

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

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller

**Assoziation spezifischer kognitiver Fähigkeiten mit dem  
-1438A/G Polymorphismus des Serotoninrezeptorgens 5-HT-2A**

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

vorgelegt von  
Nikolina Mikulić

aus  
Frankfurt am Main

2010



**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Elisabeth Frieß

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

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2010



„Nichts ist gleichmäßiger verteilt als die Intelligenz.

Jeder glaubt, er habe genug davon.“

René Descartes

*meiner Familie gewidmet*





# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
<b>1.1. Intelligenz, Kognitive Fähigkeiten, Faktor g .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Begriffsdefinition .....	1
1.1.2. Theorien der Intelligenz .....	3
1.1.2.1. Psychometrische Intelligenztheorien .....	3
1.1.2.2. Sternbergs triarchische Intelligenztheorie.....	7
1.1.2.3. Gardners multiple Intelligenzen und emotionale Intelligenz.....	8
1.1.3. Die Intelligenzdiagnostik .....	9
1.1.3.1. Die Stanford-Binet-Intelligenzskala .....	10
1.1.3.2. Die Wechsler-Intelligenzskalen .....	11
1.1.4. Biologische Korrelate der Intelligenz .....	11
<b>1.2. Genetik und Intelligenz .....</b>	<b>13</b>
1.2.1. Entwicklung der Verhaltensgenetik.....	13
1.2.2. Die Erbllichkeit von Intelligenz .....	14
1.2.3. Quantitative Genetik .....	18
1.2.3.1. Familienstudien.....	18
1.2.3.2. Adoptionsstudien .....	20
1.2.3.3. Zwillingsstudien.....	21
1.2.3.4. Kombinationsdesigns .....	22
1.2.4. Molekulargenetischer Ansatz.....	24
1.2.4.1. Assoziationsstudien (Allelverknüpfungen).....	24
1.2.4.2. Kopplungsstudien (QTL-Linkage).....	27
1.2.5. Kognitive Neurowissenschaft: Endophänotypen.....	27
<b>1.3. Das Serotoninsystem.....</b>	<b>29</b>
1.3.1. Definition .....	29
1.3.2. Aufbau des Serotoninsystems .....	30
1.3.3. Die 5-HT-2-Rezeptorfamilie.....	34
1.3.4. Genetische Variationen des 5-HT-2A-Rezeptorgens.....	35
<b>1.4. Das Serotoninsystem und kognitive Fähigkeiten .....</b>	<b>37</b>
1.4.1. Das Serotoninsystem, Gedächtnis und Lernfähigkeit.....	37
1.4.2. Die Rolle des 5-HT-2A-Rezeptors in Gedächtnis- und Lernprozessen.	38
2. Zielsetzung .....	41

3.	Methoden und Material.....	42
3.1.	<b>Vorbedingungen der Studiendurchführung.....</b>	<b>42</b>
3.2.	<b>Auswahl der Studienteilnehmer .....</b>	<b>42</b>
3.3.	<b>Klinisches Interview.....</b>	<b>43</b>
3.3.1.	Ausschluss relevanter somatischer Erkrankungen.....	43
3.3.2.	Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen.....	43
3.3.3.	Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen Verwandter ersten Grades..	45
3.4.	<b>HAWIE-R – Hamburg-Wechsler Intelligenztest .....</b>	<b>45</b>
3.4.1.	Inhalte des HAWIE-R.....	45
3.4.2.	Entwicklung des HAWIE-R .....	46
3.4.3.	Aufbau des HAWIE-R und die inhaltliche Bedeutung der Skalen.....	46
3.4.4.	Anwendung des HAWIE-R .....	50
3.4.5.	Auswertung und Interpretation des HAWIE-R.....	50
3.5.	<b>Genotypisierung des Serotoninrezeptorgens (5-HT-2A).....</b>	<b>51</b>
3.5.1.	DNA-Extraktion aus peripherem Blut .....	51
3.5.2.	Konzentrationsbestimmung der DNA.....	53
3.5.3.	PCR – Polymerase-Kettenreaktion .....	53
3.5.4.	Restriktionsverdau .....	56
3.5.5.	Gelelektrophorese .....	56
3.6.	<b>Statistische Analyse.....</b>	<b>57</b>
4.	Ergebnisse .....	59
4.1.	<b>Beschreibung der Stichprobe.....</b>	<b>59</b>
4.2.	<b>Analyse des Polymorphismus des 5-HT-2A-Gens.....</b>	<b>59</b>
4.3.	<b>Auswertung des HAWIE-R.....</b>	<b>62</b>
4.3.1.	Ergebnisse und Vergleich der Genotypen untereinander.....	62
4.3.2.	Ergebnisse aus dem Vergleich der Allelhäufigkeiten .....	64
4.3.3.	Ergebnisse aus dem Vergleich der Allelträger.....	66
5.	Diskussion .....	71
5.1.	<b>Diskussion der Methodik der Studie.....</b>	<b>71</b>
5.1.1.	Studiendesign .....	71
5.1.2.	Stichprobe .....	71
5.1.3.	Testverfahren .....	74
5.1.4.	Genotypisierungsverfahren .....	75

## Inhaltsverzeichnis

<b>5.2. Inhaltliche Betrachtung der Ergebnisse im Kontext der Literatur .....</b>	<b>76</b>
<b>5.3. Funktionale Relevanz der Ergebnisse im Kontext der Literatur .....</b>	<b>79</b>
<b>5.4. Ausblick .....</b>	<b>81</b>
6. Abkürzungen und Fachbegriffe .....	83
7. Literaturverzeichnis .....	87
8. Danksagung.....	102
9. Lebenslauf .....	103

# **1. Einleitung**

## **1.1. Intelligenz, Kognitive Fähigkeiten, Faktor g**

### **1.1.1. Begriffsdefinition**

Während mit dem Begriff Intellekt (lat. *Intellectus*: Erkenntnis, Einsicht, Sinn) der Verstand vorwiegend als Bestand oder Denkvermögen erfasst wird, kennzeichnet der Begriff Intelligenz (lat. *Intelligentia*: Erkenntnisvermögen) vorwiegend die mit dem Verstand verbundenen geistigen Fähigkeiten in ihrer potentiellen und dynamischen Bedeutung (Dorsch, 1994).

Intelligenz ist ein umstrittener Begriff und kann in Abhängigkeit von seinem Zusammenhang unterschiedliche Bedeutungen haben. Das Gemeinsame ist den meisten Definitionen, dass sie als wesentliches Merkmal der Intelligenz die Fähigkeit ansehen, sich in neuen Situationen auf Grund von Einsichten zurechtzufinden oder Aufgaben mit Hilfe des Denkens zu lösen, ohne dass hierfür die Erfahrung, sondern vielmehr die Erfassung von Beziehungen das Wesentliche ist (Dorsch, 1994).

Im folgenden (Tab. 1) sind verschiedene Intelligenzdefinitionen von den bedeutendsten Wissenschaftlern auf diesem Gebiet und ihre Ansätze im Laufe der Zeit aufgelistet. Die unterschiedlichen Definitionen spiegeln die zu Grunde liegenden Theorien der Begriffsentwicklung wider.

**Tab. 1: Intelligenzdefinitionen**

<b>Autoren</b>	<b>Intelligenz ist...</b>
Binet et Simon (1905)	...„die Art der Bewältigung einer aktuellen Situation,...„gut urteilen, gut verstehen und gut denken“.
Stern (1912)	...„die allgemeine Fähigkeit eines Individuums, sein Denken bewusst auf neue Forderungen einzustellen; sie ist allgemeine geistige Anpassungsfähigkeit an neue Aufgaben und Bedingungen des Lebens“.
Stern (1950)	...„die personale Fähigkeit, sich unter zweckmäßiger Verfügung über Denkmittel auf neue Forderungen einzustellen“.
Wenzl (1957)	...„die Fähigkeit zur Erfassung und Herstellung von Bedeutungen, Beziehungen und Sinnzusammenhängen“.
Wechsler (1961)	...„die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinander zu setzen“.
Groffmann (1964)	...„die Fähigkeit des Individuums, anschaulich oder abstrakt in sprachlichen, numerischen oder raum-zeitlichen Beziehungen zu denken; sie ermöglichen erfolgreiche Bewältigung vieler komplexer und mit Hilfe jeweils besonderer Fähigkeitsgruppen auch ganz spezifischer Situationen und Aufgaben“.

Als Reaktion auf den im Jahre 1994 veröffentlichten amerikanischen Bestseller „The Bell Curve“ von Richard J. Herrnstein und Charles Murray, welche ethnische Unterschiede bezüglich menschlicher Intelligenz beschrieb, wurde im Jahr 1994 der Begriff Intelligenz erneut diskutiert (Deary, 2001). Wissenschaftler formulierten einen Konsensus zum aktuellen Kenntnisstand über Intelligenz mit folgender Begriffsbeschreibung: „Intelligenz ist eine sehr allgemeine geistige Fähigkeit, die unter anderem die Fähigkeiten zum schlussfolgernden Denken, zum Planen, zum Problemlösen, zum abstrakten Denken, zum Verstehen komplexer Ideen, zum raschen Auffassen und zum Lernen aus Erfahrung einschließt“ (Gottfredson, 1994).

Eine weitere Kommission, gegründet durch die American Psychological Association (APA), veröffentlichte als Reaktion auf die Kontroversen bezüglich „The Bell Curve“ einen Übersichtsartikel, „Intelligence: Knowns and Unknowns“, der die bis zu jenem Zeitpunkt bekannten Forschungsergebnisse zum Thema beinhaltete (Deary, 2001). Darin werden die bisherigen Konzeptualisierungen der Intelligenz als Versuche zur Klärung und Organisation dieses komplexen Phänomens gesehen, das aber noch

weiterhin zu erforschen sei: „Wissenschaftliche Forschung beginnt selten mit einer übereinkommenden Definition, aber sie könnte uns eventuell dahin führen.“ (Neisser, 1996).

### **1.1.2. Theorien der Intelligenz**

Entsprechend den unterschiedlichen Begriffsdefinitionen der Intelligenz gab es in der Vergangenheit auch unterschiedliche Ansätze und Theorien, dieses komplexe Merkmal zu beschreiben und zu verstehen. Zu den bekanntesten Erklärungsmodellen gehören unter anderem die psychometrischen Intelligenztheorien, Sternbergs triarchische Intelligenztheorie, Gardners multiple Intelligenzen und die emotionale Intelligenz (Zimbardo & Gerrig, 2002).

#### **1.1.2.1. Psychometrische Intelligenztheorien**

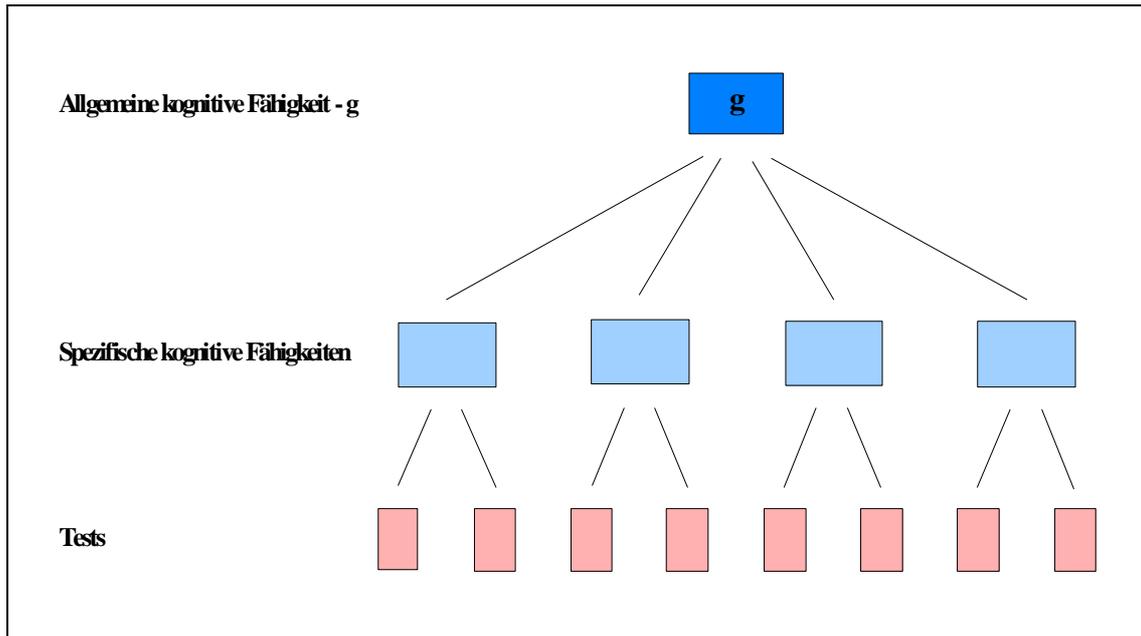
Das psychometrische Modell geht davon aus, dass Intelligenz die Zusammensetzung von vielen in spezifischen Tests messbaren Fähigkeiten ist. Somit untersucht diese Theorie statistische Beziehungen zwischen den verschiedenen Maßen kognitiver Fähigkeiten und ist eng an die Testmethoden gebunden (Zimbardo & Gerrig, 2002).

Der erste große Vertreter der psychometrischen Theorie war der britische Psychologe Charles E. Spearman, der seinen ersten Artikel zur Intelligenz 1904 veröffentlichte. Mittels der Faktorenanalyse, untersuchte er die interindividuellen Unterschiede und ihre Ursachen. Es konnte nachgewiesen werden, dass spezifische kognitive Fähigkeiten in mäßiger Höhe miteinander korrelieren, beziehungsweise dass Menschen, die in einem Test gut abschneiden im allgemeinen auch in anderen Tests gute Ergebnisse erzielen. Daraus leitete er die *Zwei-Faktoren-Theorie* ab, die einen Faktor allgemeiner Intelligenz beschreibt, den sogenannten Generalfaktor oder g-Faktor, der jeder Intelligenzleistung zugrunde liegt und mit den speziellen kognitiven Fähigkeiten oder s-Faktoren verbunden ist (Zimbardo & Gerrig, 2002).

Der amerikanische Psychologe L.L. Thurstone verfasste anstelle von Spearman's Zwei-Faktoren-Theorie die *multiple Faktorentheorie*. Aus seinen Studien leitete er sieben Faktoren ab, die er als ursprüngliche kognitive Fähigkeiten (primary mental abilities) bezeichnete; dazu gehören der Faktor S (*space*, räumliche Vorstellung), der Faktor V (*verbal*, Wortverständnis), der Faktor N (*numeric*, mathematisches Verständnis), der Faktor W (*word fluency*, Wortflüssigkeit), der Faktor M (*memory*, Gedächtnis), der Faktor P (*perceptual speed*, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit) und der Faktor R (*reasoning*, allgemeiner Denkfaktor) (Eysenck, 1979).

Der amerikanische Psychologe J.P. Guilford erweiterte Thurstones Modell und verfasste auf der Basis der zahlreichen faktorenanalytischen Befunde sein *Intelligenzstrukturmodell*, das drei Eigenschaften von Intelligenzaufgaben hervorhebt: den *Denkinhalt* (visuell, auditorisch, symbolisch, semantisch, behavioral), das *Denkprodukt* (Einheiten, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformationen, Implikationen) und die *Denkoperation* (Evaluation, konvergente Produktion, divergente Produktion, Gedächtnis, Kognition). Daraus konstruierte er ein Intelligenz-Strukturmodell, das mit seiner Einteilung in 150 Dimensionen die Fülle der möglichen kognitiven Leistungen darstellt (Eysenck, 1979).

Der kanadischen Psychologe Philip E. Vernon und der britischen Psychologe Cyril L. Burt formulierten das verbreitete hierarchische Modell in dem sie die kognitiven Fähigkeiten in einer bestimmten Rangfolge anordneten. In diesem Modell (Abb. 1) wird die Basis von sehr spezifischen Faktoren gebildet, die in psychometrischen Tests erfasst werden können. Ihnen übergeordnet sind die allgemeineren Gruppenfaktoren, die schließlich zum g-Faktor führen, der sich an der Spitze der Hierarchie befindet (Eysenck, 1979).



**Abb. 1: Hierarchische Organisation des psychometrischen Modells**

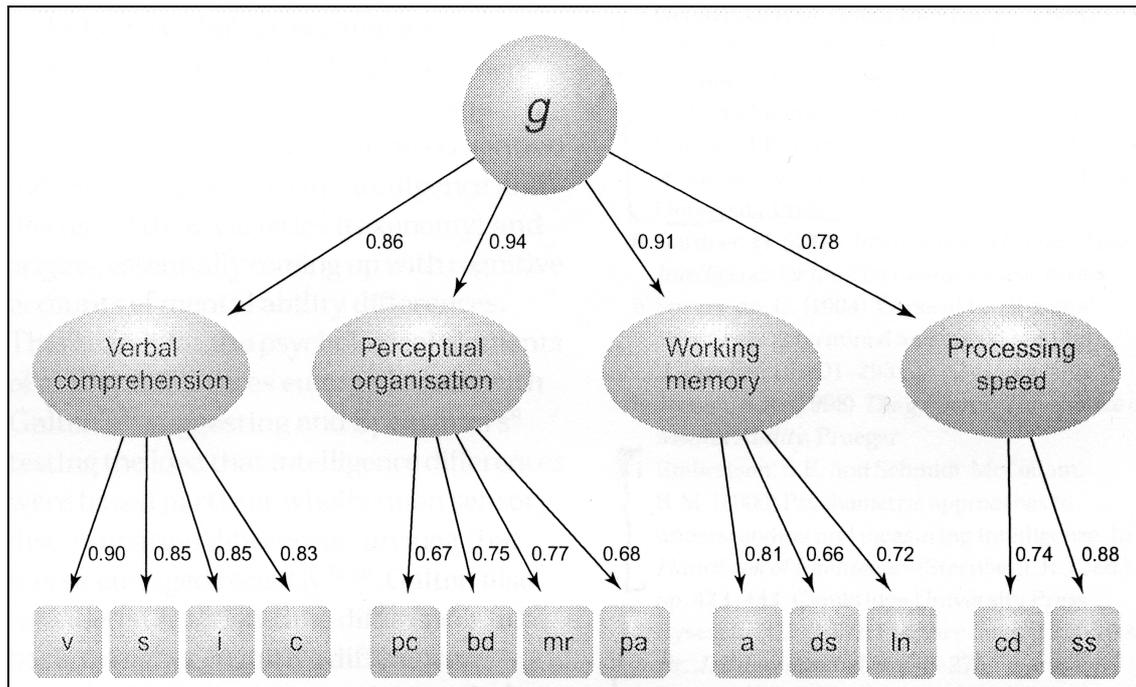
Die umfangreichste Analyse der unterschiedlichen psychometrischen Intelligenzstrukturmodelle, welche von John B. Carroll (1993) durchgeführt wurde und auf einem großen Datenpool basiert, ergab Hinweise für die Existenz eines Generalfaktors und der hierarchischen Faktorenstruktur, da dieses Modell am geeignetsten schien, die verschiedenen erhobenen Datensätze zu erklären und zu interpretieren (Deary, 2001).

Die g-Faktoren aus unterschiedlichen Testbatterien, ungeachtet deren Form und Inhalt, weisen hohe Korrelationen von über 0.9 miteinander auf (Deary, 2001). Außerdem ist der Generalfaktor für ca. 50 % der Varianz einer breiten Population in unterschiedlichen kognitiven Test verantwortlich.

Die übrige Varianz ist den allgemeinen Gruppenfaktoren zuzurechnen. Zu den häufigsten werden die verbale Fähigkeit, die räumliche Fähigkeit, Gedächtnis und Informationsgeschwindigkeit gezählt, wobei sie je nach Testbatterie variieren können (Deary, 2001). Diese breiteren allgemeinen Faktoren korrelieren in mäßiger Höhe miteinander, d.h. dass Menschen, die in einem Test für verbale Fähigkeit gut abschneiden, im allgemeinen auch bei Aufgaben zur Erfassung räumlicher Fähigkeiten gute Ergebnisse erzielen (Plomin et al., 1999).

Mittels der Faktorenanalyse wird der g-Faktor unter Berücksichtigung der Sättigung eines Tests mit g unterschiedlich gewichtet. Die g-Sättigung eines Tests steht in

Beziehung zur Komplexität der kognitiven Operation, die er erfassen soll. Demnach sind komplexere Tests, welche vielschichtige kognitive Prozesse wie beispielsweise abstraktes schlussfolgerndes Denken erfassen, bessere Indikatoren für g als weniger komplexe Tests welche beispielsweise nur einfache sensorische Diskriminationsleistungen erfordern (Plomin et al., 1999).



**Abb. 2: Schematische Darstellung des hierarchischen Intelligenzstrukturmodells auf der Basis des WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale-III). Die Quadrate repräsentieren die Untertests, die Ellipsen die allgemeinen Gruppenfaktoren mit dem g-Faktor an der Spitze (Deary, 2001).**

Weiterhin zerlegte Raymond Cattell im Jahre 1971 unter Verwendung faktorenanalytischer Techniken die Intelligenz in zwei relativ unabhängige Komponenten, die er als kristalline und fluide Intelligenz bezeichnete (Eysenck, 1979) .

Dabei umfasst die *kristalline* Komponente das stabile Wissen, das eine Person erworben hat und die Fähigkeit auf dieses Wissen zuzugreifen. Sie befähigt zur Bewältigung von wiederkehrenden und konkreten Herausforderungen des Lebens und ist „altersresistent“, d.h. sie bleibt im Alter weitgehend konstant (Toga & Thompson, 2005).

Die *fluide* Komponente hingegen beinhaltet die Fähigkeit, komplexe Zusammenhänge zu erkennen und zu lösen, manchmal auch unter Zeitdruck, und dient dazu, mit neuen und abstrakten Problemen fertig zu werden. Sie unterliegt dem Alterungsprozess und nimmt mit dem Alter eher ab (Toga & Thompson, 2005).

### 1.1.2.2. Sternbergs triarchische Intelligenztheorie

Eine Alternative zu den genannten psychometrischen Modellen der Intelligenz bildet die triarchische Intelligenztheorie des amerikanischen Psychologen Robert Sternberg. In seinem dreiteiligen Modell beschreibt er die Intelligenz als eine Gesamtheit von drei Komponenten, die aber nicht, wie in anderen Modellen beschrieben, als unabhängig voneinander anzusehen sind, sondern ein integriertes und abhängiges Gefüge bilden: die komponentielle, die erfahrungsbasierte und die kontextuelle Intelligenz (Sternberg, 1985).

Die komponentielle Intelligenz (*creative intelligence*) definiert den mentalen Prozess, der dem Denken und Problemlösen zugrunde liegt. Dabei beschreibt er drei Arten von Komponenten, die bei der Informationsverarbeitung entscheidend sind: die Wissenserwerbskomponenten zum Erlernen neuer Fakten, die Ausführungskomponenten für Strategien des Problemlösens und die metakognitive Komponenten zur Auswahl und Beurteilung der Strategien der Problemlösung.

Die erfahrungsbasierte Intelligenz (*analytic intelligence*) stellt die Integration der externen und internen Welt mittels gesammelter Erfahrungen dar. Sie erfasst die Fähigkeit, mit den zwei gegensätzlichen Situationen, neue Aufgaben versus Routineaufgaben, umzugehen.

Die kontextuelle Intelligenz (*practical intelligence*) wird in der praktischen Koordination von Alltagsanforderungen widerspiegelt. Sie umfasst die Fähigkeit, veränderte Umstände zu erkennen, sich ihnen anzupassen und die Umwelt bedürfnisgerecht zu gestalten.

Sternbergs triarchisches Intelligenzkonzept versucht, die kognitiven Fähigkeiten allgemeiner zu erfassen als die psychometrischen Modelle und ist somit mit den herkömmlichen standardisierten IQ-Tests nicht zu erfassen (Sternberg, 1985).

### 1.1.2.3. **Gardners multiple Intelligenzen und emotionale Intelligenz**

Das *Modell der multiplen Intelligenzen* wurde vom amerikanischen Psychologen Howard Gardner aufgestellt. Seine Definition der Intelligenz umfasst mehrere Intelligenztypen als die in einem IQ-Test erfassten Fähigkeiten. Aufgrund von Studien über Hirnläsionen, die sehr spezifische neurologische Defizite verursachten, aber viele kognitive Fähigkeiten unbeeinträchtigt ließen, und Studien über Faktoren der Intelligenz in unterschiedlichen Kulturen kam er zu der Schlussfolgerung, dass es mindestens sieben Typen der Intelligenz geben müsste, die den ganzen Bereich menschlicher Erfahrung abdecken: linguistische, logisch-mathematische, räumliche, musikalische, naturalistische, kinästhetische, interpersonale und intrapersonale (Gardner, 1983).

Anknüpfend an Gardners interpersonalen und intrapersonalen Intelligenztyp wurde begonnen eine neue Intelligenzart, die *emotionale Intelligenz*, zu erforschen und zu definieren. Das Konzept der emotionalen Intelligenz wurde erstmals von Peter Salovey und John Mayer vorgeschlagen (Salovey & Mayer, 1990) und durch Daniel Goleman bekannt. In dieser Theorie werden vier Hauptkomponenten hervorgehoben.

Der so genannte EQ beschreibt die Fähigkeit, erstens Emotionen wahrzunehmen, sie einzuschätzen und sie zum Ausdruck zu bringen, zweitens Emotionen zur Unterstützung des Denkens einzusetzen, drittens Emotionen zu verstehen, zu analysieren und emotionales Wissen effektiv einzusetzen und viertens die eigenen Emotionen zu regulieren, um emotionales sowie intellektuelles Wachstum zu fördern.

Diese Definition spiegelt eine neue positive Rolle von Emotionen und ihr Verständnis in Bezug auf intellektuelle Leistung wider (Goleman, 1996).

Die Varianz der kognitiven Fähigkeiten unter den Menschen sind offensichtlich bedeutend aber auch umstritten (Deary, 2001). Die unterschiedlichen Strukturmodelle der Intelligenz erklären diese Varianz nicht, sondern sind vielmehr deskriptiver Natur. Sie stellen weniger ein Modell der menschlichen Intelligenz dar, als vielmehr ein Modell der Varianzen von Testergebnissen (Deary, 2001).

Die Ergebnisse von psychometrischen kognitiven Tests sprechen für die Existenz eines globalen Faktors der alle Aspekte der Kognition zu beeinflussen scheint (Gottfredson, 1998). Ungeachtet der zugrunde liegenden Einflüsse ist die Intelligenz, wie sie mit den herkömmlichen IQ-Tests gemessen wird, einer der effektivsten Prädiktoren für

schulische oder berufliche Erfolge und übt somit einen bedeutenden Einfluss auf das praktische Leben aus (Gottfredson, 1998).

### **1.1.3. Die Intelligenzdiagnostik**

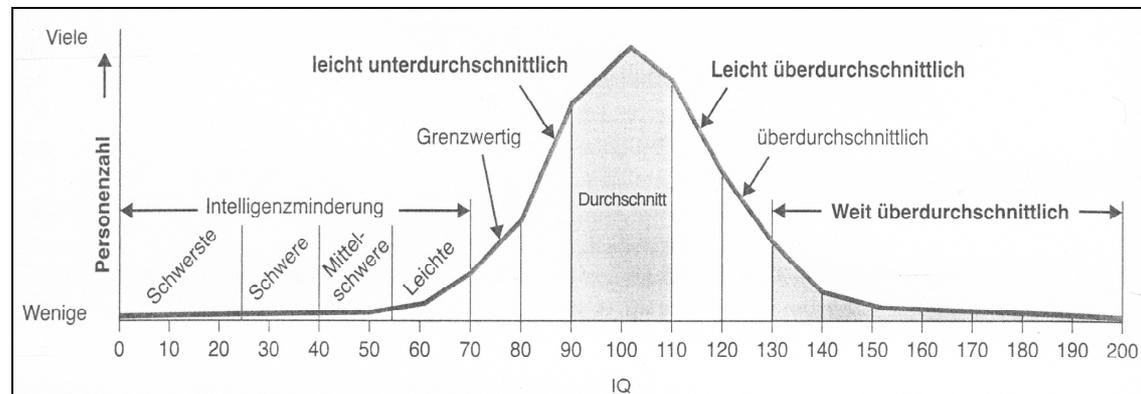
Der Intelligenztest ist die Bezeichnung für eine Gruppe von Tests, welche auf der Grundlage unterschiedlicher Intelligenzdefinitionen und Intelligenztheorien die intellektuelle Leistungsfähigkeit quantitativ und qualitativ bestimmen (Dorsch, 1994).

Die Messung der Intelligenz begann 1905 mit der ersten Veröffentlichung eines Berichts über einen validen Intelligenztest. Sie beruhte auf der Arbeit des französischen Psychologen Alfred Binet und seines Kollegen Theophile Simon, die der Forderung des französischen Bildungs- und Erziehungsministers nachgingen, effektive Lehrmethoden für Kinder mit Entwicklungsstörungen zu entwickeln. Um diese speziellen Lehrmethoden zu entwickeln, hielten sie die Messung der geistigen Fähigkeit eines Kindes für unerlässlich. Somit versuchte Binet einen objektiven Test zu entwerfen, der normale Kinder von entwicklungsverzögerten Kindern zu unterscheiden und klassifizieren vermochte. Er entwickelte altersgerechte Aufgaben, so genannte Testitems, anhand derer sich die Antworten vieler Kinder vergleichen ließen. Nach der Erhebung des Durchschnittsergebnisses für normale Kinder jeden Alters, wurde die Leistung jedes Kindes mit diesem Durchschnitt der Gleichaltrigen verglichen und in Form des Durchschnittsalters, dem so genannten Intelligenzalter, ausgedrückt (Zimbardo & Gerrig, 2002).

Die Intelligenzdiagnostik wurde durch die Verwendung des Intelligenzquotienten, des IQ, und durch die Verbesserung des problematischen Vergleichs zwischen Lebensalter und Intelligenzalter standardisiert. Der IQ ist ein numerisches Maß für die Intelligenz und findet in den zwei großen Gruppen von IQ-Tests vielfache Verwendung: den Stanford-Binet-Skalen und den Wechsler-Skalen (Zimbardo & Gerrig, 2002).

Die IQ-Werte folgen der Normalverteilungskurve und werden so normiert, dass ein Wert von 100 dem Populationsdurchschnitt entspricht. Demzufolge liegen gleich viele Personen über und unter diesem Wert. Dabei werden Werte zwischen 90 und 110 als normal bezeichnet, Werte über 120 als überdurchschnittlich oder weit überdurchschnittlich und Werte unter 70 weisen auf Intelligenzminderung und

steigende Grade geistiger Behinderung hin (Abb. 3). Genauere Diagnosekriterien sind den ICD-10 oder DSM-IV-TR zu entnehmen (Zimbardo & Gerrig, 2002).



**Abb. 3: Verteilung der IQ-Werte bei einer großen Stichprobe (Zimbardo & Gerrig, 2002)**

### 1.1.3.1. Die Stanford-Binet-Intelligenzskala

Nachdem Lewis Terman von der Universität Stanford Binets Testfragen für amerikanische Schulkinder angepasst, die Vorgabe des Tests standardisiert und Normen für verschiedene Alterstufen entwickelt hatte, veröffentlichte er im Jahre 1916 die „Stanford Revision of the Binet Tests“, die im Allgemeinen auch als Stanford-Binet-Intelligenzskala bezeichnet wird. Damit schuf er die Grundlage für das Konzept des Intelligenzquotienten (IQ), der erstmals von dem deutschen Psychologen Wilhelm Stern definiert wurde (Zimbardo & Gerrig, 2002).

Der Stanford-Binet-Test entwickelte sich zum Standardinstrument in der klinischen Psychologie, der Psychiatrie und bei der Schulberatung. Er besteht aus einer Reihe von Untertests, die jeweils auf ein bestimmtes Alter zugeschnitten sind. Diese Untertests wurden in den Jahren 1937, 1960 und 1972 nochmals revidiert und aktualisiert. Die jüngste, vierte Auflage des Stanford-Binet-Tests (1986) erlaubt aufgrund der verbesserten Validität genaue IQ-Schätzungen für Individuen im Durchschnittsbereich sowie für minder- und hochbegabte Individuen (Zimbardo & Gerrig, 2002).

### **1.1.3.2. Die Wechsler-Intelligenzskalen**

Im Jahre 1939 veröffentlichte David Wechsler die Wechsler-Bellevue-Intelligenzskala, bei der er versuchte den Einfluss von verbalen Items zu verringern, indem er verbale Untertests mit nichtverbalen, handlungsbezogenen Untertests kombinierte (Wechsler, 1939). Dadurch wurde es möglich, neben einem Gesamt-IQ auch einen Verbal-IQ und einen Handlungs-IQ zu bestimmen. Im Jahre 1955 folgte der Test nach einigen Veränderungen in der englischen Fassung als Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) und wurde in der deutschen Fassung im Jahre 1956 unmittelbar nach Erscheinen des WAIS von Hardesty und Lauber als Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (Alter: 16–74 Jahre) herausgebracht. Die aktuellen überarbeiteten Ausgaben nach einer Revision sind der WAIS-R (Revision 1981) und HAWIE-R (Revision 1991). Weiterhin wurden die Tests an unterschiedliche Altersgruppen angepasst. So entstanden die Wechsler Intelligence Scale for Children – Third Edition (WISC-III) beziehungsweise der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder – III. (HAWIK-III; HAWIK-R, Revision 1983) für Kinder im Alter von 6 Jahren bis zum vollendeten 17. Lebensjahr. Für das Alter von 4 bis 6 Jahren wurden der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Revised (WPPSI-R) beziehungsweise als deutsche Fassung für Kinder im Alter von 2,5 Jahren bis 7 Jahren der Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter – III. (HAWIVA-III) konzipiert. Dadurch ist die Ermittlung eines Verbal-IQ, eines Handlungs-IQ und eines Gesamt-IQ für fast alle Altersgruppen möglich. Darüber hinaus erlauben über alle Altersgruppen hinweg die vergleichbaren Untertests die Beobachtung der Entwicklung spezifischer intellektueller Fähigkeiten über einen längeren Zeitraum, wenn dieselbe Person im Verlauf untersucht wird.

### **1.1.4. Biologische Korrelate der Intelligenz**

Die Tatsache, dass Unterschiede der menschlichen Intelligenz mit großer Zuverlässigkeit gemessen werden können, diese Unterschiede über die Lebenszeit stabil bleiben und sie signifikante Prädiktoren für schulische beziehungsweise berufliche Erfolge sind (Neisser et al., 1996), wirft die Frage auf, ob es eine biologische Grundlage als Erklärung für diese Unterschiede gibt (Deary & Caryl, 1997). Es konnte

nachgewiesen werden, dass der psychometrisch gemessene g-Faktor viele physiologisch und biologisch messbare Korrelate besitzt und somit nicht nur ein methodologisches Artefakt darstellt, sondern mit den ihm unterliegenden biologischen Systemen verknüpft ist (Jensen, 1998). Zu den biologischen Substraten, die mit dem in IQ-Tests gemessenen g-Faktor korrelieren, gehören die Körpergröße, die Kopfgröße, das Gehirnvolumen, die  $\alpha$ -Wellen-Frequenz im EEG, die Latenzzeit und Amplitudenhöhe von evozierten Potentialen, die Rate des Glukosestoffwechsels im Gehirn und der allgemeine Gesundheitszustand (Jensen, 1998). Die wissenschaftlichen Untersuchungen der biologischen Substrate zeigten, dass die g-Sättigung einer Variablen in direktem Zusammenhang mit der Komplexität und der Quantität der ihnen zugrundeliegenden neuronalen Prozesse steht (Jensen, 1998).

Dabei können zwei grundsätzliche Ansätze unterschieden werden: Die Erforschung von *kognitiven Korrelaten*, wie beispielsweise der Reaktionszeit und die Erforschung von *biologischen Substraten* wie Nervenleitgeschwindigkeit, Gehirnvolumen und funktionelle Gehirnuntersuchungen, wie der Glukosestoffwechsel (Deary & Caryl, 1997). In diversen Studien konnte eine Korrelation von IQ-Testwerten mit verschiedenen psychophysikalischen Messungen, wie der Reaktionszeit und Inspektionszeit belegt werden (Deary & Caryl, 1997).

Studien bezüglich der Nervenleitgeschwindigkeit konnten die vorherigen Hypothesen nicht stützen, dass „schnellere Gehirne“ mit höheren IQ-Testwerten korrelieren (Deary & Caryl, 1997). Mit PET-Studien zum regionalen Glukoseverbrauch konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass höhere IQ-Testwerte mit vermindertem Glukoseverbrauch assoziiert waren (Deary & Caryl, 1997). Die genaueren Untersuchungen von Hirnstrukturen vor allem in bildgebenden Studien (fMRI – functional magnetic resonance imaging, VBM – voxel-based photometry) wiesen eine Korrelation zwischen IQ-Testwerten und dem totalen Gehirnvolumen, dem Volumen einzelner Hirnlappen und der Dichte der grauen und weißen Hirnsubstanz auf (Toga & Thompson, 2005).

Weitere wissenschaftliche Ergebnisse sprechen dafür, dass diesen phänotypischen Korrelaten der Intelligenz genetische Einflüsse zugrunde liegen. So gab es beispielsweise Hinweise, dass die Assoziation von Hirnvolumen mit dem allgemeinen Intelligenzquotienten genetischen Ursprungs ist, d.h. dass die gleichen Gene sowohl für das Gehirnvolumen als auch für den g-Faktor verantwortlich sind (Posthuma, 2002).

Dabei werden zwei Arten von Geneffekten unterschieden: die intrinsische und extrinsische Korrelation. Unter *intrinsischer Korrelation* ist die funktionelle und kausale Verbindung zweier phänotypischen Variablen zu verstehen, somit beeinflusst bei der intrinsischen Korrelation die ausschließliche genetische Selektion einer Variablen die andere Variable mit. Bei der *extrinsischen Korrelation* hingegen zeigen die Variablen untereinander keine funktionale oder direkte kausale Verbindung und können dennoch phänotypisch korrelieren.

Dabei gibt es zwei Möglichkeiten wie zwei Variablen genetisch korrelieren können: die *Pleiotropie*, bei der zwei oder mehrere phänotypische Variablen gleichzeitig durch ein Gen beeinflusst und ausgeprägt werden und die *einfache genetische Korrelation*, bei der unterschiedliche phänotypische Variablen mit unterschiedlichen Genen korrelieren. Bei beiden Modellen können die Phänotypen auch durch umweltbedingte Faktoren beeinflusst werden (Jensen, 1998).

## **1.2. Genetik und Intelligenz**

### **1.2.1. Entwicklung der Verhaltensgenetik**

Die kognitiven Fähigkeiten oder die Intelligenz wurden in der Philosophie Platons und der christlichen Theologie dem Aspekt der Seele gleichgesetzt. Erst Mitte des 19. Jahrhunderts mit Aufkommen der Darwinschen Evolutionstheorie wurden die kognitiven Fähigkeiten als Produkt des Evolutionsprozesses angesehen und somit der Erforschung zugänglich gemacht (Jensen, 1998).

Die ersten empirischen Studien zur Intelligenz begannen mit der Arbeit Sir Francis Galtons (1822-1911), dem Begründer der differentiellen Psychologie und Verhaltensgenetik beim Menschen. Aufgrund seiner Theorie, dass menschliche Fähigkeiten objektiv messbar sind, verwendete er empirische Methoden, um die Erbllichkeit (Heritabilität) kognitiver Fähigkeiten beim Menschen zu untersuchen (Jensen, 1998).

Galton ging davon aus, dass die Evolution durch Vererbung bedingt ist und begann die Vererbung menschlichen Verhaltens zu erforschen. Er entwickelte die wesentlichen

Methoden der Verhaltensgenetik – Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien – beim Menschen und führte erste systematische Familienstudien durch (Plomin et al., 1999). In seinem 1869 erschienenen Buch mit dem Titel „Genie und Vererbung“ („Hereditary Genius“) veröffentlichte Galton seine Studien zur Erbllichkeit hoher Intelligenz und anderer Fähigkeiten. In diesen Studien kam er zu vier wichtigen Schlussfolgerungen der Intelligenzdiagnostik: Erstens sind interindividuelle Intelligenzunterschiede als unterschiedliche Grade von Intelligenz quantifizierbar, zweitens sind diese Unterschiede bezogen auf eine Population normalverteilt, d.h. sie folgen einer glockenförmigen Kurve, drittens sind mentale Fähigkeiten und Intelligenz durch objektive Testverfahren messbar und viertens kann durch ein statistisches Verfahren, die Korrelation, das Ausmaß der Beziehung von zwei Mengen von Testergebnissen bestimmt werden. Damit gilt Galton als Begründer der Korrelation (Galton, 1869).

### **1.2.2. Die Erbllichkeit von Intelligenz**

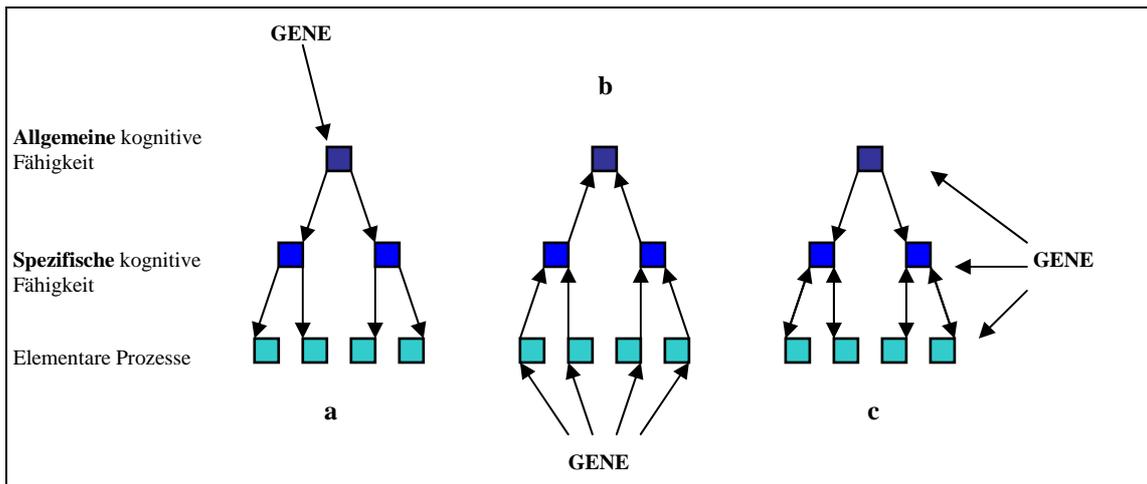
Die allgemeine kognitive Fähigkeit gehört zu den meistuntersuchten Gebieten der Verhaltensgenetik, da sie eine Verhaltensdimension mit der höchsten Erbllichkeit, d.h. großem genetischen Einfluss darstellt. Dabei stellt die Erbllichkeit einen statistischen Kennwert dar, mittels dessen das Ausmaß genetischer Einflüsse quantifiziert werden kann (Plomin et al., 1999). Die Angaben der Erbllichkeitsschätzung für die allgemeine kognitive Fähigkeit variieren zwischen 40 % und 80 %, aber Meta-Analysen aller Datensätze ergaben einen Wert von ca. 50 % (Plomin, 2003). Das bedeutet, dass die genetischen Unterschiede die Hälfte der Varianz des g-Faktors ausmachen. Außerdem konnte festgestellt werden, dass die Erbllichkeit mit dem Alter variiert: sie nimmt mit dem Alter linear von 20% in der frühen Kindheit, über 40 % in der späteren Kindheit bis zu 60% im Erwachsenenalter zu. Das bedeutet, dass genetische Faktoren über die Lebensspanne zunehmende Bedeutung für g gewinnen (Plomin, 2003). Als eine Erklärung für die ansteigende Erbllichkeit wird angenommen, dass Menschen sich über die Lebensspanne immer mehr die Umwelt auswählen, welche am besten mit ihrer genetischen Neigung korreliert und diese verwirklichen kann (Bouchard et al., 1996). Wichtig zu erwähnen scheint an dieser Stelle die Tatsache, dass komplexe Verhaltensmerkmale, wie die Intelligenz, in der Regel von zahlreichen sowohl genetischen als auch Umweltfaktoren beeinflusst werden (Plomin et al., 1999). Damit

wird die allgemeine kognitive Fähigkeit als eine quantitative Dimension angesehen, was wiederum bedeutet, dass es ein Kontinuum zwischen normal und abnormal gibt. Es wird von einem Schwellenwert ausgegangen, jenseits welchem bekannte Störungen, wie beispielsweise mentale Retardierung, ein quantitatives Extrem der gleichen sowohl genetischen als auch Umwelteinflüsse darstellt (Plomin, 2003).

Bezüglich *spezifischer kognitiver Fähigkeiten* deuten verschiedene Studien darauf hin, dass diese einen etwas geringeren genetischen Einfluss aufweisen als die allgemeine kognitive Fähigkeit. Dabei zeigen verbale und räumliche Fähigkeiten eine etwas höhere Erblichkeit als Wahrnehmungsgeschwindigkeit und Gedächtnisfähigkeiten (De Fries et al., 1976). Auch Arbeiten zur Erfassung von verschiedenen Maßen der Informationsverarbeitung, wie beispielsweise Reaktionszeitmaße als elementare kognitive Faktoren, erbrachten Belege für einen moderaten genetischen Einfluss (Ho et al., 1988).

Weiterführende multivariate genetische Analysen haben wichtige Einsichten in die Organisation der kognitiven Fähigkeiten ermöglicht. Da die hierarchischen Ebenen der Fähigkeiten lediglich eine phänotypische Beschreibung darstellen, ermöglichen die multivariaten genetischen Analysen, abgesehen von der Varianz einzelner Variablen, Kovarianzen zwischen Merkmalen aufzudecken (Plomin et al., 1999). Dabei wurde die genetische Korrelation unterschiedlicher kognitiver Tests mit über 0.80 bemessen, was bedeutet, dass ein Gen, welches mit einer kognitiven Fähigkeit assoziiert ist, mit großer Wahrscheinlichkeit auch mit allen anderen kognitiven Fähigkeiten assoziiert ist. Die durchschnittliche Korrelation eines Subtests mit dem allgemeinen g-Faktor beträgt 0.30 (Plomin, 2003).

Es werden drei unterschiedliche Modelle des genetischen Einflusses auf die Ebenen der allgemeinen kognitiven Fähigkeit, der spezifischen kognitiven Fähigkeiten und der zugrundeliegenden Elementarprozesse und deren Organisation zueinander unterschieden: das „Top-Down-Modell“, das „Bottom-Up-Modell“ und das „Modell der Verarbeitungsebenen“ (Abb. 4).



**Abb. 4: Genetische Modelle kognitiver Fähigkeiten: (1) Top-Down-Modell, (2) Bottom-Up-Modell, (3) Modell der Verarbeitungsebenen (nach Plomin et al., 1999)**

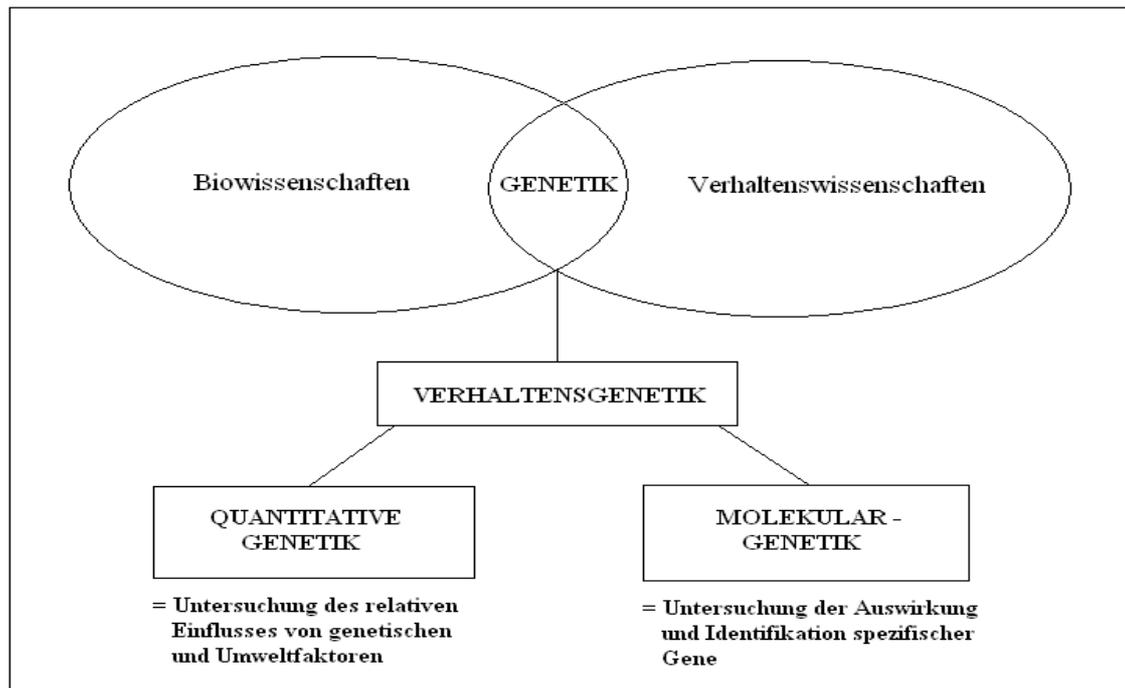
Beim *Top-Down-Modell* wird angenommen, dass Gene, die einen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten haben, in erster Linie die allgemeine kognitive Fähigkeit betreffen. Derartige genetische Effekte zeigen somit über die allgemeine kognitive Fähigkeit Auswirkungen bis hinunter zu den spezifischen kognitiven Faktoren und Elementarprozessen.

Beim *Bottom-Up-Modell* wird davon ausgegangen, dass genetische Einflüsse über die elementaren Prozesse in die spezifischen kognitiven Fähigkeiten eingehen, die sich ihrerseits auf die allgemeine Fähigkeit auswirken.

Das *Modell der Verarbeitungsebenen* stellt ein genetisches Kompromissmodell dar. Dabei werden sowohl auf jeder einzelnen Verarbeitungsebene der Hierarchie spezifische genetische Effekte, als auch gemeinsame genetische Effekte über die verschiedenen Verarbeitungsebenen hinweg angenommen.

Auch wenn die Forschung zur Informationsverarbeitung eher von einem Bottom-Up-Modell ausgeht und die multivariaten genetischen Analysen stärker für das Top-Down-Modell sprechen, so spricht vieles für das Modell der Verarbeitungsebenen, was bedeutet, dass, obwohl es über alle Ebenen hinweg gemeinsame genetische Effekte gibt, auf jeder Ebene auch spezifische genetische Effekte gefunden werden (Plomin et al., 1999), bzw. dass der funktionsgenetische Bottom-Up-Ansatz und der verhaltensgenetische Top-Down-Ansatz in der Hirnforschung integriert werden sollten und aufeinandertreffen werden (Plomin & Spinath, 2004).

Die hohe Erbllichkeit der allgemeinen kognitiven Fähigkeit ist ein Beispiel dafür, dass Gene eine bedeutsame Rolle im Verhalten spielen und die Genetik die biologischen mit den Verhaltenswissenschaften verbindet (Plomin et al., 1999). Dabei werden zwei grundlegende Disziplinen und Techniken der Verhaltensgenetik unterschieden: die quantitative Genetik und die Molekulargenetik (Abb. 5).



**Abb. 5: Darstellung der zwei Hauptdisziplinen der Verhaltensgenetik**

Die Verhaltensgenetik basiert bezüglich der Erforschung der kognitiven Fähigkeit nahezu ausschließlich auf dem psychometrischem Modell der Intelligenz. Dabei wird davon ausgegangen, dass kognitive Fähigkeiten hierarchisch organisiert sind: ausgehend von spezifischen Tests, über breitere Faktoren bis zum g-Faktor bzw. der allgemeinen kognitiven Fähigkeit, die an der Spitze der Hierarchie steht (Carroll, 1993). Mittels der Faktorenanalyse unterschiedlicher Testverfahren zur Messung kognitiver Fähigkeiten konnten vier Gruppenfaktoren extrahiert werden: *verbaler Faktor* (Wortschatz und Wortflüssigkeit), *räumlicher Faktor* (Visualisierung und Rotation von Objekten im zwei- und dreidimensionalen Raum), *Wahrnehmungsgeschwindigkeit* (einfache Rechenaufgaben und Zahlenvergleiche) und *visuelles Gedächtnis*

(kurzzeitliches und langzeitliches Wiedererkennen von Linienzeichnungen) (Plomin et al., 1999).

Ein weiterer Ansatz zur genetischen Erforschung spezifischer kognitiver Fähigkeiten beinhaltet die Differenzierung elementarer Prozesse, die an bestimmten Fähigkeiten beteiligt sind wie z.B. Reaktionszeitmaße und Geschwindigkeiten der Informationsverarbeitung (Ho et al., 1988).

Im folgenden werden die bekanntesten Methoden dargestellt, die sich zur Erforschung der genetischen Grundlage der Intelligenz genutzt werden.

### **1.2.3. Quantitative Genetik**

Die Quantitative Genetik wurde erstmals in den Arbeiten von R.A. Fisher (1918) und Sewall Wright (1921) vorgestellt. Sie stellt eine Erweiterung von Mendels monogenetischen Modellen der Vererbung dar und geht davon aus, dass die meisten psychologischen Merkmale, wie die allgemeine kognitive Fähigkeit, aufgrund ihrer Komplexität ein polygenes Vererbungsmuster aufweisen, d.h. dass sie durch mehrere Gene beeinflusst werden und als eine quantitative Dimension zu betrachten sind. Sie beschreibt damit die quantitative, kontinuierliche Verteilung von Phänotypen als Ergebnis multipler genetischer Einflüsse sowie Umweltfaktoren und bildet damit die Grundlage für die Ätiologie individueller Differenzen komplexer Verhaltensmerkmale. Die Annahme, dass Variationen des Genoms zu phänotypischen Variationen führen, wird als Quintessenz der Evolution betrachtet. Wie Galton schon herausfand, sind solche quantitativen Dimensionen weitgehend gemäß der glockenförmigen Kurve normalverteilt (Plomin et al., 1999).

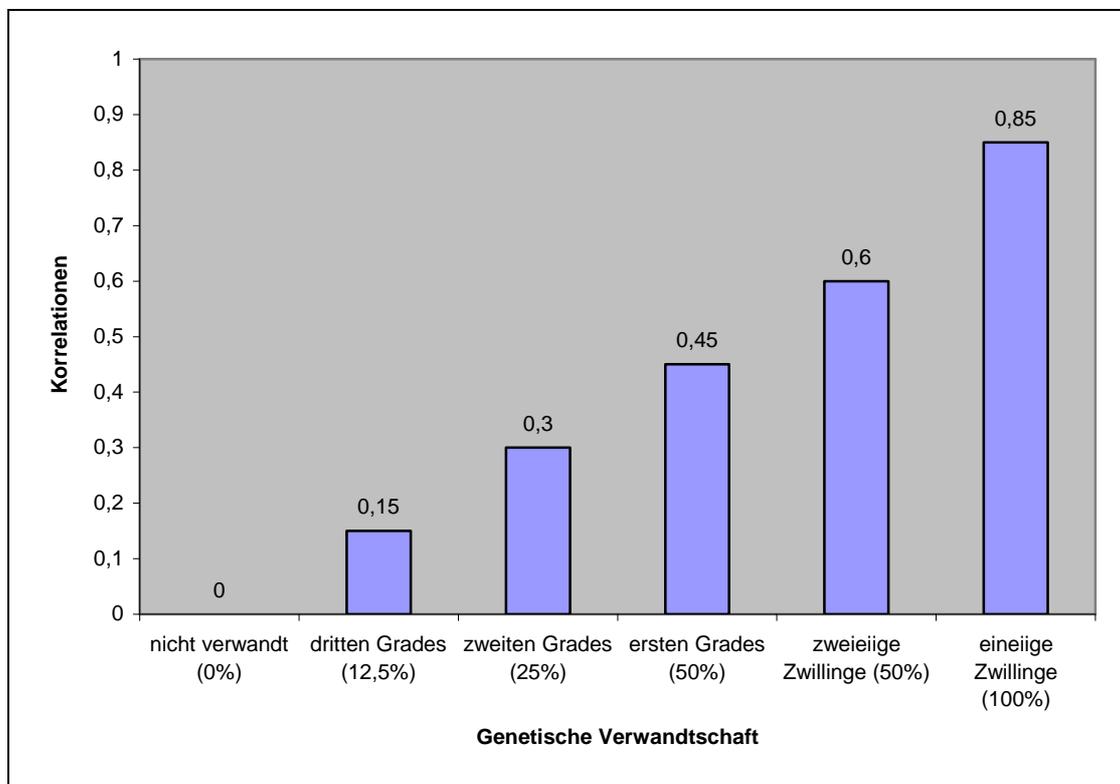
Zu den quantitativ-genetischen Methoden beim Menschen zählt man unter anderem die Familien-, Zwillings- und Adoptionsdesigns. Sie ermöglichen die Schätzung der Beiträge von Anlage und Umwelt zur phänotypischen Varianz einer Population.

#### **1.2.3.1. Familienstudien**

Die erste bekannte Familienstudie zu geistigen Fähigkeiten wurde von Galton in seinem Buch mit dem Titel „Genie und Vererbung“ (1869) beschrieben. In dieser Studie, die sich der Reputation als Merkmal bediente, wurde gezeigt, dass die etwa 1000

„eminenten“ Männer aus nur 300 Familien stammten, was darauf hindeutete, dass es eine Tendenz zur familiären Häufung gab. Mit der Begründung, auch zahlreiche Männer aus bescheidenen Verhältnissen seien zu hohen Ehren aufgestiegen, maß Galton vor allem den Genen und der Vererbung und nicht den Umweltfaktoren große Bedeutung bei (Galton, 1869).

Auch in späteren Studien bezüglich der allgemeinen kognitiven Fähigkeit konnte gezeigt werden, dass gemeinsame Verwandte ersten Grades moderate Korrelationen (etwa 0.45) aufwiesen und die Ähnlichkeit mit steigendem Verwandtschaftsgrad zunimmt (Abb. 6) (Bouchard & Mc Gue, 1981).



**Abb. 6: Die Zunahme der Ähnlichkeit der allgemeinen kognitiven Fähigkeit mit dem Verwandtschaftsgrad (Bouchard & Mc Gue, 1981)**

In Familienstudien zu *spezifischen kognitiven Fähigkeiten*, allen voran in der Hawaii Family Study of Cognition, konnte bei verbalen und räumlichen Fähigkeiten eine größere Familienähnlichkeit nachgewiesen werden als bei Wahrnehmungsgeschwindigkeit und Gedächtnis (De Fries et al., 1979).

Familienstudien allein können jedoch nicht zwischen den genetischen und umweltbedingten Einflüssen differenzieren, da sich die Mitglieder innerhalb einer Familie zwar genetisch ähneln, aber auch eine ähnliche Umwelt teilen. Deshalb macht sich die Forschung quasi-experimentelle Situationen, wie Adoptionen und Zwillingsgeburten als natürlich auftretende genetische und Umweltvariationen zu nutze, um die relativen Einflüsse von Anlage und Umwelt genauer zu untersuchen.

### 1.2.3.2. Adoptionsstudien

Adoptionen stellen den direktesten Zugang zur Differenzierung genetischer und umweltbedingter Einflussfaktoren der Familienähnlichkeit dar (Plomin et al., 1999). Aufgrund von Adoptionen lassen sich genetisch verwandte Individuen miteinander vergleichen, die keine gemeinsame Familienumwelt teilen und gleichzeitig können Familienmitglieder untersucht werden, welche sich die gleiche Familienumwelt teilen, jedoch nicht genetisch verwandt sind. Diese natürlichen experimentellen Situationen liefern die Grundlage zur Einschätzung des Beitrages der Familienumwelt oder der genetischen Verwandtschaft zu Familienähnlichkeiten. In diesen Konstellationen existieren jeweils leibliche bzw. „genetische Eltern“, die ein direktes Maß für die genetische Eltern-Kind-Ähnlichkeit liefern und Adoptiveltern bzw. „Umwelt-Eltern“, die ein direktes Maß für umweltbedingte Ähnlichkeiten darstellen. Das gleiche gilt für leibliche Geschwister und Adoptiv-Geschwister (Plomin et al., 1999). Eine der bedeutendsten Adoptionsstudien zur Erforschung menschlicher Intelligenz wurde von Leahys (1935) durchgeführt, welche anhand einer größeren IQ-Korrelation in natürlichen als in Adoptivfamilien für einen genetischen Einfluss auf die *allgemeine kognitive Fähigkeit* sprach. Später durchgeführte Adoptionsstudien konnten diesen genetischen Einfluß bestätigen (Plomin et al., 1999).

Auch wenn es einige Adoptionsstudien aus den USA gibt, wurden die meisten Studien in den skandinavischen Ländern durchgeführt, wo die Verfügbarkeit nationaler Register ermöglichten, große repräsentative Kohorten und ihre biologischen und Adoptivverwandten zu rekrutieren (McGue & Bouchard, 1998). Doch es gibt eine wesentliche Einschränkung der Adoptionsstudien: in Adoptivelternhäusern sind in der Regel Menschen mit niedrigem sozioökonomischen Status unterrepräsentiert, was zu

Verfälschungen der Schätzung von Umwelteinflüssen führen könnte (McGue & Bouchard, 1998).

Bezüglich der Erforschung von *spezifischen kognitiven Fähigkeiten* wurden im Colorado Adoption Project, einer längsschnittlichen Adoptionsstudie, Eltern-Kind-Korrelationen für die vier Bereiche verbale Fähigkeit, räumliche Fähigkeit, Wahrnehmungsgeschwindigkeit und Gedächtnis von der frühen Kindheit bis zur Adoleszenz erfasst. Zusammenfassend lässt sich aus diesen entwicklungsbezogenen Daten sagen, dass die Erblichkeit auch für die vier Gruppenfaktoren während der Kindheit zunimmt und dass genetisch distinkte spezifische kognitive Fähigkeiten bereits im Alter von drei Jahren nachweisbar sind (De Fries et al., 1994).

### **1.2.3.3. Zwillingsstudien**

Eine der wichtigsten Methoden zur Differenzierung von genetischen und umweltbedingten Einflüssen der Familienähnlichkeit stellen die Zwillingsstudien dar. Dabei unterscheidet man monozygote oder eineiige (MZ) von dizygoten oder zweieiigen (DZ) Zwillingen. Dabei sind die monozygoten Zwillinge genetisch nahezu identisch, wohingegen sich die dizygoten Zwillinge nur ca. 50 Prozent ihrer Gene teilen, so wie gewöhnliche Geschwister. Die Hälfte der zweieiigen Zwillingspaare sind gleichgeschlechtlich und werden zur besseren Vergleichbarkeit zu eineiigen Zwillingen herangezogen (Plomin et al., 1999).

Die Zwillingsmethode stützt die Ergebnisse der Erblichkeitsschätzung aus Adoptionsstudien. Dabei wurde herausgefunden, dass eineiige Zwillinge, sich einander beinahe ebenso ähnlich sind wie die Testwerte derselben Person bei Testwiederholung. Diese sogenannten Test-Retest-Korrelationen liegen für  $g$  zwischen 0.80 – 0.90 und die durchschnittliche Korrelation beträgt bei monozygoten Zwillingen 0.86 und bei dizygoten 0.60. Eine Verdopplung der Differenz zwischen MZ- und DZ-Korrelationen führt zu einer Erblichkeitsschätzung von 52 % (Chipuer et al., 1990).

Die Ergebnisse vieler Zwillingsstudien bestätigen ebenfalls die Tatsache, dass *spezifische kognitive Fähigkeiten* einen etwas geringeren genetischen Einfluss aufweisen als die allgemeine kognitive Fähigkeit (Nichols, 1978). Dabei erbrachten die verbale Fähigkeit und die räumliche Fähigkeit mit einer Erblichkeit zwischen 40% und

50% einen höheren Wert als Gedächtnis und insbesondere Wortflüssigkeit mit etwa 30% (Plomin et al., 1988).

Von den elementaren Informationszeitmaßen wies die Entscheidungszeit die höchste Korrelation mit dem IQ auf. In Bezug auf die Zwillingskorrelationen betragen die Werte für die Entscheidungszeit für monozygote Zwillinge 0.61 und für dizygote 0.39, was für eine Erblichkeit von etwa 45 % spricht (Petrill et al., 1995).

### **1.2.3.4. Kombinationsdesigns**

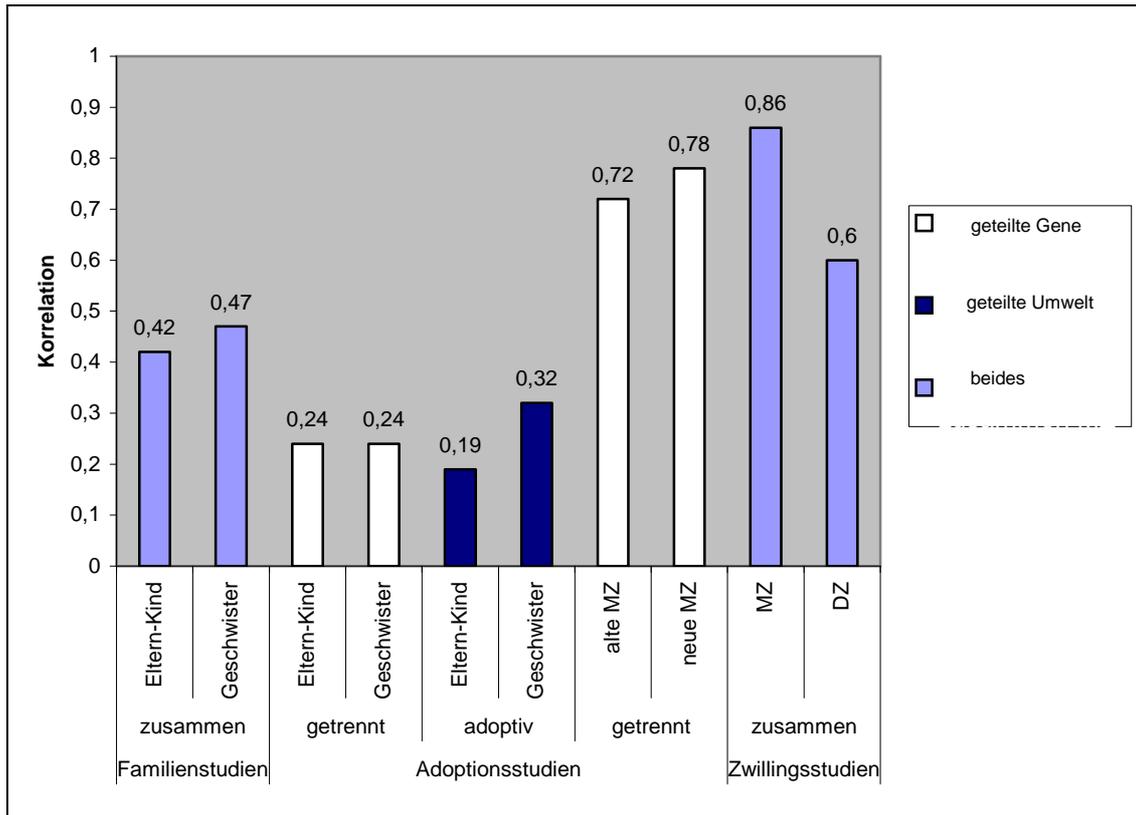
In den Kombinationsdesigns werden Adoptions-, Zwillings- und Familienstudien verbunden und kombiniert, um die Aussagekraft der einzelnen Methoden zu erhöhen. Die zwei bedeutsamsten Kombinationsdesigns verbinden die Adoptionsstudien mit jeweils den Familienstudien und den Zwillingsstudien (Plomin et al., 1999).

In der Verbindung von Adoptions- und Familienstudien kann die Aussagekraft von Vergleichen „genetischer“ versus „Umweltverwandter“ aus dem Adoptionsdesign durch die Hinzunahme des Familiendesigns, bzw. der „Gene-plus-Umwelt“-Verwandten gesteigert werden (Plomin et al., 1999).

Zu den interessantesten Kombinationen gehört die Adoptions-Zwillings-Kombination, da durch Adoption getrennt aufwachsende eineiige Zwillinge quasi eine direkte Schätzung der Erblichkeit erlaubt und mit gemeinsam aufwachsenden verglichen werden können. Aus verständlichen Gründen sind solche Zwillingspaare selten (Plomin et al., 1999). Die durchschnittliche Korrelation zwischen getrennt aufgewachsenen monozygoten Zwillingen aus mehreren älteren kleinen Studien ergab einen Wert von 0.72, was auf eine etwas höhere Erblichkeit von 72% hindeutet, als die übrigen Designs (Bouchard & Mc Gue, 1981). Jedoch wurde diese hohe Erblichkeitsschätzung in etwas neueren Studien, wie der Minnesota Study of Twins Reared Apart (Bouchard et al., 1990) oder einer schwedischen Studie von Pedersen (1992), bestätigt.

Model-Fitting-Analysen, in denen sämtliche Daten aus Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien simultan untersucht wurden, erbringen jedoch zusammengenommen eine Erblichkeitsschätzung von etwa 50% (Chipuer et al., 1990).

Die Ergebnisse der durchschnittlichen IQ-Korrelationen aus den Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien sind in Abb. 7 nochmals zusammenfassend graphisch dargestellt.



**Abb. 7: Durchschnittliche IQ-Korrelationen aus Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien (nach Plomin et al., 1999)**

Wenn sich zusammenfassend die Hälfte der Varianz von  $g$  durch erbliche Faktoren erklären lässt, so wird die andere Hälfte der Umwelt zugeschrieben. Besonders hervorzuheben ist die Korrelation von 0,32 zwischen Adoptivgeschwistern, die genetisch nicht verwandt sind. Da die Korrelation zwischen Adoptiveltern und ihren Adoptivkindern mit 0,19 geringer ausfällt, scheinen geteilte Umwelteffekte einen geringeren Beitrag zur Ähnlichkeit zwischen Eltern und Kindern als zur Ähnlichkeit zwischen Geschwistern zu leisten (Plomin et al., 1999).

Die Erblichkeitsschätzungen für geteilte Umwelteinflüsse betragen in den unterschiedlichen Modellen etwa 0,20 – 0,30. Jedoch wurden bezüglich deren Erforschung zwei bedeutsame Entdeckungen gemacht. Erstens tragen Umwelteinflüsse eher zur Unterschiedlichkeit denn zur Ähnlichkeit von beispielsweise Kindern einer Familie bei, da die bedeutsamste Rolle die nichtgeteilte Umwelt („nonshared environment“) zu spielen scheint. Zweitens zeigen viele Umweltmaße genetischen Einfluss, was darauf hindeutet, dass Menschen aktiv an der Schaffung ihrer Erfahrungen mitwirken, teilweise aus genetischen Gründen, und die Umweltinteraktion

genetisch bedingte Empfänglichkeit für Umwelteinflüsse darstellt. Deshalb wurde dieses Phänomen „Genotyp-Umwelt-Korrelation“ genannt (Plomin et al., 1999).

#### **1.2.4. Molekulargenetischer Ansatz**

Die Molekulargenetik untersucht die Auswirkungen spezifischer Gene und deren Mutationen auf der Ebene des Genoms. Allgemeine kognitive Fähigkeiten gehören zu den Verhaltensdimensionen mit der höchsten Erblichkeit und sind somit ein naheliegender Gegenstand molekulargenetischer Forschungsansätze (Plomin et al., 1999). Bei den meisten komplexen Verhaltensmerkmalen tragen, wie bereits erwähnt, vermutlich viele Gene zum genetischen Einfluss bei, d.h. dass kein einzelnes Gen die gesamte genetische Varianz aufzuklären vermag. Mit Hilfe der Molekulargenetik wird versucht für komplexe, quantitative Merkmale bedeutsame Gene zu identifizieren. Dazu bedient sie sich zweier Methoden: der Kopplungsuntersuchungen der Assoziationsstudien (Plomin et al., 1999).

Komplexe quantitative Merkmale in den Bereichen der Medizin oder des Verhaltens werden vermutlich durch eine Vielzahl an Genen beeinflusst. Demnach bezeichnet man QTLs (quantitative trait locus) Gene unterschiedlicher Effektstärke in einem polygenen System (*multiple-gene system*), welche zur quantitativen, kontinuierlichen Variation des Phänotyps eines komplexen Merkmals wie der kognitiven Fähigkeit beitragen (Plomin et al., 1999). Über die Hälfte der genetischen Varianz ist auf die Interaktionseffekte zwischen QTLs zurückzuführen.

##### **1.2.4.1. Assoziationsstudien (Allelverknüpfungen)**

Die Methode der Allelverknüpfungen zwischen ausgewählten Genen, sogenannten Kandidatengenen, und bestimmten Phänotypen bietet einen einfachen und effizienten Ansatz zur QTL-Identifikation. Dabei werden die unterschiedlichen Allelfrequenzen von bekannten DNA-Varianten, wie beispielsweise den SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), in einer Population statistisch ausgewertet. Von besonderer Bedeutung sind DNA-Varianten, welche direkte funktionelle Auswirkungen haben. Derartige Varianten beeinflussen entweder über eine veränderte Aminosäuresequenz oder es sind DNA-Marker, die auf oder nahe bei Genen liegen, welche mit großer

Wahrscheinlichkeit für die neurologische Funktionsfähigkeit relevant sind, wie beispielsweise Gene für Neurotransmitterrezeptoren oder regulatorische DNA-Sequenzen (Plomin et al. 1999). Da die Kandidatengene, welche Verhalten beeinflussen, in der Regel unbekannt sind, verlangt das Auffinden einer Allelverknüpfung, dass entweder ein DNA-Marker selbst das Gen ist, welches die Verknüpfung hervorruft oder zumindest so nahe bei dem Gen liegen muss, dass beide nicht durch Rekombinationen getrennt werden. Mittels der Allelverknüpfungen können selbst kleine QTL-Effekte aufgedeckt werden (Plomin et al., 1999). Die Allelfrequenzen bezüglich dieser DNA-Marker können dann mit Gruppen unterschiedlicher IQ-Werte verglichen werden. Bei dieser Methode wird somit die Assoziation zwischen einem bestimmten Allel und einem phänotypischen Merkmal bei den Individuen einer Population mittels definierter DNA-Marker untersucht (Plomin et al., 1999).

Wie bereits erwähnt können Assoziationsstudien verwendet werden, um die Auswirkung von bestimmten Genen auf Verhalten zu untersuchen. In einem Übersichtsartikel wurden 2001 alle bis dahin identifizierten Kandidatengene zusammengestellt, die in menschlichen kognitiven Prozessen eine Rolle spielen. Von den 76 Genen wurden 4 mit Gedächtnisprozessen, 17 mit Lernprozessen, 30 mit kognitiven Prozessen und 29 mit mentaler Retardierung in Verbindung gebracht. Vier Gene waren an mehr als einem Prozess beteiligt (Morley & Montgomery, 2001).

Bezüglich der Assoziation mit dem IQ oder kognitiven Fähigkeiten wurden bereits mehrere Kandidatengene untersucht, unter anderem Gene aus unterschiedlichen Neurotransmittersystemen (siehe Tab. 2):

**Tab. 2: Auswahl untersuchter Kandidatengene für g beziehungsweise für kognitive Fähigkeiten**

<b>Gen</b>	<b>Assoziation</b>	<b>Studie</b>
<b>ACE</b> (Angiotensin-converting-enzyme)	Negativ	Visscher et al., 2003
<b>ApoE</b> (Apolipoprotein E)	Negativ	Turic et al., 2001 Pendleton et al., 2002 Caselli et al., 2002
<b>CBS</b> (Cystathione beta-synthase)	Positiv	Barboux et al., 2000
<b>CHRM2</b> (Cholinergic muscarinic receptor 2)	Positiv	Comings et al., 2003 Gosso et al., 2006 Dick et al., 2007
<b>COMT</b> (Catechol-o-methyltransferase)	Positiv	Egan et al., 2001 Malhotra et al., 2002 Zhang et al., 2007
<b>CTSD</b> (Cathepsin D)	Positiv	Payton et al., 2003
<b>DRD2, DRD3, DRD4, DAT1</b> <b>DRD2</b>	Negativ  Positiv (spez. kognitive Fähigkeit)	Ball et al., 1998 ; Petrill et al., 1997 Berman & Noble, 1995
<b>IGF-I</b> (Insulin-like growth factor)	Positiv	Gunnell et al., 2005
<b>IGF2R</b> (Insulin-like growth factor-2 receptor)	Positiv	Chomey et al., 1998
<b>HTR2A</b> (Serotonin receptor 2A)	Positiv	Harvey, 2006 de Quervain et al., 2003 Meneses, 1999
<b>MTHFR</b> (Methylenetetrahydrofolate reductase)	Negativ	Visscher et al., 2003
<b>PRPN</b> (Prion Protein Gene)	Positiv (spez. kognitive Fähigkeit)	Rujescu et al., 2003
<b>SNAP-25</b> (Synaptosomal-associated protein)	Positiv	Gosso et al., 2006
<b>SSADH</b> (Succinate-semialdehyde dehydrogenase)	Positiv	Plomin et al., 2004

#### **1.2.4.2. Kopplungsstudien (QTL-Linkage)**

Im Unterschied zu Assoziationsstudien, bei denen man von bestimmten Kandidatengenen ausgeht, kann mittels der Linkage-Methode das gesamte Genom mit nur wenigen hundert DNA-Markern nach verhaltenswirksamen Genen durchsucht werden und diese identifiziert werden, auch wenn viele sogenannter QTLs an der Beeinflussung komplexer quantitativer Merkmale beteiligt sind (Plomin et al., 1999). Dabei ist es möglich mit Markern, welche „sequence tagged sites (STSs)“ genannt werden und die das gesamte menschliche Genom abdecken, systematische Karten zu erstellen. Diese Genomkarte enthält mittlerweile über 15000 STSs in einem durchschnittlichen Abstand von 200.000 Basenpaaren (Plomin et al., 1999). Obwohl sich die Linkage-Analyse für monogenetische Merkmale als sehr effektiv erwiesen hat, ist sie bei polygenetischen Merkmalen weniger effizient (Plomin et al. 1999).

In einem weiteren Linkage-Ansatz, den Kopplungsstudien, wird das Teilen gemeinsamer Allele („allele sharing“) hinsichtlich bestimmter DNA-Marker beispielsweise innerhalb von Familien korreliert. Das erste QTL-Linkage-Design mit Geschwisterpaaren wurde erstmals bei der Identifikation eines Linkage für Leseschwäche auf Chromosom 6 (6p21) verwendet (Plomin et al., 1999). Eine neuere Linkage-Studie - ebenfalls mit Geschwisterpaaren – konnte zwei signifikante QTLs identifizieren: 2q24.1-31.1 für den Handlungs-IQ (ebenfalls Linkage zu Autismus) und 6p25.3-22.3 für den Verbal- und Gesamt-IQ (ebenfalls überlappend mit der Region für Leseschwäche) (Posthuma et al., 2005).

#### **1.2.5. Kognitive Neurowissenschaft: Endophänotypen**

Einen anderen Ansatz, Kandidatengene für Verhaltensmerkmale zu detektieren, macht die genetische Psychophysiologie mit den sogenannten Endophänotypen. Die Grundidee dabei basiert auf der Annahme, dass es einfacher ist, den Effekt eines Gens auf einen elementaren neurobiologischen Prozess zu identifizieren, als seinen Einfluss auf ein komplexes Verhalten (De Geus, 2002). Diese biologisch messbaren Substrate, die aufgrund gemeinsamer genetischer Faktoren mit kognitiven Fähigkeiten korrelieren, werden Endophänotypen genannt. Mit Hilfe dieser Modellvorstellung wird versucht, über die Identifizierung von Geneffekten auf elementarere neurobiologische Prozesse

das Auffinden von Geneffekten auf komplexere Verhaltensmuster zu erleichtern (siehe Abb. 8) (De Geus, 2002).

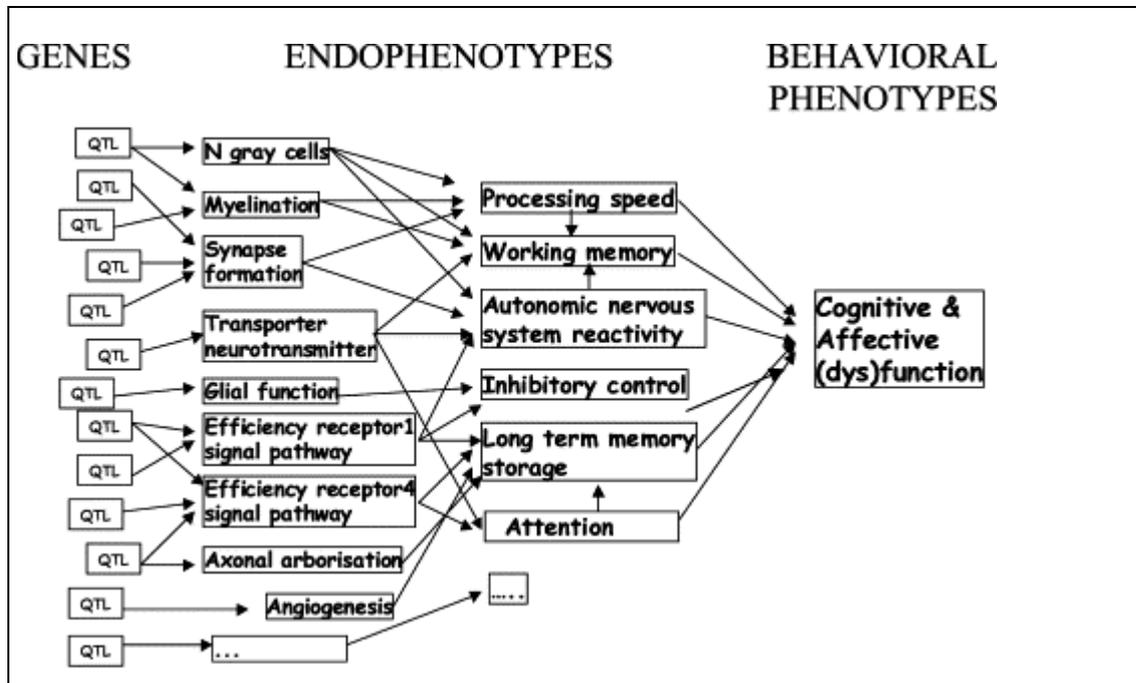


Abb. 8: Die Identifizierung von Genen mittels Endophänotypen (De Geus, 2002)

Als Voraussetzung müssen die definierten Endophänotypen folgende Kriterien erfüllen: Reliabilität, Stabilität und Heritabilität, phänotypische Korrelation und Kausalität mit dem Merkmal. Zur Erforschung dieser Endophänotypen macht sich die genetische Psychophysiologie die Strategien der Verhaltens- und Molekulargenetik zunutze (De Geus, 2002). Beispielsweise konnte eine große dänische und australische Zwillingsstudie den Nachweis eines bedeutenden genetischen Beitrags zur Varianz der P300-Amplitude (EEG) erbringen. Die Erblichkeit von P300 war einer der ersten formulierten Endophänotypen (De Geus et al., 2001). Auch wenn viele psychophysiologische Merkmale - wie beispielsweise die Alpha-Peak-Frequenz im EEG, die Reaktionszeit, die Bearbeitungszeit - eine hohe Erblichkeit aufweisen, so scheinen sie dennoch nicht alle nützliche Endophänotypen auf dem Gebiet der spezifischen oder allgemeinen kognitiven Fähigkeiten zu sein (De Geus et al., 2001). Für die Hypothese des Einflusses der Nervenleitgeschwindigkeit und anderer psychophysiologischer Prozesse auf die Intelligenz („neural speed theory“) sowie deren genetische Korrelation gibt es heute wenige Hinweise (Plomin & Spinath, 2002). In

einer Studie zur Peak-Frequenz im EEG konnte keine Korrelation mit dem IQ festgestellt werden, somit scheinen „schlaue Hirne nicht schneller zu laufen“ (Posthuma et al., 2001). Für andere biologische Substrate wie das Hirnvolumen konnte eine Korrelation von 0.40 mit dem g-Faktor nachgewiesen werden (Plomin & Kosslyn, 2001). Dabei korrelierten die Tests, welche vor allem ein Maß für die Wahrnehmungsgeschwindigkeit waren mit dem Volumen der weißen Substanz (Hauptbestandteil: Axone), Tests zu räumlichen Fähigkeiten zum Gesamtvolumen, Gedächtnistests mit allen dreien Hirnvolumina und Verbaltests korrelierte mit keinem der Hirnvolumen (Posthuma et al., 2003). Als weiteres biologisches Substrat scheinen Neurotransmittersysteme bei kognitiven Prozessen involviert zu sein und werden bei der Beeinflussung von Lernprozessen und Gedächtnis diskutiert (Myhrer, 2003).

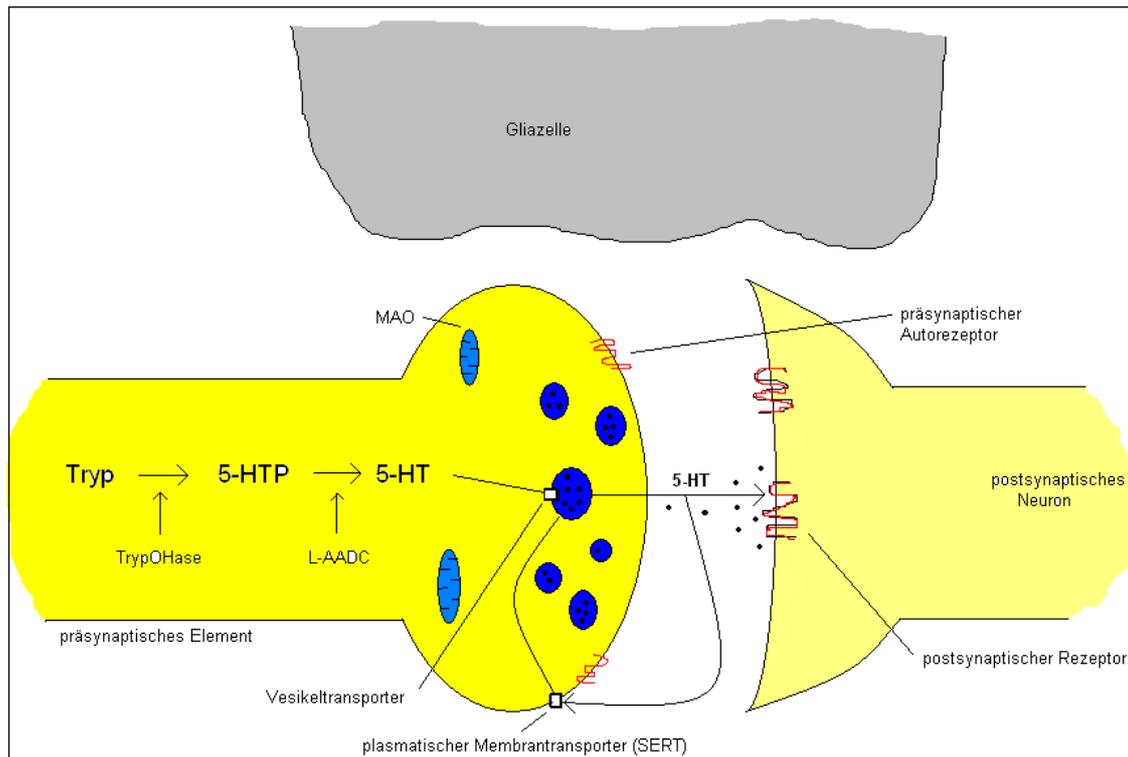
### **1.3. Das Serotoninsystem**

#### **1.3.1. Definition**

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) gehört zu den Neurotransmittern und wurde erstmals 1953 von Twarog und Page im Gehirn mittels Histofluoreszenz-Studien nachgewiesen, nachdem es bereits 1948 durch Rapport als vasokonstriktive Substanz in der Peripherie des Körpers entdeckt wurde (Naughton et al., 2000). In der Neurobiologie nimmt Serotonin eine besondere Stellung ein, da es in vielen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielt. So wirkt es mitunter im zentralen Nervensystem an der Regulation des Schlafes, des Appetits, sowie der Thermoregulation, der Schmerzempfindung und dem Sexualverhalten mit, sowie peripher durch die Beeinflussung des kardiovaskulären und gastrointestinalen Systems und der Hormonsekretion (Green, 2006). Ebenso werden Störungen des Serotoninsystems mit einer Reihe von Erkrankungen in Verbindung gebracht, unter anderem mit der Depression, Angststörung, Psychose, Migräne, den Störungen des Schlaf-, Sexual-, Essverhaltens, sowie den kognitiven Störungen (Naughton et al., 2000).

### 1.3.2. Aufbau des Serotoninsystems

Serotonin (5-Hydroxytryptamin) wird als ein Monoamin wie andere Transmitter in den synaptischen Spalt sezerniert und übt seinen Effekt an einem der vielen Rezeptoren der prä- oder postsynaptischen Membran aus (siehe Abb. 9).



**Abb. 9: Das serotonerge Neuron.** Tryptophan (Tryp) wird mit der Tryptophan-Hydroxylase (TrypOHase) und L-AADC zu Serotonin (5-HT) umgewandelt. Serotonin wird dann mittels des vesikulären Monoamintransporters gespeichert. Nach der Ausschüttung interagiert es sowohl mit den modulierenden präsynaptischen und postsynaptischen Rezeptoren. Über den plasmatischen Membrantransporter (SERT) wird das ausgeschüttete Serotonin wieder in das Neuron aufgenommen und über den Vesikeltransporter in den Vesikeln gespeichert oder mit der MAO verstoffwechselt.

Serotonin nimmt unter den Monoaminen mit seiner Vielzahl an Rezeptoren eine besondere Stellung ein (Hoyer et al., 2002). Die gegenwärtige Nomenklatur und Einteilung der unterschiedlichen Serotoninrezeptoren erfolgte 1994 durch das Nomenclature Committee of the Serotonin Club aufgrund folgender definierter Kriterien: diese beinhalten das Bindungsverhalten gegenüber unterschiedlichen Agenzien (→ Rezeptorsubtypen), die molekulare Struktur des Rezeptorproteins, sowie

den intrazellulären Transduktionsprozess (→ Rezeptorfamilien bzw. -klassen) (Naughton et al., 2000).

Im historischen Rückblick wurden von Gaddum und Picarelli zunächst zwei Arten von Serotoninrezeptoren beschrieben: der M-Rezeptor im Ileum, der seinen Namen aufgrund des Bindungsverhaltens gegenüber Morphin erhielt und der D-Rezeptor, aufgrund der Blockung durch Dibenzylin (Blum & Noble, 1997). Das unterschiedliche Bindungsverhalten gegenüber Radioliganden ermöglichte in den 70er Jahren die weitere Spezifizierungen der verschiedenen Serotoninrezeptoren vor allem im Gehirn (Green, 2006). Mit dieser Technik werden die Serotoninrezeptoren in heute insgesamt sechszehn Subtypen unterteilt (siehe Tab. 3).

**Tab. 3: Die verschiedenen Serotoninrezeptoren (5-HT) im Zentralen Nervensystem**

Rezeptoren	Genlocus	Intrazelluläre Signaltransduktion	Vorkommen	Funktion/-sstörung
5-HT-1A	5q11.2-q13	Adenylatzyklase inhibierend (G <sub>i/o</sub> -Protein)	Kortex, limbisches System (Hippocampus), Raphekerne	Angststörung, Depression, Aggressives Verhalten, Alkoholismus / Impulskontrolle, ACTH-Regulation
5-HT-1B (D $\beta$ )	6q13	Adenylatzyklase inhibierend (G <sub>i/o</sub> -Protein)	Basalganglien, Striatum, Kortex	Aggressions- und Impulskontrolle, Migräne (Auto-/Heterorezeptor)
5-HT-1C → 5-HT-2C				
5-HT-1D (D $\alpha$ )	1p34.3-p36.3	Adenylatzyklase inhibierend (G <sub>i/o</sub> -Protein)	Substantia nigra, Basalganglien	Migräne, Nocizeption (Auto/Heterorezeptor)
5-HT-1E	6q14-q15	Adenylatzyklase inhibierend (G <sub>i/o</sub> -Protein)	Kortex	unbekannt
5-HT-1F	3p11-p14.1	Adenylatzyklase inhibierend (G <sub>i/o</sub> -Protein)	Kortex, Striatum, Hippocampus, Hypo-/Thalamus	Migräne (Auto/Heterorezeptor)
5-HT-2A	13q14-q21	Phospholipase C (G <sub>q</sub> -Protein)	Kortex (front.), Hippocampus, Claustrum, Basalganglien, olfactor. Kerne	Depression, Angststörung, Schlafstörung, Schizophrenie, Lernen, Gedächtnis
5-HT-2B	2q36.3-q37.1	Phospholipase C (G <sub>q</sub> -Protein)	Cerebellum, Septum, Hypothalamus, Amygdala	Migräne, Essverhalten, Angststörungen
5-HT-2C (1C)	Xq24	Phospholipase C (G <sub>q</sub> -Protein)	Kortex, Plexus choroideus, Substantia nigra, Globus pallidus	Essstörungen
5-HT-3A	11q23.1-q23.2	Ligand-gesteuerter Ionenkanal	Area postrema, Kortex, Hippocampus	Chemo-/radiotherapie-induziertes Erbrechen, Dopaminsystem
5-HT-3B	11q23.1	Ligand-gesteuerter Ionenkanal		
5-HT-4	5q31-q33	Adenylatzyklase aktivierend (G <sub>s</sub> -Protein)	Striatum, Basalganglien, Nucl. acumbens	Neurodegenerative Erkrankungen, Inkontinenz

## Einleitung

5-HT-5A	7q36.1	Adenylatzyklase aktivierend (?)	Areale mit hoher Astrozyten- anzahl	Essverhalten, Depression, Angststörung, Gehirn- entwicklung
5-HT-5B	2q11-q13	Adenylatzyklase aktivierend (?)		
5-HT-6	1p35-p36	Adenylatzyklase aktivierend (G <sub>s</sub> -Protein)	Striatum, Kortex, Amygdala, Ncl. Acumbens, Hippocampus	Modulation des cholinergen Systems (kognitive Dysfunktion)
5-HT-7	10q23.3- 24.3	Adenylatzyklase aktivierend (G <sub>s</sub> -Protein)	Limbisches System, thalamo- kortikale Struktur	Affektive Störungen Glukokortikoid- stoffwechsel

Aufgrund der intrazellulären Wirkmechanismus werden weiterhin drei verschiedene Rezeptorfamilien bzw. -klassen beschrieben: die 5-HT-1-Rezeptorfamilie (5-HT-1A, -1D $\alpha$ , -1D $\beta$ , -1E und -1F), die inhibitorisch an die Adenylatzyklase gekoppelt ist; die 5-HT-2-Rezeptorfamilie (5-HT-2A, -2B und -2C), die die Phospholipase C stimuliert und zur Rezeptorfamilie, die die Adenylatzyklase stimulieren, werden die Rezeptoren 5-HT-4, -6 und -7 gezählt (Hoyer et al., 2002).

Der 5-HT-3-Rezeptor gehört zu den liganden-gesteuerten Ionenkanälen und die 5-HT-5A und -5B-Rezeptoren werden weder über die Adenylatzyklase noch über die Phospholipase C reguliert (Hoyer et al., 2002).

In folgendem Schema (Abb. 10) wird die aktuelle Einteilung der verschiedenen Subtypen und -familien mit entsprechender Signaltransduktion dargestellt.

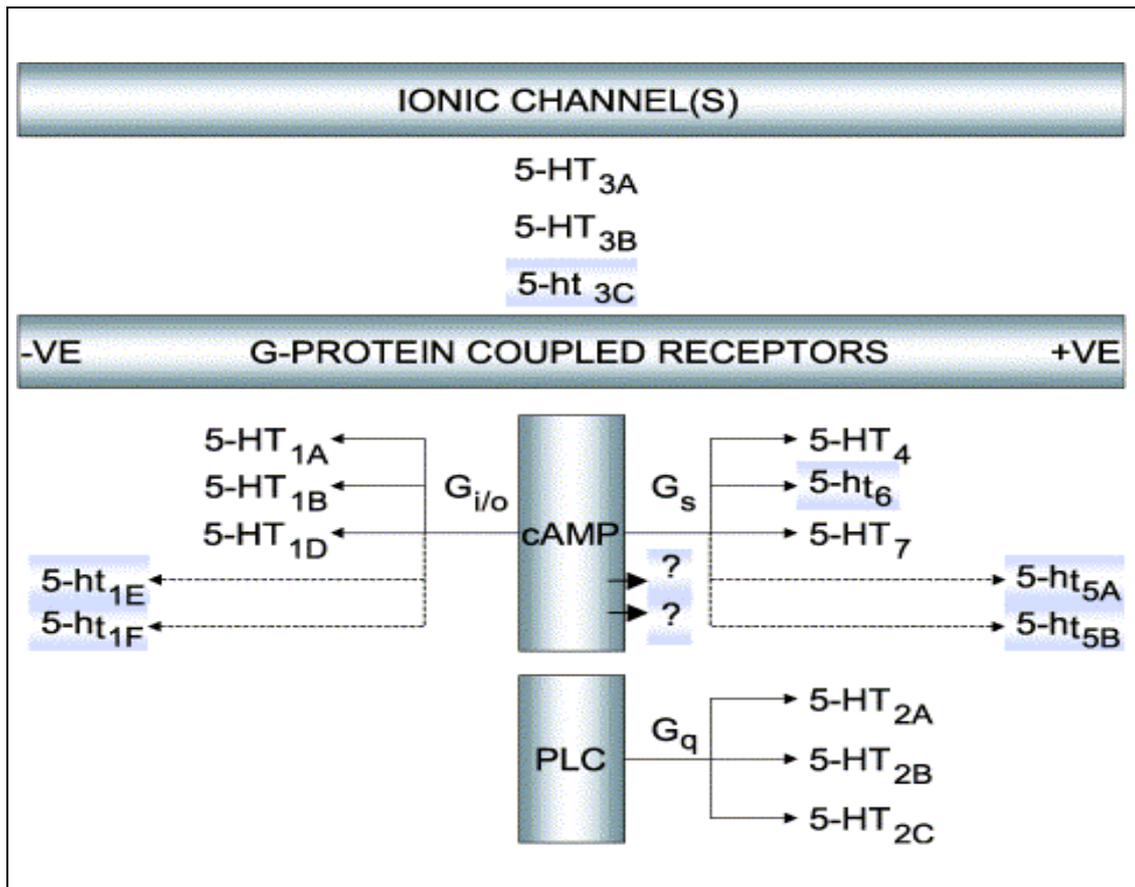


Abb. 10: Graphische Darstellung der aktuellen Klassifikation der Serotoninrezeptoren (5-HT) (Hoyer et al., 2002) [cAMP: Cyclo-Adenosinmonophosphat, PLC: Phospholipase C]

### 1.3.3. Die 5-HT-2-Rezeptorfamilie

Zu der Klasse der 5-HT-2-Rezeptoren gehören die Subtypen der 5-HT-2A-, 5-HT-2B- und 5-HT-2C-Rezeptoren. Sie agieren vornehmlich über die Stimulation der Phospholipase C durch das G-Protein und eines Anstieges des intrazellulären Calciumspiegels (Hoyer et al., 2002).

Der *5-HT-2A-Rezeptor* ist ein sowohl im zentralen als auch peripheren Nervensystem weit verbreiteter Rezeptor. Zudem scheint er eine Rolle in der Thrombozytenaggregation und Kapillarpermeabilität zu spielen. Er entspricht dem klassischen nach der früheren Nomenklatur benannten D-Rezeptor (Bradley et al., 1986). Hauptsächlich ist dieser Rezeptorsubtyp zentral im frontalen Cortex, dem Hippocampus, Claustrum, den olfactorischen Kernen und den Basalganglien vertreten (Blum & Noble, 1997). In

seiner Funktion konnte mittels Agonisten der Einfluß auf die Hormonsekretion und des Blutdruckes nachgewiesen werden. Zudem scheint er eine Rolle in der antipsychotischen Behandlung der Schizophrenie zu spielen (Hoyer et al., 2002). Bei anderen psychischen Erkrankungen wie der Depression, der Angststörung und Schlafstörungen wird seine Mitbeteiligung diskutiert (Naughton et al., 2000). Der Rezeptor ist auf dem Chromosom 13q14-q21 lokalisiert und sein Proteinprodukt besteht aus 471 Aminosäuren (Blum & Noble, 1997).

Der *5-HT-2B-Rezeptor* war der in diese Familie am spätesten eingeführte Rezeptor. Sein Hauptvorkommen im Gehirn ist hauptsächlich im Cerebellum, dem lateralen Septum, Hypothalamus und der medialen Amygdala, sowie zahlreichen extrazerebralen Strukturen (Duxon et al., 1997). Funktional spielen seine Liganden eine Rolle in der Migräneprophylaxe, sowie der Modulation des Essverhaltens und der Gefäßmuskulatur, sowie den Angststörungen (Hoyer et al., 2002). Der kodierende Genabschnitt ist auf Chromosom 2q36.6-2q37.1 lokalisiert und besteht aus 481 Aminosäuren (Blum & Noble, 1997).

Der *5-HT-2C-Rezeptor* war trotz seiner komplexen Exon-Intron-Struktur einer der ersten geklonten Rezeptoren seiner Familie. Sein Gen ist auf Chromosom Xq24 lokalisiert und kodiert ein Protein von 458 Aminosäuren (Blum & Noble, 1997). Seine Hauptverteilung beschränkt sich auf den Plexus choroideus, sowie in niedrigerer Dichte in der Substantia nigra, dem Globus pallidus, dem Kortex und der olfaktorischen Tuberkel (Naughton et al., 2000). Bezüglich seiner Funktionalität wird er durch seine bekannten Wirkungen wie Hypoaktivität und Hypophagie im Rahmen von Essstörungen diskutiert (Hoyer et al., 2002).

### **1.3.4. Genetische Variationen des 5-HT-2A-Rezeptorgens**

Wie bereits beschrieben ist das 5-HT-2A-Rezeptorgen auf dem Chromosom 13q14-q21 lokalisiert. Das Gen besteht aus drei Exons (proteinkodierender Abschnitt), welche durch zwei Introns getrennt werden (Chen et al., 1992). Es sind eine Reihe an Allelvarianten unterschiedlicher Polymorphismen des 5-HT-2A-Rezeptorgens beschrieben. Zu den bestuntersuchten zählen der -1438A/G-Polymorphismus und der

102T/C- Polymorphismus, die beide zu den SNPs gehören. Beide SNPs liegen in einem starken Kopplungsungleichgewicht (Linkage disequilibrium, LD) (Parsons et al., 2004). Es wurden eine Reihe von Assoziationen mit diesen beiden Allelvarianten, psychiatrischen Erkrankungen und phänotypischen Merkmalen entdeckt.

Der *-1438A/G SNP* liegt in der Promotorregion des Rezeptorgens, einer Region, welche eine regulatorische Funktion der Transkription ausübt und somit die Funktion eines Genabschnitts beeinflusst. In einer Studie konnte unter Berücksichtigung von Transkriptionsfaktoren eine signifikante Aktivitätssteigerung der Promotorregion bei Vorhandensein von Allel A gegenüber Allel G an diesem SNPs festgestellt werden (Parsons et al., 2004). Bezüglich psychiatrischer Erkrankungen konnte eine Assoziation des A-Allels mit Zwangsstörungen nachgewiesen werden (Walitza et al., 2002). In einer anderen Studie wurde das A-Allel eher als Einflussfaktor auf den Schweregrad denn als Risikofaktor dieser Störungen beschrieben (Tot et al., 2003). Weiterhin wird der *-1438A/G*-Polymorphismus mit anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie (Arranz et al., 1998), den saisonalen Affektstörungen (Enoch et al., 1999), der Alkoholabhängigkeit (Nakamura et al., 1999) und der Anorexia nervosa (Collier et al., 1997) in Verbindung gebracht. In einer anderen Studie konnte die Assoziation mit der Anorexie nicht reproduziert werden (Campbell et al., 1998). Jedoch wurde in einer Studie über die Assoziation des A-Allels mit niedrigerer Nahrungs- und Alkoholaufnahme in einer Gruppe von Übergewichtigen berichtet (Aubert et al., 2000).

Bezüglich des *102T/C SNP* konnte in mehreren Studien eine signifikante Assoziation mit dem C-Allel und Schizophrenie nachgewiesen werden (Williams et al., 1996). In einer anderen Studie konnte die Verknüpfung des T-Allels mit psychotischen Symptomen und anderen Symptomen wie Agitation und Aggression (Assal et al., 2004) beziehungsweise Depression (Holmes et al., 2003) in Zusammenhang mit der Alzheimer Erkrankung festgestellt werden.

Assoziationen anderer Polymorphismen wie die eines Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (MspI) mit Angststörungen (Inada et al., 2003), sowie weitere Allelvarianten des Rezeptorgens (T25N, I197V, A447V, H452Y) wurden beschrieben. Eine häufige genetische Variante des 5-HT-2A-Rezeptorgens, der H452Y-Polymorphismus, der einen Aminosäureaustausch (His zu Tyr) an Stelle 452

hervorruft, wird im Zusammenhang mit Gedächtnisleistung diskutiert (de Quervain et al., 2003).

Somit machen diese Entdeckungen aus vorausgehenden Studien das 5-HT-2A-Rezeptorgens zu einem interessanten Kandidatengen für weitere Studien bezüglich kognitiver Fähigkeiten.

## **1.4. Das Serotoninsystem und kognitive Fähigkeiten**

### **1.4.1. Das Serotoninsystem, Gedächtnis und Lernfähigkeit**

Die Erforschung des Serotoninsystems mit der Identifikation, Klassifikation und der Klonierung der unterschiedlichen Rezeptorsubtypen und deren Verteilung in den Hirnregionen, welche in Gedächtnis- und Lernprozessen eine Rolle spielen - wie beispielsweise Hippocampus, Amygdala und frontaler Kortex - spricht für eine entscheidende Beteiligung in Vorgängen des Lernens und von Gedächtnisfunktionen (Meneses, 1999; Buhot et al., 2000).

Der Einfluss ist von komplexer Natur, dennoch wurde versucht anhand von Studien mittels unterschiedlicher Agonisten beziehungsweise Antagonisten an den verschiedenen Rezeptorsubtypen deren Effekte an Lernprozessen wie Erwerb, Festigung und Beibehaltung von erworbenem Wissen zu spezifizieren. Die Ergebnisse verschiedener Studien sprechen dafür, dass vor allem die präsynaptischen 5-HT-1A-, 5-HT-1B-, 5-HT-2A/2C- und 5-HT-3-Rezeptoren, sowie die postsynaptischen 5-HT-2B/2C- und 5-HT-4-Rezeptoren entscheidend in diese Prozesse involviert sind (Meneses, 1999). Die unterschiedlichen Funktionen der Rezeptoren sprechen für eine komplexere Verkettung als die vereinfachten Formulierung, dass eine Aktivierung des Serotoninsystems eher einen hemmenden Einfluss auf die Lern- und Gedächtnisfähigkeit ausübt, wohingegen eine Reduzierung zur Steigerung der Fähigkeiten führt (Meneses, 1999).

Auch andere Studien sprechen für eine entscheidende Rolle des Serotoninsystems in kognitiven und Lernprozessen, auch wenn sie zum Teil kontroverse Ergebnisse ergaben.

Zum einen wurde in einigen Studien gezeigt, dass eine niedrige serotonerge Neurotransmission mit einer Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses einhergeht (Schmitt et al., 2000; Riedel et al., 1999). Park et al. (1994) sowie Rogers et al. (1999) beschrieben ebenfalls einen negativen Einfluss von niedrigen Serotoninkonzentrationen auf Lernprozesse.

Zum anderen wurde anderorts ein negativer Einfluss von hoher zerebraler Serotoninaktivität festgestellt. In der Studie von Luciana et al. (2001) beeinträchtigten hohe zerebralen Serotoninkonzentrationen Funktionen des Arbeitsgedächtnisses. In dieser Studie konnte bei 19 gesunden Probanden vor allem eine reduzierte Leistung in den kognitiven Untertests Zahlennachsprechen und „emotionales Arbeitsgedächtnis“ („affective working memory“) nachgewiesen werden.

Chamberlain et. al. konnte durch Hemmung der serotonergen Wiederaufnahme mittels eines selektiven SSRI deren Effekt auf probabilistische Lernprozesse aufweisen. Dabei beschrieb er die Serotoninwirkung als „inverted-U-function“: sowohl eine Über- als auch eine Unterfunktion des Serotoninsystems beeinträchtigt kognitive Fähigkeiten (Chamberlain et al., 2006).

Ebenfalls wird diskutiert, dass der Einfluss des serotonergen Systems in Bezug auf Lern- und Gedächtnisprozesse einen modulierenden, interaktiven Charakter bezüglich anderer Transmittersysteme besitzt. Dabei scheint vor allem der mediale frontale Kortex als neuroanatomische Schnittstelle eine Rolle zu spielen (Buhot et al., 2000).

### **1.4.2. Die Rolle des 5-HT-2A-Rezeptors in Gedächtnis- und Lernprozessen**

Obwohl über die einzelnen Rezeptorsubtypen und ihre genauen Funktionen wenig bekannt ist, kann man aus systematischen Datenkollektiven auf die modulierende Funktion des 5-HT-2A-Rezeptors auf die lokalen neuronalen Netzwerke im medialen frontalen Kortex und im Hippocampus schließen (Harvey, 2003). Von beiden Hirnarealen ist bekannt, dass sie vor allem in assoziativen Lernprozessen eine entscheidende Rolle spielen (Harvey, 2003). Zudem beeinflussen sie die lokale Freisetzung der Transmitter Acetylcholin und Glutamat im Hippocampus, was laut bisheriger Studien ebenso für eine Verbesserung und Potenzierung der Lernprozesse spricht (Harvey, 2003). Somit agiert der 5-HT-2A-Rezeptor sowohl postsynaptisch direkt an den kortikalen Pyramidenzellen, als auch an der präsynaptischen Membran als

Heterorezeptor an der Freisetzung der anderen Transmitter. Ebenfalls ist bekannt, dass die Rezeptordichte des 5-HT-2A-Rezeptors in diesen Arealen sehr hoch ist und stützt somit die Annahme einer entscheidenden Rolle in kognitiven und Gedächtnisprozessen (Williams et al., 2002).

In einer Studien mit selektiver Rezeptorblockade des 5-HT-2A-Rezeptors konnte ein negativer Einfluss auf das verbale und räumliche Kurzzeitgedächtnis gezeigt werden (Wingen et al., 2007). Passend dazu führte anderorts eine Aktivierung des Rezeptors zu einer Verbesserung des assoziativen Lernens (Harvey, 2003).

In anderen Studien wurden genetische Varianten des 5-HT-2A-Rezeptorgens und deren Einfluss auf Gedächtnis- und Lernprozesse untersucht.

De Quervain et al. (2003) testete in einer Assoziationsstudie den Polymorphismus mit einem Aminosäureaustausch an Stelle 452 (H452Y), bezüglich Gedächtnisleistungen. Verglichen mit der homozygoten His/His-Gruppe konnte bei der heterozygoten His/Tyr-Variante eine schlechtere Leistung des verbalen und figuralen Arbeitsgedächtnisses sowie des Langzeitgedächtnisses nachgewiesen werden (de Quervain et al., 2003). Papassotiropoulos et al. (2005) konnte bei einem größeren Kollektiv ebenfalls eine schlechtere Gedächtnisleistung in den gleichen kognitiven Tests („free recall“) bei den Teilnehmern mit dem Tyr452-Allel als mit der homozygoten His/His-Variante feststellen. Jedoch war in seiner Studie dieser Effekt altersabhängig und verlor sich bei seinen Probanden mit dem Alter.

Eine chinesische Studie zeigte bei dem T102C Polymorphismus des 5-HT-2A-Rezeptorgens ein schlechteres Ergebnis der heterozygoten Variante T/C im Vergleich zu den homozygoten Allelträger T/T und C/C im WCST, einem Test, der ein gutes Maß für die präfrontalen kognitiven Leistungen ist (Lane et al., 2008). Eine türkische Studie mit ähnlichem Studiendesign jedoch an Schizophrenie erkrankten Probanden hatte bereits ähnliche Ergebnisse erbracht (Üçok et al., 2007).

Die Studie von Reynolds et al. (2006) zeigte einen Einfluss des G-1438A Polymorphismus bezüglich Gedächtnisleistungen. Es konnte dargestellt werden, dass Personen mit der homozygote Variante mit dem G/G-Genotyp im Thurstone's Picture Memory-Test – einem Test, der das episodische Langzeitgedächtnis widerspiegelt – besser abschneidet als die heterozygote A/G-Variante und die homozygote A/A-

## Einleitung

Variante. Ebenfalls konnte ein unterschiedlicher Effekt der drei Varianten bezüglich der Alterungsprozesse und der damit verbundenen Veränderung der Gedächtnisleistungen zugunsten der G/G-Variante gezeigt werden (Reynolds et al., 2006).

Somit handelt es sich in vorliegender Arbeit mit der Wahl der genetischen Variante des 5-HT-2A-Rezeptorgens um die Untersuchung eines interessanten Kandidatengens bezüglich Kognitionen.

## 2. Zielsetzung

Es gilt heute als gesichert, dass Intelligenz oder der sogenannte g-Faktor eine Verhaltensdimension mit einer der höchsten Erblichkeiten ist und großen genetischen Einflüssen unterliegt. Dabei wird von einem polygenen Vererbungsmuster ausgegangen, das heißt, dass die allgemeine kognitive Fähigkeit als quantitative Dimension von multiplen Genen mit kleinen Effekten (QTL) beeinflusst wird.

Assoziationsstudien stellen eine sensitive Methode dar, auf molekulargenetischer Ebene solche sogenannten Kandidatengene zu überprüfen. Von besonderer Bedeutung für kognitive Fähigkeiten sind vor allem DNA-Varianten von Genabschnitten mit direkter funktioneller Auswirkung.

Das 5-HT-2A-Rezeptorgen, ein Subtyp der Serotoninrezeptoren, wurde in bisherigen Studien mit kognitiven Leistungen wie Lern- und Gedächtnisprozessen in Zusammenhang gebracht. In einigen Assoziationsstudien konnte eine Verknüpfung bekannter Polymorphismen dieses Rezeptorgens und unterschiedlichen kognitiven Leistungen gezeigt werden. So ergaben Untersuchungen des H452Y SNP eine bessere Leistung für den Genotyp His/His bezüglich des Arbeits- und des Langzeitgedächtnisses (de Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005). Die Untersuchung des T120C SNP konnte in zwei Studien eine schlechtere Leistung des heterozygoten Genotyps T/C bezüglich präfrontaler kognitiver Leistungen zeigen (Lane et al., 2008; Üçok et al., 2007).

Ziel dieser Arbeit ist es, Assoziationen zwischen dem G-1438A-Polymorphismus in der Promotorregion des 5-HT-2A-Rezeptors und möglichen Variationen der allgemeinen und speziellen kognitiven Fähigkeiten, erhoben mittels des HAWIE-R, in einem randomisierten gesunden Probandenkollektiv zu untersuchen.

### **3. Methoden und Material**

#### **3.1. Vorbedingungen der Studiendurchführung**

Die Studie wurde mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission durchgeführt. Alle Probanden wurden ausführlich über die Zielsetzung der Studie aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung über die anonymisierte Verwendung der erhobenen Daten und Blutproben.

#### **3.2. Auswahl der Studienteilnehmer**

Bei der Stichprobe handelte es sich um nach dem Zufallsprinzip ausgewählte Einwohner der Stadt München, deren Adressen über das Zentralverwaltungsreferat München bezogen wurden. In das Probandenkollektiv wurden nicht verwandte Personen deutscher Abstammung im Alter zwischen 18 und 80 Jahren ohne bekannte psychiatrische oder hirnorganische Erkrankungen aufgenommen.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte in einem mehrstufigem Verfahren.

Nach Erhalt einer positiven Rückantwort auf ein Einladungsschreiben mit Aufklärung über das Ziel der Studie, wurden die Personen telefonisch kontaktiert und in einem ersten Screening relevante psychiatrische oder das zentrale Nervensystem betreffende somatische Erkrankungen des Probanden selbst, sowie der Verwandten ersten Grades ausgeschlossen. Gab es keinen Anhalt für eine Erkrankung oder familiäre Belastung, wurde ein ausführlicherer Anamnesebogen zugeschickt. Dieser Bogen beinhaltete allgemeine Angaben zur Person, Daten zu aktuellen oder vergangenen sowohl psychiatrischen und neurologischen, als auch somatischen Erkrankungen, sowie zu Unfällen, Einnahmen von Medikamenten und Drogen der eigenen Person und der Verwandten ersten Grades. Nach Ausschluss aller das zentrale Nervensystem beeinflussenden Erkrankungen und Faktoren, wurde die Person zum klinischen Interview in die Psychiatrische Klinik eingeladen.

Mit Hilfe einer neurologischen Untersuchung und des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV, Achse I (SKID-I) für Psychische Störungen und Achse II

(SKID II) für Persönlichkeitsstörungen wurde nochmals das Fehlen einer psychischen oder neurologischen Diagnose sichergestellt.

### **3.3. Klinisches Interview**

#### **3.3.1. Ausschluss relevanter somatischer Erkrankungen**

Im Rahmen des klinischen Interviews wurde zum Ausschluss aktueller oder vergangener neurologischer Erkrankungen eine ausführliche Anamnese erhoben und eine neurologische Untersuchung durchgeführt. Alle Probanden mit somatischen Erkrankungen, die Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem haben könnten, wie Epilepsien, Enzephalitiden, Gehirntumoren, Schlaganfälle, Schädel-Hirn-Traumen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Mit Hilfe des Mini-Mental Status Tests, welcher bei allen Probanden im Alter von über 60 Jahren durchgeführt wurde, konnte das Fehlen dementieller Erkrankungen angenommen werden.

#### **3.3.2. Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen**

Um das Fehlen vergangener oder bestehender psychiatrischer Erkrankungen des Probanden sicherzustellen, wurde mit dem Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV, Achse I (SKID-I) für Psychische Störungen und Achse II (SKID-II) für Persönlichkeitsstörungen (Version 2/1996) gearbeitet.

Die Achse I (SKID-I) ist ein Verfahren zur Diagnostik psychopathologischer Störungen im Sinne einer Syndromdiagnose und die Achse II (SKID-II) dient der Erfassung von Persönlichkeitsstörungen, wie sie im Diagnostischen und Statistischen Manual für Psychische Störungen in seiner vierten Version für die jeweiligen Achsen definiert werden. Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV, Achse I (SKID-I) ist ein halbstrukturiertes Interview, mit dessen Hilfe man Störungen gemäß der Achse I erfassen kann. Die Achse I-Störungen sind symptomatologisch in die Sektionen A – J eingeteilt und zwar chronologisch in eine derzeitige Episode, d.h. den letzten Monat betreffend und Lebenszeitdiagnose, d.h. Symptome traten irgendwann im Verlauf des Lebens auf. In den zehn Sektionen werden krankheitsspezifische Symptome erfragt, die

über die SKID-Diagnosekodierung zur Diagnosefindung folgender psychopathologischer Störungen führen: Affektive Syndrome (A), Psychotische und assoziierte Symptome (B), Differentialdiagnose psychotischer Störungen (C), Differentialdiagnose affektiver Störungen (D), Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen (E), Angststörungen (F), Somatoforme Störungen (G), Essstörungen (H), Anpassungsstörung – derzeit (I), Optionale Störungen (J). Da angenommen werden konnte, dass es sich bei den Probanden um nicht-symptomatische Personen handelt, wurden zunächst nur die zu Beginn des Testheftes aufgeführten Screening-Fragen gestellt. Erst wenn bei diesen Fragen eine positiv beantwortet wurde oder die Antwort unklar erschien, wurde dem Testleitfaden zufolge zum sicheren Ausschluss auf den Fragenkatalog zur jeweiligen Störung eingegangen.

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV, Achse II (SKID II) ist ebenfalls ein halbstrukturiertes Interview, das zur Erfassung von Kriterien folgender 12 Persönlichkeitsstörungen dient: Selbstunsichere, Dependente, Zwanghafte, Negativistische, Depressive, Paranoide, Schizotypische, Schizoide, Histrionische, Narzistische, Borderline und Antisoziale. Wenn Merkmale von mehr als einer spezifischen Persönlichkeitsstörung vorliegen, jedoch die Mindestanzahl an Kriterien zur Feststellung einer Persönlichkeitsstörung nicht erfüllt ist, kann die Diagnose der Persönlichkeitsstörung NNB (nicht näher bezeichnet) in Betracht bezogen werden. Der SKID-II sollte möglichst in Kombination mit dem SKID-I durchgeführt werden, um symptomatische Störungen besser von Persönlichkeitseigenschaften differenzieren zu können. Im Gegensatz zur Achse I wurde bei allen Probanden die Achse II vollständig durchgeführt.

Die Testhefte sind dreispaltig aufgebaut. Die linke Spalte enthält die ausformulierten Fragen, die dem Probanden wortgetreu gestellt werden. In der Mitte befinden sich die jeweiligen DSM-IV- Kriterien, deren Zutreffen oder Nicht-Zutreffen klinisch gewichtet beurteilt werden soll. Die rechte Spalte ist die Kodierungsspalte, mit der die Antwort des Probanden klinisch gewichtet festgehalten wird, d.h. die Kodierung gibt den Gesamteindruck des Interviewers wieder und stimmt nicht immer mit der Antwort des Befragten überein.

### **3.3.3. Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen Verwandter ersten Grades**

Das Fehlen vergangener oder bestehender psychiatrischer Erkrankungen in der Familie wurde mit dem FHAM (Family History Assessment Module) sichergestellt. Mittels dieses Moduls werden affektive Syndrome, psychotische Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen sowie die antisoziale Persönlichkeitsstörung im Familienkreis ermittelt. Alle Personen mit diesbezüglich betroffenen Verwandten ersten Grades wurden aus der Studie ausgeschlossen.

## **3.4. HAWIE-R – Hamburg-Wechsler Intelligenztest**

### **3.4.1. Inhalte des HAWIE-R**

Der Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 ist das in der klinischen Praxis und Forschung mit am häufigsten benutzte Testverfahren zur Intelligenzdiagnostik.

Wechsler definiert die Intelligenz als „ein hypothetisches Konstrukt“, „die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zielgerichtet zu handeln, rational zu denken und sich wirkungsvoll mit seiner Umwelt auseinanderzusetzen“ (Wechsler, 1956). Nach dieser Definition besteht die Intelligenz aus Elementen oder Fähigkeiten, die qualitativ unterscheidbar sind. Dementsprechend besitzt der HAWIE-R voneinander möglichst unterschiedliche Aufgabentypen, die in 11 Untertests gegliedert sind. Fünf der Untertests lassen sich in einen überwiegend sprachlich-theoretischen Verbalteil und die übrigen sechs in einen praktisch orientierten Handlungsteil zusammenfassen (siehe Tab. 4).

Demzufolge liefert der Test einen Verbal-IQ, einen Handlungs-IQ und einen Gesamt-IQ.

**Tab. 4: Untertests des HAWIE-R**

<b>VERBALTEIL</b>	<b>HANDLUNGSTEIL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Allgemeines Wissen</li> <li>· Zahlennachsprechen</li> <li>· Wortschatz-Test</li> <li>· Rechnerisches Denken</li> <li>· Allgemeines Verständnis</li> <li>· Gemeinsamkeitenfinden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Bilderergänzen</li> <li>· Bilderordnen</li> <li>· Mosaik-Test</li> <li>· Figurenlegen</li> <li>· Zahlen-Symbol-Test</li> </ul>

### 3.4.2. Entwicklung des HAWIE-R

Nach Wechslers Definition ist intelligentes Verhalten eine individualspezifische Kombination verschiedener qualitativ unterscheidbarer Fähigkeiten. Somit entwickelte er unterschiedliche Skalen zu deren Messung. Im Jahre 1939 veröffentlichte er mit der Wechsler-Bellevue-Intelligence-Scale die erste Fassung. Skalen zur Messung der Intelligenz Erwachsener liegen in den USA inzwischen in ihrer dritten Version vor; im Jahre 1955 folgte die Wechsler-Adult-Intelligence-Scale (WAIS) und 1981 deren Revision WAIS-R. Die verschiedenen Testversionen unterscheiden sich zwar in den Aufgabeninhalten, jedoch nicht nach Skalentypen. Die deutsche Fassung, der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) mit seinen 11 Skalen wurde von Hardesty und Lauber (1956) unmittelbar nach Erscheinen der WAIS veröffentlicht. Die im Jahre 1991 vorgelegte Revision des HAWIE (HAWIE-R) orientiert sich hinsichtlich der Aufgabeninhalte stärker an der amerikanischen revidierten WAIS-R als an seiner ursprünglichen deutschen Fassung.

### 3.4.3. Aufbau des HAWIE-R und die inhaltliche Bedeutung der Skalen

Der HAWIE-R für Erwachsene Revision 1991 besteht aus 11 Untertests, die sich in einen Verbalteil und einen Handlungsteil zusammenfassen lassen. Der Verbal-IQ spiegelt dabei eher die theoretischen und sprachlichen Kenntnisse wider, während der Handlungs-IQ die handlungsorientierten, praktischen Aspekte der Intelligenz erfasst.

Das *Allgemeine Wissen* überprüft dasjenige Wissen, „das sich ein Durchschnittsmensch mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten selbst aneignen kann“ (Matarazzo,1982).

Trotz Abhängigkeit von Bildung und kulturellen Einflüssen, ist dieser Test ein guter Indikator für intellektuelle Kapazitäten, da das allgemeine Wissensniveau die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt widerspiegelt (Wechsler, 1939).

Der Untertest *Zahlennachsprechen*, sowohl vorwärts als auch rückwärts, scheint für das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Jedoch ist er ein gutes Maß für die Funktionsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses. Bei dem Teil Zahlennachsprechen rückwärts sind zudem Prozesse, welche die Informationsgeschwindigkeit beeinflussen gefordert und somit sensibel, um kognitive Ausfälle in diesem Bereich und Alterungsprozesse zu messen (Wilde et al., 2004).

Der *Wortschatztest* gilt als exzellentes Maß der allgemeinen Intelligenz (Matarazzo, 1982), da es, weitgehend unabhängig vom Lebensalter, ein gutes Maß für die Lernfähigkeit und verbale Informationsbreite darstellt.

Das *Rechnerische Denken* repräsentiert nach Wechsler (1939) die geistige Beweglichkeit und ist nach Matarazzo (1982) ein gutes allgemeines Intelligenzmaß. Nach Rapaport (1953) erfasst es eher das Konzentrationsvermögen.

Der Untertest *Allgemeines Verständnis* ist im Allgemeinen dazu geeignet, den „gesunden Menschenverstand“ zu prüfen. Insbesondere beurteilt er die generelle Fähigkeit, Erfahrungen zu verwerten (Matarazzo, 1982). Nach Wechsler (1939) werden auch die Fähigkeit zum logischen Denken, sowie in Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen zu denken und das praktische Urteilvermögen erfasst.

Dem *Gemeinsamkeitenfinden* misst Wechsler große Bedeutung zu, da es neben quantitativen auch qualitative Aussagen zulässt. Es gewährt Einsicht in die logische Struktur der Denkprozesse (Wechsler, 1939; Matarazzo, 1982) und erlaubt die Abgrenzung wesentlicher von oberflächlichen Denkprozessen. Außerdem prüft es das allgemeine Abstraktionsvermögen.

Das *Bilderergänzen* erfasst im weitesten Sinne die Fähigkeit, zwischen wichtigen und unwichtigen Details bei visuellen Vorlagen zu unterscheiden (Wechsler, 1939). Nach Matarazzo (1982) werden die der Wahrnehmung und der Begriffsbildung

zugrundliegenden Fähigkeiten und die Fähigkeit zur Identifikation bekannter Gegenstände gemessen. Zimmerman et al. (1973) spricht von der Fähigkeit der Realitätswahrnehmung und Cohen (1952) von der Wahrnehmungsgenauigkeit und Fähigkeit im Umgang mit Mehrdeutigkeit.

Das *Bilderordnen* erfasst die Fähigkeit, Gesamtsituationen zu verstehen und die Einzelaspekte hinsichtlich ihrer Bedeutung richtig einzuschätzen (Wechsler, 1939). Außer dem Erfassen und Bewältigen komplexer Situationen misst der Test gleichzeitig Aspekte der sozialen Intelligenz (Matarazzo, 1982).

Der *Mosaiktest* ist ein ausgezeichnetes Maß der allgemeinen Intelligenz, das neben der quantitativen auch eine qualitative Auswertung, d.h. die Beobachtung und Bewertung der Lösungsstrategie, ermöglicht (Wechsler, 1939). Nach Matarazzo (1982) wird die Fähigkeit erfasst, Formen wahrzunehmen, sie zu analysieren und das Ganze in seine Komponenten zu zerlegen.

Das *Figurenlegen* demonstriert die Vertrautheit mit Formen und die Fähigkeit, Relationen zwischen Teil und Ganzem herzustellen (Matarazzo, 1982). Trotz methodischer Bedenken von Wechsler und schlechter Differenzierung in den höheren Intelligenzbereichen, wurde dieser Untertest in die Testbatterie aufgenommen, da er gute qualitative Hinweise auf den Arbeitsstil gibt (Wechsler, 1939).

Der *Zahlen-Symbol-Test* erfasst die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit und ist ein gutes Maß für das Konzentrationsvermögen und die geistige Leistungsfähigkeit (Wechsler, 1939), jedoch ist dieser stark altersabhängig. Andere Autoren wie Burik (1950), Murstein und Leipold (1961) fanden eher engere Zusammenhänge zur motorischen Geschwindigkeit.

Im folgenden werden die Untertests mit Testbeispiel und geprüfter Fähigkeiten nochmals in Kurzform aufgeführt (Tab. 5).

Tab. 5: Geprüfte Fähigkeiten im HAWIE-R

Untertests des HAWIE-R	Geprüfte Funktionen	Beispiele der Testfragen
<b>VERBALTEIL</b>		
<b>Allgemeines Wissen</b>	Allgemeinbildung, Interesse an der Umwelt	„Wer wählt bei uns den Bundeskanzler?“
<b>Zahlennachsprechen</b> <b>- vorwärts</b>	Kurzzeitgedächtnis, Konzentrationsfähigkeit, Arbeitsgedächtnis	„Ich werde jetzt einige Zahlen sagen. Hören Sie bitte aufmerksam zu und wiederholen Sie diese richtig, wenn ich fertig bin: 5 – 8 – 2...“
<b>- rückwärts</b>	Lernfähigkeit, Informationsgeschwindigkeit	„Ich werde Ihnen jetzt einige weitere Zahlen vorsprechen; wenn ich aber diesmal aufhöre, dann wiederholen Sie diese bitte rückwärts. Z.B. wenn ich sage 7 – 1 – 9, sagen Sie?“
<b>Wortschatz-Test</b>	verbale Informationsbreite, Lernfähigkeit	„Was ist ein Apfel? Ein Geoid?“
<b>Rechnerisches Denken (ZP)</b>	Rechenfähigkeit, logisches Denken, Aufmerksamkeit, Konzentration	„Ein Apfel kostet 25 Pfennige. Wieviel muß man für 6 Äpfel bezahlen?“
<b>Allgemeines Verständnis</b>	Logisches Denken, Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge erkennen, Verständnis sozialer und ethischer Normen	„Warum müssen viele Nahrungsmittel gekocht werden?“
<b>Gemeinsamkeitenfinden</b>	assoziatives Denken, verbale Abstraktionsfähigkeit, Konzeptbildung	„Was ist das Gemeinsame bei einer Apfelsine und einer Banane?“
<b>HANDLUNGSTEIL</b>		
<b>Bilderergänzen (ZB)</b>	perzeptuelle Diskriminationsfähigkeit, Wahrnehmungsgenauigkeit	Ein wichtiges fehlendes Detail einfacher Bilder soll benannt werden
<b>Bilderordnen (ZP)</b>	visuelle Wahrnehmung, Wahrnehmung und Herstellen von sozialen Bezügen	Bilder müssen zu einer sinnvollen Geschichte zusammengelegt werden
<b>Mosaik-Test (ZP)</b>	logisches Denken, Herstellen räumlicher Beziehungen, analytisch-synthetische Fähigkeiten	Geometrische Figurationen sollen nach einer gezeichneten Vorlage nachgelegt werden
<b>Figurenlegen (ZP)</b>	visuell-analytische Fähigkeiten	Zerschnittene Figuren müssen ohne Vorlage nachgelegt werden
<b>Zahlen-Symbol-Test (ZB/ZP)</b>	Erlernen ungewohnter Aufgaben, visu-motorische Geschicklichkeit, Konzentrationsvermögen und geistige Leistungsfähigkeit	Symbole müssen unter Zeitbegrenzung Zahlen zugeordnet werden

ZP = Bewertung mit zusätzlichen Zeitpunkten bzw. Punkten mit Zeitbonus

ZB = Zeitbegrenzung

Im Gegensatz zu den meisten gebräuchlichen Intelligenztests sind die Aufgaben nicht nach dem Mehrfach-Auswahl-Prinzip mit vorgegebenen Antwortalternativen bzw. dem Multiple-Choice-Prinzip formuliert. Der Verzicht geht zwar zu Lasten der Auswertungsobjektivität, hat jedoch den Vorteil, dass das Lösungsverhalten des Probanden genau beobachtet werden kann. Aus diesem Grund mussten die an der Studie teilnehmenden Testleiter mit dem Material gut vertraut sein, um sich uneingeschränkt auf den Probanden konzentrieren zu können. Für die Testdurchführung wird eine Zeitspanne von etwa 60 bis 90 Minuten benötigt.

### **3.4.4. Anwendung des HAWIE-R**

Der HAWIE-R wurde in erster Linie für die klinisch-psychologische Diagnostik entwickelt und ist das in der klinischen Praxis und Forschung mit am häufigsten benutzte Testverfahren zur Intelligenzdiagnostik. Der Test wurde für die Altersgruppen von 16 bis 74 Jahren konzipiert und eignet sich eher für die Untersuchung von Defizienzen als für die Prüfung von Hochbegabten. Demnach differenziert er zufriedenstellend bis zu zwei Standardabweichungen über dem Erwartungswert von 100 IQ-Punkten, d.h. bis zu 130 Punkten, und bis zu drei Standardabweichungen unter dem Erwartungswert, also bis zu einem IQ von 55 Punkten.

### **3.4.5. Auswertung und Interpretation des HAWIE-R**

Zunächst wird für jeden Untertest die Gesamtzahl der Punkte berechnet, die der Proband in den einzelnen Items erzielt hat. Diese Punktzahl wird als Rohwert bezeichnet. Um die Leistungen in den verschiedenen Untertests vergleichbar zu machen, können diese Rohwerte in unterschiedliche Wertpunkte transformiert werden. Bei den Wertpunkten handelt es sich um Abweichungswerte von den Erwartungswerten einer definierten Referenzgruppe, wie z.B. einer Altersnorm, Probanden mit oder ohne Abitur. Für die hier durchgeführte Bestimmung des IQ wurden die „Wertpunkte A“ benutzt. Bei diesen handelt es sich um Abweichungswerte von den Erwartungswerten der Altersgruppe 20-30 Jahre. Wechsler begründete diese Maßnahme damit, dass die geistige Entwicklung in diesem Zeitraum ihr Maximum erreiche und relativ konstant bleibe. Die den Rohpunkten entsprechenden Wertpunkte können direkt der

Umrechnungstabelle auf dem Deckblatt des Protokollbogens entnommen werden. Durch Ankreuzen der Rohwerte in der Wertpunkttabelle auf dem Deckblatt des Protokollbogens ergibt sich auch das Testprofil des Probanden. Die Wertpunktskala hat einen Mittelwert von 10 Punkten und eine Standardabweichung von 3 Punkten. Die Wertpunkte wiederum werden für jede Altersgruppe, insgesamt neun zwischen 16 und 74 Jahren, gesondert in entsprechende IQ-Werte umgerechnet. Nachdem die Rohwerte der einzelnen Untertests nun in Wertpunkte transformiert wurden, werden zunächst drei Wertpunktsummen gebildet: die Summe der Verbaltests, die Summe der Handlungstests und die Summe aller 11 Untertests zusammen. In den entsprechenden altersspezifischen Tabellen wird jeweils für diese Wertpunktsummen der äquivalente Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ abgelesen. Die Gesamt-IQ-Skala hat in jeder Altersgruppe einen Mittelwert von 100 Punkten und eine Standardabweichung von 15 Punkten. Außer der Bestimmung des Verbal-IQ und Handlungs-IQ, die voneinander unabhängig erhoben werden können, erlaubt der HAWIE-R auch die Beurteilung der Untertests unter anderen Aspekten, indem jeweils Untertestgruppen nach verschiedenen anderen Kriterien gebündelt und dann miteinander verglichen werden, wie z.B. sprachunabhängige versus sprachabhängige oder zeitbegrenzte und nicht-zeitbegrenzte Untertests.

### **3.5. Genotypisierung des Serotoninrezeptorgens (5-HT-2A)**

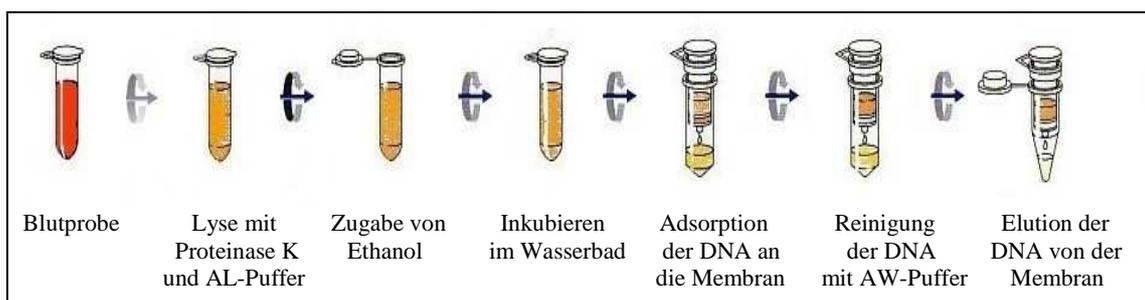
#### **3.5.1. DNA-Extraktion aus peripherem Blut**

Von allen Probanden wurden je vier EDTA-Blut Röhrchen à 7,5 ml venös abgenommen. Die Proben wurden zur Gewährleistung der Anonymität kodiert und bei – 80 °C konserviert. Die Extraktion der DNA erfolgte mittels eines Kits der Firma Quiagen (QIAamp DNA Blood Maxi Kit) gemäß der gegebenen Anleitung (Quiagen 2001). Zur Bearbeitung wurden die tiefgefrorenen Blutproben zunächst bei Raumtemperatur aufgetaut und danach jeweils 5-10 ml Blut in Zentrifugenröhrchen pipettiert. Das Blut wurde mit 500 µl Proteinase K versetzt, um die Leukozyten zu lysieren und die Nukleinsäuren freizusetzen. Die Proteinase K verdaut und degradiert die denaturierten Proteine zu kleineren Fragmenten und erleichtert somit deren Trennung von der DNA.

Zu dieser Lösung wurde anschließend 12 ml AL-Puffer (Guanidin-HCl) zugegeben. Außer der Schaffung eines optimalen pH-Werts für die Proteinase K, entzieht der AL-Puffer der DNA zur späteren Bindung an die Silikagel-Säule die Hydrathülle. Der gesamte Inhalt des Röhrchens wurde nun für 2 Minuten auf dem Vortexer zur vollständigen Zellyse durchmischt und anschließend in einem Wasserbad bei 70 °C unter gleichzeitigem Schütteln für 30 Minuten inkubiert, um somit einen maximalen DNA-Ertrag zu erhalten.

Zur Fällung und Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran wurde den Proben 10 ml Ethanol (96-100%) zugeführt und für 2 Minuten auf dem Vortexer vermischt. Anschließend wurde der Inhalt auf die Silikamembran gegeben und in 3 Durchläufen für jeweils 3 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert. Mit diesem Vorgang wird die DNA an die Membran gebunden, während die RNA und Nukleinsäure-bindenden Proteine aufgrund der Salz- und pH-Bedingungen ungebunden bleiben. Zur Entfernung von Verunreinigungen durch RNA- und Proteinpartikel wurde die Säule mit 5 ml Waschpuffer AW1 (Guanidin-HCl) gewaschen und danach die Guanidiniumsalze mittels 5 ml ethanolhaltigem Waschpuffer AW2 entfernt.

Die DNA-Lösung wurde unter Zugabe von 2 x 1 ml AE-Puffer (TRIS-Puffer, pH > 9,0) eluiert. Die DNA-haltige Membran wurde dazu für 5 Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert. Mittels des basischen AE-Puffer ließ sich so die zuvor unter saurem Milieu gebundene DNA von der Silikasäule lösen (siehe Abb. 11).



**Abb. 11: DNA-Extraktion gemäß der Anleitung des QIAamp DNA Blood Maxi Kit (QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbook, 2001)**

### **3.5.2. Konzentrationsbestimmung der DNA**

Die photometrische Konzentrations- und Reinheitsbestimmung der isolierten DNA-Lösung wurde mittels der Ultraviolettabsorptionsspektrometrie durchgeführt, da die Menge der von der DNA-Lösung absorbierten ultravioletten Strahlung (UV) direkt proportional zu ihrem DNA-Gehalt ist. Das Gerät (Photometer Genequant® der Firma Pharmacia Biotech) wurde hierfür zuerst mit einer Lösung aus 95 µl Aqua bidest. und 5 µl AE-Puffer geeicht und dann die Konzentration der im Verhältnis 1:20 in Quarzglasküvetten verdünnten DNA (5 µl DNA-Lösung + 95 µl Aqua bidest.) gemessen. Das Absorptionsmaximum für Nucleinsäuren liegt bei einer Wellenlänge von 260 nm ( $A_{260}$ ) und dieser Absorptionswert entspricht bei erfülltem Reinheitskriterium einer Konzentration von 50 µg/ml doppelsträngiger DNA.

### **3.5.3. PCR – Polymerase-Kettenreaktion**

Die PCR (engl. polymerase chain reaction) ist eine Methode zur Amplifikation spezifischer DNA-Sequenzen. Sie kopiert die amplifizierte Zielsequenz der natürlichen Zelle und ist im Stande große Mengen genetischen Materials eines bestimmten Genomabschnitts zu liefern. Das Originalprotokoll wurde von der Firma Cetus entworfen und 1985 von Saiki et al. im Science veröffentlicht, jedoch gibt es aufgrund der großen Vielfalt von Anwendungsmöglichkeiten kein uneingeschränktes Allgemeinprotokoll. Jeder Versuchsansatz verlangt nach speziell dafür abgestimmte PCR-Bedingungen.

Im Reaktionsansatz müssen folgende Komponenten enthalten sein: das genetische Material, von dem man eine bestimmte Sequenz vervielfältigen möchte, eine DNA-Polymerase, die den neuen DNA-Strang an der vorhandenen Nucleinsäure-Matrize entlang vervielfältigt und Oligonucleotidprimer, die mit dem Matrizenstrang hybridisieren und der Polymerase als Starter dient. Ausserdem sind Desoxynucleotide als „Bausteine“ und ein geeignetes Puffersystem notwendig.

Die gesamte Reaktion beruht auf drei Teilschritten mit unterschiedlichen Temperatureinstellungen, die zyklisch wiederholt werden. Beim ersten Denaturierungsschritt werden die beiden DNA-Doppelstränge bei ca. 95 °C in Einzelstränge aufgeschmolzen. Der zweite Schritt, das sog. Annealing (bei ca. 50 °C) führt zur

Hybridisierung der Primer mit den beiden DNA-Matrizensträngen und dient im dritten Schritt, der Elongation (bei ca. 70 °C), der DNA-Polymerase als Startermolekül zum Kopieren der beiden Stränge (siehe Abb. 12).

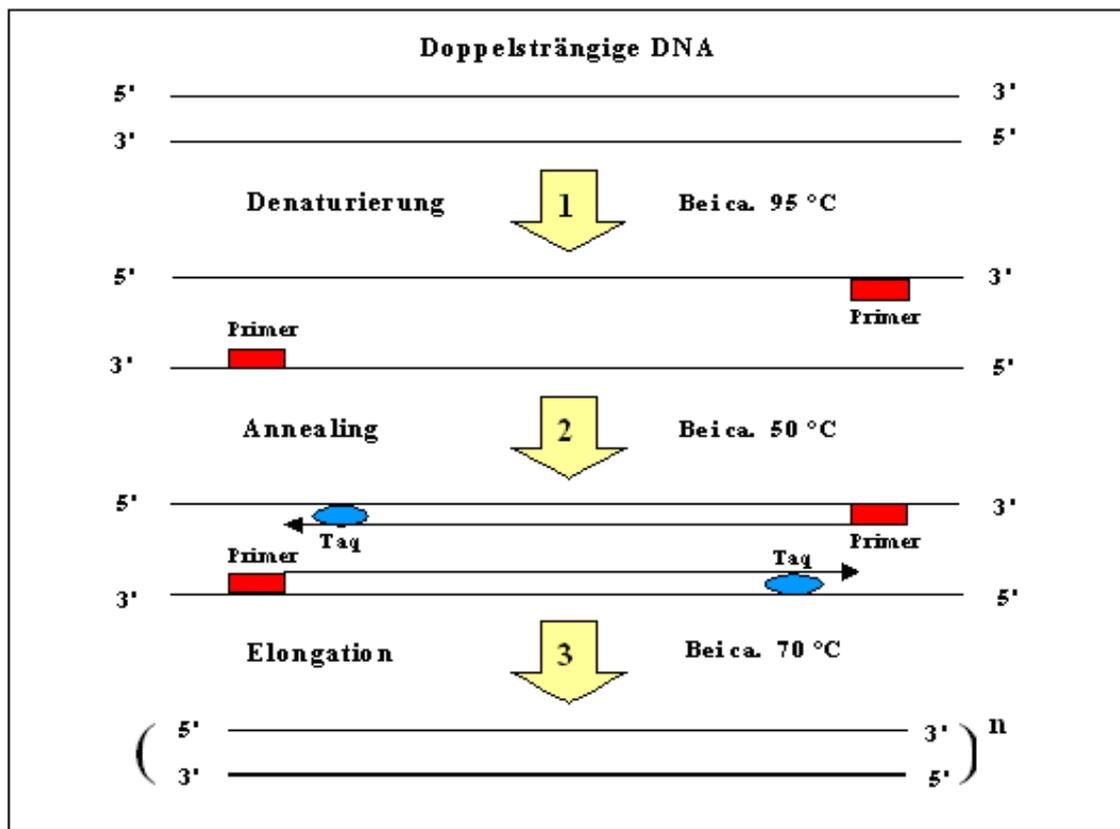


Abb. 12: Grundprinzip der Polymerasekettenreaktion (PCR) mit den drei Teilschritten

Zur Bestimmung der Allel- und Genotypfrequenz des Polymorphismus G-1438A SNPs (rs6311) des Serotoninrezeptorgens (5-HT-2A) wurden die Primer 5'-AAG CTG CAA GGT AGC AAC AGC- 3'(vorwärts) und 5'-AAC CAA CTT ATT TCC TAC CAC- 3'(rückwärts) eingesetzt. In einem Endvolumen von 50 µl Reaktionsansatz waren jeweils 0.2 µM der beiden Primer, 200 nmol genomische DNA, 0.4 mM dNTP (Desoxynucleotide) und 1 U Taq Polymerase (Life Technologies) enthalten. Außerdem waren 15 mM Ammoniumsulfat, 60 mM Tris-HCl (pH 8.5) und 3.5 mM MgCl<sub>2</sub> (Ionenkonzentration) zusätzlich als optimierende Reaktionskomponenten enthalten. Die Amplifikation der 467 bp (Basenpaare) langen Genomsequenz des 5-HT-2A-Gens erfolgte in 39 PCR Zyklen bei denen die Temperaturoptima für die drei Teilschritte folgendermaßen eingestellt waren: der erste Denaturierungsschritt (I) erfolgte bei 95 °C

für 5 Minuten, die Denaturierung (II) bei 94 °C für 30 Sekunden, das Annealing bei 61 °C für 30 Sekunden und die Elongation bei 72 °C für 30 Sekunden. Eine abschließende Extension erfolgte bei 72 °C für 5 Minuten. In der folgenden Tabelle (Tab. 6) werden die PCR-Reaktionsparameter nochmals im Überblick dargestellt.

**Tab. 6: Die PCR-Reaktionsparameter im Überblick**

<b>50 µl Reaktionsansatz enthalten:</b>	
genomische DNA	200 nmol
Primer	
5'-AAG CTG CAA GGT AGC AAC AGC- 3' (→)	0.2 µM
5'-AAC CAA CTT ATT TCC TAC CAC- 3' (←)	0.2 µM
dNTP (Desoxynucleotide)	0.4 mM
Taq Polymerase (Life Technologies)	1 U
Ammoniumsulfat	15 mM
Tris-HCl	60 mM
MgCl <sub>2</sub>	3.5 mM
pH	8.5
<b>Reaktionsbedingungen:</b>	
Denaturierung I	95 °C (5 min)
Denaturierung II	94 °C (30 sec)
Annealing	61 °C (30 sec)
Polymerisation	72 °C (30 sec)
abschließende Extension	72 °C (5 min)
Zyklenzahl	39

Die folgende Abbildung veranschaulicht die amplifizierte Zielsequenz der PCR in der Promoterregion des 5-HT-2A-Serotoninrezeptorgens (siehe Abb. 13).

28451236	<u><b>AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC</b></u> CAGGAGGGCGGACCAAACAGGCTTTTTCTTCTCCCTCTT
28451296	TTTGCTACATATTAATATTGGGAAGTTTTCTTTGCTTTTGAGAGAAACTGGAGAAATGG
28451356	CTTTTGTGCAGATTCCCATTAAGGTAGGTAAGTGGCACTGTGGTAATTTTTTAGGCTGA
28451416	AGGGTGAAGAGAGAACATAAATAAGGCTAGAAAACAGTATGTCCTCGGAGTGCTGTGAGT
28451476	GTC[C/T]GGCACTTCCATCCAAAGCCAACAGTGTTTGTGTCCAGAGTGGAATTACTGAC
28451532	ATTGGCCACATAGGCTCAGGGTGGCTAGGCACGTCTGTGGTGATAACTCTGATAAACTAT
28451592	TAGCACTATTTTTATTTAATAGATACACCATTGAACTGGCTTATTTTCTTCAGCAGAAAT
28451652	ATGCCACCCAGATATTATTCAAACCTCACAT <b><u>GTGGTAGGAAATAAGTTGG</u></b> (28451702)

**Abb. 13: Die amplifizierte Zielsequenz des 5-HT-2A-Serotoninrezeptorgens (Die Produktgröße der amplifizierten Zielsequenz beträgt 467 bp: 28451236–28451702; grau unterlegt: der untersuchte Basenaustauschpolymorphismus; fett gedruckte, unterstrichene Sequenzen: verwendete Primer)**

### 3.5.4. Restriktionsverdau

Es wurden 25 µl des PCR-Produkts mit dem Enzym, 20 U Msp I (New England Biolabs), Puffer und Aqua dest. für eine Nacht bei 37 °C inkubiert, bzw. verdaut. Findet sich an Position –1438 das Desoxynucleotid Guanin (G), erkennt es die Schnittstelle und spaltet das 469 bp lange PCR-Produkt in die zwei DNA-Fragmente von 225 bp und 244 bp Länge, während bei einem Adenin (A) an dieser Position das PCR-Produkt intakt bleibt (siehe Tab. 7).

**Tab. 7: Restriktionsverdau mit Msp I mit allelspezifischen Fragmentlängen**

<b>Restriktionsansatz (5'-C↓CGG-3')</b>	
PCR-Produkt	25 µl
NEB 2 (Puffer 10x)	4 µl
Msp I	20 U
Aqua dest.	40 µl
<b>PCR-Fragmente nach Verdau mit 20 U Msp I:</b>	
Adenin (A) → 1 Bande	469 bp
Guanin (G) → 2 Banden	225 bp
	244 bp

### 3.5.5. Gelelektrophorese

Die Fragmente wurden auf einem ethidiumbromidhaltigen 2%igen Agarosegel analysiert und mittels UV-Licht sichtbar gemacht. Aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts und der dadurch bedingten unterschiedlichen Laufgeschwindigkeit der Fragmente im Gel unter einer elektrischen Spannung von 80 V und einer Laufzeit von 45 Minuten, konnten die drei Fragmente von 225 bp, 244 bp und 469 bp voneinander getrennt und unter UV-Licht mittels des „Eagle-Eye“-Geräts (Stratagene) dargestellt werden (Abb. 14).



**Abb. 14:** Die auf Agarosegel dargestellte Banden des G-1438A-Polymorphismus des 5-HT-2A-Serotonin-rezeptorgens nach Restriktionsverdau mit Msp I

Damit ergeben sich folgende Bandenmuster für die möglichen Genotypen: Homozygotie für Adenin (A/A) ergab eine Bande von 469 bp, Homozygotie für Guanin (G/G) ergab zwei Banden von 244 bp und 225 bp und Heterozygotie für die beiden Allele (A/G) ergab drei Banden mit den Längen von 469 bp, 244 bp und 225 bp.

### 3.6. Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Allel- und Genotypverteilungen wurde mit Hilfe der SPSS 11.0 Software (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, 2001) durchgeführt.

Mit Hilfe von t-Test und  $\chi^2$ -Tests wurden mögliche Unterschiede der Genotypen bezüglich der soziodemographischen Variablen untersucht. Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht der Genotypen wurde mittels des zweiseitigen  $\chi^2$ -Test geprüft.

Bezüglich der Testergebnisse im HAWIE-R wurden zunächst zwei voneinander unabhängige ANOVAs (Analyses of Variance) zum Gesamt-IQ durchgeführt, welche die Faktoren Genotyp- (A/A, A/G, G/G) bzw. Allelverteilung (A,G) und das Geschlecht (männl., weibl.) einschlossen, und für den Bildungsstand (hoch, mittel, niedrig) korrigiert waren. Da der Gesamt-IQ im Gegensatz zu den Untertests alterskorrigiert ist, wurde in diesem Fall das Alter als Faktor nicht miteinbezogen. Daraufhin wurden zwei MANOVAs (Multivariate Analyses of Variance) mit einer jeweils Zwei-Faktoren-

Analyse ausgeführt, die die 11 Untertests des HAWIE-R und die Faktoren Genotyp (A/A, A/G, G/G) bzw. Allelverteilung (A,G) und das Geschlecht (männl., weibl.) beinhalteten und bezüglich Alter und Bildungsstand (hoch, mittel, niedrig) korrigiert waren.

Für alle Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  festgelegt, während  $p < 0.1$  als Trend gewertet wurde.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Beschreibung der Stichprobe**

Insgesamt konnten 348 gesunde Probanden aus München im Alter zwischen 19 und 79 in die Studie aufgenommen werden, d.h. bei keinem der 348 Teilnehmer wurden die Kriterien für das Vorliegen einer Achse I- oder Achse II-Störung erfüllt. Das durchschnittliche Alter lag bei 46,3 Jahren ( $\pm 14,8$ ). Die Geschlechtsverteilung war mit einer Anzahl von 155 männlichen Probanden (44,5%) und 193 weiblichen Probanden (55,5%) relativ ausgeglichen und somit nicht signifikant unterschiedlich. Zudem wurden soziodemographische Daten wie der Familienstand, das Bildungs- und das Berufsniveau erhoben, um weitere mögliche beeinflussende Faktoren und deren Signifikanzen zu detektieren. 100 (28,7 %) der Probanden waren ledig, 223 (64,1 %) verheiratet, in einer Partnerschaft lebend oder verwitwet und 25 (7,2 %) getrennt oder geschieden. Die Analyse des Bildungsstandes ergab für 97 (27,9 %) der Teilnehmer ein niedriges, für 111 (31,9 %) ein mittleres und für 140 (40,2 %) ein hohes Bildungsniveau. Bezüglich des Berufsstandes hatten 94 (27,0 %) Probanden ein niedriges, 165 (47,4 %) ein mittleres und 89 (25,6 %) ein hohes Berufsniveau (siehe Tab. 12, Seite 62).

### **4.2. Analyse des Polymorphismus des 5-HT-2A-Gens**

Bei der Analyse der Daten zum G-1438A Polymorphismus (SNP rs6311) in der Promotorregion des Serotoninrezeptorgens (5-HT-2A) wurde zunächst die Genotyp- und Geschlechtsverteilung der Probanden untersucht. Dabei stellt der Genotyp A/A die homozygote Form des A-Allels, G/G die homozygote Form des G-Allels und A/G die heterozygote Form der beiden Allele dar. Daraus ergab sich, wie in Tab. 8 dargestellt, folgende Verteilung.

**Tab. 8: Darstellung der geschlechtsspezifischen Genotypverteilung des 5-HT-2A-Polymorphismus**

Geschlecht	5-HT-2A			Gesamt N (%)
	Genotyp A/A N (%)	Genotyp A/G N (%)	Genotyp G/G N (%)	
<b>Männl.</b>	23 (37,1)	74 (42,8)	58 (51,3)	155 (44,5)
<b>Weibl.</b>	39 (62,9)	99 (57,2)	55 (48,7)	193 (55,5)
<b>Gesamt</b>	62 (17,8)	173 (49,7)	113 (32,5)	348 (100)

Weiterhin veranschaulicht Tab. 9 die Verteilung der Allele und des Geschlechts der Stichprobe. Dabei stellt das A-Allel die ungeschnittene Form des 5-HT-2A-Gens mit einer Länge von 469 bp und das G-Allel die geschnittene Form des Gens mit den beiden Fragmenten von jeweils 225 bp und 244 bp Länge nach Enzymverdau dar. Da sich dies auf jeweils zwei Allele pro Person besitz, wird mit der doppelten Stichprobenzahl ( $N^* = 2 \times N$ ) gerechnet. Die Verteilung der Genotypen wurde mittels des  $\chi^2$ -Tests untersucht und befand sich im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ( $p = 0.76$ ,  $F = -0.02$ ,  $df = 1$ )

**Tab. 9: Darstellung der geschlechtsspezifischen Allelverteilung des 5-HT-2A-Polymorphismus**

Geschlecht	5-HT-2A		Gesamt N* (%)
	Allel A (469 bp) N* (%)	Allel G (225/244 bp) N* (%)	
<b>Männl.</b>	120 (40,4)	190 (47,6)	310 (44,5)
<b>Weibl.</b>	177 (59,6)	209 (52,4)	386 (55,5)
<b>Gesamt</b>	297 (42,7)	399 (57,3)	696 (100)

$N^* = 2 \times N$  (Pro Proband werden zwei Allele berechnet)

Zur Verdeutlichung etwaiger Einflüsse eines Allels wurden in der Stichprobe nochmals zwei Gruppen gegenübergestellt, die sog. A-Allelträger und die G-Allelträger.

In die Gruppe der A-Allelträger wurden alle Genotypen zusammengefasst, die das Allel A beinhalten, d.h. die Genotypen A/A und A/G, und wurden mit den Homozygoten für das Allel G (G/G) verglichen. Die Häufigkeits- und Geschlechtsverteilung der A-Allelträger gegenüber den homozygoten G-Allelträger wird in Tab. 10 veranschaulicht.

**Tab. 10: Darstellung der Häufigkeit der A-Allelträger (Genotyp AA+AG) verglichen mit den homozygoten G-Allelträger des 5-HT-2A-Polymorphismus**

Geschlecht	5-HT-2A		Gesamt N (%)
	Genotypen A/A+A/G N (%)	Genotyp G/G N (%)	
<b>Männl.</b>	97 (41,3)	58 (51,3)	155 (44,5)
<b>Weibl.</b>	138 (58,7)	55 (48,7)	193 (55,5)
<b>Gesamt</b>	235 (67,5)	113 (32,5)	348 (100)

Nach dem gleichen Prinzip wurden bei den G-Allelträgern die Genotypen G/G und A/G zusammengefasst und den homozygoten Trägern für das Allel A (A/A) gegenübergestellt. Daraus ergaben sich folgende Häufigkeits- und Geschlechtsverteilungen (siehe Tab. 11).

**Tab. 11: Darstellung der Häufigkeit der G-Allelträger (Genotyp GG+AG) verglichen mit den homozygoten A-Allelträger des 5-HT-2A-Polymorphismus**

Geschlecht	5-HT-2A		Gesamt N (%)
	Genotypen A/A N (%)	Genotyp G/G+A/G N (%)	
<b>Männl.</b>	23 (37,1)	132 (46,2)	155 (44,5)
<b>Weibl.</b>	39 (62,9)	154 (53,8)	193 (55,5)
<b>Gesamt</b>	62 (17,8)	286 (82,2)	348 (100)

Die Gesamtstichprobe wurde bezüglich der drei Genotypen sowie der oben genannten soziodemographischen Daten spezifiziert und miteinander verglichen (siehe Tab. 12). Es konnten zwischen den drei Genotypgruppen keine signifikanten Differenzen bezüglich des Alters ( $F=0.842$ ,  $df=2$ ,  $p=0.432$ ), des Geschlechts ( $\chi^2=3.716$ ,  $df=2$ ,  $p=0.156$ ) und des Familienstandes ( $\chi^2=3.937$ ,  $df=4$ ,  $p=0.415$ ) sowie des Bildungsniveaus ( $\chi^2=0.282$ ,  $df=4$ ,  $p=0.991$ ) oder Berufsniveaus ( $\chi^2=1.052$ ,  $df=4$ ,  $p=0.902$ ) festgestellt werden.

**Tab. 12: Soziodemographische Daten der Gesamtstichprobe bezogen auf die Genotypen des 5-HT-2A- Polymorphismus**

	5-HT-2A			Gesamt N (%)
	Genotyp A/A N (%)	Genotyp A/G N (%)	Genotyp G/G N (%)	
<b>Alter in Jahren (<math>\pm</math>SD)</b>	47,13 ( $\pm$ 14)	45,25 ( $\pm$ 14,7)	47,40 ( $\pm$ 15,5)	
<b>Familienstand</b>				
- ledig	15 (24,2)	57 (32,9)	28 (24,8)	100 (28,7)
- verheiratet, Partnerschaft, verwitwet	43 (69,5)	102 (59,0)	78 (69,0)	223 (64,1)
- geschieden, getrennt	4 (6,5)	14 (8,1)	7 (6,2)	25 (7,2)
<b>Bildungsstand</b>				
- niedrig	17 (27,4)	47 (27,2)	33 (29,2)	97 (27,9)
- mittel	19 (30,7)	57 (32,9)	35 (31,0)	111 (31,9)
- hoch	26 (41,9)	69 (39,9)	45 (39,8)	140 (40,2)
<b>Berufsstand</b>				
- niedrig	16 (25,8)	45 (26,0)	33 (29,2)	94 (27,0)
- mittel	32 (51,6)	83 (48,0)	50 (44,2)	165 (47,4)
- hoch	14 (22,6)	45 (26,0)	30 (26,6)	89 (25,6)

### 4.3. Auswertung des HAWIE-R

#### 4.3.1. Ergebnisse und Vergleich der Genotypen untereinander

Mit Hilfe der Multivariaten Analysen von Varianz (MANOVA), die dazu eingesetzt wurden, signifikante Assoziation zwischen den einzelnen HAWIE-R-Untertests und den Faktoren Genotyp, Geschlecht, Alter und den weiteren soziodemographischen Daten zu erfassen, konnte vor allem eine signifikante Assoziation bezüglich der drei Genotypen A/A, A/G und G/G festgestellt werden (Multivariate Tests,  $F=1.671$ ,  $df=22/662$ ,  $p=0.028$ ). Weiterhin wurde, um die Signifikanz der Genetik zu spezifizieren, untersucht, ob die drei Genotypgruppen untereinander signifikante Unterschiede bezüglich der Testergebnisse in den einzelnen Untertests aufwiesen.

Dabei konnte festgestellt werden, dass im Untertest Zahlennachsprechen der Genotyp A/G mit einer mittleren Punktzahl von 14,3 einen signifikant höheren Mittelwert ( $p = 0.034$ ) erzielte, als der Genotyp G/G mit 13,4 Punkten; dieser schnitt in diesem Untertest wiederum besser als der Genotyp A/A mit 13,2 Punkten ab.

## Ergebnisse

In folgender Tabelle (siehe Tab. 13) sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Rohpunkte in den einzelnen Untertests aufgelistet, die von den jeweiligen Genotypen erzielt wurden. Die Ergebnisse des Mittelwertvergleichs und des Signifikanzniveaus ist der letzten Spalte (p) zu entnehmen.

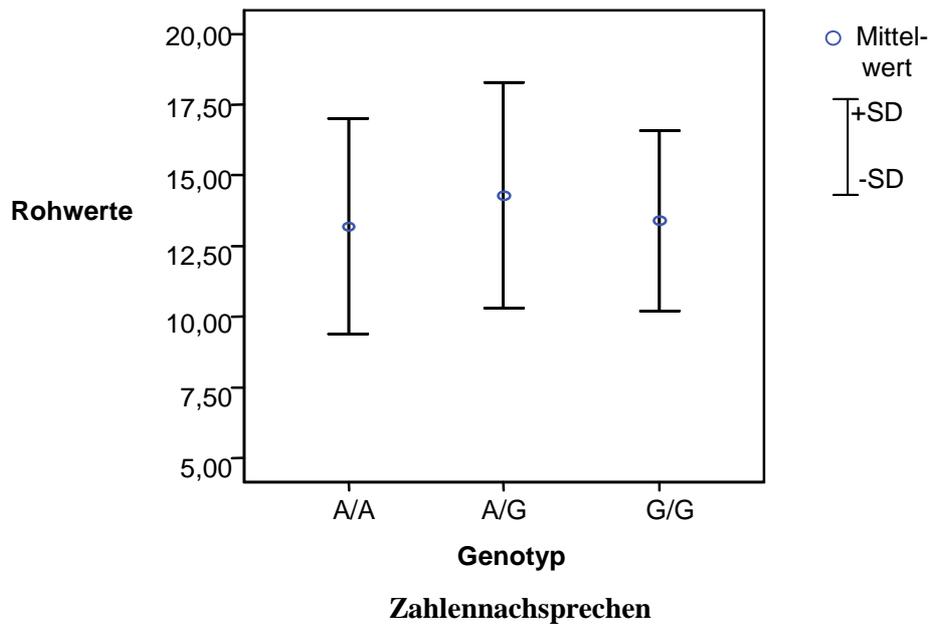
**Tab. 13: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Rohwerte in den HAWIE-R-Untertests der drei Genotypen im Vergleich**

	Genotyp A/A	Genotyp A/G	Genotyp G/G	p
	N=62	N=173	N=113	
<b>Mittelwert der Rohwerte (SD)</b>				
<b>Verbal-Untertests</b>				
Allgemeines Wissen	16,1 (3,7)	16,7 (3,8)	16,6 (4,0)	0,474
Zahlennachsprechen	13,2 (3,8)	14,3 (4,0)	13,4 (3,2)	0,034
Wortschatztest	22,3 (5,1)	22,7 (4,9)	22,7 (5,1)	0,801
Rechnerisches Denken	14,1 (3,3)	13,6 (3,4)	13,9 (3,3)	0,537
Allgemeines Verständnis	21,8 (3,2)	21,9 (2,8)	21,5 (3,3)	0,538
Gemeinsamkeitenfinden	26,2 (3,3)	26,7 (4,0)	25,9 (4,2)	0,268
<b>Handlungs-Untertests</b>				
Bilderergänzen	13,2 (3,0)	13,2 (2,7)	12,5 (3,5)	0,108
Bilderordnen	25,6 (10,5)	27,5 (12,5)	28,2 (11,7)	0,205
Mosaik-Test	29,8 (10,6)	32,8 (9,5)	31,7 (10,0)	0,112
Figurenlegen	29,7 (6,2)	30,0 (5,6)	30,0 (7,3)	0,892
Zahlen-Symbol-Test	54,0 (13,7)	55,3 (13,2)	51,9 (12,5)	0,175

df = 22/662

In Abb. 15 werden die signifikanten Mittelwertsunterschiede der Genotypen im Untertest Zahlennachsprechen nochmals graphisch veranschaulicht.

## Ergebnisse



**Abb. 15:** Die Mittelwerte ( $\pm$ SD) des Untertests Zahlennachsprechen des HAWIE-R der drei Genotypen im Vergleich

Aus Tab. 14 wird ersichtlich, dass sich hinsichtlich der Mittelwerte der Gesamtwertpunktsumme, sowie der Untersummen des Verbal- und Handlungsteils keine signifikanten Unterschiede ergaben.

**Tab. 14:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Wertpunktsummen der Genotypen im Vergleich

	Genotyp A/A N=62	Genotyp A/G N=173	Genotyp G/G N=113	p
	Mittelwert der Wertpunktsumme (SD)			
<b>Verbaltests</b>	70,2 (12,2)	71,4 (12,4)	70,3 (12,2)	0,506
<b>Handlungstests</b>	50,3 (18,1)	50,5 (12,9)	49,2 (13,6)	0,696
<b>Gesamtpunkte</b>	119,2 (22,8)	120,5 (25,1)	119,9 (22,6)	0,970

### 4.3.2. Ergebnisse aus dem Vergleich der Allelhäufigkeiten

Bezüglich der Allele konnte nur ein leichter Trend ( $p = 0.104$ ) in den MANOVAs verzeichnet werden, d.h. es bestand nur eine moderate Assoziation zwischen den Untertests des HAWIE-R und dem Faktor Genetik. Beim Vergleich der erzielten

## Ergebnisse

mittleren Punktzahlen der einzelnen Rubriken ergaben sich Unterschiede in den Untertests Bilderergänzen und Bilderordnen des Handlungsteils des HAWIE-R (siehe Tab. 15). Dabei erreichten Probanden mit dem A-Allel im Untertest Bilderergänzen mit einem Signifikanzwert von  $p = 0.063$  einen höheren Mittelwert (13,2) als die Probanden mit dem G-Allel (12,8). Im Untertest Bilderordnen erzielten die G-Allelträger mit einem Trend von  $p = 0.069$  und einer mittleren Punktzahl von 27,9 ein höheres Ergebnis als A-Allelträger mit 26,7 Punkten.

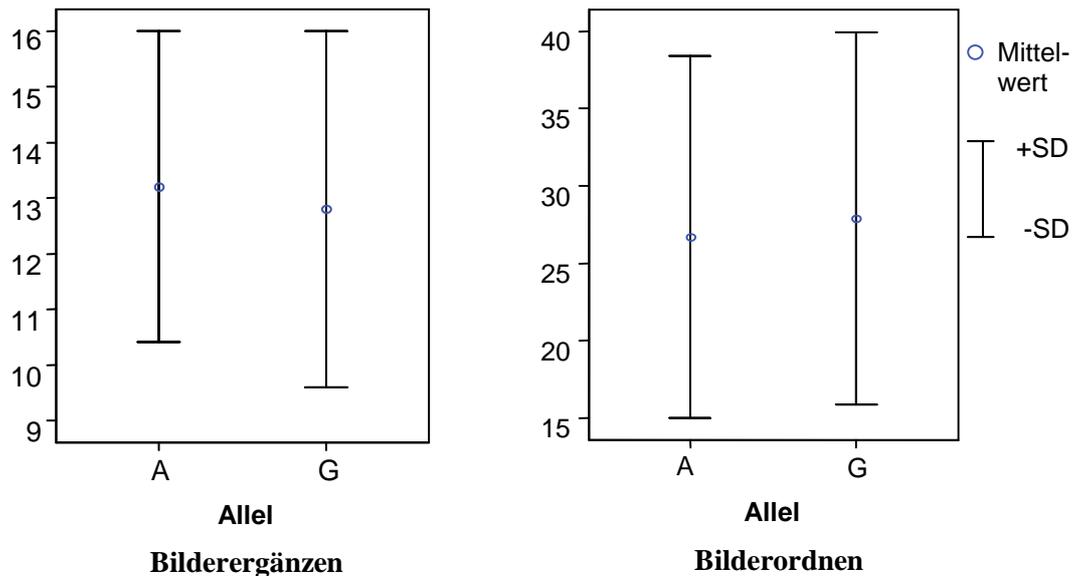
**Tab. 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der Rohwerte in den HAWIE-R-Untertests der Allele im Vergleich**

	<b>Allel A (469 bp) N*=297</b>	<b>Allel G (225/244 bp) N*=399</b>	<b>p</b>
	<b>Mittelwert der Rohwerte (SD)</b>		
<b>Verbaltests</b>			
Allgemeines Wissen	16,5 (3,8)	16,7 (3,9)	0,786
Zahlennachsprechen	13,9 (3,9)	13,8 (3,6)	0,958
Wortschatztest	22,5 (5,0)	22,7 (5,0)	0,663
Rechnerisches Denken	13,8 (3,3)	13,8 (3,3)	0,603
Allgemeines Verständnis	21,8 (3,0)	21,6 (3,1)	0,377
Gemeinsamkeitenfinden	26,5 (3,7)	26,2 (4,1)	0,460
<b>Handlungstests</b>			
Bilderergänzen	13,2 (2,8)	12,8 (3,2)	0,063
Bilderordnen	26,7 (11,7)	27,9 (12,0)	0,069
Mosaik-Test	31,5 (10,0)	31,9 (9,9)	0,443
Figurenlegen	29,9 (5,9)	30,0 (6,6)	0,627
Zahlen-Symbol-Test	54,8 (13,4)	53,4 (12,9)	0,185

$N^* = 2 \times N$  (pro Proband werden zwei Allele berechnet)  
 $df = 1/690$

In folgender Abbildung (Abb. 16) werden die Trends der erzielten mittleren Rohwerten in den beiden Untertests des HAWIE-R beider Allele nochmals graphisch dargestellt.

## Ergebnisse



**Abb. 16:** Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Rohwerte in den beiden Untertests Bilderergänzen und Bilderordnen des HAWIE-R für die Allele A und G im Vergleich

So wie bei den Genotypen, konnten auch bei der Allelhäufigkeit in der Gesamtbewertung des HAWIE-R und den Zwischensummen des Verbal- und Handlungsteils keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Tab. 16).

**Tab. 16:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Wertpunktsummen der Allele im Vergleich

	Allele A (469 bp) N=297	Allele G (225/244 bp) N=399	p
	Mittelwert der Wertpunktsumme (SD)		
Verbaltests	70,9 (12,3)	70,8 (12,3)	0,689
Handlungstests	50,4 (15,2)	49,8 (13,3)	0,466
Gesamtpunkte	120,0 (24,1)	120,2 (23,7)	0,926

### 4.3.3. Ergebnisse aus dem Vergleich der Allelträger

Um nun mögliche Effekte der einzelnen Allele zu verstärken bzw. herauszufinden, ob das A-Allel oder das G-Allel für das Erzielen der jeweiligen höheren Testergebnisse verantwortlich ist, wurden sich zwei Allelgruppen gegenübergestellt. Die sogenannten A-Allelträger (Genotypen A/A+A/G) wurden mit den Homozygoten für G (G/G)

## Ergebnisse

verglichen und alle G-Allelträger (Genotypen A/G+G/G) mit den Homozygoten für A (A/A). Mittels der Multivariaten Analyse von Varianz (MANOVA) wurde wiederum der Einflussfaktor Genetik untersucht.

Für die A-Allelträger ergab sich ein Trend zur Signifikanz von  $p = 0.076$  bezüglich genetischer Merkmale. Beim Vergleich der Ergebnisse in den Untertests des HAWIE-R konnte ein signifikant höherer Mittelwert (13,2 mit  $p = 0.038$ ) der A-Allelträger gegenüber dem Genotyp G/G für den Untertest Bilderergänzen vermerkt werden. Auch war zugunsten der A-Allelträger ein deutlicher Trend ( $p = 0,073$ ) im Zahlen-Symbol-Test zu beobachten (siehe Tab. 17).

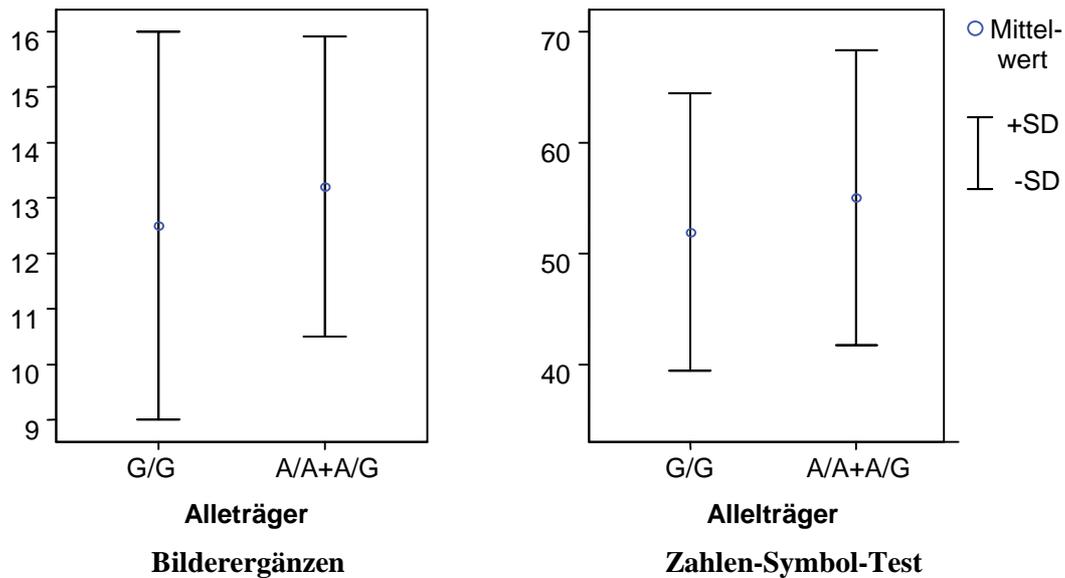
**Tab. 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der Rohwerte in den HAWIE-R-Untertests der A-Allelträger und des homozygoten Genotypen G/G im Vergleich**

	Genotyp G/G N=113	Genotypen A/A+A/G N=235	p
	Mittelwert der Rohwerte (SD)		
<b>Verbal-Untertests</b>			
Allgemeines Wissen	16,6 (4,0)	16,6 (3,8)	0,662
Zahlennachsprechen	13,4 (3,2)	14,0 (4,0)	0,189
Wortschatztest	22,7 (5,1)	22,6 (5,0)	0,936
Rechnerisches Denken	13,9 (3,3)	13,7 (3,3)	0,998
Allgemeines Verständnis	21,5 (3,3)	21,8 (2,9)	0,263
Gemeinsamkeitenfinden	25,9 (4,2)	26,6 (3,8)	0,165
<b>Handlungs-Untertests</b>			
Bilderergänzen	12,5 (3,5)	13,2 (2,7)	0,038
Bilderordnen	28,2 (11,7)	27,0 (12,0)	0,126
Mosaik-Test	31,2 (10,2)	32,0 (9,9)	0,637
Figurenlegen	30,0 (7,3)	29,9 (5,8)	0,662
Zahlen-Symbol-Test	51,9 (12,5)	55,0 (13,3)	0,073

df = 1/342

In folgender Abbildung (siehe Abb. 17) werden die erzielten Rohwerte der Allelträger in den beiden oben genannten Untertests nochmals graphisch veranschaulicht.

## Ergebnisse



**Abb. 17:** Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) in den beiden Untertests Bilderergänzen und Zahlen-Symbol-Test des HAWIE-R der A-Allelträger und des homozygoten Genotypen G/G im Vergleich

Im gesamten Testergebnis des HAWIE-R, sowie der Zwischensummen des Verbal- und Handlungsteils waren erneut keine signifikanten Unterschiede oder Trends zugunsten eines Allelträgers festzustellen (siehe Abb. 18).

**Tab. 18:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Wertpunktsommen der A-Allelträger und des homozygoten Genotypen G/G im Vergleich

	Genotyp G/G N=113	Genotypen A/A+A/G N=235	p
	Mittelwert der Wertpunktsomme (SD)		
<b>Verbaltests</b>	70,3 (12,2)	71,1 (12,3)	0,368
<b>Handlungstests</b>	49,2 (13,6)	50,5 (14,4)	0,599
<b>Gesamtpunkte</b>	119,9 (22,6)	120,2 (24,5)	0,998

Die G-Allelträger wiesen in den Multivariaten Tests bezüglich genetischer Merkmale einen Trend von  $p = 0.096$  auf. Bei der Analyse der Ergebnisse der einzelnen Untertests konnten zwei Trends zugunsten der G-Allelträger vermerkt werden. Im Untertest Zahlennachsprechen erzielten die G-Allelträger mit einem Signifikanzwert von  $p = 0.094$  und 14,0 Punkten einen höheren Mittelwert als der Genotyp A/A. Noch deutlicher war der Trend im Mosaik-Test ( $p = 0.068$ ), in dem die G-Allelträger mit

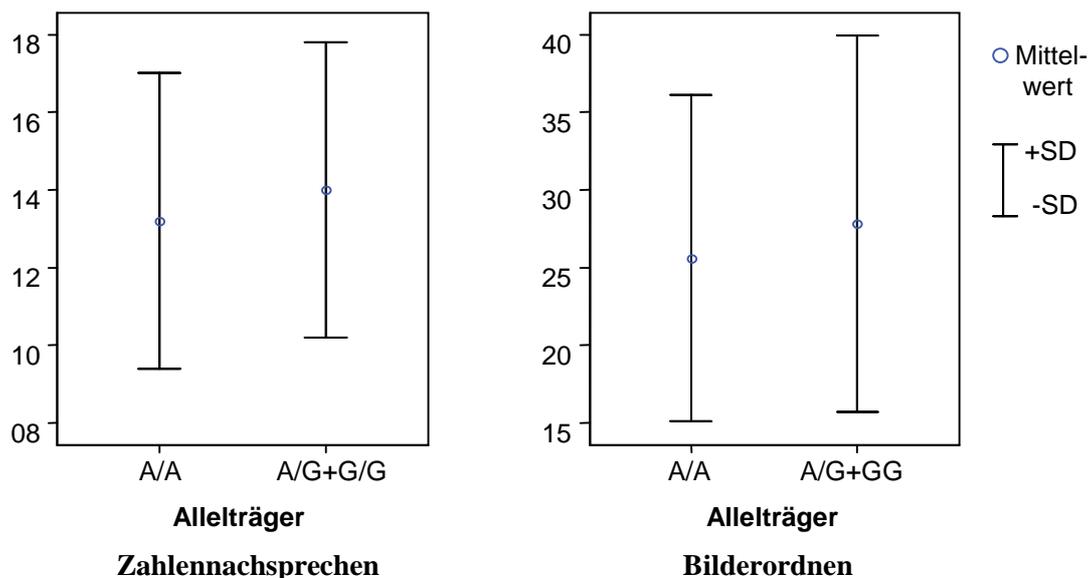
## Ergebnisse

einer mittleren Punktzahl von 32,1 besser abschnitten als der Träger des Genotyps A/A (siehe Tab. 19, siehe Abb. 18).

**Tab. 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der Rohwerte in den HAWIE-R-Untertests der G-Allelträger und des homozygoten Genotypen A/A im Vergleich**

	Genotyp A/A N=62	Genotypen A/G+G/G N=286	p
	Mittelwert der Rohwerte (SD)		
<b>Verbal-Untertests</b>			
Allgemeines Wissen	16,1 (3,7)	16,7 (3,9)	0,333
Zahlennachsprechen	13,2 (3,8)	14,0 (3,8)	0,094
Wortschatztest	22,3 (5,1)	22,7 (5,0)	0,503
Rechnerisches Denken	14,1 (3,3)	13,7 (3,3)	0,300
Allgemeines Verständnis	21,8 (3,2)	21,7 (3,0)	0,805
Gemeinsamkeitenfinden	26,2 (3,3)	26,4 (4,1)	0,719
<b>Handlungs-Untertests</b>			
Bilderergänzen	13,2 (3,0)	12,9 (3,1)	0,330
Bilderordnen	25,6 (10,5)	27,8 (12,1)	0,167
Mosaik-Test	29,8 (10,6)	32,1 (9,8)	0,068
Figurenlegen	29,7 (6,2)	30,0 (6,3)	0,754
Zahlen-Symbol-Test	54,0 (13,7)	54,0 (13,1)	0,967

df = 1/342



**Abb. 18: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Rohwerte in den Untertests Zahlennachsprechen und Bilderordnen des HAWIE-R der G-Allelträger und des homozygoten Genotypen A/A im Vergleich**

## Ergebnisse

Auch bei den G-Allelträgern waren bei der Betrachtung des Gesamtergebnisses und der Zwischensummen des Verbal- und Handlungsteils keine Signifikanzen oder Trends zu erkennen (siehe Tab. 20).

**Tab. 20: Mittelwerte und Standardabweichungen der Wertpunktsummen der G-Allelträger und des homozygoten Genotypen A/A im Vergleich**

	<b>Genotyp A/A N=62</b>	<b>Genotypen A/G+G/G N=286</b>	<b>p</b>
	<b>Mittelwert der Rohwerte (SD)</b>		
<b>Verbaltests</b>	70,2 (12,2)	71,1 (12,3)	0,665
<b>Handlungstests</b>	50,3 (18,1)	50,0 (13,2)	0,435
<b>Gesamtpunkte</b>	119,2 (22,8)	120,3 (24,1)	0,810

## **5. Diskussion**

### **5.1. Diskussion der Methodik der Studie**

#### **5.1.1. Studiendesign**

Ziel der molekulargenetischen Forschung bezüglich der Erforschung der kognitiven Fähigkeiten ist es spezifische Gene zu identifizieren und deren Auswirkung zu untersuchen. Dazu bedient sie sich hauptsächlich zweier Methoden: der Assoziationsstudien (Allelverknüpfungen) und der Kopplungsstudien (QTL-Linkage). Unsere Studie ist eine Assoziationsstudie und untersucht die Verknüpfung des Basenaustauschpolymorphismus (SNP) –1438A/G als eine häufige Variante des 5-HT-2A-Rezeptorgens mit kognitiven Fähigkeiten erhoben mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R).

Der Vorteil dieses Studiendesigns ist, dass es selbst kleine Effekte von genetischen Varianten aufzudecken vermag (Plomin et al., 1999). Da die Suszeptibilitätsgene eines Merkmals, Gene unterschiedlicher Effektstärke in einem polygenen System darstellen, eignet sich dieses Verfahren diese kleinen Effekte zu untersuchen. Umgekehrt lässt sich daraus schließen, dass Aussagen bezüglich eines einzelnen SNP und seiner Auswirkungen auf ein komplexes Merkmal nur vorsichtig getroffen werden können. Ein tieferes Verständnis kann demnach erst nach der Identifikation aller ihm unterliegender Gene und der Kenntnis derer Wirkungen und Wechselwirkungen untereinander entstehen. Hinzu kommt, dass trotz nachgewiesener hoher Erblichkeiten für kognitive Fähigkeiten, Umweltfaktoren eine beinahe ebenso große Rolle spielen (Plomin et al., 1999).

#### **5.1.2. Stichprobe**

Ein Nachteil dieses Studiendesigns ist es geeignete Kontrollstichproben zu finden, da die Häufigkeiten von Sequenzvarianten in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen oft stark variieren, und so die Gefahr falsch positiver Ergebnisse besteht; d.h. eine positive Assoziation kann durch eine populationsbedingte genetische Differenz entstehen, die

mit dem eigentlich untersuchten Merkmal nicht zusammenhängt (Colhoun et al., 2003). Um solche fälschlichen Einflüsse zu minimieren wurde in der vorliegenden Arbeit eine randomisierte Stichprobe freiwilliger Probanden deutscher Herkunft aus dem Raum München rekrutiert. Dabei wurde als Bedingung die deutsche Abstammung über mindestens zwei Generationen definiert. Eine neuere Studie von Gardner et al. (2008), welche die Allelfrequenzverteilung in unterschiedlichen ethnischen Gruppen gerade bezüglich der in Assoziationsstudien häufig verwendeten Kandidatengene des Serotonin- und Dopaminsystems untersuchte, konnte keine wesentlichen Unterschiede der verschiedenen Populationen feststellen. Auch die aufgeführten Vergleichsstudien, welche an ethnisch verschiedenen Population durchgeführt wurden, zeigten homogene Ergebnisse bezüglich des besseren Abschneidens der heterozygoten Variante des T102C Polymorphismus (Lane et al., 2008; Üçok et al., 2007). Dennoch lassen sich mit einer möglichst homogenen Stichprobe Einflüsse von Umweltfaktoren, welche zwischen den ethnischen Gruppen ebenfalls eine wichtige Rolle spielen könnten, minimieren (Colhoun et al., 2003). Als Beispiel seien beispielsweise kulturelle und sprachliche Einflüsse auf die Durchführbarkeit und Auswertbarkeit des HAWIE-R zu nennen. Somit sind unsere Studienergebnisse mit den Resultaten der anderen Vergleichsstudien vergleichbar.

Die Stichprobengröße ist für die Aussagekraft und sogenannte „power“ einer Studie von entscheidender Bedeutung. Um kleine Effektstärken wirklich nachzuweisen, sind ausreichend große Stichproben notwendig. Ist die Stichprobe zu klein gewählt, können gerade die Assoziationen mit nur kleiner Effektstärke zu negativen oder nicht aussagekräftigen Ergebnissen führen. Als eine Erklärung für die schlechte Reproduzierbarkeit von Assoziationsstudien wird eine häufig zu geringe Fallzahl diskutiert. So wird für Assoziationsstudien mit komplexen Merkmalen eher ein Stichprobenumfang von einigen tausend als von einigen hundert Probanden benötigt (Colhoun et al., 2003). Unsere Stichprobengröße mit 348 Probanden ist vom Umfang her ähnlich den Vergleichsstudien, jedoch möglicherweise noch zu gering, um Assoziationen zu kleinen Effekten eines komplexen polygenen Merkmals wie den kognitiven Fähigkeiten zu detektieren.

Eine wichtiger und zu beachtender Einflussfaktor gerade bezüglich der Rezeptorgenwahl des Serotoninsystems ist die Altersverteilung der Probanden. Es

wurden Personen im Alter zwischen 18 und 80 Jahren rekrutiert, einer breiten Spannbreite, und es konnte bezüglich der Variable Alter nach der Stratifizierung der Daten keine Assoziation festgestellt werden. In PET-Studien konnte jedoch eine deutliche Reduktion der spezifischen 5-HT-2A-Rezeptoren im Verlauf des Lebens gezeigt werden (Rosier et al., 1996). Eine neuere Studie, welche zur Visualisierung noch spezifischere Liganden verwendete, konnte eine nicht lineare Abnahme der 5-HT-2A-Rezeptoren mit dem Alter feststellen und schätzte den Verlust auf ca. 17% pro Lebensjahrzehnt ab dem 20. Lebensjahr (Sheline et al., 2002). Einen dementsprechenden Funktionsverlust bezüglich der Gedächtnisfunktionen mit dem Alter konnte Reynolds et al. (2006) zeigen. Er beschrieb die Veränderung während des Alterns für die drei Genotypen des -1438A/G Polymorphismus des 5-HT-2A-Rezeptorgens bezüglich der Gedächtnisleistungen im Thurstone's Picture Memory Test. Dabei zeigten die Gruppe der Heterozygoten A/G über die Jahre den stärksten Funktionsverlust. Diese Tatsache könnte die hier dargestellten Ergebnisse verzerrt haben.

Andere Faktoren, welche die Assoziationsergebnisse beeinflussen können sind neurologische und psychiatrische Erkrankungen. Es wird eine Assoziation einiger Polymorphismen des 5-HT-2A-Rezeptorgens mit diversen neuro-psychiatrischen Erkrankungen diskutiert. Auch wenn die Ergebnisse zum Teil widersprüchlich sind konnte dennoch in einigen Studien eine Assoziationen mit der Schizophrenie (Williams et al., 1996), der Depression (McDermott & Ebmeier, 2009; Holmes et al., 2003), dem Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (Ribasés et al., 2009) und den Angststörungen (Yoon et al., 2008) nachgewiesen werden.

Da neuropsychiatrische Erkrankungen zum Teil ebenfalls mit einer Reduktion der Gedächtnisleistung einhergehen, könnten sie somit, wenn unberücksichtigt, einen indirekten Einfluss auf unser Ergebnis ausüben. So gehören gerade Defizite des präfrontalen Kortex, welche einen direkten Effekt auf die Funktionen des Arbeitsgedächtnisses ausüben zu den Hauptmerkmalen einer Schizophrenie (Everett et al., 2001). Everett et al. konnten in seiner Studie nachweisen, dass an Schizophrenie Erkrankte im Wisconsin Card Sorting Test (WCST) in diversen Kategorien Defizite aufwiesen. Bereits Wexler et al. (1998) konnte bei schizophrenen Patienten Einschränkungen vor allem bezüglich des verbalen Arbeitsgedächtnisses zeigen. Eine neuere Studie wies bereits beim Vorliegen von schizotypischen Persönlichkeitszügen

ohne klinischer Relevanz neurokognitive Defizite besonders des verbalen IQ nach (Noguchi et al., 2008). Ebenso gibt es Hinweise, dass Verwandte von Erkrankten, ohne selbst Krankheitssymptome zu zeigen, bereits Beeinträchtigungen bezüglich des verbalen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und anderer Funktionen des präfrontalen Hirnareals („executive function“) haben (Noguchi et al., 2008). Um diesbezügliche Einflussvariablen („confounder“) zu detektieren und auszuschließen, wurden in dieser Studie strenge Einschlusskriterien definiert. Über ein mehrstufiges Ausschlussverfahren konnten in unserer Stichprobe neuropsychiatrisch gesunde Personen mit ebenfalls nicht erkrankten Verwandten (bis zum 2. Grad) rekrutiert werden. Als Screeningmethode wurde der Mini-Mental-Status Test verwendet sowie als Diagnoseschlüssel das strukturierte Interview für DSM-IV sowohl Achse I für psychische Störungen und Achse II für Persönlichkeitsstörungen. Damit entspricht diese Studie dem allgemeinen Standard. Es bleibt jedoch eine Grauzone von möglichen Einflüssen von subklinischen Persönlichkeitszügen oder nicht erkannten oder behandelten erkrankten Verwandten.

### **5.1.3. Testverfahren**

Wie in der Einleitung beschrieben liegen der Intelligenzforschung viele Theorien und Testverfahren zugrunde. Als gebräuchlichstes Modell hat sich das hierarchische psychometrische Modell mit dem g-Faktor bzw. der allgemeinen kognitiven Fähigkeiten an der Spitze durchgesetzt. Die Verhaltensgenetik konnte mit den Erblichkeitsschätzungen und Korrelationen innerhalb der Faktoren das Modell weitestgehend stützen (Gottfredson, 1998).

Zu den an das psychometrische Modell angelehnten Testverfahren bzw. zu den den g-Faktor ermittelnden Tests gehören die Wechsler-Intelligenzskalen. Der HAWIE-R erlaubt über die spezifischen Untertests eine Beurteilung von Leistungen der unterschiedlichen spezifischen Fähigkeiten, der jeweiligen übergeordneten Gruppenfaktoren, sowie über eine Differenzierung eines Verbal- und Handlungs-IQs die Ermittlung des Gesamt-IQs.

Ein nennenswerter Nachteil ist, dass der Test nur bis zu zwei Standardabweichungen über dem Erwartungswert zu differenzieren vermag, hingegen bis zu drei Standardabweichungen unter dem Erwartungswert. Somit erfasst er genauer die Abweichungen im Sinne von defizienten als von überdurchschnittlichen Leistungen.

Der Gesamt-IQ ist hochreliabel und bezüglich der Validität hat sich die Unterteilung in einen Verbal- und Handlungs-IQ bestätigt (Deary, 2001).

Als weitere Kritikpunkte sind eine mäßige Auswertungsobjektivität, d.h. die Testergebnisse sind stark vom Prüfer abhängig, und seine starke Kulturgebundenheit zu nennen. Um den Einfluss dieser Limitationen möglichst zu minimieren wurden unsere Prüfer vorher eingehend eingewiesen und trainiert. Da ebenso die ethnische Abstammung, wie bereits geschildert, berücksichtigt wurde, dürfte bezüglich kultureller Aspekte keinerlei wesentliche Beeinflussung stattgefunden haben.

In den Vergleichsstudien wurden zwar andere kognitive Tests verwendet (WCST, Thurstone's Picture Memory Test, Free Recall u.a.), doch ist allen Tests gemeinsam, dass sie im Wesentlichen die Funktionen des präfrontalen Hirnareals („executive functions“) erfassen. So wurde beispielsweise untersucht, dass die im WCST gemessenen beständigen Fehler („perseverative errors“) mit dem Gesamt- und dem Verbal-IQ, sowie mit einigen Untertests des HAWIE-R korrelieren (Ardila et al., 2000). Es ist demnach davon auszugehen, dass sich die hier dargestellten Ergebnisse bestimmter kognitiver Funktionen gemessen mit den Untertests des HAWIE-R mit den Ergebnissen der anderen Studien vergleichen lassen.

Die Erhebung der Daten im persönlichen Interview wurde wie bereits geschildert unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Bezüglich der Uhrzeit gab es keine Vorgaben: die Interviews wurden je nach freier Verfügbarkeit der Probanden ungeachtet der Tageszeiten vereinbart. Dabei könnte eventuell ein nicht kalkulierter Einflussfaktor entstanden sein, da die Tageszeit die Ergebnisse von neuropsychologischen Testungen mitbeeinflusst (Bennett et al., 2008).

### **5.1.4. Genotypisierungsverfahren**

In der Wahl des Kandidatengens sind von besonderer Bedeutung DNA-Varianten bzw. Polymorphismen, welche in Genabschnitten liegen, die direkte funktionale Auswirkungen haben. Derartige Varianten können entweder über eine modifizierte Aminosäuresequenz für eine veränderte Rezeptorstruktur und deren Bindungsverhalten verantwortlich sein oder über Variationen einer regulatorischen DNA-Sequenz die entsprechend kodierende Proteinsynthese beeinflussen.

In der Studie von Parsons et al. (2004) konnte gezeigt werden, dass der -1438A/G Polymorphismus die Promotoraktivität beeinflusst und moduliert. Diese funktionale Bedeutung ist eine mögliche Erklärung für seine Assoziation mit unterschiedlichen neuropsychiatrischen Phänotypen. Eine andere Studie, welche als mögliche Auswirkung der Polymorphismen des 5-HT-2A-Rezeptorgens eine veränderte Expression der mRNA, d.h. der mRNA-Level im Gehirn postulierte, konnte die Hypothese nicht bestätigen (Bray et al., 2004).

Der in unserer Arbeit gewählte Polymorphismus -1438A/G liegt auf einem Genabschnitt in der Promotorregion des Serotoninrezeptorgens 5-HT-2A und ist wahrscheinlich von funktionaler Bedeutung. Zudem ist es ein häufig untersuchter Polymorphismus des 5-HT-2A-Gens, welcher neben zahlreichen neuropsychiatrischen Erkrankungen unter anderem mit Lern- und Gedächtnisprozessen in Zusammenhang gebracht wird (Meneses, 1999). Mit seinem potentiellen Einfluss auf Prozesse des Frontalhirns ist es ein interessantes Kandidatengen für die Erforschung der kognitiven Fähigkeiten.

In Vergleichsstudien wurden bis auf die Studie von Reynolds et al. (2006) andere Polymorphismen des 5-HT-2A-Rezeptorgens untersucht: der T102C SNP (Lane et al., 2008; Üçok et al., 2007) und der H452Y SNP (de Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005). Der erstere SNP steht jedoch mit dem hier untersuchten -1438A/G SNP in starkem Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium), sodass in Assoziationsstudien vergleichbare Resultate zu erwarten sind. Welcher der beiden Polymorphismen oder aber ein weiterer mit diesen im Kopplungsgleichgewicht stehender SNP für die Änderung der mRNA Expression verantwortlich ist, muss noch überprüft werden.

## **5.2. Inhaltliche Betrachtung der Ergebnisse im Kontext der Literatur**

Für die vorangestellte Fragestellung bezüglich möglicher Assoziationen des -1438A/G-Polymorphismus im Serotoninrezeptorgen mit den mittels des HAWIE-R erhobenen

allgemeinen und spezifischen Fähigkeiten, lassen sich folgende Aussagen treffen (siehe Tab. 21):

1. Es konnte weder mit dem Gesamt-IQ noch mit dem Verbal- oder Handlungs-IQ eine signifikante Assoziation bezüglich der drei Genotypen und der Allelträger festgestellt werden, jedoch gab es eine signifikante Assoziation des Merkmals Genotyp bezüglich der Untertests ( $p = 0.028$ ).
2. Die höchste Signifikanz ( $p = 0.034$ ) ergab die Assoziation der drei Genotypen und dem Untertest *Zahlennachsprechen*, der dem Gruppenfaktor Gedächtnis unterstellt ist, wobei die Genotypen A/G und G/G gegenüber A/A ein höheres Ergebnis erzielten.

Bei der Betrachtung der Allelträger fiel im gleichen Untertest ein Trend ( $p = 0.094$ ) bezüglich der G-Allelträger im Vergleich zu Trägern des Genotyps A/A bezüglich der erzielten Testwerte auf.

Der Untertest *Zahlennachsprechen* gehört zum Verbalteil und erfasst vor allem Leistungen des Arbeitsgedächtnisses. Somit scheint das G-Allel an diesem Genlocus mit der Erzielung einer höheren Punktzahl in *Gedächtnisleistungen* verknüpft zu sein.

3. Bezüglich der Allelträger ließ sich ein signifikant höheres Testergebnis ( $p = 0.038$ ) im Untertest *Bilderergänzen* für die Gruppe der A-Allelträger darstellen. Bei der Untersuchung der Allelfrequenz zeigte sich ein Trend ( $p = 0.063$ ), das A-Allel gegenüber dem Allel G mit höheren Punktwerten im Untertest *Bilderergänzen* assoziiert. Dieser Untertest zählt zum Handlungsteil und erfasst vor allem visuell-räumliche Fähigkeiten. Somit scheint das A-Allel mit dem Erzielen höherer Punktzahlen in *handlungsbezogenen, visuell-räumliche Aspekte* erfassenden Tests assoziiert zu sein.

4. Ein Trend ( $p = 0.069$ ) wies das Allel G im Erzielen höherer Punktwerte im Untertest *Bilderordnen* auf.

Somit scheint es, wenn auch schwächer ausgeprägt, ebenfalls eine Assoziation des G-Allels und der *visuell-räumlichen Fähigkeit* aus dem Handlungsteil des HAWIE-R zu geben.

5. Zu erwähnen sind ebenfalls die isolierten Ergebnisse mit mäßiger Assoziation der A-Allelträger und höheren Werten im Zahlensymboltest ( $p = 0.073$ ), sowie der G-Allelträger mit dem Mosaiktest ( $p = 0.068$ ).

**Tab. 21: Assoziation der unterschiedliche Genotypen bzw. Allele mit den verschiedenen Untertests (mit Signifikanz- und Trendniveauangabe p)**

	Genotypen	Allelträger		Allel	
	(AA / AG / GG) p=0.028	(GG+AG) p=0.096	(AA+AG) p=0.076	(A / G) p=0.104	
<b>Zahlennachsprechen</b> (Arbeitsgedächtnis)	<b>AG &gt; GG &gt; AA</b> p=0.034	<b>GG+AG &gt; AA</b> p=0.094		–	G
<b>Bilderordnen</b> (visuell-räumliche Fähigkeit)	–	<b>GG+AG &gt; AA</b> p=0.167		<b>G &gt; A</b> p=0.069	
<b>Mosaiktest</b> (visuell-räumliche Fähigkeit)	–	<b>GG+AG &gt; AA</b> p=0.068		–	
<b>Bilderergänzen</b> (visuell-räumliche Fähigkeit)	–	<b>AA+AG &gt; GG</b> p=0.038		<b>A &gt; G</b> p=0.063	A
<b>Zahlen-Symbol-Test</b> (Wahrnehmungsgeschwindigkeit)	–	<b>AA+AG &gt; GG</b> p=0.073		–	

Einige unserer Ergebnisse zeigen Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der Vergleichsstudien, welche ebenfalls Assoziationen bezüglich einiger SNPs im 5-HT-2A-Rezeptorgen und kognitiver Fähigkeiten untersucht haben.

Beispielsweise zeigte die Arbeit von Reynolds et al. (2006) ein besseres Ergebnis des Genotyps G/G im Thurstone's Picture Memory Test, welcher sowohl die visuell-räumlichen Fähigkeiten als auch Aspekte des Langzeitgedächtnisses widerspiegelt. Dieses Ergebnis zeigt Übereinstimmung zu unseren Trends des G-Allels im Untertest Bilderergänzen und den G-Allelträgern im Mosaiktest. Widersprüchlich dazu ist das signifikante Ergebnis der A-Allelträger im Untertest Bilderergänzen als ebenso Teils der visuell-räumlichen Fähigkeit. Wahrscheinlich scheinen außer den visuellen Aspekten andere Hintergrundprozesse einen ebenso wichtigen Einfluss auf das Ergebnis zu haben. Beispielsweise erfordern die Untertests Bilderordnen und Mosaiktest im Gegensatz zum Untertest Bilderergänzen eher das Herstellen komplexer Zusammenhänge und logisches Denken, wohingegen beim Bilderergänzen eher die Diskriminationsfähigkeit gemessen wird (Deary, 2001).

Andere Vergleichsstudien untersuchten andere Polymorphismen des 5-HT-2A-Gens und sind somit nicht direkt vergleichbar. Lane et al. (2008) und Üçok et al. (2007) untersuchten den T102C Polymorphismus, der im Kopplungsungleichgewicht zu dem hier dargestellten –1438A/G SNP steht, bezüglich der präfrontalen kognitiven Funktionen gemessen im WCST. In beiden Studien erzielten die Heterozygoten im Vergleich zu den Homozygoten C/C und T/T ein schlechteres Ergebnis. Unsere stärkste

Assoziation mit signifikantem Ergebnis zeigten die Heterozygoten A/G mit einem besseren Ergebnis im Gegensatz zu den Homozygoten G/G und A/A im Zahlennachsprechen, einem Untertest, der vor allem das Arbeitsgedächtnis widerspiegelt. In der Studie von Ardila et al. (2000) zeigte u.a. der Untertest Zahlennachsprechen eine gute Korrelation mit den Leistungen gemessen im WCST. Somit sind diese Ergebnisse miteinander vergleichbar, jedoch divergieren diese. In unserer Arbeit hatten die Heterozygoten einen Vorteil, in den beiden Vergleichsstudien erzielten diese ein schlechteres Ergebnis. Mögliche Vorteile und Nachteile von Heterozygotie wurden bereits anderorts in den neurowissenschaftlichen Literatur diskutiert (Lane et al., 2008), jedoch gibt es keine Untersuchung zu unserem Polymorphismus.

### **5.3. Funktionale Relevanz der Ergebnisse im Kontext der Literatur**

Die genaue funktionale Relevanz des Basenaustauschs ist noch unklar, dennoch lassen sich einige Aspekte aus der bestehenden Literatur damit verknüpfen.

In der Molekulargenetik wird die allgemeine kognitive Fähigkeit oder der g-Faktor als komplexes quantitatives Merkmal gesehen, welches durch eine Vielzahl von Genen mit unterschiedlicher Effektstärke beeinflusst wird, d.h. vermutlich ein polygenes Vererbungsmuster aufweist (Plomin et al., 1999).

Die Assoziationen des untersuchten SNP und den genannten Untertests zeigen in einer dosisabhängigen Weise (additiv: Genotyp – Allelträger – Allel) einen Effekt dieses Polymorphismus auf die Leistung spezieller kognitiver Fähigkeiten. Somit scheint der –1438A/G SNP als QTL unter vielen anderen Genen zur Variation, vor allem der spezifischen kognitiven Faktoren, mit beizutragen. Dabei scheint das G-Allel mit der Erzielung höherer Leistungen in Gedächtnisfunktionen assoziiert zu sein und das A-Allel mit visuell-räumlichen Fähigkeiten und Aufgaben, bei welchen die Verarbeitungsgeschwindigkeit eine Rolle spielt.

In der Literatur ist für die allgemeine kognitive Fähigkeit ein größerer genetischer Einfluss beschrieben, als für die spezifischen kognitiven Fähigkeiten (Plomin et al., 1999), was im Gegensatz dazu zu stehen scheint, dass Varianten des SNP eine

Assoziation mit den Untertests, d.h. den spezifischen kognitiven Fähigkeiten aufweisen, jedoch weder mit dem Verbal- oder Handlungs-IQ, noch mit dem Gesamt-IQ bzw. der allgemeinen kognitiven Fähigkeit.

Bezüglich der genetischen Modelle der kognitiven Fähigkeiten geht die kognitive Neurowissenschaft mit der Erforschung sog. Endophänotypen eher vom Bottom-Up-Modell aus und die multivariaten genetischen Analysen eher von einem Top-Down-Modell (Plomin et al., 1999). Auch wenn unsere Ergebnisse bei fehlender Assoziation mit dem Gesamt-IQ, der ein beschriebenes gutes Maß für die allgemeine kognitive Fähigkeit darstellt, zunächst das Top-Down-Modell nicht unterstützen kann, so kann jedoch keine direkte Aussage zu den anderen Modellen getroffen werden. Da es dennoch unterschiedlich starke Korrelationen mit den verschiedenen Untertests und Gruppenfaktoren gab, könnte dies ein Hinweis für das Kompromissmodell der Verarbeitungsebenen sein.

Ebenfalls gehören unter den spezifischen kognitiven Fähigkeiten die verbalen oder visuell-räumlichen Fähigkeiten im Vergleich zu der Wahrnehmungsgeschwindigkeit und den Gedächtnisleistungen zu den Faktoren mit der höheren Erblichkeit (Plomin et al., 1999). In unserer Studie zeigte der SNP gerade zu den letzteren eine größere, hingegen zu den anderen eine schwächere Assoziation.

Die allgemeine kognitive Fähigkeit wird im psychometrischen Modell auch in zwei relativ unabhängige Komponenten zerlegt: die kristalline Komponente, welche das stabile erworbene Wissen und Erfahrungen umfasst und somit altersresistent ist, und die fluide Komponente, welche analytische und Gedächtnisleistungen sowie Prozesse der Verarbeitungsgeschwindigkeit beinhaltet; sie unterliegt dem Alterungsprozess und nimmt mit dem Alter ab (Toga & Thompson, 2005). Für die fluide Komponente wird ein großer genetischer Einfluss und eine starke Assoziation mit Gedächtnisleistungen beschrieben (Toga & Thompson, 2005). Unsere Ergebnisse betreffen vor allem Untertests, welche die fluide Komponente umfassen. Somit bestätigen sie die hohe Erblichkeit und vor allem die beschriebene starke Assoziation mit Gedächtnisleistungen, in diesem Falle mit dem G-Allel.

Die nicht so signifikanten Ergebnisse könnten ebenfalls dadurch verursacht sein, dass der -1438A/G SNP des 5HT2A Gens ein QTL mit nur mäßiger Effektstärke ist oder aber nur indirekte Verbindungen zu den kognitiven Fähigkeiten hat. Es wird eine

Funktion des Serotoninrezeptorgens in Gedächtnis- und Lernvorgängen beschrieben (Meneses, 1999), jedoch ebenso eine modulierende Funktion in Bezug auf andere Transmittersysteme (Buhot et al., 2000). Möglicherweise beeinflusst das Gen indirekt die Gedächtnisleistungen indem es in den lokalen neuronalen Netzwerken mitagiert. Ebenfalls ist der direkte Einfluss des -1438A/G SNP schwer abzuschätzen, da der Polymorphismus im starken Kopplungsungleichgewicht mit dem nahegelegenen T102C SNP steht (Parsons et al., 2004). Bezüglich des T102C-Polymorphismus konnte in mehreren Studien ebenso ein Einfluss auf Gedächtnisleistungen gezeigt werden (Lane et al., 2008; Üçok et al., 2007). Wie viel funktionale Relevanz und Effektstärke dem jeweiligen Polymorphismus beigemessen werden kann, ist somit schwer zu differenzieren.

### **5.4. Ausblick**

Die Molekulargenetik untersucht genetische Variationen auf ihre Assoziation zu bestimmten Phänotypen. Die Produkte der betroffenen Gene tragen zusammen mit Umweltfaktoren zur Ausprägung eines bestimmten Merkmals bei. Komplexe Merkmale wie kognitive Fähigkeiten werden polygen vererbt, d.h. eine Vielzahl von Genen ist an deren Ausprägung beteiligt.

Bezüglich des in unserer Arbeit untersuchten spezifischen Rezeptorgenpolymorphismus -1438A/G und seiner phänotypischen Ausprägung in Bezug auf kognitiver Fähigkeiten wurden bisher kaum molekularbiologische Studien durchgeführt.

Auch wenn zum jetzigen Zeitpunkt keine eindeutige Aussage getroffen werden kann, so tragen diese Assoziationsstudien durch das Auffinden gezielter Genloci, die Einfluss auf die Variabilität bestimmter kognitiver Leistungen haben, zum besseren Verständnis der Funktionsweise des menschlichen Gehirns und kognitiver Operationen bei.

Um eindeutige Aussagen bezüglich des -1438G/A SNP treffen zu können, bedarf es Folgestudien mit größeren Probandenkollektiven zur Validierung der Ergebnisse und zur Ergänzung möglicher weiterer Assoziationen solcher Varianten, deren Effektstärke in dem hier dargestellten Studienumfang eventuell nicht erfasst wurden.

Zum weiteren Verständnis der komplexen Funktionsweise der kognitiven Operationen bedarf es zudem der Identifikation weiterer, wenn möglich aller signifikanter Genloci und deren Interaktion unter Berücksichtigung von Umweltfaktoren.

Ebenfalls ist weiter zu explorieren, welche Genvarianten funktionalen Charakters sind. Beispielsweise ist die funktionale Bedeutung des -1438A/G Polymorphismus noch umstritten: eine Studie konnte einen Einfluss auf die Promotoraktivität zeigen (Parsons et al., 2004), hingegen konnte eine andere Studie keine veränderte mRNA-Expression nachweisen (Bray et al., 2004).

Mit zu berücksichtigen in der Suche nach funktionalen Varianten sind die Nachbargene, die im starken Kopplungsungleichgewicht liegen, um mit Hilfe molekularbiologischer Methoden die kausalen Zusammenhänge zu identifizieren. Dabei ist es auch wichtig zu untersuchen, welchen quantitativen Effekt jedes der beteiligten Genvarianten am gesamten Komplex der kognitiven Fähigkeiten ausübt.

Die molekularbiologische Forschung steht nur am Anfang dieses Prozesses der Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen für Gedächtnisleistungen. Diese Studie steuert zu diesem Prozess, wenn auch nur mit einem kleinen Baustein, bei und kann somit einen Beitrag dazu leisten, kognitive Störungen und deren mögliche Behandlung besser zu verstehen.

## 6. Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
A	Adenin/Adenosin
Abb.	Abbildung
ACE	Angitensin-Converting-Enzym
ANOVA	Analysis of Variance (univariate Varianzanalyse)
ApoE	Apolipoprotein C
Arg	Arginin
bp	Basenpaare
bzw.	beziehungsweise
C	Cytosin
cAMP	Cyclo-Adenosinmonophosphat
CBS	Cystathione Beta-Synthase
CHRM2	Cholinergic Muscarinic Receptor 2
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CTSD	Cathepsin D
df	Anzahl der Freiheitsgraden
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
DRD2	Dopamin 2-Rezeptor
DRD3	Dopamin 3-Rezeptor
DRD4	Dopamin 4-Rezeptor
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition) der American Psychiatric Association
DZ	dizygot
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EEG	Elektroenzephalogramm
EQ	Emotionaler Quotient
Fa.	Firma

Abkürzungen und Fachbegriffe

FHAM	Family History Assesment Module
g	g-Faktor
G	Guanin/Guanosin
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
ges.	gesamt
HAWIE (-R)	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (-Revision)
HAWIK (-R)	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (-Revision)
HAWIVA	Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter
HCL	Salzsäure
5-HT	5-Hydroxy-Tryptamin (Serotonin)
HTR2A	Serotonin Receptor 2
IGF2R	Insuline-like Growth Faktor-2-Receptor
IQ	Intelligenzquotient
kb	Kilobasenpaare
L-AADC	L-amio Decarboxylase Activity
lat.	lateinisch
LD	Linkage Disequilibrium (Kopplungsungleichgewicht)
männl.	männlich
MANOVA	Multivariate Analyses of Variance (multivariate Varianzanalyse)
MAO	Monoaminoxidase
Mb	Megabasen
MgCl	Magnesiumchlorid
ml	Milliliter
M	mol/l
mmol	Millimol
min	Minute
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate Reductase)
MZ	monozygot
m-RNA	Messenger (Boten-) Ribonukleinsäure
N	Probandenzahl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

## Abkürzungen und Fachbegriffe

nmol	Nanomol
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OR	Odds Ratio
p (Chromosom)	petit (kurzer Arm eines Chromosoms)
p	Signifikanz, p-Wert, probability
PCR	Polymerasenkettenreaktion
pH	Wasserstoff-Ionenkonzentration
PLC	Phospholipase C
Primer	DNA-Oligonukleotid
PRPN	Prion Protein Gene
q (Chromosom)	queue (langer Arm eines Chromosoms)
QTL	Quantitative Trait Locus
RNA	Ribonukleinsäure
rs6311	Genvariante (SNP)
s	Sekunde
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SERT	Plasmatischer Membrantransporter für Serotonin
SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I
SKID II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse II
SNAP-25	Synaptosomal-associated Protein
SNP	Single (Einzel) Nukleotid-Polymorphismus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences / Superior Performing Software System
SSADH	Succinate-Semialdehyde-Dehydrogenase
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
STS	Sequence tagged sites
T	Thymidin
Tab.	Tabelle
Taq	Thermus aquaticus, Bakterium, aus dem die Isolation der Taq-Polymerase für das PCR-Verfahren erfolgt
TE	Tris-Ethylendiamintetraacetat Puffer

Abkürzungen und Fachbegriffe

Tryp	Tryptophan
TrypOHase	Tryptophan-Hydroxylase
U	Unit
UV	Ultraviolett
v.a.	vor allem
WAIS (-R)	Wechsler Adult Intelligence Scale (-Revision)
weibl.	weiblich
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WPPSI (-R)	Wechsler Preschool and Primary Scale for Intelligence (-Revision)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
°C	Grad Celcius
µl	Mikroliter
µs	Mikrosekunde

## 7. Literaturverzeichnis

- <sup>(1)</sup> Ardila, A., Pineda, D., Rosselli, M. (2000) Correlation between intelligence test scores and executive function measures, *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(1):31-36, Pergamon
- <sup>(2)</sup> Arranz, M.J., Munro, J., Owen, M.J., Spurlock, G., Sham, P.C., Zhao, J., Kirov, G., Collier, D.A., Kerwin, R.W. (1998) Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene and response to clozapine, *Molecular Psychiatry*, 3:61-66
- <sup>(3)</sup> Assal, F., Alarcon, M., Solomon, E.C., Masterman, D., Geschwind, D.H., Cummings, J.L. (2004) Association of the serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease, *Archives of Neurology*, 61(8):1249-1253
- <sup>(4)</sup> Aubert, R., Betoulle, D., Herbeth, B., Siest, G., Fumeron, F. (2000) 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene polymorphism is associated with food and alcohol intake in obese people, *International Journal of Obese Related Metabolic Disorders*, 24(7):920-924
- <sup>(5)</sup> Ball, D., Hill, L., Eley, T.C., Chorney, M.J., Chorney, K., Thompson, L.A., Detterman, K., Benbow, C., Lubinski, D., Owen, M., McGuffin, P., Plomin, R. (1998) Dopamin markers and general cognitive ability, *NeuroReport*, 9(2):347-349
- <sup>(6)</sup> Barbaux, S., Plomin, R., Whitehead, A.S. (2000) Polymorphisms of genes controlling homocysteine/folate metabolism and cognitive function, *NeuroReport*, 7;11(5):1133-1136
- <sup>(7)</sup> Bennett, C.L., Petros, T.V., Johnson, M., Ferraro, F.R. (2008) Individual differences in the influence of time of day on executive functions, *American Journal of Psychology*, 121(3):349-61

- <sup>(8)</sup> Berman, S.M., Noble, E.P. (1995) Reduced visuospatial performance in children with the D2 dopamine receptor A1 allele, *Behavior Genetics*, 25(1):45-58, Plenum Publishing Corporation
- <sup>(9)</sup> Blum, K., Noble, E.P. (1997) *Handbook of Psychiatric Genetics*, CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo
- <sup>(10)</sup> Bouchard, T.J., Jr., Lykken, D.T., McGue, M., Segal, N.L., Tellegen, A. (1990) Sources of human psychological differences: The Minnesota Study of Twins Reared Apart, *Science*, 250:223-228
- <sup>(11)</sup> Bouchard, T.J., Jr., Lykken, D.T., Tellegen, A., McGue, M. (1996) Genes, drives, environment and experience: EPD theory – revised, in C.P. Benbow & D. Lubinski (Eds.), *Intellectual talent: Psychometric and social issues* (p. 5-43), Baltimore, MD: John S. Hopkins University Press
- <sup>(12)</sup> Bouchard, T.J., Jr., McGue, M. (1981) Familial studies of intelligence: A review, *Science*, 212:1055-1059
- <sup>(13)</sup> Bradley, P.B., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J.R., Humphrey, P.P.A., Middlemiss, D.N., Mylecharane, E.J., Richardson, B.P., Saxena, P.R. (1986) Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine, *Neuropharmacology*, 25:563-576
- <sup>(14)</sup> Bray, N.J., Buckland, P.R., Hall, H., Owen, M.J., O'Donovan, M.C. (2004) The serotonin-2A receptor gene locus does not contain common polymorphism affecting mRNA levels in adult brain, *Molecular Psychiatry*, 9(1):109-114, Nature Publishing Group
- <sup>(15)</sup> Buhot, M.-C., Martin, S., Segu, L. (2000) Role of serotonin in memory impairment, *Annals of Internal Medicine*, 32:210-221

- <sup>(16)</sup> Campbell, D.A., Sundaramurthy, D., Markham, A.F., Pieri, L.F. (1998) Lack of association between 5-HT<sub>2A</sub> gene promoter polymorphism and susceptibility to anorexia nervosa, *Lancet*, 14;351(9101):499
- <sup>(17)</sup> Carroll, J.B. (1993) *Human Cognitive Abilities: A Survey of Factor Analytic Studies*, Cambridge University Press
- <sup>(18)</sup> Caselli, R.J., Hentz, J.G., Osborne, D., Graff-Radford, N.R., Barbieri, C.J., Alexander, G.E., Hall, G.R., Reiman, E.M., Hardy, J., Saunders, A.M. (2002) Apolipoprotein E and Intellectual Achievement, *Journal of the American Geriatrics Society*, 50: 49-54
- <sup>(19)</sup> Chamberlain, S.R., Müller, U., Blackwell, A.D., Clark, L., Robbins, T.W., Sahakian, B.J. (2006) Neurochemical Modulation of Response Inhibition and Probabilistic Learning in Humans, *Science*, 311;861-863
- <sup>(20)</sup> Chen, K., Yang, W., Grimbsby, J., Shih, J.C. (1992) The human 5-HT<sub>2</sub> receptor is encoded by a multiple intron-exon gene, *Molecular Brain Research*, 14:20-26
- <sup>(21)</sup> Chipuer, H.M., Rovine, M.J., Plomin, R. (1990) LISREL modelling: genetic and environmental influences on IQ revisited, *Intelligence*, 14:11-29
- <sup>(22)</sup> Chomey, M.J., Chomey, K., Seese, N., Owen, M.J., Daniels, J., McGuffin, P., Thompson, L.A., Detterman, D.K., Benbow, C., Lubinski, D., Eley, T., Plomin, R. (1998) A Quantitative Trait Locus Associated With Cognitive Ability in Children, *Psychological Science*, 9(3):159
- <sup>(23)</sup> Colhoun, H.M., McKeigue, P.M., Smith, G.D. (2003) Review: Problems of reporting genetic associations with complex outcomes, *The Lancet*, 361:865-72
- <sup>(24)</sup> Collier, D.A., Arranz, M.J., Li, T., Munita, D., Brown, N., Treasure, J. (1997) Association between 5-HT<sub>2A</sub> gene promoter polymorphism and anorexia nervosa, *Lancet*, 9;350(9075):412

- <sup>(25)</sup> Comings, D.E., Wu, S., Rostamkhani, M., McGue, M., Iacono, W.G., Cheng, L.S.-C., MacMurray, J.P. (2003) Role of the cholinergic muscarinic 2 receptor (CHRM2) gene in cognition, *Molecular Psychiatry*, 8,10-11, Nature Publishing Group
- <sup>(26)</sup> De Fries, J.C., Johnson, R.C., Kuse, A.R., McClearn, G.E., Polovina, J., Vandenberg, S.G., Wilson, J.R. (1979) Familial resemblance for specific cognitive abilities, *Behavior Genetics*, 9:23-43
- <sup>(27)</sup> De Fries, J.C., Plomin, R., Fulker, D.W. (1994) *Nature and nurture during middle childhood*, Cambridge, MA: Blackwell
- <sup>(28)</sup> De Fries, J.C., Vandenberg, S.G., McClearn, G.E. (1976) Genetics of specific cognitive abilities, *Annual Review of Genetics*, 10:179-207
- <sup>(29)</sup> De Geus, E.J.C. (2002) Introducing genetic psychophysiology, *Biological Psychology*, 61,1-10, Elsevier Science B.V.
- <sup>(30)</sup> De Geus, E.J.C., Wright, M.J., Martin, N.G., Boomsma, D.I. (2001) Genetics of Brain Function and Cognition, *Behavior Genetics*, 31(6):489-495, Plenum Publishing Corporation
- <sup>(31)</sup> De Quervain, D.J., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Wollmer, M.A., Hock, C., Nitsch, R.M., Papassotiropoulos, A. (2003) A functional genetic variation of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor affects human memory, *Nature Neuroscience*, 6(11):1141-1142
- <sup>(32)</sup> Deary, I.J. (2001) Human intelligence differences: a recent history, *Trends in Cognitive Sciences*, 5(3):127-130, Elsevier Science Ltd.
- <sup>(33)</sup> Deary, I.J., Caryl, P.G. (1997) Neuroscience and human intelligence differences, *Trends Neurosciences*, 20(8):365-371, Elsevier Science Ltd.
- <sup>(34)</sup> Dick, D.M., Aliev, F., Kramer, J., Wang, J.C., Hinrichs, A., Bertelsen, S., Kuperman, S., Schuckit, M., Nurnberger Jr, J., Edenberg, H.J., Porjesz, B., Begleiter, H., Hesselbrock, V., Goate, A., Bierut, L. (2007) Association of CHRM2

with IQ: converging evidence for a gene influencing intelligence, *Behavior Genetics*, 37:265-272, Springer

- <sup>(35)</sup> Dorsch, F. (1994) *Dorsch Psychologisches Wörterbuch*, Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 12. überarbeitete und erweiterte Auflage
- <sup>(36)</sup> Duxon, M.S., Flanigan, T.P., Reavley, A.C., Baxter, G.S., Blackburn, T.P., Fone, K.C.F. (1997) Evidence for expression of the 5-hydroxytryptamine 2B receptor protein in the rat central nervous system, *Neuroscience*, 76:323-329
- <sup>(37)</sup> Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D., Weinberger, D.R. (2001) Effect of COMT Val<sup>108/158</sup>Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 98(12):6917-6922
- <sup>(38)</sup> Engel-Sittenfeld, P. (1978) Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Verbal- und Handlungsteil geben differenzierte Aufschlüsse, *Ärztliche Praxis, Die Zeitung des Arztes in Klinik und Praxis*, XXX. Jahrgang, Nr. 24, 740-744
- <sup>(39)</sup> Enoch, M.A., Goldman, D., Barnett, R., Sher, L., Mazzanti, C.M., Rosenthal, N.E. (1999) Association between seasonal affective disorder and the 5-HT<sub>2A</sub> promoter polymorphism, -1438G/A, *Molecular Psychiatry*, 4:89-92, Nature Publishing Group
- <sup>(40)</sup> Everett, J., Lavoie, K., Gagnon, J.-F., Gosselin, N. (2001) Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 26(2):123-30
- <sup>(41)</sup> Eysenck, H.J. (1979) *The structure and measurement of intelligence*, New York: Springer
- <sup>(42)</sup> Fydrich, T., Renneberg, B., Schmitz, B., Wittchen, H.-U. (1997) *SKID II: Strukturiertes Interview für DSM-IV, Achse II: Persönlichkeitsstörungen*, Interviewheft, Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle

- <sup>(43)</sup> Galton, F. (1869) *Hereditary genius: An inquiry into its laws and consequences*, London: Macmillan
- <sup>(44)</sup> Gardner, H. (1983) *Frames of Mind: The theory of multiple intelligences*, New York: Basic Books
- <sup>(45)</sup> Gardner, M., Bertranpetit, J., Comas, D. (2008) Worldwide genetic variation in dopamine and serotonin pathway genes: implications for association studies, *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 147B:1070-1075, Wiley-Liss, Inc.
- <sup>(46)</sup> Goleman, D. (1996) *Emotionale Intelligenz*, Hanser-Verlag München
- <sup>(47)</sup> Gosso, M.F., De Geus, E.J., van Belzen, M.J., Polderman T.J., Heutink, P., Boomsma, D.I., Posthuma, D. (2006) The SNAP-25 gene is associated with cognitive ability: evidence from a family-based study in two independent Dutch cohorts, *Molecular Psychiatry*, 11(9):878-886, Nature Publishing Group
- <sup>(48)</sup> Gosso, M.F., van Belzen, M., De Geus, E.J., Polderman, J.C., Heutink, P., Boomsma, D.I., Posthuma, D. (2006) Association between the CHRM2 gene and intelligence in a sample of 304 Dutch families, *Genes, Brain and Behavior*, 5(8):577-584
- <sup>(49)</sup> Gottfredson, L.S. (1994) Mainstream Science on Intelligence: An Editorial with 52 Signatories, History and Bibliography, *The Wall Street Journal*, Dow Jones & Company, Inc.
- <sup>(50)</sup> Gottfredson, L.S. (1998) The General Intelligence Factor, *Scientific American*, Verlagsgruppe Georg von Holtzbrinck GmbH, Inc.
- <sup>(51)</sup> Green, A.R. (2006) Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine, *British Journal of Pharmacology*, 147:145-152, Nature Publishing Group

- <sup>(52)</sup> Gunnell, D., Miller, L.L., Rogers, I., Holly, J.M.P. (2005) Association of Insulin-like Growth Factor I and Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-3 With Intelligence Quotient Among 8- to 9-Year-Old Children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children, *Pediatrics*, 116(5):e681-e686
- <sup>(53)</sup> Harvey, J.A. (2003) Role of the Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptor in Learning, *Learning & Memory*, 10:355-362, Cold Spring Harbor Laboratory Press
- <sup>(54)</sup> Ho, H.-Z., Baker, L., Decker, S.N. (1988) Covariation between intelligence and speed-of-cognitive processing: Genetic and environmental influences, *Behavior Genetics*, 18:247-261
- <sup>(55)</sup> Holmes, C., Arranz, M., Collier, D., Powell, J., Lovestone, S. (2003) Depression in Alzheimer's disease: the effects of serotonin receptor gene variation, *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric*, 15;119(1):40-43
- <sup>(56)</sup> Hoyer, D., Hannon, J.P., Martin, G.R. (2002) Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 71,533-554, Elsevier Science Inc.
- <sup>(57)</sup> Inada, Y., Yoneda, H., Koh, J., Sakai, J., Himei, A., Kinoshita, Y., Akabame, K., Hiraoka, Y., Sakai, T. (2003) Positive association between panic disorder and polymorphism of the serotonin 2A receptor gene, *Psychiatry Research*, 1;118(1):25-31
- <sup>(58)</sup> Jensen, A.R. (1998) *The g Factor, The Science of Mental Ability*, Praeger, Westport, Connecticut, London
- <sup>(59)</sup> Lane, H.-Y., Liu, Y.-C., Huang, C.-L., Hsieh, C.-L., Chang, Y.-L., Chang, L., Chang, Y.-C., Chang, W.-H. (2008) Prefrontal executive function and D1, D3, 5-HT-2A and 5-HT-6 receptor gene variations in healthy adults, *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 33(1):47-53, Canadian Medical Association

- <sup>(60)</sup> Leahy, A.M. (1935) Nature-nurture and intelligence, *Genetic Psychology Monographs*, 17:236-308
- <sup>(61)</sup> Luciana, M., Burgund, E.D., Berman, M., Hanson, K.L. (2001) Effects of tryptophan loading on verbal, spatial and affective working memory functions in healthy adults, *Journal of Psychopharmacology*, 15(4):219-230, British Association for Psychopharmacology, SAGE Publications
- <sup>(62)</sup> Malhotra, A.K., Kestler, L.J., Mazzanti, C., Bates, J.A., Goldberg, T., Goldman, D. (2002) A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition, *American Journal of Psychiatry*, 159:652-654
- <sup>(63)</sup> McDermott, L.M. & Ebmeier K.P. (2009) A meta-analysis of depression severity and cognitive function, *Journal of Affective Disorders*, available online 2009 May 8 (Epub ahead of print), Elsevier
- <sup>(64)</sup> McGue, M., Bouchard, T.J., Jr (1998) Genetic and environmental influences on human behavioural differences, *Annual Review of Neuroscience*, 21:1-24, Annual Reviews Inc.
- <sup>(65)</sup> Meneses, A. (1999) 5-HT system and cognition, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 1111-1125, Elsevier Science Ltd.
- <sup>(66)</sup> Morley, K.I., Montgomery, G.W. (2001) The Genetics of Cognitive Processes: Candidate Genes in Humans and Animals, *Behavior Genetics*, 31(6):511-531, Plenum Publishing Corporation
- <sup>(67)</sup> Myhrer, T. (2003) Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks, *Brain research. Brain research review*, 41(2-3):268-287, Elsevier Science B.V.
- <sup>(68)</sup> Nakamura, T., Masushita, S., Nishiguchi, N., Rimura, M., Yoshino, A., Higuchi, S. (1999) Association of a polymorphism of the 5HT2A receptor gene promoter region with alcohol dependence, *Molecular Psychiatry*, 4:85-88, Nature Publishing Group

- <sup>(69)</sup> Naughton, M., Mulrooney, J.B., Leonard, B.E. (2000) A Review of the Role of Serotonin Receptors in Psychiatric Disorders, *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 15:397-415, John Wiley & Sons, Ltd.
- <sup>(70)</sup> Neisser, U. et al. (1996) Intelligence: Knowns and Unknowns, *American Psychologist*, 51, American Psychological Association
- <sup>(71)</sup> Nichols, R.C. (1978) Twin studies of ability, personality and interests, *Homo*, 29:158-173
- <sup>(72)</sup> Noguchi, H., Hori, H., Kunugi, H. (2008) Schizotypal traits and cognitive function in healthy adults, *Psychiatry Research*, 161:162-169, Elsevier Ireland Ltd.
- <sup>(73)</sup> Papassotiropoulos, A., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Garcia, E., Wollmer, M.A., Huynh, K.-D., Monsch, A.U., Stähelin, H.B., Hock, C., Nitsch, R.M., de Quervain, J.-F. (2005) Age-dependent effects of the 5-hydroxytryptamine-2a-receptor polymorphism (His452Tyr) on human memory, *Neuroreport*, 16(8):839-842
- <sup>(74)</sup> Park, S.B., Coull, J.T., McShane, R.H., Young, A.H., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Cowen, P.J. (1994) Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory, *Neuropharmacology*, 33(3/4):575-588, Elsevier Science Ltd.
- <sup>(75)</sup> Parsons, M.J., D'Souza, U.M., Arranz, M.J., Kerwin, R.W., Makoff, A.J. (2004) The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promotor activity, *Biological Psychiatry*, 15;56(6):406-410, Elsevier Science B.V.
- <sup>(76)</sup> Payton, A., Holland, F., Diggle, P., Rabbitt, P., Horan, M., Davidson, Y., Gibbons, L., Worthington, J., Ollier, W.E.R., Pendleton, N. (2003) Cathepsin D exon 2 polymorphism associated with general intelligence in healthy older population, *Molecular Psychiatry*, 8,14-18, Nature Publishing Group

- <sup>(77)</sup> Pedersen, N.L., Plomin, R., Nesselroade, J.R., McClearn, G.E. (1992) A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span, *Psychological Science*, 3:346-353
- <sup>(78)</sup> Pendleton, N., Payton, A., van den Boogerd, E.H., Holland, F., Diggle, P., Rabbitt, P.M., Horan, M.A., Worthington, J., Ollier, W.E. (2002) Apolipoprotein E genotype does not predict decline in intelligence in healthy older adults, *Neuroscience Letters*, 10;324(1):74-76
- <sup>(79)</sup> Petrill, S.A., Plomin, R., McClearn, G.E., Smith, D.L., Vignetti, S., Chorney, M.J., Chorney, K., Thompson, L.A., Detterman, D.K., Benbow, C., Lubinski, D., Daniels, J., Owen, M., McGuffin, P. (1997) No Association Between General Cognitive Ability and the A1 Allel of the D2 Dopamine Receptor Gene, *Behavior Genetics*, 27(1):29-31, Plenum Publishing Corporation
- <sup>(80)</sup> Petrill, S.A., Thompson, L.A., Detterman, D.K. (1995) The genetic and environmental variance underlying elementary cognitive tasks, *Behavior Genetics*, 25:199-209
- <sup>(81)</sup> Plomin, R. (1988) The nature and nurture of cognitive abilities, in R.J. Sternbergs (Ed.) *Advances in the psychology of human intelligence* (p. 1-33), Hillsdale, NJ: Erlbaum
- <sup>(82)</sup> Plomin, R. (1999) Genetics and general cognitive ability, *Nature*, 402(6761 Suppl):C25-29, Nature Publishing Group
- <sup>(83)</sup> Plomin, R. (2003) Genetics, genes, genomics and g, *Molecular Psychiatry*, 8(1),1-5, Nature Publishing Group
- <sup>(84)</sup> Plomin, R., DeFries, J.C., McClearn, G.E., Rutter, M. (1999) *Gene, Umwelt und Verhalten, Einführung in die Verhaltensgenetik*, Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 1. Auflage der deutschen Ausgabe

- <sup>(85)</sup> Plomin, R., Kosslyn, S.M. (2001) Genes, brain and cognition, *Nature Neuroscience*, 4(12):1153-1155, Nature Publishing Group
- <sup>(86)</sup> Plomin, R., Spinath, F.M. (2002) Genetics and general cognitive ability (g), Review, *Trends Neurosciences*, 6(4):169-176, Elsevier Science Ltd.
- <sup>(87)</sup> Plomin, R., Spinath, F.M. (2004) Intelligence: genetics, genes and genomics, *Journal of personality and social psychology*, 86 (1):112-129, American Psychological Association
- <sup>(88)</sup> Plomin, R., Turic, D.M., Hill, L., Turic, D.E., Stephens, M., Williams, J., Owen, M.J., O'Donovan, M.C. (2004) A functional polymorphism in the succinate-semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1) gene is associated with cognitive ability, *Molecular Psychiatry*, 9,582-586, Nature Publishing Group
- <sup>(89)</sup> Posthuma, D., Baare, W.F., Hulshoff, Pol. H.E., Kahn, R.S., Boomsma, D.I., De Geus, E.J. (2003) Genetic correlations between brain volumes and the WAIS-III dimensions of verbal comprehension, working memory, perceptual organization, and processing speed, *Twin Research*, 6(2):131-139
- <sup>(90)</sup> Posthuma, D., De Geus, E.J., Baare, W.F., Hulshoff, Pol.H.E., Kahn, R.S., Boomsma, D.I. (2002) The association between brain volume and intelligence is of genetic origin, *Nature Neuroscience*, 5:83-84, Nature Publishing Group
- <sup>(91)</sup> Posthuma, D., Luciano, M., De Geus, E.J., Wright, M.J., Slagboom, P.E., Montgomery, G.W., Boomsma, D.I., Martin, N.G. (2005), A Genomwide scan for intelligence quantitative trait loci on 2q and 6p, *American Journal of Human Genetics*, 77(2):318-326
- <sup>(92)</sup> Posthuma, D., Mulder, E.J.C.M., Boomsma, D.I., De Geus, E.J.C. (2002) Genetic analysis of IQ, processing speed and stimulus-response incongruency effects, *Biological Psychology*, 61,157-182, Elsevier Science B.V.

- <sup>(93)</sup> Posthuma, D., Neale, M.C., Boomsma, D.I., De Geus, E.J. (2001), Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation, *Behavior Genetics*, 31(6):567-579
- <sup>(94)</sup> Reynolds, C.A., Jansson, M., Gatz, M., Pedersen, N.L. (2006) Longitudinal change in memory performance associated with HTR2A polymorphism, *Neurobiology of Aging*, 27:150-154, Elsevier Inc.
- <sup>(95)</sup> Ribasés, M., Ramos-Quiroga, J.A., Hervás, A., Bosch, R., Bielsa, A., Gastaminza, X., Artigas, J., Rodriguez-Ben, S., Estivill, X., Casas, M., Cormand, B., Bayés, M. (2009) Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB, *Molecular Psychiatry*, 14(1):71-85, Nature Publishing Group
- <sup>(96)</sup> Riedel, W.J., Klaassen, T., Deutz, N.E.P., van Someren, A., van Praag, H.M. (1999) Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation, *Psychopharmacology*, 141:362-368, Springer-Verlag
- <sup>(97)</sup> Rogers, R.D., Blackshaw, A.J., Middleton, H.C., Matthews, K., Hawtin, K., Crowley, C., Hopwood, A., Wallace, C., Deakin, J.F.W., Sahakian, B.J., Robbins, T.W. (1999) Tryptophan depletion impairs stimulus-reward learning while methylphenidate disrupts attentional control in healthy young adults: implications for the monoaminergic basis of impulsive behaviour, *Psychopharmacology*, 146:482-491, Springer-Verlag
- <sup>(98)</sup> Rosier, A., Dupont, P., Peuskens, J., Bormans, G., Vandenberghe, R., Maes, M., de Groot, T., Schiepers, C., Verbruggen, A., Mortelmans, L. (1996) Visualisation of loss of 5-HT-2A receptors with age in healthy volunteers using [<sup>18</sup>F]altanserin and positron emission tomographic imaging, *Psychiatry Research Neuroimaging*, 68:11-22, Elsevier Science Ireland Ltd.
- <sup>(99)</sup> Rujescu, D., Hartmann, A.M., Gonnermann, C., Möller, H.-J., Giegling, I. (2003) M129V variation in the prion protein may influence cognitive performance, *Molecular Psychiatry*, 8,937-941, Nature Publishing Group

- <sup>(100)</sup> Salovey, P., Mayer, J.D. (1990) Emotional intelligence, *Imagination, Cognition and Personality*, 9:185-211
- <sup>(101)</sup> Schmitt, J.A.J., Jorissen, B.L., Sobczak, S., van Boxtel, M.P.J., Hogervorst, E., Deutz, N.E.P., Riedel, W.J. (2000) Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers, *Journal of Psychopharmacology*, 14(1):21-29, British Association for Psychopharmacology, SAGE Publications
- <sup>(102)</sup> Sheline, Y.I., Mintun, M.A., Moerlein, S.M., Snyder, A.Z. (2002) Greater loss of 5-HT-2A receptors in midlife than in late life, *American Journal of Psychiatry*, 159:430-435
- <sup>(103)</sup> Sternberg, R.J. (1985) *Beyond IQ: A triarchic theory of human intelligence*, New York: Cambridge University Press
- <sup>(104)</sup> Tewes, U. - hrsg und bearb.- (1994) *HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991*, Handbuch und Testanweisung, Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 2. korrigierte Auflage
- <sup>(105)</sup> Toga, A.W., Thompson, P.M. (2005) Genetics of Brain Structure and Intelligence, *Annual Review of Neuroscience*, 28:1-23
- <sup>(106)</sup> Tot, S., Erdal, M.E., Yazici, K., Yazici, A.E., Metin, O. (2003) T102C and – 1438G/A polymorphisms of the 5-HT2A receptor gene in Turkish patients with obsessive-compulsive disorder, *European Psychiatry*, 18(5):249-254
- <sup>(107)</sup> Turic, D., Fisher, P.J., Plomin, R., Owen, M.J. (2001) No association between apolipoprotein E polymorphisms and general cognitive ability in children, *Neuroscience Letters*, 16;299(1-2):97-100
- <sup>(108)</sup> Üçok, A., Alpsan, H., Çakir, S., Saruhan-Direskeneli, G. (2007) Association of a serotonin receptor 2A gene polymorphism with cognitive functions in patients with

schizophrenia, *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 144B:704-707

- <sup>(109)</sup> Visscher, P.M., Tynan, M., Whiteman, M.C., Pattie, A., White, I., Hayward, C., Wright, A.F., Starr, J.M., Whalley, L.J., Deary, I.J. (2003) Lack of association between polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase genes and normal cognitive ageing in humans, *Neuroscience Letters*, 28;347(3):175-178
- <sup>(110)</sup> Walitza, S., Wewetzer, C., Warnke, A., Gerlach, M., Geller, F., Gerber, G., Gorg, T., Herpertz-Dahlmann, B., Schulz, E., Remschmidt, H., Hebebrand, J., Hinney, A. (2002) 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders, *Molecular Psychiatry*, 7(10):1054-1057, Nature Publishing Group
- <sup>(111)</sup> Wechsler, D. (1939) *The measurement of adult intelligence*, Baltimore: Williams & Wilkins
- <sup>(112)</sup> Wexler, B.E., Stevens, A.A., Bowers, A.A., Sernyak, M.J., Goldman-Rakic, P.S. (1998) Word and tone working memory deficits in schizophrenia, *Archives of General Psychiatry*, 55:1093-1096
- <sup>(113)</sup> Wilde, N.J., Strauss, E., Tulskey, D.S. (2004) Memory Span on the Wechsler Scales, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4):539-549
- <sup>(114)</sup> Williams, G.V., Rao, S.G., Goldman-Rakic, P.S. (2002) The physiological role of 5-HT-2A receptors in working memory, *The Journal of Neuroscience*, 22(7):2843-2854, Society for Neuroscience
- <sup>(115)</sup> Williams, J., Spurlock, G., McGuffin, P., Mallet, J., Nothen, M.M., Gill, M., Aschauer, H., Nylander, P.O., Macciardi, F., Owen, M.J. (1996) Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group, *Lancet*, 11;347(9011):1294-1296

- <sup>(116)</sup> Wingen, M., Kuypers, K.P.C., Ramaekers, J.G. (2007) Selective verbal and spatial memory impairment after 5-HT-1A and 5-HT-2A receptor blockade in healthy volunteers pre-treated with an SSRI, *Journal of Psychopharmacology*, 21(5):477-485, British Association for Psychopharmacology, SAGE Publications
- <sup>(117)</sup> Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., Zaudig, M. (1997) *SKID-I: Strukturiertes Interview für DSM-IV, Achse I: Psychische Störungen*, Interviewheft und Beurteilungsheft, Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle
- <sup>(118)</sup> Yoon, H.K., Yang, J.C., Lee, H.J., Kim, Y.K. (2008) The association between serotonin-related gene polymorphisms and panic disorder, *Journal of Anxiety Disorders*, 22(8):1529-34, Elsevier
- <sup>(119)</sup> Zhang, K., Zheng, Z., Gao, X., Li, J., Zhang, F. (2007) Possible relationship between the COMT gene Val158Met polymorphism and psychometric IQ in girls of the Quinba region in China, *Neuropsychobiology*, 56:98-103, Karger
- <sup>(120)</sup> Zimbardo, P.G., Gerrig, R.J. (2004), *Psychologie*, Pearson Studium, München, Boston, San Francisco, Harlow / England, Don Mills / Ontario, Sydney, Mexico City, Madrid, Amsterdam, 16. aktualisierte Auflage

## **8. Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Psychiatrischen Klinik des Klinikums der Universität München durchgeführt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Möller dafür, dass ich diese Arbeit in der von Ihm geleiteten Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rujescu und Frau Dipl. Psych. Giegling für die Möglichkeit zur Durchführung der vorliegenden Arbeit. Ich bedanke mich vor allem für die stets freundliche und geduldige Unterstützung über all die Jahre hinweg und die Förderung auch über die wissenschaftliche Tätigkeit hinaus. Sie waren zu jeder Zeit hilfsbereite und kompetente Ansprechpartner und ich schätzte ihre konstruktive Betreuung sehr.

Ausdrücklich möchte ich mich vor allem bei Frau Dr. human biol. Hartmann als meiner ersten Ansprechpartnerin und praktischen Anleiterin bedanken. Die vielen hilfreichen Anregungen und ihre fürsorgliche Art haben mir immer sehr geholfen.

Zusätzlich geht mein Dank an Frau Dipl. Psych. Giegling, deren Vorschläge und Beitrag bei der statistischen Auswertung unerlässlich waren.

Ein herzlicher Dank geht an alle Mitarbeiter der Arbeitsgruppe und die gegenseitige Mithilfe.

Vor allem meiner Familie und allen Freunden danke ich ebenfalls dafür, dass sie mich uneingeschränkt unterstützt haben und stets zu mir gehalten haben.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Name: Nikolina Mikulic  
Anschrift: Im Steinengarten 21  
70563 Stuttgart  
  
Telefon: 0711 / 94 59 10 94  
Mobil: 0174 – 57 16 504  
E-mail: nikolina.mikulic@googlemail.com  
  
Geburtsdatum/-ort: 25.09.1976 in Frankfurt/Main  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulbildung

---

1983 – 1987 Ludwig-Richter-Grundschule, Frankfurt am Main  
1987 – 1996 Ziehenschule-Gymnasium, Frankfurt am Main  
09/93 – 12/93 (term) Stroud High School, Gloucester, England  
06/1996 Abitur, Ziehenschule (Europaschule)

### Studium

---

10/1996 – 04/2000 Studium der Humanmedizin an der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main  
09/1998 Physikum  
08/1999 1. Staatsexamen  
05/2000 Ludwig-Maximilians-Universität, München  
09/2002 2. Staatsexamen  
11/2003 3. Staatsexamen

Praktische Tätigkeiten

---

Praktisches Jahr (PJ)

10/2002 – 01/2003	Chirurgie, Universidad Miguel Hernandez, Alicante, Spanien
02/2003 – 03/2003	Pädiatrie, Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU, München
04/2003 – 05/2003	Pädiatrie, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasilien
06/2003 – 09/2003	Innere Medizin / Infektiologie, UFBA, Salvador, Brasilien

Ärztin im Praktikum (ÄiP)

06/2004 – 12/2004	Gastarzt in der Pädiatrie, UFBA, Salvador, Brasilien
-------------------	--

Assistenzärztin

06/2005 – dato	Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Pforzheim Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg (CA Dr. Reiter)
----------------	--

Zusatzausbildungen

---

09/2007 – 12/2007	Diploma of Tropical Medicine and Public Health (DTMPH), European Master of Science in International Health (tropEd), Charité Universitätsmedizin Berlin
03/2008	Perinatal Epidemiology and Newborn Care (Adv. Module), Centre for International Health and Development, Institute of Child Health, University College London (UCL)
06/2008	Quality Management in International Health (Adv. Module) Tropenhygiene und öffentliches Gesundheitswesen, Universitätsklinikum Heidelberg