition von Wechsler (siehe Tab.1) als Grundlage dient. Kognition bezieht sich also auf die Eigenschaften des mentalen Systems, die der Intelligenz oder die intelligentem Verhalten unterliegen (Frensch 2006).

2.1.1 Die Strukturmodelle der Intelligenz

Intelligenz wird zum einen auf eine messbare Größe reduziert, aber auch nach verschiedenen Komponenten differenziert, die einzeln erfasst werden sollen. Zum Teil werden auch mehrere unterscheidbare Arten der Intelligenz festgelegt (pluralistische Konzeptionen der Intelligenz). Die Grundlage für die Strukturmodelle der Intelligenz (Tab. 2) stellt die Methode der Faktorenanalyse dar. Eine Vielzahl an wechselseitig korrelierten Variablen wird in einer verschiedenen Anzahl an Faktoren zusammengefasst (Sternberg & Powell 1982).

Tab. 2: Strukturmodelle der Intelligenz

Jahr	**Autor(en)**	**Modell**
1904	Spearman	Zwei-Faktoren-Modell
1938	Thurstone	Sieben-Faktoren-Modell
1963	Cattell	Hierarchisches Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz
1964	Wechsler	Hierarchisches Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz
1965	Vernon	Hierarchisches Modell
1967	Guilford	*structure-of-intellect*-Modell
1982	Jäger	Berliner Intelligenzstrukturmodell

In den Neurowissenschaften wird Intelligenz als generelle kognitive Fähigkeit *g* definiert (Toga & Thompson 2005). Die Zwei-Faktoren-Theorie nach Charles Spearman besteht aus dem Generalfaktor der Intelligenz, dem *g*-Faktor (*general intelligence*), der als Ausdruck der allgemeinen Intelligenz die Grundlage jeder Intelligenzleistung darstellt, und aus mehreren speziellen Faktoren, den *s*-Faktoren, als bereichsspezifische Fähigkeiten (Spearman 1904). So werden bei den meisten Intelligenztests sowohl Punktwerte für die Einzelleistungen (*s*-Faktoren) als auch ein Punktwert für den Gesamttest (*g*-Faktor) berechnet (Amelang & Bartussek 2001).

Alfred Binet und Théophile Simon betrachteten Intelligenz als ein Bündel vieler Einzelfähigkeiten, obwohl ihr Test Intelligenz als etwas Einheitliches und Ganzes darstellte (Binet & Simon 1904).
In Louis Leon Thurstones Sieben-Faktoren-Modell wird die Existenz eines Generalfaktors negiert und sieben selbstständige Intelligenzbereiche als Primärfaktoren definiert: *perceptual speed* (Auffassungsgeschwindigkeit), *number*

facility (Umgang mit Zahlen), *word fluency* (Wortflüssigkeit), *verbal comprehension* (Sprachverständnis), *spatial visualization* (Raumvorstellung), *associative memory* (Assoziationsgedächtnis) und *induction* bzw. *reasoning* (schlussfolgerndes Denken) (Thurstone 1938; Thurstone & Thurstone 1941). Mit Hilfe seiner *Multiplen Faktorenanalyse* filterte Thurstone aus den Interkorrelationen der Intelligenztests eine minimale Anzahl unabhängiger Faktoren aus (Amelang & Bartussek 2001).

Von verschiedenen Vertretern wird die Existenz eines *g*-Faktors bestätigt (Cattell 1971; Eysenck 1979), während andere die Gruppenfaktor-Theorie bevorzugen (Pawlik 1966). In Folge der widersprüchlichen Theorien von Spearman und Thurstone wurden als Synthese hierarchische Modelle entwickelt.

Raymond Bernard Cattel unterscheidet in seinem hierarchischen System zwischen fluider und kristalliner Intelligenz. Als *fluid general Intelligence (g_f)* wird die Fähigkeit bezeichnet, neuen Situationen oder Problemen gerecht zu werden, ohne dass es dazu früherer Lernerfahrungen in größerem Umfang bedarf; es handelt sich um das logische Denkvermögen. Bei der *crystallized general Intelligence (g_c)* geht es um kognitive Fähigkeiten, in denen sich die angehäuften Effekte vorangegangenen Lernens kristallisiert und verfestigt haben (Cattell 1963; Cattell 1971). Die Messung von g_c hat substanzielle Ähnlichkeit mit der Erhebung von sechs Primärfaktoren Thurstones; g_c repräsentiert Interessen und Möglichkeiten zur Aneignung von Fakten-Wissen im Bildungsbereich. Die Dimension g_f fasst mehrere traditionelle Fähigkeitsmaße zusammen und kann so mit Spearmans *g* gleichgesetzt werden (Amelang & Bartussek 2001).

David Wechsler erstellte das hierarchische Strukturmodell mit drei Ebenen und der allgemeinen Intelligenz *g* an der Spitze (Tewes 1994). Die allgemeine Intelligenz wird in die verbale Intelligenz und in die Handlungsintelligenz unterteilt; diese wiederum setzen sich aus mehreren speziellen Fähigkeiten zusammen (Conrad 1983) (Abb. 1).

Allgemeine Intelligenz g									
Verbale Intelligenz v					Handlungsintelligenz p				
sv1	sv2	sv3	sv4	sv5	sp1	sp2	sp3	sp4	sp5

Abb. 1: Wechslers Intelligenzstrukturmodell

Das hierarchische Modell von Philip E. Vernon gibt eine hierarchische Ordnung von Intelligenzfaktoren auf vier Ebenen wieder.
Ebene I wird durch den *g*-Faktor dargestellt, der somit an der Spitze der Hierarchie steht. Je niedriger der Rang der Faktoren in der Hierarchie, desto weniger allgemein sind auch die Faktoren. Der *g*-Faktor besitzt also die höchste Allgemeinheit.
Auf Ebene II befinden sich die *major group factors*, die Hauptgruppenfaktoren: *v:ed* (*verbal-educational*) und *k:m* (*spatial and motor abilities*).
Den Hauptgruppenfaktoren werden auf Ebene III jeweils *minor group factors*, Nebengruppenfaktoren, untergeordnet, welche einen spezifischen Fähigkeitsbereich widerspiegeln, wie z. B. linguistische, literarische, motorische und mathematische Fähigkeiten oder räumliches Vorstellungsvermögen.
Auf Ebene IV befinden sich nur noch die den betreffenden Test kennzeichnenden Faktoren (Vernon 1950; Vernon 1965).

Hierarchische Modelle gelten als eine Art Kompromiss zwischen der Zwei-Faktoren-Theorie nach Spearman und dem Sieben-Faktoren-Modell nach Thurstone. So kann hier ein starker *g*-Faktor mit untergeordneten Gruppenfaktoren hervorgehoben werden; genauso können aber mit geringerer Gewichtung von *g* auch Gruppenfaktoren betont werden (Amelang & Bartussek 2001).

Joy Paul Guilford wendet sich in seinem *structure-of-intellect*-Modell von den hierarchischen Modellvorstellungen ab. Er stellt einen dreidimensionalen Matrixraum mit allen denkbar möglichen Intelligenzfaktoren dar, die sich aus den drei Parametern *content* (Inhalt), *operation* (Operation) und *product* (Produkt) zusammensetzen.
Die Kategorie der Inhalte gibt die Art der Darstellung einer Aufgabe oder von Informationen wieder. Sie umfasst vier Bereiche: figural (F; Darstellung in konkreter, figuraler Form), symbolisch (S; Darstellung in Zeichen), semantisch (M; Darstellung in Form von Begriffen oder theoretischen Konstrukten) und Verhalten (B; alle nonverbalen oder nonfiguralen Darstellungen).
Als Operation kann der Vermittlungsprozess zwischen dem zu bearbeitenden Inhalt und dem Produkt verstanden werden. Es gibt fünf unterschiedliche Operationen: Kognition (C; Begreifen oder Verständnis), Gedächtnis (M; die Speicherung von Informationen), divergente Produktion (D; die Entwicklung von logischen Möglichkeiten aus vorgegebenen Informationen, wobei die Betonung auf einer

Vergrößerung des Ergebnisses liegt), konvergente Produktion (N; die Entwicklung logischer Notwendigkeiten aus vorgegebenen Informationen mit dem Ziel, die einzige oder beste Lösung zu finden) und Evaluation (E; der Vergleich von Informationen nach logischen Kriterien).

Daraus ergeben sich sechs Produktarten: Einheiten (U; relativ umschriebene Informationen mit „Ding“-Charakter), Klassen (C; Sätze von Informationen, die so nach ihren gemeinsamen Eigenschaften eingeteilt wurden), Beziehungen (R; Zusammenhänge zwischen Informationen, die auf entsprechenden Variablen oder Kontaktpunkten basieren), Systeme (S; organisierte oder strukturierte Ansammlungen von zusammenhängenden oder miteinander interagierenden Informationen), Transformationen (T; verschiedenartige Veränderungen von bekannter Information) und Implikationen (I; Erwartungen, Antizipationen und Vorhersagen) (Guilford 1967).

Durch die Kombination dieser Bereiche können insgesamt 120 (4 x 5 x 6) gleichberechtigte und voneinander unabhängige Faktoren gebildet werden, die zusammengesetzt oft als Würfel dargestellt werden (Abb. 2). Bereits 1967 hielt Guilford 98 dieser Faktoren für identifiziert. Durch Aufspaltung der Kategorie „figuraler Inhalt“ in die Kategorien „auditiver Inhalt“ und „visueller Inhalt“ erfolgte gar eine Ausdehnung des Würfels auf 150 Zellen (Funke 2006). Der Nachweis der Unabhängigkeit dieser 120 Faktoren ist jedoch praktisch fast nicht möglich, da hierfür ein immenser Aufwand hinsichtlich Testzeit und Versuchspersonen zu erbringen wäre (Undheim & Horn 1977).

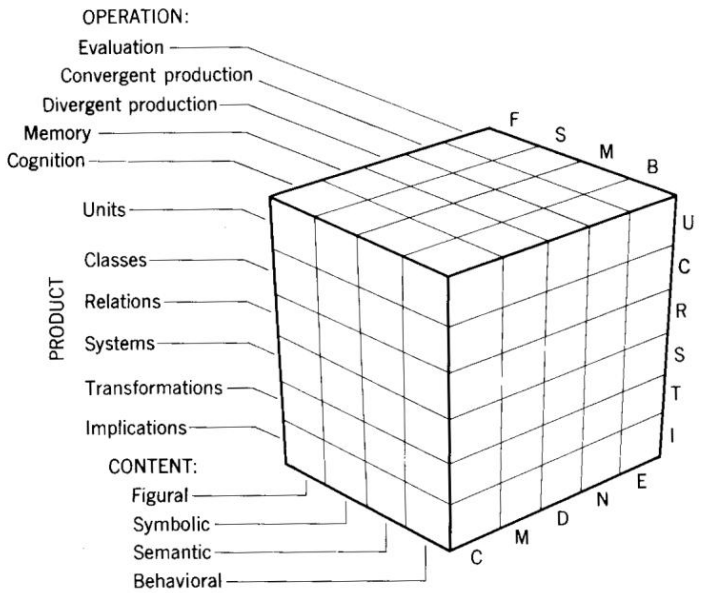

Abb. 2: *Structure-of-intellect*-Modell (Guilford 1967)

Das Berliner Intelligenzstrukturmodell nach Adolf Otto Jäger (Abb. 3) ist hierarchisch und bimodal strukturiert. An der Spitze der Hierarchie steht die allgemeine Intelligenz (*g*) als Integral sämtlicher intellektuellen Fähigkeiten. Auf der Ebene darunter werden sieben hochgradig generelle Hauptkomponenten bzw. -faktoren beschrieben, die sich als Leistungsklassen auf zwei Modalitäten verteilen.
Zu den operativen Einheiten gehören Bearbeitungsgeschwindigkeit (B), Gedächtnis (G), Einfallsreichtum (E) und Verarbeitungskapazität (K).
Demgegenüber stehen drei inhaltsgebundene Einheiten: verbal-sprachgebundenes Denken (V), numerisch-zahlengebundenes Denken (N) und figural-bildhaftes Denken (F) (Jäger 1982).

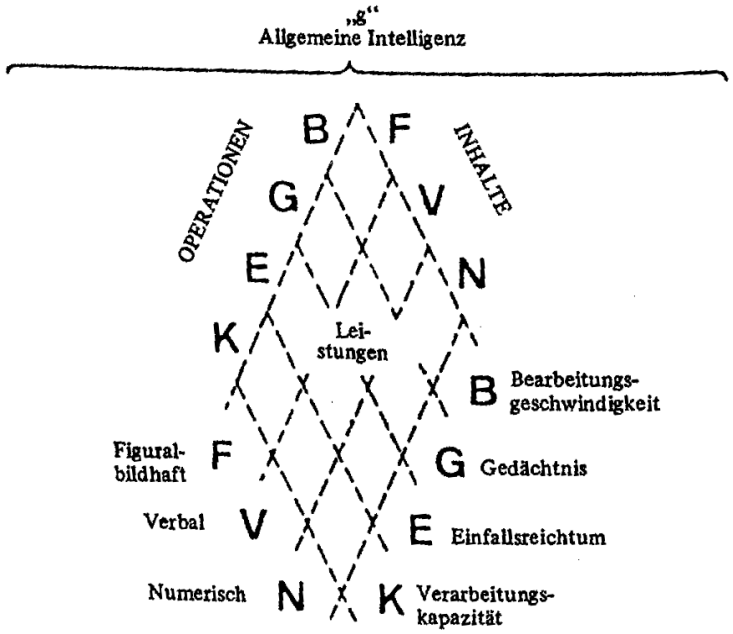

Abb. 3: Berliner Intelligenzstrukturmodell (Jäger 1982)

Im geschilderten Berliner Intelligenzstrukturmodell werden Elemente aus den Modellen von Spearman, Thurstone und Guilford vereinigt (Amelang & Bartussek 2001). Wie bei Guilfords Modell handelt es sich auch hierbei um ein Kreuzklassifikationsmodell. Es gibt jedoch keine unabhängigen Primärfaktoren, sondern multifaktoriell bedingte Leistungsvariablen (Jäger 1982).

2.1.2 Die pluralistischen Konzeptionen der Intelligenz

Pluralistische Konzeptionen subsumieren eine Vielzahl menschlicher Fähigkeiten unter dem Begriff Intelligenz. Es soll möglichst das gesamte Spektrum menschlicher Intelligenz abgebildet werden (Stern & Guthke 2001).

Die triarchische - dreiteilige - Intelligenztheorie von Robert Sternberg umfasst drei Arten von Intelligenz: analytische, kreative und praktische Intelligenz (Sternberg 1985).
Analytische Intelligenz liefert die grundlegenden informationsverarbeitenden Fähigkeiten zur Bewältigung der Aufgaben des Alltags. Sie ist durch die Komponenten oder geistigen Prozesse definiert, die dem Denken und Lösen von Problemen zugrunde liegen.
Kreative Intelligenz erfasst die Fähigkeit, mit neuen Aufgaben und auch mit Routineaufgaben umzugehen.
Die praktische Intelligenz spiegelt sich in der Koordination von Alltagsanforderungen wider und umfasst folgende Fähigkeiten: Anpassung an neue und veränderte Umstände (Kontexte), Identifikation geeigneter Umstände und bedarfsgerechte Gestaltung der Umwelt. Umgangssprachlich wird diese Art von Intelligenz mitunter etwas abwertend auch als Bauernschläue bezeichnet (Gerrig & Zimbardo 2008).

Howard Gardner erwähnt acht Intelligenzen, deren Wertschätzung je nach Gesellschaft variiert: logisch-mathematische Intelligenz, linguistische Intelligenz, naturalistische Intelligenz, musikalische Intelligenz, räumliche Intelligenz, kinästhetische Intelligenz, interpersonale Intelligenz und intrapersonale Intelligenz (Gardner 1983). In westlichen Gesellschaften sind insbesondere die logisch-mathematische und die linguistische Intelligenz von großer Bedeutung (Gerrig & Zimbardo 2008).

2.1.3 Messung der Intelligenz

Der erste Bericht über einen funktionsfähigen Intelligenztest wurde 1904 von Alfred Binet und Théophile Simon veröffentlicht, nachdem diese versuchten, einen objektiven Test zur Klassifikation von altersgerecht entwickelten Kindern und von solchen mit Entwicklungsstörungen zu entwickeln (Binet & Simon 1904). Zur Messung der Intelligenz entwarfen Binet und Simon in Auftrag des französischen Erziehungsministers altersgerechte Aufgaben, die die Leistungsfähigkeit der Kinder möglichst unabhängig von den jeweiligen Lebensumwelten erfassten und deren Ergebnisse einfach und objektiv ausgewertet werden konnten. Die individuellen Leistungen der Kinder wurden mit dem Durchschnitt gleichaltriger Kinder verglichen,

so dass das Testergebnis als Intelligenzalter bezeichnet wurde. Je nach Ergebnis konnte das Intelligenzalter über, unter oder entsprechend dem Lebensalter des Testteilnehmers liegen. Binet betrachtete das Testergebnis jedoch nicht als Maßstab für die angeborene Intelligenz, sondern als gegenwärtige Leistung (Myers 2005). Eine Differenz zwischen Intelligenzalter und Lebensalter wirkt sich beim Kleinkind wesentlich gravierender aus als beim Jugendlichen (Toga & Thompson 2005).

Der Begriff des Intelligenzquotienten wurde erstmalig von William Stern (1911) erwähnt. Er definierte ihn als Verhältnis zwischen Intelligenzalter und Lebensalter - mit dem Faktor 100 als Zusatz zur Vermeidung von Nachkommastellen:

IQ = (Intelligenzalter / Lebensalter) x 100

Ein IQ von 100 bedeutet ein dem Lebensalter entsprechendes Intelligenzalter (Myers 2005). Im Vergleich zum Maß des Intelligenzalters weist der Intelligenzquotient einen bedeutenden Vorteil auf. So bietet der Intelligenzquotient einen altersunabhängigen Bewertungsmaßstab. Als Schwachpunkt erwies sich jedoch die Intelligenzmessung bei erwachsenen Personen, deren intellektuelle Leistung einen Scheitelpunkt im Alter von 20 bis 25 Jahren erreichte und sich anschließend langsam verminderte. Durch die gleichzeitige Zunahme des Lebensalters entstanden bei älteren Menschen extrem niedrige Intelligenzquotienten (Amelang & Bartussek 1997).

Mittlerweile werden Intelligenzquotienten angepasst an alle Altersgruppen berechnet, indem die Ergebnisse direkt mit dem Durchschnittsergebnis von anderen Personen des gleichen Alters verglichen werden (Myers 2005). Ungefähr 68% der Bevölkerung weisen einen IQ-Wert zwischen 85 und 115 auf. Von Hochbegabung spricht man bei einem IQ von über 130; bei einem IQ von unter 70 liegt eine Minderbegabung vor. Solche hohen bzw. niedrigen Werte werden jeweils nur von etwa 2-3% der Bevölkerung erreicht (Ziegler & Heller 2001). Dementsprechend zeigt sich auch die Verteilungskurve der IQ-Werte, die die Anzahl der Personen für den jeweiligen IQ-Wert aufzeichnet: Während die größte Erhebung im Bereich zwischen 90 und etwa 112 liegt, läuft die Kurve sowohl in Richtung niedere IQ-Werte als auch zu den überdurchschnittlichen Intelligenzquotienten hin flach aus. Je weiter der IQ-Wert von

100 abweicht, desto kleiner ist auch die Gruppe der Personen, die mit diesem Intelligenzquotienten ausgestattet sind (Abb. 4).

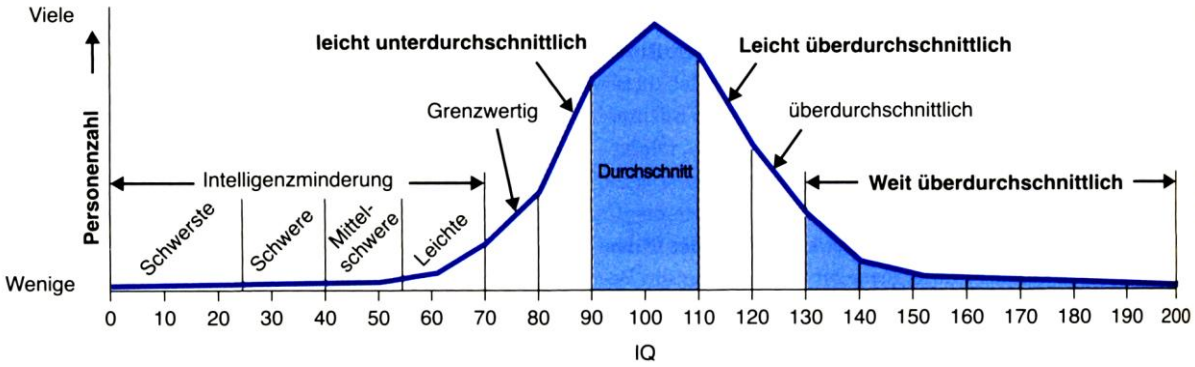

Abb. 4: IQ-Werte-Verteilung (Gerrig & Zimbardo 2008)

Im Jahre 1939 veröffentlichte David Wechsler vom New Yorker Bellevue-Krankenhaus die Wechsler-Bellevue-Intelligenzskala, die aus einer Kombination von verbalen und handlungsbezogenen Untertests erstellt wurde. So konnte zusätzlich zum Gesamt-Intelligenzquotienten auch ein Verbal-IQ und ein Handlungs-IQ berechnet werden. 1955 erfolgten einige Veränderungen und damit auch die Umbenennung in *Wechsler Adult Intelligence Scale* (*WAIS*) (Gerrig & Zimbardo 2008), deren deutsche Standardisierung nach Hardesty und Lauber als Hamburg-Wechlser-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) von Bondy herausgegeben wurde (Hiltmann 1977). Eine überholte deutsche Ausgabe erschien 1991 als HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991) und kann als Standardtest für die allgemeine Intelligenz bewertet werden (Tewes 1994). In Deutschland ist er das am häufigsten benutzte Testverfahren zur Intelligenzdiagnostik (Steck 1997; Myers 2005). Der HAWIE-R kann für Personen ab 16 Jahren verwendet werden; für Kinder wurden separate Tests entwickelt (HAWIK-IV: Hamburg-Wechlser-Intelligenztest für Kinder - IV; HAWIVA-III: Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter - III), ebenfalls in Anlehnung an entsprechende amerikanische Ausgaben (Gerrig & Zimbardo 2008). 1997 wurde die *Wechsler Adult Intelligence Scale® - Third Edition (WAIS®-III)* herausgegeben (Wechsler 1997); die deutsche Version folgte 2006 mit dem HAWIE-III (Blöink 2006).

Intelligenzquotienten gelten als valide Prädikatoren für Leistungen im schulischen und universitären Bereich sowie für den beruflichen Erfolg (Brody 1997; Gottfredson 1997).

2.2 Genetik und kognitive Fähigkeiten

Die Verhaltensgenetik befasst sich mit dem Einfluss genetischer Anlagen auf das Verhalten von Lebewesen. Eines der bestuntersuchten Gebiete der Verhaltensgenetik ist dabei die Vererbbarkeit allgemeiner kognitiver Fähigkeiten (Plomin et al. 1999). Bereits ein Jahr vor Gregor Mendels Veröffentlichungen seines Aufsatzes über die Vererbungstheorie publizierte Francis Galton 1865 zwei Artikel, die später unter dem Namen „Genie und Vererbung“ *(Hereditary Genius: An Inquiry into Its Laws and Consequences*, 1869*)* in einem Buch zusammengefasst wurden. In seiner Studie berichtete er von einer Tendenz zur familiären Häufung geistiger Fähigkeiten und Eigenschaften bei Männern. Schon damals befasste er sich jedoch mit dem möglichen Einwand, dass soziale Umwelteinflüsse die geistige Entwicklung prägen könnten (Galton 1869). Mit seiner Studie legte er den Grundstein für eine Vielzahl an weiteren Untersuchungen, die sich mit dem Thema der Vererbbarkeit kognitiver Eigenschaften beschäftigten. Durch Trennung der Einflüsse gemeinsamer Gene und gemeinsamer Umgebungen kann der Beitrag der Gene oder der familiären Umgebung für die Intelligenz bewertet werden (Gerrig & Zimbardo 2008).
Als statistischer Kennwert für quantitative Merkmale in genetischen Untersuchungen dient der Korrelationskoeffizient, der als Ähnlichkeitskennwert eingesetzt wird: 0,00 entspricht keiner Ähnlichkeit, während 1,00 für eine absolute Ähnlichkeit steht (Rost 2004).

2.2.1 Familienstudien

Die Ähnlichkeit von Intelligenz-Testwerten ist abhängig von der genetischen Verwandtschaft. Für Geschwister, die 50% des Erbmaterials gemeinsam haben (Grimm 2006), beträgt der Koeffizient 0,47 (Plomin & Craig 2001). Diese eher moderate Korrelation könnte natürlich teilweise auch auf weitgehend identische Umwelteinflüsse zurückgehen. Der Koeffizient für Eltern und Kinder ist - bei gleicher

genetischer Verwandtschaft wie zwischen Geschwistern - mit 0,43 etwas niedriger (Plomin & Craig 2001).

Für Großeltern und Enkel, deren genetischer Verwandtschaftsgrad 25% beträgt (Grimm 2006), liegt eine Korrelation von 0,30 vor (Bouchard & McGue 1981; Loehlin 1989); bei Cousins oder Cousinen, die 12,5% der Gene gemeinsam haben (Grimm 2006), entspricht der Koeffizient 0,15 (Bouchard & McGue 1981; Loehlin 1989) (Abb. 5).

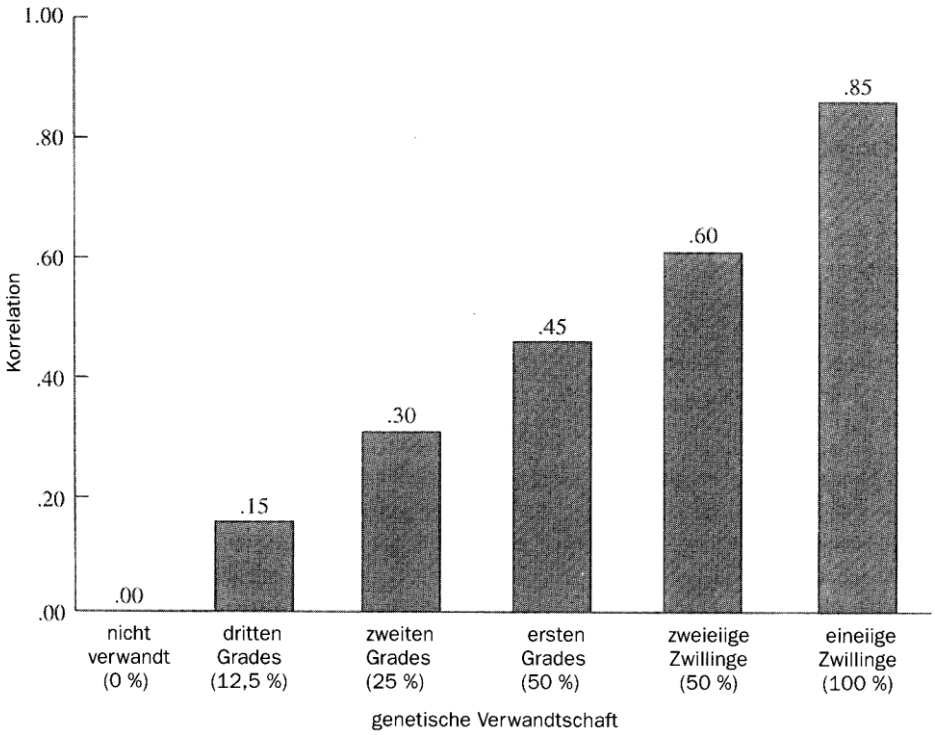

Abb. 5: Darstellung des Korrelationskoeffizienten in Abhängigkeit von der genetischen Verwandtschaft (Plomin et al. 1999)

2.2.2 Adoptionsstudien

Für die Erforschung der Zusammenhänge von Genetik und menschlicher Intelligenz erweisen sich Adoptionsstudien als besonders aussagekräftig. Burks und Leahy kamen 1928 bzw. 1935 in ihren Adoptionsstudien zu dem Ergebnis, dass in natürlichen Familien eine größere Korrelation der IQ-Werte als in Adoptivfamilien vorherrscht (Burks 1928; Leahy 1935). In einer späteren Untersuchung wurde auch der IQ der biologischen Eltern der Adoptivkinder berücksichtigt, wobei sich auch hier signifikante Korrelationen zwischen Eltern und Kind als Hinweis für eine genetische Veranlagung ergaben (Skodak & Skeels 1949). Allerdings vermittelt auch die Intelligenz der Adoptiveltern einen äußeren Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten

der Adoptivkinder, so dass bei den Adoptivkindern im Vergleich zu ihren biologischen Eltern ein höherer IQ gemessen werden kann, sofern die Adoptiveltern ebenfalls einen höheren IQ hatten (Skodak & Skeels 1949; Capron & Duyme 1989).
Der Korrelationskoeffizient zwischen Adoptivkindern und ihren eigentlichen, biologischen Eltern liegt bei 0,24, ebenso bei getrennt lebenden genetisch verwandten Geschwistern (Bouchard & McGue 1981).

2.2.3 Zwillingsstudien

Zwillingsstudien haben den Zweck, Vergleiche zwischen den Korrelationen unter eineiigen und zweieiigen Zwillingen aufzustellen. Entscheidend ist dabei die Tatsache, dass eineiige Zwillinge eine genetische Identität besitzen, während zweieiige Zwillinge nur etwa 50% ihrer Gene gemeinsam haben (Evans et al. 2002).
Der durchschnittliche Korrelationskoeffizient bezüglich allgemeiner kognitiver Fähigkeiten unter eineiigen Zwillingen liegt bei 0,86, während er bei zweieiigen Zwillingen 0,60 beträgt (Bouchard & McGue 1981) (Abb. 5, S. 14). Als Grundlage für jede Erblichkeitsschätzung dient die Verdoppelung der Differenz zwischen den beiden Korrelationskoeffizienten von eineiigen und zweieiigen Zwillingen (Plomin & Kosslyn 2001; Kamin & Goldberger 2002), so dass in diesem Falle von einer Erblichkeitsschätzung von 52% auszugehen ist.
Der Grund für den erhöhten Koeffizienten von 0,60 zwischen zweieiigen Zwillingen im Vergleich zu 0,47 bei normalen Geschwistern trotz eines gleichen genetischen Verwandtschaftsgrads von je 50% liegt wahrscheinlich darin, dass Zwillinge nahezu identischen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind, während diese bei normalen Geschwistern stärker variieren können (Plomin et al. 1999).
Interessant erscheint nun die Frage, welche Korrelation zwischen eineiigen Zwillingen vorliegt, die getrennt und somit unter verschiedenen Umwelteinflüssen aufwuchsen. Mit dieser Thematik befasste sich die *Minnesota Study of Twins Reared Apart*. So konnte bei 45 getrennt aufgewachsenen Paaren eineiiger Zwillinge ein Korrelationskoeffizient von 0,78 ermittelt werden (Bouchard et al. 1990). Ein entsprechendes Ergebnis lieferte auch die *Swedish Adoption-Twin Study of Aging*, für welche Intelligenzmessungen an 48 Zwillingspaaren aus Schweden vorgenommen wurden (Pedersen et al. 1992). Ähnliche Werte konnten in Studien

aus der ehemaligen Sowjetunion (Lipovechaja et al. 1978) und DDR ermittelt werden (Weiss 1982).
Für getrennt aufwachsende zweieiige Zwillinge werden Korrelationskoeffizienten von 0,32 bis 0,47 angegeben (Bouchard & McGue 2003).

2.2.4 Vererbbarkeit kognitiver Fähigkeiten

Mit Hilfe spezieller Analysen, sogenannter *Model-Fitting-Analysen*, bei denen die Ergebnisse aus Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien gleichzeitig in die Untersuchung einfließen, konnte eine Erblichkeitsschätzung von etwa 50% ermittelt werden (Loehlin et al. 1989; Chipuer et al. 1990; Plomin & Craig 2001). Demnach ist ungefähr die Hälfte der unterschiedlichen Eigenschaften des Merkmals „allgemeine kognitive Fähigkeiten“ erblich bedingt. Entsprechend scheint die zweite Hälfte der Varianz von *g* durch Umwelteinflüsse bestimmt zu werden, von denen wiederum einige sich als von Familienmitgliedern geteilt erweisen und somit zu deren Ähnlichkeit beitragen. Bemerkenswert hierbei ist der relativ hohe Korrelationskoeffizient von 0,32 zwischen Adoptivgeschwistern, obwohl keine genetische Verwandtschaft vorliegt (Bouchard & McGue 1981). Somit könnte etwa ein Drittel der Varianz kognitiver Fähigkeiten durch Auswirkungen der gemeinsamen Umwelt erklärt werden.
Die bereits erwähnten *Model-Fitting-Analysen* führen zu dem Ergebnis, dass die geteilte Umwelt für die Varianz allgemeiner kognitiver Fähigkeiten für Zwillinge etwa 40%, für Geschwister ca. 25% und für Eltern und Kinder ungefähr 20% beisteuert (Chipuer et al. 1990). Einflüsse der nichtgeteilten Umwelt (sowie Messfehler) tragen demnach etwa 10% zu den verschiedenen Eigenschaften bei (Plomin et al. 1999).

2.2.5 Entwicklungsabhängige Veränderung der Erblichkeit

Obwohl man vermuten könnte, dass der Einfluss der Gene aufgrund der verschiedenen, persönlichen Lebensereignisse und -erfahrungen im Laufe der Entwicklung zunehmend unwichtiger werden müsste, ist genau das Gegenteil der Fall (Bartels et al. 2002):
Spezielle Adoptionsstudien, wie z. B. das *Colorado Adoption Project* kommen zu dem Ergebnis, dass die Korrelation bezüglich kognitiver Leistungen sowohl zwischen

Eltern und Kindern aus Kontrollfamilien als auch zwischen biologischen Müttern und ihren zur Adoption freigegebenen Kindern einem ähnlichen Verlaufsmuster folgt: Im Kleinkindalter liegt die Korrelation unter 0,20, während der Kindheit steigt sie auf über 0,20 und erreicht schließlich Werte von etwa 0,30 im Erwachsenenalter (DeFries et al. 1994).

Verschiedene Studien an getrennt aufgewachsenen und mittlerweile erwachsenen eineiigen Zwillingen kommen ebenfalls zu dem Ergebnis eines größeren Erblichkeitseinflusses im Erwachsenenalter mit einer durchschnittlichen Erblichkeitsschätzung von 75% (McGue et al. 1993). Die bereits erwähnte *Swedish Adoption-Twin Study of Aging* befasste sich sowohl mit getrennt als auch mit gemeinsam aufgewachsenen Zwillingen, die im Durchschnittsalter von 60 Jahren untersucht wurden und somit wesentlich älter als die Teilnehmer vergleichbarer anderer Studien waren. Unterstützend für die These einer Zunahme der genetischen Einflüsse im Alter betrug die Erblichkeitsschätzung aus dieser Studie 80% (Pedersen et al. 1992).

Dementsprechend gelten folgende Richtwerte für den Anteil der Erblichkeit an Intelligenz: 40% bei Vier- bis Sechsjährigen, 60% im frühen Erwachsenenalter und 80% bei älteren Erwachsenen (McClearn et al. 1997) (Abb. 6).

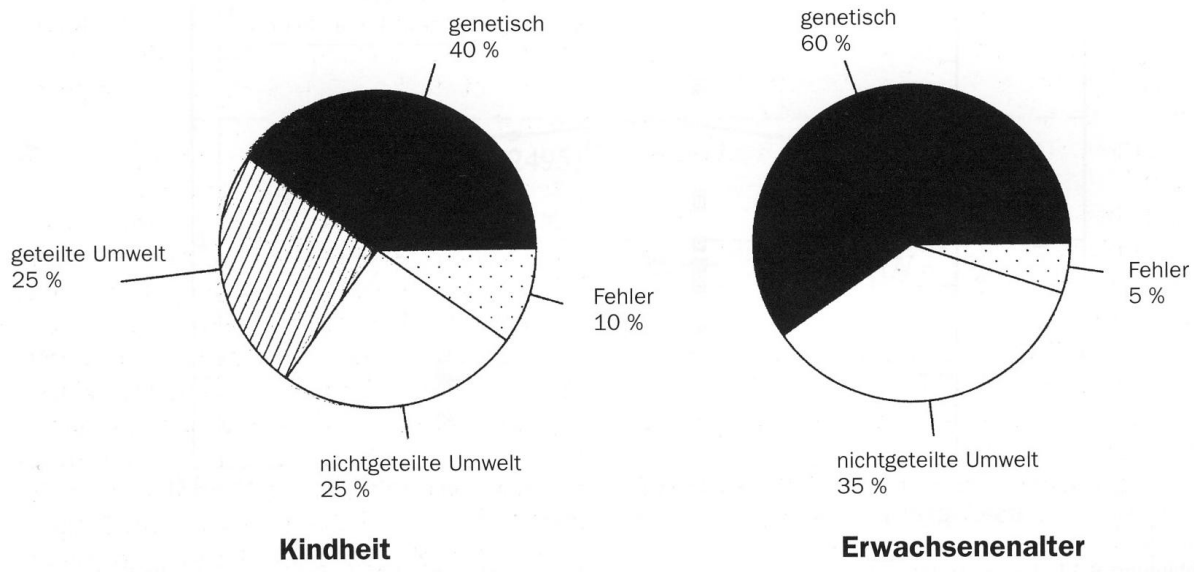

Abb. 6: Darstellung der anteiligen Einflüsse auf kognitive Fähigkeiten im Kindes- und Erwachsenenalter: Die genetische Veranlagung wirkt sich zunehmend stärker aus, während die Umwelteinflüsse im Laufe der Entwicklung an Bedeutung verlieren (Plomin et al. 1999).

Als Erklärung für die gesteigerten Auswirkungen der Erblichkeit im Laufe der Zeit könnte gelten, dass früh im Leben auftretende, relativ kleine genetische Effekte während der Entwicklung an Einfluss gewinnen und dadurch zunehmend deutlichere phänotypische Auswirkungen verursachen. Während im Kindes- und Jugendalter Eltern und Lehrer den intellektuellen Erfahrungsschatz mitbestimmen, sind diese kognitiven Erfahrungen bei Erwachsenen wesentlich stärker individuell gesteuert (Plomin & Craig 2001). Eine genetische Veranlagung für eine hohe Intelligenz führt wahrscheinlich auch zu einer gesteigerten geistigen Aktivität (Lesen, Sprechen, Denken) im Erwachsenenalter (Myers 2005). Zudem nehmen auch die Effekte der geteilten Umwelt im Laufe der Zeit ab. Am deutlichsten nachvollziehbar ist dies anhand von Studien an Adoptivgeschwistern ohne genetische Verwandtschaft. Während für Adoptivgeschwister im Kindesalter ein Korrelationskoeffizient von etwa 0,25 bis 0,30 vorliegt, liegt er im frühen Erwachsenenalter nahezu bei 0,00 (Scarr & Weinberg 1978; Loehlin et al. 1989; McGue et al., 1993).

2.2.6 Molekulargenetische Aspekte

Ein erheblicher Anteil an allgemeinen kognitiven Fähigkeiten ist erblich bedingt. Die einzelnen Gene, welche die Grundlage für die Erblichkeit bilden, werden jedoch erst seit relativ kurzer Zeit erforscht. Wissenschaftliche und technische Fortschritte im Bereich der Molekulargenetik ermöglichen nun die Umsetzung von modernen Denkansätzen im Bereich der Verhaltensgenetik (Greenwood & Parasuraman 2003).

Das menschliche Genom umfasst etwa 20.000 bis 25.000 Gene (Clamp et al. 2007), von denen etwa 75% im Gehirn exprimiert werden, die folglich alle als Kandidatengene für Intelligenz eingestuft werden müssen (Plomin & Craig 2001). Mehr als 99% der DNA-Sequenz im humanen Genom ist bei allen Menschen identisch. Es gibt jedoch eine kleine Anzahl an Basenpaaren, die in unterschiedlichen Variationen als Allele vorliegen. Eine Allel-Variation ist das Ergebnis feinster Veränderungen in der Nukleinsäurekette, die das Gen bildet - meist als Resultat einer Substitution eines Nukleotids für ein anderes (Greenwood & Parasuraman 2003). Derartige Variationen, die man als SNPs *(Single Nucleotide Polymorphisms)* bezeichnet, tauchen etwa bei jedem tausendsten Basenpaar auf. Man geht davon aus, dass es etwa 1,8 Millionen SNPs gibt, von denen wiederum

jedoch wahrscheinlich nur 5% bis 10% Veränderungen bewirken (Plomin et al. 2001a).
In einigen Fällen werden Allel-Variationen auch mit Krankheiten in Verbindung gebracht. Die Vererbbarkeit von einigen dieser Krankheiten wie auch von kognitiven Fähigkeiten ist jedoch von einer Vielzahl an Genen abhängig, von denen jedes oft nur einen kleinen Effekt beisteuert (Greenwood & Parasuraman 2003). Wenn eine Eigenschaft durch mehrere Gene bestimmt wird, spricht man auch von einem quantitativen Merkmal *(quantitative trait)*. Jedes dieser Gene wird dann als *quantitative trait locus (QTL)* bezeichnet (Plomin 1994).

Zur Identifikation der Gene und Polymorphismen, welche Auswirkungen auf die Intelligenz haben, existieren unterschiedliche Ansätze:
Bei Kopplungsstudien wird innerhalb großer Familien der genetische Abstand zwischen einem bekannten DNA-Marker-Locus und einem mutmaßlichen *trait locus* analysiert. Je enger die beiden Loci zusammenliegen, desto geringer ist die Chance, dass sie durch Crossing-over voneinander getrennt werden. Wenn die Loci sehr eng aneinander gekoppelt sind, werden die Allele von beiden Loci innerhalb eines Stammbaums immer zusammen vererbt. Ein statistisch signifikantes, häufiges gemeinsames Auftreten des Markerlocus mit einem bestimmten Merkmal deutet somit auf die Relevanz einer bestimmten Chromosomen- oder Genregion bezüglich des Phänotyps hin. Kopplungsstudien können sich also auf das gesamte Genom beziehen.
Eine familiäre Verwandtschaft der Studienteilnehmer ist bei Assoziationsstudien keine Voraussetzung. Sie können auf Populationsebene durchgeführt werden (Vink & Boomsma 2002), wobei wie bei den Kopplungsstudien auch das gesamte Genom untersucht werden kann (Evans & Cardon 2006). Ziel ist es, herauszufinden, ob bestimmte genetische Variationen, wie z. B. SNPs, mit Krankheiten oder ausgewählten Merkmalen assoziiert sind (Vink & Boomsma 2002). Es liegt eine Assoziation zwischen einem Gen und einer Krankheit bzw. einem Merkmal vor, wenn das entsprechende Allel bei den Erkrankten bzw. Merkmalsträgern häufiger vorkommt als bei den Kontrollpersonen (Böddeker & Ziegler 2000).

2.2.7 Kopplungsstudie zum Thema kognitive Phänotypen

In einer Kopplungsstudie zum Thema kognitive Fähigkeiten wurden 475 australische und 159 niederländische Geschwisterpaare untersucht. Bei allen Studienteilnehmern wurde der Intelligenzquotient ermittelt; zudem wurde das gesamte Genom mit bis zu 761 DNA-Markern gescannt, um chromosomale Abschnitte zu identifizieren, die für die unterschiedlichen IQ-Werte verantwortlich sein können. Dabei konnte eine Kopplung zwischen zwei Abschnitten auf verschiedenen Chromosomen und kognitiven Fähigkeiten festgestellt werden: 2q24.1-2q31.1 auf Chromosom 2 und 6p25.3-22.3 auf Chromosom 6. Einige der Gene innerhalb der Region 2q24.1-2q31.1, darunter auch das GAD1-Gen (siehe Kapitel 2.4.2, S. 31 ff.), werden mit dem Auftreten von Autismus in Verbindung gebracht. Innerhalb des Abschnitts 6p25.3-22.3 befinden sich Gene, die mit einem Risiko für eine Erkrankung an Schizophrenie assoziiert werden. Variationen innerhalb dieser Gene könnten auch einen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten haben (Posthuma et al. 2005).

2.2.8 Assoziationsstudien zum Thema kognitive Phänotypen

Um einer Variation innerhalb eines Gens bestimmte Auswirkungen für kognitive Phänotypen (Ergebnisse im Intelligenztest) zuzuschreiben, muss das entsprechende Allel statistisch signifikant mit dem Merkmal (z. B. IQ) assoziiert sein (Goldberg & Weinberger 2004).
Die Genprodukte bestimmter Gene können auf verschiedene Art und Weise die Intelligenz beeinflussen, wie z. B. die Modulation von Rezeptoren oder Neurotransmittern (Greenwood & Parasuraman 2003).
Die nachfolgenden Beispiele sollen einen kurzen Überblick darüber geben, in welchen Genen Polymorphismen zu Variationen im Bereich kognitiver Fähigkeiten führen können:

Eine wichtige Rolle im Metabolismus von Dopamin spielt das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Der Polymorphismus Val158Met im COMT-Gen besteht aus einer Transition von Guanin zu Adenin, was zu einer Substitution von Valin durch Methionin bei Codon 158 führt (Greenwood & Parasuraman 2003). In mehreren Assoziationsstudien erzielten 158Met-Allelträger im Vergleich zu 158Val-Allelträgern

bessere Ergebnisse bezüglich des Arbeitsgedächtnisses (Egan et al. 2001; Malhotra et al. 2002; Mattay et al. 2003; Tsai et al. 2003; Ho et al. 2005), der Arbeitsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit (Bilder et al. 2002) sowie der verbalen Leistungsfähigkeit (Stitzinger 2006).

Signifikante Resultate im Hinblick auf das Arbeitsgedächtnis erbrachte auch eine Studie für das Enzym Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH) (Parasuraman et al. 2005).

Als wichtiger Neurotransmitter im Gehirn gilt Acetylcholin (Xiang et al. 1998). Dabei sind insbesondere die nikotinischen Rezeptoren (nAChR) von Bedeutung für die schnelle synaptische Übertragung (Alkondon et al. 2000). Variationen in den Genen CHRNA4 und CHRNA7, die für die α4- bzw. die α7-Untereinheiten der nAChR codieren, scheinen einen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten auszuüben (Greenwood & Parasuraman 2003; Parasuraman et al. 2005). Aber auch Mutationen im Gen CHRM2, das für den cholinergen, muskarinischen Rezeptor M2 codiert, haben Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten (Gosso et al. 2006a, Gosso et al. 2007).

BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) spielt eine wichtige Rolle für plastische Prozesse im Nervensystem, die der Bildung von Erinnerungen zugrunde liegen (Greenwood & Parasuraman 2003). Assoziationsstudien zu einem Polymorphismus im BDNF-Gen unterstützen diese Vermutung (Egan et al. 2003; Ho et al. 2006).

Das APOE-Gen codiert für das Apolipoprotein E, das am Transport von Cholesterol und anderen hydrophoben Molekülen im Blut beteiligt ist (Greenwood & Parasuraman 2003), und kann in drei verschiedenen Allelen auftreten: ε2, ε3 und ε4 (Utermann et al. 1980). Träger des ε4-Allels erkranken häufiger an Morbus Alzheimer (Corder et al. 1993; Saunders et al. 1993) und werden mit einem niedrigeren IQ-Wert assoziiert (Deary et al. 2002; Borenstein et al. 2006). Auch spezielle Eigenschaften, wie das Arbeitsgedächtnis, die visuo-räumliche Aufmerksamkeit (Flory et al. 2000; Greenwood et al. 2000; Parasuraman et al. 2002; Greenwood et al. 2005) oder die verbale Lernfähigkeit (Flory et al. 2000), werden mit dem ε4-Allel in Verbindung gebracht.

Östrogen hat weitreichende exzitatorische und neuroprotektive Auswirkungen auf die Nervenzellen des Gehirns (Greenwood & Parasuraman 2003). Es gibt zwei Typen von Östrogenrezeptoren: ER-α und ER-β. Die Vermittlung neuroprotektiver Eigenschaften wird dabei insbesondere ER-α zugeschrieben (Wise et al. 2001). Polymorphismen innerhalb des ER-α-Gens (ESR1-Gen) scheinen sich bei älteren Frauen auf kognitive Fähigkeiten auszuwirken (Yaffe et al. 2002).

Auch dem Prion-Protein werden neuroprotektive Eigenschaften zugeschrieben. Ein Polymorphismus innerhalb des für das Protein codierenden PRNP-Gens zeigte eine signifikante Assoziation mit IQ-Werten, die mit Hilfe des HAWIE-R ermittelt wurden (Rujescu et al. 2003).
Das Protein SNAP-25 *(synaptosomal-associated protein of 25 kDa)* ist ein präsynaptisches Membranprotein mit wichtigen Funktionen bei der vesikulären Freisetzung von Neurotransmittern (Oyler et al. 1990) und beim Wachstum der Axone (Osen-Sand et al. 1993). Aufgrund dessen gilt SNAP-25 als wichtiger Faktor für Lern- und Erinnerungsvorgänge beim Menschen. Auch Polymorphismen im SNAP-25-Gen werden in Verbindung mit unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten gebracht (Gosso et al. 2006b; Gosso 2007; Gosso et al. 2008).

GABA stellt den wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter dar (siehe Kapitel 2.3.1, S. 23 f.). Das Enzym Succinatsemialdehyd-Dehydrogenase ist am Abbau der aus dem synaptischen Spalt aufgenommenen GABA beteiligt und oxidiert Succinatsemialdehyd zu Succinat (Bu & Tobin 1994; siehe Kapitel 2.4.1, S. 29 ff., bzw. Abb. 10, S. 29). Ein funktioneller Polymorphismus des für dieses Enzym codierenden SSADH-Gens auf Chromosom 6 ist assoziiert mit unterschiedlichen Werten in Intelligenztests. Das *major*-Allel im Rahmen dieses Polymorphismus codiert für eine Enzymvariante mit großer Aktivität, während die Enzymvariante mit niedriger Aktivität auf das *minor*-Allel zurückzuführen ist. Probanden mit dem *major*-Allel erzielten signifikant höhere IQ-Werte als solche mit dem *minor*-Allel (Plomin et al. 2004).

GABA wird von zwei Isoformen der Glutamatdecarboxylase synthetisiert. Eines davon ist die Glutamatdecarboxylase 67, welche das Genprodukt des GAD1-Gens ist (Bu & Tobin 1994; siehe Kapitel 2.4.2, S. 31 ff.). Für Polymorphismen innerhalb dieses Gens wurde eine Assoziation mit kognitiven Fähigkeiten beschrieben:
An der Studie, die in den USA durchgeführt wurde und in der u. a. auch ein möglicher Zusammenhang zwischen Polymorphismen im GAD1-Gen und dem Risiko einer Erkrankung an Schizophrenie untersucht werden sollte, nahmen an Schizophrenie erkrankte Patienten (n=309), deren Geschwister (n=372) sowie gesunde Kontrollpersonen (n=317) teil. Mit Hilfe der *Wechsler Adult Intelligence Scale, revised edition*, wurde der Intelligenzquotient bestimmt; des Weiteren kamen

verschiedene Abschnitte aus Intelligenztests oder ähnlichen Aufgabenreihen zur Anwendung (*Wide Range Achievement Test*, Untertests aus der *Wechsler Memory Scale, revised version*, sowie Teile des *California Verbal Learning Tests*, des *Wisconsin Card Sorting Tests*, des *N-back tests* und des *Gordon Continuous Performance Tests*). Insgesamt wurden 19 SNPs analysiert und für eine Assoziation mit den Testergebnissen geprüft. Für zwölf dieser Polymorphismen konnten signifikant unterschiedliche Testergebnisse festgestellt werden. Einige dieser SNPs zeigten auch für mehrere Aufgaben oder Tests signifikante Auswirkungen, wie zum Beispiel Polymorphismus rs7557793 in der 5‘-flankierenden Region des Gens, der auch Einfluss auf den Gesamtintelligenzquotienten hatte. Am deutlichsten wurden die Assoziationen bei einem Aufmerksamkeitstest aus den *Gordon Continuous Performance Tests*, bei dem Erlernen einer Wörterliste aus dem *California Verbal Learning Test* und einer Arbeitsgedächtnisaufgabe, dem *N-back test*. Allerdings wurde diese Rechnung nur für die gemeinsame Gruppe aus an Schizophrenie erkrankten Personen sowie deren Geschwistern durchgeführt bzw. veröffentlicht (Straub et al. 2007).

Zu verschiedenen Genen existieren also bereits Assoziationsstudien zum Thema Intelligenz. Die zuletzt aufgeführten Untersuchungen befassten sich mit Enzymen innerhalb des GABAergen Systems, das im folgenden Abschnitt näher beschrieben wird.

2.3 Das GABAerge System

2.3.1 GABA als hemmender Neurotransmitter

Der Neurotransmitter GABA, die γ-Aminobuttersäure (engl. ***g****amma-****a****mino* ***b****utyric* ***a****cid*), gehört zur Gruppe der Aminosäuretransmitter, dessen Aminogruppe (NH_2-Gruppe) sich jedoch im Gegensatz zu den anderen Vertretern dieser Gruppe (α-Aminosäuren: u. a. Glutamat, Glycin, Aspartat) nicht an dem der Carboxylgruppe (COOH-Gruppe) direkt benachbarten C-Atom befindet, sondern erst am drittnächsten (γ-Stellung zur Carboxylgruppe). GABA gilt als wichtigster und häufigster hemmender Transmitter im Zentralnervensystem (Tapia 1983; Mugnaini & Oertel 1985; Elbert &

Rockstroh 1990; Upton & Blackburn 1997; Birbaumer & Schmidt 1999; Stork et al. 2000; Köhler 2001). Ungefähr ein Drittel aller Synapsen im Zentralnervensystem gehört zum GABAergen System (Krasowski et al. 2001). Zudem gilt GABA als wichtiger Entwicklungsfaktor während der Embryogenese und des frühen postnatalen Lebensabschnitts (Kim & Olsen 2001).
Da GABA oft gemeinsam mit Peptiden vorkommt, kann je nach synergistischer bzw. antagonistischer Wirkung beider Moleküle auch ein exzitatorischer Effekt resultieren. So geht eine initiale Inhibition bei Fortbestehen des neuralen Zustroms in Erregung über (Birbaumer & Schmidt 1999).

2.3.2 GABA-Rezeptoren

Es gibt zwei verschiedene Typen von GABA-Bindungsstellen: den umfangreich untersuchten $GABA_A$-Rezeptor und den weniger gut erforschten $GABA_B$-Rezeptor.

$GABA_A$-Rezeptor

Beim $GABA_A$-Rezeptor handelt es sich um Liganden-gekoppelte Rezeptoren, welche jeweils einen Chloridkanal kontrollieren (Elbert & Rockstroh 1990; Lambert et al. 1997; Köhler 2001; Scheschonka et al. 2007). Sie sind Glykoproteine mit einem Molekulargewicht von etwa 275 kDa (Upton & Blackburn 1997). Eine Bindung von GABA an den Rezeptor führt zum Einstrom von Chloridionen ins Zytosol und folglich zu einer Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran, welche die Auslösung eines depolarisierenden Aktionspotenzials erschwert und somit die neuronale Aktivität hemmt (Elbert & Rockstroh 1990; Krnjevič 1991; Upton & Blackburn 1997; Köhler 2001; Scheschonka et al. 2007). $GABA_A$-Rezeptoren zeigen strukturelle und funktionelle Ähnlichkeiten mit dem nikotinischen Acetylcholinrezeptor, dem Glycinrezeptor und dem 5-Hydroxytryptamin$_3$-Rezeptor, welche alle eine pentamere, pseudosymmetrische, transmembranöse Anordnung der Proteinuntereinheiten um einen zentralen Ionenkanal aufweisen (Möhler et al. 1997; Barnard 2001) (Abb. 7, S. 25).

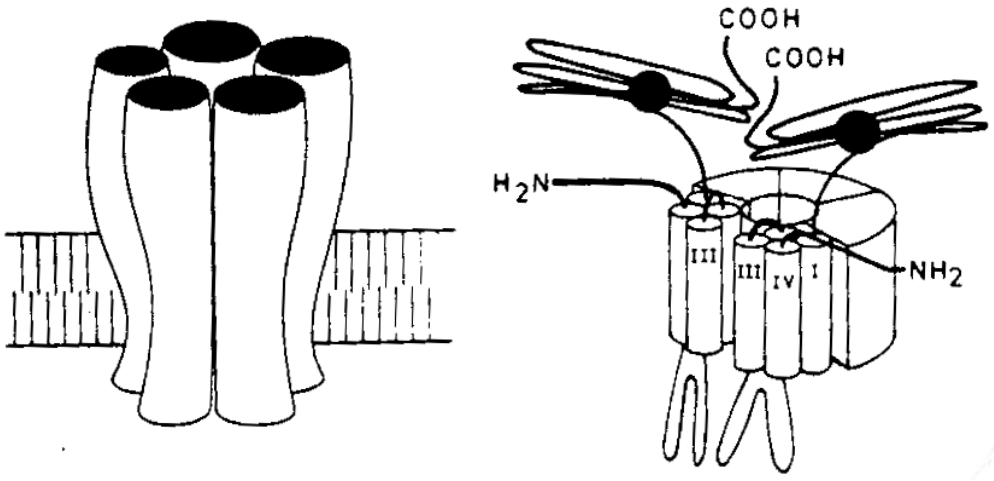

Abb. 7: Darstellung des $GABA_A$-Rezeptors. Links: pentamere Anordnung der Proteinuntereinheiten. Rechts: Schematische Darstellung von zwei Untereinheiten mit ihren Bausteinen (Krogsgaard-Larsen et al. 1997).

Jede der Untereinheiten besteht aus etwa 450 bis 550 Aminosäureresten (Seeburg 1990). Diese bilden eine große N-terminale, extrazelluläre Domäne, welche zwischen Ligand und Kanal vermittelt, sowie vier transmembranöse, hydrophobe Segmente und ein kleines C-terminales Ende, welches ebenfalls extrazellulär liegt. Zwischen dem dritten und vierten Segment befindet sich eine lange intrazelluläre Schleife, welche in Größe und Sequenz je nach Isoform sehr variabel auftreten kann (Barnard 2001) (Abb. 8). Die N-terminale Domäne weist den sogenannten *Cys-loop* auf, eine aus 15 Aminosäureresten bestehende Schleife, die durch eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinresten gebildet wird (Seeburg 1990; Barnard 2001).

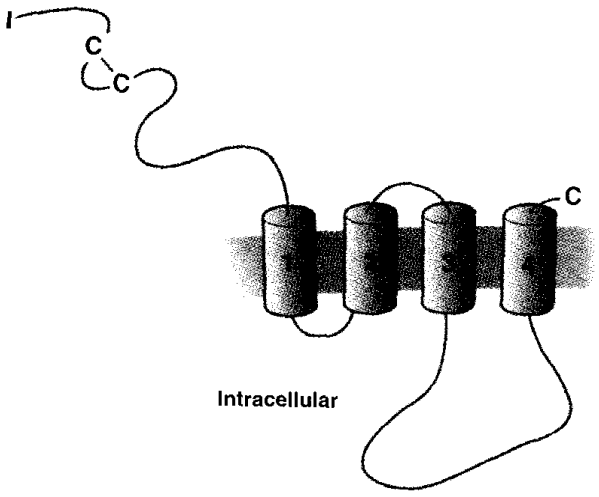

Abb. 8: Topologie einer Untereinheit des $GABA_A$-Rezeptors. Links: N-terminale Domäne mit dem *Cys-loop*. Mitte: vier transmembranöse Segmente. Rechts: C-terminale Domäne (Barnard 2001).

Die pentamere Zusammensetzung des Rezeptors ergibt sich aus einer Kombination verschiedener Untereinheiten (α, β, γ, δ, ε, π, θ und ρ) in jeweils unterschiedlicher Anzahl. Die Mehrheit der $GABA_A$-Rezeptoren enthält α-, β- und γ-Untereinheiten, kombiniert als $(\alpha)_2\ (\beta)_2\ \gamma$, $(\alpha)_2\ \beta\ (\gamma)_2$ oder $\alpha\ (\beta)_2\ (\gamma)_2$. Es wurden sechs α- (α1-α6), vier β- (β1-β4) und drei γ-Untereinheiten (γ1-γ3) identifiziert. In wesentlich geringerer Häufigkeit können δ-, ε-, π-, θ- und ρ-Untereinheiten in $GABA_A$-Rezeptoren gefunden werden (Barnard 2001).

Durch die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Untereinheiten ergeben sich mehrere $GABA_A$-Rezeptor-Untertypen, welche für die spezifischen funktionellen Anforderungen der verschiedenen neuronalen Kreisläufe ideal geeignet sind und teilweise auch eine sehr individuelle pharmakologische Bedeutung haben (Upton & Blackburn 1997; Möhler 2001). So dienen $GABA_A$-Rezeptoren der Regulierung von Vigilanz, Angst, Muskelspannung, epileptogener Aktivität und anterograder Amnesie (Möhler 2001).

Um sich an ändernde funktionelle Anforderungen anzupassen, besitzen Neuronen die Fähigkeit, die $GABA_A$-Rezeptorfunktion durch mindestens vier verschiedene Mechanismen zu modifizieren: Wechsel des Rezeptorsubtyps, Regulierung der Anzahl an Rezeptoren, Phosphorylierung der Rezeptoren und Veränderungen der Konformation (Möhler et al. 1997).

$GABA_B$-Rezeptor

Beim $GABA_B$-Rezeptor handelt es sich um einen metabotropen, an das G-Protein gekoppelten Rezeptor mit einem Molekulargewicht von etwa 80 kDa (Bowery 1997; Deisz 1997; Kuriyama & Hirouchi 1997; Scheschonka et al. 2007). Die $GABA_B$-Rezeptoren sind über G-Proteine mit membranösen Kalium- und Kalziumkanälen sowie mit einer Adenylatzyklase verbunden (Bowery 1997; Bettler & Kaupmann 2001). Es soll auch eine Verbindung zum Phosphoinositolstoffwechsel bestehen (Cunningham & Enna 1997; Enna 2001; Scheschonka et al. 2007).

Auch bei den $GABA_B$-Rezeptoren gibt es mehrere Subtypen (Bowery 1997; Bettler & Kaupmann 2001). So wurden bis jetzt die $GABA_B$-Rezeptortypen BR1 und BR2 entdeckt, die eine Sequenzübereinstimmung von 35% aufweisen. BR1 lässt sich in weitere Subtypen unterteilen (BR1a, BR1b, BR1c, BR1d), die alle vom gleichen Gen abstammen und sich nur in Folge alternativen Spleißens voneinander unterscheiden.

So besitzt BR1a im Vergleich zu BR1b am N-terminalen Ende zwei sogenannte Sushi-Domänen (SU1, SU2), die an bestimmten Protein-Protein-Interaktionen beteiligt sein könnten und damit z. B. als extrazelluläres Zielsignal des BR1a dienen. BR1c und BR1d treten als Isoformen mit Sequenzunterschieden in bestimmten extra- und intrazellulären Domänen auf. Auch von BR2 sind zwei verschiedene Isoformen bekannt, die sich im C-terminalen Ende unterscheiden. Sowohl der BR1- als auch der BR2-Rezeptor besitzen sieben Transmembrandomänen (Bettler & Kaupmann 2001) (Abb. 9).

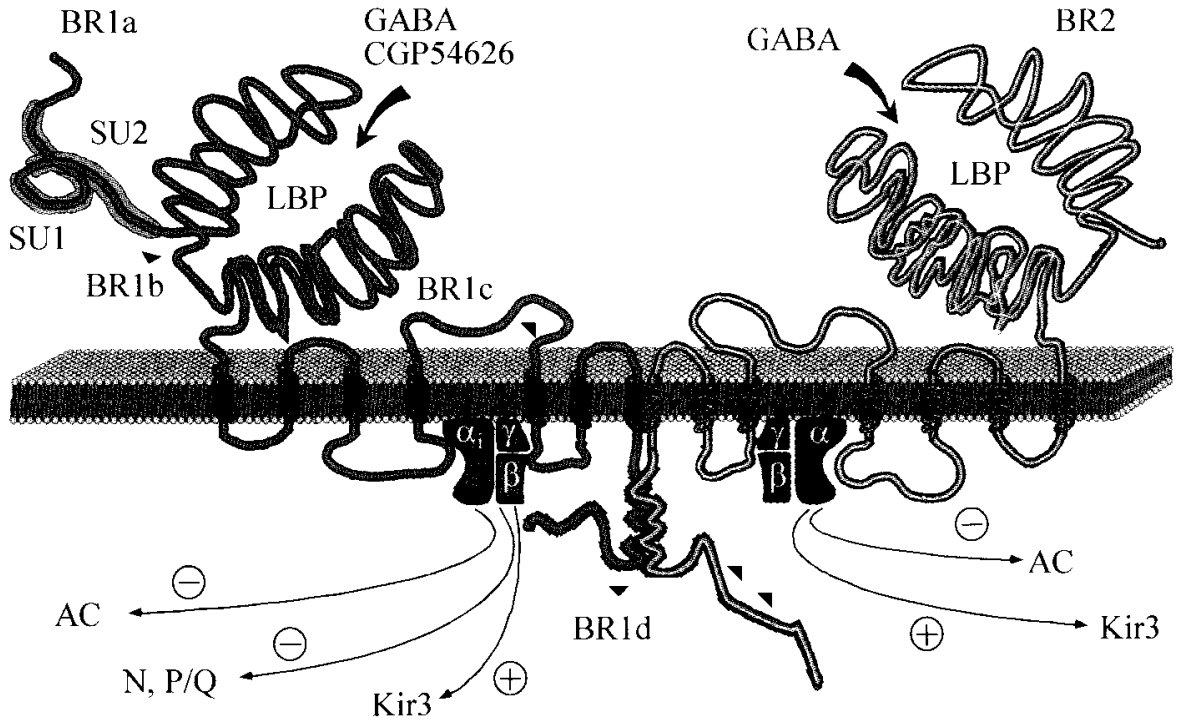

Abb. 9: Strukturmodell und Haupteffektorsysteme des heteromeren $GABA_B$-Rezeptors (BR1+BR2). Links: BR1-Rezeptor mit den Besonderheiten für die jeweiligen Subtypen (BR1a-BR1d). Rechts: BR2-Rezeptor. Beide Rezeptortypen weisen je sieben Transmembrandomänen auf. Jeweils zwischen dem vierten und fünften Segment befindet sich intrazellulär das G-Protein (mit den Untereinheiten α, β und γ) für die Vermittlung der Signalübertragung (Bettler & Kaupmann 2001).

In vielen Neuronen werden sowohl der BR1- als auch der BR2-Rezeptor exprimiert, was dazu führt, dass der $GABA_B$-Rezeptor als Heterodimer vorliegt. Die beiden Rezeptoren interagieren dabei über eine Helixstruktur (*Coiled-Coil*) im Bereich ihrer C-terminalen Domänen (Abb. 9). Die Folge ist eine effizientere Verkopplung des heteromeren Rezeptors mit dem G-Protein und somit eine deutliche Wirkungssteigerung nach Bindung eines Agonisten (Bettler & Kaupmann 2001).

$GABA_B$-Rezeptoren können sowohl an den präsynaptischen Endknöpfchen als auch an der postsynaptischen Membran gefunden werden (Bowery 1997).

Die über das G-Protein vermittelte Signalübertragung nach Aktivierung eines $GABA_B$-Rezeptors kann zu einer präsynaptischen Verminderung der Kalziumleitfähigkeit durch Ca^{2+}-Kanäle vom N- und P/Q-Typ, zu einer postsynaptischen Zunahme der Kaliumleitfähigkeit durch Kir3-Kanäle und zu Veränderungen des cAMP-Spiegels über negative Rückkopplung mit der Adenylatzyklase führen (Bowery et al. 1990; Bowery 2001; Bettler & Kaupmann 2001).

An der postynaptischen Membran entsteht folglich ein hyperpolarisierender Kaliumionenausstrom, der ähnlich wie beim $GABA_A$-Rezeptor zu einer Inhibition der entsprechenden Zelle führt (Krnjevič 1991; Bowery 1997; Alger & Le Beau 2001).

Die präsynaptische Inhibition führt über eine Aktivierung von $GABA_B$-Autorezeptoren an inhibitorischen wie auch an exzitatorischen Endknöpfchen zu einer reduzierten Neurotransmitterfreisetzung im Sinne einer Autoregulation (Bowery 1997; Cunningham & Enna 1997; Alger & Le Beau 2001). Wenn durch wiederholte Stimulation große Mengen an GABA freigesetzt wurden, würde eine zusätzliche GABA-Abgabe in den synaptischen Spalt keine weiteren Effekte erzielen und somit einen übermäßigen Verbrauch des Transmitters darstellen (Deisz 1997).

Eine $GABA_B$-Rezeptor-Aktivierung führt des Weiteren zu einer verminderten Freisetzung unterschiedlicher Hormone und Neurotransmitter, wie z. B. Glutamat, Serotonin (Bowery 2001; Enna 2001), Dopamin (Enna 2001), Noradrenalin, Cholezystokinin (Kuriyama & Hirouchi 1997), Acetylcholin, Substanz P (Bowery 2001) und Somatostatin (Kuriyama & Hirouchi 1997; Bowery 2001).

Vermittelt von Adenylatzyklase und cAMP ist durch eine Aktivierung der $GABA_B$-Rezeptoren auch eine Erhöhung bzw. Minderung der Gentranskription in Nervenzellen möglich, womit ein Beitrag zur Aufrechterhaltung einiger Neurotransmittersysteme geleistet wird (Enna 2001).

2.4 Glutamatdecarboxylase 65 und die Synthese von GABA

2.4.1 Glutamatdecarboxylase als für die GABA-Synthese verantwortliches Enzym

Das Enzym Glutamatdecarboxylase katalysiert die Umsetzung von Glutamat durch α-Decarboxylierung zu GABA und CO_2 in den Endknöpfchen der Nervenzellen (Mugnaini & Oertel 1985; Krnjevič 1991; Clark & Clark 2001; Köhler 2001; Scheschonka et al. 2007) (Abb. 10). Glutamat - selbst als wichtigster erregender Transmitter fungierend - dient somit gleichzeitig als Substrat für die Glutamatdecarboxylase und ist somit ein Vorläufer für den hemmenden Neurotransmitter GABA (Scheschonka et al. 2007). Ein Teil der benötigten Menge an GABA wird jedoch auch direkt mit der Nahrung aufgenommen (Köhler 2001).

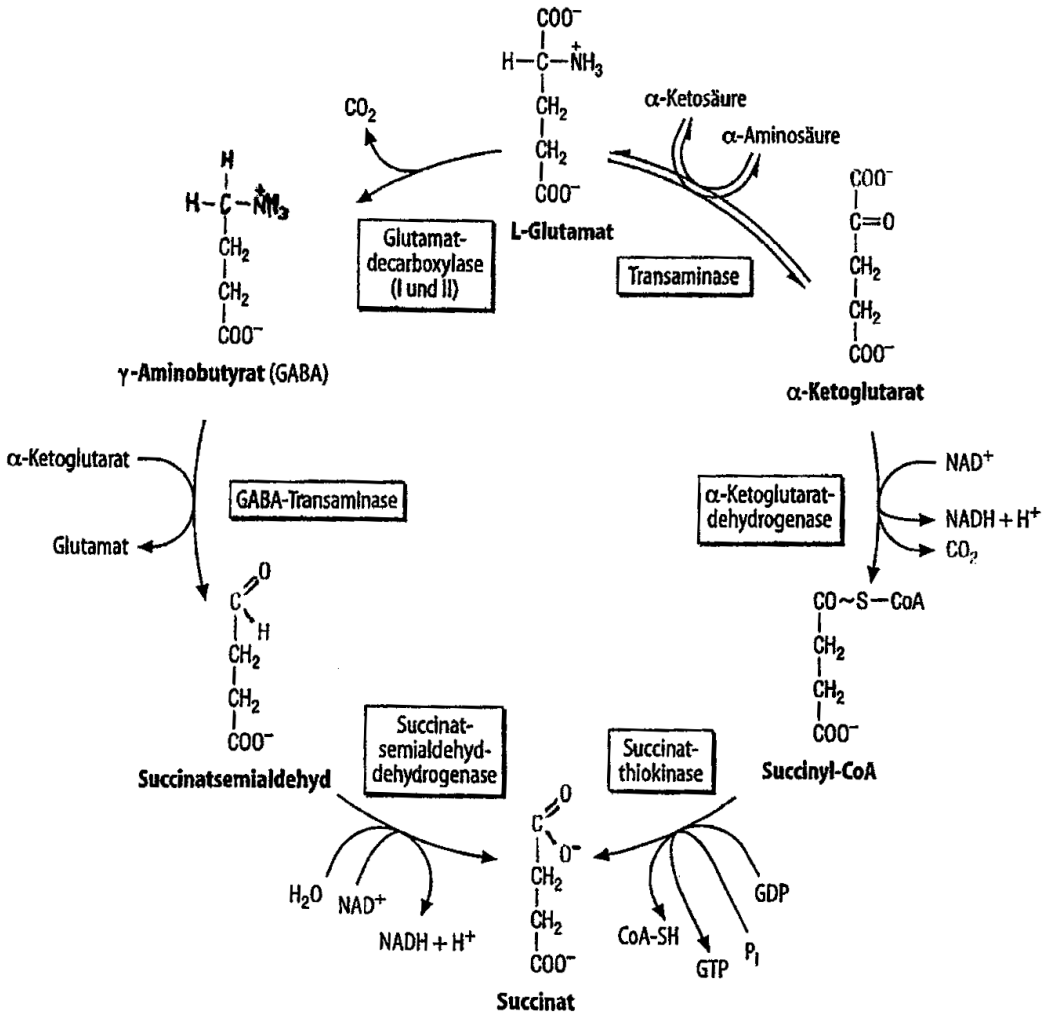

Abb. 10: Schematische Darstellung der GABA-Synthese. Links: Bildung von GABA aus L-Glutamat durch Decarboxylierung und Abbau zu Succinat. Rechts: Umwandlung von Glutamat über α-Ketoglutarat zu Succinat über Reaktionen des Zitratzyklus (Scheschonka et al. 2007).

Die Bereitstellung von Glutamat für die GABA-Synthese kann dabei auf zweierlei Wege erfolgen. Zum einen wird an Synapsen freigesetztes Glutamat großenteils von Gliazellen aufgenommen, welche es durch Übertragung von Ammoniak in Glutamin überführen. Dieses Glutamin wird im Glutamat-Glutamin-Zyklus von Nervenzellen aufgenommen und dort mit Hilfe von mitochondrialer Glutaminase zu Glutamat umgewandelt. Alternativ kann Glutamat auch aus Glukose synthetisiert werden. Pyruvat stellt dabei durch Carboxylierung zu Oxalacetat oder durch dehydrierende Decarboxylierung zu Acetyl-CoA die Ausgangsprodukte, aus denen im Zitratzyklus α-Ketoglutarat gebildet werden kann. Dessen Transaminierung führt schließlich zu Glutamat (Scheschonka et al. 2007) (Abb. 10, S. 29).

Die Speicherung von GABA erfolgt in hohen Konzentrationen (bis zu 100 mM/l) in den präsynaptischen Vesikeln (Scheschonka et al. 2007). Nach ihrer Freisetzung aus einem präsynaptischen Endknöpfchen kann GABA an zwei verschiedene Rezeptorklassen anbinden (siehe Kapitel 2.3.2, S. 24 ff.). Ihre Inaktivierung erfolgt durch Wiederaufnahme in das präsynaptische Endknöpfchen, wo sie erneut in synaptischen Vesikeln gespeichert wird (Schousboe et al. 1991; Clark & Clark 2001; Scheschonka et al. 2007), oder durch Diffusion aus dem synaptischen Spalt und anschließende Aufnahme durch die umgebenden Gliazellen (Schousboe et al. 1991; Clark & Clark 2001; Köhler 2001) (Abb. 11, S. 31).

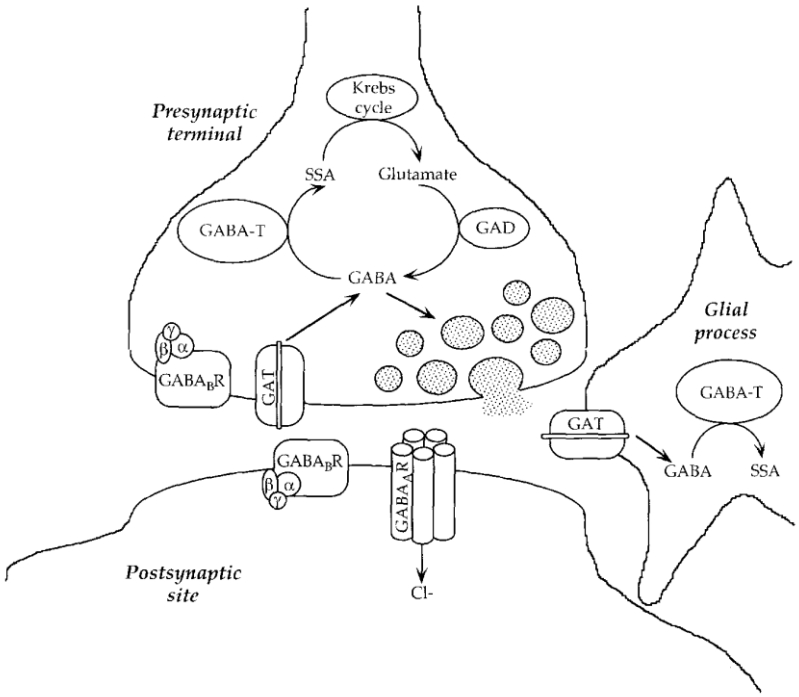

Abb. 11: Schemazeichnung einer GABAergen Synapse. GABA wird in präsynaptischen Vesikeln gespeichert und aus dem präsynaptischen Endknöpfchen freigesetzt. Anschließend kann sie an $GABA_A$- oder $GABA_B$-Rezeptoren der postsynaptischen Membran bzw. an $GABA_B$-Autorezeptoren der präsynaptischen Membran binden. Ihre Inaktivierung erfolgt durch Wiederaufnahme in das präsynaptische Endknöpfchen oder durch Diffusion aus dem synaptischen Spalt und anschließende Aufnahme durch Gliazellen jeweils mit Hilfe von GABA-Transportproteinen (GAT) (Clark & Clark 2001).

Ein Teil der aufgenommenen GABA wird mit Hilfe der GABA-Transaminase (GABA-T in Abb. 11) im Rahmen des GABA-*shunts* zu Succinatsemialdehyd (SSA) umgesetzt und somit enzymatisch inaktiviert. Das Succinatsemialdehyd wird im weiteren Verlauf zur Dicarbonsäure Succinat oxidiert (Bu & Tobin 1994; Clark & Clark 2001; Scheschonka et al. 2007) (Abb. 10, S. 29).

2.4.2 GAD1 und GAD2: zwei Gene, die für die Glutamatdecarboxylasen 65 und 67 codieren

Die Glutamatdecarboxylase (GAD; engl. ***g****lutamic* ***a****cid* ***d****ecarboxylase*) liegt im menschlichen Gehirn in Form zweier Isoformen, GAD65 und GAD67, vor. Sie sind das Produkt von zwei unabhängig voneinander regulierten Genen auf den Chromosomen 10 (10p11.2-p12) bzw. 2 (2q31) (Edelhoff et al. 1993; Soghomonian & Martin 1998; Ji et al. 1999; Lynex et al. 2004): GAD1, das für GAD67 codierende

Gen, sowie GAD2, das für GAD65 verantwortliche Gen (Bu & Tobin 1994) (Abb. 12).

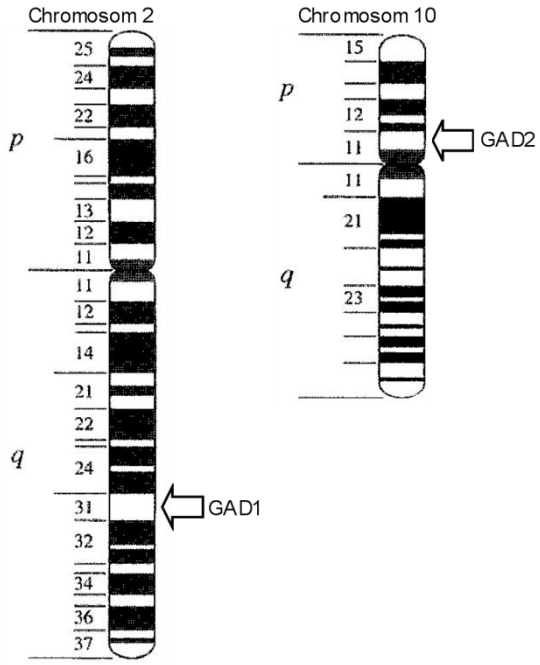

Abb. 12: Lage der Gene GAD1 und GAD2 auf den Chromosomen 2 bzw. 10 (verändert nach Plomin et al. 1999)

Das GAD2-Gen umfasst etwa 84.000 Basenpaare an genomischer Sequenz mit 16 Exons (Lappalainen et al. 2007). Exon 1 beinhaltet 52 Basenpaare der 5‘-UTR der GAD65-mRNA, das Startcodon und 73 Basenpaare an codierender Sequenz. Für den C-Terminus des Proteins codiert Exon 16; es enthält außerdem das Stoppcodon sowie zumindest einen Teil der 3‘-UTR der mRNA (Bu & Tobin 1994).

Ähnlich wie das GAD2-Gen beinhaltet auch die codierende Region des GAD1-Gens 16 Exons, die sich auf mehr als 45.000 Basenpaare verteilen. Das GAD1-Gen beinhaltet jedoch ein zusätzliches Exon (Exon 0), das - zusammen mit einem Teil von Exon 1 - die 5’-UTR der GAD1-mRNA bestimmt. Exon 16 enthält die gesamte 3’-UTR der GAD1-mRNA (Bu & Tobin 1994).

GAD65 und GAD67 weisen zwischen Exon 4 und 16 eine nahezu identische Exon-Intron-Struktur auf; lediglich die ersten drei Exons unterscheiden sich deutlicher voneinander (Bu & Tobin 1994).

Es wird davon ausgegangen, dass die beiden Gene durch eine Duplikation innerhalb des Genoms noch vor dem Auftreten von Knorpelfischen, d. h. vor ungefähr 450 Millionen Jahren, entstanden sind (Martyniuk et al. 2007) und somit von einem gemeinsamen Ur-Gen abstammen (Bu et al. 1992; Bu & Tobin 1994; Bosma et al.

1999). Es erscheint als wahrscheinlich, dass eines der Gene nach der Gen-Duplikation die neue Version der Exons 1 bis 3 von einer anderen Transkriptionseinheit erhalten hat (Bu & Tobin 1994).

2.4.3 Proteinstrukturen der Glutamatdecarboxylasen 65 und 67

Die Namen GAD65 bzw. GAD67 gehen auf deren jeweiliges annäherndes Molekulargewicht von 65.400 Da bzw. 66.600 Da zurück (Soghomonian & Martin 1998; Erlander et al. 1991). Um enzymatisch aktiv zu sein, benötigt die Glutamatdecarboxylase den Kofaktor Pyridoxal-5‘-Phosohat (PLP) (Battaglioli et al. 2005).

Eine monomere GAD-Einheit umfasst die N-terminale Domäne, die PLP-Bindungsstelle und die C-terminale Domäne (Fenalti et al. 2007) (Abb. 13).

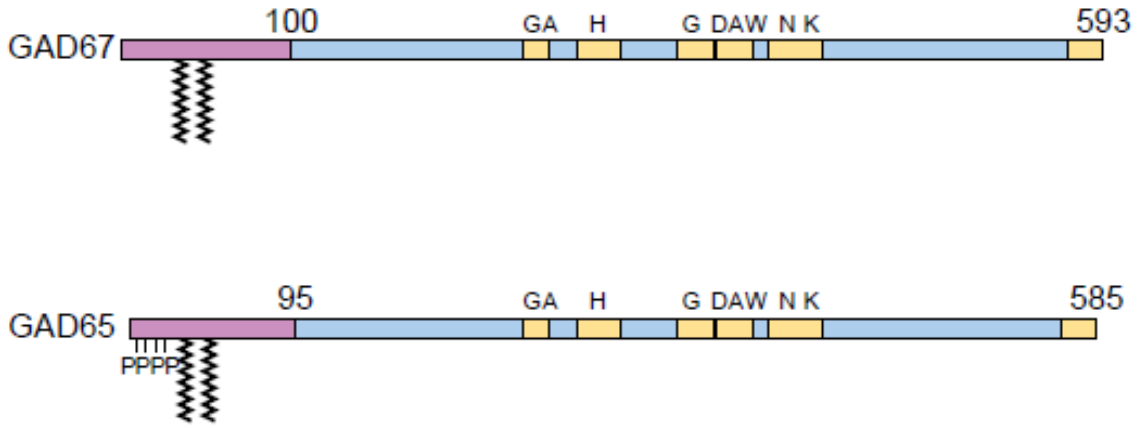

Abb. 13: Vergleich der Primärstrukturen der Glutamatdecarboxylasen 65 und 67. Links: N-terminale Domäne (violett); rechts: C-terminale Domäne (blau und gelb) (Soghomonian & Martin 1998). Reprinted from Trends in Pharmacological Sciences, 19/12, Soghomonian J.-J., Martin D. L., Two forms of glutamate decarboxylase: why?, 501, Copyright (1998), with permission from Elsevier.

Die N-terminale Domäne umfasst 100 (GAD67) bzw. 95 Aminosäuren (GAD65). Sie ist äußerst divergent, zeigt eine Übereinstimmung von nur 23% zwischen den beiden menschlichen GAD-Isoformen und ist an der subzellulären Ausrichtung, der Bindung an die Zellmembranen und an heteromeren Interaktionen beteiligt. Für die Membranbindung werden bei GAD65 vier Serylreste im Bereich der N-terminalen Domäne phosphoryliert (Soghomonian & Martin 1998) (Abb. 13).

Demgegenüber ist die wesentlich größere C-terminale Domäne höher konserviert; sie weist eine Übereinstimmung zwischen den beiden humanen GAD-Enzymformen von 73% auf und enthält das katalytische Zentrum (Soghomonian & Martin 1998).

Die Aminosäuresequenz von GAD67 enthält 593 Aminosäuren, die von GAD65 umfasst 585 Aminosäuren (Soghomonian & Martin 1998; Bu et al. 1992). Zwischen GAD65 und GAD67 beträgt die Gesamtübereinstimmung 65% (Chen et al. 2003; Battaglioli et al. 2005).

Auf Ebene der Sekundär- und Tertiärstruktur enthält die N-terminale Domäne fünf α-Helices, die in Richtung der Membranen des Golgi-Apparates bzw. der synaptischen Vesikel ausgerichtet sind. Die Faltstruktur der PLP-Bindungsstelle besteht aus acht α-Helices, die ein siebensträngiges, vorwiegend parallel ausgerichtetes β-Faltblatt umgeben (Capitani et al. 2005). Drei α-Helices sowie ein viersträngiges, antiparalleles β-Faltblatt bilden schließlich die C-terminale Domäne (Schwartz et al. 1999; Capitani et al. 2005). Die aktive Bindungsstelle befindet sich im Zentrum der PLP-Bindungsstelle. Bei GAD67 ist diese aktive Bindungsstelle weitestgehend von einer ausgedehnten, sogenannten „katalytischen Schleife“ bedeckt (Fenalti et al. 2007) (Abb. 14, siehe auch Kapitel 2.4.4, S. 39).

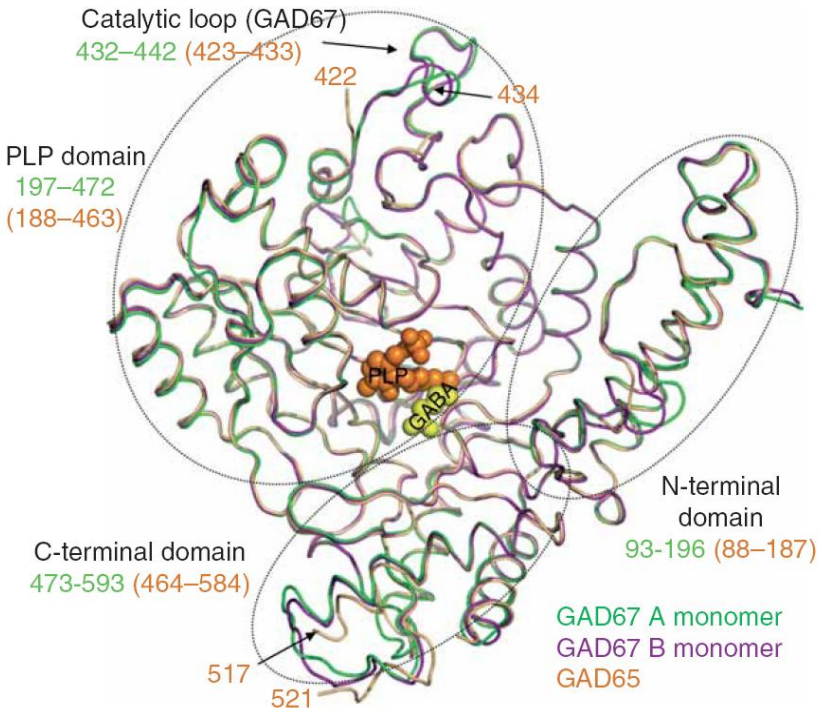

Abb. 14: Vergleich der Tertiärstrukturen der Glutamatdecarboxylasen 65 und 67: Übereinanderlagerung der monomeren Einheiten von GAD67 (grün bzw. violett, je nach Konformation von Tyr434) und GAD65 (hellbraun); in der Mitte: PLP (orange) und GABA (gelb); rechts die N-terminale Domäne, oben links die PLP-Bindungsstelle und unten die C-terminale Domäne. Eingezeichnet ist auch die „katalytische Schleife“ für GAD67 (Fenalti et al. 2007). Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Structural & Molecular Biology (14: 282), copyright (2007). www.nature.com/nsb

GAD65 bildet genauso wie GAD67 ein funktionelles Homodimer aus jeweils zwei gleichen Einzelenzymen (Chen et al. 2003; Battaglioli et al. 2005; Fenalti et al. 2007) (Abb. 15). Aber auch die Bildung von Heterodimeren aus je einer GAD65- und einer GAD67-Einheit ist möglich (Battaglioli et al. 2005).

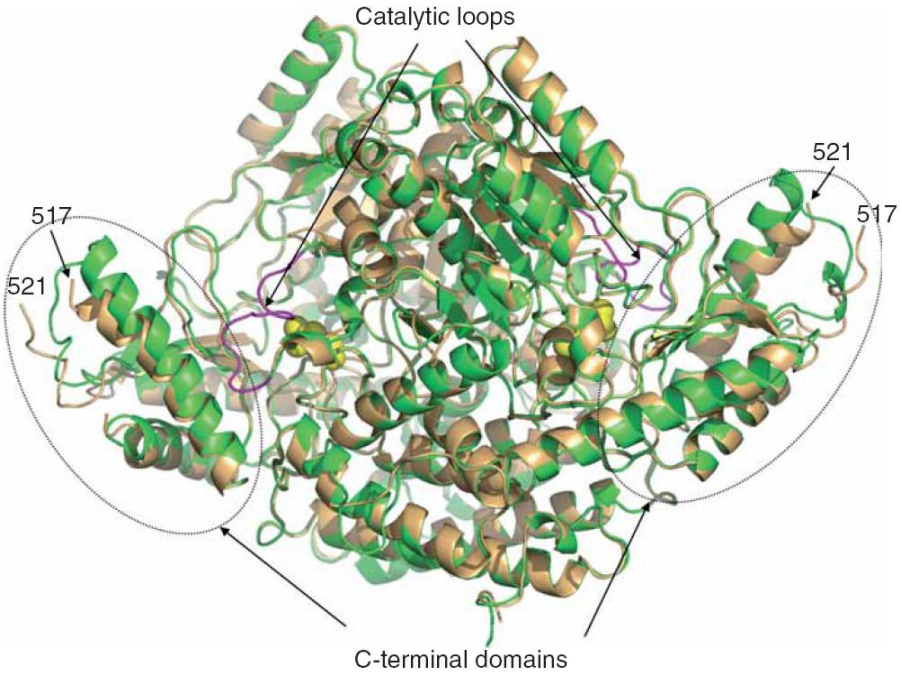

Abb. 15: Vergleich der Quartärstrukturen der Glutamatdecarboxylasen 65 und 67: Übereinanderlagerung der dimeren Einheiten von GAD67 (grün) und GAD65 (hellbraun); in der Mitte: GABA (gelb). Eingezeichnet sind auch die „katalytischen Schleifen“ (Fenalti et al. 2007). Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Structural & Molecular Biology (14: 282), copyright (2007). www.nature.com/nsb

2.4.4 Glutamatdecarboxylase 65 und Glutamatdecarboxylase 67: zwei Enzyme mit gleicher Funktion, aber unterschiedlichen Eigenschaften

Es wurde nachgewiesen, dass beide GAD-Gene in den meisten GABA enthaltenden Nervenzellen koexprimiert werden. Die Existenz von zwei GAD-Isoformen weist auf einen Unterschied zwischen der Regulation der Verfügbarkeit von GABA und anderen Neurotransmittern, wie z. B. Acetylcholin, Katecholaminen oder Serotonin hin, da die jeweiligen Schlüsselenzyme für deren Synthese das Produkt von jeweils nur einem einzigen Gen sind (Soghomonian & Martin 1998).

GAD67 wird als lösliches, hydrophiles Enzym synthetisiert und kommt in erster Linie im Zellkörper von Neuronen vor, wo es als Holoenzym fest an den Kofaktor

Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) gebunden ist. Demgegenüber erfährt GAD65 nach der Synthese mehrere hydrophobe Modifikationen und kann hauptsächlich im Bereich der Axontermini gefunden werden, wo es reversibel an den Membranen der synaptischen Vesikel befestigt ist (Kanaani et al. 1999; Kash et al. 1999; Laprade & Soghomonian 1999; Schwartz et al. 1999). An der Bindung von GAD65 an die synaptischen Vesikel ist ein Multiprotein-Komplex beteiligt, bestehend aus dem vesikulären GABA/H^+-Antiporter, der H^+-ATPase und der Ca^{2+}/Calmodulin-Proteinkinase II, welche zusammen auch das Beladen der Vesikel mit GABA ermöglichen (Patel et al. 2006).

Mindestens 50% der Glutamatdecarboxylase im Gehirn liegt als Pyridoxal-5'-Phosphat-freies Apoenzym vor (Bu & Tobin 1994; Kash et al. 1997; Sheikh et al. 1999). GAD65 kommt zu etwa 80% als PLP-freies Apoenzym vor (Fenalti et al. 2007) und stellt dabei den Großteil an apo-GAD im Gehirn dar (Erlander et al. 1991; Esclapez et al. 1994; Asada et al. 1996; Kash et al. 1997; Laprade & Soghomonian 1999), welcher durch Zufuhr des Kofaktors aktiviert werden kann. So führt bei GAD65-Knockout-Mäusen ($GAD65^{-/-}$) die exogene Zufuhr von Pyridoxal-5'-Phosphat nur zu einem dreifachen Anstieg der gesamten GAD-Aktivität, während bei Wildtyp-Mäusen ($GAD65^{+/+}$) ein etwa zehnfacher Anstieg der Aktivität nachgewiesen werden kann. Somit ist allerdings auch bewiesen, dass GAD67 ebenfalls einen gewissen Beitrag für das Reservoir an apo-GAD im Gehirn leisten kann (Kash et al. 1997).

Grundsätzlich können jedoch beide Glutamatdecarboxylasen in der membranösen Fraktion im Gehirn auftauchen (Wei et al. 2004; Soghomonian & Martin 1998), wobei sich allerdings deren jeweilige Art der Bindung an Membranen voneinander unterscheidet. Während es bei der Membranbindung von GAD65 der Phosphorylierung der N-terminalen Domäne und weiterer Interaktionen bedarf, ist die Membranbindung von GAD67 meist erst als sekundärer Prozess nach der Membranbindung von GAD65 möglich. Hierfür muss es zur Ausbildung von GAD65-/GAD67-Heteromeren durch undefinierte Interaktionen zwischen den N-terminalen Domänen beider Formen kommen (Dirkx et al. 1995). Zu erwähnen ist allerdings, dass es auch eine separate Membranbindungsmöglichkeit für GAD67 unabhängig von GAD65 gibt (Kanaani et al. 1999). Die erwähnten Unterschiede in der Membranwechselwirkung könnten auch die verschiedene subzelluläre Lokalisation der beiden GAD-Formen im Gehirn begründen sowie für die Biosynthese von GABA in unterschiedlichen intrazellulären Kompartimenten verantwortlich sein

(Soghomonian & Martin 1998): GAD65 könnte GABA demnach vorwiegend für einen präsynaptischen, vesikulären Pool bereitstellen, während GAD67 einen zellulären, nonvesikulären Pool unterhalten würde (Laprade & Soghomonian 1999).

Die unterschiedliche Rolle von GAD65- und GAD67-gesteuerter GABA-Synthese im Zentralnervensystem kann an Mäusen untersucht werden, bei denen die Gene für diese Enzyme durch homologe Rekombination in speziellen, embryonalen Stammzellen voneinander getrennt wurden (Stork et al. 2000).
Es konnte nachgewiesen werden, dass GAD67 für den Großteil der GABA-Synthese im Gehirn verantwortlich ist (Soghomonian & Martin 1998). So ist die GABA-Konzentration in der Großhirnrinde bei erwachsenen, heterozygoten GAD67-Knockout-Mäusen ($GAD65^{+/+}$, $GAD67^{+/-}$) auf 65% der Wildtypkonzentration reduziert (bei einer Verminderung der GAD-Aktivität auf 62% im Vergleich zur Wildtypaktivität), obwohl die GAD65-Konzentration im Normalbereich liegt (Asada et al. 1997). Der GABA-Transaminase-Inhibitor Vigabatrin führt über einen gesteigerten GABA-Spiegel zu einer Reduzierung der Gehirnkonzentraion von GAD67, nicht jedoch von GAD65. Bei Ratten, die unter bestimmten Verhältnissen mit Vigabatrin behandelt wurden, konnte eine Verringerung der kortikalen GABA-Synthese um 70% festgestellt werden (Manor et al. 1996).
Demgegenüber blieb der Spiegel von GAD67 im Gehirn junger GAD65-Knockout-Mäuse ($GAD65^{-/-}$) weitestgehend normal (Asada et al. 1996; Kash et al. 1997; Ji et al. 1999; Ji & Obata 1999), während GAD65 nicht nachweisbar war. (Kash et al. 1997). In Experimenten wurde auch nachgewiesen, dass ein Mangel an GAD65 trotzdem einen lebensfähigen Phänotyp zur Folge hat. So stellte man bei Gehirnen von $GAD65^{-/-}$-Mäusen zwar einen Abfall von 50% an mittels Kofaktor (PLP) induzierbarer GAD-enzymatischer Aktivität fest (Kash et al. 1999), gleichzeitig war jedoch eine normale GABA-Konzentration in Kortex, Zerebellum und Hippocampus messbar (Kash et al. 1999; Stork et al. 2000). Dies deutet daraufhin, dass die verbleibende Isoform GAD67 dazu in der Lage ist, einen vergleichbaren Wildtyp-GABA-Spiegel alleine aufrecht zu erhalten (Kash et al. 1999).
Verwirrend erscheint hierbei jedoch die Tatsache, dass die Konzentration von GAD65 im Normalfall mindestens genauso hoch ist wie die von GAD67. Eine Erklärung könnte durch die bereits geschilderte Regulierung der Aktivität gegeben werden: Das vorwiegend als Apoenzym vorliegende GAD65 dürfte durch den

Kofaktor Pyridoxal-5‘-Phosphat wesentlich stärker reguliert werden und somit normalerweise auch weniger aktiv sein als GAD67 (Asada et al. 1996; Soghomonian & Martin 1998), deren Enzympool nahezu komplett aktiv ist und somit einen konstanten GABA-Spiegel aufrecht erhalten könnte (Soghomonian & Martin 1998).

Ein ausgeprägter Mangel an GAD67 allerdings verursacht schwerwiegende Folgen. Bei neugeborenen GAD67$^{-/-}$-Mäusen wurde in der Großhirnrinde eine GAD-Aktivität von weniger als 20% im Vergleich zum Wildtyp ermittelt; die GABA-Konzentration im zerebralen Kortex entsprach gar nur 7% der Wildtyp-GABA-Konzentration. Am ersten Morgen nach der Geburt starben alle Tiere aufgrund einer Gaumenspalte, welche einen Atmungsfehler auslöste (Asada et al. 1997), möglicherweise aber auch potenzielle, neurologische Dysfunktionen verschleierte (Lynex et al. 2005). Auch gezüchtete Mäuse, die weder zur Expression von GAD65 noch von GAD67 fähig waren (GAD65$^{-/-}$/GAD67$^{-/-}$), konnten nach der Geburt in Folge einer Gaumenspalte und eines kaum messbaren GABA-Spiegels nicht überleben. Es konnten jedoch weder bei GAD65$^{-/-}$/GAD67$^{-/-}$-Mäusen noch bei GAD65$^{-/-}$/GAD67$^{+/+}$- und GAD65$^{+/+}$/GAD67$^{-/-}$-Mäusen erkennbare histologische bzw. histogenetische Schäden im Gehirn beobachtet werden (Ji et al. 1999; Ji & Obata 1999).

Es kann schlussgefolgert werden, dass GAD67 für den Erhalt einer Basis-GABA-Konzentration im Gehirn verantwortlich ist, während GAD65 bei erhöhtem GABA-Bedarf kurzfristig aktiviert werden kann (Kash et al. 1997; Kash et al. 1999), um dann neu synthetisierte und in Vesikel verpackte GABA für eine schnelle präsynaptische Freisetzung bereitzustellen (Kash et al. 1997). Eine Aktivierung von GAD65, d. h. eine Umsetzung der Apoenzyme in Holoenzyme, wird durch die Anwesenheit von Glutamat, GABA, Aspartat und ATP gehemmt (Patel et al. 2006), wohingegen sie durch die Anwesenheit von Pyridoxal-5‘-Phosphat (Capitani et al. 2005) und Phosphat gefördert wird (Wei et al. 2004; Patel et al. 2006).

Die Modulation der GABA-Synthese findet somit auf zwei Ebenen statt: die unmittelbare kurzfristige Regulierung der GAD-Aktivität und die längerfristige Regulierung der GAD-Konzentration.

Eine Hauptrolle bei der kurzfristigen Regulierung der GAD-Aktivität übernimmt die stark regulierte Interaktion insbesondere von GAD65 mit dem Kofaktor Pyridoxal-5‘-Phosphat.
Währenddessen ist die langfristige Regulierung von GAD komplex. Zahlreiche Untersuchungen verdeutlichen, dass die GAD-Konzentration und die GAD-Genexpression auf unterschiedliche Art und Weise reguliert werden können, und zwar durch transkriptionelle wie auch posttranskriptionelle Vorgänge. GABA selbst könnte die Expression von GAD67 auf posttranskriptioneller Ebene regulieren, da die Konzentration des GAD67-Proteins im zerebralen Kortex hochempfindlich auf Veränderungen im Bereich des intrazellulären GABA-Spiegels reagiert. Auf der transkriptionellen Ebene erfordert die Modulierung der GAD67- und der GAD65-Expression zweifellos verschiedene Mechanismen, da die regulatorischen 5’-UTRs ihrer Gene nur wenig Homologie aufweisen (Soghomonian & Martin 1998).

Eine entscheidende Rolle für die Daueraktivität von GAD67 sowie die Inaktivierbarkeit von GAD65 scheint die sogenannte „katalytische Schleife“ darzustellen (siehe Kapitel 2.4.3, S. 34 f.). Bei beiden GAD-Isoformen befinden sich die beiden aktiven Bindungsstellen im Zentrum der PLP-Bindungsstelle im Bereich der Dimer-Nahtstelle. Während jede dieser Bindungsstellen bei GAD67 weitgehend bedeckt durch die jeweilige katalytische Schleife ist (Abb. 14, S. 34, und Abb. 15, S. 35), lassen diese Schleifen die Bindungsstellen bei GAD65 vollständig exponiert. Als mitentscheidend für die unterschiedlichen Aktivitätsformen der beiden Enzyme gilt dabei ein bestimmter Tyrosinrest (Tyr425 bei GAD65 bzw. Tyr434 bei GAD67) im Bereich der katalytischen Schleife, welcher sich bei GAD67 ständig in Beziehung zur aktiven Bindungsstelle befindet, währenddessen dies bei GAD65 in Folge dynamischer Konformationsänderungen der Schleife nur vorübergehend der Fall ist, und zwar wenn GAD65 aktiviert ist (Fenalti et al. 2007).
Die Unterschiede in der Regulierung der Expression bzw. der Aktivität der beiden GAD-Isoformen weisen daraufhin, dass diese an verschiedenen Prozessen der GABA-vermittelten Neurotransmission beteiligt sind (Soghomonian & Martin 1998) (Tab. 3, S. 40).

Tab. 3: Gegenüberstellung der Eigenschaften von GAD65 und GAD67

	GAD65	**GAD67**
Verhalten gegenüber Wasser	hydrophob	hydrophil
Zellfraktion	v. a. gebunden an die Membranen der synaptischen Vesikel	v. a. löslich
Kofaktorbindung	meist (ca. 80%) frei von PLP: vorwiegend Apoenzym	fest gebunden an PLP: Holoenzym
Lokalisation	v. a. im Bereich der synaptischen Endknöpfchen	v. a. im Zytosol der Zellkörper der Neuronen
Ziel der GABA-Produktion	präsynaptischer, vesikulärer Pool	zellulärer, nonvesikulärer Pool
Umfang der GABA-Synthese	bei Bedarf kurzfristig aktivierbar für eine präsynaptische GABA-Freisetzung	verantwortlich für den Großteil der GABA-Synthese im Gehirn
Regulierung der Aktivität	kurzfristig durch hohe Empfindlichkeit gegenüber PLP und anderen Molekülen	langfristig in Abhängigkeit von der GABA-Konzentration in der Zelle
Auswirkungen eines Knockouts des jeweiligen Gens bei Mäusen zum Zeitpunkt der Geburt	- lebensfähiger Phänotyp - weitgehend normale GABA-Konzentration im Gehirn	- letaler Phänotyp in Folge einer Gaumenspalte - Gesamt-GAD-Aktivität im Gehirn im Vergleich zum Wildtyp: 20% - GABA-Konzentration im Gehirn im Vergleich zum Wildtyp: 7%

2.5 Die Rolle von Glutamatdecarboxylase 65 und GABA im Hinblick auf neurologische Aspekte

2.5.1 Die neurologische Bedeutung von GABA

Die γ-Aminobuttersäure, GABA, übernimmt wichtige Aufgaben im Zentralnervensystem (Tab. 4, S. 42).

Bereits im frühen Embryonalstadium spielt sie eine wichtige Rolle für die Entwicklung des Gehirns, indem sie die neuronale Migration, die Zelldifferenzierung sowie die Synaptogenese fördert (Asada et al. 1996; Kim & Olsen 2001; Kwakowsky et al. 2007). Es kann also davon ausgegangen werden, dass GABA nicht nur eine Aufgabe als Neurotransmitter innehat, sondern auch einige trophische oder entwicklungssteuernde Funktionen übernimmt (Asada et al. 1996). Während der Entwicklungsstadien wird GABA vorübergehend zusätzlich zu den GABAergen Neuronen auch in verschiedenen nicht-GABAergen Zellen exprimiert (Ji et al. 1999).

Beim Erwachsenen kommt GABA im gesamten Zentralnervensystem vom Spinalmark bis zum Kortex vor. Höhere Konzentrationen werden vor allem in den Kernen der Basalganglien, in Zerebellum, Hippocampus, Thalamus, Hypothalamus und in der Schicht IV des Neokortex beobachtet. Insbesondere kleinere Interneurone (z. B. Golgi-, Stern- und Korbzellen) verwenden GABA als Transmitter, wobei es auch inhibitorische Hauptnervenzellen, wie z. B. die Purkinje-Zellen, gibt (Birbaumer & Schmidt 1999; Alger & Le Beau 2001).

GABAerge Zellen können ein sensorisches Signal eindämmen oder auch verstärken und haben zudem die Aufgabe, die Spezifität des Signals zu verbessern. Dies ist beim somatischen sensorischen Nervensystem von der ersten spinalen Synapse, bei der eine präsynaptische Inhibition stattfindet, bis zum Kortex von Bedeutung. Ähnliches gilt auch für das visuelle System, wo GABAerge Mechanismen bei jeder Schaltstelle von der Retina bis zum Kortex nicht nur den Signalumfang, sondern auch die Art der Information, die das Signal enthält, bestimmen (Krogsgaard-Larsen et al. 1997).
Auch im *Nucleus reticularis* des Thalamus üben GABAerge Zellen eine wichtige Funktion aus. Es kann davon ausgegangen werden, dass die synchronisierte rhythmische Aktivität dieser Zellen für die gesamte Synchronisierung der thalamischen Aktivität verantwortlich ist. Der entstehende Spindel-Rhythmus in Thalamus und Kortex gilt als Mechanismus zur Abgrenzung des thalamo-kortikalen Systems von afferenten sensorischen Impulsen (Krogsgaard-Larsen et al. 1997).

Vom GABAergen System werden auch motorische Fähigkeiten beeinflusst (Krogsgaard-Larsen et al. 1997; Upton & Blackburn 1997; Stork et al. 2000). Die

Purkinje-Zellen des Zerebellum, welche die wichtigsten Output-Neuronen des Kleinhirns sind, bilden ausschließlich inhibitorische postsynaptische Potenziale in den tieferen Nuklei des Zerebellums und der *Medulla oblongata*. Somit ist der komplette Output der Kleinhirn-Aktivität als inhibitorisch zu verstehen. An allen Schaltstellen im Kleinhirn sind GABAerge Zellen beteiligt: Golgi-Zellen regulieren den von den Parallelfasern der glutamatergen Körnerzellen eingehenden exzitatorischen Input für die Purkinje-Zellen, während Korb- und Sternzellen die Aktivität der Purkinje-Zellen kontrollieren, deren eigene Aktivität wiederum mittels negativer Rückkopplung über inhibitorische, rekurrente Kollateralen gezügelt wird (Krnjevič 1991). An diesen Mechanismen dürften sowohl $GABA_A$- als auch $GABA_B$-Rezeptoren beteiligt sein (Krogsgaard-Larsen et al. 1997).

Auch im Bereich der Basalganglien, welche von großer Bedeutung bei der Selektion und Prozessierung motorischer Signale sind, bedient sich eine Vielzahl der Nervenzellen des Neurotransmitters GABA. Abgesehen vom Hauptinput aus dem Kortex, der glutamaterg und exzitatorisch ist, wird der Großteil des weiteren Informationsflusses vom *Nucleus caudatus* bzw. *Putamen* zum *Pallidum* und weiter zur *Pars reticulata* der *Substantia nigra* sowie letztendlich bis zum Hirnstamm von GABAergen Zellen vermittelt. Von besonderem Interesse erscheint dabei die *Substantia nigra*, welche eine zentrale Rolle bei der Entstehung von generalisierten Anfällen einnimmt. Die Empfänglichkeit für derartige Anfälle wird durch GABAerge Inhibition nigraler Zellen entscheidend gemindert (Krnjevič 1991).

Tab. 4: Aufgaben von GABA im Zentralnervensystem

wichtiger Faktor bei der **Entwicklung des Nervensystems**	- neuronale Migration - Zelldifferenzierung - Synaptogenese
sensorisches Nervensystem: Modulation eines sensorischen Signals	- Eindämmung eines Signals - Verstärkung eines Signals
motorisches Nervensystem	- GABAerge Purkinje-Zellen als wichtigste Output-Neurone im Kleinhirn - weitere wichtige GABAerge Schaltstellen im Kleinhirn (Golgi-/Korb-/Sternzellen) - GABAerge Schaltstellen in den Basalganglien: Selektion und Prozessierung motorischer Signale

$GABA_A$-Rezeptoren sind innerhalb der Gehirnregionen und sogar unter den einzelnen Zelltypen binnen dieser Regionen unterschiedlich verteilt. Die Lokalisation und die Zusammensetzung der $GABA_A$-Rezeptoren variiert während der postnatalen Entwicklung enorm, was mit der funktionellen Reifung der inhibitorischen Leitungsbahnen in den verschiedenen Hirnregionen zusammenhängen kann. Bei der Entstehung von Erregungszuständen und des Belohnungsgefühls scheinen $GABA_A$-Rezeptoren eine Rolle zu spielen (Upton & Blackburn 1997).
Eine Inhibition GABAerger Signalübertragung an $GABA_A$-Rezeptoren im Bereich des Hippocampus durch Benzodiazepine kann zu einer Einschränkung der intellektuellen Leistungsfähigkeit führen (Elbert & Rockstroh 1990).

$GABA_B$-Rezeptoren sind heterogen mit hoher Dichte in bestimmten Gehirnregionen, wie beispielsweise Thalamus, Molekularschicht der Kleinhirnrinde, *Nucleus interpeduncularis* und Hinterhorn des Rückenmarks, verteilt. Eine Aktivierung von $GABA_B$-Rezeptoren durch GABA aus Interneuronen im Hippocampus bewirkt eine verminderte Freisetzung von exzitatorischen Aminosäuren und somit eine Modulation der Langzeit-Potenzierung. Bei verstärkter Stimulierung der Rezeptoren, beispielsweise durch $GABA_B$-Rezeptor-Agonisten, resultiert eine Schwächung kognitiver Funktionen (Bowery 1997).

2.5.2 Die Bedeutung von GABA bzw. der GABA-Rezeptoren im Bereich psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen

Eine Reihe von Krankheiten wird mit Defekten des $GABA_A$-Rezeptorsystems in Verbindung gebracht (Tab. 5, S. 46).

Zu den wichtigsten dieser Erkrankungen gehört die Epilepsie. Bei dieser Krankheit besteht eine erhöhte Tendenz zu sich wiederholenden Anfällen mit stereotypen Verlaufsmustern, die häufig tonische und klonische Muskelkontraktionen einbeziehen (Crill 1991). Ein größerer Mangel an GABAerger inhibitorischer Aktivität im Gehirn führt dabei zu unkontrollierten, zellulären Entladungen, die sich in Form elektrographischer Ausschläge und oft auch motorischer Anfälle bemerkbar machen (Krnjevič 1991). In mehreren Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen pathologischen Veränderungen im Bereich der $GABA_A$-

Rezeptoren und dem Auftreten der Krankheit besteht (Meldrum & Whiting 2001). Es ist jedoch keine klar definierte, primäre Veränderung des GABA-Systems in der Pathophysiologie von Epilepsie bekannt (Möhler et al. 1997). Möglicherweise führt auch erst ein initialer *Status epilepticus* zu diesen Änderungen an den $GABA_A$-Rezeptoren, sozusagen als Versuch des Gehirns, sich an das durch die Anfälle entstandene Trauma anzupassen (Kim & Olsen 2001).

Eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Angststörungen wird den exzitatorischen Kreisläufen zwischen *Corpus amygdaloideum* und Kortex sowie den lokalen, inhibitorischen, GABAergen Schaltstellen zugewiesen. Bei Patienten, die an Panikattacken leiden, konnte in Hippocampus, Parahippocampus und im orbitofrontalen Kortex ein Mangel an $GABA_A$-Rezeptoren identifiziert werden. Ein ähnliches Defizit wurde auch bei generalisierten Angststörungen festgestellt, allerdings nur in bestimmten Regionen. In Tierversuchen an Mäusen, deren Gene für die γ2-Untereinheit des $GABA_A$-Rezeptors nur heterozygot funktionsfähig waren und die somit einen limitierten Rückgang der $GABA_A$-Rezeptor-Funktion aufwiesen, zeigte sich dementsprechend ein Anstieg des Angstverhaltens (Möhler 2001). Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass verschiedene Arten von $GABA_A$-Rezeptoren unterschiedliche neuronale Leitungsbahnen regulieren, die an der Ausbildung von Angststörungen beteiligt sind. Ein körpereigener Mechanismus für den Umgang mit Panikattacken scheint die erhöhte Ausschüttung neuroaktiver Steroide zu sein, welche die GABAerge Inhibition verstärken (Kim & Olsen 2001).
In Tierexperimenten wurden bei Mäusen mit einer entwicklungsbedingten Störung im Bereich der β3-Untereinheiten elektroenzephalographische Abnormalitäten, Anfallsaktivität, Lern- und Gedächtnisdefizite, motorische Ungeschicklichkeit sowie Hyperaktivität diagnostiziert. Dieselben abnormalen Verhaltensweisen treten auch beim Angelman-Syndrom auf, einer vererbbaren, neurologischen Erkrankung, deren Hauptkennzeichen geistige Retardiertheit, motorische Schwächen, Hyperaktivität (einschließlich Schlafstörungen) und Epilepsie sind (Möhler et al. 1997; Kim & Olsen 2001; Meldrum & Whiting 2001; Möhler 2001). Ein Defizit im Bereich der β3-Untereinheiten kann zudem auch zu kraniofazialen Fehlentwicklungen führen, was sich beispielsweise in Form von Gaumenspalten bemerkbar macht (Möhler et al. 1997; Kim & Olsen 2001; Möhler 2001).

Die Huntingtonsche Krankheit ist eine vererbbare, neurodegenerative Erkrankung, die von fortlaufenden unfreiwilligen, choreiformen Bewegungen, psychopathologischen Veränderungen und Demenz geprägt ist. Aufgrund der Tatsache, dass bereits im Frühstadium der Krankheit ein Rückgang der $GABA_A$-Rezeptoren im *Nucleus caudatus* festgestellt werden kann, muss deren Beteiligung an der Pathophysiologie dieser Krankheit erwogen werden (Möhler et al. 1997).

Ethanol erlangt einige seiner Auswirkungen auf den menschlichen Körper durch eine Verstärkung der durch GABA vermittelten Inhibition. Es wird angenommen, dass es Ethanol-sensitive und Ethanol-resistente $GABA_A$-Rezeptoren im Gehirn gibt und dass diese Ethanol-Sensitivität wahrscheinlich sowohl von der Zusammensetzung der Untereinheiten als auch durch posttranslationale Prozesse bestimmt wird (Krasowski et al. 2001). Durch $GABA_A$-Rezeptoren vermittelt Ethanol anxiolytische, antikonvulsive, ataktische und sedativ-hypnotisierende Wirkungen (Upton & Blackburn 1997). In Tierversuchen an Ratten konnte nachgewiesen werden, dass $GABA_A$-Rezeptoren einen Einfluss auf die Abhängigkeit oder den Entzug von Alkohol nehmen können, sofern eine Assoziation mit bestimmten genetischen Voraussetzungen besteht. Ein langzeitiger Daueralkoholismus führt selbst zu Veränderungen oder Anpassungen der $GABA_A$-Rezeptor-Funktion, wahrscheinlich begründet durch eine andere Zusammensetzung der Untereinheiten (Kim & Olsen 2001).

Eine erhöhte GABAerge Aktivität könnte eine wichtige Komponente bei der Entstehung von schizophrenen Symptomen darstellen. Bei direkter Stimulation mit $GABA_A$-Agonisten oder durch die Inhibition bestimmter Enzyme mit Bedeutung für den GABA-Stoffwechsel können psychotomimetische Effekte hervorgerufen werden (Krogsgaard-Larsen et al. 1997).

Tab. 5: Neurologische und psychiatrische Erkrankungen, die mit Defekten im Bereich der $GABA_A$-Rezeptoren in Verbindung stehen

Erkrankung	Symptome
Epilepsie	Tendenz zu Anfällen mit stereotypen Verlaufsmustern
Angststörungen	- Panikattacken - generalisierte Angststörungen
Angelman-Syndrom	- geistige Retardiertheit - motorische Schwächen - Hyperaktivität - Epilepsie
kranofaziale Fehlbildungen	- Gaumenspalte - Schädeldeformationen
Huntingtonsche Krankheit	- unfreiwillige, choreiforme Bewegungen - psychopathologische Veränderungen - Demenz
Alkoholabusus	Abhängigkeit von Alkohol

$GABA_B$-Rezeptoren scheinen entscheidend an der Entwicklung von Absence-Epilepsien beteiligt zu sein (Bowery 1997). Absence-Anfälle bestehen fast ausschließlich aus kurzen Bewusstseinsausfällen, die länger als drei Sekunden dauern. Sie beginnen und enden abrupt. Der Patient hört plötzlich auf, sich zu bewegen oder zeigt automatische Verhaltensmuster, wie z. B. ein unauffälliges Zucken der Augenlider. Die Intelligenz der Betroffenen ist gewöhnlich nicht beeinträchtigt, verschlechtert sich aber bisweilen bei Patienten, die auch an anderen Anfallsarten leiden (Fukuzako & Izumi 1991). In Tierversuchen können mit Hilfe von $GABA_B$-Rezeptor-Antagonisten die entsprechenden Anfälle und Verhaltenssymptome vollständig unterdrückt werden, während $GABA_B$-Rezeptor-Agonisten zu einer Exazerbation der Anfallsaktivität führen (Bowery 1997).

2.5.3 Die neurologische Bedeutung von Glutamatdecarboxylase 65

Der Zusammenhang zwischen Variationen im humanen GAD65-Gen und kognitiven Fähigkeiten oder neurologischen Funktionen ist bisher kaum untersucht. Es gibt jedoch eine Reihe interessanter Beiträge, die den Einfluss von GAD65 auf synaptische Vorgänge innerhalb des Gehirns anhand von Tierversuchen untersuchen. Erwähnt werden sollte dabei, dass beide GAD-Isoformen innerhalb aller Wirbeltierarten einen sehr hohen Konservierungsgrad aufweisen und die

entsprechenden Aminosäuresequenzen bei Katzen, Ratten, Mäusen und Menschen zu mehr als 95% übereinstimmen (Esclapez et al. 1994).

GAD65 wird wie auch GAD67 in räumlich begrenzten, zellulären Abschnitten im embryonalen Zentralnervensystem exprimiert, wo es somit schon im Frühstadium für die Synthese von GABA, einem wichtigen Faktor bei der neuronalen Entwicklung, verantwortlich ist (Katarova et al. 2000; Kwakowsky et al. 2007). Während jedoch bei der neuronalen Frühentwicklung GAD67 die vorherrschende Form zu sein scheint, wird der von GAD65 synthetisierten GABA eine Beteiligung an der Ausreifung der Großhirnwindungen im postnatalen Stadium zugeschrieben (Stork et al. 2000).
$GAD65^{-/-}$-Mäuse (Tab. 6, S. 48), die durch Ausschaltung des GAD65-Gens mittels gezielter Mutation gezüchtet wurden, erschienen gesund; Körpergewicht und -größe waren normal (Asada et al. 1996), ebenso das Gehirngewicht (Kash et al. 1997). Immunhistochemische Untersuchungen von $GAD65^{+/+}$- und $GAD65^{-/-}$-Gehirnen offenbarten eine normale Zytoarchitektur und keinen wahrnehmbaren Mangel an neuronalen Populationen (Kash et al. 1997). Während der Gehirnsektionen konnten auch keine morphologischen Abnormalitäten beobachtet werden, was darauf hindeutet, dass vorwiegend die von GAD67 synthetisierte GABA eine wichtige Rolle bei der embryonalen Neurogenese einnimmt (Asada et al. 1996), während die von GAD65 hergestellte GABA kein ausschlaggebender neurotrophischer Faktor während der Entwicklung ist. Im Gegensatz zu $GAD67^{-/-}$-Mäusen entwickelt sich keine Gaumenspalte (Kash et al. 1997).
Als Indiz für die wichtige Rolle von GAD65 bei der postnatalen Reifung der Hirnwindungen mag gelten, dass ein $GAD65^{-/-}$-Genotyp bei Mäusen während der entsprechenden Entwicklungsphase in bestimmten Bereichen des Gehirns, wie z. B. Kortex, Kleinhirn (Stork et al. 2000), Hypothalamus und Mandelkern, zu einer fast um die Hälfte reduzierten GABA-Konzentration führt (Ji & Obata 1999; Stork et al. 2000). GAD65-Knockout-Mäuse zeigen auch elektrophysiologische Merkmale, die in Einklang mit einer reduzierten vesikulären GABA-Freisetzung stehen (Patel et al. 2006). Gleichzeitig kann bei Wildtyp-Mäusen während des Stadiums der Formung der Hirnwindungen sogar ein Anstieg der Expression von GAD65 festgestellt werden. Diese Hochregulierung kann einen neuronalen Reifeprozess widerspiegeln, der den Organismus dazu befähigt, die Reizbarkeit im adulten Zentralnervensystem zu

kontrollieren und ein ausgereiftes emotionales und soziales Verhalten zu entwickeln (Stork et al. 2000).

GAD65-Knockout-Mäuse weisen zudem eine erhöhte kortikale Erregbarkeit auf (Patel et al. 2006). Beispielsweise zeigten GAD65$^{-/-}$-Mäuse ein einfach induzierbares Anfallsleiden, welches durch Picrotoxin und Pentylentetrazol ausgelöst werden konnte (Asada et al. 1996).

Während GAD67 vorwiegend für den Hauptanteil der GABA-Synthese verantwortlich ist, kommt GAD65 eine wichtige Rolle bei der GABAergen, synaptischen Signalübertragung zu. In Tierversuchen konnte herausgefunden werden, dass sich bei GAD65$^{-/-}$-Mäusen zwar die basale synaptische Transmission im normalen Bereich bewegt, allerdings ein deutlicher Rückgang bei der Freisetzung inhibitorischer Transmitter im Anschluss an Stimuli beobachtet werden kann. Die Mobilisierung von Vesikeln bzw. der Nachschub an mit GABA gefüllten Vesikeln scheint also an den entsprechenden Freisetzungsstellen beeinträchtigt (Tian et al. 1999). Es gibt folglich ein Defizit in der Feinregulation der inhibitorischen Neurotransmission, welche an der Reaktion auf eine Vielzahl von Stimuli beteiligt ist (Kanaani et al. 1999).

Tab. 6: Neurologische Erkenntnisse aus Tierversuchen an GAD65$^{-/-}$-Mäusen

- normales Gehirngewicht und normale histologische Zytoarchitektur
- normale Anzahl an Nervenzellen im Gehirn
- während der postnatalen Entwicklungsphase ca. um 50% reduzierte GABA-Konzentration in manchen Bereichen des Gehirns
- elektrophysiologische Merkmale, die auf eine reduzierte vesikuläre GABA-Freisetzung hinweisen
- basale synaptische Transmission im normalen Bereich, jedoch deutlicher Rückgang der Freisetzung inhibitorischer Transmitter im Anschluss an Stimuli
- erhöhte kortikale Erregbarkeit

In einem Tierversuch an Ratten konnte gezeigt werden, dass GAD65 bei gesteigerter neuronaler Aktivität für einen Hauptteil der damit verbundenen, erhöhten GABA-Produktion verantwortlich ist (Patel et al. 2006). Mittels Bicucullin, einem $GABA_A$-Rezeptor-Antagonist, der die GABAerge Hemmung durch Bindung an den

Chloridkanal-Komplex reduziert oder blockiert (Seeburg 1990; Twyman & Macdonald 1991; Upton & Blackburn 1997; Meldrum & Whiting 2001), wurde dabei die intensivierte Gehirnaktivität induziert. Eine bedeutende Rolle kommt dabei dem Konzentrationsanstieg von Phosphat zu, der wohl in diesem Falle für die Aktivierung von GAD65 zuständig ist. Ob die Glutamatdecarboxylase 65 eine ähnliche Rolle bei der GABA-Synthese auch während physiologischer Aktivierungsvorgänge spielt, muss jedoch erst noch nachgewiesen werden (Patel et al. 2006).

2.5.4 Die Bedeutung der Glutamatdecarboxylase 65 im Bereich psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen

Sowohl in Tierversuchen als auch bei klinischen Untersuchungen ergaben sich Hinweise, die auf eine Beteiligung von GAD65 an der Entstehung neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen schließen lassen (Tab. 7, S. 53).

In mehreren Studien und Untersuchungen von Gehirnproben, die bei an Epilepsie erkrankten Patienten während chirurgischer Behandlungen entnommen wurden, konnte im Vergleich mit *Post-mortem*-Gewebeproben gesunder Personen ein Zusammenhang zwischen einer verminderten kortikalen GAD-Aktivität und dem Auftreten der Krankheit festgestellt werden. Es gibt allerdings auch Untersuchungsergebnisse, die keine Unterschiede im Bereich der GAD-Aktivität zwischen gesunden und an Epilepsie erkrankten Personen erkennen lassen oder gar eine erhöhte Enzymaktivität bei der Patientengruppe aufdecken, was möglicherweise durch den Mangel an geeigneten Kontrollgewebeproben erklärt werden kann (Tunnicliff & Raess 1991).

Bei GAD65$^{-/-}$-Mäusen können sich Spontananfälle entwickeln, die in Form von klonischen Muskelzuckungen der Vorderbeine (Kash et al. 1997; Stork et al. 2000), von Stürzen, einem verschlechterten Gangbild (Kash et al. 1997) und von generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen auftreten (Stork et al. 2000). Die Anfälle führen zu einer erhöhten Sterblichkeitsrate dieser Tiere (Kash et al. 1997; Stork et al. 2000). Je nach Versuchsaufbau starben 25% der Tiere nach sechs Monaten (Stork et al. 2000) bzw. mehr als 30% der Mäuse nach sieben Monaten (Kash et al. 1997), während etwa 97 bis 98% (Stork et al. 2000) bzw. 99% der Wildtyp-Mäuse und Heterozygoten dieses Alter erreichten. Angst oder leichter Stress begünstigen die

Entstehung dieser Anfälle (Kash et al. 1997). Es kann davon ausgegangen werden, dass die inhibitorischen Systeme in Abwesenheit von mittels GAD65 hergestellter GABA eine fehlerhafte Synchronisierung innerhalb bestimmter Gehirnregionen nicht mehr unterdrücken können und somit die Reizschwelle für Anfälle verringern (Kash et al. 1997; Stork et al. 2000).

Weitere *Post-mortem*-Untersuchungen an Gehirnen ergaben, dass die Konzentration von GAD65 bei Patienten mit bipolaren Störungen und psychotischen Kennzeichen in manchen Bereichen des Gehirns signifikant reduziert war (Fatemi et al. 2005; Loh et al. 2006). In einer Studie, an der 589 erkrankte Personen sowie 539 Kontrollpersonen teilnahmen, konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen 14 ausgewählten Polymorphismen im GAD2-Gen, dem für GAD65 codierenden Gen, und dem Auftreten von Erkrankungen wie Angststörungen, Depressionen und Neurosen aufgedeckt werden (Hettema et al. 2006).

Es wurde jedoch gezeigt, dass GAD65$^{-/-}$-Mäuse ein verstärktes Angstverhalten in Form einer reduzierten Fortbewegungsaktivität im Test „offenes Feld“ aufwiesen (Kash et al. 1999). Ebenso reagierten GAD65$^{-/-}$-Mäuse im „hell/dunkel-Versuch“ mit einem vermehrt ängstlichem Verhalten. Bei diesem Versuch können die Bevorzugung des dunklen Raumabschnitts und der reduzierte Erforschungsdrang des beleuchteten Bereichs als Indikator für eine erhöhte Ängstlichkeit herangezogen werden (Stork et al. 2000). Des Weiteren reagierten diese Mutanten auf geringe Dosen Benzodiazepin nicht mit einer erhöhten Fortbewegungsaktivität im Versuch „offenes Feld“ (Kash et al. 1999) bzw. einer gesteigerten Aktivität innerhalb des beleuchteten Bereichs im „hell/dunkel-Versuch“ als Zeichen einer verminderten Ängstlichkeit (Kash et al. 1999; Stork et al. 2000). Auch Barbiturate zeigten sich insgesamt nur schwach wirksam (Kash et al. 1999). Barbiturate verstärken (Krnjevič 1991; Twyman & Raess 1991; Lambert et al. 1997; Upton & Blackburn 1997) wie auch Benzodiazepine lediglich die Wirkung von GABA an den $GABA_A$-Rezeptoren (Upton & Blackburn 1997; Birbaumer & Schmidt 1999; Köhler 2001). Bei GAD65$^{-/-}$-Mäusen besteht ein Mangel an mit Hilfe von GAD65 produziertem GABA. Es kann also davon ausgegangen werden, dass GABA, das mit Hilfe von GAD65 synthetisiert wurde, das Verhalten bei Anwesenheit anxiogener Stimuli moduliert. (Kash et al.

1999). Eine weitere Schlüsselrolle für die Angstkontrolle könnten $GABA_A$-Rezeptoren vom Benzodiazepin-Typ darstellen (Stork et al. 2000).
Es wurde festgestellt, dass während bzw. nach Tierversuchen, bei welchen das Angstverhalten auf konditionierte Gefahrenstimuli bei Mäusen untersucht werden sollte, im *Corpus amygdaloideum* sowohl die Expression von GAD65 als auch der GABA-Spiegel signifikant reduziert waren (Heldt & Ressler 2007). In Einklang hierzu zeigten $GAD65^{-/-}$-Mäuse auf konditionierte Angststimuli als Zeichen einer beeinträchtigten Regulation der inhibitorischen Signalübertragung zwar ein abgeschwächtes Starreverhalten, dafür jedoch ein stärker ausgeprägtes Fluchtverhalten sowie Zeichen von aktiver Verteidigung (Stork et al. 2003).

Bei $GAD65^{-/-}$-Mäusen wurden zudem abnormale emotionale Verhaltensmuster beobachtet (Ji & Obata 1999).
In einem Tierversuch sollte das kämpferische Verhalten und die Verzweiflung von Mäusen unter unausweichlichem Stress simuliert werden. Hierzu wurden die Tiere in einen mit Wasser gefüllten Glaszylinder gegeben. Nach dem verstärkt ängstlichen Verhalten in vorherigen Versuchen zeigten $GAD65^{-/-}$-Mäuse wider Erwarten ein reduziertes Starreverhalten sowie eine intensivierte Schwimmaktivität im Vergleich zu Heterozygoten und Wildtyp-Mäusen. Die verminderte Verzweiflung könnte als Hinweis auf eine Art antidepressive Verhaltensänderung gedeutet werden. Möglicherweise spielen hierbei eine Beteiligung anderer Neurotransmittersysteme oder bisher unbeobachtete Veränderungen auf Ebene des GABA-Rezeptors eine Rolle (Stork et al. 2000).
In einem anderen Versuch zeigten männliche GAD65-Knockout-Mäuse ein weniger aggressives Verhalten im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen gegenüber Eindringlingen in Form anderer Männchen bei der Verteidigung ihres Territoriums (Stork et al. 2000).

Ebenfalls in Versuchen mit GAD65-Knockout-Mäusen wurde festgestellt, dass GAD65 für die Kontrolle der Erregbarkeit des limbischen Systems unentbehrlich ist. Die Glutamatdecarboxylase 65 scheint demnach einen dynamischen Puffer an inhibitorischen Neurotransmittern bereitzustellen, um für eine schnelle Reaktion auf gewisse Stimuli wie Angst oder Stress zu sorgen, und ist dabei auch an einer Feinabstimmung komplexer neuronaler Netzwerke beteiligt (Kash et al. 1997).

Eine Assoziation zwischen Polymorphismen im GAD2-Gen und der Entstehung von Alkoholismus beim Menschen konnte bisher kaum nachgewiesen werden (Loh et al. 2006). Lediglich in einer Untersuchung an 113 alkoholkranken, russischen Männern wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus (SNP rs2236418, -243 A>G) und dem Auftreten der Krankheit dokumentiert. Aufgrund der geringen Zahl an gesunden Kontrollpersonen (n=100), die an der Studie teilnahmen, muss die Aussagekraft dieses Ergebnisses jedoch in Frage gestellt werden (Lappalainen et al. 2007). In einem Tierversuch an Mäusen wurde ebenfalls keine Assoziationen zwischen Polymorphismen im GAD2-Gen und dem Auftreten von Alkoholabusus ermittelt (Fehr et al. 2003).

Auf einen Zusammenhang zwischen Schizophrenie und verminderten GAD65-Konzentrationen im Gehirn wurde zwar hingewiesen (Fatemi et al. 2005); eine direkte Assoziation zwischen einem Polymorphismus im GAD2-Gen und der Entstehung von Schizophrenie konnte bislang jedoch nicht erbracht werden (de Luca et al. 2004; Straub et al. 2007). Jedoch konnte im Rahmen einer chinesischen Studie für die kombinierten Effekte aus zwei SNPs im GAD1-Gen sowie je einem SNP im GAD2- und im GABRB2-Gen, das für die β2-Untereinheit des $GABA_A$-Rezeptors codiert, ein Zusammenhang zum Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, erstellt werden. Hierbei spielen wohl Interaktionen zwischen den Genen eine Rolle (Zhao et al. 2007).

Beim *Stiff-man*-Syndrom (oder auch *Stiff-person*-Syndrom), einer seltenen neurologischen Autoimmunerkrankung, werden in 95% aller Fälle Autoantikörper gegen GAD65 gebildet. Es kommt zur Ausbildung eines stark erhöhten Muskeltonus in Folge einer verminderten GABAergen Hemmung (Schwartz et al. 1999; Scheschonka et al. 2007). Eine Steifigkeit der Rumpfmuskulatur sowie schmerzhafte Spasmen sind klassische Symptome (Kash et al. 1997; Wei et al. 2006; Burbelo et al. 2008). Es wird vermutet, dass die GABA-vermittelte synaptische Übertragung durch die Produktion von Autoantikörpern gegen GAD65 funktionell beeinträchtigt ist. Dies führt zu einer Reduktion der GABA-Konzentration im Gehirn, d. h., es entsteht eine autoimmun vermittelte Dysfunktion der GABAergen inhibitorischen Nervenzellen (Dalakas et al. 2001; Lynex et al. 2005). $GAD65^{-/-}$-Mäuse weisen diese Steifigkeit jedoch nicht auf, was daraufhindeuten würde, dass eine reine funktionelle Beeinträchtigung von GAD65 durch die Autoantikörper-Bindung nicht die einzige

zugrunde liegende Ursache für das *Stiff-man*-Syndrom sein könnte. Die GAD65-Knockout-Mäuse zeigen keine Zeichen von Hyperaktivität, es gibt auch keine Hinweise auf Tremor, Spastik oder andere Bewegungsstörungen. GAD65 würde demnach also nicht für die Grobkontrolle der Körperbewegungen benötigt werden (Kash et al. 1997).

Antikörper gegen GAD65 wurden auch bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (Lynex et al. 2005; McFarland et al. 2006; Chang et al. 2007; Burbelo et al. 2008), Retinopathie (Meinck et al. 2006), Epilepsie (Meinck et al. 2006; Peltola et al. 2006; Chang et al. 2007) oder Mundbodentremor ausfindig gemacht (Chang et al. 2007).

Bei der Batten-Krankheit, einer neurodegenerativen Krankheit, hemmen wohl ebenfalls Autoantikörper die Aktivität der Glutamatdecarboxylase 65, was zu abnormal hohen Glutamat-Konzentrationen im Gehirn führt (Capitani et al. 2005; Lynex et al. 2005).

Tab. 7: In Zusammenhang mit einem GAD65-Mangel auftretende neurologische und psychiatrische Erscheinungsbilder bei GAD65$^{-/-}$-Mäusen und beim Menschen

neurologische Auswirkungen eines Mangels an GAD65 bei GAD65$^{-/-}$-Mäusen	**neurologische bzw. psychiatrische Erkrankungen beim Menschen mit einer möglichen Beteiligung von GAD65**

- Epilepsie-artige Spontananfälle
- verstärktes Angstverhalten
- verminderte Wirksamkeit von Benzodiazepinen
- abnormale emotionale Verhaltensmuster:
  - „antidepressive“ Verhaltensweisen (hoher Einsatz im Überlebenskampf)
  - reduzierte Aggressivität gegenüber Eindringlingen
	- Auftreten von Epilepsie möglicherweise assoziiert mit reduzierter GAD-Aktivität
	- fragliche Beteiligung von GAD65-Defekten beim Auftreten von Psychosen, bipolaren Störungen oder Schizophrenie
	- wohl eher keine Beteiligung von GAD65-Defekten für die Entstehung von Alkoholabhängigkeit
	- neurologische Autoimmunerkrankungen durch Antikörperbildung gegen GAD65:
	  - *Stiff-man*-Syndrom
	  - zerebelläre Ataxie
	  - Retinopathie
	  - Batten-Krankheit

2.6 GAD2 als Kandidatengen für kognitive Eigenschaften

Das GAD2-Gen gilt - wie viele Tausende andere Gene auch - bereits aufgrund der Tatsache, dass es im Gehirn exprimiert wird, als Kandidatengen für die Entwicklung verschiedener kognitiver Phänotypen (de Geus & Boomsma 2001; de Geus et al. 2001; Plomin & Craig 2001; Plomin et al. 2001b).

Doch gibt es auch konkretere Hinweise, die auf eine Mitwirkung des GAD2-Gens und seines Genprodukts, der Glutamatdecarboxylase 65, an der Ausbildung intelligenter Eigenschaften schließen lassen. GAD65 ist entscheidend an der postnatalen Reifung der Hirnwindungen beteiligt (Stork et al. 2000); eine fehlerhafte Enzymaktivität von GAD65 wurde bereits mit verschiedenen psychiatrischen (Fatemi et al. 2005; Loh et al. 2006; Zhao et al. 2007) oder neurologischen Erkrankungen (Tunnicliff & Raess 1991) in Verbindung gebracht. Bei einigen dieser Krankheiten, wie z. B. bei Schizophrenien, Depressionen oder Psychosen, ist eine Einschränkung des kognitiven Leistungspotenzials möglich (Gerrig & Zimbardo 2008). Auch im Tierversuch an GAD65-Knockout-Mäusen wurden Verhaltensänderungen festgestellt (Ji & Obata 1999; Kash et al. 1999, Stork et al. 2000; Stork et al. 2003).

GABA, das Syntheseprodukt von GAD65, ist ebenfalls ein wichtiger Faktor während der Entwicklung des Gehirns (Asada et al. 1996; Kim & Olsen 2001; Kwakowsky et al. 2007). Als wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter im Zentralnervensystem moduliert GABA sensorische Signale (Krogsgaard-Larsen et al. 1997) und beeinflusst motorische Fähigkeiten (Krnjevič 1991; Krogsgaard-Larsen et al. 1997; Upton & Blackburn 1997; Stork et al. 2000). Veränderungen der Menge an GAD65 bzw. der enzymatischen Aktivität von GAD65 führen zu einem Mangel an synaptisch freisetzbarer GABA (Kash et al. 1997), wodurch die Feinregulation der inhibitorischen Signalübertragung im Gehirn gestört werden kann (Kanaani et al. 1999; Tian et al. 1999).

Sowohl Glutamatdecarboxylase 65 als auch GABA sind somit für den geregelten Ablauf neurologischer Vorgänge und für eine normale Entwicklung des menschlichen Gehirns unersetzlich. Es ist durchaus möglich, dass Veränderungen im GAD2-Gen auch Auswirkungen auf die Intelligenz oder auf kognitive Fähigkeiten haben.

2.7 Fragestellung

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass Variationen im Bereich kognitiver Fähigkeiten zum Teil auch auf eine genetische Komponente zurückzuführen sind. Es gibt jedoch kein einzelnes Intelligenzgen. Vielmehr scheint sich der erbliche Anteil der Intelligenz aus vielen kleinen Beiträgen einer großen Zahl von Genen zusammenzusetzen. Es wurden bereits Polymorphismen in einigen Genen mit Intelligenzquotienten oder Ergebnissen in verschiedenen Tests zur Messung von Teilbereichen der Intelligenz assoziiert.

Von der Vielzahl an möglichen Kandidatengenen, die für die Entwicklung von kognitiven Fähigkeiten eine Rolle spielen könnten, ist bislang jedoch nur ein relativ kleiner Anteil mit Hilfe von Assoziationsstudien im Hinblick auf Intelligenz untersucht worden. Im Bereich der Verhaltensgenetik wäre es von großer Bedeutung, wenn die Zusammensetzung der genetischen Komponente für kognitive Fähigkeiten noch genauer aufgeklärt werden könnte. Für weitere Forschungen kommen insbesondere Gene in Frage, deren Genprodukte auf verschiedene Art und Weise zum Aufbau oder zur Funktion des Gehirns beitragen.

GAD65, das Genprodukt des GAD2-Gens, ist an der Synthese von GABA, des wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitters im menschlichen Gehirn, beteiligt. GABA beeinflusst die Übertragung sensorischer und motorischer Signale im Zentralnervensystem und ist auch für die Entwicklung des Gehirns von Bedeutung.

Bis jetzt gibt es nur Stellungnahmen zu Auswirkungen von Polymorphismen im GAD1-Gen auf kognitive Phänotypen. Dieses codiert für GAD67, die zweite GAD-Isoform neben GAD65. Beide GAD-Isoformen sorgen für die Synthese von GABA im menschlichen Gehirn; allerdings unterscheiden sie sich deutlich im Hinblick auf ihre zelluläre Lokalisation sowie bezüglich des Umfangs und der Regulierbarkeit ihrer Syntheseleistung.

Daher ist das Ziel dieser Studie, mögliche Assoziationen zwischen den Polymorphismen rs913964 und rs1330581 im GAD2-Gen und Ergebnissen aus einem Intelligenztest zu erfassen. An 286 gesunden deutschen Probanden wurde hierfür der HAWIE-R durchgeführt; zudem erfolgte eine Bestimmung der Allel- und Genotypfrequenz mittels SNP-Microarrays.

3 Material und Methoden

3.1 Durchführung der Studie

3.1.1 Einverständniserklärung

Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis. Sämtliche Probanden wurden über den Sinn und die Zielsetzung der Untersuchung sowie über die anonymisierte Verarbeitung der erhobenen Angaben und Ergebnisse bzw. der gewonnenen Blutproben aufgeklärt. Jeder Studienteilnehmer unterschrieb vor Beginn der Tests und vor der Blutentnahme eine entsprechende Einverständniserklärung.

3.1.2 Kriterien für die Studienteilnahme

Die Probanden wurden per Zufallsauswahl rekrutiert. Es konnten ausschließlich erwachsene Personen mit Wohnsitz in München an der Studie teilnehmen. Eine weitere Voraussetzung für die Aufnahme in die Probandengruppe war eine deutsche Abstammung über mindestens zwei Generationen, d. h., sowohl Eltern als auch Großeltern mussten deutschstämmig sein.

Die Selektion der untereinander nicht verwandten Studienteilnehmer wurde mit Hilfe eines mehrstufigen Auswahlverfahrens durchgeführt, um neuropsychiatrisch erkrankte oder vorbelastete Personen von der Studie auszuschließen. Neuropsychiatrische Krankheitsfälle in der Verwandtschaft der Versuchsperson waren ebenfalls ein Ausschlusskriterium.

Die per Zufallsverfahren ausgewählten potenziellen Probanden wurden mittels eines Einladungsschreibens über den groben Ablauf der Untersuchung sowie über die Studienziele aufgeklärt.
Nach dem Eingang einer positiven Rückantwort mit Angabe einer Telefonnummer erfolgte ein standardisiertes Telefonscreening, welches dazu diente, Personen mit psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen bzw. entsprechenden Krankheitsfällen im Verwandtenkreis bereits frühzeitig aus dem Probandenpool auszuschließen. Konkret wurde in dem Telefongespräch nach

Medikamenteneinnahme bzw. -abusus sowie Alkohol-/Drogenkonsum bzw. Alkohol-/Drogenabhängigkeit gefragt. Weitere Bestandteile der Anamnese waren die Fragen nach depressiven und/oder manischen Phasen, nach Ängsten oder Angstphasen, nach Essproblemen sowie nach Suizidversuchen bzw. auch Suiziden im Verwandtenkreis. Abschließend wurden mögliche zurückliegende oder aktuelle psychiatrische bzw. neurologische Konsultationen und Behandlungen bzw. Aufenthalte in entsprechenden Kliniken erfragt.

Lagen keine relevanten positiven Befunde aus dem Telefonscreening vor, konnte den möglichen Studienteilnehmern per Post eine sogenannte „Anamnese I“ übersendet werden. In schriftlicher und ausführlicher Form wurde erneut nach der Abstammung und Nationalität der Vorfahren sowie nach allgemeinen und studienrelevanten Vorerkrankungen, wie z. B. Gemütserkrankungen (Depressionen, Manien), Abhängigkeiten (Alkohol, Drogen, Medikamente), Suizidgefährdung und psychischen Krankheiten (Essstörungen, Ängste, Zwänge), gefragt. Dabei sollten sowohl zur eigenen Person als auch zu Verwandten Angaben gemacht werden. In einem Datenblatt erfolgte die Abfrage von Geburtsort, Alter, Größe, Gewicht und Händigkeit. Im Rahmen einer Sozialanamnese wurde auch nach Schulabschluss und Beruf gefragt.

3.2 Klinisches Interview

In Absprache mit Psychologen und/oder Psychiatern der Klinik wurde anhand der Aussagen im Telefongespräch sowie der Angaben in der „Anamnese I“ entschieden, ob im jeweiligen Fall die Kriterien für die Teilnahme als Proband an der Studie erfüllt waren. Danach wurde mit dem Studienteilnehmer ein Termin zu einem umfassenden Interview in der Klinik vereinbart (Tab. 8, S. 58).

Tab. 8: Bestandteile des klinischen Interviews

- körperliche Untersuchung
- *Mini-Mental-State-Test*
- Strukturiertes klinisches Interview I
- Strukturiertes klinisches Interview II
- *Family History Assessment Module*
- Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar

3.2.1 Körperliche Untersuchung

Vor dem eigentlichen Gespräch wurde eine standardisierte körperliche Untersuchung durchgeführt, um eventuell vorhandene, studienrelevante Vorerkrankungen klinisch auszuschließen. Neben einem Test von Gehör und Manumotorik erfolgte auch eine neurologische Untersuchung, in der die Funktion einzelner Hirnnerven und verschiedener Reflexe kontrolliert wurde.

Mit Hilfe des Finger-Nase-Versuchs und des Finger-Finger-Versuchs sollten Koordination und Bewegungsablauf des Probanden überprüft werden. Dazu wurde der Studienteilnehmer gebeten, zum einen mit offenen und später mit geschlossenen Augen den Zeigefinger in einer ausholenden Bewegung schnell zur Nase hinzuführen und die Nasenspitze zu berühren, zum anderen die Zeigefinger beider Hände schnell aufeinander zuzubewegen, so dass sich die Fingerspitzen berühren.

Mögliche Störungen des Gleichgewichtssinnes sollten mit Hilfe des Romberg-Stehversuchs aufgedeckt werden. Dabei musste der Proband mit zusammenstehenden Füßen und nach vorne ausgestreckten Armen aufrecht stehen. Bei offenen und geschlossenen Augen wurde dann ein eventuell vorhandenes Schwanken oder gar eine Fallneigung des Studienteilnehmers registriert.

3.2.2 Mini-Mental State Test

Um mögliche kognitive Störungen bei Personen höheren Alters festzustellen, wurde bei allen Probanden ab dem 61. Lebensjahr der *Mini-Mental State Test (MMST)* durchgeführt (Folstein et al. 1975). Dieser Test wird zur Abklärung von Demenz, geistigen Veränderungen im Laufe einer Krankheit oder zum Wirkungsnachweis von Medikamenten benutzt. Der *MMST* besteht aus 30 Fragen und Aufgaben, welche die

Bereiche Orientierung, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit, Erinnerungsvermögen, Sprache und andere Funktionen umfassen (Stoppe et al. 1997). Für jede richtige Antwort bzw. korrekte Bearbeitung einer Aufgabe wird jeweils ein Punkt vergeben. Wurden weniger als 24 Punkte erzielt, erfolgten eine weitere Abklärung der Ursachen und ggf. auch der Ausschluss von der Studienteilnahme.

3.2.3 Strukturiertes klinisches Interview I und II

Um möglicherweise vorhandene psychiatrische Erkrankungen eines Probanden festzustellen, wurde die deutsche Version des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID) gemäß der Klassifikation des *Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders* (*DSM*-IV) der *American Psychiatric Association* in seiner vierten Revision, 1994, verwendet (Wittchen et al. 1996; Wittchen et al. 1997). Mit Hilfe des SKID können psychiatrische oder allgemeinmedizinische Patienten, aber auch Personen, welche sich nicht mit psychischen Störungen vorstellen, untersucht werden (Wittchen et al. 1997).

SKID I dient als semistrukturiertes Interview zur Diagnostizierung von Achse-I-Störungen, d. h. von psychiatrischen Erkrankungen oder Störungen. Mittels einer Reihe von Fragen an den Probanden können affektive und/oder psychotische Syndrome bzw. Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angst- und Essstörungen sowie somatoforme Beeinträchtigungen ermittelt werden.

SKID II ist geeignet zur Erfassung von Achse-II-Störungen bzw. Persönlichkeitsstörungen. Es wird differenziert zwischen selbstunsicheren, dependenten, zwanghaften, negativistischen, depressiven, paranoiden, schizotypischen, schizoiden, histrionischen, narzisstischen, antisozialen sowie Borderline-Störungen.

Mit weiteren Fragen wurden eventuell vorhandene psychosoziale Beeinträchtigungen (*DSM*-IV Achse IV) diagnostiziert und es erfolgte eine globale Beurteilung der Leistungsfähigkeit (*DSM*-IV Achse V). In beiden Bereichen werden sowohl aktuelle als auch zurückliegende Beeinträchtigungen thematisiert.

Bei Vorliegen einer psychiatrischen Störung oder einer Persönlichkeitsstörung wurde der Teilnehmer aus der Studie ausgeschlossen.

3.2.4 Family History Assessment Module

Mit dem *Family History Assessment Module*, *FHAM*, (Rice et al. 1995) erfolgte eine Beurteilung bekannter psychiatrischer Diagnosen (Alkoholprobleme, Drogen-/ Medikamentenabusus, Depressionen, Manien, Schizophrenien, antisoziale Tendenzen, neurotische Störungen, ambulante bzw. stationäre psychiatrische Behandlungen, Selbstmordversuche bzw. vollendete Suizide) unter Verwandten ersten bis dritten Grades.

Bei positiver psychiatrischer Familienanamnese war eine Studienteilnahme nicht möglich.

3.2.5 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar

Nachfolgend wurde das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) (Richter & Guthke 1996) durchgeführt. Dies ist ebenfalls ein klinisch strukturiertes Interview mit der Zielsetzung, individuelle Informationen über die Belastung der jeweiligen Probanden durch kritische Lebensereignisse zu erhalten, welche womöglich das gesundheitliche Wohlbefinden und die Persönlichkeitsentwicklung beeinflussen. Während des strukturierten Interviews sind Zusatzfragen durch den Interviewer erlaubt.

Das LEBI besteht aus zwei Teilen:
Im ersten Abschnitt wird dem Probanden eine Liste mit 46 kritischen Lebensereignissen und vier „non-events“ (Ereignisse, die durch ihr Nichteintreten als Belastung erlebt werden können) vorgelegt. Für Studenten gibt es einen zusätzlichen Abschnitt mit weiteren zehn Ereignissen. Die Probanden sollen angeben, welche der Ereignisse in den letzten zwei Jahren bei ihnen eingetreten sind. Zusätzlich können auch nicht vorgegebene Ereignisse genannt werden. Es folgen zwei offene Fragen nach länger zurückliegenden oder bevorstehenden bedeutsamen Ereignissen.

Danach sollen für jedes genannte Lebensereignis einige Zusatzangaben gemacht werden (u. a. genauer Zeitpunkt, Bewertung, Vorhersagbarkeit).
Die vorgegebenen Ereignisse und Belastungen sind in fünf Kategorien unterteilt:

1. allgemeine soziale Situationen
2. berufliche Situationen
3. Partnersituationen
4. Familiensituationen
5. traumatische Erlebnisse

Der zweite Abschnitt umfasst 16 Lebensziele und -werte, die je nach persönlicher Bedeutung eingeordnet werden sollen.
Zuletzt wird nun für jedes negative Lebensereignis aus dem ersten Teil gefragt, welche Lebensziele und -werte hierdurch tangiert worden sind (Brähler et al. 2002b).

In einem standardisierten Auswertungsprotokoll wurden mit Hilfe vorgegebener Formeln Belastungswerte in Form von Punktzahlen errechnet. Nach der Auswertung erhält der klinische Anwender einen subjektiven Überblick über persönliche Eigenschaften, soziale und ökologische Kontextmerkmale, Ereignismerkmale sowie Kennzeichen für die Bewältigung von Lebensereignissen (Richter & Guthke 1996).
Bei auffälligen Werten oder Angaben erfolgte eine Rücksprache mit der Studienleitung.

3.3 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R)

Erfüllte der Proband alle Kriterien für die Studienteilnahme, wurde neben dem klinischen Interview auch ein Intelligenztest durchgeführt.
Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R), untergliedert sich in einen Verbal- und in einen Handlungsteil (Tab. 9, S. 62). Sechs Untertests bilden den Verbalteil, während der Handlungsteil aus fünf Untertests besteht. Innerhalb eines Untertests sind die einzelnen Aufgaben und Fragen nach ansteigender Schwierigkeit angeordnet (Hiltmann 1977). Die Unterschiede zwischen Verbal- und Handlungsteil sollen Schlussfolgerungen darüber erlauben, ob die Testperson eher praktisch oder mehr verbal-theoretisch begabt ist (Brähler et al.

2002a). Der Gesamt-IQ spiegelt das allgemeine geistige Leistungsvermögen wider. Ablauf und Auswertung des Tests orientierten sich an dem Manual von Tewes (Tewes 1994).

Für die Testdurchführung werden ungefähr 60 bis 90 Minuten benötigt. Bei einigen der Untertests sind Zeitgrenzen angegeben. Die Bearbeitungszeit je Aufgabe beträgt abhängig vom Untertest zwischen 20 Sekunden und drei Minuten (Brähler et al. 2002a). Der Test kann nur einzeln und nicht in Gruppen durchgeführt werden (Hiltmann 1977).

Tab. 9: Untertests des HAWIE-R (nach Brähler et al. 2002a)

Skalen		**Items**	**Messbereich**
Verbalteil			
1.	Allgemeines Wissen	24	Breite des Allgemeinwissens, Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt
3.	Zahlennachsprechen	28	akustische Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Selbstkontrolle
5.	Wortschatztest	32	allgemeine Sprachentwicklung, Bestand an sprachlichen Kenntnissen
7.	Rechnerisches Denken	14	Fähigkeit, Operationen leichter Art im Kopf durchzuführen
9.	Allgemeines Verständnis	13	praktische Urteilsfähigkeit; Fähigkeit, aus Erfahrung zu lernen und in Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen zu denken
11.	Gemeinsamkeitenfinden	16	logisches und abstraktes Denken in Kategorien
Handlungsteil			
2.	Bilderergänzen	17	Fähigkeit, bekannte Formen, Gegenstände und Figuren zu erkennen und dabei wesentliche von unwesentlichen Details zu unterscheiden
4.	Bilderordnen	10	Fähigkeit, auf visuellem Wege soziale Handlungsabläufe zu erfassen, Ordnung und Sequenzen herzustellen und dabei wesentliche von unwesentlichen Details zu unterscheiden
6.	Mosaik-Test	10	räumliches Vorstellungsvermögen, psychomotorische Koordination, Kombinationsfähigkeit, Flexibilität des Denkens
8.	Figurenlegen	4	Fähigkeit zur Wahrnehmung und Reproduktion konkreter Figuren
10.	Zahlen-Symbol-Test	93	allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit, visuell-motorische Konzentration, Konzentrationsvermögen bei Routineaufgaben

3.3.1 Der Verbalteil

Allgemeines Wissen:

Bei diesem Test werden maximal 24 Fragen zum Allgemeinwissen an den Testteilnehmer gestellt.

Frage 10 lautet beispielsweise: *Wie heißt die Hauptstadt der Türkei?*

Oder Frage 15: *Wer entwickelte die Relativitätstheorie?*

Beantwortet der Proband fünf aufeinanderfolgende Fragen nicht oder falsch, wird der Untertest abgebrochen. Pro richtiger Antwort gibt es einen Rohpunkt; die Maximalpunktzahl beträgt demnach 24 Punkte.

In diesem Untertest wird das breite Spektrum des Allgemeinwissens sowie die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt geprüft (Brähler et al. 2002a).

Der Untertest besitzt eine geringe spezifische Varianz; er wird durch den Verbalfaktor beschrieben (Cohen 1952). Die Fragen umfassen viele Themenbereiche. Bei der Aufgabenstellung wurden bewusst keine schwierigen Wörter verwendet, um einen vom Wortschatz unabhängigen Wissensaspekt hervorzuheben (Tewes 1994). Akademisches und spezialisiertes Wissen wurde nicht abgefragt (Blöink 2006).

Zahlennachsprechen:

Jeweils sieben Aufgaben mit immer zwei Durchgängen für das Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts bilden diesen Subtest.

Die erste Reihe „Zahlen vorwärts“ lautet zum Beispiel *5 - 8 - 2*. Nach den beiden Durchgängen verlängert sich die Reihe um eine Zahl. Die rückwärts nachzusprechenden Zahlenkombinationen sind um jeweils eine Zahl verkürzt.

Falls Fehler bei beiden Durchgängen innerhalb derselben Aufgabe auftreten, wird der Untertest abgebrochen. Pro richtig wiederholter Zahlenreihe nach einmaliger akustischer Vorgabe wird ein Punkt angerechnet. Die maximale Rohpunktzahl beträgt 28 Punkte.

Geprüft werden soll die akustische Merkfähigkeit, das Aufmerksamkeitsvermögen sowie die Selbstkontrolle des Probanden (Brähler et al. 2002a).

Der Test gibt relativ geringen Aufschluss über das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau. Schlechte Ergebnisse können möglicherweise durch Testangst oder Aufmerksamkeitsstörungen verursacht werden (Tewes 1994). Mangelhafte

Leistungen weisen klinisch auf spezifische Defekte und hirnorganische Erkrankungen hin (Matarazzo 1982).

Wortschatz-Test:

32 Begriffe - angeordnet nach aufsteigender Schwierigkeit - sollen definiert werden. Im Folgenden eine kleine Auswahl an Aufgaben:

Aufgabe 6: *Was bedeutet Pelz?*

Aufgabe 17: *Was bedeutet Parlament?*

Aufgabe 26: *Was bedeutet Nihilismus?*

Nach fünf falschen Antworten hintereinander werden keine weiteren Fragen mehr gestellt. Bei jeder richtigen Antwort gibt es einen Punkt. Dementsprechend liegt auch die Maximalpunktzahl bei 32 Punkten.

Die Aufgabe besteht darin, die Bedeutung bestimmter Wörter zu beschreiben, womit die allgemeine Sprachentwicklung und der Bestand an sprachlichen Kenntnissen bewertet werden kann (Brähler et al. 2002a). Der Wortschatz-Test gilt somit als guter Richtwert für die allgemeine Intelligenz. Das Lebensalter hat einen relativ geringen Einfluss auf die Aufgabenbearbeitung. Anhand der Präsentation der sprachlichen Kenntnisse können Rückschlüsse über die Lernfähigkeit und Informationsbreite des Testteilnehmers gezogen werden (Matarazzo 1982).

Rechnerisches Denken:

Der Test besteht aus 14 Aufgaben mit zunehmender Schwierigkeit, wobei die ersten beiden Aufgaben aufgrund ihrer Leichtigkeit nur dann gestellt werden, wenn Aufgabe 3 und 4 falsch beantwortet werden.

Es folgen eine sehr leichte und eine schwierige Aufgabe als Beispiele:

Aufgabe 4: Sie kaufen für sechs Euro ein und bezahlen mit einem Zehn-Euro-Schein. Wie viel Geld bekommen Sie zurück?

Aufgabe 14: Mit acht Maschinen kann man eine Arbeit in sechs Tagen erledigen. Wie viele Maschinen sind nötig, um die gleiche Arbeit in einem halben Tag zu erledigen?

Die Aufgaben müssen abhängig vom Schwierigkeitsgrad innerhalb eines Zeitlimits bearbeitet werden (Aufgaben 1 bis 4: max. 15 Sekunden; Aufgaben 5 bis 9: max. 30 Sekunden; Aufgaben 10 bis 13: max. 60 Sekunden; Aufgabe 14: max. 120 Sekunden). Für Aufgabe 1 bis 9 gibt es jeweils einen Punkt im Falle einer richtigen

Antwort. Bei den Aufgaben 10 bis 14 fließt zusätzlich die für die Bearbeitung benötigte Zeit ein, so dass für eine gültige Antwort entweder ein oder zwei Punkte vergeben werden. Maximal können also 19 Rohpunkte erzielt werden.
In diesem Untertest wird die Fähigkeit, Operationen leichter Art im Kopf durchzuführen, geprüft (Brähler et al. 2002a). Der Test setzt die Beherrschung der Grundrechenarten voraus und ist somit von der schulischen bzw. beruflichen Ausbildung abhängig (Matarazzo 1982). Eine große Rolle spielt natürlich auch das Konzentrationsvermögen (Rappaport 1953).

Allgemeines Verständnis:
Die Aufgaben umfassen Fragen zu allgemeinen Themen und Lebensbereichen. Auch Sprichwörter sollen erklärt werden.
Beispielaufgaben lauten folgendermaßen:
Aufgabe 6: Was bedeutet das Sprichwort „Man muss das Eisen schmieden, so lange es noch heiß ist“?
Aufgabe 13: Wenn Sie sich am Tag im Wald verirrt hätten, was würden Sie tun, um wieder herauszufinden?
Insgesamt werden 13 Fragen gestellt. Je nach Qualität der Antwort gibt es null, einen oder zwei Punkte. Maximal können somit 26 Rohpunkte erreicht werden.
Dieser Untertest befasst sich mit der praktischen Urteilsfähigkeit des Probanden. Auch die Fähigkeit, aus Erfahrung zu lernen und in Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen zu denken, ist für eine richtige Lösung der Aufgaben wichtig (Brähler et al. 2002a).

Gemeinsamkeitenfinden:
Bei dieser Aufgabe werden zwei Begriffe genannt, für die der Proband eine Gemeinsamkeit bzw. einen Oberbegriff zu finden hat.
Zum Beispiel lauten die Fragen:
Aufgabe 5: Was ist das Gemeinsame von Ellenbogen und Knie?
Aufgabe 14: Was ist das Gemeinsame bei einer Fliege und einem Baum?
Es werden 16 Wortpaare genannt. Abhängig von der Antwortqualität werden - wie beim Untertest Allgemeines Verständnis - null, ein oder zwei Punkte verteilt. Insgesamt gibt es also maximal 32 Rohpunkte.

Überprüft wird bei diesem Test das logische und abstrakte Denken in Kategorien (Brähler et al. 2002a). Auch Wortschatzkenntnisse und sprachliches Ausdrucksvermögen sind wichtig (Furth & Milgram 1965).

3.3.2 Der Handlungsteil

Bilderergänzen:

Dem Testteilnehmer werden verschiedene Bilder gezeigt, auf denen jeweils ein wichtiger Teil fehlt. Es ist die Aufgabe, diesen Teil zu benennen.

Für jede der 17 Bildvorlagen gibt es einen Punkt.

Mit Hilfe des Tests kann die Fähigkeit, bekannte Formen, Gegenstände und Figuren zu erkennen und dabei wesentliche von unwesentlichen Details zu unterscheiden, bewertet werden (Brähler et al. 2002a). Auch die Realitätswahrnehmung wird untersucht (Zimmermann et al. 1973).

Bilderordnen:

Der Proband soll Bilderserien, die ihm vorgelegt werden, in die richtige Reihenfolge bringen, so dass sich eine Geschichte ergibt, z. B. der Bau eines Hauses.

Insgesamt sind es zehn Bildabfolgen, für die je nach Schwierigkeitsgrad unterschiedliche Zeitgrenzen gelten (Aufgaben 2 bis 4: 60 Sekunden; Aufgaben 5 bis 8: 90 Sekunden; Aufgaben 9 + 10: 120 Sekunden). Falls der Proband die Bilder viermal hintereinander falsch oder nicht innerhalb des Zeitlimits ordnet, wird der Untertest abgebrochen. Bei der ersten Aufgabe werden höchstens zwei Punkte vergeben, für die restlichen Aufgaben werden je nach Bearbeitungsgeschwindigkeit jeweils bis zu sechs Punkte verteilt.

Bewertet wird die Fähigkeit, auf visuellem Wege soziale Handlungsabläufe zu erfassen, Ordnung und Sequenzen herzustellen und dabei wesentliche von unwesentlichen Details zu unterscheiden (Brähler et al. 2002a). Auch die soziale Intelligenz spielt eine Rolle (Matarazzo 1982).

Mosaik-Test:

Hier gilt es, Muster auf Kärtchen mit mehrfarbigen Würfeln nachzubauen. In den ersten fünf Aufgaben kommen dabei vier Würfel zum Einsatz, während das Zeitlimit

60 Sekunden beträgt; weitere vier Aufgaben sollen mit neun Würfeln innerhalb von maximal 120 Sekunden gelöst werden.
Bei dreimaligem Scheitern innerhalb des Zeitlimits wird der Test abgebrochen. Je nach Bearbeitungsgeschwindigkeit können bis zu zwei (Aufgaben 1 und 2), sechs (Aufgaben 3 und 4) oder sieben (Aufgaben 5 bis 9) Rohpunkte erzielt werden. Die Maximalpunktzahl beträgt also 51 Punkte.
Der Test gibt Auskunft über das räumliche Vorstellungsvermögen, die psychomotorische Koordination, die Kombinationsfähigkeit und die Flexibilität des Denkens (Brähler et al. 2002a). Auch der Umgang des Probanden mit Zeitdruck beeinflusst die Leistung (Doppelt & Wallace 1955).

Figurenlegen:
Bei diesem Untertest sollen verschiedene Einzelteile aus Karton zu einer Figur zusammengesetzt werden.
Auch hierbei gibt es ein Zeitlimit: Die ersten beiden Aufgaben müssen binnen 120 Sekunden gelöst werden; für Aufgabe 3 und 4 stehen 180 Sekunden zur Verfügung.
Je nach Bearbeitungsgeschwindigkeit werden jeweils maximal acht (Aufgabe 1), zwölf (Aufgabe 2), zehn (Aufgabe 3) oder elf Punkte (Aufgabe 4) vergeben. Insgesamt können also im Höchstfall 41 Rohpunkte erreicht werden.
Entscheidend dabei ist die Fähigkeit des Probanden, konkrete Figuren wahrzunehmen und zu reproduzieren (Brähler et al. 2002a). Es soll eine Beziehung zwischen mehreren Teilen und einem Ganzen hergestellt werden (Matarazzo 1982).

Zahlen-Symbol-Test:
Dem Testteilnehmer wird ein Arbeitsbogen vorgelegt, auf dem ein Zahlen-Symbol-Schlüssel abgebildet ist. Im oberen Teil einer Zeile sind Ziffern abgebildet, während sich im unteren Teil jeweils ein kleines Zeichen befindet. Jeder Ziffer ist ein bestimmtes Zeichen zugeordnet.
Unter dem Zahlen-Symbol-Schlüssel befinden sich vier Doppelzeilen, von denen jeweils nur die Kästchen in der oberen Zeilenhälfte mit Ziffern ausgefüllt sind. Die Aufgabe besteht nun darin, die Kästchen in der unteren Zeilenhälfte nacheinander mit den zu den Ziffern passenden Symbolen auszufüllen.

Insgesamt können maximal 93 Kästchen bearbeitet werden, wobei ein Zeitlimit von 90 Sekunden besteht. Für jedes richtige Symbol in einem Kästchen gibt es einen Rohpunkt.
Bei diesem Test kommt es insbesondere auf die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit, auf die visuell-motorische Konzentration und auf das Konzentrationsvermögen bei Routineaufgaben an (Brähler et al. 2002a). Die Leistung ist abhängig vom Alter des Probanden (Tewes 1994) sowie vom Grad der emotionalen Belastbarkeit (Matarazzo 1982).

3.3.3 Testauswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten geschieht nach festgelegten Kriterien. Bei den Untertests Bilderergänzen, Zahlennachsprechen, Bilderordnen, Mosaiktest, Rechnerisches Denken, Figurenlegen und Zahlen-Symbol-Test erfolgt die Bewertung ausschließlich nach objektiven Kriterien, während dem Auswertenden für die Untertests Allgemeines Wissen, Wortschatztest, Allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeitenfinden zwar Bewertungsrichtlinien vorgegeben werden, jedoch ein gewisser Ermessensspielraum bleibt (Brähler et al. 2002a).

Auf der sogenannten Wertpunkttabelle werden alle Rohpunktzahlen aus den Untertests markiert. Da die maximal erreichbaren Rohpunktzahlen unterschiedlich hoch sind (zwischen 17 und 93), werden sie nun in äquivalente Wertpunkte transformiert. Ansonsten würden die einzelnen Tests extrem ungleichmäßig in die spätere Berechnung des Intelligenzquotienten einfließen.
Die Wertpunktverteilung ist so strukturiert, dass bei einer durchschnittlichen Leistung zehn Wertpunkte vergeben werden.

Zu erwähnen ist, dass es zwei Arten von Wertpunkten gibt:
Die Wertpunkte A gelten als Abweichungswerte von den Erwartungswerten der Altersgruppe von 20 bis 34 Jahren. Sie bilden die Grundlage für die Ermittlung des IQ-Werts.
Demgegenüber dienen die Wertpunkte B als Äquivalente für die Altersgruppe des Probanden oder für Gymnasialschüler. Die entsprechenden Werte werden aus dem Handbuch des Intelligenztests entnommen.

Aus der Summe aller Wertpunkte A kann nun der altersspezifische Intelligenzquotient ermittelt werden. Hierzu gibt es spezielle Tabellen für die jeweiligen Altersgruppen. Die anhand dieser Tabellen ermittelten IQ-Werte haben einen Mittelwert von 100 Punkten bei einer Standardabweichung von 15 Punkten (Tewes 1994). Der HAWIE-R differenziert zufriedenstellend bis zu zwei Standardabweichungen über dem Mittel, bei einem IQ über 130 sollten allerdings quantitative Vergleiche nur noch mit Vorbehalt vorgenommen werden. Im unteren Leistungsbereich hingegen unterscheidet der Test bis zu drei Standardabweichungen unterhalb des Mittels, d. h. bis zu einem IQ von 55 (Brähler et al. 2002a).

Des Weiteren kann auch noch ein Verbal-IQ und ein Handlungs-IQ berechnet werden. Dazu wird jeweils die Summe der Wertpunkte A aus allen Verbal- bzw. aus allen Handlungsuntertests gebildet. Mit Hilfe der speziellen Alterstabellen kann über diese Summenwerte dann der entsprechende Verbal- oder Handlungs-IQ abgelesen werden (Tewes 1994).

Der HAWIE gilt sowohl für die Anwendung bei Personen ohne psychiatrische Krankheiten als auch bei psychiatrisch erkrankten Patienten als äußerst verlässlicher, brauchbarer und stabiler Intelligenztest (Hiltmann 1977).

3.4 Analyse der Polymorphismen rs913964 und rs1330581 im GAD2-Gen

3.4.1 DNA-Extraktion

Im Rahmen des klinischen Interviews wurde allen Studienteilnehmern venöses Blut abgenommen. Um die Gerinnung des gewonnen Blutes zu verhindern, enthielten die Monovetten EDTA. Alle Proben wurden mit einem Strichcode versehen, um sie später den ebenfalls mit einem Code versehenen Ergebnissen aus dem Intelligenztest zuordnen zu können. Eine Ermittlung der Namen der Probanden für die jeweiligen Blutproben war aus Gründen der Anonymisierung nicht mehr möglich.

Die Extraktion der genomischen DNA erfolgte aus etwa 5 bis 10 ml Blut mit Hilfe des *QIAamp DNA Blood Maxi Kits* (Firma QIAGEN GmbH, Hilden) (Abb. 16, S. 71):

Vorbereitung und Zelllyse:

In ein 50-ml-Zentrifugenröhrchen wurden 500 µl Proteinase K pipettiert und anschließend 5 bis 10 ml Blut hinzugegeben. Es erfolgte die Zugabe von 12 ml AL-Puffer und im Anschluss die Durchführung einer intensiven Mischung des Ansatzes auf einem Vortexer.

Die Proteinase K dient der Lyse der Leukozyten und der Freisetzung der Nukleinsäuren. Proteine werden in kleinere Fragmente zerlegt, um später einfacher von der DNA abgetrennt zu werden und nicht bei der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zu stören. Der anschließend zugegebene Guanidin-HCl-haltige AL-Puffer (12 ml) dient dazu, optimale Reaktionsbedingungen für die Proteinase K zu schaffen und der DNA die Hydrathülle zu entziehen.

Um eine maximale DNA-Ausbeute zu erzielen erfolgte eine Inkubation der Lösung im Wasserbad bei 70°C unter gleichzeitigem Schütteln für etwa 30 Minuten.

Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran:

Der Probe wurden 10 ml Ethanol beigefügt, anschließend erfolgte ein Mischvorgang von zwei Minuten mittels Vortexer. Nachfolgend wurden sukzessive etwa 5 ml des Ansatzes in ein neues 50-ml-Zentrifugenröhrchen gegeben, in das zuvor eine Spinsäule (Silikagel-Membran) platziert worden war. Im Anschluss daran erfolgte jeweils eine dreiminütige Zentrifugation bei 3.000 Umdrehungen pro Minute. Das Eluat wurde verworfen.

Die DNA wird während des Zentrifugationsschrittes an die Silikagel-Membran gebunden. Salz und pH-Wert im Lysat stellen sicher, dass weder Proteine noch andere Kontaminationen, die eine PCR hemmen können, auf der Membran zurückbleiben.

Reinigung der DNA:

Die an die Silikagel-Membran gebundene DNA wurde in zwei Zentrifugationsschritten unter Verwendung von zwei unterschiedlichen Waschpuffern gewaschen:

Zunächst wurden dafür 5 ml Guanidin-HCl-haltiger Puffer beigefügt. Anschließend kam die Probe für eine Minute bei 5.000 Umdrehungen pro Minute in die Zentrifuge.

Die Entfernung des Guanidinsalzes geschah durch Zugabe von 5 ml ethanolhaltigem Waschpuffer AW2 und erneuter Zentrifugation bei 5.000 Umdrehungen pro Minute für 15 Minuten.
Die beiden Waschschritte entfernen verbliebene Kontaminanten, ohne dabei die DNA-Bindung zu beeinflussen. Durch die Verwendung zweier unterschiedlicher Waschpuffer kann der Reinheitsgrad der eluierten DNA deutlich gesteigert werden.

Elution der DNA von der Silikamembran:
Die gereinigte DNA wurde in konzentrierter Form durch Zugabe von 1 ml AE-Puffer (Tris-Puffer, pH-Wert > 9,0) von der Silikamembran eluiert. Um die DNA-Ausbeute zu erhöhen, wurde die Säule mit dem AE-Puffer für fünf Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend erfolgte eine fünfminütige Zentrifugation bei erneut 5.000 Umdrehungen pro Minute.
Da die DNA nur unter sauren Bedingungen an die Silikamembran bindet, löst sie sich mit Hilfe des basischen AE-Puffers von der Membran. Die so gewonnene DNA wurde bis zur weiteren Verwendung bei -80°C gelagert.

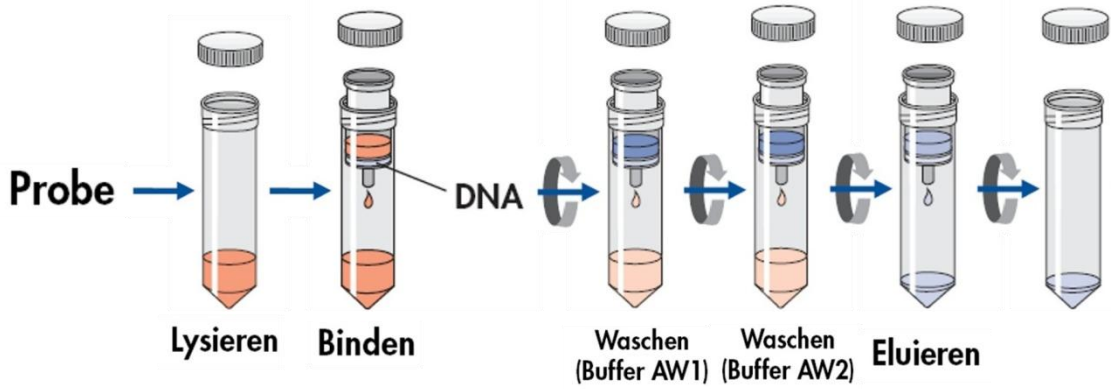

Abb. 16: DNA-Extraktion (nach QIAamp® Blood Midi/Maxi Handbook 2005)

3.4.2 Bestimmung der DNA-Konzentration

Mit Hilfe der *Quant-iT™-PicoGreen®*-Methode wurde die Bestimmung der DNA-Konzentration vorgenommen. Verwendet wird dabei das *Quant-iT™ PicoGreen® dsDNA reagent* (Molecular Probes®, Inc.), ein ultrasensitiver, fluoreszierender Nukleinsäure-Farbstoff, der an doppelsträngige DNA bindet.

Hierfür wurden zunächst die gDNA-Standards vorbereitet: Auf einer 96-Well-Microplatte (Greiner Bio-One GmbH; Abb. 17, S. 72) wurden dazu in die ersten

beiden Wells der Reihen B bis H 100 µl 1xTE-Puffer (1x Tris-EDTA-Puffer: 10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH-Wert 7,5; Carl Roth GmbH & Co. KG) pipettiert. Anschließend erfolgte die Zugabe von je 200 µl an humaner genomischer DNA (Clontech; 100 ng/µl) in die ersten beiden Wells von Reihe A.

Abb. 17: 96-Well-Microplatten (Greiner Bio-One GmbH 2005)

Nun wurde eine Verdünnungsreihe erstellt: Dafür wurden aus dem Well in Reihe A 100 µl entnommen und in das Well in Reihe B pipettiert. Nach fünfmaligem Umrühren mit der Pipettenspitze wurde der Vorgang wiederholt, dieses Mal von Reihe B zu C, dann von C nach D, bis zu dem Well in Reihe G. Die Ansätze in Reihe H dienten zur späteren Bestimmung des Referenzwertes und enthielten nur 100 µl 1xTE-Puffer (0 ng/µl gDNA).
Folglich ergaben sich für die Ansätze in den jeweiligen Reihen die in Tab. 10 aufgeführten Konzentrationen:

Tab. 10: Konzentration der gDNA in den Reihen der 96-Well-Microplatte

Reihen		**Konzentration**	**Volumen**
A1	A2	100 ng/µl	100 µl
B1	B2	50 ng/µl	100 µl
C1	C2	25 ng/µl	100 µl
D1	D2	12,5 ng/µl	100 µl
E1	E2	6,25 ng/µl	100 µl
F1	F2	3,125 ng/µl	100 µl
G1	G2	1,5625 ng/µl	200 µl
H1	H2	0 ng/µl	100 µl

Nach dem Versiegeln und Beschriften der Platte als Standard-DNA wurde sie bei 4°C kühl gelagert oder für die weiteren Schritte verwendet.
Als nächstes erfolgte die Vorbereitung der Messplatte:
Hierfür wurde zunächst die *PicoGreen*®-Lösung in einem aus Gründen des Lichtschutzes mit Aluminiumfolie (Eppendorf AG) umhüllten, konischen 50-ml-PP-Röhrchen (Sarstedt) hergestellt. Ein Milliliter dieser *PicoGreen*®-Lösung besteht aus 5 µl *Quant-iT*™ *PicoGreen*® *dsDNA reagent* und 995 µl 1xTE-Puffer (200fache Verdünnung). Die Reagenzien wurden auf einem Vortexer gemischt.
In die Wells (A1-H1 und A2-H2) der ersten beiden Reihen auf einer weiteren 96-Wellplatte wurden dann entsprechend der Anordnung aus der Verdünnungsreihe je 5 µl aus den gDNA-Standard-Ansätzen pipettiert. Aus der DNA, deren Konzentration zu bestimmen war, wurden anschließend ebenfalls je 5 µl auf die weiteren zehn Reihen der Platte gegeben. Auch hier wurden Duplikate pipettiert. Mit Hilfe einer Dispenser-Pipette wurden zu allen DNA-Proben 195 µl *PicoGreen*®-Lösung zugegeben, so dass sich in allen Wells ein Volumen von genau 200 µl befand. Die Platten wurden mit selbstklebender Aluminiumfolie verschlossen.

Nach einer Inkubationszeit von zwei bis fünf Minuten wurde die Fluoreszenz mittels Photometrie gemessen. Eine längere Wartezeit würde zu einem Abfall der fluoreszierenden Wirkung führen.
Bei einer Anregungswellenlänge von 480 nm und einer Emissionswellenlänge von 520 nm wurde die Fluoreszenz jedes DNA-Probengemisches gemessen (*GENios Fluorescence Reader*, Tecan).
Die ermittelten Fluoreszenzwerte für die gDNA-Standardproben ergaben eine Standardkurve (Acht-Punkt-Kalibrierung), deren Qualität sich in einem Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von mindestens 0,99 widerspiegeln sollte. Anhand dieser Eichkurve konnten die zu bestimmenden Werte für die DNA-Konzentration der einzelnen Proben abgelesen werden.
Bei dieser Methode liegt der optimale Messbereich bei Konzentrationen zwischen 20 ng/µl und 200 ng/µl. Ein Über- oder Unterschreiten dieses Bereiches erfordert eine neue Messung in anderer Verdünnung. Für die SNP-Genotypisierung wurde eine Genauigkeit von ±10% als ausreichend eingestuft.

Alle DNA-Proben wurden sorgfältig auf dieselbe Konzentration von 100 ng/µl standardisiert.

3.4.3 Genotypisierung mittels SNP-Microarrays

In Zusammenarbeit mit einer Biotechnologie-Firma wurde die Genotypisierung der genomischen DNA durchgeführt.
644 DNA-Proben mit standardisierter Konzentration (100 ng/µl) wurden auf Mikrotiterplatten pipettiert, versiegelt und in Trockeneis verschickt. Die Kennung der Proben und Platten erfolgte mit Barcode-Aufklebern. Nach Erhalt der DNA wurden die entsprechenden Oligonukleotide (Primer) für das *GoldenGate-Assay*-Protokoll (Illumina Inc.) hergestellt und eine Qualitätskontrolle vorgenommen.

Zunächst wurde die genomische DNA mit Hilfe von Biotin aktiviert, um eine Immobilisierung der DNA an Streptavidin-beschichtete, paramagnetische Partikel zu ermöglichen (Gunderson et al. 2007; Butler & Ragoussis 2008) (Abb. 18).

Abb. 18: Immobilisierung der DNA durch Bindung an paramagnetische Partikel (Gunderson et al. 2007)

Anschließend wurden Oligonukleotide, die auf spezielle SNPs von Interesse ausgerichtet sind, zugegeben und mit der genomischen DNA hybridisiert (Abb. 19, S. 75).
Dabei wurden für jeden SNP-Locus drei Oligonukleotide benötigt: zwei allelspezifische Oligonukleotide (ASO) und ein locusspezifisches Oligonukleotid (LSO). Jedes dieser Oligonukleotide enthält zur genomischen DNA komplementäre Bereiche und universelle Primer-Orte für die PCR.

Die allelspezifischen Oligonukleotide bestehen von 5‘ nach 3‘ jeweils aus drei Abschnitten: einen Abschnitt für den universellen Primer P1 oder P2 (in Abb. 19., S. 75, orange bzw. gelb dargestellt), eine zur Nachbarregion des SNPs komplementäre Sequenz sowie das allelspezifische 3‘-Ende, dessen letzte Base je nach Oligonukleotid jeweils komplementär zu einem der beiden SNP-Allele ist.
Ebenso umfasst auch das locusspezifische Oligonukleotid drei Bereiche: eine zur SNP-Nachbarregion komplementäre Sequenz am 5‘-Ende (mit etwas Abstand zum SNP), eine spezielle Sensorsequenz in der Mitte für die spätere Hybridisierung an einen bestimmten *Bead*-Typ (in Abb. 19 als *Address* bezeichnet und blau dargestellt) sowie einen Abschnitt für den Primer P3 am 3‘-Ende (in Abb. 19 grün dargestellt).

Abb. 19: Hybridisierung der Oligonukleotide mit der aktivierten DNA: In diesem Fall trägt ASO1 das zum SNP komplementäre Nukleotid A am 3‘-Ende und hybridisiert somit mit der DNA (Gunderson et al. 2007).

Überschüssige und falsch hybridisierte Oligonukleotide wurden im Anschluss daran in mehreren Waschvorgängen entfernt.

Als nächstes folgte die allelspezifische Extension und Ligation (Abb. 20, S. 76). Dabei wurde eines der allelspezifischen Oligonukleotide, nämlich das mit dem zum SNP komplementären 3‘-Ende, mit Hilfe einer Polymerase bis zum 5‘-Ende des locusspezifischen Oligonukleotids extendiert und anschließend mit diesem ligiert (Fan et al. 2006; Gunderson et al. 2007). Das entstandene Produkt weist damit folgende Sequenzabschnitte auf: den Abschnitt für Primer 1 bzw. 2, die komplementäre Sequenz der 3‘-Nachbarregion des SNPs, das allelspezifische

Nukleotid, die komplementäre Sequenz der 5‘-Nachbarregion des SNPs, die *bead*-spezifische Sequenz sowie den Abschnitt für Primer 3.

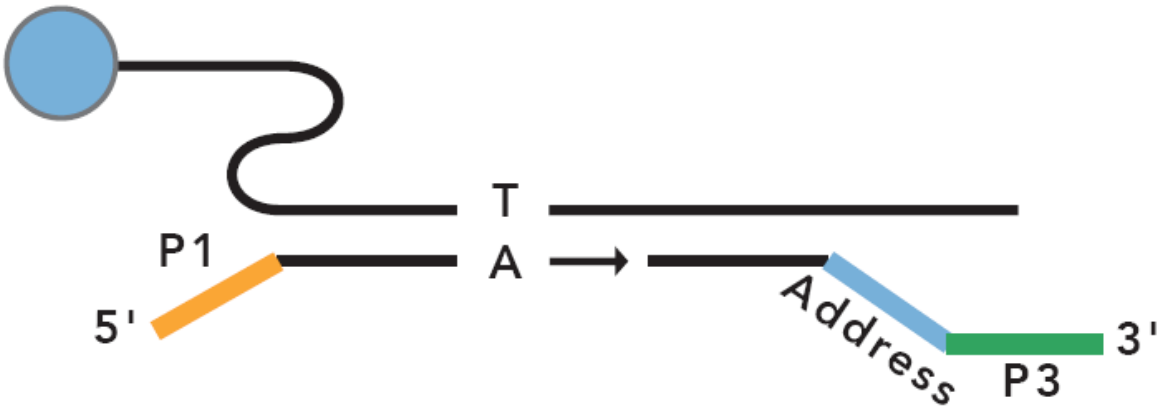

Abb. 20: Allelspezifische Extension und Ligation (Gunderson et al. 2007)

Die extendierten und ligierten Oligonukleotide bilden nun die Vorlage für die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), die mit Hilfe der universellen Primer P1, P2 und P3 gestartet werden kann (Abb. 21).

Abb. 21: Polymerase-Kettenreaktion (PCR), hier mit den universellen Primern P1 und P3 (Gunderson et al. 2007)

Die PCR-Amplifikationsreaktionen wurden im Multiplexmaßstab mit 192 Ziel-SNPs durchgeführt. Für die spätere allelspezifische Detektion tragen die beiden Primer P1 und P2 jeweils unterschiedliche Fluorophoren: Cy3 bzw. Cy5.

Nach der Polymerase-Kettenreaktion wurden die Fluoreszenz-markierten DNA-Stränge über ihre Sensorsequenz mit ihrem komplementären *Bead*-Typ hybridisiert (Abb. 22, S. 77).

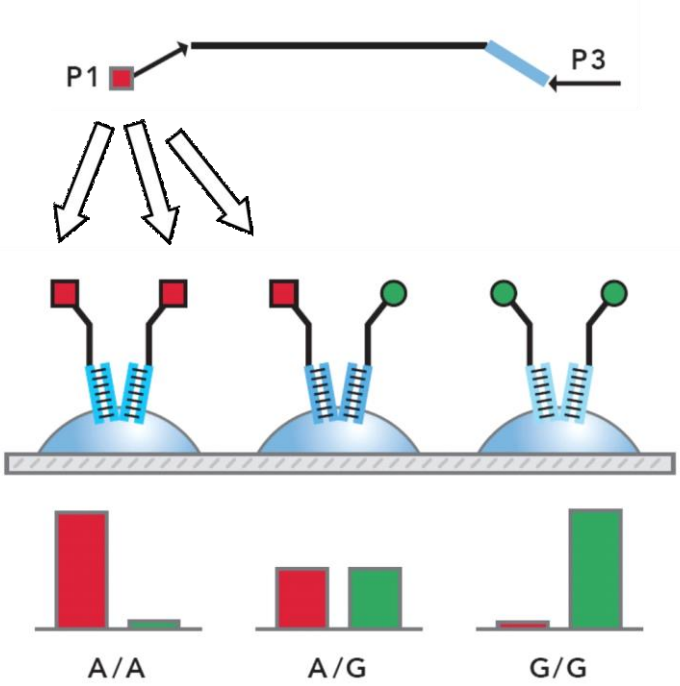

Abb. 22: Hybridisierung der markierten DNA mit dem komplementären *Bead*-Typ (verändert nach Gunderson et al. 2007)

Die *Beads* (Kügelchen) bestehen aus einzelnen Fasern mit zu Sensorsequenzen komplementären Nukleotidsequenzen. Je nach *Bead* sind die Nukleotidsequenzen unterschiedlich, um die Genotypisierung für möglichst viele SNPs vornehmen zu können. Für jeden SNP wird eine eigene Sensor- oder Adresssequenz passend zum jeweiligen *Bead* benötigt (Abb. 23).

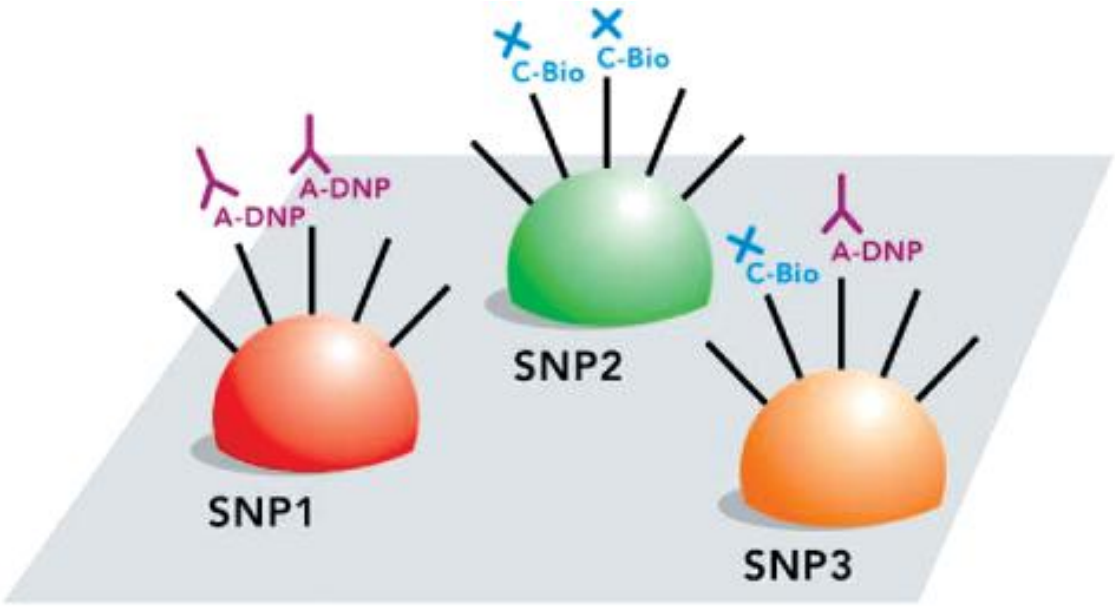

Abb. 23: Ausschnitt aus einem *BeadChip* mit drei verschiedenen *Beads* für drei unterschiedliche SNPs: Die bereits hybridisierten DNA-Stränge tragen allelspezifische Farbstoffe (Steemers & Gunderson 2007). Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

In einem Kügelchen sind über 100.000 Kopien eines bestimmten Oligonukleotids kovalent gebunden. Die Auswahl der Oligonukleotide erfolgte so, dass es nicht zu Kreuzhybridisierungen unter den Oligonukleotiden oder zu unspezifischen Hybridisierungen im menschlichen Genom kommen konnte.
Für die Hybridisierung der Kügelchen wird ein sogenannter *BeadChip* verwendet. Zur Herstellung eines solchen *BeadChips* werden geätzte Siliziumscheiben verwendet, in deren Vertiefungen dann die *Beads* verteilt werden (Abb. 24).

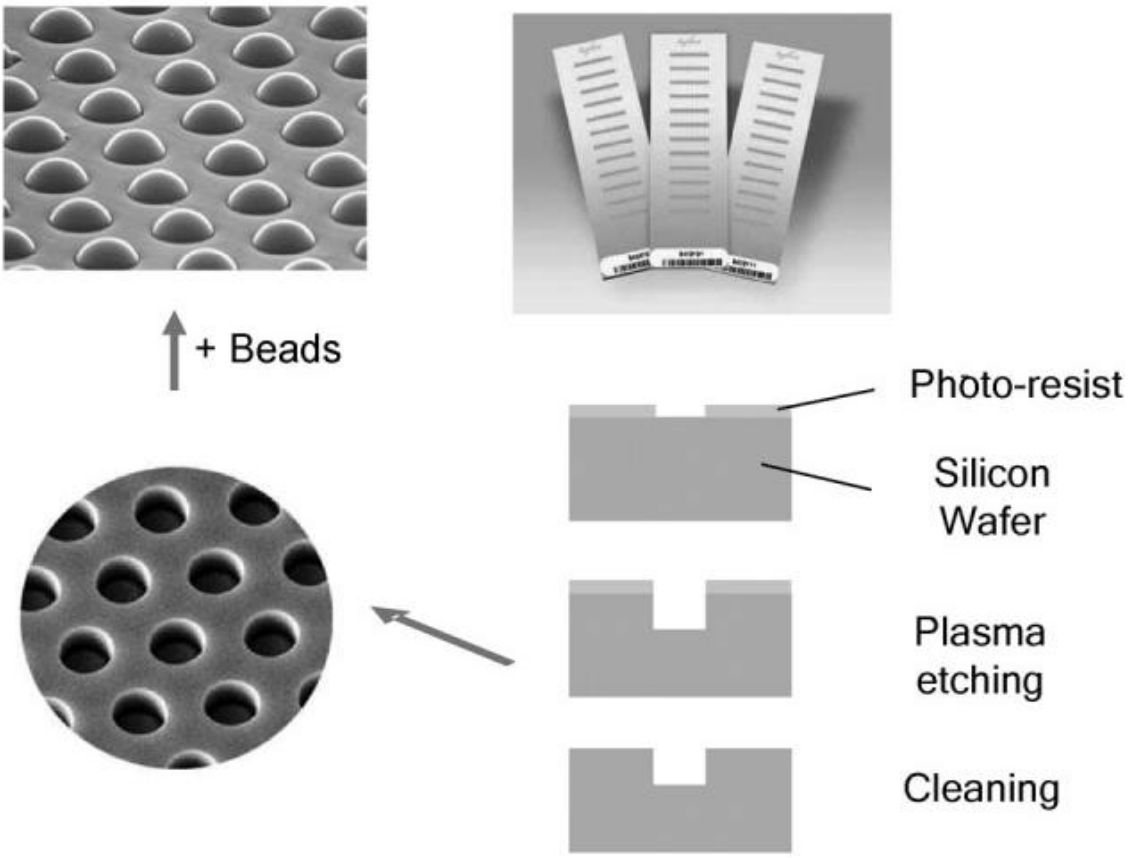

Abb. 24: Herstellungsprozess eines *BeadChips*; links oben eine elektronenmikroskopische Abbildung der *Beads* auf der Siliziumplatte (Steemers & Gunderson 2007). Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Nach der Hybridisierung wurden die oligonukleotidspezifischen *Beads* gemischt und mit einem fiberoptischen Bündel in Berührung gebracht, welches aus ca. 50.000 einzelnen Fasern besteht (Abb. 25, S. 79). An das angeätzte Ende jeder Einzelfaser heftet sich dabei je ein *Bead* mit der jeweiligen hybridisierten, Fluoreszenz-markierten DNA an. Pro Faserbündel ergeben sich somit bis zu 50.000 Signale. Bei maximal 1.500 verschiedenen *Beads* und gleichmäßiger Verteilung kann so ein Wert von bis zu 33 Signalen je SNP resultieren.

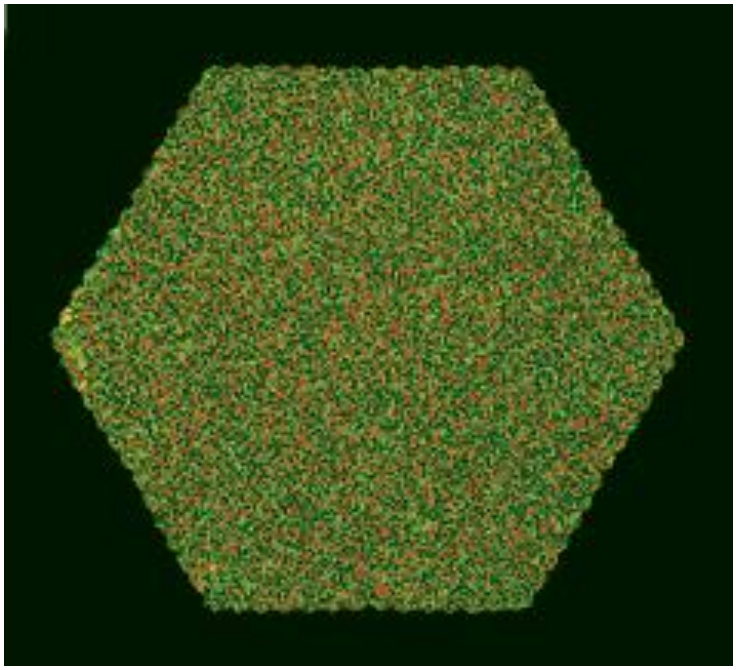

Abb. 25: Querschnitt eines fiberoptischen Faserbündels: Rote und grüne Felder zeigen homozygote Genotypen an, während gelbe Felder heterozygote Genotypen signalisieren (Gunderson et al. 2007).

Anschließend erfolgte die Detektion der spezifischen Allele mit Hilfe eines Zwei-Farben-Fluoreszenzscanners. Dieser führt eine Qualitätsbestimmung durch und ermittelt und protokolliert automatisch die Genotypen. Dabei wird durch das Bündel ein Anregungsstrahl zu dem Kügelchen geleitet. Die folglich aus dem *Bead* emittierte Fluoreszenz wird durch die Faser zurückgeführt und am anderen Ende der Faser registriert.

In den Abbildungen Abb. 18 bis Abb. 22 ist Primer P1 beispielsweise mit dem T-Allel (komplementär zur A-Base im allelspezifischen Oligonukleotid) im entsprechenden SNP assoziiert, während Primer P2 dem C-Allel (komplementär zur G-Base im allelspezifischen Oligonukleotid) zugeordnet werden kann. Aufgrund der verschiedenen Fluorophoren der Primer ergeben sich unterschiedliche Fluoreszenzsignale, aus denen dann der Genotyp ermittelt werden kann, im oben beschriebenen Fall also entweder T/T, T/C oder C/C.

3.4.4 Untersuchte Polymorphismen

Für die vorliegende Untersuchung wurde die Genotypisierung für die SNPs rs913964 und rs1330581 im GAD2-Gen durchgeführt. Die beiden Polymorphismen liegen im

Bereich der Introns des GAD2-Gens und haben somit keinen Aminosäureaustausch zur Folge. Wie schon erwähnt befindet sich das GAD2-Gen auf Chromosom 10 (10p11.2-p12; siehe Kapitel 2.4.2, S. 31 ff.).

Polymorphismus rs913964 liegt in Intron 15 (Abb. 26). Der Polymorphismus ist gekennzeichnet durch einen Austausch von Guanin zu Adenin (Tab. 11); das angestammte Allel ist Guanin.

In Intron 7 liegt der Polymorphismus rs1330581 (Abb. 26), bei welchem ebenfalls ein Austausch von Guanin zu Adenin vorliegt (Tab. 11); das angestammte Allel ist wieder Guanin (National Center for Biotechnology Information, 2008).

Tab. 11: Genotypisierte Polymorphismen des GAD2-Gens auf Chromosom 10

ID	chromosomale Position	Allele	Position im Gen	Funktion
rs913964	26627547 (*Accession*-Nr.: NT_008705.15)	A/G	Intron 15	nicht codierend
rs1330581	26568841 (*Accession*-Nr.: NT_008705.15)	A/G	Intron 7	nicht codierend

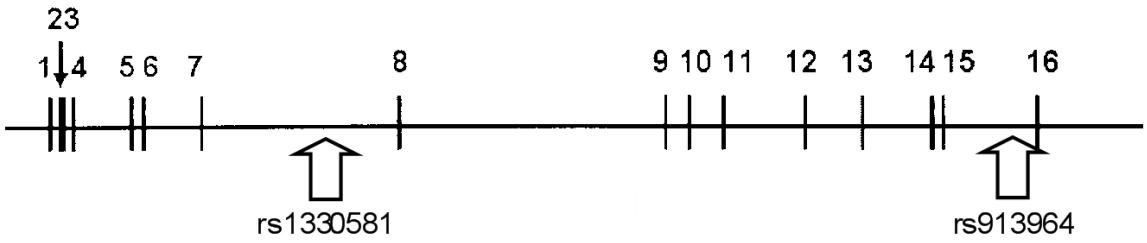

Abb. 26: Schematische Darstellung der Polymorphismen rs913964 und rs1330581 im GAD2-Gen: Die vertikalen Linien stellen die Exons dar (dargestellte Exongröße entspricht nicht der realen Größe), die beiden Pfeile unten signalisieren die Position der Polymorphismen (verändert nach Lappalainen et al. 2007).

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 15.0, SPSS Inc., Chicago/IL/USA).

Es erfolgte eine Überprüfung der Genotypverteilung in Bezug auf das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.

Für den Gesamt-IQ, den Handlungs-IQ und den Verbal-IQ wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (*ANOVA*: *analysis of variance*) durchgeführt, wobei die Faktoren Allel (A/G) und Genotyp (A/A, A/G, G/G) integriert wurden. Die IQ-Werte sind im Gegensatz zu den Unterskalen bereits alterskorrigiert, so dass das Alter bei der Analyse nicht berücksichtigt werden musste.

Anschließend erfolgten explorative, mehrfaktorielle Varianzanalysen (*MANOVA*: *multivariate analysis of variance*) für die elf Untereinheiten des HAWIE-R (Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeitenfinden, Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figurenlegen, Zahlen-Symbol-Test) unter Integration der Faktoren Allel (A/G) und Genotyp (A/A, A/G, G/G) und kontrolliert nach Alter, Geschlecht und Schulbildung der Probanden.

Als Signifikanzniveau wurde $p<0,05$ festgelegt, während $p<0,1$ als Trend galt.

4 Ergebnisse

Im Rahmen der Studie zur Aufdeckung von Assoziationen zwischen zwei Polymorphismen im GAD2-Gen und Kognition wurden der Intelligenztest HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) sowie eine Genotypisierung der beiden Polymorphismen angewandt.
Für die SNPs rs913964 und rs1330581 wurden je 286 gesunde Personen in die Auswertung einbezogen.
57,3% (n=164) der Studienteilnehmer waren weiblich und 42,7% (n=122) männlich.
Eine weitere Unterteilung der Probanden erfolgte nach dem Schulabschluss. Dabei hatten 25,2% (n=72) der Testpersonen einen Hauptschulabschluss, 30,1% (n=86) schlossen ihre Schullaufbahn mit der mittleren Reife ab, während 44,8% (n=128) der Personen Abitur hatten. Es nahmen also vorwiegend Personen mit gehobener Schulbildung an der Studie teil (Tab. 12).

Tab. 12: Beschreibung der Probandengruppe nach Geschlecht und Schulabschluss

Geschlecht				**Schulabschluss**						**gesamt** (n)
Männlich		weiblich		Hauptschule		Realschule		Gymnasium		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
122	42,7	164	57,3	72	25,2	86	30,1	128	44,8	286

Die Untergliederung der Probanden nach Geschlecht und Schulbildung wurde bei der Testauswertung als Kovariablen miteinbezogen.

4.1 Analyse des GAD2-Polymorphismus rs913964

Es wurde der Einfluss des Polymorphismus rs913964 des GAD2-Gens auf die Ergebnisse einer Gruppe von 286 Probanden deutschen Ursprungs mit aktuellem Wohnsitz im Raum München beim HAWIE-R untersucht. Folgende Parameter kamen dabei in der Auswertung zur Geltung: Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ sowie die Rohwerte der elf Untertests des HAWIE-R. Berücksichtigt wurde sowohl die Verteilung im Hinblick auf den Genotyp (AA/AG/GG) als auch die Allelverteilung

(A/G). Die Genotypverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium (χ^2=0,321; df=2; p=0,852).

4.1.1 Genotyp rs913964

Nach statistischer Auswertung mittels der Varianzanalyse konnte die nachstehend veranschaulichte Genotypverteilung (Tab. 13) innerhalb der Probandengruppe erstellt werden:

Tab. 13: Darstellung der Genotypverteilung des GAD2-Polymorphismus rs913964 (gesamt: n=286)

	A/A	**A/G**	**G/G**
n	185	93	8
Anteil	64,7%	32,5%	2,8%

Der homozygote Genotyp AA kommt mit 64,7% am häufigsten vor, während der homozygote Genotyp GG mit 2,8% in der untersuchten Gruppe am seltensten auftritt. 32,5% der Probanden weisen den heterozygoten Genotyp AG auf.

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 14, S. 84) werden mögliche Assoziationen eines Genotyps zur Intelligenzleistung veranschaulicht. Einzeln aufgelistet sind die jeweiligen Werte von Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ und die Rohwerte der Untereinheiten des Intelligenztests für die möglichen Genotypen.

Tab. 14: Resultate aus dem HAWIE-R assoziiert mit der Genotypverteilung des GAD2-Polymorphismus rs913964

	Genotyp [MW (SD)]			F	p
	A/A (n=185)	A/G (n=93)	G/G (n=8)		
HAWIE-R[1]					
Gesamt-IQ	111,20 (15,506)	112,32 (13,731)	118,88 (15,716)	0,259	0,772
Verbal-IQ	110,12 (14,452)	109,31 (13,863)	119,38 (13,469)	0,969	0,381
Handlungs-IQ	108,07 (17,125)	109,46 (15,589)	111,13 (14,721)	0,174	0,840
Verbaltests (Rohwerte)[2]					
Allgemeines Wissen	16,70 (3,781)	16,56 (3,619)	17,88 (4,086)	0,464	0,629
Zahlennachsprechen	13,99 (3,810)	13,86 (3,708)	13,88 (3,482)	0,113	0,893
Wortschatztest	22,55 (4,972)	22,80 (4,758)	24,88 (3,399)	0,245	0,783
Rechnerisches Denken	13,47 (3,437)	13,98 (2,978)	16,25 (2,659)	1,923	0,148
Allgemeines Verständnis	21,72 (3,141)	21,85 (2,963)	23,13 (2,232)	0,213	0,808
Gemeinsamkeitenfinden	26,37 (3,703)	26,25 (3,583)	28,88 (1,727)	1,460	0,234
Handlungstests (Rohwerte)[2]					
Bilderergänzen	13,03 (3,035)	13,28 (3,027)	13,00 (3,625)	0,910	0,404
Bilderordnen	27,78 (12,148)	28,67 (11,193)	25,75 (14,791)	1,416	0,245
Mosaiktest	31,12 (10,056)	33,22 (9,350)	34,25 (9,453)	1,522	0,220
Figurenlegen	29,60 (6,645)	30,89 (5,388)	33,00 (2,777)	1,547	0,215
Zahlen-Symbol-Test	53,97 (13,024)	55,33 (13,171)	57,13 (8,903)	0,042	0,959

[1]df=2/280
[2]df=2/269

Der Genotyp zeigte keinen Haupteffekt und keinen Trend (F=0,922; df=22/520; p=0,565).

Die Assoziation der Genotypverteilung mit dem Gesamt-IQ sowie auch mit dem Verbal- und Handlungs-IQ wies weder signifikante Werte noch Trends auf.

Auch durch die Verknüpfung der Genotypverteilung mit den Rohwerten der Untereinheiten konnten keine signifikanten Werte oder Trends ermittelt werden.

4.1.2 Allel rs913964

Anhand der statistischen Auswertung mittels der Varianzanalyse konnte folgende Allelverteilung innerhalb der Probandengruppe erstellt werden (Tab. 15). Allel A kommt mit 80,9% mehr als viermal so häufig vor wie Allel G mit 19,1%:

Tab. 15: Darstellung der Allelverteilung des GAD2-Polymorphismus rs913964 (gesamt: n=572)

	A	**G**
n	463	109
Anteil	80,9%	19,1%

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 16, S. 86) zeigt die möglichen Verknüpfungen der beiden Allele zur Intelligenzleistung auf. Wie schon zuvor für die Genotypen sind auch hier die jeweiligen Werte von Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ und die Rohwerte der Untereinheiten des Intelligenztests aufgelistet.

Tab. 16: Resultate aus dem HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung des GAD2-Polymorphismus rs913964

	Allel [MW (SD)]		F	p
	A (n=463)	**G (n=109)**		
HAWIE-R[1]				
Gesamt-IQ	111,43 (15,145)	113,28 (14,073)	0,527	0,468
Verbal-IQ	109,96 (14,310)	110,79 (14,143)	0,110	0,918
Handlungs-IQ	108,35 (16,805)	109,71 (15,344)	0,140	0,708
Verbaltests (Rohwerte)[2]				
Allgemeines Wissen	16,67 (3,742)	16,75 (3,680)	0,001	0,978
Zahlennachsprechen	13,97 (3,782)	13,86 (3,645)	0,325	0,569
Wortschatztest	22,60 (4,920)	23,10 (4,619)	0,487	0,486
Rechnerisches Denken	13,57 (3,350)	14,31 (3,021)	4,442	**0,036**
Allgemeines Verständnis	21,75 (3,100)	22,04 (2,887)	0,100	0,752
Gemeinsamkeitenfinden	26,35 (3,672)	26,63 (3,492)	0,364	0,546
Handlungstests (Rohwerte)[2]				
Bilderergänzen	13,08 (3,028)	13,24 (3,085)	0,037	0,847
Bilderordnen	27,96 (11,942)	28,24 (11,669)	0,059	0,808
Mosaiktest	31,54 (9,933)	33,37 (9,284)	2,032	0,155
Figurenlegen	29,86 (6,420)	31,20 (5,128)	3,320	**0,069**
Zahlen-Symbol-Test	54,24 (13,037)	55,60 (12,588)	0,070	0,791

[1] df=1/570
[2] df=1/559

Das Allel wies keinen Haupteffekt oder Trend auf (F=0,862; df=11/549; p=0,578). Auch bei der Verknüpfung der Allelverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ konnten weder signifikante Werte noch Trends ermittelt werden. Jedoch zeigte die Assoziation der Allelverteilung mit dem Untertest Rechnerisches Denken einen signifikanten Unterschied (F=4,442; df=1/559; p=0,036; Abb. 27, S. 87) und mit der Untereinheit Figurenlegen einen Trend (F=3,320; df=1/559; p=0,069; Abb. 28, S. 87).

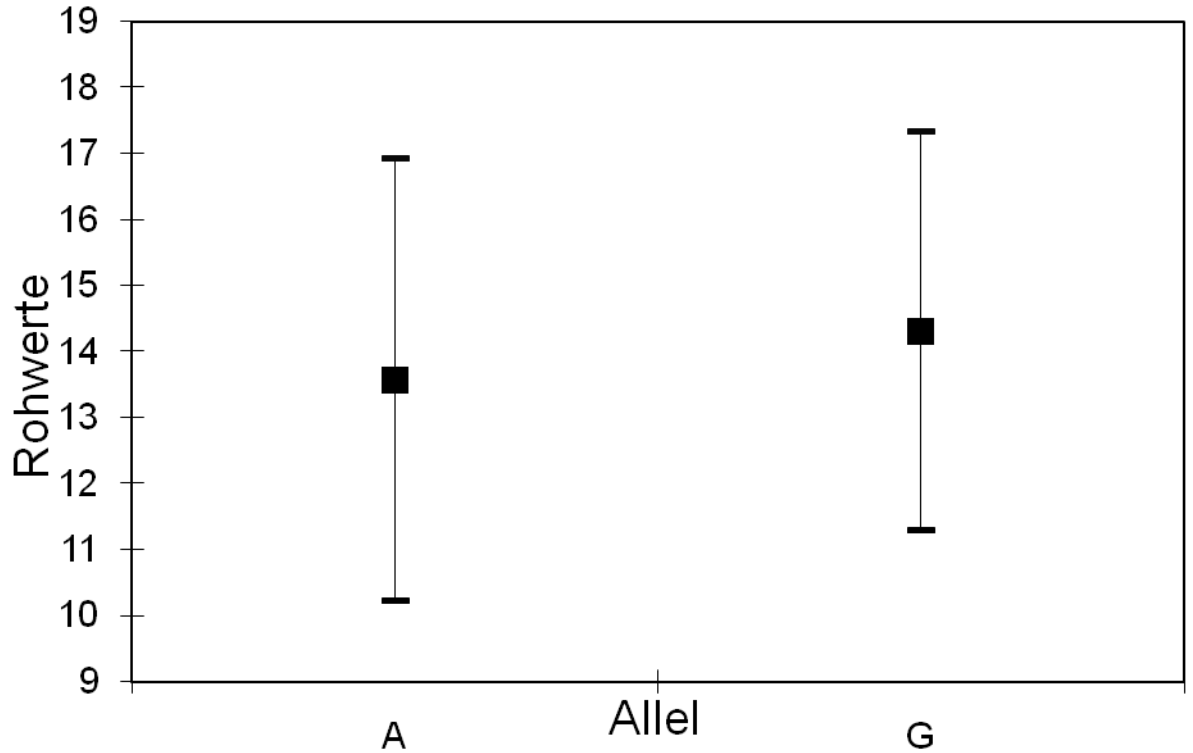

Abb. 27: Assoziation der HAWIE-R-Rohwerte Rechnerisches Denken (Mittelwerte ± Standardabweichung) mit der Allelverteilung des GAD2-Polymorphismus rs913964. Das G-Allel ist mit höheren Rohwerten assoziiert als das A-Allel.

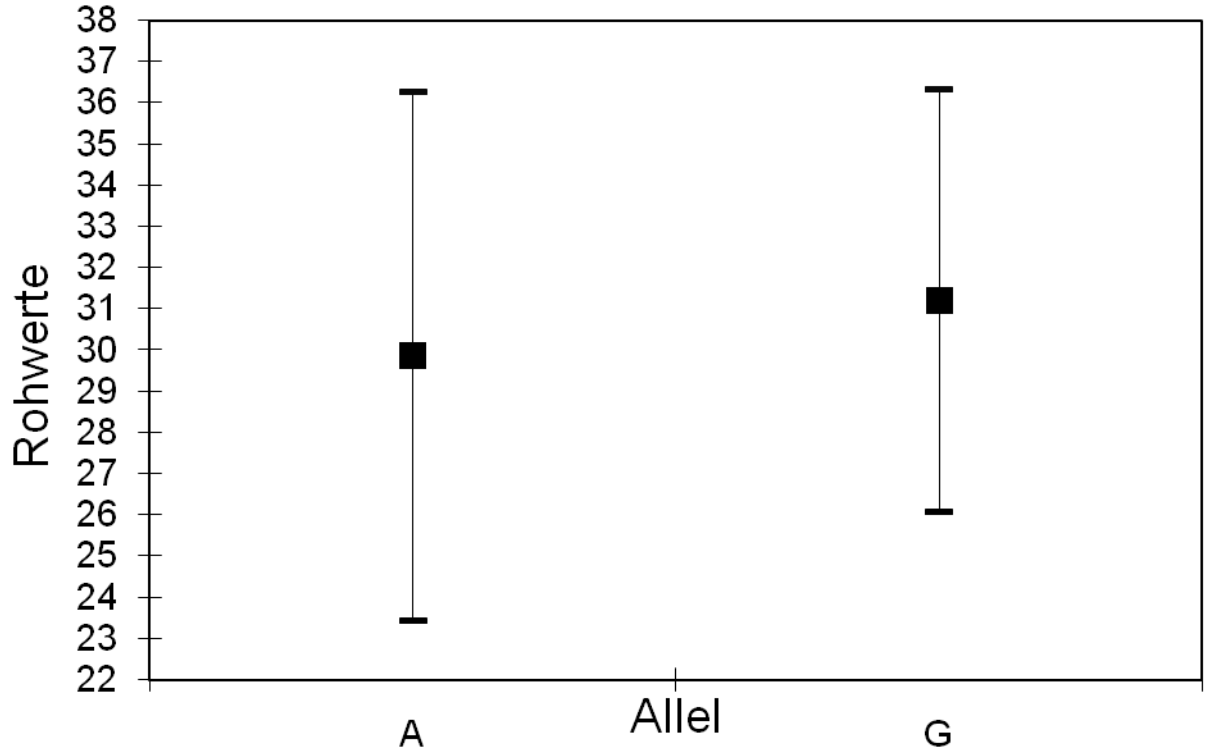

Abb. 28: Assoziation der HAWIE-R-Rohwerte Figurenlegen (Mittelwerte ± Standardabweichung) mit der Allelverteilung des GAD2-Polymorphismus rs913964. Allel G wird mit besseren Rohwerten verknüpft als Allel A.

Für das Allel mit der Nukleinsäure Guanin im Polymorphismus rs913964 konnten in den beiden erwähnten Untertests jeweils bessere Durchschnittswerte ermittelt werden als für das Allel mit der Nukleinsäure Adenin an entsprechender Position.

4.2 Analyse des GAD2-Polymorphismus rs1330581

Die Einflussnahme der genetischen Variation rs1330581 des GAD2-Gens auf die Leistung von 286 deutschen Probanden aus München und Umgebung im HAWIE-R wurde analysiert. Im Einzelnen wurden der Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ sowie die Rohwerte der elf Untertests des HAWIE-R untersucht. Ausgewertet wurde die jeweilige Verknüpfung mit der Genotypverteilung (AA/AG/GG) und mit der Allelverteilung (A/G). Die Genotypverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium (χ^2=0,040; df=2; p=0,980).

4.2.1 Genotyp rs1330581

Die statistische Auswertung mittels Varianzanalyse erbrachte die nachfolgend gezeigte Genotypverteilung innerhalb der Probandengruppe (Tab. 17):

Tab. 17: Darstellung der Genotypverteilung des GAD2-Polymorphismus rs1330581 (Gesamt: n=286)

	A/A	**A/G**	**G/G**
n	140	121	25
Anteil	52,2%	45,1%	9,3%

Die Genotypen AA und AG kommen mit 52,2% bzw. 45,1% deutlich häufiger vor als Genotyp GG mit 9,3%.

Die nachstehende Tabelle (Tab. 18, S. 89) zeigt mögliche Assoziationen zwischen Genotyp und Leistung im HAWIE-R. Einzeln betrachtet werden die jeweiligen Werte von Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ und die Rohwerte der Untereinheiten des Intelligenztests für die möglichen Genotypen.

Tab. 18: Resultate aus dem HAWIE-R assoziiert mit der Genotypverteilung des GAD2-Polymorphismus rs1330581

	Genotyp [MW (SD)]			F	p
	A/A (n=140)	**A/G (n=121)**	**G/G (n=25)**		
HAWIE-R[1]					
Gesamt-IQ	110,17 (15,148)	113,86 (14,566)	110,68 (15,228)	1,411	0,246
Verbal-IQ	109,48 (14,506)	111,14 (13,966)	108,72 (14,786)	0,668	0,503
Handlungs-IQ	106,65 (17,039)	111,54 (15,495)	105,36 (17,129)	2,995	**0,052**
Verbaltests (Rohwerte)[2]					
Allgemeines Wissen	16,36 (3,924)	16,93 (3,511)	17,36 (3,604)	0,688	0,503
Zahlennachsprechen	13,86 (3,792)	14,27 (3,764)	12,88 (3,420)	1,042	0,354
Wortschatztest	22,19 (5,143)	23,32 (4,568)	22,52 (4,510)	1,126	0,326
Rechnerisches Denken	13,30 (3,424)	13,94 (3,215)	14,92 (2,676)	1,855	0,159
Allgemeines Verständnis	21,61 (3,392)	22,03 (2,646)	21,76 (3,045)	0,076	0,927
Gemeinsamkeitenfinden	26,26 (3,912)	26,60 (3,303)	26,24 (3,722)	0,090	0,914
Handlungstests (Rohwerte)[2]					
Bilderergänzen	12,77 (3,161)	13,55 (2,884)	12,84 (2,925)	1,121	0,328
Bilderordnen	26,14 (11,897)	30,85 (11,372)	24,80 (11,878)	6,156	**0,002**
Mosaiktest	30,53 (9,772)	33,65 (9,678)	30,96 (10,048)	1,772	0,172
Figurenlegen	29,34 (6,773)	31,27 (5,195)	28,84 (6,835)	2,148	0,119
Zahlen-Symbol-Test	53,46 (13,135)	55,88 (13,122)	53,68 (10,908)	0,133	0,875

[1] df=2/280
[2] df=2/269

Der Genotyp zeigte keinen Haupteffekt und keinen Trend (F=1,060; df=22/516; p=0,388).

Die Assoziation der Genotypverteilung mit dem Handlungs-IQ zeigte einen deutlichen Trend (F=2,995; df=2/280; p=0,052; Abb. 29, S. 90). A/G schnitt als heterozygoter Genotyp hierbei deutlich besser ab als die beiden homozygoten Genotypen 1 (A/A) und 3 (G/G). Personen mit dem Genotyp A/A zeigten bessere Leistungen als diejenigen mit Genotyp G/G.

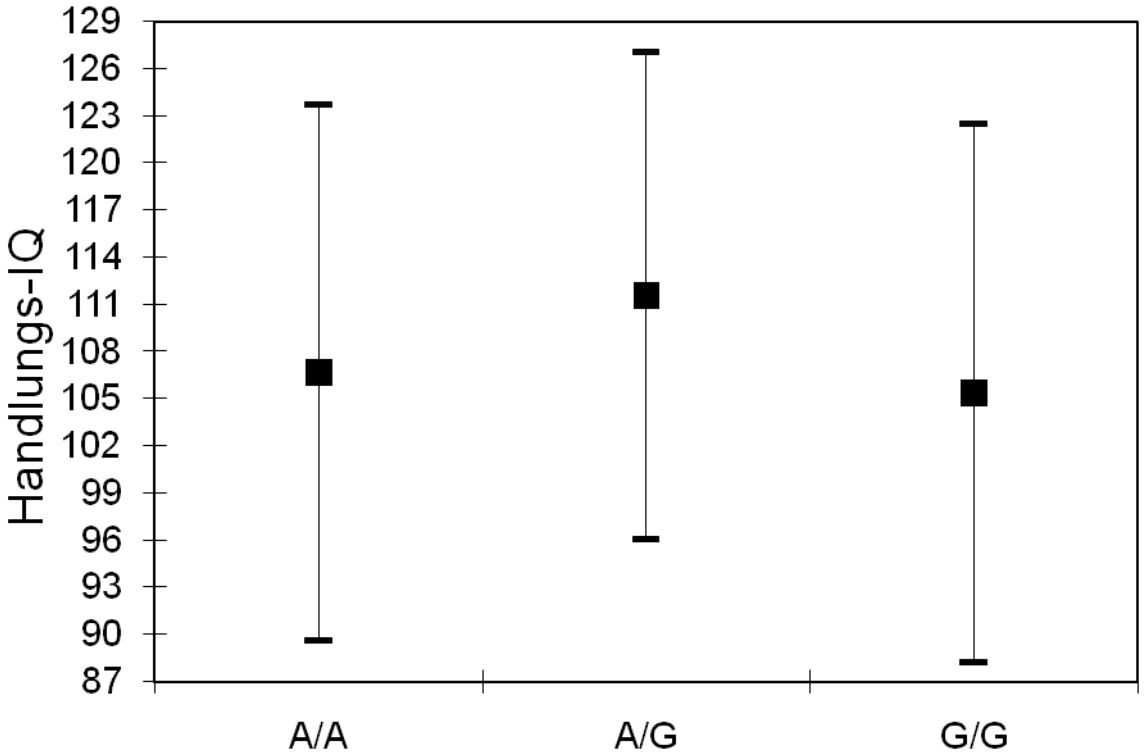

Abb. 29: Assoziation der Handlungs-IQ-Werte (Mittelwerte ± Standardabweichung) mit der Genotypverteilung des GAD2-Polymorphismus rs1330581. Genotyp A/G ist mit höheren Handlungs-IQ-Werten als Genotyp A/A und Genotyp G/G assoziiert. Genotyp G/G ist mit den niedrigsten Werten verbunden.

Die Verknüpfung der Genotypverteilung mit Gesamt-IQ und Verbal-IQ erbrachte keine signifikanten Werte oder Trends.

Allerdings zeigte die Assoziation der Genotypverteilung mit den Ergebnissen aus dem Untertest Bilderordnen einen signifikanten Unterschied (F=6,156; df=2/269; p=0,002;

Abb. 30, S. 91). Auch hier erzielten Probanden mit dem heterozygoten Genotyp A/G durchschnittlich deutlich bessere Ergebnisse als Studienteilnehmer mit den homozygoten Genotypen A/A und G/G. Die Träger mit dem Genotyp G/G zeigten die schlechtesten Leistungen

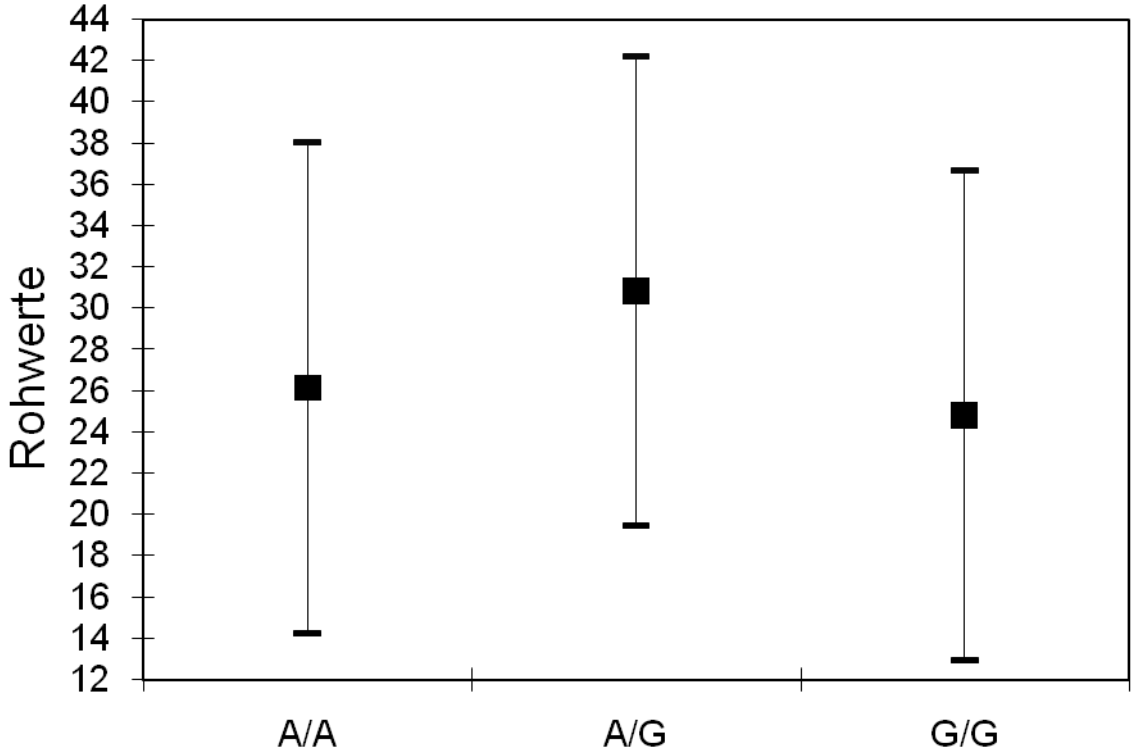

Abb. 30: Assoziation der Rohwerte aus dem Untertest Bilderordnen (Mittelwerte ± Standardabweichung) mit der Genotypverteilung des GAD2-Polymorphismus rs1330581. Genotyp A/G ist mit höheren Rohwerten assoziiert als Genotyp A/A und Genotyp G/G, das die niedrigsten Werte aufweist.

4.2.2 Allel rs1330581

Anhand der statistischen Auswertung mittels der Varianzanalyse wurde folgende Allelverteilung innerhalb der Probandengruppe erstellt (Tab. 19). Allel A ist mehr als doppelt so häufig vertreten wie das G-Allel:

Tab. 19: Darstellung der Allelverteilung des GAD2-Polymorphismus rs1330581 (gesamt: n=572)

	A	**G**
n	401	171
Anteil	70,1%	29,9%

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 20, S. 92) zeigt die möglichen Verknüpfungen der beiden Allele mit der Intelligenzleistung auf. Es sind die jeweiligen Werte von Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ und die Hauptresultate der Untereinheiten des Intelligenztests aufgelistet:

Tab. 20: Resultate aus dem HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung des GAD2-Polymorphismus rs1330581

	Allel [MW (SD)]		**F**	**p**
	A (n=401)	**G (n=171)**		
HAWIE-R[1]				
Gesamt-IQ	111,28 (15,034)	112,94 (14,742)	0,267	0,606
Verbal-IQ	109,98 (14,330)	110,44 (14,164)	0,190	0,663
Handlungs-IQ	108,12 (16,699)	109,74 (16,130)	0,293	0,589
Verbaltests (Rohwerte)[2]				
Allgemeines Wissen	16,53 (3,804)	17,06 (3,523)	1,059	0,304
Zahlennachsprechen	13,98 (3,779)	13,87 (3,702)	0,247	0,620
Wortschatztest	22,53 (4,992)	23,09 (4,540)	0,257	0,612
Rechnerisches Denken	13,49 (3,367)	14,23 (3,085)	3,568	**0,059**
Allgemeines Verständnis	21,74 (3,184)	21,95 (2,752)	0,034	0,854
Gemeinsamkeitenfinden	26,36 (3,732)	26,50 (3,412)	0,029	0,864
Handlungstests (Rohwerte)[2]				
Bilderergänzen	13,01 (3,093)	13,35 (2,897)	0,222	0,638
Bilderordnen	27,56 (11,910)	29,08 (11,779)	0,822	0,365
Mosaiktest	31,47 (9,825)	32,87 (9,805)	1,166	0,281
Figurenlegen	29,93 (6,384)	30,56 (5,785)	0,393	0,531
Zahlen-Symbol-Test	54,19 (13,145)	55,23 (12,496)	0,086	0,769

[1]df=1/570
[2]df=1/559

Das Allel wies keinen Haupteffekt oder Trend auf (F=0,552; df=11/549; p=0,868).

Auch bei der Verknüpfung der Allelverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ konnten weder signifikante Werte noch Trends ermittelt werden.

Jedoch zeigte die Assoziation der Allelverteilung mit dem Untertest Rechnerisches Denken einen Trend (F=3,568; df=1/559; p=0,059; Abb. 31).

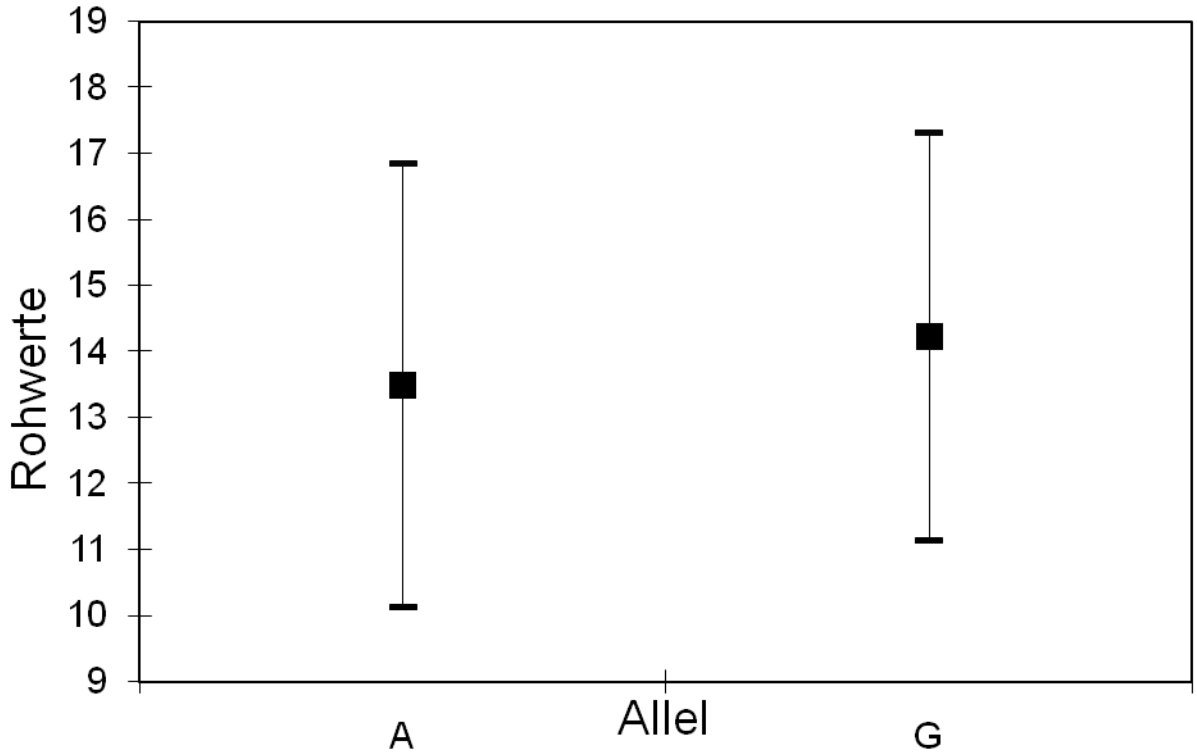

Abb. 31: Assoziation der HAWIE-R-Rohwerte Rechnerisches Denken (Mittelwerte ± Standardabweichung) mit der Allelverteilung des GAD2-Polymorphismus rs1330581. Das G-Allel ist mit höheren Rohwerten verknüpft als das A-Allel.

Für Allele mit der Nukleinsäure Guanin im Polymorphismus rs1330581 konnten im erwähnten Untertest bessere Durchschnittswerte registriert werden als für Allele mit der Nukleinsäure Adenin an entsprechender Position.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde nach Zusammenhängen zwischen Ergebnissen aus dem *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991* (HAWIE-R) und den Polymorphismen rs913964 und rs1330581 innerhalb des GAD2-Gens gesucht. Dafür wurden sowohl die Assoziationen für die jeweiligen Allele als auch für die verschiedenen Genotypen berechnet.
Berücksichtigt wurden die einzelnen Ergebnisse aus den elf Untertests des HAWIE-R sowie der Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ. Insgesamt nahmen 286 Personen an der Studie teil.

Für den Untertest Rechnerisches Denken zeigten beide untersuchten SNPs Assoziationen. Träger des Guanin-Allels schnitten im Durchschnitt jeweils besser ab als Träger des Adenin-Allels. Bei der Analyse von Polymorphismus rs913964 wurde diesbezüglich ein signifikanter Unterschied ermittelt, während für den SNP rs1330581 ein Trend festgestellt werden konnte (Tab. 21, S. 95).

Die Analyse von Polymorphismus rs913964 ergab außerdem, dass Träger des Guanin-Allels im Untertest Figurenlegen wie schon im Untertest Rechnerisches Denken durchschnittlich besser abschnitten als Träger des Adenin-Allels. Bei der Berechnung zeigte sich hierbei ein Trend. Für SNP rs1330581 erzielten Probanden mit dem Genotyp A/G im Untertest Bilderordnen signifikant bessere Werte als Probanden mit dem Genotyp A/A. Studienteilnehmer mit dem Genotyp G/G erzielten die schlechtesten Werte.
Bemerkenswert ist, dass bei diesen Untertests jeweils Bildkärtchen oder -teile in einen richtigen Zusammenhang gebracht werden müssen und somit ähnliche Fähigkeiten für deren Bearbeitung erforderlich sind.

Für den Polymorphismus rs1330581 ergab sich zudem ein Trend in Bezug auf den Handlungs-IQ. Wie schon für den Untertest Bilderordnen zeigten Personen mit dem Genotyp A/G bessere Leistungen als diejenigen mit den Genotypen A/A oder G/G, welche den niedrigsten Wert erreichten (Tab. 21, S. 95).

Tab. 21: Signifikante Unterschiede und Trends in Bezug auf Assoziationen von Genotypen- und Allelverteilung mit Ergebnissen im HAWIE-R für die Polymorphismen rs913964 und rs1330581

	rs913964 [A/G]	**rs1330581** [A/G]
Handlungs-IQ	-	Trend (p=0,052; Genotyp A/G)
Bilderordnen	-	signifikanter Unterschied (p=0,002; Genotyp A/G)
Figurenlegen	Trend (p=0,069; G-Allel)	-
Rechnerisches Denken	signifikanter Unterschied (p=0,036; G-Allel)	Trend (p=0,059; G-Allel)

5.2 Diskussion der Methoden

Ethnische Abstammung

Es konnten nur Probanden mit eindeutig deutscher Abstammung an der Studie teilnehmen, d. h., sowohl die Eltern als auch die Großeltern des Studienteilnehmers sollten aus Deutschland kommen.

Dies ist von Bedeutung, da populationsbezogene genetische Faktoren die Ergebnisse bei Assoziationsstudien beeinflussen können.

So lieferten zwei Studien aus den USA unterschiedliche Resultate bezüglich einer Beteiligung des GAD1-Gens an der Entwicklung kognitiver Fähigkeiten, wobei möglicherweise die ethnische Abstammung der jeweiligen Studienteilnehmer von Bedeutung ist (Straub et al. 2007):
Während die Auswertung von zwölf Polymorphismen bei Schizophrenie-Patienten und deren Geschwistern mit kaukasischer Herkunft eine Assoziation mit Testergebnissen in verschiedenen Intelligenztests oder Aufgabenreihen ergab (Straub et al. 2007; siehe Kapitel 2.2.8, S. 20 ff., und S. 103 f.), lieferte eine weitere Untersuchung abweichende Ergebnisse (Addington et al. 2005).

Auch bei dieser Studie sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen Polymorphismen im GAD1-Gen und dem Risiko, an einer Form der Schizophrenie - in diesem Fall der bereits im Kindesalter auftretenden *Childhood-Onset Schizophrenia* - zu erkranken, untersucht werden. Gleichzeitig wurden für die Studie an 72 erkrankten Kindern die *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised* bzw. die *Wechlser Intelligence Scale for Children-Third Edition* durchgeführt. Es wurde versucht, für die daraus ermittelten Ergebnisse eine Assoziation mit 14 Polymorphismen im GAD1-Gen herzustellen, von denen einige auch im Rahmen der Studie von Straub et al. (Straub et al. 2007) analysiert wurden. Hierbei konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den SNPs und den unterschiedlichen Testergebnissen erstellt werden. Aufgrund der Seltenheit der *Childhood-Onset Schizophrenia* war die für die Studie aufgenommene Patientengruppe im Hinblick auf die ethnische Abstammung sehr gemischt: 50% Kaukasier, 28% Afroamerikaner, 7% Hispanier, 5,5% Asiaten und 9,5% mit gemischter oder anderer Abstammung (Addington et al. 2005).
Zudem konnte bei den Untersuchungen von Straub et al. und Addington et al. jeweils eine Assoziation für bestimmte Polymorphismen und dem Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, erstellt werden, während dies im Rahmen einer Studie an einer rein japanischen Population nicht gelang (Ikeda et al. 2007).

Differierende Resultate, die möglicherweise auf eine unterschiedliche Abstammung der Probanden zurückzuführen sind, finden sich in der Literatur häufig.
Beispielsweise liefern verschiedene Studien für Assoziationen mit Polymorphismen im BDNF-Gen (siehe Kapitel 2.2.8, S. 20 ff., und S. 103 f.) in Bezug auf kognitive Leistungen je nach Population divergierende Resultate. Während für die Untersuchungen an überwiegend kaukasischen Vergleichsgruppen (Egan et al. 2003; Ho et al. 2006) mit Hilfe der *Wechsler Memory Scale, revised version,* signifikante Ergebnisse festgestellt werden konnten, war dies für eine Studie an einer chinesischen Vergleichsgruppe (Tsai et al. 2008) unter Verwendung des *Cognitive Abilities Screening Intrument, Chinese version,* nicht möglich.
Ähnliche populationsbezogene Unterschiede zeigte eine Untersuchung bezüglich des ε4-Allels im APOE-Gen (siehe Kapitel 2.2.8, S. 20 ff.). Während kaukasische ε4-Allelträger bei dieser Studie in einigen Intelligenztests signifikant schlechter abschnitten, konnte für das Auftreten des ε4-Allels bei den afroamerikanischen

Probanden keine Assoziation zu kognitiven Fähigkeiten erstellt werden (Borenstein et al. 2006).

Um die Allel- und Genotypfrequenz innerhalb der Probandengruppe mit Durchschnittswerten aus verschiedenen Bevölkerungsgruppen zu vergleichen, können Werte des *International HapMap Projects* verwendet werden. Dieses Projekt ist eine Vereinigung von Wissenschaftlern und Förderern aus Kanada, China, Japan, Nigeria, Großbritannien und den USA mit dem Ziel, eine öffentliche Informationsquelle zu entwickeln, die Forscher bei der Suche nach Genen mit Assoziation zu menschlichen Krankheiten unterstützen soll. Auch Firmen wie *CELERA* (Alameda, CA/USA) oder das *Coriell Institute for Medical Research / Coriell Cell Repositories* (Camden, NJ/USA) bieten derartige Datenbanken an.
Für den Polymorphismus rs913964 zeigte die Genotyp- und insbesondere die Allelverteilung keine größeren Abweichungen im Vergleich zur kaukasischen Vergleichsgruppe aus dem *Coriell Cell Repository*. Das G-Allel kam in der Probandengruppe nur geringfügig häufiger vor als in dieser europäisch-amerikanischen Referenzgruppe, während das A-Allel dementsprechend weniger aufzufinden war.

Sowohl in der afroamerikanischen als auch in der chinesischen Populationsstichprobe war das A-Allel etwas seltener und dafür das G-Allel häufiger (Tab. 22, S. 98) vertreten.

Tab. 22: Allel- und Genotypfrequenzen für den Polymorphismus rs913964 innerhalb der Probandengruppe und vergleichend dazu in drei verschiedenen Populationsstichproben des *Coriell Cell Repository* (National Center for Biotechnology Information 2008)

Population	**Allel**			**Genotyp**			
	A	**G**	**n**	**A/A**	**A/G**	**G/G**	**n**
Probandengruppe	80,9%	19,1%	572	64,7%	32,5%	2,8%	286
Coriell Cell Repository: europäisch-amerikanisch	81,2%	18,6%	48	62,5%	37,5%	0,0%	24
Coriell Cell Repository: chinesisch	76,1%	23,9%	46	62,5%	29,2%	8,3%	24
Coriell Cell Repository: afroamerikanisch	77,1%	22,9%	48	56,5%	39,1%	4,3%	23

Die relativ geringen Abweichungen unter den verschiedenen Populationsstichproben für den SNP913964 deuten daraufhin, dass die Ethnizität nur vergleichsweise wenig Einfluss auf die Genotyp- und Allelverteilung ausübt. Somit würde die ethnische Abstammung auch kaum als Erklärung für möglicherweise differierende Ergebisse aus künftigen Studien zu diesem Polymorphismus dienen.

Wie in der kaukasischen Vergleichsgruppe *CEU* (Einwohner aus Utah mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa) aus dem *International HapMap Project* und wie in der kaukasischen Stichprobe von *CELERA*, sind auch bei den Teilnehmern dieser Untersuchung für den Polymorphismus rs1330581 das A-Allel und damit auch der Genotyp A/A deutlich am häufigsten vertreten, während das G-Allel und somit der Genotyp G/G am seltensten auftauchen. In der Probandengruppe dieser Studie kommen jedoch das G-Allel und damit auch der Genotyp G/G vergleichsweise noch etwas seltener vor, während das A-Allel und folglich der Genotyp A/A relativ noch häufiger auftreten.

Demgegenüber ist die Verteilung der Allele und Genotypen innerhalb der asiatischen Populationsgruppen aus dem *International HapMap Project* ausgeglichener, während jedoch insbesondere bei der Stichprobe von *CELERA* das A-Allel gegenüber dem G-Allel überwiegt, wenn auch nicht so deutlich wie bei den kaukasischen Gruppen.

Das Verhältnis in den afrikanischen Stichproben ist umgekehrt im Vergleich zur amerikanisch-europäischen Gruppe und zur Probandengruppe. Das heißt, dass das

A-Allel hier nur sehr selten vertreten ist, während das G-Allel und auch der Genotyp G/G ausgesprochen häufig vorkommen (Tab. 23).

Tab. 23: Allel- und Genotypfrequenzen für den Polymorphismus rs1330581 innerhalb der Probandengruppe und vergleichend dazu in vier verschiedenen Populationsstichproben des *International HapMap Projects* (International HapMap Project, 2008; National Center for Biotechnology Information, 2008) und in drei Populationsstichproben von *CELERA* (National Center for Biotechnology Information 2008).

Population	**Allel**			**Genotyp**			
	A	**G**	**n**	**A/A**	**A/G**	**G/G**	**n**
Probandengruppe	70,1%	29,9%	572	52,2%	45,1%	9,3%	286
HapMap CEU: Einwohner aus Utah (USA) mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa	68,3%	31,7%	120	48,3%	40,0%	11,7%	60
CELERA: kaukasisch	69,6%	30,4%	56	46,4%	46,4%	7,1%	28
HapMap CHB: Han-Chinesen aus Peking (CHN)	55,6%	44,4%	90	28,9%	53,3%	17,8%	45
HapMap JPT: Japaner aus Tokyo (JPN)	51,1%	48,9%	88	34,1%	34,1%	31,8%	44
CELERA: asiatisch	63,3%	36,7%	60	40,0%	46,7%	13,3%	30
HapMap YRI: Yoruba aus Ibadan (NGR)	6,7%	93,3%	120	0,0%	13,3%	86,7%	60
CELERA: afroamerikanisch	18,3%	81,7%	60	3,3%	30,0%	66,7%	30

Die relativ deutlichen Abweichungen unter den verschiedenen Populationsstichproben für den SNP1330581 geben einen Hinweis darauf, dass die ethnische Abstammung einen ausgeprägten Einfluss auf die Genotyp- und Allelverteilung hat. Möglicherweise divergierende Ergebnisse aus künftigen Studien könnten hierdurch erklärt werden, wenn sich deren Probandengruppen teilweise oder gänzlich aus asiatischen oder insbesondere aus afrikanischen Studienteilnehmern zusammensetzen würden.

Die Genotypfrequenzen und insbesondere die Allelverteilungen innerhalb der Probandengruppe für die beiden Polymorphismen rs913964 und rs1330581 weisen eine große Ähnlichkeit mit kaukasischen Vergleichsgruppen auf. Demgegenüber zeigten sich im Vergleich mit afrikanischen und asiatischen Populationsstichproben einerseits größere Abweichungen bei SNP rs1330581, während die Verteilung für SNP rs913964 über die unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen annähernd gleich zu sein scheint.
Innerhalb des GAD2-Gens gibt es weitere Polymorphismen, deren Allelfrequenzen je nach ethnischer Abstammung verschieden sind und so auch möglicherweise zu einem populationsabhängig unterschiedlich häufigem Auftreten bestimmter Phänotypen führen. Populationsstratifikation könnte bei diesem Gen somit durchaus eine Rolle spielen, was bei allen künftigen Studien zum GAD2-Gen berücksichtigt werden sollte (Swarbrick et al. 2005).

Im Rahmen dieser Studie wurden mögliche Effekte, die auf eine unterschiedliche Abstammung der Probanden zurückzuführen wären, mit Hilfe des äußerst selektiven Auswahlverfahrens und durch die Beschränkung auf ausschließlich deutschstämmige Teilnehmer auf ein möglichst niedriges Maß reduziert.
Auf diese Weise verringert sich die Wahrscheinlichkeit falsch positiver bzw. negativer Assoziationsergebnisse aufgrund populationsbedingter Allel- bzw. Genotypfrequenzverschiebungen. Andererseits ist die Aussage der entsprechenden Ergebnisse auch auf die untersuchte Population beschränkt und muss für einen breiteren Gültigkeitsbereich in entsprechenden Stichproben validiert werden (Ardlie et al. 2002).

Rekrutierungs- und Diagnoseverfahren

Nach Bestätigung der deutschstämmigen Herkunft wurden den potenziellen Probanden Fragen zu verschiedenen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen gestellt.
Kognitive Fähigkeiten können genauso wie der Intelligenzquotient durch neurologische oder psychiatrische Krankheiten oder die regelmäßige Einnahme von Drogen oder bestimmten Medikamenten beeinflusst werden.

Beispielsweise gehören Grübeln, Selbstzweifel, schwerfälliges Denken, Konzentrations- und Gedächtnisschwierigkeiten zu den Symptomen einer Major Depression (Beesdo & Wittchen 2006). Sprachverarmung und die Verlangsamung kognitiver Prozesse können bei einigen Formen der Schizophrenie auftreten (Rey 2006). Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) sind gekennzeichnet von einer hohen Ablenkbarkeit und einer Impulsivität auf kognitiver Ebene (Petermann & Ruhl 2006). Symptome einer generalisierten Angststörung sind u. a. längere Entscheidungsprozesse sowie Probleme in der Informationsverarbeitung (Hoyer & Beesdo 2006).
Die Multiple Sklerose als Beispiel für eine neurologische Erkrankung ist gekennzeichnet von einer Schädigung oder Auflösung der perineuralen Markscheiden, die bei etwa 50-70% der Patienten zu kognitiven Beeinträchtigungen führt. Es können u. a. Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite, eine allgemeine intellektuelle Nivellierung, Kleinhirnsymptome und später auch Demenz auftreten. Bei Morbus Parkinson kommt es zu einer Degeneration der *Substantia nigra* mit Verminderung der Transmittersubstanz Dopamin im Mittelhirn. Einige der Kennzeichen dieser Krankheit sind kognitive Leistungsminderungen, Störungen im planenden Denken oder Demenz (Poeck & Hacke 2006).
Die genannten Symptome können sich auf einige oder alle Untertests innerhalb eines Intelligenztests auswirken und so auch die hierbei ermittelten Ergebnisse beeinflussen.
Auch ein regelmäßiger Alkoholkonsum über ein bestimmtes Maß hinaus kann das Zentralnervensystem schädigen und die Leistungsfähigkeit herabsetzen. Chronischer Alkoholmissbrauch führt u. a. zu einer selektiven Wahrnehmung, Konzentrationsschwierigkeiten und Gedächtnisstörungen (Lindenmeyer 2006). Drogen und auch bestimmte Medikamente gelten ebenfalls als psychoaktive, bewusstseinsverändernde Substanzen. Stimulanzien wie Kokain und Crack führen z. B. zu einer gesteigerten Aufmerksamkeit und zu einer Schärfung der Wahrnehmung. Cannabinoide hingegen bewirken eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und eine Abstumpfung der Aufmerksamkeit. Es kann zu fragmentiertem Denken und Gedächtnisstörungen kommen (Küfner et al. 2006).

Um zu verhindern, dass gewisse Vorerkrankungen oder ein regelmäßiger Alkohol- oder Drogenkonsum die Ergebnisse im Intelligenztest verfälschen, wurde bei dieser

Studie mit Hilfe eines umfangreichen, mehrstufigen und intensiven Screening- und Diagnoseverfahrens versucht, eine Probandengruppe zu rekrutieren, innerhalb derer sich ausschließlich neurologisch und psychiatrisch gesunde Personen wiederfanden. Auch suchtgefährdete Personen konnten genauso wie medikamenten-, drogen- und alkoholabhängige Patienten nicht an der Studie teilnehmen. Neben einer umfangreichen mündlichen und schriftlichen Anamnese waren dabei das *Strukturierte klinische Interview I* und *II* sowie das *Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar* wichtige diagnostische Hilfsmittel für die korrekte Beurteilung eines möglichen Probanden. Darüberhinaus wurde im Rahmen der Anamnese auch das FHAM (*Family History Assessment Modul*) angewandt, um auch hereditäre oder potenziell vererbbare Erkrankungen im näheren Verwandtenkreis (erster bis vierter Verwandtschaftsgrad) auszuschließen. Eine endgültige Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss eines Probanden für die Studie erfolgte im Zweifelsfall erst nach Rücksprache mit der Studienleitung, mit Ärzten oder Psychologen.

Die Auswahl der Probanden aus der Bevölkerung Münchens erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Einerseits ergibt sich somit eine repräsentative Stichprobe aus einer Personengruppe innerhalb eines geographisch begrenzten Gebiets. Andererseits muss berücksichtigt werden, dass die Teilnahme an der Studie auf freiwilliger Basis geschah. Eine gewisse Motivation, an der Studie mitzuwirken, ein bestimmtes Interesse für den Ablauf der Untersuchung oder auch einfach Neugierde waren somit bei vielen Studienteilnehmern vorhanden. Auffällig ist zusätzlich, dass mehr Frauen (57,3% der Probandengruppe) als Männer für die Untersuchung rekrutiert werden konnten, und dass der Anteil an Gymnasiasten (44,8% der Probandengruppe) überproportional häufig vertreten war. Es muss daher erwähnt werden, dass zwischen der Gruppe der Personen, die auf das Einladungsschreiben reagierten und antworteten, und jenen, die an der Studie nicht teilnehmen wollten, unter Umständen verschiedene Eigenschaften und womöglich auch genetische Veranlagungen in einem gewissen Rahmen unterschiedlich häufig verteilt sind.

Die Stichprobe wurde daher auf diese Variablen überprüft, welche dann bei der Testauswertung als Kovariablen miteinbezogen wurden.

Intelligenzdiagnostik

Wurde ein Proband nach Anamnese und klinischem Interview als geeignet für die Teilnahme an der Studie eingestuft, folgte der *Hamburg-Wechlser-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991* zur Bestimmung des Intelligenzquotienten, eines Verbal- und Handlungs-IQs sowie der Leistungsfähigkeit in verschiedenen Unterdisziplinen. Während der Gesamt-IQ als Richtwert für die allgemeine Intelligenz, *g*, gilt (Tewes 1994), dient der Verbal-IQ als Maß für die kristalline Intelligenz (g_c) und der Handlungs-IQ als Hinweis für die fluide (g_f) und kristalline Intelligenz (Duncan et al. 1995; Woodcock 1990). Die Rohwerte der elf Untertests des HAWIE-R spiegeln eher speziellere Leistungsbereiche wider.

Alle Tests wurden in ruhigen, hellen und gut durchlüfteten Büro- oder Besprechungsräumen der Klinik durchgeführt. Während des Interviews befanden sich nur die Testperson und der Interviewer im jeweiligen Zimmer. Den Studienteilnehmern wurden Getränke und ggf. auch kleinere Snacks angeboten, um Einflussfaktoren wie Hunger oder Durst so weit wie möglich auszuschalten.
Als Faktoren, die sich unter Umständen auf das Testergebnis der Probanden ausgewirkt haben könnten, seien unterschiedliche Tageszeiten der Interviewdurchführung oder auch das individuell verschiedene, emotionale Verhalten bei der Reaktion auf äußere Einflüsse (Klinikatmosphäre, Prüfungs-/Versagensangst) genannt. Diese Kriterien lassen sich jedoch nur sehr schwierig standardisieren.

Die Durchführung und Auswertung der Intelligenztests erfolgte genau und streng nach der Handanweisung. Während die Objektivität für einige Abschnitte des HAWIE-R in vollem Umfang gegeben ist, bleibt bei einigen Untertests jedoch ein gewisser Ermessensspielraum für den Interviewer (Brähler et al. 2002a). Vor allem im Verbalteil scheint die Auswerterobjektivität ein wenig eingeschränkt, weil hierbei, abgesehen von den Untertests Zahlennachsprechen und Rechnerisches Denken, auch sehr individuelle Antworten gegeben werden können. Deren Qualität wird vom Interviewer bewertet und fließt so in die Punktevergabe mit ein (Tewes 1994). Aufgrund dieses Bewertungsspielraums könnten sich somit unter Umständen je nach Interpretation des jeweiligen Prüfers leicht unterschiedliche Testergebnisse ergeben, wobei sich deren Differenz in einem sehr engen Rahmen bewegen dürfte.

Jedoch ist die Stabilität und die Verlässlichkeit des HAWIE gewährleistet (Hiltmann 1977).

Es besteht die Möglichkeit, dass die Ergebnisse zu einem Polymorphismus oder Gen differieren, wenn verschiedene Tests oder Aufgaben zur Messung der Intelligenz verwendet werden, da diese immer leicht unterschiedliche Vorgänge messen.
So führten beispielsweise Assoziationsstudien zu COMT (siehe Kapitel 2.2.8, S. 20 ff.) unter Verwendung des *Wisconsin Card Sorting Tests* (Malhotra et al. 2002; Mattay et al. 2003; Tsai et al. 2003; Ho et al. 2005), des *N-back tests* (Mattay et al. 2003; Stefanis et al. 2004; Ho et al. 2005), der *Wechsler Adult Intelligence Scale* (englischsprachige Version des HAWIE) (Tsai et al. 2003) und des HAWIE-R (Stitzinger 2006) bei gesunden Probanden zu unterschiedlichen Ergebnissen (Savitz et al. 2006). Beim *Wisconsin Card Sorting Test* (Greve et al. 2005; Hilger & Kasper 2002) wird wie beim *N-back test* (Goldberg et al. 2003) insbesondere die Leistung des Arbeitsgedächtnis gemessen.
Differierende Ergebnisse lieferten auch Untersuchungen zum BDNF-Gen (siehe Kapitel 2.2.8, S. 20 ff., und S. 95 ff.), bei der die *Wechlser Memory Scale, revised version,* (Egan et al. 2003; Ho et al. 2006) bzw. das *Cognitive Abilities Screening Instrument, Chinese version,* (Tsai et al. 2008) verwendet wurden.
Im Rahmen einer Studie bezüglich Polymorphismen innerhalb des GAD1-Gens (siehe Kapitel 2.2.8, S. 20 ff., und S. 95 ff.) wurden je nach Testform ebenfalls unterschiedliche Resultate ermittelt. Am deutlichsten waren die berechneten Assoziationen bei einem Aufmerksamkeitstest aus den *Gordon Continuous Performance Tests*, bei dem Erlernen einer Wörterlise aus dem *California Verbal Learning Test* und einer Arbeitsgedächtnisaufgabe, dem *N-back test*, während sie unter Verwendung der *Wechsler Adult Intelligence Scale, revised edition,* des *Wide Range Achievement Tests*, des *Wisconsin Card Sorting Tests* und von Untertests aus der *Wechsler Memory Scale, revised version*, weniger aussagekräftig waren bzw. nicht festgestellt werden konnten (Straub et al. 2007). In einer weiteren Untersuchung, bei der die *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised* bzw. die *Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition* durchgeführt wurden, konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen den SNPs im GAD1-Gen und den ermittelten Testergebnissen erstellt werden (Addington et al. 2005).

Stichprobengröße

Beim Vergleich von Assoziationsstudien sollte neben der ethnischen Abstammung und den Einschlusskriterien für die Studienteilnahme jedoch nicht nur das jeweilige Testverfahren berücksichtigt werden, sondern auch die Anzahl der teilnehmenden Probanden oder Patienten, da sich mit der Zahl der Probanden die statistische Aussagekraft einer Untersuchung erhöht (Rost 2004; Pospeschill 2006).
Für diese Studie konnten insgesamt 286 gesunde Probanden rekrutiert werden. Im Vergleich zu bereits publizierten Daten (Tab. 24, S. 106) befindet sich die Anzahl der Teilnehmer im mittleren Bereich. Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Einschlusskriterien (Diagnostik, Ethnizität usw.) handelt es sich hierbei jedoch um eine äußerst kontrolliert rekrutierte Stichprobe, womit eine valide Aussage möglich sein sollte (Rost 2004).

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 24, S. 106) zeigt zwar nur eine weitgehend willkürliche Auswahl von Assoziationsstudien, trotzdem gibt sie einen kleinen Überblick über die verschiedenen Probandenzahlen bei derartigen Untersuchungen.

Tab. 24: Auflistung von Assoziationsstudien zu verschiedenen Genen mit Angabe der Stichprobengröße

Autoren	**Jahr**	**Gen**	**Stichprobengröße**
Flory et al.	2000	APOE	**220** gesunde Probanden
Greenwood et al.	2000	APOE	**97** gesunde Probanden
Egan et al.	2001	COMT	175 an Schizophrenie erkrankte Patienten 219 Geschwister der Patienten **55** gesunde Probanden
Bilder et al.	2002	COMT	58 an Schizophrenie erkrankte Patienten
Malhotra et al.	2002	COMT	**73** gesunde Probanden
Yaffe et al.	2002	ESR1	2625 Frauen ≥ 65 Jahre (keine Demenz)
Rujescu et al.	2003	PRNP	**335** gesunde Probanden
Egan et al.	2003	BDNF	203 an Schizophrenie erkrankte Patienten **133** gesunde Probanden
Plomin et al.	2004	SSADH	197 Probanden mit hohem IQ **201** Probanden mit durchschnittlichem IQ 196 Eltern-Kind-Trios (hoher IQ)
Stefanis et al.	2004	COMT	**543** gesunde Männer
Ho et el.	2005	COMT	159 an Schizophrenie erkrankte Patienten **84** gesunde Probanden
Addington et al.	2005	GAD1	72 an Schizophrenie erkrankte Patienten
Parasuraman et al.	2005	CHRNA4	**89** gesunde Probanden
Parasuraman et al.	2005	DBH	**103** gesunde Probanden
Greenwood et al.	2005	APOE	**177** Probanden im Alter von 41-85 Jahren
Gosso et al.	2006	CHRM2	391 Kinder **276** Erwachsene
Gosso et al.	2006	SNAP-25	391 Kinder **276** Erwachsene
Ho et al.	2006	BDNF	293 an Schizophrenie erkrankte Patienten **144** gesunde Probanden
Borenstein et al.	2006	APOE	253 Afroamerikaner **466** Kaukasier
Gosso et al.	2007	CHRM2	371 Kinder **276** Erwachsene
Straub et al.	2007	GAD1	309 an Schizophrenie erkrankte Patienten 372 Geschwister der Patienten **454** gesunde Probanden
Tsai et al.	2008	BDNF	**161** ältere, chinesische Männer

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Von einem Zusammenhang zwischen Glutamatdecarboxylase und kognitiven Fähigkeiten bei gesunden Probanden wurde bereits berichtet. Es handelte sich dabei um Polymorphismen im GAD1-Gen (Straub et al. 2007), welches für die Glutamatdecarboxylase 67, die zweite GAD-Isoform neben der Glutamatdecarboxylase 65, codiert (Bu & Tobin 1994).
Das Enzym Glutamatdecarboxylase 67 katalysiert die gleiche Reaktion wie die Glutamatdecarboxylase 65, nämlich die Umsetzung von Glutamat zu GABA; in verschiedenen Untersuchungen konnten den beiden Enzymen und der vom jeweiligen Enzym synthetisierten GABA jedoch unterschiedliche Eigenschaften innerhalb des Nervensystems zugewiesen werden (Kash et al. 1997; Soghomonian & Martin 1998; Kash et al. 1999; Laprade & Soghomonian 1999; Stork et al. 2000). Insofern geben Studien über Polymorphismen und deren Assoziation mit kognitiven Fähigkeiten im GAD1-Gen einen Hinweis auf den Einfluss der Glutamatdecarboxylasen und des GABAergen Systems bei der Entstehung von Intelligenz, auch wenn die Ergebnisse nicht direkt auf das GAD2-Gen oder auf spezielle SNPs innerhalb des GAD2-Gens übertragbar sind.

Die für diese Studie ausgewählten Polymorphismen rs913964 und rs1330581 liegen innerhalb von Introns des GAD2-Gens: Intron 15 enthält SNP rs913964, SNP rs1330581 befindet sich in Intron 7 (National Center for Biotechnology Information 2008). Damit haben beide SNPs keine codierende Funktion und stellen folglich auch keine funktionellen Polymorphismen dar, d. h., der Basenaustausch innerhalb der DNA führt zu keinem Aminosäureaustausch innerhalb des Proteins bzw. des Enzyms.
Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Polymorphismen posttranskriptionelle Veränderungen bewirken, ist somit sehr gering. Allerdings können auch SNPs innerhalb von Introns Auswirkungen auf das Transkriptionsprodukt haben. So kann es in Folge eines intronischen Polymorphismus zu einem verändertem Spleißen kommen (Hu et al. 2002; Gosso et al. 2006; Shao et al. 2007; Zhang et al. 2007; Weickert et al. 2008), indem entweder die für das Spleißen notwendigen, regulatorischen Sequenzen direkt betroffen sind oder aber durch den Polymorphismus die Sekundärstruktur verändert wird und so die Bindung

regulatorischer Proteine verhindert oder erleichtert wird. Das beispielsweise führt dazu, dass ein bestimmtes Exon nicht in die mRNA eingebaut wird oder auch dass ein Intron für die mRNA beibehalten wird. Dies hat wiederum Einfluss auf die spätere Struktur und damit auch auf die Funktion des Proteins.
Um die möglichen Auswirkungen der Polymorphismen rs913964 und rs1330581 auf ein verändertes Spleißen bei der Transkription des GAD2-Gens genauer zu erklären, wären jedoch weitere molekularbiologische Untersuchungen nötig.
Denkbar wäre auch, dass der SNP in *Linkage Disequilibrium (LD)* mit einem bisher nicht untersuchten, funktionellen Polymorphismus liegt. Unter *Linkage Disequilibrium* versteht man die Assoziation bestimmter Varianten benachbarter Genorte oder genetischer Marker. Es bezeichnet somit die Tendenz der Allele von zwei unterschiedlichen, aber gekoppelten Loci, zusammen häufiger vorzukommen, als zufällig erwartet werden würde (Pound et al. 1992; Dugas & Schmidt 2003). In diesem Fall würde das bedeuten, dass der entsprechende SNP nahezu immer zusammen mit dem funktionellen Polymorphismus vorkäme, welcher die Aminosäuresequenz des Enzyms verändert und so auch die Struktur des Proteins beeinflussen könnte. Möglicherweise wäre dann auch die volle Funktionsfähigkeit des Enzyms beeinträchtigt.

Auf welche Art und Weise eine derartige funktionelle Beeinträchtigung der Glutamatdecarboxylase 65 zu einer Veränderung von Leistungen des Gehirns führt, kann im Rahmen dieser Arbeit nur abgeschätzt werden.
In Tierexperimenten an Mäusen, bei denen das Gen für die Glutamatdecarboxylase 65 ausgeschaltet wurde ($GAD65^{-/-}$), konnte nachgewiesen werden, dass auch ein absoluter Mangel an diesem Enzym einen lebensfähigen Phänotyp zur Folge hat (Kash et al. 1999). Es wurde zwar eine normale GABA-Konzentration im Gehirn gemessen (Kash et al. 1999; Stork et al. 2000), die auf die Glutamatdecarboxylase 67, die zweite GAD-Isoform, zurückzuführen ist, aber auch eine Reduktion von etwa 50% an über einen Kofaktor induzierbarer GAD-enzymatischer Aktivität festgestellt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Glutamatdecarboxylase 65 normalerweise in Anwesenheit des Kofaktors Pyridoxal-5‘-Phosphat aktivierbar ist, jedoch bei $GAD65^{-/-}$-Mäusen fehlt (Kash et al. 1999).
GAD65 dient dazu, bei erhöhtem GABA-Bedarf neue GABA zu synthetisieren, welche dann in Vesikel verpackt für eine schnelle präsynaptische Freisetzung zur

Verfügung steht (Kash et al. 1997). Ein Mangel an Glutamatdecarboxylase 65 führt somit zu einer deutlich reduzierten Freisetzung von inhibitorischen Transmittern im Anschluss an Stimuli (Tian et al. 1999) und zu einer gestörten Feinregulation der inhibitorischen Signalübertragung im Gehirn (Kanaani et al. 1999).
In Tierversuchen wurde bereits nachgewiesen, dass bei einem GAD-Defizit eine erhöhte Neigung zu Spontananfällen besteht (Kash et al. 1997; Stork et al. 2000). Bei GAD65$^{-/-}$-Mäusen wurde zudem ein erhöhtes Angstverhalten (Kash et al. 1999; Stork et al. 2003), bei männlichen GAD65-Knockout-Mäusen aber auch eine verminderte Aggressivität gegenüber eindringenden Revierrivalen festgestellt (Stork et al. 2000).
Wenn ein Fehlen von GAD65 im Tierversuch Auswirkungen auf das neuronale System hat und auch zu Verhaltensänderungen führen kann, dann ist denkbar, dass ein Mangel oder eine funktionelle Beeinträchtigung von GAD65 auch beim Menschen Einfluss auf den Phänotyp hat. So wurde beispielsweise von einer möglichen Beteiligung einer reduzierten GAD-Aktivität an der Entstehung von epileptiformen Anfällen beim Menschen berichtet (Tunnicliff & Raess 1991), was im Hinblick auf die beobachteten Spontananfälle beim Versuch mit GAD65$^{-/-}$-Mäusen (Kash et al. 1997; Stork et al. 2000) interessant erscheint. Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass durch einen GAD65-Mangel oder durch eine funktionelle Beeinträchtigung von GAD65 bedingte Veränderungen der inhibitorischen Signalübertragung auch das menschliche Verhalten oder die Intelligenz beeinflussen können.

Hinzu kommt, dass GAD65 auch eine wichtige Rolle für die postnatale Reifung der Hirnwindungen zu spielen scheint (Stork et al. 2000).
Die starke Ausbildung von Furchen und Windungen der Großhirnoberfläche vergrößert die Kontaktfläche zwischen grauer und weißer Substanz und ermöglicht so eine große Anzahl von Nervenzellen in der Rinde. Sie ist nötig, da eine Verdickung der Rinde über ein gewisses Maß hinaus nicht möglich ist, ohne dass ihr struktureller Charakter als Rinde verloren geht. Die ausgeprägte Furchenbildung kann entweder Ausdruck einer bedeutenderen Organisationshöhe des Gehirns oder einer Zunahme der zu innervierenden Körpermasse sein. Somit hängt der Reichtum an Windungen und Furchen von zwei Faktoren ab: Zerebralisationsgröße und absolute Körpergröße. Von zwei Säugetierarten gleicher Körpergröße besitzt die

höher organisierte Art eine stärker gefurchte Großhirnrinde als die niedere Form (Frick et al. 1992).
Eine Störung der Reifung dieser Windungen in Folge eines Mangels an Glutamatdecarboxylase 65 könnte sich somit auf den Organisationsgrad des Gehirns und folglich auch auf Leistungen im Bereich kognitiver Fähigkeiten auswirken.

Letztlich hätte eine Fehlfunktion von GAD65 zumindest temporär und in bestimmten Bereichen des Gehirns eine verminderte Konzentration des Syntheseprodukts GABA zur Folge. Während des postnatalen Stadiums wird bei $GAD65^{-/-}$-Mäusen im Vergleich zu Wildtyp-Tieren in manchen Bereichen des Gehirns ein um etwa 50% reduzierter GABA-Spiegel gemessen (Ji & Obata 1999; Stork et al. 2000). So könnte die beeinträchtigte postnatale Furchenbildung auch aus einem Mangel an GABA resultieren, da dieser Neurotransmitter eine wichtige Rolle bei der neuronalen Migration, bei der Zelldifferenzierung und bei der Synaptogenese übernimmt (Asada et al. 1996; Kim & Olsen 2001; Kwakowsky et al. 2007).
Im sensorischen Nervensystem trägt GABA zur Modulation, d. h. zur Verstärkung oder Eindämmung eines Signals, bei. Ebenso befinden sich wichtige GABAerge Schaltstellen des motorischen Nervensystems im Kleinhirn (Krogsgaard-Larsen et al. 1997) sowie im Bereich der Basalganglien (Krnjevič 1991). Beeinträchtigungen dieser Signalmodulation oder dieser Schaltstellen durch einen GABA-Mangel könnten die Erklärung für die veränderten Verhaltensmuster oder auch die Anfallsneigung in den Tierversuchen an Mäusen sein. Möglicherweise trägt ein derartiges GABA-Defizit auf ähnliche Weise zu einem unterschiedlichen, kognitiven Leistungspotenzial bei.

Liegt ein SNP innerhalb einer regulatorischen DNA-Sequenz oder kommt es durch ihn zu einer Veränderung der Sekundärstruktur, so dass die Bindung von regulatorischen Proteinen erschwert oder erleichtert wird, könnte dies Auswirkungen auf den Expressionsgrad des Gens haben:
Eine Unterexpression hätte wohl ähnliche Folgen wie eine Beeinträchtigung der Enzymfunktion.
Bei einer Überexpression würde es kaum zu einer Erhöhung der GABA-Konzentration im Gehirn kommen, da für die Aufrechterhaltung eines GABA-Basisspiegels in erster Linie nur GAD67 verantwortlich ist (Asada et al. 1996; Kash

et al. 1997; Soghomonian & Martin 1998; Ji et al. 1999; Ji & Obata 1999), sondern könnte sich vielmehr kurzfristig und im Bedarfsfall die für die synaptische Freisetzung vorgesehene GABA-Menge erhöhen (Kash et al. 1997). Käme es damit auch zu einer erhöhten Freisetzung von GABA in den synaptischen Spalt, wäre eine verstärkte inhibitorische Signalübertragung die Folge, wovon wiederum die Regulation motorischer oder sensorischer Reize betroffen wäre. Auch hier liegen Ansatzpunkte für eine Einbeziehung von GAD65 und GABA bei der Entwicklung von Intelligenz vor.
Allerdings ist der Effekt einer erhöhten GABA-Freisetzung in den synaptischen Spalt limitiert (Deisz 1997). $GABA_B$-Autorezeptoren an den präsynaptischen Endknöpfchen sorgen dabei im Sinne einer Autoregulation zu einer reduzierten Neurotransmitterfreisetzung im Anschluss an eine erhöhte GABA-Freisetzung (Bowery 1997; Cunningham & Enna 1997; Alger & Le Beau 2001).

Es sollte erwähnt werden, dass die Ergebnisse aus den Tierversuchen an Mäusen nicht vorbehaltlos auf den Menschen übertragen werden können, auch wenn beide GAD-Isoformen innerhalb aller Wirbeltierarten einen hohen Konservierungsgrad und somit große Ähnlichkeit aufweisen (Esclapez et al. 1994). Entsprechende Versuche beim Menschen sind aus ethischen Gründen selbstverständlich nicht durchführbar, so dass die Mechanismen einer Beteiligung von GAD65 an der Entwicklung kognitiver Fähigkeiten auf andere Art und Weise untersucht werden müssten.
Denkbar wäre zum Beispiel eine Messung der Menge an GAD65 bzw. der GAD-enzymatischen Aktivität in Nervenzellen aus Gewebeproben, die bei verschiedenen neurochirurgischen Behandlungen entnommen wurden, oder auch - so weit möglich - aus *Post-mortem*-Gewebeproben von zuvor gesunden Personen (Tunnicliff & Raess 1991). Schwierig wäre natürlich eine Ausdehnung dieser Untersuchungen auf große Stichproben, da neben den Gewebeproben auch Ergebnisse aus Intelligenztests vorliegen müssten, um Assoziationen zum entsprechenden kognitiven Leistungspotenzial zu erstellen. Bei den chirurgischen Gewebeproben käme hinzu, dass in aller Regel eine neurologische Vorerkrankung zugrunde liegt, die - wie bereits erwähnt - zu unterschiedlichen Ergebnissen bei Intelligenzmessungen führen kann (siehe S. 100 ff.).

Für die Allelvariationen beider Polymorphismen konnten Assoziationen zum Untertest Rechnerisches Denken des HAWIE-R ermittelt werden. Es gibt bestimmte Bereiche des Gehirns und v. a. des Großhirns, die mit mathematischen Denkvorgängen in Verbindung gebracht werden. Die Identifizierung und Produktion von gesprochenen Zahlwörtern findet in den klassischen perisylvischen Sprachregionen der linken Hemisphäre statt. Mathematische Prozesse werden insbesondere den parietalen Regionen des Gehirns zugeordnet (Willmes-von Hinckeldey 2006).
Für die parietalen Aktivierungen können drei funktionell und anatomisch unterschiedliche Teilsysteme unterschieden werden (Abb. 32).

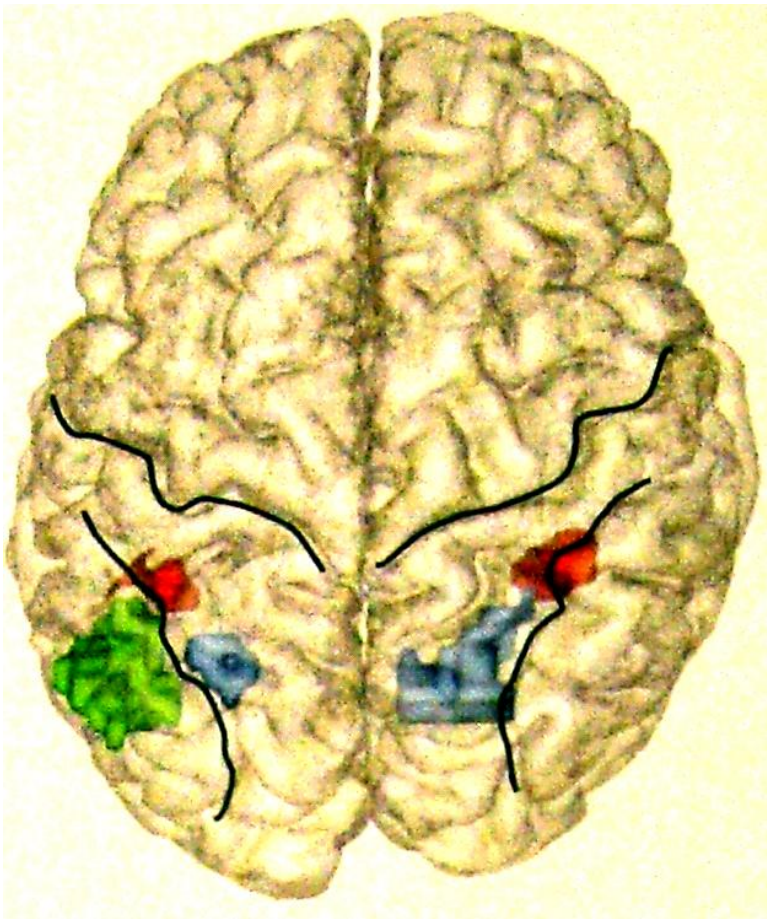

Abb. 32: Parietale Netzwerke der Großhirnrinde, die in die Zahlenverarbeitung und in mathematische Denkvorgänge involviert sind. Rot: bilaterales, horizontales Segment des intraparietalen Sulcus. Grün: linker Gyrus angularis. Blau: bilaterales Segment im superioren, posterioren parietalen Lobulus (Willmes-von Hinckeldey 2006).

Dem bilateralen Bereich des horizontalen Anteils des intraparietalen Sulcus werden Abschätzungen von ungefähren Ergebnissen, Grundrechenarten, wie Addition, Subtraktion und Multiplikation, sowie der numerische Größenvergleich zugeordnet.

Der linksseitige Gyrus angularis wird aktiviert, wenn für die Lösung einer Aufgabe eine intensivere sprachliche Verarbeitungsfähigkeit verlangt wird oder wenn Faktenwissen (z. B. Einmaleins) abgerufen wird. Dies geschieht auch über Anteile des Sprachareals mittels Aktivierung einer phonologischen, kortiko-subkortikalen Schleife, die für die Speicherung und Wiedergabe automatisierter verbal-motorischer Sequenzen zuständig ist. Auch Basalganglien und Thalamus sind in diese Schleife eingebunden.
In der bilateral im posterioren, superioren Parietallappen gelegenen Region finden Größenvergleiche, Additionsvorgänge sowie Aufgaben, die eine räumliche Ausrichtung der Aufmerksamkeit erfordern, statt.
Bei komplexen Rechenaufgaben werden parietale Strukturen mit visuo-räumlichen und sprachlichen Repräsentationen aus der linken Gehirnhälfte miteinbezogen. Währenddessen ist der dorsolaterale präfrontale Kortex für die Auswahl von Bearbeitungsstrategien und die Planung von Zwischenschritten zuständig. Auffällig ist, dass auch bei relativ einfachen Anforderungen ein ganzes Netzwerk von Hirnregionen aktiviert ist (Willmes-von Hinckeldey 2006).
Es wäre interessant, ob funktionelle oder quantitative Veränderungen der Glutamatdecarboxylase 65 in den genannten Bereichen des Parietallappens einen Einfluss auf die mathematischen Denkvorgänge bewirken können. Konzentrations- oder Aktivitätsmessungen an Gewebeproben könnten hierüber möglicherweise näheren Aufschluss geben.

Beachtenswert ist, dass einige der genannten parietalen Areale auch räumliche Denkvorgänge unterstützen und bei der Verarbeitung von zeitlicher Ordnung von Bedeutung sind (Willmes-von Hinckeldey 2006), da diese Fähigkeiten wichtig für die Leistungen in den Untertests Bilderordnen und Figurenlegen des HAWIE-R sein könnten. Für beide Untertests wurden in dieser Studie ebenfalls Assoziationen festgestellt.

Einordnung der Ergebnisse im Rahmen anderer molekulargenetischer Studien

Wie bereits in den Kapiteln 2.2.7, S. 20, und 2.2.8, S. 20 ff., beschrieben, gibt es bereits zahlreiche Studien, die von einer Beteiligung bestimmter Gene bzw. Enzyme, Rezeptoren, neurotropher Faktoren oder Proteine an der Ausbildung kognitiver

Fähigkeiten berichten. Die vorliegenden Ergebnisse geben nun Informationen und Aufschluss über ein weiteres Gen bzw. Enzym bezüglich einer Mitwirkung an der Entwicklung intelligenter Fähigkeiten.

Es wäre interessant, welchen Anteil das GAD2-Gen und sein Genprodukt, die Glutamatdecarboxylase 65, an den Leistungen im Bereich der gesamten Intelligenz hat. Eine detaillierte Antwort hierauf kann jedoch nicht gegeben werden, da ein großer Teil der menschlichen Gene am Aufbau, an der Vernetzung und an der Aufrechterhaltung des neuronalen Systems beteiligt zu sein scheint (de Geus et al. 2001), und viele der Tausende an Genen, die im Gehirn exprimiert werden, automatisch als funktionelle Kandidatengene für *g* gelten müssen (de Geus & Boomsma 2001; de Geus et al. 2001; Plomin & Craig 2001; Plomin et al. 2001b). Der Effekt der einzelnen Gene auf die Variabilität der Intelligenz ist dabei wohl eher von jeweils geringer Größe (Plomin & Craig 2001): So kann davon ausgegangen werden, dass der Beitrag eines einzlnen Gens für Variationen des Merkmals kognitive Fähigkeiten in den meisten Fällen weit unter einem Prozent liegt (Plomin 1995; Butcher et al. 2008).

Bei komplexen Merkmalen, an denen eine Vielzahl an Genen beteiligt ist, wie z. B. kognitive Fähigkeiten, fungieren die einzelnen genetischen Faktoren weniger als alleinige Determinanten für das Merkmal, sondern eher als Risikofaktoren (Plomin & Craig 2001). Umso wichtiger ist es, auch sämtliche Gene mit mutmaßlich geringer Effektgröße aufzudecken, damit die genetischen Grundlagen der Intelligenz besser erklärbar werden.

Ethischer Standpunkt

Wie bei den meisten wichtigen Fortschritten im Bereich der Wissenschaften gibt es auch für die Identifikation von Polymorphismen mit Einfluss auf kognitive Fähigkeiten Ansatzpunkte für Kritik im Hinblick auf ethische Fragen. Für bestimmte genetisch bedingte Krankheiten hat die Aufspürung der verantwortlichen Gene bereits zu Sorgen bezüglich einer Diskriminierung der betroffenen Patienten auf dem Arbeits- und Versicherungsmarkt geführt (Plomin 1995; Plomin & Craig 2001). Eine mit Hilfe eines DNA-Profils erstellbare Abschätzung der Intelligenz würde womöglich zu einer ähnlichen Vorverurteilung der entsprechenden Personen führen, wodurch in

manchen Fällen beispielsweise Probleme bei der Arbeitssuche oder sogar auch bei der Partnerwahl entstehen könnten.
Bei In-vitro-Befruchtungen könnten Embryos mit geringerem genetischem Risiko und höherem genetischem Potenzial selektiert werden (Plomin & Craig 2001).
Es muss allerdings erwähnt werden, dass eine derartige Abschätzung der Intelligenz nur anhand der DNA-Sequenz aufgrund der Vielzahl an Genen, die an der Ausbildung kognitiver Fähigkeiten beteiligt sind, äußerst schwierig sein würde. Zudem werden diese Eigenschaften zu einem erheblichen Teil auch von Umwelteinflüssen geprägt.
Außerdem sollte der mögliche Nutzen der molekulargenetischen und neurobiologischen Forschungsarbeit den potenziellen Schaden durch deren Missbrauch deutlich übertreffen.
So liefert die Identifikation von Genen, die für die Variabilität der humanen Intelligenz sorgen, aufschlussreiche Informationen, um die genetische Ätiologie von gestörter Kognition bei verschiedenen Erkrankungen oder Syndromen, wie beispielsweise bei Autismus, Leseschwäche, Aufmerksamkeitsdefiziten oder bei Hyperaktivität zu erforschen (Gosso et al. 2006). Mechanismen und Grundlagen für die Verläufe dieser Krankheiten könnten aufgeklärt werden, womit auch Ansätze für mögliche Therapien geschaffen würden, wie z. B. die pharmakologische Substitution bestimmter Moleküle.
Das Wissen über spezifische Gene, die Assoziation mit kognitiven Fähigkeiten aufweisen, verbessert außerdem deutlich die Möglichkeiten, präzise und fundamentierte Antworten darüber zu geben, ob die Effekte der einzelnen Gene sich während der Entwicklung verändern (de Geus & Boomsma 2001; Plomin & Craig 2001), ob Gene ausschließlich mit bestimmten Aspekten eines Merkmals korrelieren (Heterogenität), ob sich ihre Effekte bei mehreren Merkmalen gleichzeitig bemerkbar machen (Komorbidität) und ob die genetischen Auswirkungen mit der Umwelt interagieren. Schlussfolgerungen hieraus können neue wissenschaftliche Horizonte von immensem Potenzial für die Verhaltensforschung eröffnen (Plomin & Craig 2001).

Ausblick auf zukünftige Studien

In dieser Arbeit konnte ein Hinweis auf eine Mitbeteiligung des GAD2-Gens an der Ausbildung kognitiver Fähigkeiten erbracht.
Es wäre notwendig, die vorliegenden Ergebnisse für die Polymorphismen rs913964 und rs1330581 in weiteren Studien zu bestätigen, um deren Aussagekraft zu erhöhen.

Um die vorliegenden Resultate mit Ergebnissen aus künftigen Studien zu vergleichen oder ggf. differierende Aussagen diskutieren zu können, müssen einige wichtige Punkte beachtet werden:

Da die Allelverteilung insbesondere für den Polymorphismus rs1330581 zwischen kaukasischen, asiatischen und afrikanischen Populationsgruppen deutlich differiert, wäre ein direkter Vergleich mit einer anderen Studie nur dann möglich, wenn deren Probandengruppe ebenfalls ausschließlich aus Kaukasiern besteht. Für den Polymorphismus rs913964 wäre eine Gegenüberstellung mit Studien, in denen Probanden asiatischer oder afrikanischer Abstammung untersucht wurden, denkbar, da sich die Allelfrequenzen hier nicht deutlich unterscheiden (International HapMap Project 2008; National Center for Biotechnology Information 2008).
Trotzdem wäre interessant, welche Ergebnisse Assoziationsstudien mit asiatischen oder afrikanischen Probandengruppen für beide Polymorphismen liefern würden, um den Einfluss der ethnischen Abstammung auf Studien zu diesem Gen oder zu diesen SNPs besser abschätzen zu können.

Viele Assoziationsstudien untersuchen den Zusammenhang zwischen Polymorphismen und dem Auftreten einer Krankheit, wie z. B. Schizophrenie. Um mögliche Auswirkungen dieser Polymorphismen auch auf kognitive Fähigkeiten zu überprüfen, die oft in engem Zusammenhang mit der entsprechenden Krankheit stehen, werden zugleich Methoden zur Messung der Intelligenz angewandt (Bilder et al. 2002; Addington et al. 2005). Häufig wird zusätzlich zur Patientengruppe auch eine Probandenstichprobe als Kontroll- oder Vergleichsgruppe rekrutiert (Egan et al. 2001; Egan et al. 2003; Ho et al. 2005; Ho et al. 2006; Straub et al. 2007).

Wenn das Konzept der Studie das Aufdecken eines Zusammenhangs zwischen Polymorphismen im GAD2-Gen und dem Auftreten bestimmter Krankheiten zum Inhalt hat, muss bei isolierter Betrachtung der Ergebnisse aus Patientenstudien zum Thema Intelligenz berücksichtigt werden, dass neurologische oder psychiatrische Erkrankungen sich in unterschiedlichem Umfang auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken können (Poeck & Hacke 2006; Wittchen & Hoyer 2006).
Eine gesunde Probandengruppe wäre also auch bei weiteren Studien wichtig, um die daraus ermittelten Ergebnisse mit denen aus der vorliegenden Arbeit zu vergleichen.

Da die Intelligenzmessung bei dieser Studie mit Hilfe des HAWIE-R vorgenommen wurde, wäre ein direkter Vergleich mit anderen Studien nur im deutschsprachigen Raum möglich. Unter Verwendung der *Wechsler Adult Intelligence Scale*® *- Third Edition* (Wechsler 1997) als englischsprachige Version des HAWIE-R, sollten Gegenüberstellungen, insbesondere mit Untersuchungen aus den USA oder anderen englischsprachigen Ländern, ohne Probleme durchführbar sein.
Da der HAWIE-R oder auch die *Wechsler Adult Intelligence Scale*® *- Third Edition* in erster Linie *g*, d. h. die allgemeine Intelligenz, messen (Tewes 1994; Wechsler 1997), wäre mittels anderer Studien, die sich unterschiedlicher Testmethoden bedienen, die Möglichkeit gegeben, auch Assoziationen zu spezielleren Bereichen der Intelligenz zu erstellen. Mit dem *N-back test* oder dem *Wisconsin Card Test* könnte z. B. eine Aussage über eine Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses durch die Polymorphismen gemacht werden (Greve et al. 2005; Hilger & Kasper 2002; Goldberg et al. 2003). Bestimmte verbale Fähigkeiten könnten beispielsweise mit Hilfe des *California Verbal Learning Tests* überprüft werden (Bergman et al. 1998).

Interessant wäre natürlich auch eine Ausweitung der Untersuchung auf weitere Polymorphismen im GAD2-Gen, um die Bedeutung des Gens für die Bildung kognitiver Fähigkeiten weiter zu verdeutlichen.

Da in Versuchen an GAD65$^{-/-}$-Mäusen veränderte Verhaltensweisen, wie z. B. ein verstärktes Angstverhalten (Kash et al. 1999; Stork et al. 2000) oder eine verminderte Aggression (Stork et al. 2000), nachgewiesen wurden, stellt sich die Frage, ob sich Polymorphismen im GAD2-Gen auch im menschlichen Verhalten bemerkbar machen. Denkbar wären im Hinblick auf die Ergebnisse aus den

Mäusestudien beispielsweise Untersuchungen an Angstpatienten. Auch die subjektive Einschätzung der eigenen Verhaltensweisen durch die Probanden selbst, z. B. anhand eines Fragebogens, könnte bewertet werden.

Auf molekulargenetischer Ebene wäre ein Beitrag zur Aufklärung der Mechanismen, die zu den funktionellen Effekten der Polymorphismen rs913964 und rs1330581 innerhalb der Introns 15 und 7 führen, wichtig.

Klinische Untersuchungen, wie die Messung der Konzentration oder der enzymatischen Aktivität von GAD65 im Gehirn, könnten weiteren Aufschluss über die biologischen Vorgänge geben, die an den Auswirkungen einer funktionellen oder quantitativen Änderung des Enzyms auf den kognitiven Phänotyp beitragen.

6 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
χ^2	χ^2-Verteilung
µl	Mikroliter
°C	Grad Celsius
3‘	bezogen auf das dritte Kohlenstoffatom der Ribose eines Nukleotids
3‘-UTR	untranslatierter Bereich eines Gens bzw. einer mRNA im Anschluss an die codierende Region (*5‘-untranslated region*)
5‘	bezogen auf das fünfte Kohlenstoffatom der Ribose eines Nukleotids
5‘-UTR	untranslatierter Bereich eines Gens bzw. einer mRNA vor der codierenden Region (*3‘-untranslated region*)
A	Adenin (Nukleinbase)
AE-Puffer	Adams-Evans-Puffer
AL-Puffer	Lysepuffer (QIAamp®-*Lysis*-Puffer)
ANOVA	*analysis of variance*
APOE-Gen	für das Apolipoprotein E codierendes Gen
ASO	allelspezifisches Oligonukleotid
ATP	Adenosintriphosphat
AZ	Arizona
BDNF	*brain-derived neurotrophic factor*
BDNF-Gen	für den *brain-derived neurotrophic factor* codierendes Gen
BR1	$GABA_B$-Rezeptortyp 1
BR2	$GABA_B$-Rezeptortyp 2
C	Cytosin (Nukleinbase)
CA	Kalifornien
Ca^{2+}	Kalziumionen
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat (*second messenger*)
CCR	*Coriell Cell Repository*
CH	Schweiz
CHN	China
CHRM2-Gen	für den cholinergen, muskarinischen Rezeptor M2 codierendes Gen
CHRNA4-Gen	für die α4-Untereinheit des nikotinischen Acetylcholinrezeptors codierendes Gen
CHRNA7-Gen	für die α7-Untereinheit des nikotinischen Acetylcholinrezeptors codierendes Gen
CO_2	Kohlendioxid
CoA	Koenzym A
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COMT-Gen	für die Catechol-O-Methyltransferase codierendes Gen
COOH-	Carboxyl-
C-terminal	sich auf das Ende eines Proteins beziehend, das eine Aminosäure mit einer freien Carboxylgruppe (-COOH) aufweist
Da	Dalton (Masseeinheit)
DBH	Dopamin-Beta-Hydroxylase
df	Freiheitsgrad (*degrees of freedom*)
DSM-IV	*Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders* der *American Psychiatric Association*, vierte Revision, 1994
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure, Ethylendiamintetraacetat
engl.	englisch
ER-α	Östrogenrezeptortyp α bzw. 1

ER-β	Östrogenrezeptortyp β bzw. 2
ESR1-Gen	für den Östrogenrezeptortyp α codierendes Gen
F	F-Verteilung (Fisher-Verteilung)
FHAM	*Family History Assessment Module*
G	Guanin (Nukleinbase)
g	*general intelligence* (nach Charles Spearman, 1904)
GABA	γ-Aminobuttersäure (engl. *gamma-amino butyric acid*)
GABRB2-Gen	für die β2-Untereinheit des $GABA_A$-Rezeptors codierendes Gen
GAD	Glutamatdecarboxylase (engl.: *glutamic acid decarboxylase*)
GAD1-Gen	für die Glutamatdecarboxylase 67 codierendes Gen
GAD2-Gen	für die Glutamatdecarboxylase 65 codierendes Gen
GAD65	Glutamatdecarboxylase 67
GAD67	Glutamatdecarboxylase 65
GB	Großbritannien
g_c	*crystallized general intelligence* (nach Raymond Bernard Cattell, 1963/1971)
gDNA	genomische DNA
g_f	*fluid general intelligence* (nach Raymond Bernard Cattell, 1963/1971)
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HAWIE-R	Hamburg-Wechlser-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991
HAWIK-IV	Hamburg-Wechlser-Intelligenztest für Kinder – IV
HAWIVA-III	Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter - III
HCl	Chlorwasserstoff (in Wasser gelöst: Salzsäure)
IL	Illinois
JPN	Japan
kDa	Kilodalton (Masseeinheit)
l	Liter
lat.	Lateinisch
LD	*Linkage Disequilibrium*
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LSO	locusspezifisches Oligonukleotid
MA	Massachussetts
MANOVA	*multivariate analysis of variance*
Met	Methionin (Aminosäure)
mM	millimolar
MMST	*Mini-Mental State Test*
mRNA	Boten-RNA (*messenger RNA*)
MW	Mittelwert
n	Probandenzahl
nAChR	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
ng	Nanogramm
NGR	Nigeria
NJ	New Jersey
NL	Niederlande
nm	Nanometer
N-terminal	sich auf das Ende eines Proteins beziehend, das eine Aminosäure mit einer freien Aminogruppe ($-NH_2$) aufweist
p	statistische Wahrscheinlichkeit, Signifikanz, p-Wert
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*)
PLP	Pyridoxal-5'-Phosohat
PRNP	für das Prion-Protein codierendes Gen

QTL	*quantitative trait locus* (Chromosomenabschnitt mit Auswirkung auf ein quantitatives phänotypisches Merkmal)
SD	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV
SNAP-25	*synaptosomal-associated protein of 25 kDA*
SNAP-25-Gen	für das *synaptosomal-associated protein of 25 kDA* codierendes Gen
SNP	*single nucleotide polymorphism* (Variation von einem einzelnen Basenpaar in einem DNA-Strang)
SPSS	*Statistical Package for Social Sciences*
SSADH	für die Succinatsemialdehyd-Dehydrogenase codierendes Gen
SU1	Sushi-Domäne 1 des $GABA_B$-Rezeptoruntertyps 1a
SU2	Sushi-Domäne 2 des $GABA_B$-Rezeptoruntertyps 1a
T	Thymin (Nukleinbase)
Tab.	Tabelle
TE-Puffer	Tris-EDTA-Puffer
Tyr	Tyrosin (Aminosäure)
Val	Valin (Aminosäure)
WAIS	*Wechsler Adult Intelligence Scale*
WAIS®-III	*Wechsler Adult Intelligence Scale® - Third Edition*

7 Literaturverzeichnis

Addington A. M.; Gornick, M.; Duckworth, J.; Sporn, A.; Gogtay, N.; Bobb, A.; Greenstein, D.; Lenane, M.; Gochman, P.; Baker, N.; Balkissoon, R.; Vakkalanka, R. K.; Weinberger, D. R.; Rapoport, J. L.; Straub, R. E. (2005): *GAD1* (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD_{67}), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Molecular Psychiatry*, 10: 581-588.

Alger, B. E.; Le Beau, F. E. N.: Physiology of the GABA and Glycine System. In: Möhler, H. (2001): Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission, 3-76. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Alkondon, M.; Pereira, E. F.; Eisenberg, H. M.; Albuquerque, E. X. (2000): Nicotinic receptor activation in human cerebral cortical interneurons: A mechanism for inhibition and disinhibition of neuronal networks. *Journal of Neuroscience*, 20: 66-75.

Amelang, M; Bartussek, D. (1997): Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung. Kohlhammer, Stuttgart/Berlin/Köln, 4. überarbeitete und erweiterte Auflage.

Amelang, M.; Bartussek, D. (2001): Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung. Kohlhammer, Stuttgart/Berlin/Köln, 5. überarbeitete und erweiterte Auflage.

Ardlie, K. G.; Lunetta, L. L.; Seielstad, M. (2002): Testing for Population Subdivision and Association in Four Case-Control Studies. *American Journal of Human Genetics*, 71: 304-311.

Asada, H.; Kawamura, Y.; Maruyama, K.; Kume, H.; Ding, R.-g.; Ji, F. Y.; Kanbara, N.; Kuzume, H.; Sanbo, M.; Yagi, T.; Obata, K. (1996): Mice Lacking the 65 kDa Isoform of Glutamic Acid Decarboxylase (GAD65) Maintain Normal Levels of GAD67 and GABA in Their Brains but Are Susceptible to Seizures. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 229: 891-895.

Asada, H.; Kawamura, Y.; Maruyama, K.; Kume, H.; Ding, R.-G.; Kanbara, N.; Kuzume, H.; Sanbo, M.; Yagi, T.; Obata, K. (1997): Cleft palate and decreased brain gamma-aminobutyric acid in mice lacking the 67 kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94: 6496-6499.

Barnard, E. A.: The Molecular Architecture of $GABA_A$ Receptors. In: Möhler, H. (2001): Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission: 79-99. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Bartels, M.; Rietveld, M. J.; van Baal, G. C.; Boomsma, D. I. (2002): Genetic and Environmental Influences on the Development of Intelligence. *Behavior Genetics*, 32: 237-249.

Battaglioli, G.; Liu, H.; Hauer, C. R.; Martin, D. L. (2005): Glutamate Decarboxylase: Loss of N-terminal Segment Does Not Affect Homodimerization and Determination of the Oxidation State of Cysteine Residues. *Neurochemical Research*, 30: 989-1001.

Beesdo, K.; Wittchen, H.-U.: Depressive Störungen: Major Depression und Dysthyhmie. In: Wittchen, H.-U.; Hoyer, J. (2006): Klinische Psychologie & Psychotherapie. Springer Medizin-Verlag, Heidelberg.

Bergman, A. J.; Harvey, P. D.; Roitman, S. L.; Mohs, R. C.; Marder, D.; Silverman, J. M., Siever, L. J. (1998): Verbal learning and memory in schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 24: 635-641.

Bettler, B.; Kaupmann, K.: Structure of $GABA_B$ Receptors. In: Möhler, H. (2001): Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission: 299-309. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Bilder, R. M.; Volavka, J.; ál Czobor, P.; Malhotra, A. K.; Kennedy, J. L.; Ni, X.; Goldman, R. S.; Hoptman, M. J.; Sheitman, B.; Lindenmayer, J.-P.; Citrome, L.; McEvoy, J. P.; Kunz, M.; Chakos, M.; Cooper, T. B.; Lieberman, J. A. (2002): Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 52: 701-707.

Binet, A; Simon, T. (1904): Méthodes nouvelles pour le diagnostic du niveau intellectuel des anormaux. *L'année psychologique*, 11: 191-244.

Birbaumer, N.; Schmidt, R. F. (1999): Biologische Psychologie. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, 4. Auflage.

Blöink, R. (2006): Die Struktur der Intelligenz im Hamburg-Wechlser-Intelligenztest für Erwachsene. HAWIE-III: Ein Beitrag zur Konstruktvalidität. Verlag Dr. Kovač, Hamburg.

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

Borenstein, A. R.; Mortimer, J. A.; Wu, Y.; Jureidini-Webb, F. M.; Fallin, M. D.; Small, B. J.; Mullan, M.; Crawford, F. C. (2006): Apolipoprotein E and cognition in community-based samples of African Americans and Caucasians. *Ethnicity & Disease*, 16: 9-15.

Bosma, P. T.; Blázquez, M.; Collins, M. A.; Bishop, J. D. D.; Drouin, G.; Priede, I. G.; Docherty, K.; Trudeau, V. L. (1999): Multiplicity of Glutamic Acid Decarboxylases (GAD) in Vertebrates: Molecular Phylogeny and Evidence for a New GAD Paralog. *Molecular Biology and Evolution*, 16: 397-404.

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.; McGue, M. (1981): Familial studies of intelligence: A review. *Science*, 212: 1055-1059.

Bouchard, T. J.; McGue, M. (2003): Genetic and environmental influences on human psychological differences. *Journal of Neurobiology*, 54: 4-45.

Bowery, N. G.; Knott, C.; Moratalla, R.; Pratt, G. D.: $GABA_B$ Receptors and their Heterogeneity. In: Biggio, G.; Costa, E. (1990): GABA and Benzodiazepine Receptor Subtypes. Advances in Biochemical Psychopharmacology, Volume 46: 127-139. Raven Press, New York (USA).

Bowery, N. G.: Pharmacology of Mammalian $GABA_B$ Receptors. In: Enna, S. J.; Bowery, N. G. (1997): The GABA Receptors, Second Edition: 209-236. Humana Press Inc., Totowa (NJ/USA).

Bowery, N. G.: Pharmacology of $GABA_B$ Receptors. In: Möhler, H. (2001): Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission: 311-328. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Brähler, E.; Holling, H.; Leutner, D.; Petermann, F. (2002): Brickenkamp Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests – Band 1. Hogrefe – Verlag für Psychologie, Göttingen/Bern/Toronto/Seattle, 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Zitiert als: Brähler et al. 2002a.

Brähler, E.; Holling, H.; Leutner, D.; Petermann, F. (2002): Brickenkamp Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests – Band 2. Hogrefe – Verlag für Psychologie, Göttingen/Bern/Toronto/Seattle, 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Zitiert als: Brähler et al. 2002b.

Brocke, B.; Beauducel, A.: Intelligenz als Konstrukt. In: Stern, E.; Guthke, J. (2001): Perspektiven der Intelligenzforschung. Pabst Science Publishers, Lengerich.

Brody, N. (1997): Intelligence, schooling, and society. *American Psychologist*, 52: 1046-1050.

Bu, D.-F.; Erlander, M. G.; Hitz, B. C.; Tillakaratne, N. J. K.; Kaufman, D. L.; Wagner-McPherson, C. B.; Evans, G. A.; Tobin, A. J. (1992): Two human glutamate decarboxylases, 65-kDa GAD and 67-kDa GAD, are each encoded by a single gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89: 2115-2119.

Bu, D.-F.; Tobin, A. J. (1994): The Exon-Intron Organization of the Genes (GAD1 and GAD2) Encoding Two Human Glutamate Decarboxylases (GAD_{67} and GAD_{65}) Suggests That They Derive from a Common Ancestral GAD. *Genomics*, 21: 222-228.

Burbelo, P. D.; Groot, S.; Dalakas, M. C.; Iadarola, M. J. (2008): High definition profiling of autoantibodies to glutamic acid decarboxylases GAD65/GAD67 in stiff-person syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 366: 1-7.

Burks, B. (1928): The relative influence of nature and nurture upon mental development: A comparative study of foster parent-foster child resemblance and true parent-true child resemblance. *Twenty-seventh Yearbook of the National Society for the Study of Education, Part 1, 27*: 219-316.

Butcher, L. M.; Davis, O. S. P.; Craig, I. W.; Plomin, R. (2008): Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes, Brain and Behavior*, 7: 435-446.

Butler, H.; Ragoussis, J. (2008): BeadArray-Based Genotyping. *Methods in Molecular Biology*, 439: 53-74.

Capitani, G.; de Biase, D.; Gut, H.; Ahmed, S.; Grütter, M. G. (2005): Structural Model of Human GAD65: Prediction and Interpretation of Biochemical and Immunogenic Features. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 59: 7-14.

Capron, C.; Duyme, M. (1989): Assessment of effects of socio-economic status on IQ in a full crossfostering study. *Nature*, 340: 552-553.

Cattell, R. B. (1963): Theory of fluid and crystallized intelligence: a critical experiment. *Journal of Educational Psychology*, 54: 1-22 (1963).

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

Chang, C.-C.; Eggers, S. D.; Johnson, J. K.; Haman, A.; Miller, B. L.; Geschwind, M. D. (2007): Anti-GAD antibody cerebellar ataxia mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 109: 54-57.

Chen, C.-H.; Battaglioli, G.; Martin, D. L.; Hobart, S. A.; Colón, W. (2003): Distinctive interactions in the holoenzyme formation for two isoforms of glutamate decarboxylase. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1645: 63-71.

Chipuer, H. M., Rovine, M. J.; Plomin, R. (1990): LISREL modeling: genetic and environmental influences on IQ revisited. *Intelligence*, 14: 11-29.

Clamp, M.; Fry, B.; Kamal, M.; Xie, X.; Cuff, J.; Lin, M. F.; Kellis, M.; Lindblad-Toh, K.; Lander, E. S. (2007): Distinguishing protein-coding and noncoding genes in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104: 19428-19433.

Clark, J. E.; Clark, W. A.: Pharmacology of GABA Transporters. In: Möhler, H. (2001): Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission: 355-372. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Cohen, J. (1952): Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of three neuropsychiatric groups. *Journal of Abnormal Psychology*, 47: 359-365.

Conrad, W.: Intelligenzdiagnostik. In: Groffmann, K.-J.; Michel, L. (1983): Intelligenz- und Leistungsdiagnostik. Hogrefe - Verlag für Psychologie, Göttingen/Toronto/Zürich.

Cooper, R. M.; Zubek, J. P.: Effects of enriched and restricted early environments on the learning ability of bright and dull rats. *Canadian Journal of Psychology*, 12: 159-164 (1958).

Corder, E. H.; Saunders, A. M.; Strittmatter, W. J.; Schmechel, D. E.; Gaskell, P. C.; Small, G. W.; Roses, A. D.; Haines, J. L.; Pericak-Vance, M. A. (1993): Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261: 921-923.

Crill, W. E.: Neurophysiologic Basis of Convulsive Disorders. In: Tunnicliff, G.; Raess, B. U. (1991): GABA Mechanisms in Epilepsy: 31-46. Wiley-Liss, New York (USA).

Cunningham, M. D.; Enna, S. J.: Cellular and Biochemical Responses to $GABA_B$ Receptor Activation. In: Enna, S. J.; Bowery, N. G. (1997): The GABA Receptors, Second Edition: 237-258. Humana Press Inc., Totowa (NJ/USA).

Dalakas, M. C.; Li, M.; Fuji, M.; Jacobowitz, D. M. (2001): Stiff person syndrome – Quantification, specificity, and intrathecal synthesis of GAD_{65} antibodies. *Neurology*, 57: 780-784.

Deary, I. J.; Whiteman, M. C.; Pattie, A.; Starr, J. M.; Hayward, C.; Wright, A. F.; Carothers, A.; Whalley, L. J. (2002): Cognitive change and the APOE epsilon 4 allele. *Nature*, 418: 932.

DeFries, J. C.; Plomin, R.; Fulker, D. W. (1994): Nature and nurture during middle childhood. Blackwell, Cambridge (MA/USA).

Deisz, R. A.: Electrophysiology of $GABA_B$ Receptors. In: Enna, S. J.; Bowery, N. G. (1997): The GABA Receptors, Second Edition: 157-207. Humana Press Inc., Totowa (NJ/USA).

de Geus, E. J. C.; Boomsma, D. I. (2001): A Genetic Neuroscience Approach to Human Cognition. *European Psychologist*, 6: 241-253.

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.

de Luca, V.; Muglia, P.; Masellis, M; Dalton, J. E.; Wong, G. W. H.; Kennedy, J. L. (2004): Polymorphisms in glutamate decarboxylase genes: analysis in schizophrenia. *Psychiatric Genetics*, 14: 39-42.

Dirkx, R.; Thomas, A.; Li, L.; Lernmark, A.; Sherwin, R. S.; de Camilli, P., Solimena, M. (1995): Targeting of the 67-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase to intracellular organelles is mediated by its interaction with the NH2-terminal region of the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *Journal of Biological Chemistry*, 270: 2241-2246.

Doppelt, J. E.; Wallace, L. L. (1955): Standardization of the Wechsler Adult Intelligence Scale for older persons. *The Journal of Abnormal and Social Psychology*, 51: 312-330.

Dugas, M; Schmidt, K.: Medizinische Informatik und Bioinformatik. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg (2003).

Duncan, J.; Burgess, P.; Emslie, H (1995): Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologica*, 33: 261-268.

Edelhoff, S.; Grubin, C. E.; Karlsen, A. E.; Adler, D. A.; Foster, D.; Disteche, C. M.; Lernmark, Å. (1993): Mapping of Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Genes. *Genomics*, 17: 93-97.

Egan, M. F.; Goldberg, T. E.; Kolachana, B. S.; Callicott, J. H.; Mazzanti, C. M.; Straub, R. E.; Goldman, D.; Weinberger, D. R. (2001): Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98: 6917-6922.

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.

Elbert, T.; Rockstroh, B. (1990): Psychopharmakologie. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Enna, S. J. (2001): $GABA_B$ Receptor Signaling Pathways. In: Möhler, H.: Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission: 329-342. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Erlander, M. G.; Tillakaratne, N. J. K.; Feldblum, S.; Patel, N.; Tobin, A. J. (1991): Two Genes Encode Distinct Glutamate Decarboxylases. *Neuron*, 7: 91-100.

Esclapez, M.; Tillakaratne, N. J. K.; Kaufman, D. L.; Tobin, A. J.; Houser, C. R. (1994): Comparative Localization of Two Forms of Glutamic Acid Decarboxylase and Their mRNAs in Rat Brain Supports the Concept of Functional Differences between the Forms. *The Journal of Neuroscience*, 14: 1834-1855.

Evans, D. M.; Gillespie, N. A.; Martin, N. G. (2002): Biometrical genetics. *Biological Psychology*, 61: 33-51.

Evans, D. M., Cardon, L. R. (2006): Genome-wide association: a promising start to a long race. *Trends in Genetics*, 22: 350-354.

Eysenck, H. J. (1979): The structure and measurement of intelligence. Springer-Verlag, New York (USA).

Fan, J.-B.; Chee, M. S.; Gunderson, K. L. (2006): Highly parallel genomic assays. *Nature Reviews, Genetics*, 7: 632-644.

Fatemi, S. H.; Stary, J. M.; Earle, J. A.; Araghi-Niknam, M.; Eagan, E. (2005): GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and Reelin proteins in cerebellum. *Schizophrenia Research*, 72: 109-122.

Fehr, C.; Rademacher, B. L. S.; Buck, K. J. (2003): Evaluation of the glutamate decarboxylase genes *Gad1* and *Gad2* as candidate genes for acute ethanol withdrawal severity in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27: 467-472.

Fenalti, G.; Law, R. H. P.; Buckle, A. M.; Langendorf, C.; Tuck, K.; Rosado, C. J.; Faux, N. G.; Mahmood, K.; Hampe, C. S.; Banga, J. P.; Wilce, M.; Schmidberger, J.; Rossjohn, J.; El-Kabbani, O.; Pike, R. N.; Smith, A. I.; Mackay, I. R.; Rowley, M. J.; Whisstock, J. C. (2007): GABA production by glutamic acid decarboxylase is regulated by a dynamic catalytic loop. *Nature Structural & Molecular Biology*, 14: 280-286.

Flory, J. D.; Manuck, S. B.; Ferrell, R. E.; Ryan. C. M.; Muldoon, M. F. (2000): Memory performance and the apolipoprotein E polymorphism in a community sample of middle-aged adults. *American Journal of Medical Genetics*, 96: 707-711.

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. *Journal of Psychiatric Research*, 12: 189-198.

Frensch, P. A.: Kognition. In: Funke, J.; Frensch, P. A. (2006): Handbuch der Allgemeinen Psychologie – Kognition. Hogrefe – Verlag für Psychologie, Göttingen.

Frick, H.; Leonhardt, H.; Starck, D. (1992): Spezielle Anatomie II. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. überarbeitete Auflage.

Fukuzako, H.; Izumi, K.: Clinical Aspects of the Epilepsies. In: Tunnicliff, G.; Raess, B. U. (1991): GABA Mechanisms in Epilepsy: 1-30. Wiley-Liss, New York (USA).

Funke, J.: Intelligenz. In: Funke, J.; Frensch, P. A. (2006): Handbuch der Allgemeinen Psychologie – Kognition. Hogrefe – Verlag für Psychologie, Göttingen.

Furth, H. G.; Milgram, N. A. (1965): Verbal factors in performance on WISC similarities. *Journal of Clinical Psychology*, 21: 424-427.

Galton, F. (1869): Hereditary genius: An inquiry into its laws and consequences. Macmillan, London (GB).

Gardner, H. (1983): Frames of Mind: The Theory of Multiple Intelligences. BasicBooks, New York (USA).

Gerrig, R. J.; Zimbardo, P. G. (2008): Psychologie. Pearson Studium, München, 18. aktualisierte Auflage.

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. *Archives of General Psychiatry*, 60: 889-896.

Goldberg, T. E.; Weinberger, D. R. (2004): Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 8: 325-335.

Gosso, M. F.; van Belzen, M.; de Geus, E. J. C.; Polderman, J. C.; Heutink, P.; Boomsma, D. I.; Posthuma, D. (2006): Association between the *CHRM2* gene and intelligence in a sample of 304 Dutch families. *Genes, Brain and Behavior*, 5: 577-584. Zitiert als: Gosso et al. 2006a.

Gosso, M. F.; de Geus, E. J. C.; van Belzen, M. J.; Polderman, T. J. C.; Heutink, P.; Boomsma, D. I.; Posthuma, D. (2006): The *SNAP-25* gene is associated with cognitive ability: evidence from a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Molecular Psychiatry*, 11: 878-886. Zitiert als: Gosso et al. 2006b.

Gosso, M. F.; de Geus, E. J. C.; Polderman, T. J. C.; Boomsma, D. I.; Posthuma, D.; Heutink, P. (2007): Exploring the functional role of the CHRM2 gene in human cognition: results from a dense genotyping and brain expression study. *BMC Medical Genetics*, 8: 66.

Gosso, M. F. (2007): Common Genetic Variants Underlying Cognitive Ability. *Academisch Proefschrift*, Amsterdam.

Gosso, M. F.; de Geus, E. J. C.; Polderman, T. J. C.; Boomsma, D. I.; Heutink, P.; Posthuma, D. (2008): Common variants underlying cognitive ability: further evidence for association between the SNAP-25 gene and cognition using a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Genes, Brain and Behavior*, 7: 355-64.

Gottfredson, L. S. (1997): Why *g* Matters: The Complexity of Everyday Life. *Intelligence*, 24: 79-132.

Greenwood, P. M.; Sunderland, T.; Friz, J. L.; Parasuraman, R. (2000): Genetics and visual attention: Selective deficits in healthy adult carriers of the ε4 allele of the apolipoprotein *E* gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97: 11661-11666.

Greenwood, P. M.; Parasuraman, R. (2003): Normal Genetic Variation, Cognition, and Aging. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Review*, 2: 278-306.

Greenwood, P. M.; Lambert, C.; Sunderland, T.; Parasuraman, R. (2005): Effects of Apolipoprotein E Genotype on Spatial Attention, Working Memory, and Their Interaction in Healthy, Middle-Aged Adults: Results From the National Institute of Mental Health's BIOCARD Study. *Neuropsychology*, 19: 199–211.

Greiner Bio-One GmbH Produktkatalog 2005/2006 (2005), Frickenhausen.

Greve, K. W.; Stickle, T. R.; Love, J. M.; Bianchini, K. J.; Stanford, M. S. (2005): Latent structure of the Wisconsin Card Sorting Test: a confirmatory factor analytic study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20: 355-364.

Grimm, T. (2006): Formale Genetik. In: Murken, J.; Grimm, T.; Holinski-Feder, E.: Humangenetik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 7.Auflage.

Guilford, J. P. (1967): The nature of human intelligence. McGraw-Hill, New York (USA).

Gunderson, K.; Barker, D. L.; Bibikova, M.; Fan, J.-B. (2007): Genotype and Epigenotype by Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Analysis. *Human Stem Cell Manual*: 85-95.

Harden, K. P.; Turkheimer, E.; Loehlin, J. C.: Genotype by environment interaction in adolescents' cognitive aptitude. *Behavior Genetics*, 37: 273-283 (2007).

Heldt, S. A.; Ressler, K. J. (2007): Training-induced changes in the expression of $GABA_A$-associated genes in the amygdale after the acquisition and extinction of Pavlovian fear. *European Journal of Neuroscience*, 26: 3631-3644.

Hettema, J. M.; An, S. S.; Neale, M. C.; Bukszar, J.; van den Oord, E. J. C. G.; Kendler, K. S.; Chen, X. (2006): Association between glutamic acid decarboxylase genes and anxiety disorders, major depression, and neuroticism. *Molecular Psychiatry*, 11: 752-762.

Hilger, E.; Kasper, S. (2002): Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychatrie* 3: 17-22.

Hiltmann, H. (1977): Kompendium der psychodiagnostischen Tests. Verlag Hans Huber, Bern/Stuttgart/Wien.

Ho, B.-C.; Wassink, T. H.; O'Leary, D. S.; Sheffield, V. C.; Andreasen, N. C. (2005): Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. Molecular Psychiatry, 10: 287-98.

Ho, B.-C.; Milev, P.; O'Leary, D. S.; Librant, A.; Andreasen, N. C.; Wassink, T. H. (2006): Cognitive and Magnetic Resonance Imaging Brain Morphometric Correlates of Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Gene Polymorphism in Patients With Schizophrenia and Healthy Volunteers. *Archives of General Psychiatry*, 63: 731-740.

Hoyer, J.; Beesdo, K.: Generalisierte Angststörung. In: Wittchen, H.-U.; Hoyer, J. (2006): Klinische Psychologie & Psychotherapie. Springer Medizin-Verlag, Heidelberg.

Hu, Q.; Cool, B. H.; Wang, B.; Hearn, M. G.; Martin, G. M. (2002): A candidate molecular mechanism for the association of an intronic polymorphism of *FE65* with resistance to very late onset dementia of the Alzheimer type. *Human Molecular Genetics*, 11: 465-475.

Ikeda, M.; Ozaki, N.; Yamanouchi, Y.; Suzuki, T.; Kitajima, T.; Kinoshita, Y.; Inada, T.; Iwata, N. (2007): No association between the glutamate decarboxylase 67 gene (GAD1) and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophrenia Research*, 91: 22-26.

International HapMap Project (2008): http://www.hapmap.org/.

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

Ji, F.; Kanbara, N.; Obata, K. (1999): GABA and histogenesis in fetal and neonatal mouse brain lacking both isoforms of glutamic acid decarboxylase. *Neuroscience Research*, 33: 187-194.

Ji, F.; Obata, K. (1999): Development of the GABA system in organotypic culture of hippocampal and cerebellar slices from a 67-kDA isoform of glutamic acid decarboxylase (GAD67)-deficient mice. *Neuroscience Research*, 33: 233-237.

Kamin, L. J.; Goldberger, A. S. (2002): Twin Studies in Behavioral Research: A Skeptical View: *Theoretical Population Biology*, 61: 83-95.

Kanaani, J.; Lissin, D.; Kash, S. F.; Baekkeskov, S. (1999): The Hydrophilic Isoform of Glutamate Decarboxylase, GAD67, Is Targeted to Membranes and Nerve Terminals Independent of Dimerization with the Hydrophobic Membrane-anchored Isoform, GAD65. *The Journal of Biological Chemistry*, 274: 37200-37209.

Kash, S. F.; Johnson, R. S.; Tecott, L. H.; Noebels, J. L.; Mayfield, R. D.; Hanahan, D.; Baekkeskov, S. (1997): Epilepsy in mice deficient in the 65-kDA isoform of glutamic acid decarboxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94: 14060-14065.

Kash, S. F.; Tecott, L. H.; Hodge, C.; Baekkeskov, S. (1999): Increased anxiety and altered responses to anxiolytics in mice deficient in the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96: 1698-1703.

Katarova, Z.; Sekerková, G.; Prodan, S.; Mugnaini, E.; Szabó, G. (2000): Domain-Restricted Expression of Two Glutamic Acid Decarboxylase Genes in Midgestation Mouse Embryos. *The Journal of Comparative Neurology*, 424: 607-627.

Kim, H. Y.; Olsen, R. W.: $GABA_A$ Receptors and Disease. In: Möhler, H. (2001): Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission: 251-270. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Köhler, T. (2001): Biopsychologie – Ein Lehrbuch. Kohlhammer, Stuttgart.

Kovalchuk, Y.; Hanse, E.; Kafitz, K. W.; Konnerth, A. (2002): Postsynaptic Induction of BDNF-Mediated Long-Term Potentiation. *Science*, 295: 1729-1734.

Krasowski, M. D.; Harris, R. A.; Harrison, N. L.: Allosteric Modulation of $GABA_A$ Receptor Function by General Anesthetics and Alcohols. In: Möhler, H. (2001): Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission: 141-172. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Krnjević, K.: Significance of GABA in Brain Function. In: Tunnicliff, G.; Raess, B. U. (1991): GABA Mechanisms in Epilepsy: 47-87. Wiley-Liss, New York (USA).

Krogsgaard-Larsen, P.; Frølund, B.; Ebert, B.: $GABA_A$ Receptor Agonists, Partial Agonists, and Antagonists. In: Enna, S. J.; Bowery, N. G. (1997): The GABA Receptors, Second Edition: 37-81. Humana Press Inc., Totowa (NJ/USA).

Küfner, H.; Metzner, C.; Bühringer, G.: Drogenmissbrauch und -abhängigkeit. In: Wittchen, H.-U.; Hoyer, J. (2006): Klinische Psychologie & Psychotherapie. Springer Medizin-Verlag, Heidelberg.

Kuriyama, K.; Hirouchi, M.: Biochemical and Molecular Properties of $GABA_B$ Receptors. In: Enna, S. J.; Bowery, N. G. (1997): The GABA Receptors, Second Edition: 259-269. Humana Press Inc., Totowa (NJ/USA).

Kwakowsky, A.; Schwirtlich, M.; Zhang, Q.; Eisenstat, D. D.; Erdélyi, F.; Baranyi, M.; Katarova, Z. D.; Szabó, G. (2007): GAD Isoforms Exhibit Distinct Spatiotemporal Expression Patterns in the Developing Mouse Lens: Correlation With Dlx2 and Dlx5. *Developmental Dynamics*, 236: 3532-3544.

Lambert, J. J.; Belelli, D.; Pistis, M.; Hill-Venning, C.; Peters, J. A.: The Interaction of Intravenous Anesthetic Agents with Native and Recombinant $GABA_A$-Receptors. In: Enna, S. J.; Bowery, N. G. (1997): The GABA Receptors, Second Edition: 121-156. Humana Press Inc., Totowa (NJ/USA).

Lambert, J. J.; Peters, J. A.; Harney, S. C.; Belelli, D.: Steroid Modulation of $GABA_A$ Receptors. In: Möhler, H. (2001): Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission: 117-140. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Lappalainen, J.; Krupitsky, E.; Kranzler, H. R.; Luo, X., Remizov, M.; Pchelina, S.; Taraskina, A.; Zvartau, E.; Räsanen, P.; Makikyro, T.; Somberg, L. K.; Krystal, J. H.; Stein, M. B.; Gelernter, J. (2007): Mutation Screen of the GAD2 Gene and Association Study of Alcoholism in Three Populations. *American Journal of Medical Genetics (Part B)*, 144: 183-192.

Laprade, N.; Soghomonian, J.-J. (1999): Gene Expression of the GAD67 and GAD65 Isoforms of Glutamate Decarboxylase Is Differentially Altered in Subpopulations of Striatal Neurons in Adult Rats Lesioned With 6-OHDA as Neonates. *Synapse*, 33: 36-48.

Leahy, A. M. (1935): Nature-nurture and intelligence. *Genetic Psychology Monographs*, 17: 236-308.

Levi-Montalcini, R. (1998): The saga of the nerve growth factor. *Neuroreport*, 9: 71-83.

Lindenmeyer, J.: Alkoholmissbrauch und –abhängigkeit. In: Wittchen, H.-U.; Hoyer, J. (2006): Klinische Psychologie & Psychotherapie. Springer Medizin-Verlag, Heidelberg.

Lipovechaja, N. G.; Kantonistowa, N. S.; Chamaganova, T. G. (1978): The role of heredity and environment in the determination of intellectual function. *Medicinskie, Probleing Formirovaniga Livenosti*, 1: 48-59.

Loehlin, J. C. (1989): Partitioning environmental and genetic contributions to behavioral development. *American Psychologist*, 44: 1285-1292.

Loehlin, J. C.; Horn, J. M.; Willerman, L. (1989): Modeling IQ change: Evidence from the Texas Adoption Project. *Child Development*, 60: 993-1004.

Loh, E.-W.; Lane, H.-Y.; Chen, C.-H.; Chang, P.-S. C.; Ku, L.-W.; Wang, K. H. T.; Cheng, A. T. (2006): Glutamate Decarboxylase Genes and Alcoholism in Han Taiwanese Men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30: 1817-1823.

Lynex, C. N.; Carr, I. M.; Leek, J. P.; Achuthan, R.; Mitchell, S.; Maher, E. R.; Woods, C. G.; Bonthon, D. T.; Markham, A. F. (2004): Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy parallels with Stiff-Person Syndrome and other movement disorders. *BMC Neurology*, 4:20: 1-14.

Malhotra, A. K.; Kestler, L. J.; Mazzanti, C.; Bates, J. A.; Goldberg, T.; Goldman, D. (2002): A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition. *American Journal of Psychiatry*, 159: 652-654.

Manor, D.; Rothman, D. L.; Mason, G. F.; Hyder, F.; Petroff, O. A.; Behar, K. L. (1996): The rate of turnover of cortical GABA from [1-13C]glucose is reduced in rats treated with the GABA-transaminase inhibitor vigabatrin (gamma-vinyl GABA). *Neurochemical Research*, 21: 1031-1041.

Martyniuk, C. J.; Awad, R.; Hurley, R.; Finger, T. E.; Trudeau, V. L. (2007): Glutamic acid decarboxylase 65, 67, and GABA-transaminase mRNA expression and total enzyme activity in the goldfish (*Carassius auratus*) brain. *Brain Research*, 1147: 154-166.

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

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 *val*^{158}*-met* genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100: 6186-6191.

McClearn, G. E.; Johansson, B.; Berg, S.; Pedersen, N. L.; Ahern, F.; Petrill, S. A.; Plomin, R. (1997): Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science*, 276: 1560-1563.

McFarland, N. R.; Login, I. S.; Vernon, S.; Burns, T. M. (2006): Improvement with corticosteroids and azathioprine in GAD65-associated cerebellar ataxia. *Neurology*, 67: 1308-1309.

McGue, M.; Bouchard, T. J.; Iacono, W. G.; Lykken, D. T.: Behavioral genetics of cognitive ability: A life-span perspective. In: Plomin, R.; McClearn, G. E. (1993): Nature, nurture, and psychology: 59-76. American Psychological Association, Washington D.C. (USA).

Meinck, H.-M.; Faber, L.; Morgenthaler, N.; Seissler, J.; Maile, S.; Butler, M.; Solimena, M.; DeCamilli, P.; Scherbaum, W. A. (2001): Antibodies against glutamic acid decarboxylase: prevalence in neurological diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71: 100-103.

Meldrum, B. S.; Whiting, P. (2001): Anticonvulsants Acting on the GABA System. In: Möhler, H.: Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission: 173-194. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Möhler, H.; Benke, D.; Benson, J.; Lüscher, B.; Rudolph, U.; Fritschy, J. M.: Diversity in Structure, Pharmacology, and Regulation of $GABA_A$ Receptors. In: Enna, S. J.; Bowery, N. G. (1997): The GABA Receptors, Second Edition: 11-36. Humana Press Inc., Totowa (NJ/ZUSA).

Möhler, H.: Functions of $GABA_A$-Receptors: Pharmacology and Pathophysiology. In: Möhler, H. (2001): Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission: 101-116. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Mugnaini, E.; Oertel, W. H.: An atlas of the distribution of GABAergic neurons and terminals in the rat CNS as revealed by GAD immunohistochemistry. In: Björklund, A.; Hökfelt, T. (1985): Handbook of Chemical Neuroanatomy. Volume 4: GABA and Neuropeptides in the CNS, Part I. Elsevier Science Publishes B.V., Amsterdam (NL).

Myers, D. G. (2005): Psychologie. Springer Medizin-Verlag, Heidelberg.

National Center for Biotechnology Information (2008): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP.

Osen-Sand, A.; Catsicas, M.; Staple, J. K.; Jones, K. A.; Ayala, G.; Knowles, J.; Grenningloh, G.; Catsicas, S. (1993): Inhibition of axonal growth by SNAP-25 antisense oligonucleotides in vitro and in vivo. *Nature*, 364: 445-448.

Oyler, G. A.; Higgins, G. A.; Hart, R. A.; Battenberg, E.; Billingsley, M.; Bloom, F. E.; Wilson, M. C. (1989): The Identification of a Novel Synaptosomal-associated Protein, SNAP-25, Differentially Expressed by Neuronal Subpopulations. *The Journal of Cell Biology*, 109: 3039-3052.

Parasuraman, R.; Greenwood, P. M.; Sunderland, T. (2002): The apolipoprotein E gene, attention, and brain function. *Neuropsychology*, 16: 254-274.

Parasuraman, R.; Greenwood, P. M.; Kumar, R.; Fossella, J. (2005): Beyond heritability: neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working memory. *Psychological Science*, 16: 200-207.

Patel, A. B.; de Graaf, R. A.; Martin, D. L.; Battaglioli, G.; Behar, K. L. (2006): Evidence that GAD_{65} mediates increased GABA synthesis during intense neuronal activity *in vivo*. *Journal of Neurochemistry*, 97: 385-396.

Pawlik, K.: Concepts in human cognition and aptitudes. In: Cattell, R. B. (1966): Handbook of multivariate experimental psychology: 535-562. Rand McNally, Chicago (IL/USA).

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. *Psycological Science*, 3: 346-353.

Peltola, J.; Kulmala, P.; Isojärvi, J.; Saiz, A.; Latvala, K.; Palmio, J.; Savola, K.; Knip, M.; Keränen, T.; Graus, F. (2006): Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology*, 55: 46-50.

Petermann, F.; Ruhl, U.: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS). In: Wittchen, H.-U.; Hoyer, J. (2006): Klinische Psychologie & Psychotherapie. Springer Medizin-Verlag, Heidelberg.

Plomin, R. (1994): Genetics and Experience: The Interplay Between Nature and Nurture. Sage Publications Inc., Thousand Oaks (CA/USA).

Plomin, R. (1995): Genetics and intelligence. Gifted Psychology Press, Scottsdale (AZ/USA).

Plomin, R.; DeFries, J. C.; McClearn, G. E.; Rutter, M. (1999): Gene, Umwelt und Verhalten – Einführung in die Verhaltensgenetik. Verlag Hans Huber, Bern (CH).

Plomin, R.; Craig, I. (2001): Genetics, environment and cognitive abilities: review and work in progress towards a genome scan for a quantitative trait locus associations using DNA pooling. *British Journal of Psychiatry*, 178: 41-48.

Plomin, R.; Kosslyn, S. M. (2001): Genes, brain and cognition. *Nature Neuroscience*, 4: 1153-1154.

Plomin, R.; DeFries, J. C.; McClearn, G. E.; McGuffin, P. (2001): Behavioral Genetics. Worth, New York (USA). Zitiert als: Plomin et al. 2001a.

Plomin, R.; Hill, L.; Craig, I. W.; McGuffin, P.; Purcell, S.; Sham, P.; Lubinski, D.; Thompson, L. A.; Fisher, P. J.; Turic, D.; Owen, M. J. (2001): A Genome-Wide Scan of 1842 DNA Markers for Allelic Associations With General Cognitive Ability: A Five-Stage Design Using DNA Pooling and Extreme Selected Groups. *Behavior Genetics*, 31: 497-509. Zitiert als: Plomin et al. 2001b.

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

Poeck & Hacke (2006): Neurologie. Springer-Medizin Verlag, Heidelberg, 12. Auflage.

Pospeschill, M. (2006): Statistische Methoden – Strukturen, Grundlagen, Anwendungen in Psychologie und Sozialwissenschaften. Elsevier - Spektrum Akademischer Verlag, München.

Posthuma, D; Luciano, M.; de Geus, E. J. C.; Wright, M. J.; Slagboom, P. E.; Montgomery, G. W.; Boomsma, D. I.; Martin, N. G. (2005): A Genomewide Scan for Intelligence Identifies Quantitative Trait Loci on 2q and 6p. *American Journal of Human Genetics*, 77: 318-326.

Pound, S. E.; Carothers, A. D.; Pignatelli, P. M.; Macnicol, A. M.; Watson, M. L.; Wright, A. F. (1992): Evidence for linkage disequilibrium between D16S94 and the adult onset polycystic kidney disease (PKD1) gene. *Journal of Medical Genetics*, 29: 247-248.

QIAamp® DNA Blood Midi/Maxi Handbook. QIAGEN GmbH (2005), Hilden.

Rappaport, S. R. (1953): Intellectual deficit in organics and schizophrenics. *Journal of Consulting Psychology*, 17: 389-395.

Rey, E.-R.: Psychotische Störungen und Schizophrenie. In: Wittchen, H.-U.; Hoyer, J. (2006): Klinische Psychologie & Psychotherapie. Springer Medizin-Verlag, Heidelberg.

Rice, J. P.; Reich, T.; Bucholz, K. K., Neuman, R. J.; Fishman, R., Rochberg, N., Hesselbrock, V. M.; Nurnberger, J. I., Schuckit, 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. Hogrefe - Verlag für Psychologie, Göttingen/Bern/Toronto/Seattle.

Rost, J. (2004): Lehrbuch Testtheorie – Testkonstruktion. Verlag Hans Huber, Bern/Göttingen/Toronto/Seattle, 2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage.

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

Saunders, A. M.; Strittmatter, W. J.; Schmechel, D.; George-Hyslop, P. H.; Pericak-Vance M. A.; Joo, S. H.; Rosi, B. L.; Gusella, J. F.; Crapper-MacLachlan, D. R.; Alberts, M. J.; Hulette, C.; Crain, B.; Goldgaber, D.; Roses, A.D. (1993): Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43: 1467-1472.

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.; Weinberg, R. A. (1978): The influence of “family background” on intellectual attainment. *American Sociological Review*, 43: 674-692.

Scheschonka, A.; Betz, H.; Becker, C.-M.: Chemische Signalübertragung zwischen Neuronen. In: Löffler, G.; Petrides, P. E.; Heinrich, P. C. (2007): Biochemie und Pathobiochemie: 1023-1051. Springer-Verlag, Heidelberg.

Schousboe, A.; Larsson, O. M.; Krogsgaard-Larsen, P.: GABA Uptake Inhibitors as Anticonvulsants. In: Tunnicliff, G.; Raess, B. U. (1991): GABA Mechanisms in Epilepsy: 165-187. Wiley-Liss, New York (USA).

Schwartz, H. L.; Chandonia, J.-M.; Kash, S. F.; Kanaani, J.; Tunnell, E.; Domingo, A.; Cohen, F. E.; Banga, J. P.; Madec, A.-M.; Richter, W.; Baekkeskov, S. (1999): High-resolution Autoreactive Epitope Mapping and Structural Modeling of the 65 kDa Form of Human Glutamic Acid Decarboxylase. *Journal of Molecular Biology*, 287: 983-999.

Seeburg, P. H.: $GABA_A$ Receptor Heterogeneity. In: Biggio, G.; Costa, E. (1990): GABA and Benzodiazepine Receptor Subtypes. Advances in Biochemical Psychopharmacology, Volume 46: 15-21. Raven-Press, New York (USA).

Shao, J.; Chen, L.; Marrs, B.; Lee, L.; Huang, H.; Manton, K. G.; Martin, G. M.; Oshima, J. (2007): *SOD2* polymorphisms: unmasking the effect of polymorphism on splicing. *BMC Medical Genetics*, 8: 7.

Sheikh, S. N.; Martin, S. B.; Martin, D. L. (1999): Regional distribution and relative amounts of glutamate decarboxylase isoforms in rat and mouse brain. *Neurochemistry International*, 35: 73-80.

Skodak, M.; Skeels, H. M. (1949): A final follow-up of 100 adopted children. *Journal of Genetic Psychology*, 75: 85-125.

Soghomonian, J.-J.; Martin, D. L. (1998): Two isoforms of glutamate decarboxylase: why? *Trends in Pharmacological Sciences*, 19: 500-505.

Spearman, C. (1904): “General Intelligence”, objectively determined and measured. *American Journal of Psychology*, 15: 201-293.

Steck, P. (1997): Psychologische Testverfahren in der Praxis – Ergebnisse einer Umfrage unter Testanwendern. *Diagnostica*, 43: 267-284.

Steemers, F. J.; Gunderson, K. L. (2007): Whole genome genotyping technologies on the BeadArray^{TM} platform. *Biotechnology Journal*, 2: 41-49.

Stefanis, N. C.; van Os, J.; Avramopoulos, D.; Smyrnis, N.; Evdokimidis, I.; Hantoumi, I.; Stefanis, C. N. (2004): Variation in catechol-o-methyltransferase val158 met genotype associated with schizotypy but not cognition: a population study in 543 young men. *Biological Psychiatry*, 56: 510-515.

Stern, E.; Guthke, J. (2001): Perspektiven der Intelligenzforschung. Pabst Science Publishers, Lengerich.

Stern, W. (1911): Intelligenzprobleme und Schule. Teubner, Leipzig.

Sternberg, R. J.; Powell, J. S.: Theories of intelligence. In: Sternberg, R. J. (1982): Handbook of human intelligence. Cambridge University Press, Cambridge (GB).

Sternberg, R. J. (1985): Beyond IQ: A triarchic theory of human intelligence. Cambridge University Press, New York (USA).

Stitzinger, J. (2006): Der Einfluss genetischer Variationen im COMT-Gen auf kognitive Phänotypen. Dissertation, München.

Stoppe, G. (1997): Diagnose und Differentialdiagnose der Demenz und Demenzerkrankungen. In: Claus Wächtler: Demenzen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Stork, O.; Ji, F.-Y.; Kaneko, K.; Stork, S.; Yoshinobu, Y.; Moriya, T.; Shibata, S.; Obata, K. (2000): Postnatal development of a GABA deficit and disturbance of neural functions in mice lacking GAD65. *Brain Research*, 865: 45-58.

Stork, O.; Yamanaka, H.; Stork, S.; Kume, N.; Obata, K. (2003): Altered conditioned fear behavior in glutamate decarboxylase 65 null mutant mice. *Genes, Brain and Behavior*, 2: 65-70.

Straub, R. E.; Lipska, B. K.; Egan, M. F.; Goldberg, T. E.; Callicott, J. H.; Mayhew, M. B.; Vakkalanka, R. K.; Kolachana, B. S.; Kleinman, J. E.; Weinberger, D. R. (2007): Allelic variation in GAD1 (GAD_{67}) is associated with schizophrenia and influences cortical function and gene expression. *Molecular Psychiatry*, 12: 854-869.

Swarbrick, M. M.; Waldenmaier, B.; Pennacchio, L. A.; Lind, D. L.; Cavazos, M. M.; Geller, F.; Merriman, R.; Ustaszewska, A.; Malloy, M.; Scherag, A.; Hsueh, W. C.; Rief, W.; Mauvais-Jarvis, F.; Pullinger, C. R.; Kane, J. P.; Dent, R.; McPherson, R.; Kwok, P. Y.; Hinney, A.; Hebebrand, J.; Vaisse, C. (2005): Lack of support for the association between GAD2 polymorphisms and severe human obesity. *PLoS Biology*, 3: e315.

Tapia, R.: Regulation of Glutamate Decarboxylase Activity. In: Hertz, L.; Kvamme, E.; McGeer, E. G.; Schousboe, A.: Glutamine, Glutamate, and GABA in the Central Nervous System. In: Chan-Palay, V.; Palay, S. L. (1983): Neurology and Neurobiology, Volume 7. Alan R. Liss, New York (USA).

Tewes, U. (1994): HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991. Verlag Hans Huber, Bern/Göttingen/Toronto/Seattle.

Thurstone, L. L. (1938): Primary mental abilities. Psychometric Monographs, No. 1. University of Chicago Press, Chicago (USA).

Thurstone, L. L.; Thurstone, T. G. (1941): Factorial Studies of intelligence. University of Chicago Press, Chicago (USA).

Tian, N.; Petersen, C.; Kash, S.; Baekkeskov; S.; Copenhagen, D.; Nicoll, R. (1999): The role of the synthetic enzyme GAD65 in the control of neuronal γ-aminobutyric acid release. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96: 12911-12916.

Toga, A. W.; Thompson, P. M. (2005): Genetics of brain structure and intelligence. *Annual Review of Neuroscience*, 28: 1-23.

Tsai, S. J.; Yu, Y. W.; Chen, T. J.; Chen, J. Y.; Liou, Y. J.; Chen, M. C.; Hong, C. J. (2003): Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neuroscience Letters*, 338: 123-126.

Tsai, S. J.; Gau, Y. T.; Liu, M. E.; Hsieh, C. H.; Liou, Y. J.; Hong, C. J. (2008): Association study of brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E polymorphisms and cognitive function in aged males without dementia. *Neuroscience letters*, 433: 158-162.

Tunnicliff, G.; Raess, B. U.: GABA Neurotransmitter Activity in Human Epileptogenic Brain. In: Tunnicliff, G.; Raess, B. U. (1991): GABA Mechanisms in Epilepsy: 105-119. Wiley-Liss, New York (USA).

Twyman, R. E.; Macdonald, R. L.: Antiepileptic Drug Regulation of $GABA_A$ Receptor Channels. In: Tunnicliff, G.; Raess, B. U. (1991): GABA Mechanisms in Epilepsy: 89-104. Wiley-Liss, New York (USA).

Undheim, J. O.; Horn, J. L. (1977): Critical evaluation of Guilford's structure-of-intellect theory. *Intelligence*, 1: 65-81.

Upton, N.; Blackburn, T.: Pharmacology of Mammalian $GABA_A$ Receptors. In: Enna, S. J.; Bowery, N. G. (1997): The GABA Receptors, Second Edition: 83-120. Humana-Press Inc., Totowa (NJ/USA).

Utermann, G.; Langenbeck, U.; Beisiegel, U.; Weber, W. (1980): Genetics of the apolipoprotein E system in man. *American Journal of Human Genetics*, 32: 339-347.

Vernon, P. E. (1950): The structure of human abilities. Methuen, London (GB).

Vernon, P. E. (1965): Ability factors and environmental influences. *American Psychologist*, 20: 723-733.

Vink, J. M.; Boomsma, D. I. (2002): Gene finding strategies. *Biological Psychology*, 61: 53-71.

Wechsler, D. (1964): Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Verlag Hans Huber, Bern (CH).

Wechsler, D. (1997): Wechsler Adult Intelligence Scale® - Third Edition (WAIS®-III). The Psychological Corporation, San Antonio (USA).

Wei, J.; Davis, K. M.; Wu, H.; Wu, J.-Y. (2004): Protein Phosphorylation of Human Brain Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) 65 and GAD 67 and Its Physiological Implications. *Biochemistry*, 43: 6182-6189.

Wei, J.; Lin, C.-H.; Wu, H.; Jin, Y.; Lee, Y.-H.; Wu, J.-Y. (2006): Activity-dependent cleavage of brain glutamic acid decarboxylase 65 by calpain. *Journal of Neurochemistry*, 98: 1688-1695.

Weickert, C. S.; Miranda-Angulo, A. L.; Wong, J.; Perlman, W. R.; Ward, S. E.; Radhakrishna, V.; Straub, R. E.; Weinberger, D. R.; Kleinman, J. E. (2008): Variants in the estrogen receptor alpha gene and its mRNA contribute to risk for schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, 17: 2293-2309.

Weiss, P. (1982): Psychogenetik: Humangenetik in Psychologie und Psychiatrie. Fischer-Verlag, Jena.

Willmes-von Hinckeldey, K.: Mathematische Leistungen und Akalkulien. In: Karnath, H.-O.; Thier, P. (2006): Neuropsychologie. Springer Medizin-Verlag, Heidelberg, 2. Auflage.

Wise, P. M.; Dubal, D. B.; Wilson, M. E.; Rau, S. W.; Böttner, M. (2001): Minireview: Neuroprotective effects of estrogen-new insights into mechanisms of action. *Endocrinology*, 142: 969-973.

Wittchen, H.-U.; Saß, H.; Zaudig, M. (1996): Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Hogrefe - Verlag für Psychologie, Göttingen/Bern/Toronto/Seattle.

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

Wittchen, H.-U.; Hoyer, J. (2006): Klinische Psychologie & Psychotherapie. Springer Medizin-Verlag, Heidelberg.

Woodcock, R.W. (1990): Theoretical foundations of the WJ-R measures of cognitive ability. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 8: 231-258.

Xiang, Z.; Huguenard, J. R.; Prince, D. A. (1998): Cholinergic switching within neocortical inhibitory networks. *Science*, 281: 985-988.

Yaffe, K.; Lui. L. Y.; Grady, D.; Stone, K.; Morin, P. (2002): Estrogen receptor 1 polymorphism and risk of cognitive impairment in older women. *Biological Psychiatry*, 51: 677-682.

Zhang, Y.; Bertolino, A.; Fazio, L.; Blasi, G.; Rampino, A.; Romano, R.; Lee, M.-L. T.; Xiao, T.; Papp, A.; Wang, D.; Sadée, W. (2007): Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104: 20552-20557.

Zhao, X.; Qin, S.; Shi, Y.; Zhang, A.; Zhang, J.; Bian, L.; Wan, C.; Feng, G.; Gu, N.; Zhang, G.; He, G.; He, L. (2007): Systematic study of association of four GABAergic genes: Glutamic acid decarboxylase 1 gene, glutamic acid decarboxylase 2 gene, $GABA_B$ receptor 1 gene and $GABA_A$ receptor subunit β2 gene, with schizophrenia using a universal DNA microarray. *Schizophrenia Research*, 93: 374-384.

Ziegler, A.; Heller, K. A.: Intelligenz. In: Wenninger, G. (2001): Lexikon der Psychologie – F bis L. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.

Zimmermann, I. L.; Woo-Sam, J. W.; Glasser, A. J. (1973): Clinical Interpretation of the Wechlser Adult Intelligence Scale. Grune & Stratton, New York (USA).

8 Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller möchte ich mich dafür bedanken, dass ich die vorliegende Arbeit an der von ihm geleiteten Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München absolvieren durfte.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Promotionsarbeit in seiner Arbeitsgruppe für Molekulare Neurobiologie.

Bei Frau Diplompsychologin Ina Giegling möchte ich mich bedanken für die Betreuung bei der Planung und bei der praktischen Durchführung, für die Beantwortung all meiner Fragen, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und für das Korrekturlesen.

Ganz besonders danke ich Frau Dr. biol. Annette Hartmann für die kompetente und intensive Unterstützung bei genetischen, labortechnischen und theoretischen Fragestellungen sowie für das Korrekturlesen.

Für die tolle Zusammenarbeit möchte ich mich bei Monika Bestelmeyer, Dr, med. dent. Nicola Stitzinger-Thiess, Dr. med. dent. Johannes Stitzinger, Inga Berg, Eleni Merezas, Michael Gaißmaier, Julia Mayer, Nils Möller und Katrin Sekinger bedanken. Die angenehme Atmosphäre innerhalb der Doktorandengruppe brachte immer Motivation und ließ den praktischen Abschnitt der Doktorarbeit zu einer sehr schönen Zeit werden.

Herzlich danken möchte ich außerdem meiner Freundin Monika Bestelmeyer sowie meinen Eltern und meinen Geschwistern Anna und Michael für die immerwährende Unterstützung.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Schön
Vorname:	Tobias
Geburtsdatum:	27. März 1980
Geburtsort:	Wasserburg am Inn

Schulische Ausbildung

09/1986-07/1990	Grundschule Rott am Inn
09/1990-06/1999	Luitpold-Gymnasium Wasserburg am Inn
25.06.1999	Abitur

Zivildienst

02.08.1999-	Behandlungszentrum Vogtareuth:
30.06.2000	Pflegekraft auf einer Station für Handchirurgie

Studium

12.09.2000	Immatrikulation für den Studiengang Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
20.09.2001	naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung
24.03.2003	zahnärztliche Vorprüfung
30.01.2006	zahnärztliche Prüfung
06.02.2006	Approbation als Zahnarzt

Beruflicher Werdegang

von 2006 bis 2008 als Zahnarzt in Freising tätig
seit 01.10.2008 als Zahnarzt in München tätig