

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

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

**Einfluss des genetischen Polymorphismus
Ser9Gly im Dopamin-3-Rezeptor-Gen
auf kognitive Phänotypen**

Dissertation

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

vorgelegt von

Tanja Tamara Christina Kicherer

aus

Filderstadt

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Schiefenhövel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. D. Rujescu

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

Tag der mündlichen Prüfung: 22.04.2010

Die Klarheit des Denkens ist die Wiege der Menschheitsentwicklung.

(Anna Proschinger)

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
2	EINLEITUNG	3
2.1	Die Intelligenz	3
2.1.1	Definition der Intelligenz.....	3
2.1.2	Kognition	5
2.1.3	Strukturmodelle der Intelligenz: Faktorielle Theorien	5
2.1.3.1	Die Faktorenanalyse.....	5
2.1.3.2	Die Zwei-Faktoren-Theorie der Intelligenz nach Spearman.....	5
2.1.3.3	Die Ein-Faktoren-Theorie nach Binet und Simon.....	6
2.1.3.4	Die multiple Faktoretheorie nach Thurstone	6
2.1.3.5	Theorie der fluiden und kristallinen Intelligenz nach Cattell	7
2.1.3.6	Wechslers Strukturmodell	8
2.1.3.7	Das morphologische Intelligenz-Strukturmodell nach Guilford	9
2.1.3.8	Berliner Intelligenzstrukturmodell von Adolf Otto Jäger	10
2.1.4	Pluralistische Intelligenztheorien.....	11
2.1.4.1	Die triarchische Intelligenztheorie nach Sternberg.....	11
2.1.4.2	Multiple Intelligenz nach Gardner.....	12
2.1.4.3	Das Konzept der Emotionalen Intelligenz	12
2.1.4.4	Der erste Intelligenztest: Binet-Simon-Test.....	13
2.1.4.5	Intelligenzquotient nach Stern	14
2.1.4.6	Die Wechsler-Bellevue-Skala.....	15
2.2	Ätiologie der Intelligenz	17
2.2.1	Genetik und Intelligenz.....	17
2.2.1.1	Familienstudien	17
2.2.1.2	Adoptionsstudien.....	18
2.2.1.3	Zwillingsstudien	18
2.2.2	Einflussgrößen auf die Intelligenz	22
2.2.2.1	Gehirnvolumen und Intelligenz.....	22
2.2.2.2	Reaktionsgeschwindigkeit und Intelligenz.....	23
2.2.2.3	Wahrnehmungsgeschwindigkeit und Intelligenz	23
2.2.2.4	Ethnische Gruppen und Intelligenz	23
2.2.2.5	Geschlecht und Intelligenz	25
2.2.2.6	Alter und Intelligenz.....	25

Inhaltsverzeichnis

2.2.3	Ursachen der Intelligenzminderung	26
2.3	Molekulargenetik	27
2.3.1	Allgemeine Aspekte und Begriffe der Molekulargenetik	27
2.3.2	Kopplungsstudien (Linkage studies)	29
2.3.3	Allelassoziationsstudien	30
2.3.4	Polymorphismen in Neurotransmittersystemen und Assoziationsstudien zur Kognition	30
2.4	Das dopaminerge System.....	33
2.4.1	Die Dopaminsynthese	33
2.4.2	Inaktivierung des Dopamins.....	34
2.4.3	Vorkommen und Bedeutung des Dopamins im Organismus.....	35
2.4.4	Dopaminrezeptoren.....	37
2.4.4.1	Familie der Dopaminrezeptoren	37
2.4.4.2	Die Dopamin-1-Familie.....	38
2.4.4.3	Die Dopamin-2-Familie.....	40
2.4.4.4	Der Dopamin-3-Rezeptor	41
2.4.5	Der mögliche Einfluss des dopaminergen Systems auf die Kognition	46
2.4.6	Andere Funktionen des Ser9Gly-Polymorphismus im Dopamin-3-Rezeptorgen	49
2.4.7	Erkrankungen des dopaminergen Systems	49
2.4.7.1	Allgemeine Aspekte.....	49
2.4.7.2	Assoziationen des DRD3-Rezeptorgens mit Erkrankungen	50
2.5	Fragestellung	55
3	MATERIAL UND METHODEN	56
3.1	Material	56
3.1.1	Geräte	56
3.1.2	Software	57
3.1.3	Chemikalien	57
3.1.4	Oligonukleotide	58
3.1.5	Polymorphismen	58
3.2	Methoden.....	59
3.2.1	Probanden.....	59
3.2.2	Telefon-Screening.....	60
3.2.3	Anamnese mit Tests	61
3.2.3.1	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II).....	61
3.2.3.2	Mini-Mental-Status-Test (MMST)	62

Inhaltsverzeichnis

3.2.3.3	Anamnese somatischer Erkrankungen	62
3.2.3.4	Family History Assessment Modules (FHAM).....	63
3.2.4	Ein- und Ausschlusskriterien.....	64
3.2.5	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (HAWIE-R).....	65
3.2.5.1	HAWIE-R: Allgemeine Erläuterung	65
3.2.5.2	HAWIE-R: Testdurchführung.....	66
3.2.5.3	HAWIE-R: Testdauer.....	67
3.2.5.4	HAWIE-R: Testmaterial	67
3.2.6	HAWIE-R-Untertests	67
3.2.6.1	Allgemeines Wissen	67
3.2.6.2	Bilderergänzen	68
3.2.6.3	Zahlennachsprechen	68
3.2.6.4	Bilderordnen	69
3.2.6.5	Wortschatz-Test	70
3.2.6.6	Mosaik-Test	70
3.2.6.7	Rechnerisches Denken	71
3.2.6.8	Figurenlegen.....	71
3.2.6.9	Allgemeines Verständnis.....	72
3.2.6.10	Zahlen-Symbol-Test	72
3.2.6.11	Gemeinsamkeiten finden.....	73
3.2.7	Auswertung des HAWIE-R.....	74
3.2.8	DNA-Extraktion	74
3.2.9	Photometrische Konzentrationsbestimmung der DNA	76
3.2.10	Die Polymerase-Kettenreaktion	76
3.2.11	Restriktionszymanalyse	78
3.2.12	Gelelektrophorese.....	80
3.2.13	Statistische Auswertung.....	82
4	ERGEBNISSE	83
4.1	Stichprobenbeschreibung	83
4.2	Allelverteilung.....	85
4.3	Genotypenverteilung.....	88
4.4	Auswirkungen des Adenins im Ser9Gly-Polymorphismus auf die kognitiven Leistungen im HAWIE-R.....	91

Inhaltsverzeichnis

4.5	Auswirkungen des Guanins im Ser9Gly-Polymorphismus auf die kognitiven Leistungen im HAWIE-R.....	98
5	DISKUSSION.....	102
5.1	Diskussion der Ergebnisse	102
5.2	Diskussion der Methoden.....	112
5.3	Ausblick auf zukünftige Untersuchungen.....	122
6	ABKÜRZUNGEN UND FACHBEGRIFFE	124
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	129
8	DANKSAGUNG	166
9	CURRICULUM VITAE FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.	
10	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	169

1 Zusammenfassung

Die Intelligenz stellt ein komplexes Konstrukt mit einer multiplen Ätiogenese dar. Kognitive Fähigkeiten werden sowohl von Umweltfaktoren, als auch von genetischen Faktoren beeinflusst. Dabei spielen die natürlich auftretenden genetischen Variationen (SNPs: single nucleotide polymorphisms) eine Rolle.

Da der Neurotransmitter Dopamin mit einigen Verhaltensfunktionen wie Psychomotorik, Aufmerksamkeit, Lernen und Motivation in Verbindung gebracht wird und eine Rolle bei menschlichen kognitiven Funktionen spielt, wird in dieser Arbeit die Assoziation zwischen Kognition und dem Dopamin-3-Rezeptorgen (DRD3-Gen) untersucht.

Der Dopamin-3-Rezeptor (DRD3) wird vorrangig im limbischen System des Gehirns exprimiert, welches das Verhalten und Emotionen steuert, und wird deshalb häufig mit neuropsychiatrischen Erkrankungen assoziiert.

In einigen Studien wurde der Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen mit dem Auftreten der Schizophrenie assoziiert. Da bei der Schizophrenie eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen auch im Symptomenkomplex beinhaltet ist, wird hier untersucht, ob Variationen im DRD3-Gen unabhängig von einer Erkrankung einen Einfluss auf die Kognition ausüben.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Basenaustauschpolymorphismus Ser9Gly im DRD3-Gen auf eine mögliche Assoziation mit der Kognition. Bei 213 neuropsychologisch unauffälligen Probanden aus der Allgemeinbevölkerung Münchens wurden eine Genotypisierung sowie ein allgemeiner Intelligenztest, der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, Revision 1991 (HAWIE-R) durchgeführt.

Beim Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen waren im Untertest des HAWIE-R Bilderergänzen G/G-Homozygote marginal signifikant besser als A/G- und A/A-Genotypen. In den Untertests Bilderordnen und Gemeinsamkeiten finden des HAWIE-R zeigten sich Trends, hier schnitten ebenfalls G/G-Homozygote tendenziell besser ab, als A-Allel-Träger. Beim Handlungs-IQ zeigte sich in einer gegenüberstellenden Betrachtung ein Trend, bei dem G/G-Homozygote besser abschnitten als A/A- und A/G-Genotypen. Lediglich beim Zahlen-Symbol-Test ergaben sich für A/A-Homozygote in einem Trend bessere Ergebnisse als für G-Allel-

Zusammenfassung

Träger. Für den Verbal-IQ und den Gesamt-IQ ergaben sich in Assoziation mit dem Ser9Gly-Polymorphismus keine signifikanten Werte.

Diese Studie gibt Hinweise darauf, dass es einen Zusammenhang zwischen kognitiven Fähigkeiten und dem Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen geben könnte, ob der DRD3 zur Suszeptibilität der Intelligenz beiträgt, kann nicht abschließend beurteilt werden.

2 Einleitung

2.1 Die Intelligenz

2.1.1 Definition der Intelligenz

Bereits den Autoren des frühen Babylon und später den griechischen Philosophen waren intellektuelle Unterschiede bewusst. Der Terminus Intelligenz (lat.: intelligentia „Einsicht, Erkenntnisvermögen“, intellegere „verstehen“) wie er heute gebraucht wird, erhielt seine moderne Bedeutung erst nach Einführung des Binet-Simon-Tests (siehe 2.1.4.4). Durch fortlaufend neue Erkenntnisse im Bereich der Intelligenzforschung kam es zu ständigen Änderungen und einer Vielzahl von Definitionen der Intelligenz (Matarazzo 1982) (siehe Abbildung 1).

In einem Experiment von 1981 ließen Sternberg et al. sowohl Experten, als auch Laien Verhaltensweisen auflisten, die deren Meinung nach für Intelligenz sprechen. Interessanterweise zeigte sich bei den beiden Gruppen ein hohes Maß an Übereinstimmung. Unabhängig von der jeweiligen Beurteilerstichprobe ergaben die Einschätzungen, der für die intelligente Person als typisch erachteten Verhaltensweisen, drei Faktoren (Sternberg et al. 1981):

1. Praktische Problemlösefähigkeit
2. Verbale Fähigkeit
3. Soziale Kompetenz

Eine durch das Journal of Educational Psychology durchgeführte Expertenbefragung im Jahre 1921 zeigte innerhalb der beteiligten Intelligenzforscher sehr heterogene Auffassungen (Sternberg & Berg 1986).

Auch heute existiert keine allgemein akzeptierte Definition oder Messmethode für das Merkmal „Intelligenz“. Es muss vielmehr als ein hypothetisches Konstrukt betrachtet werden, das eine Vielzahl von kognitiven Teilfähigkeiten einschließt und nicht in einer allgemeingültigen Explizitdefinition zusammengefasst werden kann (Brocke & Beauducel 2001).

Einleitung

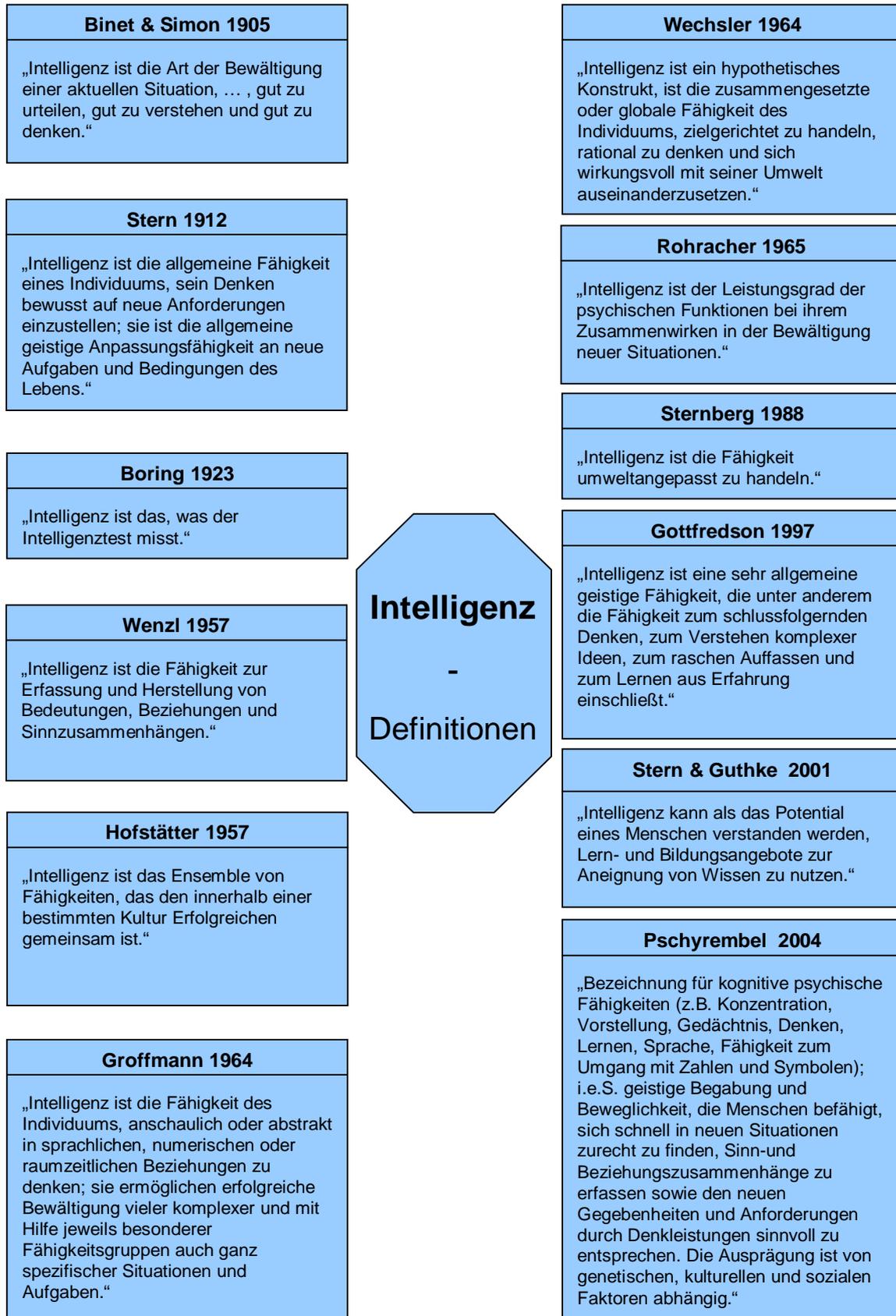


Abbildung 1: Intelligenzdefinitionen im Wandel der Zeit

2.1.2 Kognition

Kognition (lat. cognitio „Erkenntnis“) ist die allgemeine Bezeichnung für alle Formen des Wissens. Sie beinhaltet Prozesse und Produkte von Wahrnehmung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, problemlösendes Denken und Intelligenz. Die Untersuchung der Kognition beinhaltet die Erforschung des geistigen Lebens, u.a. auch der Intelligenz als ein Element der Kognition (Pschyrembel 2004; Zimbardo & Gerrig 2008).

2.1.3 Strukturmodelle der Intelligenz: Faktorielle Theorien

2.1.3.1 Die Faktorenanalyse

Die Faktorenanalyse ist ein statistisches Verfahren, das eine kleinere Zahl von Faktoren aus einer größeren Menge unabhängiger Variablen extrahiert. Das Ziel ist dabei, die grundlegenden psychologischen Dimensionen des untersuchten Konstrukts zu identifizieren (Zimbardo & Gerrig 2008).

Die multivariate Methode der Faktorenanalyse ist ein „überaus vielfältiges und flexibles Instrument der empirischen Forschung...sie ordnet Zusammenhänge, die mit bloßem Auge kaum noch überblickt werden können, in einer fruchtbaren denkökonomischen Weise“ (Wewetzer 1964) und erscheint „besonders geeignet zur Behandlung von klassifikatorischen und von Strukturproblemen in komplexen Bereichen“ (Mittenecker 1960). Diese Methode bildet die Grundlage für die Strukturmodelle der Intelligenz (Sternberg & Powell 1982).

2.1.3.2 Die Zwei-Faktoren-Theorie der Intelligenz nach Spearman

Erste Modellvorstellungen im Hinblick auf die Struktur der Intelligenz entwickelte Charles Spearman 1904. Als einer der ersten wandte er die Faktorenanalyse auf das Forschungsgebiet der Intelligenz an (Zimbardo & Gerrig 2008).

Spearman fand eine hohe Korrelation der Leistungen von Personen in verschiedenen Intelligenztests. Daraus schloss er die Existenz eines allgemeinen Faktors der Intelligenz. Diesen Faktor bezeichnete er als den g-Faktor oder Generalfaktor der Intelligenz (Spearman 1927). Dem g-Faktor wird eine Beteiligung an allen Intelligenzleistungen zugesprochen. Diese generelle Intelligenz wird von Spearman durch die spezifische Intelligenz, die s-Faktoren, ergänzt. Hierbei handelt

es sich um eine unbestimmte Zahl spezifischer Faktoren, die die jeweilige Besonderheit spezieller Leistungen repräsentieren (Spearman 1904).

2.1.3.3 Die Ein-Faktoren-Theorie nach Binet und Simon

Im Gegensatz zu Spearman postulierten Binet und Simon 1905 mit ihrem Intelligenztest, die Intelligenz als ein einheitliches Ganzes, mit dem sie ein Intelligenzalter bestimmten (Binet & Simon 1905) (siehe 2.1.4.4).

2.1.3.4 Die multiple Faktorentheorie nach Thurstone

Der von Spearman postulierten Vorstellung eines generellen, übergeordneten Intelligenzfaktors stellte Thurstone im Jahre 1938 seine Theorie des multiplen Faktorenmodells, auch als Primärfaktorenmodell bezeichnet, gegenüber.

Sein Modell beruht auf der Beobachtung, dass nach der Extraktion des g-Faktors substantielle Restvarianzen in den Daten stecken, die es zu erklären gilt. Thurstone schlug daher vor, anstelle eines einzigen g-Faktors mehrere, voneinander unabhängige Faktoren anzunehmen. Mit der von ihm entwickelten Technik der multiplen Faktorenanalyse entdeckte er eine Gruppe von Grundfaktoren, die er als Primärfaktoren der Intelligenz bezeichnete (Thurstone 1931). Diese Grundfaktoren sind in ihrer Anzahl begrenzt und stehen gleichberechtigt nebeneinander. Beim Lösen beliebiger Denkaufgaben sind immer mehrere dieser Gruppenfaktoren in unterschiedlicher Gewichtung beteiligt. Thurstone identifizierte hierbei neun Faktoren, wovon 7 in der Literatur als gesichert beschrieben werden. Verbales Verständnis, Wortflüssigkeit, Rechenfähigkeit, Merkfähigkeit, Wahrnehmungs- und Auffassungsgeschwindigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen, und Schlußfolgerndes Denken bilden die Primärfaktoren (Thurstone 1938) (siehe Tabelle 1).

Einleitung

Tabelle 1: Die Primärfaktoren der Intelligenz (nach Thurstone 1938)

Faktoren nach Thurstone	Beschreibung
Verbales Verständnis (Verbal comprehension/verbal relations)	Fähigkeit, Wörter und ihre Bedeutungen zu kennen und diese im Gespräch angemessen zu verwenden
Wortflüssigkeit (Word fluency)	Fähigkeit zur raschen, assoziativen, relativ inhaltsunabhängigen Produktion von Wörtern, die lediglich bestimmten strukturellen oder symbolischen Erfordernissen entsprechen
Rechenfähigkeit (Numerical ability)	Fähigkeit, einfache Rechenoperationen möglichst schnell und präzise durchzuführen
Merkfähigkeit (Memory)	Mechanische Merkleistung mit Hilfe des Kurzzeitgedächtnisses, das Behalten paarweise gelernter Assoziationen
Wahrnehmungs- und Auffassungsgeschwindigkeit (Perceptual speed)	Fähigkeit, in irrelevantes Material eingebettete Details, rasch zu erkennen. Hierbei müssen visuelle Konfigurationen schnell verglichen und identifiziert werden; Wahrnehmung von Objekten und Relation zwischen ihnen, z.B. Fortsetzung einer Reihe von Objekten
Räumliches Vorstellungsvermögen (Space)	Fähigkeit der räumlichen Vorstellungskraft und Orientierung, sowie das Erkennen von Objekten unter verschiedenen Perspektiven
Schlussfolgerndes Denken und die Fähigkeit, Regeln aufzufinden (Reasoning oder Induction)	Fähigkeit zu schlussfolgerndem Denken, das Erkennen und Anwenden von Regelmäßigkeiten in einer Abfolge von Zahlen und Symbolen

2.1.3.5 Theorie der fluiden und kristallinen Intelligenz nach Cattell

Cattell, ein Schüler Spearman's, entwickelte 1963 ein weiteres Gruppenfaktorenmodell, das als eine modifizierte Variante der Zwei-Faktoren-Theorie angesehen werden kann.

Cattell unterscheidet in seinem Modell zwei relativ unabhängige Komponenten der allgemeinen Intelligenz g. Er bezeichnet diese als kristalline und fluide Intelligenz (Cattell 1957, 1963a, 1965).

Die fluide Intelligenz (General fluid ability Faktor (gf))

Dieser Faktor stellt eine eher allgemeine, weitgehend angeborene bzw. vererbte Leistungsfähigkeit dar. Die Fähigkeit, sich ohne Lernerfahrung in neuen Situationen zurechtzufinden oder neuartige Probleme zu lösen. Die flüssige Intelligenz erreicht ihr Entwicklungsoptimum um das 14./15. Lebensjahr (Cattell 1963a).

Die kristalline Intelligenz (General Crystallized Ability Faktor (gc))

Die kristalline Intelligenz vereinigt all die kognitiven Fähigkeiten, in denen sich angehäuftes Wissen aus bisherigen Lernprozessen kristallisiert und verfestigt hat. Sie wird durch die Umwelt bestimmt und von der fluiden Intelligenz beeinflusst.

Nach Cattell bildet sie die Summe aus flüssiger Intelligenz und in Schule und Umwelt erworbener Intelligenz. Dieser Faktor beinhaltet in hohem Maße kulturspezifische Elemente (Cattell 1973).

Die kristalline Intelligenz erreicht ihr Entwicklungsoptimum etwa 4-5 Jahre später, als die fluide Intelligenz. Es sind Steigerungen bis ins 50. Lebensjahr oder noch später denkbar (Cattell 1963b).

2.1.3.6 Wechslers Strukturmodell

In seinem Strukturmodell von 1964 geht Wechsler von einer allgemeinen Intelligenz g aus, die an der Spitze des hierarchischen Modells mit 3 Ebenen steht (Tewes 1994). Die allgemeine Intelligenz g teilt sich in eine verbale und in eine Handlungsintelligenz auf. Die verbale und die praktische Intelligenz setzen sich wiederum aus mehreren, ihnen untergeordneten Fähigkeiten oder Faktoren zusammen (Conrad 1983).

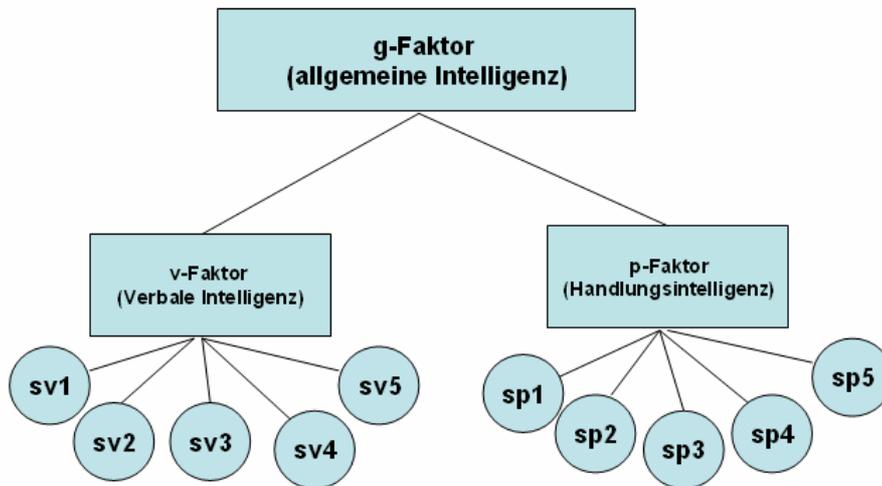


Abbildung 2: Wechsler's Strukturmodell der Intelligenz

2.1.3.7 Das morphologische Intelligenz-Strukturmodell nach Guilford

Guilford publizierte Ende der 50er Jahre sein Würfelmodell der Intelligenz (Guilford 1956). Dieses Modell entstammt nicht der Suche nach einem Generalfaktor oder mehreren Primärfähigkeiten, sondern geht explizit von einer großen Vielfalt unabhängiger Einzelfaktoren aus. Guilford versucht diese Vielfalt systematisch zu ordnen. Das dreidimensionale Informationsverarbeitungsmodell beinhaltet 120 Faktoren ohne hierarchische Struktur und ohne Generalfaktor (Guilford 1967).

Guilford spezifiziert drei Dimensionen der Intelligenz. Zum einen die Denkinhalte, unterteilt in die 4 Arten der gestellten Aufgabe (figural, symbolisch, semantisch und behavioral). Die zweite Dimension stellt die Denkopoperationen dar. Diese werden in fünf Abstufungen eingeteilt (Kognition, Gedächtnis, divergente Produktion, konvergente Produktion und Evaluation). Die dritte Dimension wird durch das Denkprodukt bestimmt (Einheiten, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformationen und Implikationen).

Aus den 3 oben genannten Bereichen ergibt sich eine Kombinationsmöglichkeit von 120 (4x5x6) der voneinander unabhängigen Primärfaktoren. Bildlich dargestellt spannen sie ein dreidimensionales Koordinatenkreuz auf. In diesem kann man sich einen Quader vorstellen, auf dessen drei sichtbaren Flächen in kleinen Rechtecken alle möglichen 120 Kombinationen der drei Dimensionen dargestellt sind. Sie stellen

Einleitung

nach Guilford jeweils einzelne Intelligenzbereiche dar. Jeder Informationsverarbeitungsprozess lässt sich anhand beliebiger Inhalte, Produkte und Operationen identifizieren (Guilford & Hoepfner 1971).

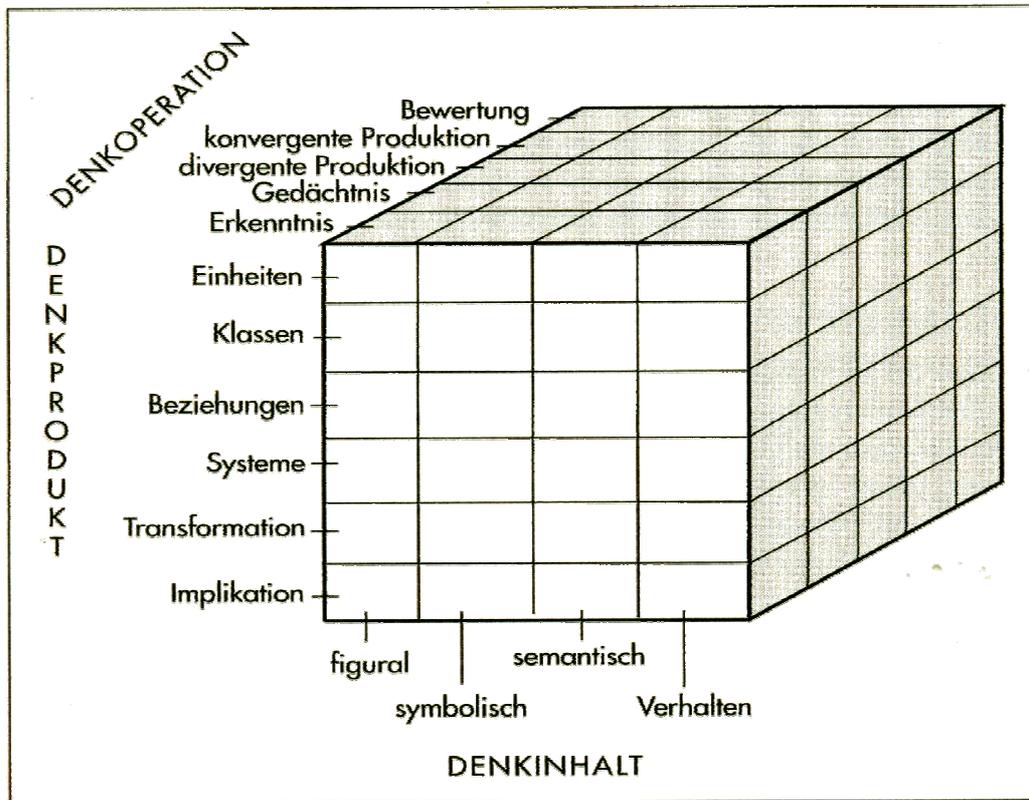


Abbildung 3: Würfelmodell der Intelligenz nach Guilford (Funke & Vaterrodt-Plünnecke 2004)

Dieses durch den Würfel repräsentierte Ordnungssystem basiert nicht auf einer Faktorenanalyse, sondern wird auf intuitiv-logischem Weg ohne Datenerhebung bestimmt. Somit unterscheidet es sich fundamental von faktorenanalytisch gewonnenen Intelligenzmodellen (Funke & Vaterrodt-Plünnecke 2004). Aufgrund eines unrealisierbaren Aufwands an Testzeit und Versuchspersonen lässt sich die Unabhängigkeit dieser 120 Faktoren praktisch nicht nachweisen (Undheim & Horn 1977). Das Modell lässt sich daher wissenschaftlich nicht bestätigen (Carroll 1993).

2.1.3.8 Berliner Intelligenzstrukturmodell von Adolf Otto Jäger

Jäger entwickelte das wohl umfassendste faktorenanalytische Modell der Intelligenz.

Einleitung

Zunächst überprüfte er in umfangreichen Analysen einzelne Elemente aus den Strukturmodellen von Thurstone und Guilford. Mit Hilfe zahlreicher Faktorenanalysen grenzte er sechs Hauptfaktorengruppen der Intelligenz ab (Jäger 1967):

1. Anschauungsgebundenes Denken
2. Einfallsreichtum und Produktivität
3. Konzentrationskraft und Tempomotivation
4. Verarbeitungskapazität, formallogisches Denken und Urteilsfähigkeit
5. Zahlengebundenes Denken
6. Sprachgebundenes Denken

Diesen ersten Entwurf eines Intelligenzmodells entwickelte Jäger Anfang der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts zum „Berliner Modell“ weiter. Es vereinigt Elemente aus den Faktorentheorien von Spearman, Thurstone und Guilford und berücksichtigt allgemeine Erkenntnisse der Intelligenzforschung. Als weitere Intelligenzkomponente fügte er die Kreativität in das Modell mit ein (Amelang & Bartussek 2001). In seinem Modell steht der g-Faktor über Allem, es ordnen sich unter: 3 operative Fähigkeiten (figural-bildhaftes, numerisches und sprachliches Denken) und 4 inhaltsgebundene Fähigkeiten (Bearbeitungsgeschwindigkeit, Merkfähigkeit, Einfallsreichtum und Verarbeitungskapazität) (Jäger 1982).

2.1.4 Pluralistische Intelligenztheorien

Die pluralistischen Konzeptionen subsumieren eine große Anzahl menschlicher Fähigkeiten unter dem Begriff Intelligenz. Dabei soll das Spektrum menschlicher Intelligenz möglichst vollständig abgebildet werden (Stern & Guthke 2001).

2.1.4.1 Die triarchische Intelligenztheorie nach Sternberg

In seinem triarchischen Modell postuliert Sternberg drei Arten von Intelligenz: Die komponentielle, die erfahrungsbasierte und die kontextuelle Intelligenz.

Die komponentielle Intelligenz ist durch die Komponenten definiert, die dem Denken und Problemlösen zugrunde liegen (mentale Prozesse).

Die erfahrungsbasierte Intelligenz erfasst die Fähigkeit sowohl mit Routineaufgaben, als auch mit neuen Aufgaben umzugehen.

Die kontextuelle Intelligenz zeigt sich in der praktischen Koordination von Alltagsanforderungen (Sternberg 1985, 1988). Sternbergs Modell vermeidet eine simple Klassifizierung einer Person in hohe und niedrige Intelligenz. Sternberg glaubt, dass Personen in der Lage sind, ihre erfahrungsbasierte und kontextuelle Intelligenz zu steigern (Sternberg 1986).

2.1.4.2 Multiple Intelligenz nach Gardner

Auf Gardner (Gardner 1983) geht eine der jüngsten Theorien der Intelligenz zurück. Gardner vertritt die Ansicht, dass wir nicht eine, sondern mehrere unabhängige Intelligenzen, d.h. multiple Intelligenzen besitzen. Hierbei gliedert er diese Intelligenzen nicht nur in bereichsspezifische Einheiten, sondern ordnet sie auch vollkommen voneinander unabhängigen modulähnlichen Organisationsformen im Gehirn zu. Dabei soll jeder Intelligenz ein eigener neuronaler Schaltkreis im Gehirn zugrunde liegen. Die Beeinträchtigung einer Intelligenz soll somit keinerlei Einfluss auf andere Intelligenzen haben. Diese Theorie geht über die Erfassungsmöglichkeit eines IQ-Tests weit hinaus. Gardners Theorie verlangt, dass das Individuum in einer Vielzahl von Lebenssituationen beobachtet und beurteilt wird. Gardner postuliert acht Intelligenzen. Je nach gesellschaftlichem und kulturellem Hintergrund haben bestimmte Arten von Intelligenzen nach Gardner ein stärkeres Gewicht als andere (Triandis 1990). Er unterscheidet den logisch-mathematischen, linguistischen, naturalistischen, musikalischen, räumlichen, kinästhetischen sowie interpersonalen und intrapersonalen Intelligenztypus (Gardner 1983).

Die intrapersonale Intelligenz bezieht sich auf das Wissen über die eigene Person, die Interpretation eigener Gefühle und Verhaltensweisen und die Vorhersage eigenen Verhaltens. Die interpersonale Intelligenz umfasst zwischenmenschliche Wissens- und Fertigungsanteile, z.B. die Vorhersage des Verhaltens anderer Menschen, empathische Fähigkeiten, die Fähigkeit sich entsprechend den Erwartungen anderer zu verhalten (Zimbardo & Gerrig 2008).

2.1.4.3 Das Konzept der Emotionalen Intelligenz

Emotionale Intelligenz (EI) definiert die Fähigkeit, Emotionen genau und angemessen wahrzunehmen, einzuschätzen und zum Ausdruck zu bringen, Emotionen zur Unterstützung des Denkens einzusetzen, Emotionen zu verstehen

und zu analysieren, emotionales Wissen effektiv einzusetzen und die eigenen Emotionen so zu regulieren, dass sie emotionales und intellektuelles Wachstum fördern (Mayer & Salovey 1997). Salovey und Mayer prägten 1990 den Begriff der Emotionalen Intelligenz, welcher mit der inter- und intrapersonellen Intelligenz nach Gardner (Gardner 1983) verwandt ist.

Mittels einer Multifactor Emotional Intelligence Scale (MEIS) versuchten Mayer et al. 1999 die Messung eines Emotionalen Quotienten (EQ). Die Ergebnisse hierbei korrelierten sowohl für Erwachsene, als auch für Jugendliche nur mäßig mit dem IQ, woraus geschlossen werden kann, dass der EQ andere Fähigkeiten, als der traditionelle IQ erfasst. Erwachsene zeigten bessere Leistungen als Jugendliche, was einen partiellen Einfluss von Umweltfaktoren auf den EQ nahelegt. Frauen waren bei dieser Skala den Männern in der Wahrnehmung von Emotionen deutlich überlegen (Mayer et al. 1999).

2002 wurde der Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) veröffentlicht. Er beinhaltet 8 Aufgabenbereiche und 141 Items, welche die in der Definition der EI angegebenen Fähigkeiten testen (Mayer et al. 2002).

2.1.4.4 Der erste Intelligenztest: Binet-Simon-Test

Der Begründer des ersten praktisch einsetzbaren Intelligenztests (Binet-Simon-Test) war Binet. Zusammen mit Simon entwickelte er 1905 die erste Art des Intelligenztests (Binet & Simon 1905).

Der französische Bildungs- und Erziehungsminister hatte die Entwicklung effektiverer Lernmethoden für Schulkinder mit Entwicklungsstörungen gefordert. Daraufhin versuchten Binet und Simon eine Methode der objektiven Messung der geistigen Leistungsfähigkeit von Schulkindern zu entwickeln, um Kinder mit geistigen Entwicklungsstörungen zu eruieren und sie in den neu gegründeten speziellen Sonderschulen unterrichten zu können (Funke & Vaterrodt-Plünnecke 2004).

Für dieses neuartige Testverfahren entwickelte Binet altersgerechte Testitems. Die Aufgaben wählte er so, dass eine Aufgabe objektiv als richtig oder falsch klassifiziert werden konnte. Außerdem sollten die Aufgaben nicht zu sehr von den Lebensumwelten der Kinder beeinflussbar sein und nicht auswendig gelerntes Wissen, sondern schlussfolgerndes Denken und Urteilsfähigkeit erfassen (Binet 1911). Die Individualleistungen der einzelnen Kinder verglich Binet dann mit den

Einleitung

Durchschnittsleistungen der Altersgruppe. Auf diese Weise konnte er ein Intelligenzalter berechnen (Zimbardo & Gerrig 2008).

Die Entwicklung des Intelligenztests erlangte in den Vereinigten Staaten mit Ausbruch des Ersten Weltkriegs an Bedeutung. Zur schnellen Beurteilung von Rekruten wurde ein Intelligenztestverfahren eingesetzt. Die Psychologen Thorndike, Terman und Yerkes et al. entwickelten innerhalb kürzester Zeit einen Gruppentest, der diesen Anforderungen entsprach (Lennon 1985).

Terman veröffentlichte 1916 die „Stanford Revision of the Binet Test“ (Stanford-Binet-Intelligenzskala). Es handelte sich um eine Version des Binet-Tests, der auf amerikanische Schulkinder standardisiert und durch die Testung von 1500 Kindern auf verschiedene Altersgruppen normiert wurde (Terman 1916). Der Stanford-Binet-Test wurde bald zum Standardinstrument in der klinischen Psychologie (Terman & Merrill 1937, 1960, 1972).

2.1.4.5 Intelligenzquotient nach Stern

Da bald festgestellt wurde, dass das Wachstum an Intelligenz nicht kontinuierlich verläuft, machte der deutsche Psychologe Stern 1912 den Vorschlag der Bestimmung des Intelligenzquotienten.

Dieser wird berechnet, indem das Intelligenzalter zum Lebensalter in Beziehung gesetzt wird (Stern 1912):

$$\text{Intelligenzquotient} = \text{Intelligenzalter} / \text{Lebensalter} \times 100$$

Folglich entspricht ein Intelligenzquotient von 100 einer durchschnittlichen Leistung für die jeweilige Altersgruppe (Toga & Thompson 2005).

Auch Sterns Konzept zeigt Mängel auf, da sich mit zunehmendem Alter die kognitiven Fähigkeiten nicht mehr verbessern, das Lebensalter, durch das dividiert wird, jedoch kontinuierlich ansteigt.

Der amerikanische Psychologe Wechsler löste 1932 dieses Problem, indem er den „Abweichungsquotienten“ einführte. Dieser wird durch die Abweichung zwischen individuellem Leistungswert und dem Leistungsmittelwert der korrespondierenden

Altersgruppe ermittelt (Funke & Vaterrodt-Plünnecke 2004). Der mittlere IQ liegt nach dieser Definition, ebenso wie bei Stern, bei 100.

$$\text{Abweichungsintelligenzquotient} = 100 + 15(x - \mu) / \sigma$$

x entspricht der Anzahl der Punkte, die der Proband im Test erreicht

μ entspricht dem Durchschnitt der jeweiligen Altersgruppe

σ entspricht der Standardabweichung

68% der Bevölkerung haben einen IQ zwischen 85 und 115. Nur ca. 2,2% der Bevölkerung haben einen IQ über 130 oder unter 70 (Funke & Vaterrodt-Plünnecke 2004).

Heute werden Werte zwischen 90 und 110 als normal, Werte über 130 als Hochbegabung und Werte unter 70 als Intelligenzminderung eingestuft (Zimbardo & Gerrig 2008).

Inzwischen ist der Abweichungs-IQ, der die relative Position in der Vergleichsgruppe widerspiegelt, gebräuchlicher als der Intelligenzquotient nach Stern (Pschyrembel 2004).

2.1.4.6 Die Wechsler-Bellevue-Skala

Wechsler veröffentlichte 1939 mit der Wechsler-Bellevue-Intelligenzskala den ersten altersgerechten Intelligenztest für Erwachsene. Wechsler kombiniert verbale und nichtverbale Untertests (siehe Tabelle 16). Dies ermöglicht neben der Berechnung eines Gesamt-IQs, die Berechnung eines Verbal- sowie eines Handlungs-IQs.

Der Test wurde vor allem zur Klärung klinisch-psychologischer Fragestellungen eingesetzt (z.B. Feststellung der psychischen Folgen von Hirnschädigungen oder Untersuchung der geistigen Zurechnungsfähigkeit von Straftätern) (Zimbardo & Gerrig 2008).

1955 erhielt dieser Test den Namen Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). Die deutsche Version wurde ein Jahr später von Hardesty und Lauber veröffentlicht: Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE). Nach einer Revision 1981 erfolgten die

Einleitung

Bezeichnungen WAIS-R sowie HAWIE-R im Deutschen. Zudem existieren weitere Testvarianten (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Versionen des von David Wechsler entwickelten Intelligenztests

Erscheinungsjahr	Amerikanische Testversion	Deutsche Testversion	Altersgruppen-tauglich	Literaturangabe
1939	Wechsler-Bellevue-Intelligence-Scale	Wechsler-Bellevue-Intelligenzskala		Wechsler 1939
1955/1956	Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) nach Hardesty und Lauber 1956	Ab 16 Jahren	Tewes 1991; Hardesty & Lauber 1956
1974/1981	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-Revision (HAWIE-R)	WAIS-R: ab 18 Jahren HAWIE-R: ab 16 Jahren	Tewes 1991 Wechsler 1974 Wechsler 1986
1989	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised (WPPSI-R)	Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter-III (HAWIVA-III)	WPPSI-R: 4-6 Jahre HAWIVA-III: 2 Jahre und 6 Monate bis 7 Jahre und 3 Monate	Wechsler 1989 Ricken et al. 2007
1991/1999	Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III)	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder-III (HAWIK-III)	6 Jahre bis 16 Jahre und 11 Monate	Wechsler 1991 Tewes et al. 1999
1997/2006	WAIS-III	HAWIE-III		Wechsler 1997 Blöink 2006

Die Tests HAWIE-R, HAWIE-III und HAWIVA-III stellen eine Gruppe von Intelligenztests dar, welche eine Messung und Beobachtung des Verbal-IQs, des

Handlungs-IQs und des Gesamt-IQs, auch über einen längeren Zeitraum hinweg, für alle Altersgruppen ermöglicht (Zimbardo & Gerrig 2008).

Der HAWIE-R ist als Standardtest für die allgemeine Intelligenz anzusehen (Tewes 1994) und stellt das in Deutschland meistgenutzte Testverfahren dar (Steck 1997).

2.2 Ätiologie der Intelligenz

2.2.1 Genetik und Intelligenz

Die Menschen waren sich schon vor Ende des 19. Jahrhunderts darüber bewusst, dass die Vererbung die Gesundheit und Fähigkeiten beeinflusst (Adams 1886).

Dass die Genetik einen großen Anteil an den unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten der Individuen hat, ist inzwischen sicher nachgewiesen (Bouchard & McGue 1981; Plomin et al. 1994a). Verschiedene Forschergruppen konnten feststellen, dass etwa 50% der Varianz von IQ-Werten auf genetische Grundlagen zurückzuführen sind (Grigorenko 2000; Neisser et al. 1996; Plomin & Petrill 1997).

Von der Kindheit bis ins frühe Erwachsenenalter nimmt der relative Einfluss der genetischen Faktoren auf die kognitiven Fähigkeiten zu (Boomsma & van Baal 1998; Cherny & Cardon 1994; Plomin & Petrill 1997) und steigert sich im mittleren Lebensalter (Posthuma et al. 2001a und 2001b) bis zum späteren Erwachsenenalter (Plomin et al. 1994b).

Die Erblichkeit beträgt bei einem 4-6jährigen etwa 40%, im frühen Erwachsenenalter etwa 60% und beim älteren Erwachsenen bis zu 80%.

Plomin & Petrill postulierten 1997, „dass es möglich sei, dass genetische Anlagen uns sanft auf jene Umgebungen zuschieben, in denen unsere genetischen Neigungen akzentuiert werden, was zu einer zunehmenden Erblichkeit im Laufe des Lebens führt“ (Plomin & Petrill 1997).

Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien bieten die Möglichkeit, genetische und umweltbedingte Einflüsse auf die Intelligenz zu erforschen (Zimbardo & Gerrig 2008).

2.2.1.1 Familienstudien

In Familienstudien, d.h. Studien mit gemeinsam lebenden Verwandten ersten Grades, konnten moderate Korrelationen in Bezug auf die kognitiven Fähigkeiten von etwa 0,45 festgestellt werden (Plomin et al. 1999).

Beim Aufwachsen in derselben Familie kommt es zu höheren IQ-Ähnlichkeiten bei jeglicher Art von Verwandtschaft. Die individuellen IQ-Werte der Kinder, die gemeinsam mit ihren eineiigen Zwillingen, Geschwistern und Eltern aufwachsen (0,86; 0,47 und 0,42) korrelieren stärker, als bei Kindern, die getrennt von ihren Verwandten aufwachsen (0,72; 0,24 und 0,22) (Bouchard et al. 1990).

2.2.1.2 Adoptionsstudien

In Adoptionsstudien können genetische von umweltbedingten Faktoren getrennt werden, da bei adoptierten Kindern zwar die Gene gleicher Herkunft sind, die familiäre Umwelt jedoch eine andere ist. So findet man bei Kindern, die von ihren genetischen Eltern durch eine Adoption getrennt wurden eine Korrelation von 0,24, die allgemeine Intelligenz betreffend. Genetisch verwandte Geschwister, die getrennt aufwachsen, zeigen die gleiche Korrelation. Der Einfluss der Umwelt zeigt sich auch dadurch, dass die IQ-Werte von Kindern ansteigen, deren biologische Eltern unterdurchschnittliche IQ-Werte aufweisen und die bei Adoptiveltern mit überdurchschnittlichen IQ-Werten aufwachsen (Plomin et al. 1999).

2.2.1.3 Zwillingsstudien

In Zwillingsstudien wird die Konkordanz von monozygoten Zwillingen mit vollständig identischem Erbgut mit der Konkordanz von dizygoten Zwillingen mit ca. 50% identischen Genen verglichen (Evans et al. 2002).

Zum Ergebnis einer Erblichkeitsschätzung gelangt man, indem man die Differenz zwischen monozygoten und dizygoten Korrelationen bildet und diese verdoppelt (Kamin & Goldberger 2002; Plomin & Kosslyn 2001).

Einleitung

In der Zwillingsstudie MISTRA (Minnesota Study of Twins Reared Apart) von 1979 beobachteten Bouchard et al. (1990) eine Heritabilität von 79% für den IQ. Newman et al. (1998) zeigten in der Folgestudie mit denselben Probanden eine Heritabilität von 76% für den Gesamt-IQ.

Die SATSA-Studie (Swedish Adoption Twin Study of Aging) untersuchte 351 getrennt aufgewachsene und 407 zusammen aufgewachsene Zwillingspärchen. Getrennt aufwachsende monozygote Zwillinge hatten eine Korrelation von 0.78, zusammen aufwachsende monozygote Zwillinge hatten eine Korrelation von 0.80 für die allgemeine Kognition. Die Untersuchung dizygoter Zwillinge ergab für zusammen Aufgewachsene eine Korrelation von 0.22, bei getrennt Aufgewachsene eine Korrelation von 0.32. Diese Ergebnisse zeigen einen eher geringeren Effekt einer geteilten Umwelt auf die kognitiven Fähigkeiten. Die genetischen Faktoren scheinen eine große Rolle für die Kognition zu spielen (Pedersen et al. 1991, 1992).

McClearn et al. (1997) untersuchten 110 monozygote Zwillinge und 110 dizygote gleichgeschlechtliche Zwillinge, die älter als 80 Jahre alt waren. Anstoß für die Studie war, die von Plomin & Petrill 1997 propagierte These, dass der Einfluss der Gene mit dem Alter zunimmt. Die Heritabilität der Intelligenz ergab 62%. Die Studie von McGue & Christensen 2001 an 403 Zwillingspärchen, älter als 75 Jahre zeigte eine Heritabilität von bis zu 54%.

Wright et al. überprüften 2001 die Heritabilität für den Gesamt-IQ verschiedener ethnischer Gruppen und erhielten Ergebnisse von 71-87% (siehe Tabelle 3).

Einleitung

Tabelle 3: Zwillingsstudien zur Heritabilität der Intelligenz

Studie	Autor, Publikationsjahr	Studienpopulation	Ergebnisse
MISTRA (Minnesota Study of Twins Reared Apart)	Bouchard et al. 1990	Von Bouchard et al. 100 Zwillingspaare, getrennt voneinander aufgewachsen mittels WAIS (HAWIE) untersucht.	Bouchard et al. 1990: Heritabilität für den IQ von 79%.
	Newman et al. 1998	Newman et al. Nochmalige Untersuchung der selben Zwillingspärchen mit WAIS	Newman et al. 1998: Heritabilität von 76% für den Gesamt-IQ. Bei eineiigen, getrennt aufgewachsenen Zwillingen eine Korrelation von 0,75 und eine Korrelation von 0,47 für getrennt aufgewachsene dizygote Zwillinge.
SATSA-Studie (Swedish Adoption Twin Study of Aging)	Pedersen et al. 1991, 1992	351 getrennt aufwachsende Zwillingspärchen 407 zusammen aufwachsende Zwillingspärchen	Monozygote Zwillinge: Getrennt aufwachsende hatten eine Korrelation von 0.78. Zusammen aufwachsende hatten eine Korrelation von 0.80 für allgemeine Kognition. Dizygote Zwillinge: Zusammen aufgewachsene hatten eine Korrelation von 0.22. Getrennt aufgewachsene hatten eine Korrelation von 0.32.
	McClearn et al. 1997	110 eineiige Zwillinge und 110 zweieiige gleichgeschlechtliche Zwillinge, älter als 80 Jahre	Heritabilität der Intelligenz von 62%.
	McGue & Christensen 2001	403 Zwillingspärchen, älter als 75 Jahre	Heritabilität der Intelligenz von bis zu 54%.
	Wright et al. 2001	fürten eine Studie in den Niederlanden, Australien und Japan durch	Heritabilität für den Gesamt-IQ von 71-87% für die verschiedenen ethnischen Gruppen. Heritabilität für das Arbeitsgedächtnis und die Prozessgeschwindigkeit von 33-64%.

Einleitung

Die o.g. Zwillingsstudien zeigen den genetischen Einfluss von g. Wobei die SATSA-Studie im Gegensatz zu anderen Studien einen größeren Einfluss der Genetik in Bezug auf kognitive Fähigkeiten und einen geringen Einfluss einer geteilten Umwelt zeigt.

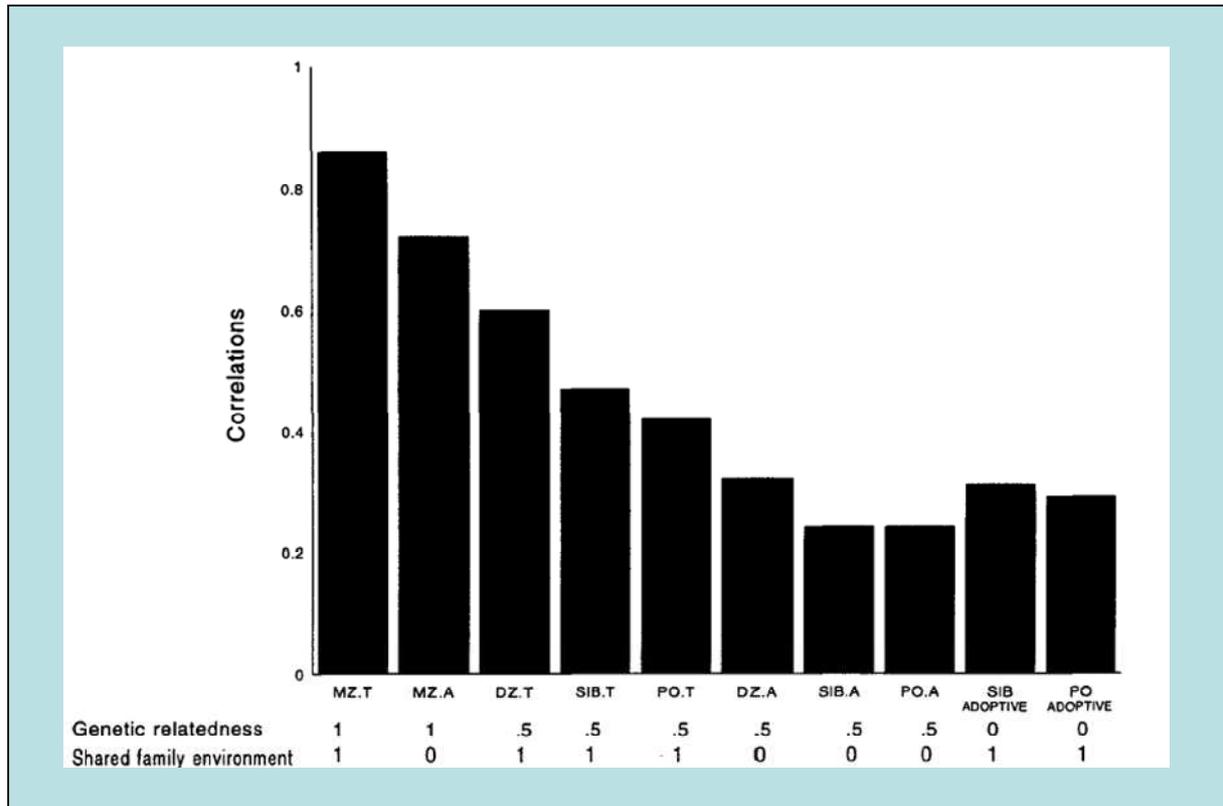


Abbildung 4: Aus Plomin & Petrill 1997. Als Quellen dienten Bouchard & McGue 1981, Loehlin, 1989 und Pedersen et al. 1992

Legende: T= zusammen aufgewachsen; A= getrennt aufgewachsen; MZ= Monozygote Zwillinge; DZ= Dizygote Zwillinge; Sib= Geschwister; PO= parent-off-spring

In Abbildung 4 sind die Korrelationen zwischen den IQ-Werten von Personen und ihren Verwandtschaftsgraden dargestellt. Die IQ-Werte ähneln sich umso mehr, je größer die genetische Ähnlichkeit ist. Zudem steigt die Ähnlichkeit der IQ-Werte bei denjenigen Individuen, die zusammen, das bedeutet unter ähnlichen Umweltbedingungen, aufgewachsen sind (Plomin & Petrill 1997).

2.2.2 Einflussgrößen auf die Intelligenz

2.2.2.1 Gehirnvolumen und Intelligenz

Seit der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde eine positive Beziehung zwischen der Kopfgröße und der Intelligenz beobachtet (Posthuma et al. 2002). Studien zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen dem Gehirnvolumen und den unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten der Individuen ergaben Korrelationen, die im Allgemeinen im Bereich von 0,20 (Jensen 1994; Posthuma et al. 2001b) bis 0,44 lagen (VanValen 1974).

Die Kopfgröße wurde durch den Kopfumfang per Maßband ermittelt. Genauer kann das Gehirnvolumen mit der Magnetresonanztomographie (MRT) ermittelt werden (Posthuma et al. 2002).

Willerman et al. führten 1991 eine Studie mit 40 nichtverwandten Probanden durch und stellten eine Korrelation zwischen Gehirnvolumen, gemessen im MRT, und dem IQ, gemessen mit WAIS-R, von 0,51 fest. Hierbei war die Korrelation bei Männern (0,65) höher als bei Frauen (0,35).

In einer Folgestudie wiesen sie nach, dass bei Männern eine relativ größere linke Hemisphäre einen höheren Verbal-IQ als Handlungs-IQ verspricht. Bei Frauen war eine größere linke Hemisphäre mit einem höheren Handlungs-IQ assoziiert (Willerman et al. 1992).

Seither haben einige Studien Hinweise dafür geliefert, dass Gehirnvolumen und IQ um ca. 0,40 korrelieren (z.B. Andreasen et al. 1993; Egan et al. 1994; Raz et al. 1993; Storfer 1999; Wickett et al. 2000).

Einige MRT Studien stellten bei gesunden Probanden neben der Korrelation von Gehirngröße und deren IQ auch eine kleine positive Korrelation zwischen dem Volumen der Basalganglien und dem IQ fest (Andreasen et al. 1993; Reiss et al. 1996).

In einer MRT-Studie, die 111 Zwillingspaare und 34 Geschwister einschloss, wurde die Heritabilität der Volumina verschiedener Hirnstrukturen untersucht. Die geschätzte Vererbbarkeit von intrakranialem Volumen, totalem Gehirnvolumen, Volumen der grauen und der weissen Substanz, sowie von cerebellärem Volumen lagen alle zwischen 80% und 90% (Barre et al. 2001; Posthuma et al. 2000).

2.2.2.2 Reaktionsgeschwindigkeit und Intelligenz

Galton (1883) war der erste, der postulierte, dass die Reaktionszeit mit der allgemeinen Intelligenz korreliert und als Messinstrument für die Intelligenz benutzt werden könnte.

Je schneller einem Individuum das Absolvieren kognitiver Basisoperationen gelang, umso intelligenter war eine Person (Eysenck 1986; Vernon 1987), das heisst, eine kürzere Reaktionszeit stimmt mit einem höheren IQ überein. Diese Korrelationen bewegen sich zwischen -0,20 und -0,40, können aber auch bis zu -0,60 hoch sein (Fry & Hale 1996). Vernon postulierte, dass je komplexer die untersuchte mentale Operation ist, d.h. je komplexer die Aufgabe, umso größer ist auch die Heritabilität (Vernon 1989).

Seither wurde die Reaktionszeit übereinstimmend negativ korreliert mit der Intelligenz (McGue & Bouchard 1989; Rijdsdijk et al. 1998; Finkel & Pedersen 2000). Dabei sind 70-80% der Korrelation auf genetische Faktoren zurückzuführen (Posthuma et al. 2002).

2.2.2.3 Wahrnehmungsgeschwindigkeit und Intelligenz

In zwei größeren Zwillingsstudien wurde untersucht, ob die Beziehung zwischen visueller Verarbeitungszeit (Wahrnehmungsgeschwindigkeit) und dem Intelligenzquotienten umweltbedingte oder genetische Ursachen hat.

Luciano & Smith et al. analysierten 2001 184 monozygote Zwillinge und 206 dizygote Zwillinge im Alter von 16 Jahren. Die Heritabilität der Wahrnehmungsgeschwindigkeit ergab 36%, für den IQ bei eineiigen Zwillinge 73% und für zweieiige Zwillinge 81%.

Posthuma, DeGeus et al. (2001a) fanden für die Wahrnehmungsgeschwindigkeit 46% Heritabilität, für den IQ monozygoter Zwillinge eine Heritabilität von 69% und bei dizygoten Zwillingen von 85%.

Zusammenfassend korrelieren Wahrnehmungsgeschwindigkeit und IQ von -0,20 bis -0,40. Dies ist zu 100% auf genetische Faktoren zurückzuführen (Posthuma et al. 2002).

2.2.2.4 Ethnische Gruppen und Intelligenz

Verschiedene Studien zeigen, dass Unterschiede zwischen einzelnen Mitgliedern derselben ethnischen Gruppe viel größer sind, als die Unterschiede zwischen den

Einleitung

Genpools verschiedener ethnischer Gruppen (Loehlin 2000; Suzuki & Valencia 1997; Gould 1981; Zuckerman 1990).

In der Geschichte wurden Unterschiede im Intelligenzquotienten verschiedener ethnischer Gruppen oftmals, z.B. von Terman 1916, in rassistischer Weise interpretiert. Es zeigte sich, dass die Unterschiede nicht durch genetische, sondern vielmehr durch Umweltbedingungen, Sozialisation oder kulturelle Unterschiede erklärbar sind (Zimbardo & Gerrig 2008; Loehlin 2000; Nisbett 1998).

Broman et al. untersuchten 1975 in einer Langzeitstudie mehr als 26000 Kinder und fanden heraus, dass die besten Prädiktoren für den IQ des Kindes im Alter von vier Jahren, das Ausbildungsniveau der Mutter sowie der sozio-ökonomische Status der Familie darstellen, für farbige und caucasische Kinder gleichermaßen.

Ebenso zeigte sich, dass ein schlechter Gesundheitszustand während der Schwangerschaft und ein geringes Geburtsgewicht Prädiktoren für eine verringerte geistige Leistungsfähigkeit sind.

Kindern aus sozial schwachen Familien können an Mangelernährung und unter einer geringeren Bereitstellung von Lernmitteln leiden. Durch Mangelernährung kann es zu einer schlechteren Konzentrationsfähigkeit kommen. Soziale Stigmatisierung und Zeitmangel können zur verringerten intellektuellen Stimulation führen. Die soziale Herkunft bestimmt die schulische Leistungsfähigkeit (Zimbardo & Gerrig 2008).

Beispielsweise haben die Burakamin, die der untersten Kaste Japans angehören, einen um 15 Punkte niedrigeren Durchschnitts-IQ. Ogbu vermutet hier als Ursache eine soziale Stigmatisierung und eine dadurch verringerte Selbsteinschätzung (Ogbu 1987).

In dem sozialen amerikanischen Projekt „Head Start“ zur Bildungsförderung von Kindern aus sozial schwachen Verhältnissen wurde versucht, eine Verbesserung der Umweltbedingungen für diese Kinder zu schaffen (Kassebaum 1994). Bereits nach einigen Wochen erzielten diese Kinder einen 10 Punkte höheren IQ. Nach Verlassen des Programms verschwand dieser Punktezuwachs jedoch wieder. Daraus lässt sich schließen, dass die Umwelt den IQ beeinflusst, dass dazu aber diese Umweltbedingungen aufrechterhalten werden müssen (Barnett 1998; Zigler & Muenchow 1992; Zigler & Styfco 1994).

Intelligenztests haben sich für den Alltagsgebrauch als valide erwiesen. Dennoch stellen viele Beobachter ihre Validität für Vergleiche zwischen verschiedenen kulturellen und ethnischen Gruppen in Frage (Greenfield 1997; Serpell 2000).

2.2.2.5 Geschlecht und Intelligenz

Tests zur Erfassung der allgemeinen Intelligenz (wie z.B. den Hamburg-Wechsler-Intelligenztests) zeigen keine bedeutenden geschlechtsspezifischen Mittelwertsdifferenzen. Solche Intelligenztests werden in der Regel geschlechterfair konstruiert, sie unterscheiden nicht zwischen weiblichen und männlichen Testpersonen. Bereits in der Testentwicklung werden entsprechend differenzierende Aufgaben identifiziert und nicht in die Testendform aufgenommen (Amelang & Bartussek 2001). „Intelligenz im Sinne dieser Tests ist nur das, was beide Geschlechter gleich gut können“ (Merz 1979). Holling et al. berichteten 2004 von Leistungsunterschieden zwischen den Geschlechtern in spezifischen Intelligenzbereichen. Sie zeigten eine Überlegenheit der Frauen gegenüber den Männern im verbalen Bereich (Holling et al. 2004). Es kann jedoch nicht von einer generellen verbalen Überlegenheit von Frauen gegenüber Männern gesprochen werden. Laut Linn & Petersen (1985) schneiden Männer in den Bereichen der räumlichen Fähigkeit besser ab als Frauen, auch hier kann nicht von einer generellen Überlegenheit der Männer gesprochen werden.

2.2.2.6 Alter und Intelligenz

Die kristalline Intelligenz nimmt im Alter zu, die fluide Intelligenz nimmt etwa vom 75. Lebensjahr an allmählich, im weiteren Verlauf (etwa nach dem 85. Lebensjahr) dann schneller ab (Cattell 1963b). Erst in sehr hohem Lebensalter, etwa ab dem 7. Lebensjahrzehnt, sind die Einbußen im Bereich der intellektuellen Leistungsfähigkeit von substantieller Natur (Eisdorfer & Wilkie 1973).

Querschnittstudien erbrachten Testwerte für die kognitiven Fähigkeiten, die mit dem Alter abnahmen. Längsschnittstudien mit denselben Probanden zeigten einen leichten Anstieg der Werte im Erwachsenenalter (Schaie & Geiwitz 1982; Schaie 1994). Die unterschiedlichen Ergebnisse der Quer- und der Längsschnittstudie werden dadurch erklärt, dass eine Querschnittstudie nicht nur zwei verschiedene Altersstufen (z.B. 30jährige mit 70jährigen) vergleicht, sondern zwei verschiedene Generationen, die zu verschiedenen Zeiten eine unterschiedliche Ausbildung

genossen haben. Bei Langzeitstudien sind vermutlich Probanden, die bis zum Abschluss der Langzeitstudie am Leben bleiben, gesunde Menschen, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Nachlassens der Intelligenz nur sehr gering ist (Myers 2005). Deary et al. 2000 untersuchten 1932 in einer Langzeit-Follow-up Studie 11jährige Kinder in Schottland auf ihre intellektuellen Fähigkeiten. 100 dieser Kinder wurde im Alter von 77 Jahren derselbe Test wieder vorgelegt. Es zeigte sich eine Korrelation von +0.73 zwischen den damaligen und den heutigen Testergebnissen (Deary et al. 2000). Probanden, die als 11jährige hohe Testwerte erzielt hatten, litten seltener an der Alzheimer-Erkrankung und konnten sich eher selbstständig versorgen (Starr et al. 2000; Whalley et al. 2000).

2.2.3 Ursachen der Intelligenzminderung

Die Intelligenzminderung wird als Zustand verzögerter oder unvollständiger Entwicklung der geistigen Fähigkeiten (ICD-10) gesehen. Hierbei erfolgt eine Einteilung in leichte (IQ: 50-69), mittelgradige (IQ: 35-49), schwere (IQ: 20-34) und schwerste (IQ: < 20) Intelligenzminderung. Diese Einteilung bildet die Grundlage für die Festlegung des Schweregrades einer geistigen Behinderung (Pschyrembel 2004).

Bei ca. 30-40% der Fälle von Intelligenzminderung ist die Ursache unbekannt. Störungen in der Embryonalentwicklung (15-20%), Probleme in der Schwangerschaft oder perinatale Probleme (10%), Umwelteinflüsse und psychiatrische Erkrankungen (15-20%), körperliche Erkrankungen im Kindesalter (5%) sowie genetische Faktoren (5%) sind als Ursachen der Intelligenzminderung bekannt (Braun-Scharm 2001).

Zur weiteren Untersuchung der genetischen Einflüsse auf die kognitiven Fähigkeiten dienen die Methoden auf der Ebene der Molekulargenetik.

2.3 Molekulargenetik

2.3.1 Allgemeine Aspekte und Begriffe der Molekulargenetik

Das Genom ist, mit Ausnahme von monozygoten Zwillingen, für jeden Menschen einzigartig. Dennoch stellt man beim Vergleich zweier beliebiger menschlicher Genome eine Übereinstimmung von 99,9% der humanen DNA (Desoxyribonukleinsäure)-Sequenz fest (Plomin et al. 2001; Venter et al. 2001). Ein Individuum besitzt etwa drei Milliarden Nukleotide. Zwei Individuen unterscheiden sich in etwa drei Millionen Nukleotiden, was 0,1% entspricht (Plomin et al. 2001). Ein Teil dieser 3 Millionen Sequenzvarianten muss für den genetischen Anteil der individuellen Variabilität verantwortlich sein. Unter anderem in Bezug auf Aussehen, Persönlichkeit, Begabung, Krankheitsdispositionen (Cichon et al. 2002), aber auch in Bezug auf die kognitiven Fähigkeiten (Plomin et al. 2001).

Der größere Teil an Sequenzvarianten bleibt sehr wahrscheinlich ohne phänotypische Konsequenzen. Aber auch diese, phänotypisch nicht sichtbaren polymorphen Stellen im Genom, haben als Orientierungspunkte eine große Bedeutung, sie dienen als sogenannte genetische Marker.

In der Geschichte der Molekulargenetik waren zunächst nur relativ wenige Polymorphismen bekannt, hauptsächlich Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen (RFLPs) und Minisatelliten. RFLP bezeichnet einen Restricted fragment length polymorphism, der entsteht, wenn durch den Austausch einer Base die Erkennungsschnittstelle für ein Restriktionsenzym verloren geht.

Minisatelliten, auch als VNTRs (variable number tandem repeats) bezeichnet, bestehen aus tandemartigen Wiederholungen einer kurzen DNA-Sequenz mit 5 bis 50 Wiederholungen.

Anfang der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts wurden systematisch sehr variable Polymorphismen, so genannte Mikrosatelliten identifiziert, die in vielen Kopien über das Genom verteilt sind. Diese kurzen DNA-Sequenzen ermöglichen eine Orientierung innerhalb des Genoms. Erst mit ihrer Entdeckung war eine Sequenzierung des Genoms möglich.

Einleitung

Seit Ende der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts kam eine neue Klasse von Polymorphismen hinzu, die Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) (Cichon et al. 2002).

Wenn es sich bei einer Mutation um den Austausch einer einzelnen Base handelt, so wird sie als Single Nucleotide Polymorphism (SNP) bezeichnet, wenn sie mit einer Häufigkeit größer 1% in einer Population vorkommt (Guttmacher & Collins 2002). Sie bedingen ca. 90% der genetischen Heterogenitäten des Menschen. Bis dato sind bereits Millionen SNPs (<http://snp.cshl.org/index.html.en>) identifiziert und präzisen chromosomalen Regionen zugeordnet worden.

Die SNP's sowie die Mikrosatelliten (<http://www.cidr.jhmi.edu/markerset.html>) stellen eine aussagekräftige methodische Grundlage zur Ermittlung von Genen dar, die sowohl in der Pathogenese verschiedener Krankheiten als auch in der Physiologie des Menschen eine bedeutende Rolle spielen. Die verschiedenen Sequenzmotive von SNPs, Mikro- und Minisatelliten sind in Abbildung 5 dargestellt.

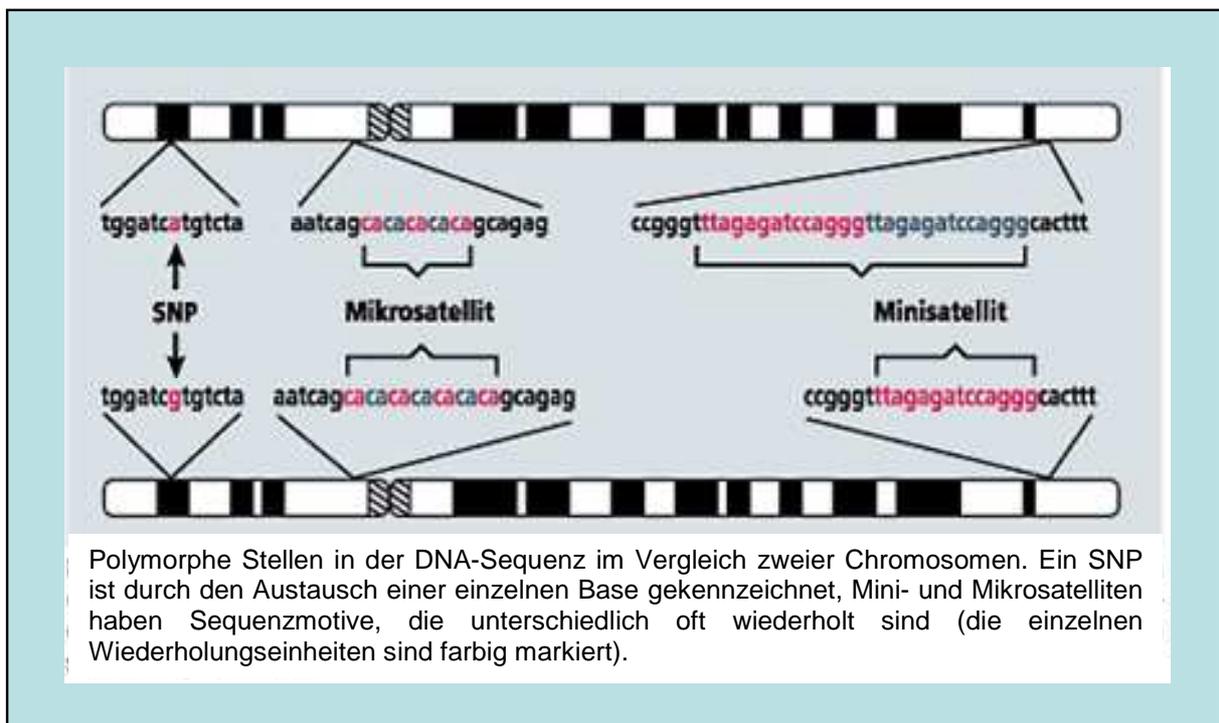


Abbildung 5: Aus Cichon et al. 2002

Die meisten Mutationen kommen nicht in den Exons vor, die dann in Proteine umgesetzt werden, sondern v.a. in den Introns, sowie in solchen DNA-Regionen, die

nicht in messenger Ribonukleinsäure (mRNA) transkribiert werden (Plomin et al. 1999).

Insgesamt werden nur 2% der DNA-Sequenz des menschlichen Genoms in eine Polypeptidsequenz übersetzt (Lander et al. 2001; Venter et al. 2001).

Um komplexe Konstrukte, wie Kognition und Intelligenz und den Einfluss der Gene auf dieselbigen untersuchen zu können, sind zwei molekulargenetische Methoden geeignet: Linkagestudien (Kopplungsstudien), die das gesamte Genom untersuchen oder Allelassoziationsstudien, die ausgewählte Gene analysieren (DeGeus 2002).

2.3.2 Kopplungsstudien (Linkage studies)

Kopplungsstudien sind eine ideale Methode für ein systematisches Screening des Genoms (Plomin et al. 2003). Sie untersuchen, ob innerhalb einer Familie ein DNA-Marker und ein Phänotyp (z.B. eine gewisse Eigenschaft oder eine Krankheit) überzufällig häufig zusammen vererbt werden (Böddeker & Ziegler 2000).

Wenn ein DNA-Marker und ein Gen, welches den Phänotypen beeinflusst, in der gleichen chromosomalen Region auftreten, so sind DNA-Marker und Phänotyp nicht unabhängig voneinander, sie sind gekoppelt (Plomin et al. 1999).

Je näher ein Marker und die zu untersuchende DNA-Sequenz auf einem Chromosom zusammen liegen, desto unwahrscheinlicher ist es, dass sie durch eine Rekombination voneinander getrennt werden (Vink & Boomsma 2002).

Posthuma et al. führten 2005 die erste Kopplungsstudie zur Untersuchung der Heritabilität der Intelligenz durch. Sie schlossen 634 australische und niederländische Geschwisterpaare in ihre Studie ein und ermittelten mittels WAIS den IQ der Probanden. In einem genomweiten Scan genotypisierten sie die Probanden. Sie identifizierten jene chromosomalen Regionen, die die Variationen, den IQ betreffend, erklären. An den Stellen 2q24.1-2q31.1 und 6q25.3-6q22.3 fanden sie eine für kognitive Leistungen signifikante chromosomale Region. Die Region 2q21-2q33, die mit Autismus gekoppelt ist, sowie die Region 6p22.3-21.31, die mit Leseschwäche bzw.- unfähigkeit gekoppelt ist, sind überlappend zu den Bereichen für kognitive Leistungen (Posthuma et al. 2005).

2.3.3 Allelassoziationsstudien

Mittels einer Allelassoziationsstudie lässt sich ermitteln, ob ein Zusammenhang zwischen Kandidatengenen und bestimmten Phänotypen, z.B. einer bestimmten Erkrankung besteht. Klassischerweise wird eine Patientenstichprobe mit einer Kontrollgruppe nicht betroffener Personen verglichen. Auf diese Weise können genetische Marker aufgespürt werden, die mit der zu untersuchenden Erkrankung verknüpft sind. Wenn dieser genetische Marker häufiger oder seltener bei Erkrankten, als bei gesunden Probanden vorkommt, spricht man von Assoziation (Böddeker & Ziegler 2000).

Am Beispiel Kognition untersucht die Assoziationsstudie, wie stark die Beziehung zwischen der Kognition (Phänotyp) und den Varianten eines spezifischen Gens ist. Findet man statistisch eine Assoziation eines einzelnen Allels (Variante der DNA-Sequenz) mit dem Intelligenztestergebnis (einem quantitativen Phänotyp), so bildet das Allel möglicherweise den genetischen Ursprung des Erscheinungsbildes (Goldberg & Weinberger 2004).

Der Vorteil von Assoziationsstudien liegt darin, dass sie Suszeptibilitätsgene, d.h. Gene mit niedriger Penetranz, aufspüren können.

Häufig sind komplexe Verhaltensmerkmale multifaktorieller Genese, d.h. sowohl von verschiedenen Genen, als auch von Umweltfaktoren und Interaktionen beeinflusst. Sie haben einen quantitativen Wesenszug (quantitative traits). Alle Gene, die sich auf diesen quantitativen Wesenszug auswirken, nennt man Polygene. Der „quantitative trait locus“ (QTL) bezeichnet die chromosomale Region, in der diese Gene lokalisiert sind (Vink & Boomsma 2002).

2.3.4 Polymorphismen in Neurotransmittersystemen und Assoziationsstudien zur Kognition

Es wurden einige Polymorphismen von Neurotransmittersystemen in Assoziationsstudien zur Kognition untersucht und Kandidatengene für die Kognition identifiziert.

COMT (Catechol-O-Methyl Transferase)

Die COMT ist für die postsynaptische Inaktivierung der katecholaminergen Neurotransmitter Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin zuständig (Tenhunen et al. 1994).

Das COMT-Gen hat einen funktionalen Polymorphismus Val/Met im Codon 158. Das Met-Allel zeigt dabei ein Viertel der enzymatischen Aktivität des Val-Allels (Lachman et al. 1996).

Mehrere Studien zeigen bessere kognitive Fähigkeiten bei Met-Allel-Trägern, als bei Val-Allel-Trägern (Egan et al. 2001; Chen et al. 2004; Bruder et al. 2005). Stefanis et al. 2004 fanden keine Assoziation.

5-HT_{2A}-Rezeptor (5-Hydroxytryptamin-2A-Rezeptor)

Das serotonerge System interagiert mit den cholinergen und GABA-ergen, glutaminergen und dopaminergen Systemen und spielt daher eine wichtige Rolle bei kognitiven Prozessen (Buhot et al. 2000).

In Assoziationsstudien konnte gezeigt werden, dass auch Gene im serotonergen System, wie das 5-HT_{2A}-Rezeptorgen (5-Hydroxytryptamin-2A-Rezeptor) mit der Kognition assoziiert sind (DeQuervain et al. 2003; Reynolds et al. 2006).

GRM3-Rezeptor (Glutamatrezeptor)

Glutamat ist ein wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter. Der GRM3-Rezeptor stellt ein Kandidatengen für die Schizophrenie und die Kognition dar (Egan et al. 2004).

APOE (Apolipoprotein E)

Das Apolipoprotein E ist eine Proteinkomponente der Lipoproteine und beeinflusst das Wachstum und die Differenzierung von Neuronen im ZNS (Pschyrembel 2004). Der Besitz von einem oder mehreren Kopien des APOE epsilon 4-Allels ist mit einem erhöhten Alzheimerisiko behaftet (Corder et al. 1993; Saunders et al. 1993). Das Apolipoprotein E gilt ebenfalls als Kandidatengen für die Kognition (Farlow et al. 2004; Wilson et al. 2002; Klages et al. 2003; Casselli et al. 2001; Casselli et al. 2004; Cohen et al. 2001).

PRNP (Prion Protein)

Das Prion Protein (PRNP) ist ein membranständiges Glykoprotein, welches Kupfer bindet (Brown, 1999). Konvertiert es zu einer abnormen Isoform, dann kommt es zur

Einleitung

neurodegenerativen Prionen-Erkrankung mit Einfluss auf die Kognition (Haigh & Brown 2006). Einige Studien zeigen eine Assoziation des PRNP mit der Kognition (Rujescu et al. 2003; Croes et al. 2003; Berr et al. 1998).

SSADH (Succinate Semialdehyde Dehydrogenase)

Die SSADH ist ein Enzym im Metabolismus von GABA, dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter (Costa 1992). Das SSADH-Gen ist ebenfalls mit der Kognition assoziiert (Plomin et al. 2004).

Da Dopamin der Transmitter ist, der am häufigsten und engsten mit motivationsbedingten Mechanismen, Sucht, Lernen und Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht wird (Schwartzing 1997) und eine wichtige Rolle bei menschlichen kognitiven Funktionen spielt (Previc 1999), wird in dieser Arbeit die Assoziation zwischen Kognition und dem dopaminergen System untersucht.

2.4 Das dopaminerge System

2.4.1 Die Dopaminsynthese

Dopamin (3,4-Dihydroxyphenylethylamin) ist ein zur Gruppe der Catecholamine gehörender Neurotransmitter mit folgender Struktur:

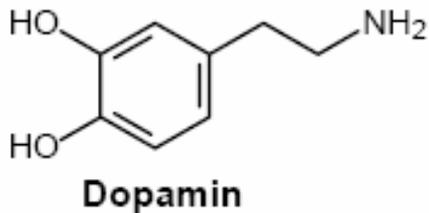


Abbildung 6: Struktur des Dopamins (Dudel, 2006)

Die Synthese von Dopamin (siehe Abbildung 7) erfolgt aus der aromatischen Aminosäure L-Tyrosin (Pedrides & Becker 2003). L-Tyrosin kann mit der Nahrung aufgenommen werden oder entsteht durch Umwandlung der essentiellen Aminosäure L-Phenylalanin mittels der Phenylalaninhydroxylase. L-Tyrosin wird im Nebennierenmark und in catecholaminhaltigen Neuronen durch die Tyrosinhydroxylase (TH) zu der Aminosäure L-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa), der direkten Vorstufe von Dopamin, hydroxyliert (Löffler et al. 2003).

Daraufhin wird L-Dopa durch die L-Aromatische-Aminosäuren-Decarboxylase (L-AADC) zu Dopamin decarboxyliert. Die L-AADC kommt in zentralen und peripheren Neuronen, in der Leber, sowie in hohen Konzentrationen, in den proximalen Tubuluszellen der Niere vor (Hayashi et al. 1990).

Je nach Enzymausstattung der Synapse entsteht als Endprodukt entweder Dopamin oder bei Anwesenheit von Dopamin-beta-Hydroxylase Noradrenalin. Mit Hilfe der Phenylethanolamin-N-methyltransferase entsteht Adrenalin (Pedrides & Becker 2003). Dopamin stellt die biosynthetische Vorstufe von Noradrenalin, Adrenalin und Melanin dar (Pschyrembel 2004).

Katecholamine spielen eine große Rolle in Stressreaktionen aller Art, weshalb die Synthese der Katecholamine sehr genau reguliert ist. Bei der Regulation der Katecholaminsynthese sind sowohl nervale, als auch hormonelle Faktoren beteiligt.

Einleitung

Über nikotinische Acetylcholinrezeptoren vermittelte nervale Impulse aktivieren die Dopaminsynthese über die Induktion der Tyrosinhydroxylase (TH). Auch Glucocorticoide sind schwache Induktoren der TH (Löffler et al. 2003).

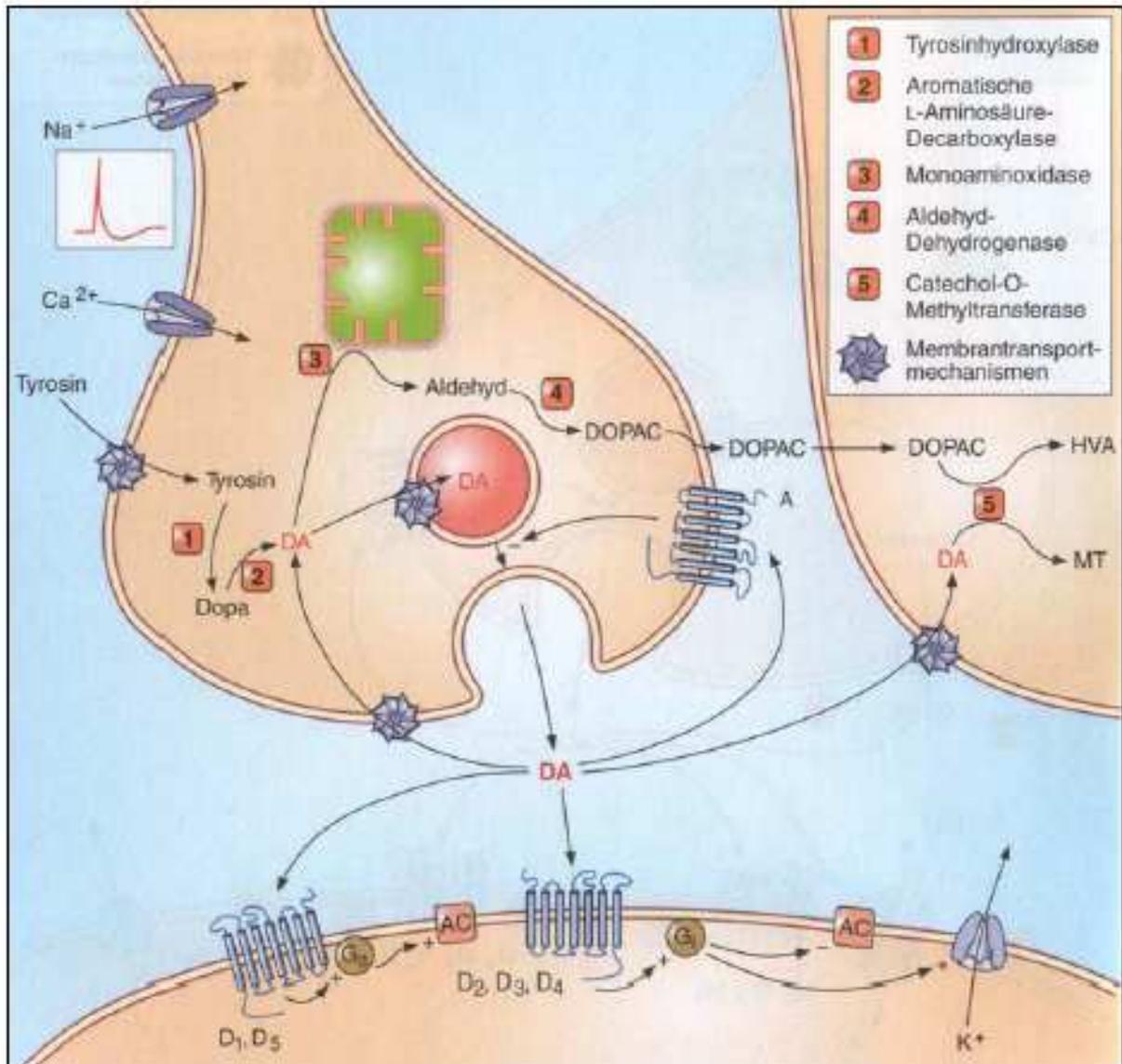


Abbildung 7: Schematische Darstellung der synaptischen Übertragung, Synthese und Metabolismus des Neurotransmitters Dopamin (Aktories et al. 2005)

2.4.2 Inaktivierung des Dopamins

Die Inaktivierung von Dopamin erfolgt größtenteils durch Rücktransport des Transmitters in die präsynaptische Nervenendigung und dortige Reabsorption (Desaminierung, O-Methylierung) (Pedrides & Becker 2003). Dies geschieht mit Hilfe

von Transporter- oder Carriermolekülen (Dopamine Active Transporter=DAT). Das Dopamin wird dort zum größten Teil wieder in Vesikel eingebaut (Vesikulärer Monoaminotransporter=VAT) und bei folgenden Aktionspotentialen erneut in den synaptischen Spalt ausgeschüttet (Köhler 2001).

Nur ein geringer Teil des Dopamins wird enzymatisch durch die intramitochondriale Monoaminoxidasen (MAO Typ A und B) und eine extraneuronale Catechol-O-methyltransferase (COMT) inaktiviert (Löffler et al. 2003). (siehe Abbildung 7). Die Plasmahalbwertszeit von Dopamin beträgt etwa 2 Minuten (Lüllmann et al. 2003).

2.4.3 Vorkommen und Bedeutung des Dopamins im Organismus

Das dopaminerge System spielt im zentralen Nervensystem eine entscheidende Rolle. Es ist an der Kontrolle motorischer Aktivitäten, endokriner Funktionen, emotionaler und kognitiver Prozesse beteiligt (LeConiat et al. 1991; Wong et al. 2000).

Das Dopamin kommt insbesondere in den Basalganglien vor (Klinke 2001). Die Basalganglien bestehen aus Striatum (Putamen und Nucleus caudatus), Nucleus subthalamicus, Claustrum, Substantia nigra und dem Globus pallidus. Sie werden auch subkortikale Kerne genannt und übernehmen eine Mittlerstellung zwischen Großhirnrinde und Hirnstamm. Die Basalganglien erhalten, vereinfacht dargestellt, ihre Afferenzen vom zerebralen Cortex und projizieren über den Thalamus auf diesen zurück. Daher spielen sie eine wichtige Rolle für die Auswahl und Erstellung von Bewegungsprogrammen. Die Basalganglien haben neben der Steuerfunktion der Extremitäten- und Augenmotorik auch Anteil an der Verarbeitung und Wertung sensorischer Informationen und an der Anpassung des Verhaltens an den emotionalen und motivationalen Kontext (Illert 2006).

Es lassen sich 5 wichtige dopaminerge Systeme im ZNS unterscheiden:

Das nigrostriatale Dopamin-System

Die größte dopaminerge Zellgruppe ist die Pars compacta der Substantia nigra (Trepel 1999). Die Zielgebiete ihrer Projektionsbahnen liegen im Striatum. Sie wirken regulierend auf die extrapyramidale Motorik (Oberdisse et al. 1999). Die

Degeneration von dopaminergen Zellen der Substantia nigra führt klinisch zum Bild eines Morbus Parkinson (Willis & Armstrong 1998).

Das mesokortikale und mesolimbische Dopamin-System

Weitere dopaminerge Zellgruppen liegen im Mittelhirn, nahe der Substantia nigra. Sie projizieren zu verschiedenen Strukturen des limbischen Systems, wie z.B. dem Nucleus accumbens und dem Corpus amygdaloideum, und bilden das sogenannte meso-limbische Dopaminsystem. Es spielt eine große Rolle bei der Beeinflussung emotionaler und kognitiver Prozesse. Diese „mesolimbische Belohnungsbahn“ stellt eine zentrale Verstärkung der Effekte abhängigmachender Substanzen durch Dopamin dar (Missale 1998).

Die antipsychotischen Effekte von D2- und D4-Antagonisten (Neuroleptika) werden auf dieses System zurückgeführt (Oberdisse et al. 1999).

Das hypothalamisch-medullare Dopamin-System

Das hypothalamisch-medullare Dopamin-System ist an der Regulierung vegetativer Funktionen (Temperatur, Blutdruck etc.) beteiligt (Oberdisse et al. 1999).

Das tuberoinfundibulare Dopamin-System

Eine weitere dopaminerg gesteuerte Bahn projiziert vom Nucleus arcuatus des Hypothalamus in die Portalvene der Eminentia mediana der Hypophyse. Über diese Projektion wird die Freisetzung von Releasing Faktoren der Hypophyse gesteuert und ist so auch für die Prolaktinfreisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen verantwortlich. Störungen dieses Systems, genauer die Blockade der DRD2 (Dopamin-2-Rezeptoren), führen zur vermehrten Prolaktinfreisetzung. Dies kann u.a. zu Galaktorrhö und Gynäkomastie führen. Somit erfolgt durch Dopamin auch die Modulation endokrinologischer Vorgänge des menschlichen Organismus (Oberdisse et al. 1999).

Die Chemorezeptortrigggerzone

In der Area postrema der Medulla oblongata finden sich viele Dopamin- und Serotoninrezeptoren, deren Erregung aktivierend auf das Brechzentrum wirkt. Mit Dopaminantagonisten (z.B. Metoclopramid) oder Serotoninantagonisten (z.B. Ondansetron) lassen sich antiemetische Effekte erzielen (Oberdisse et al. 1999; Trepel 1999).

Neben diesen, im ZNS lokalisierten dopaminergen Rezeptoren, befinden sich weitere in der Peripherie, wo sie an der Regulierung der Nieren- und Mesenterialgefäße beteiligt sind (D1-vermittelt) (Oberdisse et al. 1999).

Die Wirkung von exogen zugeführtem Dopamin kann therapeutisch genutzt werden (Denton et al. 1996), wobei die Wirkung des Dopamins dosisabhängig ist.

Dopamin in mittleren Dosen steigert über β -1-Rezeptoren die Kontraktilität des Herzens und somit auch den kardialen Output. Man versucht diese Eigenschaft des Dopamins bei der Behandlung der akuten Niereninsuffizienz bei kardiogenem und hypovolämischem Schock zu nutzen (Hoffmann & Lefkowitz 1996).

2.4.4 Dopaminrezeptoren

2.4.4.1 Familie der Dopaminrezeptoren

Seit 1972 ist bekannt, dass Dopamin über einen eigenen Rezeptor im Zentralen Nervensystem (ZNS) die Adenylatcyclase (AC) stimuliert. Später wurde die Existenz eines weiteren Dopaminrezeptors, der eine Inhibition der AC vermittelt entdeckt (Kebabian & Calne 1979). Daraus wurde ein duales Rezeptorkonzept entwickelt. In den frühen 1990er Jahren wurde entdeckt, dass die Dopaminrezeptoren, nicht wie ursprünglich von Kebabian und Calne postuliert aus zwei Rezeptorsubtypen (D1 und D2), sondern aus zwei Rezeptorsubfamilien, den D1-artigen und den D2-artigen Rezeptoren bestehen (Böckler 2006). Daher werden die heute 5 bekannten Dopaminrezeptoren in 2 Familien unterteilt.

Die D1-Familie beinhaltet die D1- und D5-Rezeptoren. Die D2-Familie umfasst die Rezeptoren D2, D3 und D4 (Edvinsson & Krause 2002). Im ZNS finden sich am häufigsten D1- und D2-Rezeptoren. D3-, D4- und D5-Rezeptoren sind in einer ein bis zwei Größenordnungen niedrigeren Konzentration vertreten als die D1- und D2-Rezeptoren (Civelli 2004). Verschiedene Studien über die Verteilung der Rezeptorsubtypen im ZNS liefern inkonsistente Ergebnisse (Missale 1998; Civelli 2004; Mansour & Watson 2004). Bei den Beschreibungen der einzelnen Rezeptorsubtypen werden die konsistentesten und relevantesten Daten zur Verteilung der Rezeptoren im Gehirn genannt (siehe Tabelle 5).

Alle Dopaminrezeptoren sind rhodopsinartige G-Protein- (Guaninnukleotid Bindungsprotein) gekoppelte Rezeptoren und haben ein identisches Baumuster. Das Rezeptorprotein besteht grundsätzlich aus sieben antiparallel angeordneten transmembranären α -Helices, die die Ligand-Bindungsdomäne darstellen. Sie sind durch drei intrazelluläre und drei extrazelluläre Loops verbunden. Jeder Rezeptor verfügt über einen extrazellulären Aminosäure-Terminus, eine große dritte intrazytoplasmatische Schleife und einen intrazellulären Carboxy-Terminus (Dohlman et al. 1991).

Die Einteilung in die Rezeptorfamilien erfolgt weniger aufgrund der unterschiedlichen Aminosäureanzahl, die zwischen 380 und 480 Aminosäuren schwankt, als vielmehr aufgrund der Unterschiede in der Aminosäuresequenz. Bei der D1-Familie ist die dritte cytoplasmatische Schleife im Gegensatz zur D2-Familie um einiges kürzer, während das intrazelluläre C-terminale Ende länger erscheint. Hierdurch lässt sich der jeweilige Effekt auf die Adenylatcyclaseaktivität erklären (Sunahara et al. 1990; Webster 2001).

Die D1-artigen Rezeptoren aktivieren über Gs-Protein-Kopplung die Adenylatcyclase. Diese ist für die Produktion von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP), einem intrazellulären Second-Messenger, verantwortlich. Das cAMP aktiviert über die Proteinkinase A (PKA) andere intrazelluläre Stoffwechsellenzyme. Die D2-artigen Rezeptoren hemmen die Adenylatcyclase durch Kopplung an inhibitorische Gi-Proteine und verursachen dadurch eine Senkung der intrazellulären Konzentration von cAMP (Sunahara et al. 1993; Missale et al. 1998; Böckler 2006).

In den späten 70er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde in Versuchen an Hunden die Existenz peripherer Dopaminrezeptoren nachgewiesen. Zunächst unterschied man, aufgrund angenommener pharmakologischer Unterschiede, periphere und zentrale Dopaminrezeptoren und klassifizierte die peripheren Rezeptoren in periphere DA1- und DA2-Rezeptoren (Goldberg et al. 1978). Neuere molekularbiologische Studien zeigen, dass zentrale und periphere Dopaminrezeptoren strukturell weitestgehend übereinstimmen (Andersen et al. 1990).

2.4.4.2 Die Dopamin-1-Familie

Zur D1-Familie werden die Rezeptoren D1 und D5 gezählt, da hier eine enge Verwandtschaft, den Molekülaufbau und das Bindungsverhalten betreffend,

Einleitung

nachgewiesen wurde (Civelli et al. 1993; Gingrich et al. 1993; Jackson & Westlind-Danielsson 1994). D1-artige Rezeptoren sind fast ausschließlich an der postsynaptischen Membran lokalisiert (Derrfuß et al. 2000).

Der Dopamin-1-Rezeptor (DRD1) hat seine Gensequenz (446 Aminosäuren) auf dem Chromosom 5q35.1 lokalisiert und besteht aus 8 Exons, die durch 7 Introns getrennt sind (Grandy et al. 1990; Zhou et al. 1992). Der DRD1 ist der am weitesten im ZNS verteilte Rezeptor und wird in der höchsten Dichte exprimiert (Missale et al. 1998). Im anterioren Gyrus cingulus sowie im präfrontalen und temporalen Cortex finden sich die höchsten Konzentrationen des DRD1 (Mansour & Watson 2004). Der DRD1 kommt auch im Striatum, Nucleus accumbens und im Tuberculum olfactorium vor (Sokoloff & Schwartz 1995) (siehe Tabelle 5).

Der Dopamin-5-Rezeptor (DRD5) ist auf dem Chromosom 4p15.1-p15.3 lokalisiert (Sherrington et al. 1993) und ist mit 477 Aminosäuren codiert (Sokoloff & Schwartz 1995). Er hat zusätzlich zwei Pseudogene. Diese Pseudogene sind auf den Chromosomen 1 und 2 lokalisiert und codieren einen unvollständigen Rezeptor mit 154 Aminosäuren anstatt der 477 des regelrechten Rezeptors. Dieser inkomplette Rezeptor übernimmt vermutlich nicht die ursprüngliche Rezeptorfunktion (Seeman & VanTol 1994). Das Auftreten des DRD5 ist hochspezifisch: Der DRD5 ist nur im Zwischenhirn (in den thalamischen und hypothalamischen Kernen) und im Hippocampus zu finden (Sokoloff & Schwartz 1995; Mansour & Watson 2004) (siehe Tabelle 5). Eine Beteiligung des DRD5 an affektiven, neuroendokrinen und schmerz-assoziierten Aspekten des Dopamins ist möglich (Mansour & Watson 2004).

Der DRD1 und der DRD5 stimulieren über Gs-Proteine die AC und binden beide D1-selektive Antagonisten. Der DRD5 ist pharmakologisch nicht durch unterschiedliche Bindungseigenschaften vom DRD1 zu unterscheiden. Als einziges Unterscheidungskriterium ist die differierende Affinität der Rezeptoren zu Dopamin oder anderen D1-Agonisten zu nennen. Der DRD5 weist eine bis zu 10fach höhere Affinität zu Dopamin bzw. den Agonisten auf als der DRD1 (Sunahara et al. 1991; Tibieri et al. 1991; Weinshank et al. 1991).

2.4.4.3 Die Dopamin-2-Familie

Die Transmembranstrukturen der Dopamin-3- und -4-Rezeptoren (DRD3 und DRD4) sind sehr homolog zu denen des Dopamin-2-Rezeptors (DRD2), wodurch es zu einer hohen Affinität von D2-selektiven Liganden am DRD3 und DRD4 kommt (Civelli et al. 1993; Gingrich et al. 1993; Jackson & Westlind-Danielsson 1994).

Die D2-Familie zeichnet sich durch eine Reduktion der cAMP-Spiegel über eine $G\alpha_{i/o}$ vermittelte Hemmung der AC und einer nachgeschalteten Proteinkinase A aus (Böckler 2006). Wie für die D2-Rezeptoren, ist auch eine negative Kopplung an die AC für die D3- und D4-Rezeptoren beschrieben (McAllister et al. 1995; Potenza et al. 1994; Robinson & Caron 1996). Deshalb werden DRD2, DRD3 und DRD4 zur D2-Familie zusammengefasst (Missale et al. 1998).

Alle Rezeptorgene der D2-Familie besitzen im Gegensatz zur D1-Familie Intronsequenzen die durch den Vorgang des Spleißens verlorengehen. Die D1-Familie hat nur intronlose Gene (Grandy et al. 1989; Sokoloff et al. 1990; VanTol et al. 1991).

Das humane DRD2-Gen ist auf dem Chromosom 11q22-23 lokalisiert. Man unterscheidet beim DRD2 zwei bekannte Hauptvarianten, die D_{2S} -(short)-Variante mit 414 Aminosäuren und die D_{2L} -(long)Variante mit 443 Aminosäuren. Die D_{2L} -Variante verfügt über eine 29 Aminosäuren längere Sequenz, die beim D_{2S} -Rezeptor durch Spleißen verloren geht (siehe Tabelle 5). Der Unterschied zwischen beiden Rezeptoren liegt vermutlich in der unterschiedlichen Fähigkeit G-Proteine zu koppeln.

Der DRD2 ist im gesamten ZNS verteilt, wird jedoch vermehrt in den Basalganglien und im Mesencephalon exprimiert. Im Mesencephalon findet sich der DRD2 hauptsächlich in der Substantia nigra und im ventralen Tegmentum. Der DRD2 wurde auch in den Colliculi superiores (Mansour & Watson 2004) entdeckt, einem paarig angelegten optischen Reflexzentrum (Lippert 2006).

Die Expression des DRD2 erfolgt im Striatum v.a. im Nucleus accumbens (siehe Tabelle 5). Der Nucleus accumbens ist ein kleiner Teil des Striatums und unterhält intensive afferente Faserbeziehungen zu Strukturen des limbischen Systems. Er bildet ein Bindeglied zwischen Basalganglien und dem limbischen bzw. psychomotorischen System. Er stellt eine Relaisstelle für die Umsetzung von

Motivation in Aktion bzw. von Emotion in Lokomotion dar (Trepel 1999). Es wird vermutet, dass im Striatum die DRD1 überwiegend postsynaptisch und DRD2 sowohl post- als auch präsynaptisch lokalisiert sind.

Das DRD4-Gen ist auf dem Chromosom 11p15.5 lokalisiert (Gelernter et al. 1992; Petronis et al. 1993). Vom DRD4 existieren unterschiedlich große Varianten, aufgrund eines Polymorphismus im dritten Exon. Diese Varianten unterscheiden sich in einer abweichenden Zahl sich wiederholender Einheiten von 16 Aminosäuren. Die häufigste Form (60%) des DRD4 beim Menschen ist der D4.4-Rezeptor. Folgende Varianten kommen in absteigender Häufigkeit vor: Der D4.7-Rezeptor und der D4.2-Rezeptor. Zudem existieren die Varianten D4.0-, D4.1-Rezeptoren bzw. Rezeptoren mit mehr als 10 Wiederholungen der 16 Aminosäuren Sequenz (Faraone et al. 1999).

Der DRD4 wird vermehrt im mesocortico-limbischen System exprimiert und ist in hoher Dichte im präfrontalen und temporalen Kortex zu finden (VanTol et al. 1992). Er ist im Vergleich zu den DRD1 und DRD2 eher mit dem limbischen System und daher mit kognitiven, endokrinen und emotionalen Funktionen assoziiert (Civelli 2004).

Der DRD4 besitzt eine bemerkenswert hohe Affinität zum atypischen Neuroleptikum Clozapin und ist vermutlich der einzige therapeutisch relevante Dopaminrezeptor für Clozapin. Dieses atypische Neuroleptikum löst keine extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen aus, was mit der Lokalisation des Rezeptors im Gehirn korreliert. Der DRD4 ist hauptsächlich in limbischen Hirnarealen lokalisiert, die nicht mit extrapyramidalen Nebenwirkungen in Zusammenhang gebracht werden. Der DRD2 hingegen findet sich auch in Motoneuronen. D2-artige Rezeptoren treten sowohl an der prä-, als auch an der postsynaptischen Membran auf. Die Rezeptoren der D2-Familie binden fast alle klassischen Antipsychotika mit ähnlichen Affinitäten (Derrfuß et al. 2000).

2.4.4.4 Der Dopamin-3-Rezeptor

Das DRD3-Gen ist auf dem Chromosom 3q13.3 lokalisiert (LeConiat et al. 1991; Crocq et al. 1992). Die kodierende Sequenz des DRD3 besteht aus fünf Exons sowie fünf Introns und erstreckt sich über mehr als 53.000 Basenpaare (bp), das DRD3-Gen umfasst 440 Aminosäuren. Dem DRD3 fehlt das vierte Intron des DRD2 (Griffon

Einleitung

et al. 1996). Es gibt einige untersuchte Polymorphismen. Der Ser9Gly- (Ball/ MscI) Polymorphismus befindet sich an der Position 252, Codon 9 von der N-terminalen extrazellulären Domäne des Rezeptors im Exon1 (Crocq et al. 1992; Lannfelt et al. 1992). Durch die Punktmutation an dieser Stelle kann es zu einem Basenaustausch von Adenin zu Guanin kommen. Dies hat einen Aminosäuretausch von Serin (**A-G-C**) zu Glycin (**G-G-C**) zur Folge (Lannfelt et al. 1992). Die Ser9Gly-Variante ist der einzige bekannte Polymorphismus des humanen DRD3, der die Struktur des Proteins beeinflusst (Lannfelt et al. 1992; Asherson et al. 1996; Griffon et al. 1996).

Genotypenverteilung

In der Literatur finden sich Schwankungen in den Angaben zur Genotypenverteilung im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly bei Patienten mit psychotischen Störungen sowie für die Kontrollgruppen (Rietschel et al. 2000; Rybakowski et al. 2001; Chong et al. 2003; Mulert et al. 2006)

In einigen Studien bestehen keine signifikanten Unterschiede der DRD3-Genotypverteilung zwischen schizophrenen Probanden und der Kontrollgruppe (DiBella et al. 1994; Aksenova et al. 2004). Die Frequenz der Gly-Variante ist bei chinesischen Patienten höher als bei Caucasiern (Chong et al. 2003).

Einleitung

Tabelle 4: Übersicht Genotypenverteilung im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly in verschiedenen Studien

Studie	Genotypen		
	Genotyp A/A (Ser-Ser) (%)	Genotyp A/G (Ser-Gly) (%)	Genotyp G/G (Gly-Gly)(%)
Rybakowski et al. 2001			
Probanden mit Schizophrenie (n=119)	45.5%	46.2%	8.4%
Gesunde Kontrollprobanden (n=94)	57.4%	36.2%	6.4%
Mulert et al. 2006			
Gesunde Probanden (n=124)	42.7%	48.4%	8.9%
Rietschel et al. 2000			
Probanden mit Schizophrenie und Tardiver Dyskinesie (TD) (n=79)	49.4%	46.8%	3.8%
Probanden mit Schizophrenie ohne TD (n=78)	47.4%	44.9%	7.7%
Chong et al. 2003			
Probanden mit Schizophrenie und TD (n=117)	51.3%	39.3%	9.4%
Probanden mit Schizophrenie ohne TD (n=200)	44.5%	44.0%	11.5%

Vorkommen des DRD3

Der DRD3 kommt im Hypothalamus (Duval et al. 1994), in hoher Konzentration im Nucleus accumbens (Gurevich & Joyce 1999; Landwehrmeyer et al. 1993) und in anderen ventralen Bereichen des Striatums und im Pallidum vor (Suzuki et al. 1998). Von den Gebieten des Striatums aus besteht eine intensive Verbindung zum limbischen System, welches das Verhalten und Emotionen steuert und deshalb häufig mit psychiatrischen Erkrankungen assoziiert wird. Die ventralen Anteile der Basalganglien, insbesondere der Nucleus accumbens, sollen für die Umsetzung von Motivation in Aktion bzw. von Emotion in Lokomotion zuständig sein (Trepel 1999).

DRD3-Agonisten inhibieren die lokomotorische Hirnaktivität, während DRD3-Antagonisten den gegenteiligen Effekt bewirken (Accili et al. 1996).

Da der DRD3 überwiegend im limbischen System des Gehirns exprimiert wird, könnte er den therapeutischen Effekt von antipsychotischen Medikamenten vermitteln (Suzuki et al. 1998).

Die D3-Rezeptoren im Ncl. accumbens sollen eine inhibitorische Wirkung auf die motorische Aktivität haben (Missale et al. 1998). Folgedessen könnte ein Defekt im DRD3-Gen einen Einfluss auf die Motivation und Motorik nehmen. Comings stellte 2001 fest, dass DRD3-Knock-Out-Mäuse aktiver als ihre Gefährten mit normalen DRD3-Genen waren (Comings 2001). Gurevich & Joyce, zeigten 1999 dass der DRD3 auch in anderen Bereichen des mesolimbischen Systems sowie im Locus coeruleus, in den Raphe-Kernen und im Thalamus exprimiert wird. Eine signifikante Expression von DRD3-Rezeptoren im tegmentalen Mittelhirn konnte nicht nachgewiesen werden (Gurevich & Joyce 1999) (siehe Tabelle 5).

Einleitung

Tabelle 5: Dopaminrezeptorsubtypen und deren Eigenschaften (Mansour & Watson 2004; Sokoloff & Schwartz 1995; Grandy et al. 1990; Zhou et al. 1992; Seeman & VanTol 1994; VanTol et al. 1992; Civelli 2004; Duval et al. 1994; Gurevich & Joyce 1999; Landwehrmeyer et al. 1993; Suzuki et al. 1998)

Dopamin-familie	Dopaminrezeptorsubtyp/ Aminosäuresequenz	Vorkommen im ZNS	Funktion
Dopamin-1-Rezeptorfamilie (Gs-gekoppelt)	D1-Rezeptor 446 AS	Hauptsächlich im Striatum, anteriorem Gyrus cingulus, präfrontalem und temporalem Cortex, aber auch Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium	Motorik, exekutive Aufmerksamkeit
	D5-Rezeptor 477 AS	Diencephalon (in thalamischen und hypothalamischen Kernen), Hippocampus	Affekt, Neuroendokrinologie, Schmerz
Dopamin-2-Rezeptorfamilie (Gi-gekoppelt)	D2-Rezeptor 2 Isoformen: D _{2L} (long): 443 AS D _{2S} (short): 414 AS	hauptsächlich Basalganglien (Striatum mit Nucleus accumbens; Substantia nigra) Mesencephalon, Colliculi superiores	Motorik, Aufmerksamkeitswechsel
	D3-Rezeptor 440 AS	hauptsächlich Nucleus accumbens, ventrales Striatum, Pallidum Hypothalamus, Locus coeruleus, Raphekerne, Thalamus	Kognition, Emotion, Motorik, Motivation
	D4-Rezeptor 385 AS	Präfrontale und temporale Areale, limbisches System (Amygdala, Hippocampus)	Kognition, Emotion, Aufmerksamkeit

2.4.5 Der mögliche Einfluss des dopaminergen Systems auf die Kognition

Previc vermutete 1999, dass die humane Intelligenz mit der Ausprägung des zentralen dopaminergen Systems korrelieren könnte. Aus evolutionärer Sicht birgt diese Theorie zwei Erkenntnisse. Zum einen ist Dopamin essentiell für die motorische Aktivität und die physikalische Ausdauer, welche für unsere Vorfahren überlebensnotwendig waren. Zum anderen ist das Dopamin an abstrakten intellektuellen Verhaltensweisen und Sprachfähigkeiten beteiligt (Guo et al. 2006) und reguliert einige kognitive Funktionsdomänen (Previc 1999). Beide Fähigkeiten waren wichtig, um im sozialen Gefüge überleben zu können (Guo et al. 2006).

Einige Studien bestätigen einen Zusammenhang zwischen dem dopaminergen System und der Kognition.

Vom DRD2-Gen wird berichtet, dass es mit neurophysiologischen, neuropsychologischen und personellen Charakteristiken assoziiert ist (Noble 2003).

Berman & Noble (1995) untersuchten Angehörige von Alkoholabhängigen und zeigten, dass Kinder mit dem A1-Allel des DRD2 verminderte visuell räumliche Fähigkeiten haben.

Laszlovszky et al. (2008) untersuchten den Effekt eines DRD3-Antagonisten und partiellen Agonisten auf die räumliche Orientierungsleistung bei Ratten. Dieser verbesserte die kognitive Aktivität.

Lumme et al. (2007) untersuchten 32 gesunde Probanden mit dem WSCT (Wisconsin-Card-Sorting-Test) und einer PET (Positronen-Emissions-Tomographie). Sie zeigten, dass exekutive Funktionen bei gesunden Probanden durch die DRD2/DRD3-Rezeptoren im anterioren cingulären Cortex moduliert werden.

Yang et al. (2003, 2004) zeigten bei Patienten mit Schizophrenie, dass deren feinmotorische Kontrolle sowie der Aufmerksamkeitsscore mit dem DRD2- und DRD3-Vorkommen im Striatum korrelieren.

Mozley et al. demonstrierten 2001, dass das striatale Dopamintransportervorkommen (DAT) mit der verbalen Lernfähigkeit korreliert.

Auch Guo et al. (2006) vermuteten eine Korrelation der zentralen Dopaminfunktion insbesondere mit den Bereichen der verbalen Fähigkeiten. Sie untersuchten die Beziehung zwischen dem striatalen D2- und D3-Rezeptorenvorkommen und dem IQ, insbesondere dem VIQ. Bei 64 gesunden Probanden (35 Männern und 29 Frauen) ermittelten sie mittels SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) das D2-/D3-Rezeptorvorkommen im Striatum. Der IQ wurde mit dem WAIS-R gemessen (Wechsler 1986). Sie fanden eine (altersabhängige) positive Korrelation zwischen dem D2-/D3-Vorkommen im Striatum und dem VIQ.

Chen et al. hatten 2005 ebenfalls die D2/D3-Rezeptordichte im Striatum bei 62 gesunden Probanden im Alter von 19 bis 61 Jahren bestimmt. Die Messmethodik war die gleiche wie bei Guo et al. und zeigte ebenso, dass der VIQ signifikant mit den striatalen D2/D3 Rezeptorbindungen korreliert und dass die DRD2- und DRD3-Dichte im Striatum mit dem Alter abnimmt.

Volkow et al. (1998) und Moises et al. (2001) fanden keine positive Korrelation zwischen dem striatalen D2-Rezeptorvorkommen und dem IQ in ihrer auf Bildgebung basierenden Studie.

Andreasen et al. (1993), Reiss et al. (1996) und Frangou et al. (2004) zeigten, dass der IQ nicht nur mit dem Gesamtvolumen des Gehirns korreliert, sondern auch mit dem Volumen der Basalganglien (siehe 2.2.2.1).

Der Einfluss des Dopamins wirkt hauptsächlich auf den Frontallappen und die Basalganglien. Die signifikanteste Projektion des Nucleus caudatus besteht zum Frontallappen, welcher die kognitiven Leistungen moduliert. Zudem hat das Striatum direkte Verbindung zum Nucleus reticularis des Thalamus, welcher die thalamokortikalen Transmissionen reguliert. Daher ist es möglich, dass die oben genannten Gebiete hoch mit den IQ-Werten korrelieren (Previc 1999; Nieoullon 2002) und Änderungen in den Basalganglien letztendlich in kognitiven Defiziten resultieren.

Belton et al. (2003) zeigten eine Beziehung des Nucleus caudatus und des Putamens zu verbalen Funktionen auf.

In einer Studie von Bartres-Faz et al. (2002) erzielten Probanden mit einem reduzierten Volumen des linken Nucleus caudatus im MRT schlechtere Ergebnisse im MMST.

Die Dopaminaktivitäten im Striatum sind neben den motorischen Funktionen, signifikant assoziiert mit verschiedenen Gedächtnissystemen. Dies könnte erklären, warum Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen sowohl Beeinträchtigungen des motorischen Systems, als auch des Gedächtnisses haben.

Einige Studien zeigen den Beitrag der Basalganglien an spezifischen Aspekten der Kognition und somit auch die Verknüpfung zum dopaminergen System (Poldrack et al. 1999; Dagher et al. 2001; Ravizza & Ivry 2001).

Assoziation von Single Nucleotide Polymorphismen (SNP's) mit dem IQ

Ball et al. (1998) untersuchten 51 hochbegabte Kinder (IQ > 130) und 51 Kinder mit durchschnittlichem IQ in der Kontrollgruppe (IQ zwischen 91 und 109) zwischen 6 und 15 Jahren. Der IQ wurde mittels der Wechsler Intelligence Scale für Kinder erhoben (Wechsler, 1974). Sie fanden keine Assoziation der Polymorphismen in DRD2-DRD3-DRD4-DAT1 des dopaminergen Systems mit einem höheren IQ (Ball et al. 1998).

Mulert et al. untersuchten 124 nichtverwandte gesunde Probanden deutscher Herkunft und fanden eine größere frontale P300-Amplitude bei G/G-Homozygoten im Vergleich zu A-Allel-Trägern für den Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen (Mulert et al. 2006).

Das P300-Potential ist akustisch evoziert und stellt einen Indikator für die zentrale Neurotransmission im Rahmen kognitiver Informationsverarbeitung dar. Alter und Reaktionszeiten beeinflussen das P300-Potential. Verschiedene kortiko-limbische Strukturen sind an der Generierung des P300-Potentials beteiligt (Kirsch et al. 2007). Frühere Studien zeigten, dass eine reduzierte P300-Amplitude ein typischer Befund bei Schizophrenie ist und dass die P300-Amplitudenreduzierung bei den Patienten vorkommt, die ein early-onset, mit einem schlechten Ansprechen auf Neuroleptika

und einem erhöhten Risiko für eine TD hatten (Hegerl et al. 1995; Olichney et al. 1998). Diese Eigenschaften wurden als eine Assoziation mit dem DRD3 beschrieben.

Nach Gabe von Sulpirid, einem Dopaminantagonisten änderte sich bei gesunden Probanden die P300-Amplitude. Dies deutet auf eine Beziehung des P300-Potentails zum dopaminergen System hin (Takeshita & Ogura 1994).

2.4.6 Andere Funktionen des Ser9Gly-Polymorphismus im Dopamin-3-Rezeptorgen

Da der DRD3 auch im Hypothalamus exprimiert wird, untersuchten Duval et al. 1994, inwiefern der DRD3 die Kontrolle von endokrinen Prozessen beeinflussen könnte. Sie untersuchten die Assoziation zwischen den DRD3-Genotypen und Cortisol und der ACTH-Antwort auf eine Apomorphininjektion bei 48 Patienten (29 Patienten mit Schizophrenie und 19 mit einer Major Depression). G/G-Homozygote hatten im Vergleich zu A-Allel-Trägern eine niedrigere Stimulation von ACTH und Cortisol. Dies lässt vermuten, dass der DRD3 in der Produktion von CRF (Corticotropin releasing factor) beteiligt sein könnte, welches die Freisetzung von ACTH und Cortisol vermittelt (Duval et al. 1994).

2.4.7 Erkrankungen des dopaminergen Systems

2.4.7.1 Allgemeine Aspekte

Störungen im zentralen dopaminergen Regelkreislauf sind verbunden mit multiplen neurologischen und psychologischen Krankheitsbildern wie Huntington-Krankheit, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Drogenabhängigkeit, Leistungsstörungen oder Schizophrenie (Böckler 2006). Ebenso auch eine neurologische Erkrankung aus dem hypokinetisch-hypertonen Formenkreis, das Parkinsonsyndrom.

Beim Parkinsonsyndrom findet sich eine Störung des dopaminergen Systems und demzufolge auch eine Veränderung des Gleichgewichts zwischen dopaminergen und cholinergen Mechanismen zu Gunsten der Letzteren (Poeck & Hacke 1998). Dieses Ungleichgewicht führt, unabhängig von der Pathogenese, zu einem, für die Krankheit typischen Symptomenkomplex. Hierbei stellen Akinese, Rigor, Tremor und die

Störung posturaler Reflexe die 4 motorischen Kardinalsymptome dar. Zusätzlich werden bei diesem Syndrom auch nichtmotorische Symptome wie Depressivität, vegetative Regulationsstörungen und kognitive Leistungsdefizite beobachtet (Braune et al. 1999). Die motorischen Symptome sind pathophysiologisch vor allem auf einen Dopaminmangel im internen Basalgangliensystem zurückzuführen. Beim Morbus Parkinson führt der Untergang von dopaminergen Neuronen der Pars compacta substantiae nigrae, welche in das Neostriatum projizieren, zu einem Dopaminmangel im Striatum (Jankovich et al. 1993).

Unabhängig von physikalischen oder mentalen Symptomen findet man bei älteren Menschen und Patienten mit Morbus Parkinson eine verminderte dopaminerge Neurotransmission, charakterisiert von einer reduzierten kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und der räumlichen Sehleistung (Cooper & Howell 1993; Barili et al. 1998).

2.4.7.2 Assoziationen des DRD3-Rezeptorgens mit Erkrankungen

Der DRD3 stellt aus zwei Gründen einen Kandidaten für eine Assoziation zu neuropsychiatrischen Erkrankungen dar. Zum einen ist er hauptsächlich im limbischen System lokalisiert (Sokoloff et al. 1990; Sokoloff et al. 1992a; Bouthenet et al. 1991), das mit kognitiven, emotionalen und endokrinen Funktionen assoziiert ist (Schwartz et al. 1993). Zum anderen binden an den DRD3 antipsychotisch wirkende Medikamente, die diesen blockieren (Sokoloff et al. 1992b).

Schizophrenie

Das DRD3-Gen stellt laut einiger Studien ein Kandidatengen für die Pathogenese der Schizophrenie dar (Croq et al. 1992; Jonsson et al. 2003). In post mortem Untersuchungen konnte ein erhöhtes Vorkommen des DRD3 im limbischen System bei Patienten mit Schizophrenie festgestellt werden (Gurevich et al. 1997; Joyce, 2001).

Schizophrenie zeigten vermehrt Patienten, die homozygot (Williams et al. 1998; Dubertret et al. 1998), A/A-Genotypen (Dubertret et al. 1998; Shaikh et al. 1996) bzw. A-Allel-Trägern waren (Shaikh et al. 1996; Nimgaonkar 1996). In einer Studie von Jonsson et al. (2003) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten

Einleitung

und Kontrollen, es zeigte sich aber eine Assoziation zwischen A/A-Genotypen und homozygoten Genotypen und das Ansprechen auf antipsychotische Medikamente. Einige Studien zeigen keine Korrelation des DRD3-Gens mit der Schizophrenie (Ioannidis et al. 2001; Sabate et al. 1994).

Tabelle 6 gibt einen Überblick zu Studien, die eine Assoziation zwischen dem DRD3-Gen und der Schizophrenie untersucht haben.

Tabelle 6: Studien zur Assoziation des Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gens mit der Schizophrenie

Autor, Jahr der Publikation	Testpopulation	Ergebnisse/ Signifikanz
Crocq et al. 1992	Britische, französische, weisse Bevölkerung	Homozygote hatten signifikant mehr Schizophrenie. Relatives Risiko (RR): 2,61. In 2 Studien waren mehr Patienten Homozygote, als Kontrollprobanden ($p=0.005$ und $p=0.008$)
Nimgaonkar, 1996	<p>Pittsburghkohorte: 130 Schizophrene 128 Kontrollprobanden ohne Abhängigkeit oder psychiatrischen Erkrankungen 160 Neugeborene.</p> <p>Multivariate Analyse</p> <p>Houstonkohorte: 50 weisse Schizophrene oder Patienten mit schizoaffektiven Störungen und 51 gesunden Kontrollprobanden.</p>	<p>Pittsburgh: Schizophrene zeigten Assoziation mit A-Allel im Vergleich zu gesunden erwachsenen Kontrollprobanden, jedoch nicht zu den Neugeborenen-Kontrollen. Die Assoziation zeigte sich am meisten unter weissen Patienten mit einer Schizophrenie in der Familienanamnese</p> <p>Houstonkohorte: Keine Signifikanz bei dieser Gruppe.</p>
Rietschel et al. 1996	146 Deutsche Patienten mit einer DSM-III-R Diagnose der Schizophrenie und positiver Familienanamnese.	Keine Assoziation
Rothschild et al. 1996	Geschwisterpaare mit Schizophrenie, Test: Transmission test for linkage disequilibrium (TDT).	Keine Assoziation

Einleitung

Shaikh et al. 1996	133 Weisse	Signifikante Assoziation der A-Allel-Träger mit der Schizophrenie
Chen et al. 1997	Han Chinesen (Taiwan): 178 Schizophrene 100 Kontrollprobanden	Keine Assoziation
Dubertret et al. 1998	Afrikanische und Caucasische Population	Vermeehrt Homozygote und A/A-Genotypen bei schizophrenen Patienten in afrikanischer Population
Malhotra et al. 1998	Weisse Bevölkerung 58 Patienten mit Schizophrenie und deren Eltern	Keine Assoziation
Williams et al. 1998	Weisse Population	Signifikanz für Schizophrenie bei Homozygoten
Jonsson et al. 2003	Schwedische Population: 156 Schizophrene 463 Kontrollprobanden	Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen, jedoch eine Assoziation zwischen A/A- und homozygoten Genotypen und das Ansprechen auf antipsychotische Medikamente.
Lorenzo et al. 2007	Spanien 178 Schizophrene 286 Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen 132 Kontrollprobanden	Keine Assoziation

Bipolar affektive Störungen

Parsian et al. publizierten 1995 eine mögliche Assoziation zwischen dem DRD3 und bipolaren affektiven Störungen. Diese Assoziation konnte in weiteren Studien nicht bestätigt werden (Piccardi et al. 1997; Rietschel et al. 1993; Shaikh et al. 1993).

Alkoholabusus

Bei Ausbildung einer Sucht spielen die dopaminergen Bahnen, die von der Area ventralis tegmentalis ausgehen und zum Nucleus accumbens projizieren, eine wichtige Rolle (Klinke 2001).

Krebs et al. 1998 untersuchten den Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen an 89 Patienten mit Schizophrenie und 52 Kontrollprobanden einer französisch caucasischen Population. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Jedoch war die Anzahl der Homozygoten bei Schizophrenen mit

Substanzmissbrauch signifikant höher, als bei Patienten ohne Abhängigkeit oder bei den Kontrollprobanden.

Kokainabusus

Kokain und Amphetamine sind starke Stimulantien des dopaminergen Systems (Wong et al. 2000).

Es wurden erhöhte Level an DRD3-mRNA bei Cocainüberdosisopfern gefunden (Mash & Staley 1999; Meador Woodruff et al. 1995; Staley & Mash 1996).

Tardive Dyskinesie

Dopaminrezeptorgene sind Kandidatengene für die Tardive Dyskinesie (TD). Der DRD3 ist von besonderem Interesse, weil DRD3-Knock-out-Mäuse Fortbewegungshyperaktivitäten, ähnlich denen extrapyramidalen Nebenwirkungen von Neuroleptikabehandlungen, zeigen (Rietschel et al. 2000).

Einige Studien haben Assoziationen des Ser9Gly Polymorphismus mit extrapyramidalen Symptomen, insbesondere der TD gefunden (Lerer et al. 2002; DeLeon et al. 2005).

Es konnte gezeigt werden, dass bei G-Allel-Trägern (Segman et al. 1999; Steen et al. 1997) und bei G/G-Homozygoten häufiger eine TD (Basile et al. 1999; Steen et al. 1997; Woo et al. 2002) bzw. eine neuroleptikainduzierte TD auftrat als bei anderen (siehe Tabelle 7). Lerer et al. untersuchten 780 Patienten aus 6 verschiedenen Forschungszentren und zeigten eine signifikante Assoziation des DRD3-Gens (der G-Allel-Träger) mit der TD (Lerer et al. 2002).

Negative Assoziation zwischen DRD3 und TD wurden von Rietschel et al. 2000 ermittelt.

Einleitung

Tabelle 7: Assoziationen des DRD3-Rezeptorgens in der Pathogenese der Tardiven Dyskinesie

Autor, Jahr der Publikation	Testpopulation	Ergebnisse/ Signifikanz
Steen et al. 1997	Weisse Population 51 Probanden mit TD 49 Probanden ohne TD	Assoziation des G-Allels ($p=0.018$) mit TD
Basile et al. 1999	85 Weisse 25 Afroamerikaner 2 Asiaten Alle schizophrenen Patienten mit vorhergegangener Neuroleptikabehandlung	G/G-Genotypen hatten im Vgl. zu A/G- und A/A-Genotypen größere Assoziation zu neuroleptikainduzierten TD ($p=0.0005$).
Segman et al. 1999	53 Probanden mit TD 63 Probanden ohne TD 117 Kontrollen Israelische Population	Genotypen mit dem G-Allel waren signifikant mit TD assoziiert.
Rietschel et al. 2000	Deutsche Population 157 Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen die Langzeitneuroleptikumtherapie erhielten. Davon: 79 Probanden mit TD 78 Probanden ohne TD	Keine Assoziation.
Liao et al. 2001	Chinesische Population 115 schizophrene Patienten Davon: 21 Probanden mit TD 9 Probanden ohne TD	Heterozygote A/G-Genotypen könnten einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Tardiven Dyskinesie bei Patienten darstellen, die mit Antipsychotika behandelt werden.
Lerer et al. 2002	Probanden verschiedener Herkunft, (gruppenweise untersucht) 317 Probanden mit TD 463 Probanden ohne TD	TD war signifikant assoziiert mit G-Allel-Trägern
Woo et al. 2002	Koreanische Population 59 schizophrene Patienten mit TD 54 schizophrene Patienten ohne TD	G/G-Homozygote im DRD3 Rezeptorgen könnten an der Pathogenese der TD beteiligt sein.

2.5 Fragestellung

Eine Vielzahl von Studien konnte den genetischen Einfluss auf die Intelligenz belegen. Die genetischen Komponenten der Intelligenz müssen jedoch noch genauer erforscht werden. Assoziationsstudien sind eine sensitive Methode, um auf molekulargenetischer Ebene Suszeptibilitätsgene zu finden, welche Effekte auf die komplexe Eigenschaft Intelligenz ausüben.

Das dopaminerge System ist an der Kontrolle motorischer Aktivitäten, endokriner Funktionen, emotionaler und kognitiver Prozesse beteiligt. Deshalb wird vermutet, dass Intelligenz mit der Ausprägung des zentralen dopaminergen Systems korreliert. Der DRD3 wird vorrangig im limbischen System des Gehirns exprimiert, welches das Verhalten und Emotionen steuert. Daher stellt der DRD3 einen Kandidaten für eine Assoziation zu neuropsychiatrischen Erkrankungen dar.

Es existieren bereits einige Studien zur Schizophrenie, der Tardiven Dyskinesie oder dem Morbus Parkinson, bei denen das DRD3-Gen als Kandidatengen in der Pathogenese dieser Erkrankungen untersucht wurde. Dabei ist der Polymorphismus Ser9Gly im DRD3-Gen von großem Interesse.

Einige Studien zeigen Assoziationen zwischen der Erkrankung und dem Ser9Gly-Polymorphismus des DRD3-Gens. Neben der Assoziation des Ser9Gly-Polymorphismus mit extrapyramidalen Symptomen, insbesondere bei der TD, zeigen diese Studien eine Assoziation kognitiver Leistungsdefizite mit einer verminderten dopaminergen Neurotransmission.

Außer den Studien zu neuropsychiatrischen Erkrankungen wurden bereits Studien durchgeführt, die eine Assoziation zwischen dem DRD2- und DRD3-Vorkommen und dem IQ, insbesondere dem VIQ zeigen.

Für den Ser9Gly-Polymorphismus existieren nur wenige veröffentlichte Untersuchungen zu dem Thema Assoziation mit der Kognition

Die vorliegende Studie hat als Ziel, eine Assoziation zwischen dem Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen und der kognitiven Leistung in einer gesunden deutschen Population zu testen. Hierzu wurden die genetische Bestimmung der Allel- und Genotypfrequenzen sowie der Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R) durchgeführt, welcher eine genauere Zuordnung der kognitiven Leistungsbereiche durch seinen Aufbau zulässt.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Geräte

Tabelle 8: Geräte

Gerät	Typ	Hersteller
Inkubator	IR-1500	Flow Laboratories, Virginia, USA
Waagen	Explorer	
	PRECISA 1620 C	PRECISA Instruments AG, Dietikon
Zentrifuge	Centrifuge 5804	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Hamburg
Zentrifugenröhrchen	PP-Röhrchen steril	Greiner Labortechnik
Mikrozentrifuge	Centrifuge 5415 C	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Hamburg
Thermocycler	Mastercycler gradient Mastercycler	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Hamburg
Tiefkühlschrank	Economic (-20°C)	Bosch, München
Ultra-Tiefkühlschrank	ULT 1386 VOE (-80°C)	REVCO Scientific Inc., Asheville, USA
Pipetten		Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Hamburg
Pipettenspitzen		Sarstedt, Nümbrecht
Gelkammer	Wide Mini Sub Cell GT, Agarose Gel Elektrophoresis Systems	Bio Rad Laboratories GmbH, München
Spannungsquelle	Power Pac 300	Bio-Rad Laboratories GmbH, München

Material und Methoden

Eagle Eye	Eagle Eye II Photosystem	Stratagene, La Jolla, USA
Photometer	Genequant	Pharmacia Biotech
Wasserbad	WB 14	Memmert GmbH und CoKG, Schwabhausen
Mikrowelle	Privileg 9024 E	Privileg
Vortexer	Reax	Heidolph

3.1.2 Software

Tabelle 9: Software

Software	Typ	Hersteller
Statistiksoftware	SPSS 16.0	Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago 2006

3.1.3 Chemikalien

Tabelle 10: Chemikalien

Chemikalie	Hersteller
QIAamp DNA Blood Maxi Kit	QIAGEN GmbH, Hilden, Germany
Streptokinase	QIAGEN GmbH, Hilden, Germany
EDTA-Lösung (0,5M)	
H ₂ O	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deisenhofen
Ethanol absolut	Carl Roth GmbH, Karlsruhe
PCR	
Primer	Fa. Life Technologies, Karlsruhe
dNTP 10 mM	Amersham Biosciences Europe GmbH Freiburg

Material und Methoden

PCR-Puffer	Fa. Invitrogen, San Diego, USA
Taq-DNA-Polymerase, rekombinant, 1U/ μ l	Fa. Life Technologies, Karlsruhe
MscI-Restriktionsenzym	BioLabs, New England, Frankfurt
Gelelektrophorese	
Agarose NEEO Ultraqualität	Carl Roth GmbH, Karlsruhe
TBE-Puffer (siehe Tabelle 18)	Carl Roth GmbH, Karlsruhe
Ethidiumbromid Solution 10mg/ml	Bio Rad Laboratories GmbH, München
DNA-Leiter 100 bp; 0,5mg DNA/ml	MBI Fermentas GmbH, St. Leon-Rot

3.1.4 Oligonukleotide

Tabelle 11: Oligonukleotide

Name	Orientierung	Sequenz (5' - 3')	Verwendung
DRD3-f	sense	aagtctactcacctccaggta	SNP ID: rs 6820
DRD3-r	antisense	gctctatctccaactctcaca	SNP ID: rs 6820

3.1.5 Polymorphismen

Tabelle 12: Polymorphismen

Gen/ Polymorphismus	Accession Nr.	SNP/ VNTR ID	Position	Allel
DRD3/ Ser9Gly	NT_005612.15	rs 6820	Exon 1, Codon 9	A/G

3.2 Methoden

3.2.1 Probanden

Die Probanden wurden aus der Allgemeinbevölkerung der Stadt München rekrutiert. Sie wurden per Brief nach dem Zufallsprinzip kontaktiert. Bei Interesse an der Studie konnten die potentiellen Probanden eine kostenlose Antwort zurücksenden. Daraufhin erfolgte ein telefonisches Screening (siehe Tabelle 13) auf neuropsychiatrische Erkrankungen der Personen selbst bzw. neuropsychiatrische Erkrankungen von Blutsverwandten 1. und 2. Grades.

Bei Eignung wurde dem Probanden ein Anamnesebogen zugesandt, um über die telefonisch erhobenen Daten auch in schriftlicher Form zu verfügen. Zusätzlich wurde ein Termin für ein ausführliches Interview mit den erforderlichen Tests vereinbart. Innerhalb dieser Interviews, konnten die genauen medizinischen und psychiatrischen Anamnesen der Probanden und deren Familien erhoben werden (siehe 3.2.3)

Mit Hilfe des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID) für DSM-IV (SKID I und SKID II) wurde die psychiatrische Anamnese fundiert überprüft (First et al. 1997; Wittchen et al. 1997) (siehe 3.2.3.1).

Das detaillierte Familienscreening erfolgte mittels des Family History Assessment Modules (FHAM) (Rice et al. 1995). (siehe 3.2.3.4).

Zudem wurden eine ausführliche medizinische und soziale Anamnese, sowie bei Probanden ab dem 60. Lebensjahr, der Mini-Mental-Status-Test (Folstein et al. 1975) (siehe 3.2.3.2) erhoben.

Hierdurch konnten Probanden mit relevanten somatischen Erkrankungen oder Achse I/II-Störungen (lifetime), sowie Probanden mit erkrankten Verwandten 1. oder 2. Grades ausgeschlossen werden. Die genauen Ausschlusskriterien sind unter 3.2.4 aufgeführt.

Nach diesem ausführlichen Screening erfolgte (bei Einschluss des Probanden in die Studie) der Intelligenztest HAWIE-R sowie eine Blutentnahme (siehe DNA-Extraktion).

Auf diese Weise konnten 213 nicht verwandte, gesunde Probanden (91 Männer, 122 Frauen) in die Studie miteinbezogen werden.

Material und Methoden

Alle Probanden wurden über die Zielsetzung und die anonymisierte Verwendung der erhobenen Daten und der gewonnenen Blutprobe informiert. Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis unter Einholung einer Einverständniserklärung vor Beginn der Studie.

3.2.2 Telefon-Screening

Mit Hilfe der Fragen aus Tabelle 13 wurde das Telefon-Screening durchgeführt. Wenn sich im Telefon-Screening anhand der Fragen Ausschlusskriterien ergaben (siehe 3.2.4), wurde der potentielle Proband bereits zu diesem Zeitpunkt aus der Studie ausgeschlossen. Bei unauffälligem Telefon-Screening wurde dem Probanden ein ausführlicherer Anamnesebogen zugesandt, um Besprochenes, sowie die detailliertere Anamnese schriftlich erheben zu können.

Im Anschluss wurde ein Termin für das ausführliche Interview, die Blutentnahme sowie die unten genannten Tests vereinbart.

Tabelle 13: Durchführung des Telefon-Screenings

Fragen an den Probanden	Fragen zur Blutsverwandtschaft des Probanden
Einleitung des Gesprächs: Vorstellung der Studie.	Ausdrücklicher Hinweis, dass sich die folgenden Fragen nur auf die Blutsverwandtschaft des Probanden beziehen.
Nehmen sie derzeit Medikamente ein? (Welche? Wie oft? Welche Dosis? Weshalb?)	
Hatten sie schon einmal eine Zeitspanne von mindestens 2 Wochen, wo sie sehr niedergestimmt, traurig oder im Gegenteil ganz aufgedreht waren? (Kriterien für Depression/ Manie)	War jemals in Ihrer Familie jemand depressiv oder im Gegenteil viel zu sehr aufgedreht?
Wieviel Alkohol trinken sie für gewöhnlich? Gab es einmal eine Phase, in der sie mehr getrunken haben? (Wieviel? Was? Wie lange?)	Hat jemand in der Familie vermehrt Alkohol getrunken?
Haben Sie jemals Drogen ausprobiert oder mehr Medikamente eingenommen als vorgeschrieben? (Welche? Wann? Wieviel?)	Hat ein Familienmitglied einmal Drogen ausprobiert?
Hatten Sie jemals andere Phasen im Leben, in denen Sie vermehrt Angst hatten oder z.B. Essprobleme?	Hatte jemand aus der Familie eine Phase großer Angst oder Probleme mit dem Essen?

Material und Methoden

Haben Sie sich jemals an Ihren Hausarzt oder an einen Psychiater mit der Bitte um Hilfe gewandt?	War jemand aus der Familie irgendwann einmal beim Hausarzt oder Psychiater aufgrund psychischer Probleme? Aus welchem Land, welcher Stadt stammen Sie? Und Ihre Eltern? Ihre Großeltern?
Waren Sie jemals bei einem Neurologen in Behandlung wegen Zittern, Sensibilitätsstörungen, Kopfschmerzen etc.?	War jemand aus der Familie schon einmal beim Neurologen?
Waren Sie schon einmal in einer psychiatrischen Klinik?	War jemand aus ihrer Familie schon einmal in einer psychiatrischen Klinik?
Haben Sie schon einmal versucht, sich das Leben zu nehmen?	Hat jemand aus der Familie versucht, sich das Leben zu nehmen oder es vielleicht sogar durch Selbstmord beendet?

3.2.3 Anamnese mit Tests

3.2.3.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II)

Das Strukturierte Klinische Interview (SKID) wurde in der deutschen Version, 4. Revision, 1994, angewandt.

Das SKID-I dient der Erfassung und Diagnostik psychischer Syndrome und Störungen, wie sie im DSM (Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders) der American Psychiatric Association auf Achse I definiert sind (Wittchen et al. 1996, 1997):

Affektive Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen sowie Anpassungsstörungen.

Die Durchführungsdauer des SKID-I beträgt ca. 60 Minuten. Der Test umfasst ein strukturiertes Interview mit Fragen zu den oben genannten Bereichen. Außerdem beinhaltet er einen freien Teil mit einer Skala zur Beurteilung der globalen Leistungsfähigkeit des Probanden zum Zeitpunkt des Interviews sowie während seiner schlimmsten Lebensphase.

Mittels des SKID-II können die 10, auf Achse II sowie die zwei im Anhang des DSM-IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen diagnostiziert werden. Das SKID-II stellt ein zweistufiges Verfahren dar. Es besteht aus einem Fragebogen, dessen Items die Kriterien des DSM-IV repräsentieren. Gescreent werden hierbei die erfassten 12 Persönlichkeitsstörungen. Im weiterführenden Interview müssen dann nur Fragen zu

den Bereichen gestellt werden, in denen der Proband im ersten Durchgang Auffälligkeiten gezeigt hat.

Wenn ein Proband eine psychische Störung oder ein psychisches Syndrom in diesem Test aufwies, wurde er aus der Studie ausgeschlossen.

3.2.3.2 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Um Veränderungen kognitiver Leistungsfähigkeit von vornherein auszuschließen, wurde bei Probanden, die älter als 60 Jahre waren, der Mini-Mental-Status-Test (MMST) angewandt (Folstein et al. 1975).

Dieser Test ermöglicht eine Einschätzung des Schweregrades einer kognitiven Beeinträchtigung, jedoch keine nosologische Zuordnung. Er stellt ein Verfahren dar, welches bereits in zahlreichen epidemiologischen Studien eingesetzt wurde und ist Bestandteil umfassender diagnostischer Instrumente, wie z.B. SIDAM (Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10) (Zaudig et al. 1990), oder CAMDEX (Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination) (Roth et al. 1986).

Der MMST überprüft folgende Fähigkeiten:

Zeitliche und örtliche Orientierung, Gedächtnis, Sprache, Aufmerksamkeit, Aufnahmefähigkeit, Ausführung von Anweisungen, Lesen, Schreiben, Rechnen, sowie konstruktive Praxis.

Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt hierbei 30 Punkte. Probanden mit weniger als 27 Punkten wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Bearbeitungsdauer beläuft sich auf 5-10 min.

3.2.3.3 Anamnese somatischer Erkrankungen

In der sogenannten Anamnese 1 erfolgte die Erhebung folgender Daten: Alter, Geschlecht, Nationalität, Muttersprache, Herkunftsland sowie Sprache der Eltern und Großeltern. Ethnische Zugehörigkeit, somatische Erkrankungen, derzeitige körperliche Beschwerden, psychiatrische Behandlungen bzw. Klinikaufenthalte, Suizidversuche, Alkohol- und Drogenkonsum.

Fragen ähnlicher Art wurden zu den Blutsverwandten gestellt: Eltern, Großeltern, Geschwister, Kinder, sowie andere relevant erkrankte Blutsverwandte.

In der sogenannten Anamnese 2 wurden soziodemographische Daten erhoben wie: Der Grad der Schulbildung. Hierbei wurden ein Hauptschulabschluss mit „low“, ein Realschulabschluss mit „middle“, Abitur mit „high“ kodiert. Weiterhin wurde erhoben, ob die Probanden alleinstehend, verwitwet, getrennt lebend, verheiratet, oder in einer Partnerschaft lebend waren.

Anschließend erfolgte eine orientierende körperliche Untersuchung, die folgende Bereiche näher begutachtete:

1. Anamnestisch erhobene studienrelevante Vorerkrankungen.
2. Anamnestische Hinweise für neuropsychiatrische Erkrankungen: Überprüfung von Sehen, Riechen, Hören, Fühlen, Bewegen.
3. Neurologische Untersuchung: Parkinsonzeichen, Gehirnnerven, Reflexe, Koordination (Finger-Nase-Versuch, Finger-Finger-Versuch, Romberg-Stehversuch, Seiltänzerengang).

3.2.3.4 Family History Assessment Modules (FHAM)

Das Familienscreening wurde mit Hilfe des Family History Assessment Modules (FHAM) durchgeführt (Rice et al. 1995). Es beinhaltete Fragen zu den blutsverwandten Angehörigen 1. Grades (Vater, Mutter, Geschwister) und 2. Grades (Großeltern, Tante, Onkel, Cousin(e)) des Probanden.

Inhalte des Tests waren Fragen zu: Alkoholabusus, Drogen-oder Medikamentenabusus, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische Störungen, ambulante oder stationäre psychiatrische Behandlung, Suizidversuche und vollendete Suizide. Folgende Kodierung wurde angewandt:

„1“= Trifft auf keinen in der Blutsverwandtschaft zu

„2“= Unklar, ob jemand aus der Blutsverwandtschaft davon betroffen ist/ war

„3“= Jemand aus der Blutsverwandtschaft ist oder war davon betroffen

Wenn „3“ der Fall war, erfolgte ein erweitertes Interview zu diesem Angehörigen. Falls sich bei einem Blutsverwandten des Probanden tatsächlich eine studienrelevante Pathologie (siehe Tabelle 15) herausstellte, wurde der Proband aus der Studie ausgeschlossen.

3.2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Probanden mussten folgende Bedingungen erfüllen:

Sowohl der Proband selbst, als auch dessen Eltern und Großeltern mussten ethnisch deutscher Herkunft sein und muttersprachlich deutsch sprechen. Zudem mussten die Probanden zwischen 18 und 74 Jahre alt sein. Die Ausschlusskriterien für Probanden sind aus Tabelle 14 und die für Blutsverwandte aus Tabelle 15 ersichtlich und konnten durch oben genannte (o.g.) Tests eruiert werden. Bei Erfüllung von einem oder mehreren Kriterien (siehe Tabelle 14 und 15) wurde der Proband von der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 14: Ausschlusskriterien für Probanden

Ausschlusskriterien für den Probanden
Psychiatrische Erkrankungen
Psychische Störungen und Syndrome (siehe SKID I und II; 3.2.3.1)
Z.n. (Zustand nach) Suizidversuch
Psychiatrische Behandlung
Psychotherapie
Alkoholabusus
Drogenabusus
Medikamentenabusus
Bestimmte ZNS-gängige Medikamente (z.B. Schlafmittel)
Neurologische ZNS-Erkrankungen
Demenz
Multiple Sklerose
Morbus Parkinson
Apoplex
Epilepsie
Gehirntumor
Meningitis
Borreliose

Schädelbruch
Bewusstseinsverlust
Schwere Commotio cerebri mit stationärer Behandlung
Weitere Kriterien
Hepatitis A, B, C (aufgrund möglicher ZNS-Erkrankungen)
AIDS
MMST: < 27 Punkte von maximal 30 erreichbaren Punkten

Tabelle 15: Ausschlusskriterien für Blutsverwandte des Probanden

Ausschlusskriterien bei Erkrankung der Blutsverwandten des Probanden (siehe FHAM 3.2.3.4)
Psychiatrische Erkrankungen
Psychische Störungen (Depression, Manie, etc.)
Suizidversuch oder vollendeter Suizid
Psychiatrische Behandlung
Psychotherapie
Alkoholabusus
Drogenabusus
Medikamentenabusus

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

3.2.5.1 HAWIE-R: Allgemeine Erläuterung

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene (HAWIE-R) ist in der deutschen Psychiatrie der bekannteste und am weitesten verbreitete Intelligenztest. In erster Linie wurde der HAWIE-R für die klinisch-psychologische Diagnostik entwickelt, um Ausfallerscheinungen zu untersuchen.

Material und Methoden

Die Skalen zur Intelligenzmessung nach Wechsler wurden erstmalig 1939 in den USA als Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) veröffentlicht (siehe 2.1.4.6). In dieser Studie wurde die HAWIE-Revision (HAWIE-R) von 1991 verwendet (Wechsler 1991).

Der HAWIE-R ist auf die Altersgruppen von 16 bis 74 Jahren geeicht. Die Auswertung des Tests erfolgt anhand standardisierter Punktetabellen.

Der HAWIE-R besteht aus 11 Untertests, davon 6 Verbal- und 5 Handlungstests (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Untertests des HAWIE-R

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

Bei allen Probanden wurde der HAWIE-R, Revision 1991 unter Beachtung der Anweisungen aus dem HAWIE-R-Handbuch (Tewes 1994) durchgeführt.

Mittels des HAWIE-R konnten der Verbal- und der Handlungs-IQ (Intelligenzquotient) und daraus resultierend jeweils der Gesamt-IQ der Probanden ermittelt werden.

3.2.5.2 HAWIE-R: Testdurchführung

Der Test soll unter körperlich bequemen Bedingungen sowie unter Vermeidung von Störungen z.B. durch Telefon oder 3. Personen, die die Leistungen der Probanden beeinträchtigen könnten, durchgeführt werden.

Der Testleiter sollte gut mit dem Test vertraut sein und Anweisungen möglichst auswendig beherrschen, um ausreichend auf den Probanden eingehen zu können. Außerdem sollte er eine motivierende und eine nicht den Probanden unter Druck setzende Atmosphäre schaffen.

3.2.5.3 HAWIE-R: Testdauer

Die Testdauer des HAWIE-R beläuft sich auf 60 bis 90 Minuten (min).

3.2.5.4 HAWIE-R: Testmaterial

Zur Durchführung des HAWIE-R werden folgende Materialien aus dem HAWIE-Testkasten benötigt:

Testhandbuch, Protokollbögen, Spiralordner mit Vorlagen für das Bilderergänzen und den Mosaik-Test, Spiralordner mit den Bilderserien für das Bilderordnen, Kästchen mit 9 Würfeln für den Mosaik-Test, 4 Kästchen mit den Teilen für das Figurenlegen, Karton mit den Vorlagen für das Figurenlegen, Auswertungsschablone für den Zahlen-Symbol-Test. Außerdem notwendig: Zwei Bleistifte und eine Stoppuhr.

3.2.6 HAWIE-R-Untertests

3.2.6.1 Allgemeines Wissen

Ziel: Dieser Untertest überprüft die Allgemeinbildung sowie das Interesse an der Umwelt, d.h. „das Wissen, das sich ein Durchschnittsmensch mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten selbst aneignen kann“ (Matarazzo 1982). Er weist wenig spezifische Varianz auf und wird durch den Verbalfaktor beschrieben (Cohen 1952). Bei der Konstruktion der Aufgaben wurde Wert darauf gelegt, keine schwierigen Wörter zu benutzen, um einen vom Wortschatz unabhängigen Wissensaspekt hervorzuheben (Tewes 1994). Ebenso sollen auch akademisches und spezialisiertes Wissen nicht Gegenstand dieses Untertests sein (Blöink 2006).

Durchführung: Es werden 24 Wissensfragen in der vorgegebenen Reihenfolge gestellt. Bei unklaren Antworten darf der Testleiter zu einer präzisen Formulierung auffordern. Es dürfen keine weiteren Hilfestellungen gegeben werden. Alle Antworten sollen genau im Protokollbogen notiert werden.

Testabbruch: Der Untertest wird abgebrochen, wenn der Proband 5 aufeinander folgende Fragen nicht oder falsch beantwortet hat.

Bewertung: Bei jeder Frage kann nur 1 Punkt erzielt werden, auch wenn mehrere richtige Antworten gegeben werden. Die Auswertung richtiger Antworten erfolgt über den vorgegebenen Antwortenkatalog.

Maximal erreichbare Punktzahl: 24 Punkte.

3.2.6.2 Bilderergänzen

Ziel: Dieser Untertest überprüft die Wahrnehmungsgenauigkeit, d.h. wie gut kann der Proband zwischen wichtigen und unwichtigen Details unterscheiden. Diese Fähigkeit differenziert im unteren Intelligenzbereich (Tewes 1994). Der Test erfasst die Realitätswahrnehmung und die daraus entstehende Begriffsbildung (Zimmerman et al.1973). Es existieren nur wenige Validitätsstudien zu diesem Untertest (Tewes 1994).

Testmaterial: 17 Bildvorlagen, auf denen jeweils ein bedeutsames Detail fehlt.

Durchführung: Der Testleiter zeigt dem Probanden der Reihe nach Bilder, bei denen jeweils ein bedeutsames Detail fehlt. Der Proband soll dieses Detail benennen. Bei den ersten beiden Bildern darf der Testleiter eine Hilfestellung geben, danach nicht mehr.

Testabbruch: Der Untertest wird abgebrochen, wenn der Proband 3 aufeinander folgende Aufgaben nicht oder falsch gelöst hat.

Bewertung: Für jedes Bild bekommt der Proband 20 s Lösungszeit. Löst er eine Aufgabe in dieser Zeit richtig, so wird im Protokoll eine „1“ notiert. Bei falscher oder gar keiner Lösung bzw. bei Hilfestellungen durch den Testleiter wird eine „0“ notiert.

Maximal erreichbare Punktzahl: 17 Punkte.

3.2.6.3 Zahlennachsprechen

Ziel: Dieser Untertest überprüft die Konzentrations- und Merkfähigkeit, sowie die Zahlenspanne über die der Proband verfügt. Für das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau erscheint ein gutes Zahlengedächtnis von geringer Bedeutung. Dieser Untertest hat eine klinische Relevanz, weil Leistungsausfälle ein Zeichen spezifischer Defekte und hirnorganischer Erkrankungen sein können (Matarazzo 1982). Ursachen schlechter Ergebnisse sind in Aufmerksamkeitsstörungen oder erhöhter Testangst mitbegründet (Tewes 1994).

Durchführung: Der Zahlennachsprechen-Test besteht aus 2 Teilen, dem Zahlennachsprechen vorwärts und dem Zahlennachsprechen rückwärts. Jeder Teil besteht aus sieben Aufgaben, jede Aufgabe aus je 2 Durchgängen. Beim Zahlennachsprechen vorwärts liest der Testleiter eine Zahlenreihe vor, die der Proband in der gleichen Reihenfolge wiederholen soll. Mit jeder weiteren Aufgabe

verlängert sich die Zahlenreihe um eine Ziffer. Bei jeder Aufgabe müssen beide Durchgänge durchgeführt werden, auch wenn der erste Versuch bereits richtig wiederholt wurde. Das Zahlennachsprechen rückwärts erfolgt in der gleichen Weise, wie das Zahlennachsprechen vorwärts, nur dass die vom Testleiter vorgelesene Zahlenreihe vom Probanden rückwärts wieder gegeben werden muss.

Testabbruch: Der Untertest wird abgebrochen, wenn der Proband bei beiden Durchgängen ein und derselben Aufgabe versagt hat.

Bewertung: Der Proband erhält für zwei erfolgreiche Durchgänge einer Aufgabe 2 Punkte. Bei einem von zwei erfolgreichen Durchgängen erhält er 1 Punkt, wenn beide Durchgänge falsch wiederholt wurden, ergibt das 0 Punkte.

Maximal erreichbare Punktzahl: 28 Punkte.

3.2.6.4 Bilderordnen

Ziel: Der Untertest Bilderordnen überprüft das logische Denken. Dieser Test zeigt, wie gut der Proband komplexe Handlungszusammenhänge in ihrer zeitlichen Abfolge erfassen kann. Er analysiert die kristalline und die fluide Intelligenz (Kaufman & Lichtenberger 1999) sowie die soziale Intelligenz (Matarazzo 1982). Dabei hängt die Leistung von der Organisation der visuellen Wahrnehmung, den Grundgedanken und die Details betreffend, ab (Tewes 1994).

Material: 10 Serien mit Bildern, jede Bilderserie stellt eine Geschichte dar.

Durchführung: Der Testleiter legt dem Probanden eine Bilderserie in einer vorgegebenen, falschen Reihenfolge vor. Er erklärt, wovon die Geschichte handelt und fordert den Probanden auf, die Bilder in die richtige Reihenfolge zu bringen. Der Proband bekommt für die ersten 4 Bilderserien maximal jeweils 60 s, für Serie 5-8 maximal 90 s und maximal 120 s für die letzten beiden Serien. Die vom Probanden als richtig erklärte Bilderabfolge wird notiert. Ist die Zeit vor Lösung der Aufgabe abgelaufen, wird die Reihenfolge, die bei Ablauf vorlag, notiert.

Testabbruch: Der Untertest wird abgebrochen, wenn 4 Aufgaben in Folge nicht gelöst wurden.

Bewertung: Die Punktevergabe erfolgt nach der Punktetabelle (HAWIE-R-Handbuch) und differiert zwischen den einzelnen Aufgaben.

Maximal erreichbare Punktzahl: 56 Punkte.

3.2.6.5 Wortschatz-Test

Ziel: Dieser Untertest überprüft die Aufnahmefähigkeit von verbalen Stimuli über das Gehör, verbale Ausdrucksfähigkeit, sowie die Fähigkeit, Wortbedeutungen erläutern zu können (Kaufman & Lichtenberger 1999). Er untersucht die Lernfähigkeit und Informationsbreite eines Probanden anhand seiner sprachlichen Kenntnisse (Matarazzo 1982). Der Wortschatz-Test gilt als gutes Maß für die allgemeine Intelligenz, dazu wird die kristalline Intelligenz gefordert (Kaufman & Lichtenberger 1999).

Material: Testwortliste mit 32 Wörtern, die nach Schwierigkeitsgrad geordnet sind.

Durchführung: Der Testleiter liest der Reihe nach Wörter vor und fragt nach deren Bedeutung. Falls der Proband eine richtige, aber irrelevante Antwort gibt, kann der Testleiter zur Präzision auffordern. Der Testleiter notiert alle Antworten auf dem Protokollbogen.

Testabbruch: Der Untertest wird abgebrochen, wenn auf 5 Wörter in Folge nicht oder falsch geantwortet wurden.

Bewertung: Jede richtige Antwort wird mit 1 Punkt bewertet. Die als richtig zu wertenden Antworten sind aus der Bewertungstabelle des HAWIE-R-Handbuchs ersichtlich.

Maximal erreichbare Punktzahl: 32 Punkte.

3.2.6.6 Mosaik-Test

Ziel: Dieser Untertest überprüft die visuell-analytische Wahrnehmung von Formen und der Fähigkeit, diese in einzelne Bausteine zu trennen (Matarazzo 1982). Der Mosaik-Test zeigt, wie der Proband unter Zeitdruck agiert (Doppelt & Wallace 1955) und stellt ein gutes Indiz für die Fähigkeit zum problemlösenden Denken dar (Davis et al. 1966).

Material: 9 mehrfarbige Würfel und 9 Kärtchen.

Durchführung: Der Proband soll ein, auf den Kärtchen vorgegebenes Muster mittels der Würfel nachlegen. Die Aufgaben 1-5 sind mit jeweils 4 Würfeln, die Aufgaben 6-9 mit je 9 Würfeln zu bewältigen. Für Muster 1 und 2 bleiben dem Probanden max. 60s mit jeweils 2 Versuchen. Danach hat der Proband für jedes Muster nur einen

Versuch. Für Muster 3-5 stehen je 60 s und für die Muster 6-9 je 120 s zur Verfügung.

Testabbruch: Der Untertest wird nach 3 Fehlversuchen in Folge abgebrochen.

Bewertung: Die Punktevergabe erfolgt nach der Zeitpunktetabelle des HAWIE-R-Handbuchs.

Maximal erreichbare Punktzahl: 51 Punkte.

3.2.6.7 Rechnerisches Denken

Ziel: Der Untertest Rechnerisches Denken überprüft die Rechenfähigkeit, das logische Denken sowie die Konzentrationsfähigkeit (Rapaport 1953). Zur Lösung der lebensnah gestellten Aufgaben ist nur das Beherrschen der Grundrechenarten erforderlich (Matarazzo 1982). Beim Rechnerischen Denken werden das Arbeitsgedächtnis und die fluide Intelligenz überprüft (Kaufman & Lichtenberger 1999).

Material: 7 Würfel aus dem Mosaik-Test sowie 14 Rechenaufgaben.

Durchführung: Die Rechenaufgaben werden vorgelesen und müssen im Kopf gelöst werden. Sie müssen im Rahmen der im Protokoll vorgegebenen Zeitgrenzen bewältigt werden. Die Zeitmessung erfolgt nach dem Vorlesen der Rechenaufgabe. Der Proband darf um eine Wiederholung der Aufgabe bitten, die Zeit läuft jedoch weiter. Zur Lösung der Aufgaben dürfen keine schriftlichen Hilfsmittel oder Gegenstände benutzt werden.

Testabbruch: Der Untertest wird abgebrochen, wenn 3 Aufgaben hintereinander nicht innerhalb der angegebenen Zeitgrenzen bewältigt wurden.

Bewertung: Die Punktevergabe erfolgt gemäß der Punktetabelle des HAWIE-R-Protokolls.

Maximal erreichbare Punktzahl: 19 Punkte.

3.2.6.8 Figurenlegen

Ziel: Dieser Untertest überprüft die bildhafte Vorstellungsfähigkeit, sowie die Gestalterfassung und Reproduktion konkreter Figuren (Matarazzo 1982). Er erfasst die nonverbale Organisation der Intelligenz (Cohen 1952) und kann qualitativ den Arbeitsstil analysieren (Tewes 1994).

Material: 4 Puzzles, die jeweils zu einer Figur zusammengesetzt werden können.

Durchführung: Der Testleiter legt dem Probanden die einzelnen Teile einer Figur in einer vorgegebenen Anordnung vor. Der Proband soll diese so schnell wie möglich zu der vorgesehenen Figur zusammensetzen. Die zeitlichen Höchstgrenzen sind aus dem HAWIE-R-Protokoll zu ersehen.

Testabbruch: Es werden immer alle 4 Aufgaben vorgelegt. Der Untertest wird nicht vorzeitig abgebrochen.

Bewertung: Die Punkte je Aufgabe ergeben sich aus der Anzahl der Schnittstellen, die der Proband korrekt zusammengefügt hat. Es können zusätzlich 3 Bonuspunkte für schnelle und richtige Lösungen erzielt werden.

Maximal erreichbare Punktzahl: 41 Punkte.

3.2.6.9 Allgemeines Verständnis

Ziel: Dieser Untertest überprüft das Verständnis sozialer und ethischer Normen, dazu werden die Gründe für gewisse Gewohnheiten abgefragt (Zimmerman et al. 1973). Die Fragen sprechen v.a. das praktische Urteilsvermögen (Cohen 1952; Rapaport 1953) sowie die Fähigkeit Erfahrungen zu verwerten (Matarazzo 1982) an. Durch das Abfragen konventioneller Verhaltensregeln wird der Bereich der sozialen Intelligenz getestet (Kaufman & Lichtenberger 1999). Es bestehen keine bedeutsamen Korrelationen mit anderen Intelligenztests (Tewes 1994). Bei der Fragenstellung wurde auf eine möglichst einfache Formulierung geachtet (Blöink 2006)

Durchführung: Der Testleiter liest der Reihe nach 13 Fragen wortwörtlich vor. Bei Nachfrage darf die Frage nochmals wiederholt werden. Der Proband soll durch seine Antwort zeigen, dass er den Inhalt verstanden hat.

Testabbruch: Der Untertest wird nach 4 falsch oder unbeantworteten Fragen abgebrochen.

Bewertung: Gemäß der Bewertungstabelle gibt es für jede Aufgabe 2, 1 oder 0 Punkte.

Maximal erreichbare Punktzahl: 26 Punkte.

3.2.6.10 Zahlen-Symbol-Test

Ziel: Der Zahlen-Symbol-Test überprüft die visomotorische sowie die allgemein psychomotorische Geschwindigkeit und das Konzentrationsvermögen bei

Routineaufgaben (Hilger & Kasper 2002; Tewes 1994). Der Grad der emotionalen Belastbarkeit (Matarazzo 1982) und das Alter des Probanden (Tewes 1994) wirken sich auf die Leistungen im Test aus. Ein enger Zusammenhang zur motorischen Geschwindigkeit wurde nachgewiesen (Burik 1950; Murstein & Leipold 1961).

Material: Bearbeitungsbogen auf dem Protokollbogen, Bleistifte für Proband und Testleiter, Auswertungsschablone.

Durchführung: Der Proband bekommt ein Muster vorgelegt, bei dem einer bestimmten Ziffer ein bestimmtes Symbol zugeordnet wird. Der Proband soll innerhalb von 90 s so vielen vorgegebenen Ziffern wie möglich die zugehörigen Zeichen zuordnen und im vorgegebenen Schema notieren.

Testabbruch: Der Untertest wird nach einer Bearbeitungszeit von 90 s beendet.

Bewertung: Der Testleiter überprüft die Anzahl richtig zugeordneter Symbole mittels der Auswertungsschablone. Für jedes richtig zugeordnete Symbol gibt es einen Punkt.

Maximal erreichbare Punktzahl: 93 Punkte.

3.2.6.11 Gemeinsamkeiten finden

Ziel: Dieser Untertest überprüft die sprachliche Abstraktionsfähigkeit, die Konzeptbildungsfähigkeit und die Wortschatzkenntnisse (Furth & Milgram 1965; Matarazzo 1982) sowie die Fähigkeit des assoziativen Denkens (Zimmerman et al. 1973). Die Aussagen der Probanden können sowohl quantitativ, als auch qualitativ beurteilt werden (Tewes 1994).

Durchführung: Der Testleiter nennt 2 Begriffe, die eine Gemeinsamkeit haben. Der Proband soll diese Gemeinsamkeit benennen.

Testabbruch: Nach 4 falsch oder nicht beantworteten Fragen in Folge wird der Untertest abgebrochen.

Bewertung: Die Punktevergabe erfolgt nach dem Antwortkatalog im HAWIE-R-Handbuch. Je nach Antwort erhält der Proband 2, 1 oder 0 Punkte (siehe Bewertungsschema HAWIE-R-Handbuch).

Maximal erreichbare Punktzahl: 32 Punkte.

3.2.7 Auswertung des HAWIE-R

Die in den einzelnen Untertests ermittelten testspezifischen Rohwertpunkte werden in Wertpunkte transformiert, um die Leistungen der Untertests vergleichbar zu machen. Die Skalen für die Wertpunktezuordnung wurden auf Basis der Rohwerteverteilung der Altersgruppe der 20-34jährigen von Wechsler ermittelt. Man verwendete die Daten dieser Altersgruppe, da hier die Entwicklung ihr Maximum erreiche und relativ konstant bleibe (Wechsler 1964).

Die Wertpunkte des Verbal- und des Handlungstests werden addiert. Diese Wertpunktsumme kann altersspezifisch in einen Verbal-IQ-Wert sowie einen Handlungs-IQ-Wert transformiert werden.

Der Summe aus Verbal- und Handlungs-IQ kann wiederum ein altersspezifischer Gesamt-IQ zugeordnet werden.

3.2.8 DNA-Extraktion

Den Probanden wurde Blut venös abgenommen, welches bei -80 °C gelagert wurde. Dem Blut wurde EDTA (Ethyldiamintetraacetat) beigefügt, um die Gerinnung zu verhindern. Aus diesem EDTA-Blut wurde mittels eines Kits der Firma Qiagen, gemäß der Anleitung, die genomische DNA (Desoxyribonukleinsäure) extrahiert (Qiagen 2001).

Vorbereitung der Blutproben und Zellyse

Das tiefgefrorene Blut wurde bei Raumtemperatur aufgetaut und 5-10 ml Blut wurden jeweils mit 500 µl Proteinase K versetzt. Diese bewirkte die Lyse der Leukozyten und die Freisetzung der Nukleinsäuren sowie die Verdauung von Proteinen wie Hämoglobin, Nukleasen, Histonen u. a., die sonst die PCR stören könnten.

Anschließend wurden 12 ml eines Guanidin-HCl-haltigen Puffers hinzugefügt, der der DNA die Hydrathülle entzieht, um später eine Bindung der DNA an die Silikagel-Säule zu ermöglichen. Zudem schafft der Guanidin-HCl-Puffer optimale Reaktionsbedingungen für die Proteinase K.

Um einen maximalen DNA-Ertrag zu erhalten, wurde die Lösung für 2 min auf dem Vortexer zur vollständigen Zellyse durchmischt und unter Schütteln für mindestens 30 min im Wasserbad bei 70 °C inkubiert.

Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran

Zur Fällung der DNA auf das Säulenmaterial wurde die Probe mit 10 ml Ethanol (96-100%) versetzt und 2 min auf dem Vortexer vermischt. Dann wurde die DNA-Lösung auf die Silikamembran aufgebracht und für 3 min mit 3000 rpm (Umdrehungen pro Minute) bei Raumtemperatur zentrifugiert. Durch die vorherrschenden Salz- und pH-Bedingungen wurde gewährleistet, dass RNA und Nukleinsäure-bindende Proteine ungebunden blieben.

Reinigung der DNA von Verunreinigungen durch Waschen

Die RNA- und Proteinverunreinigungen wurden mittels 5 ml Guanidin-HCl-haltigem Puffer entfernt und für 1 min bei 5000 rpm abzentrifugiert. Zur Entfernung der Guanidiniumsalze wurde die Säule mit 5 ml ethanolhaltigem Waschpuffer gewaschen und bei 5000 rpm für 15 min zentrifugiert, um das Ethanol wieder von der DNA zu entfernen.

Elution der DNA von der Silikamembran

Die Filter wurden in sterile Falcon-Röhrchen eingebracht. Unter Zugabe von 2 x 1 ml eines Tris-haltigen Puffers (pH > 9,0) erreichte man die Elution von der Silikamembran. Dazu wurde die DNA-haltige Membran für 5 min bei Raumtemperatur inkubiert und bei 5000 rpm für 5 min zentrifugiert. Mittels des basischen Tris-Puffers ließ sich die DNA, die zuvor bei saurem Milieu an die Silikamembran gebunden war, eluieren. In dieser Form war die DNA für die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) verwendbar.

Zuvor folgte die photometrische Konzentrationsbestimmung der DNA.

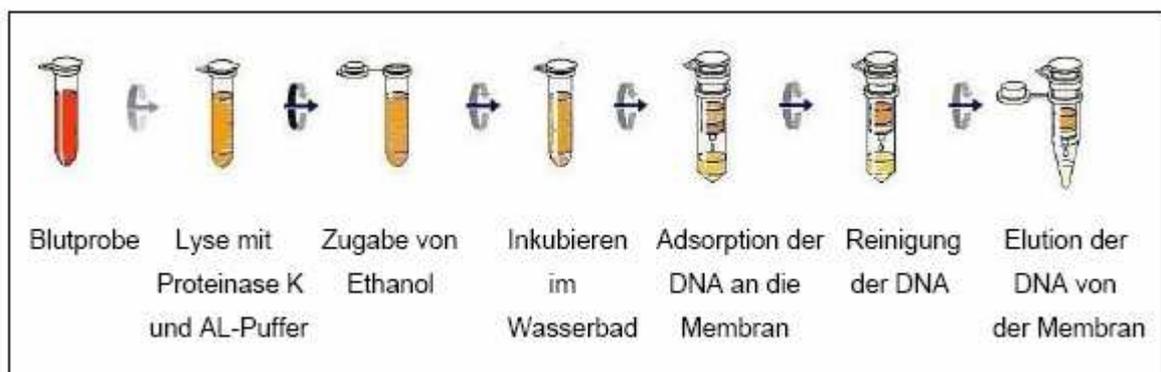


Abbildung 8: DNA-Extraktion gemäß der Anleitung des QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbuchs

3.2.9 Photometrische Konzentrationsbestimmung der DNA

Die Konzentration und der Reinheitsgrad der isolierten DNA wurden mittels der Ultraviolettabsorptionsspektrometrie bestimmt. Dieser Methode liegt das Prinzip zugrunde, dass die Menge der ultravioletten (UV-)Strahlung, die von einer DNA-Lösung absorbiert wird, direkt proportional zu ihrem DNA-Gehalt ist.

Der Absorptionswert bei einer Wellenlänge von 260 nm (A_{260}) entspricht einer DNA-Konzentration (doppelsträngig) von 50 µg/ml.

Die Eichung des Photometers Genequant® der Firma Pharmacia Biotech erfolgte mit einer Lösung aus 95 µl Aqua bidest und 5 µl AE- Puffer.

Die DNA wurde im Verhältnis 1:20 verdünnt (5 µl DNA-Lösung auf 95 µl Aqua bidest). In einer Quarzglasküvette konnten mit Hilfe des Photometers die Messungen durchgeführt werden.

Nukleinsäuren haben ihr Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 260 nm ($=\lambda_1$), Proteine bei einer Wellenlänge von 280 nm ($=\lambda_2$). Bei reiner DNA sollte der Quotient aus DNA/ Protein (λ_1/ λ_2) zwischen 1,7 und 1,9 liegen. Wenn der Quotient λ_1/ λ_2 im o. g. zulässigen Bereich lag, konnte die DNA-Konzentration nach folgender Formel berechnet werden:

$$\lambda_1 \times \text{Verdünnungsfaktor} \times 50\mu\text{g/ml}$$

D.h. 50 µg/ml einer DNA-Lösung ergeben bei $\lambda_1 = 260$ nm eine Absorption von 1,0 (Sambook 1989).

In der Regel lag die DNA-Konzentration bei ca. 100 µg/ml. Mittels 1xTE-Puffer (10mM Tris-HCl pH 8.0) wurden die DNA-Lösungen auf eine einheitliche Konzentration von 50ng/µl standardisiert. Diese wurden in 96iger Mikrotiterplatten pipettiert.

3.2.10 Die Polymerase-Kettenreaktion

Die Genotypisierung wurde an folgendem Single Nucleotide Polymorphism (SNP) durchgeführt: rs 6820 (Ser9Gly-Polymorphismus).

Material und Methoden

Mitte der 80er Jahre wurde von Kary B. Mullis et al. (Mullis 1990; Saiki et al. 1985) die „polymerase chain reaction“ (Polymerase-Kettenreaktion) entwickelt. Sie ermöglicht die millionenfache Vervielfachung von DNA-Sequenzen aus geringsten Mengen spezifischer DNA mittels einer DNA-Polymerase (Strachan & Read 1996). Es werden zwei kurze Oligonukleotide, die Primer, hergestellt, die komplementär zu den jeweiligen Enden der Zielsequenz sind. Eine DNA-Polymerase kann dann am jeweiligen 3`-OH-Ende dieser Primer die Desoxynukleotidtriphosphate (dNTPs) einbauen.

In dieser Studie wurden Proben mit je 50 ng genomischer DNA mittels der PCR in einem Endvolumen von 50 µl amplifiziert.

Der PCR-Ansatz beinhaltete je 0,1 µM vom DRD3-f und vom DRD3-r (siehe Tabelle 11) Primer, 0,05 mM von jedem dNTP, 2 mM MgCl₂, 60 mM TrisHCl (pH 9) und 15 mM Ammoniumsulfat. Es erfolgte eine Vervielfachung einer 462 Basenpaare (bp) langen Sequenz (siehe Abbildung 9).

```
20385704 AAGTCTACTCACCTCCAGGTATACCACCCAGGGCATCACCAAGGTGGCCACCAGCAAGTC 20385763
20385764 TGCCACAGCCAGGCTCACTACTAAGTAGTTGGTGGTAGTCTGCAGGGCCCGCTCCTTCAG 20385823
20385824 CACAGCCATGCACACCAGGCCATTGCCGAAGACGATGGCCAAGGATGAGCGCGCAGTAGGA 20385883
20385884 GAGGGCATAGTAGGCATGTGGGCGGGCCTGGCTGGCACCTGTGGAGTTCTCTGCCCCACA 20385943
20385944 GGTGTAGTTCAGGTGGC[C/T]ACTCAGCTGGCTCAGAGATGCCATAGCCCAGAGGGAGGTGC 20386002
20386003 GTGATGCCAAGGGGCTTCCTGTGAGGAGACAGAAAACAATATTAATAAAATCAGACTCTT 20386062
20386063 TGGGGCTTGGTTGCTTAGTTACATTTTTTTATTTATTGCATCAGCAAATATTTATTGAGC 20386122
20386123 ATTTTCTATATAGTAGGCACTGTTGTGAGAGTTGGAGATAGAGC 20386166
```

Abbildung 9: Amplifizierte Zielsequenz des DRD3-Gens (accession number NT_005612.15)

Die amplifizierte Zielsequenz des DRD3-Gens umfasst eine Größe von 462 bp. Der untersuchte Basenaustauschpolymorphismus ist grau unterlegt. Die fett gedruckten, unterstrichenen Sequenzen veranschaulichen die verwendeten Primer. Die Sequenz des Sense Primers hat die Basenfolge: **aagtctactcacctccagqta** und die des Antisense Primers: **gctctatctccaactctcaca**.

Der initialen Denaturierung der DNA-Doppelhelix in Einzelstränge, durch Aufbruch der Wasserstoffbrücken bei 94 °C für 5 min, folgte die Amplifikation in 39 Zyklen (94 °C für 30 s, 61 °C für 30 s und 72 °C für 30 s) . Die finale Extension wurde bei 72 °C für 5 min durchgeführt.

3.2.11 Restriktionsenzymanalyse

Restriktions-Fragment-Längenpolymorphismen (RFLP) sind polymorphe Stellen in der DNA, die zu einer Veränderung der Erkennungsstelle für Restriktionsenzyme führen. Bei diesem Verfahren wird die amplifizierte DNA mit Hilfe spezifischer Restriktionsendonukleasen in Fragmente definierter Länge geschnitten. Jedes Restriktionsenzym schneidet die DNA exakt an der Stelle, die seiner spezifischen Erkennungssequenz entspricht. Im Agarosegel kann anschließend die Länge der Fragmente bestimmt werden und die entsprechenden Allele probandenspezifisch zugeordnet werden (Mühlhardt 2003).

Die amplifizierte Zielsequenz um den Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen besteht aus 462 bp und enthält außer der polymorphen Stelle 2 weitere Schnittstellen für das Restriktionsenzym MscI.

MscI ist ein Restriktionsenzym Typ II (Subtyp P) aus der *Micrococcus species*. Es schneidet spezifisch an der Schnittstelle folgender Basensequenz:

5`TGG/CCA 3`

Der Ser9Gly-Polymorphismus ändert die Schnittstelle für das Restriktionsenzym MscI. Ein Verdau des 462 bp grossen PCR-Produkts mit MscI resultiert in Fragmenten von 47 bp, 111 bp und je nach Allel 304 bp (bei A-Allel/Serin) bzw. 98 bp und 206 bp (bei G-Allel/Glycin) (siehe Tabelle 17, Abbildung 10).

Tabelle 17: Restriktionsprodukte

Adenin (Serin)	Guanin (Glycin)
47 bp	47 bp
111 bp	111 bp
	98 bp
304 bp	206 bp

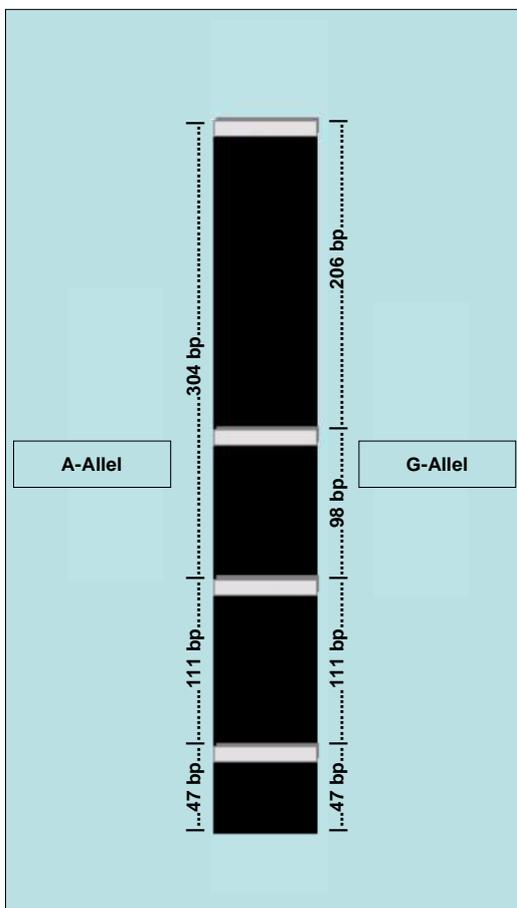


Abbildung 10: Schematische Darstellung der DNA-Spaltprodukte in der Gelelektrophorese

Die auf diese Weise erhaltenen DNA-Spaltprodukte können durch die Gelelektrophorese nachgewiesen werden.

3.2.12 Gelelektrophorese

Prinzip

Mittels der Gelelektrophorese kann ein PCR-Produkt anhand seiner Größe identifiziert und seine Länge (bp) bestimmt werden. Die Agarose-Gelelektrophorese ist ein Verfahren, bei dem DNA in ein elektrisches Feld eingebracht wird. Die negativ geladenen DNA-Fragmente wandern bei neutralem pH zur Anode. Aufgrund des Molekularsiebeffekts ist die Geschwindigkeit, mit der sich die DNA-Moleküle bewegen, umgekehrt proportional zum Logarithmus der Größe der DNA-Fragmente, d.h. kürzere DNA-Stränge migrieren schneller von der Kathode zur Anode als längere DNA-Stränge. Der Gelbestandteil Ethidiumbromid besitzt die Eigenschaft, in die DNA-Helix zu interkalieren und fluoresziert bei Beleuchtung mit UV-Licht. Das Agarosegel stellt eine Matrix dar, deren Dichte durch die Agarosekonzentration bestimmt wird.

Durchführung der Gelelektrophorese

Für die Gelelektrophorese wurde 2%ige Agarose-Lösung in 0,5 x TBE-Puffer hergestellt (siehe Tabelle 18). Nach Aufkochen der Lösung in der Mikrowelle und Abkühlung auf 50 °C wurde Ethidiumbromid-Lösung 2 µl/100ml zugegeben und die fertige Gellösung in die Gelkammer gegossen.

Zu je 20 µl DNA-Proben wurden 5 µl Ladepuffer („Loading Dye“, siehe Tabelle 18) hinzugegeben. Der Ladepuffer enthält u.a. Glycerin, welches die PCR-Proben-Dichte erhöht und die DNA in die Geltaschen des Agarose-Gels sinken lässt.

Zusätzlich wurde auf das Gel eine DNA-Leiter mit Plasmid-Fragmenten definierter Länge aufgetragen, um später die Produktlängen identifizieren zu können.

Material und Methoden

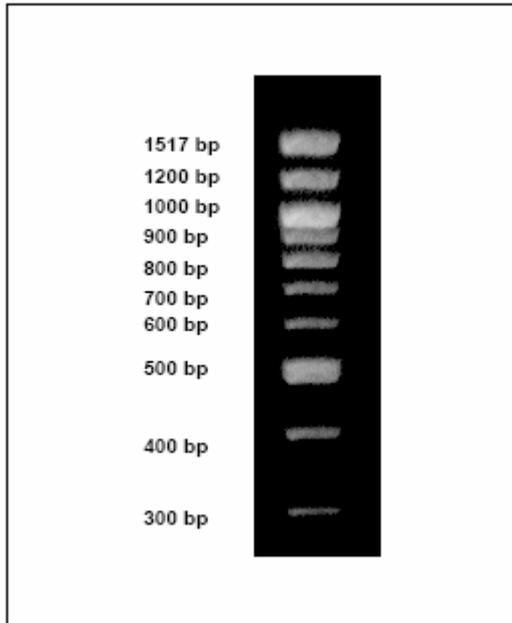


Abbildung 11: DNA-Leiter (Gene-Ruler, Fa MBI Fermentas GmbH), dient als Längenstandard zur Identifizierung der Produkte mittels Bandenlänge

An die Gelkammer wurde eine Gleichspannung von 100 mV angelegt. Die Auswertung des Gels konnte nach 30-60 min unter UV-Licht mittels des „Eagle Eye“-Geräts (Fa. Stratagene) erfolgen.

Tabelle 18: Reagenzien der Gelelektrophorese und deren Zusammensetzung

Reagenz	Zusammensetzung
Agarose	Gebrauchsfertiges Pulver
Ethidiumbromid	Gebrauchsfertiges Pulver
5 x TBE-Puffer	5,4 % Trisbase 2,75 % Borsäure 0,375 % Na ₂ EDTA
6 x Loading Dye	1,5ml Bromphenolblau 3,0ml 30%-ige Glycerol- Lösung 100µl 0,5M EDTA- Lösung 5,4ml H ₂ O
DNA-Leiter	100µl Gene- Ruler Stammlösung (0,5mg DNA/ml) 166µl 6 x Loading Dye 734µl H ₂ O

3.2.13 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS 16.0, Inc Chicago 2006).

Das Bestehen des Hardy-Weinberg-Equilibriums wurde überprüft. Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht besagt, dass die Häufigkeit der Homozygoten sowie der Heterozygoten über Generationen hinweg konstant bleibt, wenn die Population sehr groß ist, die Individuen sich uneingeschränkt paaren können, es zu keiner Selektion bestimmter Allele kommt, keine Genmigration stattfindet und keine Mutationen auftreten. Hier wird überprüft, ob die Allel-Häufigkeit mit der gefundenen Genotypen-Verteilung im Einklang steht.

Um Unterschiede bezüglich der soziodemographischen Variablen zwischen den verschiedenen Genotypen feststellen zu können, wurden t-Tests oder χ^2 -Tests durchgeführt. Für den Gesamt-, Verbal-, sowie für den Handlungs-IQ, die altersabhängig berechnet wurden, wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Hierbei war Cofaktor die Bildung (niedrig/mittel/hoch), während Allel (A oder G) bzw. Genotyp (A/A; A/G; G/G) und das Geschlecht (weiblich/männlich) als unabhängige Variablen galten.

Für die nicht-altersnormierten Rohwerte der 11 HAWIE-R- Untertests wurden zwei explorative Zwei-Faktoren-MANOVAs (multivariate analysis of variance) berechnet. Als Cofaktoren galten hier das Alter und die Bildung. Unabhängige Variablen waren Allel bzw. Genotyp und Geschlecht.

Für sämtliche statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt, $p < 0,1$ wurde als Trend gewertet. Eine Korrektur für Multiples Testen erfolgte nicht, da es sich um einen hypothesengeleiteten Ansatz handelt.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobenbeschreibung

In der vorliegenden Studie wurde der Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen in Assoziation mit der Kognition untersucht. Hierzu wurden der Intelligenztest HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) sowie eine Genotypisierung des Ser9Gly-Polymorphismus durchgeführt.

Es wurden 213 gesunde Probanden der Allgemeinbevölkerung aus dem Raum München in die Studie eingeschlossen. Davon waren 91 Männer (42.7%) und 122 Frauen (57.3%). Das weibliche Geschlecht war folglich vermehrt vertreten.

Die Probanden mussten deutscher Abstammung sein und es durfte keine Verwandtschaft unter den Probanden bestehen. Weitere Voraussetzung war die Erfüllung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien (siehe 3.2.4).

Bei allen Rechenergebnissen des Ergebnisteils wurde je nach Relevanz auf 1, 2 oder 3 Stellen hinter dem Komma gerundet. Daher ist es möglich, dass die Gesamtsumme geringfügig von 100% abweicht.

Insgesamt lag die Genotypenverteilung im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($F= 0.049$; $p= 0.47$).

Als Covariable mit in die Berechnung einbezogen wurde die Schulbildung. 28.6 % der Teilnehmer hatten einen Hauptschulabschluss (niedrige Schulbildung), 30.0 % hatten die Mittlere Reife (mittlere Schulbildung), 41.3 % hatten das Abitur (hohe Schulbildung) absolviert. Dabei waren vermehrt Teilnehmer mit dem höchsten Schulabschluss vertreten (siehe Tabelle 19).

Ergebnisse

Tabelle 19: Schulbildung der Probanden, dargestellt für die Genotypen des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly

Schulbildung	Genotypen			
	A/A n (%)	A/G n (%)	G/G n (%)	Gesamt n (%)
Niedrig	25 (41.0%)	28 (45.9%)	8 (13.1%)	61 (28.6%)
Mittel	29 (45.3%)	27 (42.2%)	8 (12.5%)	64 (30.0%)
Hoch	33 (37.5%)	47 (53.4%)	8 (9.1%)	88 (41.3%)
Gesamt	87 (40.8%)	102 (47.9%)	24 (11.3%)	213

Der Familien- und Berufsstand der Probanden wurden überprüft. Eine detaillierte Darstellung erfolgt in Tabelle 20 und Tabelle 21.

Tabelle 20: Familienstand der Probanden, dargestellt für die Genotypen des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly

Familienstand	Genotypen			
	A/A n (%)	A/G n (%)	G/G n (%)	Gesamt n (%)
Ledig	27 (39.7%)	37 (54.4%)	4 (5.9%)	68 (31.9%)
verheiratet, in Partnerschaft, verwitwet	53 (41.1%)	56 (43.4%)	20 (15.5%)	129 (60.6%)
geschieden, getrennt	7 (43.8%)	9 (56.3%)	0 (0.0%)	16 (7.5%)
Gesamt	87 (40.8%)	102 (47.9%)	24 (11.3%)	213

Ergebnisse

Tabelle 21: Berufsstand der Probanden, dargestellt für die Genotypen des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly

Berufsstatus	Genotypen			
	A/A n (%)	A/G n (%)	G/G n (%)	Gesamt n (%)
Niedrig	23 (39.0%)	26 (44.1%)	10 (16.9%)	59 (27.7%)
Mittel	44 (44.4%)	45 (45.5%)	10 (10.1%)	99 (46.5%)
Hoch	20 (36.4%)	31 (56.4%)	4 (7.3%)	55 (25.8%)
Gesamt	87 (40.8%)	102 (47.9%)	24 (11.3%)	213

Im Folgenden werden die Ergebnisse des HAWIE-R dargestellt. Dabei wird zunächst die Assoziation mit der Allelverteilung (A und G), daraufhin mit der Genotypenverteilung (A/A, A/G, G/G) und dann mit dem Vorhandensein von Adenin oder Guanin im Ser9Gly-Polymorphismus überprüft.

4.2 Allelverteilung

Zunächst erfolgt die Betrachtung der Allele. Mittels Varianzanalyse wurde die Allelverteilung innerhalb der Probanden für den Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen untersucht (siehe Tabelle 22). Etwa zwei Drittel sowohl der weiblichen, als auch der männlichen Probanden verfügten über das A-Allel. Das G-Allel war folgedessen weniger vertreten. Tabelle 22 zeigt die Allelverteilung im Detail.

Tabelle 22: Alleltypenverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly innerhalb der Probandengruppe

Probanden	Allel A n (%)	Allel G n (%)	Gesamt n (%)
Männlich	121 (66.5%)	61 (33.5%)	182 (42.7%)
Weiblich	155 (63.5%)	89 (36.5%)	244 (57.3%)
Gesamt	276 (64.8%)	150 (35.2%)	426

Ergebnisse

Zur weiteren Untersuchung einer möglichen Assoziation zwischen den Allelen A und G und der kognitiven Leistung erfolgte die Betrachtung der Resultate des Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ für die jeweiligen Allele, wie in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Darstellung des Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ des HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly

HAWIE-R Intelligenz- quotient	Alleltypen		F	p
	Allel A (n=276) MW (SD)	Allel G (n=150) MW (SD)		
Verbal-IQ	110.67 (12.97)	111.21 (12.60)	0.447	0.504
Handlungs-IQ	109.76 (15.23)	110.34 (14.91)	0.462	0.497
Gesamt-IQ	111.15 (15.46)	112.55 (13.83)	0.431	0.512

df=1/421

Es konnte keine Assoziation für den Verbal-Intelligenzquotienten mit der Allelverteilung festgestellt werden (F= 0.447, df= 1/421, p= 0.504). Für den Handlungs-Intelligenzquotienten konnte ebenfalls keine Assoziation mit der Allelverteilung gefunden werden (F= 0.462, df= 1/421, p= 0.497). Der Gesamt-Intelligenzquotient zeigte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Assoziation mit der Allelverteilung (F= 0.431, df= 1/421, p= 0.512).

Zur weiteren Untersuchung einer möglichen Assoziation zwischen den Allelen A und G und der kognitiven Leistung erfolgte nun die Betrachtung der, dem Verbal-, Handlungs- und Gesamtintelligenzquotient untergeordneten Ebene. Die Resultate der einzelnen HAWIE-R-Untertests für das jeweilige Allel (A/G) sind in Tabelle 24 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 24: Darstellung der Rohwerte der HAWIE-R-Untertests assoziiert mit der Allelverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly

HAWIE-R Untertests	Alleltypen		F	p
	Allel A (n=276) MW (SD)	Allel G (n=150) MW (SD)		
Verbaltests (Rohwerte)				
Allgemeines Wissen	16.31 (3.75)	16.59 (3.58)	1.285	0.258
Zahlennachsprechen	13.83 (3.47)	13.55 (3.51)	0.610	0.435
Wortschatz-Test	22.37 (4.74)	22.61 (4.37)	0.680	0.410
Rechnerisches Denken	13.98 (3.15)	14.07 (3.18)	0.202	0.653
Allgemeines Verständnis	21.67 (3.12)	21.91 (2.53)	1.026	0.312
Gemeinsamkeiten finden	26.27 (4.00)	26.63 (3.32)	1.499	0.221
Handlungstests (Rohwerte)				
Bilderergänzen	12.74 (3.40)	13.02 (3.10)	1.443	0.230
Bilderordnen	27.80 (12.06)	28.48 (11.69)	1.680	0.196
Mosaik-Test	32.12 (9.72)	32.35 (9.81)	0.446	0.505
Figurenlegen	30.39 (6.25)	30.43 (5.87)	0.377	0.540
Zahlen-Symbol-Test	54.91 (14.39)	53.23 (12.67)	1.586	0.209

df=1/420

Ergebnisse

In der Untersuchung der Assoziation der Allelverteilung mit den kognitiven Leistungen in den HAWIE-R-Untertests ergaben sich in keinem der Untertests signifikante Unterschiede.

4.3 Genotypenverteilung

Mittels Varianzanalyse wurde die Genotypenverteilung der Probanden für den DRD3-Polymorphismus Ser9Gly untersucht (siehe Tabelle 25).

Die möglichen Genotypen sind Folgende:

Genotyp A/A = homozygot A/A ungeschnitten (Ser/Ser)

Genotyp A/G = heterozygot für A/G (Ser/Gly)

Genotyp G/G = homozygot geschnitten G/G (Gly/Gly)

Die Genotypen A/A (40.8%) und A/G (47.9%) waren annähernd gleich häufig vertreten, der Genotyp G/G war mit 11.3% seltener. Tabelle 25 zeigt die Genotypenverteilung im Detail.

Tabelle 25: Genotypenverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly innerhalb der Probandengruppe

Probanden	Genotypen			
	A/A n (%)	A/G N (%)	G/G n (%)	Gesamt n (%)
Männlich	38 (41.8%)	45 (49.5%)	8 (8.8%)	91 (42.7%)
Weiblich	49 (40.2%)	57 (46.7%)	16 (13.1%)	122 (57.3%)
Gesamt	87 (40.8%)	102 (47.9%)	24 (11.3%)	213

Zur weiteren Untersuchung einer möglichen Assoziation zwischen den Genotypen (A/A, A/G, G/G) und der kognitiven Leistung, erfolgte die Betrachtung der Resultate des Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ für die Genotypen, wie in Tabelle 26 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 26: Darstellung des Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly

HAWIE-R Intelligenz- Quotient	Genotypen			F	p
	A/A (n= 87) MW(SD)	A/G (n= 102) MW (SD)	G/G (n= 24) MW (SD)		
Verbal-IQ	110.75 (12.66)	110.55 (13.61)	112.63 (10.24)	0.886	0.414
Handlungs-IQ	110.41 (15.47)	108.66 (14.89)	113.92 (14.61)	1.915	0.150
Gesamt-IQ	110.99 (16.10)	111,43 (14.39)	114.92 (12.49)	1.655	0.194

df= 2/206

Es konnte keine Assoziation für den Verbal-Intelligenzquotienten mit der Genotypenverteilung festgestellt werden ($F = 0.886$, $df = 2/206$, $p = 0.414$). Für den Handlungs-Intelligenzquotienten zeigte sich ebenfalls keine Assoziation mit der Genotypenverteilung ($F = 1.915$, $df = 2/206$, $p = 0.150$). Der Gesamt-Intelligenzquotient zeigte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Assoziation mit der Genotypenverteilung ($F = 1.665$, $df = 2/206$, $p = 0.194$).

Zur weiteren Untersuchung einer möglichen Assoziation zwischen den Genotypen (A/A, A/G, G/G) und der kognitiven Leistung erfolgte die Betrachtung der Resultate der HAWIE-R-Untertests für die Genotypen, wie in Tabelle 27 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 27: Darstellung der Rohwerte der HAWIE-R-Untertests assoziiert mit der Genotypenverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly

HAWIE-R Untertests	Genotypen				
	A/A (Ser/Ser)	A/G (Ser/Gly)	G/G (Gly/Gly)		
	A/A (n= 87) MW (SD)	A/G (n= 102) MW (SD)	G/G (n= 24) MW (SD)	F	p
Verbaltests (Rohwerte)					
Allgemeines Wissen	16.32 (3.66)	16.29 (3.93)	17.21 (2.62)	1.297	0.276
Zahlennachsprechen	13.85 (3.40)	13.79 (3.61)	13.04 (3.30)	0.283	0.754
Wortschatz-Test	22.26 (4.80)	22.55 (4.68)	22.75 (3.72)	0.402	0.670
Rechnerisches Denken	14.07 (3.09)	13.82 (3.28)	14.58 (2.95)	0.520	0.595
Allgemeines Verständnis	21.57 (3.35)	21.83 (2.71)	22.08 (2.13)	0.671	0.513
Gemeinsamkeiten finden	26.24 (4.20)	26.32 (3.65)	27.29 (2.39)	1.564	0.212
Handlungstests (Rohwerte)					
Bilderergänzen	12.78 (3.40)	12.66 (3.43)	13.79 (2.06)	2.960	0.054
Bilderordnen	27.53 (12.39)	28.25 (11.57)	28.96 (12,19)	1.481	0.230
Mosaik-Test	31.98 (9.52)	32.36 (10.15)	32.33 (9.24)	0.283	0.753
Figurenlegen	30.57 (6.23)	30.08 (6.324)	31.17 (4.80)	1.671	0.191
Zahlen-Symbol-Test	55.69 (14.97)	53.59 (13.38)	52.46 (11.22)	2.059	0.130

df= 2/205

Ergebnisse

In der Untersuchung der Assoziation der HAWIE-Untertests mit der Genotypenverteilung ergab sich im Untertest Bilderergänzen eine marginale Signifikanz ($F= 2.96$, $df= 2/205$, $p= 0.054$). Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 12 graphisch dargestellt.

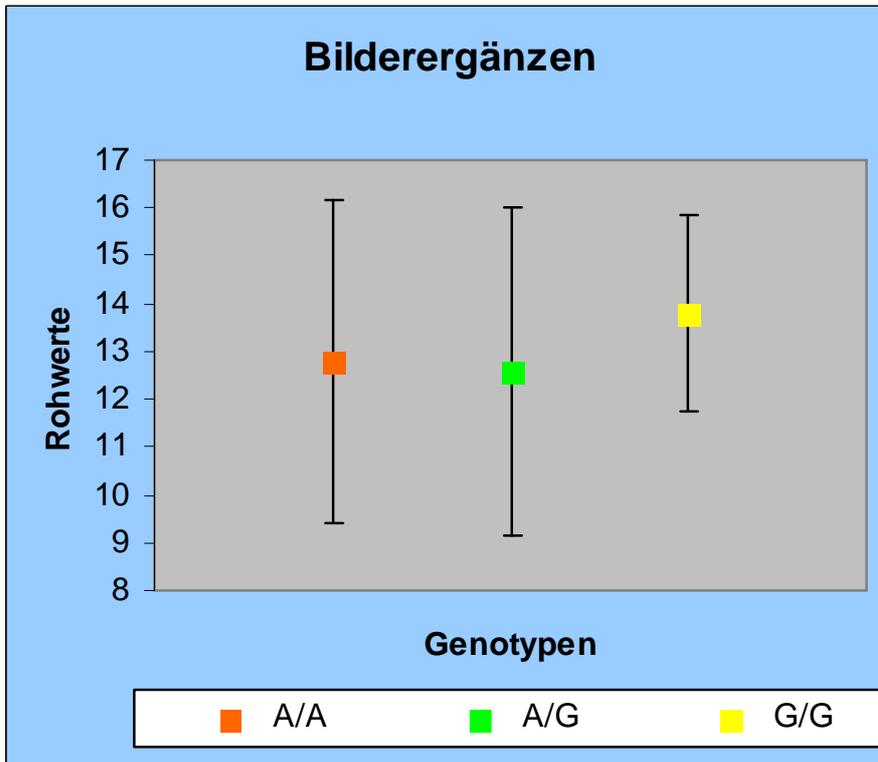


Abbildung 12: Rohwerte des HAWIE-R-Untertests Bilderergänzen (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly. G/G-Homozygote erzielten die besten Ergebnisse im Untertest Bilderergänzen.

4.4 Auswirkungen des Adenins im Ser9Gly-Polymorphismus auf die kognitiven Leistungen im HAWIE-R

Zur weiteren Untersuchung wurden die Ergebnisse im HAWIE-R von A-Allel-Träger mit denen homozygoter Guanin-Träger verglichen. Dazu wurden die Genotypen A/G und A/A in einer Gruppe zusammengefasst und dem Genotypen G/G gegenüber gestellt.

Ergebnisse

11.3% der Probanden hatten den Genotypen G/G und 88.7% der Probanden verfügten über den Genotyp A/G oder A/A. Folglich waren die A-Allel-Träger (die Gruppe der Genotypen A/G und A/A) überaus häufig vertreten (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Genotypenverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly innerhalb der Probandengruppe, dabei wurden die Genotypen A/G und A/A dem Genotyp G/G gegenüber gestellt

Probanden	Genotyp G/G n (%)	Genotypen A/G und A/A n (%)	Gesamt n
Männlich	08 (8.8%)	83 (91.2%)	91
Weiblich	16 (13.1%)	106 (86.9%)	122
Gesamt	24 (11.3%)	189 (88.7%)	213

Zur Untersuchung einer möglichen Assoziation des Vorhandenseins von Adenin im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly mit den kognitiven Leistungen im HAWIE-R erfolgte die gegenüberstellende Betrachtung der Resultate des Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ für den Genotypen G/G im Vergleich zu den Genotypen A/G und A/A, wie in Tabelle 29 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 29: Darstellung des Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly, dabei wurden die Genotypen A/G und A/A dem Genotyp G/G gegenübergestellt

HAWIE-R Intelligenz- quotient	Genotypen		F	p
	Genotyp G/G (n= 24) MW (SD)	Genotypen A/G und A/A (n= 189) MW (SD)		
Verbal-IQ	112.63 (10.24)	110.64 (13.14)	1.610	0.206
Handlungs-IQ	113.92 (14.61)	109.47 (15.14)	2.957	0.087
Gesamt-IQ	114.92 (12.49)	111.22 (15.18)	2.642	0.106

df= 1/208

Es konnte keine Assoziation für den Verbal-Intelligenzquotienten bei der Betrachtung der Genotypen A/A und A/G gegenüber dem Genotypen G/G festgestellt werden (F= 1.610, df= 1/208, p= 0.206). Für den Handlungs-Intelligenzquotienten ergab sich ein Trend (F= 2.957, df= 1/208, p= 0.087). Der Gesamt-Intelligenzquotienten zeigte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Assoziation mit der Genotypenverteilung (F= 2.642, df= 1/208, p= 0.106).

Ergebnisse

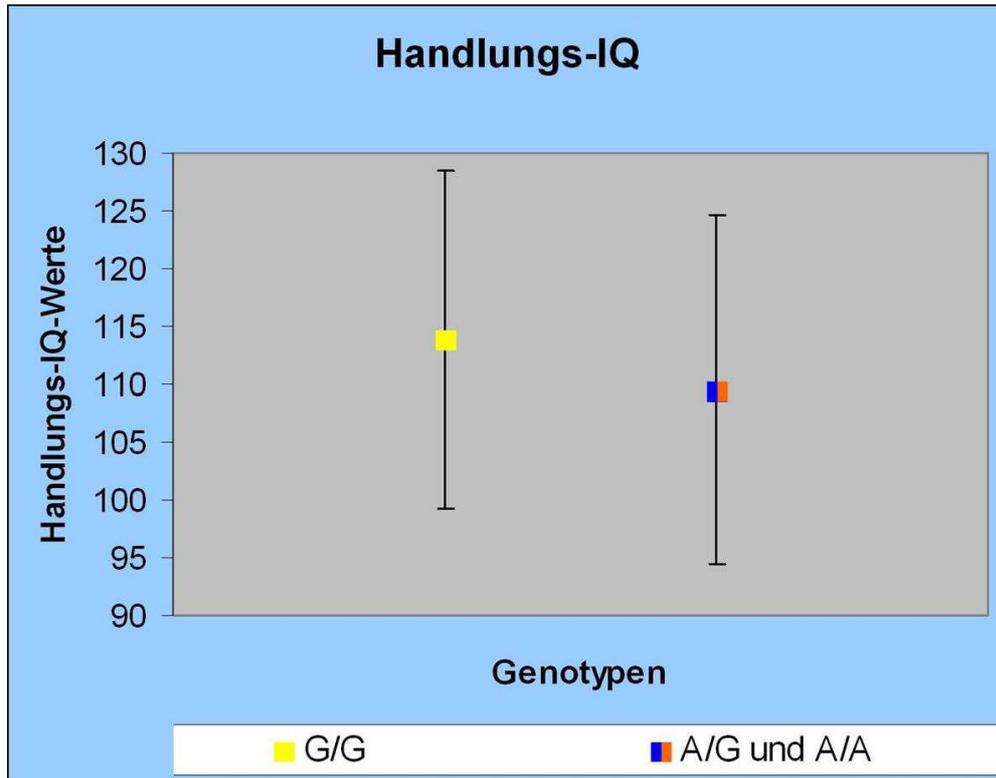


Abbildung 13: Ergebnisse des Handlungs-IQs (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen G/G und A/G und A/A des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly. Der G/G-Genotyp schnitt am besten ab.

Zur Untersuchung einer möglichen Assoziation des Vorhandenseins von Adenin im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly mit den kognitiven Leistung im HAWIE-R erfolgte die gegenüberstellende Betrachtung der Resultate der HAWIE-R-Untertests für den Genotyp G/G im Vergleich zu den Genotypen A/G und A/A, wie in Tabelle 30 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 30: Darstellung der Rohwerte der HAWIE-R-Untertests assoziiert mit der Genotypenverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly, dabei wurden die Genotypen A/G und A/A dem Genotyp G/G gegenübergestellt

HAWIE-R Untertests	Genotypen		F	p
	Genotyp G/G (n= 24) MW (SD)	Genotypen A/G und A/A (n= 189) MW (SD)		
Verbaltests (Rohwerte)				
Allgemeines Wissen	17.21 (2.62)	16.31 (3.80)	2.567	0.111
Zahlennachsprechen	13.04 (3.30)	13.82 (3.50)	0.304	0.582
Wortschatz-Test	22.75 (3.72)	22.42 (4.72)	0.797	0.373
Rechnerisches Denken	14.58 (2.95)	13.94 (3.18)	0.829	0.364
Allgemeines Verständnis	22.08 (2.13)	21.71 (3.02)	1.273	0.261
Gemeinsamkeiten finden	27.29 (2.39)	26.29 (3.91)	3.126	0.079
Handlungstests (Rohwerte)				
Bilderergänzen	13.79 (2.06)	12.71 (3.41)	5.501	0.020
Bilderordnen	28.96 (12.19)	27.92 (11.93)	2.918	0.089
Mosaik-Test	32.33 (9.24)	32.19 (9.84)	0.550	0.459
Figurenlegen	31.17 (4.80)	30.31 (6.27)	2.664	0.104
Zahlen-Symbol-Test	52.46 (11.22)	54.56 (14.13)	0.022	0.883

df= 1/207

Ergebnisse

In der Untersuchung der Assoziation des Vorhandenseins von Adenin im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly mit den kognitiven Leistungen in den HAWIE-R-Untertests ergaben sich im Untertest des Verbalteils Gemeinsamkeiten finden einen Trend ($F= 3.126$, $df= 1/207$, $p= 0.079$). Im Handlungsteil zeigte sich im Untertest Bilderergänzen ein signifikanter Unterschied ($F= 5.501$, $df= 1/207$, $p=0.020$). Der Untertest Bilderordnen wies einen Trend ($F= 2.918$, $df= 1/207$, $p= 0.089$) auf. In diesen Untertests schnitten homozygote G/G-Genotypen immer besser ab, als A/G- und A/A-Genotypen. Die graphische Darstellung der Trends bzw. Signifikanz in den oben genannten Untertests ist aus den folgenden Abbildungen ersichtlich (Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 16).

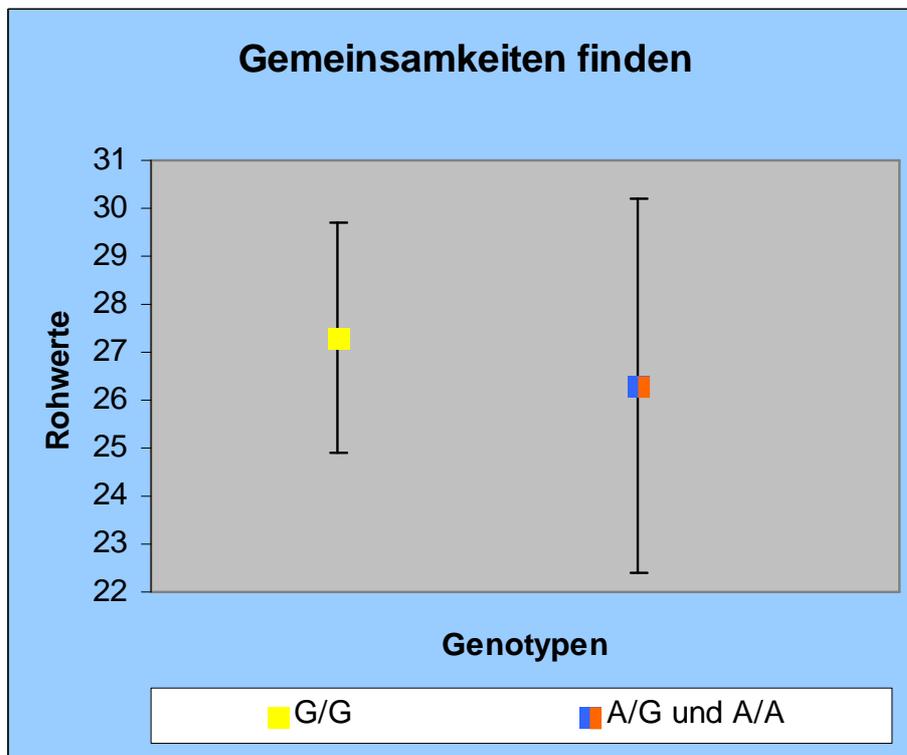


Abbildung 14: Rohwerte des HAWIE-R-Untertests Gemeinsamkeiten finden ($MW \pm$ Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen G/G und A/G, A/A des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly. Der G/G-Genotyp schnitt am besten ab.

Ergebnisse

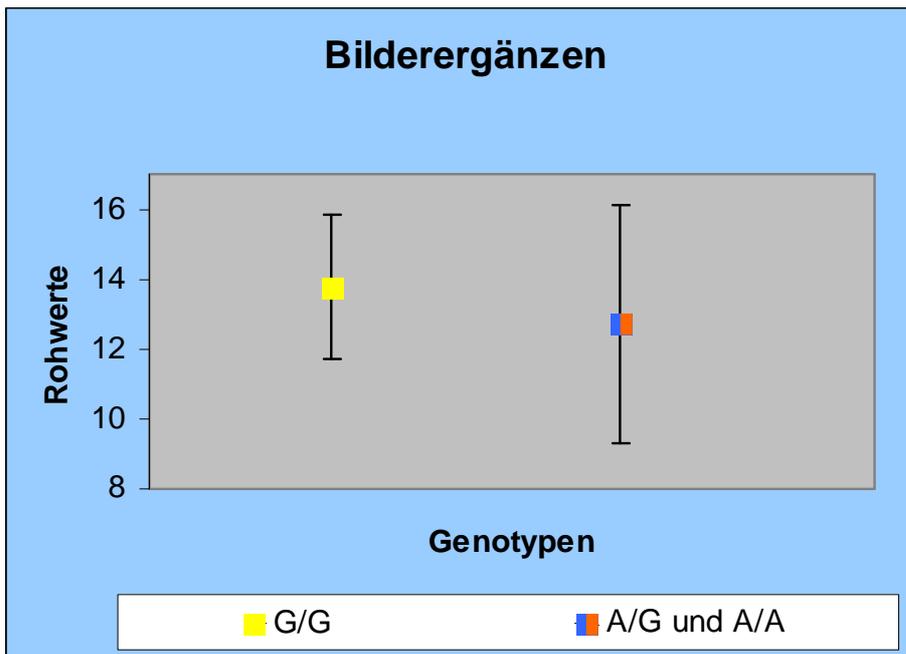


Abbildung 15: Rohwerte des HAWIE-R-Untertests Bilderergänzen (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen G/G und A/G, A/A des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly. Der G/G-Genotyp schnitt am besten ab.

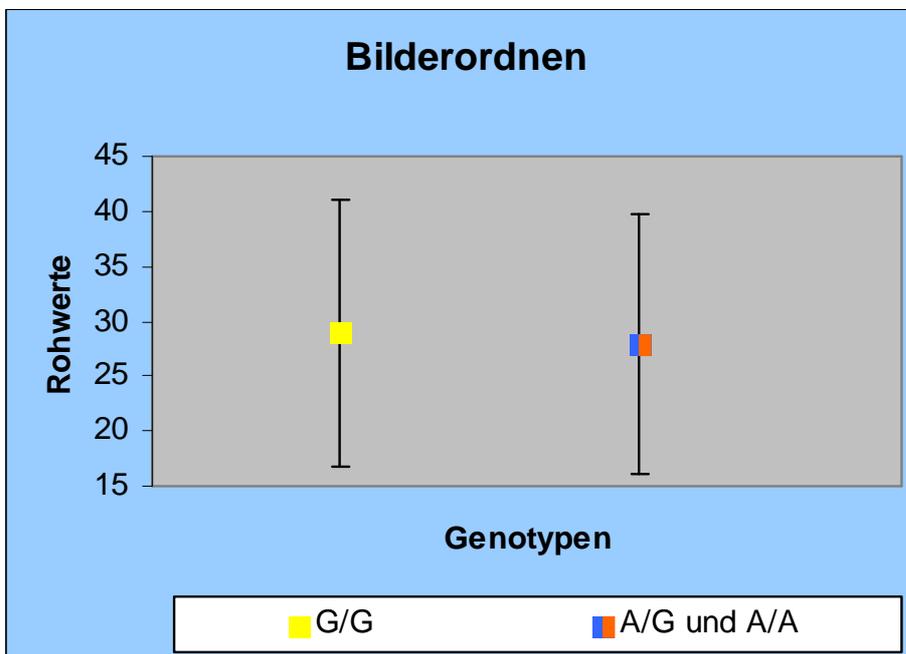


Abbildung 16: Rohwerte des HAWIE-R-Untertests Bilderordnen (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen G/G und A/G, A/A des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly. Der G/G-Genotyp schnitt am besten ab.

4.5 Auswirkungen des Guanins im Ser9Gly-Polymorphismus auf die kognitiven Leistungen im HAWIE-R

Zur weiteren Untersuchung wurden die Ergebnisse im HAWIE-R von G-Allel-Träger mit denen homozygoter Adenin-Träger verglichen. Dazu wurden die Genotypen A/G und G/G in einer Gruppe zusammengefasst und dem Genotyp A/A gegenüber gestellt.

40.8% der Probanden hatten den Genotyp A/A und 59.2% der Probanden verfügten über den Genotyp A/G oder A/A. Folglich war die Gruppe der Genotypen A/G und G/G etwas häufiger vertreten (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Genotypenverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly innerhalb der Probandengruppe, dabei wurden die Genotypen A/G und G/G dem Genotyp A/A gegenübergestellt

Probanden	Genotyp A/A n (%)	Genotypen A/G und G/G n (%)	Gesamt N
Männlich	38 (41.8%)	53 (58.2%)	91
Weiblich	49 (40.2%)	73 (59.8%)	122
Gesamt	87 (40.8%)	126 (59.2%)	213

Zur Untersuchung einer möglichen Assoziation des Vorhandenseins von Guanin im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly mit den kognitiven Leistungen im HAWIE-R erfolgte die gegenüberstellende Betrachtung der Resultate des Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ für den Genotypen A/A im Vergleich zu den Genotypen A/G und G/G, wie in Tabelle 32 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 32: Darstellung des Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly, dabei wurden die Genotypen A/G und G/G dem Genotyp A/A gegenübergestellt

HAWIE-R Intelligenz- quotient	Genotypen		F	P
	Genotyp A/A (n= 87) MW (SD)	Genotypen A/G und G/G (n= 126) MW (SD)		
Verbal-IQ	110.75 (12.66)	110.94 (13.02)	0.001	0.976
Handlungs-IQ	110.41 (15.47)	109.66 (14.92)	0.071	0.790
Gesamt-IQ	110.99 (16.10)	112.10 (14.07)	0.048	0.827

df= 1/208

Es konnte keine Assoziation für den Verbal-Intelligenzquotienten bei der Betrachtung der Genotypen A/G und G/G gegenüber dem Genotypen A/A festgestellt werden (F= 0.001, df= 1/208, p= 0.976). Für den Handlungs-Intelligenzquotienten wurde ebenfalls keine Assoziation mit dem Vorhandensein des Guanins im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly gefunden (F= 0.071, df= 1/208, p= 0.790). Der Gesamt-Intelligenzquotienten zeigte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Assoziation mit dem Vorhandensein von Guanin im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly (F= 0.048, df= 1/208, p= 0.827).

Zur Untersuchung einer möglichen Assoziation des Vorhandenseins von Guanin im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly mit den kognitiven Leistung im HAWIE-R erfolgte die gegenüberstellende Betrachtung der Resultate der HAWIE-R-Untertests für den Genotyp A/A im Vergleich zu den Genotypen A/G und G/G, wie in Tabelle 33 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 33: Darstellung der Rohwerte der HAWIE-R-Untertests assoziiert mit der Genotypenverteilung des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly, dabei wurden die Genotypen A/G und G/G dem Genotyp A/A gegenübergestellt

HAWIE-R Untertests	Genotypen		F	P
	Genotyp A/A (n= 87) MW (SD)	Genotypen A/G und G/G (n= 126) MW (SD)		
Verbaltests (Rohwerte)				
Allgemeines Wissen	16.32 (3.66)	16.47 (3.73)	0.201	0.654
Zahlennachsprechen	13.85 (3.40)	13.65 (3.55)	0.462	0.498
Wortschatz-Test	22.26 (4.80)	22.59 (4.50)	0.189	0.664
Rechnerisches Denken	14.07 (3.09)	13.97 (3.23)	0.006	0.939
Allgemeines Verständnis	21.57 (3.35)	21.88 (2.60)	0.397	0.529
Gemeinsamkeiten finden	26.24 (4.20)	26.51 (3.46)	0.258	0.612
Handlungstests (Rohwerte)				
Bilderergänzen	12.78 (3.40)	12.87 (3.24)	0.012	0.915
Bilderordnen	27.53 (12.39)	28.39 (11.64)	0.392	0.532
Mosaik-Test	31.98 (9.52)	32.36 (9.95)	0.073	0.787
Figurenlegen	30.57 (6.23)	30.29 (6.06)	0.048	0.827
Zahlen-Symbol-Test	55.69 (14.97)	53.37 (12.96)	3.480	0.064

df= 1/207

Ergebnisse

In der Untersuchung der Assoziation des Vorhandenseins von Guanin im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly mit den kognitiven Leistungen in den HAWIE-R-Untertests ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der Handlungsteil weist im Untertest Zahlen-Symbol-Test einen Trend ($F= 3.480$, $df= 1/207$, $p= 0.064$) auf. Hierbei zeigten die homozygoten A-Allel-Träger bessere Werte, als die A/G- und G/G-Genotypen.

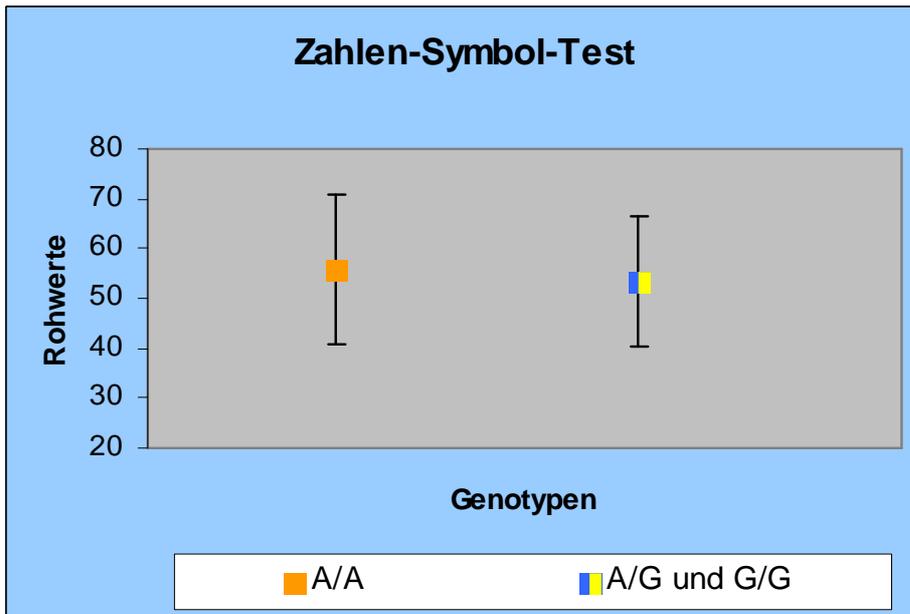


Abbildung 17: Rohwerte des HAWIE-R-Untertests Zahlen-Symbol-Test (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen A/A und A/G, G/G des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly. Der A/A-Genotyp schnitt hierbei besser ab als A/G- und G/G-Genotypen.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Die Intelligenz stellt ein komplexes Konstrukt dar mit einer multifaktoriellen Ätiogenese. Kognitive Fähigkeiten werden sowohl von Umweltfaktoren, als auch von genetischen Faktoren beeinflusst, daher herrschen erschwerte Bedingungen, die einzelnen Faktoren zu entschlüsseln und die Messung der Intelligenz zu erreichen. Die Assoziationsstudie stellt eine Möglichkeit dar, einzelne Gene aufzuspüren, die Einfluss auf die Intelligenz nehmen. Assoziationen zwischen Genen und Intelligenz können so mit genetischen Markern (SNPs oder RFLPs) gesucht werden.

Entscheidend für die effiziente Durchführung einer Assoziationsstudie ist die richtige Auswahl der SNPs. Da das dopaminerge System mit menschlichen kognitiven Fähigkeiten in Zusammenhang gebracht wird, untersucht diese Arbeit eine natürlich auftretende Variation im Genom, den Ser9Gly-Polymorphismus im Dopamin-3-Rezeptorgen (DRD3-Gen) auf eine mögliche Assoziation mit Kognition.

Das DRD3-Gen ist auf dem Chromosom 3q13.3 lokalisiert (LeConiat et al. 1991; Crocq et al. 1992). Lannfelt et. al. (1992) beschreiben eine Punktmutation, die eine Schnittstelle für das Restriktionsenzym MscI am 5`-Ende des Rezeptorgens schafft. An dieser Stelle führt ein Basenaustausch von Adenin zu Guanin zu einer Substitution von Serin (**A**-G-C) durch Glycin (**G**-G-C). Der Ser9Gly-Polymorphismus ist der einzige bekannte Polymorphismus, der die Struktur des Proteins des humanen DRD3 beeinflusst (Lannfelt et al. 1992; Asherson et al. 1996; Griffon et al. 1996). Der DRD3 wird vorrangig im limbischen System des Gehirns exprimiert, welches das Verhalten und Emotionen steuert und wird deshalb häufig mit psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung gebracht.

In der vorliegenden Studie wurde eine Genotypisierung durchgeführt und der Polymorphismus wurde getrennt nach Allel- und Genotypenfrequenz auf eine Assoziation mit den Rohpunktwerten der 11 HAWIE-R-Untertests sowie mit dem Verbal-, Handlungs- und Gesamt-Intelligenzquotienten betrachtet.

Es konnte kein Haupteffekt für den Ser9Gly-Polymorphismus auf die kognitive Leistung festgestellt werden. Im Handlungsteil des HAWIE-R zeigten sich im Untertest Bilderergänzen signifikante bzw. marginal signifikante Werte mit dem

Diskussion

Ser9Gly-Polymorphismus. Dabei schnitten G/G-Homozygote in diesem Untertest besser ab als A-Allel-Träger. In den Untertests Bilderordnen (Handlungsteil) und Gemeinsamkeiten finden (Verbalteil) ergaben sich jeweils Trends, bei denen ebenfalls G/G-Homozygote besser abschnitten als A-Allel-Träger. Beim Handlungs-IQ zeigte sich ein Trend bei der gegenüberstellenden Betrachtung von G/G-Homozygoten gegenüber A/G- und A/A-Genotypen mit dem Ser9Gly-Polymorphismus. G/G-Homozygote schnitten auch hier besser ab als A-Allel-Träger. Es ergab sich kein signifikanter Haupteffekt auf den Gesamt-IQ, Handlungs-IQ und Verbal-IQ. Lediglich im Zahlen-Symbol-Test war ein Trend zu eruieren, bei dem A/A-Homozygote besser abschnitten als G-Allel-Träger. Die Resultate der vorliegenden Studie sind vereinbar mit den Ergebnissen der Studie von Mulert et al. (2006).

Die Studie von Mulert et al. (2006) untersucht zwar nicht unmittelbar die Assoziation des Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen mit dem IQ. Die Resultate sind dennoch für die vorliegende Studie von Bedeutung.

Mulert et al. (2006) untersuchten 124 nicht verwandte gesunde Probanden deutscher Herkunft und fanden eine größere frontale P300-Amplitude und eine reduzierte parietale Aktivität bei G/G-Homozygoten im Vergleich zu A-Allel-Trägern für den Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen.

Das P300-Potential ist akustisch evoziert und stellt einen Indikator für die zentrale Neurotransmission im Rahmen kognitiver Informationsverarbeitung dar. Alter und Reaktionszeiten beeinflussen das P300-Potential. Verschiedene kortiko-limbische Strukturen sind an der Generierung des P300-Potentials beteiligt (Kirsch et al. 2007). Frühere Studien zeigen, dass eine reduzierte P300-Amplitude ein typischer Befund bei Schizophrenie ist und dass die P300-Amplitudenreduzierung bei den Patienten vorkommt, die ein early-onset mit einem schlechten Ansprechen auf Neuroleptika und einem erhöhten Risiko für eine TD hatten (Hegerl et al. 1995; Olichney et al. 1998). Diese Eigenschaften wurden als eine Assoziation mit dem DRD3 beschrieben.

Nach Gabe von Sulpirid, einem Dopaminantagonisten änderte sich bei gesunden Probanden die P300-Amplitude. Dies deutet zusätzlich auf eine Beziehung des P300-Potentials zum dopaminergen System hin (Takeshita & Ogura 1994).

Diskussion

Da G/G-Homozygote im Vergleich zu A-Allel-Trägern größere frontale P300-Amplituden erreichten, spricht dies für einen Einfluss des Ser9Gly-Polymorphismus auf kognitive Leistungen mit einer besseren frontalen und schlechteren parietalen Neurotransmission und kognitive Informationsverarbeitung bei G/G-Homozygoten. Dieser Sachverhalt stützt die Resultate der vorliegenden Studie, bei denen G/G-Homozygote im Untertest Bilderergänzen signifikant bessere Ergebnisse erzielten als A-Allel-Träger. Auch in den Untertests Bilderordnen und Gemeinsamkeiten finden und im Handlungs-IQ zeigte sich jeweils ein Trend, bei dem G/G-Homozygote besser waren, als A/A- und A/G-Genotypen. Nur im Zahlen-Symbol-Test zeigten A/A-Genotypen bessere Ergebnisse als AG- und G/G-Genotypen.

Ball et al. (1998) untersuchten mit einem zur vorliegenden Studie vergleichbaren Studienaufbau ebenfalls den Einfluss des Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen auf kognitive Phänotypen. Die Studie von Ball et al. (1998) testete 51 hochintelligente Kinder mit einem IQ > 130 (Durchschnitts-IQ: 136) im Vergleich zu 51 normalintelligenten Kindern (Durchschnitts-IQ: 105) auf eine Assoziation von Polymorphismen des DRD2, DRD3, DRD4 und DAT1 mit der Kognition. Der Studienaufbau war vergleichbar zur vorliegenden Studie.

Es ergaben sich für keinen der untersuchten Polymorphismen signifikante Ergebnisse. Für den Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen ergaben sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 34: Ergebnisse aus der Studie von Ball et al. (1998)

DRD3	Allel				Genotypen				
	Allel A	Allel G	χ^2	p	AA	AG	GG	χ^2	p
Hochintelligente Kinder (n=51)	72.0%	28.0%	0,10	0,75	49.0%	45.0%	6.0%	0,69	0,71
Durchschnittlich intelligente Kinder (n=51)	74.0%	26.0%			55.0%	37.0%	8.0%		

Diskussion

Da nur der Gesamt-IQ betrachtet wurde, stehen die Ergebnisse von Ball et al. zunächst in keinem Widerspruch zur vorliegenden Arbeit. Bei Ball et al. zeigte sich kein Einfluss des DRD3-Polymorphismus Ser9Gly auf den IQ. Es wäre interessant zu wissen, wie die Probanden in den einzelnen Untertests abgeschnitten haben, um zu sehen, ob sich in der Studie von Ball et al. hier ebenfalls Trends bzw. Signifikanzen gezeigt haben. Die Untertestergebnisse von Ball et al. liegen nicht vor. Daher bestätigt die Studie einen Einfluss des Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen auf die allgemeine Intelligenz g nicht, schließt den Einfluss auf Teilbereiche der Intelligenz aber auch nicht final aus.

Da sich bei vorliegender Studie kein signifikanter Haupteffekt auf den Gesamt-IQ, Handlungs-IQ und Verbal-IQ gezeigt hat, muss zur detaillierten Betrachtung eine getrennte Diskussion der Ergebnisse für die einzelnen Untertests erfolgen.

Im Untertest des Handlungsteils Bilderergänzen zeigte sich eine marginale Signifikanz von 0.054. G/G-Homozygote schnitten besser ab als A-Allel-Träger. Bei der gegenüberstellenden Betrachtung von A/A- und A/G-Genotypen gegenüber G/G-Homozygoten waren G/G-Homozygote mit $p=0.020$ signifikant besser.

Der Bilderergänzen-Untertest dient der Überprüfung der Wahrnehmungsgenauigkeit, d.h. er misst, wie gut der Proband zwischen wichtigen und unwichtigen Details unterscheiden kann. Der Test erfasst die Realitätswahrnehmung und die daraus entstehende Begriffsbildung (Zimmerman et al. 1973).

Es wird vermutet, dass Intelligenz mit der Ausprägung des zentralen dopaminergen Systems korrelieren könnte. Dopamin ist essentiell für die motorische Aktivität und die physikalische Ausdauer (Previc 1999). Previc (1999) postulierte, dass eine dopaminerge Expansion während der frühen Menschheitsevolution zur Beherrschung der Jagdfähigkeiten geführt haben könnte. Zudem stellt Dopamin einen bedeutenden Neurotransmitter dar, der an abstrakten intellektuellen Verhaltensweisen und Sprachfähigkeiten beteiligt ist (Guo et al. 2006) und einige kognitive Funktionsdomänen reguliert (Previc 1999). Diese Fähigkeiten könnten mit den, im Untertest Bilderergänzen, geprüften Fähigkeiten Wahrnehmungsgenauigkeit und Realitätswahrnehmung übereinstimmen.

Diskussion

Zum Untertest Bilderergänzen existieren nur wenige Validitätsstudien und die untersuchte Fähigkeit differenziert im unteren Intelligenzbereich (Tewes 1994). Dieser Sachverhalt könnte ein Grund dafür sein, dass G/G- Homozygote zwar in diesem Untertest besser abschneiden als A/A- und A/G-Genotypen, jedoch ohne signifikante Auswirkungen auf den Gesamt-IQ, da er hauptsächlich im unteren Intelligenzbereich differenziert. Zudem könnte der Bilderergänzungstest aufgrund zu weniger Validitätsstudien nicht aussagekräftig genug sein. Daher müssen die Ergebnisse mit einer erweiterten Testbatterie auf Reproduzierbarkeit überprüft werden (siehe 5.3).

Laszlovszky et al. (2008) untersuchten den Effekt von DRD3-Antagonisten und partiellen Agonisten auf die räumliche Orientierungsleistung bei Ratten. DRD3-Antagonisten/partielle Agonisten verbesserten die kognitive Aktivität. Die Signifikanz der vorliegenden Studie im Untertest Bilderergänzen könnte mit den Effekten der Studie von Laszlovszky in Zusammenhang stehen, da das Bilderergänzen die Wahrnehmungsgenauigkeit prüft. Allerdings untersuchen auch z.B. der Mosaik-Test oder der Untertest Figurenlegen die visuell-analytischen Wahrnehmungen von Formen, Fähigkeiten der Gestalterfassung und bildhaften Vorstellungsfähigkeit. Diese Untertests zeigten jedoch in unserer Studie keine Trends oder Signifikanzen.

Im Untertest Bilderordnen zeigte sich ein Trend von 0,089. G/G-Homozygote schnitten besser ab als A-Allel-Träger.

Zwischen Prevics These und den im Bilderordnen getesteten Fähigkeiten ist ebenfalls eine Verbindung sichtbar. Das Bilderordnen überprüft das logische Denken. Der Test analysiert die kristalline und die fluide (Kaufman & Lichtenberger 1999) sowie die soziale Intelligenz (Matarazzo 1982). Die Leistung wird dabei durch die visuelle Wahrnehmung des Grundgedankens und der Details bestimmt. Die Ergebnisse dieses Untertests könnten einen Hinweis darauf geben, dass G/G-Genotypen tendenziell komplexe Handlungszusammenhänge in ihrer zeitlichen Abfolge besser erfassen können, als A-Allel-Träger.

Im Untertest Gemeinsamkeiten finden zeigte sich ein Trend von 0,079. G/G-Homozygote schnitten besser ab als A-Allel-Träger. Dieser Untertest überprüft die

Diskussion

sprachliche Abstraktionsfähigkeit, die Konzeptbildungsfähigkeit und die Wortschatzkenntnisse (Furth & Milgram 1965; Matarazzo 1982) sowie die Fähigkeit des assoziativen Denkens (Zimmerman et al. 1973). Der erfasste Trend könnte im Kontext der Funktion des Dopamins in abstrakten intellektuellen Verhaltensweisen und Sprachfähigkeiten stehen (Guo et al. 2006).

Im Verbalteil des HAWIE-R zeigte sich im Zahlen-Symbol-Test ein Trend von 0,064. Hier schnitten im Gegensatz zu den oben genannten Trends, die A/A-Homozygote besser ab als die G-Allel-Träger.

Der Zahlen-Symbol-Test überprüft die viso- sowie die psychomotorische Geschwindigkeit und das Konzentrationsvermögens bei Routineaufgaben (Hilger & Kasper 2002; Tewes 1994), unter den Einflussgrößen emotionale Belastbarkeit (Matarazzo 1982) und Alter des Probanden (Tewes 1994). Ein enger Zusammenhang zur motorischen Geschwindigkeit wurde nachgewiesen (Burik 1950; Murstein & Leipold 1961). Dass A/A-Homozygote tendenziell über eine bessere viso- und psychomotorische Geschwindigkeit verfügen könnten, und somit der Ser9Gly-Polymorphismus eine Auswirkung im Zahlen-Symbol-Test zeigt, könnte plausibel über die Funktion des Dopamins innerhalb des nigrostriatalen Dopaminsystems erklärt werden. Dieses beeinflusst die extrapyramidale Motorik. Zudem wird der DRD3 vor allem im limbischen System exprimiert, was einen Zusammenhang zur emotionalen Belastbarkeit haben könnte.

Es existieren einige Veröffentlichungen zur Kognition in Assoziation mit dem DRD3- und DRD2-Vorkommen (Chen et al. 2005; Guo et al. 2006, Lumme et al. 2007).

Lumme et al. (2007) untersuchten 32 gesunde Probanden mit dem WCST (Wisconsin-Card-Sorting-Test) und PET (Positronen-Emissions-Tomographie). Sie zeigten, dass exekutive Funktionen bei gesunden Probanden durch die DRD2 und DRD3 im anterioren cingulären Cortex moduliert werden.

Die DRD3-Konzentration im Cortex ist relativ gering (Hall et al. 1996), daher vermuten Lumme et al., dass die Ergebnisse ihrer Studie v.a. auf Effekten des DRD2

beruhen. Da der in der PET verwendete Tracer ebenfalls an den DRD3 bindet, lässt sich die Rolle des DRD3 an diesen Ergebnissen nicht vollständig ausschließen.

Guo et al. (2006) untersuchten die Beziehung zwischen dem striatalen DRD2- und DRD3-Vorkommen und dem IQ, insbesondere dem VIQ. Bei 64 gesunden Probanden (35 Männern und 29 Frauen) ermittelten sie mittels SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) das DRD2-/DRD3-Vorkommen im Striatum. Der IQ wurde mit dem WAIS-R gemessen (Wechsler 1986). Sie fanden eine positive Korrelation zwischen dem DRD2-/DRD3-Vorkommen im Striatum und dem VIQ.

Diese Studie unterstreicht die Vermutung, dass Eigenschaften des DRD3 einen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten haben. Bei Guo et al. bezieht sich dies jedoch mehr auf die Lokalisation und die Rezeptordichte, als auf die Proteinstruktur des Rezeptors.

Auch Chen et al. 2005 fanden unter gleicher Messmethodik wie Guo et al. an 62 gesunden Probanden eine Korrelation zwischen striataler DRD2-/DRD3-Bindung und dem VIQ. Dabei nahm die Rezeptordichte mit dem Alter ab.

Während sich das DRD2- und DRD3-Rezeptor-Vorkommen eher auf den VIQ auszuwirken scheint zeigten sich die Trends/Signifikanz der vorliegenden Studie mit einer Ausnahme in den Untertests des Handlungsteil des HAWIE-R. Zudem ergab die gegenüberstellenden Betrachtung von G/G-Genotypen gegenüber A/A- und A/G-Genotypen für den Handlungs-IQ ein Trend von 0.087. G/G-Homozygote schnitten besser ab als A-Allel-Träger.

D.h. die Ergebnisse sprechen dafür, dass der Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen sich eher auf die Fähigkeiten auswirkt, die im Handlungsteil des HAWIE-R geprüft werden als auf jene aus dem Verbalteil.

Der HAWIE-R ist ein probates Messinstrument der allgemeinen Intelligenz g. Erst durch die Betrachtung der einzelnen Untertests werden einzelne Bereiche der Intelligenz entschlüsselt.

Die in den Untertests überprüften Fähigkeiten, welche Trends bzw. Signifikanzen aufzeigen, lassen sich mit Aufgabenbereichen des dopaminergen Systems vereinbaren. Da die Ergebnisse nicht eindeutig signifikant sind, müssten sie mit einer

Diskussion

erweiterten Testbatterie, d.h. an einem noch größeren Probandenkollektiv unter Einbindung z.B. des WCST (executive Funktionen) mit vermehrter Konzentration auf die Funktionen der Untertests, in denen sich Trends bzw. insbesondere eine Signifikanz gezeigt haben, überprüft werden (siehe 5.3).

Aus Tabelle 35 (Verbalteil des HAWIE-R) und Tabelle 36 (Handlungsteil des HAWIE-R) ist eine Zusammenstellung der einzelnen kognitiven Teilbereiche des HAWIE-R ersichtlich.

Tabelle 35: Darstellung der Untertests des Verbalteils im HAWIE-R mit den Intelligenzbereichen, die der jeweilige Untertest überprüft. Gelb markiert sind die Tests, bei denen sich ein Trend gezeigt hat, bei dem G/G-Homozygote besser abschnitten als A/G- und A/A-Genotypen (Zusammenstellung aus: Matarazzo 1982; Kaufman & Lichtenberger 1999; Rapaport 1953; Zimmerman et al. 1973; Cohen 1952; Furth & Milgram 1965)

Verbalteil des HAWIE-R	überprüft
Allgemeines Wissen	-Allgemeinbildung und Interesse an der Umwelt
Zahlennachsprechen	-Konzentrations- und Merkfähigkeit -Zahlenspanne, über die der Proband verfügt
Wortschatztest	-verbale Ausdrucksfähigkeit -Fähigkeit, Wortbedeutungen erläutern zu können -Aufnahmefähigkeit verbaler Stimuli und verbale Ausdrucksfähigkeit -Erläuterungen von Wortbedeutungen
Rechnerisches Denken	-Rechenfähigkeit -logisches Denken -Konzentration
Allgemeines Verständnis	-Verständnis sozialer und ethischer Normen -Fähigkeit, Erfahrungen zu verwerten -praktisches Urteilsvermögen
Gemeinsamkeiten finden	-sprachliche Abstraktionsfähigkeit -Konzeptbildungsfähigkeit -Wortschatzkenntnisse -Fähigkeit des assoziativen Denkens

Diskussion

Tabelle 36: Darstellung der Untertests des Handlungsteils im HAWIE-R mit den Intelligenzbereichen, die der jeweilige Untertest überprüft. Gelb markiert sind die Tests, bei denen sich ein Trend gezeigt hat, bei dem G/G-Homozygote besser abschnitten, als A/G- und A/A-Genotypen. Orange markiert sind Untertests, bei denen sich ein Trend gezeigt hat, bei dem A/A-Homozygote besser abschnitten als A/G- und G/G-Genotypen (Zusammenstellung aus: Tewes 1994; Zimmerman et al. 1973; Kaufman & Lichtenberger 1999; Matarazzo 1982; Doppelt & Wallace 1955; Davis et al. 1966; Cohen 1952; Hilger & Kasper 2002; Burik 1950; Murstein & Leipold 1961)

Handlungsteil des HAWIE-R	überprüft
Bilderergänzen	-Wahrnehmungsgenauigkeit -differenziert im unteren Intelligenzbereich -Realitätswahrnehmung und daraus entstehende Begriffsbildung
Bilderordnen	-logisches Denken -kristalline und die fluide Intelligenz sowie die soziale Intelligenz
Mosaik-Test	-visuell-analytische Wahrnehmung von Formen und die Fähigkeit, diese in einzelne Bausteine zu trennen -problemlösendes Denken unter Zeitdruck
Figurenlegen	-bildhafte Vorstellungsfähigkeit -Gestalterfassung und Reproduktion konkreter Figuren -nonverbale Organisation der Intelligenz
Zahlen-Symbol-Test	-visomotorische und psychomotorische Geschwindigkeit -Konzentrationsvermögen bei Routineaufgaben

Es gab einige Tests im Verbal- und Handlungsteil des HAWIE-R, die keine Trends oder Signifikanzen zeigten, obwohl auch diese Untertestergebnisse durch das dopaminerge System beeinflussbar sein könnten. Daher müssen die Ergebnisse von Assoziationsstudien, wie dieser, näher beleuchtet werden.

Die in dieser Studie gefundene Signifikanz bzw. Trends müssen kritisch beleuchtet werden, da es sich bei einer positiven Assoziation zwischen einem Allel und einem Phänotypen um verschiedene Sachverhalte handeln kann. Erstens kann das Allel tatsächlich ein ursächlicher Faktor des Phänotyps sein. Zweitens wäre möglich, dass

Diskussion

eine Assoziation besteht, die jedoch aus der Verbindung zu einem anderen, nicht untersuchten Allel resultiert (linkage disequilibrium). Eine dritte, in Betracht zu ziehende Möglichkeit wäre, dass die gefundene positive Assoziation ein Artefakt ist (Goldberg & Weinberger 2004).

Die Ergebnisse dieser Studie müssen daher in weiteren Assoziationsstudien zur Kognition auf Reproduzierbarkeit überprüft werden.

Einige Studien zeigen, dass schizophrene Patienten vermehrt homozygote Trägern, insbesondere A-Allel-Träger sind, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Crocq et al. 1992; Williams et al. 1998; Dubertret et al. 1998; Shaikh et al. 1996; Nimgaonkar et al. 1996). Diese Studienergebnisse sind mit der vorliegenden Arbeit nicht unmittelbar vergleichbar, weil in der vorliegenden Studie ein neuropsychiatrisch unauffälliges Probandenkollektiv untersucht wurde. Dennoch stehen die Resultate der Studien zur Schizophrenie in keinem Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Neuropsychiatrische Erkrankungen wie die Schizophrenie gehen mit einer Verschlechterung der kognitiven Funktionen einher. Da A-Allel-Träger mit der Schizophrenie assoziiert wurden (Nimgaonkar 1996; Shaikh et al. 1996; Dubertret et al. 1998) und bei der vorliegenden Studie die Ergebnisse ebenfalls hin zu schlechteren kognitiven Leistungen bei A-Allel-Trägern tendieren, stützen sie das Ergebnis. Es gab jedoch auch Studien, die keine Assoziation zwischen dem Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen und der Schizophrenie nachwiesen (Rothschild et al. 1996; Malhotra et al. 1998; Lorenzo et al. 2007; Chen et al. 1997; Rietschel et al. 1996).

Untersuchungen bezüglich der Tardiven Dyskinesie ergaben z.T. positive Assoziationen mit dem Ser9Gly-Polymorphismus. Dabei zeigte sich in den meisten Studien, dass G/G-Homozygote bzw. G-Allel-Träger vermehrt eine neuroleptikainduzierte TD entwickelten als A-Allel-Träger (Steen et al. 1997; Basile et al. 1999; Lerer et al. 2002). Diese Ergebnisse können durch die Funktion des Dopamins und in diesem Fall des DRD3 an der Motorik erklärt werden.

5.2 Diskussion der Methoden

Bei Assoziationsstudien spielt die ethnische Abstammung eine große Rolle, daher ist sie Gegenstand der Diskussion. Zudem werden die Genotypenverteilung, das Diagnose- bzw. Rekrutierungsverfahren, die Intelligenzdiagnostik sowie der Einfluss von Geschlecht und Alter diskutiert.

Die Entwicklung und Organisation des Gedächtnisses resultieren aus einer Interaktion zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen (Toga & Thompson 2005). Dies muss bei der Durchführung einer genetischen Assoziationsstudie bedacht werden.

Intelligenztests haben sich für den Alltagsgebrauch als valide erwiesen. Dennoch stellen viele Beobachter ihre Validität für Vergleiche zwischen verschiedenen kulturellen und ethnischen Gruppen in Frage (Greenfield 1997; Serpell 2000). Kulturelle Unterschiede können dazu führen, dass nicht jeder Intelligenztest bei jeder Population durchführbar ist, aufgrund von unterschiedlichen kulturellen Vorstellungen der Intelligenz (Zimbardo & Gerrig 2008).

Bei der Untersuchung der Einflussfaktoren der Intelligenz müssen daher die ethnische Abstammung und die Anwendung eines für die Population geeigneten Testverfahrens berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Studie wurden nur Studienteilnehmer eingeschlossen, die deutscher Abstammung waren, um den Effekt der populationsbezogenen genetischen Faktoren so gering wie möglich zu halten. Sowohl die Eltern, als auch die Großeltern der Probanden mussten deutscher Herkunft sein.

Zur Intelligenzmessung wurde der Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) eingesetzt. Der HAWIE-R ist in der deutschen Psychiatrie der bekannteste und am weitesten verbreitete Intelligenztest. Er stellt ein adäquates Testverfahren für die hier untersuchte Testpopulation dar.

In der Studie von Ball et al. (1998) wurden 51 hochintelligente Kinder und 51 durchschnittliche intelligente Kinder rekrutiert. Sie waren alle caucasischer Abstammung aus dem Raum Cleveland, Ohio. Genauere Angaben zu Einschlusskriterien in Bezug auf das Merkmal ethnische Herkunft wurden nicht

gemacht. Es scheint sich um eine Studienpopulation ethnisch gleicher Herkunft zu handeln. Zur Intelligenzmessung führten Ball et al. den Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) durch, der für die Studienpopulation ein adäquates Testverfahren darstellt.

Mulert et al. (2006) verwendeten das gleiche Studiendesign, was Ein- und Ausschlusskriterien betrifft, wie in der vorliegenden Studie. Sie schlossen ebenfalls nur Probanden deutscher Abstammung ein und erhielten so eine Studienpopulation ethnisch gleicher Herkunft.

Die Probanden der Studie von Guo et al. (2006) waren 64 Freiwillige des Universitätscampus der National Cheng Kung University in Taiwan; Angaben zur ethnischen Abstammung der Population wurden nicht gemacht.

Über die ethnische Herkunft des Studienkollektivs von Lumme et al. (2007) sind ebenfalls keine Angaben gemacht. Dies stellt in den Studien von Guo et al. (2006) und Lumme et al. (2007) einen potentiellen Bias dar.

In der Literatur finden sich Schwankungen in den Angaben zur Genotypenverteilung im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly bei Patienten mit psychiatrischen Störungen sowie für die Kontrollgruppen (Rietschel et al. 2000; Rybakowski et al. 2001; Chong et al. 2003; Mulert et al. 2006).

Es existieren v.a. Daten zur Genotypenverteilung im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly von Probanden mit Schizophrenie. Dabei bewegen sich die Häufigkeiten für den Genotypen A/A zwischen 44.5% und 47.4%, für den Genotypen A/G zwischen 44.0% und 46.2%, für den Genotypen G/G zwischen 7.7% und 11.5%. Für Probanden mit Schizophrenie und TD liegen die Werte für den Genotypen A/A zwischen 49.4 und 51.3%, für den Genotypen A/G zwischen 39.3% und 46.8% sowie für den Genotypen G/G zwischen 3.8% und 9.4% (siehe Tabelle 4).

In einigen Studien bestehen keine signifikanten Unterschiede der DRD3-Genotypverteilung zwischen schizophrenen Probanden und der Kontrollgruppe (DiBella et al. 1994; Aksenova et al. 2004). Die Frequenz der Guanin-Träger ist bei chinesischen Patienten höher, als bei caucasischen (Chong et al. 2003). Die

Diskussion

Ergebnisse bezüglich verschiedener Probandengruppen zeigen keine konsequenten Werte, alle Zahlen bewegen sich aber in einem ähnlichen Rahmen.

Tabelle 37: Übersicht Genotypenverteilung im DRD3-Polymorphismus Ser9Gly in verschiedenen Studien

Studienpopulation/ Studie	Genotypen		
	Genotyp A/A (Ser-Ser) (%)	Genotyp A/G (Ser-Gly) (%)	Genotyp G/G (Gly-Gly) (%)
Probanden mit Schizophrenie			
Probanden mit Schizophrenie	44.5%-45.5%-47.4%	44.0%-44.9%-46.2%	7.7%-8.4%-11.5%
Probanden mit Schizophrenie und TD	49.4%-51.3%	39.3%-46.8%	3.8%-9.4%
Gesunde Probanden			
Ball et al. 1998 Hochintelligent / Normalintelligent	49.0% / 55.0%	45.0%/ 37.0%	6.0%/ 8.0%
Rybakowski et al. 2001	57.4%	36.2%	6.4%
Mulert et al. 2006	42.7%	48.4%	8.9%
Vorliegende Studie	40.8%	47.9%	11.3%

Rybakowski et al. (2001) genotypisierten 119 schizophrene Patienten und 94 nicht verwandte, gesunde Kontrollprobanden. Die Genotypenverteilung der gesunden Kontrollprobanden differiert zu den von uns erhobenen Zahlen. Der Genotyp A/A war in der Studie von Rybakowski häufiger vertreten und der Genotyp A/G weniger häufig als bei unserer Studie. Der Genotyp G/G ist in der vorliegenden Studie häufiger.

Es ergeben sich folgende Unterschiede im Studiendesign, die ursächlich für die Differenzen in der Genotypenverteilung sein könnten, oder aber es handelt sich

tatsächlich um eine unterschiedliche Genotypenverteilungen in verschiedenen Populationen.

In der Studie von Rybakowski et al. wurden 94 gesunde Probanden untersucht, in unserer Studie 213 gesunde Probanden. Die Kontrollprobanden in der Studie von Rybakowski waren nicht mit schizophrenen Patienten verwandte, körperlich gesunde Mitarbeiter der Psychiatrie, des Labors oder Medizinstudenten der Universität in Poznan/Polen. Über die ethnische Herkunft der Probanden und über die Kriterien, die ein gesunder Proband zu erfüllen hat, sind keine Angaben gemacht (ausser, dass die Probanden keine diagnostizierte psychiatrische Erkrankung in der Anamnese haben durften). Daher lassen sich die Ergebnisse zur Genotypenverteilung von Rybakowski mit den der vorliegenden Studie nicht unmittelbar vergleichen. Bei unserer Studie waren konkrete Ein- und Ausschlusskriterien vorgegeben, um neuropsychiatrische oder körperliche Erkrankungen auszuschließen, die Einfluss auf die Kognition haben können. Die ethnische Herkunft ist bei der Studie von Rybakowski nicht genau definiert, was einen potentiellen Bias darstellt.

Auch aus anderen Studien ist ersichtlich, dass der Genotyp G/G relativ geringer in der Bevölkerung vertreten ist als die Genotypen A/A und A/G.

In der vorliegenden Studie ist der prozentuale Anteil an G/G-Genotypen (11.3%) etwas höher als in anderen Studien. Dabei hatten nur 8 Männer (8.8%) und 16 Frauen (13.1%) diesen Genotypen (siehe Tabelle 25).

Mulert et al. (2006) genotypisierten 124 nicht verwandte, gesunde Probanden der Allgemeinbevölkerung aus dem Raum München. Die Studie untersucht daher Probanden unter ähnlichen Bedingungen, wie die vorliegende Studie. Die Genotypenverteilung zeigte fast gleiche prozentuale Anteile für die Genotypen A/A und A/G wie die vorliegende Studie. Beim Genotypen G/G fällt der prozentuale Unterschied scheinbar mehr ins Gewicht. Der Genotyp G/G ist jedoch einheitlich in allen Studien viel weniger häufig.

Die Studie von Ball et al. zeigt mit 6% von 51 hochintelligenten Kindern bzw. 8% von durchschnittlich intelligenten Kindern den geringsten prozentualen Anteil an G/G-Genotypen. Ball et al. (1998) fanden in der Genotypenverteilung zwischen hochintelligenten Kindern und Kindern mit einem durchschnittlichen IQ keine

Diskussion

Unterschiede, sodass sie von weiteren Genotypisierungen anderer Probandengruppen (z.B. mit hochintelligenten Kindern $IQ > 160$) absahen. Obwohl die Probandenzahl in der Studie von Ball et al. nicht als zu gering eingeschätzt werden muss, kann sie dennoch zu gering sein, um eindeutige Ergebnisse zu erzielen. Dies kann Ursache für die Abweichung der Genotypenverteilung zur vorliegenden Studie sein.

Bei Mulert et al. waren es 8.9% von 124 Probanden und die vorliegende Studie mit 213 Probanden zeigte 11.3% G/G-Genotypen. Insgesamt sind die Ergebnisse recht homogen in der prozentualen Verteilung der Genotypen. Dennoch müssen die Resultate der Studien angesichts der relativ geringen Anzahl an G/G-Genotypen kritisch betrachtet werden.

Die Art und Durchführung des Diagnose- bzw. Rekrutierungsverfahrens ist entscheidend für die Ergebnisse einer Assoziationsstudie. Beispielsweise kann es durch eine inkonsequente Erfassung von Psychopathologien zu Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten und somit zu Unterschieden in den Ergebnissen kommen. In der vorliegenden Studie wurde bei 213 neuropsychiatrisch gesunden Probanden der Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen untersucht. Die Auswahl der Probanden erfolgte per Zufallsprinzip aus der Allgemeinbevölkerung Münchens. In dieser Weise ergab sich eine, für einen geographisch begrenzten Raum, repräsentative Stichprobe.

Je nachdem, welche Ein- und Ausschlusskriterien angewendet werden, können die Assoziationsergebnisse unterschiedlich ausfallen. In dieser Studie wurden genaue Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt und die Kriterien in Rücksprache mit der Studienleitung in einem mehrstufigen Verfahren überprüft, um eine größere Untersucherunabhängigkeit und Objektivierbarkeit zu erzielen. Nach Selektion der potentiellen Probanden anhand der Ausschlusskriterien, musste der Proband auch bereit sein teilzunehmen. Hieraus können sich Unterschiede bezüglich der Ergebnisse ergeben, da sich das Kollektiv der Probanden eventuell von dem der Personen unterscheiden könnte, die nicht zur Teilnahme bereit waren. Dieser Sachverhalt stellt einen potentiellen Bias dar.

Diskussion

Innerhalb des von uns gewählten mehrstufigen Ausschlussverfahrens (telefonisches Screening, schriftliche Anamnese, neuropsychiatrische Tests) konnten Personen ausgeschlossen werden, die durch neuropsychiatrische Erkrankungen bzw. relevante körperliche Erkrankungen eine Beeinflussung der kognitiven Fähigkeiten haben könnten. Dabei diente das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID) zur Erfassung psychiatrischer Syndrome und Störungen des Probanden (Wittchen et al. 1996, 1997). Durch den FHAM (Family History Assessment Modul) sollten Probanden mit neuropsychiatrisch erkrankten Blutsverwandten ausgeschlossen werden (Rice et al. 1995)

Der Fehler der nicht wahrheitsgemäßen Angaben der Probanden, z.B. in der Anamnese, wurde versucht, durch das mehrstufige Studienkonzept, so gering wie möglich gehalten zu werden. Zunächst erfolgte eine mündliche Befragung, danach eine schriftliche Bestätigung der Angaben und im letzten Schritt einige Tests zur wissenschaftlichen Verifizierung, um die Fehlerquelle so gering wie möglich zu halten.

Ball et al. (1998) beschreiben in ihrer Studie zur Auswahl des Probandenkollektivs keine näheren Ein- und Ausschlusskriterien. Bei den insgesamt 102 Probanden im Alter zwischen 6 und 15 Jahren wurde auf ethnische Herkunft (caucasisch aus dem Raum Cleveland/Ohio) und den Intelligenzgrad (hochintelligent/ durchschnittlich intelligent) geachtet. Es wird von keinen Ausschlusskriterien zu neuropsychiatrischen oder körperlich relevanten Vorerkrankungen, weder bei den Probanden selbst, noch bei den Blutsverwandten der Probanden, berichtet. Dies kann eine potentielle Fehlerquelle darstellen.

Das Studiendesign von Mulert et al. (2006) entspricht dem der vorliegenden Studie. Sie rekrutierten 124 nicht verwandte, gesunde freiwillige Probanden aus der Allgemeinbevölkerung Münchens und wandten ebenfalls strikte Ein- und Ausschlusskriterien sowie ein mehrstufiges Verfahren (Telefon screening, neuropsychiatrische Tests mit SKID I und II, FHAM, somatische Vorerkrankungen, ZNS-wirksame Medikamente in den letzten 3 Monaten) an. Dieses Verfahren minimiert wie in der vorliegenden Studie potentielle Fehlerquellen.

Diskussion

Die Probanden bei Guo et al. (2006) waren 64 Freiwillige des Universitätscampus der National Cheng Kung University in Taiwan mit einem durchschnittlich höheren IQ als die Allgemeinbevölkerung und daher möglicherweise ein nicht repräsentatives Probandenkollektiv.

Probanden mit neuropsychiatrischen Erkrankungen wurden mittels einer chinesischen Version des Mini-International Neuropsychiatric Interviews (Sheehan et al. 1998) ausgeschlossen. Zudem durften, wie in unserer Studie, keine relevanten körperlichen Erkrankungen vorliegen.

Lumme et al. (2007) rekrutierten 32 gesunde Nichtraucher (davon 3 Frauen und 4 Linkshänder), ohne somatische Vorerkrankungen, psychiatrische Störungen oder Substanzmissbrauch. In einem MRT sollten strukturelle und anatomische Gehirnanomalien ausgeschlossen werden. Im Vergleich zu der vorliegenden Studie wurden die Ein- und Ausschlusskriterien ähnlich, aber nicht so umfangreich und strikt, gewählt. Zudem ist die geringe Probandenzahl von 32 als nicht repräsentativ zu werten.

Nach Durchführung der Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, dem SKID und dem FHAM erfolgte bei Probanden, älter als 65 Jahre, der MMST.

Der MMST ermöglicht eine Einschätzung des Schweregrades einer kognitiven Beeinträchtigung, jedoch keine nosologische Zuordnung. Er stellt ein Verfahren dar, welches bereits in zahlreichen epidemiologischen Studien eingesetzt wurde. Und überprüft grob orientierend Orientierung, Sprache, Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit. Der MMST wird u.a. in der Demenzdiagnostik eingesetzt und diente in der vorliegenden Studie dazu, Veränderungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit älterer Probanden auszuschließen (Folstein et al. 1975).

Danach erfolgte die eigentliche Messung der Intelligenz mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R). Der WAIS-R und der HAWIE-R, die deutsche Fassung des WAIS-R, stellt nach Wechsler eine gute Messmethode der allgemeinen Intelligenz g dar und ist als Standardtest für die allgemeine Intelligenz anzusehen (Tewes 1994). Die fluide Intelligenz stellt die allgemeine, weitgehend angeborene bzw. vererbte Leistungsfähigkeit dar, sich ohne

Diskussion

Lernerfahrung in neuen Situationen zurechtzufinden und neuartige Probleme zu lösen (Cattell 1963a). Sie wird v.a. vom Handlungsteil des HAWIE-R erfasst. Die kristalline Intelligenz zeigt angehäuften Wissen, aus bisherigen Lernprozessen (Cattell 1973). Sie wird sowohl vom Verbal-, als auch vom Handlungsteil des HAWIE-R erfasst (Duncan et al. 1995; Woodcock 1990).

In der vorliegenden Studie zeigten sich mehrere Trends und eine Signifikanz im Handlungsteil, im Verbalteil ließ sich nur ein Trend feststellen. Dies kann einleuchten, da der Verbalteil v.a. die erworbene, kristalline Intelligenz widerspiegelt, während der Handlungsteil auch die angeborene, vererbte fluide Intelligenz darstellt.

Der HAWIE-R stellt in der deutschen Psychiatrie das bekannteste und das in Deutschland meistbenutzte Intelligenztestverfahren dar (Steck 1997). Dennoch gibt es Faktoren, die den HAWIE als valides Messinstrument für die Intelligenz beeinflussen können.

Um die Durchführungsobjektivität zu gewährleisten, wurde streng nach den Anweisungen des HAWIE-R Handbuchs vorgegangen und der Interviewer wurde von der Studienleitung geprüft. Dennoch kann ein gewisser Ermessensspielraum nicht ausgeschlossen werden, was dazu führen kann, dass bei verschiedenen Interviewern einer Testperson unterschiedliche Punkteverteilungen gemacht werden. Die geringe Auswerterobjektivität im Verbalteil (außer in den Untertests Zahlennachsprechen und Rechnerisches Denken) ist eine bekannte Schwäche des HAWIE-R. Die Ursache dafür ist, dass es sich um einen Individualtest handelt und nicht um Multiple-Choice-Fragen. Diese Individualtestung bietet aber auch Vorteile. Der Testleiter kann so das Löseverhalten des Probanden analysieren und neben quantitativen, auch qualitative Angaben machen (Tewes 1994). Die Qualität der Antwort kann daher mitbewertet werden. Der Untersucher erhält bei der Durchführung des Tests, der in Form eines Interviews gestaltet ist, zusätzlich einen Gesamteindruck des Probanden und dessen Krankheitsbild. Da in unserer Studie nur neuropsychiatrisch gesunde Probanden eingeschlossen werden sollten, konnte während des Interviews, der im Vorfeld erhobene, geforderte neuropsychiatrisch gesunde Status nochmals überprüft werden.

Diskussion

In der Studie von Ball et al. (1998) wurde der WISC-R (Wechsler 1974) angewendet, da es sich um ein Probandenkollektiv zwischen 6 und 15 Jahren handelte. Dieser Test ist anwendbar im Alter von 6 bis 16 Jahren und 11 Monaten und stellt ein valides Messinstrument für die Intelligenz dieses Probandenkollektivs dar.

Ball et al. fanden, dass der Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen keinen Haupteffekt auf den IQ hat. Dieses Ergebnis zeigt eine Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen. Die Studie von Ball et al. zeigt keine Einzelergebnisse für die Untertests des WISC-R auf, sodass eine finale Beurteilung nicht möglich ist. Es wäre interessant, diese Ergebnisse zu kennen, um die Effekte (Trends und Signifikanz) in den Untertests unserer Studie auf Reproduzierbarkeit überprüfen zu können.

Bei der Studie von Guo et al. (2006) wurde der WAIS-R (Wechsler 1986) zur Intelligenzmessung an einer chinesischen Population angewandt. Unter Umständen könnte es hierbei zu kulturellspezifischen Problemen kommen und sich der Test als kein adäquates Messinstrument für die Studienpopulation darstellen.

Lumme et al. (2007) verwendeten den WCST. Der WCST (Grant & Berg 1948; Heaton et al. 1993) wird häufig in Studien zur Testung neurokognitiver Leistungen eingesetzt. Einerseits dient er dazu Dysfunktionen der frontalen Lappen festzustellen, andererseits ist er ein probates Messinstrument für exekutive Funktionen (Greve et al. 2005; Hilger & Kasper 2002).

Das Testprinzip beruht auf 4 Zielkarten, denen der Proband insgesamt 128 Folgekarten zuordnen muss. Die Zuordnung erfolgt nach Farbe, Form oder Anzahl der darauf abgebildeten Symbole. Hat der Proband 10 Karten korrekt zugeordnet, ändert sich die Aufgabenstellung. Der Test fordert das Arbeitsgedächtnis, da Speichern und das Anwenden von Informationen simultan erfolgen müssen (Buchsbaum et al. 2005; Berman et al. 1995).

Der WCST könnte, wie der HAWIE-R für weitere Studien zur Untersuchung des Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen eingesetzt werden.

Tests zur Erfassung der allgemeinen Intelligenz, wie der HAWIE-R, zeigen keine bedeutenden geschlechtsspezifischen Mittelwertsdifferenzen. Solche Tests werden

Diskussion

i.d.R. geschlechterfair konstruiert, d.h. sie unterscheiden nicht zwischen männlichen und weiblichen Testpersonen. Aufgaben, die differenzieren, werden nicht in die Testendform aufgenommen (Amelang & Bartussek 2001) (siehe 2.2.2.5). Dies könnte sich auf die vorliegende Studie auswirken, falls diese Bereiche, in denen die Geschlechter differieren durch den Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen beeinflussbar wären.

Bei der Genotypenverteilung zeigen sich Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Probanden. Bei den Frauen war der Anteil mit 13.1% an G/G-Homozygoten größer als bei den Männern (8.8%).

Daher wurde neben dem Faktor Schulbildung auch der Faktor Geschlecht als mit in die Statistik einberechnet.

Die Studienpopulation von Mulert et al. (2006) 71 Frauen und 53 Männer. Das Geschlecht floss wie in der vorliegenden Studie als Covariable in die Statistik mit ein. Es ergaben sich keine geschlechterspezifischen Unterschiede.

Lumme et al. (2007) schlossen nur 3 Frauen in ihr Probandenkollektiv ein, was eine potentielle Fehlerquelle darstellen kann.

Der Faktor Alter der Probanden muss, da er Einfluss auf die Intelligenz haben kann bei der Untersuchung Beachtung finden (siehe 2.2.2.6).

In die vorliegende Studie wurden Probanden im Alter von 18 bis 74 Jahren eingeschlossen.

Der HAWIE-R wurde auf die Altersgruppen von 16 bis 74 Jahren geeicht. Durch die Eichung für die verschiedenen Altersgruppen wurde das Alter durch den HAWIE-R bereits einbezogen und musste nur bei Betrachtung der Rohwerte der Untertests mit einberechnet werden, nicht jedoch beim Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ. Die Probanden dieser Studie erfüllten daher die Altersbedingungen für die Durchführung des HAWIE. Zur Sicherheit wurde ab einem Alter ab 60 Jahren zusätzlich der MMST durchgeführt, um pathologische Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit von vornherein auszuschließen.

Der Einfluss auf kognitive Fähigkeiten nimmt im Erwachsenenalter zu (Boomsma & van Baal 1998) und steigert sich im mittleren Lebensalter noch (Posthuma et al. 2001a, 2001b). Dies muss bei der Beurteilung der Studie von Ball et al. (1998)

beachtet werden, da es sich um ein Probandenkollektiv von Kindern im Alter von 6-15 Jahren handelt und daher die Ergebnisse im Intelligenztest zu denen im Erwachsenenalter differieren können.

In der Studie von Guo et al. (2006) zum DRD2- und DRD3-Vorkommen im Striatum und ihrer Assoziation zur Kognition betrug das Durchschnittsalter der männlichen Probanden 36,11 Jahre (Standardabweichung 11,95) und der weiblichen Probanden 38,59 Jahre (Standardabweichung 11,32). Das Alter korrelierte am höchsten signifikant mit dem VIQ und dem Gesamt-IQ.

5.3 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen

Es gibt nur wenige veröffentlichte Studien zum Ser9Gly-Polymorphismus im DRD3-Gen bezüglich einer Assoziation zur Kognition. Um zu klären, ob der Ser9Gly-Polymorphismus in signifikanter Relation zu Kognition steht, sind weitere Untersuchungen nötig. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollten auf Reproduzierbarkeit geprüft werden.

Diese Arbeit kann nur einen kleinen Mosaikstein im Verständnismodell der Intelligenz darstellen. Das Ergebnis dieser Studie ist insofern von Interesse, weil es einen möglichen Zusammenhang zwischen Teilbereichen der Kognition und dem hier untersuchten Polymorphismus zeigt. Dies bedeutet einen weiteren Schritt in Richtung Entschlüsselung der Faktoren der Intelligenz und kann daher einen Beitrag auf dem Weg zur Behandlung kognitiver Störungen leisten.

Um weitere Mosaiksteine, in Form von genetischen Variationen, die Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten haben, aufzuspüren, müssen weitere natürlich vorkommende Polymorphismen identifiziert und untersucht werden, um so die Funktionsweise des menschlichen Gehirns bezüglich der kognitiven Fähigkeiten verstehen zu können.

Es existieren einige Studien, die Suszeptibilitätsgene (Gene mit niedriger Penetranz) für die kognitiven Fähigkeiten identifizieren konnten. Unter anderem wurden folgende Polymorphismen positiv mit der Kognition assoziiert: 5HT2A (serotonerges System), PRNP (Prionen-Krankheit und Kognition), SSADH (GABA, Kognition).

Diskussion

Als Kandidatengene für die Kognition gelten u.a. der GRM3-Rezeptor (Glutamatrezeptor) und APOE.

Im Dopaminstoffwechsel wurde ebenfalls ein molekularer Mechanismus mit Einfluss auf die Kognition identifiziert: Das COMT-Gen. Met-Allel-Träger zeigen einen verminderten Dopaminabbau und eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit im Gegensatz zu Val-Allel-Trägern.

Um das komplexe Ätiologiekonstrukt der Intelligenz entschlüsseln zu können, sollte in Bezug auf die Untersuchung genetischer Faktoren, die Anzahl der zu untersuchenden SNPs erweitert werden, sodass man eine möglichst informative Menge an SNPs mit Einfluss auf die Intelligenz erhält.

Bei der Durchführung weiterer unabhängiger Studien sollte auf die Einhaltung strenger diagnostischer Kriterien und großer Stichproben in verschiedenen ethnischen Populationen geachtet werden. Sowohl die Untersuchung an neuropsychiatrisch Gesunden, als auch an neuropsychiatrisch Kranken ist von Interesse, um sowohl positive als auch negative Einflüsse auf die Kognitionsleistung eruieren zu können.

Assoziationsstudien können als geeignete Methode eingesetzt werden, da ihr Vorteil darin liegt, dass sie Suszeptibilitätsgene aufspüren können.

Zur Intelligenztestung können neben dem HAWIE-R auch andere Tests eingesetzt werden, z.B. der WCST, da sein Messbereich sich insbesondere auf exekutive Funktionen und Frontallappenleistungen bezieht.

Insgesamt kann eine komplexe Eigenschaft wie die Intelligenz nicht nur durch eine Veränderung eines einzelnen SNPs bedingt sein. Vielmehr beeinflussen mehrere SNPs verschiedener Gene zusammen mit äußeren Einflüssen eine solche Eigenschaft. Daher muss diese Arbeit als ein Mosaikstein in einem zusammenwirkenden Konstrukt verschiedener Gensysteme betrachtet werden.

6 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
A	Adenin
AC	Adenylatcyclase
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
AL-Puffer	Aluminium-Puffer
ANOVA	Analysis Of Variance, Analyse der Varianz
APOE	Apolipoprotein E
APOE-e4	Apolipoprotein E-epsilon4
Arg	Arginin
AS	Aminosäure
ATP	Adenosintriphosphat
BDNF	Brain Derived Neurotropic Factor
Bp	base pairs, Basenpaare
CAMDEX	Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CRF	Corticotropin releasing factor
C	Cytosin
D1-5	Dopamin 1-Dopamin 5
D2s	Dopamin 2 short Variante
D2L	Dopamin 2 long Variante
DA	Dopamin
DAT	Dopamin Active Transporter
Df	degrees of freedom, Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphate
DRD1	Dopamin-1-Rezeptor
DRD2	Dopamin-2-Rezeptor
DRD3	Dopamin-3-Rezeptor

Abkürzungen und Fachbegriffe

DRD4	Dopamin-4-Rezeptor
DRD5	Dopamin-5-Rezeptor
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition) der American Psychiatric Association
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EI	Emotionale Intelligenz
EQ	Emotionaler Quotient
Fa.	Firma
FHAM	Family History Assessment Module
G	Guanin/Guanosin
G	Generelle kognitive Fähigkeit
g-Faktor	Generalfaktor der Intelligenz
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Gc	general crystallized ability factor (kristalline Intelligenz)
Gf	general fluid ability factor (fluide Intelligenz)
G-Protein	Guaninnukleotid Bindungsprotein
GI	General Infanterist
GRM3-Rezeptor	Glutamatrezeptor
Gly	Glycin
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-Revision
HAWIK-III	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder, Version III
HAWIVA-III	Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter, Version III
HCl	Salzsäure
His	Histidin
5-HT2A-Rezeptor	5-Hydroxytryptamin-2A-Rezeptor
ICD-10	International Classification of Diseases, Klassifikationssystem für Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation
ID	Identifikation bei Single Nukleotid Polymorphismen
i.e.S.	im eigentlichen Sinn
IQ	Intelligenzquotient
Kb	Kilobasenpaare
kD	Kilodalton, Maß für Molekulargewicht

Abkürzungen und Fachbegriffe

Λ	Lambda; Formelzeichen für Wellenlänge
lat.	Lateinisch
LD	Linkage Disequilibrium (Kopplungsungleichgewicht)
L-AADC	L-Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase
L-Dopa	L-Dihydroxyphenylalanin
MANOVA	Multivariate Analysis Of Variance, Multivariate Analyse der Varianz
MAO A/B	Monoaminoxidase Typ A/B
MEIS	Multifactor Emotional Intelligence Scale
Met	Methionin
MISTRA	Minnesota Study of Twins Reared Apart
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMST	Mini-Mental-Status-Test
mRNA	Messenger (Boten-) Ribonukleinsäure
MSCEIT	Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
Msc	Micrococcus species
N	Probandenzahl
ng	Nanogramm
Nm	Nanometer
N-Terminus	Amino-Ende
P	probability, Signifikanz, p-Wert
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PKA	Proteinkinase A
Primer	DNA-Oligonukleotid
PRNP	Prion Protein
p (Chromosom)	petit, kurzer Arm eines Chromosoms
q (Chromosom)	queue, langer Arm eines Chromosoms

Abkürzungen und Fachbegriffe

QTL	Quantitative trait locus
R	Reliabilität
RFLP	Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismus
RNA	Ribonukleinsäure
Rpm	rounds per minute, Umdrehungen pro Minute
RR	Relatives Risiko
S	Sekunde
SATSA	Swedish Adoption Twin Study of Aging
SD	Standardabweichung
Ser	Serin
Ser9Gly	Serin9/Glycin
s-Faktor	Faktoren der spezifischen Intelligenz
SIDAM	Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10
SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I
SKID II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse II
SNP	Einzel (single) Nukleotid- Polymorphismus
SSA	Succinate Semialdehyd
SSADH	Succinate Semialdehyde Dehydrogenase
T	Thymidin
Taq	Thermus aquaticus, Bakterium, aus dem die Isolation der Taq-Polymerase für das PCR-Verfahren erfolgt
TBE-Puffer	Puffergemisch aus Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, Borsäure und EDTA
TD	Tardive Dyskinesie
TDT	Transmission test for linkage disequilibrium
TH	Tyrosinhydroxylase
Tris	Tris (hydroxymethyl)-aminomethan, Trometamol
Tyr	Tyrosin
UV	Ultraviolett
Val	Valin
VAT	Vesikulärer Monoaminotransporter

Abkürzungen und Fachbegriffe

VIQ	Verbaler Intelligenzquotient
VNTR	Variable number tandem repeats
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale, 3.Version
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised
WPPSI-R	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence
WCST	Wisconsin-Card-Sorting-Test
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µM	Mikromol
χ ² -Test	Chi-Quadrat-Test

7 Literaturverzeichnis

Accili D, Fishburn CS, Drago J, Steiner H, Lachowicz JE, Park BH, Gauda EB, Lee EJ, Cool MH, Sibley DR, Gerfen CR, Westphal H, Fuchs S, 1996. A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93: 1945–1949.

Adams FL, 1886. The genuine works of Hippocrates. Vol. 2. New York: William Wood: 338.

Aksenova MG, Shestakova IuN, Abramova LI, Frolova LP, Shemiakina TK, Lezheiko TV, Lavrushina OM, Barkhatova AN, Nosikov VV, Golimbet VE, 2004. D3 dopamine receptor gene Ser9Gly polymorphism in Russian patients with schizophrenia (Article in Russian). Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 104 (10): 57-61.

Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, 2005. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Urban und Fischer Verlag, München.

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

Andreasen NC, Flaum M, Swayze 2nd V, O`Leary DS, Alliger R, Cohen G, et al., 1993. Intelligence and brain structure in normal individuals. American Journal of Psychiatry 150: 130-134.

Andersen PH, Gingrich JA, Bates MD, Dearry A, Falardeau P, Senogles SE, Caron MG, 1990. Dopamine receptor subtypes: Beyond the D1/D2 classification. Trends Pharmacol Sci 11: 231-236.

Literaturverzeichnis

Asherson P, Mant R, Holmans P, Williams J, Cardno A, Murphy K, Jones L, Collier D, McGuffin P, Owen MJ, 1996. Linkage, association and mutational analysis of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 1: 125–132.

Ball D, Hill L, Eley TC, Chorney MJ, Chorney K, Thompson LA, Detterman DK, Benbow C, Lubinski D, Owen M, McGuffin P, Plomin R, 1998. Dopamine markers and general cognitive ability. *Neuroreport* 9 (2): 347–349.

Barili P, De Carolis G, Zaccheo D, Amenta F, 1998. Sensitivity to ageing of the limbic dopaminergic system: a review. *Mechanisms of Ageing and Development* 106: 57-92.

Barnett WS, 1998. Long-term cognitive and academic effects of early childhood education of children in poverty. *Preventive Medicine*, 27: 204-207.

Barré WFC, Hulshoff Pol HE, Boomsma DI, Posthuma D, DeGeus EJC, Schnack HG, et al., 2001. Genetic and environmental individual differences in human brain morphology. *Cerebral Cortex*, 11: 816-824.

Bartres-Faz D, Junque C, Serra-Grabulosa JM, Lopez-Alomar A, Moya A, Bargallo N, Mercader JM, Moral P, Clemente IC, 2002. Dopamine DRD2 Taq I polymorphism associates with caudate nucleus volume and cognitive performance in memory impaired subjects. *Neuroreport* 13: 1121-1125.

Basile VS, Masellis M, Badri F, Paterson AD, Meltzer HY, Lieberman JA et al, 1999. Association of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 21: 17-27.

Belton E, Salmond CH, Watkins KE, Vargha-Khadem F, Gadian DG, 2003. Bilateral brain abnormalities associated with dominantly inherited verbal and orofacial dyspraxia. *Human Brain Mapping* 18: 194-200.

Literaturverzeichnis

Berman SM & Noble EP, 1995. Reduced visuospatial performance in children with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Behavior Genetics* 25: 45-48.

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

Berr C, Richard F, Dufouil C, Amant C, Alperovitch A, Amouyel P, 1998. Polymorphism of the prion protein is associated with cognitive impairment in the elderly: the EVA study. *Neurology* 51: 734-737.

Binet A, 1911. *Les idees modernes sur les enfants*. Paris: Flammarion.

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

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

Böckler F, 2006. Konkurrenz für den "Goldstandard" L-Dopa? Rezeptor-vermittelte Parkinson-Therapeutika. *Pharmazie unserer Zeit* 35 (3): 204-216.

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

Boomsma DI & van Baal GCM, 1998. Genetic influences on childhood IQ in 5- and 7-year old dutch twins. *Developmental Neuropsychology* 14: 115-126.

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

Literaturverzeichnis

Bouchard TJ, Jr & McGue M, 1981. Familial studies of intelligence: A review. *Science*, 212: 1055-1059.

Bouchard TJ, Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A, 1990. Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science* 250: 223-228.

Bouthenet ML, Souil E, Martres MP, Sokoloff P, Giros B, Schwartz JC, 1991. Localization of dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: comparison with dopamine D2 receptor mRNA. *Brain Res.* 564: 203-219.

Braune HJ, Möller JC, Oertl WH, 1999. Erkrankungen der Basalganglien. In Kunze K: *Praxis der Neurologie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 448-452.

Braun-Scharm H, 2001. Kinder- und jugendpsychiatrische Erkrankungen einschließlich Oligophrenien. In: Möller HJ, Laux G, Deister A, 2001. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 2. Auflage. Thieme Verlag, Kapitel 5: 408.

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

Broman SH, Nichols PI & Kennedy WA, 1975. Preschool IQ: Prenatal and early development correlates. Hillsdale NJ. Erlbaum.

Brown DR, 1999. Prion protein expression aids cellular uptake and veratridine-induced release of cooper. *J Neurosci Res* 58: 717-725.

Bruder GE, Keilp JG, Xu H, Shikhman M, Schori E, Gorman JM, Gilliam TC, 2005. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Genotypes and Working Memory: Associations with Differing Cognitive Operations. *Biological Psychiatry* 58 (11): 901-907.

Literaturverzeichnis

Buchsbaum BR, Greer S, Chang WL, Berman K, 2005. Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin Card-Sorting Task and component processes. *Human Brain Mapping* 25: 35-45.

Buhot MC, Martin S, Segu L, 2000. Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med* 32 (3): 210-221.

Burik TE, 1950. Relative role of the learning and motor factors involved in the digit symbol test. *J Psychol* 30: 33-42.

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

Casselli RJ, Osborne D, Reinmann EM, Hentz JG, Barbieri CJ, Saunders AM, Hardy J, Graff-Radford NR, Hall GR, Alexander GE, 2001. Preclinical decline in late middle-aged asymptomatic apolipoprotein E-e4/4 homozygotes: a replication study. *J Neurol Sci* 189 (1-2): 93-98.

Casselli RJ, Reinmann EM, Osborne D, Hentz JG, Baxter LC, Hernandez JI, Alexander GG, 2004. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology* 62 (11): 1990-1995.

Cattell RB, 1957. *Personality and motivation; Structure and measurement*, New York.

Cattell RB, 1963a. Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of educational psychology* 54: 1-22.

Cattell RB, 1963b. The personality and motivation of researcher from measurement of contemporaries and from biography. In: Taylor CW u. Barron F (Hg): *Scientific creativity: Its recognition and development.* New York 1963. 119-131.

Cattell RB, 1965. *The scientific analysis of personality.* Hamondsworth.

Literaturverzeichnis

Cattell RB, 1973. Die empirische Erforschung der Persönlichkeit. Weinheim.

Chen CH, Liu MY, Wei FC, Koong FJ, Hwu HG, Hsiao KJ. 1997. Further evidence of no association between Ser9Gly polymorphism of dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 21(74): 40–43.

Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Hermann MM, Apud J, Egan MF, Kleinmann JE and Weinberger DR, 2004. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75: 807-821.

Chen PS, Yang YK, Lee YS, Yeh TL, Lee IH, Chiu NT, Chu CL, 2005. Correlation between different memory systems and striatal dopamine D2/D3 receptor density: a single photon emission computed tomography study. *Psychological Medicine* 35: 197-204.

Cherny S & Cardon L, 1994. General cognitive ability. In DeFries J, Plomin R & Fulker D (Eds.), *Nature and nurture during middle childhood* (pp. 46-56). Oxford, England: Blackwell.

Chong SA, Tan EC, Tan CH, Mythily, Chan YH, 2003. Polymorphisms of dopamine receptors and tardive dyskinesia among Chinese patients with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 116B: 51–54.

Cichon S, Freudenberg J, Propping P, Nöthen MM, 2002. Variabilität im menschlichen Genom: Bedeutung für die Krankheitsforschung. *Deutsches Ärzteblatt* 99(46): 2615-2621.

Civelli O, 2004. Molecular Biology of the Dopamine Receptor Subtypes. In: The American College of Neuropsychopharmacology, editor. *Psychopharmacology - The Fourth Generation of Progress. Part I - Preclinical Section. Amines.*

Literaturverzeichnis

Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK, 1993. Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu Rev Toxicol* 32: 281-307.

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

Cohen RM, Small C, Lalonde F, Friz J, Sunderland T, 2001. Effect of an apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss aging healthy woman. *Neurology* 57 (12): 2223-2228.

Comings DE, 2001. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, June 931: 50-83.

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

Cooper JA & Howell B, 1993. The when and how of Src regulation. *Cell* 73: 1051-1054.

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al., 1993. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261: 921-923.

Costa E, 1992. Building a bridge between neurobiology and mental illness. *J psychiatr Res* 26: 449-460.

Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerova A et al., 1992. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet* 29: 858-860.

Literaturverzeichnis

Croes EA, Dermaut B, Houwing-Duistermaat JJ, Van den Broeck M, Cruts M, et al., 2003. Early cognitive decline is associated with prion protein codon 129 polymorphism. *Annals of Neurology* 54: 275-276.

Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ, 2001. The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain* 124(5): 1020-32.

Davis LJ, Hamlett IC, Reitan RM, 1966. Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem-solving and experiential backgrounds of retardates. *Percept Motor Skills* 22: 499-505.

Deary IJ, Whalley LJ, Lemmon H, Crawford JR, Starr JM, 2000. The stability of individual differences in mental ability from childhood to old age: Follow-up of the 1932 Scottish mental survey. *Intelligence*, 28: 49-55.

DeGeus EJC, 2002. Introducing genetic psychophysiology. *Biological Psychology* 61: 1-10.

DeLeon J, Susce MT, Pan RM, Koch WH, Wedlund PJ, 2005. Polymorphic variations in GSTM1, GSTT1, PgP, CYP2D6, CYP3A5, and dopamine D2 and D3 receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 25(5): 448-56.

Denton MD, Chertow GM, Brady HR, 1996. „Renal-dose“ dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 50 (1): 4-14.

DeQuervain DJ, Henke K, Aerni A, Coluccia D, Wollmer MA, Hock C, Nitsch RM, Papassotiropoulos A, 2003. A functional genetic variation of the 5-HT_{2a} receptor affects in human memory. *Nat Neurosci* 6 (11): 1141-1142.

Literaturverzeichnis

Derrfuß J, Krämer S, Kugele O, Kugler R, 2000. Transmittersysteme und ihre Bedeutung für unser Verhalten. In: Pritzel M. Dopamin und seine Bedeutung für unser Verhalten. Hamburg: Kovac.

DiBella D, Catalano M, Strukel A, Nobile M, Novelli E, Smeraldi E, 1994. Distribution of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor in an Italian psychotic population. *Psychiatr Genet* 4(1): 39-42.

Dohlman HG, Thorner J, Caron MG, et al., 1991. Model systems for the study of seven transmembrane segment receptors. *Annual Review of Biochemistry*.

Doppelt JE & Wallace LL, 1955. Standardization of the Wechsler Adult Intelligence Scale for older persons. *J Abnorm Soc Psychol* 51: 312-330.

Dubertret C, Gorwood P, Ades J, Feingold J, Schwartz JC, Sokoloff P, 1998. Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia: ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians, *Am. J. Med. Genet.* 81: 318–322.

Dudel J, 2006. In: Schmidt F, Schaible HG, 2006. *Neuro-und Sinnesphysiologie*. 5. Auflage. Springerverlag.

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

Duval F, Crocq MA, Mayerova A, Sokoloff P, Natt E, Lannfelt L, Mokrani MC, Bailey P, Schwartz C, Macher JP, 1994. Dopamine D3 Receptor Polymorphism and Response to Apomorphine challenge. *Biol Psychiatry*, 35: 615-747.

Edvinsson L & Krause DN, 2002. *Cerebral blood flow and metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Literaturverzeichnis

Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR, 2001. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (12): 6917-6922.

Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR, Mattay VS, Bertolino A, Hyde TM, Shannon-Weickert C, Akil M, Crook J, Vakkalanka RK, Balkissoon R, Gibbs RA, Kleinmann JE, Weinberger DR, 2004. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 (34): 12604-12609.

Egan V, Chiswick A, Santosh C, Naidu K, Rimmington JE & Best JJK, 1994. Size isn't everything: A study of brain volume, intelligence and auditory-evoked potentials. *Personality and Individual Differences* 17: 357-367.

Eisdorfer C & Wilkie F, 1973. Interlectual changes with advancing age. In: Jarvik LF, Eisdorfer C, Blum JE (Hg.): *Interlectual functioning in adults*. New York: 21-29.

Evans DM, Gillespie NA, Martin NG, 2002. Biometrical genetics. *Biological Psychology* 61: 33-51.

Eysenck HJ, 1986. Toward a new model of intelligence. *Personality and Individual Differences* 7: 731-736.

Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A, Spencer TJ, Wilens TE, Frazier J, Cleves M, Sakai J, 1999. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* 156(5): 768-70.

Farlow MR, He Y, Tekin S, Xu J, Lane R, Charles HC, 2004. Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology* 63: 1898-1901.

Literaturverzeichnis

Finkel D & Pedersen NL, 2000. Contribution of age, genes, and environment to the relationship between perceptual speed and cognitive ability. *Psychology and Aging* 5: 56-64.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M und Williams JBW, 1997. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I and II Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, 1975. Mini-Mental-State-Examination: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research* 12: 189-198.

Frangou S, Chitins X, Williams SC, 2004. Mapping IQ and gray matter density in healthy young people. *Neuroimage* 23: 800-805.

Fry AF & Hale S, 1996. Processing speed, working memory, and fluid intelligence: Evidence for a developmental cascade. *Psychological Science* 7: 237-241.

Funke J, Vaterrodt-Plünnecke B, 2004, 2. Aufl. *Was ist Intelligenz?* Verlag C.H. Beck.

Furth HG & Milgram NA, 1965. Verbal factors in performance on WISC similarities. *J Clin Psychol* 21: 424-427.

Galton F, 1883. *Inquiries into human faculty and its development*. London: Macmillan, Everyman's Library.

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

Gelernter J, Kennedy JL, VanTol HH, Civelli O, Kidd KK, 1992. The D4 dopamine receptor (DRD4) maps to distal 11p close to HRAS. *Genomics* 13: 208.

Literaturverzeichnis

Gingrich JA, Caron MG, 1993. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci* 16: 299-321.

Goldberg LI, Volkman PH, Kohli JD, 1978. A comparison of the vascular dopamine receptors with other dopamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 18: 57-59.

Goldberg TE & Weinberger DR, 2004. Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences* 8: 325-335.

Gottfredson LS, 1997. Why g matters: The complexity of everyday life. *Intelligence* 24: 79-132.

Gould SJ, 1981. *The mismeasure of man*. New York: Norton.

Grandy DK, Marchionni MA, Makam H, Stofko RE, Alfano M, Frothingham L, Fischer JB, Burke-Howie KJ, Bunzow JR, Server AC, 1989. Cloning of the cDNA and gene for a human D2 receptor. *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 86 (24): 9762-9766.

Grandy DK, Zhou QY, Allen L, Litt R, Magenis RE, Civelli O, Litt M, 1990. A human D1 dopamine receptor gene is located on chromosome 5 at q35.1 and identifies an EcoRI RFLP. *Am J Hum Genet*. 47: 828.

Grant DA & Berg EA, 1948. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-Type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 38: 404-411.

Greenfield PM, 1997. You can't take it with you: Why ability assessments don't cross cultures. *American Psychologist* 52: 1115-1124.

Literaturverzeichnis

Greve KW, Stickle TR, Love JM, Bianchini KJ, Stanford MS, 2005. Latent structure of the Wisconsin Card Sorting Test: a confirmatory factor analytic study. *Archives of Clinical Neuropsychology* 20: 355-364.

Griffon N, Crocq MA, Pilon C, Martres MP, Mayerova A, Uyanik G, Burgert E, Duval F, Macher JP, Javoy-Agid F, Tamminga CA, Schwartz JC, Sokoloff P, 1996. Dopamine D3 receptor gene: organization, transcript variants, and polymorphism associated with schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)* 67: 63-70.

Grigorenko EL, 2000. Heritability and intelligence. In R.J. Sternberg (Ed.), *Handbook of intelligence*. Cambridge, England: Cambridge University Press: 53-91.

Groffmann KJ, 1964. Die Entwicklung der Intelligenzmessung. In: Heiss R (Hrsg.): *Handbuch der Psychologie in 12 Bänden. Band 6. Psychologische Diagnostik*. Göttingen: Hogrefe.

Guilford JP, 1956. The structure of intellect. *Psychological Bulletin* 53: 267-293.

Guilford JP, 1967. *The nature of human intelligence*. New York: McGraw Hill.

Guilford JP & Hoepfner R, 1971. *The Analysis of Intelligence*. McGraw-Hill Book Company.

Guo JF, Yang YK, Chiu NT, Yeh TL, Chen PS, Lee ICH, Chu CL, 2006. The correlation between striatal dopamine D2/D3 receptor availability and verbal intelligence quotient in healthy volunteers. *Psychological Medicine* 36 (4): 547-554.

Gurevich EV, Bordelon Y, Shapiro M, Arnold SE, Gur RE, Joyce JN, 1997. Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* 54: 225-232.

Literaturverzeichnis

Gurevich EV, Joyce JN, 1999. Distribution of dopamine D3 receptor expressing neurons in the human forebrain: comparison with D2 receptor expressing neurons. *Neuropsychopharmacology* 20: 60-80.

Guttmacher AE & Collins FS, 2002. Genomic Medicine- A Primer. *N Engl J Med* 347 (19): 1512-1520.

Haigh CI and Brown DR, 2006. Prion protein reduces both oxidative and non oxidative copper toxicity. *J Neurochem* 98(3): 677-89.

Hall H, Halldin C, Dijkstra D, Wikstrom H, Wise LD, Pugsley TA, Sokoloff P, Pauli S, Farde L, Sedvall G, 1996. Autoradiographic localisation of D3-dopamine receptors in the human brain using the selective D3-dopamine receptor agonist (+)-[3H]PD 128907. *Psychopharmacology* 128: 240–247.

Hardesty A & Lauber H, 1956. Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene (HAWIE). Bern: Huber-Verlag.

Hayashi M, Yamaji Y, Kitajima W, Saruta T, 1990. Aromatic L-amino acid decarboxylase activity along the rat nephron. *Am J Physiol* 258: F28-F33.

Heaton SK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G, 1993. Wisconsin Card Sorting Test manual: revised and expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Hegerl U, Juckel G, Muller-Schubert A, Pietzcker A, Gaebel W, 1995. Schizophrenics with small P300: a subgroup with a neurodevelopmental disturbance and a high risk for tardive dyskinesia? *Acta Psychiatr Scand* 91: 120–125.

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

Literaturverzeichnis

Hoffmann BB, Lefkowitz RJ, 1996. Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG et al (Hrsg.) The pharmacological basis of therapeutics. 9. Aufl. 1996, Pergamon Press, New York Kap. 10: 199-248.

Hofstätter PR, 1957. Psychologie. Frankfurt am Main: Fischer Lexikon.

Holling H, Preckel F, Vock M, 2004. Intelligenzdiagnostik. Göttingen: Hogrefe.

Illert M, 2006. Motorische Systeme. In Schmidt: Neuro- und Sinnesphysiologie. Berlin, Springer Verlag: 134-138.

Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG, 2001. Replication validity of genetic association studies. Nat Genet 29: 306-309.

Jackson DM, Westlind-Danielsson A, 1994. Dopamine receptors: Molecular biology, biochemistry and behavioral aspects. Pharmacol Ther 64: 291-369.

Jäger AO, 1967. Dimensionen der Intelligenz. Göttingen: Hogrefe.

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

Jankovich J, Palcios JM, Camps M, Cortes R, Charuchinda C, 1993. In Jankovich J, Tolosa E.: Parkinson's Disease and Movement Disorders. Baltimore, Urban & Schwarzenberg: 27-36.

Jensen AR, 1994. Psychometric g related to differences in head size. Personality and Individual Differences, 17: 597-606.

Literaturverzeichnis

Jonsson EG, Flyckt L, Burgert E, Crocq MA, Forslund K, Mattila-Evenden M, et al, 2003. Dopamine D3 receptor gene Ser9Gly variant and schizophrenia: association study and meta-analysis. *Psychiatr Genet* 13: 1-12.

Joyce JN, 2001. D2 but not D3 receptors are elevated after 9 or 11 months chronic haloperidol treatment: influence of withdrawal period. *Synapse* 40: 137–144.

Kamin LJ & Goldberger PA, 2002. Twin studies in behavioral research: A skeptical view. *Theoretical Population Biology* 61 (1): 83-95.

Kassebaum NL, 1994. Head Start: Only the best for America`s children. *American Psychologist*, 49: 1123-1126.

Kaufman AS & Lichtenberger EO, 1999. *Essentials of WAIS-III assessment*. New York: John Wiley & Sons.

Kebabian JW, Calne DB, 1979. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277: 93-96.

Kirsch V, Karch S, Jäger L, Leicht G, Stammel A, Lutz J, Hegerl U, Pogarell O, Reiser M, Juckel G, Mulert C, 2007. Einfluss von Alter und Reaktionszeit auf P300-Potentiale und BOLD-Korrelate: Simultane Messung mit 61-Kanal-EEG und fMRT. *Klinische Neurophysiologie* 38(1): DOI: 10.1055/s-2997-976368.

Klages JD, Fisk JD, Rockwood K, 2003. APOE genotype, memory test performance and risk for Alzheimer`s disease in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15 (1): 1-5.

Klinke R, 2001. Erregungsübertragung in Zellverbänden. Kap 5: 77. In: Klinke R und Silbernagel S. *Lehrbuch der Physiologie*. 2001. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. New York.

Köhler T, 2001. *Biopsychologie-Ein Lehrbuch*. Stuttgart: Kohlhammer.

Literaturverzeichnis

Krebs MO, Sautel F, Bourdel MC, Sokoloff P, Schwartz JC, Olie JP et al, 1998. Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 3: 337-341.

Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM, 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6: 243-250.

Lander ES, Linton LM, Birren B et al., 2001. The International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921.

Landwehrmeyer B, Mengod G, Palacios JM, 1993. Dopamine D3 receptor mRNA and binding sites in human brain. *Brain Res Mol Brain Res* 18: 187-192.

Lannfelt L, Sokoloff P, Martres MP, Pilon C, Giros B, Jönsson E, Sedvall G, Schwartz JC, 1992. Amino acid substitution in the Dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. *Psychiatric Genetic*. 2: 249-256.

Laszlovszky I, Kiss B, Gyertyan I, Pasztor Meszaros G, Seneca N, Schmidt E, Nemethy ZS, Bugovics GY, Saghy K, Laszy J, Kapas M, Nemeth GY, Szombathelyi ZS, 2008. RGH-188, a d3/d2 dopamine receptor antagonist/partial agonist atypical antipsychotic candidate. *European Psychiatry* 23 (2): 163.

LeConiat M, Sokoloff P, Hillion J, Martres MP, Giros B, Pilon C, Schwartz JC, Berger R, 1991. Chromosomal localization of the human D3 dopamine receptor gene. *Human Genetics* 87 (5): 618-620.

Lennon RT, 1985. Group tests of intelligence. In B.B. Wolman (Ed.), *Handbook of intelligence*. New York: Wiley: 825-847.

Literaturverzeichnis

Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R, et al., 2002. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 27: 105-119.

Liao DL, Yeh YC, Chen HM, Chen H, Hong CJ, Tsai SJ, 2001. Association between the Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 44(2): 95-98.

Linn MC & Petersen AC, 1985. Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: A meta-analysis. *Child Development* 56: 1479-1498.

Lippert H, 2006. *Anatomie*, 7. Auflage. Urban & Fischer, München, Jena.

Löffler G, Kellerer M, Häring HU, 2003. Endokrine Funktionen III: Die schnelle Stoffwechselregulation. In: Löffler G, Pedrides PE (Hrsg.). *Biochemie und Pathobiochemie*. 7. Auflage 2003, Springer, Berlin, Kap. 29: 853-855.

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

Loehlin JC, 2000. Group differences in intelligence. In R.J. Sternberg (Ed), *Handbook of intelligence*. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press: 176-193.

Lorenzo CV, Baca-Garcia E, Hernandez MD, Martin CB, Perez-Rodriguez MM, Saiz-Gonzalez MD, Fernandez P, Gutierrez FJ, Saiz-Ruiz J, Piqueras JF, DeRivera JL, DeLeon J, 2007. No Association Between the Ser9Gly Polymorphism of the Dopamine D3 Receptor Gene and Schizophrenia in a Spanish Sample. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 144B: 344-346.

Literaturverzeichnis

Luciano M, Smith GA, Wright MJ, Geffen GM, Geffen LB & Martin NM, 2001. On the heritability of inspection time and its covariance with IQ: A twin study. *Intelligence* 29: 443-457.

Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, 2003. *Pharmakologie und Toxikologie*. 15. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York.

Lumme V, Aalto S, Ilonen T, Nagren K, Hietala J, 2007. Dopamine D2/D3 receptor binding in the anterior cingulate cortex and executive functioning. *Psychiatry Res.* 156 (1): 69-74.

Malhotra AK, Goldman D, Buchanan RW, Rooney W, Clifton A, Kosmidis MH, Breier A, Pickar D, 1998. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: A haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol Psychiatry* 3: 72-75.

Mansour A, Watson SJ, 2004. Dopamine Receptor Expression in the Central Nervous System. In: *The American College of Neuropsychopharmacology, editor. Psychopharmacology - The Fourth Generation of Progress. Part I – Preclinical Section. Amines.*

Mash DC, Staley JK, 1999. D3 dopamine and kappa opioid receptor alterations in human brain of cocaine-overdose victims. *Ann NY Acad Sci* 877: 507–522.

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

Mayer JD, Caruso DR, Salovey P, 1999. Emotional intelligence meets traditional standards for an intelligence. *Intelligence* 27: 267-298.

Literaturverzeichnis

Mayer JD, Salovey P, 1997. What is emotional intelligence? In P. Salovey & D. Sluyter (Eds.), *Emotional development and emotional intelligence: Educational implications* (3-31). New York: Basic Books.

Mayer JD, Salovey P, Caruso D, 2002. *MSCEIT Item Booklet Version 2.0* Toronto, ON: Multi-Health Systems.

McAllister G, Knowles MR, Ward-Booth SM, Sinclair HA, Patel S, Marwood R, Emms F, Smith A, Seabrook GR, Freedman SB, 1995. Functional coupling of human D2, D3 and D4 dopamine receptors in HEK293 cells. *J Receptor Signal Transduction Res* 15: 267-281.

McClearn GE, Johansson B, Berg S, Pedersen NL, Ahern F, Petrill S, Plomin R, 1997. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276: 1560-1563.

McGue M & Bouchard TJ, 1989. Genetic and environmental determinants of information processing and special mental abilities: A twin analysis. In R.J. Sternberg (Ed.), *Advances in psychology of human intelligence*. Hillsdale, NJ: Erlbaum 5: 7-45.

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

Meador-Woodruff JH, Little KY, Damask SP, Watson SJ, 1995. Effects of cocaine on D3 and D4 receptor expression in the human striatum. *Biol Psychiatry* 38: 263-266.

Merz F, 1979. *Geschlechterunterschiede und ihre Entwicklung: Ergebnisse und Theorien der Psychologie*. Göttingen: Verlag für Psychologie.

Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG, 1998. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiological Reviews* 78 (1): 189-225.

Literaturverzeichnis

Mittenecker E, 1960. Die quantitative Analyse der Persönlichkeit, in: Hdb. d. Psychol., Bd. 4, Göttingen.

Moises HW, Frieboes RM, Spelzhaus P, Yang L, Kohnke M, Herden-Kirchhoff O, Vetter P, Neppert J, Gottesman II, 2001. No association between dopamine D2 receptor gene (DRD2) and human intelligence. *Journal of Neural Transmission* 108: 115–121.

Mozley LH, Gur RC, Mozley PD, Gur RE, 2001. Striatal dopamine transporters and cognitive functioning in healthy men and women. *American Journal of Psychiatry* 158: 1492-1499.

Mühlhardt C, 2003. Der Experimentator. In eds: Molekularbiologie/Genomics / Cornel Mühlhardt. Heidelberg u.a., Spektrum Akad. Verlag.

Mulert C, Juckel G, Giegling I, Pogarell O, Leicht G, Karch S, Mavrogiorgou P, Möller HJ, Hegerl U, Rujescu D, 2006. A Ser9Gly Polymorphism in the Dopamine D3 Receptor Gene (DRD3) and Event-Related P300 Potentials. *Neuropsychopharmacology*: 1–10.

Mullis KB, 1990. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Sci. Am.* 262 (4): 56-65.

Murstein BI & Leipold WD, 1961. The role of learning and motor abilities in the Wechsler-Bellevue Digit-Symbol subtest. *Educ Psychol Measure* 21: 103-112.

Myers DG, 2005. *Psychologie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Neisser U, Boodoo G, Bouchard TJ Jr, Boykin AW, Brody N, Cesi SJ, Halpern DF, Loehlin JC, Perloff R, Sternberg RJ & Urbina S, 1996. Intelligence: Knowns and unknowns. *American Psychologist* 51: 77-101.

Literaturverzeichnis

Newman DL, Tellegen A, Bouchard TJ, 1998. Individual differences in adult ego development: Sources of influence in twins reared apart. *J Pers Social Psychol* 74: 985-995.

Nieoullon A, 2002. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology* 67: 53-83.

Nimgaonkar VL, Sanders AR, Ganguli R, Zhang XR, Brar J, Hogge W, Fann WE, Patel PI, Chakravarti A, 1996. Association study of schizophrenia and the dopamine D3 receptor gene locus in two independent samples. *Am J Med Genet* 67 (6): 505-514.

Nisbett RE, 1998. Race, genetics and IQ. In Jencks C & Phillips M (Eds.). *The black-white test score gap*. Washington, DC: Brookings Institution Press: 86-102.

Noble EP, 2003. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *American Journal of Medical Genetics* 116B: 103-125.

Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K, 1999. *Pharmakologie und Toxikologie*, Springer Verlag Berlin. Funktionen als Neurotransmitter: 133 ff.

Ogbu J, 1987. *Minority education over caste: The American system in cross-cultural perspective*. New York: Academic Press.

Olichney JM, Iragui VJ, Kutas M, Nowacki R, Morris S, Jeste DV, et al., 1998. Relationship between auditory P300 amplitude and age of onset of schizophrenia in older patients. *Psychiatry Res* 79: 241–254.

Parsian A, Chakraverty S, Todd RD, 1995. Possible association between the dopamine D3 receptor gene and bipolar affective disorder. *Am. J. Med. Genet.* 60: 234.

Literaturverzeichnis

Pedersen NL, McClearn GE, Plomin R, Nesselroade JR, Berg S, Defaire U, 1991. The Swedish Adoption Twin Study of Aging: an update. *Acta Genet Med Gemellol* 40 (1): 7-20.

Pedersen NL, Plomin R, Nesselroade JR, McClearn GE, 1992. A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of life span. *Psychological Science* 3: 346-353.

Pedrides PE, Becker CM, 2003. Gehirn und Nervengewebe: Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin. In: Löffler G, Pedrides PE (Hrsg.). *Biochemie und Pathobiochemie*. 7. Auflage 2003, Springer, Berlin, Kap. 34: 1069-1070.

Petronis A, VanTol HH, Lichter JB, Livak KJ, Kennedy JL, 1993. The D4 dopamine receptor gene maps on 11p proximal to HRAS. *Genomics* 18: 161.

Piccardi MP, Severino G, Bocchetta A, Palmas MA, Ruiu S, 1997. No evidence of association between dopamine D3 receptor gene and bipolar affective disorder. *Am. J. Med. Genet.* 74: 137.

Plomin R, DeFries JC, Graig IW and McGuffin P, 2003. *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. American Psychological Association, Washington, D.C.

Plomin R, De Fries JC, McClearn GE, 1999. *Gene, Umwelt und Verhalten*. Bern: Hans Huber.

Plomin R, DeFries JC, McClearn GE & McGuffin P, 2001. *Behavioral genetics* (4th ed.). New York: Worth.

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

Literaturverzeichnis

Plomin R, Owen MJ & McGuffin P, 1994a. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 264: 1733-1739.

Plomin R, Pedersen NL, Lichtenstein P & McClearn GE, 1994b. Variability and stability in cognitive abilities are largely genetic later in life. *Behavior Genetics* 24: 207-215.

Plomin R & Petrill SA, 1997. Genetics and intelligence: What's new? *Intelligence* 24: 53-77.

Plomin R, Turic DM, Hill L, Turic DE, Stephens M, Williams J, Owen MJ, O'Donovan MC, 2004. A functional polymorphism in the succinate-semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase 5 family member A1) gene is associated with cognitive ability. *Mol Psychiatry* 9 (6): 582-586.

Poeck K & Hacke W, 1998. *Neurologie Berlin*, Springer Verlag: 513-530.

Poldrack RA, Prabhakaran V, Seger CA, Gabrieli JD, 1999. Striatal activation during acquisition of a cognitive skill. *Neuropsychology* 13(4): 564-74.

Posthuma D, DeGeus EJC, Boomsma DI, 2001a. Perceptual speed and IQ are associated through common genetic factors. *Behavior Genetics*, 31(6): 593-602.

Posthuma D, DeGeus EJC, Boomsma DI, 2002. Genetic Contributions to Anatomical, Behavioral and Neurophysiological Indices of Cognition. In *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era* ed. Plomin R, DeFries JC, Craig IW, McGuffin P. American Psychological Association, Washington D.C.

Posthuma D, DeGeus EJC, Neale MC, Hulshoff Pol HE, Barré WFC, Kahn RS, et al., 2000. Multivariate genetic analysis of brain structure in an extended twin design. *Behavior Genetics* 30: 311-319.

Literaturverzeichnis

Posthuma D, Luciano M, DeGeus EJC, Wright MJ, Slagboom PE, Montgomery GW, Boomsma DI and Martin NG, 2005. A Genomewide Scan for Intelligence Identifies Quantitative Trait Loci on 2q and 6p. *Am J Hum Genet* 77: 318-326.

Posthuma D, Neale MC, Boomsma DI, DeGeus EJC, 2001b. Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency and IQ and their interrelation. *Behavior Genetics* 31: 567-579.

Potenza MN, Graminski GF, Schmauss C, Lerner MR, 1994. Functional expression and characterization of human D2 and D3 receptors. *J Neurosci* 14: 1463-1476.

Previc FH, 1999. Dopamine and the origins of human intelligence. *Brain and Cognition* 41: 299-350.

Pschyrembel, 2004. *Klinisches Wörterbuch*. Berlin, New York: Walter de Gruyter.

Quiagen (ed.), 2001. *DNA Blood Midi Kit and DNA Blood Maxi Kit Handbook*.

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

Ravizza SM & Ivry RB, 2001. Comparison of the basal ganglia and cerebellum in shifting attention. *Journal of Cognitive Neuroscience* 13 (3): 285-97.

Raz N, Torres IJ, Spencer WD, Millman D, Baertschi JC, Sarpel G, 1993. Neuroanatomical correlates of age-sensitive and age-invariant cognitive-abilities: An *in vivo* MRI investigation. *Intelligence* 17: 407-422.

Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB, 1996. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain* 119: 1763-1774.

Literaturverzeichnis

Reynolds CA, Jansson M, Gatz M, Pedersen NI, 2006. Longitudinal change in memory performance associated with HTR2A polymorphism. *Neurobiol Aging* 27 (1): 150-154.

Rice JP, Reich T, Bucholz KK, Neuman RJ, Fishman R, Rochberg N, Hesselbrock VM, Nurnberger JI Jr, Schuckit MA and Begleiter H, 1995. Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp. Res.* 19 (4): 1018-1023.

Ricken G, Fritz A, Schuck KD, Preuß U, 2007. Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter-III-Übersetzung und Adaptation der WPPSI-III von David Wechsler. Hans-Huber Verlag, Göttingen.

Rietschel M, Krauss H, Müller DJ, Schulze TG, Knapp M, Marwinski K, Maroldt AO, Paus S, Grünhage F, Propping WM, Held T, Nöthen MM, 2000. Dopamine D3 receptor variant and tardive dyskinesia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250: 31-35.

Rietschel M, Nothen MM, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC, Lanczik M, Fritze J, Cichon S, Fimmers R, Korner J et al., 1993. A serine to glycine substitution at position 9 in the extracellular N-terminal part of the dopamine D3 receptor protein: no role in the genetic predisposition to bipolar affective disorder. *Psychiatry Res.* 46: 253.

Rietschel M, Nothen MM, Albus M, Maier W, Minges J, Bondy B, Korner J, Hemmer S, Fimmers R, Moller HJ, Wildenauer D, Propping P, 1996. Dopamine D3 receptor Gly9/Ser9 polymorphism and schizophrenia: No increased frequency of homozygosity in German familial cases. *Schizophr Res* 20: 181–186.

Rijsdijk FV, Vernon PA & Boomsma DI, 1998. The genetic basis of the relation between speed-of-information-processing and IQ. *Behavioral Brain Research* 95: 77-84.

Literaturverzeichnis

Robinson SW, Caron MG, 1996. Chimeric D2/D3 dopamine receptors efficiently inhibit adenylyl cyclase in HEK 293 cells. *J Neurochem* 67: 212-219.

Rohracher H, 1965. Einführung in die Psychologie (9.Aufl.) Wien: Urban & Schwarzenberg.

Roth M, Thym E, Montjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, Goddard R, 1986. CAMDEX. A standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Brit J Psychiatry* 149: 698-709.

Rothschild LG, Badner J, Cravchik A, Gershon ES, Gejman PV, 1996. No association detected between a D-3 receptor gene-expressed variant and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* 67 (2): 232-234.

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

Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Hauser J, 2001. Dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphism is associated with the intensity of eye movement disturbances in schizophrenic patients and healthy subjects. *Mol Psychiatry* 6(6): 718-24.

Sabate O, Campion D, d'Àmato T, Martres MP, Sokoloff P, Giros B, et al., 1994. Failure to find evidence for linkage or association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151: 107-111.

Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N, 1985. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 230 (4732): 1350-1354.

Literaturverzeichnis

Sambook J FEMT, 1989. Analysis and cloning of eukaryotic genomic DNA. Molecular cloning. A laboratory manual. Vol.2.2 ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al., 1993. Association of apolipoprotein E allele e4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology 43: 1467-1472.

Schaie KW, 1994. The life course of adult intellectual abilities. American Psychologist 9: 304-313.

Schaie KW & Geiwitz J, 1982. Adult development and aging. Boston: Little Brown.

Schwartz RKW, 1997. Zur Neurochemie des Verhaltens: Dopamin und Motivation. Psychologische Rundschau 48: 211-223.

Schwartz JC, Levesque D, Martres MP, Sokoloff P, 1993. Dopamine D3 receptor: basic and clinical aspects. Clin Neuropharmacol. 16: 295-314.

Seeman P & VanTol HH, 1994. Dopamine receptor pharmacology. Trends Pharmacol Sci. 15(7): 264-70.

Segman R, Neeman T, Heresco-Levy U, Finkel B, Karagichev L, Schlafman M, et al., 1999. Genotypic association between the dopamine D3 receptor and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. Mol Psychiatry 4: 247-253.

Serpell R, 2000. Intelligence and culture. In R.J. Sternberg (Ed.) Handbook of intelligence. Cambridge, U.K, Cambridge University Press: 549-577.

Shaikh S, Ball D, Craddock N, Castle D, Hunt N, Mant R, Owen M, Collier D, Gill M, 1993. The dopamine D3 receptor gene: no association with bipolar affective disorder. J. Med. Genet. 30: 308.

Literaturverzeichnis

Shaikh S, Collier D, Sham P, Ball D, Aitchison K, Vallada H, Smith I, Gill M, Kerwin R, 1996. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum. Genet.* 97: 714–719.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC, 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) : the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 20: 22–33.

Sherrington R, Mankoo B, Attwood J, Kalsi G, Curtis D, Buetow K, Povey S, Gurling H, 1993. Cloning of the human dopamine D5 receptor gene and identification of a highly polymorphic microsatellite for the DRD5 locus that shows tight linkage to the chromosome 4p reference marker RAF1P1. *Genomics* 18: 423.

Sokoloff P, Andrieux M, Besancon R, Pilon C, Martres MP, Giros B, Schwartz JC, 1992a. Pharmacology of human dopamine D3 receptor expressed in a mammalian cell line: comparison with D2 receptor. *Eur J Pharmacol* 225: 331-7.

Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Andrieux M, Besancon R, Pilon C, Bouthenet ML, Souil E, Schwartz JC, 1992b. Localization and function of the D3 dopamine receptor. *Arzneimittelforschung* 42: 224-30.

Sokoloff P, Giros B, Martes MP, Bouthenet ML, Schwartz JC, 1990. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 347: 146-151.

Sokoloff P & Schwartz J-C, 1995. Novel dopamine receptors half a decade later. *TiPS* 16: 270-275.

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

Literaturverzeichnis

Spearman C, 1927. The abilities of man. London 1927.

Staley JK & Mash DC, 1996. Adaptive increase in D3 dopamine receptors in the brain reward circuits of human cocaine fatalities. *J Neurosci* 16: 6100–6106.

Starr JM, Deary IJ, Lemmon H, Whalley LJ, 2000. Mental ability age 11 years and health status age 77 years. *Age and Ageing* 29: 523-528.

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

Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG, 1997. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 2: 139-145.

Stefanis NC, VanOs J, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Hantoumi I, Stefanis CN, 2004. Variation in catechol-O-methyltransferase val¹⁵⁸ met genotype associated with schizotypy but not cognition: A population study in 543 young men. *Biol Psychiat* 56: 510-515.

Stern E & Guthke J, 2001. Perspektiven der Intelligenzforschung. Lengerich: Pabst.

Stern W, 1912. Die psychologischen Methoden der Intelligenzprüfung und deren Anwendung an Schulkindern. Leipzig: Barth.

Sternberg RJ, 1985. Beyond IQ: A triarchic theory of human intelligence. New York: Cambridge University Press.

Sternberg RJ, 1986. Intelligence applied. San Diego: Harcourt Brace Jovanovich.

Sternberg RJ, 1988. A triarchic mind: A new theory of human intelligence. New York: Viking.

Literaturverzeichnis

Sternberg RJ & Berg CA, 1986. Quantitative integration: Definitions of intelligence: A comparison of the 1921 and 1986 symposia. In R.J. Sternberg & D.K. Detterman (Eds.) What is intelligence? Contemporary viewpoints on its nature and definition. Norwood, New Jersey: Ablex: 155-162.

Sternberg RJ, Conway B, Bernstein M, Ketron JC, 1981. Peoples Conceptualisations of Intelligence. *Journal of Personality and Social Psychology* 41: 37-55.

Sternberg RJ & Powell JS, 1982. Theories of intelligence. In Sternberg, R.J. (Hrsg.), *Handbook of human intelligence*. Cambridge (UK): Cambridge University Press.

Storfer M, 1999. Myopia, intelligence, and the expanding human neocortex: Behavioral influences and evolutionary implications. *International Journal of Neuroscience* 98: 153-276.

Strachan T & Read AP, 1996. *Molekulare Humangenetik*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akad. Verlag.

Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, et al, 1991. Cloning of the gene for a human dopamine receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature* 350: 614-619.

Sunahara RK, Niznik HB, Weiner DM, et al., 1990. Human dopamine D1 receptor encoded by an intronless gene on chromosome 5. *Nature* 347: 80-83.

Sunahara RK, Seeman P, Van Tol HH, Niznik HB, 1993. Dopamine receptors and antipsychotic drug response. *Br J Psychiatry Suppl.* 22: 31-8.

Suzuki M, Hurd YL, Sokoloff P, Schwartz JC, Sedvall G, 1998. D3 dopamine receptor mRNA is widely expressed in human brain. *Brain Res* 779: 58-74.

Suzuki LA & Valencia RR, 1997. Race-ethnicity and measured intelligence: Educational implications. *American Psychologist* 52: 1103-1114.

Literaturverzeichnis

Takehita S & Ogura C, 1994. Effect of the dopamine D2 antagonist sulpiride on event-related potentials and its relation to the law of initial value. *Int J Psychophysiol* 16: 99–106.

Tenhunen J, Salminen M, Lundstrom K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I, 1994. Genomic organization of human catechol-O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *EurJbiochem* 223: 1049-1059.

Terman LM, 1916. *The measurment of intelligence*. Boston: Houghton Mifflin.

Terman LM & Merrill MA, 1937. *Measuring intelligence*. Boston: Houghton Mifflin.

Terman LM & Merrill MA, 1960. *The Stanford-Binet intelligence scale*. Boston: Houghton Mifflin.

Terman LM & Merrill MA, 1972. *Stanford-Binet intelligence scale-manual for the third revision, Form L-M*. Boston: Houghton Mifflin.

Tewes U, 1991. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-Revision 1991 (HAWIE-R)*. Göttingen: Hofgreffe.

Tewes U, 1994. *Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991; Handbuch und Testanweisung*. 2nd ed ed. 1994, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.

Tewes U, Rossmann P & Schallberger U, 1999. *Hamburg-Wechlser-Intelligenztest für Kinder III (HAWIK-III)*. Göttingen: Hofgreffe.

Thurstone LL, 1931. Multiple factor analysis. *Psychological Review* 38: 406-427.

Thurstone LL, 1938. *Primary mental abilities*. Chicago: University of Chicago Press.

Literaturverzeichnis

Tibieri M, Jarvie KR, Silvia C, et al, 1991. Cloning molecular characterization and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: Differential expression pattern in rat brain compared with the D1a receptor. *Proceedings of the National Academy of Science* 88: 7491-7495.

Toga AW & Thompson PM, 2005. Genetics of brain structure and intelligence. *Annu Rev Neurosci* 28: 1-23.

Trepel M, 1999. *Neuroanatomie- Struktur und Funktion*. 2. überarbeitete Auflage. Urban und Fischer. München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm.

Triandis HC, 1990. Cross-cultural studies of individualism and collectivism. In J. Berman (Ed.), *Nebraska Symposium on Motivation*, 1989. Lincoln: University of Nebraska Press: 41-133.

Undheim JO & Horn JL, 1977. Critical evaluation of Guilford's Structure-of-Intelligence-Theory. *Intelligence* 1: 65-81.

Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan HC et al., 1991. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 350: 610-614.

Van Tol HHM, Caren MW, Guan HC et al., 1992. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 358: 149-152.

Van Valen L, 1974. Brain size and intelligence in man. *American Journal of Physical Anthropology* 40: 417-423.

Venter JC, Adams MD, Myers EW et al., 2001. The sequence of the human genome. *Science* 291: 1304-1351.

Literaturverzeichnis

Vernon PA, 1987. Speed of information-processing and intelligence. Norwood, NJ: Ablex.

Vernon PA, 1989. The heritability of measures of speed of information processing. *Personality and Individual Differences* 10: 573-576.

Vink JM & Boomsma DI, 2002. Gene finding strategies. *Biological Psychology* 61: 53-71.

Volkow ND, Gur RC, Wang GJ, Fowler JS, Moberg PJ, Ding YS, Hitzemann R, Smith G, Logan J, 1998. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *American Journal of Psychiatry* 155: 344-349.

Webster RA, 2001. Neurotransmitters, drugs and brain function, John Wiley & Sons Ltd. : 137-351.

Wechsler D, 1939. *The Measurement of Adult Intelligence*. The Williams & Wilkins Company, Baltimore.

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

Wechsler D, 1974. *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised*. New York. The Psychological Corporation.

Wechsler D, 1986. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Manual*. The Psychological Corporation: London.

Wechsler D, 1989. *WPPSI-R manual*. New York: The Psychological Corporation.

Wechsler D, 1991. *WISC-III manual*. New York: The Psychological Corporation.

Literaturverzeichnis

Wechsler D, 1997. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio: Psychological Corporation.

Weinshank RL, Adham N, Macchi M, et al., 1991. Molecular cloning and characterization of a high affinity dopamine receptor and its pseudogenes. *Journal of Biological Chemistry* 266: 22427-22435.

Wenzl A, 1957. Theorie der Begabung. Entwurf einer Intelligenzkunde. Heidelberg.

Wewetzer KH, 1964. Intelligenzdiagnostik, Intelligenzmessung und Faktorenanalyse, die diagnostische Erfassung der Befähigung. In: Aktuelle Fragen Psychiatr Neuro. Vol.1, Basel/New York.

Whalley L, Starr JM, Athawes R, Hunter D, Pattie A, Deary IJ, 2000. Childhood mental ability and dementia. *Anurology* 55: 1455-1459.

Wickett JC, Vernon PA & Lee DH, 2000. Relationships between factors of intelligence and brain volume. *Personality and Individual Differences* 29: 1095-1122.

Willerman L, Schultz R, Rutledge JN & Bigler ED, 1991. In vivo brain size and intelligence. *Intelligence* 15: 223-228.

Willerman L, Schultz R, Rutledge JN & Bigler EO, 1992. Hemisphere size asymmetry predicts relative verbal and nonverbal intelligence differently in the sexes: An MRI study of structure-function relations. *Intelligence* 16 (3-4): 315-328.

Williams J, Spurlock G, Holmans P, Mant R, Murphy K, Jones L, Cardno A, Asherson P, Blackwood D, Muir W, Meszaros K, Aschauer H, Mallet J, Laurent C, Pekkarinen P, Seppala J, Stefanis C, Papadimitriou G, Macciardi F, Verga M, Pato C, Azevedo H, Croq M, Gurling H, Owen M, et al., 1998. A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 3: 141–149.

Literaturverzeichnis

Willis GL, Armstrong SM, 1998. Orphan neurones and amin excess: The functional neuropathology of Parkinsonism and neuropsychiatric disease. *Brain Res Rev* 27 (3): 177-242.

Wilson RS, Schneider JA, Barnes LL, Beckett LA, Aggarwal NT, Cochran EJ, Berry-Kravis E, et al., 2002. The apolipoprotein E epsilon-4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. *Arch Neurol* 59: 1154-1160.

Wittchen HU, Saß H, Zaudig M, 1996. Diagnostisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychiatrie.

Wittchen HU, Zaudig M und Frydrich T, 1997. Strukturiertes Interview für DSM-IV, Achse I und II. Goettingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychiatrie.

Wong AHC, Buckle CE, VanTol HHM, 2000. Polymorphisms in dopamine receptors: what do they tell us? *European Journal of Pharmacology* 410: 183-203.

Woo SI, Kim JW, Rha E, Han SH, Hahn KH, Park CS, et al., 2002. Association of the Ser9Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in Korean schizophrenics. *Psychiatr Clin Neurosci* 56: 469-474.

Woodcock RW, 1990. Theoretical foundations of the WJ-R measures of cognitive ability. *JPsychoeducAssess* 8: 231-258.

Wright MJ, DeGeus EJC, Ando J, Luciano M, Posthuma D, Ono Y, et al., 2001. Genetics of cognition: Outline of a collaborative twin Study. *Twin Research* 4: 48-56.

Yang YK, Chiu NT, Chen CC, Chen M, Yeh TL, Lee IH, 2003. Correlation between fine motor activity and striatal dopamine D2 receptor density in patients with schizophrenia and healthy. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 123: 191-197.

Literaturverzeichnis

Yang YK, Yeh TL, Chiu NT, Lee IH, Chen PS, Lee LC, Jeffries KJ, 2004. Association between cognitive performance and striatal dopamine binding is higher in timing and motor tasks in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 131: 209-216.

Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W, 1990. SIDAM- Strukturiertes Interview für die Diagnose der Demenz vom Alzheimerstyp, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R und ICD 10. Logomed Verlag.

Zhou QY, Li C, Civelli O, 1992. Characterization of gene organization and promoter region of the rat dopamine D1 receptor gene. *J Neurochem* 59: 1875.

Zimbardo PG & Gerrig RJ, 2008. *Psychologie*. München: Pearson Studium.

Zimmerman IL, Woo-Sam JW, Glasser AJ, 1973. *Clinical Interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale*. New York: Grune & Stratton.

Zigler E & Muenchow S, 1992. *Head Start: The inside story of America's most successful educational experiment*. New York: Basic Books.

Zigler E & Styfco SJ, 1994. *Head Start: Criticisms in a constructive context*. *American Psychologist* 49: 127-132.

Zuckerman M, 1990. Some dubious premises in research and theory on racial differences: Scientific, social, and ethical issues. *American Psychologist* 45: 1297-1303.

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Möller danke ich dafür, dass ich diese Promotionsarbeit an der von ihm geleiteten Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität absolvieren durfte.

Herrn Prof. Dr. med. Rujescu möchte ich meinen Dank aussprechen, für die Möglichkeit der Durchführung der vorliegenden Arbeit in seiner Forschungsgruppe an der Ludwig-Maximilians-Universität München unter umsichtiger Auswahl des Themas.

Frau Diplompsychologin Ina Giegling gilt mein besonderer Dank für die Unterstützung bei Fragen der statistischen Auswertung und im Rahmen der Korrekturen sowie Ihre angenehme und zuverlässige Begleitung während des gesamten Dissertationsentstehungsprozesses.

Herzlicher Dank an Frau Dr. biol. Annette Hartmann für Ihre fachlich kompetente Unterstützung und hilfreichen Anregungen sowie Ihre stets freundliche und ruhige Art.

Dank an alle Kollegen des Instituts der Molekularen Neurobiologie, wo ich die Gelegenheit hatte, innerhalb eines kompetenten, kooperativen und netten Teams diese Promotion zu erarbeiten.

Weiterhin möchte ich mich bei den Probanden bedanken, die sich Zeit nahmen an der vorliegenden Studie teilzunehmen und somit unverzichtbarer Teil dieser Studie geworden sind.

Ich danke ich meinen Eltern, welche mich liebevoll, mental und finanziell bei dieser Arbeit und im Studium unterstützt haben. Sie haben mich die Freude an meinem Beruf und am Leben gelehrt.

Danksagung

Ebenso danke ich von Herzen meinen Großeltern für ihre finanzielle Unterstützung während meines Studiums.

Meinem Bruder Philip möchte ich für seine Geduld, bei der Bewältigung technischer Probleme danken.

Meiner Freundin Dr. Maaïke Clausen danke ich für die Stunden, die sie im Rahmen des Korrekturlesens geopfert hat.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meinem Partner Nutan Schramm bedanken, der für die Motivation und die Leichtigkeit gesorgt hat.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:
„Einfluss des genetischen Polymorphismus Ser9Gly im Dopamin-3-Rezeptor-Gen auf
kognitive Phänotypen“ selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.
Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in
Anspruch genommen habe.

München, den 20. Juli 2009

Tanja Kicherer