

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

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

Einfluss genetischer Polymorphismen im 5-HTR6-Gen auf kognitive Phänotypen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Christina Laitenberger

aus
Bonn

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Günter K. Stalla

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

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2010

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	3
<i>1 Zusammenfassung</i>	5
<i>2 Einleitung</i>	7
2.1 Intelligenz und Kognition	7
2.1.1 Intelligenzdefinitionen	7
2.1.2 Intelligenztheorien	8
2.1.3 Quantifizierung der Intelligenz	12
2.2 Genetik kognitiver Fähigkeiten	13
2.2.1 Einflussfaktoren auf Kognition und Intelligenz	13
2.2.2 Adoptions- und Zwillingsstudien	14
2.2.3 Molekulargenetik	16
2.2.3.1 Kopplungsstudien	16
2.2.3.2 Assoziationsstudien	17
2.2.3.3 Genetische Variationen in Neurotransmittersystemen	18
2.3. Das serotonerge System	21
2.3.1 Serotonin	22
2.3.2 Serotonerge Bahnen	23
2.3.3 Serotoninrezeptoren	24
2.3.4 Einfluss von Serotonin auf kognitive Leistungen	28
2.3.5 Einfluss von Serotonin auf Affektregulation und Impulskontrolle	30
2.3.6 Serotonin und psychiatrische Krankheiten	31
2.3.6.1 Demenzen	31
2.3.6.2 Angststörung und Depression	33
2.3.6.3 Schizophrenie	35
2.3.6.4 Alkoholabusus	36
2.3.6.5 Suizidalität	37
2.4 HTR6	39
2.4.1 Pharmakologie	40
2.4.2 Interaktionen mit anderen Neurotransmittern	40
2.4.3 Kognition	41
2.4.4 Psychiatrische Erkrankungen	43
<i>3 Fragestellung</i>	45
<i>4 Material und Methoden</i>	46
4.1 Studiendesign	46
4.1.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung	46
4.1.2 Studienteilnehmer	46
4.2 Klinisches Interview	47
4.2.1 Körperliche Untersuchung	47
4.2.2 Mini-Mental-State-Test (MMST)	47
4.2.3 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)	48
4.2.4 SKID I und II (Structured Clinical Interview for DSM IV)	48
4.2.5 Family History Assessment Module (FHAM)	49
4.2.6 Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE), Revision 1991	49
4.2.6.1 Der Verbalteil	50
4.2.6.2 Der Handlungsteil	52
4.2.6.3 Testauswertung	54
4.3 Laborverfahren	56
4.3.1 DNA-Extraktion	56
4.3.2 Bestimmung der DNA-Konzentration	57
4.3.3 Genotypisierung	59

4.3.3.1 Assaydesign	59
4.3.3.2 Das iPLEX Verfahren	59
4.4 Statistische Auswertung	62
5 Ergebnisse	64
5.1 Analyse des HTR6-Polymorphismus rs2294630	64
5.1.1 Genotyp rs2294630	64
5.1.2 Assoziation des Genotyps rs2294630 zu Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie den einzelnen Subtests des HAWIE-R	65
5.1.3 Allele des Polymorphismus rs2294630	67
5.1.4 Assoziation der Allele A und G zu Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie den einzelnen Subtests des HAWIE-R	67
5.2. Analyse des HTR6-Polymorphismus rs9659997	70
5.2.1 Genotyp rs9659997	70
5.2.2 Assoziation des Genotyps rs9659997 zu Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie den einzelnen Subtests des HAWIE-R	71
5.2.3 Allele des Polymorphismus rs9659997	74
5.2.4 Assoziation der Allele C und T zu Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie den einzelnen Subtests des HAWIE-R	74
6 Diskussion	75
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	75
6.2 Diskussion der Methoden	75
6.3 Diskussion der Ergebnisse	75
6.4 Ausblick	75
7 Abkürzungsverzeichnis	75
8 Literaturverzeichnis	75
9 Danksagung	75
10 Lebenslauf	75

1 Zusammenfassung

Die kognitiven Fähigkeiten eines Individuums stehen sowohl unter dem Einfluss umweltbedingter als auch genetischer Faktoren. Natürlich auftretende genetische Variationen (SNPs: *single nucleotide polymorphisms*) sind an diesem genetischen Einfluss beteiligt.

Der Einfluss des serotonergen Systems an der Ausprägung der kognitiven Leistungsfähigkeit konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden. Aufgrund der Lokalisation in für die Gedächtnisleistung wichtigen Hirnarealen liegt auch eine Beteiligung des 5-HT(5-Hydroxytryptamin)6-Rezeptors an der Kognition nahe. In pharmakologischen Studien mit 5-HT6-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten konnte ein Einfluss auf verschiedene kognitive Bereiche nachgewiesen werden. Auch eine Bedeutung bei der Entstehung verschiedener psychiatrischer Krankheiten einschließlich dementieller Erkrankungen konnte gefunden werden. Das 5-HT6-Rezeptorgen stellt daher ein interessantes Kandidatengen im Rahmen der präfrontalen Kognition dar. Bisher wurde in Assoziationsstudien lediglich der C267T-Polymorphismus des 5-HT6-Rezeptorgens auf einen möglichen Zusammenhang mit der kognitiven Leistung oder auf seine Bedeutung als Risikofaktor für die Entstehung der Alzheimer Demenz untersucht. Die meisten Arbeiten bezüglich des 5-HT6-Rezeptors beruhen auf pharmakologischen Untersuchungen und zeigen eindeutige Assoziationen zwischen dem 5-HT6-Rezeptor und Leistungen in verschiedenen Lern- und Gedächtnisbereichen.

In dieser Arbeit wurden die SNPs rs2294630 und rs9659997 des 5-HT6-Rezeptorgens hinsichtlich einer möglichen Assoziation mit Kognition untersucht. Es wurden 484 neuropsychiatrisch gesunde Probanden aus der Münchener Bevölkerung in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte eine Genotypisierung mittels iPLEX-Verfahren und eine anschließende Analyse im MALDI-TOF-Massenspektrometer. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mit dem HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, Revision) bestimmt.

Es fanden sich weder für den SNP rs2294630 noch für den SNP rs9659997 eine signifikante Assoziation mit den erzielten Rohwerten im HAWIE-R, jedoch einige Trends.

Die untersuchten Polymorphismen scheinen unabhängig voneinander und vom C267T-Polymorphismus zu sein (anhand der Werte für D' und r^2 aus der europäischen HapMap

Population), so dass eine zukünftige Untersuchung von C267T sowie eine stärkere Feinkartierung in unserer Stichprobe vielversprechend erscheinen.

2 Einleitung

2.1 Intelligenz und Kognition

2.1.1 Intelligenzdefinitionen

Eine einheitliche Definition des hypothetischen Konstrukts Intelligenz (von lat.: *intelligentia* „Einsicht, Erkenntnisvermögen“, *intellegere* „einsehen, verstehen“) aufzustellen, scheint bei Betrachtung der zahlreichen verschiedenen Intelligenzdefinitionen nur schwer möglich zu sein. Bestimmte Verhaltensweisen gelten allgemein als ein Ausdruck von hoher oder niedriger Intelligenz. Darüber, welche Verhaltensweisen eher auf mehr und welche eher auf weniger Intelligenz schließen lassen, existieren unterschiedliche Meinungen. Jedoch hat die Tatsache, ob eine Person aufgrund bestimmter Eigenschaften für intelligent gehalten wird oder nicht, eine bedeutende Auswirkung auf die gesellschaftliche Position. „Was Intelligenz auch sein mag, immer trägt deren Ausmaß, das einem Individuum zugeschrieben wird, mit dazu bei, dessen Platz in der hierarchischen Struktur seiner Gruppe zu bedingen“ (Roth et al., 1972).

Binet & Simon (1905) definierten als Intelligenz „die Art der Bewältigung einer aktuellen Situation, ..., gut urteilen, gut verstehen und gut denken“ (Binet & Simon nach Amelang & Bartussek, 1997). Eine ähnliche Definition hat Wechsler vorgenommen: „Intelligenz ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinander zu setzen“ (Wechsler, 1964). Sinngemäß ähnlich sind auch die Beschreibungen von Groffmann „Intelligenz ist die Fähigkeit des Individuums, anschaulich oder abstrakt in sprachlichen, numerischen oder raum-zeitlichen Beziehungen zu denken; sie ermöglichen erfolgreiche Bewältigung vieler komplexer und mit Hilfe jeweils besonderer Fähigkeitsgruppen auch ganz spezifischer Situationen und Aufgaben“ (Groffmann, 1964) und Wenzl „Intelligenz ist die Fähigkeit zur Erfassung und Herstellung von Bedeutungen, Beziehungen und Sinnzusammenhängen“ (Wenzl, 1957). Die Fähigkeit zur Anpassung an neue Situationen und deren Bewältigung steht bei den Intelligenzdefinitionen von Stern (1911), Rohracher (1965) sowie Zimbardo & Gerrig (2004) im Vordergrund.

Alle diese Intelligenzdefinitionen sind nach Heller (1976) durch die Anpassungsfähigkeit an neue Aufgaben oder Situationen bzw. Umweltbedingungen und die Forderung nach der Ökonomie der zur Verfügung stehenden Mittel gekennzeichnet.

In diesem Zusammenhang ist weiterhin die Definition von Kognition (von lat. *cognoscere*: „erkennen, erfahren, kennen lernen“) erforderlich. Kognition beinhaltet alle Formen des Erkennens und Wissens (Petschenig, 1969). Zu den kognitiven Fähigkeiten eines Menschen zählen zum Beispiel Aufmerksamkeit, Wahrnehmungsfähigkeit, Erkenntnisfähigkeit und Urteilsfähigkeit. Die Intelligenz kann hierbei neben anderen höheren geistigen Prozessen wie Gedächtnis, Denken und Problemlösen als ein wesentliches Element der Kognition gesehen werden (Zimbardo & Gerrig, 2004).

2.1.2 Intelligenztheorien

Es wurde versucht, Verfahren zu finden, mit denen das Merkmal Intelligenz erfasst werden kann. Mit Hilfe der Faktorenanalyse können über Korrelationsberechnungen vorhandene Wechselbeziehungen zwischen den kognitiven Leistungen verschiedener Probanden in unterschiedlichen Aufgabenstellungen festgestellt werden. Durch Anwendung der Faktorenanalyse entstanden unterschiedliche Strukturmodelle der Intelligenz (Tab. 1).

Tab.1: Strukturmodelle der Intelligenz

Jahr	Strukturmodell (Urheber)
1904	Zwei-Faktoren-Modell (Spearman)
1938	Multiples Faktorenmodell (Thurstone)
1963	Hierarchisches Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz (Cattell)
1964	Hierarchisches Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz (Wechsler)
1965	Hierarchisches Modell (Vernon)
1967	<i>Structure of intellect</i> -Modell (Guilford)
1984	Berliner Intelligenzmodell (Jäger)
1985	Modell der triarchischen Intelligenz (Sternberg)
1992	Modell der kognitiven Entwicklung und Intelligenz (Anderson)

Spearman entwickelte 1904 die Zwei-Faktoren-Theorie der Intelligenz. Er ging davon aus, dass jedes Maß für Intelligenz auf zwei Faktoren beruht. Ein erster, eher allgemeiner

Faktor *g* steht für die *general intelligence*. Dieser Faktor wird ergänzt durch eine *specific intelligence* (*s*) (Spearman, 1904). Hierbei handelt es sich um eine unbestimmte Zahl spezifischer Faktoren, die bereichsspezifische Fähigkeiten repräsentieren. Diese einfache Theorie bildete die Grundlage für die Konstruktion vieler Testverfahren.

Thurstones Mehrfaktorenmodell geht nicht von der Existenz eines Generalfaktors aus. Im Gegensatz zu Spearmans Theorie beinhaltet sein Modell sieben Faktoren: Wortverständnis, Wortflüssigkeit, Rechenfertigkeit, schlussfolgerndes Denken, Auffassungsgeschwindigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen und Merkfähigkeit (Thurstone, 1938). Diese Faktoren werden als „Primärfaktoren“ der Intelligenz bezeichnet und sind nicht hierarchisch angeordnet, sondern stehen gleichrangig nebeneinander (Heller, 1976).

Aufgrund dieser widersprüchlichen Modelle von Spearman und Thurstone entwickelten sich verschiedene hierarchische Strukturmodelle wie die von Cattell, Wechsler und Vernon.

Cattell nahm als unabhängige Komponenten eines vorhandenen *g*-Faktors die sogenannte fluide (*gf*) und kristalline Intelligenz (*gc*) an. Unter den Begriff der kristallinen Intelligenz fallen die kognitiven Fähigkeiten, auf die eine Person aufgrund ihrer früheren Lebenserfahrungen zurückgreifen kann. Im Gegensatz dazu ist die fluide Intelligenz durch die Anpassungsfähigkeit an neue Situationen gekennzeichnet (Cattell, 1963). Zur Erfassung der kristallinen Intelligenz dienen Wortschatztests, Allgemeinwissentests und Rechentests; die fluide Intelligenz lässt sich durch Matrizenaufgaben und Aufgaben räumlicher Anordnung messen.

Wechslers Intelligenzmodell besteht aus drei Ebenen. Die allgemeine Intelligenz (*g*) besteht zum einen aus der Verbal-Intelligenz und zum anderen aus der Handlungs-Intelligenz. Diese beiden Komponenten bestehen wiederum aus mehreren untergeordneten Faktoren (Tewes, 1994). Wechslers Modell bildet die Grundlage für den Aufbau des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests (HAWIE).

Vernon konstruierte ebenfalls ein hierarchisches Intelligenzmodell, bestehend aus vier Ebenen. Die allgemeine Intelligenz (*g*) steht an der Spitze und ist hier in zwei Gruppenfaktoren (*major group factors*) gegliedert, die als *v:ed* (*verbal-educational*) und *k:m* (*spatial and motor abilities*) bezeichnet werden. Auf der dritten Ebene sind diesen wiederum *minor group factors* zugeordnet (z.B. räumliches Vorstellungsvermögen, motorische, mathematische, literarische oder linguistische Fähigkeiten), durch welche spezifischere Bereiche repräsentiert werden. Auf der untersten Ebene stehen die Faktoren, die den

entsprechenden Test kennzeichnen (*specific factors*) (Vernon 1950, 1965). Die einzelnen Faktoren stehen zueinander in Beziehung und sind nicht voneinander unabhängig; es bestehen fließende Übergänge und Überschneidungen. Somit ist das Modell dynamisch (Heller, 1976). Das Intelligenzstrukturmodell von Guilford unterscheidet drei verschiedene Bereiche im Informationsverarbeitungsprozess: Denkinhalte, Denkvorgang und Denkprodukte (Abb. 1). Der Inhalt umfasst vier Variablen und kennzeichnet die Art der Aufgabenstellung: figural, symbolisch, semantisch, verhaltensmäßig. Der hierdurch ausgelöste Vorgang (fünf Operationsvariablen: Evaluation, konvergente Produktion, divergente Produktion, Gedächtnis, Erkenntnisvermögen) bringt sechs verschiedene mögliche Produkte hervor: Einheiten, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformationen, Implikationen (Guilford, 1967). Es ergeben sich aus den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten 120 voneinander unabhängige Intelligenzfaktoren (Heller, 1976), so wird eine umgrenzte, geistige Fähigkeit repräsentiert.

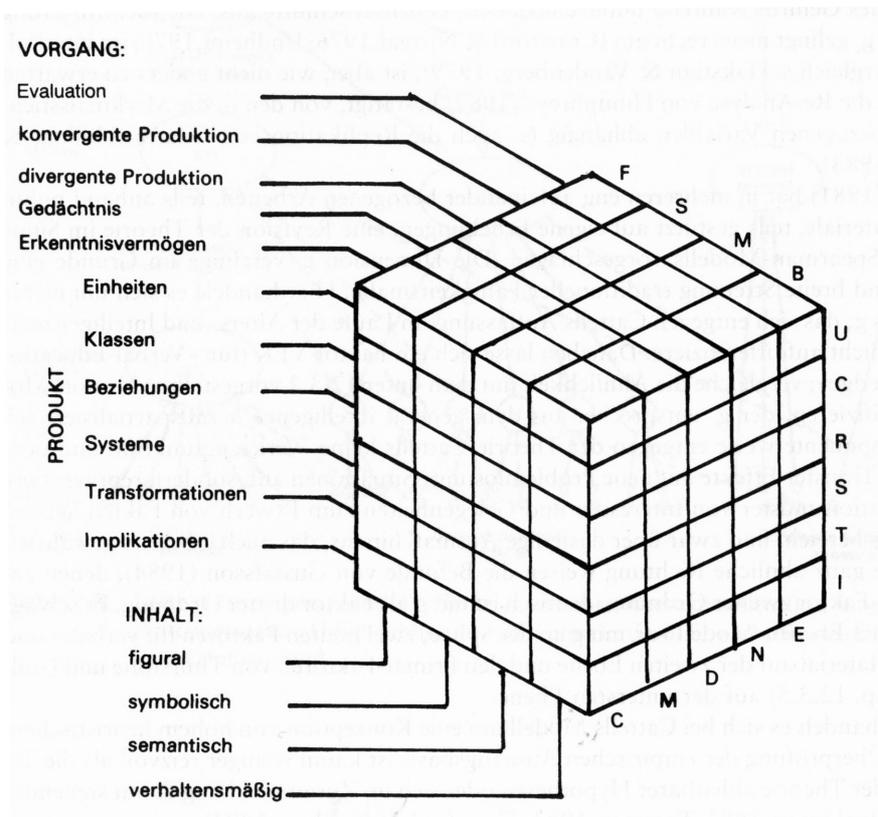


Abb.1: Das "Structure of intellect"-Modell von Guilford (Amelang & Bartussek, 1997: S.218)

Jäger entwickelte das Berliner Intelligenzstrukturmodell, in welchem er Elemente aus den Modellen von Spearman, Thurstone und Guilford vereinigt. Es werden zwei Ebenen

unterschieden: die erste Ebene bildet die allgemeine Intelligenz (*g*). Die untere Ebene beinhaltet drei operative Fähigkeiten (figural-bildhaftes, verbales und numerisches Denken) sowie vier inhaltliche Variablen (Bearbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, Einfallsreichtum, Verarbeitungskapazität) (Abb. 2, Jäger, 1984).

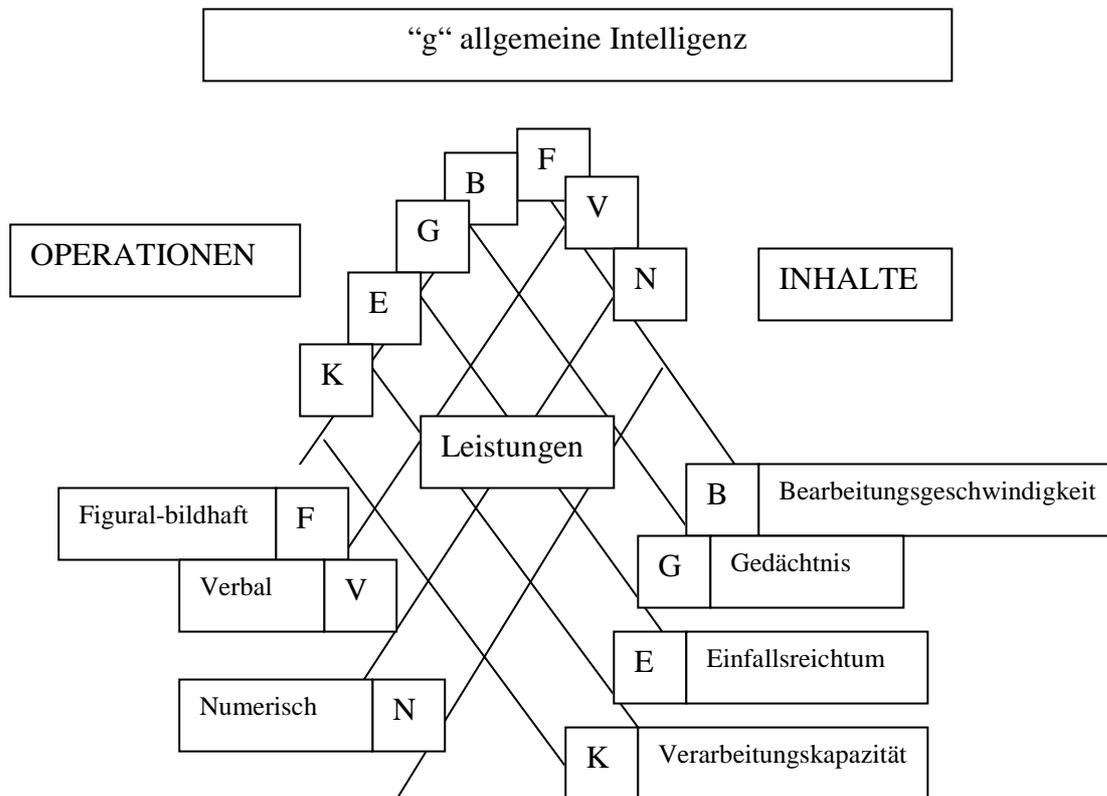


Abb.2: Modell der Intelligenz nach Jäger (nach Amelang & Bartussek, 1997)

Sternberg postulierte in seiner triarchischen Intelligenztheorie drei Arten von Intelligenz: die komponentielle, die erfahrungsbasierte und die kontextuelle Intelligenz (Sternberg, 1985). Die komponentielle Intelligenz umfasst die für die Informationsverarbeitung notwendigen Komponenten (Wissenserwerbskomponenten, Performanzkomponenten, metakognitive Komponenten). Die erfahrungsbasierte Intelligenz misst die Fähigkeit, bereits erlernte Strategien an neue Situationen anzupassen, indem zum einen der Umgang mit Routineaufgaben und zum anderen die Bewältigung neuer Aufgaben betrachtet wird. Unter kontextueller Intelligenz wird die Fähigkeit verstanden, sich an bestimmte Umstände anzupassen, bestimmte Umstände zu identifizieren und die Umwelt bedürfnisgerecht zu gestalten (Zimbardo & Gerrig, 2004).

Das von Anderson entwickelte Modell erklärt die interindividuellen Unterschiede und die intraindividuellen Veränderungen im Bereich der kognitiven Leistungen. Anderson führt die Zunahme der kognitiven Fähigkeiten während der Kindheit auf den Erwerb von Wissen zurück, für den zwei verschiedene Wege existieren. Im ersten Weg wird das Wissen durch Denken erworben und von zwei spezifischen Prozessoren generiert. Der erste Prozessor (propositionales Denken) beinhaltet Sprache und mathematische Ausdrücke, der zweite Prozessor umfasst visuelles und räumliches Denken. Die Leistungsfähigkeit des basalen Verarbeitungsmechanismus bestimmt hierbei die Effektivität, mit der die Prozessoren genutzt werden können. Ein Intelligenzunterschied entsteht somit durch einen langsameren Verarbeitungsprozess. Der zweite Weg des Wissenserwerbs erfolgt über Module, die nicht unter dem Einfluss des basalen Verarbeitungsmechanismus stehen. Module sind nach Anderson in verschiedenen Bereichen, wie z.B. der visuellen Wahrnehmung, vorhanden. Es werden hierbei drei verschiedene Modulvarianten unterschieden: Typ 1 zur Ausführung von komplexen Operationen, Typ 2a für die Übertragung von Speicherinhalten in das Langzeitgedächtnis und Typ 2b, der durch das Automatisieren von wiederholt ablaufenden Prozessen entsteht. Mit diesem zweiten Weg und der Ausbildung neuer Module lässt sich die Entstehung intraindividuelle Entwicklungsveränderungen erklären (Weinert & Helmke, 1997).

2.1.3 Quantifizierung der Intelligenz

Der erste Bericht über einen wirksamen Intelligenztest wurde 1905 von Binet und Simon veröffentlicht. Sie entwickelten aufgrund eines Aufrufes des französischen Bildungs- und Erziehungsministers einen Test zur Einstufung der Leistungsfähigkeit von Schulkindern. Sie konzipierten verschiedene altersgerechte Aufgaben, durch deren Bearbeitung sie die Ergebnisse verschiedener Kinder einer Altersstufe miteinander vergleichen konnten. So wurde durch die Einführung des sog. Intelligenzalters als Maß die Unterscheidung zwischen überdurchschnittlichen, durchschnittlichen und unterdurchschnittlichen Leistungen eines Kindes in Bezug auf seine Altersgruppe ermöglicht (Zimbardo & Gerrig, 2008).

Der Vergleich von Lebensalter mit Intelligenzalter wurde durch die Einführung des Intelligenzquotienten (IQ) als standardisiertes, numerisches Maß verbessert. Stern (1912) definierte den IQ als Verhältnis des Intelligenzalters zum Lebensalter multipliziert mit 100:
$$IQ = \text{Intelligenzalter} / \text{Lebensalter} \times 100.$$

Als durchschnittlicher Wert galt ein IQ von 100. Da das Intelligenzalter nicht kontinuierlich im Vergleich zum Lebensalter ansteigt, ist eine Bestimmung des Intelligenzquotienten Erwachsener so nicht möglich (Amelang & Bartussek, 1997).

Wechsler veröffentlichte 1939 die Wechsler-Bellevue-Intelligenzskala, in der sowohl verbale als auch handlungsbezogene Fähigkeiten Erwachsener abgeprüft wurden. Somit wurde neben der Bestimmung eines Gesamt-IQ auch die Bestimmung eines Verbal- und Handlungs-IQ ermöglicht (Zimbardo & Gerrig, 2008). Die Standardisierung des individuellen Testwertes erfolgt nach Wechslers Vorschlag auch in der modernen Intelligenzmessung am Mittelpunkt der Streuung einer für die Testperson relevanten Altersgruppe (Holling et al., 2004).

Wechsler ging von einer Normalverteilung der Intelligenz in der Bevölkerung aus. Durchschnittliche Intelligenz liegt bei einem Wert von 100 vor. Jede Standardabweichung soll laut Wechsler einer Änderung von 15 IQ-Punkten entsprechen (Wechsler, 1964).

1955 wurde der Test nach der Durchführung einiger Veränderungen in Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) umbenannt. Die deutsche Fassung, der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE) wurde ein Jahr nach Erscheinen des WAIS von Hardesty & Lauber veröffentlicht.

Über die Bestimmung des Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQs aller Altersgruppen hinaus ist durch die vergleichbaren Subtests außerdem eine Beobachtung der Entwicklung spezifischerer kognitiver Leistungen über einen längeren Zeitraum möglich.

2.2 Genetik kognitiver Fähigkeiten

2.2.1 Einflussfaktoren auf Kognition und Intelligenz

Der Einfluss genetischer Faktoren auf kognitive Fähigkeiten wurde in zahlreichen Arbeiten untersucht. Gute Daten liegen für die genetischen Einflüsse auf den *g*-Faktor vor. So konnte gezeigt werden, dass die Erbllichkeit hier zwischen 0.50 und 0.80 liegt (Bouchard, 1998; Plomin & Petrill, 1997; Posthuma et al., 2001; Bouchard & McGue, 2003). Auch für das Arbeitsgedächtnis konnte ein genetischer Einfluss von 33-49% nachgewiesen werden (Ando et al., 2001). Der Anteil der Heritabilität auf kognitive Fähigkeiten verändert sich jedoch während des Lebens. So üben Umweltfaktoren in der Kindheit einen größeren Einfluss aus als im Erwachsenenalter (Bouchard, 1998). Für den Anstieg der Heritabilität von *g* konnte ein

nahezu linearer Anstieg von der Kindheit (20%) über das Erwachsenenalter (40%) bis in das Seniorenalter (60%) ermittelt werden (McClearn et al., 1997).

Turkheimer und Kollegen (2003) fanden zudem heraus, dass der Einfluss der Umwelt auf die Intelligenz während der Kindheit auch vom sozialen Status der Familie abhängt. Die Einwirkung von Umweltfaktoren auf den IQ in den ärmsten Familien unter den Studienteilnehmern war viermal stärker als in Familien mit höherem sozioökonomischem Status. Es scheint also, dass der genetische Einfluss in Familien mit höherem sozioökonomischem Status stärker ausgeprägt ist und die Umweltfaktoren in den Familien mit niedrigerem sozioökonomischem Status eine größere Bedeutung haben.

Mittels MRT konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Hirnvolumen und dem IQ nachgewiesen werden (Toga & Thompson, 2005). Ein signifikanter Zusammenhang fand sich zwischen g und dem Volumen der frontalen grauen Substanz, welches vor allem durch genetische Faktoren bestimmt ist (Thompson et al., 2001). Posthuma und Kollegen (2002) beschrieben, dass die Verbindung von g zum Volumen der grauen Substanz durch einen Satz von Genen zustande kommt. Die stärkste Korrelation zeigte sich zwischen frontaler grauer Substanz und dem IQ.

2.2.2 Adoptions- und Zwillingsstudien

Um den erblichen Anteil kognitiver Fähigkeiten zu erfassen, eignen sich Adoptions- und Zwillingsstudien. In Adoptionsstudien werden die Übereinstimmungen von adoptierten Kindern mit ihren biologischen Eltern sowie die Ähnlichkeiten von Kindern unterschiedlicher Herkunft, die in dieselbe Familie hinein adoptiert wurden, untersucht. So lässt sich eine Trennung von genetischen und umweltbedingten Einflüssen erzielen. In Zwillingsstudien werden Untersuchungen monozygoter Zwillinge mit Untersuchungen dizygoter Zwillinge verglichen, um die Bedeutung genetischer Faktoren für die Ausprägung eines bestimmten Merkmals zu betrachten (Plomin et al., 1999).

Bouchard und Kollegen (1990) zeigten, dass IQ-Ähnlichkeiten vermehrt auftreten, wenn Personen innerhalb derselben Familie aufwachsen. Die individuellen IQ-Werte korrelierten in stärkerem Maße bei monozygoten Zwillingen, Geschwistern und Eltern, die gemeinsam aufwuchsen (0.86, 0.47, 0.42) als bei getrenntem Aufwachsen (0.72, 0.24, 0.22). Auch der IQ adoptierter Kinder korrelierte mit ihren Geschwistern (0.34) und Adoptiveltern (0.19), so dass 10-35% der Unterschiede in den IQ-Werten durch die verschiedenen Umwelteinflüsse innerhalb der Familien erklärt werden können. Die Bedeutung der Umwelt auf den IQ wird auch dadurch deutlich, dass Kinder biologischer Eltern mit unterdurchschnittlichem IQ einen

Anstieg des IQ-Wertes aufweisen, wenn sie bei Adoptiveltern mit überdurchschnittlichem IQ aufwachsen (Plomin et al., 1999).

1979 war der Beginn der *Minnesota study of twins reared apart* (MISTRA). Im Rahmen dieser Studie wurden über 100 monozygote und dizygoten Zwillings- oder Drillingspaare untersucht, die in der Kindheit separiert wurden und folglich getrennt voneinander aufwuchsen. Die Intelligenzmessungen wurden mittels des WAIS (*Wechsler adult intelligence scale*) und den *Raven Progressive Matrices* zur nonverbalen Testung der Fähigkeit zur Problemlösung sowie dem *Mill-Hill-Vocabulary Test* zur Überprüfung des Wortschatzes durchgeführt. Die gefundenen Korrelationen lagen zwischen 0.64 und 0.74, so dass sich insgesamt ein 70%iger Anteil genetischer Faktoren am Intelligenzquotienten ergab (Bouchard et al., 1990).

In einer schwedischen Studie wurden Zwillingspaare untersucht, deren Alter 80 Jahre und mehr betrug. Es wurde eine Heritabilität von 62% für generelle kognitive Fähigkeiten, 55% für verbale Fähigkeiten, 32% für räumliches Vorstellungsvermögen und 62% für die Arbeitsgeschwindigkeit festgestellt (McClearn et al., 1997). Eine weitere Arbeit (McGue & Christensen, 2001) mit 403 dänischen Zwillingspaaren über 75 Jahre, in der die Teilnehmer das MMSE (*Minimal State Exam*) und drei weitere kognitive Tests durchführen mussten, dokumentierte eine Erblichkeit von 26 bis 54% und konnte somit die Ergebnisse von McClearn und Kollegen replizieren und einen substantiellen genetischen Einfluss auf die kognitiven Funktionen im Alter aufzeigen.

Der Einfluss von genetischen und umweltbedingten Faktoren auf überdurchschnittliche kognitive Fähigkeiten wurde von Haworth und Kollegen (2009) analysiert. Im Ganzen wurden sechs Zwillingsstudien aus vier verschiedenen Ländern (USA, Großbritannien, Niederlande, Australien) mit insgesamt über 11000 Zwillingspaaren ausgewertet. Überdurchschnittliche Werte wurden als Werte über der 85. Perzentile definiert. Der genetische Einfluss auf einen hohen *g*-Wert war erheblich (0.50 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0.41-0.60), der umweltbedingte Einfluss war mit 0.28 (0.19-0.37) moderat.

2.2.3 Molekulargenetik

Der Einfluss von genetischen Faktoren auf kognitive Fähigkeiten konnte durch die beschriebenen Studien nachgewiesen werden. Molekulargenetische Untersuchungen dienen nun dem Nachweis genetischer Variationen, die eine Assoziation mit Kognition aufweisen. Hierzu bedient man sich der genetischen Heterogenität. Es unterscheiden sich 0,1 % der genomischen DNA des Menschen, d. h. 99,9% der DNA stimmen bei allen Menschen überein. Mit dem *Human Genome Project* wurden zahlreiche Polymorphismen entdeckt. Der am häufigsten vorkommende Typ ist hierbei der *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP). Ein SNP ist eine Variation durch Austausch einer einzelnen Base an einer spezifischen Stelle im Genom, die sich bei mehr als 1% der Bevölkerung feststellen lässt. Die SNP-Frequenz im menschlichen Genom liegt insgesamt bei ungefähr einem SNP pro 1000 bp. SNPs kommen weniger häufig in kodierenden als in nicht-kodierenden Regionen vor. SNPs in nicht-kodierenden Regionen dienen als wichtige Marker im Rahmen von genetischen Untersuchungen. SNPs in kodierenden Regionen können Veränderungen in der Struktur und Funktion von Proteinen hervorrufen und so an der Entstehung von Krankheiten beteiligt sein (Kim & Misra, 2007).

Die meisten komplexen Verhaltensweisen stehen unter dem Einfluss verschiedener Gene und Umweltfaktoren, sind also multifaktoriell. Hierbei handelt es sich um *Quantitative Traits* (quantitative Merkmale). Als *Quantitative Trait Locus* (QTL) wird die chromosomale Region bezeichnet, in der Polygene gefunden werden, die die Merkmalsausprägung beeinflussen (Vink & Boomsma, 2002).

Zur Identifizierung der Gene, die mit bestimmten komplexen Verhaltensweisen assoziiert sind, stehen zwei molekulargenetische Verfahren zur Verfügung: Kopplungs (*Linkage*)- und Assoziationsstudien. Beide Methoden ergänzen sich in der Bestimmung von Suszeptibilitätsgenen.

2.2.3.1 Kopplungsstudien

Linkage-Studien dienen dazu, mittels eines Familienstammbaumes generationsübergreifend zu untersuchen, ob ein bestimmter Phänotyp überzufällig häufig mit einem genetischen Marker, dessen chromosomale Position bekannt ist, vererbt wird. Es wird also die Abhängigkeit des Auftretens eines Merkmals von einem DNA-Marker analysiert (Plomin et

al., 1999). Je näher eine den Phänotyp bestimmende DNA-Sequenz und ein Marker zusammen liegen, desto unwahrscheinlicher ist es, dass eine Rekombination eine Trennung zur Folge hat (Vink & Boomsma, 2002).

Luciano und Kollegen (2006) führten eine Linkage-Studie mit 361 Familien, bestehend aus zwei bis vier Geschwistern zwischen 15,7 und 22,2 Jahren, durch. Sie konnten nachweisen, dass eine Region auf Chromosom 2 (165.19-189.15 cM) einen signifikanten Bezug zu verschiedenen kognitiven Bereichen aufweist. So wurde eine Verbindung für insgesamt sieben von elf getesteten kognitiven Gebieten, wie z. B. für den Verbal-IQ, den Handlungs-IQ und den Gesamt-IQ, gefunden.

Die erste genomweite Kopplungsstudie für Intelligenz wurde von Posthuma und Kollegen (2005) ausgearbeitet. Es wurden 634 Geschwisterpaare aus Holland und Australien genotypisiert und kognitiv untersucht. Es konnten zwei für die Intelligenzleistung signifikante QTLs gefunden werden. Eine für den Handlungs-IQ signifikante Region lag auf Chromosom 2q24.1-31.1, welche eine Überlappung mit der 2q21-33-Region aufweist, für die wiederholt eine Kopplung mit Autismus nachgewiesen wurde. Die zweite Region befand sich auf Chromosom 6p25.3-22.3 und zeigte eine signifikante Verbindung zu den Werten für den Gesamt-IQ sowie für den Verbal-IQ. Für diese Region besteht eine Überlappung mit der 6p22.3-21.31-Region, die mit Lese- und Rechtschreibschwäche gekoppelt ist.

2.2.3.2 Assoziationsstudien

Assoziationsstudien sind Fall-/Kontrolldesigns, deren Ziel es ist, zu untersuchen, ob ein Polymorphismus überzufällig häufig bei einem bestimmten Phänotyp im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auftritt. Häufig werden hier eine Gruppe von Patienten, die an einer Erkrankung leiden, und eine Gruppe gesunder Kontrollpersonen miteinander verglichen. So kann ein genetisches Merkmal mit einer Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Von einer Assoziation spricht man, wenn der spezifische genetische Marker in der untersuchten Population häufiger oder seltener bei erkrankten als bei gesunden Teilnehmern vorliegt (Böddeker & Ziegler, 2000). Häufig werden Kandidatengene untersucht, um die Assoziation eines Polymorphismus mit einem Merkmal nachzuweisen.

Assoziationsstudien zur Kognition testen, ob zwischen den Varianten eines Gens und der kognitiven Leistung ein Zusammenhang besteht. Eine Assoziation eines Allels mit einem quantitativen Phänotyp (also der kognitiven Leistung) lässt einen Bezug zum genetischen

Ursprung der Merkmalsausprägung erwarten. Assoziationsanalysen sind methodisch gekennzeichnet durch eine hohe Sensitivität und eine geringe Spezifität (Förstl et al., 2006).

2.2.3.3 Genetische Variationen in Neurotransmittersystemen

Eine Assoziation mit Kognition wurde für mehrere genetische Variationen in verschiedenen Neurotransmittersystemen gefunden.

Das dopaminerge System spielt eine wichtige Rolle für Lern- und Gedächtnisfunktionen. Es wurden verschiedene Studien durchgeführt, um mögliche Assoziationen von genetischen Varianten dopaminergere Rezeptoren mit Kognition nachzuweisen. Die Arbeiten bezüglich des Dopamin-D2-Rezeptors konzentrieren sich im Wesentlichen auf einen SNP innerhalb des Dopamin- D2-Rezeptorgens, den TaqIA-Polymorphismus (Savitz et al., 2006). Von Petrill und Kollegen (1997) sowie Tsai und Kollegen (2002) wurden Untersuchungen mit standardisierten IQ-Tests durchgeführt. Während Petrill et al. keine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und IQ nachweisen konnten, berichteten Tsai et al., dass der homozygote A1/A1-Genotyp im WAIS-R (*Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised*) signifikant bessere Ergebnisse erzielte als Personen mit dem A2/A2-Genotyp. Eine schlechtere Leistung der A2/A2-Homozygoten wurde auch im *Rey Auditory Verbal Learning Test* gefunden (Bartres-Faz et al., 2002). Noble und Kollegen (1994) sowie Berman & Noble (1995) dokumentierten zudem eine verlängerte P300-Latenz und eine verminderte räumlich-visuelle Leistung bei Trägern des Taq A1-Allels. Weitere Arbeiten untersuchten das Dopamin-D4-Rezeptorgen. Das Gen für den Dopamin-D4-Rezeptor liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 und enthält einen 48 bp VNTR (*Variable Number Tandem Repeat*)-Polymorphismus im dritten Exon. Es wurden zwischen zwei und elf sich wiederholende Elemente gefunden. Die zwei bei Kaukasiern überwiegenden Allele bestehen aus vier (4R) oder sieben (7R) Wiederholungen (Savitz et al., 2006). In drei Studien fand sich bei Kindern mit dem 4R-Allel oder einem kürzeren (2-5R) eine schlechtere Leistung in Tests zur Aufmerksamkeit und ausführenden Funktionen (Swanson et al., 2000; Fossella et al., 2002; Manor et al., 2002). Dagegen wurde von Langley und Kollegen (2004) eine erhöhte Impulsivität und damit einhergehend eine schlechtere Leistung im MFFT (*Matching Familiar Figures Test*), einem Test zur Verhaltenskontrolle, von Kindern mit dem 7R-Allel dokumentiert.

Der Dopamin-Katabolismus im präfrontalen Kortex wird u. a. von der Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) reguliert. Die COMT hat eine Schlüsselfunktion in der Modulation von fronto-striatalen Netzwerken. Es wurde ein funktioneller SNP des COMT-Gens (Val158Met) beschrieben, der auf Chromosom 22q11 lokalisiert ist und zu einem Austausch von Valin zu Methionin an Kodon 158 führt. Das Met-Allel führt zur Produktion eines Enzyms, das bei Körpertemperatur instabil ist und nur ein Viertel der Aktivität des Val-enthaltenden Enzyms aufweist (Savitz et al., 2006). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das COMT-Val-Allel eine höhere Enzymaktivität zur Folge hat und dadurch die präfrontale kognitive Leistungsfähigkeit im Vergleich mit dem Met-Allel (reduzierte COMT-Enzymfunktion) vermindert ist (Egan et al., 2001; Bilder et al., 2002; Goldberg et al., 2003; Diamond et al., 2004; de Frias et al., 2004; Nolan et al., 2004; Savitz et al., 2006).

Durch das Prion Protein (PRNP) wird Kupfer im ZNS gebunden und so die Kupferaufnahme in Neurone beeinflusst. Auf Codon 129 findet sich ein Polymorphismus, der einen Aminosäureaustausch von Methionin zu Valin bewirkt. Rujescu und Kollegen (2003a) untersuchten die Verbindung zwischen dem M129V-Polymorphismus im PRNP-Gen und Variationen in den kognitiven Fähigkeiten. Es konnte eine Assoziation mit dem Gesamt-IQ, ermittelt mit dem HAWIE-R (*Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision*), nachgewiesen werden.

In der *Lothian Birth Cohort 1936* (LBC1936)-Studie wurden zehn verschiedene Kandidatengene inklusive des COMT- und PRNP-Gens auf eine mögliche Assoziation mit Kognition bei über 1000 schottischen Teilnehmern untersucht. Die Probanden unterzogen sich im Alter von elf Jahren einem Test zur generellen kognitiven Leistungsfähigkeit (*Scottish Mental Survey, 1947*). Im Alter von 70 Jahren wurde dieser Test wiederholt und eine weitere Testbatterie mit verschiedenen kognitiven Tests durchgeführt. Bei den Testergebnissen mit elf Jahren zeigte sich eine Assoziation des G(Val)-Allels des SNP rs1799990 (PRNP) mit einer verminderten Leistung bei Tests zum nicht verbalen räumlichen Lernen und Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis sowie beim nicht verbalen logischen Denken. Somit konnten die Ergebnisse von Rujescu und Kollegen (2003) nicht repliziert werden, bei denen für das Val-Allel eine Assoziation mit besseren kognitiven Leistungen festgestellt wurde. Das COMT rs4680 A(Met)-Allel war im Alter von elf Jahren mit einer schlechteren Wortflüssigkeit assoziiert. Bei den wiederholten Tests im Alter von 70 Jahren ergaben sich für das G(Val)-Allel des SNP rs1799990 (PRNP) die gleichen Assoziationen wie im Alter von elf Jahren.

Das A(Met)-Allel des SNP rs4680 (COMT) zeigte zusätzlich zur verminderten Wortflüssigkeit eine Verbesserung beim nicht verbalen logischen Denken und bei konstruktiven Fähigkeiten (*block design*). Diese Werte (sowohl für den SNP rs4680 des COMT-Gens als auch für den SNP rs1799990 des PRNP-Gens) sind gute Indikatoren für die generelle Fähigkeit zum schlussfolgernden Denken und für fluide Intelligenz. Eine Assoziation eines SNPs mit der generellen kognitiven Leistungsfähigkeit (*g*) konnte nicht festgestellt werden (Houlihan et al., 2009).

Der Brain-derived neurotropic factor (BDNF) ist ein Nervenwachstumsfaktor. Ein häufiger SNP (rs6265) bewirkt einen Aminosäureaustausch von Valin zu Methionin an Kodon 66 (Val66Met) (Savitz et al., 2006). Egan et al. (2003) und Hariri et al. (2003) schlussfolgerten, dass die Val66Met-Variation möglicherweise die hippocampale Funktion und die Gedächtnisleistung beeinflusst. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Val-Allelträger bessere kognitive Leistungen aufweisen als Met-Allelträger (Egan et al., 2003; Hariri et al., 2003; Rybanowski et al., 2003; Pezawas et al., 2004; Tsai et al., 2004; Szeszko et al., 2005; Dempster, 2005; Foltynie et al., 2005).

Auch der GRM3-Rezeptor, einer der metabotropen Glutamatrezeptoren, beeinflusst die Kognition. Für den SNP4 (hCV11245618) des GRM3-Gens wurde eine Assoziation mit Kognition gefunden. Das SNP4 A-Allel war mit schlechteren Leistungen in verschiedenen kognitiven Tests und mit einer verminderten präfrontalen und hippocampalen Funktion assoziiert (Egan et al., 2004).

Das Enzym *Succinate Semialdehyde Dehydrogenase* (SSADH) ist am Abbau der gamma-Aminobuttersäure (GABA) beteiligt. Plomin und Kollegen (2004) konzentrierten sich in ihren Untersuchungen auf den CAC(H)538CAT(Y) SNP im dritten Exon. Dieser SNP hat einen Aminosäureaustausch an der 180. Aminosäure vom häufigeren Histidin (H) zum selteneren Tyrosin (T) zur Folge. In *in-vitro*-Studien wurde gezeigt, dass dieser Polymorphismus funktionelle Folgen aufweist: Das 180Y-Protein, welches vom T-Allel kodiert wird, hat nur 82% der Enzymaktivität des 180H-Proteins, welches vom C-Allel kodiert wird. Es konnte eine Assoziation des C-Allels, also der höheren SSADH-Aktivität, mit erhöhten kognitiven Fähigkeiten gefunden werden (Plomin et al., 2004). De Rango und Kollegen (2008) testeten die Assoziation zwischen dem C538T-Polymorphismus des SSADH-Gens und der Erhaltung von kognitiven Fähigkeiten im Alter. Es zeigte sich, dass in der Altersgruppe 65-85 Jahre der

T/T-Genotyp bei Personen mit eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit (*Minimal State Exam*, MMSE ≤ 23) überrepräsentiert war im Vergleich zu Personen mit erhaltener kognitiver Funktion (MMSE >23). Die Enzymaktivität der SSADH scheint also auch eine wichtige Bedeutung für den Erhalt kognitiver Funktionen im Alter zu haben.

Apolipoproteine beeinflussen Wachstum und Differenzierung von Neuronen im ZNS, sie sind die Proteinkomponenten der Lipoproteine. Der Polymorphismus des Apolipoprotein E (APOE) führt zu den Isoformen E2, E3 und E4 und ist besonders wegen seiner Beteiligung an der Pathogenese der Alzheimer Demenz interessant. Zudem wurde in zahlreichen Studien eine mögliche Assoziation zwischen APOE-Polymorphismen und kognitiven Fähigkeiten bei Personen ohne kognitive Leistungseinbußen untersucht (De Blasi et al., 2009). In der Arbeit von Deary und Kollegen (2002) fand sich keine Korrelation der APOE-Variabilität mit kognitiven Fähigkeiten bei jungen Teilnehmern, das Allel E4 war jedoch signifikant assoziiert mit verminderter Kognition im höheren Alter. Übereinstimmend wiesen Wilson und Kollegen (2002) eine Assoziation des E4-Allels mit einer schnelleren Abnahme der kognitiven Fähigkeiten im Alter nach. Die wichtige Bedeutung von APOE-Variabilitäten für das episodische Gedächtnis konnte in einer Studie an der schwedischen Bevölkerung repliziert werden (Betula Study, Nilsson et al., 2006). Zur weiteren Untersuchung des Effekts von APOE-Variabilitäten auf die altersabhängige Abnahme kognitiver Funktionen analysierten de Blasi und Kollegen (2009) APOE-Genotypen und kognitive Leistungen bei kognitiv nicht eingeschränkten Studienteilnehmern. Es zeigte sich keine Assoziation der APOE-Variation mit der kognitiven Gesamtleistung. Träger des APOE E4-Allels erzielten jedoch in den Tests zum episodischen Gedächtnis schlechtere Ergebnisse.

2.3. Das serotonerge System

Das serotonerge System spielt eine wichtige Rolle in der Regulation von verschiedenen zerebralen Funktionen wie kognitiven, emotionalen und neuroendokrinen Prozessen. Es besteht eine Assoziation mit kognitiven Leistungen wie Gedächtnisbildung, Lernen und Aufmerksamkeitsprozessen (Meneses, 1999). Serotonin ist weiterhin beteiligt an der Regulation der Stimmung, der Entstehung von Angst und Aggression sowie der Regulation des Ess- und Sexualverhaltens (Terry Jr. et al., 2008). Somit gehen Dysfunktionen im serotonergen System mit neuropsychiatrischen Erkrankungen, Veränderungen im emotionalen Erleben sowie kognitiven Beeinträchtigungen einher.

Bedingt durch verschiedene Rezeptortypen und unterschiedliche Wirkmechanismen ergeben sich verschiedene Wirkungsweisen. Je nach Rezeptortyp kann die Wirkung exzitatorisch oder inhibitorisch sein. Die Interaktion mit Rezeptoren kann sowohl prä- als auch postsynaptisch erfolgen. Die Wirkung von Serotonin verläuft vor allem über die Regulation von dopaminergen, cholinergen und GABAergen Neuronen (Jokisch et. al, 2005). Im Vergleich zu anderen Neurotransmittersystemen ist die Rolle des Serotonins bis jetzt jedoch am wenigsten verstanden (Ellis, 2001).

2.3.1 Serotonin

Der Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) leitet sich von der essentiellen Aminosäure Tryptophan ab und gehört zur Gruppe der Monoamine. Bei seiner Synthese wird als Zwischenprodukt 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) gebildet. Durch Entfernung einer Carboxylgruppe durch das Enzym 5-HTP-Decarboxylase entsteht Serotonin. Die neuronale Speicherung erfolgt in Vesikeln. Die Hauptmetabolisierung erfolgt durch die Monoaminoxidase (MAO) zu 5-Hydroxyindolessigsäure (Abb.3).

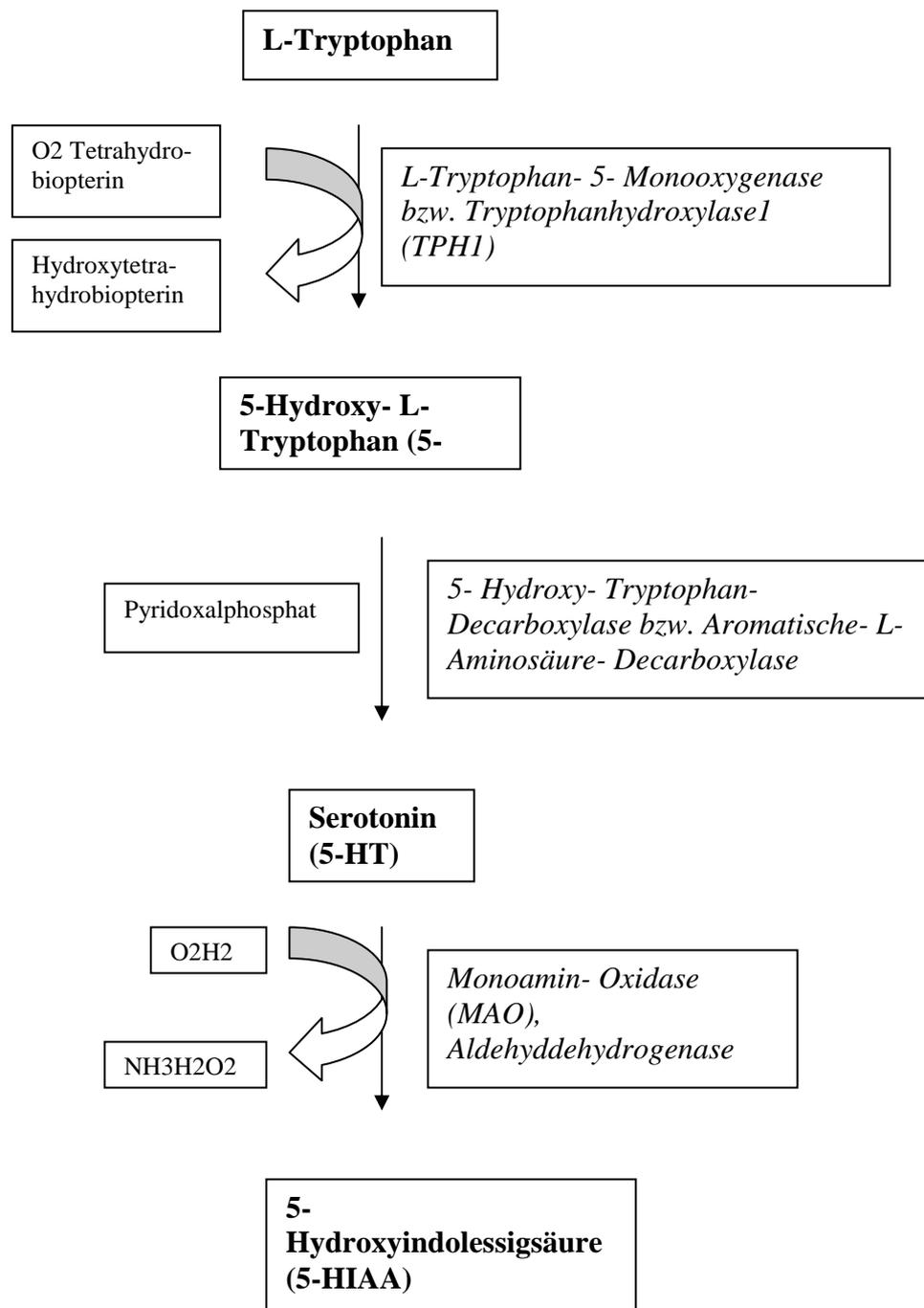


Abb.3: Biosynthese und Abbau von Serotonin (nach Temgoua, 2009)

2.3.2 Serotonerge Bahnen

Serotonerge Bahnen projizieren hauptsächlich von den dorsalen und medialen Raphekernen in den zerebralen Kortex. Der dorsale Teil innerviert die Amygdala, das Striatum, das laterale

Septum, den frontalen Kortex und den ventralen Hippokampus. Der mediale Teil projiziert zum dorsalen Hippokampus sowie zum medialen Septum (Ögren et al., 2008). Es besteht ein funktionelles Zusammenwirken mit dem dopaminergen, cholinergen und GABAergen System, wobei für Lern- und Gedächtnisleistungen die Interaktion von serotonerger und cholinergem System wichtig ist. Serotonin ist an der Regulation der cholinergen Bahnen vom medialen Septum zum Hippokampus und vom Nukleus basalis magnocellularis zum Kortex und zur Amygdala beteiligt (Steckler & Sahgal, 1995).

2.3.3 Serotoninrezeptoren

Zur Familie der Serotoninrezeptoren zählen mindestens 15 Rezeptoren, die in sieben verschiedene Klassen (5-HT1 bis 5-HT7) mit jeweils unterschiedlichen Subtypen eingeteilt werden. Mit Ausnahme der 5-HT3A-C-Subtypen, die als ligandengesteuerte Ionenkanäle arbeiten, gehören alle Serotoninrezeptoren zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Terry Jr. et al., 2008). Ob ein Rezeptor einen inhibitorischen oder exzitatorischen Einfluss auf die Serotoninausschüttung hat, hängt davon ab, ob der Rezeptor prä- oder postsynaptisch ist und davon, in welcher Weise er an ein bestimmtes second-messenger-System gekoppelt ist (Jokisch et al., 2005). Für die Rezeptoren 5-HT1A/B/D/E/F besteht eine negative Kopplung mit der Adenylatzyklase. Die Rezeptoren 5-HT4, 5-HT6 und 5-HT7 sind positiv mit der Adenylatzyklase gekoppelt. Eine Kopplung mit der Phospholipase C weisen die 5-HT2A/B/C-Rezeptoren auf.

Eine Übersicht über die verschiedenen Rezeptoren, ihre neuroanatomische Verteilung und ihre Wirkmechanismen zeigt Tab. 2. 5-HT1A, 5-HT1B/1D, 5-HT2A/2B/2C, 5-HT3A/3B, 5-HT4A/4B, 5-HT5A/5B, 5-HT6 und 5-HT7 Rezeptoren finden sich in Hirnregionen, die an der Modulation von Gedächtnisbildung und Lernen beteiligt sind (Meneses, 1999). Zu diesen Bereichen zählen unter anderem der präfrontale Kortex, der entorhinale und pyriforme Kortex, der Hippokampus, die Amygdala, der Thalamus und die Raphekerne.

Tab.2: Wirkmechanismen und neuroanatomische Verteilung der Serotoninrezeptoren.

Rezeptor	Wirkmechanismus (Buhot, 1997)	Vorkommen (Referenz)
5-HT1A*/B*/D/E/F	G-Protein vermittelt, negativ gekoppelt mit der Adenylatzyklase	Hippokampus, laterales Septum, Kortex, Thalamus, dorsale und mediale Raphekerne (Roth et al., 2004)
5-HT2A/B/C	G-Protein vermittelt, gekoppelt mit der Phospholipase C	Präfrontaler Kortex, entorhinaler und pyriformer Kortex, Claustrum, nucleus accumbens, Hippokampus (Terry Jr. et al., 2005)
5-HT3	Liganden-gesteuerter Ionenkanal	Hippokampus, entorhinaler Kortex, frontaler Kortex, Cingulum, Amygdala, nucleus accumbens, substantia nigra, ventrales Tegmentum. Höchste Konzentration im Hirnstamm, v.a. area postrema und nucleus tractus solitarius (Terry Jr. et al., 2005)
5-HT4	G-Protein vermittelt, positiv gekoppelt mit der Adenylatzyklase	Frontaler Kortex, Hippokampus, Amygdala (Terry Jr. et al., 2005)
5-HT5A/B**	G-Protein vermittelt, unbekannt gekoppelt	5-HT5A: Hippocampus, Raphekerne, Hypothalamus, enthorinaler Kortex, Striatum (Grailhe et al., 2001)
5-HT6	G-Protein vermittelt, positiv gekoppelt mit der Adenylatzyklase	Zerebraler Kortex, nucleus accumbens, stratum, Hippokampus (Roth et al., 2004)
5-HT7	G-Protein vermittelt, positiv gekoppelt mit der Adenylatzyklase	Hippokampus, Thalamus, Hypothalamus mit niedrigerer Dichte in Kortex und Amygdala (Terry Jr. et al., 2005)

*: 5-HT1A/B-Rezeptoren sind zusätzlich über einen Kaliumkanal gekoppelt (Buhot, 1997).

** : der 5-HT5B-Rezeptor wurde während der Evolution rückgebildet und ist daher nicht mehr funktionell (Grailhe, 2001).

In den letzten Jahren konnten vermehrt Assoziationen der verschiedenen Serotoninrezeptoren mit kognitiven Funktionen und unterschiedlichen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen festgestellt werden (siehe Tab. 3).

So besteht eine Assoziation zu Lernen und Gedächtnisbildung für die 5-HT1A-, 5-HT1B-, 5-HT2-, 5-HT4-, 5-HT6- und 5-HT7-Rezeptoren. Eine Assoziation mit der Alzheimer Demenz wurde für die Rezeptoren 5-HT1A, 5-HT1b, 5-HT2, 5-HT4 und 5-HT6 gefunden. Eine Assoziation mit Schizophrenie ließ sich für die 5-HT1A-, 5-HT2- und 5-HT6-Rezeptoren nachweisen. Zusätzlich fand sich eine Assoziation mit den kognitiven Defiziten im Rahmen einer Schizophrenie bei den 5-HT3- und 5-HT6-Rezeptoren.

Daher stellen die verschiedenen Serotoninrezeptoren wichtige Angriffspunkte für die medikamentöse Therapie zahlreicher Krankheiten und kognitiver Defizite dar. So sind zum Beispiel die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) die am häufigsten verschriebenen Medikamente in der Therapie von Depressionen und anderen Erkrankungen wie Angststörungen und Schizophrenie (Cifariello, 2008).

Tab.3: Assoziation von Serotoninrezeptoren zu Kognition und neurologischen/psychiatrischen Erkrankungen

Rezeptor	Assoziation zu kognitiven Funktionen und neurologischen/psychiatrischen Erkrankungen (Referenzen)
5-HT1A	Lernen, Gedächtnisbildung (Buhot, 1997; Roth et al., 2004; Terry Jr. et al., 2005; Ögren et al., 2008) Aufmerksamkeit (Buhot, 1997) Alzheimer Demenz (Terry Jr. et al., 2005; Ögren et al., 2008) Schizophrenie (Ögren et al., 2008) Depression (Ögren et al., 2008)
5-HT1B	Lernen, Gedächtnisbildung (Buhot, 1997; Meneses, 1999) Alzheimer Demenz (Meneses, 1999) Impulskontrolle (Buhot, 1997)
5-HT2	Kognition, Lernen, Aufmerksamkeit (Buhot, 1997 ; Terry Jr. et al., 2005) Alzheimer Demenz (Meneses, 1999) Schizophrenie (Roth et al., 2004 ; Terry Jr. et al., 2005) Altersdepression (Reynolds et al., 2006)
5-HT3	Kognitive Defizite bei Schizophrenie (Terry Jr. et al., 2005) Aufmerksamkeit (Buhot, 1997)
5-HT4	Lernen und Gedächtnisbildung (Buhot, 1997; Roth et al., 2004; Terry Jr. et al., 2005) Alzheimer Demenz (Meneses, 1999)
5-HT5	Gedächtnisbildung (Meneses, 1999)
5-HT6	Kognition, Gedächtnisbildung (Fone, 2008); Terry Jr. et al., 2005) Schizophrenie (Mitchell & Neumaier, 2005) Kognitive Defizite bei Schizophrenie (Roth et al., 2004) Angststörung (Mitchell & Neumaier, 2005) Alzheimer Demenz (Garcia-Alloza et al., 2004)
5-HT7	Zirkadianer Rhythmus und Schlaf (Terry Jr. et al., 2005; Cifariello et al., 2008) Gedächtnisbildung (Terry Jr. et al., 2005; Cifariello et al., 2008) Angriffspunkt für Antikonvulsiva und Antipsychotika (Terry Jr. et al., 2005) Angststörung (Cifariello et al., 2008)

2.3.4 Einfluss von Serotonin auf kognitive Leistungen

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass serotonerge Neurone in Hirnarealen vorkommen, die eine zentrale Rolle für kognitive Fähigkeiten sowie Lern- und Gedächtnisfunktionen spielen wie z.B. im präfrontalen Kortex und Hippokampus. Eine wichtige Funktion hat hierbei die Interaktion mit dem cholinergen System (Buhot, 1997). Eine Veränderung des serotonergen Systems beeinflusst die funktionale Integrität des cholinergen Systems, welche eine wichtige Rolle bei der Kontrolle von kognitiven Prozessen spielt. Das serotonerge System ist somit wichtig für physiologische Funktionen und die Entstehung sowie die Behandlung verschiedener kognitiver Erkrankungen (Meneses, 1999).

Die Wiederaufnahme von Serotonin erfolgt über den 5-HT-Transporter-Komplex. Eine Verbesserung der 5-HT-Aufnahme in Neurone in für die Kognition wichtige Hirnareale könnte über eine Förderung der Aufnahme erreicht werden. Diese Annahme wird unterstützt durch die Erkenntnis, dass postsynaptische 5-HT-Rezeptoren, vermittelt durch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) und somit durch ein erhöhtes Serotoninangebot, einen unterstützenden Effekt auf Lernfunktionen ausüben. Bei der Behandlung von nicht dementen depressiven älteren Patienten mit dem SSRI Paroxetin besserte sich neben der depressiven Symptomatik auch die kognitive Funktion (Meneses, 1999).

Die 5-HT_{1A}-Rezeptoren sind vor allem für das durch den Hippokampus vermittelte deklarative Gedächtnis sowie für kontextuelles/räumliches Lernen entscheidend. 5-HT_{1A}-Rezeptoren können über verschiedene zelluläre und molekulare Mechanismen auf Gedächtnisbildung und möglicherweise auf die Überleitung von Inhalten vom Kurz- in das Langzeitgedächtnis einwirken. Stimulation von 5-HT_{1A}-Rezeptoren durch 5-HT_{1A}-Agonisten bewirkte eine generelle Verbesserung von Lernfunktionen, sowohl durch den Hippokampus vermittelt, als auch unabhängig vom Hippokampus (Ögren et al., 2008). Auf das Arbeitsgedächtnis hatte die Stimulation von 5-HT_{1A}-Rezeptoren jedoch nachteiligen Einfluss (Buhot, 1997). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Stimulation dieser Rezeptoren eine selektive Beeinflussung des räumlichen, aber nicht des visuellen Lernens bewirkt (Carli et al., 1995). Eine Aktivierung des 5-HT_{1B}-Rezeptors durch den spezifischen Rezeptor-Agonisten CP 93129 hatte vor allem Einfluss auf das Bezugsgedächtnis (Buhot et al., 1995).

Der 5-HT₂-Rezeptor kann in die drei Subtypen 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C} unterteilt werden. Die meisten Studien in Zusammenhang mit kognitiven Funktionen beziehen sich auf den 5-HT_{2A}-Rezeptor (Terry Jr. et al., 2008). 5-HT_{2A}-Rezeptoren sind wichtig für das

Arbeitsgedächtnis (Roth et al., 2004) sowie für die Formierung des episodischen Gedächtnisses (Reynolds et al., 2006). De Quervain und Kollegen (2003) konnten nachweisen, dass der funktionelle His452Tyr-Polymorphismus des 5-HT_{2A}-Rezeptors mit der Gedächtnisleistung junger gesunder Studienteilnehmer assoziiert ist. Bei einem Wörtermerkttest erzielten Studienteilnehmer mit dem 452-His-Allel bessere Ergebnisse als Personen mit dem 452-Tyr-Allel bezogen auf die Wiedergabe von vorgegebenen Wörtern nach fünf Minuten. Die direkte Wiedergabe der vorgegebenen Wörter zeigte keine Assoziation mit dem Polymorphismus. Verschiedene postmortale und *in-vivo* Studien ergaben, dass die Dichte der 5-HT_{2A}-Rezeptoren im menschlichen Gehirn mit dem Alter abnimmt. In einer Gruppe mit älteren kognitiv gesunden Probanden konnte keine Assoziation mit dem His452Tyr-Genotyp festgestellt werden. Das Alter scheint also einen modulierenden Effekt auf den funktionellen Polymorphismus His452Tyr in Bezug auf die Gedächtnisleistung zu haben (Papassotiropoulos et al., 2005). Es konnte weiterhin eine Assoziation des Tyrosin-Allels mit einer Reduktion von temporaler weißer Substanz und grauer Substanz im linken Hippokampus nachgewiesen werden. In Zusammenschau aller Daten wird von multiplen Gedächtnis assoziierten Loci innerhalb des 5-HT_{2A}-Rezeptor-Gens ausgegangen (Sigmund et al., 2008).

5-HT₃-Rezeptoren dienen als therapeutischer Angriffspunkt bei verschiedenen kognitiven Erkrankungen aufgrund ihrer hohen Konzentration im Hippokampus und der Amygdala sowie ihrer hemmenden Funktion auf die Acetylcholin-Freisetzung. Es konnte z. B. nachgewiesen werden, dass unter der Therapie mit selektiven 5-HT₃-Antagonisten wie Ondansetron oder Tropisetron eine Verbesserung des *P50 auditory gating* (das *P50 auditory gating* wird als Maß für eine intakte Filterfunktion mehrfacher akustischer Reize angesehen und ist bei Patienten mit Schizophrenie häufig beeinträchtigt) erzielt wird (Terry Jr. et al., 2008). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass durch 5-HT₃-Antagonisten eine Zunahme der Lern- und Gedächtnisleistung erreicht werden kann. Weiterhin fand sich eine Umkehr von anticholinergen Effekten und altersinduziertem Gedächtnisverlust (Cifariello et al., 2008).

Auch die zentralen 5-HT₄-Rezeptoren spielen eine Rolle bei der Gedächtnisbildung. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von partiellen 5-HT₄-Agonisten die assoziative Gedächtnisleistung bei Ratten gesteigert wird (Marchetti-Gauthier et al., 1997) und eine Verbesserung der Orts- und Objektwiedererkennung bei jungen und erwachsenen Ratten erzielt wird (Lamirault & Simon, 2001). Weiterhin wurden nach Gabe von VRX-03011, einem partiellen 5-HT₄-Agonisten, eine Stimulation der

Acetylcholinfreisetzung im Hippokampus sowie eine Verbesserung der Gedächtnisleistung beobachtet (Mohler et al., 2007).

5-HT₇-Rezeptoren sind ebenfalls wichtig für Hippokampus abhängige Lern- und Gedächtnisleistungen. Cifariello und Kollegen (2008) konnten nachweisen, dass der 5-HT₇-Antagonist SB-269970 die Gedächtnisleistung steigert und das Bezugsgedächtnis beeinflusst, wohingegen keine Effekte auf das Arbeitsgedächtnis beobachtet wurden.

2.3.5 Einfluss von Serotonin auf Affektregulation und Impulskontrolle

Die Rolle von Serotonin bei der Entstehung von Aggression wurde in den letzten Jahren durch zahlreiche Befunde aus human- und tierexperimentellen Studien sowie molekularbiologischen und bildgebenden Untersuchungen belegt (Krakowski, 2003). Aggressive Handlungen sind häufig begleitet von starken emotionalen Zuständen und Impulsivität (Jokisch et al., 2005). Serotonin beeinflusst psychologische Merkmale und soziale Interaktionen, die einen Einfluss auf aggressives Verhalten haben. Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, dass aggressives Verhalten einhergehend mit erniedrigten Serotoninspiegeln bei Affen mit mangelnder sozialer Integration innerhalb der Gruppe und einem niedrigeren sozialen Status einhergeht. Die betroffenen Individuen wurden oftmals von der Gruppe ausgeschlossen. Eine bessere serotonerge Funktion ging dagegen mit guten sozialen Fähigkeiten und hohem sozialen Status einher (Krakowski, 2003). In Studien, die den Zusammenhang zwischen Serotoninfunktion und aggressivem Verhalten beim Menschen untersuchen, konnte gezeigt werden, dass ein erniedrigter Serotoninspiegel mit einer Dysregulation der Impulskontrolle assoziiert ist, welche sich in einer impulsiven Form von Gewalt zeigte. Umgekehrt führte eine experimentelle Erhöhung des Serotoninspiegels zu einer Abnahme von aggressivem Verhalten (Jokisch et al., 2005).

Zwischen emotionaler Dysregulation und Impulsivität bestehen nach Krakowski ausgeprägte Wechselwirkungen. So kann die Intensität von Handlungsimpulsen, die in der Durchführung aggressiver Handlungen endet, durch affektive Zustände wie Reizbarkeit und Wut verstärkt werden. Ursächlich für aggressives Verhalten in Form von impulsiven und affektiven Handlungen wird eine Dysfunktion des serotonergen Systems im orbitalen präfrontalen Kortex angenommen (Jokisch et al., 2005).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass serotonerge Funktionen soziale Interaktionen reflektieren und modulieren. Inwieweit aggressives Verhalten mit einer Dysfunktion des serotonergen Systems einhergeht, hängt nach Krakowski von verschiedenen Faktoren wie

z.B. dem sozialen Milieu ab, die sich gegenseitig beeinflussen. Diese Faktoren beeinflussen die Impulskontrolle, die Regulation von Emotionen sowie ein verträgliches Sozialverhalten.

2.3.6 Serotonin und psychiatrische Krankheiten

2.3.6.1 Demenzen

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass neurodegenerative Erkrankungen durch Veränderungen im 5-HT-Rezeptorsystem gekennzeichnet sind. So zeigte sich zum Beispiel bei der Alzheimer Demenz eine Abnahme von 5-HT-Markern wie dem Raphe-Komplex, dem 5-HT-Transporter-Komplex und der Anzahl von 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2C und 5-HT4-Rezeptoren (Meneses, 1999). 5-HT1A-Rezeptoren interagieren mit zahlreichen anderen Neurotransmittersystemen wie dem noradrenergen, dem dopaminergen, dem GABAergen und dem cholinergen System. Eine besondere Bedeutung in der Entstehung von dementiellen Erkrankungen wird der Interaktion mit dem cholinergen System zugeschrieben (Terry Jr. et al., 2008). Keine Korrelation konnte zwischen dem Stadium der Alzheimer Demenz und Veränderungen in der Rezeptordichte gefunden werden. Ein schnelleres Fortschreiten der Erkrankung scheint jedoch mit einer erhöhtem frontalen 5-HT1A-Rezeptordichte, einer erniedrigten Serotoninkonzentration sowie neuropathologischen Veränderungen im dorsalen Raphe-Kern in Zusammenhang zu stehen (Förstl, 2005). Lai und Kollegen (2002) führten eine postmortale Studie durch, in welcher sie die 5-HT1A-Rezeptordichte im Neokortex von an Alzheimer Demenz erkrankten Patienten bestimmten. Im Vorfeld wurde bei den Patienten für durchschnittlich 2,6 Jahre alle vier Monate der MMSE durchgeführt. Die Rezeptordichte korrelierte positiv mit den im MMSE erreichten Werten, die Serotoninspiegel zeigten hingegen eine negative Korrelation. Eine PET-Studie mit dem Radioliganden [11C]WAY-100635 zeigte eine altersabhängige Abnahme der 5-HT1A-Rezeptorbindung in kortikalen Bereichen, jedoch nicht im medialen Kortex oder in den Raphe-Kernen (Tauscher et al., 2001). Die Anzahl der 5-HT3-Rezeptoren bei Alzheimer-Patienten zeigte keine Veränderungen. Prokognitive Effekte konnten für die 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Itasetron, SEC-579 und WAY-100579 nachgewiesen werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von 5-HT3-Antagonisten den kognitiven Defiziten, die mit einer Dysfunktion von zentralen cholinergen Neuronen während des Alterungsprozesses assoziiert sind, entgegengewirkt werden kann (Meneses, 1999).

Eine zentrale Rolle für die Entstehung der Alzheimer Demenz scheinen nach aktueller Studienlage die 5-HT₄-Rezeptoren zu spielen. Die Anzahl dieser Rezeptoren war bei betroffenen Patienten deutlich erniedrigt (Wong et al., 1996). Eine weitere Studie konnte nachweisen, dass die Aktivierung von 5-HT₄-Rezeptoren die β -Amyloid-Sekretion hemmt und das neuronale Überleben steigert (Cho & Hu, 2007). In einer weiteren Arbeit wurde eine erhöhte Acetylcholinfreisetzung im frontalen Kortex von Ratten nach Aktivierung von 5-HT₄-Rezeptoren beschrieben (Eglen et al., 1995). Aufgrund der verschiedenen Ergebnisse können diese Rezeptoren als potentieller therapeutischer Angriffspunkt für die Alzheimer Demenz und andere Erkrankungen mit kognitiven Leistungseinbußen angesehen werden. Zu beachten sind hierbei jedoch die gastrointestinalen Nebenwirkungen der 5-HT₄-Agonisten, die ihren Einsatz möglicherweise limitieren (Kamm, 2002).

Neben Studien bezüglich einer Assoziation der Funktion des serotonergen Systems mit der Alzheimer Demenz wurden auch Untersuchungen über den Zusammenhang mit anderen Demenzen durchgeführt. Einen Überblick über verschiedene andere Demenzen und entsprechende Studienergebnisse gibt Tabelle 4.

Tab.4: Studienergebnisse zu Serotonin und anderen Demenzen (nach Förstl, 2005)

Demenz	Studienergebnisse bezüglich des serotonergen Systems	Referenz
Frontotemporale Degeneration	Verlust von 5-HT-Rezeptoren im frontalen und temporalen Kortex	Procter et al., 1999
Progressive supranukleäre Parese (PSP)	Keine Erniedrigung der 5-HT-Konzentration Erhöhte Aktivität der Tryptophanhydroxylase im Nucleus centralis superior	Hornykiewicz & Shannah, 1994 Kovacs et al., 2003
Demenz mit Lewy-körperchen/Parkinson Demenz	Verminderte 5-HT ₂ -Bindung, v.a. in den tieferen kortikalen Schichten Reduktion der 5-HT ₄ -Bindungsstellen Niedrigere Serotoninkonzentration in Putamen und Neokortex als bei Alzheimer Demenz	Cheng et al., 1991 Wong et al., 1996 Ohara et al., 1998
Vaskuläre Demenzen	Erniedrigte Serotoninkonzentration im Liquor Reduktion der 5-HT-Transporterdichte nach Hirninfarkten in Pons und Mittelhirn bei Patienten mit pathologischem Weinen	Toghi et al., 1995 Murai et al., 2003

2.3.6.2 Angststörung und Depression

Das serotonerge System spielt eine zentrale Rolle in der Regulation von emotionalem Verhalten. Dysfunktionen im serotonergen System fanden sich sowohl bei Patienten mit affektiven Störungen als auch bei Patienten mit Angststörungen (Owens & Nemeroff, 1998). Bei der Behandlung dieser Erkrankungen stellt das serotonerge System demzufolge einen wichtigen therapeutischen Angriffspunkt dar. Neuronale Schaltkreise, die wichtig für die

Regulation von emotionalem Verhalten und für die Pathophysiologie von affektiven Störungen sind, werden innerviert von serotonergen Neuronen und zeigen eine hohe Dichte an 5-HT-Rezeptoren. Besonders wichtig in diesem Zusammenhang war die Erforschung von genetischen Variationen im Serotonin-Transporter-Gen (5-HTT). Die Bedeutung von Variationen in diesem Gen konnte in verschiedenen bildgebenden sowie molekulargenetischen Studien nachgewiesen werden (Hariri & Holmes, 2006). Der 5-HTT-gekoppelte polymorphe Abschnitt (*5-HTT-Linked Polymorphic Region*, 5-HTTLPR) ist eine Sequenz in der Promotorregion des Gens, welches für zwei Allele kodiert: Eine kurze Variante (S) und eine lange Variante (L). Für das S-Allel konnte im Vergleich mit homozygoten L-Allelträgern eine Assoziation mit signifikant niedrigerer Konzentration an 5-HTT-mRNA und mit einer fast um die Hälfte geringeren Serotonin-Wiederaufnahme nachgewiesen werden (Lesch et al., 1996; Greenberg et al., 1999). Little und Kollegen (1998) konnten in einer postmortalen Studie zeigen, dass im Hirngewebe von S-Allelträgern eine geringere 5-HTT-Bindungskapazität in den dorsalen Raphe-Kernen besteht. Weiterhin zeigten Personen mit dem S-Allel mehr Merkmale von Ängstlichkeit, Neurotizismus und Schadensvermeidung als L/L-Träger (Lesch et al., 1996). Eine erhöhte Ängstlichkeit konnte für S-Allelträger in mehreren Studien bestätigt werden (Hariri et al., 2005). Auch tierexperimentell ließ sich eine Assoziation von Fehlfunktion der serotonergen Neurotransmission mit Ängstlichkeit und Panikstörung nachweisen (Holmes et al., 2003; Gorman et al., 2000). Zudem zeigten mehrere Untersuchungen einen positiven Effekt in der Behandlung von Angststörungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Fehr et al., 2001). Verschiedene human- und tierexperimentelle Studien gaben außerdem Hinweis darauf, dass der Verlust der 5-HTT-Genfunktion nicht nur eine vermehrte Ängstlichkeit bedingt, sondern auch mit einem negativen Einfluss auf die Fähigkeit zur Stressbewältigung einhergeht (Hariri & Holmes, 2005). Eine Assoziation des S-Allels mit depressiven Erkrankungen wurde von Caspi und Kollegen (2003) gefunden, allerdings nur, wenn in der Vorgeschichte der Patienten multiple traumatische Lebensereignisse wie zum Beispiel Vernachlässigung in der Kindheit oder ein Arbeitsplatzverlust nachweisbar waren. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das S-Allel bei Patienten mit manifester Depression mit einer schwereren Symptomatik und einer schlechteren Prognose einschließlich einem schwächeren Ansprechen auf antidepressive Medikation assoziiert ist (Zanardi et al., 2001; Lotrich & Pollock, 2004; Murphy et al., 2004; Seretti et al., 2005). In bildgebenden Studien fand sich eine Hyperreaktivität im Bereich der Amygdala auf emotionale Reize bei S-Allelträgern sowohl unter gesunden Probanden (Heinz et al., 2005a; Bertolino et al., 2005) als auch unter

Patienten mit Panikstörung (Domschke et al., 2006). Bei S-Allelträgern wurde zudem eine signifikante Down-Regulation von 5-HT_{1A}-Rezeptoren sowie eine korrespondierende Up-Regulation von 5-HT_{2C}-Rezeptoren im Bereich der Amygdala dokumentiert (Holmes et al., 2003; Li et al., 2003). Bei 5-HTT-*knock-out*-Mäusen fand sich ebenfalls eine Down-Regulation von 5-HT_{1A}-Rezeptoren in dorsalen Raphe-Neuronen, wodurch die Fähigkeit zur Selbstregulation vermindert wird (Gobbi et al., 2001; Kim et al., 2005). Auch in bildgebenden Studien mittels Positron Emissions Tomographie (PET) wurde ein vermindertes Bindungspotential des 5-HT_{1A}-Rezeptors bei depressiven Patienten nachgewiesen (Drevets et al., 2007).

Zhang und Kollegen (1997) fanden zudem ein erhöhtes Vorkommen des 102T-Allels des 5-HT_{2A}-Rezeptor-Polymorphismus (T102C) bei Patienten mit Major Depression. Eine signifikante Assoziation zwischen dem HT_{2A}-Rezeptor-Genotyp A/A und depressiver Stimmung konnte ebenfalls dokumentiert werden (Reynolds et al., 2006).

Auch die Verteilung der 5-HT₇-Bindungsstellen im limbischen System und thalamokortikalen Regionen lässt eine Beteiligung an der Pathophysiologie affektiver Erkrankungen vermuten (Cifariello et al., 2008).

2.3.6.3 Schizophrenie

Das serotonerge System scheint auch eine Bedeutung bei der Entstehung von psychotischen und kognitiven Symptomen von Schizophrenie zu haben. Es wurde eine erhöhte Bindungskapazität von 5-HT_{1A}-Rezeptoren im präfrontalen Kortex schizophrener Patienten nachgewiesen (Bantick et al., 2001). Daher könnten die 5-HT_{1A}-Rezeptoren einen therapeutischer Angriffspunkt vor allem bei kognitiven Defiziten im Rahmen der Schizophrenie darstellen (Ögren et al., 2008). Für den 5-HT_{2A} T102C-Polymorphismus wurde eine Assoziation mit Schizophrenie in verschiedenen Studien beschrieben (Williams et al., 1996; Inayama et al., 1996; Williams et al., 1997; Tay et al., 1997; Jooper et al., 1999). Der 5-HT_{2A}-Rezeptor spielt möglicherweise eine Rolle sowohl für die kognitiven als auch für die psychotischen Symptome bei an Schizophrenie Erkrankten und kann ebenfalls als Angriffspunkt für die medikamentöse Therapie betrachtet werden. Es konnte weiterhin nachgewiesen werden, dass unter der Therapie mit selektiven 5-HT₃-Antagonisten wie Ondansetron oder Tropisetron eine Verbesserung des *P50 auditory gating* erzielt wird. Somit stellen auch diese Rezeptoren einen therapeutischen Ansatzpunkt dar (Terry Jr. et al., 2008).

2.3.6.4 *Alkoholabusus*

Funktionsstörungen des serotonergen Systems spielen sowohl bei der Entstehung von Alkoholabhängigkeit als auch bei der Aufrechterhaltung von abhängigem Verhalten eine Rolle (Heinz et al., 2005b). Eine verminderte Aktivität serotonerger Neurone fand sich vor allem bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn und einer antisozialen Persönlichkeitsstruktur mit impulsivem und aggressivem Verhalten (Cloninger, 1987). Bei diesen Patienten wurde eine verminderte Konzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Liquor festgestellt (Virkkunen et al., 1994). Das regulierende Enzym der Serotonin-Biosynthese ist die Tryptophanhydroxylase 1 (TPH1) (s. Abb. 3, S. 23). Daher ist das TPH1-Gen ein Kandidateng für die erniedrigten 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit Alkoholismus und Störungen der Impulskontrolle (Angelescu et al., 2005). Das TPH1-Gen wurde auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 (11p14-p15.3) lokalisiert (Craig et al., 1991). Nielsen und Kollegen (1994) konnten eine Assoziation des A-Allels des A779C Polymorphismus mit erniedrigten 5-HIAA Konzentrationen im Liquor nachweisen. In einer späteren Studie konnten diese Ergebnisse repliziert werden sowie eine signifikante Assoziation mit Suizidalität und Alkoholabhängigkeit festgestellt werden (Nielsen et al., 1998). Die Assoziation des TPH1-Introns 7 A218C Polymorphismus mit antisozialem Alkoholismus konnte in einer Studie mit japanischen alkoholabhängigen Patienten bestätigt werden, jedoch nicht mit nicht-antisozialem Alkoholismus (Ishiguro et al., 1999). Angelescu und Kollegen (2005) führten eine Studie mit dem Ziel durch, eine mögliche Assoziation des TPH1-Intron 7 A218C mit *Temperament and Character Inventory* (TCI)-Dimensionen zu überprüfen. Der TCI ist eine Testbatterie, die von Cloninger und Svrakic entwickelt wurde, um sieben verschiedene Dimensionen von Temperament und Charakter zu bestimmen (Cloninger & Svrakic, 1997). Homozygote Genotypen fanden sich signifikant häufiger bei alkoholabhängigen Patienten, jedoch konnte insgesamt in der Studie keine Assoziation zwischen den TCI-Dimensionen, durch die Impulsivität bzw. Impulshemmung angezeigt werden soll, und den TPH1-Genotypen beobachtet werden. Die nachgewiesenen Verteilungsunterschiede des TPH1-Genotyps können dennoch einen weiteren Hinweis auf die pathophysiologische Bedeutung des serotonergen Systems bei Alkoholabhängigkeit geben (Angelescu et al., 2005).

Des Weiteren wurde eine Assoziation des 5-HT_{2A}-Rezeptor-Polymorphismus (T102C) und des TPH1-Polymorphismus (A218C) mit Alkoholabhängigkeit, Panikstörung, generalisierter Angststörung und Narkolepsie untersucht. Die Allel- und Genotypfrequenzen zeigten große

Ähnlichkeit zwischen den verschiedenen Patientengruppen. Es konnte jedoch keine Assoziation zwischen dem 5-HT_{2A}-Rezeptor-Polymorphismus (T102C), dem TPH1-Intron 7 (A218C) und Alkoholabhängigkeit, Panikstörung, generalisierter Angststörung und Narkolepsie gefunden werden (Fehr et al., 2001).

Ein weiteres mögliches Kandidatengen ist der 5-HT_{2A}-Rezeptor. Aktivierung dieses Rezeptors mit dem selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptor-Agonisten 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropan (DOI) reduzierte den Alkoholkonsum und die Vorliebe für Alkohol bei Ratten (Maurel et al., 1999a; Maurel et al., 1999b).

Weiterhin konnten auch chronische Wirkungen von Alkohol auf das serotonerge System nachgewiesen werden. Im Verlauf der Erkrankung fand sich eine Schädigung der serotonergen Nervenzellen im Bereich der Raphe-Kerne. Außerdem war das Bindungspotential der serotonergen Transporter im Bereich der Raphe-Kerne bei alkoholabhängigen Patienten vermindert. Die Reduktion der Serotonintransporter zeigte hierbei einen signifikanten Zusammenhang zu der im bisherigen Leben konsumierten Alkoholmenge (Heinz et al., 2005b).

2.3.6.5 Suizidalität

Dass suizidales Verhalten eine genetische Komponente aufweist, wurde durch zahlreiche Studien belegt. Dies konnte unter anderem durch Zwillingsstudien und Adoptionsstudien gezeigt werden. Zwillingsstudien ergaben, dass monozygote Zwillinge eine erhöhte Übereinstimmungsrate bezüglich Suizidalität im Vergleich zu dizygoten Zwillingen aufweisen. In Adoptionsstudien fand sich eine erhöhte Suizidrate unter den biologischen Verwandten adoptierter Kinder, die Suizid begingen (Du et al., 2001).

Neurobiologische Studien konnten Assoziationen einer erniedrigten serotonergen Aktivität und suizidalem Verhalten nachweisen. Untersucht wurde der Zusammenhang von Suizidalität mit Polymorphismen der Gene der Tryptophandehydroxylase 1 und 2 (TPH1 bzw. TPH2), dem Serotonintransporter (5-HTT), dem 5-HT_{1A}-Rezeptor sowie dem 5-HT_{2A}- und dem 5-HT_{2C}-Rezeptor.

Nielsen und Kollegen (1994) fanden eine Assoziation des A-Allels des A779C Polymorphismus des TPH1-Gens mit erniedrigten Liquorkonzentrationen von 5-HIAA und einer erhöhten Anzahl an Suizidversuchen. Eine weitere Studie konnte diese Ergebnisse bestätigen (Nielsen et al., 1998). Innerhalb einer Gruppe von Patienten mit impulsivem Verhalten und Depression fanden sich die niedrigsten Werte für 5-HIAA im Liquor bei den

Patienten mit vorangegangenen Suizidversuchen (Linnoila & Virkkunen, 1992). Für das TPH1-Gen konnte außerdem festgestellt werden, dass die seltenere U- oder A-Allelvariante des A779C Polymorphismus mit Suizidversuchen assoziiert ist. Andere Studien dokumentierten eine Assoziation des U-Allels mit Aggression und erniedrigter serotonerger Funktion in vivo (Arango et al., 2003). Rujescu und Kollegen (2003b) untersuchten den A218C Polymorphismus des TPH1-Gens in einer kaukasischen Probandengruppe. Sie fanden ein erhöhtes Vorkommen des A218 Allels bei Patienten mit suizidalem Verhalten. Eine Meta-Analyse, die insgesamt neun Studien einschloss, konnte die Assoziation zwischen dem A218C Polymorphismus und suizidalem Verhalten bestätigen (Bellivier et al., 2004).

Eine zweite Form der Tryptophandehydroxylase (TPH2) wurde von Walther und Kollegen (2003) bei Mäusen entdeckt. Eine Untersuchung von insgesamt zehn SNPs des TPH2-Gens in einer Gruppe von 263 Suizidopfern und 266 gesunden Kontrollpersonen zeigte eine Assoziation eines SNPs mit vollendetem Suizid (Zill et al., 2004). De Luca und Kollegen (2004) konnten in ihrer Analyse von drei SNPs des TPH2-Gens keine Assoziation mit suizidalem Verhalten nachweisen.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass bei Suizidopfern ein erniedrigtes 5-HTT-Bindungspotential im frontalen Kortex vorliegt (Arango et al., 1995; Du et al., 1999). Eine erniedrigte 5-HTT-Expression und eine verminderte 5-HTT-Bindung werden möglicherweise durch eine 44 bp Insertion/Deletion in der Promotorregion des 5-HTT-Gens verursacht. In einer postmortalen Untersuchung von 220 Fällen fand sich jedoch keine Assoziation des Promotor-Genotyps mit der 5-HTT-Bindung. Ebenfalls konnte kein Zusammenhang zur Major Depression und Suizidalität gefunden werden, auch wenn eine verminderte Anzahl an 5-HTT-Bindungsstellen im präfrontalen Kortex von depressiven oder suizidalen Personen nachgewiesen werden konnte (Arango et al., 2003).

Serretti und Kollegen (2007) erforschten Genvariationen des 5-HT1A- und des 5-HT2C-Rezeptors bei Personen mit Suizidversuchen und Suizidopfern. In die Untersuchungen wurden 167 deutsche Personen eingeschlossen, die Suizidversuche begangen haben, 92 kaukasische Individuen, die einen vollendeten Suizid durchgeführt haben sowie 312 deutsche gesunde Personen. Außerdem wurden 152 italienische Personen mit Suizidversuchen in der Krankengeschichte und 131 italienische gesunde Probanden untersucht. In der deutschen Teilnehmergruppe wurden folgende genetische Varianten analysiert: Für den 5-HT2C-Rezeptor: SNPs: rs547536, rs2192372, rs6318, rs2428707, rs4272555, rs1801412 sowie für den 5-HT1A-Rezeptor: SNPs: rs1423691, rs878567 und rs6295. Bei den italienischen Probanden wurden folgende SNPs geprüft: rs6318 des 5-HT2C-Rezeptors und rs6295 des 5-

HT1A-Rezeptors. Es wurde keine signifikante Assoziation mit suizidalem Verhalten gefunden. Einzelne Marker oder Haplotypen wiesen keine oder nur eine unwesentliche Assoziation mit verwandten Merkmalen wie zum Beispiel einer positiven Familienanamnese für Suizidversuche auf.

Verschiedene postmortale Studien zeigten eine Erhöhung der 5-HT₂-Bindungsstellen im präfrontalen Kortex von Suizidopfern (Wolfersdorf, 2005). Es wurde eine signifikante Assoziation des 102 C Allels im 5-HT_{2A}-Rezeptorgen mit Suizidgedanken bei depressiven Patienten gefunden. Patienten mit dem 102 C/C-Genotyp hatten stärkere Suizidgedanken als Patienten mit dem T/C- oder T/T-Genotyp (Du et al, 2000).

Die Assoziation zwischen Polymorphismen serotonerger Gene und Suizidalität unterstützt die Annahme, dass das Suizidrisiko durch Beeinflussung der serotonergen Aktivität moduliert wird.

2.4 HTR6

Der 5-HT₆-Rezeptor wurde zum ersten Mal 1993 von drei verschiedenen Forschungsgruppen identifiziert. Er ist positiv mit der Adenylatzyklase gekoppelt und induziert die Bildung von cAMP (Monsma et al., 1993; Plassat et al., 1993; Ruat et al., 1993). Der 5-HT₆-Rezeptor von Menschen und Ratten besteht aus 440 Aminosäuren, der von Mäusen aus 438 Aminosäuren. Von sieben Transmembransegmenten werden drei zytoplasmatische und drei extrazelluläre Schleifen gebildet (Monsma et al., 1993; Ruat et al., 1993). Im Vergleich zu anderen 5-HT-Rezeptoren wird der 5-HT₆-Rezeptor relativ früh in der Hirnentwicklung gebildet. Daher und aufgrund seiner Fähigkeit, die cAMP-Bildung zu induzieren, spielt er möglicherweise eine Rolle für das Wachstum und die Steuerung von Axonen (Grimaldi et al., 1998). Außerhalb des ZNS scheint es nur eine geringfügige Expression zu geben. Der 5-HT₆-Rezeptor hat unter den Serotoninrezeptoren eine besondere Bedeutung, da durch ihn anscheinend das Langzeitgedächtnis stärker beeinflusst wird als die Ängstlichkeit (Mitchell & Neumaier, 2005).

Strukturell ist der 5-HT₆-Rezeptor den Rezeptoren der 5-HT₂-Gruppe am ähnlichsten, daher ist es nahe liegend, dass einige atypische Neuroleptika sowohl am 5-HT₆-Rezeptor wie auch am 5-HT_{2A}-Rezeptor wirken (Roth et al., 1994). Das Gen für den Rezeptor wurde auf Chromosom 1p35-p36 lokalisiert. Das menschliche Gen für den 5-HT₆-Rezeptor hat 3 Exons, welche durch ein 1.8 kb Intron an bp Position 714 und ein weiteres Intron von 193 bp an Position 873 separiert werden (Kohen et al., 1996). An bp Position 267 befindet sich ein

stiller Polymorphismus innerhalb eines Tyrosin-Codons, wobei Thymidin durch Cytidin ersetzt wird (TYC 267), der in mehreren Studien untersucht wurde (Mitchell & Neumaier, 2005).

2.4.1 Pharmakologie

Der 5-HT₆-Rezeptor zählt zu den G-Protein gekoppelten Rezeptoren, die die Adenylatzyklase stimulieren (Monsma et al., 1993; Plassat et al.; 1993; Ruat et al., 1993). Weitere Studien dokumentierten eine Kopplung des Carboxyl-Endes mit der Fyn-Tyrosin-Kinase und eine 5-HT₆-Rezeptor vermittelte Depolarisation von Kalium-Kanälen (Bonsi et al., 2007). Ähnlich dem 5-HT_{2C}-Rezeptor wird die 5-HT₆-Rezeptor-mRNA fast ausschließlich innerhalb des ZNS exprimiert. Daher kann davon ausgegangen werden, dass Medikamente, die über diesen Rezeptor wirken, weniger Nebenwirkungen aufweisen (Mitchell & Neumaier, 2005). Die Inhibitionskonstante liegt im Vergleich mit den anderen Serotoninrezeptoren im mittleren Bereich, die Angaben hierzu schwanken zwischen 12,3 und 234,4 nM (Ruat et al., 1993; Zhukovskaya & Neumaier, 2000; Kohen et al., 2001). Bis jetzt wurden wenige selektive 5-HT₆-Agonisten entwickelt wie zum Beispiel EMDT, LY586713, WAY-466 und WAY-181187. Daneben wurden zahlreiche selektive Antagonisten entwickelt. Hierbei scheinen vor allem Ro 04-6790 und SB 271046 wichtige Kandidaten für die klinische Weiterentwicklung zu sein (Mitchell & Neumaier, 2005). Molekulare pharmakologische Untersuchungen konnten eindeutig zeigen, dass der 5-HT₆-Rezeptor bei Mäusen in einer erniedrigten Konzentration vorliegt und eine andere Verteilung innerhalb des ZNS sowie eine unterschiedliche Pharmakologie im Vergleich zu 5-HT₆-Rezeptoren beim Menschen und bei Ratten aufweist (Hirst et al., 2003).

2.4.2 Interaktionen mit anderen Neurotransmittern

Mehrere Studien ergaben, dass 5-HT₆-Rezeptor-Agonisten und –Antagonisten mit verschiedenen Neurotransmittern interagieren.

Zum Beispiel wurde nach systemischer Gabe von 5-HT₆-Rezeptor-Antagonisten eine erhöhte Konzentration von Acetylcholin und Glutamat im frontalen Kortex und im Hippokampus dokumentiert (Dawson et al., 2001; Riemer et al., 2003). 5-HT₆-Antagonisten zeigten weiterhin in mehreren Studien einen Einfluss auf verschiedene Lern- und

Gedächtnisfunktionen wie z. B. auf das emotionale und räumliche Gedächtnis, welche abhängig von der Acetylcholin-Transmission sind (Mitchell & Neumaier, 2005). Bezüglich der Interaktion mit dem dopaminergen System fanden sich kontroverse Untersuchungsergebnisse. In einer Arbeit zeigte sich nach systemischer Gabe des 5-HT6-Antagonisten SB-271046 ein Anstieg der Glutamatkonzentration im frontalen Kortex, jedoch konnte keine Veränderung der Dopaminkonzentration beobachtet werden (Dawson & Li, 2003). Im Rahmen einer anderen Studie führte die lokale Applikation von SB-271046 in den frontalen Kortex zu einer dosisabhängigen Steigerung der Dopaminfreisetzung (Lacroix et al., 2004). Weiterhin wurde nach Gabe von SB-271046 ein Anstieg der Amphetamin stimulierten Dopaminfreisetzung gefunden, jedoch kein dopaminerges Effekt an sich beobachtet (Dawson & Li, 2003). Die 5-HT6-Rezeptor mRNA wird vor allem in GABAergen Neuronen im Striatum exprimiert. Es wurde dokumentiert, dass die Glutamatdecarboxylase (GAD), ein für die GABA-Synthese erforderliches Enzym, im zerebralen Kortex und im Hippokampus der Ratte eine Co-Lokalisation mit 5-HT6-Rezeptoren aufweist (Fone et al., 2002). Der 5-HT6-Rezeptor-Agonist WAY-181187 führte zu Erhöhung der GABA-Konzentration im dorsalen Hippokampus, ohne die Freisetzung von Norepinephrin, Serotonin, Dopamin oder Glutamat zu beeinflussen (Schechter et al., 2008). Auch von West und Kollegen (2009) konnte eine Förderung der GABAergen Neurotransmission im Rattenhippokampus nach Aktivierung des 5-HT6-Rezeptors nachgewiesen werden.

2.4.3 Kognition

Der 5-HT6-Rezeptor kommt in besonders hoher Dichte im Nucleus accumbens, im zerebralen Kortex und in Teilen des Hippokampus vor und ist somit in für die kognitive Leistung wichtigen Bereichen lokalisiert. Die Manipulation der 5-HT6-Rezeptor-Aktivität beeinflusst verschiedene Neurotransmittersysteme wie das cholinerge, das GABAerge und das dopaminerge System, welche alle eine Rolle für Gedächtnisfunktionen spielen. Der Einfluss von 5-HT6-Rezeptor-Agonisten und –Antagonisten auf verschiedene Lern- und Gedächtnisleistungen wurde in zahlreichen Studien untersucht.

Der Einfluss von 5-HT6-Antagonisten auf das räumliche Lernen wurde tierexperimentell mit dem *Morris Water Maze* getestet. Das *Morris Water Maze* ist eine Standardmethode zur Untersuchung des Zielführungsmechanismus (Heldmaier & Neuweiler, 2003). Es wurde eine Verbesserung des Ortsgedächtnisses nach Applikation von Ro 04-6790 (Woolley et al., 2001), SB 271046A und SB 357134A (Rogers & Hagan, 2001) sowie von Ro 4368554 (Schreiber et

al., 2007) erzielt. Eine zusätzliche Steigerung bei der Akquisition wurde in anderen Arbeiten nach subchronischer Gabe (10 mg/kg p.o., 2 x tgl. für 7 Tage) von SB 357134 (Stean et al., 2002), chronischer Gabe (10 oder 20 mg/kg/d p.o. für 40 Tage) von SB 271046 (Foley et al., 2004) und von SB 399885 (10 mg/kg/d p.o. für 7 Tage) (Hirst et al., 2006) beschrieben.

Mit dem *Passiv-Avoidance-Test* lässt sich die Erinnerung von Ratten an einen aversiven Reiz und somit das assoziative Lernen und die Angstkonditionierung untersuchen. In mehreren Studien wurde durch Applikation verschiedener 5-HT₆-Rezeptorantagonisten (4-(2-bromo-6-pyrrolidin-1-ylpyridin-4-sulfonyl)phenylamin, SB 271046, Ro 4368554) eine durch Scopolamin induzierte Amnesie rückgängig gemacht (Riemer et al., 2003; Foley et al., 2004; Schreiber et al., 2007). Der Einfluss auf das assoziative Lernen wurde außerdem auch durch operante Konditionierung und Belohnungs-motiviertes Lernverhalten getestet. Hierbei fand sich zum einen eine verbesserte Konsolidierung nach Gabe von Ro 04-679 (Meneses, 2001) und SB 357134 sowie SB 399885 (Perez-Garcia & Meneses, 2005) und zum anderen eine verbesserte Akquisition sowie eine erhöhte striatale Rezeptorexpression nach *Gene Targeting* (Mitchell et al., 2007).

Ein Scopolamin induziertes Gedächtnisdefizit konnte auch in Tests bezüglich des Wiedererkennungsgedächtnisses nach Gabe verschiedener 5-HT₆-Rezeptor-Antagonisten rückgängig gemacht werden (Woolley et al., 2001; Hirst et al., 2006, Mitchell et al., 2006).

Weiterhin konnte auch eine Scopolamin induzierte Amnesie in Untersuchungen des Sozialgedächtnisses aufgehoben werden (Mitchell et al., 2006; Schreiber et al., 2007).

Die Gabe von 5-HT₆-Antagonisten bewirkte zudem einen Anstieg des Acetylcholinpiegels in Hirnarealen, die mit kognitiven Funktionen assoziiert sind (Roth et al., 2004). Der 5-HT₆-Rezeptor-Antagonist PRX-07034 führte zu einer Normalisierung der Hyperaktivität bei isolierten Ratten, die in eine neue Umgebung gesetzt wurden, und verbesserte die Objektneuerkennung im Vergleich zu in Gruppen gehaltenen Ratten (King et al., 2007). Verschiedene selektive hoch-affine 5-HT₆-Rezeptor-Agonisten verbesserten ebenfalls die Objektdiskrimination sowie die Fähigkeit zum Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus (Fone, 2008). Andererseits konnte nach Aktivierung des 5-HT₆-Rezeptors eine Verschlechterung des Langzeitgedächtnisses und eine Förderung der GABAergen Neurotransmission im Hippokampus bei Ratten beobachtet werden (West et al., 2009).

Lane und Kollegen (2008) führten eine Assoziationsstudie mit 216 gesunden Teilnehmern aus der chinesischen Han-Bevölkerung durch, in der sie den Einfluss des T267C-Polymorphismus auf die präfrontale exekutive Funktion mittels des WCST untersuchten. Im Vergleich mit den

Personen mit dem T/T-Genotyp traten sowohl beim T/C-Genotyp als auch beim C/C-Genotyp weniger Fehler auf. Der T/T-Genotyp war also mit der höchsten Fehlerrate assoziiert.

2.4.4 Psychiatrische Erkrankungen

In mehreren Arbeiten wurden die Wirkung von 5-HT₆-Rezeptormodulation und Assoziationen des 5-HT₆-Rezeptors mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wie Demenzen, Schizophrenie, affektiven Störungen und Suizidalität untersucht.

Tsai und Kollegen (1999a) untersuchten, ob eine Assoziation des 5-HT₆-Polymorphismus C267T mit der Alzheimer Demenz vorliegt. Ihre statistische Auswertung zeigte einen signifikanten Unterschied bezüglich des Genotyps und der Genfrequenz zwischen an Alzheimer Demenz erkrankten Teilnehmern und einer Kontrollgruppe, so dass das 267C-Allel des 5-HT₆-Gens als Risikofaktor für die Alzheimer Demenz angesehen werden kann. Eine weitere Studie zum C267T Polymorphismus fand eine Korrelation zwischen dem C/T-Genotyp und der *Late Onset* Alzheimer Demenz (LOAD) (Kan et al., 2004). Im Gegensatz hierzu zeigte eine Studie von Thome und Kollegen (2001) zwar eine erhöhte Frequenz des T/T-Genotyps bei Alzheimer-Patienten im Vergleich mit einer Kontrollgruppe (2,8% vs. 1,3%), ergab aber keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des C267T-Polymorphismus als Risikofaktor für die Alzheimer Demenz.

In einer postmortalen Untersuchung an Gehirnen von Alzheimer Patienten und einer Kontrollgruppe wurde die 5-HT₆-Rezeptorkonzentration mittels eines radiomarkierten 5-HT₆-Antagonisten, SB 258585, analysiert. Es ergab sich eine Reduktion der 5-HT₆-Rezeptordichte im frontalen und temporalen Kortex um 56-58% bei den Erkrankten (Garcia-Alloza et al., 2004). Auch verschiedene Studien mit 5-HT₆-Rezeptor-Antagonisten zeigten prokognitive Effekte bei an Alzheimer Demenz erkrankten Patienten (West et al., 2009). Der selektive 5-HT₆-Antagonist Ro 04-6790 induzierte eine Steigerung der cholinergen Neurotransmission und eine Verbesserung des räumlichen Lernens. Durch diese Daten wird die Bedeutung der 5-HT₆-Aktivität für die zentrale cholinerge Funktion verdeutlicht. Daher stellen diese Rezeptoren einen wichtigen therapeutischen Angriffspunkt für cholinerge Defekte im Rahmen kognitiver Dysfunktionen wie der Alzheimer Demenz dar (Cifariello et al., 2008).

Der bereits erwähnte Polymorphismus C267T wurde auch auf eine mögliche Assoziation mit Schizophrenie untersucht. Eine Studie mit japanischen Probanden konnte keine Assoziation nachweisen (Shinkai et al., 1999). Eine andere Arbeitsgruppe konnte jedoch einen

Zusammenhang bei Patienten chinesischer Herkunft aufzeigen (Tsai et al., 1999b). Eine weitere Studie untersuchte noch weitere Polymorphismen im 5-HT6-Gen, konnte jedoch für keinen von ihnen eine Assoziation mit Schizophrenie finden (Vogt et al., 2000). East und Kollegen (2002) beschrieben verminderte 5-HT6-mRNA-Konzentrationen im Hippokampus, jedoch nicht im Kortex verstorbener schizophrener Patienten. Verschiedene antipsychotisch wirksame Medikamente wie z.B. Clozapin haben zudem eine starke Affinität zum 5-HT6-Rezeptor (Roth et al., 1994). 5-HT6-Antagonisten können außerdem die Kognition schizophrener Patienten verbessern (Roth et al., 2004).

Vogt und Kollegen (2000) fanden eine signifikante Überrepräsentation des 267 C-Allels bei Patienten mit bipolarer Störung. Diesem Ergebnis folgte eine Assoziationsstudie mit 105 an bipolarer Störung erkrankten Familien, von denen 51 Transmissionen analysiert wurden. Bei 30 von ihnen konnte das 267 C-Allel und bei 21 das 267-T-Allel nachgewiesen werden. Es besteht somit eine mögliche Assoziation von Varianten des 5-HT6-Gens mit der bipolaren affektiven Störung. Einige Antidepressiva bewirkten zudem eine vermehrte Expression von Wachstumsfaktoren im Hippokampus, so dass ein therapeutischer Effekt möglicherweise durch ein erhöhtes Wachstum in diesem Bereich bedingt ist (Ivy et al., 2003). Es konnte demonstriert werden, dass der 5-HT6-Agonist LY586713 nach Applikation zu einer gesteigerten Expression von *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF)-mRNA und zu einem Anstieg von *Activity-Regulated Cytoskeletal-Associated Protein* (Arc)-mRNA in verschiedenen Regionen innerhalb des Hippokampus führt. LY-586713 hat folglich potentielle Effekte auf die neuronale Plastizität. Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass eine direkte 5-HT6-Rezeptor Aktivierung z. B. durch Antidepressiva zu einem Anstieg der BDNF- und Arc-mRNA führt (De Foubert et al., 2007). Depressive Symptomatik wird folglich möglicherweise durch eine Erhöhung der Expression von Wachstumsfaktoren über eine Aktivierung von 5-HT6-Rezeptoren verringert.

Keine Assoziation wurde zwischen dem 5-HT6-Rezeptorgen und suizidalem Verhalten in einer Probandengruppe aus 163 Suizidopfern und 166 Kontrollen gefunden (Okamura et al., 2005).

3 Fragestellung

Eine genetische Beteiligung bei der Ausprägung kognitiver Fähigkeiten gilt heute als gesichert, wird jedoch unterschiedlich bewertet. Assoziationsstudien stellen eine sensitive Methode dar, um auf molekulargenetischer Ebene nach Suszeptibilitätsgenen mit kleinen Effekten bei komplexen Merkmalen wie Intelligenz zu suchen.

Aufgrund der Lokalisation in für die Gedächtnisleistung wichtigen Hirnarealen liegt eine Beteiligung des 5-HT₆-Rezeptors an der Kognition nahe. In pharmakologischen Studien mit 5-HT₆-Rezeptor-Agonisten und –Antagonisten konnte ein Einfluss auf verschiedene kognitive Bereiche nachgewiesen werden. Auch eine Bedeutung bei der Entstehung verschiedener psychiatrischer Krankheiten einschließlich dementieller Erkrankungen konnte gefunden werden. Das 5-HT₆-Rezeptorgen stellt daher ein interessantes Kandidatengen im Rahmen der präfrontalen Kognition dar.

In dieser Arbeit wurden die SNPs rs2294630 und rs9659997 des 5-HT₆-Rezeptorgens hinsichtlich einer möglichen Assoziation mit Kognition untersucht. Bisher wurde in Assoziationsstudien lediglich der C267T-Polymorphismus auf einen möglichen Zusammenhang mit der kognitiven Leistung oder auf seine Bedeutung als Risikofaktor für die Entstehung der Alzheimer Demenz untersucht. Die meisten der unter 2.4.4 aufgeführten Arbeiten beruhen auf pharmakologischen Untersuchungen und zeigen eindeutige Assoziationen zwischen dem 5-HT₆-Rezeptor und Leistungen in verschiedenen Lern- und Gedächtnisbereichen.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, Zusammenhänge zwischen den untersuchten SNPs rs2294630 und rs9659997 des 5-HT₆-Rezeptorgens und den Leistungen im Intelligenztest HAWIE-R an einer gesunden deutschen Population zu erfassen. Hierzu wurden Allel- und Genotypfrequenzen von insgesamt 484 Teilnehmern bestimmt.

4 Material und Methoden

Bei der Studie handelt es sich um eine Assoziationsstudie. Es wurden 484 Probanden in die Untersuchung eingeschlossen.

Die SNPs rs2294630 und rs9659997 des HTR6 5-Hydroxytryptamin(Serotonin-) Rezeptors wurden genotypisiert und im Hinblick auf eine Assoziation zwischen den verschiedenen Genotypen bzw. den verschiedenen Allelen zur Kognition mittels des Hamburger Wechsler Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R) untersucht.

4.1 Studiendesign

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte mit Hilfe des Einwohnermeldeamtes aus dem Raum München. Die Probandengruppe setzte sich aus gesunden, deutschstämmigen Teilnehmern zusammen. Die Altersspanne betrug 18 bis 70 Jahre.

Beim SNP rs2294630 waren 265 Teilnehmer weiblichen Geschlechts, 219 männlich. Beim SNP rs9659997 wurden 266 weibliche und 218 männliche Personen untersucht.

Nach einem mehrstufigen Auswahlverfahren wurden verschiedene, im Folgenden näher beschriebene, neuropsychologische Tests abgehalten.

4.1.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung

Von allen Probanden wurde nach Aufklärung über die Zielsetzung der Studie und die anonymisierte Verwendung der gewonnenen Daten eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Studienteilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis.

4.1.2 Studienteilnehmer

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer setzte sich aus drei Schritten zusammen.

Per Zufallsverfahren wurden mit Hilfe des Einwohnermeldeamtes volljährige Personen zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Bei Interesse folgte ein standardisiertes Telefonscreening, in welchem neuropsychiatrische sowie hirnorganische Erkrankungen der

Interessenten sowie bei deren Blutsverwandtschaft ausgeschlossen wurden. Auch Medikamenteneinnahme sowie Alkohol- oder Drogenkonsum wurden erfragt. Ebenfalls wurde die Anamnese bezüglich affektiver Erkrankungen sowie Angstproblemen, Essproblemen und Suizidversuchen aufgestellt.

Bei Fehlen relevanter Befunde bekam der Proband einen Anamnesebogen (ANA I) zugeschickt, in dem er schriftliche Angaben über seine Abstammung, allgemeine Vorerkrankungen und nochmals über studienrelevante affektive Störungen, psychiatrische und psychosomatische Erkrankungen sowie Abhängigkeiten, Rauchverhalten und Suizidalität machen sollte. Zusätzlich wurde nach allgemeinen Angaben wie Geburtsort, Schullaufbahn, Familienstand, Alter, Größe, Gewicht und Händigkeit gefragt. Auch die Anamnese der Blutsverwandtschaft wurde bezüglich Schulabschluss, Beruf, Suizidversuchen, nervenärztlicher Behandlung, Psychiatrieaufenthalten und vorhandenen Krankheiten erhoben. Lagen keine Anhaltspunkte für eigene psychiatrische Erkrankungen und auch nicht für eine psychiatrische Krankheitsgeschichte eines Verwandten vor, wurde der Studienteilnehmer zu einem ausführlichen Gespräch eingeladen.

In einem zweiten Anamnesebogen (ANA II) wurden Informationen über den schulischen und beruflichen Werdegang, Verhaltensweisen im Kindes- und Jugendalter, Partnerschaften und die soziale Situation des Probanden eingeholt.

4.2 Klinisches Interview

4.2.1 Körperliche Untersuchung

Zu Beginn des Gesprächs wurden die Probanden körperlich untersucht. Hierbei wurden nochmals die Anamnese für studienrelevante Erkrankungen erhoben sowie das Hörvermögen und die Manumotorik orientierend getestet. Die neurologische Untersuchung umfasste die Prüfung von Hirnnervenfunktion, Reflexen und der Koordination.

4.2.2 Mini-Mental-State-Test (MMST)

Um eine Beeinträchtigung der Kognition auszuschließen, wurde bei Probanden ab 60 Jahren der *Mini-Mental-State-Test (MMST)* nach Folstein abgehalten (Folstein et al. 1975). Anhand von 30 Aufgaben werden zentrale kognitive Funktionen überprüft (Orientierung, Merk- und

Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen). Der Proband erhält für jede erfolgreich bewältigte Aufgabe einen Punkt, so dass eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 30 Punkte erreicht werden kann. Eine Punktzahl von 30 steht somit für eine nicht beeinträchtigte Kognition (Stoppe 1997).

Um an der Studie teilzunehmen, mussten von den Teilnehmern mindestens 26 Punkte erreicht werden.

4.2.3 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)

Mittels des Leipziger Ereignis- und Belastungsinventars (LEBI; Richter & Guthke, 1996) wurden bisher erlebte Lebensereignisse und -belastungen retrospektiv erfasst. Der LEBI ist ein strukturiertes Interview, das aus zwei Teilen besteht. Der erste Teil besteht aus 50 Lebensereignissen und -belastungen für Personen zwischen 18 und 60 Jahren, sowie einem Zusatzteil mit zehn spezifischen Ereignissen für Studenten. Der zweite Teil beinhaltet 16 Lebensziele und –werte.

4.2.4 SKID I und II (Structured Clinical Interview for DSM IV)

Für das folgende Interview wurde als Leitfaden das *strukturierte klinische Interview für Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorder (DSM-IV)* (SKID I, Wittchen et al., 1997) verwendet. SKID ist ein halbstrukturiertes Interview, welches zur Diagnosefindung von Achse I-Störungen nach den DSM-IV-Kriterien eingesetzt wird. Es erlaubt die Diagnose von affektiven Syndromen, psychotischen Syndromen, psychotischen Störungen, affektiven Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, somatoformen Störungen und Essstörungen. Zur Diagnose von Achse II-Störungen wurde zusätzlich SKID II (Wittchen et al., 1997) angewandt. Hierbei wird in selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzisstische, Borderline und antisoziale Persönlichkeitsstörung differenziert.

Der Proband wurde ergänzend bezüglich psychosozialer Beeinträchtigung (DSM-IV Achse IV) befragt, und es wurde eine globale Beurteilung der Leistungsfähigkeit (DSM IV Achse V) vorgenommen. Hierbei wurden derzeitige und frühere Beeinträchtigungen unterschieden.

Probanden, bei denen eine Achse-I-Störung nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden nicht als Studienteilnehmer zugelassen.

4.2.5 Family History Assessment Module (FHAM)

Mit Hilfe des *Family History Assessment Module* (FHAM; Rice et al., 1995) wurde eine Übersicht über die Familiengeschichte bezüglich psychiatrischer Erkrankungen erstellt. Dabei werden Blutsverwandte ersten, zweiten und dritten Grades miteinbezogen. Die erfragten Erkrankungen umfassen Alkoholmissbrauch, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen und neurotische Störungen. Ebenfalls wurde nach psychiatrischer Behandlung und Selbstmordversuchen sowie vollendeten Suiziden gefragt.

Wenn bei Verwandten ersten Grades psychiatrische Erkrankungen vorlagen, wurde der Proband von der Studie ausgeschlossen.

4.2.6 Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE), Revision 1991

Der HAWIE-R ist die Neubearbeitung (1991) des Hamburger Intelligenztests für Erwachsene, welcher 1956 von Hardesty und Lauber in Anlehnung an die Wechsler-Adult-Intelligence-Scale (WAIS) herausgegeben wurde. Die Revision des HAWIE ist an der Revision der WAIS im Jahre 1981 (WAIS-R) orientiert.

Insgesamt besteht der HAWIE-R aus elf Untertests, die sich in einen Verbal- und einen Handlungsteil aufgliedern lassen. Der Verbalteil umfasst sechs Untertests, der Handlungsteil fünf (Tab. 5).

Tab.5: Untertests im HAWIE-R

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

Bei der Durchführung wechseln sich stets Subtests aus dem Verbalteil mit Subtests aus dem Handlungsteil ab. Innerhalb eines Untertests steigt der Schwierigkeitsgrad kontinuierlich an. Bei einigen Tests gibt es vorgegebene Zeitgrenzen und Abbruchkriterien. Die Vergabe der Punkte erfolgt auch nach Qualität und Schnelligkeit der Antworten. Grundlage für die Testauswertung war das 1994 von Tewes herausgegebene Manual.

4.2.6.1 Der Verbalteil

Allgemeines Wissen

Dieser Untertest prüft das Wissen nach, „das sich ein Durchschnittsmensch mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten selbst aneignen kann“ (Matarazzo, 1982, S.272). Das Ergebnis dieses Tests gibt die Aufgeschlossenheit der Versuchsperson gegenüber der Umwelt und ihre kulturellen Erfahrungen wieder (Zimmermann et al. 1973). Es müssen 24 Fragen beantwortet werden, wobei der Proband für jede richtige Antwort einen Punkt erhält. Ein Abbruch erfolgt, wenn fünf aufeinander folgende falsche Antworten gegeben werden. Um die Abhängigkeit der Leistung vom Umfang des Wortschatzes zu minimieren, wurde die Aufgabenstellung bewusst einfach formuliert (Tewes, 1994). Frage fünf lautet zum Beispiel: „Auf welchem Kontinent liegt Brasilien?“

Zahlennachsprechen

Hierbei wird weniger das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau überprüft, vielmehr wird in diesem Subtest durch das Nachsprechen von Zahlenreihen sowohl vorwärts als auch rückwärts das Zahlengedächtnis erfasst. Matarazzo konnte 1982 nachweisen, dass von Versuchspersonen mit hirnnorganischen Erkrankungen und speziellen Defekten in diesem Bereich häufiger schlechte Leistungen erzielt werden. Ebenso wird das Ergebnis durch Aufmerksamkeitsstörungen beeinflusst (Wechsler, 1939).

Insgesamt besteht dieser Test aus zwei Teilen: Im ersten Teil soll der Proband in sieben Aufgaben mit jeweils zwei Durchgängen vorwärts zwei- bis achtstellige Zahlen nachsprechen. Es werden immer beide Durchgänge abgehalten, abgebrochen wird der Test, wenn der Teilnehmer bei beiden Durchgängen ein und derselben Aufgabe scheitert. Auch wenn die Person hier keine Punkte erzielen kann, folgt der zweite Teil des Tests, in dem nun in ebenfalls sieben Aufgaben mit je zwei Durchgängen rückwärts Zahlen nachgesprochen

werden sollen. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt für das Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts je 14 Punkte. Insgesamt können also maximal 28 Rohpunkte erlangt werden.

Wortschatztest

Dieser Test spiegelt die Lernfähigkeit und sprachliche Informationsbreite der Versuchsperson im Allgemeinen unabhängig vom Lebensalter wider und ist somit eine gute Möglichkeit, um die allgemeine Intelligenz zu messen (Matarazzo, 1982).

Der Teilnehmer soll in diesem Subtest die Bedeutung von 32 Wörtern erläutern, die ansteigend nach ihrem Schwierigkeitsgrad aufgelistet sind. Beispielsweise wird nach der Bedeutung des Wortes BEGINN gefragt. Da für jede richtige Antwort ein Punkt vergeben wird, beträgt die maximal zu erreichende Punktzahl 32. Abgebrochen wird nach fünf aufeinander folgenden nicht oder falsch beantworteten Aufgaben.

Rechnerisches Denken

Nach Wechsler (1939) kann mit diesem Test die geistige Beweglichkeit festgestellt werden. Zudem werden hierbei das Konzentrationsvermögen (Rapaport, 1953) und die allgemeine Intelligenz (Matarazzo, 1982) erfasst. Da Kenntnisse der Grundrechenarten vorausgesetzt werden, besteht eine Abhängigkeit von schulischer und beruflicher Bildung (Matarazzo, 1982).

Es werden 14 Kopfrechenaufgaben vorgegeben, die der Teilnehmer innerhalb einer festgelegten Zeitgrenze lösen soll. Für jedes richtige Ergebnis erhält der Proband einen Punkt, bei den Aufgaben 10 bis 14 kann ein zusätzlicher Zeitpunkt für besonders schnelles Lösen der Aufgabe erreicht werden. Insgesamt können so maximal 19 Punkte vergeben werden. Ein Abbruch erfolgt bei drei nicht gelösten Aufgaben in Folge.

Zum Beispiel lautet die vierte Frage: „Sie kaufen für sechs Euro ein und bezahlen mit einem 10-Euro-Schein. Wieviel Geld bekommen Sie zurück?“

Allgemeines Verständnis

In diesem Test werden die Fähigkeit zum logischen Denken (Wechsler, 1939) sowie das generelle Vermögen zur Verwertung von Erfahrungen (Matarazzo, 1982) erfasst. Beim

Bearbeiten der Aufgaben werden das praktische Urteilsvermögen und das Denken in Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen getestet.

Es werden 13 Fragen aus verschiedenen Themenbereichen gestellt, die gemäß dem Handbuch von Tewes (1994) nach ihrer Qualität mit null, ein oder zwei Punkten bewertet werden. Hierbei fließen das Sprachverständnis sowie das Ausdrucksvermögen des Probanden in die Bewertung mit ein. Insgesamt können so 26 Punkte erreicht werden. Abgebrochen wird nach vier falschen Antworten hintereinander.

Frage fünf lautet exemplarisch. „Warum muss man Steuern zahlen?“

Gemeinsamkeiten finden

Hier werden das allgemeine Abstraktionsvermögen und das verbale Ausdrucksvermögen abgeprüft. Bei diesem Untertest kann zwischen oberflächlichem und wesentlichem Denken unterschieden werden; man erhält Informationen über die logische Denkstruktur des Teilnehmers (Wechsler, 1939; Matarazzo, 1982). So ist neben der quantitativen auch eine qualitative Auswertung möglich.

Dem Probanden werden insgesamt 16 Begriffspaare vorgegeben, zu denen er einen Überbegriff finden soll. Je nach Qualität der Antwort werden null, ein oder zwei Punkte nach den Auswertungsrichtlinien vergeben. Somit kann die Versuchsperson maximal 32 Punkte erreichen. Der Test wird nach vier aufeinander folgenden falschen Antworten abgebrochen.

Frage zwei lautet zum Beispiel: „Was ist das Gemeinsame von Norden und Westen?“

4.2.6.2 Der Handlungsteil

Bilderergänzen

Bei dieser Aufgabe wird getestet, ob die Versuchsperson in der Lage ist, wichtige und unwichtige Details bei verschiedenen Bildvorlagen zu unterscheiden (Wechsler, 1939). Es wird hierbei vor allem im unteren Intelligenzbereich differenziert. Weiterhin erfasst dieser Test die Befähigung zum Umgang mit Mehrdeutigkeiten (Cohen, 1952) und die Realitätswahrnehmung (Zimmermann et al., 1973). Die Leistung ist von der Vertrautheit mit dem abgebildeten Gegenstand abhängig (Matarazzo, 1982).

Dem Probanden werden 17 Bilder gezeigt, auf denen jeweils ein wichtiges Detail fehlt, welches es zu erkennen gilt. Zum Beispiel ist eine Tür ohne den dazugehörigen Türgriff abgebildet. So können insgesamt 17 Punkte vergeben werden. Ein Abbruch findet bei drei falschen Antworten in Folge statt.

Bilderordnen

In diesem Test werden das Verständnis hinsichtlich der Erfassung der Gesamtsituation und die Einschätzung von Einzelaspekten überprüft sowie die Befähigung der Testperson, eine komplexe Situation zu begreifen und zu bestehen (Tewes, 1994). Somit geht der Untertest auch auf Aspekte der sozialen Intelligenz ein. Matarazzo (1982) macht deutlich, dass hierbei keine relevante Abhängigkeit von kulturellen Einflüssen besteht.

Es werden dem Studienteilnehmer zehn Bilderserien vorgelegt, die innerhalb einer vorgegebenen Zeitgrenze in die richtige Reihenfolge gebracht werden sollen. Teilweise können sich mehrere sinnvolle Reihenfolgen ergeben. In Abhängigkeit von der gewählten Reihenfolge der Bilder und der Bearbeitungszeit kann der Teilnehmer in der ersten Serie maximal zwei Punkte erzielen, bei den restlichen Serien sind bis zu sechs Punkte möglich. Somit liegt die maximale Punktzahl bei 56. Werden vier Aufgaben hintereinander nicht gelöst, wird der Untertest abgebrochen.

Mosaiktest

Durch den Mosaiktest ist eine Überprüfung der Fähigkeit, Formen wahrzunehmen und der Befähigung zum problemlösenden Denken möglich. So kann die allgemeine Intelligenz getestet werden. Weiterhin ist die psychomotorische Koordination bei der Durchführung wichtig. Klinisch bedeutsam ist dieser Test, da Patienten mit Hirnverletzungen sich in der Wahl der Lösungsstrategien von Gesunden unterscheiden und Patienten mit geistigem Abbau schlechtere Leistungen erzielen (Tewes, 1994). Außerdem lässt sich hierbei beobachten, wie sehr sich der Teilnehmer durch Zeitdruck belastet fühlt (Doppelt und Wallace, 1955).

Dem Probanden werden nacheinander neun Kärtchen mit Mustern vorgelegt, welche er mit neun mehrfarbigen Würfeln nachbauen soll. Auch hier ist eine maximale Bearbeitungsdauer festgelegt. Diese beträgt für die ersten fünf Aufgaben 60 Sekunden, für die nachfolgenden Muster 120 Sekunden. Je nach benötigter Lösungszeit können so für die ersten zwei Aufgaben maximal zwei Punkte, für die Muster drei und vier maximal sechs Punkte und für

die restlichen Aufgaben maximal sieben Punkte erreicht werden. Insgesamt kann somit eine Höchstpunktzahl von 51 erzielt werden. Ein Abbruch erfolgt bei drei falschen Lösungen hintereinander.

Figurenlegen

Dieser Subtest erfasst das Können, Beziehungen zwischen Teil und Ganzem zu knüpfen sowie die Vertrautheit mit Formen (Matarazzo, 1982). Weiterhin kann hierbei der Arbeitsstil des Versuchsteilnehmers beobachtet und festgestellt werden, wie zielgerichtet der Proband vorgeht (Tewes, 1994).

Es werden vier Puzzles in Einzelteilen vorgelegt, die vom Teilnehmer innerhalb einer zeitlichen Höchstgrenze zu einer Figur zusammengelegt werden sollen. Abhängig von der Lösungszeit erhält der Proband zwischen einem und maximal 12 Punkte pro fertig gestellter Figur. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 41. Ein Abbruch wird bei diesem Test nicht vorgenommen, es werden stets alle vier Aufgaben vorgelegt.

Zahlen-Symbol-Test

Mit diesem Test werden psychomotorische Geschwindigkeit und Konzentrationsvermögen erfasst. Es besteht eine Abhängigkeit vom Alter der Versuchsperson (Tewes, 1994) und vom Grad der emotionalen Belastbarkeit (Matarazzo, 1982). Von gesunden Personen werden häufig bessere Ergebnisse als von emotional wenig belastbaren Probanden erzielt.

Den Zahlen eins bis neun ist jeweils ein bestimmtes Symbol zugeordnet. Die Testperson soll innerhalb von 90 Sekunden auf einem Arbeitsbogen Ergänzungsfelder mit dem passenden Symbol ausfüllen. Für jedes richtig zugeordnete Symbol erhält sie einen Punkt; die Höchstpunktzahl liegt bei 93.

4.2.6.3 Testauswertung

Grundlage für die Auswertung war das Manual von Tewes (1994). Für jeden Subtest wird zunächst die erreichte Gesamtpunktzahl ermittelt, welche als Rohwert bezeichnet wird. Die jeweilige Maximalpunktzahl ist der Beschreibung der einzelnen Untertests zu entnehmen. Die berechneten Rohwerte können nun mittels einer Umrechnungstabelle in verschiedene Wertpunkte transformiert werden.

Um den Intelligenzquotienten zu berechnen, werden die Wertpunkte A benötigt. Diese geben die Abweichungswerte von den Erwartungswerten der Altersgruppe 20 bis 34 Jahre wieder. Weiterhin kann durch Ankreuzen der Rohwerte in der Wertpunkttabelle das Testprofil des Teilnehmers ermittelt werden.

Ein Vergleich der Rohwerte mit anderen Referenzgruppen ist mit Hilfe der Wertpunkte B möglich. So erhält man die Wertpunkte für die Abweichung von den Altersnormen oder die Wertpunkte für Personen, die das Gymnasium besuchen oder Abitur haben.

Bei der Auswertung erfolgt eine Unterscheidung zwischen Verbal-IQ (Gesamtpunktzahl der sechs Tests im Verbalteil) und Handlungs-IQ (Gesamtpunktzahl der fünf Tests im Handlungsteil). Die allgemeine Intelligenz wird durch den Gesamt-IQ angezeigt. Durch Differenzen zwischen Verbal-IQ und Handlungs-IQ können Rückschlüsse auf ein eher verbal-theoretisches oder praktisches Talent gezogen werden. Die Beurteilung niedriger Leistungen sollte stets unter Berücksichtigung milieuspezifischer Einflüsse erfolgen (Tewes, 1994).

4.3 Laborverfahren

4.3.1 DNA-Extraktion

Es erfolgte eine venöse Blutentnahme bei allen Versuchsteilnehmern mittels EDTA-Monovetten. Anschließend wurde gemäß dem vorgegebenen Protokoll die Extraktion der genomischen DNA mit dem QIAamp Blood Maxi Kit (QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook, Firma Qiagen, Hilden, Germany, 2005) durchgeführt. Eine Übersicht über die verwendeten Materialien findet sich in Tabelle 6.

Tab.6: Übersicht über die Materialien zur DNA-Extraktion

Material	Volumen	Hersteller
QIAamp Maxi Spin Röhren		Firma Quiagen
Sammelröhren		Firma Quiagen
QIAGEN Protease	500 µl	Firma Quiagen
Puffer AL	12 ml	Firma Quiagen
Ethanol (96-100%)	10 ml	
Puffer (Guanidin-HCL)	5 ml	Firma Quiagen
Waschpuffer, ethanolhaltig	5 ml	Firma Quiagen
Puffer AE (Tris-Puffer, >9,0)	1 ml	Firma Quiagen

Der erste Schritt bestand in der Zelllyse. Um die Nukleinsäure freizusetzen und die Leukozyten zu lysieren, wurden 500 µl Proteinkinase zu 5-10 ml Blut gegeben. So wurde durch die Zerlegung der Proteine in kleinere Fragmente die Trennung der DNA erleichtert. Durch Hinzufügen von 12 ml Guanidin-HCl-haltigem AL-Puffer wurde der DNA die Hydrathülle entzogen, um die spätere Bindung an die Silikagelmembran zu ermöglichen. Nach zweiminütigem Durchmischen der Lösung auf einem Vortexer folgte eine 30minütige Inkubation im Wasserbad unter gleichmäßigem Schütteln bei 70°C, um den DNA-Gewinn zu maximieren.

Im Anschluss erfolgte unter Zugabe von 10 ml Ethanol (96-100%) die Fällung der DNA. Die Probe wurde zwei Minuten auf dem Vortexer vermischt und auf die Silikagelmembran gegeben. Anschließend wurde eine dreiminütige Zentrifugation bei 3000 Umdrehungen pro

Minute (rpm) durchgeführt. Die im Lysat vorherrschenden pH- und Salzkonzentrationsbedingungen ermöglichten, dass Nukleinsäure-bindende Proteine und RNA ungebunden blieben, während die DNA selektiv an die Membran gebunden wurde. Durch Zugabe von Guanidin-HCl-haltigem Waschpuffer (5 ml) und Zentrifugieren für eine Minute bei Raumtemperatur mit 5000 rpm wurde eine Reinigung der DNA von RNA- und Proteinverunreinigungen erzielt. Die anschließende Entfernung der Guanidiniumsalze wurde durch einen ethanolhaltigen Waschpuffer (5 ml) und 15-minütiges Zentrifugieren bei 5000 rpm gewährleistet. Im Anschluss an die Waschschritte wurde reine DNA eluiert. Unter Zugabe von 1 ml AE-Puffer (Tris-Puffer, pH > 9,0) folgte die Elution der DNA von der Silikamembran. Zur Maximierung des DNA-Ertrages wurde die Membran für fünf Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend fünf Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert. Da die Bindung der DNA nur in saurem Milieu erfolgt, wurde so durch den basischen AE-Puffer die Elution ermöglicht.

Die Lagerung der DNA bis zur weiteren Verwendung wurde bei -80°C durchgeführt.

4.3.2 Bestimmung der DNA-Konzentration

Die Konzentrationsbestimmung der DNA wurde mit der PicoGreen-Methode durchgeführt. PicoGreen ist ein ultraspezifisches Färbemittel und interkaliert nur in doppelsträngiger DNA. Hierbei ist die Intensität der Fluoreszenz direkt abhängig von der in der Probe enthaltenen DNA-Menge. Anhand einer Eichkurve aus genomischer DNA (100 ng/µl; 50 ng/µl; 25 ng/µl; 12,5 ng/µl; 6,25 ng/µl; 3,125 ng/µl; 1,5625 ng/µl; 0ng/µl; Clontech) wurde die Konzentration bestimmt. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die hierzu verwendeten Materialien.

Tab.7: zur DNA-Konzentration verwendete Materialien

Material	Hersteller
<i>Verbrauchsmaterialien</i>	
96 well Platte	Greiner
Selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf
50 ml klonische PP-Röhrchen	Sarstedt
<i>Reagenzien</i>	
PicoGreen dsDNA quantitation reagent	Molecular Probes (Cat# P-7581)
1x TE (pH 7,4), Tris Base, EDTA	Roth
Clontech Human Genomic DNA 100ng/μl	Clontech
<i>Geräte</i>	
Tecan GENios Workstation 150	Applied Biosystems
Vortexer Reax	Heidolph

Es wurden je 5 μl der genomischen DNA (gDNA) Standard Verdünnungsreihe und der zu bestimmenden DNA-Proben in Duplikaten zur Vorbereitung in die Messplatte pipettiert. Die PicoGreen Reagenzien wurden für ca. 60 Minuten bei Raumtemperatur in einem luftdurchlässigen Behälter aufgetaut. In einem lichtundurchlässigen 50 ml Röhrchen wurde eine Verdünnung von 1:2000 PicoGreen mit 1x TE angefertigt. Nachdem die Reagenzien mit Hilfe des Vortexers gemischt und mit einer Dispenser-Pipette aufgezogen wurden, wurden 195 μl der PicoGreen Verdünnung auf die vorgelegte DNA pipettiert. Anschließend wurde die Platte mit einer selbstklebenden Aluminiumfolie verschlossen.

Die Messung der Fluoreszenz mittels Fluoreszenzreader (Firma Tecan Genios) wurde nach einer Reaktionszeit von fünf bis zehn Minuten durchgeführt, da es bereits nach 15 Minuten zu einem Fluoreszenzabfall kommt. Die Bestimmung der Fluoreszenz wurde mit einer Anregungswelle von 485 nm durchgeführt. Die Messung der Emission erfolgte bei 540 nm. Es wurde außerdem die Messung von zehn Lichtblitzen bei einer optimalen Steigerung und Verzögerung mit einer Integrationszeit von 40 μs durchgeführt.

Im nächsten Schritt wurden die ermittelten Werte bezüglich der Standardkurve kalibriert (8-Punkt-Kalibrierung). Die Überprüfung der Qualität der zugrunde gelegten Standardkurve sollte mindestens einen Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,99$ ergeben. Alle Proben wurden auf eine Konzentration von 50 ng/μl eingestellt.

4.3.3 Genotypisierung

4.3.3.1 Assaydesign

Die Konzeption des Assays erfolgte mit Hilfe der Spectro Designer Software (Firma Sequenom, San Diego, CA). Die eindeutige Identifizierung der Genotypen des untersuchten SNPs wurde durch die Bestimmung der molekularen Massen der allelspezifischen Primerextensionsprodukte erreicht. Die Primer und die zu amplifizierenden Sequenzen wurden auf ihre Spezifität überprüft.

Die Genotypisierung wurde an zwei SNPs des HTR6-Gens durchgeführt (Tab. 8).

Tab.8: Genotypisierte Polymorphismen des HTR6-Gens auf Chromosom 1p36.13
(accession No. NT_004610.18)

SNP ID	Contig Position	Chromosom 1 Position	Allele	Funktion
rs2294630	2806133	19854378	A:G	5'Genregion
rs9659997	2826860	19875105	C:T	Intron1

4.3.3.2 Das iPLEX Verfahren

Das iPLEX Verfahren beinhaltet im Wesentlichen folgende Schritte: 1. Eine konventionelle PCR zur Vervielfältigung des Genombereichs, der untersucht werden soll. 2. Eine weitere spezielle PCR (die iPLEX-Reaktion), bei der für jedes Allel eines SNPs massenspezifische Produkte entstehen. 3. Die Messung der Massen im MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight*) Massenspektrometer der Firma Sequenom (siehe Abb. 4, S. 62).

Durch die gleichzeitige Durchführung mehrerer PCR-Reaktionen wird mit dem iPLEX-Verfahren eine automatisierte Genotypisierung mit Hochdurchsatz ermöglicht.

Mittels der initialen PCR erfolgte die Amplifikation der Zielsequenz. Eine Übersicht über die hierbei verwendeten Reagenzien zeigt Tabelle 9.

Tab.9: Reagenzien der initialen PCR

Reagenz (Hersteller)	Volumen
Autoklaviertes H ₂ O (Purelab ultra, ELGA)	1.850µl
PCR Puffer mit MgCl ₂ (Qiagen)	0.625µl
MgCl ₂ 25mM (Qiagen)	0.325µl
dNTP Mix 25mM (ABgene)	0.100µl
Primer Mix je 500nM (Qiagen)	1.000µl
Genomische DNA 5-10ng/µl	1.000µl
Hitstar Taq (taq-Polymerase aus <i>Thermus aquaticus</i>) 5U/µl	0.100µl

Nachdem die Komponenten zusammengegeben wurden, wurde das Gemisch in einem Thermocycler (GeneAmp, PCR System 9700, Firma Applied Biosystems) zur Reaktion gebracht. Im ersten Schritt (Denaturierung) wurden die Proben auf 95°C erhitzt, wodurch die beiden DNA-Einzelstränge auseinander diffundierten. Im zweiten Schritt (Annealing) erfolgte eine Abkühlung auf 55°C. Die forward- und reverse-Primer lagerten sich daraufhin an die Einzelstränge an. Im dritten Schritt (Elongation) wurde eine Temperatur-Erhöhung auf 72°C durchgeführt, was dem Arbeitsoptimum der Taq-Polymerase entspricht. Die Nukleotide wurden nun von der Polymerase an die Primer angefügt (Zweitstrangsynthese).

Damit sich am Ende genügend Template für das weitere Vorgehen im Reaktionsansatz befand, wurden die drei Schritte 45 mal wiederholt. So konnte durch die Wiederholung der drei Schritte eine exponentielle Vervielfältigung der DNA-Ausgangsmenge erreicht werden.

Bei der PCR werden nicht alle Nukleotide eingebaut. Deshalb wurde der Ansatz mit *Shrimp Alkaline Phosphatase* (SAP) behandelt. Diese bewirkt eine Dephosphorylierung der freien Nucleotide, so dass sie nicht mehr von Polymerasen verwendet werden können. Es wurde ein SAP-Cocktail bestehend aus 1.530µl H₂O, 0.170µl SAP 10x Puffer und 0.300µl SAP-Enzym (1U/µl) hergestellt. Zu jeder Probe wurden 2µl des SAP-Cocktails hinzugegeben. Es folgte die Inkubation in einem Thermocycler bei 37°C für 20 Minuten sowie die Inaktivierung des Enzyms für fünf Minuten bei 85°C und die Herabkühlung auf 4°C.

Die Primer für die iPLEX-Reaktion wurden so designed, dass sie sich unmittelbar neben dem zu untersuchenden SNP anlagern. Es wurden Didesoxynucleotide statt Desoxynucleotiden

verwendet, so dass nur eine einzige Base angehängt werden kann (*single base extension*). Den Didesoxynucleotiden fehlt ein Sauerstoffatom am 3'-Ende, so dass die Polymerase beim Einsetzen dieser keine Phosphodiesterbindung zum nächsten Nucleotid eingehen kann und die Replikation endet. So wurde der Primer nur um eine einzelne Base verlängert. Durch spezielle funktionelle an die Didesoxynucleotide angehängte Gruppen konnten ihre Massen besser unterschieden werden. Der verwendete iPLEX-Cocktail setzte sich zusammen aus 0.755µl H₂O, 0.200µl iPLEX Puffer, 0.200µl iPLEX Abbruch-Mix, 0.800µl Primer Mix (7µM-14µM) und 0.041µl iPLEX-Enzymen. Im ersten Schritt (Denaturierung) wurden die Proben auf 95°C erhitzt, die beiden Einzelstränge diffundierten auseinander. Im zweiten Schritt (Annealing) erfolgte eine Abkühlung auf 55°C, der Primer lagerte sich direkt neben dem SNP an. Im dritten Schritt (Primerextension) lagerte die Polymerase ein einzelnes Didesoxynucleotid an den Primer an. Diese drei Schritte wurden insgesamt 40 mal wiederholt.

Nach der zweiten PCR wurden die Proben mit einem Ionenaustauscherharz (Spectroclean, Firma Sequenom) entsalzt, um die spätere Messung im Massenspektrometer störungsfrei zu gewährleisten und auf einen Siliziumchip mit 384 Matrix-Spots übertragen.

Die Primerextensionsprodukte wurden in eine Matrix bestehend aus 2-Hydroxypicolinsäure eingebracht, wodurch ein Auskristallisieren der Proben-DNA verhindert werden kann. Es folgte die MALDI-TOF-Messung: Die Matrix wurde mit einem intensiven Laserimpuls beschossen, wodurch es zur Ionisation des Probenmaterials kam. Die so entstandenen Ionen wurden in einem Vakuum beschleunigt; es wurde die jeweils benötigte Zeit zur Durchwanderung des Flugkanals gemessen. Über die Zeit konnte dann auf die Masse rückgeschlossen werden. Je schwerer das Ion war, desto langsamer flog es. Mit der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Firma Sequenom) konnte so die Zuordnung der DNA-Fragmente zu einem spezifischen Genotyp erfolgen.

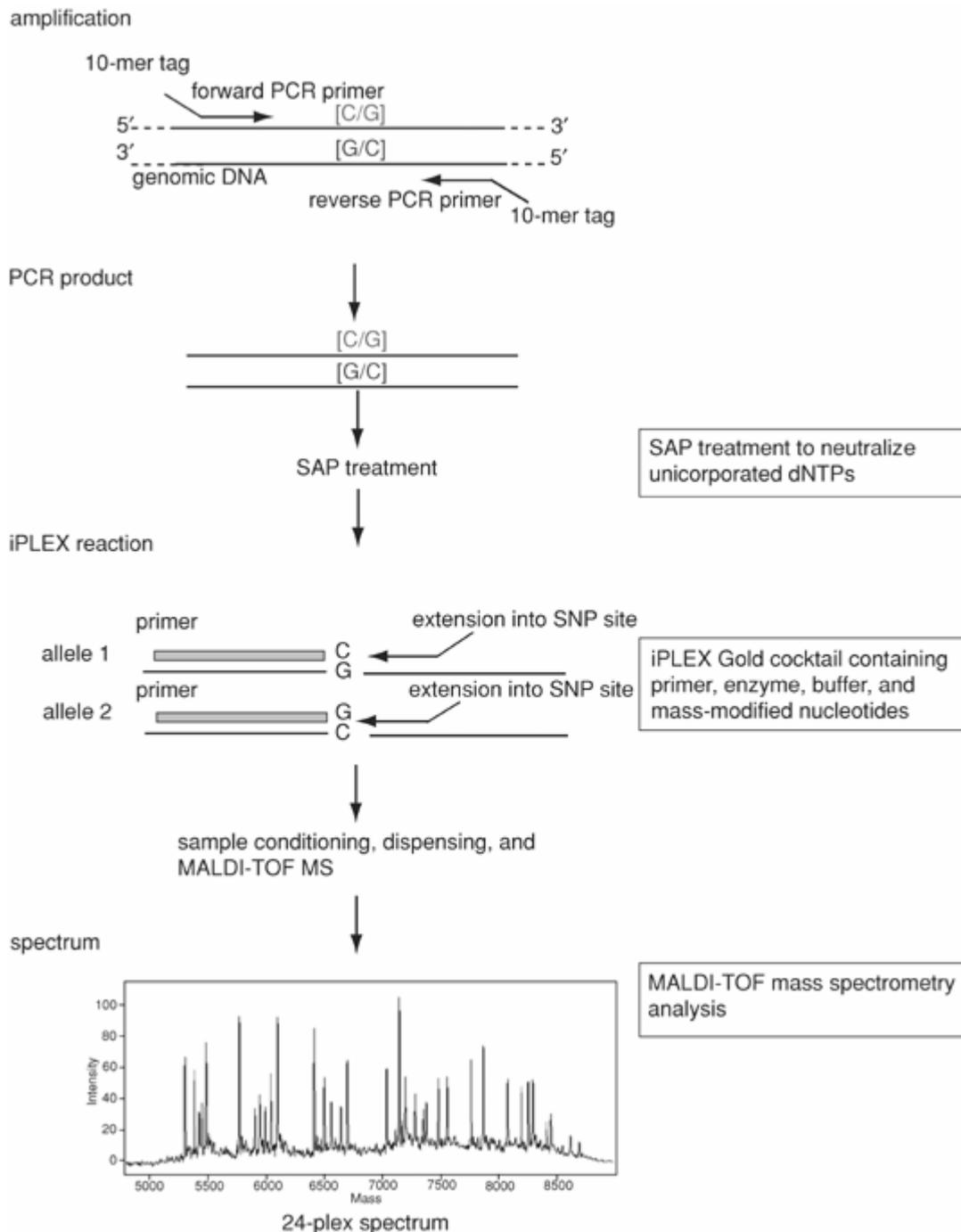


Abb.4: iPLEX Assay (Gabriel et al., 2009)

4.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Software SPSS 14.0 (*Statistical Package for Social Sciences*; Inc Chicago, 2005) durchgeführt. Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht der Verteilung der Genotypen wurde mit dem χ^2 -Test überprüft.

Anschließend wurde unter Integration der elf Untereinheiten des HAWIE-R (Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten finden, Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figurenlegen, Zahlen-Symbol-Test), der Faktoren Genotyp/Allel und Geschlecht nach Bildungsstand und Alter kontrolliert eine MANCOVA (*Multiple Analysis of Covariance*) durchgeführt.

Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < .05$ festgelegt. Ein $p < .10$ wurde als Trend zur Signifikanz gewertet.

5 Ergebnisse

Zur Identifizierung von Assoziationen zweier Polymorphismen im HTR6-Gen mit Kognition wurde im Rahmen dieser Studie eine Genotypisierung der beiden Polymorphismen rs2294630 und rs9659997 vorgenommen. Zur Erfassung der Kognition wurde der Intelligenztest HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991, Tewes, 1994) verwendet. In die Studie wurden insgesamt 484 gesunde Teilnehmer eingeschlossen. Bei dem SNP rs2294630 waren hiervon 45,25% (n=219) männlichen und 54,75% (n=265) Probanden weiblichen Geschlechts. Bei dem SNP rs9659997 lag der Anteil männlicher Personen bei 45,04% (n=218), der Anteil weiblicher Teilnehmer bei 54,96% (n=266).

Bei dem SNP rs2294630 hatten 19,83% (n=96) einen Hauptschulabschluss, 32,64% (n=158) einen Realschulabschluss und 47,52% (n=230) das Abitur bzw. die Voraussetzung zum Studium. Bei dem SNP rs9659997 hatten 20,04% (n=97) einen Hauptschulabschluss, 32,44% (n=157) einen Realschulabschluss und 47,52% (n=230) das Abitur bzw. die Voraussetzung zum Studium. Die Schulbildung und das Geschlecht wurden als Covariable in die Berechnung eingeschlossen.

5.1 Analyse des HTR6-Polymorphismus rs2294630

Untersucht wurde der Einfluss der genetischen Variation rs2294630 auf die kognitiven Leistungen im HAWIE-R. Es wurden die Ergebnisse des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ, des Handlungs-IQ sowie der elf Subtests des HAWIE-R in Bezug auf die Genotypen (AA/AG/GG)- und Allel (A/G)-Verteilung untersucht. Die Genotypenverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($F=-0,041$, $df=1$, $p=0.368$).

5.1.1 Genotyp rs2294630

Einen Überblick über die Genotypenverteilung, die sich aus der statistischen Auswertung mittels Varianzanalyse ergab, gibt Tabelle 10.

Der Genotyp GG war mit 19,83% am seltensten vertreten.

Tab.10: Darstellung der Genotypenverteilung des Polymorphismus rs2294630

Genotyp AA n (%)	Genotyp AG n (%)	Genotyp GG n(%)	Gesamt n
138 (28,51%)	250 (51,65%)	96 (19,83%)	484

5.1.2 Assoziation des Genotyps rs2294630 zu Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie den einzelnen Subtests des HAWIE-R

Um Hinweise auf eine mögliche Assoziation eines Genotyps zur kognitiven Leistung zu finden, wurden der Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie die Ergebnisse der einzelnen Subtests für die möglichen Genotypen berechnet. Die Ergebnisse der Berechnungen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tab.11: Ergebnisse des HAWIE-R in Assoziation mit den Genotypen des HTR6 - Polymorphismus rs2294630

Genotyp						
	AA (n=138)	AG (n=250)	GG (n=96)			
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	F (Gesamt)	p (Gesamt)	df
HAWIE-R						
Gesamt-IQ	115,90 (14,63)	115,25 (14,04)	114,76 (14,57)	0,412	0.663	2/477
Verbal-IQ	112,36 (14,71)	112,88 (13,24)	113,42 (14,73)	2,014	0.135	2/477
Handlungs-IQ	114,09 (13,84)	112,77 (13,78)	111,36 (14,04)	0,434	0.648	2/477

Verbaltests (Rohwerte)						
Allgemeines Wissen	17,43 (4,00)	17,47 (3,82)	17,03 (3,95)	0,060	0.942	2/476
Zahlen-nachsprechen	14,82 (4,09)	14,88 (3,86)	15,21 (3,98)	2,312	0.100	2/476
Wortschatztest	22,72 (4,79)	23,10 (4,71)	22,90 (5,19)	1,364	0.257	2/476
Rechnerisches Denken	13,62 (3,47)	14,01 (3,02)	14,18 (3,41)	1,736	0.177	2/476
Allgemeines Verständnis	21,54 (3,01)	21,85 (3,18)	21,69 (3,18)	0,822	0.440	2/476
Gemeinsamkeiten finden	26,85 (3,85)	26,71 (3,53)	26,67 (4,37)	0,527	0.591	2/476
Handlungstests (Rohwerte)						
Bilderergänzen	12,84 (2,39)	13,67 (2,70)	13,58 (2,45)	0,772	0.463	2/476
Bilderordnen	30,57 (11,06)	29,86 (11,35)	27,42 (12,16)	0,331	0.718	2/476
Mosaiktest	35,06 (8,63)	33,80 (8,70)	32,14 (8,75)	1,087	0.338	2/476
Figurenlegen	31,68 (5,95)	31,76 (5,70)	30,97 (6,04)	0,088	0.916	2/476
Zahlen-Symbol-Test	58,16 (13,46)	57,79 (11,49)	56,44 (12,96)	0,180	0.836	2/476

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, **fett** = signifikant

Die Genotypenverteilung wies weder in Bezug auf den Gesamt-, den Verbal- und den Handlungs-IQ noch in Bezug auf die elf Untertests des HAWIE-R eine signifikante Assoziation auf.

5.1.3 Allele des Polymorphismus rs2294630

Nach statistischer Auswertung mittels Varianzanalyse ergab sich die in Tabelle 12 aufgeführte Allelverteilung. Das Allel A war mit 54,43% geringfügig häufiger vertreten als das Allel G.

Tab.12: Darstellung der Allelverteilung des Polymorphismus rs2294630

Allel A n (%)	Allel G n(%)	Gesamt n
526 (54,34%)	442 (45,66%)	968

5.1.4 Assoziation der Allele A und G zu Gesamt-,Verbal- und Handlungs-IQ sowie den einzelnen Subtests des HAWIE-R

Untersucht wurde die Assoziation der Allele A und G des Polymorphismus rs2294630 zu den kognitiven Leistungen der Studienteilnehmer im HAWIE-R. Es wurden die erzielten Werte der Probanden für den Gesamt-, den Verbal- und den Handlungs-IQ sowie für die elf Subtests des HAWIE-R betrachtet. Die Resultate sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tab.12: Ergebnisse des HAWIE-R in Assoziation mit den Allelen des HTR6 - Polymorphismus rs2294630

Allele					
	A (n=526)	G (n=442)			
	MW (SD)	MW (SD)	F (Gesamt)	p (Gesamt)	df
HAWIE-R					
Gesamt-IQ	115,59 (14,33)	115,04 (14,24)	0,202	0.653	1/963
Verbal-IQ	112,61 (14,00)	113,11 (13,88)	3,298	0.070	1/963
Handlungs-IQ	113,46 (13,80)	112,16 (13,88)	0,569	0.451	1/963
Verbaltest (Rohwerte)					
Allgemeines Wissen	17,45 (3,91)	17,28 (3,87)	0,010	0.920	1/962
Zahlennachsprechen	14,85 (3,98)	15,02 (3,91)	3,088	0.079	1/962
Wortschatztest	22,90 (4,75)	23,01 (4,92)	2,704	0.100	1/962
Rechnerisches Denken	13,81 (3,27)	14,08 (3,19)	3,336	0.068	1/962
Allgemeines Verständnis	21,69 (3,09)	21,78 (3,17)	1,401	0.237	1/962
Gemeinsamkeiten finden	26,78 (3,70)	26,69 (3,91)	0,301	0.583	1/962
Handlungstests (Rohwerte)					
Bilderergänzen	13,76 (2,54)	13,63 (2,59)	0,302	0.583	1/962
Bilderordnen	30,23 (11,18)	28,80 (11,74)	0,553	0.457	1/962
Mosaiktest	34,46 (8,67)	33,08 (8,74)	1,714	0.191	1/962
Figurenlegen	31,72 (5,82)	31,42 (5,85)	0,091	0.763	1/962
Zahlen-Symbol-Test	57,98 (12,54)	57,20 (12,13)	0,126	0.723	1/962

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, **fett** = signifikant

Das Allel zeigte keinen Haupteffekt.

Der Verbal-Intelligenzquotient zeigte einen Trend zur Signifikanz (F=3,298, df=1/963, p=0.070). In den Subtests Zahlennachsprechen (F=3,088, df=1/962, p=0.079) und Rechnerisches Denken (F=3,336, df=1/963, p=0.068) des Verbalteils fand sich ein Trend. Die Abbildungen 5 bis 7 stellen die Ergebnisse des Verbal-IQs und der beiden Untertests des Verbalteils graphisch dar. G-Allelträger erzielten höhere Rohwerte als A-Allelträger.

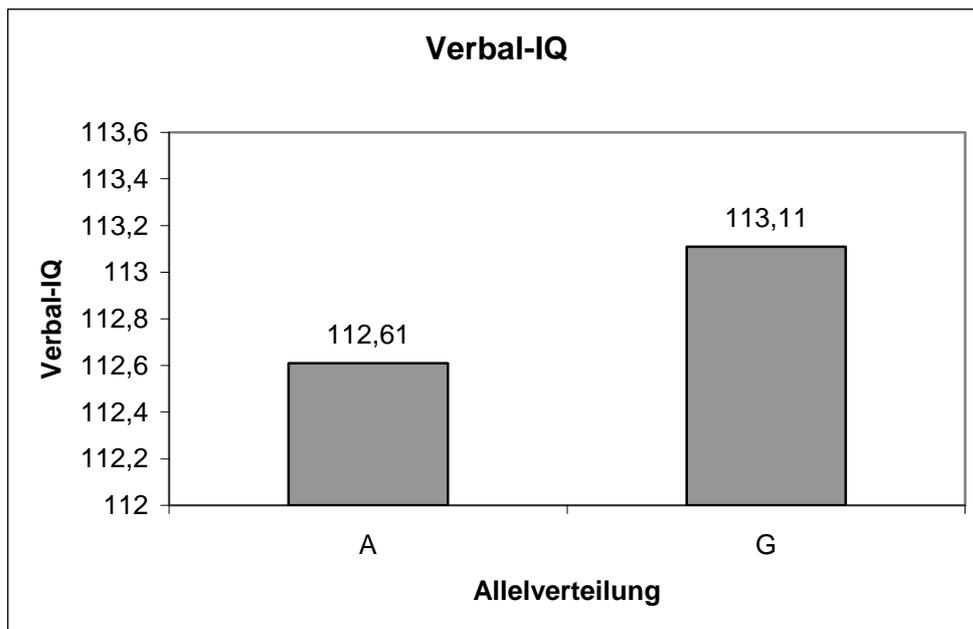


Abb.5: Assoziation der Allelausprägung des HTR6-Polymorphismus rs2294630 mit den Verbal-IQ-Ergebnissen des HAWIE-R. Dargestellt sind die Mittelwerte.

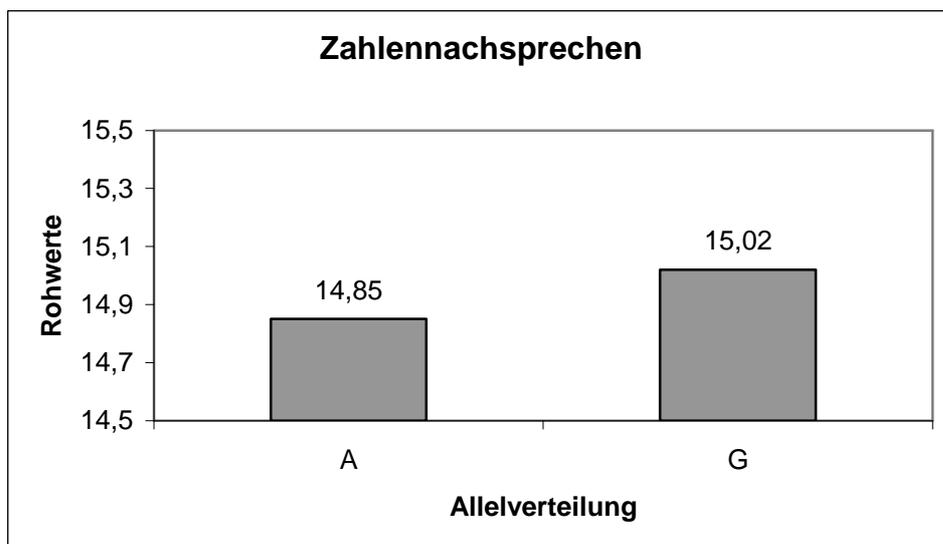


Abb.6: Assoziation der Allelausprägung des HTR6-polymorphismus rs2294630 mit den Ergebnissen den Subtests Zahlennachsprechen des HAWIE-R. Dargestellt sind die Mittelwerte.

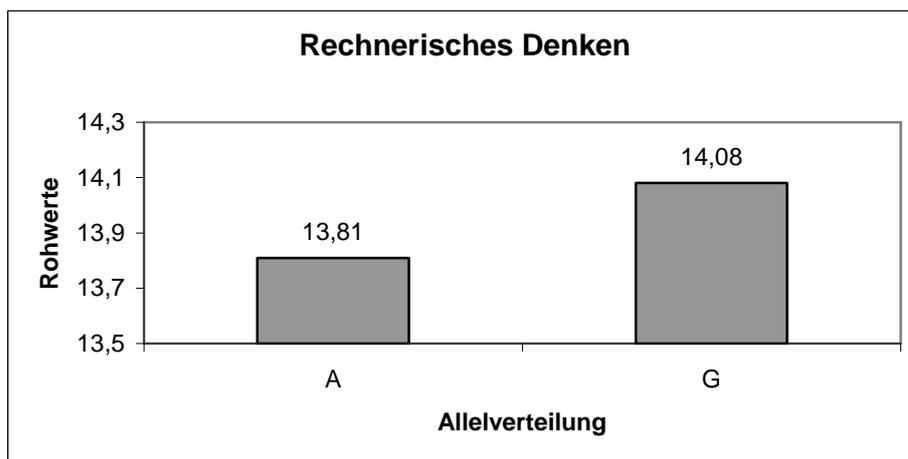


Abb.7: Assoziation der Allelausprägung des HTR6-Polymorphismus rs2294630 mit den Ergebnissen des Subtests Rechnerisches Denken des HAWIE-R. Dargestellt sind die Mittelwerte.

Es zeigten sich keine signifikanten Werte bei der Assoziation der Allelverteilung in den Untertests des Handlungsteils.

5.2. Analyse des HTR6-Polymorphismus rs965997

Untersucht wurde die Assoziation zwischen dem Genotyp des Polymorphismus rs965997 im HTR6-Gen und der kognitiven Leistung im HAWIE-R. Es wurden die Ergebnisse des Gesamt-IQs, des Verbal-IQs, des Handlungs-IQs sowie der elf Subtests in Bezug auf die Genotypen-(CC/CT/TT) und Allel (C/T)-Verteilung untersucht. Die Genotypenverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($F= 0,026$, $df=1$, $p=0.569$).

5.2.1 Genotyp rs965997

Die statistische Auswertung mittels Varianzanalyse lieferte die in Tabelle 13 dargestellte Verteilung der Genotypen innerhalb der Gruppe der Studienteilnehmer.

Am seltensten war der homozygote Genotyp 1 C/C vertreten (14,67%).

Tab.13: Darstellung der Genotypenverteilung des Polymorphismus rs965997

Genotyp CC n (%)	Genotyp CT n (%)	Genotyp TT n(%)	Gesamt n
71 (14,67%)	221 (45,66%)	192 (39,67%)	484

5.2.2 Assoziation des Genotyps rs9659997 zu Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie den einzelnen Subtests des HAWIE-R

Um Hinweise auf eine mögliche Assoziation des Genotyps zur kognitiven Leistung zu finden, wurden der Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie die Ergebnisse der einzelnen Subtests für die möglichen Genotypen berechnet. Die Ergebnisse der Berechnungen sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tab.14: Ergebnisse des HAWIE-R in Assoziation mit den Genotypen des HTR6 - Polymorphismus rs965997

Genotyp						
	CC (n=71)	CT (n=221)	TT (n=192)			
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	F (Gesamt)	p (Gesamt)	df
HAWIE-R						
Gesamt-IQ	114,82 (15,20)	115,65 (14,52)	115,34 (13,76)	0,914	0.402	2/477
Verbal-IQ	111,89 (14,92)	113,15 (13,98)	112,93 (13,58)	0,555	0.575	2/477
Handlungs-IQ	112,45 (14,01)	113,15 (14,15)	112,87 (13,55)	0,785	0.457	2/477

Verbaltests (Rohwerte)						
Allgemeines Wissen	16,99 (4,03)	17,60 (3,76)	17,28 (3,85)	0,772	0.462	2/476
Zahlen-nachsprechen	14,84 (4,05)	14,78 (3,86)	15,12 (4,01)	1,443	0.237	2/476
Wortschatz-test	22,69 (4,68)	23,02 (4,87)	23,00 (4,85)	1,212	0.299	2/476
Rechnerisches Denken	13,58 (3,56)	13,87 (3,20)	14,17 (3,13)	1,655	0.192	2/476
Allgemeines Verständnis	21,48 (3,12)	21,86 (3,01)	21,71 (3,18)	0,796	0.452	2/476
Gemeinsamkeiten finden	26,63 (3,85)	26,80 (3,85)	26,73 (3,74)	0,453	0.636	2/476
Handlungstests (Rohwerte)						
Bilder-ergänzen	13,75 (2,63)	13,57 (2,66)	13,85 (2,44)	2,521	0.081	2/476
Bilderordnen	29,89 (10,50)	29,90 (11,52)	29,15 (11,80)	0,088	0.916	2/476
Mosaiktest	33,41 (9,26)	34,38 (8,96)	33,40 (8,31)	0,673	0.510	2/476
Figurenlegen	31,28 (6,40)	31,55 (6,11)	31,79 (5,33)	1,693	0.185	2/476
Zahlen-Symbol-Test	57,84 (13,95)	57,93 (12,56)	57,08 (11,51)	0,529	0.590	2/476

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, **fett** = signifikant

Der Genotyp zeigte keinen Haupteffekt. Es ergab sich keine signifikante Assoziation der Genotypenverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ oder dem Handlungs-IQ.

Für den Subtest Bilderergänzen des Handlungsteils fand sich ein Trend (F=2,521, df=2/476, p=0.081) (Abb.8). Der homozygote Genotyp C/C erzielte niedrigere Rohwerte als der

Genotyp T/T. Die niedrigsten Rohwerte waren bei dem heterozygoten Genotypen C/T zu beobachten. Innerhalb der restlichen Untertests des HAWIE-R zeigten sich keine signifikanten Assoziationen und keine Trends.

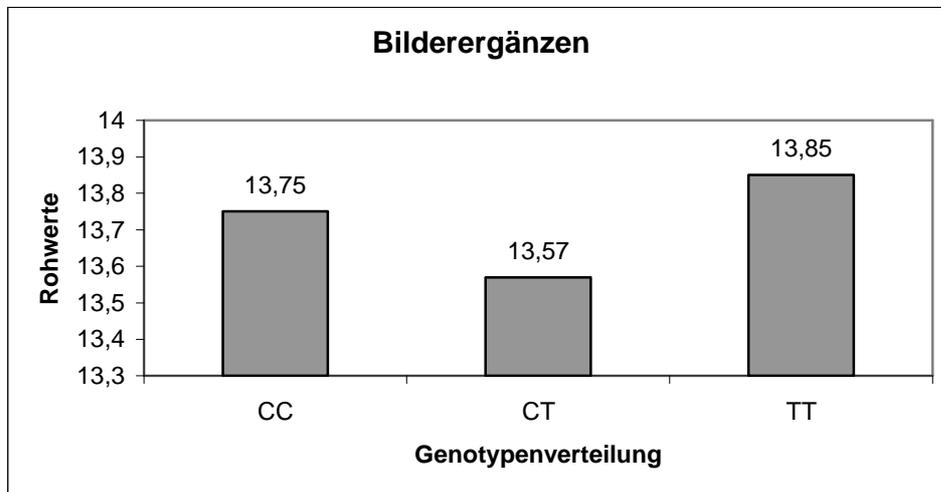


Abb.8: Assoziation der Genotypenausprägung des HTR6-Polymorphismus rs9659997 mit den Ergebnissen des Subtests Bilderergänzen des HAWIE-R. Dargestellt sind die Mittelwerte.

5.2.3 Allele des Polymorphismus rs9659997

Nach statistischer Auswertung mittels Varianzanalyse ergab sich die in Tabelle 15 aufgeführte Allelverteilung. Das T-Allel war mit 62,50% deutlich häufiger vertreten als das C-Allel.

Tab.15: Darstellung der Allelverteilung des Polymorphismus rs9659997

Allel C n (%)	Allel T n(%)	Gesamt n
363 (37,50%)	605 (62,50%)	968

5.2.4 Assoziation der Allele C und T zu Gesamt-,Verbal- und Handlungs-IQ sowie den einzelnen Subtests des HAWIE-R

Untersucht wurde die Assoziation der Allele C und T des Polymorphismus rs9659997 zu den kognitiven Leistungen der Studienteilnehmer im HAWIE-R. Es wurden die erzielten Werte der Probanden für den Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie die elf Subtests des HAWIE-R betrachtet. Die Resultate sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tab.16: Ergebnisse des HAWIE-R in Assoziation mit den Allelen des HTR6 - Polymorphismus rs9659997

Allele					
	C (n=363)	T (n=605)			
	MW (SD)	MW (SD)	F (Gesamt)	p (Gesamt)	df
HAWIE-R					
Gesamt-IQ	115,32 (14,76)	115,45 (14,02)	1,177	0.278	1/963
Verbal-IQ	112,66 (14,32)	113,01 (13,70)	1,536	0.216	1/963
Handlungs-IQ	112,88 (14,06)	112,97 (13,75)	0,705	0.401	1/963
Verbaltest (Rohwerte)					
Allgemeines Wissen	17,36 (4,02)	17,39 (3,81)	0,206	0.650	1/962
Zahlennachsprechen	14,81 (3,92)	15,00 (3,95)	2,450	0.118	1/962
Wortschatztest	22,89 (4,78)	23,01 (4,85)	2,117	0.146	1/962
Rechnerisches Denken	13,76 (3,34)	14,06 (3,15)	3,000	0.084	1/962
Allgemeines Verständnis	21,71 (3,10)	21,76 (3,13)	0,612	0.434	1/962
Gemeinsamkeiten finden	26,73 (3,84)	26,75 (3,77)	0,794	0.373	1/962
Handlungstests (Rohwerte)					
Bilderergänzen	13,64 (2,64)	13,75 (2,52)	3,198	0.074	1/962
Bilderordnen	29,90 (11,10)	28,42 (11,68)	0,132	0.716	1/962
Mosaiktest	34,00 (9,07)	33,76 (8,55)	0,282	0.596	1/962
Figurenlegen	31,45 (6,21)	31,70 (5,62)	3,181	0.075	1/962
Zahlen-Symbol-Test	57,89 (13,08)	57,39 (11,89)	0,777	0.378	1/962

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, **fett** = signifikant

Die Leistungen der Allelausprägung C unterschieden sich nicht signifikant von den Leistungen der Allelausprägung T bezüglich des Gesamt-IQs, des Verbal-IQs und des Handlungs-IQs.

Es zeigte sich ein Trend im Untertest Rechnerisches Denken ($F=3,000$, $df=1/962$, $p=0.084$) des Verbalteils. Innerhalb der Handlungstests fanden sich Trends in den Subtests Bilderergänzen ($F=3,198$, $df=1/962$, $p=0.074$) und Figurenlegen ($F=3,181$, $df=1/962$, $p=0.075$). Die Rohwerte der T-Allelträger lagen höher als die der C-Allelträger. Eine graphische Darstellung findet sich in den Abbildungen 9 bis 11.

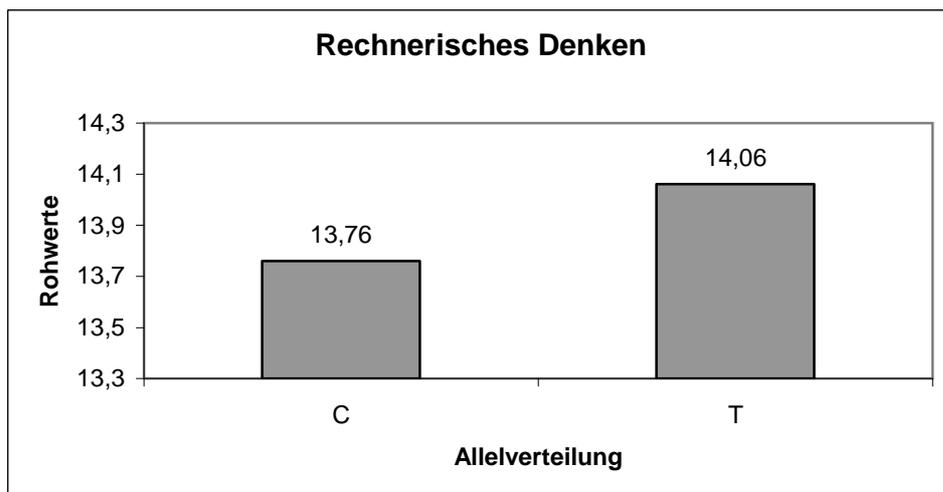


Abb.9: Assoziation der Allelausprägung des HTR6-Polymorphismus rs9659997 mit den Ergebnissen des Subtests Rechnerisches Denken des HAWIE-R. Dargestellt sind die Mittelwerte.

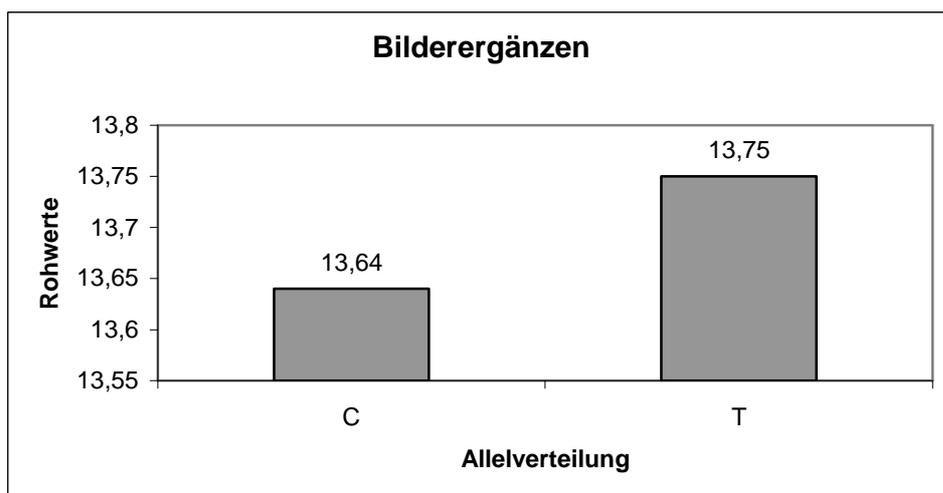


Abb.10: Assoziation der Allelausprägung des HTR6-Polymorphismus rs9659997 mit den Ergebnissen des Subtests Bilderergänzen des HAWIE-R. Dargestellt sind die Mittelwerte.

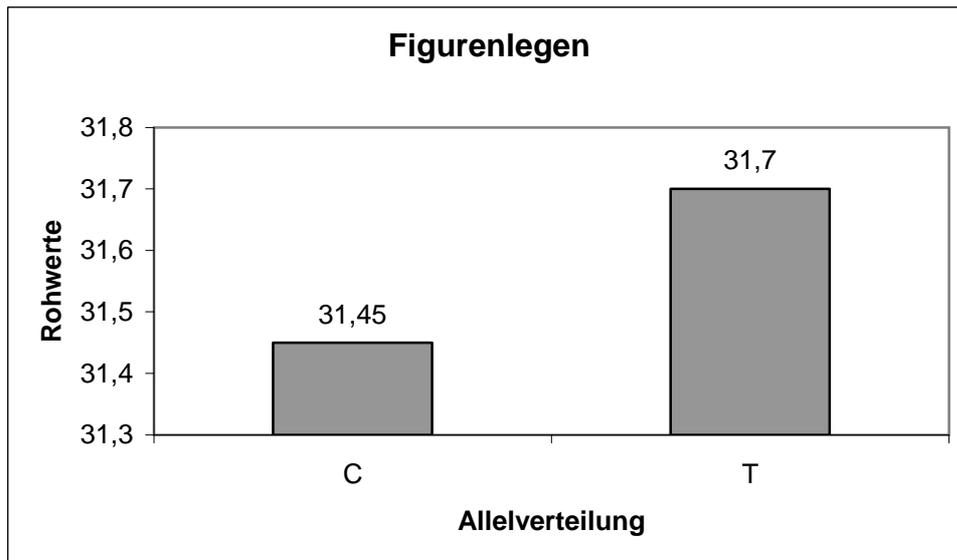


Abb.11: Assoziation der Allelausprägung des HTR6-Polymorphismus rs9659997 mit den Ergebnissen des Subtests Figurenlegen des HAWIE-R. Dargestellt sind die Mittelwerte.

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob eine Assoziation zwischen Polymorphismen des 5-HT₆-Rezeptorgens mit der kognitiven Leistung von 484 Probanden besteht. Die SNPs rs2294630 und rs9659997 wurden getrennt nach Allel- und Genotypfrequenz auf eine mögliche Assoziation mit den Rohpunktwerten der elf Subtests des HAWIE-R untersucht. Auch eine mögliche Assoziation mit dem Handlungs-, Verbal- und Gesamt-IQ wurde getestet.

In der statistischen Auswertung für den SNP rs2294630 fand sich keine signifikante Assoziation der Genotypen zum Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ, es konnten aber verschiedene Trends nachgewiesen werden.

Bezüglich der Allelausprägung zeigte sich ein Trend beim Verbal-IQ sowie in den Subtests Zahlennachsprechen und Rechnerisches Denken des Verbalteils des HAWIE-R. Hierbei schnitten G-Allelträger besser ab als A-Allelträger.

Die Genotypen für den SNP rs9659997 zeigten in der statistischen Auswertung keine signifikante Assoziation zum Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ. Im Untertest Bilderergänzen des Handlungsteils des HAWIE-R ergab sich ein Trend zur Signifikanz. Der heterozygote Genotyp CT erzielte schlechtere Ergebnisse als die homozygoten Genotypen CC und TT.

In Bezug auf die Allelausprägung fand sich ein Trend in den Untertests Rechnerisches Denken (zum Verbalteil gehörend) sowie Bilderergänzen und Figurenlegen (zum Handlungsteil gehörend). Träger des T-Allels erreichten höhere Rohwerte als Träger des C-Allels.

6.2 Diskussion der Methoden

Ethnische Abstammung

Die ethnische Herkunft der Teilnehmer ist bei jeder genetischen Untersuchung zu berücksichtigen. Auch bei Assoziationsstudien können die Ergebnisse durch populationsbezogene genetische Faktoren beeinflusst sein. In dieser Studie wurden die Teilnehmer mit dem Ziel ausgewählt, diesen Effekt so gering wie möglich zu halten. Es

wurden nur Personen deutscher Abstammung (beide Elternteile und die Großeltern mussten aus Deutschland stammen) eingeschlossen.

Die Untersuchungen bezüglich des C267T-Polymorphismus des 5-HT6-Gens wurden mit Personen unterschiedlicher Abstammung, jedoch hauptsächlich in der asiatischen Bevölkerung, durchgeführt. In einer Studie mit neuropsychiatrisch gesunden Probanden fanden Lane und Kollegen (2008) ein erhöhtes Fehleraufkommen im WCST bei Personen mit dem T/T-Genotyp. Die 216 Studienteilnehmer waren aus der chinesischen Han-Bevölkerung, innerhalb derer die Population im Allgemeinen genetisch homogen ist. Inwieweit sich die Ergebnisse auf andere genetische Populationen übertragen lassen, bleibt unklar (Lane et al., 2008).

Die Auswahl der Probanden der Untersuchungen in dieser Arbeit erfolgte zufällig aus der Münchener Bevölkerung, so dass sich eine repräsentative Stichprobe für eine begrenzte geographische Lage ergab.

Mithilfe des *international HapMap Projects* lässt sich das Kopplungsungleichgewicht (*Linkage disequilibrium, LD*) für die in dieser Arbeit untersuchten SNPs rs2294630 und rs9659997 und dem SNP rs1805054 bestimmen. Von einem Kopplungsungleichgewicht spricht man, wenn in einer Population Kombinationen von Allelen zweier Loci auf einem Haplotypen häufiger vorkommen, als es eine unabhängige Allelkombination vermuten lassen würde. Als Maß für das Kopplungsungleichgewicht dienen r^2 und D' . Für beide können Werte zwischen 0 (= völlig voneinander unabhängige SNPs) und 1 (=absolut gekoppelte SNPs) erreicht werden. Zwischen den SNPs rs2294630 und rs1805054 besteht nur ein schwaches LD ($D'=0.616$, $r^2=0.029$), sie sind also weitgehend unabhängig voneinander. Auch durch die Werte für das Kopplungsungleichgewicht zwischen den SNPs rs1805054 und rs9659997 ($D'=1$, $r^2=0.238$) lässt sich eine Abhängigkeit nicht eindeutig nachweisen. Somit ist die Unabhängigkeit der hier untersuchten SNPs von dem SNP rs1805054 eine mögliche Erklärung für Ergebnisunterschiede.

Die analysierte DNA der verschiedenen Populationen im *International HapMap Project* stammt von insgesamt 270 Personen: Beteiligt waren jeweils 30 Elternpaare mit einem erwachsenen Kind der Yoruba aus Nigeria sowie 30 Elternpaare mit einem erwachsenen Kind aus den USA mit nord- und westeuropäischer Herkunft, 45 nicht verwandte Individuen aus Japan (aus der Gegend um Tokio) sowie 45 nicht verwandte Individuen aus China (aus der Han-Bevölkerung in Peking) (Barnes, 2006).

Die anhand der HapMap-Stichproben ermittelten Genotypfrequenzen (Tab. 17) zeigen deutlich unterschiedliche Verteilungen in Abhängigkeit von der Ethizität (zum Beispiel ist der Genotyp CC bei rs9659997 bei Europäern mit ca. 8% selten, während er bei Japanern mit ca. 80% sehr häufig vorkommt.).

Divergierende Ergebnisse können also durch Unterschiede in der ethnischen Herkunft der Probanden erklärt werden.

Tab.17: Unterschiedliche Genotypenverteilung in den HapMap-Stichproben abhängig von der Ethizität

rs9659997		C/C	C/T	T/T
HapMap-CEU	European	0.083	0.450	0.467
HapMap-HCB	Asian	0.644	0.333	0.022
HapMap-JPT	Asian	0.795	0.205	0.0
HapMap-YRI	Sub-Saharan African	0.333	0.467	0.200

rs2294630		A/A	A/G	G/G
HapMap-CEU	European	0.300	0.500	0.200
HapMap-HCB	Asian	0.644	0.311	0.044
HapMap-JPT	Asian	0.795	0.205	0.479
HapMap-YRI	Sub-Saharan African	0.083	0.483	0.433

CEU=Elternpaare mit einem erwachsenen Kind aus den USA mit nord- und westeuropäischer Herkunft, **HCB**= nicht verwandte Individuen aus China (aus der Han-Bevölkerung in Peking), **JPT**=nicht verwandte Individuen aus Japan (aus der Gegend um Tokio), **YRI**= Elternpaare mit einem erwachsenen Kind der Yoruba aus Nigeria

Die Bedeutung der Ethizität für 5-HTR6-Assoziationsstudien wird unterstrichen durch divergierende Ergebnisse in Bezug auf eine Assoziation mit der Alzheimer Demenz. So konnten Tsai und Kollegen (1999a) eine Assoziation des C-Allels mit der Alzheimer Demenz bei chinesischen Patienten über 65 Jahre finden. Im Gegensatz hierzu waren die Teilnehmer der Untersuchungen von Thome und Kollegen (2001) europäischer Herkunft. Es wurden 71 Alzheimer-Patienten und 156 psychiatrisch stationäre Patienten ohne dementielle Symptome als Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Zwar konnte eine erhöhte Frequenz des T/T-Genotyps bei den dementen Patienten nachgewiesen werden, für das C-Allel als Risikofaktor für die Alzheimer Demenz ergaben sich im Gegensatz zu den Studien mit Teilnehmern asiatischer Herkunft jedoch keine signifikanten Hinweise.

Auch wenn genetische Faktoren einen Einfluss auf die Intelligenz einer Person haben, muss berücksichtigt werden, dass die Genetik nicht die Unterschiede in der Intelligenz verschiedener ethnischer Gruppen erklären kann. Einerseits muss hierbei der umweltbedingte Einfluss anderer Faktoren miteinbezogen werden, andererseits muss berücksichtigt werden, dass nicht immer eine Vereinbarkeit zwischen den kulturellen Vorstellungen von Intelligenz in bestimmten ethnischen Gruppen und manchen Arten der gängigen Tests zur Quantifizierung der Intelligenz besteht (Zimbardo & Gerrig, 2004).

Rekrutierungsverfahren und Einschlusskriterien

Die Ergebnisse einer Assoziationsstudie zwischen Kognition und genetischen Variationen im 5-HT₆-Rezeptorgen können auch durch unterschiedliche klinische Diagnoseverfahren und Einschlusskriterien beeinflusst werden. So können sich zum Beispiel inkonsequent erfasste Psychopathologien auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken. In diese Studie wurden nur neuropsychiatrisch gesunde Probanden eingeschlossen, die in einem mehrstufigen Rekrutierungsverfahren ausgewählt wurden. Sowohl unsere Studienteilnehmer als auch ihre Blutsverwandten hatten keine neuropsychiatrischen Erkrankungen. Auch physische Erkrankungen, die einen potentiellen Einfluss auf die Kognition aufweisen, wurden ausgeschlossen.

Die Assoziationsstudie bezüglich des C267T-Polymorphismus und den Einfluss auf die Ergebnisse im WCST von Lane und Kollegen (2008) ist in Hinblick auf die Ein- bzw. Ausschlusskriterien zumindest teilweise gut mit unserer Arbeit vergleichbar, da sowohl bei den Teilnehmern unserer Untersuchungen als auch bei Lane und Kollegen AchseI- sowie AchseII-Störungen nach DSM-IV mittels SKID ausgeschlossen wurden. Eine ausführliche Befragung über neuropsychiatrische Erkrankungen in der Blutsverwandtschaft fand jedoch bei Lane und Kollegen nicht statt. In unserer Studie wurde mit Hilfe des *Family History Assessment Module* (FHAM; Rice et al., 1995) eine Übersicht über die Familiengeschichte bezüglich psychiatrischer Erkrankungen erstellt. Personen, bei denen in der Verwandtschaft ersten Grades psychiatrische Erkrankungen vorlagen, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Dies stellt somit eine mögliche Erklärung für unterschiedliche Ergebnisse dar.

Zusätzlich erfolgte auch in der asiatischen Studie von Lane und Kollegen (2008) eine Beurteilung des körperlichen Gesundheitszustandes im Vorfeld, die jedoch im Vergleich zu unserer umfangreicher war und neben der körperlichen Untersuchung auch laborchemische Tests zur Leber-, Nieren-, und Schilddrüsenfunktion beinhaltete. Möglicherweise konnten so von Lane und Kollegen physische Erkrankungen mit Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit umfassender ausgeschlossen werden.

Intelligenzdiagnostik

Nach einer ausführlichen Anamnese, der klinisch-neurologischen Untersuchung und dem strukturierten klinischen Interview nach DSM IV wurde zur Bestimmung des Intelligenzquotienten der HAWIE-R durchgeführt. Es wurden die Rohwerte in den elf Subtests analysiert und Werte für den Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ bestimmt. Der HAWIE-R dient zur Bestimmung von *g*, dem Faktor der allgemeinen Intelligenz (Tewes, 1994).

Um die größtmögliche Durchführungsobjektivität zu gewährleisten, wurde der Test streng nach der Handanweisung ausgeführt. Zudem wurden alle Interviewer durch die Studienleitung geprüft. Dennoch ist ein gewisser Ermessensspielraum bei der Punktevergabe durch den Interviewer vorhanden, so dass die Ergebnisse eines Teilnehmers bei verschiedenen Untersuchern nicht immer identisch ausfallen. Die Auswertungsobjektivität ist vor allem im Verbalteil des HAWIE-R (mit Ausnahme der Untertests Zahlennachsprechen und rechnerisches Denken) aufgrund der offenen Fragen nicht eindeutig gegeben. Die Vergabe der Punkte richtet sich nach der vom Interviewer empfundenen Qualität der gegebenen Antworten. Mit der individuellen Befragung bietet sich dem Untersucher die Möglichkeit, das Lösungsverhalten des Teilnehmers zu analysieren und so neben quantitativen auch qualitative Angaben zu machen (Tewes, 1994). Schulbildung und Geschlecht, die als weitere Faktoren Einfluss auf die Kognition ausüben, wurden als Covariablen in diese Studie miteinbezogen.

Lane und Kollegen (2008) ermittelten den Einfluss genetischer Variationen des C267T-Polymorphismus auf die Kognition mittels des *Wisconsin Card Sorting Tests* (WCST). In diesem Test müssen zu vier Zielkarten insgesamt 128 Folgekarten nach Farbe, Form oder Anzahl der darauf abgebildeten Symbole korrekt zugeordnet werden. Nach zehn richtigen Zuordnungen erfolgt ein Wechsel der Aufgabenstellung. Es wurde die Anzahl an immer

wiederkehrenden Fehlern bei den Probanden gemessen, da dies ein geeignetes Mittel zur Messung der präfrontalen kognitiven Funktion darstellt.

Da sowohl mit dem HAWIE-R als auch mit dem WCST die allgemeine Intelligenz abgeschätzt werden kann, liefern diese beiden Tests gut miteinander vergleichbare Ergebnisse.

Ein weiterer Faktor, der beim Vergleich der Ergebnisse eine Rolle spielt, ist die Größe der Stichprobe. Lane und Kollegen (2008) schlossen in ihre Untersuchungen 216 Probanden ein. An unseren Tests nahmen 484 Personen teil.

Genotypisierungsmethode

Die Studie von Lane et al. (2008) unterscheidet sich außerdem in der Genotypisierungsmethode von dieser Arbeit. Lane und Kollegen verwendeten die Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP)-PCR zur Genotypisierung. Diese Technik ermöglicht es, verschiedene Organismen aufgrund unterschiedlicher DNA-Schnittmuster zu unterscheiden. Im ersten Schritt erfolgt die Amplifikation eines bestimmten DNA-Abschnittes mittels PCR. Anschließend kommt es zu einem Verdau durch Restriktionsendonukleasen. Das entstandene Schnittmuster wird nun mittels Gelelektrophorese sichtbar gemacht. In unserer Untersuchung kamen das iPLEX-Verfahren und die Messung mit dem MALDI-TOF Massenspektrometer zum Einsatz. Diese Methode beruht auf dem Prinzip der Verlängerung eines Allel-spezifischen Primers. Der große Vorteil der Multiplex-Detektion im Vergleich zur RFLP-PCR liegt in der Effizienz und Schnelligkeit für die simultane Genvarianten-Bestimmung an großen Probenmengen, so dass eine automatisierte Genotypisierung mit Hochdurchsatz ermöglicht wird.

Die anderen Studien, in denen der Einfluss des 5-HT₆-Rezeptors auf die Kognition analysiert wurde, sind hauptsächlich tierexperimentelle pharmakologische Untersuchungen. Durch Modulation des 5-HT₆-Rezeptors konnte eine Beeinflussung der kognitiven Leistung in Tierversuchen aufgezeigt werden. Inwieweit sich diese Ergebnisse auf die menschliche Intelligenz übertragen lassen, ist zu überprüfen, da diese Art von Versuchen eine andere Methodik in einem anderen Organismus zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit darstellt. Eine Vergleichbarkeit mit unseren Untersuchungen ist daher zwar nicht gegeben, es lassen sich jedoch Hinweise auf weitere Untersuchungsziele im humanen System ableiten.

Insgesamt sind von der Methodik her mit dieser Arbeit die Ergebnisse in der von Lane und Kollegen (2008) mit dem WCST durchgeführten Untersuchung gut vergleichbar.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

Die zahlreichen pharmakologisch tierexperimentellen Untersuchungen zeigen unterstützend eine Beteiligung des 5-HT₆-Rezeptors an der kognitiven Leistung.

So verwendeten einige Arbeitsgruppen das *Morris Water Maze*, um den Einfluss von 5-HT₆-Rezeptorantagonisten auf das Ortsgedächtnis von Ratten zu testen. Hierbei handelt es sich um eine Standardmethode zur Untersuchung des Zielführungsmechanismus. Der Versuchsaufbau besteht aus einem Wasserbecken, das mit undurchsichtiger Flüssigkeit gefüllt ist. An einer bestimmten Stelle befindet sich unter der Wasseroberfläche eine Plattform. Wird nun eine Ratte in das Becken gesetzt, lernt sie die für sie nicht sichtbare Plattform von jedem beliebigen Punkt des Beckens nach Gedächtnis anzuschwimmen. Die umgebenden Landmarken dienen der Ratte hierbei zum Aufbau eines Ortsgedächtnisses (Heldmaier & Neuweiler, 2003). Nach Applikation von Ro 04-6790 (Woolley et al., 2001), SB 271046A und SB 357134A (Rogers & Hagan, 2001) und von Ro 4368554 (Schreiber et al., 2007) zeigte sich eine Verbesserung des Ortsgedächtnisses. Nach chronischer und subchronischer Gabe von 5-HT₆-Rezeptorantagonisten konnte eine zusätzliche Verbesserung der Akquisition gefunden werden (Stean et al., 2002; Foley et al., 2004; Hirst et al., 2006).

Weiterhin wurde in mehreren tierexperimentellen Untersuchungen der Einfluss von 5-HT₆-Rezeptorantagonisten auf ein durch Scopolamin induziertes Gedächtnisdefizit getestet. Die induzierte Amnesie konnte sowohl in Studien mit dem *Passive Avoidance Test*, mit dem die Erinnerung von Ratten an einen aversiven Reiz und somit das assoziative Lernen untersucht wird, als auch in Studien, die das Wiedererkennungsgedächtnis und Sozialgedächtnis testeten, rückgängig gemacht werden (Riemer et al., 2003; Foley et al., 2004; Schreiber et al., 2007; Woolley et al., 2001; Hirst et al., 2006, Mitchell et al., 2006).

Es konnte für den C267T-Polymorphismus des 5-HT₆-Rezeptorgens bei chinesischen Probanden eine Assoziation mit der kognitiven Leistung gefunden werden (Lane et al., 2008). Es wurde der Anteil an immer wiederkehrenden Fehlern im WCST bei 216 gesunden Teilnehmern bestimmt. Im Vergleich mit dem T/T-Genotyp fanden sich bei Personen mit dem

T/C-Genotyp 42% weniger Fehler, bei denen mit C/C-Genotyp 32%. Der T/T-Genotyp zeigte also eine signifikante Assoziation mit einer höheren Fehlerrate im WCST.

Weitere Assoziationsstudien, die sich ebenfalls auf den C267T-Polymorphismus beziehen, wurden an Patienten mit Alzheimer Demenz (AD) durchgeführt. Die Diagnose einer Alzheimer Demenz wurde hierbei anhand unterschiedlicher Kriterien gestellt. In der Untersuchung von Tsai und Kollegen (1999a) erfolgte die Diagnosestellung mittels NINCDS-ADRDA- Kriterien (*Criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke and the Alzheimer's and Related Disorders Association for Probable AD*). Diese Kriterien sind in fünf Unterpunkte gegliedert: 1. wahrscheinliche AD, 2. unterstützende Befunde für die Diagnose einer wahrscheinlichen AD, 3. klinische Befunde, die nach Ausschluss anderer Ursachen für die dementielle Entwicklung mit einer wahrscheinlichen AD vereinbar sind, 4. Ausschlusskriterien und 5. mögliche AD. In Bezug auf diese Arbeit ist vor allem der erste Punkt wichtig, weil hierbei eine neuropsychologische Testung verlangt ist. Diese wird häufig mit dem MMST, dem WCST oder dem HAWIE durchgeführt. Diese Methoden liefern somit für unsere mit dem HAWIE-R durchgeführte Studie vergleichbare Ergebnisse. Kan und Kollegen (2004) verwendeten zusätzlich zu den NINCDS-ADRDA-Kriterien die Kriterien für eine Diagnose nach DSM III-R. Die kognitive Leistung wurde mit dem MMST überprüft. Der MMST prüft Orientierung, Aufmerksamkeit und Sprache ab (Folstein et al., 1975). Ein Vergleich mit den Ergebnissen im HAWIE-R ist hierbei jedoch nur eingeschränkt möglich, da komplexere kognitive Fähigkeiten nicht getestet werden. Thome und Kollegen wendeten die NINCDS-ADRDA-Kriterien sowie die Diagnosekriterien nach DSM IV und ICD-10 an. Die Untersuchungen an Alzheimer Patienten erbrachten verschiedene Ergebnisse. So ließ sich in zwei Studien (Tsai et al., 1999a; Kan et al., 2004) eine Assoziation mit der Alzheimer Demenz nachweisen. Tsai et al. ermittelten das C-Allel als Risikofaktor, Kan et al. fanden eine Korrelation zwischen dem C/T-Genotyp und dem *Late Onset* Typ der Alzheimer Demenz. Das C-Allel konnte in der Studie von Thome und Kollegen jedoch nicht als Risikofaktor bestätigt werden.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen ist nun zu diskutieren, ob es sich beim 5-HT₆-Rezeptorgen eher um ein Markergen für die kognitive Leistungsfähigkeit oder um ein Markergen für die Alzheimer Demenz handelt. Bezüglich der Assoziation zur Alzheimer Demenz liegen wesentlich mehr Ergebnisse vor, die allerdings teilweise divergieren. Da eine Assoziation des 5-HT₆-Rezeptorgens mit der Kognitionsleistung bisher nur in der Studie von

Lane und Kollegen (2008) gefunden wurde, allerdings bis auf unsere Arbeit auch keine weiteren Untersuchungen vorliegen, die diese Assoziation nicht bestätigen, müssten zur Klärung weitere Assoziationsstudien mit dieser Fragestellung durchgeführt werden. Einen Anhalt für das Vorliegen eines Zusammenhangs liefern die oben erwähnten Ergebnisse aus den tierexperimentellen Untersuchungen.

Das Merkmal Intelligenz ist multifaktoriell bedingt und wird sowohl von genetischen als auch von umweltbedingten Faktoren beeinflusst. Um den genetischen Anteil genauer zu analysieren, eignen sich molekulargenetische Assoziationsstudien. In dieser Arbeit wurden zwei verschiedene SNPs auf eine mögliche Assoziation mit Kognition untersucht. Ein komplexes Merkmal wie Intelligenz wird jedoch nicht nur durch einen einzelnen SNP verändert. Vielmehr kommen Veränderungen durch mehrere Polymorphismen in verschiedenen Genen und Wechselwirkungen mit der Umwelt zustande.

6.4 Ausblick

In dieser Arbeit konnte keine signifikante Assoziation zwischen den SNPs rs2294630 und rs9659997 des 5-HT₆-Rezeptorgens und kognitiven Fähigkeiten gefunden werden, für beide SNPs konnten jedoch in einigen Untertests des HAWIE-R Trends dokumentiert werden.

Lane und Kollegen (2008) fanden eine Assoziation für den C267T-Polymorphismus des 5-HT₆-Gens mit der kognitiven Leistung.

Als weitere Referenz liegen zahlreiche tierexperimentelle Studien vor, die einen Zusammenhang zwischen dem 5-HT₆-Rezeptor und verschiedenen Lern- und Gedächtnisfunktionen wie dem räumlichen Gedächtnis, dem assoziativen Lernen und dem Sozialgedächtnis dokumentierten.

Die Konzeption weiterer molekulargenetischer Studien, um diesen funktionellen Zusammenhang zu replizieren, scheint daher sinnvoll. Die Anzahl der in Assoziationsstudien zu untersuchenden SNPs sollte erweitert werden. Hierbei wäre es wünschenswert, wenn die Untersuchungen an einer großen Stichprobe neuropsychiatrisch gesunder Teilnehmer durchgeführt werden.

Aufgrund der möglichen Beeinflussung der Ergebnisse durch die ethnische Herkunft, die sich in den verschiedenen Arbeiten zum C267T-Polymorphismus zeigten, wäre es sinnvoll, zukünftige Untersuchungen an unterschiedlichen ethnischen Gruppen vorzunehmen sowie in unserer Probandenstichprobe ebenfalls nach einer möglichen Assoziation des SNP rs1805054 (C267T) und der kognitiven Leistung zu suchen. Zusätzlich wäre es interessant, eine weitere Arbeit auch zu den hier untersuchten SNPs an einer asiatischen Stichprobe durchzuführen, um zu sehen, ob auch hier möglicherweise im Gegensatz zu Studien mit europäischen Teilnehmern eine Assoziation in Gruppen anderer ethnischer Herkunft gefunden werden kann.

Für die Planung weiterer Assoziationsstudien wäre außerdem der Einsatz anderer neuropsychologischer Testverfahren, die spezifischere Lern- und Gedächtnisprozesse erfassen als der HAWIE-R, zu erwägen.

Bezüglich der pharmakologischen Untersuchungen wäre es wünschenswert, wenn noch weitere Studien an Patienten mit kognitiven Defiziten stattfinden. Untersucht werden sollte hier der Einfluss verschiedener 5-HT₆-Rezeptorantagonisten und –agonisten auf die kognitive Leistungsfähigkeit z. B. an einem Kollektiv von Alzheimer-Patienten. Hierdurch ließe sich die Rolle von Medikamenten, die den 5-HT₆-Rezeptor modulieren, in der Therapie von kognitiven Erkrankungen genauer darstellen und so der 5-HT₆-Rezeptor als Angriffspunkt in der Therapie z. B. dementieller Erkrankungen etablieren.

Des Weiteren erscheint es sinnvoll, zusätzliche Studien bezüglich der Assoziation des 5-HT₆-Rezeptors mit verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen durchzuführen. Von besonderem Interesse sind hier neben den weiter oben bereits erwähnten dementiven Erkrankungen vor allem Untersuchungen bezüglich einer Assoziation mit Schizophrenie und bipolarer Störung. Die bisherigen Studien zum möglichen Zusammenhang genetischer Variationen des 5-HT₆-Rezeptorgens mit Schizophrenie kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. So konnte in einer Arbeit eine Assoziation gefunden werden (Tsai et al., 1999b), in einer anderen Untersuchung zeigte sich kein Zusammenhang (Vogt et al., 2000). Vogt und Kollegen (2000) konnten allerdings für den C267T-Polymorphismus eine Überrepräsentation des C-Allels bei Patienten mit bipolarer Störung feststellen. Hier wären weitere Assoziationsstudien sinnvoll, um diesen Zusammenhang genauer zu untersuchen.

Generell sollten in Bezug auf die Assoziation mit neuropsychiatrischen Erkrankungen noch weitere SNPs des 5-HT₆-Rezeptorgens in die molekulargenetischen Untersuchungen eingeschlossen werden.

7 Abkürzungsverzeichnis

<u>Abkürzung</u>	<u>Erklärung</u>
°C	Grad Celsius
µl	mikroliter
5-HIAA	<i>5-hydroxyindolaminoacid</i> (5-Hydroxyindolessigsäure)
5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HTR	5-HTRezeptor
5-HTTP	5-hydroxytryptophan
A	Adenin
Abb.	Abbildung
AD	<i>Alzheimer's Disease</i> (Alzheimer Demenz)
ANA	Anamnese
APOE	Apolipoprotein E
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotropic Factor</i>
bp	<i>base pairs</i> (Basenpaare)
C	Cytosin
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
COMT	Catechyl-O-Methyl-Transferase
CPT	<i>Continous Performance Test</i>
df	<i>degrees of freedom</i> (Freiheitsgrade)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOI	1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropan
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorder</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FHAM	<i>Family History Assessment Module</i>
g	<i>general intelligence</i> (generelle kognitive Fähigkeit)
G	Guanin
GABA	gamma-Aminobuttersäure
GAD	Glutamatdecarboxylase
gc	kristalline Intelligenz
gf	fluide Intelligenz
G-Protein	Guaninnukleotid Bindungsprotein
HAWIE	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
HAWIE-R	HAWIE, Revision
HCl	Salzsäure
HIAA	Hydroxyindolessigsäure
His	Histidin
ICD-10	internationale Klassifikation psychischer Störungen der Weltgesundheitsorganisation
IQ	Intelligenzquotient
k:m	<i>spatial and motor abilities</i>
Kb	Kilobyte
LBC	<i>Lothian Birth Cohort</i>
LD	<i>Llinkage Disequilibrium</i> (Kopplungsungleichgewicht)
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LOAD	<i>Late Onset Alzheimer's Disease</i>
M	Methionin
MALDI-TOF	<i>Matrix-Assisted Laser Desorbtion/Ionisation Time of Flight</i>
MANCOVA	<i>Multiple Analysis of Covariance</i>
MAO	Monoaminoxidase
Met	Methionin
MFFT	<i>Matching Familiar Figures Test</i>
MISTRA	<i>Minnesota Study of Twins Reared Apart</i>

ml	Mililiter
MMSE	<i>Minimental State Exam</i>
MMST	Minimental Status Test
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
ng	nanogramm
NINCDS-ADRDA	<i>Criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke and the Alzheimer's and Related Disorders Association for Probable AD</i>
p	p-Wert, Signifikanz
p (Chromosom)	<i>petit</i> (kurzer Arm eines Chromosoms)
PCR	Polymerasekettenreaktion
PET	Positronenemissionstomographie
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PRNP	Prion Protein
PSP	progressive supranukleäre Parese
q (Chromosom)	<i>queue</i> (langer Arm eines Chromosoms)
QTL	<i>Quantitative Trait Locus</i>
R	<i>repeat</i>
RFLP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ribonukleinsäure)
rpm	rotations per minute (Umdrehungen pro Minute)
s	<i>specific intelligence</i>
SAP	<i>Shrimp Alkaline Phosphatase</i>
SD	Standardabweichung
SKID	<i>Structured clinical interview</i>
SNP	<i>Single Nucleotid Polymorphism</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SSADH	<i>Succinate Semialdehyde Dehydrogenase</i>
SSRI	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
T	Thymin
Tab.	Tabelle
TCI	<i>Temperament and Character Inventory</i>
TOL	<i>Tower of London</i>
TPH	Tryptophanhydroxylase
Tyr	Tyrosin
U	Uracil
V	Valin
v:ed	<i>verbal educational</i>
Val	Valin
VNTR	<i>Variable Number Tandem Repeat</i>
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WAIS-R	WAIS, revised
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

8 Literaturverzeichnis

- Amelang, M. & Bartussek, D. (1997). Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, Berlin, Köln, Kohlhammer.
- Ando, J., Ono, Y. & Wright, M. J. (2001). "Genetic structure of spatial and verbal working memory." Behavior Genetics **31**: 615-624.
- Anghelescu, I., Klawe, C., Fehr, C., Singer, P., Schleicher, A., Himmerich, H., Hiemke, C., Dahmen, N. & Szegedi, A. (2005). "The TPH intron 7 A2118C polymorphism and TCI dimension scores in alcohol-dependent patients: hints to nonspecific psychopathology." Addictive Behaviors **30**: 1135-1143.
- Arango, V., Huang, Y.-Y., Underwood, M. D. & Mann, J. J. (2003). "Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior." Journal of Psychiatric Research **37**: 375-386.
- Arango, V., Underwood, M. D., Gubbi, A. V. & Mann, J. J. (1995). "Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims." Brain Research **688**: 121-133.
- Bantick, R. A., Deakin, J. F. & Grasby, P. M. (2001). "The 5-HT_{1A} receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics?" Journal of Psychopharmacology **15**: 37-46.
- Barnes, M. R. (2006). "Navigating the HapMap." Brief Bioinformation **7** 211-224.
- Bartres-Faz, D., Junque, C., Serra-Grabulosa, J. M., Lopez-Alomar, A., Moya, A., Bargallo, N., Mercader, J. M., Moral, P. & Clemente, I. C. (2002). "Dopamine DRD2 Taq I polymorphism associates with caudate nucleus volume and cognitive performance in memory impaired subjects." Neuroreport **13**: 1121-1125.
- Bellivier, F., Chaste, P. & Malafosse, A. (2004). "Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: A meta-analysis." American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics **124**: 87-91.
- Berman, S. M. & Noble, E. P. (1995). "Reduced visuospatial performance in children with the D2 dopamine receptor A1 allele." Behavior Genetics **25**: 45-58.
- Bertolino, A., Arciero, G., Rubino, V., Latorre, V., De Candia, M., Mazzola, V., Blasi, G., Caforio, G., Hariri, A., Kolachana, B., Nardini, M., Weinberger, D. R. & Scarabino, T. (2005). "Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5'HTTLPR genotype and personality style." Biological Psychiatry **57**: 1517-1525.
- Bilder, R. M., Volavka, J., Czobor, P., Malthora, A. K., Kennedy, J. L., Ni, X., Golman, R. S., J., H. M., Sheitman, B., P., L. J., Citrome, L., McEvoy, J. P., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T. B. & Lieberman, J. A. (2002). "Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia." Biological Psychiatry **52**: 701-707.
- Böddeker, I. & Ziegler, A. (2000). "Assoziations- und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengenen." Deutsche medizinische Wochenschrift **125**: 810-815.
- Bonsi, P., Cuomo, D., Ding, J., Sciamanna, G., Ulrich, S., Tschertter, A., Bernardi, G., Surmeier, D. J. & Pisani, A. (2007). "Endogenous serotonin excites striatal cholinergic interneurons via the activation of 5-HT_{2C}, 5-HT₆ and 5-HT₇ serotonin receptors: implications for extrapyramidal side-effects of serotonin reuptake inhibitors." Neuropsychopharmacology **32**: 1840-1854.
- Bouchard, T. J. (1998). "Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities." Human Biology **70**: 257-279.

- Bouchard, T. J. & McGue, M. (2003). "Genetic and environmental influences on human psychological differences." Journal of Neurobiology **54**: 4-45.
- Bouchard, T. J. J., Lykken, D. T., McGue, M., Segal, N. L. & Tellegen, A. (1990). "Sources of human psychological differences: the Minnesota study of twins reared apart." Science **250**: 223-228.
- Buhot, M. C. (1997). "Serotonin receptors in cognitive behaviors." Current Opinion in Neurobiology **7**: 243-254.
- Buhot, M. C., Patra, S. K. & Naili, S. (1995). "Spatial memory deficits following stimulation of hippocampal 5-HT_{1B} receptors in rat." European Journal of Pharmacology **285**: 221-228.
- Carli, M., Luschi, R. & Samanin, R. (1995). "8-OH-DPAT impairs spatial but not visual learning in a water maze by stimulating 5-HT_{1A} receptors in the hippocampus." Behavioral Brain Research **67**: 67-74.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R. (2003). "Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene." Science **301**: 386-389.
- Cattell, R. B. (1963). "Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment." Journal of Educational Psychology **54**: 1-23.
- Cheng, A. V., Ferrier, I. N., Morris, C. M., Jabeen, S., Sahgal, A., McKeith, I. G., Edwardson, J. A., Perry, R. H. & Perry, E. K. (1991). "Cortical serotonin-S₂ receptor binding in Lewy body dementia, Alzheimer's and Parkinson's disease." Journal of the Neurological Science **106**: 50-55.
- Cho, S. & Hu, Y. (2007). "Activation of 5-HT₄ receptors inhibits secretion of beta-amyloid peptides and increases neuronal survival." Experimental Neurology **203**: 274-278.
- Cifariello, A., Pompili, A. & Gasbarri, A. (2008). "5-HT₇ receptors in the modulation of cognitive processes." Behavioral Brain Research **195**: 171-179.
- Cloninger, C. R. (1987). "Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism." Science **236**: 410-416.
- Cloninger, C. R. & Svrakic, D. M. (1997). "Integrative psychobiological approach to psychiatric assessment and treatment." Psychiatry **60**: 120-141.
- Cohen, J. (1952). "Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of three neuropsychiatric groups." Journal of Abnormal and Social Psychology **47**: 359-565.
- Craig, S. P., Boularand, S., Darmon, M. C., Mallet, J. & Craig, I. W. (1991). "Localisation of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3-p14 by in situ hybridization." Cytogenetics and Cell Genetics **56**: 157-159.
- Dawson, L. A. & Li, P. (2003). "Effects of 5-HT₆ receptor blockade on the neurochemical outcome of antidepressant treatment in the frontal cortex of the rat." Journal of Neural Transmission **110**: 577-590.
- Dawson, L. A., Nguyen, H. Q. & Li, P. (2001). "The 5-HT₆ receptor antagonist SB-271046 selectively enhances excitatory neurotransmission in rat frontal cortex and hippocampus." Neuropsychopharmacology **25**: 662-668.
- De Blasi, S., Montesanto, A., Martino, C., Dato, S., de Rango, F., Bruni, A. C., Mari, V., Feraco, E. & Passarino, G. (2009). "APOE polymorphism affects episodic memory among non demented elderly subjects." Experimental Gerontology **44**: 224-227.

- De Foubert, G., O'Neill, M. J. & Zetterström, T. S. (2007). "Acute onset by 5-HT(6)-receptor activation on rat brain brain-derived neurotrophic factor and activity-regulated cytoskeletal-associated protein mRNA expression." Neuroscience **147 (3)**: 778-785.
- De Frias, C. M., Annerbrink, K., Westberg, L., Eriksson, E., Adolfsson, R. & Nilsson, L. G. (2004). "COMT gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age." Behavior Genetics **34**: 533-539.
- De Luca, V., Mueller, D. J., Tharmalingam, S., King, N. & Kennedy, J. L. (2004). "Analysis of the novel TPH2 gene in bipolar disorder and suicidality." Molecular Psychiatry **9**: 896-897.
- De Quervain, D. J., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Wollmer, M. A., Hock, C., Nitsch, R. M. & Papassotiropoulos, A. (2003). "A functional genetic variation of the 5-HT_{2a} receptor affects in human memory." Nature Neuroscience **6**: 1141-1142.
- De Rango, F., Leone, O., Dato, S., Novelletto, A., Bruni, A. C., Berardelli, M., Mari, V., Feraco, E., Passarino, G. & De Benedictis, G. (2008). "Cognitive functioning and survival in the elderly: the SSADH C538T polymorphism." Annals of Human Genetics **72**: 630-635.
- Deary, I. J., Whiteman, M. C., Pattie, A., Starr, J. M., Hayward, C., Wright, A. F., Carothers, A. & Whalley, L. J. (2002). "Cognitive change and the APOE epsilon 4 allele." Nature **418(6901)** 932.
- Dempster, E., Toulopoulou, T., McDonald, C., Bramon, E., Walshe, M., Filbey, F., Wickham, H., Sham, P. C., Murray, R. M. & Collier, D. A. (2005). "Association between BDNF Val66Met genotype and episodic memory." American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) **134B**: 73-75.
- Diamond, A., Briand, L., Fossalla, J. & Gehlbach, L. (2004). "Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children." American Journal of Psychiatry **161**: 125-132.
- Domschke, K., Braun, M., Ohrmann, P., Suslow, T., Kugel, H., Bauer, J., Hohoff, C., Kersting, A., Engelien, A., Arolt, V., Heindel, W. & Deckert, J. (2006). "Association of the functional -1019C/G 5-HT_{1A} polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder." International Journal of Neuropsychopharmacology **9 (3)**: 349-355.
- Doppelt, J. E. & Wallace, L. L. (1955). "Standardization of the Wechsler Adult Intelligence Scale for older persons." Journal of Abnormal and Social Psychology **51**: 312-330.
- Drevets, W. C., Thase, M. E., Moses-Kolko, E. L., Price, J., Frank, E. & Kupfer, D. J. e. a. (2007). "Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review." Nuclear Medicine and Biology **34**: 865-877.
- Du, L., Faludi, G., Palkovits, M., Bakish, D. & Hrdina, P. D. (2001). "Serotonergic genes and suicidality." Crisis **2001 22**: 54-60.
- Du, L., Faludi, G., Palkovits, M., Demeter, E., Bakish, D. & Lapierre, Y. D. e. a. (1999). "Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims." Biological Psychiatry **46**: 196-201.
- Du, L., Lapierre, Y. D., Ravindran, A. V. & Hrdina, P. D. (2000). "Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder." American Journal of Medical Genetics **96**: 56-60.
- East, S. Z., Burnet, P. W., Kerwin, R. W. & Harrison, P. J. (2002). "An RT-PCR study of 5-HT(6) and 5-HT(7) receptor mRNAs in the hippocampal formation and prefrontal cortex in schizophrenia." Schizophrenia Research **57(1)**: 15-26.

- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D. & Weinberger, D. R. (2001). "Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia." Proceedings of the National Academy of Sciences USA **98**: 6917-6922.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B. & Weinberger, D. R. (2003). "The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function." Cell **112**: 257-269.
- Egan, M. F., Straub, R. E., Goldberg, T. E., Yakub, I., Callicott, J. H., Hariri, A. R., Mattay, V. S., Bertolino, A., Hyde, T. M., Shannon-Weickert, C., Akil, M. C., J.; Vakkalanka, R. K., Balkinsoon, R., Gibbs, R. A., Kleinman, J. E. & Weinberger, D. R. (2004). "Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia." Proceedings of the National Academy of Sciences USA **101(34)**: 12604-12609.
- Eglen, R. M., Wong, E. H. F., Dumuis, A. & Bockaert, J. (1995). "Central 5-HT₄ receptors." Trends in Pharmacological Sciences **16**: 391-398.
- Ellis, K. A. & Nathan, P. J. (2001). "The pharmacology of human working memory." International Journal of Neuropsychopharmacology **4**: 299-313.
- Fehr, C., Schleicher, A., Szegedi, A., Anghelescu, I., Klawe, C., Hiemke, C. & Dahmen, N. (2001). "Serotonergic polymorphisms in patients suffering from alcoholism, anxiety disorders and narcolepsy." Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry **25**: 965-982.
- Foley, A. G., Murphy, K. J., Hirst, W. D., Gallagher, H. C., Hagan, J. J., Upton, N., Walsh, F. S. & Regan, C. M. (2004). "The 5-HT₆ receptor antagonist SB-271046 reverses scopolamine-disrupted consolidation of a passive avoidance task and ameliorates spatial task deficits in aged rats." Neuropsychopharmacology **29**: 93-100.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). "Mini-Mental State (a practical method for grading the state of patients for the clinician)." Journal of Psychiatric Research **12**: 189-198.
- Foltynie, T., Lewis, S. G., Goldberg, T. E., Blackwell, A. D., Kolachana, B. S., Weinberger, D. R., Robbins, T. W. & Barker, R. A. (2005). "The BDNF Val66Met polymorphism has a gender specific influence on planning ability in Parkinson's disease." Journal of Neurology **252(7)**: 833-838.
- Fone, K. C. (2008). "An update on the role of the 5-hydroxytryptamine₆ receptor in cognitive function." Neuropharmacology **55**: 1015-1022.
- Fone, K. C. F., Marsden, C. A., Bentley, J. C. & Wooley, M. L. (2002). Abstract from 5th IUPHAR Meeting on Serotonin: 77.
- Förstl, H. (2005). Serotonin, Kognition, Demenz. Das serotonerge System aus neurologischer und psychiatrischer Sicht Przuntek, H. M., T. Darmstadt, Steinkopff.
- Förstl, H., Hautzinger, M. & Roth, G. H. (2006). Neurobiologie psychischer Störungen. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Wu, Y., Swanson, J. M., Pfaff, D. W. & Posner, M. I. (2002). "Assessing the molecular genetics of attention networks." BMC Neuroscience **3**: 14-25.
- Gabriel, S., Ziaugra, L. & Tabbaa, D. (2009). "SNP genotyping using the Sequenom MassARRAY iPLEX platform." entnommen am 12.08., 2009, online im Internet: <http://www.currentprotocols.com>.

- Garcia-Alloza, M., Hirst, W. D., Chen, C. P., Lasheras, B., Francis, P. T. & Ramirez, M. J. (2004). "Differential involvement of 5-HT(1B/1D) and 5-HT6 receptors in cognitive and non-cognitive symptoms in Alzheimer's disease." Neuropsychopharmacology **29**: 410-416.
- Gobbi, G., Murphy, D. L., Lesch, K. & Blier, P. (2001). "Modifications of the serotonergic system in mice lacking serotonin transporters: an in vivo electrophysiological study." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **296(3)**: 987-995.
- Goldberg, T. E., Egan, M. F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B. S., Goldman, D. & Weinberger, D. R. (2003). "Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia." Archives of General Psychiatry **60**: 889-896.
- Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M. & Coplan, J. D. (2000). "Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised." American Journal of Psychiatry **157**: 493-505.
- Grailhe, R., Grabtree, G. W. & Hen, R. (2001). "Human 5-HT(5) receptors: the 5-HT(5A) receptor is functional but the 5-HT(5B) receptor was lost during mammalian evolution." European Journal of Pharmacology **418**: 157-167.
- Greenberg, B. D., Tolliver, T. J., Huang, S. J., Li, Q., Bengel, D. & Murphy, D. L. (1999). "Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets." American Journal of Medical Genetics **88**: 83-87.
- Grimaldi, B., Bonnin, A., Ruat, M., Traiffort, E. & Fillion, G. (1998). "Characterization of 5-HT6 receptor and expression of 5-HT6 mRNA in the rat brain during ontogenetic development." Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology **357**: 393-400.
- Groffmann, K. J. (1964). Die Entwicklung der Intelligenzmessung. In Heiss, R. (Hrsg.) Handbuch der Psychologie: Bd.6. Psychologische Diagnostik. Göttingen, Hogrefe.
- Guilford, J. P. (1967). The nature of human intelligence. New York, MacGraw Hill.
- Hariri, A. R., Drabant, E. M., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Mattay, V. S., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2005). "A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala." Archives of General Psychiatry **62**: 146-152.
- Hariri, A. R., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2003). "Brain derived neurotrophic factor val66met affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance." Journal of Neuroscience **23**: 6690-6694.
- Hariri, A. R. & Holmes, A. (2006). "Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function." TRENDS in Cognitive Sciences **10**: 182-191.
- Haworth, C. M. A., Wright, M. J., Martin, N. W., Martin, N. G., Boomsma, D. I., Bartels, M., Posthuma, D., Davis, O. S. P., Brant, A. M., Corley, R. P., Hewitt, J. K., Iacono, W. G., McGue, M., Thompson, L. A., Hart, S. A., Petrill, S. A., Lubinski, D. & Plomin, R. (2009). "A twin study of the genetics of high cognitive ability selected from 11,000 twin pairs in six studies from four countries." Behavior Genetics **39**: 359-370.
- Heinz, A., Bartholomä, A., Witthaus, H., Forstreuter, F. & Juckel, G. (2005b). Serotonerge Dysfunktionen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Das serotonerge System aus neurologischer und psychiatrischer Sicht. Przuntek, H. M., T. Darmstadt, Steinkopff.

- Heinz, A., Braus, D. F., Smolka, M. N., Wrase, J., Puls, I., Hermann, D., Klein, S., Grüsser, S. M., Flor, H., Schumann, G., Mann, K. & Büchel, C. (2005a). "Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter." Nature Neuroscience **8**: 20-21.
- Heldmaier, G. & Neuweiler, G. (2003). Vergleichende Tierphysiologie, Band 1: Neuro- und Sinnesphysiologie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag.
- Heller, K. (1976). Intelligenz und Begabung. München, Basel, Reinhardt.
- Hirst, W. D., Abrahamsen, B., Blaney, F. E., Calver, A. R., Aloj, L., Price, G. W. & Medhurst, A. D. (2003). "Differences in the central nervous system distribution of the mouse 5-hydroxytryptamine-6 receptor compared with rat and human receptors investigated by radioligand binding, site-directed mutagenesis, and molecular modeling." Molecular Pharmacology **64**: 1295-1308.
- Hirst, W. D., Stean, T. O., Rogers, D. C., Sunter, D., Pugh, P., Moss, S. F., Bromidge, S. M., Riley, G., Smith, D. R., Bartlett, S., Heidbreder, C. A., Atkins, A. R., Lacroix, L. P., Dawson, L. A., Foley, A. G., Regan, C. M. & Upton, N. (2006). "SB-399885 is a potent, selective 5-HT₆ receptor antagonist with cognitive enhancing properties in aged rat water maze and novel object recognition models." European Journal of Pharmacology **553**: 109-119.
- Holling, H., Preckel, F. & Vock, M. (2004). Intelligenzdiagnostik. Kompendien Psychologische Diagnostik. Band 6. Petermann, F. H., H. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Oxford, Prag, Hogrefe Verlag GmbH.
- Holmes, A., Lit, Q., Murphy, D. L., Gold, E. & Crawley, J. N. (2003). "Abnormal anxiety-related behavior in serotonin transporter null mutant mice: the influence of genetic background." Genes, Brain and Behavior **2**: 365-380.
- Hornykiewicz, C. & Shannah, K. (1994). "Brain monoamines in progressive supranuclear palsy - comparison with idiopathic Parkinson's disease." Journal of Neural Transmission Suppl. **42**: 219-227.
- Houlihan, L. M., Harris, S. E., Luciano, M., Gow, A. J., Starr, J. M., Visscher, P. M. & Deary, I. J. (2009). "Replication study of candidate genes for cognitive abilities: the Lothian Birth Cohort 1936." Genes, Brain and Behavior **8**: 238-247.
- Inayama, Y., Yoneda, H., Sakai, T., Ishida, T., Nonomura, Y., Kono, Y., Takahata, R., Koh, J., Sakai, J., Takai, A., Inada, Y. & Asaba, H. (1996). "Positive association between a DNA sequence variant in serotonin 2A receptor gene and schizophrenia." American Journal of Medical Genetics **67**: 103-105.
- Ishiguro, H. S., T.; Shibuya, H.; Toru, M.; Arinami, T. (1999). "The 5' region of the tryptophan hydroxylase gene: mutation search and association study with alcoholism." Journal of Neural Transmission **106**: 1017-1025.
- Ivy, A. S., Rodriguez, F. G., Garcia, C., Chen, M. J. & Russo-Neustadt, A. A. (2003). "Noradrenergic and serotonergic blockade inhibits BDNF mRNA activation following exercise and antidepressant." Pharmacology Biochemistry and Behavior **75**: 81-88.
- Jäger, A. O. (1984). "Intelligenzstrukturforschung: Konkurrierende Modelle, neue Entwicklungen, Perspektiven." Psychologische Rundschau **35**: 21-35.
- Jokisch, D., Bellebaum, C. & Daum, I. (2005). Das serotonerge System und Kognition. Das serotonerge System aus neurologischer und psychiatrischer Sicht. Przuntek, H. M., T. Darmstadt, Steinkopff.

- Joober, R., Benkelfat, C., Brisebois, K., Toulouse, A., Turecki, G., Lal, S., Bloom, D., Labelle, A., Lalonde, P., Fortin, D., Alda, M., Palmour, R. & Rouleau, G. A. (1999). "T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability." Journal of Psychiatry and Neuroscience **24**: 141-146.
- Kamm, M. A. (2002). "Review article: the complexity of drug development for irritable bowel syndrome." Alimentary Pharmacology & Therapeutics **16**: 343-351.
- Kan, R., Wang, B., Zhang, C., Yang, Z., Ji, S., Lu, Z., Zheng, C., Jin, F. & Wang, L. (2004). "Association of the HTR6 polymorphism C267T with late-onset Alzheimer's disease in Chinese." Neuroscience Letters **372**: 27-29.
- Kim, D. K., Tolliver, T. J., Huang, S. J., Martin, B. J., Andrews, A. M., Wichems, C., Holmes, A., Lesch, K. P. & Murphy, D. L. (2005). "Altered serotonin synthesis, turnover and dynamic regulation in multiple brain regions of mice lacking the serotonin transporter." Neuropharmacology **49(6)**: 798-810.
- Kim, S. & Misra, A. (2007). "SNP genotyping: technologies and biomedical applications." Annual Review of Biomedical Engineering **9**: 289-320.
- King, M. V., Fone, K. C. F., Shacham, S. & Gannon, K. S. (2007). "The novel 5-HT6 receptor antagonist, PRX-07034, enhances memory and reduces food intake in a neurodevelopmental model of schizophrenia." Journal of Psychopharmacology **21**: A57.
- Kohen, R., Fashingbauer, L. A., Heidmann, D. E., Guthrie, C. R. & Hamblin, M. W. (2001). "Cloning of the mouse 5-HT6 serotonin receptor mutagenesis studies of the third cytoplasmatic loop." Molecular Brain Research **90**: 110-117.
- Kohen, R., Metcalf, M. A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K. & Lachowicz, J. E. e. a. (1996). "Cloning, characterization and chromosomal localization of a human 5-HT6 serotonin receptor." Journal of Neurochemistry **66**: 47-56.
- Kovacs, G. G., Kloppel, S., Fischer, I., Dorner, S., Lindeck-Pozza, E., Birner, P., Botefur, I. C., Pilz, P., Volk, B. & Budka, H. (2003). "Nucleus-specific alteration of raphe neurons in human neurodegenerative disorders." Neuroreport **14**: 73-76.
- Krakowski, M. (2003). "Violence and serotonin: influence of impulse control, affect regulation, and social functioning." Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences **15**: 294-305.
- Lacroix, L. P., Dawson, L. A., Hagan, J. J. & Heidbreder, C. A. (2004). "5-HT6 receptor antagonist SB-271046 enhances extracellular levels of monoamines in the rat medial prefrontal cortex." Synapse **51**: 158-164.
- Lai, M. K., Tsang, S. W., Francis, P. T., Keene, J., Hope, T. & Esiri, M. M. e. a. (2002). "Postmortem serotonergic correlates of cognitive decline in Alzheimer's disease." Neuroreport **13**: 1175-1178.
- Lamirault, L. & Simon, H. (2001). "Enhancement of place and object recognition memory in young and adult rats by RS67333, a partial agonist of 5-HT4 receptors." Neuropharmacology **41**: 844-853.
- Lane, H.-Y., Liu, Y.-C., Huang, C.-L., Hsieh, C.-L., Chang, Y.-L., Chang, L., Chang, Y.-C. & Chang, W.-H. (2008). "Prefrontal executive function and D1, D3, 5-HT2A and 5-HT6 receptor gene variations in healthy adults." Journal of Psychiatry & Neuroscience **33(1)**: 47-53.
- Langley, K., Marshall, L., van den Bree, M., Thomas, H., Owen, M., O'Donovan, M. & Thapar, A. (2004). "Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD." American Journal of Psychiatry **161**: 133-138.

- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C. R., Hamer, D. H. & Murphy, D. L. (1996). "Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region." Science **274**: 1527-1531.
- Li, Q., Wichems, C. H., Ma, L., Van de Kar, L. D., Garcia, F. & Murphy, D. L. (2003). "Brain region-specific alterations of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in serotonin transporter knockout mice." Journal of Neurochemistry **84**: 1256-1265.
- Linnoila, M. & Virkkunen, M. (1992). "Biologic correlates of suicidal risk and aggressive behavioral traits." Journal of Clinical Psychopharmacology **12**: 19S-20S.
- Little, K. Y., McLaughlin, D. P., Zhang, L., Livermore, C. S., Dalack, G. W., McFinton, P. R., DelProposto, Z. S., Hill, E., Cassin, B. J., Watson, S. J. & Cook, E. H. (1998). "Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels." American Journal of Psychiatry **155**: 207-213.
- Lotrich, F. E. & Pollock, B. G. (2004). "Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders." Psychiatric Genetics **14**: 121-129.
- Luciano, M., Wright, M. J., Duffy, D. L., Wainwright, M. A., Zhu, G., Evans, D. M., Geffen, G. M., Montgomery, G. W. & Martin, N. G. (2006). "Genome-wide scan of IQ finds significant linkage to a quantitative trait locus on 2q." Behavior Genetics **36**: 45-55.
- Manor, I., Tyano, S., Eisenberg, J., Bachner-Melman, R., Kotler, M. & Ebstein, R. P. (2002). "The short DRD4 repeats confer risk to attention deficit hyperactivity disorder in a family-based design and impair performance on a continuous performance task (TOVA)." Molecular Psychiatry **7**: 790-794.
- Marchetti-Gauthier, E., Roman, F. S., Dumuis, A., Bockaert, J. & Soumireu-Mourat, B. (1997). "BIMU1 increases associative memory in rats by activating 5-HT₄ receptors." Neuropharmacology **36**: 697-706.
- Matarazzo, J. D. (1982). Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler. Bern, Stuttgart, Wien, Huber.
- Maurel, S., De Vry, J., De Beun, R. & Schreiber, R. (1999b). "5-HT_{2A} and 5-HT_{2C/5-HT_{1B}} receptors are differentially involved in alcohol preference and consummatory behavior in cAA rats." Pharmacology Biochemistry and Behavior **62**: 89-96.
- Maurel, S., De Vry, J. & Schreiber, R. (1999a). "5-HT receptor ligands differentially affect operant oral self-administration of ethanol in the rat." European Journal of Pharmacology **370**: 217-223.
- McClearn, G. E., Johansson, B., Berg, S., Pedersen, N. L., Ahern, F., Petrill, S. & Plomin, R. (1997). "Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old." Science **276**: 1560-1563.
- McGue, M. & Christensen, K. (2001). "The heritability of cognitive functioning in very old adults: evidence from Danish twins aged 75 years and older." Psychology and Aging **16 (2)**: 272-280.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. & Stadlan, E. M. (1984). "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." Neurology **34(7)**: 939-944.
- Meneses, A. (1999). "5-HT system and cognition." Neuroscience and Biobehavioral Reviews **23**: 1111-1125.
- Meneses, A. (2001). "Effects of the 5-HT₆ receptor antagonist Ro 04-6790 on learning consolidation." Behavioral Brain Research **118**: 107-110.

- Mitchell, E. S., Hoplight, B. J., Lear, S. P. & Neumaier, J. F. (2006). "BGC20-761, a novel tryptamine analog, enhances memory consolidation and reverses scopolamine-induced memory deficit in social and visuospatial memory tasks through a 5-HT₆ receptor mediated mechanism." Neuropharmacology **50**: 412-420.
- Mitchell, E. S. & Neumaier, J. F. (2005). "5-HT₆ receptors: a novel target for cognitive enhancement." Pharmacology & Therapeutics **108**: 320-333.
- Mitchell, E. S., Sexton, T. & Neumaier, J. F. (2007). "Increased expression of 5-HT₆ receptors in the rat dorsomedial striatum impairs instrumental learning." Neuropsychopharmacology **32**: 1520-1530.
- Mohler, E., Shacham, S., Noiman, S., Lezoulc'h, F., Robert, S. & Gastineau, M. e. a. (2007). "VRX-03011, a novel 5-HT₄ agonist, enhances memory and hippocampal acetylcholine efflux." Neuropharmacology **53**: 563-573.
- Möller, H.-J., Laux, G. & Deister, A. (2005). Psychiatrie und Psychotherapie, 3. Auflage. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- Monsma, F. J., Shen, Y., Ward, R. P., Hamblin, M. W. & Sibley, D. R. (1993). "Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs." Molecular Pharmacology **43**: 320-327.
- Murai, T., Barthel, H., Berrouschot, J., Sorger, D., von Cramon, D. Y. & Müller, U. (2003). "Neuroimaging of serotonin transporters in post-stroke pathological crying." Psychiatry Research **123**: 207-211.
- Murphy, G. M. J., Hollander, S. B., Rodrigues, H. E., Kremer, C. & Schatzberg, A. F. (2004). "Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression." Archives of General Psychiatry **61**: 1163-1169.
- Nielsen, D. A., Goldman, D., Virkunen, M., Tokola, R., Rawlings, R. & Linnoila, M. (1994). "Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism." Archives of General Psychiatry **51**: 34-38.
- Nielsen, D. A., Virkunen, M., Lappalainen, J., Eggert, M., Brown, G. L., Long, J. C., Goldman, D. & Linnoila, M. (1998). "A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism." Archives of General Psychiatry **55**: 593-602.
- Nilsson, L. G., Adolfsson, R., Bäckman, L., Cruis, M., Nyberg, L., Small, B. J. & Van Broeckoven, C. (2006). "The influence of APOE status on episodic and semantic memory: data from a population-based study." Neuropsychology **20**: 645-657.
- Noble, E. P., Berman, S. M., Ozkaragoz, T. Z. & Ritchie, T. (1994). "Prolonged P300 latency in children with the D2 dopamine receptor A1 allele." The American Journal of Human Genetics **54**: 658-668.
- Nolan, K. A., Bilder, R. M., Lachman, H. M. & Volavka, J. (2004). "Catechol o-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of val and met alleles on cognitive stability and flexibility." The American Journal of Psychiatry **161**: 359-361.
- Ögren, S. O., Eriksson, T. M., Elvander-Totti, E., D'Adario, C., Ekström, J. C., Svenningsson, P., Meister, B., Kehr, J. & Stiedl, O. (2008). "The role of 5-HT_{1A} receptors in learning and memory." Behavioral Brain Research **195**: 54-77.
- Ohara, K., Kondo, N. & Ohara, K. (1998). "Changes of monoamines in post-mortem brains from patients with diffuse Lewy body disease." Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry **22**: 311-317.

- Okamura, K., Shirakawa, O., Nishiguchi, N., Ono, H., Nushida, H., Ueno, Y. & Maeda, K. (2005). "Lack of an association between 5-HT receptor gene polymorphisms and suicide victims." Psychiatry and Clinical Neurosciences **59(3)**: 345-349.
- Owens, M. J. & Nemeroff, C. B. (1998). "The serotonin transporter and depression." Depression and Anxiety **8 (Suppl. 1)**: 5-12.
- Papassotiropoulos, A., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Garcia, E., Wollmer, M. A., Huynh, K.-D., Monsch, A. U., Stähelin, H. B., Hock, C., Nitsch, R. M. & de Quervain, D. J.-F. (2005). "Age dependent effects of the 5-hydroxytryptamine-2a-receptor polymorphism (His452Tyr) on human memory." Neuroreport **16**: 839-842.
- Perez-Garcia, G. & Meneses, A. (2005). "Oral administration of the 5-HT₆ receptor antagonists SB-357134 and SB-399885 improves memory formation in an autoshaping learning task." Pharmacology Biochemistry and Behavior **81**: 673-682.
- Petrill, S. A., Plomin, R. A., McClearn, G. E., Smith, D. L., Vignetti, S., Chorney, M. J., Chorney, K., Thompson, L. A., Detterman, D. K., Benbow, C., Lubinski, D., Daniels, J., Owen, M. & McGuffin, P. (1997). "No association between general cognitive ability and the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene." Behavior Genetics **27**: 29-31.
- Petschenig (1969). Der kleine Stowasser, Lateinisch-deutsches Schulwörterbuch. München, S. Frentag Verlag.
- Pezawas, L., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Egan, M. F., Meyer-Lindenberg, A. & Weinberger, D. R. (2004). "The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology." The Journal of Neuroscience **24**: 10099-10102.
- Plassat, J. L., Amlaiky, N. & Hen, R. (1993). "Molecular cloning of a mammalian serotonin receptor that activates adenylate cyclase." Molecular Pharmacology **44**: 229-236.
- Plomin, R., DeFries, J. C., McClearn, G. E. & Rutter, M. (1999). Gene, Umwelt und Verhalten. Einführung in die Verhaltensgenetik. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Huber.
- Plomin, R. & Petrill, S. (1997). "Genetics and intelligence: what's new?" Intelligence **24**: 53-77.
- Plomin, R., Turic, D. M., Hill, L., Turic, D. E., Stephens, M., Williams, J., Owen, M. J. & O'Donovan, M. C. (2004). "A functional polymorphism in the succinate-semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1) gene is associated with cognitive ability." Molecular Psychiatry **9**: 582-586.
- Posthuma, D., de Geus, E. J., Baare, W. F., Hulshoff Pol, H. E., Kahn, R. S. & Boomsma, D. I. (2002). "The association between brain volume and intelligence is of genetic origin." Nature Neuroscience **5**: 83-84.
- Posthuma, D., Luciano, M., de Geus, E. J. C., Wright, M. J., Slagboom, P. E., Montgomery, G. W., Boomsma, D. I. & Martin, N. G. (2005). "A genomewide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p." The American Journal of Human Genetics **77**: 318-326.
- Posthuma, D., Neale, M. C., Boomsma, D. I. & de Geus, E. J. C. (2001). "Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation." Behavior Genetics **31**: 567-579.
- Procter, A. W., Qurne, M. & Francis, P. T. (1999). "Neurochemical features of frontotemporal dementia." Dementia and Geriatric Cognitive Disorders **10 (Suppl 1)**: 80-84.

- Qiagen (2005). QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook. 2nd Edition. Hilden, Firma Qiagen.
- Rapaport, S. R. (1953). "Intellectual deficit in organics and schizophrenics." Journal of Consulting and Clinical Psychology **17**: 389-395.
- Reynolds, C. A., Jansson, M., Gatz, M. & Pedersen, N. L. (2006). "Longitudinal change in memory performance associated with HTR2A polymorphism." Neurobiology of Aging **27**: 150-154.
- Rice, J. P., Reich, T., Buchholz, K. K., Neuman, R. J., Fishman, R., Rochberg, N., Hesselbrock, V. M., Nurnberger, J. I. J., Schuckit, M. A. & Begleiter, H. (1995). "Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence." Alcoholism: Clinical and Experimental Research **19**: 1018-1023.
- Richter, V. & Guthke, J. (1996). Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI). Göttingen, Hogrefe.
- Riemer, B. L., Borroni, F., Levet-Trafit, B., Martin, J. R., Poli, S. & Porter, R. H. e. a. (2003). "Influence of the 5-HT₆ receptor on acetylcholine release in the cortex: pharmacological characterization of 4- (2-bromo-6-pyrrolidin-1-ylpyridine-4-sulfonyl)phenylamine, a potent and selective 5-HT₆ receptor antagonist." Journal of Medicinal Chemistry **46**: 1273-1276.
- Rogers, D. C. & Hagan, J. J. (2001). "5-HT₆ receptor antagonists enhance retention of a water maze task in the rat." Psychopharmacology **158**: 114-119.
- Rohracher, H. (1965). Einführung in die Psychologie (9.Auflage). Wien, Urban & Schwarzenberg.
- Roth, B. L., Craigo, S. C., Choudhary, M. S., Uluer, A., Monsma Jr., F. J. & Shen, Y. e. a. (1994). "Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **268**: 1403-1410.
- Roth, B. L., Hanizavareh, S. M. & Blum, A. E. (2004). "Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders." Psychopharmacology **174**: 17-24.
- Roth, E., Oswald, W. D. & Daumenlang, K. (1972). Intelligenz. Stuttgart, Kohlhammer.
- Ruat, M., Traffort, E., Arrang, J. M., Tardivel-Lacombe, J., Diaz, J. & Leurs, R. e. a. (1993). "A novel rat serotonin (5-HT₆) receptor: molecular cloning, localization and stimulation of cAMP accumulation." Biochemical and Biophysical Research Communications **193**: 268-276.
- Rujescu, D., Giegling, I., Sato, T., Hartmann, A. M. & Möller, H. J. (2003b). "Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: Analysis and meta-analysis." Biological Psychiatry **54**: 465-473.
- Rujescu, D., Hartmann, A. M., Gonnermann, C., Möller, H.-J. & Giegling, I. (2003a). "M129V variation in the prion protein may influence cognitive performance." Molecular Psychiatry **8**: 937-941.
- Rybanowski, J. K., Borkowska, A., Czerski, P. M., Skibinska, M. & Hauser, J. (2003). "Polymorphism of the brain-derived neurotropic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients." Bipolar Disorders **5**: 468-472.
- Savitz, J., Solms, M. & Ramesar, R. (2006). "The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF." Genes, Brain and Behavior **5**: 311-328.
- Schechter, L. E., Lin, Q., Smith, D. L., Zhang, G., Shan, Q., Platt, B., Brandt, M. R., Dawson, L. A., Cole, D., Bernotas, R., Robichaud, A., Rosenzweig-Lipson, S. & Beyer, C. E. (2008). "Neuropharmacological profile of novel and selective 5-HT₆ receptor agonists: WAY-181187 and WAY-208466." Neuropsychopharmacology **33(6)**: 1323-1335.

- Schreiber, R., Vivian, J., Hedley, L., Szczepanski, K., Secchi, R. L., Zuzow, M., van Laarhoven, S., Moreau, J. L., Martin, J. R., Sik, A. & Blokland, A. (2007). "Effects of the novel 5-HT(6) receptor antagonist RO4368554 in rat models for cognition and sensorimotor gating." European Neuropsychopharmacology **17** (4): 277-288.
- Serretti, A., Benedetti, F., Zanardi, R. & Smeraldi, E. (2005). "The influence of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments." Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry **29**: 1074-1084.
- Serretti, A., Mandelli, L., Giegling, I., Schneider, B., Hartmann, A.M., Schnabel, A., Maurer, K., Möller, H.J., Rujescu, D. (2007). "HTR2C and HTR1A gene variants in German and Italian suicide attempters and completers." American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics **144B**(3): 291-299.
- Shinkai, T., Ohmori, O., Kojima, H., Terao, T., Suzuki, T. & Abe, K. (1999). "Association study of the 5-HT6 receptor gene in schizophrenia." American Journal of Medical Genetics **88**: 120-122.
- Sigmund, J. C., Vogler, C., Huynh, K.-D., de Quervain, D. J.-F. & Papassotiropoulos, A. (2008). "Fine-mapping at the HTR2A locus reveals multiple episodic memory-related variants." Biological Psychology **79**: 239-242.
- Spearman, C. (1904). "General intelligence, objectively determined and measured." American Journal of Psychology **15**: 201-293.
- Stean, T. O., Hirst, W. D., Thomas, D. R., Price, G. W., Rogers, D., Riley, G., Bromidge, S. M., Serafinowska, H. T., Smith, D. R., Bartlett, S., Deeks, N., Duxon, M. & Upton, N. (2002). "Pharmacological profile of SB-357134: a potent, selective, brain penetrant, and orally active 5-HT6 receptor antagonist." Pharmacology Biochemistry and Behavior **71**: 645-654.
- Steckler, T. & Sahgal, A. (1995). "The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour." Behavioural Brain Research **67**: 165-199.
- Stern, W. (1911). Intelligenzproblem und Schule. Leipzig, Teubner.
- Sternberg, R. J. (1985). Beyond IQ: A triarchic theory of human intelligence. New York, Cambridge University Press.
- Stoppe, G. (1997). Diagnose und Differentialdiagnose der Demenz und Demenzerkrankungen in: Claus Wächtler, Demenzen. Stuttgart, Thieme.
- Swanson, J. M., Oosterlaan, J. & Murias, M. e. a. (2000). "ADHD children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behaviour but normal performance on critical neuropsychological tests of attention." Proceedings of the National Academy of Sciences USA **97**: 4754-4759.
- Szeszko, P. R., Lipsky, R., Mentschel, C., Robinson, D., Gunduz-Bruce, H., Sevy, S., Ashtari, M., Napolitano, B., Bilder, R. M., Kane, J. M., Goldman, D. & Malhotra, A. K. (2005). "Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation." Molecular Psychiatry **10** (7): 631-636.
- Tauscher, J., Verhoeff, N. P., Christensen, B. K., Hussey, D., Meyer, J. H. & Kekojevic, A. e. a. (2001). "Serotonin 5-HT1A receptor binding potential declines with age measured by [11C]WAY-100635 and PET." Neuropsychopharmacology **24**: 522-530.

- Tay, A. H., Lim, L. C., Lee, W. L., Wong, K. E., Wong, L. Y. & Tsoi, W. F. (1997). "Association between allele 1 of T102C polymorphism, 5-hydroxytryptamine 2a receptor gene and schizophrenia in Chinese males in Singapore." Human Heredity **47**: 298-300.
- Temgoua, L. (2009). "Biosynthese und Abbau von Serotonin." entnommen am 16.08., 2009, online im Internet: <http://www.rzuser.uni-heidelberg.de/~ltemgoua/chemie/Tryptophan.html>.
- Terry Jr., A. V., Buccafusco, J. J. & Wilson, C. (2008). "Cognitive dysfunction in neuropsychiatric disorders: Selected serotonin receptor subtypes as therapeutic targets." Behavioral Brain Research **195**: 30-38.
- Tewes, U. (1994). HAWIE-R: Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Huber.
- Thome, J., Retz, W., Baader, M., Pesold, B., Hu, M., Cowen, M., Durany, N., Adler, G., Henn, F. A. & Rösler, M. (2001). "Association analysis of HTR6 and HTR2A polymorphisms in sporadic Alzheimer's disease." Journal of Neural Transmission **108**: 1175-1180.
- Thompson, P. M., Cannon, T. D., Narr, K. L., van Erp, T. & Poutanen, V.-P. e. a. (2001). "Genetic influences on brain structure." Nature Neuroscience **4(12)**: 1253-1258.
- Thurstone, L. L. (1938). Primary mental abilities. Chicago, University of Chicago Press.
- Toga, A. W. & Thompson, P. M. (2005). "Genetics of brain structure and intelligence." Annual Review of Neuroscience **28**: 1-23.
- Toghi, H., Abe, T., Takahashi, S., Saheki, M. & Kimura, M. (1995). "Indolamine concentrations of serotonin and its related substances in the cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer type dementia." Neuroscience Letters **141**: 9-12.
- Tsai, S. J., Chiu, H. J., Wang, Y. C. & Hong, C. J. (1999b). "Association study of serotonin-6 receptor variant (C267T) with schizophrenia and aggressive disorder." Neuroscience Letters **271**: 135-137.
- Tsai, S. J., Hong, C., Yu, Y. W. Y. & Chen, T. J. (2004). "Association study of a brain-derived neurotropic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females." Neuropsychobiology **49**: 13-16.
- Tsai, S. J., Liu, H. C., Liu, T. Y., Wang, Y. C. & Hong, C. J. (1999a). "Association analysis of the 5-HT6 receptor polymorphism C267T in Alzheimer's disease." Neuroscience Letters **276 (2)**: 138-139.
- Tsai, S. J., Yu, Y. W. Y., Lin, C., Chen, T., Chen, S. & Hong, C. (2002). "Dopamine D2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit genetic variants and intelligence." Neuropsychobiology **45**: 128-130.
- Turkheimer, E., Haley, A., Waldron, M., D'Onofrio, B. & II, G. (2003). "Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children." Psychological Science **14**: 623-628.
- Vernon, P. E. (1950). The structure of human abilities. London, Methuen.
- Vernon, P. E. (1965). "Ability factors and environmental influences." American Psychologist **20**: 723-733.
- Vink, J. M. & Boomsma, D. I. (2002). "Gene finding strategies." Biological Psychology **61**: 53-71.

- Virkkunen, M., Kallio, E., Rawling, R., Tokola, R., Poland, R. E., Guidotti, A., Nemeroff, C., Bisette, G., Kalogeris, K., Karonen, S. L. & Linnoila, M. (1994). "Personality profiles and state aggressiveness in Finnish alcoholics, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers." Archives of General Psychiatry **51**: 28-33.
- Vogt, I. R., Shimron-Abarbanell, D., Neidt, H., Erdmann, J., Cichon, S. & Schulze, T. G. e. a. (2000). "Investigation of the human serotonin 6 [5-HT₆] receptor gene in bipolar affective disorder and schizophrenia." American Journal of Medical Genetics **96**: 217-221.
- Walther, D. J., Peter, J. U., Bashammakh, S., Hörtnagl, H., Voits, M., Fink, H. & Bader, M. (2003). "Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform." Science **299**: 76.
- Wechsler, D. (1939). The measurement of adult intelligence. Baltimore, Williams & Wilkins.
- Wechsler, D. (1964). Die Messung der Intelligenz Erwachsener (3.unveränderte Auflage). Bern, Huber.
- Weinert, F. E. & Helmke, A. (1997). Entwicklung im Grundschulalter. Weinheim, Psychologie Verlags Union.
- Wenzl, A. (1957). Theorie der Begabung. Entwurf einer Intelligenzkunde. Heidelberg, Quelle & Meyer.
- West, P. J., Marcy, J. R., Marino, M. J. & Schaffhauser, H. (2009). Activation of the 5-HT₆ receptor attenuates long-term potentiation and facilitates GABAergic neurotransmission in rat hippocampus. Neuroscience
- Williams, J., McGuffin, P., Nothen, M. M. & Owen, M. J. (1997). "Meta-analysis of association between the 5-HT_{2a} receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMASS Collaborative Group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia." Lancet **349**: 1221.
- Williams, J., Spurlock, G., McGuffin, P., Mallet, J., Nothen, M. M., Gill, M., Aschauer, H., Nylander, P. O., Macciardi, F. & Owen, M. J. (1996). "Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group." Lancet **347**: 1294-1296.
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Barnes, L. L., Beckett, L. A., Aggarwal, N. T., Cochran, E. J., Berry-Kravis, E., Bach, J., Fox, J. H., Evans, D. A. & Bennett, D. A. (2002). "The apolipoprotein E epsilon 4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period." Archives of Neurology **59**: 1154-1160.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). SKID Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe Verlag für Psychiatrie.
- Wolfersdorf, M. (2005). Suizidalität und das serotonerge System. Das serotonerge System aus neurologischer und psychiatrischer Sicht. Przuntek, H. M., T. Darmstadt, Steinkopff.
- Wong, E. H., Reynolds, G. P., Bonhaus, D. W., Hsu, S. & Eglén, R. M. (1996). "Characterisation of [3H]GR 113808 binding to 5-HT₄ receptors in brain tissues from patients with neurodegenerative disorders." Behavioral Brain Research **73**: 249-252.
- Woolley, M. L., Bentley, J. C., Sleight, A. J., Marsden, C. A. & Fone, K. C. F. (2001). "A role for 5-HT₆ receptors in retention of spatial learning in the Morris water maze." Neuropharmacology **41**: 210-219.

- Zanardi, R., Serretti, A., Rossini, D., Franchini, L., Cusin, C., Lattuada, E., Dotoli, D. & Smeraldi, E. (2001). "Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression." Biological Psychiatry **50**: 323-330.
- Zhang, H. Y., Ishigaki, T., Tani, K., Chen, K., Shih, J. C., Miyasato, K., Ohara, K. & Ohara, K. (1997). "Serotonin 2A receptor gene polymorphism in mood disorders." Biological Psychiatry **41**: 768-773.
- Zhukovskaya, N. L. & Neumaier, J. F. (2000). "Clozapine downregulates 5-hydroxytryptamine₆ (5-HT₆) and upregulates 5-HT₇ receptors in HeLa cells." Neuroscience Letters **288**: 236-240.
- Zill, P., Büttner, A., Eisenmenger, W., Möller, H. J., Bondy, B. & Ackenheil, M. (2004). "Single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene in suicide victims." Biological Psychiatry **56**: 581-586.
- Zimbardo, P. G. & Gerrig, R. J. (2004). Psychologie. München, Pearson Studium.
- Zimbardo, P. G. & Gerrig, R. J. (2008). Psychologie. München, Pearson Studium.
- Zimmermann, I. L., Woo-Sam, J. W. & Glasser, A. J. (1973). Clinical Interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale. New York, Grune & Stratton.

9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Möller für die Möglichkeit, diese Arbeit in der von ihm geleiteten Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchführen zu dürfen

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Dissertation in seiner Arbeitsgruppe für Molekulare und Klinische Neurobiologie.

Mein besonderer Dank gilt Frau Diplompsychologin Ina Giegling für das Korrekturlesen, die Beantwortung all meiner Fragen, die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse und insbesondere für die gute Betreuung und Einarbeitung bei der praktischen Durchführung dieser Arbeit.

Zudem möchte ich mich bei sämtlichen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Molekulare und Klinische Neurobiologie für die gute Zusammenarbeit bedanken, vor allem und besonders herzlich bei Heike Konnerth für die große Unterstützung während der gesamten Zeit.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt weiterhin Dr. Annette Hartmann für die überaus große Hilfe bei labortechnischen und genetischen Fragen und die rasche und konstruktive Korrekturarbeit.

Ebenso möchte ich allen Probanden danken, die sich als Teilnehmer für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Zum Schluss bedanke ich mich bei meinem Freund, all meinen Freunden und meinen Eltern, die mich während der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit immer unterstützt und motiviert haben.

10 Lebenslauf

Christina Laitenberger

Geb.: 21.12.1982 in Bonn

Facharztausbildung:

Seit 12/2009 Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, *Klinikum Augsburg, Prof. Dr. med. Markus Naumann*

Schulbildung und Studium:

04-06/2009 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

04/05-06/09 Studium der Humanmedizin, klinischer Abschnitt an der Technischen Universität München

03/2005 Ärztliche Vorprüfung

04/03-03/05 Studium der Humanmedizin, vorklinischer Abschnitt an der Ludwig-Maximilians-Universität München

1993-2002 Carl-von-Ossietzky-Gymnasium, Bonn
Schulabschluss: Abitur

1989-1993 Katholische Grundschule, Bonn-Röttgen

Promotion:

Seit 04/06 Promotionsthema: Einfluss genetischer Polymorphismen im 5-HTR-6 Gen auf kognitive Phänotypen (*Ludwig-Maximilians-Universität München, AG molekulare und Klinische Neurobiologie, Leitung: Prof. Dr. med. Rujescu*)

Praktische Tätigkeiten:

Praktisches Jahr:

10/08-12/08 Innere Medizin, *Krankenhaus Barmherzige Brüder, München*

08/08-10/08 Thorax- und Viszeralchirurgie, *Klinikum rechts der Isar, München*

06/08-08/08 Neurochirurgie, *Toronto Western Hospital, Toronto, Canada*

02/08-06/08 Neurologie, *Klinikum rechts der Isar, München*

Famulaturen:

- 11/07-12/07 Neurologie, *Humboldt-Universität, Berlin (Charité)*
- 10/07-11/07 Psychiatrie, *Rheinische Landeskliniken, Bonn*
- 08/07 Kinder- und Jugendpsychiatrie, *Heckscher Klinikum, München*
- 02/07-03/07 Strahlentherapie, *Royal Northshore Hospital, Sydney*
- 03/06 Pädiatrie, *Kinderarztpraxis Prof. Dr. Eber, München*
- 08/05-09/05 Kardiologie, *Krankenhaus Schwabing, München*
-
- 08/02-02/03 Freiwilliges Soziales Jahr, *Chirurgisches Zentrum der
Universitätsklinik Bonn*