Aus der

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

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

Der Einfluss genetischer Variationen im CAMK2A-Gen auf kognitive Phänotypen

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

vorgelegt von
Monika Christiane Verena Bestelmeyer

aus
Tegernsee

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dan Rujescu
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Elisabeth Frieß
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	23.03.2010

Das Gedächtnis ist das größte Denkmal.
(Perikles)

Meinen lieben Eltern gewidmet.

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 11
2.1.3 Messungen der Intelligenz 12
2.2 Der Zusammenhang zwischen Genetik und Intelligenz 15
2.2.1 Genetik mit Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien 16
2.2.2 Molekulargenetik als Mittel zur Identifikation von Suszeptibilitätsgenen 17
2.3 Das glutamaterge System 19
2.3.1 Glutamat als exzitatorischer Neurotransmitter 19
2.3.2 Glutamatrezeptoren 20
2.3.3 Aufbau des NMDA-Rezeptors 20
2.3.5 Bedeutung des NMDA-Rezeptors in Bezug auf Kognition und neurologische Erkrankungen 22
2.4 Der Hippocampus als zentrales Organ für Lernfähigkeit und Gedächtnisfunktionen 23
2.4.1 Aufbau des Hippocampus 23
2.4.2 Funktion und Bedeutung des Hippocampus 25
2.4.3 Lernen und Gedächtnis 25
2.4.4 Synaptische Plastizität 26
2.4.5 Bedeutung der Langzeitpotenzierung 28
2.4.6 Bedeutung der Langzeitdepression 31
2.5 Calcium-Calmodulin und Calcium-Calmodulin-abhängige Enzyme 32
2.5.1 Die Calcium-/Calmodulin-abhängige Proteinkinase 34
2.5.2 Autophosphorylierung der CaMKII und *CaM-Trapping* 40
2.5.3 Einfluss der CaMKII auf neuronales Wachstum 43
2.5.4 Einfluss der CaMKII auf LTP und LTD 47
2.5.5 Einfluss der CaMKII auf psychiatrische und neurologische Erkrankungen 49
2.6 Fragestellung 53
3 Material und Methoden 55
3.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung 55
3.2 Studienteilnehmer 55

3.3 Klinisches Interview 56
3.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) 59
3.4.1 Der Verbalteil 60
3.4.2 Der Handlungsteil 63
3.4.3 Testauswertung 64
3.5 DNA-Extraktion 66
3.6 Bestimmung der DNA-Konzentration 67
3.6.1 Vorbereitung der gDNA Standards 67
3.6.2 Vorbereitung der Messplatte 69
3.6.3 Durchführung der Messung 69
3.7 Genotypisierung mittels SNP-Microarrays 70
3.7.1 Genotypspezifische PCR Amplifikation nach dem *GoldenGate Assay* Protokoll 70
3.7.2 Prinzip des *BeadChip*-Arrays 73
3.7.3 Analyse der genotypspezifischen Fluoreszenzsignale 75
3.8 Die Polymorphismen rs2053053 und rs1432832 im CAMK2A-Gen 76
3.9 Statistische Analyse 77
4 Ergebnisse 79
4.1 Analyse des CAMK2A-Polymorphismus rs2053053 79
4.1.1 Genotyp rs2053053 79
4.1.2 Allel rs2053053 82
4.2 Analyse des CAMK2A-Polymorphismus rs1432832 84
4.2.1 Genotyp rs1432832 84
4.2.2 Allel rs1432832 88
5 Diskussion 92
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 92
5.2 Diskussion der Methoden 94
Ethnische Abstammung 94
5.3 Diskussion der Ergebnisse 103
5.4 Ethische Aspekte 108
5.5 Ausblick auf zukünftige Studien 109
6 Abkürzungen und Fachbegriffe 112
7 Literaturverzeichnis 115
8 Danksagung 151
9 Lebenslauf 152

1 Zusammenfassung

Es kann davon ausgegangen werden, dass genetische Faktoren zu einem großen Teil komplexe Phänotypen wie kognitive Fähigkeiten beeinflussen. Dabei spielen viele genetische Variationen innerhalb diverser Kandidatengene, sog. SNPs (*single nucleotide polymorphisms*), eine eminente Rolle.

In dieser Studie wurden die beiden Polymorphismen rs1432832 und rs2053053 des CAMK2A-Gens untersucht, um herauszufinden, ob eine mögliche Assoziation zwischen diesen und kognitiven Fähigkeiten besteht.
Dazu wurde mit einer Stichprobe, bestehend aus 286 neuropsychologisch unauffälligen deutschstämmigen Einwohnern Münchens, ein allgemeiner Intelligenztest (HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) durchgeführt, wobei die Genotypisierung durch die Anwendung eines SNP-Microarrys erfolgte.

Die Analyse des Polymorphismus rs2053053 erbrachte weder signifikante Werte noch Trends bei der Assoziation der Genotyp- und Allelverteilung mit den elf Untertests des HAWIE-R.
Es zeigten sich dagegen bei der Genotypfrequenz des Polymorphismus rs1432832 für die Untereinheiten Wortschatztest und Rechnerisches Denken signifikante Unterschiede. Zudem konnte für den Untertest Allgemeines Wissen ein Trend eruiert werden.
Es ist anzumerken, dass Probanden mit dem Genotyp G/G die schlechtesten Leistungen erzielten.
Für den Polymorphismus rs1432832 wurde bei den Untertests Allgemeines Wissen, Rechnerisches Denken und Zahlen-Symbol-Test ein Zusammenhang mit der Allelverteilung eruiert, wobei dem C-Allel jeweils bessere Ergebnisse zugeordnet werden konnten als dem G-Allel. Die Assoziation der Allelverteilung mit dem Untertest Rechnerisches Denken und mit der Untereinheit Zahlen-Symbol-Test ergab einen signifikanten Unterschied, während für den Untertest Allgemeines Wissen ein Trend ermittelt wurde.
Aufgrund der Assoziation des Polymorphismus rs1432832 mit den Ergebnissen des HAWIE-R ist anzunehmen, dass das CAMK2A-Gen Auswirkungen auf die Intelligenz haben könnte.
Der Polymorphismus rs2053053 liegt auf Intron 16 innerhalb des CAMK2A-Gens und der Polymorphismus rs1432832 liegt im 5'-Genbereich. Aufgrund ihrer Lokalisation handelt es sich

um keine funktionellen SNPs. Es wäre jedoch denkbar, dass sich der Polymorphismus rs1432832 in der potentiellen Promoterregion befindet und die Bindungsaffinität von Transkriptionsfaktoren verändert, wodurch er Einfluss auf die Menge der exprimierten CaMKIIα haben könnte.

In vielen Studien wurde gezeigt, dass die CaMKIIα eine wichtige Rolle in Bezug auf Langzeitpotenzierung, Gedächtnis und Verhalten spielt. Sie beeinflusst auch die Verästelung von Dendriten und Formation von Synapsen.
Ein Defizit an CaMKIIα führt möglicherweise zu einem verminderten räumlichen Denkvermögen und zu Schwächen im Hinblick auf die Lernfähigkeit, was wiederum mit verringerten Intelligenzleistungen korreliert. Auch stellte sich in Tierexperimenten heraus, dass ein Mangel dieser Kinase ein verringertes Angst- und Aggressionsverhalten zur Folge hat. Mutationen des CAMK2A-Gens oder Fehlregulationen der CaMKIIα können neuronale Defekte zur Folge haben, welche eventuell im Zusammenhang mit den Symptomen neuropsychiatrischer Erkrankungen stehen, die Einfluss auf kognitive Fähigkeiten haben. Zu diesen Krankheiten gehören beispielsweise die Schizophrenie, bipolare Störungen, Depressionen, das Angelman-Syndrom oder die Alzheimer Erkrankung.
Somit kann davon ausgegangen werden, dass Veränderungen der Funktion oder der Expression der CaMKIIα Einfluss auf die kognitiven Leistungsfähigkeiten haben.

2 Einleitung

Meist sind verschiedene Gene (polygene Vererbung) sowie Umweltfaktoren und mögliche Interaktionen für komplexe Merkmale (*quantitative traits*) verantwortlich. Diese Gene liegen in einer chromosomalen Region (*locus*), welche als *quantitative trait locus* (QLT) bezeichnet wird (Vink et al. 2002). Es ist davon auszugehen, dass eine Vielzahl an Genen komplexe Phänotypen, wie kognitive Fähigkeiten, beeinflussen können. Für die Neuropsychologie ist es von großem Interesse, diese Kandidatengene zu identifizieren und zu erforschen, denn es könnten beispielsweise neue Therapieansätze für diverse Erkrankungen geschaffen werden, die im Zusammenhang mit beeinträchtigten kognitiven Fähigkeiten stehen (Gosso et al. 2006).
Genetik und Umwelteinflüsse sind in komplexer Weise miteinander verbunden. Es konnte festgestellt werden, dass sich Effekte aus der Umwelt auf die kognitiven Fähigkeiten eines Individuums in Abhängigkeit des jeweiligen Genotyps unterschiedlich stark auswirken können. Dies wird als Genotyp-Umwelt-Korrelation bezeichnet (Cooper & Zubek 1958). Darüber hinaus ist die Wirkung von Umweltfaktoren zum Teil abhängig von der genetisch bedingten Sensibilität für Umweltvariablen, was als Genotyp-Umwelt-Interaktion beschrieben wird (Resch & Schulte-Markwort 2007).
Kognitive Fähigkeiten stellen einen komplexen Phänotyp mit multifaktorieller Genese dar.

2.1 Intelligenz und kognitive Fähigkeiten

Intelligenz (lat.: *intelligentia* – Einsicht, Verständnis) muss als komplexes Konstrukt betrachtet werden, das eine Vielzahl von kognitiven Teilfähigkeiten subsumiert und nicht gänzlich durch Explizitdefinitionen gefasst werden kann (Brocke & Beauducel 2001). Sie ist die „zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinanderzusetzen“ (Wechsler 1964). Neben dieser eher allgemein gehaltenen Definition von Intelligenz ziehen andere Definitionen unterschiedliche Aspekte in Betracht (Tab. 1, S. 4). So zeigt sich für Binet und Simon Intelligenz in der Qualität der Bewältigung von Problemlagen (Binet and Simon 1905). Sie ist das Potential eines Individuums, sich neuen Aufgaben anpassen zu können (Stern 1911) und anschaulich oder abstrakt in sprachlichen, numerischen oder raum-zeitlichen Beziehungen zu denken (Groffmann

1964). Zudem wird sie als Fähigkeit verstanden, Lern- und Bildungsangebote zur Aneignung von Wissen zu nutzen (Stern 2001).

Tab. 1: Definitionen von Intelligenz.

Autor	**Jahr**	**Definiendum**	**Definiens**
Binet & Simon	1905	Intelligenz ist	die Art der Bewältigung einer aktuellen Situation… gut urteilen, gut verstehen und gut denken.
Stern	1911	Intelligenz ist	eine durchaus formale Eigenschaft: Sie bezieht sich auf eine Fähigkeit, die Geistesbewegung jeweiligen neuen Aufgaben anpassen zu können.
Boring	1923	Intelligenz ist	das, was Intelligenztests messen.
Hofstätter	1957	Intelligenz ist	das Ensemble von Fähigkeiten, das den innerhalb einer bestimmten Kultur Erfolgreichen gemeinsam ist.
Groffmann	1964	Intelligenz ist	die Fähigkeit des Individuums, anschaulich oder abstrakt in sprachlichen, numerischen oder raum-zeitlichen Beziehungen zu denken.
Rohracher	1965	Intelligenz ist	der Leistungsgrad der psychischen Funktionen bei ihrem Zusammenwirken in der Bewältigung neuer Situationen.
Zimbardo & Gerrig	1999	Intelligenz	umfasst die Fähigkeit zur Anpassung an neue Situationen und sich veränderte Anforderungen, zum Lernen und zur optimalen Nutzung von Erfahrungen oder Übung, zum abstrakten Denken und Gebrauch von Symbolen und Begriffen.
Stern	2001	Intelligenz	kann als das Potential eines Menschen verstanden werden, Lern- und Bildungsangebote zur Aneignung von Wissen zu nutzen.

Des Weiteren wird Intelligenz in einem sehr weiten Sinn interpretiert: Unter anderem ist sie die Fähigkeit zum schlussfolgernden Denken, zum Lernen aus Erfahrung, zum Problemlösen und Planen, zum abstrakten Denken, zum Verstehen komplexer Ideen, sowie das Vermögen einer raschen Auffassung (Gottfredson 1997).

Da die Intelligenz einen elementaren Baustein der Kognition darstellt, sollte diese nachfolgend genauer definiert werden. Kognition (lat.: cognitio – Erkennen) ist ein allgemeiner Begriff für alle Formen des Erkennens und Wissens. Er beinhaltet unter anderem das Wahrnehmen, die

Aufmerksamkeit, das Erinnern, intelligentes Handeln, die Mustererkennung, das bildhafte Vorstellen, Denken und Problemlösen sowie das Sprechen und Sprachverstehen (Abb. 1). Somit bezieht sich Kognition auf die Eigenschaften des mentalen Systems, die der Intelligenz unterliegen (Frensch 2006), sowie auf den Inhalts- und den Prozessaspekt des Wissens und Erkennens und umfasst zum Beispiel Begriffe, Aussagen, Tatsachen, Erinnerungen und Regeln (Pschyrembel 2002).

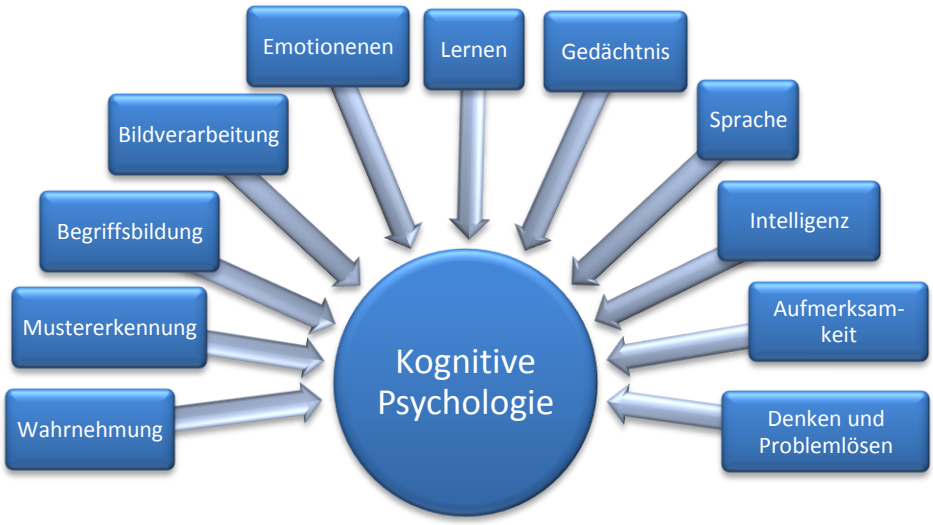


Abb. 1: Kognitive Psychologie (nach Solso et al. 2006).

2.1.1 Die Strukturmodelle der Intelligenz

Trotz der verbreiteten Verwendung des Wortes Intelligenz wurde bisher noch keine einheitliche Definition gefunden. Dennoch sind sich viele Neuropsychologen darüber einig, dass alle Themen, die sich unter die Formen der Kognition höherer Ordnung einordnen lassen, mit der menschlichen Intelligenz zusammenhängen (Solso et al. 2006). Auch werden mehrere unterscheidbare Formen von Intelligenz, sogenannte pluralistische Konzeptionen, festgelegt. Die Grundlage für die Strukturmodelle der Intelligenz bildet die Methode der Faktorenanalyse. Dabei

werden viele wechselseitig korrelierte Variablen in einer unterschiedlichen Anzahl von Faktoren zusammengefasst (Sternberg & Powell 1982, Tab. 2).

Tab. 2: Strukturmodelle der Intelligenz.

Zwei-Faktoren-Modell (Spearman 1904)
Ein-Faktoren-Modell mit der allgemeinen Intelligenz (Binet & Simon 1905)
Sieben-Faktoren-Modell (Thurstone 1938)
Hierarchisches Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz (Cattell 1963)
Hierarchisches Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz (Wechsler 1964)
Hierarchisches Modell (Vernon 1965)
Structure-of-intellect-Modell (Guilford 1967)
Berliner Intelligenzstrukturmodell (Jäger 1982)

In der Neuropsychologie wird Intelligenz als generelle kognitive Fähigkeit *g* definiert (Toga & Thompson 2005).

Spearman postuliert eine Zwei-Faktoren-Theorie, welche sowohl aus dem Generalfaktor *g* der Intelligenz (g-Faktor, der jeder Intelligenzleistung als Ausdruck der allgemeinen Intelligenz zugrunde liegt) als auch aus mehreren speziellen Faktoren (s-Faktoren, welche bereichsspezifische Fähigkeiten darstellen) besteht. Bei der Anwendung unterschiedlicher Intelligenztests erklärt sich ein großer Teil der Ergebnisse aller Tests durch den g-Faktor, während der s-Faktor für jeden Untertest spezifisch ist (Spearman 1904). Bei den meisten Intelligenztests wird zusätzlich zu den Punktwerten für die Einzelleistungen (s-Faktoren) noch ein Punktwert für den Gesamttest (g-Faktor) ausgewertet (Amelang & Bartussek 2001).

Binet und Simon sehen die Intelligenz als einheitliches Ganzes an, da durch ihre Tests das Intelligenzalter als alleiniger Kennwert ermittelt wird. Sie vertreten das Ein-Faktoren-Modell. (Binet & Simon 1905).

Thurstone repräsentiert im Gegensatz zu Spearmans Zwei-Faktoren-Modell eine Sieben-Faktoren-Theorie, welche auf den Elementen Wortverständnis, Wortflüssigkeit, schlussfolgerndes Denken, Auffassungsgeschwindigkeit, Rechenfertigkeit, Merkfähigkeit und räumliches Vorstellungsvermögen basiert. Die Existenz eines Generalfaktors wird bei diesem Primärfaktorenmodell verneint, wohingegen sieben selbstständige Intelligenzbereiche definiert werden (Thurstone 1938; Thurstone & Thurstone 1941). Durch die Methode der multiplen Faktorenanalyse suchte Thurstone aus den Interkorrelationen der Intelligenztests eine minimale Anzahl unabhängiger Faktoren (Amelang & Bartussek 2001).

Es gibt verschiedene Vertreter, welche die Existenz eines g-Faktors bestätigen (Cattell 1971; Eysenck 1979), wohingegen andere die Theorie der Gruppenfaktoren von Thurstone bekräftigen (Pawlik 1966). Der Widerspruch dieser beiden Theorien von Spearman und Thurstone führte zur Entwicklung der hierarchischen Modelle von Cattell und Vernon.

In Cattells hierarchischem System (Abb. 2, S. 8) ist die Unterscheidung von fluider und kristalliner Intelligenz von zentraler Bedeutung. Die fluide Intelligenz (g_f) wird hierbei als Fähigkeit beschrieben, neuen Situationen oder Problemen gerecht zu werden, ohne dass dafür in großem Umfang frühere Lernerfahrungen nötig sind, während die kristalline Intelligenz (g_c) kognitive Fähigkeiten umfasst, in denen sich die kumulierenden Effekte vorangegangenen Lernens verfestigt haben (Cattell 1963; Cattell 1971). Kristalline Intelligenz (g_c) repräsentiert Faktenwissen im Bildungsbereich, wobei sich die Messung von g_c nicht substantiell von der Messung von sieben Primärfaktoren Thurstones unterscheidet. G_f subsumiert eine Vielzahl traditioneller Fähigkeitsmaße und ist mit Spearmans *g* gleichzusetzen (Amelang & Bartussek 2001).

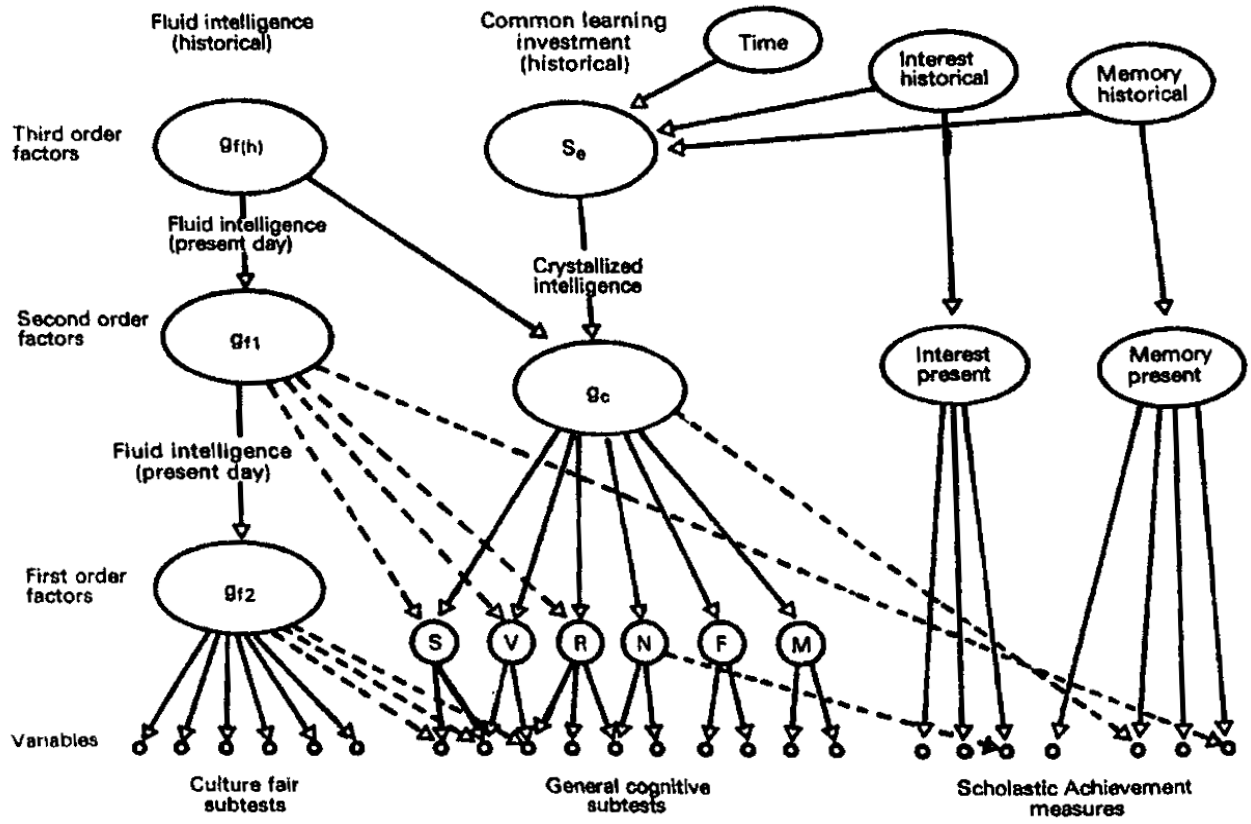


Abb. 2: Cattells Intelligenz-Modell: Pfeile veranschaulichen die Richtung einer Wirkung (durchgezogene Linien stehen für stärkeren Einfluss S_e=schulische und erzieherische Erfahrungen) (Amelang & Bartussek 2001).

Das Modell Vernons legt eine hierarchische Ordnung von Intelligenzfaktoren in vier Ebenen fest (Abb. 3, S. 9). Dabei wird Ebene I durch den g-Faktor repräsentiert, welcher an der Spitze der Hierarchie steht. Die Allgemeinheit der Faktoren verringert sich mit einem Sinken in der Hierarchie. Alle weiteren Fähigkeiten leiten sich daraus ab. Auf Ebene II eines *„major group factors“* werden v:ed (*verbal-education*) und k:m (*spatial and motor abilities*) festgelegt. *„minor group factors“* auf der III. Ebene sind diesen größeren Gruppenfaktoren jeweils zugeordnet. Sie spiegeln einen spezifischen Fähigkeitsbereich (z. B. motorische, literarische, linguistische, mathematische Fertigkeiten oder räumliches Vorstellungsvermögen) wider. Diesen untergeordnet, auf der Ebene IV, befinden sich nur noch die den betreffenden Test kennzeichnenden Faktoren (Vernon 1950; Vernon 1965). Das Modell veranschaulicht, dass die Faktoren nicht vollständig voneinander unabhängig sind, so wie es ursprünglich Thurstones Theorie proklamierte. Es kann in diesem System ein starker g-Faktor mit untergeordneten Gruppenfaktoren hervorgehoben werden, aber es können ebenso Gruppenfaktoren mit geringerer Berücksichtigung von *g* herausgestellt werden (Amelang & Bartussek 2001).

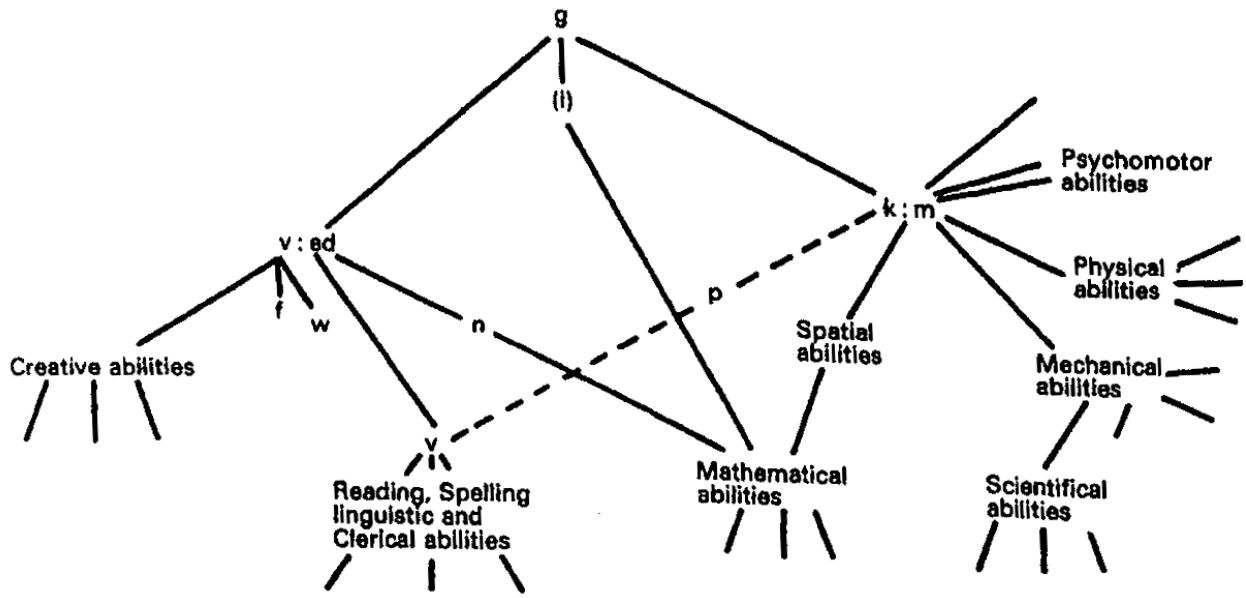


Abb. 3: Vernons hierarchisches Intelligenz-Modell (Amelang & Bartussek 2001).

Wechsler repräsentiert ein hierarchisches Strukturmodell in drei Ebenen mit der allgemeinen Intelligenz *g* an der Spitze (Tewes 1994). Die allgemeine Intelligenz spielt nach seiner Auffassung eine herausragende Rolle, welche sich in verbale und Handlungsintelligenz aufteilt (Abb. 4). Verbale und praktische Intelligenz setzen sich aus mehreren speziellen Fähigkeiten zusammen (Conrad 1983).

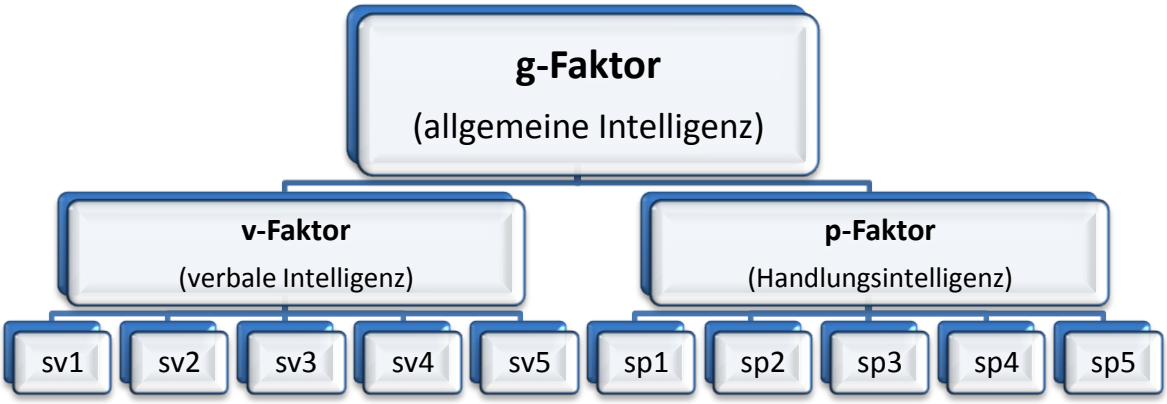


Abb. 4: Intelligenzstrukturmodell nach Wechsler.

Guilford nimmt in seinem Modell den Blickwinkel der Informationsverarbeitung ein. Bei diesem dreidimensionalen Matrixmodell existieren 120 Faktoren ohne hierarchische Struktur und ohne Generalfaktor (Guilford 1967). Guilford charakterisiert drei Eigenschaften geistiger Aufgaben: den Inhalt, die Operation und das Produkt. Hierbei repräsentiert der Inhalt die Art der gestellten Aufgabe (vier Bereiche: figural, symbolisch, semantisch und verhaltensmäßig).
Die Operation ist der dadurch ausgelöste Vorgang (fünf Vorgänge: Erkenntnisvermögen, Gedächtnis, divergente Produktion, konvergente Produktion und Evaluation). Schließlich erfolgt die Verarbeitung zu sechs Punkten: Einheit, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformationen und Implikationen. Dabei ergeben sämtliche Kombinationsmöglichkeiten der drei Bereiche eine Anzahl von 120 (4 x 5 x 6) Fähigkeiten (Primärfaktoren), welche voneinander unabhängig sind. Die Basis für den Entwurf des Modells ist theoretischer Art und fast ohne Datenerhebung. Eine Unabhängigkeit von 120 Faktoren nachzuweisen, ist wegen eines nicht realisierbaren Aufwands an Testzeit und Versuchspersonen praktisch nicht möglich (Undheim & Horn 1977), wissenschaftlich kann dieses Modell somit nicht bestätigt werden (Carroll 1993).

Beim Berliner Intelligenzstrukturmodell werden zwei Ebenen unterschieden: Zu den kognitiven Operationen gehören Merkfähigkeit, Einfallsreichtum, Bearbeitungsgeschwindigkeit und Verarbeitungskapazität, was vornehmlich die Fähigkeit zum schlussfolgernden Denken darstellt. Die Inhalte umfassen figural-bildhaftes Denken, sprachgebundenes Denken und eine generelle mathematische Fähigkeit, die Jäger u. a. als numerisches (zahlengebundenes) Denken bezeichnen. Operative und inhaltsgebundene Fähigkeitskonstrukte interkorrelieren positiv und ermöglichen so die Extraktion eines Faktors, der die allgemeine kognitive Fähigkeit repräsentiert. Letztere wird als „Allgemeine Intelligenz“ bezeichnet (Jäger et al. 1997). Dieses System vereint Elemente aus den Systemen von Spearman, Thurstone und Guilford. Es werden im Unterschied zu Guilfords Modell jedoch keine unabhängigen Faktoren definiert, sondern es sind multifaktoriell bedingte Leistungen (Amelang & Bartussek 2001).
Abbildung 5 (S. 11) zeigt das Konzept des Berliner Intelligenz-Strukturmodells sowie eine mögliche Modellspezifikation davon:

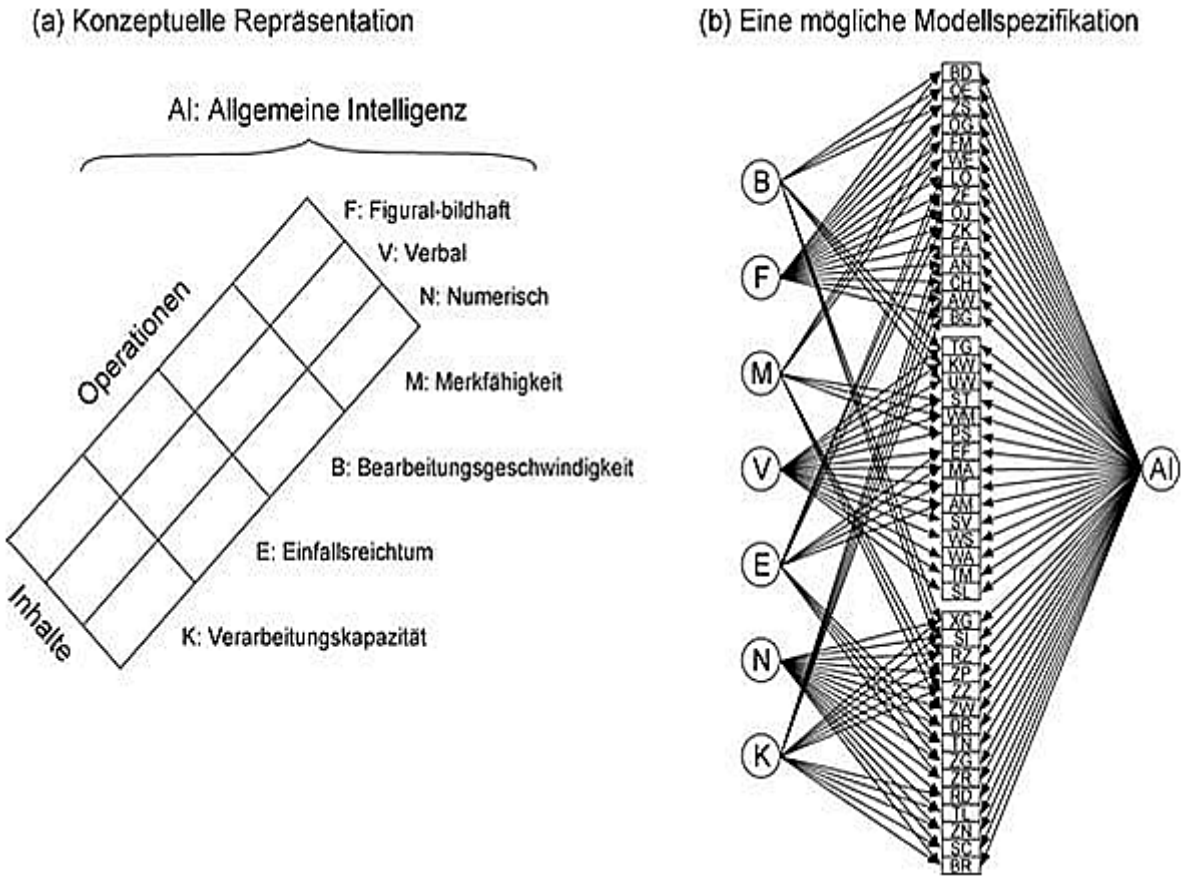


Abb. 2: Das Berliner Intelligenzstrukturmodell (nach Brunner und Süß 2005).

2.1.2 Die pluralistischen Konzeptionen der Intelligenz

Unter dem Begriff Intelligenz wird bei den pluralistischen Konzeptionen eine große Anzahl menschlicher Fähigkeiten zusammengefasst, wobei das Spektrum menschlicher Intelligenzen möglichst vollständig abgebildet werden soll (Stern & Guthke 2001).

Im triarchischen (dreiteiligen) Intelligenzmodell von Sternberg existieren die komponentielle, erfahrungsbasierte und kontextuelle Intelligenz (Sternberg 1985).
Durch die Komponenten (mentale Prozesse), die dem Denken und Problemlösen zugrunde liegen, wird die komponentielle Intelligenz definiert.
Erfahrungsbasierte Intelligenz kommt beim Umgang mit neuen Aufgaben bzw. mit Routineaufgaben zum Einsatz.

Dagegen beinhaltet die kontextuelle Intelligenz folgende Fähigkeiten: Anpassung des Individuums an neue und veränderte Umstände, Identifikation geeigneter Umstände und bedarfsgerechte Gestaltung der Umwelt (soziokultureller Kontext) (Gerrig & Zimbardo 2008).

Laut Howard Gardner gibt es acht verschiedene Typen von Intelligenz: logisch-mathematische Intelligenz, linguistische Intelligenz, naturalistische Intelligenz, musikalische Intelligenz, räumliche Intelligenz, körperlich-kinästhetische Intelligenz, interpersonale Intelligenz und intrapersonale Intelligenz (Gardner 1983) (Tab. 3). Einige dieser Intelligenzformen werden in den traditionellen Intelligenzmodellen der Strukturtheorien nicht miteinbezogen.

Tab. 3: Gardners acht Intelligenzen (Gardner 1983; Gerrig & Zimbardo 2008).

Intelligenzform	Berufsbilder	Merkmale
Logisch-mathematische	Wissenschaftler, Mathematiker	-Vorliebe/Fähigkeit zur Untersuchung logischer und numerischer Sequenzen -Fähigkeit zur Analyse langer Argumentationsketten
Linguistische	Dichter, Journalist	-Vorliebe für Laute, Rhythmen und Bedeutungen von Wörtern -Sprachinteresse
Naturalistische	Biologe, Umweltforscher	-Gespür für die Unterschiede zwischen verschiedenen Spezies -Fähigkeit im diskreten Umgang mit Lebewesen
Musikalische	Komponist, Violinist	-Fähigkeit/Interesse am Wahrnehmen und Schaffen von Tonmustern -Wertschätzung für die Formen musikalischen Ausdrucks
Räumliche	Steuermann, Bildhauer	-Zurechtfinden im Raum -Formenbildung und -veränderung sowie Gebrauch mentaler Bilder
Körperlich-kinästhetische	Tänzer, Athlet	-Fertigkeit der motorischen Bewegung und Koordination -Fähigkeit zum geschickten Umgang mit Objekten
Interpersonale	Therapeut, Verkäufer	-Erkennen von Stimmungen, Temperamenten, Motiven und Sehnsüchten anderer Menschen
Intrapersonale	Person mit detailliertem und zutreffendem Wissen über sich selbst	-Verstehen des eigenen Selbst -Entwicklung eines Identitätsbewusstseins -Wissen über die eigenen Stärken, Intelligenzen, Sehnsüchte und Schwächen

2.1.3 Messungen der Intelligenz

1897 begannen Binet und Simon mit der Quantifizierung der Intelligenz. Sie entwarfen Tests, um Schulkinder nach ihrer Leistungsfähigkeit einstufen zu können. Das Prinzip der Binet-Skala

besteht aus der Feststellung gradueller Differenzen der Intelligenz und der hierarchischen Klassifikation der Intelligenz mittels eines Stufentests. Dabei werden mehrere Aufgaben nach ihrem Schwierigkeitsgrad aufgeteilt, wobei die leichtesten Aufgaben dem niedrigsten und die schwersten Aufgaben dem höchsten Niveau entsprechen. Mit Hilfe der durchschnittlichen Leistung der jeweiligen Altersstufen wurden die einzelnen Werte der Kinder als über-, unter- oder durchschnittlich bewertet. Das Konzept des Intelligenzalters kam bei der Berechnung der Testergebnisse zur Anwendung. Dabei korreliert das dem Lebensalter entsprechende Intelligenzalter mit der Lösung einer bestimmten Anzahl von Aufgaben. Erhöht sich das Intelligenzalter um nur ein Jahr, so kommt dies der zusätzlichen Lösung von fünf Aufgaben gleich. Je nach geistiger Entwicklung kann das Intelligenzalter ober- oder unterhalb des Lebensalters liegen (Amelang & Bartussek 1990), wobei die Unterschiede zwischen Intelligenzalter und Lebensalter auf verschiedenen Altersstufen unterschiedlich bedeutend sind. Ein Entwicklungsrückstand von einem Jahr ist bei einem kleinen Kind viel gravierender als bei einem Jugendlichen (Toga & Thompson 2005).

William Stern (1912) definierte den klassischen Intelligenzquotienten (IQ) als Intelligenzalter geteilt durch Lebensalter multipliziert mit 100, basierend auf den Untersuchungen von Binet.
Somit bedeutet ein Intelligenzquotient von 100 eine dem Altersdurchschnitt entsprechende Leistung (Toga & Thompson 2005). Es wird dadurch ein allgemein vergleichbarer Wert gewonnen. Ein Stagnieren der Intelligenzleistung über Jahre ist jedoch nicht möglich. Das Intelligenzalter steigt nicht kontinuierlich im Vergleich zum Lebensalter und daher sind Intelligenzquotienten älterer Menschen hiermit nicht bestimmbar (Amelang & Bartussek 2001).

Intelligenzquotient = (Intelligenzalter : Lebensalter) x 100

Berechnung des Intelligenzquotienten nach Stern

Durch die Einführung des Abweichungs-Intelligenzquotienten von David Wechsler (1958) konnte eine grundlegende Änderung in der Berechnung der individuellen Intelligenzwerte erreicht werden. Diese bis heute gängigste Methode der Intelligenzmessung ermöglicht die Anwendung eines allgemeinen Intelligenztests, der auch Erwachsene einschließt. Erwachsene

Probanden werden mit ihren Altersgenossen verglichen und für Erwachsene und Kinder werden die Durchschnittswerte und Standardabweichungen über die Altersstufen hinweg konstant gehalten (Groffmann 1983). Es besteht bei den zu erzielenden Rohpunktwerten für einen bestimmten IQ-Wert eine Altersabhängigkeit. Je älter ein Proband ist, desto weniger Rohpunktwerte sind für einen bestimmten Intelligenzquotienten zu erreichen. Bei dem beschriebenen Intelligenzquotienten wird eine proportionale Korrelation zwischen Intelligenzleistung und Lebensalter vorausgesetzt.

Wechsler publizierte 1939 in den USA einen Intelligenztest, die sog. *Wechsler-Bellevue-Intelligence-Scale*. 1955 veröffentlichte er die *Wechsler-Adult-Intelligence-Scale* (WAIS) und 1981 deren Revision (WAIS-R). Ein Jahr nach der Publikation des WAIS wurde die deutsche Fassung von Hardesty und Laubner, der Hamburg-Wechsler-Inteligenztest für Erwachsene (HAWIE), veröffentlicht. Der HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) ist nach der WAIS-R ausgelegt und als Standardtest für die allgemeine Intelligenz anzusehen (Tewes 1994). Er gilt als das in Deutschland meistbenutzte Testverfahren (Steck 1997) und ist ein Intelligenztest für die Individualdiagnostik vom 16. bis 74. Lebensjahr (Tewes 1994). Die nächste Revision war die 1997 in den USA herausgegebene *Wechsler Adult Intelligence Scale-III* (WAIS-III) (Wechsler 1997), worauf 2006 die deutsche Version mit dem HAWIE-III folgte (Blöink 2006). Für Kinder wurden in Anlehnung an entsprechende amerikanische Ausgaben separate Tests entwickelt, wie der HAWIK-III (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder-III) oder der HAWIVA (Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter) (Zimbardo & Gerrig 2004). IQ-Werte sind als valide Prädikatoren für schulische Leistungen, Erfolg an der Universität und den beruflichen Status anzusehen (Brody 1997; Gottfredson 1997). IQ-Tests existieren in den verschiedensten Formen, aber sie beinhalten typischerweise dreidimensionale Vorstellungskraft, sowie schlussfolgernde, semantische und symbolische Urteilsfähigkeit (Toga & Thompson 2005). David Wechsler ging davon aus, dass die Intelligenz in der Bevölkerung normalverteilt ist. Die Verteilung der Testwerte erfolgt nach der Gaußschen Glockenkurve. „Durchschnittliche Intelligenz“ ist bei einem Wert von 100 festgelegt (Abb. 3, S. 15).

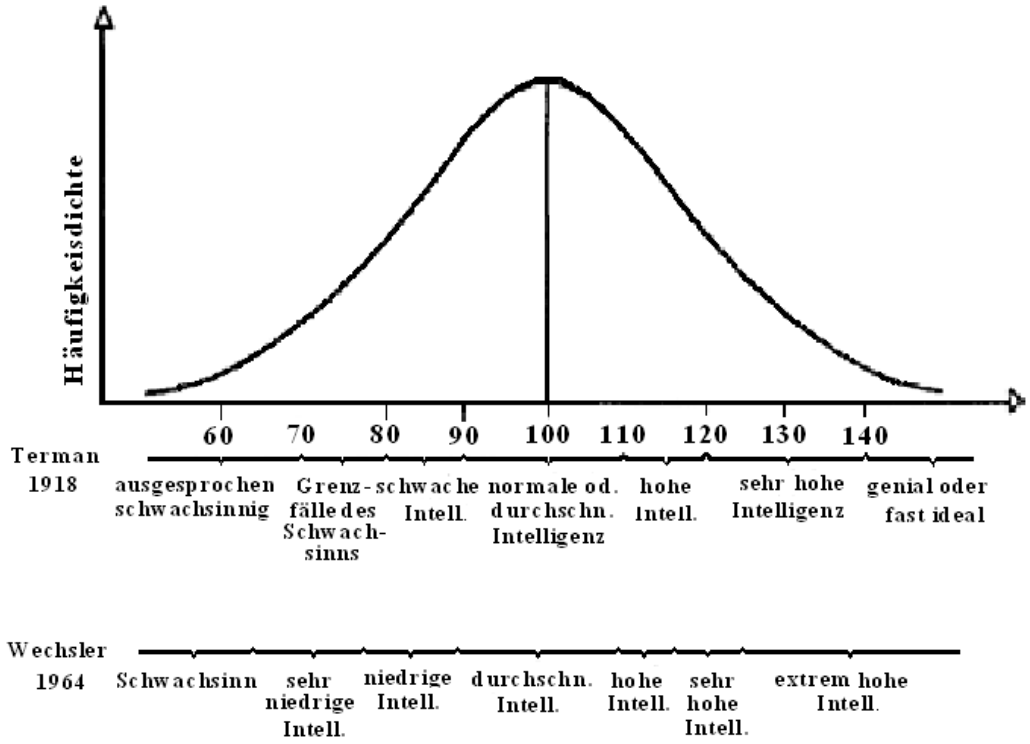


Abb. 3: IQ-Wert-Verteilung nach der Gaußschen Glockenkurve (modifiziert nach Amelang & Bartussek 1990).

2.2 Der Zusammenhang zwischen Genetik und Intelligenz

Um herauszufinden, inwieweit Intelligenz vererbt werden kann, wird die Ähnlichkeit von IQ-Werten innerhalb von Familien untersucht. Dabei muss die Ingerenz gemeinsamer Gene und Umwelteinflüsse berücksichtigt werden. Je ähnlicher sich zwei Menschen in genetischer Hinsicht sind, desto stärker ähneln sich auch ihre IQ-Werte, was durch ein gemeinsames Aufwachsen noch intensiviert wird.

Es wurde bereits in diversen Studien der Zusammenhang zwischen Kognition und Intelligenz untersucht. Die Präsenz genetischer Einflüsse bei *g* ist gut erforscht und die verschiedenen Studien konvergieren bei einer Erblichkeit zwischen 0.50 und 0.80 (Bouchard 1998; Bouchard & McGue 2003; Plomin & Petrill 1997; Posthuma et al. 2001). Individuelle Unterschiede bei den Funktionen des Arbeitsgedächtnisses (speichern & ausführen) sind mit einer Erblichkeit von 43-49 % ebenso signifikant genetisch beeinflusst (Ando et al. 2001).

Im Laufe des Lebens nimmt die Heritabilität von *g* zu. Sie steigt nahezu linear von der Kindheit (20 %) über das Erwachsenenalter (40 %) bis in das Seniorenalter (60 %) an (Mc Clearn et al.

1997). Eine Erklärung für diese altersbezogenen Veränderungen sind Gen-Umwelt-Korrelationen. Die Intelligenz von Kindern wird durch die Umwelt stark beeinflusst. Mit steigendem Alter reflektiert der Phänotyp den Genotyp deutlicher (Gray & Thompson 2004).

2.2.1 Genetik mit Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien

Etwa die Hälfte der Varianz in den allgemein kognitiven Fähigkeiten sind mit Hilfe von Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien durch die Genetik zu erklären (Boomsma 1993; Bouchard & McGue 1981; Devlin et al. 1997; McClearn et al. 1997; Plomin et al. 1999).
Erblichkeitsschätzungen sind statistische Schätzungen zwischen Individuen unterschiedlicher genetischer Verwandtschaft (Zimbardo & Gerrig 2004).

2.2.1.1 Zwillingsstudien

Eine wichtige Methode, um genetische Einflüsse auf Kognition zu testen, sind Zwillingsstudien. Sie vergleichen die Konkordanz monozygoter Zwillinge mit nahezu vollständig genetischer Identität mit der von zweieiigen Zwillingen, die nur ca. 50 % ihrer Gene gemeinsam haben (Evans et al. 2002).
Die durchschnittliche Korrelation in Bezug auf *g* beträgt bei zweieiigen, zusammen aufgewachsenen Zwillingen 0,6 und bei eineiigen, zusammen aufgewachsenen Zwilligen 0,86. Durch Verdoppelung der Differenz zwischen monozygoten und dizygoten Korrelationen wird eine Erblichkeitsschätzung von 52 % erreicht (Loehlin et al. 1989; Bouchard et al. 1990; Bartfai et al. 1991; Plomin et al. 2001).
Bei der SATSA-Studie (*Swedish Adoption-Twin Study of Aging*) wurden genetische Einflussfaktoren auf die Intelligenz untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass der Effekt, der durch eine geteilte Umwelt hervorgerufen wird, sehr gering ist und dass die Genetik in Bezug auf Intelligenz eine entscheidende Rolle zu spielen scheint (Pedersen et al. 1991; Pedersen et al. 1992). Eine weitere bedeutende Zwillingsstudie war die MISTRA-Studie (*Minnesota Study of Twins Reared Apart*) von 1979. Hier konnte eine Erblichkeit des IQ von 70 % eruiert werden (Bouchard et al. 1990).

2.2.1.2 Familienstudien

Der Grad der Verwandtschaft ist für die Ähnlichkeit von Intelligenz-Testwerten von großer Bedeutung. So beträgt der Koeffizient für Geschwister, also Verwandte zweiten Grades, 0,47.

Vermutlich spielen bei dieser eher moderaten Korrelation teilweise die weitgehend identischen Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle. Zwischen Eltern und Kindern ist der Koeffizient mit 0,43 etwas niedriger (Plomin & Craig 2001).
Während für Verwandte zweiten Grades, beispielsweise Großeltern und Enkel, der Koeffizient 0,30 entspricht, liegt für Verwandte dritten Grades, z. B. Cousins, eine Korrelation von 0,15 vor (Plomin et al. 1999).

2.2.1.3 Adoptionsstudien

Um den Einfluss von umweltbedingten Faktoren auf die Intelligenz zu konstatieren, erwiesen sich Adoptionsstudien als geeignet. Kinder, die nicht bei ihren leiblichen Eltern aufwuchsen, haben im Vergleich zu ihren Geschwistern, die bei ihren biologischen Eltern aufwuchsen, zwar ähnliche Erbanlagen, sind jedoch anderen Umweltfaktoren ausgesetzt. Es wurde eine Korrelation bezüglich der allgemeinen Intelligenz von 0,24 für Kinder, die durch eine Adoption getrennt wurden, und ihren leibliche Eltern festgestellt. Auch für getrennt aufgewachsene, genetisch verwandte Geschwister zeigte sich dieselbe Korrelation. Die IQ-Werte von Kindern biologischer Eltern mit unterdurchschnittlicher Intelligenz stiegen an, wenn diese bei Adoptiveltern mit überdurchschnittlichem IQ aufwuchsen (Plomin et al. 1999). Hierbei ist anzumerken, dass der genetische Einfluss auf die Intelligenz im Kindesalter größer ist als im Erwachsenenalter (McClearn et al. 1997).
Es konnte gezeigt werden, dass der Einfluss von Umweltfaktoren bei mittellosen Familien bis zu 60 % beträgt und damit deutlicher hervortritt als bei Familien mit höherem sozioökonomischem Niveau (Turkheimer et al. 2003; Rowe et al. 1999).

2.2.2 Molekulargenetik als Mittel zur Identifikation von Suszeptibilitätsgenen

Durch die zuvor beschriebenen Studien konnte eine Korrelation zwischen Genetik und kognitiven Fähigkeiten festgestellt werden. Auf molekulargenetischer Ebene ist es Ziel der Verhaltensgenetik, sogenannte Kandidatengene, welche die Intelligenz beeinflussen, zu identifizieren und anschließend zu untersuchen (Goldberg & Weinberger 2004). Alle Menschen weisen eine gemeinsame genetische Identität von ca. 99,9 % auf, wobei ihre Unterschiedlichkeit auf etwa drei Millionen Variationen einzelner Basenpaare, sogenannten Polymorphismen, beruht. Meist liegen diese in Introns und anderen DNA-Regionen, welche nicht in messenger-

Ribonukleinsäure (m-RNA) transkribiert werden. Es werden lediglich 2 % der DNA-Sequenz des menschlichen Genoms in eine Polypeptidkette übersetzt (Lander et al. 2001; Venter et al. 2001). Das menschliche Genom umfasst etwa 20.000-30.000 Gene (International Human Genome Sequencing Consortium 2004; Roest Crollius et al. 2000; Slagboom & Meulenbelt 2002), wovon ca. 40 % im Gehirn exprimiert werden (de Geus et al. 2001).
Single Nucleotide Polymorphisms, sog. SNPs, sind variable Elemente des Genoms und stellen eine Änderung in diesem durch einen einzigen Basenaustausch dar (Guttmacher et al. 2002). Die genetische Heterogenität resultiert zu ca. 90 % durch diese SNPs, wobei diese in verschiedenen ethnischen Gruppen mit unterschiedlicher Häufigkeit vorkommen (Serpina et al. 2005). In der Molekulargenetik gibt es Möglichkeiten, um komplexe Verhaltensweisen und deren Zusammenhang mit genetischen Einflüssen herauszufinden: Untersuchungen des gesamten Genoms durch Kopplungsstudien (sog. *Linkage studies*) oder Untersuchungen von bestimmten Genen in Assoziationsstudien (de Geus et al 2001). Beide Strategien dienen der Untersuchung von Suszeptibilitätsgenen.

2.2.2.1 Kopplungsstudien

Linkage-Analysen werden im Rahmen von Familienstudien zur Identifikation chromosomaler Regionen mit prädisponierenden Genen durchgeführt. Somit wird überprüft, ob ein Markerallel und ein Phänotyp gemeinsam vererbt werden. Die Grundlage solcher Studien ist die Abhängigkeit des Auftretens eines Merkmals von einem DNA-Marker (Plomin et al. 1999). Wenn ein DNA-Marker in der gleichen chromosomalen Region wie ein Gen, das ein Verhaltensmerkmal beeinflusst, liegt, dann treten Marker und Verhaltensmerkmal nicht unabhängig voneinander auf. Dies wird als Kopplung bezeichnet. Je näher eine dem entsprechenden Phänotyp zugrunde liegende DNA-Sequenz und ein Marker auf einem Chromosom zusammen liegen, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese voneinander getrennt werden. Diese Studien werden an miteinander verwandten Personen durchgeführt (Vink et al. 2002).

2.2.2.2 Assoziationsstudien

Assoziationsstudien besitzen genug Sensitivität, um auch geringe Gendefekte aufzudecken. Sie eruieren den Zusammenhang zwischen Allelen bestimmter Gene und gewissen Phänotypen (hier

Kognition). Meist wird eine Patientenstichprobe mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Wenn die Häufigkeit eines Allels zwischen Merkmalsträgern bzw. Patienten und Nichtmerkmalsträgern bzw. „Gesunden“ variiert, dann besteht eine Assoziation zwischen einem Gen und einem Merkmal bzw. einer Krankheit (Böddecker et al. 2000). Ist ein einzelnes Allel statistisch mit der Variation bei einem quantitativen Phänotyp (hier dem IQ) assoziiert, dann ist das Erscheinungsbild zumindest teilweise auf das entsprechende Gen zurückzuführen (Goldberg et al. 2004).

Es existieren bereits Assoziationsstudien zum Thema Intelligenz, welche sich beispielsweise mit dem Prion-Protein (Rujescu et al. 2003) oder dem Protein SNAP-25 (Gosso et al. 2008), mit Neurotransmittersystemen und Rezeptoren des Nervensystems (Gosso et al. 2006a, Gosso et al. 2007; Rujescu et al. 2009) befassen, wobei ein Einfluss auf kognitive Fähigkeiten durch genetische Variationen der für sie codierenden Gene nachgewiesen wurde.
Da das glutamaterge System das wichtigste exzitatorische Neurotransmittersystem im ZNS darstellt und modulierenden Einfluss auf viele andere Neurotransmittersysteme hat (Römer et al. 2003), wäre es auch denkbar, dass Polymorphismen innerhalb von Genen, die für dieses System von Bedeutung sind, Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten haben könnten.

2.3 Das glutamaterge System

Kognitive Fähigkeiten können auf verschiedene Art und Weise von Genprodukten bestimmter Gene beeinflusst werden, z. B. durch Modulation von Rezeptoren oder Neurotransmittern. Das wichtigste Signalübertragungssystem im Gehirn stellen Neurotransmitter und Neurotransmitter-gesteuerte Ionenkanäle (Rezeptoren) dar (Greenwood et al. 2003).

2.3.1 Glutamat als exzitatorischer Neurotransmitter

Im Gehirn von Säugetieren gibt es exzitatorische und inhibitorische Systeme. Die Aminosäure Glutamat ($C_5H_9NO_4$) ist der bedeutenste exzitatorische Neurotransmitter im Zentralnervensystem (Möller et al. 2007). Etwa 70 % der im Gehirn lokalisierten präsynaptischen Nervenendigungen setzen Glutamat frei (Seeburg et al. 2006). Die Wirkungsweise von Glutamat ist ebenso vielfältig wie es die molekularen Strukturen der durch Glutamat aktivierbaren Rezeptoren sind. Das

glutamaterge System nimmt modulierenden Einfluss auf viele Neurotransmittersysteme. Zudem spielt Glutamat in wichtigen zentralnervösen Prozessen wie der hippocampalen Langzeitpotenzierung, einem zellulären Modell für Lernen und Gedächtnis, und der zentralen Sensibilisierung für Schmerzreize im Hinterhorn des Rückenmarks eine eminente Rolle, die insbesondere über den NMDA-Rezeptor vermittelt wird. Die Bedeutung von Glutamat geht über seine Wirkung als Neurotransmitter hinaus. So entfaltet es zumindest in bestimmten Entwicklungsphasen des ZNS auch eine neurotrophische Wirkung. Die über den NMDA-Rezeptor vermittelte Exzitotoxizität von Glutamat ist als gemeinsame Endstrecke des akuten wie auch des chronischen Nervenzelluntergangs von Bedeutung in Hinblick auf zahlreiche akute neurologische, neurodegenerative und neurometabolische Erkrankungen (Römer et al. 2003).

2.3.2 Glutamatrezeptoren

Glutamatrezeptoren werden in metabotrope (G-Proteingekoppelte) Rezeptoren, welche sieben transmembranäre Domänen besitzen, und ionotrope Rezeptoren mit drei transmembranären und einer membranären Domäne, welche direkt Ionenkanäle steuern, unterteilt. Letztere werden wiederum in *Kainat*- (2-[2-Carboxy-4-(2-propenyl)pyrrolidin-3-yl]acetat-), *AMPA*- (*α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure)* und *NMDA*- *(N-methyl-D-aspartat)*-Rezeptoren aufgegliedert und stellen ligandengesteuerte Ionenkanäle dar. NMDA-Rezeptoren zählen zu den sog. exzitatorischen Aminosäurerezeptoren und kommen ubiquitär im Zentralnervensystem vor.

2.3.3 Aufbau des NMDA-Rezeptors

Der NMDA-Rezeptor ist ein aus NR1- und NR2-Untereinheiten aufgebautes hetero-oligomeres Membranprotein, wobei der N-Terminus der Rezeptoruntereinheit extrazellulär angeordnet und an der Ligandenbindung beteiligt ist und der Carboxy-Terminus intrazellulär lokalisiert und für die synaptische Verankerung des Rezeptors sowie zelluläre Signaltransduktionsprozesse eine Rolle spielt (Hirai et al. 1996). Vier hydrophobe Segmente (M1-M4) verankern das Protein in der Membran. Dabei bilden die Regionen M1, M3 und M4 Transmembranregionen aus, während das Segment M2 eine kanalbildende *„Loop“*-Struktur formt (Hollmann et al. 1994) (Abb. 4, S. 21). Die NR2-Untereinheit wird in weitere 4 Sektionen eingeteilt: NR2A-NR2D. Die Mehrzahl der NMDA-Rezeptoren in erregenden Synapsen von glutamatergen Vorderhirnneuronen enthalten

NR1- und NR2A- und/oder NR2B-Untereinheiten. NR1 und NR2B sind schon während der Embryonalentwicklung in Nervenzellen vorhanden, NR2A wird erst während der ersten Wochen nach der Geburt in steigendem Maße zugeschaltet (Seeburg et al. 2006). Durch die Analyse von Mäusen, welche durch Geninsertion („*knock-in*“) veränderte NMDA-Rezeptoruntereinheiten exprimierten, wurde die Bedeutung der carboxy-terminalen Region der NR2-Untereinheit für die Funktion des NMDA-Rezeptors deutlich (Sprengel et al. 1998). Dabei stellte sich heraus, dass NMDA-Rezeptoren mit verkürzter C-terminaler Domäne zwar funktionelle, synaptisch lokalisierte Ionenkanäle bilden, aber die Mutation dennoch letal für die Mäuse ist. Daraus kann gefolgert werden, dass Funktionen, die über die Rolle von Glutamatrezeptoren als Ionenkanäle hinausgehen, an diese Domänen gekoppelt sind.

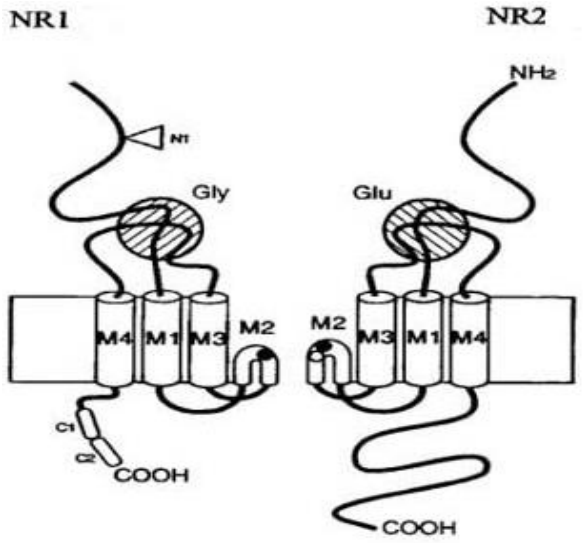


Abb. 4: Darstellung des NMDA-Rezeptors. Links ist die NR1-, rechts die NR2-Untereinheit mit den jeweiligen Transmebranregionen M1, M3 und M4 sowie den „*Loop*“- Strukturen M2 veranschaulicht (Liang 2004).

2.3.4 Die Aktivierung des NMDA-Rezeptors

Die Aktivierung des Ionenkanals durch das Binden von Glutamat führt zu einer Depolarisierung der postsynaptischen Membran. Dabei ist die Durchlässigkeit des NMDA-Rezeptors für Ca^{2+}-Ionen um das zehnfache höher als für Na^{+}-Ionen. Der durch NMDA-Rezeptoren vermittelte zeitlich begrenzte Anstieg von Ca^{2+} in postsynaptischen Kompartimenten ist Signalgeber für biochemische Prozesse, die zum strukturellen und funktionellen Umbau von Synapsen führen. Aus diesem Grund unterliegt die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren einem besonderen

Kontrollmechanismus in Form einer spannungsabhängigen Blockade durch Mg^{2+}: Diese ist beim Ruhepotenzial der Zelle am stärksten und verhindert, dass NMDA-Rezeptoren selbst nach Bindung von Glutamat zum Ca^{2+}-Einstrom beitragen. Die Blockade verringert sich mit Depolarisierung der Membran (Erregung der Zelle). Dieser Mechanismus bewirkt, dass NMDA-Rezeptoren Koinzidenzdetektoren darstellen, da ihre Aktivität die gleichzeitige präsynaptische Ausschüttung von Glutamat und die Depolarisierung der postsynaptischen Membran (durch Aktivierung von AMPA-Rezeptoren) benötigt (Seeburg et al. 2006).

Der NMDA-Rezeptor ist mit Proteinen der *postsynaptic density (PSD)* assoziiert und steuert u. a. durch Regulation von Calcium-Strömen unterschiedliche zelluläre Signalkaskaden. NMDA-Rezeptoren vermitteln im Vergleich zu AMPA-Rezeptoren eine langsamere postsynaptische Stromkomponente, deren Dauer einige hundert Millisekunden beträgt und für synaptische Verschaltungen verhältnismäßig lange andauert. Die Calcium-Permeabilität von NMDA-Rezeptoren ist um das 50-fache höher als die von AMPA-Rezeptoren. Es wird vermutet, dass die Leitfähigkeit des NMDA-Rezeptors eines der wesentlichen Elemente für die Induktion synaptischer Plastizität und einen wichtigen Mechanismus für Lernen und Gedächtnis darstellt. Der Calcium-Einstrom durch den NMDA-Rezeptor führt zu einer Steigerung der Expression der Calcium/Calmodulin-abhängigen Proteinkinase IIα (CaMKIIα), während die Expression der β-Untereinheit der CaMKII durch eine Blockade des AMPA-Rezeptors ausgelöst wird, was eine Steigerung der Konzentration an CaMKII in der *postsynaptic density* zur Folge hat (Thiagarajan et al. 2002).

2.3.5 Bedeutung des NMDA-Rezeptors in Bezug auf Kognition und neurologische Erkrankungen

Die Untereinheiten NR2A und NR2B spielen eine wichtige Rolle in Bezug auf Langzeitpotenzierung in der CA1-Region des Hippocampus und kortikalen Bereichen (Berberich et al. 2005; Weitlauf et al. 2005; Fox et al. 2006). Des Weiteren bewirkt eine Überexpression der NR2B-Untereinheit im Hippocampus einen Anstieg der Langzeitpotenzierungs-Amplitude in der CA1-Region und erhöht somit die Lernfähigkeit (Tang et al 1999).

Neben der schnellen exzitatorischen Signalübertragung ist der NMDA-Rezeptor auch bei Erkrankungen des Zentralnervensystems von Bedeutung. Eine Überaktivierung führt zum nekrotischen und/oder apoptotischen Absterben von Neuronen. Daher ist die Fehlsteuerung des

NMDA-Rezeptors ursächlich an der ZNS-Schädigung beim Schlaganfall, aber auch bei weiteren Erkrankungen des ZNS, beispielsweise der Schizophrenie, beteiligt (Choi, 1988).
CaMKII phosphoryliert verschiedene Zielenzyme, wie die Untereinheiten des NMDA-Rezeptors NR2A und NR2B (Liu et al. 2006) sowie die Untereinheit GluR1 des AMPA-Rezeptors (Kennedy et al. 2000; Soderling 2001). Die NMDA-Untereinheiten NR2A und NR2B bilden mit CaMKII einen engen Komplex an der Synapse (Gardoni et al. 1998). Aufgrund der hohen Bindungsaffinität autophosphorylierter CaMKII zum zytoplasmatischen Teil der NR2B-Untereinheit (Strack et al. 1998) scheint insbesondere diese Bindungsstelle - und nicht NR2A oder NR1 - für die Autophosphorylierungs-abhängige Translokation von CaMKII verantwortlich zu sein. NR2B wird an der Stelle Ser1303 durch CaMKII *in vitro* phosphoryliert (Omkumar et al. 1996).
Die Phosphorylierung der Untereinheiten GluR1 des AMPA-Rezeptors und der Untereinheiten NR2A und NR2B des NMDA-Rezeptors durch CaMKII hat nicht nur zur Folge, dass die Rezeptoranzahl zunimmt, sondern sich auch deren Sensibilität für Glutamat erhöht, wodurch sich die postsynaptische Leitfähigkeit verstärkt (Shi et al. 1999; Liao et al. 2001; Lu et al. 2001), die einen bedeutenden Mechanismus für Lern- und Gedächtnisfunktionen darstellt (Bliss et al. 1993; Golenhofen 2000).

2.4 Der Hippocampus als zentrales Organ für Lernfähigkeit und Gedächtnisfunktionen

Das glutamaterge System spielt eine wichtige Rolle in Bezug auf die hippocampale Langzeitpotenzierung. Es hat sich gezeigt, dass diese eine Vorraussetzung für kognitive Fähigkeiten wie Lernen und Gedächtnisfunktionen ist.

2.4.1 Aufbau des Hippocampus

Unter dem Begriff Hippocampusformation werden Hippocampus, *Fimbria hippocampi*, *Gyrus dentatus* und angrenzende Rindengebiete im Bereich des *Gyrus hippocampi* zusammengefasst; sie bilden einen wesentlichen Bestandteil des limbischen Systems (Frick et al. 1992).
Phylogenetisch gesehen stellt der Hippocampus eine stark konservierte Struktur dar (Archikortex). Im histologischen Bild zeigt er eine charakteristische Schichtung. Im *Stratum*

pyramidale liegen die Zellkörper der Neurone, während das *Stratum radiatum* bzw. *Stratum oriens* von Dendritenverästelungen und Axonen gebildet wird (Johnston et al. 1996). Funktionell und morphologisch wird der Hippocampus in die Regionen CA1-4 unterteilt (Abb).

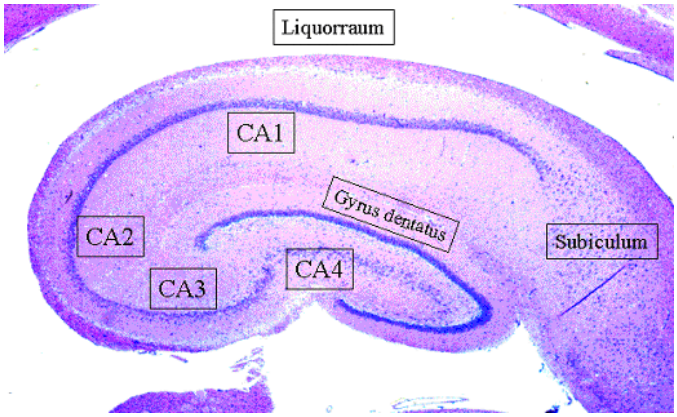


Abb. 5: Querschnitt durch den Hippocampus eines Schweines mit den Regionen des *Cornu ammonis* (CA) 1-4, *Gyrus dentatus* und *Subiculum* (Schubert 2003).

Der entorhinale Kortex (EC) erhält als Haupteingangs- und Hauptausgangsstruktur der hippocampalen Formation Afferenzen aus Assoziationsfeldern des Neokortex via parahippocampalem und perirhinalem Kortex. Die Axone der Pyamidenzellen in der CA3-Region verzweigen sich in zwei Richtungen, wobei der eine Zweig im benachbarten Feld CA1 endet und dort Synapsen mit den dendritischen *Spines* anderer Pyramidenzellen ausbildet. Der andere Zweig verläuft durch den *Fornix* zu Strukturen des basalen Vorderhirns, des Septums und der *Mamillarkörper*. Die Pyramidenzellen in der CA1-Region bilden den primären Output des Hippocampus: Sie senden Axone zu den Neuronen im *Subiculum*, deren Axone wiederum von der Hippocampusformation in den entorhinalen Kortex und über die *Fimbria hippocampi* in das basale Vorderhirn projizieren (Carlson 2004) (Abb. 6, S. 25).

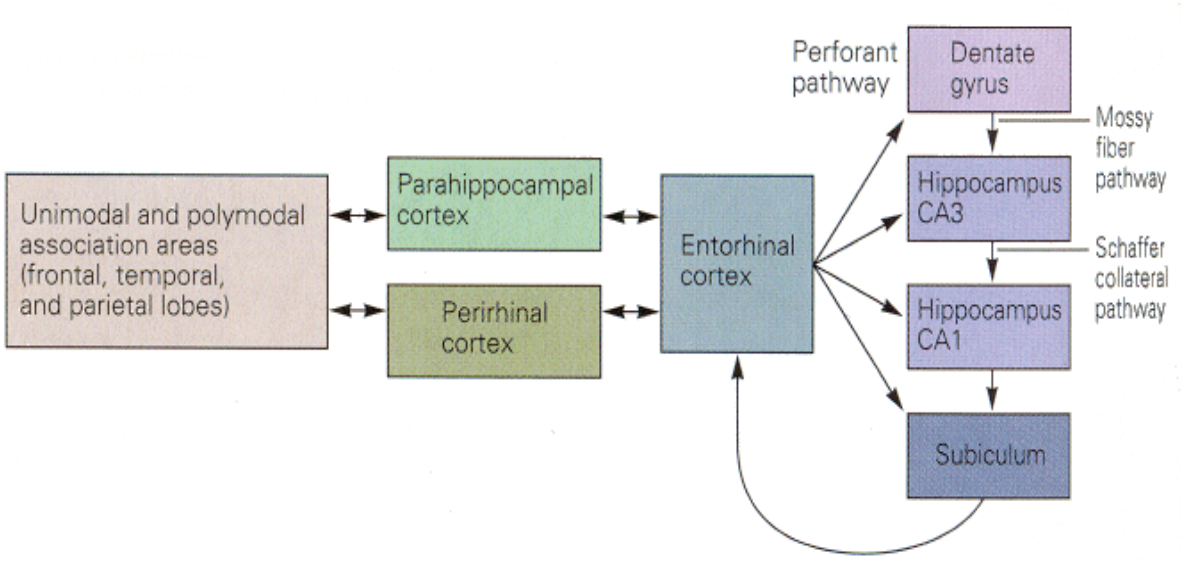


Abb. 6: Afferenzen und Efferenzen innerhalb des Hippocampus (Kandel et al 2000).

2.4.2 Funktion und Bedeutung des Hippocampus

Milner und Scoville erbrachten 1957 die ersten Hinweise auf wichtige Funktionsweisen des Hippocampus (Scoville et al. 1957; Milner et al. 1972). Dabei beschrieben sie spezifische Störungen der Gedächtnis- und Lernfunktion bei einem Patienten, bei dem Teile des Temporallappens (darunter die hippocampale Formation) wegen einer behandlungsresistenten Epilepsie entfernt wurden. Der Patient konnte bei erhaltenem Kurzzeitgedächtnis und unauffälligen übrigen kognitiven Fähigkeiten neue, deklarative Informationen nicht über längere Zeiträume speichern. Somit war er nicht fähig, neue Inhalte des Kurzzeitgedächtnisses in das Langzeitgedächtnis zu überführen. Die gleichen Defizite fanden Squire et al. bei einem Patienten, bei dem die CA1-Region des Hippocampus nach einem Herzstillstand geschädigt war (Zola-Morgan et al. 1986). Dies konnte auch in weiteren Fällen bestätigt werden (Reed et al. 1997; Rempel-Clower et al. 1996; Leonard et al. 1995).

2.4.3 Lernen und Gedächtnis

Lernen beruht auf einer Plastizität des Nervensystems, wobei sich je nach Ausmaß des funktionellen Einsatzes neue Verknüpfungen von Neuronen bilden. Lernen ist folglich mit einer Verbesserung und Verstärkung neuronaler Verknüpfungen verbunden.

Generell werden zwei Arten von Lernen unterschieden: das prozedurale und das kognitive Lernen. Das prozedurale Lernen gilt als Überbegriff für das Erlernen neuer Handlungs- und Verhaltensweisen (Verhaltensgedächtnis), wohingegen unter kognitivem Lernen das Aneignen von Wissen verstanden wird (Wissensgedächtnis).

Das Wissensgedächtnis, das auch als deklaratives oder explizites Gedächtnis bezeichnet wird, wird in Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis untergliedert, wobei die Gedächtnisfunktion vor allem mit den Assoziationsfeldern der Hirnrinde verbunden ist. Eine Konsolidierung des Gedächtnisses, d. h. die Überführung vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis, ist eng mit der Funktion des Hippocampus und anderen Teilen des limbischen Systems verknüpft. Dagegen wird das Verhaltensgedächtnis, auch als prozedurales oder impliziertes Gedächtnis benannt, mit anderen Hirnarealen (u.a. *Striatum*, Zerebellum) in Verbindung gebracht (Golenhofen 2000) (Abb. 10).

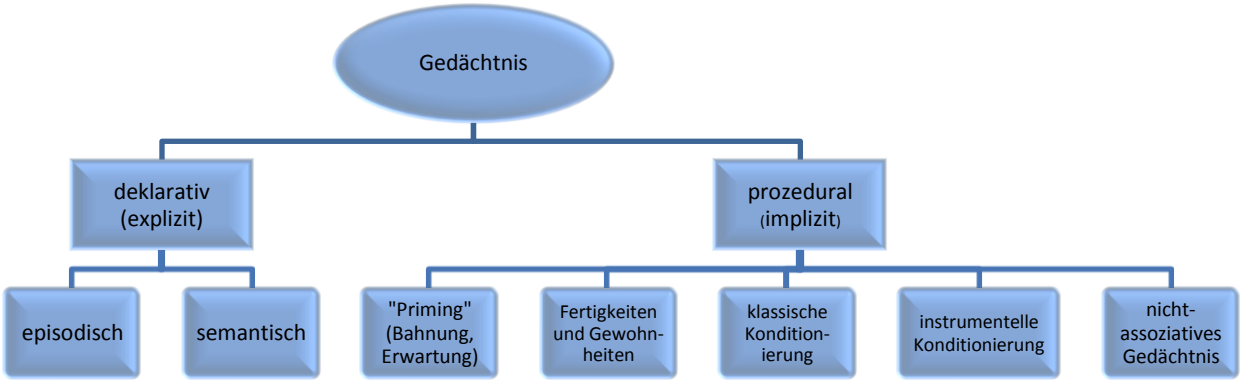


Abb. 7: Klassifikation des Gedächtnisses (nach Birbaumer et al. 1999): Das deklarative Gedächtnis steht für die bewusste Wiedergabe von Ereignissen und Fakten, während das prozedurale Gedächtnis für die Wiedergabe von Fertigkeiten, Gewohnheiten, Bewegungsfolgen, Regeln und für die klassische Konditionierung verantwortlich ist. *„Priming“* bedeutet Erleichterung der Einprägung oder Wiedergabe durch einen unmittelbar vorher dargebotenen Reiz.

2.4.4 Synaptische Plastizität

Das Gehirn besitzt die Fähigkeit, über Wahrnehmungen und Erfahrungen sowohl funktionelle als auch anatomische Veränderungen seiner Struktur und Funktion zu bewirken, d. h. Erfahrungen zu speichern und zu verarbeiten und folglich Änderungen im Verhalten und Denken vorzunehmen.

Über drei Mechanismen können diese funktionellen und strukturellen Veränderungen entstehen (modifiziert nach Malenka 2002):

1. Änderungen funktioneller Art an Neuronen, z. B. Modifikation der Erregbarkeit
2. Neurogenese: Auf- und Abbau synaptischer Verbindungen
3. Veränderungen der Effektivität synaptischer Übertragungen an bereits bestehenden Synapsen

Der letzte Punkt wird als synaptische Plastizität bezeichnet. Donald Hebb formulierte 1949 folgendes Postulat, das bis heute gültig ist und diese räumlich-zeitliche Korrelation näher definiert:
„Wenn ein Axon des Neurons A nahe genug an einem Neuron B liegt, so dass die Zelle B wiederholt oder anhaltend von Neuron A erregt wird, so wird die Effizienz von Neuron A für die Erregung von Neuron B durch einen Wachstumsprozess oder eine Stoffwechseländerung in einem der Neurone oder in beiden erhöht."

Es gibt drei Arten synaptischer Plastizität, welche als Langzeitpotenzierung (*long-term potentiation = LTP*); Kurzzeitpotenzierung (*short-term potentiation = STP*) und Langzeitdepression (*long-term depression = LTD*) bezeichnet werden.
Die größte Aufmerksamkeit gilt der LTP, da sie einen wichtigen Mechanismus in Bezug auf Lern- und Gedächtnisfunktionen darstellt (Bliss et al. 1993). Der Potenzierungseffekt der LTP kann mehrere Stunden bis Tage andauern. Aufgrund der Bedeutung des Hippocampus bei der Gedächtniskonsolidierung liegt der Verdacht nahe, dass die Langzeitpotenzierung einen Mechanismus darstellt, der vorwiegend der Gedächtnisfunktion dient (Golenhofen 2000). Es konnte bisher jedoch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden, dass LTP und LTD *in vivo* tatsächlich das Korrelat für Lernen und Gedächtnis darstellen (Malenka et al. 2004, Parsley et al. 2007), außerdem sind die zellulären und molekularen Mechanismen durchaus nicht einheitlich (Lynch et al. 2004).

2.4.5 Bedeutung der Langzeitpotenzierung

Unter lang anhaltender, potenzierter Wirkung wird ein Anstieg an synaptischer Funktionsfähigkeit verstanden, welche durch kurze und hochfrequente Stimulation monosynaptischer Leitungsbahnen entsteht. LTP wird in zwei Phasen eingeteilt: eine frühe (*early*) Phase (E-LTP), welche 30 Minuten bis eine Stunde anhält und bei der es lediglich zu funktionellen Änderungen kommt, und eine späte (*late*) Phase (L-LTP), die über Tage dauern kann und bei der es zu strukturellen synaptischen Veränderungen kommt (Kandel et al. 2000).
LTP wurde im Hippocampus bereits intensiv erforscht, wobei sich herausstellte, dass deren Induktion in der Schaffer-Kollateralen (SC)-Pyramidenzellsynapse von der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren durch Glutamat und dem damit verbundenen Calcium-Einstrom in postsynaptische Zellen abhängig ist (Roberts et al. 1996).

Während der *frühen Phase* der LTP aktivieren hochfrequente Reize *non*-NMDA-Rezeptoren (AMPA-Rezeptoren) und NMDA-Rezeptoren, was eine Hypopolarisation der postsynaptischen Membran auslöst. Dadurch strömt Mg^{2+} durch die NMDA-Rezeptoren aus und Ca^{2+} in die postsynaptische Zelle ein, welches die Aktivität von Calcium-abhängigen Kinasen sowie von Proteinkinase C (PKC), Calcium/Calmodulin und Thyrosinkinasen steigert (Abb. 8, S. 29, obere Synapse).

In der *späten Phase* der LTP führt das eingeströmte Ca^{2+} in der postsynaptischen Zelle zur Aktivierung von Calmodulin, das als Ca^{2+}-Calmodulinkomplex durch Aktivierung der Adenylatzyclase und der cAMP-Kinase intrazelluläre Vorgänge initiiert. Diese lösen anschließend im Nukleus der Zelle die Proteinbiosynthese aus und veranlassen strukturelle Veränderungen, beispielsweise die Neubildung von Synapsen und Rezeptoren (Kandel et al. 2000; Lynch et al. 2004) (Abb. 8, S. 29, untere Synapse).

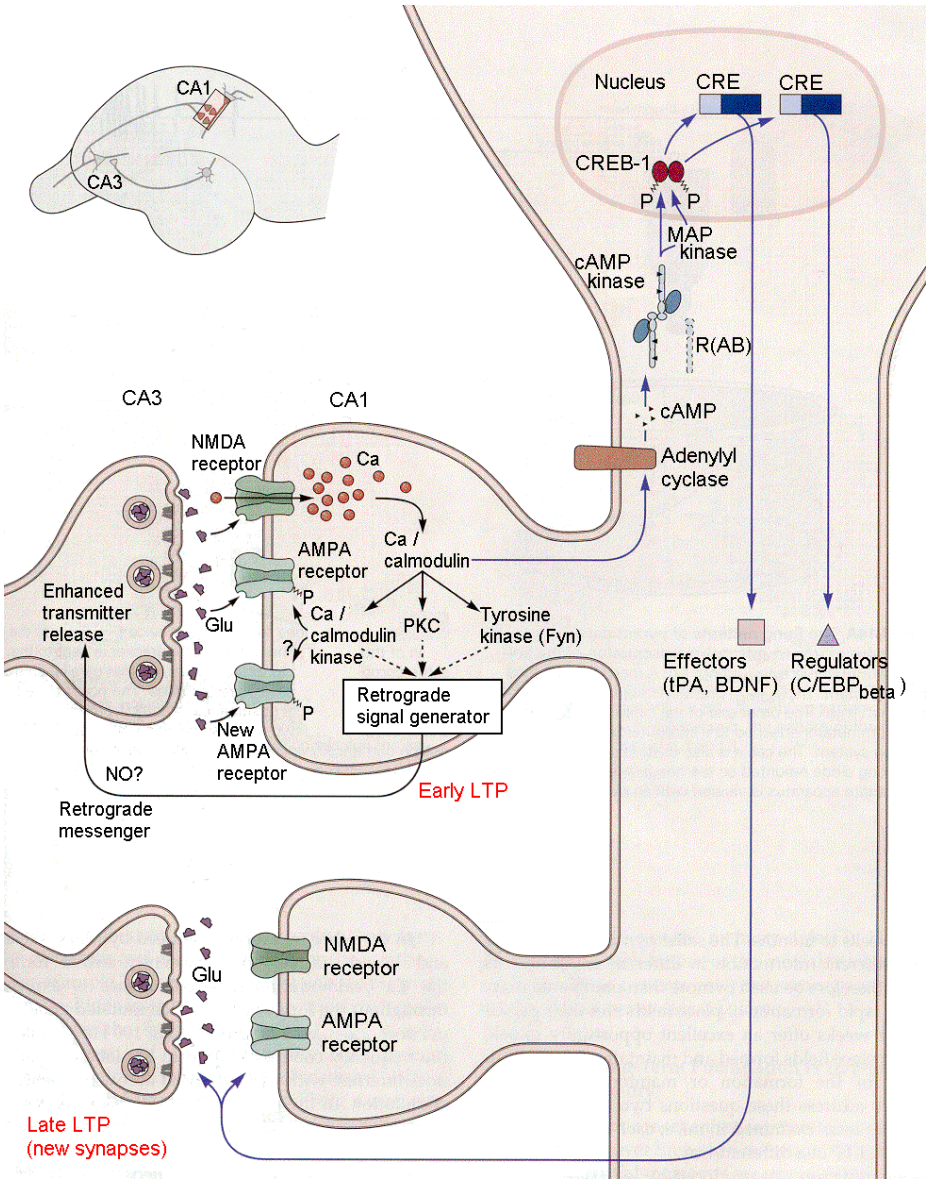


Abb. 8: Schematische Darstellung der frühen und späten Phase der Langzeitpotenzierung (Kandel et al. 2000).

Tierexperimente haben gezeigt, dass die Mechanismen, die zur LTP führen, erheblich von der synaptischen Verbindung in einer Hirnregion sowie der Stimulationsart und dem Entwicklungsstand abhängen. An CA3-Neuronen im Hippocampus lässt sich LTP induzieren, die unabhängig vom NMDA-Rezeptor ist (Harris et al. 1986; Zalutsky et al. 1990), während für die CA1-Region eine Abhängigkeit vom NMDA-Rezeptor vermutet wird (Bliss et al. 1993).

Kandel führte dazu ein Experiment durch, wobei die Registrierungen für die CA1-Neuronen intrazellulär vorgenommen wurden (Abb. 9A). Für eine einzige Stimulation betrug die Amplitude 270 % (frühe Phase der Langzeitpotenzierung). Diese stieg nach viermaliger Reizung auf 350 % an (späte Phase der Langzeitpotenzierung) (Kandel et al 2000) (Abb. 9B).

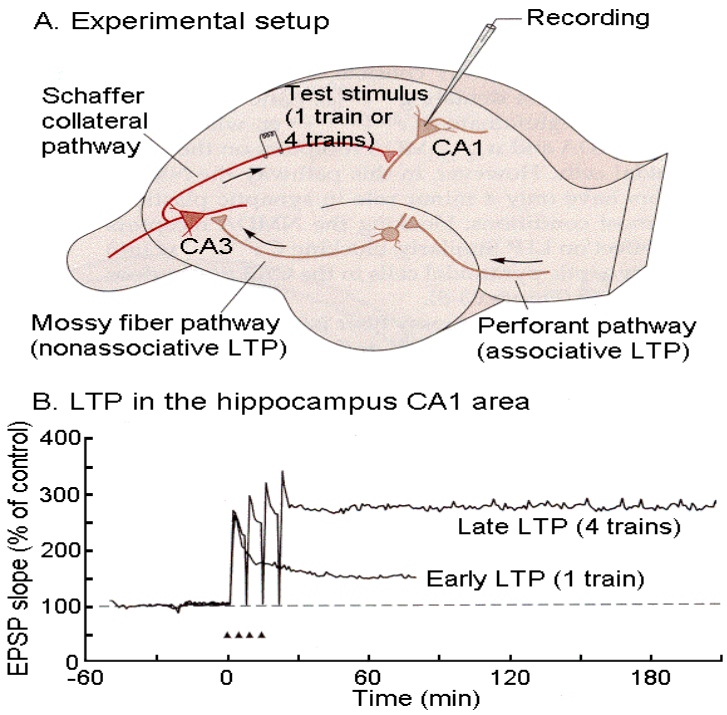


Abb. 9: A. Der *Schaffer-collateral pathway* in CA3-Neuronen des Hippocampus wird stimuliert, um in den Pyramidenzellen der CA-Region im Hippocampus einen Reiz auszulösen.
B. Vergleich von EPSP-Intensität und der damit verbundenen Auslösung der frühen bzw. späten Phase einer LTP (Kandel et al 2000).

Die durch tetanische Stimulation über die Schaffer-Kollateralen ausgelöste Proteinsynthese ist für die Entwicklung der späten Phase der Langzeitpotenzierung notwendig (Frey & Morris 1997a, 1997b).

Von Bedeutung scheint dabei die Aktivierung der Proteinkinase A, der Calcium-Calmodulin-abhängingen Proteinkinase IV (CaMKIV) und der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) zu sein, welche den entscheidenden Transkriptionsfaktor, das *cAMP- response-element-binding*-Protein (CREB), aktivieren (Kandel et al. 2000).

Langzeitpotenzierung ist der am längsten andauernde Prozess im Bereich der Neurologie, welcher auch über eine hochfrequente Stimulation ausgelöst werden kann (etwa 100 Impulse mit 100 Hz), wobei diese eher als unphysiologisch anzusehen ist (Kandel et al. 2000).
Analog zur LTP gilt auch für die LTD, dass deren Mechanismen in hohem Maße von dem Entwicklungsstand des Tieres, der untersuchten synaptischen Verbindung in einer Hirnregion und der verwendeten Stimulation abhängig sind.
Scheinbar koexistieren verschiedene Mechanismen an der gleichen synaptischen Verbindung in einer Hirnregion, insbesondere bei adulten Tieren (Oliet et al. 1997; Kemp & Bashir 2000). Neben der für die CA1-Region beschriebenen NMDA-abhängigen LTP (Dudek & Bear 1992; Debanne 1994) existiert eine Form, welche von der Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren (mGluR) (Bolshakov & Siegelbaum 1994) und vom Calciumeinstrom über Calcium-Kanäle abhängig ist (Otani & Connor 1998; Normann et al. 2000).

2.4.6 Bedeutung der Langzeitdepression

Ein postsynaptischer, intrazellulärer Anstieg der Calcium-Konzentration ist offenbar für alle Formen der LTD notwendig (Mulkey & Malenka 1992; Otani & Connor 1998). Die für die Auslösung einer LTD gegenüber LTP erforderliche Kinetik dieses Anstiegs ist noch nicht vollständig geklärt (Malenka et al. 2004). Der NMDA-Rezeptor-Subtyp, über den der Calciumeinstrom erfolgt, scheint für die NMDA-abhängige LTD eine wichtige Rolle zu spielen (Hrabetova et al. 2000); es werden je nach Subtyp unterschiedliche intrazelluläre *Second-Messenger*-Systeme aktiviert (Leonard et al. 1999). So wurde eine Dephosphorylierung von Substraten der Proteinkinase A (PKA) beschrieben, während dies für CaMKII-Substrate nicht der Fall war (Hrabetova et al. 2001).

Es ist möglich, dass LTP und LTD zusammen auftreten, um die temporäre Speicherung von Erinnerungen zu ermöglichen. Jede Synapse muss kontinuierlich durch einen gegenläufigen Prozess (z. B. CaMKIIαauto-P-abhängige Prozesse) zur Nulllinie zurückgeführt werden, nachdem sich die Gedächtnisspur in einer anderen Region verfestigt hat. Von solch einer Umkehrung der Plastizität wird angenommen, dass sie weitere Lernvorgänge fördert (Parsley et al. 2007).

2.5 Calcium-Calmodulin und Calcium-Calmodulin-abhängige Enzyme

Calcium ist neben zyklischen Nukleotiden, wie z. B. dem zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP), als „*second messenger*“ in vielen intrazellulären Signalwegen tierischer Zellen involviert. Diese spielen bei der aktivitätsabhängigen Kontrolle der Differenzierung und Plastizität von Neuronen im Zentralnervensystem eine bedeutende Rolle (Malenke et al. 1989; Wong & Ghosh 2002; Libersat & Duch 2004). Tierische Zellen verfügen über diverse Mechanismen, um die intrazelluläre Calcium-Konzentration zu regulieren. Dazu gehören der Calcium-Einstrom aus dem extrazellulären Raum durch liganden- und spannungsabhängige Calcium-Kanäle (Malinov et al. 1994), die Calcium-Freisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum (Berridge 1998) und der Calcium-Ausstrom durch den Ca^{2+}/Na^{+}-Austauschcarrier, welcher zusammen mit den membranständigen, ATP-getriebenen Calcium-Transportproteinen Calcium aus dem Zytoplasma speditiert. Dabei hängt die Transportrichtung vom Membranpotential und von den Konzentrationen der beteiligten Ionen innerhalb und außerhalb der Zelle ab (Blaustein & Lederer 1999). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass in Nervenzellen Aktionspotentiale zum Calcium-Einstrom durch spannungsabhängige Calcium-Kanäle in Dendriten führen können (Christie et al. 1995).

Calcium wirkt meist nicht direkt, sondern indirekt über Calcium-bindende Proteine auf die enzymatischen Systeme ein. Schon aus Untersuchungen über die Skelettmuskel-Kontraktion war das Vorkommen Calcium-bindender Proteine bekannt, wobei es sich hier um das Troponin handelt (Golenhofen 2000).

Des Weiteren wurde in diesem Zusammenhang das aus einer einzelnen Peptidkette von 148 Aminosäuren bestehende Calmodulin (CaM) nachgewiesen, welches große Ähnlichkeit mit Troponin C zeigt. Steigt der Calcium-Gehalt in der Zelle auf etwa 10^{-6} M (1 µM), bindet Calmodulin Calcium (Nelson & Cox 2001) (Abb. 10, S. 33).

Etwa 1 % des gesamten zellulären Proteins tierischer Zellen besteht aus Calmodulin, dessen Molekulargewicht 17.500 Da beträgt. Es verfügt über vier hochaffine Bindungsstellen für Calcium und ändert nach dessen Bindung seine Konformation, wodurch es mit weiteren Effektorproteinen wie Phosphatasen oder Calmodulin-abhängigen Kinasen interagieren kann (Löffler et al. 2007) (Tab. 4, S. 33).

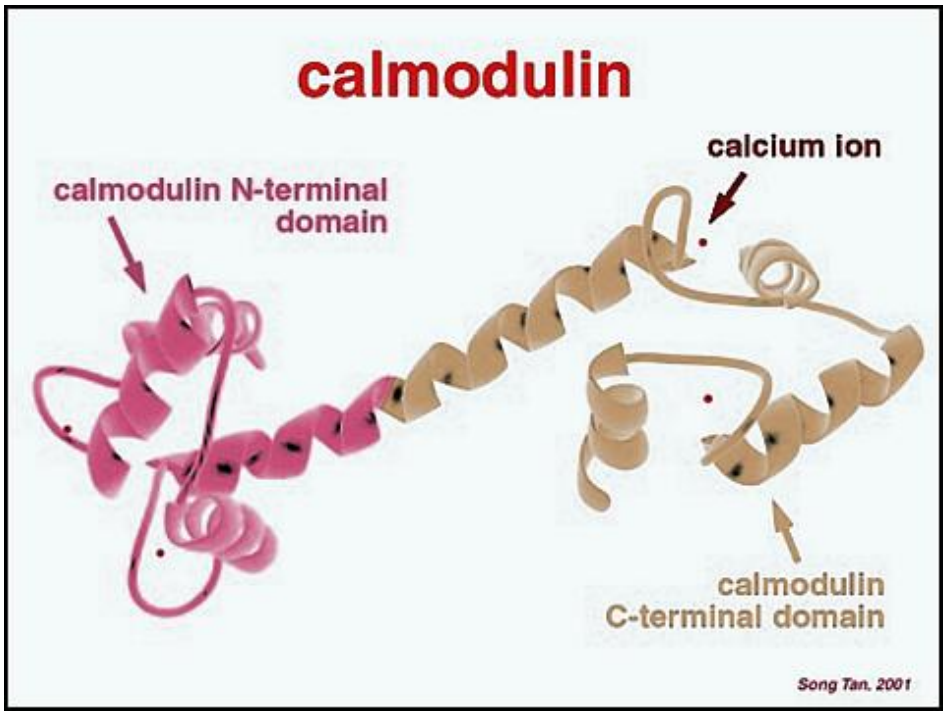


Abb. 10: Bändermodell der Kristallstruktur des Calmodulins (Tan 2001).

Tab. 4: Beispiele für Calmodulin-bindende Proteine (nach Löffler et al. 2007).

Calmodulin bindendes Protein	**Effekt der Calmodulin-Bindung**	**Funktion des Proteins**
CaM-Kinase III	?	Rolle bei der Proteinbiosynthese
CaM-Kinase II	Freigabe der autoinhibierenden Domäne (AID)	pleiotrope Funktionen; wichtig für die synaptische Plastizität
Myosin-light-chain-kinase (MLCK)	Freigabe der AID	Beeinflusst den Kontraktionszyklus der glatten Muskulatur
Phosphorylasekinase	?	Bedeutung für die Glycogenolyse
Adeylatcyclase	Konformationsänderung im aktiven Zentrum	ödemischer Faktor beim Milzbrand
Ca^{2+}- aktivierter K+-Kanal	Dimensionierung von Kanal-Untereinheiten	Regulierung der neuronalen Erregung

2.5.1 Die Calcium-/Calmodulin-abhängige Proteinkinase

Die Ca^{2+}/Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaMKII) ist ein in der Natur prävalentes, multifunktionelles Enzym (Schulman 1988). Ungefähr 2 % des gesamten Proteins im Hippocampus und 2 bis 5 % in der *postsynaptic density (PSD*), einem Proteinkomplex in der Postsynapse, welcher ursprünglich als elektronendichte Struktur an der zytoplasmatischen Seite der postsynaptischen Membran entdeckt wurde, bestehen aus dieser Kinase (Soderling 2000; Petersen et al. 2003). Neben der erwähnten CaMKII gehören zu dieser Kinasen-Familie auch die CaMKI und IV sowie ein Enzym, welches ursprünglich als CaMKIII bezeichnet wurde, jedoch inzwischen aufgrund seiner hohen Substratspezifität für den Translationsfaktor *Eukariontic Elongation Factor 2* eEF2-Kinase bezeichnet wird (Nairn et al. 1985; Hudmon & Schulman 2002). CaMKI und CaMKIV unterscheiden sich von der CaMKII in ihrer Art der Regulation und in ihrer Monomerstruktur (Soderling 1999; Hook & Means 2001).

Die Aktivierung der CaMKII erfolgt durch die Bindung von Calmodulin, welches mit vier Calciumionen beladen ist; die CaMKI und CaMKIV benötigen zusätzlich die Phosphorylierung ihrer Aktivierungsdomäne durch eine weitere CaMKinase (Soderling 1999). Zur Erforschung möglicher Funktionen der Kinase erfolgten die meisten Studien anhand von *in vitro*-Versuchen, geben jedoch wichtige Hinweise für die Funktion *in vivo*. Eine mögliche Rolle der CaM-KinaseII bei der Steuerung des Zellzyklus, der Zelldifferenzierung, der strukturellen Modifizierung des Zytoskeletts, der Genexpression, beim axonalen Transport (Hanson & Schulman 1992; O'Leary et al. 2006; Jiang et al. 2008), bei der Transkription (Wheeler et al. 2009; Wheeler et al. 2008; Zhang et al. 2007) und der Translation (Si et al. 2007) sowie beim Lipidstoffwechsel (Du et al. 2006) wurden bereits in vielen Studien untersucht. Ebenso wurde die Steuerung des Calciumhaushalts über die Phosporylierung von Calciumkanälen und der Ca^{2+}-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums sowie die Übernahme von Zytoskelettfunktionen und Muskelkontraktionen, die Beteiligung an der Neurotransmittersynthese und -sekretion und wichtige Funktionen in Bezug auf Langzeitpotenzierung, Gedächtnis (Frankland et al. 2001) und Verhalten beschrieben (Schulman 1993; Soderling et al. 2001; Colbran et al. 1989).

2.5.1.1 Aufbau der Isoformen

Bislang sind bei der CaMKII die vier Isoformen α, β, γ und δ bekannt, welche in Ratten eine Homologie von 80-90 % aufweisen (Tobimatsu & Fujisawa 1989). Die Isoformen werden von vier eng verwandten Genen codiert, als einzelne Proteine mit einer durchschnittlichen Masse von 50.000-60.000 Da exprimiert und weisen ein typisches Muster bezüglich der Gewebeverteilung auf.

Sie sind in ihrer Struktur annähernd gleich aufgebaut (Schulman 1999) und enthalten in der Regel fünf Domänen (Abb. 11).

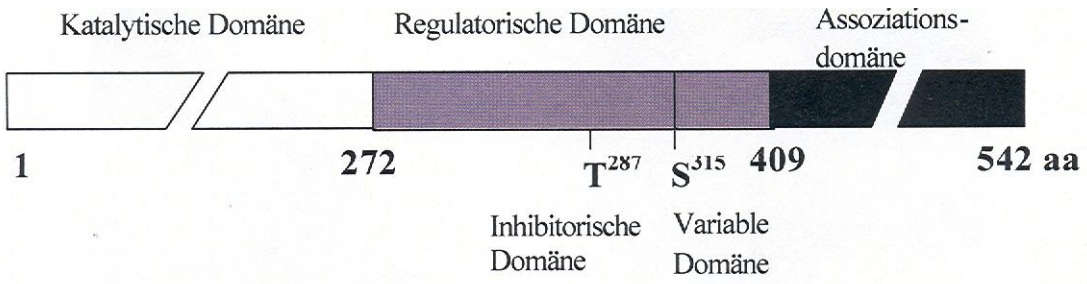


Abb. 11: Schematische Darstellung der Struktur der Calcium-/Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II (hier am Beispiel der β-Isoform). Es befinden sich zwei Positionen zur Autophosporylierung und Aktivierung (Threonin-287 und Serin-315) im Bereich der regulatorischen Domäne. Eine Deinhibierung der Kinaseaktivität wird durch die Ca^{2+}/Calmodulin-abhängige Autophosphorylierung von Threonin-287 hervorgerufen.

Die katalytische Domäne befindet sich am N-terminalen Ende und besitzt eine hohe Homologie zu anderen Serin-/Threonin-Kinasen und enthält die ATP- und Substratbindungsstelle, sowie die Bereiche, welche mit Ankerproteinen interagieren und damit eine Assoziation mit dem Zytoskelett ermöglichen.

An die katalytische Domäne schließt sich die regulatorische Domäne an, welche eine Stelle am Threoninrest 286 (bzw. 287) zur Calmodulin-Bindung und Enzymaktivierung und Steuerung enthält.

Die Funktion der variablen Domäne ist bislang weitestgehend unbekannt. Es wäre möglich, dass sich die CaM-Kinasen hierdurch in ihrer zellulären Lokalisation und Substratspezifität unterscheiden, da diese Domäne vermutlich die räumliche Anordnung der katalytischen Domäne im Holoenzym beeinflusst (Kolodziej et al. 2000).

Die Assoziationsdomäne befindet sich am C-terminalen Ende, welche für die Verbindung der einzelnen Isoformen zu Holoenzymen zuständig ist (Hudmon & Schulman 2002; Kolb et al. 1998). Die CaM-Kinasen können sich hierbei zu Homo- oder Heteromultimeren verbinden, die sich aus sechs, zehn oder auch zwölf Untereinheiten zusammensetzen (Abb. 12).

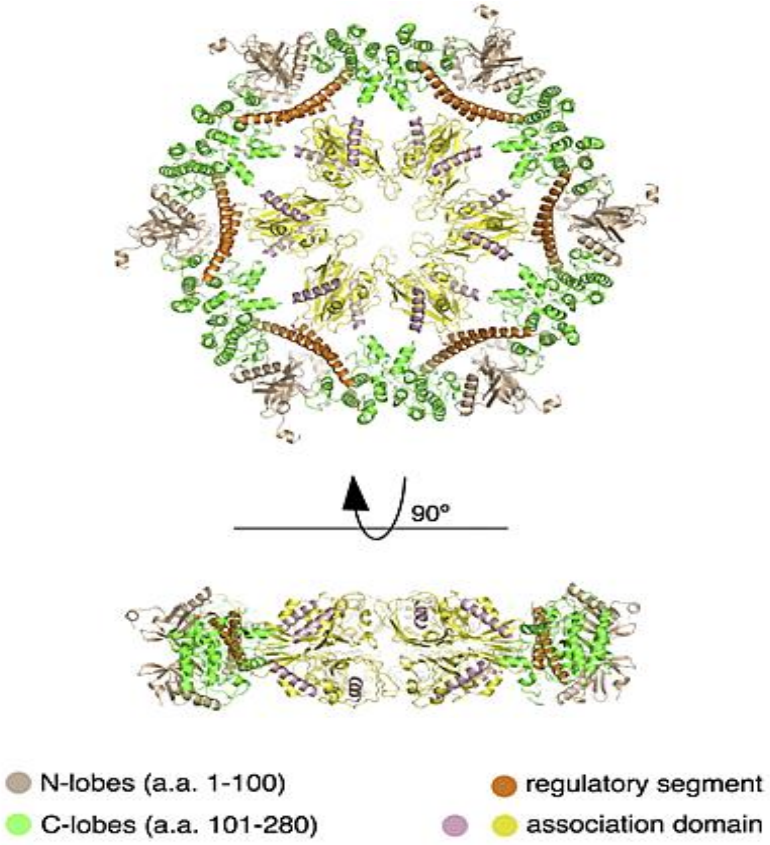


Abb. 12: Schematische Darstellung des CaMKII-Holoenzyms bestehend aus sechs Untereinheiten (Rosenberg 2005).

Am meisten unterscheiden sich die verschiedenen CaMKII Isoformen voneinander in der variablen Domäne. Diese entsteht durch alternatives Spleißen des primären Transkripts und ist der Grund für das Vorkommen vieler Subtypen der vier Isoformen (Bulleit et al. 1988; Hudmon

& Schulman 2002). Es sind bislang mindestens 30 verschiedene Subtypen in unterschiedlichen Spezies beschrieben worden.

Für CaMKIIα gibt es die Subtypen αB und α33 (Lin et al. 1987; Brocke et al. 1995; Benson et al. 1991).

Bei der CaMKIIβ handelt es sich um die fünf Subtypen β, β´, β3, βe und β´e (Urquidi et al. 1995).

Von der CaMKIIγ sind bislang die Subtypen γA-I und eine verkürzte (*truncated*) CaMKIIγSRP bekannt (Kwiatkowski et al. 2000; Breen & Ashcroft 1997).

Für die Isoform δ sind die meisten Varianten der CaMKII erfasst worden. Es handelt sich dabei um die Subtypen CaMKIIδ1-10 (Nomenklatur nach Mayer et al.). Mehrere Subtypen (CaMKIIδ5-CaMKIIδ8 und CaMKIIδ10) besitzen innerhalb der Assoziationsdomäne eine zusätzliche zweite variable Domäne (Mayer 1993, 1994, 1995; Edman et al. 1994; Schworer et al. 1993). Des Weiteren wurden zwei neue Spleißvarianten beschrieben (CaMKIIδ11 und CaMKIIδ12), welche bis auf eine Deletion einer einzelnen Aminosäure innerhalb der variablen Domäne äußerst homolog zur CaMKIIδ2 und CaMKIIδ6 waren (Takeuchi & Fujisawa 1998).

2.5.1.2 Expression und Lokalisation der Isoformen

Die höchsten Proteinkonzentrationen der CaMKIIα und CaMKIIβ wurden bei Ratten im Gehirn gefunden und machen in bestimmten Hirnregionen bis zu 2 % der Proteinmasse aus (Strack et al. 1997). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Isoformen α und β ausschließlich im Gehirn vorkommen (Schulman & Braun 1995; Löffler 2007), während die Isoformen γ und δ ebenfalls im ZNS, hauptsächlich jedoch in nicht-neuronalen (peripheren) Geweben lokalisiert sind (Tobimatsu & Fujisawa 1989) (**Tab. 5**, S. 38).

Tab. 5: Übersicht der vier Isoformen der CaMKII mit Aufspaltung in die entsprechenden Subtypen, sowie deren Lokalisation und Aktivierungsformen.

Isoformen	Subtypen	Lokalisation	Aktivierung
α	αB, α33	ausschließlich im Gehirn (bis zu 2 % der Proteinmasse)	Bindung von Calcium/Calmodulin Autophosphorylierung an Thr-286
β	β, β´, β3, βe, β´e	ausschließlich im Gehirn (bis zu 2 % der Proteinmasse)	Bindung von Calcium/Calmodulin Autophosphorylierung an Thr-287
γ	γA-I, IIγSRP	- peripheres Gewebe - ZNS	Bindung von Calcium/Calmodulin Autophosphorylierung an Thr-287
δ	δ1 – δ12	- peripheres Gewebe - ZNS	Bindung von Calcium/Calmodulin Autophosphorylierung an Thr-287

Bezogen auf die Enzymorganisation sind die α- und β-Isoform am häufigsten untersucht worden. Beispielsweise wurden im Telenzephalon von Ratten vor allem die CaMKIIα und CaMKIIβ als Dodecamere, welche im Verhältnis von 3:1 bis 4:1 als Holoenzyme auftreten, nachgewiesen. Dagegen ist dieses Verhältnis im Kleinhirn von Ratten genau umgekehrt, nämlich α:β =1:3 bis 1:4. Auch im Großhirn junger Ratten zeigt sich dieses Verhältnis, welches sich jedoch im Laufe des Lebens zugunsten der CaMKIIα wieder umkehrt (Braun 1995).

Die mRNA der CaMKIIα ist nur eine von bisher insgesamt fünf bekannten mRNAs, welche sowohl in Dendriten als auch im Soma von Neuronen vorkommt. Diese subzelluläre Lokalisation sorgt für einen Mechanismus, der sowohl die Verteilung des Proteins kontrolliert als auch den Level der Proteinexpression reguliert (Mayford et al. 1996; Rook et al. 2000).

Sowohl die α- als auch die β-Isoform der CaMKII gehören zu den ubiquitären Proteinen in der *postsynaptic density* (Petersen et al. 2003; Peng et al. 2004) und spielen dort neben anderen *PSD*-Proteinen eine wichtige Rolle bei der Langzeitpotenzierung, indem sie verschiedene postsynaptisch lokalisierte Proteine regulieren, wie z. B. AMPA- und NMDA-Rezeptoren (Silva et al. 1992; Malenka & Nicoll 1999; Frankland et al. 2001; Soderling et al. 2001; Gu et al 2006),

was durch ihren Einfluss auf das Synapsenpotential geschieht (Fink et al. 2003). Die Präsenz der CaMKII in der *PSD* ist aktivitätsabhängig und somit dynamisch: Bei starker synaptischer Aktivität findet die Translokation der CaMKII zur *PSD* statt (Shen & Meyer 1999; Dosemeci et al. 2001). Dort kann sie den Calcium-Einstrom durch N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptoren regulieren (Petersen et al. 2003), wobei die Aktivierung des NMDA-Rezeptors die Translokation der CaMKII zur Synapse triggert (Thalhammer et al. 2006).

Die β-Isoform unterscheidet sich von der α-Isoform vor allem durch ihre Fähigkeit, aktivitätsabhängig an Aktin zu binden (Shen et al. 1998), was sie für eine wichtige Rolle bei der Steuerung von Aktin-regulierten morphologischen Prozessen prädestiniert, wie z. B. dem Dendritenwachstum (Fink et al. 2003).

Auch im Zytoplasma liegen beide Isoformen als ringförmige Holoenzyme vor, wobei die α- und β-Isoform ihrem stöchiometrischen Verhältnis entsprechend im Zytoplasma gemischt sind. Eine modifizierte Form der α-Untereinheit hat eine Vielzahl präsynaptisch lokalisierter Substrate, welche mit einer Neurotransmitter-Freisetzung assoziiert sind (Fernandez-Chacon & Südhof 1999; Hinds et al. 2003), wie z. B. den N-Typ Calcium-Kanal (Cowan et al. 2001).

Die Phosphorylierung des Vesikel-assoziierten Proteins Synapsin I geschieht durch CaMKII (Llinas et al. 1985; Benfenati et al. 1992; Benfenati et al. 1996; Greengard et al. 1993). Ninan und Arancio fanden heraus, dass durch Zugabe von Glutamat oder hochfrequente Stimulation des präsynaptischen Neurons im Hippocampus die Autophosphorylierung der präsynaptisch lokalisierten CaMKIIα gesteigert wird, was eine erhöhte Freisetzung von Neurotransmittern zur Folge hat (Ninan & Arancio 2004). Dagegen postulierten zuvor Chapman et al., dass CaMKIIα nach wiederholter präsynaptischer Aktivierung die synaptische Transmitter-Freisetzung auch dämpfen und dadurch als bidirektionaler Modulator agieren kann (Chapman et al. 1995). Somit scheint erwiesen, dass CaMKIIα sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisiert sein kann, wobei der prä- und der postsynaptischen Fraktion unterschiedliche Aufgaben bei Lernprozessen und neuronaler Plastizität zukommen (Bliss & Collingridge 1993; Lüscher et al. 2000; Antonova et al. 2003; Ninan & Arancio 2004). Die spezifische Funktion der CaMKII im Bezug auf präsynaptische Mechanismen ist jedoch weitgehend unbekannt (Hinds et al 2003).

Sowohl die γ- als auch die δ-Isoform der CaMKII wird ubiquitär in neuronalen als auch nicht-neuronalen Geweben exprimiert (Shimazaki et al. 2006). Die Isoformen δ2 und δ3 werden beispielsweise in Kardiomyocyten exprimiert, wobei δ3 zytosolische Ca^{2+}-Abläufe und δ2 im

Nukleus die genetische Transkription reguliert. Es wird vermutet, dass die δ-Isoform einen Einfluss auf die kardiale Hypertrophie und andere Herzkrankheiten hat (Zhang et al. 2007). Si und Collins fanden heraus, dass die γ-Isoform eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung der myeloischen Leukämie spielt und eine bedenkliche Modulation vieler Signalwege bewirkt, die zu einer Proliferation leukämischer Myeloidzellen führen (Si & Collins 2008).

2.5.2 Autophosphorylierung der CaMKII und *CaM-Trapping*

CaMKIIα kann durch Autophosphorylierung an Threonin-286, die anderen Isoformen durch Phosphorylierung von Threonin-287 (beides in der regulatorischen Domäne, aber außerhalb der CaM-Bindungsregion), welche innerhalb des Holoenzyms zwischen den Untereinheiten stattfindet, in einen partiell aktiven, von Calcium/Calmodulin unabhängigen Zustand versetzt werden. Des Weiteren hat diese Phosphorylierung eine etwa 1.000-fache Steigerung der Affinität der Kinase zu Calcium/Calmodulin zur Folge (Meyer et al. 1992). Dieser Effekt wird als *CaM-Trapping* bezeichnet.

Unter dem Begriff *CaM-Capping* versteht man die Tatsache, dass aufgrund von Autophosphorylierung innerhalb der CaM-Bindungsstelle an Threonin-305 oder Threonin-306 kein Calcium/Calmodulin mehr gebunden werden kann (Abb. 13, S. 41). Dieser Effekt tritt dann auf, wenn Calcium/Calmodulin von an Threonin-286 bzw. Threonin-287 phosphorylierter CaMKII dissoziiert. Dabei wird die Calcium-unabhängige Kinase-Aktivität allerdings nicht beeinträchtigt (Hanson & Schulman 1992). Auch an vollkommen inaktiver, weder mit Calcium/Calmodulin komplexierter noch an Threonin-286/287 phosphorylierter CaMKII wurde *CaM-Capping* beobachtet, was zu einer konstitutionell inaktiven, Calcium-insensitiven Konformation führt. Dabei ist die Reaktionsgeschwindigkeit jedoch so gering, dass dieser Effekt *in vivo* durch Phosphatasen wieder aufgehoben wird (Colbran 1993).

Elgersma et al. fanden heraus, dass die *inhibitorische Phosphorylierung* von Threonin-305/306 der CaMKIIα eine kardinale modulierende Wirkung auf das Lernen und die synaptische Plastizität hat (Elgersma et al. 2002). Des Weiteren zeigten *in-vitro*-Studien, dass CaMKIIα, welche an Threonin-305/306 autophosphoryliert war, eine geringere Affinität zur *PSD* hatte (Strack et al. 1997) und dass diese Autophosphorylierung durch eine Wechselwirkung mit dem NMDA-Rezeptor unterdrückt wird (Bayer et al. 2001).

Die volle Kinase-Aktivität wird erst durch die Kombination von Autophosphorylierung und Calcium-/Calmodulin-Bindung erreicht. Die Autophosphorylierung ist ein reversibler Zustand: Sie kann sowohl an α- als auch an β-Untereinheiten stattfinden und ist von dem stöchiometrischen Verhältnis von ATP und ADP abhängig (Hudmon & Schulman 2002). Die Autophosphorylierung erlaubt es der Kinase schließlich, auch in Abwesenheit von Calcium aktiv zu sein (Lisman et al. 2002; Lengyel et al. 2004; Robinson et al. 2006; Bayer et al. 2006) (Abb. 13).

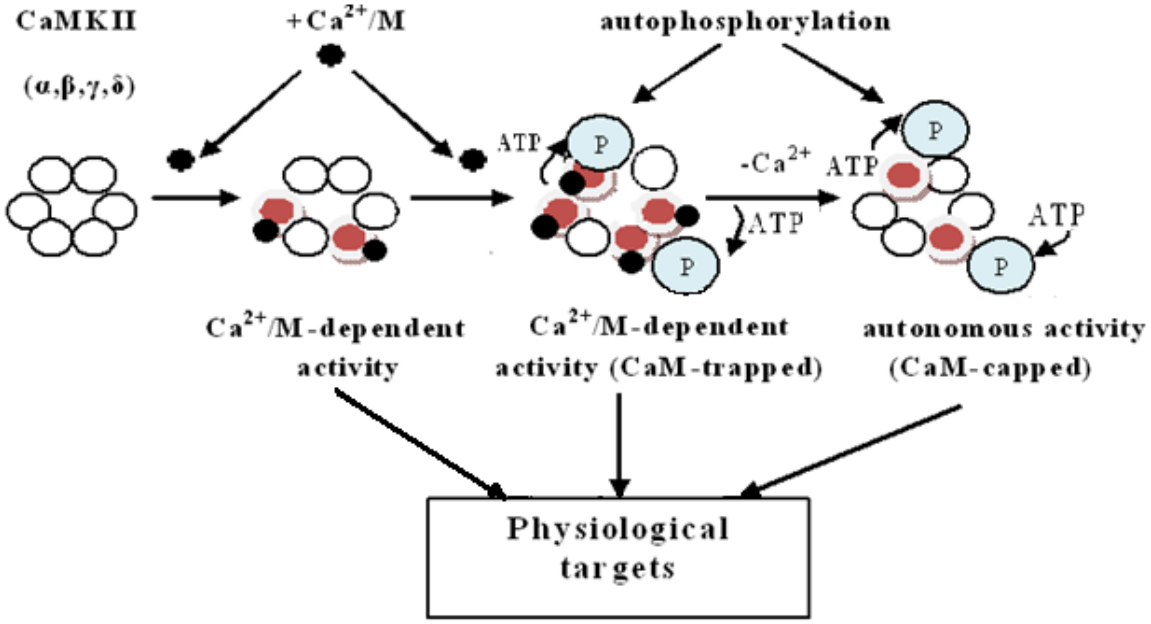


Abb. 13: CaMKII durchläuft multiple Stadien zur Autoregulierung (modifiziert nach Hudmon & Schulman 2002).

Zusätzlich fördert die Phosphorylierung an Threonin-286 eine Verbindung mit der *postsynaptic density* (*PSD*) durch Kopplung an die zytoplasmatisch lokalisierten C-Termini der Untereinheiten NR1, NR2A und NR2B des NMDA-Rezeptors (Shen & Mayer 1999; Shen et al. 2000; Strack et al. 1997; Strack & Colbran 1998; Colbran & Brown 2004; Ryan et al. 2008) (Abb. 14, S. 42).

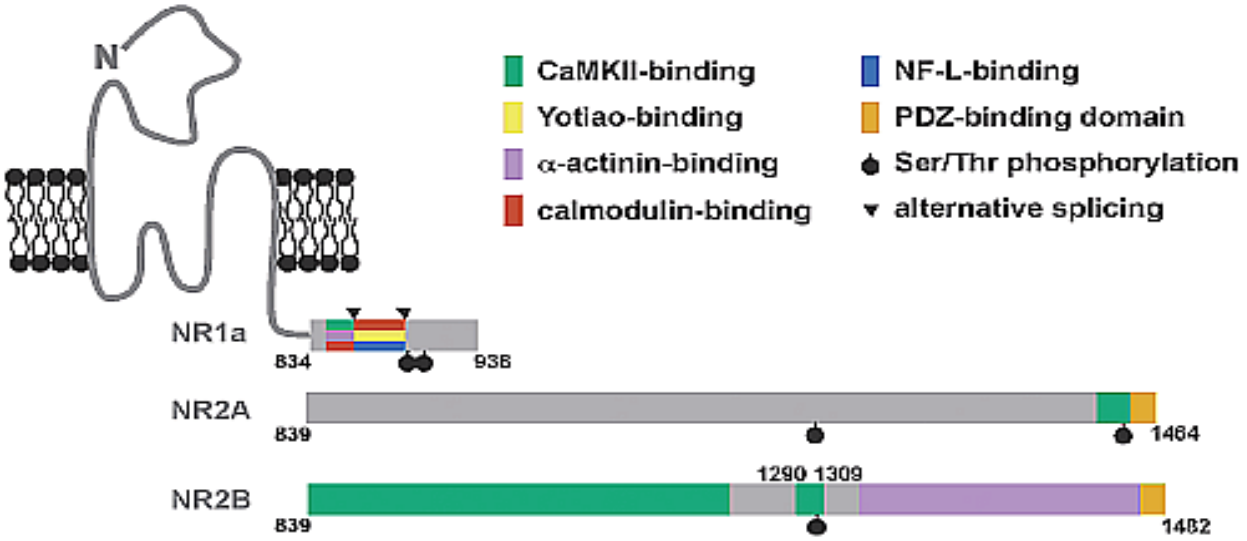


Abb. 14: Verschiedene Arten der Interaktion der CaMKII mit den Untereinheiten des NMDA-Rezeptors (Colbran 2004).

Die genauen Mechanismen dieser Verbindung sind noch unklar, jedoch scheint der 1290-1309-Rest der NR2B-Untereinheit ein hochaffines Substrat für CaMKII darzustellen, obwohl eine Enzym-Substrat-Bindung im klassischen Sinn nicht gegeben zu sein scheint, da dafür das Cosubstrat *Syntide-2* fehlt (Colbran 2004) (Abb. 15).

Abb. 15: Verbindung der Sequenzen zwischen bestimmten Bereichen der NR2B Untereinheit des NMDA-Rezeptos und der autoregulatorischen Domäne der CaMKIIα (Hudmon & Schulman 2002).

Es ist bekannt, dass sowohl die Induktion von Langzeitpotenzierung (LTP) als auch ein Verhaltenstraining bei Mäusen die Autophosphorylierung von CaMKIIα an Threonin-286 fördern, was vermuten lässt, dass dieser Mechanismus für die synaptische Plastizität entscheidend ist. Eine Mutation, welche einen Knockout der CaMKIIα hervorruft (Silva et al. 1992a, 1992b) oder eine Autophosphorylierung von Threonin-286 verhindert (Giese et al. 1998), führt sowohl

zu Defiziten im Bereich des Lernens und der LTP als auch zu Unsicherheiten im räumlichen Denken (Cho et al. 1998).

Autophosphorylierte CaMKII kann durch Phosphatasen dephosphoryliert und somit in einen inaktiven Zustand zurückversetzt werden. Hierbei scheint es eine bestimmte Variabilität zu geben, welche eine selektive Regulation unterschiedlich lokalisierter CaMKII-Fraktionen unterstützt. Beispielsweise wird im Zytoplasma gelöste CaMKII selektiv von der Protein-Phosphatase 2A (PP2A) dephosphoryliert, während dies bei der Kinase in den *postsynaptic densities* vor allem durch die Protein-Phosphatase 1 (PP1) geschieht (Colbran & Brown 2004).

Die CaMKII kann bei anhaltender Aktivierung durch die Autophosphorylierung an Threonin-286 bzw. Threonin-287 Modifikationen der Frequenz des Calcium-Zustroms in Änderungen der Kinase-Aktivität des Holoenzyms übersetzen. Steigt die Calcium-Konzentration, werden einzelne Untereinheiten innerhalb eines Holoenzyms durch Calcium-/Calmodulin-Bindung aktiviert und damit autophosphoryliert. Anschließend phosphorylieren die aktivierten Monomere benachbarte Untereinheiten, die dann bei weiterem Calcium-Einstrom mit höherer Wahrscheinlichkeit Calcium-/Calmodulin binden (*CaM-Trapping*). Bei niedrigen Frequenzen sind sämtliche Untereinheiten dennoch vor dem Eintreffen der nächsten Calcium-Welle durch Autodephosphorylierung oder Phosphatasen wieder vollkommen inaktiviert, so dass keine frequenzabhängige Steigerung der Kinase-Aktivität stattfindet. Dagegen kommt es bei hohen Frequenzen zwischen den Calcium-Wellen zu keiner absoluten Inaktivierung, was zur Folge hat, dass bei jeder Welle zusätzliche Untereinheiten aktiviert werden. Dies geschieht so lange, bis ein von der Frequenz abhängiges Gleichgewicht zwischen Aktivierung und Inaktivierung erreicht ist. Bei *in-vitro*-Versuchen kann eine frequenzabhängige Aktivierung der CaMKII mit an der Innenwand des Reaktionsgefäßes immobilisierter Kinase zwischen 0,1 Hz und 1 Hz beobachtet werden. Bei 1 Hz ist die volle Aktivierung erreicht, so dass höhere Frequenzen zu keiner höheren Aktivität führen können. Unter 0,1 Hz kommt es zu keiner frequenzabhängigen Aktivierung (Colbran 2004).

2.5.3 Einfluss der CaMKII auf neuronales Wachstum

Es konnte gezeigt werden, dass die intrazelluläre Applikation von autophosphorylierter CaMKII oder Calmodulin in dendritische Zellen morphologische Veränderungen dieser verursachten (Jourdain et al. 2003). Die β-Isoform führt zu einer Steigerung der Synapsenformation und zu

einer selektiv erhöhten Dendriten-Verzweigung, indem sie die Lokalisation von F-Aktin-Filamenten zu sich überträgt und bindet (Fink et al. 2003; O'Leary et al. 2006). In einer Studie wurde konstatiert, dass der Transkriptionsfaktor NeuroD, welcher die Morphologie und das Wachstum dendritischer Zellen reguliert, ein Substrat der CaMKII ist. Es ist jedoch nicht bekannt, welche Isoform an der Phosphorylierung beteiligt ist (Gaudilliere et al. 2004).

***In-vitro*-Studien**

Mit Hilfe von *in-vitro*-Studien anhand zahlreicher Zelllinien konnte gezeigt werden, dass CaMKII eine wichtige Rolle in der neuronalen Entwicklung spielt. Durch Transfektion mit der zugehörigen cDNA aus der Maus wurde die α-Isoform in PC12 (Phäochromozytom-)-Zellen (Tashima et al. 1996; Massé & Kelly 1997) sowie Neuro2a- und NG108-15 (Neuroblastoma x glioma-)-Zellen (Goshima et al. 1993) überexprimiert. Nach Zugabe von Nerven-Wachstumsfaktoren (*nerve growth factor*, NGF) begannen die PC12-Zellen sich zu teilen und vermehrt Verzweigungen zu bilden (Greene & Tischler 1976). Durch die Überexpression von CaMKIIα wurde jedoch die NGF-induzierte Verzweigungsbildung gehemmt und unter Einwirkung des CaMKII-Inhibitors KN-62 verhielten sich die Zellen wieder wie untransferierte PC12-Zellen (Massé & Kelly 1997).

Eine Studie von Tashima et al. ließ einen Zusammenhang zwischen CaMKII und dem Proteinkinase A-Signalweg bezüglich der Steuerung des neuronalen Wachstums vermuten. Die Aktivierung der PKA durch das cAMP-Analogon Dibutyryl-cAMP, welches wegen seiner lipophilen Eigenschaften Zellmembranen durchdringen kann, führte in gleichermaßen transferierten PC12-Zellen zu einem stabilen neuronalen Wachstum. Enzymaktivitätsmessungen ergaben, dass mit steigendem Anteil neuritenausbildender Zellen die CaMKII-Aktivität abnimmt. Es besteht die Möglichkeit, dass die Unterdrückung neuronalen Wachstums durch die CaMKII-Aktivität über eine Inhibition des cAMP-Signalwegs erfolgt. Die Autoren erörtern jedoch auch eine andere Variante, bei der der Effekt der CaMKII-Aktivität auf neuronales Wachstum durch direkte Phosphorylierung von Proteinen des Zytoskeletts vermittelt wird (Tashima et al. 1996).

In früheren Studien wurde gezeigt, dass in mit CaMKII-DNA transfizierten und mit Ionomycin behandelten (einem Calcium-Ionophor) PC12-Zellen die Phosphorylierung des Mikrotubuli-assoziierten Proteins 2 höher war als in unbehandelten Kontrollzellen. Goshima et al. transfizierten die Zelllinien Neuro2a und NG108-15 mit CaMKIIα, bei welcher Threonin-286 durch Alanin ersetzt wurde. Zur Kontrolle wurden die Zelllinien noch mit pEF321-neu (neo),

einem Transfektionsvektor, transfiziert. Nach wenigen Stunden wurde bei den α-Transfektanten eine Abflachung der zuvor sphärischen Zellen und zugleich eine Initiation von Neuritenwachstum beobachtet; später wurden zahlreiche lange, sich verzweigende Neuriten entdeckt. Erheblich schwächer waren die morphologischen Veränderungen hingegen bei den Ala-Mutanten. Neo-Zellen und nicht-transfizierte Zellen zeigten keinerlei Veränderungen. Diese Studie zeigt einerseits, dass die Autophosphorylierung an Threonin-286 erforderlich ist, damit die CaMKII effektiv ihre Funktion bei der Ausbildung morphologischer Veränderungen ausführen kann, andererseits lässt sich feststellen, dass die CaMKII-Aktivität einen gegenteiligen Effekt auf neuronales Wachstum hat.

Die Hinweise in der Literatur über den Zusammenhang zwischen neuronalem Wachstum und intrazellulärer Calcium-Konzentration sind widersprüchlich. So stellte Goldberg 1988 fest, dass die Blockade zellulärer Calcium-Kanäle und somit die Verringerung der intrazellulären Calcium-Konzentration das Auswachsen von Neuriten unterdrückt (Goldberg et al. 1988). Dagegen wurde an kultivierten Helisoma-Neuronen demonstriert, dass durch neuronale Aktivität oder durch einen über Neurotransmitter verursachten intrazellulären Calcium-Anstieg eine Reduktion des Neuritenwachstums herbeigeführt wird (Mattson & Kater 1987). Eine Erklärung für diesen Widerspruch könnte sein, dass die Calcium-Konzentration, bei welcher das Auswachsen von Neuriten möglich ist, sowohl nach oben als auch nach unten begrenzt ist. Damit würde ein Über- oder Unterschreiten dieses Konzentrationsbereichs zu ähnlichen Effekten führen, nämlich zu einer Reduktion des Neuritenwachstums (Kater & Mills 1991).

In-vivo-Studien

Es gibt deutlich weniger *in-vivo*-Studien, welche die Bedeutung der CaMKII bei der neuronalen Entwicklung untersuchten. Hinweise, welche für eine wichtige Rolle der CaMKII bei der Entwicklung neuronaler Schaltkreise sprechen, sind vor allem in Studien über das optische *Tectum* des Krallenfrosches *Xenopus laevis* erzielt worden. Dabei kamen unpigmentierte (Albino-)Kaulquappen zum Einsatz. Es war dadurch möglich, die Entwicklung von fluoreszenzmarkierten Nervenzellen im lebenden Tier über mehrere Sunden oder Tage zu beobachten. Am kaudalen Ende des *Tectums* wurden in einer proliferativen Zone ständig neue Nervenzellen gebildet, wodurch die frühen Ereignisse bei der Entstehung von Dendritenbäumen gut beobachtet werden konnten. Auch die Ereignisse bei der Stabilisierung von Dendritenbäumen an älteren Neuronen konnten im selben Tier beobachtet und mit den jüngeren verglichen werden.

Unter Stabilisierung wird hierbei das in einer ersten Phase stattfindende gleichmäßige Wachstum von Dendriten aller Ordnungen verstanden, wobei in einer zweiten Phase das Wachstum auf Dendriten hoher Ordnung beschränkt ist (Cline 2001).

In einer anderen *in-vivo*-Studie (Wu & Cline 1998) wurden einzelne, unterschiedlich alte Neurone entlang der rostrokaudalen Achse mit DiI, einem lipophilen Farbstoff, markiert und deren Entwicklungsstadium über drei bis fünf Tage durch regelmäßige konfokale Aufnahmen dokumentiert, um auch die Expression von CaMKII in diesen Zellen zu erforschen. Nach Markierung der Neurone mit DiI wurden die Tiere für eine immunhistochemische Untersuchung vorbereitet. Es stellte sich heraus, dass die CaMKII-Immunoreaktivität einem rostrokaudalen Gradienten folgt. In jungen Nervenzellen wurde keine CaMKII exprimiert, während sich in älteren eine Immunoreaktivität zeigte und die Expression der CaMKII mit steigender Komplexität des Dendritenbaumes zunahm. Um herauszufinden, ob ein Einfluss auf die Entwicklung des Dendritenbaumes durch CaMKII-Aktivität besteht, wurden *Xenopus*-Kaulquappen mit einem rekombinanten Vakzinia-Virus infiziert, welcher konstitutiv aktive CaMKII exprimiert. Am ersten Tag nach der Virusinfektion zeigten die markierten Neuronen der Tiere das gleiche Wachstumsverhalten wie die entsprechenden Neuronen bei den Kontrolltieren. Am zweiten Tag wuchsen die Neuronen der manipulierten Tiere erheblich langsamer und hatten deutlich kleinere Dendritenbäume als die Kontrolltiere. Diese Erkenntnisse korrelieren mit dem ersten nachweisbaren Auftreten von viralen Proteinen.

In einer komplementären Studie unterdrückten Zou und Cline endogene CaMKII-Aktivität im optischen *Tectum* mittels viraler Expression eines spezifischen Inhibitor-Peptides, wodurch der Wechsel der dendritischen Wachstumsphasen unterblieb. Damit konnte demonstriert werden, dass die Expression der CaMKII im sich entwickelnden optischen *Tectum* entwicklungsbedingt kontrolliert wird und die Aktivität die morphologische Entwicklung von Neuronen beeinflusst (Zou & Cline 1999).

Wu et al. zeigten weiterhin, dass CaMKII an der Reifung glutamaterger Synapsen im optischen Tektum beteiligt ist. Der aktivitätsbedingte Calcium-Einstrom in die Postsynapse erfolgt durch zwei Arten von Glutamat-Rezeptoren. Zuerst werden ausschließlich *N-methyl-D-Aspartat* (NMDA)-Rezeptoren aktiviert, während mit der Reifung der Synapse auch *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure* (AMPA)-Rezeptoren hinzukommen. Dies führt zu einer Steigerung der Synapsenstärke. Ein frühzeitiges Auftreten von AMPA-Rezeptoren bei infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren konnte mittels der oben beschriebenen Virusinfektion,

welche zur Expression konstitutiv aktiver CaMKII führte, erreicht werden. Dabei korrelierte das erste Auftreten von CaMKII und von AMPA-Rezeptoren in Nervenzellen des optischen *Tectums* zeitlich mit dem Wechsel der dendritischen Wachstumsphasen (Wu et al. 1996). Diese Ereignisse sind aktivitätsabhängig: Durch lokale Applikation des Kugelfisch-Giftes Tetrodotoxin (TTX) in einzelne Neuronen blockierten Reh und Constantine-Paton Natrium-Kanäle und verhinderten somit auch die Entstehung von Aktionspotentialen, was in den manipulierten Neuronen wiederum zu einem Ausbleiben des Wechsels der dendritischen Wachstumsphasen führte (Reh & Constantine-Paton 1985).

Diese Beobachtungen sind mit den oben beschriebenen Erkenntnissen über die Funktionen der CaMKII bei der Entwicklung des Nervensystems und beim Lernen konsistent. Dadurch kann angenommen werden, dass die *in vitro* erzielten Daten über neuronale Plastizität auch *in vivo* ihre Gültigkeit besitzen.

Andere *in vivo* Studien als die Modellsysteme des optischen *Tectums* von *Xenopus laevis* zur Untersuchung der Funktion von CaMKII während der Neuralentwicklung sind selten. Dazu gehören die Untersuchungen von Braak und Fährmann über die Expression von CaMKII in verschiedenen Gewebetypen der Wanderheuschrecke *Locusta migratoria*. Sie fanden die höchsten Konzentrationen von CaMKII im Gehirn sowie in der Bein- und Flügelmuskulatur (Braak & Fährmann 2003). Die Aktivitätsentwicklung und Expression der CaMKII im ZNS des Seidenspinners *Bomyx mori* wurden ebenfalls untersucht (Shanavas et al. 1998).

2.5.4 Einfluss der CaMKII auf LTP und LTD

Die Aktivierung von CaMKII ist abhängig von der Bindung des Ca^{2+}/Calmodulins (Hanson & Schulman 1995) und stellt einen wesentlichen Mediator für die Induktion der LTP dar. Dafür ist auch der Einstrom von Ca^{2+}-Ionen durch den NMDA-Rezeptor notwendig (Bliss et al. 1993), welcher wiederum zu einer Aktivitätssteigerung der CaMKII, zu einer Zunahme an autophosphorylierter CaMKII und zu einem Anstieg an durch CaMKII phosphorylierte Substrate führt, wie beispielsweise *Synapsin I, microtubule-associated protein 2* (MAP-2) und *AMPA*-Rezeptoren. Tetanische Stimulation über die Schaffer-Kollateralen verursacht nicht nur die Autophosphorylierung der CaMKIIα, sondern löst auch deren Konzentrationsanstieg in den Dendriten postsynaptischer Neurone aus (Ouyang et al. 1999).

Ca^{2+}/Calmodulin-abhängige Kinasen (CaMKII) phosphorylieren die Position Serin831 der Untereinheit GluR1 der AMPA-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran (Barria et al. 1997; Lee et al. 2000), was dazu führt, dass nicht nur deren Anzahl zunimmt, sondern auch deren Sensibilität für Glutamat ansteigt (Fukuanga et al. 1993,1995; Barria et al. 1997; Ouyang et al. 1997). Dies hat zur Folge, dass sich die postsynaptische Leitfähigkeit erhöht (Shi et al. 1999; Liao et al. 2001; Lu et al. 2001).
Es stellte sich heraus, dass CaMKII-Inhibitoren (z. B. Anisomycin) und allgemeine Kinsase-Inhibitoren sowie Calmodulin-Antagonisten eine Blockade der Langzeitpotenzierung auslösen (Malenka et al. 1989; Malinow et al. 1989; Ito et al. 1991; Otmakhov et al. 2004).
In Studien wurde nachgewiesen, dass für die α-Isoform der CaMKII mutierte Mäuse einen Mangel an LTP, STP und LTD im Hippocampus aufwiesen (Silva et al 1992; Stevens et al. 1994) und dass die alleinige Mutation der Autophosphorylierungsstelle Threonin-286 nicht nur zu Defiziten der LTP in der CA1-Region führte, sondern auch eine Insuffizienz in Bezug auf das Lernen bewirkte (Giese et al. 1998). Des Weiteren wurde berichtet, dass diese Mutation bei Mäusen mangelhaftes räumliches Denken verursacht, wie am Beispiel des Wasserlabyrinths nach Morris gezeigt werden konnte (Giese et al. 1998; Need & Giese 2003).

Hinds et al. wiesen in einer Studie nach, dass CAMK2A-knock-out-Mäuse zwar eine reduzierte, aber doch vorhandene NMDA-Rezeptor-abhängige LTP in der CA1 Region aufwiesen, und vermuten, dass CaMKIIα im Bezug auf LTP nicht zwingend erforderlich ist. Möglicherweise besteht bei diesen Mäusen eine CaMKIIα-unabhängige Langzeitpotenzierung, welche durch andere Kinasen, wie beispielsweise CaMKIIβ, reguliert wird (Hinds et al. 1998).

Parsley et al. untersuchten in einer Studie die physiologische Bedeutung der LTP, indem sie den Effekt einer angereicherten Umgebung auf synaptische Parameter von $CaMKII\alpha^{T286A}$- mutierten Mäusen mit denen von Wildtyp-Mäusen verglichen. Es wurden vier Mäusegruppen erstellt: Wildtyp (WT) und mutierte Mäuse (M) jeweils in Standard- (*standard environment: SE*) oder angereicherten Umgebung (*enriched environment: EE).* Als Standard-Umgebung dienten 35 x 22 x 14 cm große Plexiglas-Käfige, welche mit einem Schlafplatz aus Sägespänen und Papierstückchen ausgestattet waren. Die angereicherten Unterkünfte waren 35 x 43 x 21 cm große Plexiglas-Käfige, die zusätzlich diverse Objekte beinhalteten, welche mindestens fünfmal in der Woche ausgewechselt wurden. Bei den Ergebnissen zeigten sich im Hinblick auf die

EPSCs (evoziertes postsynaptisches Potential) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Mutantengruppen (MSE und MEE), jedoch keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Wildtyp-Maus-Gruppen (WTSE und WTEE) (Abb. 19), was hingegen bei Rattenversuchen (z. B. Nithianantharajah & Hannan 2006) schon der Fall war. Diese unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich möglicherweise durch die verschieden lange Dauer des Aufenthalts der Tiere in einer angereicherten Umgebung erklären (Parsley et al. 2007).

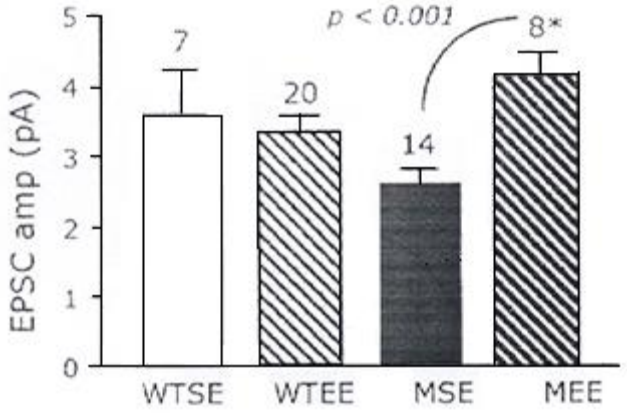


Abb. 19: Bereicherung der Umgebung führt zur vermehrten Freisetzung von EPSCs in den Synapsen der Schaffer-Kollateralen bei den CaMKIIα^{T286A}-mutierten Mäusen, jedoch nicht bei den Wildtyp-Mäusen (Parsley et al. 2007).

Es wurde festgestellt, dass eine Blockade der NR2B-Untereinheit des NMDA-Rezeptors zu verminderter Lernfähigkeit im *Anterior Cingulate Cortex* (ACC) und *Corpus amygdaloideum* (Mandelkern) führt (Rodrigues et al. 2001; Zhao et al. 2005). Zhou et al. fanden heraus, dass eine induzierte und reversible Trennung der NR2B/CaMKII-Verbindung den Phosphorylierungsgrad von Threonin-286 von CaMKIIα vermindert, die LTP im Hippocampus unterbricht und die Fähigkeit räumlichen Denkens reduziert (Zhou et al. 2007).

Andere Studien lassen vermuten, dass LTP in einigen Bereichen des Hippocampus auch als Folge von Schock-induziertem Lernen auftritt (Pastalkova et al. 2006; Whitlock et al. 2006).

2.5.5 Einfluss der CaMKII auf psychiatrische und neurologische Erkrankungen

Bipolare Störungen sind durch exzessive Stimmungsschwankungen zwischen Depression und Manie gekennzeichnet. Patienten mit affektiven Erkrankungen erzielten im HAWIE-R

schlechtere Ergebnisse. Dies zeigt sich vor allem im Handlungs-Intelligenzquotienten, der während depressiver Episoden im Vergleich zu Gesunden erheblich erniedrigt ist (Gorlyn et al. 2006). Trotz intensiver Studien sind die genetischen und neurobiologischen Mechanismen bezüglich dieser Erkrankung weitestgehend unbekannt (Xing et al. 2002).
Xing et al. untersuchten in einer Studie die Expression von CaMKIIα-mRNA im präfrontalen Kortex von verstorbenen unipolaren, bipolaren und schizophrenen Patienten sowie gesunden Probanden. Es zeigte sich, dass Patienten mit unipolaren sowie Patienten mit bipolaren Störungen signifikant geringere Levels von CaMKIIα aufwiesen als die Kontrollpersonen. Diese deutlich geringeren Levels von CaMKIIα bei bipolaren Patienten könnten mit den kognitiven Veränderungen, welche mit präfrontalen, kortikalen Dysfunktionen bei der bipolaren Erkrankung einhergehen, in Verbindung stehen (Xing et al. 2002).
Es wurde bisher in einer Reihe von Studien belegt, dass eine Langzeitbehandlung mit verschiedenen Antidepressiva (u. a. SSRI) die Aktivität präsynaptischer CaMKII und deren Autophosphorylierung im Hippocampus steigert (Popoli et al. 2000).

Das Gen für die α-Untereinheit von CaMKII ist an der Stelle 5q33 lokalisiert, welche auch mit Schizophrenie assoziiert wird (Lewis et al. 2003; Paunio et al. 2001; Sklar et al. 2004). Mutationen von CaMKIIα können neuronale Defekte verursachen, möglicherweise in Verbindung mit einigen Symptomen der Schizophrenie (Gordon et al. 1996), wie verwirrtem Verhalten und gestörter Wahrnehmung (Chen et al. 1994; Giese et al. 1998; Mayford et al. 1996; Silva et al. 1992a, 1992b; Bestelmeyer et al. 2006). Novak et al. untersuchten die Expressionen von CaMKIIα und CaMKIIβ in Gewebeproben des frontalen, zerebralen Kortex verstorbener Patienten, welche an Schizophrenie, der bipolaren Erkrankung oder der Depression erkrankt waren. Es konnte ein signifikanter Anstieg von 29 % der mRNA-Expression für CaMKIIα bei depressiven Patienten sowie eine Erhöhung von 27 % der Expression der mRNA für CaMKIIβ bei den Gewebeproben der an Schizophrenie und von 36 % der an Depressionen erkrankten Patienten eruiert werden (Novak et al. 2006).
Obwohl viele Gene in Verbindung mit Schizophrenie gebracht werden (Glatt et al. 2006; Jonsson et al. 2003; Lewis et al 2003), konnte sich keines mit einem Haupteffekt herausheben. Da CaMKII eine wichtige Rolle bei der Amphetamin-Sensibilisierung spielt, ist es möglich, dass es auch bei der Entwicklung von Schizophrenie von Bedeutung ist (Greenstein et al. 2007). Durch Phosphorylierung des N-Terminus des Dopamin-Transporters (DAT) spielt CaMKIIα eine

Schlüsselrolle bei der Wirkungsvermittlung von Amphetaminen, indem es das Ausströmen von Dopamin durch den DAT induziert (Fog et al. 2006). Einen möglichen Zusammenhang zwischen Schizophrenie und CaMKIIα stellten auch Zhenglin et al. in einer Studie fest, in welcher sie herausfanden, dass eine Aktivierung des Dopamin-D4-Rezeptors eine Translokation der CaMKIIα vom Zytosol zur postsynaptischen Membran in Neuronen des präfrontalen Kortex bewirkte (Zhenglin et al. 2005). Es wird angenommen, dass der D4-Rezeptor u. a. an der Entwicklung neuropsychiatrischer Erkrankungen, wie z. B. der Schizophrenie (Seeman 1993; Seeman et al. 1993), beteiligt ist (Rubinstein et al. 1997; Dulawa et al. 1999; Oak et al. 2000).
Das familiär gehäufte Vorkommen affektiver Störungen konnte wiederholt in großen Studien nachgewiesen werden; dies ist besonders deutlich bei schweren, rezidivierenden depressiven Zuständen und speziell bei bipolaren Verläufen mit eindeutig manischen Phasen. Wenig überzeugend sind bisher Versuche ausgefallen, die für die Entwicklung affektiver Störungen verantwortlichen Gene zu identifizieren (Köhler 2001). Eine Beteiligung von CaMKII an der Ausbildung dieser Störungen kann folglich nicht zweifelsfrei geklärt werden.

Das Angelman-Syndrom (AS) stellt eine seltene Störung der menschlichen Kognition dar, die durch schwerwiegende geistige Retardierung, Epilepsie, ausbleibende Sprachentwicklung und häufige Lachepisoden (daher auch *Happy-Puppet-Syndrome* genannt) charakterisiert ist.
Eine maternale (m^-/p^+) Null-Mutation im Ube3a-Gen von Mäusen wurde entwickelt, um Aufschluss über die genetischen und biochemischen Mechanismen bei dieser Erkrankung zu geben. Dabei zeigten sich bei den mutierten Tieren sowohl Defizite beim Lernen als auch bei der hippocampalen Langzeitpotenzierung. Die m^-/p^+-Mäuse wiesen einen signifikanten Anstieg an hippocampaler, v. a. an der Stelle Threonin-286 und Threonin-305 phosphorylierter CaMKII, auf, wobei eine entsprechende Veränderung der gesamten CaMKII-Menge nicht eruiert werden konnte. Des Weiteren zeigten die mutierten Tiere sowohl eine Reduktion der CaMKII-Aktivität als auch der Autophosphorylisierungsfähigkeit und zudem eine Verminderung der mit der *postsynaptic density*-assoziierten Gesamtmenge an CaMKII. Diese Erkenntnisse sind eminent für die Einbeziehung von Fehlregulationen der CaMKII als molekulare Ursache für neurologische Verhaltensstörungen bei menschlichen Erkrankungen in Bezug auf Lernen und Kognition (Weeber et al. 2003).

Die Alzheimersche Erkrankung geht mit einer deutlichen Reduktion (60 %) von ZNS-Glutamat einher (Birbaumer et al. 1999). Da CaMKIIα bei der Phosphorylierung von *tau* und dem Vorläufer-Protein des Amyloids (*amyloid precursor protein = APP)* involviert ist, wird ein Zusammenhang mit der Alzheimerschen Krankheit vermutet. Dazu untersuchten Wang et al. die Expression von CaMKIIα im Hippocampus bei Patienten mit dieser Erkrankung. Die Ergebnisse zeigten, dass Neuronen, welche CaMKIIα enthielten, selektiv in der CA1-Region zugrunde gingen und mit einer erhöhten Immunreaktivität in den verbliebenden Neuronen verbunden waren (Wang et al. 2004).
Im frontalen Kortex und im Hippocampus bestehen bei der Alzheimerschen Erkrankung eine Reduktion von NMDA-Rezeptoren und geringere Konzentrationen an phosphorylierter CaMKII. Es wurde gezeigt, dass ein Mangel an NMDA-Rezeptoren eine Verminderung der Gedächtnisleistung verursacht und dass dieser Prozess vermutlich mit unzureichender Aktivierung der CaMKII zu tun hat (Amada et al. 2005; Calon et al. 2005).

Es konnte festgestellt werden, dass CaMKIIα$^{-/-}$-Mäuse im Vergleich zu ihren Wildtyp-Artgenossen ein anormales Verhaltensmuster bezüglich Angst und Aggression zeigten (Chen et al. 1994). Dazu wurde zunächst das Angstverhalten der Mäuse auf Kälteeinwirkung getestet. Sowohl heterozygote als auch homozygote Mutanten froren signifikant weniger als ihre gesunden Artgenossen. Des Weiteren wurde eine ungewöhnlich niedrige Kampfbereitschaft unter den CaMKIIα$^{-/-}$-Mäusen in der Tierkolonie beobachtet. Als Maß für offensive Aggression wurden die Angriffe der Mäuse gegenüber Eindringlingen bei der Verteidigung ihres Reviers gezählt (Benus et al. 1991). Es stellte sich heraus, dass CaMKIIα$^{+/-}$-Mäuse in diesem Test genauso aggressiv wie die Wildtyp-Mäuse waren, während CaMKIIα$^{-/-}$-Mäuse bei der Revierverteidigung keinerlei aggressives Verhalten zeigten. Heterozygote Mäuse wiesen bei Angriffen ein gesteigert defensives, aggressives Verhalten auf, was vermutlich mit ihrer verminderten Angstreaktion in Zusammenhang steht (Tab. 6, S. 53)

Tab. 6: Verhaltensweisen der CaMKIIα-mutierten Mäuse (nach Chen et al. 1994).

Verhalten	**CaMKIIα$^{+/-}$**	**CaMKIIα$^{-/-}$**
Ängstlichkeit	Vermindert	Vermindert
offensive Aggression	Normal	Vermindert
defensive Aggression	Gesteigert	Vermindert

Angststörungen sind u. a. durch längere Entscheidungsprozesse sowie Probleme in der Informationsverarbeitung gekennzeichnet (Hoyer & Beesdo 2006).
Serotonin (5-HT)-Mangel und neuronale Aktivität in der dorsalen Raphe korrelieren mit aggressivem Verhalten (Grant et al. 1982; Popova 2008). Bei beiden Maus-Mutanten war die Serotonin-Freisetzung deutlich reduziert. CaMKII fördert die präsynaptische Transmitter-Freisetzung (Silva et al. 1992), während die CaMK-vermittelte Phosphorylierung für die Aktivierung der Tryptophanhydrolase benötigt wird, welche wiederum die Serotoninsynthese limitiert (Bendotti et al. 1993).

Zusammenfassend lässt sich anmerken, dass CaMKIIα einen Einfluss auf die neuronale Entwicklung zu haben scheint, da es mit einer Zunahme der Dendriten-Verästelung und mit einer Steigerung der Synapsenformation in Verbindung gebracht wurde (Fink et al. 2003; Jourdain et al. 2003). Es konnte zudem gezeigt werden, dass CaMKIIα eine bedeutende Rolle in Bezug auf Langzeitpotenzierung, Gedächtnis (Frankland et al. 2001) und Verhalten spielt (Schulman 1995; Soderling et al. 2001; Colbran et al. 1989).

2.6 Fragestellung

Es ist bekannt, dass die Intelligenz eines Menschen maßgeblich durch die Genetik beeinflusst wird. Auf molekulargenetischer Ebene ist es mittels Assoziationsstudien möglich, Suszeptibilitätsgene mit kleinen Effekten auf komplexe Eigenschaften, wie beispielsweise der Intelligenz, zu identifizieren und den Einfluss genetischer Variationen auf kognitive Fähigkeiten genauer zu erforschen.

Ein Zusammenhang des CAMK2A-Gens mit kognitiven Fähigkeiten, insbesondere der Einfluss auf Langzeitpotenzierung, Gedächtnis und Verhalten, wurde bereits in vielen Studien erforscht. Des Weiteren wurde eine mögliche Beteiligung des CAMK2A-Gens an der Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen, beispielsweise der Schizophrenie, der Depression, von Morbus Alzheimer oder dem Angelman-Syndrom, beobachtet. Es ist daher möglich, dass Polymorphismen in diesem Gen einen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten haben könnten.

Ziel der vorliegenden Doktorarbeit ist es, eine Assoziation zwischen den untersuchten Polymorphismen rs2053053 und rs1432832 des CAMK2A-Gens und den kognitiven Leistungen in einer gesunden deutschen Population zu erfassen. Dazu wurde mit 286 Probanden sowohl der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in seiner Revision von 1999, als auch eine genetische Untersuchung mit Bestimmung der Allel- und Genotypenfrequenzen durchgeführt.

3 Material und Methoden

3.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung

Über die Zielsetzung der Studie, die anonymisierte Verwendung der erhobenen Daten und der entnommenen Blutproben wurden alle Probanden aufgeklärt. Die Studienteilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis, wobei die Probanden vor Beginn der Durchführung eine Einverständniserklärung zu unterschreiben hatten.

3.2 Studienteilnehmer

Per Zufallsprinzip wurden als Probanden Einwohner Münchens mit deutscher Abstammung (sowohl die Eltern als auch Großeltern mussten aus Deutschland stammen) ausgewählt. Verwandte Personen wurden nicht in das Probandenkollektiv aufgenommen. Die Selektion erfolgte in einem mehrstufigen Verfahren, um Personen mit neuropsychiatrischen Erkrankungen oder mit Verwandten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen auszuschließen.
In der nachfolgenden Tabelle 7 werden die Probandengruppen nach Geschlecht und Schulabschluss unterteilt in die Polymorphismen rs1432832 und rs2053053 dargestellt.

Tab. 7: Beschreibung der Probandengruppen nach Geschlecht und Schulabschluss.

Gruppe (Polymorphismus)	**Geschlecht** n m (%)	w (%)	**Schulabschluss** n (%)	**Gesamt** n (%)
rs1432832	122 (43%)	164 (57%)	72 (25%) Hauptschule 86 (30%) Realschule 128 (45%) Gymnasium	286 (100%)
rs2053053	122 (43%)	164 (57%)	72 (25%) Hauptschule 86 (30%) Realschule 128 (45%) Gymnasium	286 (100%)

Es wurden Einladungsschreiben mit der Aufklärung über das Studienziel versendet. Nach positiver Rückantwort konnte in einem standardisierten Telefonscreening die Befragung nach neuropsychiatrischen und hirnorganischen Erkrankungen der angerufenen Person und deren

Verwandten durchgeführt werden. Beispielsweise wurden Fragen über Alkohol- und Drogenkonsum, Alkohol- und Drogenabhängigkeit, Medikamenteneinnahme oder Medikamentenabusus gestellt. Angstprobleme, Essstörungen, depressive und manische Phasen und Suizidversuche sollten in diesem ersten Gespräch angegeben werden. Ferner waren psychiatrische Konsultationen, psychiatrische Aufenthalte und neurologische Behandlungen studienrelevante Kriterien.

Waren keine nennenswerten Befunde vorhanden, wurde dem potentiellen Probanden schriftlich eine ausführlichere, somatische und psychiatrische Anamnese I zugesendet. Zur Absicherung wurde darin nochmals nach der Abstammung, den allgemeinen Vorerkrankungen und besonders nach studienrelevanten Erkrankungen wie Gemütserkrankungen (Depression, Manie), psychischen Problemen (Zwänge, Ängste, Essstörungen) und Abhängigkeiten (Alkohol, Drogen, Medikamente) gefragt. Eigene Suizidversuche sowie Suizidversuche und Suizide von Verwandten wurden thematisiert und waren von der Testperson anzugeben. Auch musste über Alter, Geburtsort, Größe, Gewicht und Händigkeit Auskunft gegeben werden. Bei den Verwandten wurde eine Sozialanamnese mit Angabe des Schulabschlusses und des Berufes gestellt.

3.3 Klinisches Interview

Die Personen wurden zu einem umfassenden Interview in die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München eingeladen, wenn die Studienkriterien - im Zweifelsfall auch nach Rücksprache mit psychologisch und psychiatrisch tätigen Kollegen - erfüllt waren (Tab. 8, S. 57).

Tab. 8: Aufbau des klinischen Interviews

Körperliche Untersuchung
Mini-Mental-State-Test (MMST)
Strukturiertes klinisches Interview I
Strukturiertes klinisches Interview II
Family History Assessment Module
Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar

Vor dem Gespräch erfolgte eine standardisierte körperliche Untersuchung, um studienrelevante Vorerkrankungen auszuschließen. Es wurden eine neurologische Untersuchung, ein Hörtest und eine Testung der Manumotorik durchgeführt.

MMST

Bei Personen ab 60 Jahren wurde der *Mini-Mental-State-Test* (MMST) nach Folstein angewendet, um kognitive Störungen bei älteren Menschen feststellen zu können (Folstein et al. 1975). Der MMST wird zur Abklärung von Demenz und Veränderungen im Laufe einer Erkrankung oder zum Nachweis der Wirkung von Medikamenten verwendet. Die Bereiche Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit, Sprache und andere Funktionen (Lesen, Schreiben) sind darin enthalten (Stoppe 1997). Er setzt sich aus 30 Aufgaben zusammen, deren richtige Erledigung je einen Punkt ergibt. Wurden weniger als 26 Punkte erreicht, bedeutete dies den Ausschluss des Probanden an der Studie.

SKID

Anschließend wurde die deutsche Version des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID) zur Exploration gemäß der Klassifikation des *Diagnostic and Statstical Manuals of Mental Disorders* (DSM-IV) der *American Psychiatric Association* in seiner vierten Revision, 1994 durchgeführt (Wittchen et al. 1996; Wittchen et al. 1997). Als Teil des klinisches Interviews ist SKID I ein Verfahren zur Diagnostik von Achse I Störungen (Psychopathologie). Hierdurch können affektive Syndrome, psychotische Syndrome, affektive Störungen, psychotische Störungen, Abhängigkeit und Missbrauch von psychotropen Substanzen, Angststörungen, Essstörungen und somatoforme Störungen eruiert werden. SKID II wird verwendet, um Persönlichkeitsstörungen

auf der Achse II zu erfassen. Die Differenzierung erfolgt in dependente, selbstunsichere, negativistische, zwanghafte, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, narzisstische, histrionische, Borderline und antisoziale Persönlichkeitsstörungen. Es folgten des weiteren Fragen zu psychosozialen Beeinträchtigungen (DSM-IV Achse IV) sowie eine globale Beurteilung der Leistungsfähigkeit (DSM-IV Achse V). Der Unterschied zwischen Achse IV und V liegt in der zeitlichen Befragung über derzeitige und frühere Beeinträchtigungen. Es können psychiatrische oder allgemeinmedizinische Patienten, aber auch Bevölkerungsgruppen, die sich nicht mit psychischen Störungen vorstellen, untersucht werden (Wittchen et al. 1997).

FHAM

Unter Verwandten ersten Grades konnten psychiatrische Diagnosen (Drogen-, Medikamentenabusus, Alkoholprobleme, Manie, Depression, Schizophrenie, neurologische Störungen, antisoziale Tendenzen, Aufsuchen psychiatrischer Hilfe, psychiatrisch stationäre Aufenthalte) mit dem Family History Assessment Module- FHAM (Rice et al. 1995) beurteilt werden.

Bei positiver psychiatrischer Familienanamnese erfolgte der Studienausschluss.

LEBI

Ein strukturiertes Interview wurde abschießend mit dem Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar – LEBI (Richter & Guthke 1996) durchgeführt, um herauszufinden, inwiefern die Probanden durch kritische Lebensereignisse belastet wurden, da diese Einfluss auf das gesundheitliche Wohlbefinden und die Persönlichkeitsentwicklung haben. Im Rahmen des strukturierten Interviews kann der Untersucher auch Zusatzfragen stellen. Die Lebensereignisse und -belastungen werden retrospektiv erfasst. Der LEBI besteht aus zwei Teilen, wobei der erste Abschnitt 50 Lebensereignisse und –belastungen für Personen zwischen 18 und 60 Jahren und einen zusätzlichen Teil mit 10 Punkten für Studierende enthält. Es werden fünf Bereiche unterschieden:

1. Allgemeine soziale Situation
2. Berufliche Situation
3. Partnersituation
4. Familiensituation
5. Traumatische Erlebnisse

Der zweite Teil besteht aus sechzehn Lebenszielen und –werten. Der Zusammenhang zwischen dem Belastungsgrad kritischer Lebensereignisse und persönlich wichtiger Lebensziele ist hierbei von Bedeutung. In einem standardisierten Auswertungsprotokoll wurden die Belastungswerte durch Summenbildung und Multiplikationen errechnet. Eine Testnormierung an einer repräsentativen Stichprobe wurde nicht durchgeführt. Der klinische Anwender gewinnt nach der Auswertung einen subjektiven Überblick über Personenmerkmale, soziale und ökologische Kontextmerkmale, Ereignismerkmale und Merkmale der Lebensereignisbewältigung (Richter & Guthke 1996). Traten auffällige Persönlichkeitsstrukturen auf, so wurden diese unter Berücksichtigung der anderen Tests mit der Studienleitung diskutiert.

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

Bei allen Probanden wurde neben dem klinischen Interview der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest angewandt. Intelligenztests sind eine Zusammenstellung von standardisierten Fragen und Aufgaben, durch welche die kognitiven Fähigkeiten eines Individuums erfasst werden können. Nach dem Manual von Tewes 1994 erfolgen Vorgehen und Bewertung.
Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) setzt sich aus einem Verbalteil und einem Handlungsteil zusammen. Der Verbalteil besteht aus sechs Untertests und der Handlungsteil aus fünf Untertests (Abb. 20, S. 60).

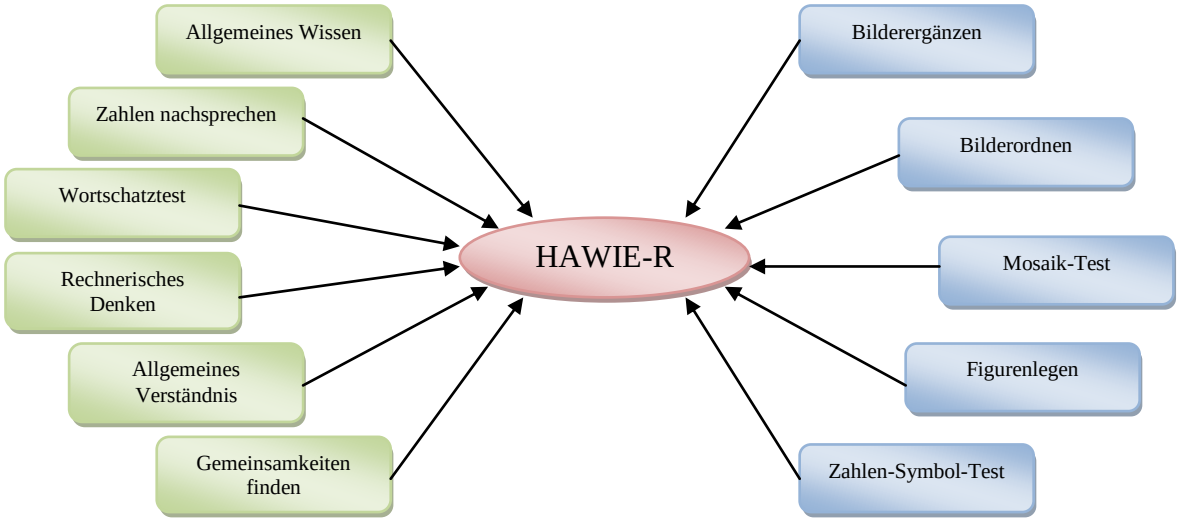


Abb. 20: Der HAWIE-R mit seinen 11 Untereinheiten; auf der linken Seite sind die sechs Elemente des Verbalteils, auf der rechten Seite sind die fünf Elemente des Handlungsteils dargestellt.

3.4.1 Der Verbalteil

Allgemeines Wissen:

Es gibt 24 Fragen, durch welche 24 Rohpunkte erreicht werden können. Dabei gibt es für jede richtige Antwort einen Punkt.

Frage 4 lautet beispielhaft: *Vögel legen Eier, welche Tiere noch?*

Diese Fragen erfassen die Breite des Allgemeinwissens, kulturelle Erfahrungen und die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt (Zimmerman et al. 1973). Der Untertest weist wenig spezifische Varianz auf; er wird durch den Verbalfaktor beschrieben (Cohen 1952). Die abgefragten Wissensbereiche sind sehr unterschiedlich. Es wurde Wert darauf gelegt, keine schwierigen Wörter bei der Aufgabenstellung zu verwenden, damit ein vom Wortschatz unabhängiger Wissensaspekt hervorgehoben wird (Tewes 1994). Die Dimension der kristallinen Intelligenz (kumulierende Effekte vorangegangenen Lernens) wird über das erworbene Wissen gefordert (Kaufman & Lichtenberger 1999). Auch akademisches und spezialisiertes Wissen soll nicht Bestandteil dieses Subtests sein (Blöink 2006).

Zahlennachsprechen:

Bei diesem Untertest wird das Zahlengedächtnis geprüft.

Er besteht aus jeweils sieben Aufgaben für das Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts.

Jede Aufgabe setzt sich aus zwei Durchgängen zusammen. Nach einmaliger akustischer Darbietung gibt es für jede richtig nachgesprochene Zahlenreihe einen Punkt. Es sind maximal 28 Rohpunkte zu erreichen.

Beim ersten Durchgang des vorwärts Nachsprechens lautet die erste Zahlenreihe zum Beispiel *5-8-2*, wobei bis zur siebten Zahlenreihe jeweils eine Zahl hinzukommt.

Für das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau ist der Test weniger von Bedeutung. Schlechte Ergebnisse sind durch Aufmerksamkeitsstörungen oder erhöhte Testangst mitbegründet (Tewes 1994). Leistungsausfälle deuten hier klinisch auf spezielle Defekte und hirnorganische Erkrankungen hin (Matarazzo 1982).

Wortschatz-Test:

Dem Probanden werden Wörter genannt, deren Semantik er umschreiben soll. Der Test besteht aus 32 Begriffen, die nach ansteigendem Schwierigkeitsgrad aufgereiht korrekt definiert werden sollen. Die Testperson erhält für jede richtig genannte Antwort je einen Punkt. Die Maximalpunktzahl liegt bei 32.

So ist zum Beispiel die zweite Frage nach der Erklärung des Wortes *Beginn,* die 30. Frage nach der Bedeutung von *Thorium.*

Dieser Untertest wird als gutes Maß für die allgemeine Intelligenz angesehen. Die Aufgabenbewältigung ist vom Lebensalter weitgehend unabhängig. Die Lernfähigkeit und Informationsbreite des Probanden wird an dem Bestand an sprachlichen Kenntnissen überprüft (Matarazzo 1982). Dieser Abschnitt analysiert die Aufnahmefähigkeit verbaler Stimuli über das Gehör und die verbale Ausdrucksstärke. Die kristalline Intelligenz wird gefordert (Kaufman & Lichtenberger 1999).

Rechnerisches Denken:

Hierbei wird die Fähigkeit, Rechenaufgaben leichter Art im Kopf durchzuführen, erfasst.

Insgesamt 14 zunehmend schwierige Rechenaufgaben werden dem Probanden vorgelesen. In den ersten neun Aufgaben ist jeweils ein Punkt bei richtiger Antwort zu erreichen. Für die letzten fünf Aufgaben können jeweils zwei Punkte erzielt werden. Es gibt maximal 19 Rohpunkte.

Die siebte Frage ist beispielsweise: *Sie wollen 24km weit wandern und schaffen 3km in der Stunde. Wieviele Stunden benötigen Sie für die gesamte Strecke?*
Von Bedeutung ist dabei das Konzentrationsvermögen (Rappaport 1953). Das Arbeitsgedächtnis und die fluide Intelligenz werden hierbei geprüft (Kaufman & Lichtenberger 1999). Die gestellten Aufgaben beschäftigen sich mit lebensnahen Situationen und erfordern nur die Grundrechenarten (Matarazzo 1982).

Allgemeines Verständnis:
Dieser Untertest besteht aus 13 Fragen zum allgemeinen Verständnis, wobei jede Frage in Abhängigkeit der Qualität der Antwort mit maximal 2 Punkten bewertet werden kann. Die Maximalrohpunktzahl beträgt 26.
Frage vier lautet exemplarisch: *Warum bekommt man bestimmte Medikamente nur auf Rezept?*
Bei diesen Fragen wird vor allem das praktische Urteilsvermögen gefordert (Cohen 1952; Rappaport 1953) und die Fähigkeit, Erfahrungen zu verwerten (Matarazzo 1982). Es wird nach den Gründen für gewisse Gewohnheiten gefragt (Zimmerman et al. 1973). Hier wurde auf eine möglichst einfache Fragenformulierung Wert gelegt (Blöink 2006). Bedeutsame Korrelationen mit anderen Intelligenztests bestehen nicht (Tewes 1994). Der Bereich der sozialen Intelligenz wird durch das Abfragen konventioneller Verhaltensregeln analysiert (Kaufman & Lichtenberger 1999).

Gemeinsamkeiten finden:
Es werden zwei Begriffe genannt, für die der Proband eine Gemeinsamkeit, einen Oberbegriff, erfassen soll. Vorgegeben werden 16 Wortpaare. Je nach der Qualität der Antwort können bis zu zwei Punkte erreicht werden. Insgesamt gibt es 32 Rohpunkte.
Frage eins ist zum Beispiel nach der *Gemeinsamkeit von Apfelsine und Banane*. Wortschatzkenntnisse und sprachliches Ausdrucksvermögen kommen zur Geltung (Furth & Milgram 1965). Neben einer quantitativen Analyse kann auch die Qualität der Aussagen beurteilt werden (Tewes 1994). Der Untertest spiegelt logisches Denkvermögen wieder (Matarazzo 1982). Die Fähigkeit für assoziatives Denken wird abgerufen (Zimmerman et al. 1973).

3.4.2 Der Handlungsteil

Bilderergänzen:

Auf einer Bildervorlage muss ein fehlendes Element entdeckt und benannt werden. Dem Probanden werden nacheinander verschiedene Bildvorlagen gezeigt, auf denen jeweils ein wichtiges Detail fehlt. 17 Rohpunkte sind maximal zu erreichen.

Bei diesem Test wird die Realitätswahrnehmung erfasst (Zimmerman et al. 1973). Bekannte visuelle Vorlagen wie Formen, Gegenstände oder Figuren müssen erkannt werden; dabei sollen wesentliche von unwesentlichen Details unterschieden werden. Die Fähigkeit zur Identifizierung bekannter Gegenstände differenziert im unteren Intelligenzbereich. Über diesen Untertest existieren nur wenige Validitätsstudien (Tewes 1994).

Bilderordnen:

Komplexe Handlungsabläufe müssen auf visuellem Weg erfasst werden. Der Untertest besteht aus zehn Serien mit Bildern, die kleine Geschichten erzählen. Die Bilder werden dem Probanden in vorgegebener Reihenfolge vorgelegt. In einem bestimmten Zeitrahmen soll der Proband nun die Reihenfolge für eine sinnvolle Bildergeschichte korrigieren. Dabei sind je nach Lösungszeit und Reihenfolge bei der ersten Serie höchstens zwei Punkte zu erreichen. Die nachfolgenden neun Serien können je bis zu sechs Punkte erbringen. Die Maximalpunktzahl liegt bei diesem Untertest bei 56 Rohpunkten.

Der Test ist auch ein Indikator der sozialen Intelligenz (Matarazzo 1982); die kristalline und die fluide Intelligenz werden analysiert (Kaufman & Lichtenberger 1999). Die Leistung ist abhängig von der Organisation der visuellen Wahrnehmung bezüglich des Grundgedankens und der Details (Tewes 1994).

Mosaik-Test:

Der Proband soll mit mehrfarbigen Würfeln ein auf Kärtchen vorgegebenes Muster nachbauen. Je nach Lösungszeit gibt es für die ersten zwei Muster höchstens zwei Punkte. Die nächsten beiden Muster erbringen maximal je sechs Punkte und für die Muster fünf bis neun können bis zu sieben Punkte erreicht werden. Die Maximalpunktzahl beträgt 51 Rohpunkte.

Der Test gibt Auskunft darüber, wie der Teilnehmer unter Zeitdruck agiert (Doppelt & Wallace 1955). Dieser Abschnitt ist ein gutes Indiz für die Fähigkeit zum Problem lösenden Denken (Davis et al. 1966). Das Vermögen, Formen wahrzunehmen, sie zu analysieren und alles in die einzelnen Bausteine zu trennen, ist hier von Bedeutung (Matarazzo 1982).

Figurenlegen:

Vier Figuren bestehend aus vielen Einzelteilen müssen in einem bestimmten Zeitraum zusammengefügt werden. Acht Punkte sind für die erste Figur, zwölf Punkte für die zweite Figur, zehn Punkte für die dritte Figur und elf Punkte für die vierte Figur maximal zu vergeben. Somit können insgesamt 41 Rohpunktwerte erreicht werden.

Es wird die Fähigkeit zur Wahrnehmung und Reproduktion konkreter Figuren geprüft (Matarazzo 1982). Der Untertest repräsentiert die nonverbale Organisation der Intelligenz (Cohen 1952). Eine qualitative Analyse des Arbeitsstils ist möglich (Tewes 1994).

Zahlen-Symbol-Test:

Der Studienteilnehmer soll innerhalb von 90 Sekunden eine willkürlich aufeinander folgende Zahlenreihe von eins bis neun durch Strichsymbole schriftlich definieren. Dabei wird für jede richtige Zuordnung eines Symbols zu einer Zahl ein Punkt vergeben, was einen maximalen Rohpunktwert von 93 ergibt.

Dieser Untertest erfasst die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit und das Konzentrationsvermögen bei Routineaufgaben (Hilger & Kasper 2002; Tewes 1994).

Die Leistung ist abhängig vom Grad der emotionalen Belastbarkeit (Matarazzo 1982) und dem Alter (Tewes 1994). Es wurde ein enger Zusammenhang zur motorischen Geschwindigkeit nachgewiesen (Burik 1950; Murstein & Leipold 1961).

3.4.3 Testauswertung

Die erhobenen Daten werden nach festgelegten Kriterien ausgewertet. Zunächst werden die Leistungen in den verschiedenen Untertests als Rohpunkte auf Skalen unterschiedlicher Länge quantifiziert. Die maximal erreichbaren Rohpunktzahlen sind sehr unterschiedlich, weshalb sie in äquivalente Wertepunkte trasformiert werden. Diese Wertepunktverteilung ist so aufgebaut, dass

für eine durchschnittliche Leistung ein Mittelwert von zehn Punkten vergeben wird. Sie weist eine Standardabweichung von drei Punkten auf, um die Leistungen in den verschiedenen Untertests vergleichbar zu machen.
Es ist von Bedeutung, dass die Rohwerte in verschiedene Wertpunkte (A oder B) transformiert werden können.

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

Ein Vergleich der Rohwerte mit anderen Referenzgruppen ist über die Wertpunkte B möglich. Beispielsweise können die Wertpunkte für Studienteilnehmer, die das Gymnasium besuchen oder Abitur haben eingetragen werden oder die Wertpunkte für die Abweichung von den Altersnormen.

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

3.5 DNA-Extraktion

Von allen Studienteilnehmern wurde venöses Blut abgenommen. Um die Gerinnung des gewonnenen Blutes zu verhindern, enthielten die Monovetten EDTA. Um die Anonymität zu gewährleisten, wurden die Proben kodiert und bei -80°C gelagert. Gemäß der vorgegebenen Anleitung (Abb. 21, S. 67) erfolgte die Extraktion der genomischen DNA aus 10ml Blut mit dem QiaAmp DNA blood Maxi Kit (Firma Quiagen, Hilden, Germany).

1. Vorbereitung der Blutproben und Zelllyse

Das EDTA-Blut wurde bei Raumtemeratur aufgetaut. Zur Lyse der Leukozyten und Freisetzung der Nukleinsäuren wurden jeweils 5 - 10 ml Blut mit 500 µl Proteinase K versetzt, um durch Verdauung und Degradierung der Proteine zu kleineren Fragmenten eine leichte Trennung von der DNA zu erreichen. Anschließend wurde ein Guanidin-HCl-haltiger AL-Puffer (12ml) zugegeben, der zum Entzug der Hydrathülle der DNA führte. Dadurch konnte sich diese später an die Silikagel-Säule binden. Auf dem Vortexer wurde die Lösung zwei Minuten lang durchgemischt, um eine vollständige Zelllyse zu sichern. Für maximalen DNA-Ertrag wurden für mindestens 30 Minuten eine Inkubation der Lösung im Wasserbad bei 70°C unter gleichzeitigem Schütteln durchgeführt.

2. Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran

Der Probe wurden 10 ml Ethanol (96-100 %) zugegeben. Anschließend wurde sie für zwei Minuten auf dem Vortexer vermischt, auf die Silikamembran gegeben und sukzessive drei Minuten lang bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert. Salz- und ph- Bedingungen sorgten dafür, dass Nukleinsäure bindende Proteine ungebunden blieben.

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

Um RNA- und Protein-Verunreinigungen zu entfernen, wurde die Säule zuerst mit Guanidin-HCl haltigem Puffer (5ml) und zur Beseitigung der Guanidiumsalze mit ethanolhaltigem Waschpuffer (5ml) gewaschen.

4. Elution der DNA von der Silikamembran

Unter Zugabe von 1ml AE-Puffer (Tris-Puffer, ph > 9,0) erfolgte die Elution von der Silikamembran. Dazu wurde die DNA-haltige Membran fünf Minuten lang bei Raumtemperatur inkubiert und bei 5000 rpm für weitere fünf Minuten zentrifugiert. Somit ließ sich die unter saurem Milieu an die Silikamembran fixierte DNA durch den basischen Tris-Puffer eluieren. Die auf diese Weise gewonnene DNA wurde nun bei -80°C gelagert bzw. für die PCR verwendet.

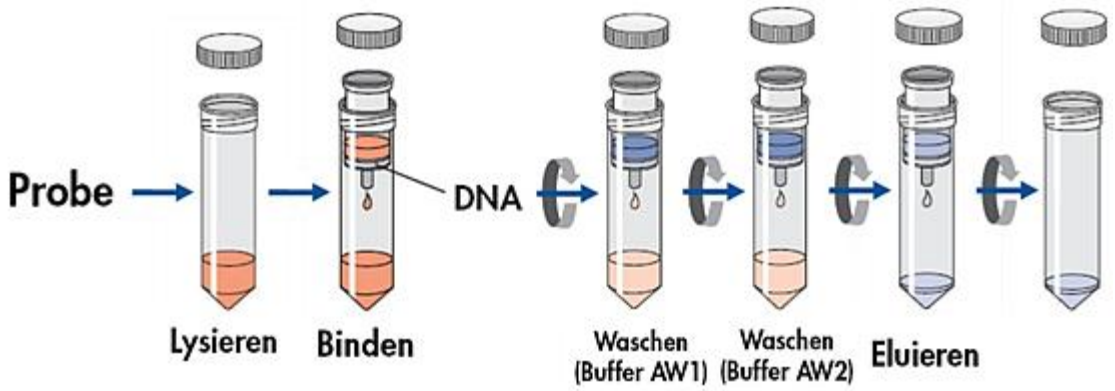


Abb. 21: DNA-Extraktion (nach QIAamp® Blood Midi/Maxi Handbook 2005).

3.6 Bestimmung der DNA-Konzentration

Die *Quant-iT™-PicoGreen®*-Methode wurde zur Quantifizierung der DNA angewandt. Dafür wurden die DNA-Proben 1:50 mit PicoGreen Lösung (5µl/ ml TE) verdünnt, die Fluoreszenz mit Tecan GENios Flureszenzreader bestimmt und die Konzentration mit einer Eichkurve aus genomischer DNA berechnet. Es wurde hierfür das *Quant-iT™ PicoGreen® dsDNA reagent* (Molecular Probes®, Inc.)verwendet. Dies ist ein ultrasensitiver, fluoreszierender Nukleinsäure-Farbstoff, der an doppelsträngige DNA bindet. Eine Genauigkeit der DNA-Konzentration von ca. +/- 10 % für die qualitativen SNP-Genotypisierungen wurde als ausreichend angesehen.

3.6.1 Vorbereitung der gDNA Standards

Auf die ersten beiden Wells der Reihe B bis H einer 96-well-Microplatte (Greiner Bio-One GmbH) wurden jeweils 100 µl von 1x TE (Tris-EDTA-Puffer: 10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA,

pH-Wert 7,5; Carl Roth GmbH & Co. KG) pipettiert. Anschließend wurden 200 µl der humanen genomischen DNA (Clontech; 100 ng/µl) in die ersten zwei Reihen der Säule A pipettiert.

Mit Säule A beginnend wurde als nächstes eine Verdünnungsreihe hergestellt. Hierbei wurden in Säule B 100 µl der Säule A transferiert. Nach fünfmaligem Umrühren mit der Pipettenspitze wurden 100 µl von Säule B in Säule C pippetiert. Das gleiche Verfahren wurde mit den Säulen D- G durchgeführt. Zur Bestimmung des Referenzwertes (1x TE: 0ng/µl gDNA) wurde Säule H verwendet. Schließlich wurde die Platte versiegelt und bei 4°C gelagert (Abb. 22; Tab. 9, S. 69).

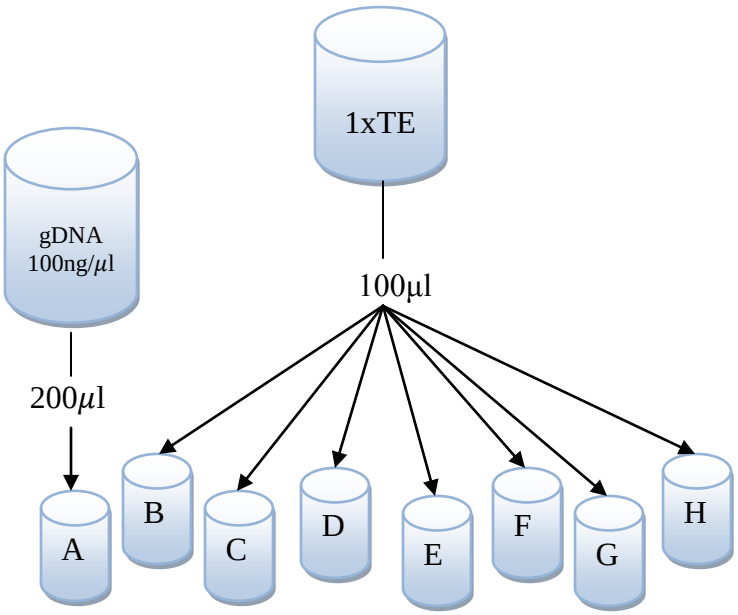


Abb. 22: Durchführung der Verdünnungsreihe.

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

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

3.6.2 Vorbereitung der Messplatte

In die ersten beiden Reihen einer Messplatte wurden je 5µl der gDNA Standard Verdünnungsreihe pipettiert, die weiteren 10 Reihen mit je 5µl mit den zu bestimmenden DNA-Proben belegt. Auch hier wurden Duplikate pipettiert.
Bei Raumtemperatur wurden die gefrorenen PicoGreen Reagenzien für etwa 60 Minuten in einem lichtundurchlässigen Behälter aufgetaut. Eine Verdünnung von 1:200 PicoGreen wurde in einem 50ml Röhrchen, welches mit einer Aluminium Folie umhüllt war, mit 1x TE hergestellt.
Mit Hilfe des Vortexers wurden die Reagenzien gemischt und anschließend mit einer Dispenser-Pipette aufgezogen.
Anschließend wurden je 195µl PicoGreen Verdünnung pro Probe mittels der Dispenser-Pipette auf die Messplatte pipettiert und dann sofort mit selbstklebender Aluminiumfolie verschlossen.

3.6.3 Durchführung der Messung

Nach einer Reaktionszeit von 5-10 Minuten wurde die Fluoreszenz unverzüglich mit einem Photometer gemessen, da bereits nach 15 Minuten eine deutliche Abnahme der Fluoreszenz festzustellen ist. Eine Anregungswellenlänge von 485 nm wurde zur Bestimmung der Fluoreszenz verwendet und die Emission bei 540 nm gemessen. Weitere Einstellungen des Tecan

Genios Gerätes waren die Messung von 10 Lichtblitzen bei einer optimalen Steigerung und Verzögerung mit einer Integrationszeit von 40µs.

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

3.7 Genotypisierung mittels SNP-Microarrays

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

3.7.1 Genotypspezifische PCR Amplifikation nach dem *GoldenGate Assay* Protokoll

Mit Biotin wurde die genomische DNA aktiviert, damit eine Immobilisierung der DNA an Streptavidin-beschichtete, paramagnetische Partikel ermöglicht werden konnte (Gunderson et al. 2007; Butler & Ragoussis 2008) (Abb. 23, S.71).

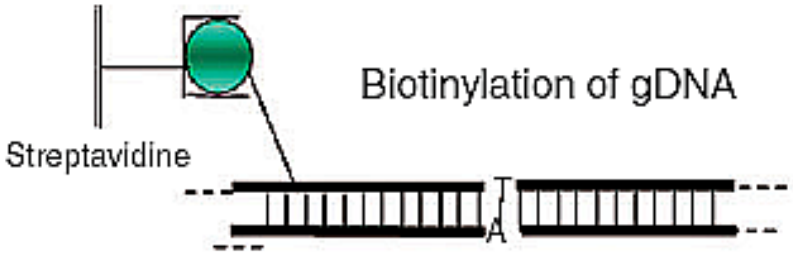


Abb. 23: Bindung der gDNA an Streptavidin-beschichtete Partikel und Immobilisierung (Butler & Ragoussis 2008).

Anschließend erfolgte die Hybridisierung. Dabei wurden Oligonukleotide, welche auf spezifische SNPs von Interesse abzielen, mit der immobilisierten genomischen DNA vereint.

Für jeden SNP-Locus sind drei Oligonukleotide vorgesehen: Ein locusspezifisches Oligonukleotid (LSO) und zwei allelspezifische Oligonukleotide (ASO). Jedes dieser drei Oligonukleotide enthält zur genomischen DNA komplementäre Bereiche und universelle PCR Primer Stellen.

Von 5´ nach 3´ bestehen die allelspezifischen Oligonukleotide jeweils aus einem Abschnitt für den universellen Primer P1 oder P2, einer zur Nachbarregion des SNPs komplementären Sequenz und dem allelspezifischen 3'-Ende, wobei dessen letzte Base komplementär zu einem der zwei SNP Allele ist. Das lokusspezifische Oligonukleotid besteht aus drei Abschnitten: eine zur SNP-Nachbarregion komplementäre Sequenz am 5'-Ende, eine spezielle Sensorsequenz in der Mitte für die spätere Hybridisierung an einen bestimmten Perlentyp und ein universeller PCR Primer Abschnitt, der sich am 3'- Ende befindet (Abb. 24, S. 72).

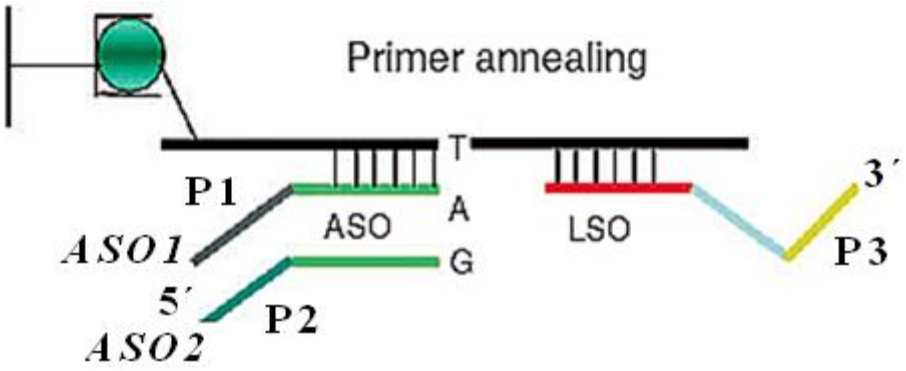


Abb. 24: Hybridisierung der Oligonukleotide mit der aktivierten DNA (modifiziert nach Butler & Ragoussis 2008).

Nach der Hybridisierung der Oligonukleotide an die immobilisierte genomische DNA wurden überschüssige und falsch hybridisierte Oligonukleotide in mehreren Waschvorgängen entfernt.
Bei der anschließenden allelspezifischen Extension und Ligation wurde mittels einer Polymerase das allelspezifische Oligonukleotid mit dem zum SNP komplementären 3‘-Ende bis zum 5‘-Ende des locusspezifischen Oligonukleotids extendiert und anschließend mit diesem ligiert (Fan et al. 2006; Gunderson et al. 2007). Daraus entstand der Sequenzabschnitt 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 perlenspezifische Sequenz sowie der Abschnitt für Primer 3 (Abb. 25).

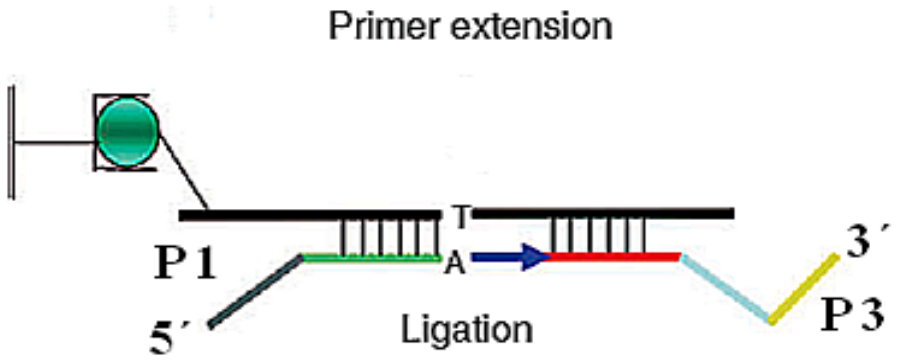


Abb. 25: Extension und Ligation (modifiziert nach Butler & Ragoussis 2008).

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) mit den drei universellen Primern P1, P2 und P3 kann gestartet werden. Die Vorlage dafür bilden die extendierten und ligierten Oligonukleotide (Abb. 26). Die universellen Primer P1 und P2 tragen jeweils unterschiedliche Flourophoren: Cy3 bzw. Cy5. Diese dienen der allelspezifischen Detektion.

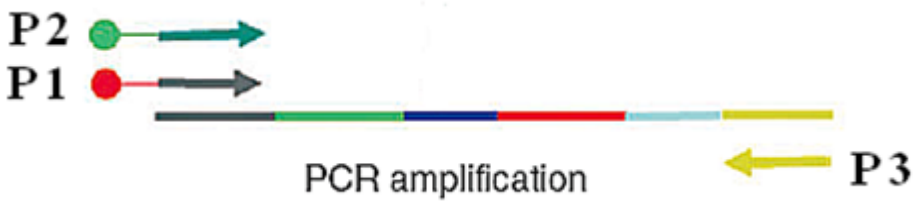


Abb. 26: Polymerasekettenreaktion (PCR) mit den universellen Primern P1, P2 und P3 (modifiziert nach Butler & Ragoussis 2008).

Die einzelsträngigen fluoreszenzmarkierten PCR Produkte werden nach weiterer Prozessierung mittels Sensorensequenz an ihren komplementären Beadtyp hybridisiert (Abb. 27).

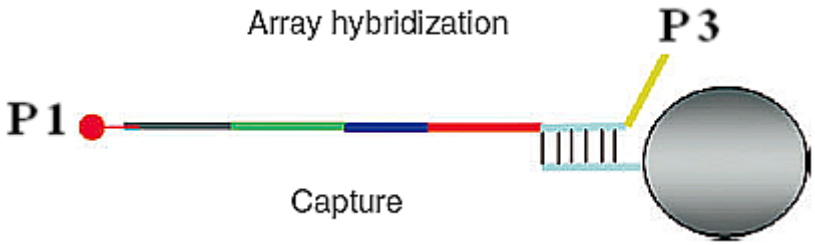


Abb. 27: Hybridisierung der DNA mit dem komplementären Perlentyp (modifiziert nach Butler & Ragoussis 2008).

3.7.2 Prinzip des *BeadChip*-Arrays

Die Kügelchen (*beads*) setzen sich aus einzelnen Fasern mit zu Sensoren komplementären Nukleotidsequenzen zusammen. Mit diesen können die einzelnen SNP Genotypisierungen decodiert werden. Über PCR werden die entsprechenden Sensoren jeweils spezifisch für einen SNP in die Probe eingeführt.

Aufbau der Arraymatrix:

Mehrere 100.000 Kopien eines bestimmten Oligonukleotids sind in einem *bead* kovalent gebunden. Für die SNP-Genotypisierung wurden 384 (entspricht der Anzahl der zu untersuchenden Allele) verschiedene *beads* verwendet. Dabei wurden die Oligonukleotide so ausgewählt, dass es weder zu Kreuzhybridisierung der Oligonukleotide untereinander noch zu unspezifischen Hybridisierungen im menschlichen Genom kommen konnte.

Die oligonukleotidspezifischen Perlen wurden gemischt und mit einem fiberoptischen Faserbündel, welches aus etwa 50000 einzelnen Fasern besteht, in Berührung gebracht. Jeweils eine Glasperle mit dem entsprechenden Oligonukleotid heftet sich an das angeätzte Ende einer einzelnen Faser, so dass sich pro Faserbündel ca. 50.000 Signale ergeben, welche aus einem Vielfachen (etwa 33 Signale pro Oligonukleotid bei maximal 1500 verschiedenen Perlentypen und gleichmäßiger Verteilung) der eingesetzten Oligonukleotidproben bestehen (Abb. 28; Abb. 29, S. 75).

Abb. 28: Darstellung eines fiberoptischen Faserbündels mit zufälliger Anordnung der Glasperlen (Brown 2005).

1. Eine Mischung verschiedener Glasperlentypen, jede mit einer bestimmten Oligonukleotidprobe
2. Ein hexogonales fiberoptisches Faserbündel, dessen einzelne Fasern am Ende angeätzt wurden, wird dem Perlenpool ausgesetzt
3. Perlen sammeln sich in den Mulden am Ende der Faser in zufälliger Verteilung an (eine Perle pro einzelne Faser)

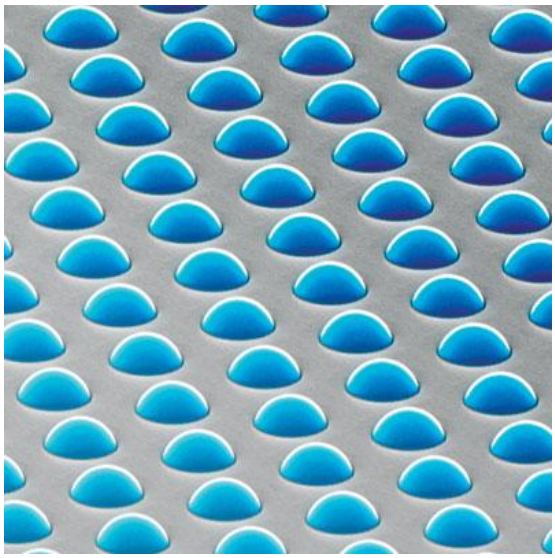


Abb. 29: Elektronenmikroskopische Abbildung der Anordnung von Siliziumperlen (*Nature* 2006).

3.7.3 Analyse der genotypspezifischen Fluoreszenzsignale

Mit einem zwei Farben Fluoreszenz Scanner erfolgte anschließend die Detektion der spezifischen Allele. Dieser führt eine Qualitätsbestimmung durch und ermittelt und protokolliert automatisch die Genotypen Qualitätsbestimmung und Genotypen werden automatisch ermittelt und protokolliert. Die aus dem *Bead* emittierte Fluoreszenz wird durch die Faser zurückgeführt und am anderen Ende der Faser registriert. Ein Anregungsstrahl wird zur Glasperle durch das Bündel geleitet, wobei die ermittelte Fluoreszenz durch die Faser zurückgeführt wird. Dabei wird die Anordnung auf der Gegenseite des faseroptischen Bündels dargestellt (Oliphant et al. 2002).
Es ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Fluorophoren der Primer verschiedene Fluoreszenzsignale. Da zum Beispiel Primer 1 (P1) mit dem A-Allel und Primer 2 (P2) mit dem G-Allel assoziiert sind, identifiziert das Verhältnis der zwei primerspezifischen Fluoreszenzsignale die Genotypen A/A, A/G oder G/G.

3.8 Die Polymorphismen rs2053053 und rs1432832 im CAMK2A-Gen

Das CAMK2A-Gen ist auf Chromosom 5 (5q33.1) lokalisiert, welches in Abbildung 30 dargestellt ist:

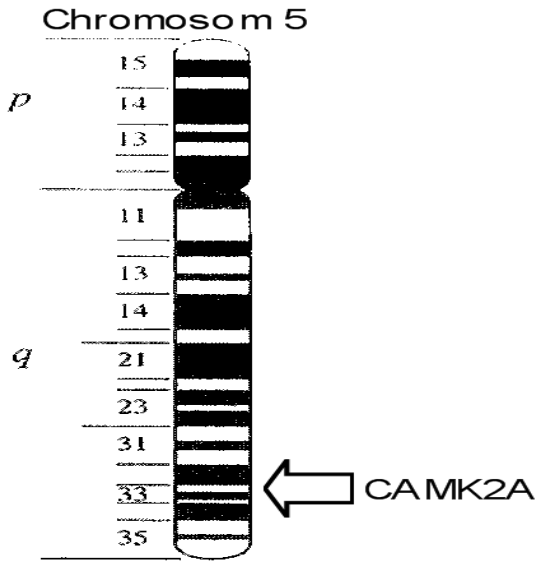
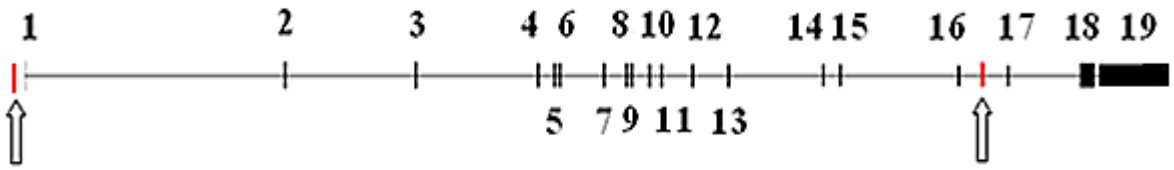


Abb. 30: Lage des CAMK2A-Gens auf Chromosom 5

In dieser Arbeit wurde für die Polymorphismen rs1432832 und rs2053053 die Genotypisierung durchgeführt.

Der Polymorphismus rs2053053 liegt im Intron 16. Er ist gekennzeichnet durch einen Austausch von Cytosin durch Thymin; der Polymorphismus rs1432832 liegt im Bereich der 5‘-UTR des CAMK2A-Gens; der Basenaustausch ist Cytosin zu Guanin (Abb. 31, S. 77).

Beide Polymorphismen haben aufgrund ihrer Lage keinen Aminosäureaustausch zur Folge (Tab. 10, S.77).



rs1432832 **rs2053053**

Abb. 31: Schematische Darstellung der Polymorphismen rs2053053 und rs1432832 im CAMK2A-Gen. Vertikale Linien geben die Lokalisation der Exone an (deren dargestellte Größe entspricht nicht der realen Größe); Die Lage der Polymorphismen ist farblich gekennzeichnet (NCBI, 2009).

Tab. 10: Genotypisierte Polymorphismen des CAMK2A-Gens auf Chromosom 5q33.1

ID	**Chromosomale Position**	**Allel**	**Position im/zum Gen**	**Funktion**
rs1432832	149653734	C/G	5'UTR	nicht codierend
rs2053053	149589586	C/T	Intron	nicht codierend

3.9 Statistische Analyse

Mit Hilfe der Software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 15.0, SPSS Inc., 2001) erfolgte die statistische Auswertung.

Um Unterschiede bezüglich der soziodemographischen Variablen zwischen den Genotyp-Untergruppen festzustellen, wurden t-Tests oder χ^2-Tests durchgeführt. Das Vorhandensein des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts wurde mit dem χ^2 -Test überprüft.
Mit Hilfe von ANOVA (*analysis of variance*) wurden Varianzanalysen für den Gesamt-IQ berechnet. Dabei wurden die Faktoren Genotyp (A/A, A/G, G/G) oder Allel (A/G) und Geschlecht (männlich/weiblich) integriert und nach dem Bildungsgrad (gering/mittel/hoch) kontrolliert. Der Gesamt-IQ ist im Gegensatz zu den Unterskalen alterskorrigiert, daher wurde das Alter nicht miteinbezogen.
Anschließend wurden unter Integration des Handlungs-IQ, des Verbal-IQ, der elf Untereinheiten des HAWIE-R (Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten finden, Bilderergänzen, Bilderordnen,

Mosaik-Test, Figurenlegen, Zahlen-Symbol-Test), des Geschlechts (männlich/weiblich) und der Faktoren Genotyp (A/A, A/G, G/G) oder Allel (A/G) zwei explorative Zwei-Faktoren-MANOVAs (*multivariate analysis of variance*) berechnet und nach Alter und dem Bildungsgrad (gering/mittel/hoch) kontrolliert.

Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Als Trend wurde $p < 0,1$ gewertet.

4 Ergebnisse

Zur Identifizierung von Assoziationen zwischen zwei Polymorphismen im CAMK2A-Gen und Kognition wurden der Intelligenztest HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) sowie eine Genotypisierung der beiden Polymorphismen durchgeführt.

Je 286 gesunde Personen wurden in die Auswertung für die SNPs rs1432832 und rs2053053 einbezogen.

57,3 % (n = 164) der Studienteilnehmer waren weiblich. Der männliche Anteil ist mit 42,7 % (n = 122) der Teilnehmer erniedrigt.

Des Weiteren wurden die Probanden nach dem Schulabschluss eingeteilt. Dabei hatten 25,2 % (n = 72) der Testpersonen einen Hauptschulabschluss, 30,1 % (n=86) einen Realschulabschluss und 44,8 % (n = 128) der Personen schlossen die Schule mit dem Abitur ab. Somit waren überwiegend Personen mit höchster Schulbildung vertreten.

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

4.1 Analyse des CAMK2A-Polymorphismus rs2053053

Die Einflussnahme der genetischen Variation rs2053053 des CAMK2A-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 Assoziation mit der Genotypverteilung (CC/CT/TT) und mit der Allelverteilung (C/T). Die Genotypverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium (χ^2 = 0,040; df = 2; P = 0,980).

4.1.1 Genotyp rs2053053

Die statistische Auswertung mittels Varianzanalyse erbrachte die in Tabelle 11Tab. (S. 80) gezeigte Genotypenverteilung innerhalb der Probandengruppe. Am seltensten waren Probanden mit homozygotem Genotyp (C/C = 15,0 %) vertreten.

Tab. 11: Darstellung der Genotypverteilung des CAMK2A Polymorphismus rs2053053 (Gesamt: n = 286).

	C/C	**C/T**	**T/T**
N	43	132	111
Anteil	15,0 %	46,2 %	38,8 %

Die nachfolgende Tabelle 12 (S.81) zeigt mögliche Assoziationen zwischen Genotyp und Leistung im HAWIE-R. Es werden die jeweiligen Werte von Gesamt-Intelligenquotient, Verbal-Intelligenzquotient, Handlungs-Intelligenzquotient und die Rohwerte der Untereinheiten des Intelligenztests für die möglichen Genotypen einzeln betrachtet.

Tab. 12: Resultate aus dem HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung des CAMK2A-Polymorphismus rs2053053.

	Genotyp [MW (SD)]			F	P
	C/C (n = 43)	C/T (n = 132)	T/T (n = 111)		
HAWIE-R[1]					
Gesamt-IQ	112,51 (14,072)	111,77 (15,652)	111,51 (14,582)	0,325	0,723
Verbal-IQ	112,21 (12,374)	109,53 (14,993)	110,00 (14,144)	0,842	0,432
Handlungs-IQ	108,72 (15,173)	108,65 (17,753)	108,51 (15,690)	0,083	0,920
Verbaltests (Rohwerte)[2]					
Allgemeines Wissen	17,00 (3,317)	16,39 (3,984)	16,93 (3,569)	0,576	0,563
Zahlen nachsprechen	13,93 (3,334)	14,00 (4,117)	13,89 (3,483)	0,023	0,977
Wortschatztest	22,95 (4,281)	22,45 (4,969)	22,89 (4,986)	0,482	0,618
Rechnerisches Denken	13,91 (3,584)	13,65 (3,253)	16,71 (3,276)	0,120	0,887
Allgemeines Verständnis	22,16 (2,911)	21,82 (3,142)	21,64 (3,039)	1,557	0,213
Gemeinsamkeiten finden	26,51 (3,120)	26,30 (3,589)	26,49 (3,905)	0,411	0,663
Handlungstests (Rohwerte)[2]					
Bilder ergänzen	12,88 (3,375)	13,04 (3,180)	13,28 (2,738)	0,202	0,817
Bilder ordnen	27,26 (11,715)	27,76 (11,983)	28,61 (11,929)	1,011	0,365
Mosaiktest	29,56 (8,851)	32,79 (10,461)	31,72 (9,353)	0,599	0,550
Figuren legen	30,05 (6,873)	30,10 (6,069)	30,16 (6,187)	0,464	0,629
Zahlen-Symbol-Test	52,23 (13,297)	55,88 (13,134)	53,74 (12,555)	0,737	0,479

[1]df = 2/278
[2]df = 2/ 267

Der Genotyp zeigte keinen Haupteffekt und keinen Trend (F = 0,701, df = 22/516, P = 0,840).

Die Assoziation der Genotypenverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ zeigte weder signifikante Werte noch Trends.

Bei der Assoziation der Genotypverteilung mit den elf Untereinheiten zeigten sich keine signifikanten Werte oder Trends im Verbal- und Handlungsteil.

4.1.2 Allel rs2053053

An Hand der statistischen Auswertung mittels der Varianzanalyse wurde die in Tabelle 13 veranschaulichte Allelverteilung innerhalb der Probandengruppe erstellt. Probanden mit dem T-Allel waren mit 61, 9 % häufiger vertreten.

Tab. 13: Darstellung der Allelverteilung des CAMK2A-Polymorphismus rs2053053 (Gesamt: n = 572).

	C	**T**
N	218	354
Anteil	38,1 %	61,9 %

Die nachfolgende Tabelle 14 (S. 83) zeigt die möglichen Assoziationen der beiden Allele zur Intelligenzleistung auf. Wie schon bei der Assoziation über die Genotypen sind auch hier die jeweiligen Werte von Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ und die Hauptresultate der Untereinheiten des Intelligenztests aufgelistet.

Tab. 14: Resultate aus dem HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung des CAMK2A-Polymorphismus rs2053053.

	Allel [MW (SD)]		F	P
	C (n = 218)	T (n = 354)		
HAWIE-R[1]				
Gesamt-IQ	112,06 (14,992)	111,61 (14,948)	0,685	0,408
Verbal-IQ	110,58 (14,030)	109,83 (14,428)	0,916	0,339
Handlungs-IQ	108,68 (16,719)	108,56 (16,443)	0,192	0,661
Verbaltests (Rohwerte)[2]				
Allgemeines Wissen	16,63 (3,732)	16,73 (3,728)	0,003	0,953
Zahlen nachsprechen	13,97 (3,812)	13,93 (3,722)	0,199	0,656
Wortschatztest	22,65 (4,697)	22,73 (4,970)	0,036	0,849
Rechnerisches Denken	13,75 (3,373)	13,69 (3,258)	0,243	0,622
Allgemeines Verständnis	21,95 (3,045)	21,71 (3,070)	2,331	0,127
Gemeinsamkeiten finden	26,38 (3,399)	26,42 (3,781)	0,096	0,756
Handlungstests (Rohwerte)[2]				
Bilder ergänzen	12,98 (3,243)	13,19 (2,905)	0,399	0,528
Bilder ordnen	27,56 (11,827)	28,29 (11,923)	0,368	0,544
Mosaiktest	31,51 (9,945)	32,12 (9,767)	0,182	0,670
Figuren legen	30,08 (6,366)	30,14 (6,126)	0,038	0,846
Zahlen-Symbol-Test	54,44 (13,257)	54,54 (12,780)	1,036	0,309

[1]df = 1/566
[2]df = 1/559

Das Allel wies keinen Haupteffekt oder Trend auf (F = 0,605; df = 11/549; P = 0,826).

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

Es konnten bei der Assoziation der Allelverteilung mit den elf Untertests weder signifikante Werte noch Trends im Verbal- und Handlungsteil ermittelt werden.

4.2 Analyse des CAMK2A-Polymorphismus rs1432832

Bei einer Gruppe von 286 Probanden deutschen Ursprungs mit aktuellem Wohnsitz im Raum München wurde der Einfluss des Polymorphismus rs1432832 des CAMK2A-Gens mit der Leistung beim HAWIE-R untersucht. Dabei wurden folgende Parameter in der Auswertung betrachtet: Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ und die Rohwerte der elf Untertests des HAWIE-R. Sowohl die Verteilung im Hinblick auf den Genotyp (CC/CG/GG) als auch die Allelverteilung (C/G) wurden berücksichtigt. Die Genotypverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium (χ^2 = 0,321; df = 2; P = 0,852).

4.2.1 Genotyp rs1432832

Mittels der Varianzanalyse konnte nach statistischer Auswertung die in Tabelle 15 veranschaulichte Genotypverteilung innerhalb der Probandengruppe erstellt werden. Probanden mit dem Genotyp G/G waren mit 15,4 % am seltensten vertreten.

Tab. 15: Darstellung der Genotypverteilung des CAMK2A-Polymorphismus rs1432832 (Gesamt: n =286).

	C/C	**C/G**	**G/G**
N	98	144	44
Anteil	34,3 %	50,3 %	15,4 %

Es wurden der Gesamt-Intelligenzquotient, der Verbal-Intelligenzquotient, der Handlungs-Intelligenzquotient und die elf Untereinheiten des HAWIE-R berechnet, um Hinweise auf mögliche Assoziationen zwischen Genotyp und Intelligenzleistung zu erhalten.
In der nachfolgenden Tabelle 16 (S. 85) werden mögliche Assoziationen eines Genotyps zur Intelligenzleistung veranschaulicht. Dazu sind die Werte von Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ und die Rohwerte der elf Untereinheiten des Intelligenztests für die möglichen Genotypen jeweils aufgelistet.

Tab. 16: Resultate des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung des CAMK2A-Polymorphismus rs1432832.

	Genotyp [MW (SD)]			**F**	**P**
	C/C (n = 185)	**C/G (n = 93)**	**G/G (n = 8)**		
HAWIE-R[1]					
Gesamt-IQ	111,07 (14,104)	112,75 (15,612)	110,16 (14,779)	0,736	0,480
Verbal-IQ	109,36 (13,507)	110,98 (14,693)	108,95 (14,751)	0,538	0,585
Handlungs-IQ	106,47 (18,902)	110,34 (15,581)	107,70 (13,384)	0,567	0,568
Verbaltests (Rohwerte)[2]					
Allgemeines Wissen	16,67 (3,255)	16,88 (3,937)	16,09 (4,034)	2,656	*0,072*
Zahlen nachsprechen	13,94 (3,566)	14,04 (3,899)	13,66 (3,766)	0,664	0,515
Wortschatztest	22,51 (4,604)	23,03 (4,881)	22,00 (5,392)	3,507	*0,031*
Rechnerisches Denken	13,76 (3,443)	13,92 (3,181)	12,95 (3,341)	2,979	*0,053*
Allgemeines Verständnis	21,85 (2,714)	21,87 (3,233)	21,48 (3,267)	1,473	0,231
Gemeinsamkeiten finden	26,34 (3,669)	26,43 (3,635)	26,45 (3,676)	0,388	0,679
HAWIE-R[1]					
Handlungstests (Rohwerte)[2]					
Bilder ergänzen	12,91 (3,356)	13,23 (3,014)	13,16 (2,342)	0,470	0,626
Bilder ordnen	25,83 (12,208)	29,92 (11,755)	26,64 (10,792)	1,271	0,282
Mosaiktest	30,68 (9,532)	32,95 (9,880)	31,09 (10,216)	0,633	0,532
Figuren legen	29,45 (6,359)	30,69 (6,191)	29,70 (5,944)	0,255	0,775
Zahlen-Symbol-Test	54,28 (11,882)	55,15 (13,271)	52,89 (14,337)	2,237	0,109

[1]df = 2/278
[2]df = 2/267

Der Genotyp zeigte keinen Haupteffekt und keinen Trend (F = 0,701; df = 22/516; P = 0,840).

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

Durch die Assoziation der Genotypenverteilung mit den Rohwerten der Untereinheiten „Wortschatztest“ (F= 3,507; df= 2/267; P= 0,031) und „Rechnerisches Denken“ (F= 2,979; df= 2/267; P= 0,053) konnten signifikanten Werte ermittelt werden.

Die Assoziation der Genotypverteilung mit der Untereinheit „Allgemeines Wissen“ (F= 2,656; df= 2/267; P= 0,072) ergab einen Trend.

Die Abbildungen 32 und 33 (S. 87) stellen die signifikanten Ergebnisse der zwei Untertests „Wortschatztest“ und „Rechnerisches Denken“ graphisch dar; Abbildung 34 (S. 87) verdeutlicht den Trend des Untertests „Allgemeines Wissen“. Es ist zu konstatieren, dass Probanden mit den Genotypen C/C oder C/G allgemein bessere Ergebnisse erzielten als diejenigen, die homozygot für das G-Allel waren.

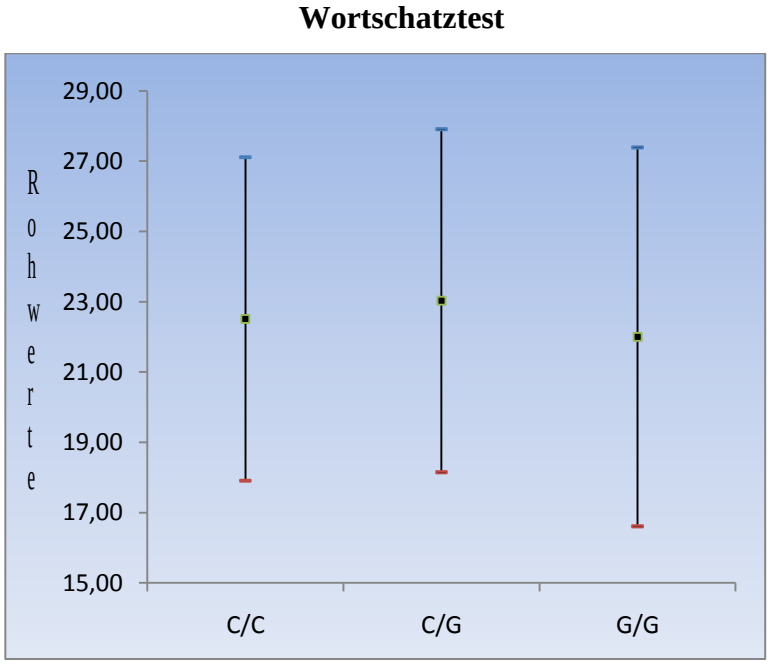


Abb. 32: HAWIE-R Rohwerte Wortschatztest (MW +/- Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypverteilung des CAMK2A-Polymorphismus rs1432832.

Rechnerisches Denken

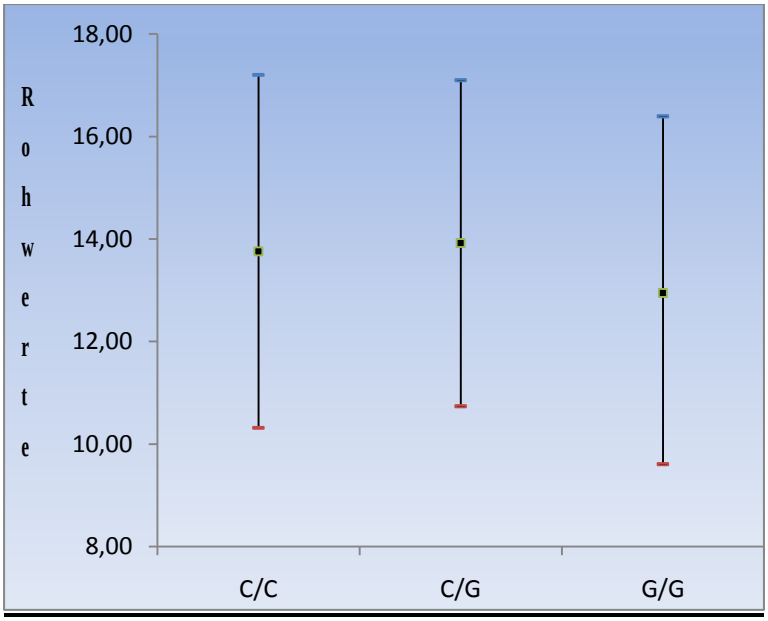


Abb. 33: HAWIE-R Rohwerte Rechnerisches Denken (MW +/- Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypverteilung des CAMK2A-Polymorphismus rs1432832.

Allgemeines Wissen

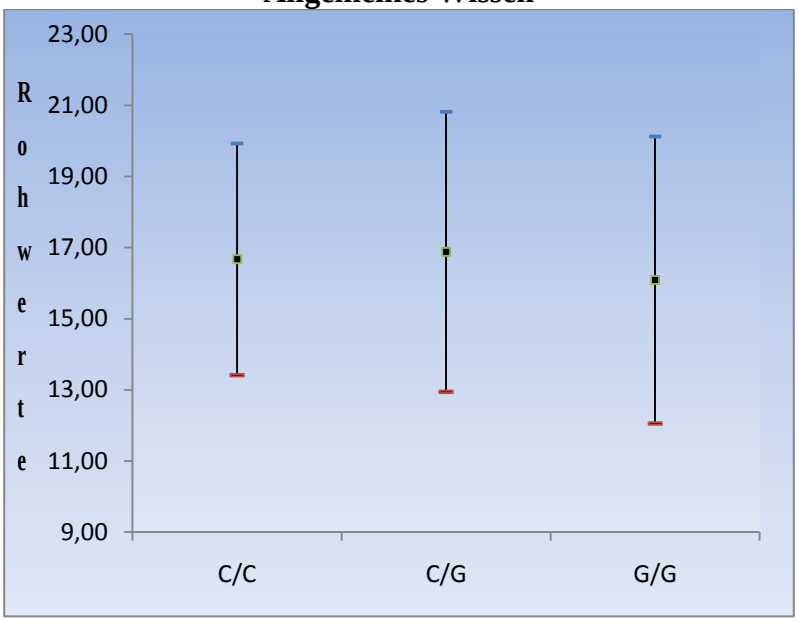


Abb.3

Abb. 34: HAWIE-R Rohwerte Allgemeines Wissen (MW +/- Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypverteilung des CAMK2A-Polymorphismus rs1432832.

4.2.2 Allel rs1432832

An Hand der statistischen Auswertung mittels der Varianzanalyse wurde die in Tabelle 17 veranschaulichte Allelverteilung innerhalb der Probandengruppe erstellt. Nach den absoluten Zahlen war das Cytosin-Allel mit 59,4 % etwas häufiger vertreten als das Guanin-Allel (40,6 %).

Tab. 17: Darstellung der Allelverteilung des CAMK2A-Polymorphismu rs1432832 (Gesamt: n = 572)

	C	**G**
N	340	232
Anteil	59,4 %	40,6 %

In der nachfolgenden Tabelle 18 (S. 89) werden die möglichen Verknüpfungen der beiden Allele zur Intelligenzleistung aufgezeigt. Die jeweiligen Werte von Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ und die Rohwerte der Untereinheiten des Intelligenztests sind wie bei der Assoziation über die Genotypen aufgelistet.

Tab. 18: Resultate aus dem HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung des CAMK2A-Polymorphismus rs1432832.

	Allel [MW (SD)]		**F**	**P**
	C (n = 463)	**G (n = 109)**		
HAWIE-R[1]				
Gesamt-IQ	111,78 (14,742)	111,77 (15,292)	1,683	0,195
Verbal-IQ	110,05 (14,003)	110,21 (14,684)	1,150	0,284
Handlungs-IQ	108,11 (17,625)	109,34 (14,789)	0,001	0,983
Verbaltests (Rohwerte)[2]				
Allgemeines Wissen	16,76 (3,551)	16,58 (3,975)	3,675	*0,056*
Zahlen nachsprechen	13,98 (3,700)	13,90 (3,837)	1,398	0,238
Wortschatztest	22,73 (4,717)	22,64 (5,082)	3,290	0,070
Rechnerisches Denken	13,82 (3,326)	13,55 (3,262)	4,584	*0,033*
Allgemeines Verständnis	21,86 (2,937)	21,72 (3,237)	2,270	0,132
Gemeinsamkeiten finden	26,38 (3,644)	26,44 (3,634)	0,435	0,510
Handlungstests (Rohwerte)[2]				
Bilder ergänzen	13,04 (3,210)	13,20 (2,769)	0,001	0,975
Bilder ordnen	27,56 (12,153)	28,68 (11,466)	0,002	0,965
Mosaiktest	31,64 (9,718)	32,25 (10,005)	0,207	0,649
Figuren legen	29,98 (6,300)	30,32 (6,092)	0,079	0,778
Zahlen-Symbol-Test	54,64 (12,461)	54,29 (13,666)	5,062	*0,025*

[1]df = 1/566
[2]df = 1/559

Das Allel wies keinen Haupteffekt oder Trend auf (F = 1,185; df = 11/549; P = 0,294).

Bei der Assoziation 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 „Allgemeines Wissen“ einen Trend (F=3,675; df= 1/559; P= 0,056) (Abb. 35). Die Assoziation der Allelverteilung mit dem Untertest „Rechnerisches Denken“ (F = 4,584; df = 1/559; P = 0,033) (Abb. 36, S. 91) und mit der Untereinheit „Zahlen-Symbol-Test“ (F= 5,062; df= 1/559; P= 0,025) (Abb. 37, S.91) ergab einen signifikanten Unterschied.

Für Allele mit der Nukleinsäure Cytosin im Polymorphismus rs1432832 konnten in den drei erwähnten Untertests jeweils bessere Durchschnittswerte ermittelt werden als für Allele mit der Nukleinsäure Guanin an entsprechender Position.

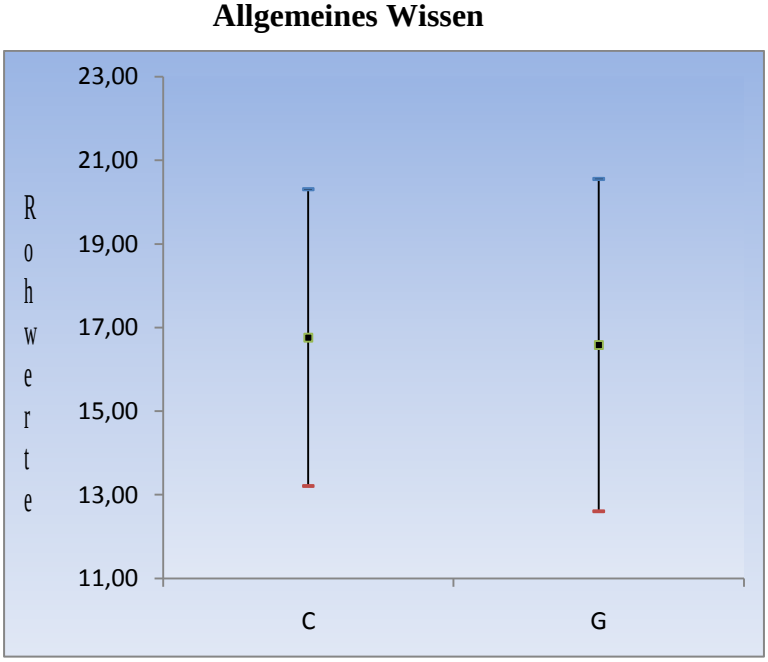


Abb. 35: HAWIE-R Rohwerte Allgemeines Wissen (MW+/- Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des CAMK2A-Polymorphismus rs1432832.

Rechnerisches Denken

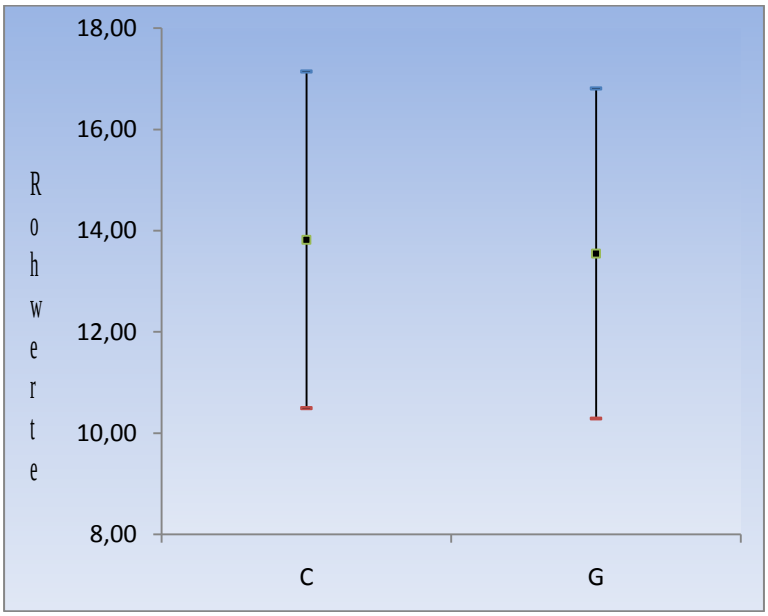


Abb. 36: HAWIE-R Rohwerte Rechnerisches Denken (MW+/- Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des CAMK2A-Polymorphismus rs1432832.

Zahlen-Symbol-Test

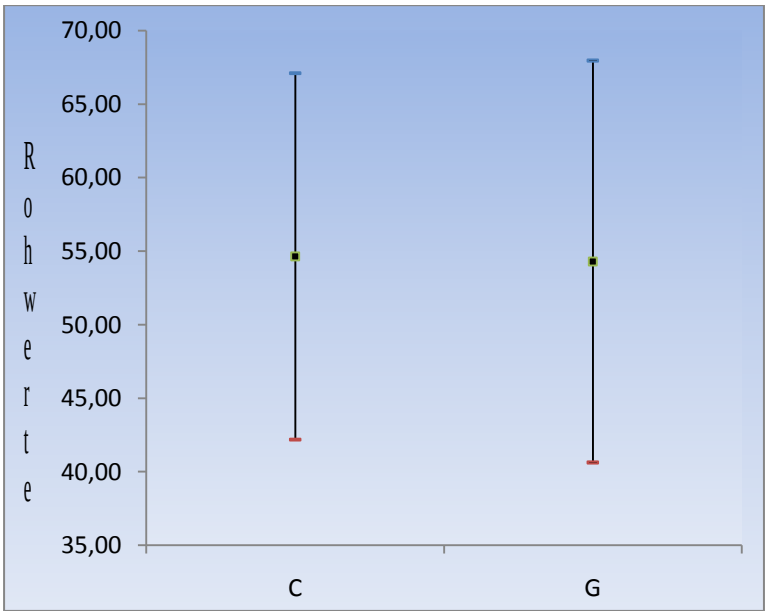


Abb. 16: HAWIE-R Rohwerte Zahlen-Symbol-Test (MW+/- Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des CAMK2A-Polymorphismus rs1432832.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde nach einem Zusammenhang zwischen den Polymorphismen rs2053053 und rs1432832 des CAMK2A-Gens und kognitiven Fähigkeiten, welche mithilfe des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) erfasst wurden, gesucht. Analysiert wurden dazu die Assoziationen der Polymorphismen separat nach Genotypfrequenz und Allelfrequenz mit den Rohpunktwerten der elf Subskalen des HAWIE-R, sowie mit dem Handlungs-, Verbal- und Gesamtintelligenzquotienten. An der Studie nahmen insgesamt 286 Personen teil.

Die Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase IIα (CaMKIIα) kommt mit einem Anteil an der Proteinmasse von 2 % (Erondu & Kennedy 1985) ausschließlich im Gehirn vor und spielt in Bezug auf Gedächtnisfunktionen (Frankland et al. 2001), insbesondere der Langzeitpotenzierung, und Verhalten eine wichtige Rolle (Schulman 1995; Soderling et al. 2001; Colbran et al. 1989; Linsman et al. 2002; Parsley et al. 2007). Dies konnte mithilfe zahlreicher Tierexperimente nachgewiesen werden.
Auch Untersuchungen an humanen *post-mortem*-Gewebeproben neuropsychiatrisch erkrankter Patienten scheinen eine gewisse Beteiligung der CaMKIIα auf die Pathogenese der entsprechenden Krankheiten und deren damit verbundener Beeinträchtigung des kognitiven Phänotyps aufzudecken (Gordon et al. 1996; Xing et al. 2002; Weeber et al. 2003; Wang et al. 2004; Novak et al. 2006).
Aus diesen Gründen gilt CAMK2A als Kandidatengen für die Beeinflussung der Intelligenz.

Es konnten für den Genotyp des Polymorphismus rs2053053 weder signifikante Werte noch Trends bei der Assoziation mit dem Gesamt-, Verbal- und Handlungsintelligenzquotienten sowie mit den elf Untereinheiten des HAWIE-R konstatiert werden.
Auch erbrachten die Untersuchungen der Allelfrequenz des SNPs rs2053053 keinen Haupteffekt und keinen Trend.

Der Polymorphismus weist diesen Ergebnissen zufolge keinen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten auf.

Die Analyse des Polymorphismus rs1432832 zeigte für die Assoziation der Genotypverteilung mit den Werten aus dem Untertest Allgemeines Wissen einen Trend ($p < 0,1$) und für die Rohwerte aus dem Untertest Rechnerisches Denken und Wortschatztest einen signifikanten Unterschied ($p< 0,05$). Personen mit dem Genotyp C/C erlangten bessere Leistungen als Personen mit dem Genotyp G/G.
Des Weiteren konnte für die Assoziation der Allelverteilung mit den Ergebnissen aus dem Untertest Allgemeines Wissen ein Trend und aus den Untertests Rechnerisches Denken und Zahlen-Symbol-Test ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Hierbei erzielten die C-Allelträger bessere Leistungen als die G-Allelträger (Tab. 19).

Tab. 19: Signifikante Unterschiede und Trends bezüglich Assoziationen von Genotyp- und Allelverteilung mit Ergebnissen im HAWIE-R für den Polymorphismus rs1432832.

rs1432832				
	Genotyp	**p-Wert**	**Allel**	**p-Wert**
Wortschatztest	C/G > C/C > G/G	*p < 0,05*	Ns	
Allgemeines Wissen	C/G > C/C > G/G	*p < 0,1*	C > G	*p < 0,1*
Rechnerisches Denken	C/G > C/C > G/G	*p < 0,05*	C > G	*p < 0,05*
Zahlen-Symbol-Test	ns		C > G	*p < 0,05*

„>“ bedeutet „bessere Leistung als“
ns = nicht signifikant

5.2 Diskussion der Methoden

Ethnische Abstammung

Die Ethnizität muss in einer Studie berücksichtigt werden, da sowohl Genotyp- als auch Allelfrequenzen in unterschiedlichen Populationen stark variieren können und somit die Ergebnisse durch populationsbezogene, genetische Faktoren beeinflusst werden können.

An dieser Studie konnten nur Probanden der allgemeinen Bevölkerung Münchens mit eindeutig deutscher Abstammung teilnehmen, d. h. dass sowohl beide Eltern als auch Großeltern aus Deutschland stammen mussten. Dies wurde mithilfe eines selektiven Auswahlverfahrens sichergestellt, um mögliche Einflüsse, welche auf unterschiedliche ethnische Abstammungen der Testpersonen zurückzuführen wären, weitestgehend zu eliminieren.

Es ist mittels verschiedener Datenbanken möglich, die Allel- und Genotypfrequenzen der Polymorphismen rs1432832 und rs2053053 des CAMK2A-Gens innerhalb der Probandengruppe mit den Durchschnittswerten verschiedenener Bevölkerungsgruppen zu vergleichen.
Dazu stellt das *International HapMap Project* eine Datenbank, bestehend aus Durchschnittswerten verschiedener Allel- und Genotypfrequenzen aus unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen, zur Verfügung.

Insgesamt war für den Polymorphismus rs1432832 sowohl in der Probandengruppe als auch in den kaukasischen Populationsstichproben aus dem *International HapMap Project* das C-Allel häufiger vertreten als das G-Allel.
Die asiatischen und afrikanischen Bevölkerungsgruppen hingegen wiesen deutlich mehr G-Allelträger als C-Allelträger im Vergleich zur Münchener Probandengruppe auf (Tab. 20, S. 95; Abb. 38, S. 95).

Tab. 20: Genotyp- und Allelfrequenzen für den Polymorphismus rs1432832 innerhalb der Studienteilnehmergruppe und zum Vergleich in vier unterschiedlichen Populationsstichproben des *International HapMap Projects* (NCBI 2008).

rs1432832	**Genotyp**				**Allel**		
Population	**C/C**	**C/G**	**G/G**	**N**	**C**	**G**	**N**
Studienteilnehmer	34,3%	50,3%	15,4%	286	59,4%	40,6%	572
HapMap **CEU:** Einwohner aus Utah mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa	40,0%	55,0%	5,0%	60	67,5%	32,5%	120
HapMap **HCB:** Han-Chinesen aus Peking	2,2%	35,6%	62,2%	45	20,0%	80,0%	90
HapMap **JPT:** Japaner aus Tokyo	4,4%	46,7%	48,9%	45	27,8%	72,2%	90
HapMap **YRI:** Yoruba aus Ibadan	5,0%	35,0%	60,0%	60	22,5%	77,5%	120

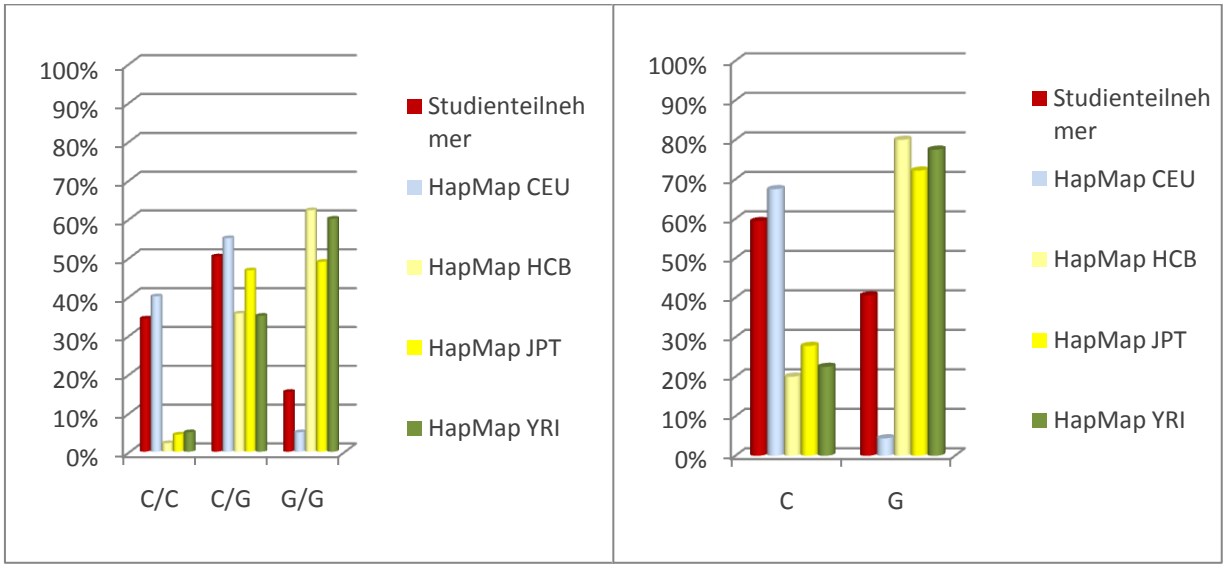


Abb. 17: Schematische Darstellungen der Genotyp- und Allelfrequenzen für den Polymorphismus rs1432832 innerhalb der Studienteilnehmergruppe und zum Vergleich in vier verschiedenen Populationsstichproben des *International HapMap Projects*. HapMap CEU sind kaukasische, HapMap HCB und HapMap JPT sind asiatische und HapMap YRI sind afrikanische Populationsstichproben.

Für den Polymorphismus rs2053053 war das T-Allel innerhalb der Probandengruppe im Gegensatz zu den kaukasischen Vergleichsgruppen des *International HapMap Projects* häufiger vertreten als das C-Allel. Das C-Allel war innerhalb der asiatischen und afrikanischen Bevölkerungsstichproben jedoch noch deutlich häufiger vertreten als in der Gruppe der Kaukasier (Tab. 21).

Tab. 21: Genotyp- und Allelfrequenzen für den Polymorphismus rs2053053 innerhalb der Studienteilnehmergruppe und zum Vergleich in vier unterschiedlichen Populationsstichproben des *International HapMap Projects* (NCBI 2008).

rs2053053	**Genotyp**				**Allel**		
Population	**C/C**	**C/T**	**T/T**	**n**	**C**	**T**	**N**
Studienteilnehmer	15,0	46,2	38,8	286	38,1%	61,9%	572
HapMap **CEU:** Einwohner aus Utah mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa	30,0	48,3	21,7	60	54,2%	45,8%	120
HapMap **HCB**: Han-Chinesen aus Peking	71,1	26,7	2,2	45	84,4%	15,6%	90
HapMap **JPT:** Japaner aus Tokyo	75,6	24,4	0,0	45	87,8%	12,2%	90
HapMap **YRI:** Yoruba aus Ibadan	70,0	28,3	1,7	60	84,2%	15,8%	120

Beim Polymorphismus rs2053053 war innerhalb der Probandengruppe die Genotypfrequenz C/C am wenigsten vertreten. In den kaukasischen Vergleichsgruppen zeigten sich ähnliche Verteilungsmuster bezüglich der heterozygoten Variante, jedoch waren wie bei der Allelfrequenz die Genotypfrequenzen C/C häufiger als T/T.

Auch die asiatischen und afrikanischen Populationsstichproben zeigten eine überwiegende Mehrheit der C/C-Genotypträger. Die T/T-Genotypfrequenz war innerhalb dieser Bevölkerungsgruppen deutlich geringer (Tab. 21; Abb. 39, S. 97).

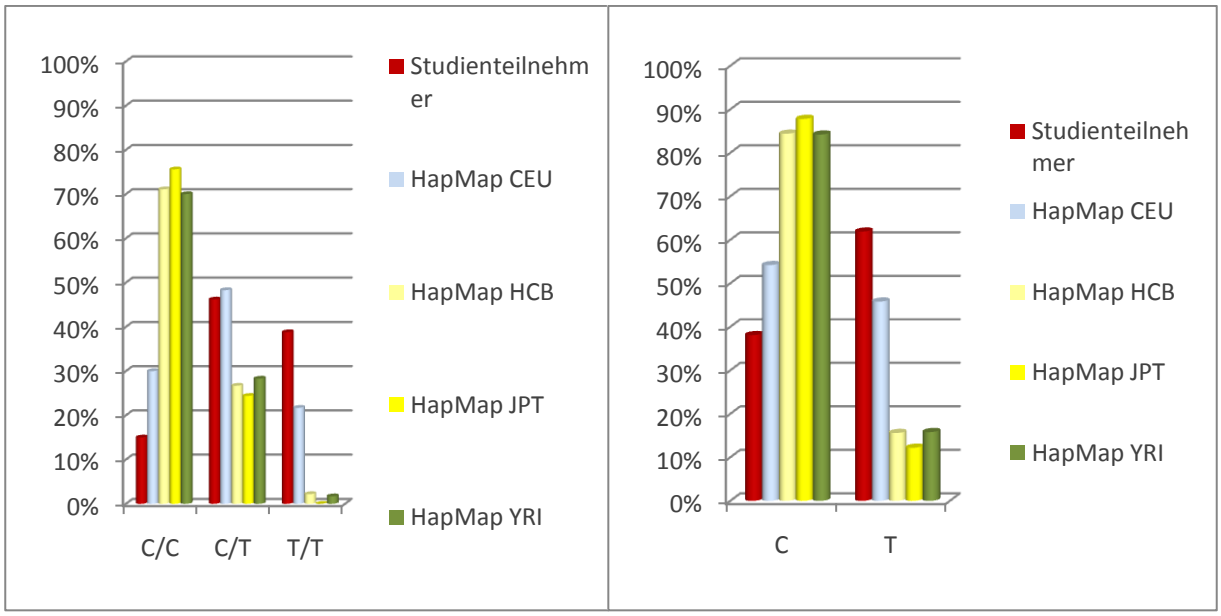


Abb. 39: Schematische Darstellung der Genotyp- und Allelfrequenzen für den Polymorphismus rs2053053 innerhalb der Studienteilnehmergruppe und zum Vergleich in vier verschiedenen Populationsstichproben des *International HapMap Projects*: HapMap CEU sind kaukasische, HapMap HCB sowie HapMap JPT sind asiatische und HapMap YRI sind afrikanische Populationsstichproben.

Für die Polymorphismen rs1432032 und rs2053053 weisen die Genotyp- und Allelfrequenzen innerhalb der Probandengruppe ähnliche Verteilungsmuster wie die kaukasischen Populationsstichproben auf.

Sehr viel gegensätzlicher dazu zeigten sich die asiatischen und afrikanischen Vergleichsgruppen. Die Ethnizität kann aufgrund verschiedener genetischer Vorraussetzungen zu unterschiedlichen Ergebnissen in Assoziationsstudien führen. Die Studienbedingungen müssen daher genau kontrolliert werden, um diese Effekte zu detektieren. Da der Einfluss einzelner Variationen gering ist, ist es von großer Bedeutung, das Studiendesign möglichst ähnlich zu gestalten, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, beziehungsweise bei einem Vergleich die entsprechenden methodischen Variationen zu berücksichtigen.

So konnten beispielsweise positive Assoziationen von Polymorphismen mit kognitiven Fähigkeiten in einigen Studien detektiert werden (Egan et al. 2003; Ho et al. 2006), während sie in Studien, die aufgrund der Ethnizität der eingeschlossenen Probanden von diesen differierten, nicht bestätigt werden konnten (Tsai et al. 2008).

Die an dieser Studie teilnehmenden Probanden wurden per Zufallsprinzip aus der Bevölkerung Münchens ausgewählt, wodurch sich somit eine repräsentative Stichprobe für ein geographisch begrenztes Gebiet ergab. Nachdem durch selektive Auswahlkriterien die deutsche Abstammung weitestgehend sichergestellt wurde, mussten weitere Vorraussetzungen für die Teilnahme als Proband abgeklärt werden.

Rekrutierungsverfahren und Einschlusskriterien

Unterschiede in den Diagnoseverfahren oder in den Einschlusskriterien können die Ergebnisse von Assoziationsstudien beeinträchtigen. Der Intelligenzquotient kann durch psychiatrische oder neurologische Erkrankungen sowie durch die Einnahme von bestimmten Medikamenten oder Drogen beeinflusst werden.

Depressive Menschen leiden zum Beispiel an verminderter Konzentrations- oder Gedächtnisfähigkeit (Beesdo & Wittchen 2006). Symptome bei einigen Formen der Schizophrenie sind unter anderem kognitive Defizite (Scarr & Dean 2009) wie desorganisiertes Denken, eine gestörte Wahrnehmung (Bestelmeyer et al. 2006) und unangemessene Handlungen (Myers 2008). Bei neurologischen Erkrankungen wie dem Morbus Parkinson verursacht eine Verminderung des Transmitters Dopamin aufgrund einer Degeneration der Substantia nigra Symptome wie psychische Veränderungen, eine reduzierte Entschlusskraft, eine monotone Sprache, verlangsamtes Denken und eine verringerte Assoziationskraft (Hildebrandt et al. 2002).

Drogen und bestimmte Medikamente gelten als psychoaktive, bewusstseinsverändernde Substanzen. So verursachen beispielsweise Stimulanzien wie Amphetamine oder Kokain eine erhöhte Wachheit, da sie die Konzentrationen bestimmter Neurotransmitter im Gehirn steigern. Regelmäßiger Alkoholabusus hemmt bzw. senkt die Übertragung von Nervenimpulsen und kann das Zentralnervensystem überfordern und somit die Leistungsfähigkeit reduzieren (Makris et al. 2008).

Um derartige Einflüsse auszuschließen, wurden in dieser Studie mithilfe eines umfangreichen Diagnoseverfahrens nur Personen eingeschlossen, die sowohl selbst als auch in der Blutsverwandtschaft keine psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen hatten, welche die Ergebnisse des Intelligenztests verfälschen könnten. Auch Probanden mit regelmäßigem Drogen- oder Alkoholkonsum sowie mit frequentierter Einnahme bestimmter Medikamente auch innerhalb der näheren Blutsverwandtschaft (erster bis vierter Verwandtschaftsgrad) wurden von

vornherein ausselektiert. Für die richtige Beurteilung eines potentiellen Probanden wurden als Diagnoseverfahren das FHAM (Family History Assesment Modul), das Strukturierte Klinische Interview I und II sowie das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar angewandt.

Intelligenzdiagnostik

Wurden die Einschlusskriterien im Hinblick auf psychiatrische und neurologische Integrität erfüllt, folgte der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) zur Bestimmung des Intelligenzquotienten. Es wurden die verschiedenen Rohwerte der elf Subskalen, sowie der sich daraus ergebende Verbal-Intelligenzquotient, Handlungs-Intelligenzquotient und Gesamt-Intelligenzquotient statistisch analysiert. Mit dem HAWIE-R ist die Messung von *g*, dem Faktor für die allgemeine Intelligenz möglich (Tewes 1994), wobei der Verbal-Intelligenzquotient als Maß für die kristalline Intelligenz (g_c) und der Handlungs-Intelligenzquotient als Angabe der fluiden (g_f) und kristallinen Intelligenz dienen (Duncan et al. 1995; Woodcock 1990).

Die Interviews wurden alle in ruhiger und stressfreier Atmosphäre in den Räumlichkeiten der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München durchgeführt. Die jeweiligen Probanden befanden sich allein mit einem Interviewer in einem Raum. Um Einflussfaktoren wie Hunger oder Durst zu eliminieren, wurden den Testpersonen Nahrungsmittel und Getränke angeboten. Auf diese Weise wurden die Bedingungen für alle Probanden nahezu gleich gehalten.

Der HAWIE-R ist ein valider Test zur Bestimmung der Intelligenz. Dennoch gibt es gewisse Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen können, obwohl die Durchführung und Auswertung der Intelligenztests streng nach den Vorgaben der Handanweisung erfolgte. Bestimmte Abschnitte des HAWIE-R sind objektiv zu bewerten, andere Teilbereiche liegen jedoch in Bezug auf die Punktevergabe einem Ermessensspielraum des Untersuchers zugrunde (Brähler et al. 2002). Somit ist es möglich, dass die Ergebnisse eines Probanden bei unterschiedlichen Interviewern insbesondere im Verbal-Teil variieren können. In diesem Abschnitt, abgesehen von den Untertests Rechnerisches Denken und Zahlennachsprechen, ist es dem Probanden möglich, individuelle Antworten auf offene Fragen zu geben. Dadurch scheint die Auswertobjektivität

beeinträchtigt, denn der Interviewer entscheidet über die Qualität der entsprechenden Antwort, die wiederum durch Punktevergabe bewertet wird (Tewes 1994). Es ist daher möglich, dass es je nach Prüfer zu kleinen Differenzen im Bezug auf die Testergebnisse kommen könnte. Diese Ungenauigkeiten sind jedoch weitgehend vernachlässigbar. Der HAWIE-R bietet nicht nur die Möglichkeit zur Feststellung eines allgemeinen Intelligenzwertes, sondern liefert zudem getrennte Werte für verbales Verständnis, Auffassungsvermögen, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit, wodurch kognitive Stärken sehr gut aufgezeigt werden können. Des Weiteren ist er der in den USA und in Deutschland am häufigsten eingesetzte Intelligenztest (Myers 2008).

Stichprobengröße

Die statistische Aussagekraft einer Studie erhöht sich mit der Anzahl der teilnehmenden Probanden (Rost 2004; Pospeschill 2006). Bei geringer Stichprobengröße steigt die Wahrscheinlichkeit an, einen vorhandenen Effekt nicht zu bestätigen (Boyd et al. 2005). Daher ist es wichtig, beim Vergleich von Assoziationsstudien nicht nur die ethnische Abstammung, die Einschlusskriterien und die Untersuchungsverfahren für die Studienteilnahme zu berücksichtigen, sondern auch die Anzahl der entsprechenden Probanden oder Patienten.

In dieser Studie nahmen insgesamt 286 gesunde Probanden teil, womit im Vergleich zu anderen Assoziationsstudien eine mittlere Stichprobengröße erreicht wurde (Tab. 22, S. 102). Ähnliche Teilnehmerzahlen liefert beispielsweise eine Studie zur Erforschung einer Assoziation zwischen Kognition und genetischen Variationen im COMT-Gen, an der 159 an Schizophrenie erkrankte und 84 gesunde Probanden mitwirkten. Hier konnte eruiert werden, dass 158Met-Allelträger im Vergleich zu 158Val-Allelträgern bessere Ergebnisse bezüglich des Arbeitsgedächtnisses erzielten (Ho et al 2005). In einer anderen Untersuchung an 286 gesunden Testpersonen konnte bezüglich derselben genetischen Variation eine bessere verbale Leistungsfähigkeit der 158Met-Allelträger festgestellt werden (Stitzinger 2006).
Rujescu et al. konnten bei einer gesunden Probandengruppe von 335 Teilnehmern eine signifikante Assoziation zwischen einem Polymorphismus innerhalb des PRNP-Gens und Intelligenz eruieren (Rujescu et al. 2003).

Die Stichprobengröße sollte somit für die zu treffende Aussage über eine Assoziation zwischen Kognition und den in dieser Studie untersuchten Polymorphismen rs1432832 und rs2053053 ausreichend sein.

Tab. 22: Assoziationsstudien zu verschiedenen Genen mit Angabe des Publikationsjahres, des Autors und der Stichprobengröße.

Gen	**Publikations-jahr**	**Verfasser**	**Stichprobengröße**
COMT	2001	Egan et al.	175 an Schizophrenie erkrankte Patienten 219 Geschwister der Patienten 55 gesunde Probanden
COMT	2002	Bilder et al.	58 an Schizophrenie erkrankte Patienten
COMT	2002	Malhotra et al.	73 gesunde Probanden
ESR1	2002	Yaffe et al.	2625 weibliche Probanden über 65 Jahre (ohne Demenz)
PRNP	2003	Rujescu et al.	335 gesunde Probanden
BDNF	2003	Egan et al.	203 an Schizophrenie erkrankte Patienten 133 gesunde Probanden
5HT2A	2003	De Quervain et al.	349 gesunde Probanden
COMT	2004	Stefanis et al.	543 gesunde männliche Probanden
COMT	2005	Ho et al.	159 an Schizophrenie erkrankte Patienten 84 gesunde Probanden
CHRM2	2006	Gosso et al.	391 Kinder 276 Erwachsene
SNAP-25	2006	Gosso et al.	391 Kinder 276 Erwachsene
BDNF	2006	Ho et al.	293 an Schizophrenie erkrankte Patienten 144 gesunde Probanden
COMT	2006	Stitzinger	286 gesunde Probanden
CHRM2	2007	Gosso et al.	371 Kinder 276 Erwachsene
BDNF	2008	Tsai et al.	161 chinesische, ältere männliche Probanden
CAMK2A	2009	Bestelmeyer	286 gesunde Probanden

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Die beiden in dieser Arbeit analysierten Polymorphismen liegen in Regionen des CAMK2A-Gens, die keinen Einfluss auf einen Aminosäureaustausch innerhalb des Enzyms bewirken, für das das Gen codiert.

Der Polymorphismus rs2053053 liegt in Intron 16 und wird durch einen Austausch von Cytosin durch Thymin innerhalb der DNA gekennzeichnet.
Für den SNP rs2053053 lässt sich aufgrund seiner Position keine Funktion vorhersagen. Dennoch ist es möglich, dass auch dieser einen gewissen Einfluss auf die Transkription haben könnte. Polymorphismen innerhalb von Introns können u. a. ein verändertes Spleißen verursachen (Hu et al. 2002; Gosso et al. 2006; Shao et al. 2007; Weickert et al. 2008). Dies kann dadurch erfolgen, dass die regulatorischen Sequenzen, welche für das Spleißen erforderlich sind, direkt betroffen sind oder dass durch den SNP die Sekundärstruktur verändert wird und somit die Bindung regulatorischer Proteine erleichtert oder verhindert wird.

Es wären weitere molekularbiologische Studien erforderlich, um eventuelle Beeinträchtigungen des Polymorphismus rs2053053 auf ein verändertes Spleißen während der Transkription des CAMK2A-Gens herauszufinden.

Der Polymorphismus rs1432832 liegt im 5´-Genbereich und damit in der potentiellen Promotorregion. Der Basenaustausch ist Cytosin zu Guanin. Es ist möglich, dass dieser SNP aufgrund seiner Lokalisation posttranskriptionelle Veränderungen verursachen könnte. Die Promotorregion ist ein spezifischer DNA-Bereich, der für die Regulation der Transkription verantwortlich ist und stromaufwärts (in 5‘-Richtung) vom Transkriptionsstart liegt (Poeggel & Meitinger 2006). Sie bildet den Erkennungs- und Startpunkt für die RNA-Polymerase und trägt eine Sequenz von 20-200 Basenpaaren (Janning & Knust 2004). Es konnte gezeigt werden, dass SNPs im transkriptionellen Initiationsbereich einen signifikanten Einfluss auf die Promotoraktivität haben (Carroll et al. 2009) und diese entweder steigern oder abschwächen können. So zeigte beispielsweise eine Studie, dass die Bindungsaffinität der Transkriptionsfaktoren HNF1alpha und HNF1beta durch den Polymorphismus rs2413775 (-146T>A) in der Promotorregion des CNT2-Gens gesteigert wird und sich somit die

Transkripionsrate dieses Gens erhöht (Yee et al. 2008). Allelvariationen, welche im Promoterbereich liegen, können folglich zu einer unterschiedlichen Transkriptionsrate führen (Mierke 2002). Somit wäre es möglich, dass der sich in der 5‘-Genregion befindende Polymorphismus rs1432832 die Menge der exprimierten CaMKIIα beeinträchtigen könnte und dessen Allel- und Genotypfrequenzen so mit dem Phänotyp der Intelligenz assoziiert werden können, wie die Ergebnisse des HAWIE-R dieser Studie zeigten.

Der Zusammenhang zwischen einem phänotypischen Merkmal und einem genetischen Marker ist durch phänotypische Assoziation und/oder Kopplung gekennzeichnet. Die Unterschiede zwischen Assoziation und Kopplung liegen darin, dass bei der Assoziation in einer Population ein oder mehrere bestimmte Allele mit einer spezifischen Eigenschaft vergesellschaftet sind. Es wird die Häufigkeit von Allelen zwischen Merkmalsträgern und Nicht-Merkmalsträgern verglichen. Eine Kopplung ist dann gegeben, wenn die jeweils an zwei verschiedenen Positionen auf einem Chromosom vorhandenen Allele zusammen weitergegeben, sie also gekoppelt vererbt werden. Sind funktionelle Allele nicht identifizierbar, so werden benachbarte, funktionsneutrale genetische Marker verwendet, die mit dem verursachenden Allel stark gekoppelt sind. Dieser indirekte Ansatz beruht auf dem Kopplungsungleichgewicht, dem *linkage disequilibrium* (LD) zwischen ungemessener, funktioneller und gemessener, benachbarter Variante (Abb. 40, S. 105).

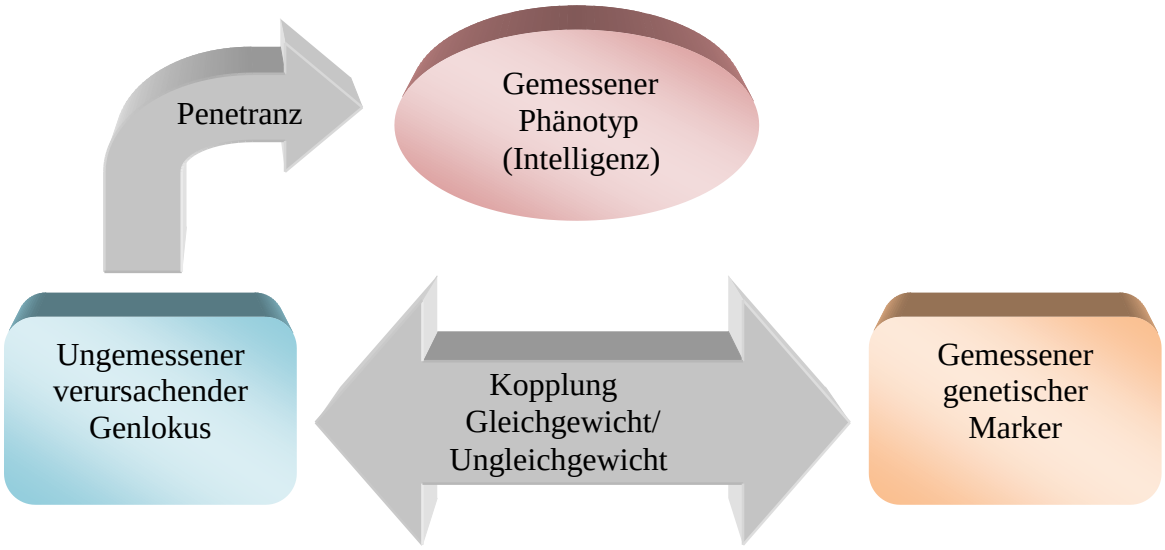


Abb. 40: Zusammenhang zwischen gemessenem Phänotyp, unbekanntem / funktionellem Lokus und gemessenem genetischen Marker (z. B. SNP). Die Beziehung zwischen Phänotyp und dem genetischen Marker ist abhängig von der Penetranz (Wirkung) des ungemessenen, funktionellen Lokus auf den Phänotyp und dessen Bezug zu dem gemessenen, genetischen Marker.

LD bezeichnet somit die Tendenz der Allele von zwei unterschiedlichen, gekoppelten Genloci häufiger gemeinsam vorzukommen, als zufällig zu erwarten wäre (Pound et al. 1990; Dugas & Schmidt 2003).

Es wäre möglich, dass der Polymorphismus rs1432832 im Kopplungsungleichgewicht mit einem anderen nicht untersuchten, funktionellen Polymorphismus liegt, welcher die Aminosäurefrequenz des Proteins beeinflusst und folglich auch Struktur- und Funktionsveränderungen des Enzyms, in diesem Falle der Ca^{2+}/Calmodulin-abhängigen ProteinkinaseIIα, bewirken könnte.

Es konnte gezeigt werden, dass CaMKIIα eine wichtige Rolle in Bezug auf Langzeitpotenzierung (LTP), Gedächtnis (Frankland et al. 2001) und Verhalten spielt (Schulman 1995; Soderling et al. 2001; Colbran et al. 1989). LTP ist ein Anstieg an synaptischer Funktionsfähigkeit, deren Induktion in der Schaffer-Kollateralen (SC)-Pyramidenzellsynapse durch die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren durch Glutamat und dem damit ausgelöstem Ca^{2+}-Einstrom in postsynaptische Zellen ausgelöst wird (Roberts et al. 1996). CaMKIIα phosphoryliert unter anderem die Untereinheiten GluR1 des AMPA-Rezeptors (Barria 1997; Lee 2000) und die Untereinheiten NR2A und NR2B des NMDA-Rezeptors. Dies hat zur Folge, dass einerseits die

Rezeptoranzahl zunimmt, sich andererseits deren Sensibilität für Glutamat steigert und somit die postsynaptische Leitfähigkeit erhöht wird (Shi et al. 1999; Liao et al. 2001; Lu et al. 2001). LTP stellt einen eminenten Mechanismus für Lern- und Gedächtnisfunktionen dar (Bliss et al. 1993; Golenhofen 2000). Ob Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression auch *in vivo* das Korrelat für Lernen und Gedächtnis sind, konnte bislang noch nicht eindeutig bewiesen werden (Malenka et al. 2004, Parsley et al. 2007) und auch die zellulären und molekularen Mechanismen sind nicht gänzlich geklärt (Lynch et al. 2004).
In Tierexperimenten konnte allerdings gezeigt werden, dass CaMKIIα-mutierte Mäuse einen Mangel an LTP, STP und LTD im Hippocampus aufwiesen (Silva et al. 1992; Stevens et al. 1994) und dass die Mutation der Autophosphorylierungsstelle Threonin-286 sowohl zu Defiziten der LTP in der CA1-Region als auch zu Schwächen in Bezug auf die Lernfähigkeit (Giese et al. 1998) und zu vermindertem räumlichen Denkvermögen führt (Need & Giese 2003).

Des Weiteren scheint CaMKII einen Einfluss auf die neuronale Entwicklung zu haben, da es mit einer Zunahme der Dendriten-Verästelung und auch mit einer Steigerung der Synapsenformation in Verbindung gebracht wurde (Fink et al. 2003; Jourdain et al. 2003). Dies konnte sowohl in zahlreichen *In-vitro*- als auch *In-vivo*-Studien belegt werden (Kapitel 2.5.3).

Ein Mangel an CaMKIIα, welcher möglicherweise auf Allelvariationen im Promotorbereich der 5‘-Genregion, auf Fehlregulationen der *cis*-regulatorischen Elemente in der 3’-UTR der mRNA zurückzuführen ist (Brodauf 2008) oder aufgrund einer Dysregulation von NMDA-Rezeptoren entsteht, welche wiederum zu einem reduzierten Ca^{2+}-Einstrom der postsynaptischen Membran und damit zur verminderten Anzahl aktivierter CaMKIIα führt (Amada et al. 2005; Calon et al. 2005), könnte auch beim Menschen zu verringerten Intelligenzleistungen und zu einer Reduktion des Dendriten-Wachstums führen.

Zudem konnte im Tierexperiment gezeigt werden, dass ein Mangel an CaMKIIα zu einem vermindertem Angstverhalten und einem reduzierten aggressiven Verhalten führt (Chen et al. 1994). Es wäre also denkbar, dass das Fehlen oder eine funktionelle Beeinträchtigung der CaMKIIα auch beim Menschen zu einem anormalen Angst- und Aggressionsverhalten führen könnte, welches wiederum in einer Beeinflussung der Intelligenzleistung resultieren könnte.

Es sollte berücksichtigt werden, dass Ergebnisse aus den Tierexperimenten nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können. Einige Analysen wurden bereits an Gewebeproben verstorbener Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen durchgeführt und mit *post-mortem*-Proben gesunder Probanden verglichen, um den Einfluss der Genexpression der CaMKIIα auf die Pathogenese dieser Erkrankungen und den damit verbundenen möglichen kognitiven Veränderungen zu prüfen. Dabei stellte sich heraus, dass im präfrontalen Kortex der verstorbenen unipolaren, bipolaren und schizophrenen Patienten signifikant geringere Levels von CaMKIIα-mRNA vorhanden waren als bei den gesunden Kontrollprobanden (Xing et al. 2002; Novak et al. 2006). Dennoch müssten die vorliegenden Expressionsdaten auch mit zuvor durchgeführten Intelligenztests verglichen werden, um eine Assoziation zum entsprechenden kognitiven Phänotyp erstellen zu können. Möglich wären beispielsweise auch menschliche Gehirnproben, welche im Rahnen chirurgisch notwendiger Eingriffe nach eingeholter Einverständniserklärung des betroffenen Patienten oder dessen Vormunds entnommen werden könnten. Diese müssten dann mit den Ergebnissen aus einem IQ-Test abgeglichen werden. Es ist hierbei jedoch vorrauszusetzen, dass die Gehirnproben an der entnommenen Stelle nicht durch neuro-psychiatrische Erkrankungen oder traumatische Schäden verändert sein sollten, was die Fallzahl wiederum deutlich reduzieren würde.

Ein weiterer Aspekt für die Bedeutung des CAMK2A-Gens in Bezug auf kognitive Fähigkeiten liegt unter anderem in dessen Lokalisation auf Chromosom 5 an der Stelle q31. Diese wird mit Schizophrenie in Verbindung gebracht (Lewis et al. 2003; Paunio et al. 2001; Sklar et al. 2004). Bei einigen Formen der Schizophrenie gehören kognitive Defizite (Scarr & Dean 2009) zu den Leitsymptomen. Zudem könnten Mutationen des Gens CAMK2A neuronale Defekte verursachen, die eventuell in Verbindung mit den Merkmalen dieser Erkrankung stehen (Gordon et al. 1996).

Auch ein Zusammenhang zwischen einer Fehlregulation der CaMKIIα und anderen neurologischen und psychiatrischen Krankheiten, die Einfluss auf kognitive Fähigkeiten haben, wie der Bipolaren Erkrankung oder der Depression (Xing et al. 2002; Novak et al. 2006), dem Angelman-Syndrom (Weeber et al. 2003) und der Alzheimer-Erkrankung (Wang et al. 2004) werden diskutiert.

Welchen Grad der Mitwirkung das Gen CAMK2A auf das Leistungspotenzial der gesamten Intelligenz hat, lässt sich nicht genau beantworten, da der Einfluss eines einzelnen Gens auf ein komplexes Merkmal wie kognitive Fähigkeiten meist weit unter einem Prozent liegt (Plomin et al 1994; Butcher et al. 2008). Ein sehr hoher Anteil an humanen Genen scheint an der Vernetzung, am Aufbau und der Aufrechterhaltung des neuronalen Systems beteiligt zu sein, wobei viele der im Hirn exprimierten Gene als Kandidatengene für die allgemeine Intelligenz gelten müssen (de Geus et al. 2001; Plomin & Craig 2001). Dennoch ist es von großer Importanz auch Gene mit vermeintlich geringer Einflussgröße auf kognitive Fähigkeiten zu erforschen, um das Gesamtkonstrukt des genetisch bedingten Einflusses auf Intelligenz besser verstehen zu können.

5.4 Ethische Aspekte

In Bezug auf ethische Aspekte gibt es wie bei vielen neuen Erkenntnissen im Bereich der Forschung auch für das Wissen über bestimmte Polymorphismen, die Einfluss auf kognitive Fähigkeiten haben, einige Kritikpunkte. Diese molekulargenetischen und neurobiologischen Kenntnisse könnten nicht nur große Fortschritte bezüglich neuer Therapien erbringen, sondern auch missbraucht werden. So wäre es beispielsweise für werdende Eltern möglich, von vornherein einen intelligenten Nachwuchs, welcher ein möglichst geringes genetisches Risiko für kognitive Erkrankungen aufweist, mittels künstlicher Befruchtung selektieren zu lassen (Plomin & Craig 2001). Dies führt womöglich nicht nur zu einer Diskriminierung im Keimzellstadium, sondern auch zu einer Benachteiligung derer, die mit kognitiven Erkrankungen leben müssen, vor allem im Bereich der beruflichen Tätigkeit und dem Versicherungswesen. Nach Erstellung eines DNA-Profils wäre folglich eine Spaltung der Gesellschaft nicht abwegig und soziale Isolation sowie finanzielle Benachteiligung für Menschen mit geringerem Intelligenzquotienten oder kognitiven Defiziten eine mögliche Konsequenz.

Andererseits ermöglicht die Identifikation bestimmter Gene, die im Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten stehen, der Wissenschaft nicht nur große Fortschritte im Bereich der Verhaltensforschung (Plomin & Craig 2001). Auch könnten die Therapieansätze verschiedener Erkrankungen oder Syndrome wie beispielsweise der Leseschwäche, Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsdefiziten oder Autismus verbessert werden, wenn deren Ätiologie und Zusammenhang mit bestimmten Intelligenz beeinflussenden Genen erforscht werden (Gosso et

al. 2006). Durch die Aufdeckung bestimmter Mechanismen könnten ebenfalls neuartige Therapien in pharmakologischer Hinsicht oder in Form von Verhaltenstraining geschaffen werden.

Ein weiterer Vorteil, der für die genetische Forschungsarbeit bezüglich der Identifikation bestimmter „Intelligenzgene“ spricht, ist die Möglichkeit, herauszufinden, ob die phänotypischen Auswirkungen dieser Gene sich während der Entwicklung verändern und ob diese mit der Umwelt interagieren (Plomin & Craig 2001)

Es ist daher davon auszugehen, dass der potentielle Nutzen solcher Forschungsarbeiten den möglichen Schaden weitaus übertreffen sollte.

5.5 Ausblick auf zukünftige Studien

Die Untersuchung bestimmter Polymorphismen bietet die Möglichkeit, einzelne Gene und deren Assoziation mit Dispositionen und Erkrankungen aufzuzeigen. In dieser Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen dem CAMK2A-Gen und kognitiven Fähigkeiten nachgewiesen werden.

Um die Aussagekraft der vorhandenen Ergebnisse für die Polymorphismen rs1432832 und rs2053053 zu erhöhen, wären weitere Studien notwendig, welche mit möglichst großen Stichproben durchgeführt werden sollten. Diese könnten sowohl an neurologisch und psychiatrisch gesunden Probanden, als auch an Patienten mit derartigen Erkrankungen durchgeführt werden.

Untersuchungen mit neuropsychiatrisch kranken Probanden wären auch sinnvoll, um eine mögliche Assoziation zwischen Polymorphismen im CAMK2A-Gen und dem Auftreten bestimmter Erkrankungen, die im Zusammenhang mit veränderten kognitiven Fähigkeiten stehen, untersuchen zu können. Generell wird zusätzlich zur Patientenstichprobe sehr häufig eine Gruppe aus gesunden Probanden herangezogen, um Unterschiede oder Gemeinsamkeiten zwischen den Stichproben erfassen zu können (Egan et al. 2001; Egan et al. 2003; Ho et al. 2005; Ho et al 2006; Straub et al. 2007).

Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten ebenfalls als Vergleichsmöglichkeit dienen.

Um eine größtmögliche Menge an sinnvollen Polymorphismen für weiterführende Studien zur Erforschung genetischer Faktoren der Intelligenz zu erreichen und um die Bedeutung dieses Gens bezüglich kognitiven Fähigkeiten zu verdeutlichen, sollte die Anzahl der zu untersuchenden SNPs im CAMK2A-Gen erhöht werden. Berücksichtigt werden sollte hierbei, dass der Informationsgewinn durch die Genotypisierung eines Polymorphismus von der Entfernung und dem Kopplungsgleichgewicht zu anderen SNPs abhängig ist (Hampe et al. 2003), so dass die Auswahl diese Informationen berücksichtigen sollte, um eine Redundanz zu vermeiden.

Des Weiteren wäre aufschlussreich, den Einfluss der ethnischen Abstammung auf Studienergebnisse zum CAMK2A-Gen oder dessen SNPs zu erforschen, da dieser möglicherweise zwischen kaukasischen, asiatischen und afrikanischen Populationsstichproben differiert und so zu unterschiedlichen Ergebnissen führen könnte. Es konnte gezeigt werden, dass die Allel- und Genotypfrequenzen für die Polymorphismen rs1432832 und rs2053053 der Probandengruppe und der kaukasischen Vergleichsstichproben sehr ähnlich waren, diese sich jedoch zu den asiatischen und afrikanischen Populationsgruppen deutlich unterschieden (International HapMap Project 2008; National Center for Biotechnology Information 2008).

In der Variabilität kognitiver Leistungsprozesse spielt eine Vielzahl von Genen eine bedeutende Rolle. Die in dieser Arbeit untersuchten Polymorphismen des CAMK2A-Gens können einen kleinen Einblick in die komplexen Zusammenhänge zwischen Genetik und Intelligenz bieten. Es wäre jedoch sehr interessant, die genauen Mechanismen und funktionellen Effekte des Polymorphismus rs1432832, welcher möglicherweise in der Promotorregion des CAMK2A-Gens liegt, zu erfahren. Überdies fehlen bis dato Informationen, inwiefern dieser SNP Einfluss auf die Bindungsaffinität von Transkriptionsfaktoren haben könnte. Weitere Beiträge über Polymorphismen, die sich in Introns befinden, wie dem in dieser Studie untersuchten SNP rs2053053, wären notwendig, um die möglichen funktionellen Einflüsse auf ein verändertes Spleißen genau erfassen zu können.

Generell ist es notwendig, nicht nur weitere Einzelbasenaustausche im Hinblick auf kognitive Fähigkeiten zu untersuchen, sondern auch weitere Variationsmöglichkeiten, wie beispielsweise DNA Methylierungsmuster oder Variationen der Anzahl von Genkopien, sowohl auf genomischer Basis als auch auf nachgeschalteten Ebenen zu betrachten und in einen

funktionellen Zusammenhang zu bringen, um die komplexen Auswirkungen dieser genetischen Variationen auf kognitive Fähigkeiten besser verstehen zu können.

6 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abb.	Abbildung
ACC	*(anterior cingulate Cortex)*
AID	autoinhibierende Domäne
AMPA	*α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-*Rezeptoren
ANOVA	(*analysis of variance*) Analyse der Varianz
ATP	Adenosintriphosphat
ADP	Adenindiphosphat
APP	Amyloid precursor protein
Bp	(*base pairs*) Basenpaare
C-Terminus	Carboxyl-Terminus
CA1-4	*Cornu ammonis* Region 1-4
Ca^{2+}	Calcium
CaM	Calmodulin
CaMKI-IV	$Calcium^{2+}$/calmodulin-abhängige Proteinkinase I-IV
cAMP	cAMP Zyklisches-Adenosinmonophosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CREB	*cAMP- response-element-binding*-Protein
DAT	Dopamin-Transporter
Df	(*degrees of freedom*) Freiheitsgrade
DANN	Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)* der American Psychiatric Association
EC	*Entorhinaler Cortex*
eEF2	Elongationsfaktor 2
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EPSC	*excitatory postsynaptic current*
FHAM	*Family History Assessment Module*
fMRI	*(functional magnetic resonance imaging)* Funktionelle Magnetresonanztomographie
G	Generelle kognitive Fähigkeit
gDNA	Genomische Desoxyribonukleinsäure
GluR1	Glutamatrezeptor 1
G-Protein	Guaninnukleotid Bindungsprotein
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HCl	Salzsäure
HVA	Homovanillinsäure
Hz	Hertz
Ionotope Rezeptoren	Weiterleitung des Signals ohne second messanger
IQ	Intelligenzquotient
Kb	Kilobasenpaare
Knock-in	Geninsertion bei Versuchstieren
Knock-out	Ausschalten eines bestimmten Gens bei Versurchtieren

LD	Kopplungsgleichgewicht (*linkage disequilibrium)*
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
Levo-	Von links, Rotation entgegen dem Uhrzeigersinn
LTD	*(long-term depression)* Langzeitdepression
LTP	*(long-term potentiation)* Langzeitpotenzierung
M1- M4	Transmembranregionen des NMDA-Rezeptors
MANOVA	(*multivariate analysis of variance*) Multivariate Analyse der Varianz
MAO	Monoaminoxidase
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
Met	Methionin
Metabotrope Rezeptoren	Weiterleitung des Signals über second messanger
Mg^{2+}	Magnesium
Ml	Milliliter
MLCK	*Myosin-light-chain-Kinase*
MMPI	*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*
MMST	*Mini-Mental-State-Test*
m-RNA	Messenger (Boten-) ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
MT	Methoxythyramin
N	Probandenzahl
Neuro2a	Neuroblastomzelllinie 2a
Ng	Nanogramm
NG108-15	Neuroblastoma-x-glioma-Zellen
NGF	*nerve growth factor*
NMDA	*N-methyl-D-aspartat*- Rezeptoren
NR1, NR2	Untereinheiten des NMDA-Rezeptors
N-Terminus	Amino-Ende
P	*(probability*) Signifikanz, p-Wert
pEF321	Transfektionsvektor
PC12	Phäochromozytom-Zellen
PCR	Polymerasekettenreaktion
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PP1	Protein-Phosphatase 1
Primer	DNA-Oligonukleotid
PSD	*postsynaptic density*
Q	(*queue*) langer Arm eines Chromosoms
R	Reliabilität
RFLP	Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismus
RNA	Ribonukleinsäure
Rpm	(*rounds per minute*) Umdrehungen pro Minute
SC	Schaffer Kollateralen
SD	Standardabweichung

SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV AchseI
SKID II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV AchseII
SNP	Einzel (*single*)-Nukleotid-Polymorphismus
STP	*(short-term potentiation)* Kurzzeitpotenzierung
T	Thymidn
Tab.	Tabelle
TE	Tris-Ethylendiamintetraacetat Puffer
TH	Tyrosinhydroxylase
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Trometamol
TTX	Tetrodotoxin
Val	Valin
VAT	Vesikulärer Monoaminotransporter
in vitro	Prozesse, die in einer kontrollierten, künstlichen Umgebung ablaufen
in vivo	Prozesse, die im Lebenden ablaufen
WAIS	*Wechsler Adult Intelligence Scale*
WCST	*Wisconsin Card Sorting Test*
WISC	*Wechsler Intelligence Scale for Children*
ZNS	Zentrales Nervensystem
µl	Mikroliter
µs	Mikrosekunden
ºC	Grad Celsius
3´UTR	*(Three prime untranslated region)* 3´nichttranslatierte Region
5-HAT	Serotonin

7 Literaturverzeichnis

Amada, N.; Aihara, K.; Ravid, R. and Horie, M. (2005). Reduction of NR1 and phosphorylated Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II levels in Alzheimer's disease. *Neuroreport.* 16: 1809-1813.

Amelang, M. and Bartussek, D. (1990). Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung (3. überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.

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

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

Antonova, I.; Antonov, I; Kandel, E. R. and Hawkins, R. D. (2003). Activity-dependent presynaptic facilitation and hebbian LTP are both required and interact during classical conditioning in Aplysia. *Neuron* 37: 135-147.

Bartfai, A; Pedersen, N. L.; Asarnow, R. F. and Schalling, D. (1991). Genetic factors for the span of apprehension test: a study of normal twins. *Psychiatry Res*. 38: 115-124.

Barria, A.; Muller, D.; Derkach, V. et al. (1997). Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaMKII during long-term potentiation. *Science* 276: 2042-2045.

Bayer, K.U. and Schulman, H. (2001). Regulation of signal transduction by protein targeting: the case for CaMKII. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 289: 917-923.

Bayer, K. U.; LeBel, E.; McDonald, G. L.; O'Leary, H.; Schulman, H. and De Koninck, P. (2006). Transition from reversible to persistent binding of CaMKII to postsynaptic sites and NR2B. *J Neurosci* 26: 1164-1174.

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

Bendotti, C.; Baldessari, S.; Ehret, M.; Tarizzo, G. and Samanin, R. (1993). Effect of d-fenfluramine and 5,7-dihydroxytryptamine on the levels of tryptophan hydroxylase and its mRNA in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 19: 257-261.

Benfenati, F.; Valtorta, F.; Rubenstein, J. L.; Gorelick, F. S.; Greengard, P. and Czernik, A. J. (1992). Synaptic vesicle-associated Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II is a binding protein for synapsin I. *Nature* 359: 417-420.

Benfenati, F.; Onofri, F.; Czernik, A. J. and Valtorta, F. (1996). Biochemical and functional characterization of the synaptic vesicle-associated form of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II. *Brain Res Mol Brain Res*. 40: 297-309.

Benson, D. L.; Isackson, P. J.; Gall, C. M. and Jones E. G. (1991). Differential effects of monocular deprivation on glutamic acid decarboxylase and type II calcium-calmodulin-dependent protein kinase gene expression in the adult monkey visual cortex. *J Neurosci* 11: 31-47.

Benus, R. F.; Bohus, B.; Koolhaas, J. M. and van Oortmerssen, G. A. (1991). Heritable variation for aggression as a reflection of individual coping strategies. *Experoenta*. 47: 1008-1019.

Berberich, S.; Punnakkal, P.; Jensen, V.; Pawlak, V.; Seeburg, P. H.; Hvalby and Köhr, G. (2005). Lack of NMDA receptor subtype selectivity for hippocampal long-term-potentiation. *J Neurosci*. 25: 6907-6910.

Berridge, M. J. (1998). Neuronal calcium signaling. *Neuron* 21: 13-26.

Bestelmeyer, P. E. G.; Tatler, B. W.; Phillips, L. H.; Fraser, G.; Benson, P. J. and StClair, D. (2006). Global visual scanning abnormalities in schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res*. 87: 212-222.

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. and Lieberman, J. A. (2002). Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 52: 701-707.

Binet, A. and Simon, T. (1905). Methodes nouvelles pour le diagnostique du nouveau intellectuel des anormeaux. *Annee psychologique* 11: 191-244.

Blaustein, M. P. and Lederer, W. J. (1999). Sodium/calcium exchange: ist physiological implications. *Physiol. Rev*. 79: 763-854.

Bliss, T. V. and Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361: 31-39.

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

Bolshakov, V.Y. and Siegelbaum, S.A. (1994). Postsynaptic induction and presynaptic expression of hippocampal long-term depression. *Science* 264: 1148-1152.

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

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

Bouchard, T. J. and McGue, M. (1981). Familial studies of intelligence: a review. *Science* 212: 1055-1059.

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

Braak, S. and Fährmann, M. (2003). Organ-specific distribution of the calcium sensor of CaMKII in Locusta migratoria. *Arch Insect Biochem Physiol*. 52: 155-162.

Brähler, E.; Holling, H.; Leutner, D. and Petermann, F. (2002). Brickenkamp Handbuch; psychologischer und pädagogischer Tests – Band 1. Hogrefe – Verlag für Psychologie, Göttingen/Bern/Toronto/Seattle.

Braun, A. P. and Schulman, H. (1995). The multifunctional calcium/calmodulin-dependent protein kinase: from form to function. *Annu Rev Physiol* 57: 417-445.

Breen, M. A. and Ashcroft, S. J. (1997). Human islets of Langerhans express multiple isoforms of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *Biochem Biophys Res Commun*. 236: 473-478.

Brocke, L.; Srinivasan, M. and Schulman, H. (1995). Developmental and regional expression of multifunctional Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase isoforms in rat brain. *J Neurosci*. 15: 6797-6808.

Brocke, B. and Beauducel, A. (2001). Intelligenz als Konstrukt. In: Perspektiven der Intelligenzforschung/ Stern & Guthke (Hrsg.) Lengrich: Pabst.

Brodauf, L. (2008). Adenin-Uracil-reiche-Ribonukleinsäure-bindender-Faktor-1 (AUF1) Isoformen-Expression in Schilddrüsentumorzelllinien und in Schilddrüsengeweben. Dissertation, Wittenberg.

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

Brown, S. F. (2005). Soul of the new gene machines. *Fortune* 151: 113-114, 117-118.

Brunner, M. and Süß, H.-M. (2005). Analyzing the reliability of multidimensional measures. An example of intelligence research. *Educational and Psychological Measurement* 65: 227-240.

Burik, T. E. (1950). Relative role of the learning and motor factors involved in the digit symbol test. *JPsychol* 30: 33-42.

Butcher, L. M.; Davis, O. S. P.; Craig, I. W. and 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. and Ragoussis, J. (2008). BeadArray-based genotyping. *Methods in Molecular Biology* 439: 53-74.

Calon, F.; Lim, G. P.; Morihara, T.; Yang, F.; Ubeda, O.; Salem, N. Jr.; Frautschy, S. A. and Cole, G. M. (2005). Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid deplention activates caspases and decreases NMDA receptors in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci*. 22: 617-626.

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

Carroll, N.; Pangilinan, F.; Molloy, A. M.; Troendle, J.; Mills, J. L.; Kirke, P. N.; Brody, L. C.; Scott, J. M. and Parle-McDermott, A. (2009). Analysis of the MTHFD1 promoter and risk of neural tube defects. *Hum Genet. DOI 10.1007/s00439-008-0616-3.*

Carlson, N. R. (2004). Physiologische Psychologie, 8. Aktualisierte Auflage. Pearson Studium.

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

Chapman, P. F.; Frenguelli, B. G.; Smith, A.; Chen, C. M. and Silva, A. J. (1995). The α-Ca^{2+}/calmodulin kinase II: A bidirectional modulator of presynaptic plasticity. *Neuron* 14: 591-597.

Chen, C.; Rainnie, D.G.; Greene, R.W. and Tonegawa, S. (1994). Abnormal fear response and aggressive behavior in mutant mice deficient for α-calcium-calmodulin kinase II. *Science* 266: 291-294.

Cho, Y.H.; Giese, K.P.; Tanila, H.; Silva, A.J. and Eichenbaum, H. (1998). Abnormal hippocampal spatial representations in $\alpha CaMKII^{T\ 286A}$ and $CREB\alpha^{\Delta}$-mice. *Science* 279: 867-869.

Choi, D.W. (1988). Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1: 623-634.

Christie, B. R.; Eliot, L. S.; Ito, K.; Miyakawa, H. and Johnston, D. (1995). Different Ca2+ channels in soma and dendrites of hippocampal pyramidal neurons mediate spike-induced Ca2+ influx. *J Neurophysiol*. 73: 2553-2557.

Cline, H. T. (2001). Dendritic arbor development and synaptogenesis. *Curr Opin Neurobiol*. 11: 118-126.

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

Colbran, R. J.; Schworer, C. M.; Hashimoto, Y.; Fong, Y. L.; Rich, D. P.; Smith, M. K. and Soderling, T. R. (1989). Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *Biochem J* 258: 313-325.

Colbran, R. J. (1993). Inactivation of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II by basal autophosphorylation. *J Biol Chem*. 268: 7163-7170.

Colbran, R. J. (2004). Targeting of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *Biochem J* 378 (Part1): 1-16.

Colbran, R. J. and Brown, A. M. (2004). Calcium-calmodulin-dependent protein kinase II and synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 14: 318-327.

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

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

Cowan, W. M.; Südhof, T.C. and Stevens, C.F. (2001). Synapses. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press.

Davis, L. J.; Hamlett, I. C. and Reitan, R. M. (1966). Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem-solving and experiental backgrounds of retardates. *PerceptMotorSkills* 22: 499-505.

Debanne, D.; Gahwiler, B. H. and Thompson, S. M. (1994). Asynchronous pre- and postsynaptic activity induces associative long-term depression in area CA1 of the rat hippocampus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 1148-1152.

De Geus, E. J. C. and 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. and Boomsma, D. I. (2001). Genetics of brain function and cognition. *Behavior Genetics* 31: 489-495.

Devlin, B.; Daniels, M. and Roeder, K. (1997). The heritability of IQ. Nature 388: 468-471.

Dingledine, R. and McBain, C. J. (1999). Three Classes of Ionotropic Glutamate Receptor. In: Siegel, G. J.; Agranoff, B. W.; Albers, R. W.; Fisher, S. K. and Uhler, M. D. Basic neurochemistry : molecular, cellular, and medical aspects. 6. Auflage, Seite xxi, 1183, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.

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

Dosemeci, A.; Tao-Cheng, J. H.; Vinade, L.; Winters, C. A.; Pozzo-Miller, L. and Reese, T. S. (2001). Glutamate-induced transient modification of the postsynaptic density. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 10428-10432.

Du, F., Saitoh, F., Tian, Q. B., Miyazawa, S., Endo, S. and Suzuki, T. (2006). Mechanisms for association of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II with lipid rafts. *Biochem Biophys Res Commun.* 347: 814-820.

Dudek, S. M. and Bear, M. F. (1992). Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 4363-4367.

Dulawa, S. C.; Grandy, D. K.; Low, M. J.; Paulus, M. P. and Geyer, M. A. (1999). Dopamine D4 receptor knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J Neurosci*. 19: 9550-9556.

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

Edman, C. F. and Schulman, H., (1994). Identification and characterization of delta B-CaM kinase and delta C-CaM kinase from rat heart, two new multifunctional Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase isoforms. *Biochem Biophys Acta* 1221: 89-101.

Egan, M. F.; Goldberg, T. E.; Kolachana, B. S.; Callicott, J. H.; Mazzanti, C. M.; Straub, R. E.; Goldman, D. and 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. and Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112: 257-269.

Elgersma, Y.; Fedorov, N.B.; Ikonen, S.; Choi, E.S.; Elgersma, M.; Carvalho, O.M.; Giese, K.P. and Silva, A.J. (2002). Inhibitory autophosphorylation of CaMKII controls PSD association, plasticity and learning. *Neuron* 36: 493-505.

Erondu, N. E. and Kennedy, M. B. (1985). Regional distribution of type II Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase in rat brain. *J Neurosci* 5: 3270-3277.

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

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

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

Fernandez-Chacon, R. and Südhof, T. C. (1999). Genetics of synaptic vesicle function: toward the complete functional anatomy of an organelle. *Annu Rev Physiol* 61: 753-776.

Fink, C. C.; Bayer, K. U.; Myers, J. W.; Ferrell, J. E.; Schulman, H. and Meyer, T. (2003). Selective regulation of neurite extension and synapse formation by the beta but not the alpha isoform of CaMKII. *Neuron* 39: 283-297.

Fog, J.U.; Khoshbouei, H.; Holy, M.; Owens, W.A.; Vaegter, C. B. et al. (2006). Calmodulin kinase II interacts with the dopamine transporter C terminus to regulate amphetamine-induced reverse transport. *Neuron* 51: 417-429.

Folstein, M. F.; Folstein, S. E. and 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.

Fox, C. J.; Russell, K. I.; Wang, Y. T. and Christie, B. R. (2006). Contribution of NR2A and NR2B NMDA subunits to bidirectional synaptic plasticity in the hippocampus in vivo. *Hippocampus* 16: 907-915.

Frankland, P. W.; O'Brien, C.; Ohon, M. et al. (2001). Alpha-CaMKII-dependent plasticity in the cortex is required for permanent memory. *Nature* 411: 309-313.

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

Frey, U. and Morris, R. G. (1997a). Weak before strong: dissociating synaptic tagging and plasticity-factor accounts of late-LTP. *Neuropharmacology* 37: 545-552.

Frey, U. and Morris, R. G. (1997b). Synaptic tagging and long-term potentioation. *Nature* 385: 533-536.

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

Fukunaga, K.; Stoppini, L.; Miyamoto, E. et al. (1993). Long-term potentiation is associated with an increased activity of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Biol Chem* 268: 7863-7867.

Fukunaga, K.; Muller, D. and Miyamoto, E. (1995). Increased phosphorylation of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II and its endogenous substrates in the induction of long-term potentiation. *J Biol Chem*. 270: 6119-6124.

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

Gardner, H. (1983). Frames of mind: The theory of multiple intelligences. New York: Basic Books.

Gardoni, F.; Caputi, A.; Cimino, M.; Pastorino, L.; Cattabeni, F. and Di Luca, M. (1998). Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II is associated with NR2A/B subunits of NMDA receptor in postsynaptic densities. *J. Neurochem*. 71: 1733-1741.

Gaudilliere, B.; Konishi, Y.; de la Iglesia, N.; Yao, G. and Bonni, A. (2004). A CaMKII-NeuroD signaling pathway specifies dendritic morphogenesis. *Neuron* 41: 229–241.

Gerrig, R. J. and Zimbardo, P. G. (2008). Psychologie. München: Pearson Studium.

Giese, K.P.; Fedorov, N.B.; Filipkowski, R.K. and Silva, A.J. (1998). Autophosphorylation at Thr286 of the α calcium-calmodulin kinase II in LTP and learning. *Science* 279: 870-873.

Glatt, S. J and Jonsson, E. G. (2006). The Cys allele oft the DRD2 Ser311Cys polymorphism has a dominant effect on risk for schizophrenia: evidence from fixed- and random-effects meta-analyses. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet* 141: 149-154.

Golenhofen, K. (2000). Physiologie heute, 2. Auflage. Urban&Fischer Verlag, München/Jena.

Goldberg, D. J (1988). Local role of Ca2+ in formation of veils in growth cones. *J Neurosci* 8: 2596-2605.

Gordon, J. A.; Cioffi, D.; Silva, A. J. and Stryker, M. P. (1996). Deficient plasticity in the primary visual cortex of α- calcium/calmodulin-dependent protein kinase II mutant mice. *Neuron* 17: 491-499.

Goshima, Y.; Ohsako, S. and Yamauchi, T. (1993). Overexpression of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II in Neuro2a and NG108-15 neuroblastoma cell lines promotes neurite outgrowth and growth cone motility. *J Neurosci* 13: 559-567.

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

Gosso, M. F.; de Geus, E. J. C.; van Belzen, M. J.; Polderman, T. J. C.; Heutink, P.; Boomsma, D. I. and Posthuma, D. (2006b). 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.

Gosso, M. F.; de Geus, E. J. C.; Polderman, T. J. C.; Boomsma, D. I.; Posthuma, D. and 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.; de Geus, E. J. C.; Polderman, T. J. C.; Boomsma, D. I.; Heutink, P. and 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: 355-364.

Gottfredson, L. S. (1997). Why g matters: The complexity of everyday life. *Intelligence* 24: 79-132.

Grant, S. J. and Redmond, D. E. Jr. (1982). The neuroanatomy and pharmacology of the nucleus locus coeruleus. *Prog Clin Biol Res*. 71: 5-27.

Gray, J. R. and Thompson, P. M. (2004). Neurobiology of intelligence: Science and ethics. *Nature Reviews* 5: 471-482.

Greene, L. A. and Tischler, A. S. (1976). Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 73: 2424-2428.

Greengard, P.; Valtorta, F.; Czernik, A. J. and Benfenati, F. (1993). Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function. *Science* 259: 780-785.

Greenstein, R.; Novak, G. and Seeman, P. (2007). Amphetamine sensitization elevates CaMKIIβ mRNA. *Synapse* 61: 827-834.

Groffmann, K. J. (1983). Die Entwicklung der Intelligenzmessung (In: Groffmann, K.J. & Michel, L. / Enzyklopädie der Psychologie). Göttingen: Hofgrefe.

Gu, Z.; Jiang, Q.; Yuen, E. Y. and Zhen, Y. (2006). Activation of dopamine D4 receptors induces synaptic translocation of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II in cultured prefrontal cortical neurons. *Mol Pharmacol* 69: 813-822.

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

Gunderson, K.; Barker, D. L.; Bibikova, M. and Fan, J.-B. (2007). Genotype and epigenotype by single nucleotide polymorphism (SNP) analysis. *Human Stem Cell Manual*: 85-95.

Hampe, J.; Schreiber, S. and Krawczak, M. (2003). Entropy-based SNP selection for genetic association studies. *Hum Genet*. 114: 36-43.

Hanson, P. I and Schulman, H. (1992). Inhibitory autophosphorylation of multifunctional Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase analyzed by site-directed mutagenesis. *J Biol Chem* 267: 17216-17224.

Hanson, P. I. and Schulman, H. (1992). Neuronal Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinases. *Annu. Rev. Biochem*. 61: 559-601.

Harris, E. W. and Cotman, C. W. (1986). Long-term potentiation of guinea pig mossy fiber responses is not blocked by N-methyl D-aspartate antagonists. *Neurosci Lett* 70: 132-7.

Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior. Wiley & Sons, New York.

Hildebrandt, H.; Dornblüth, O. and Pschyrembel, W. (2002). Pschyrembel – Klinisches Wörterbuch. Walter de Gruyter, Berlin/New York.

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

Hinds, H. L.; Tonegawa, S. and Malinow, R. (1998). CA1 long-term potentiation is diminished but present in hippocampal slices from αCaMKII mutant mice. *Learn Mem* 5: 344-354.

Hinds, H. L.; Goussakov, I.; Nakazawa, K.; Tonegawa, S. and Bolshakov, V. Y. (2003). Essential function of α-calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in neurotransmitter release at a glutamatergic central synapse. *PNAS* 100: 4275-4280.

Hirai, H.; Kirsch, J.; Laube, B.; Betz, H. and Kuhse, J. (1996). The glycine binding site of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR1: identification of novel determinants of co-agonist potentiation in the extracellular M3-M4 loop region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 6031-6036.

Ho, B.-C.; Wassink, T. H.; O'Leary, D. S.; Sheffield, V. C. and 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 Psychiatry10*: 287-298.

Ho, B.-C.; Milev, P.; O'Leary, D. S.; Librant, A.; Andreasen, N. C. and 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.

Hollmann, M.; Boulter, J.; Marcon, C. and Heinemann, S. (1994). Molecular biology of glutamate receptors. Potentiation of N-methyl-D-aspartate receptor splice variants by zinc. *Ren Physiol Biochem*. 17: 182-183.

Hook, S. S. and Means, A. R. (2001). Ca(2+)/CaM-dependent kinases: from activation to function. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 41: 471-505.

Hrabetova, S.; Serrano, P.; Blace, N. et al. (2000). Distinct NMDA receptor subpopulations contribute to long-term potentiation and long-term depression induction. *J Neurosci* 20: RC81.

Hrabetova, S. and Sacktor, T. C. (2001). Transient translocation of conventional protein kinase C isoforms and persistent downregulation of atypical protein kinase in long-term depression. *Brain Res Mol Brain Res* 95: 146-152.

Hu, Q.; Cool, B. H.; Wang, B.; Hearn, M. G. and 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.

Hudmon, A. and Schulman, H. (2002a). Neuronal CA2+/calmodulin-dependent protein kinase II: the role of structure and autoregulation in cellular function. *Annu Rev Biochem*. 71: 473-510.

Hudmon, A. and Schulman, H. (2002b). Structure-function of the multifunctional Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II. *Biochem J* 364: 593-611.

Ito, I.; Hidaka, H. and Sugiyama, H. (1991). Effects of KN-62, a specific inhibitor of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, on long-term potentiation in the rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 121: 119-121.

Janning, W. and Knust, E. (2004). Genetik. Allgemeine Genetik – Molekulare Genetik – Entwicklungsgenetik. Thieme Verlag.

Jiang, X.; Lautermilch, N. J.; Watari, H.; Westenbroek, R. E.; Scheuer, T. and Catterall, W. A. (2008). Modulation of CaV2.1 channels by Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II bound to the C-terminal domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 341-346.

Johnston, D.; Magee, J. C.; Colbert, C. M. et al. (1996). Active properties of neuronal dendrites. *Annu Rev Neurosci* 19: 165-186.

Jonsson, E. G; Sillen, A.; Vares, M.; Ekholm, B.; Terenius, L. and Sedvall, G. C. (2003). Dopamine D2 receptor gene Ser311Cys variant and schizophrenia: Association study and meta-analysis. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet* 119: 28-34.

Jourdain, P.; Fukunaga, K. and Muller, D. (2003). Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II contributes to activity-dependent filopodia growth and spine formation. *J Neurosci*. 23: 10645-10649.

Kandel E. R. and Jessell T. M. (2000). *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill.

Kater, S. B. and Mills, L. R. (1991). Regulation of growth cone behavior by calcium. *J Neurosci.* 11:891-899.

Kaufman, A. S. and Lichtenberger, E. O. (1999). Essentials of WAIS-III assessment. New York: John Wiley & Sons.

Kemp, N.; McQueen, J.; Faulkes, S. et al. (2000). Different forms of LTD in the CA1 region of the hippocampus: role of age and stimulus protocol. *Eur J Neurosci* 12: 360-366.

Kennedy M. B. (2000). Signal-processing machines at the postsynaptic density. *Science* 290: 750-754.

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

Kolb, S. J.; Hudmon, A.; Ginsberg, T. R. and Waxham, M. N. (1998). Identification of domains essential for the assembly of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II holoenzymes. *J Biol Chem* 273: 31555-31564.

Kolodziej, S. J.; Hudmon, A.; Waxham. M. N. and Stoops, J. K. (2000). Three-dimensional reconstructions of calcium/calmodulin-dependent (CaM) kinase IIα and truncated CaM kinase IIα reveal a unique organization for its structural core and functional domains. *J Biol Chem* 275: 14354-14359.

Kwiatkowski, A. P. and McGill (2000). Alternative splice variant of gamma-calmodulin-dependent protein kinase II alters activation by calmodulin. *Arch Biochem Biophys* 378: 377-383.

Lee, H. K.; Barbarosie, M.; Kameyama, K. et al. (2000). Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature* 405: 955-959.

Lengyel, I.; Voss, K.; Cammarota, M.; Bradshaw, K.; Brent, V.; Murphy, K. P.; Giese, K. P.; Rostas, J. A. and Bliss, T. V. (2004). Autonomous activity of CaMKII is only transiently increased following the induction of long-term potentiatin in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci.* 20: 3063-3072.

Leonard, B. W.; Amaral, D. G.; Squire, L. R. et al. (1995). Transient memory impairment in monkeys with bilateral lesions of the entorhinal cortex. *J Neurosci* 15: 5637-5659.

Leonard, A. S.; Lim, I. A.; Hemsworth, D. E. et al. (1999). Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II is associated with the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 3239-3244.

Lewis, C. M.; Levinson, D. F.; Wise, L. H.; DeLisi, L.E. et al. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorders, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 73: 34-48.

Liao, D.; Scannevin, R. H. and Huganir, R. (2001). Activation of silent synapses by rapid activitydependent synaptic recruitment of AMPA receptors. *J Neurosci* 21: 6008-6017.

Libersat, F. and Duch, C. (2004). Mechanisms of dendritic maturation. *Mol Neurobiol*. 29: 303-320.

Lin, C. R.; Kapiloff, M. S.; Durgerian, S.; Tatemoto, K.; Russo, A. F.; Hanson, P.; Schulman, H. and Rosenfeld, M. G. (1987). Molecular cloning of a brain-specific calcium/calmodulin-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84: 5962-5966.

Lisman, J.; Schulman, H. and Cline, H. (2002).The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat. Neurosci*. 3: 175-190.

Llinas, R.; McGuinness, T. L.; Leonard, C. S.; Sugimori, M. and Greengard, P. (1985). Intraterminal injection of synapsin I or calcium/calmodulin-dependent protein kinase II alters neurotransmitter release at the squid giant synapse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 82: 3035-3039.

Liu, X. Y.; Chu, X. P.; Mao, L. M.; Wang, M.; Lan, H. X.; Li, M. H.; Zhang, G.C. et al. (2006). Modulation of D2R-NR2B interactions in response to cocaine. *Neuron* 52: 897-909.

Löffler, G.; Petrides, P. E. and Heinrich, P. C. (2007). Biochemie & Pathobiochemie, 8. Auflage., Springer Verlag, Heidelberg.

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

Lu, W.; Man, H.; Ju, W. et al. (2001). Activation of synaptic NMDA receptors induces membrane insertion of new AMPA receptors and LTP in cultured hippocampal neurons. *Neuron* 29: 243-254.

Lüscher, C.; Nicoll, R. A.; Malenka, R. C. and Muller, D. (2000). Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nat Neurosci*. 3: 545-550.

Lynch, M. A. (1998). Analysis of the mechanisms underlying the age-related impairment in long-term potentiation in the rat. *Rev Neurosci* 9: 169-201.

Lynch, M. A. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 84: 87-136.

Makris, N.; Oscar-Berman, M.; Jaffin, S. K.; Hodge, S. M.; Kennedy, D. N.; Caviness, V. S.; Marinkovic, K.; Breiter, H. C.; Gasic, G. P. and Harris, G. J. (2008). Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biol Psychiatry*. 64: 192-202.

Malenka, R. C.; Kauer, J. A.; Perkel, D. J. et al. (1989). An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase activity in long-term potentiation. *Nature* 340: 554-557.

Malenka, R. C. and Nicoll, R. A. (1999). Long-term potentiation - a decade of progress? *Science* 285: 1870-1874.

Malenka, R. C. (2002). Synaptic Plasticity. In K. L. D. et al., *Neuropsychopharmacology - The Fifth Generation of Progress*. Lippincott Williams & Wilkins.

Malenka, R. C. and Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44: 5-21.

Malhotra, A. K.; Kestler, L. J.; Mazzanti, C.; Bates, J. A.; Goldberg, T. and 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.

Malinow, R.; Schulman, H. and Tsien, R. W. (1989). Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science* 245: 862-6.

Massé, T. and Kelly, P. T. (1997). Overexpression of Ca2+/Calmodulin-dependent protein kinase II in PC12 cells alters cell growth, morphology, and nerve growth factor-induced differentiation. *J Neurosci*. 17: 924-931.

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

Mattson, M. P. and Kater, S. B. (1987). Calcium regulation of neurite elongation and growth cone motility. *J Neurosci*. 7: 4034-4043.

Mayer, P.; Möhling M.; Schatz H. and Pfeiffer, A. (1993). New isoforms of multifunctional calcium/calmodulin-dependent proteinkinase II. *FEBS Lett* 333: 315-318.

Mayer, P.; Möhling, M.; Schatz, H. and Pfeiffer, A. (1994). Additional isoforms of multifunctional calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in rat heart tissue. *Biochem J* 298: 757-758.

Mayer, P.; Möhling, M.; Idlibe, D. and Pfeiffer, A. (1995). Novel and uncommon isoforms of the calcium sensing enzyme calcium/calmodulin dependent protein kinase II in heart tissue. *Basic Res Cardiol* 90: 372-379.

Mayford, M.; Baranes, D.; Podsypanina, K. and Kandel, E. R. (1996). The 3‘-untranslated region of CaMKII α is a cis-acting signal for the lokalization and translation of mRNA in dendrites. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13250-13255.

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

Mierke, B. F. K. (2002). Molekulargenetische Mutationsanalyse im Promoterbereich des *obese*-Gens bei Patientinnen mit Anorexia nervosa. Dissertation, Universität Marburg.

Milner, B. (1972). Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 19: 421-46.

Möller, H. J.; Laux, G; Kapfhammer, H. P. (2007). Psychiatrie und Psychotherapie, Band 1: Allgemeine Psychiatrie, 3. Auflage. Springer Verlag, München.

Mori, Y.; Imaizumi, K.; Katayama, T.; Yoneda, T. and Tohyama, M. (2000). Two cis-acting elements in the 3'untranslated region of α-CaMKII regulate its dendritic targeting. *Nat Neurosci* 3: 1079-1084.

Mulkey, R. M. and Malenka, R. C. (1992). Mechanisms underlying induction of homosynaptic longterm depression in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* 9: 967-975.

Murstein, B. I. and Leipold, W. D. (1961). The role of learning and motor abilities in the Wechsler-Bellevue Digit-Symbol subtest. *EducPsycholMeasure* 21: 103-112.

Myers, D.G. (2008). Psychologie, 2. Ausgabe. Springer Verlag.

Nairn, A. C.; Hemmings, H. C. Jr. and Greengard, P. (1985). Proteinkinases in the brain. *Annu Rev Biochem* 54: 931-976.

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

Nature (2006). The chips are down. *Nature* 444: 256-257.

NCBI (2009). www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/.

Need, A. C. and Giese, K. P. (2003). Handling and enviromental enrichment do not rescue learning and memory impairments in alphaCamKII(T286A) mutant mice. *Genes Brain Behav*. 2: 132-139.

Nelson, D. L. and Cox, M. M. (2001). Lehninger Biochemie. Springer Verlag, 3. Auflage.

Ninan, I.; Jardemark, K. E.; Liang, X. and Wang, R. Y. (2003). Calcium/calmodulin-dependent kinase II is involved in the facilitating effect of clozapine on NMDA- and electrically evoked responses in the medial prefrontal cortical pyramidal cells. *Synapse* 47: 285-294.

Ninan, I. and Arancio, O. (2004). Presynaptic CaMKII is necessary for synaptic plasticity in cultured hippocampal neurons. *Neuron*. 42: 129-141.

Normann, C.; Peckys, D.; Schulze, C. H.; Walden, J.; Jonas, P. and Bischofberger, J. (2000). Associative long-term depression in the hippocampus is dependent on postsynaptic N-Type Ca^{2+} channels. *J Neurosci* 20: 8290-8297.

Novak, G.; Seeman, P. and Tallerico, T. (2006). Increased expression of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IIβ in frontal cortex in schizophrenia and depression. *Synapse* 59: 61-68.

Oak, J. N.; Oldenhof, J. and Tol, V. (2000). The dopamine D(4) receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol*. 405: 303-327.

O'Leary, H.; Lasda, E. and Bayer, K. U. (2006). CaMKIIbeta association with the actin cytoskeleton is regulated by alternative splicing. *Mol Biol Cell*. 17: 4656-4665.

Oliet, S. H.; Malenka, R. C. and Nicoll, R. A. (1997). Two distinct forms of long-term depression coexist in CA1 hippocampal pyramidal cells. *Neuron* 18: 969-982.

Oliphant, A.; Barker, D. L.; Stuelpnagel, J. R.and Chee, M. S. (2002). BeadArray Technology: Enabling an accurate, cost-effective approach to high-throughput genotyping. *BioTechniques* 32: 56-61.

Omkumar, R. V.; Kiely M. J.; Rosenstein, A. J.; Min, K. T.; Kennedy, M. B. (1996). Identification of a phosphorylation site for calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the NR2B subunit of the *N*-methyl-*D*-aspartate receptor. *J. Biol. Chem*. 271: 31670-31678.

Otani, S. and Connor, J. A. (1998). Long-term depression of naive synapses in adult hippocampus induced by asynchronous synaptic activity. *J Neurophysiol* 73: 2596-2601.

Otani, S. and Connor, J. A. (1998). Requirement of rapid Ca2+ entry and synaptic activation of metabotropic glutamate receptors for the induction of long-term depression in adult rat hippocampus. *J Physiol* 511: 761-70.

Otmakhov, N.; Tao-Cheng, J. H.; Carpenter, S.; Asrican, B.; Dosemeci, A.; Reese, T. S. and Linsman, J. (2004). Persistent accumulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in dendritic spines after induction of NMDA receptor-dependent chemical long-term potentiation. *J Neurosci* 24: 9324-9331.

Ouyang, Y.; Rosenstein, A.; Kreiman, G.; Schuman, E. M. and Kennedy M. B. (1999). Tetanic stimulation leads to increased accumulation of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II via dendritic protein synthesis in hippocampal neurons. *J Neurosci* 19: 7823-7833.

Parsley, S. L.; Pilgram, S. M.; Soto, F.; Giese, K. P. and Edwards, F. A. (2007). Enriching the environment of alphaCaMKII^{T286A} mutant mice reveals that LTD occurs in memory processing but must be subsequently reversed by LTP. *Learn Mem*. 14: 75-83.

Paunio, T.; Ekelund, J.; Varilo. T.; Parker, A.; Hovatta, I. et al. (2001). Genome-wide scan in a nationwide study sample of schizophrenia families in Finland reveals susceptibility loci on chromosomes 2q and 5q. *Hum Mol Genet* 10: 3037-3048.

Pawlik, K. (1966). Concepts in human cognition and aptitudes. In R.B. Cattell (Hrsg.) Handbook of multivariate experimental psychology. Chicago: Rand McNally.

Pedersen, N. L.; McClearn, G. E.; Plomin, R.; Nesselroade, J. R.; Berg, S. and DeFaire, U. (1991). The Swedish Adoption Twin Study of Aging: an update. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 40: 7-20.

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

Peng, J.; Kim, M. J.; Cheng, D.; Duong, D.M.; Gygi, S. P. and Shen, M. (2004). Semi-quantitative proteomic analysis of rat forebrain postsynaptic density fractions by mass spectrometry. *J Biol Chem* 279: 21003-21011.

Petersen, J. D.; Chen, X.; Vinade, L.; Dosemeci, A.; Lisman, J. E. and Reese, T. S. (2003). Distribution of postsynaptic density (PSD)-95 and Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II at the PSD. *J Neurosci*. 23: 11270-11278.

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

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

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

Plomin, R. and Craig, I. (2001). Genetics, environment and cognitive abilities: review and work in progress towards a genome scan for quantitative trait locus associations using DNA pooling. *Br J Psychiatry Suppl*. 40: 41-48.

Poeggel, G. and Meitinger, T. (2006). Aufbau des Genoms und Weitergabe der genetischen Information. Humangenetik, 7. Auflage, Thieme Verlag.

Popoli, M.; Brunello, N.; Perez, J. and Racagni, G. (2000). Second messenger-regulated protein kinases in the brain: their functional role and the action of antidepressant drugs. *J Neurochem*. 74: 21-33.

Popova, N. K. (2008). From gene to aggressive behavior: the role of brain serotonin. *Neurosci Behav Physiol*. 38: 471-475.

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

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

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

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.

Reed, J. M. and Squire, L. R. (1997). Impaired recognition memory in patients with lesions limited to the hippocampal formation. *Behav Neurosci* 111: 667-75.

Reh, T. A. and Constantine-Paton, M. (1985). Eye-specific segregation requires neural activity in three-eyed Rana pipiens. *J Neurosci.* 5: 1132-1143.

Rempel-Clower, N. L.; Zola, S. M.; Squire, L. R., et al. (1996). Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J Neurosci* 16: 5233-55.

Resch, F. and Schulte-Markwort, M. (2007). Kursbuch für integrative Kinder- und Jugendpsychotherapie, Schwerpunkt: Familie. Beltz Psychologie Verlags Union, 1. Auflage.

Rice, J. P.; Reich, T.; Bucholz, K. K.; Neuman, R. J.; Fishman, R.; Rochberg, N.; Hesselbrock, V. M.; Nurnberger, J. I., Schuckit, M. A. and Begleiter, H. (1995): Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 19: 1018-1023.

Richter, V. and Guthke, J. (1996). Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) - Handanweisung. Hogrefe - Verlag für Psychologie, Göttingen/Bern/Toronto/Seattle.

Robinson, A. J.; Bartlett, R. K.; Bass, M. A. and Colbran, R. J. (2006). Differential modulation of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II activity by regulated interactions with *N*-methyl-*D*-aspartate receptor NR2B subunits and α-actin. *Biol Chem*. 280: 39316-39323.

Rodrigues, S. M.; Schafe, G. E. and LeDoux, J. E. (2001). Intra-amygdala blockade of the NR2B subunit of the NMDA receptor disrupts the acquisition but not the expression of fear conditioning. *J Neurosci*. 21: 6889-6896.

Römer, K. D.; Bleich, S. and Kornhuber, J. (2003). Glutamate – a transmitter in the tensionfield between toxin and trophine. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71: 3-9.

Rook, M. S.; Lu, M. and Kosik, K. S. (2000). CaMKIIalpha 3' untranslated region-directed mRNA translocation in living neurons: visualization by GFP linkage. *J Neurosci* 20: 6385-6393.

Rosenberg, O. S.; Deindl, S.; Sung, R.-J.; Nairn, A. C. and Kuriyan, J. (2005). Structure of the autoinhibited kinase domain of CaMKII and SAXS analysis of the holoenzyme. *Cell* 123: 849-860.

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

Rowe, D. C; Jacobsen K. and Van Den O. E. (1999). Genetic and environmental influences on vocabulary IQ: parental education level as moderator. *Child Dev* 70: 1151-1162.

Rubinstein, M.; Phillips, T. J.; Bunzow, J. R.; Falzone, T. L.; Dziewczapolski, G.; Zhang, G.; Fang, Y. et al. (1997). Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine and methamphetamine. *Cell* 90: 991-1001.

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

Rujescu, D.; Giegling, I.; Huffaker, S. J.; Chen J.; Nicodemus, K. K. ; Sambataro, F.; Yang. F.; Mattay, V.; Lipska, B. K.; Hyde, T. M.; Song, J.; Mayilyan, K.; Proust, M. J.; Soghoyan, A.; Caforio, G.; Callicott, J. H.; Bertolino, A.; Meyer-Lindenberg, A.; Chang, J.; Ji, Y.; Egan, M. F.; Goldberg, T. E.; Kleinman, J. E.; Lu, B. and Weinberger, D. R. (2009). A primate-specific, brain isoform of KCNH2 affects cortical physiology, cognition, neuronal repolarization and risk of schizophrenia. *Nat Med*. 15: 488-490.

Ryan, T. J.; Emes, R. D.; Grant, S. G. and Komiyama, N. H. (2008). Evolution of NMDA receptor cytoplasmatic interaction domains: implications for organization of synaptic signaling complexes. *BMC Neurosci* 9: 1471-2202.

Scarr, E. and Dean, B. (2009). Role of the cholinergic system in the pathology and treatment of schizophrenia. *Expert Rev. Neurother*. 9: 73-86.

Schubert, S. N. (2003). Evaluation des neuroprotektiven Effektes von Methylprednisolon bei cardiopulmonalem Bypass und Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie. Dissertation, Berlin.

Schulman, H. (1988). The multifunctional Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase. Adv. Second Mess. *Phosphoprotein Res.* 22: 39-112.

Schulman, H. and Hanson, P. I. (1993). Multifunctional Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase. *Neurochem Res* 18: 65-77.

Schulman, H. and Braun, A. (1999). Calcium as a cellular regulator, Oxford University Press, New York, pp. 311-343.

Schworer, C. M.; Rothblum, L. I.; Thekkumkara, T. J.; Singer, H. A. (1993). Identification of novel isoforms of the delta subunit of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II. Differential expression in rat brain and aorta. *J Biol Chem* 268: 14443-14449.

Scoville, W. B. and Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20: 11-21.

Seeburg, P. H.; Sprengel, R.; Köhr, G. and Osten, P. (2006). Genetisch veränderte Glutamatrezeptoren in der Maus: Synaptische Erregungsleitung, Plastizität und Rolle beim Lernen. Jahrbuch 2006 – Max-Planck-Institut für medizinische Forschung.

Seeman, P. (1993). Schizophrenia as a brain disease. The dopamine receptor story. *Arch Neurol*. 50: 1093-1095.

Seeman, P.; Guan H. C. and Van Tol, H. H. (1993). Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature* 365: 441-443.

Shanavas, A.; Dutta-Gupta, A. and Murphy, C. R. (1998). Identification, characterization, immunocytochemical localization and developmental changes in the activity of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the CNS of Bombyx mori during postembryonic development. *J Neurochem*. 70: 1644-1651.

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

Shen, K.; Teruel, M. N.; Subramanian, K. and Meyer, T. (1998). CaMKIIβ functions as an F-actin targeting module that localizes CaMKIIα/β heterooligomers to dendritic spines. *Neuron* 21: 593-606.

Shen, K. and Mayer, T. (1999). Dynamic control of CaMKII translocation and lokalization in hippocampal neurons by NMDA receptor stimulation. *Science* 284: 162-166.

Shen, K.; Teruel, M. N.; Connor, J. H.; Shenolikar, S. and Meyer, T. (2000). Molecular memory by reversible translocation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *Nat. Neurosci*. 3: 881-886.

Shi, S. H., Hayashi Y. and Petralia, R. S. (1999). Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation. *Science* 284: 1811-1816.

Shimazaki, A.; Wright, M. O.; Elliot, K.; Salter, D. M. and Millward-Sadler, S. J. (2006). Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in human articular chondrozytes. Biorheology 43: 223-233.

Si, J.; Mueller, L. and Collins, S. J. (2007). CaMKII regulates retinoic acid receptor transcriptional activity and the differentiation of myeloid leukemia cells. *J Clin Invest*. 117: 1412-1421.

Si, J. and Collins, S. J. (2008). Activated Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase IIgamma is a critical regulator of myeloid leukemia cell proliferation. *Cancer Res*. 68: 3733-3742.

Silva, A. J.; Paylor, R.; Wehner, J. M. and Tonegawa, S. (1992a). Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257: 206-211.

Silva, A. J.; Stevens, C. F.; Tonegawa, S. and Wang, Y. (1992b). Deficient hippocampal long-term-potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257: 201-206.

Sklar, P.; Pato, M. T.; Kirby, A.; Petryshen, T. L.; Medeiros, H. et al. (2004). Genome-wide scan in Portuguese Island families identifies 5q31-5q35 as a susceptibility locus for schizophrenia and psychosis. *Mol Psychiatry* 9: 213-218.

Soderling, T. R. (1999). The Ca-calmodulin-dependent protein kinase cascade. *Trends Biochem Sci*. 24: 232-236.

Soderling, T. R. (2000). CaM-kinases: modulators of synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 10: 375-218.

Soderling, T. R.; Chang, B. and Brickey, D. (2001). Cellular signaling through multifunctional Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II. *J. Biol. Chem*. 276: 3719-3722.

Solso, R. L.; Solso, R. L. and Reiss, M. (2006). Kognitive Psychologie. Springer Verlag.

Spearman, C. (1904). "General intelligence", objectively determined and measured. *American journal of Psychology* 15: 201-293.

Sprengel, R.; Suchanek, B.; Amico, C.; Brusa, R.; Burnashev, N.; Rozov, A.; Hvalby, O. et al. (1998). Importance of the intracellular domain of NR2 subunits for NMDA receptor function in vivo. *Cell* 92: 279-789.

SPSS 15.0, SPSS Inc.(2001). http://www.csub.edu/ssric-trd/SPSS/SPSfirst.htm. Chicago.

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

Stefanis, N. C.; van Os, J.; Avramopoulos, D.; Smyrnis, N.; Evdokimidis, I.; Hantoumi, I. and 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.

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

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

Stevens, C.; Tonegawa, S. and Wang, Y. (1994). The role of calcium-calmodulin kinase II in three forms of synaptic plasticity. *Cuurent Biology* 4: 687-693.

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

Strack, S. and Colbran, R. J. (1998). Autophosphorylation-dependent targeting of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II by the NR2B subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor. *J. Biol. Chem.* 273: 20689-20692.

Strack, S.; Choi, S.; Lovinger, D. M. and Colbran, R. J. (1997). Translocation of autophosphorylated calcium/calmodulin-dependent protein kinase II to the postsynaptic density. *J. Biol. Chem*. 272: 13467-13470.

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. and 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.

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

Takeuchi, M. and Fujisawa, H. (1998). New alternatively spliced variants of calmodulin-dependent protein kinase II from rabbit liver. *Gene* 221: 107-115.

Tan, S. (2001). http://www.bmb.psu.edu/faculty/tan/lab/gallery/calmodulin.jpg

Tang, Y. P.; Shimizu, E.; Dube, G. R.; Rampon, C.; Kerchner, G. A.; Zhou, M.; Liu, G. and Tsien, J. Z. (1999). Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 401: 25-27.

Tashima, K.; Yamamoto, H.; Setoyama, C.; Ono, T. and Miyamoto, E. (1996). Overexpression of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II inhibits neurite outgrowth of PC12 cells. *J Neurochem* 66: 57-64.

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

Thalhammer, A.; Rudhard, Y.; Tigaret, C. M.; Volynski, K. E.; Rusakov, D. and Schoepfer, R. (2006). CaMKII translocation requires local NMDA receptor-mediated Ca^{2+} signaling. *EMBO Journal* 25: 5873-5883.

Thiagarajan, T. C.; Piedras-Renteria, E. S. and Tsien, R. W. (2002). Alpha- and betaCaMKII. Inverse regulation by neuronal activity and opposing effects on synaptic strength. *Neuron* 36: 1103-1114.

Thurstone, L. L. (1938). Primary mental abilities (Vol1). Chicago: Psychometr. Monogr.

Thurstone, L. L. and Thurstone, T. G. (1941). Factorial studies of intelligence. *The University of Chicago Press*.

Tobimatsu, T. and Fujisawa, H. (1989). Tissue-specific expression of four types of rat calmodulin-dependent protein kinase II mRNAs. *J Biol Chem* 264: 17907-17912.

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

Tsai, S. J.; Gau, Y. T.; Liu, M. E.; Hsieh, C. H.; Liou, Y. J. and 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.

Turkheimer, E.; Haley, A.; Waldron, M.; D´Onofrio, B. and Gottesman, I. I. (2003). Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol.Sci.* 14: 623-628.

Undheim, J. O. and Horn, J. L. (1977). Critical evaluation of Guilford´s Structure-of-Intelligence-Theory. *Intelligence* 1: 65-81.

Urquidi, V. and Ashcroft, S. J. (1995). A novel pancreatic beta-cell isoform of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (beta 3 isoform) contains a proline-rich tandem repeat in the association domain. *FEBS Lett*. 358: 23-26.

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

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

Wang, Y. J.; Chen, G. H.; Hu, X. Y.; Lu, Y. P.; Zhou, J. N. and Liu, R. Y. (2004). The expression of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II-alpha in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease and its links with AD-related pathology. *Brain Res*. 1031: 101-108.

Wechsler, D. (1964). Die Messung der Intelligenz Erwachsener (3. unveränderte Auflage). Bern: Huber.

Wechsler, D. (1997). WMS-III administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation.

Weeber, E. J.; Jiang, Y. H.; Elgersma, Y.; Varga, A. W.; Carrasquillo, Y.; Brown, S. E.; Christian, J. M.; Mirnikjoo, B.; Silva, A.; Beaudet, A. L. and Sweatt, J.D. (2003). Derangements of hippocampal calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in a mouse model for Angelman mental retardation syndrome. *J Neurosci*. 23: 2634-2644.

Weickert, C. S.; Miranda-Angulo, A. L.; Wong, J.; Perlman, W. R.; Ward, S. E.; Radhakrishna, V.; Straub, R. E.; Weinberger, D. R. and 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.

Weitlauf, C.; Honse, Y.; Auberson, Y. P. et al. (2005). Activation of NR2A-containig NMDA receptors is not obligatory for NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *J Neurosci*. 25: 8386-8390.

Wheeler, D. G.; Barrett, C. F.; Groth, R. D.; Safa, P. and Tsien, R. W. (2008). CaMKII locally encodes L-type channel activity to signal to nuclear CREB in excitation-transcription coupling. *J Cell Biol*. 183: 849-863.

Wheeler, D. G.; Barrett, C. F.; Groth, R. D.; Safa, P. and Tsien, R.W. (2009). CaMKII locally encodes L-type channel activity to signal to nuclear CREB in excitation-transcription coupling. *J Gen Physiol*. 133: 2.

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

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

Wong, R. O. and Ghosh, A. (2002). Activity-dependent regulation of dendritic growth and patterning. *Nat Rev Neurosci* 3: 803-812.

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

Wu, G.; Malinow, R. and Cline, H. T. (1996). Maturation of a central glutamatergic synapse. *Science* 274: 972-976.

Wu, G. Y. and Cline, H. T. (1998). Stabilization of dendritic arbor structure in vivo by CaMKII. *Science* 279: 222-226.

Xing, G.; Russell, S.; Hough, C.; O'Grady, J.; Zhang, L.; Yang, S. and Post, R. (2002). Decreased prefrontal CaMKII (alpha) mRNA in bipolar illness. *Neuroreport* 13: 501-505.

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

Yee, S. W.; Shima, J. E.; Hesselson, S.; Nguyen, L.; De Val, S.; Lafond, R. J.; Kawamoto, M.; Johns, S. J.; Stryke, D.; Kwok, P. Y.; Ferrin, T. E.; Black, B. L.; Gurwitz, D.; Ahituv, N. and Giacomini, K. M. (2008). Identification and characterization of proximal promoter polymorphisms in the human nucleoside transporter CNT2 (SLC28A2). *J Pharmacol Exp Ther DOI: 10.1124/jpet.108.147207*

Zalutsky, R. A. and Nicoll R. A. (1990). Comparison of two forms of long-term potentiation in single hippocampal neurons. *Science* 248: 1619-1624.

Zhang, T.; Kohlhaas, M.; Backs, J.; Mishra, S.; Phillips, W.; Dybkova, N.; Chang, S.; Ling, H.; Bers, D. M.; Maier, L. S.; Olson, E. N. and Brown, J. H. (2007). CaMKIIdelta isoforms differentially affect calcium handling but similary regulate HDAC/MEF2 transcriptional responses. *J Biol Chem*. 282: 35078-35087.

Zhao, M. G.; Toyoda, H.; Lee, Y. S.; Wu, L. J.; Ko, S. W.; Zhang, X. H. et al. (2005). Roles of NMDA NR2B subtype receptor in prefrontal long-term potentiation and contextural fear memory. *Neuron* 47: 859-872.

Zhou, Y.; Takahashi, E.; Li, W.; Halt, A.; Wiltgen, B.; Ehninger, D. et al. (2007). Interactions between the NR2B receptor and CaMKII modulate synaptic plasticity and spatial learning. *J Neurosci* 27: 13843-13853.

Zimbardo, P.G. and Gerrig, R.J. (1999). Psychologie. Berlin: Springer Verlag.

Zimbardo, P. G. and Gerrig, R. J. (2004). Psychologie. München: Pearson Studium.

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

Zola-Morgan, S.; Squire, L. R. and Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci*. 6: 2950-2967.

Zou, D. J. and Cline, H. T. (1999). Postsynaptic calcium/calmodulin-dependent protein kinase II is required to limit elaboration of presynaptic and postsynaptic neuronal arbors. *J Neurosci*. 19: 8909-8918.

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in der vom Ihm geleiteten Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchführen zu dürfen.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu für die Gelegenheit zur Durchführung dieser Dissertation in seiner Forschungsgruppe für Molekulare und Klinische Neurobiologie.

Bei Frau Diplompsychologin Ina Giegling bedanke ich mich herzlichst für die Betreuung bei der praktischen Durchführung dieser Arbeit, die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung und das Korrekturlesen.

In besonderem Maße danke ich Frau Dr. biol. Annette Hartmann für die fachkundige Unterstützung bei labortechnischen und genetischen Fragestellungen und für das Korrekturlesen.

Ich danke allen Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Mein herzlichster Dank gilt meinem Lebensgefährten Dr. med. dent. Tobias Schön, der ebenfalls als Doktorand an dieser Studie mitwirkte und mich immer unterstützte.

Für die gute Zusammenarbeit und die schöne Zeit während der Durchführung des praktischen Teils der Dissertation möchte ich mich bei Herrn Dr. med. dent. Johannes Stitzinger, Frau Dr. med. dent. Nicola Stitzinger-Thiess, Frau Julia Mayer, Frau Inga Berg und Herrn Niels Möller bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Frau Kathrin Wiesenfeller bedanken, die mich durch alle Höhen und Tiefen geduldig begleitet hat.

Meinen Großeltern Alfred und Anni Stehr möchte ich dafür danken, dass sie mich stets unterstützten.

Der finale und größte Dank ist an meine Eltern Hans und Gabriele Bestelmeyer gerichtet, die in allen Lebenslagen immer für mich da waren und mir das Studium der Zahnmedizin erst ermöglich haben.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Bestelmeyer
Vorname:	Monika Christiane Verena
Geburtsdatum:	22.07.1980
Geburtsort:	Tegernsee
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Familienstand:	Ledig
Anschrift:	Zieblandstraße 47
	80798 München
E-mail:	artemis-9@web.de

Schulausbildung

09/1987-07/1988	Grundschule Parsberg
09/1988-07/1991	Grundschule Bad Aibling
09/1991-07/1992	Hauptschule Bad Aibling
09/1992-07/1998	Gymnasium Bad Aibling
09/1998-07/2001	Kl. Privates Lehrinstitut Derksen
06/2001	Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife

Berufsausbildung

09/2001-12/2006	Studium der Zahnmedizin an der LMU München
09/2002	Naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung
01/2004	Zahnärztliche Vorprüfung
seit 10/2004	Promotion an der Klinik für Psychiatrie der LMU München
06/2006-12/2006	Zahnärztliche Prüfung
07/2007-06/2009	Vorbereitungsassistentin in Dachau
seit 07/2009	angestellte Zahnärztin in Dachau