

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

Direktor: Herr Prof. Dr. med. P. Falkai

**Der Einfluss genetischer Polymorphismen des AHI1-Gens auf
kognitive Phänotypen**

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

vorgelegt von
Katharina Marie Tschiesche

aus
Bad Aibling

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dan Rujescu
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Adrian Danek
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	PD Dr. Ina Giegling
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	13.02.2020

Inhalt

1	Zusammenfassung	4
2	Einleitung	6
2.1	Intelligenz und Kognition	6
2.1.1	Definition	6
2.1.2	Strukturmodelle der Intelligenz.....	8
2.1.3	Messung der Intelligenz – Psychometrie.....	14
2.2	Genetik und Intelligenz	16
2.2.1	Adoptionsstudien.....	17
2.2.2	Zwillingsstudien	18
2.2.3	Molekulargenetik	19
2.2.4	Das Joubert-Syndrom	24
2.2.5	AHI1 – Abelson Helper Integration Site 1	26
2.2.6	Allelische Varianten	30
3	Fragestellung	33
4	Material und Methoden	34
4.1	Studiendesign.....	34
4.2	Studienteilnehmer	34
4.2.1	Kontrollgruppe	35
4.2.2	Patientengruppe	38
4.3	Klinisches Interview	39
4.3.1	Körperliche Untersuchung	39
4.3.2	Mini-Mental-State-Test.....	39
4.3.3	Strukturiertes Klinisches Interview I und II.....	40
4.3.4	Family History Assessment Module	41
4.3.5	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar	42
4.3.6	Anamnese, Teil II	43

4.3.7	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991	43
4.4	Labormethoden	51
4.4.1	DNA-Extraktion	51
4.4.2	Bestimmung der DNA-Konzentration und der DNA-Reinheit	53
4.4.3	Genotypisierung	55
4.5	Statistische Auswertung	60
4.5.1	HWE	61
4.5.2	Multiple lineare Regression	61
4.5.3	Adjustierte Mittelwerte	61
4.5.4	Haplotypen	61
4.5.5	Signifikanzniveau	61
5	Ergebnisse	62
5.1	Stichprobenbeschreibung	62
5.2	Beschreibung der Polymorphismen	63
5.3	Assoziation der Polymorphismen mit Ergebnissen im HAWIE-R	64
5.3.1	Assoziation der SNPs mit Gesamt-, Handlungs- und Verbal-IQ	64
5.3.2	Assoziation der Polymorphismen mit HAWIE-R-Unterskalen	64
5.3.3	Haplotypen	77
6	Diskussion	79
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	79
6.2	Diskussion der Methoden	81
6.2.1	Ethnische Herkunft	81
6.2.2	Rekrutierungsverfahren und Ausschlusskriterien	82
6.2.3	Intelligenzmessung	83
6.3	Diskussion der Ergebnisse	85
6.4	Ausblick auf zukünftige Studien	94
7	Abkürzungen und Fachbegriffe	96
8	Literaturverzeichnis	98

9 Danksagung..... 116

10 Eidesstattliche Versicherung..... 118

1 Zusammenfassung

Durch zahlreiche Studien in den letzten Jahrzehnten konnte nachgewiesen werden, dass die Intelligenz des Menschen sowohl von Umwelt- als auch von genetischen Faktoren beeinflusst wird. Auf der Suche nach den dabei beteiligten Genen kamen vor allem Assoziationsstudien zum Einsatz, da diese den Zusammenhang zwischen Polymorphismen eines Gens (hier SNPs – *single-nucleotide-polymorphisms*) und kognitiven Leistungen von Probanden, die zum Beispiel mit Hilfe von Intelligenztests erhoben werden, aufzeigen können.

Ein vielversprechendes Gen stellt dabei das *abelson helper integration site 1* (AHI1)-Gen dar. In zahlreichen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen dem AHI1-Gen und dem Joubert-Syndrom sowie der Schizophrenie nachgewiesen. Beim Joubert-Syndrom handelt es sich um eine durch Genmutationen ausgelöste, autosomal-rezessiv vererbte Entwicklungsstörung des zentralen Nervensystems (ZNS) beim Menschen. Hierbei kommt es zu Veränderungen im Cerebellum und im Cortex mit starken kognitiven Einschränkungen (Joubert et al., 1969). In AHI1-Knockout-Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass sich der *huntingtin associated protein 1* (HAP1)-Spiegel und damit auch der Gehalt von TrkB (neurotropher Tyrosinkinase-Rezeptor) verringert. Dadurch kommt es zu einem Abfall des BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), der eine große Rolle bei der Differenzierung und Proliferation der Zellen des Nervensystems spielt (Sheng, et al., 2008; Tuz, et al., 2013).

Ziel dieser Dissertation war es, eine Assoziation zwischen sieben SNPs des AHI1-Gens und kognitiven Fähigkeiten zu untersuchen. Dazu wurden 1299 neurologisch und psychiatrisch unauffällige Kontrollprobanden im Alter zwischen 19 und 79 Jahren aus dem Großraum München und 174 an Schizophrenie erkrankte Personen im Alter zwischen 19 und 70 Jahren in die Studie aufgenommen. Mit ihnen wurde der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, Revision von 1998 (HAWIE-R), zur Erfassung ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit durchgeführt. Weiterhin wurde ihnen Blut abgenommen und ihre DNA mittels iPLEX-Verfahren und MALDI-TOF-Massenspektrometer genotypisiert und die Genotypfrequenzen zu Leistungen im HAWIE-R in Beziehung gesetzt.

Dabei konnte zwischen den Ergebnissen des Untertests Zahlennachsprechen und den SNPs rs4896142, rs6918097 und rs9321501 sowie zwischen den Ergebnissen des Untertests Gemeinsamkeiten finden und den SNPs rs6918097 und rs9321501 ein Trend zu einer Assoziation gefunden werden. Der SNP rs2757643 wies eine signifikante Assoziation mit

dem Testergebnis im Untertest Gemeinsamkeiten finden auf. Zu Gesamt-, Verbal- oder Handlungs-IQ konnte für keinen der sieben untersuchten SNPs eine Assoziation gefunden werden.

In einer zusätzlich durchgeführten Haplotypenanalyse wurden die sieben untersuchten SNPs des AHI1-Gens innerhalb der Gesamtstichprobe kombiniert und auf ihr Kopplungsgleichgewicht untersucht. Der Haplotyp GA (Block 1) umfasst die beiden SNPs rs6918097 und rs9321501 des AHI1-Gens und ist signifikant mit einer niedrigeren Leistung (Score = -2,098, $p = 0,034$) in dem Subtest Gemeinsamkeiten finden des HAWIE-R assoziiert. Der komplementäre Haplotyp AC (Block 1) zeigt den Trend zu einer Assoziation mit einer besseren Leistung (Score = 1,828, $p = 0,065$). Der Haplotyp CCAA (Block 2) umfasst die SNPs rs11154801, rs2757643, rs6908428 und rs7750586 des AHI1-Gens und weist in dem Subtest Gemeinsamkeiten finden eine signifikante Assoziation mit einer niedrigeren Leistung (Score = -1,966, $p = 0,040$) auf. Der Haplotyp AAGG weist einen Trend zu einer Assoziation mit einer besseren Leistung in diesem Subtest auf (Score = 1,684; $p = 0,090$). Bei keinem der weiteren Tests wurde eine signifikante Assoziation oder ein Trend zu einer Assoziation nachgewiesen.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass AHI1 für kognitive Fähigkeiten des Menschen relevant sein könnte. Die Ergebnisse bedürfen in jedem Fall einer Überprüfung durch Vergleichsstudien.

2 Einleitung

2.1 Intelligenz und Kognition

2.1.1 Definition

Im Duden findet sich unter dem Begriff „Intelligenz“ folgende Definition: „Intelligenz ist die Fähigkeit des Menschen, abstrakt und vernünftig zu denken und daraus zweckvolles Handeln abzuleiten.“ (Duden, 2017) Dass die Erklärung des Begriffs „Intelligenz“ nicht einfach ist, lässt sich auch daran erkennen, dass bis heute noch keine endgültige Definition des hypothetischen Konstrukts „Intelligenz“ formuliert wurde. Vielmehr wird versucht, die Intelligenz mit verschiedenen Modellen zu umschreiben und mit Intelligenztests zu messen.

Etymologisch lässt sich der Begriff „Intelligenz“ vom lateinischen „*intelligentia*“ (Einsicht, Erkenntnisvermögen, Sinn) oder von „*intelleger*“ (einsehen, verstehen) ableiten (Löffler, 2000). Schon vor 4000 Jahren entwickelten die alten Chinesen erste intellektuelle Testverfahren zur Auswahl von Beamten (Amelang et al., 2006). 53 vor Christus prägte dann der römische Gelehrte Marcus Tullius Cicero den Begriff der „*intelligentia*“ (Peters, 2013): „Intelligenz ist das Vermögen, das den Geist befähigt, die Wirklichkeit zu verstehen.“ 1869 übertrug der britische Naturforscher Francis Galton in seinem Werk „*Hereditary Genius*“ erstmals die Erkenntnisse der Vererbungslehre auf das menschliche Denkvermögen (Peters, 2013). Daraufhin wurde diskutiert, ob die Ursache von Intelligenzunterschieden vor allem in Genen oder in Umweltfaktoren zu suchen ist (Peters, 2013). Um 1900 entwickelten der Psychologe Alfred Binet und der Arzt Théodore Simon im Auftrag der französischen Regierung den ersten modernen Intelligenztest für Kinder um objektiv entscheiden zu können, welche Kinder auf eine Förderschule gehen sollten (Peters, 2013). Binet definierte Intelligenz folgendermaßen: „Es scheint, dass der Intelligenz eine fundamentale Fähigkeit zugrunde liegt, deren Änderung oder deren Fehlen die allergrößte Bedeutung für das praktische Leben hat. Diese Fähigkeit setzt sich zusammen aus Urteilskraft, auch Vernunft genannt, praktischem Sinn, Initiative, der Fähigkeit, sich Gegebenheiten anzupassen. Gut urteilen, gut verstehen, gut denken, das sind die hauptsächlichen Aktivitäten der Intelligenz“ (Binet & Simon, 1905). 1904 stellte Charles Spearman seine Theorie der allgemeinen Intelligenz auf. Er schloss, dass die verschiedenen kognitiven Fähigkeiten eines Menschen von einer gemeinsamen Ressource gesteuert werden, dem „generellen Faktor“ (g-Faktor), der allgemeinen Intelligenz (Peters, 2013). Diese Theorie ist die Grundlage für die Entwicklung vieler Testmethoden. Wechsler betonte mit seiner Definition das Universelle der Intelligenz für die Bewältigung des Lebens.

„Intelligenz ist ein hypothetisches Konstrukt, ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinander zu setzen“ (Hagen, 2014). 1912 entstand durch den deutschen Psychologen William Stern der Intelligenzquotient. Dieser betonte eher die Fähigkeit, neue Aufgaben zu bewältigen (Walter, 2011). Um 1937 etablierte sich die relative Intelligenzmessung, wie sie heute üblich ist: Ein IQ von 100 bezeichnet die durchschnittliche Intelligenz der Bevölkerung. Zwei Drittel der Menschen liegen zwischen 85 und 115 Punkten. Wer ein höheres Ergebnis erzielt, gilt als begabt (Breitenbach, 2015). 1981 zeigten die US-Psychologen Thomas Bouchard und Matt McGue, dass Intelligenzunterschiede zu großen Teilen erblich bedingt sind (Peters, 2013). Sie hatten eineiige Zwillinge untersucht, die nach der Geburt getrennt voneinander aufgewachsen waren. Trotzdem waren sie nahezu gleich intelligent. Als gesichert gilt, dass der Einfluss der Gene bei 50 bis 80 Prozent liegt. Es kann jedoch zu Variationen kommen: Bei einem zugrundeliegenden IQ von 100 kann dieser im Allgemeinen je nach Förderung auf bis zu 115 ansteigen oder aber bei 85 Punkten stagnieren (Peters, 2013). Edwin Boring, ein US-Psychologe, fasste es 1923 wie folgt zusammen (Boring, 2007): „Intelligenz ist, was Intelligenztests messen.“ Es wird davon ausgegangen, dass Intelligenz aus verschiedenen kognitiven Teilbereichen besteht, welche sich aber einer Beobachtung entziehen und nur indirekt durch messbare Sachverhalte erschließbar sind (Brocke & Beauducel, 2001). Dabei ist sie von einem funktionsfähigen zentralen Nervensystem und der jeweiligen Umgebung der Testperson abhängig (Roth, 1998). Abschließend sollte noch die allgemein akzeptierte Zusammenfassung zweier Wissenschaftler angemerkt werden: „Intelligenz ist ein stabiles Persönlichkeitsmerkmal, welches sich in der hohen Langzeitstabilität von Testleistungen bestätigt. Ist ein Zugang zu Lerngelegenheiten gegeben, können mindestens 50% der Varianz der Intelligenzleistung durch genetische Unterschiede erklärt werden. Es wird eine aufklärbare, zerebrale Grundlage für die Unterschiede in der Intelligenz angenommen. Wissenserwerb und Nutzung der kognitiven Fähigkeiten ist maßgeblich von kulturellen Gegebenheiten und individueller Situation beeinflusst (Stern & Guthke, 2001).“

Im Zusammenhang mit der Intelligenzforschung sollte auch der Begriff „Kognition“ erklärt werden. Kognition (lateinisch *cognoscere*: erkennen, erfahren, kennenlernen) ist ein Oberbegriff sämtlicher höheren, geistigen Prozesse, in welche auch die Intelligenz einzuordnen ist. Zu diesen geistigen Prozessen gehören auch unter anderem die Wahrnehmung, das Lernen, Gedächtnisleistungen, Entscheidungsfähigkeit, Denken, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, Problemlösen, Kreativität und Planen

(Salzmann & Fusi, 2010). Auch Emotionen haben einen wesentlichen kognitiven Anteil. Einen Überblick über die verschiedenen Bereiche der Kognition bietet Abbildung 2-1.

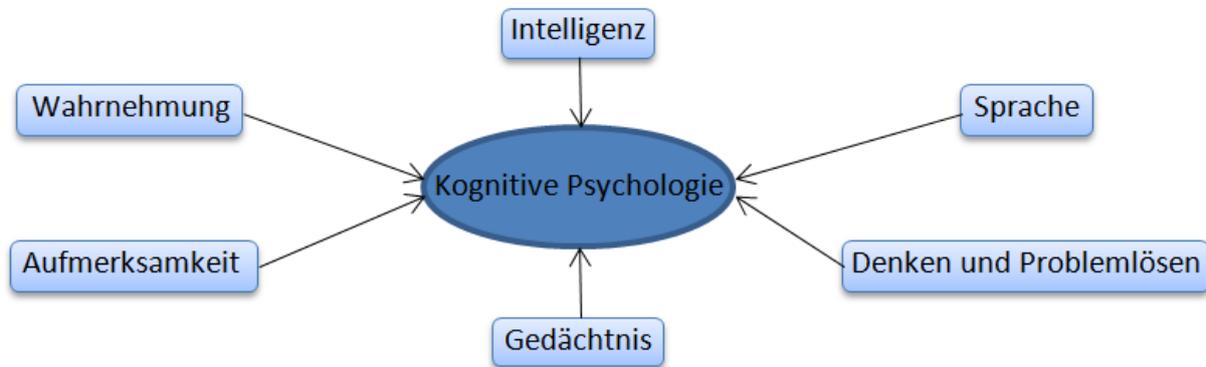


Abbildung 2-1: Überblick über die verschiedenen Bereiche der Kognition

2.1.2 Strukturmodelle der Intelligenz

Mit der bereits erwähnten Entwicklung von Messverfahren kam es auch zur Entwicklung von Intelligenztheorien und Intelligenzstrukturmodellen. Diese beinhalten Annahmen über die Struktur menschlicher Intelligenz und versuchen das hypothetische Konstrukt der Intelligenz sowie deren Ursachen und Auswirkungen zu beschreiben (Maier, 2013).

2.1.2.1 Ein-Faktoren-Modell von Binet

Im Rahmen der Annahme, dass es sich bei Intelligenz um eine ganzheitliche Fähigkeit handelt, entstand das einfachste Strukturmodell der Intelligenz (Blöink, 2006). Das Ein-Faktoren-Modell oder auch Stufenleitermodell der Intelligenz nach Binet und Simon war das erste seiner Art und wurde 1905 von ihnen entwickelt. In diesem Modell wird die Intelligenz durch eine einzige bestimmbare Zahl gemessen, dem Intelligenzalter. Dabei wurden keine weiteren Angaben über die Struktur oder Zusammensetzung dieses Faktors gemacht. Laut Binet ist die Intelligenz einfach eine „fundamentale Fähigkeit“ (Blöink, 2006). Die Binet-Skalen, die noch heute verwendet werden, wurden nach dem Ein-Faktoren-Modell entwickelt (Zimbardo & Gerrig, 2004).

2.1.2.2 Spearman's Zwei-Faktoren-Modell

Auch Spearman nahm an, dass Intelligenz eine ganzheitliche Fähigkeit ist. Er entwickelte ein globales Strukturmodell und postulierte einen Generalfaktor der Intelligenz (g-Faktor) (Walter, 2011). Dieser Faktor liegt als Ausdruck der allgemeinen Intelligenz allen geistigen Leistungen zugrunde. Da allerdings nicht alle Unterschiede in den einzelnen Testergebnissen alleine durch den g-Faktor erklärbar waren, entwickelte er später noch die sogenannten

spezifischen Faktoren (s-Faktoren). Diese s-Faktoren sind dem g-Faktor hierarchisch untergeordnet, bereichsspezifisch und voneinander unabhängig. Sie werden zwar vom g-Faktor beeinflusst, sind aber trotzdem maßgeblich für die Varianz der Ergebnisse bei mathematischen oder verbalen Aufgaben verantwortlich. Das Ergebnis eines Intelligenztests wird laut Spearman von zwei Faktoren beeinflusst. Dieses Modell wird Generalfaktorenmodell oder, unter Berücksichtigung der s-Faktoren, Zwei-Faktoren-Modell genannt (Walter, 2011; Cattell, 1971; Eysenck, 1979). Auch heute noch findet der g-Faktor Anwendung. Der g-Faktor ist eines der reliabelsten und validesten Konstrukte der Psychologie. Menschen sind bezüglich des g-Faktors ihren Verwandten viel ähnlicher als anderen Personen. So wurde der g-Faktor ein zentraler Bestandteil von Intelligenztests, bei denen ein Gesamtpunktwert ermittelt wird. Dieser wird heute als Intelligenzquotient (IQ) bezeichnet (Blöink, 2006).

2.1.2.3 Pluralistische Modelle

Im weiteren Verlauf wurden weitere Intelligenzmodelle entwickelt, bei denen nicht mehr von einem zentralen g-Faktor ausgegangen wurde, sondern bei denen sich eine pluralistische Sichtweise durchgesetzt hat. Zu unterscheiden sind dabei Modelle, bei denen sich die einzelnen Faktoren der Intelligenz als ebenbürtige Einflussfaktoren gegenseitig beeinflussen, von Modellen mit einer eher hierarchischen Struktur, bei denen die einzelnen Faktoren einander übergeordnet und voneinander unabhängig sind (Sternberg & Powell, 1982).

2.1.2.4 Thurstones Primärfaktorenmodell

Thurstone, einen amerikanischen Psychologen, stellte das Zwei-Faktoren-Modell von Spearman nicht zufrieden. Er entwickelte 1938 ein Mehr-Faktoren-Modell, das auf seiner Sieben-Faktoren-Theorie basiert. Mit diesem Modell postulierte er, dass es nicht nur einen Generalfaktor, sondern sieben gleichwertige, verschiedene, voneinander unabhängige Primärfaktoren (*primary mental abilities*) als Basis der Intelligenz gibt. Zu diesen werden Wortverständnis und Wortflüssigkeit, Rechenfertigkeit, schlussfolgerndes Denken, Auffassungsgeschwindigkeit, Merkfähigkeit und räumliches Vorstellungsvermögen gezählt (Walter, 2011). Hierbei ist es nicht mehr möglich, einen einzelnen Kennwert für die Intelligenz zu bestimmen. Vielmehr entsteht durch die differenzierte Interpretation der Leistungen in den Primärfaktoren ein Intelligenzprofil (Guthke, 1999).

2.1.2.5 Guilfords „structure of intellect“-Modell

Das 1967 von Guilford veröffentlichte „*structure of intellect*“-Intelligenzmodell ist eines der bekanntesten Modelle. Anders als seine Kollegen vor ihm folgerte er nicht seine Theorie aus

den Ergebnissen eines Tests, sondern entwickelte ohne Datenerhebungen theoretische Überlegungen. Diese versuchte er dann faktorenanalytisch zu beweisen. Unterschieden werden dabei drei verschiedene Prozesse des Hauptgesichtspunktes, der Informationsverarbeitung: Denkinhalte, Denkvorgänge und Denkprodukte. Der Denkinhalt ist dabei die Art der gestellten Aufgabe. Bei den Aufgaben werden inhaltlich vier Bereiche unterschieden: figural, symbolisch, semantisch und verhaltensmäßig. Der Denkvorgang, oder auch Operation, besteht aus fünf Vorgängen: Evaluation, konvergentes und divergentes Denken, Gedächtnis und Erkenntnisvermögen. Durch diese Vorgänge entstehen sechs unterschiedliche Produkte: Einheiten, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformationen und Implikationen. So ergeben sich aus der Kombination der einzelnen Elemente der drei Bereiche 120 (4x5x6) voneinander unabhängige Fähigkeiten, also Primärfaktoren (Abbildung 2-2). Es handelt sich um ein dreidimensionales Matrixmodell, in dem 120 Faktoren nebeneinander, also nicht hierarchisch, und ohne Hauptfaktor bestehen. Aufgrund des dafür nötigen hohen zeitlichen und personellen Aufwands, wurde dieses Modell nie überprüft und die von Guilford explizit geforderte Unabhängigkeit der Einzelfaktoren konnte nie wissenschaftlich belegt werden (Undheim, 1977; Carroll, 1971; Walter, 2011).

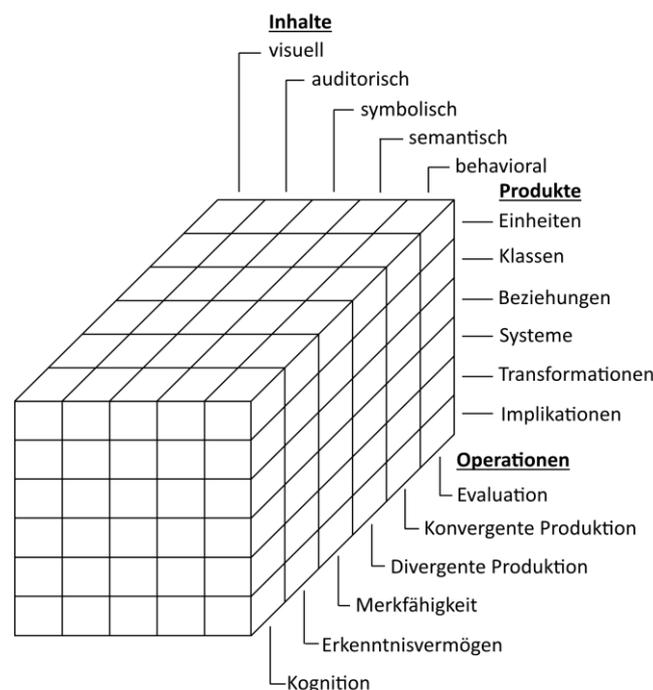


Abbildung 2-2: Würfelmodell nach Guilford eigene Zeichnung basierend auf (Walter, 2011)

2.1.2.6 *Gardners Modell multipler Intelligenzen*

Diese Intelligenztheorie wurde 1983 veröffentlicht. Laut Gardner bestehen im Menschen acht verschiedene Intelligenzen, die alle gleich gewichtet werden. Dabei unterscheidet er die logisch-mathematische, linguistische, naturalistische, musikalische, räumliche, kinästhetische, interpersonale und intrapersonale Intelligenz. Das Ausmaß der jeweiligen Fähigkeit hängt von der Gesellschaft ab, in die Person aufwächst, wird also durch kulturelle Hintergründe geprägt. In den westlichen Ländern sind laut Gardner vor allem die linguistische und die logisch-mathematische Intelligenz wichtig und werden gefördert (Gardner, 1993).

2.1.2.7 *Hierarchische Modelle*

Schließlich entwickelten sich aus den Vorgängermodellen hierarchische Strukturmodelle. Dabei befindet sich ganz oben der Generalfaktor g . Er steht über einer Ebene mit verschiedenen Gruppenfaktoren, die wiederum eine Ebene mit spezifischen, nur die jeweiligen Tests kennzeichnenden Faktoren zusammenfassen. Die unteren Ebenen sind dabei abhängig von den oberen (Roth, 1998; Amelang et al., 2006).

2.1.2.8 *Cattells Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz*

Cattell, ebenfalls amerikanischer Psychologe und Schüler Spearmans, stellte 1963 als erster ein hierarchisches Intelligenzmodell mit drei Ebenen vor. Darin versuchte er, die Gegensätzlichkeiten der Theorien von Spearman und Thurstone miteinander zu verbinden. Er postulierte eine fluide (gf) und eine kristalline (gc) Intelligenz. Die fluide Intelligenz ist dabei diejenige, die angeboren und nicht von der Umwelt beeinflussbar ist und die Fähigkeit zur Adaptation an neue Situationen und zur Lösung neuer Probleme darstellt. Diese Intelligenz wächst in der Kindheit stetig an, bleibt auf einem Plateau konstant und sinkt dann im Erwachsenenalter stetig ab. Die kristalline Intelligenz beinhaltet alle kognitiven Fähigkeiten, die ein Mensch im Laufe seines Lebens erlernt. Damit ist die kultur-, wissens- und schulgebundene, inhaltsdifferenzierte Intelligenz gemeint. Bei entsprechenden Umwelteinflüssen kann diese bis ins hohe Alter ansteigen. Die allgemeine Intelligenz stellt dabei das Zusammenspiel aus fluider und kristalliner Intelligenz dar (Cattell, 1963). Als Cattell feststellte, dass beide Faktoren voneinander abhängig sind, führte er 1971 einen weiteren übergeordneten Faktor, den *fluid intelligence-historical factor*, kurz $gf(h)$, ein (Cattell, 1971).

2.1.2.9 *Wechslers hierarchisches Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz; Modell der Verbal- und Handlungsintelligenz*

Das hierarchische Intelligenzmodell, das 1964 von Wechsler veröffentlicht wurde, setzt sich aus drei Ebenen zusammen und diente als Basis für die Entwicklung des weit verbreiteten

Wechsler-Intelligenztests. Die deutsche Bezeichnung dafür ist Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE). Darin geht Wechsler wie Spearman von einer allgemeinen Intelligenz „g“ aus, die er auf die erste Ebene stellte. Diese umfasst die Verbal- und die Handlungsintelligenz, welche auf die zweite Ebene gestellt wurden. In der dritten Ebene differenzieren sich diese beiden wiederum in mehrere spezielle Untersparten. Auf der dritten Ebene befinden sich zudem globale Faktoren, die durch die Testung nicht näher bestimmbar sind (Hagen, 2014; Conrad, 1983).

2.1.2.10 Mehrfaktorenmodell von Vernon

Das hierarchische Mehrfaktorenmodell von Vernon entstand 1965 bei dessen Versuch, Spearmans Zwei-Faktoren-Modell zu einem Mehrfaktorenmodell auszubauen. Dieses Modell besteht aus vier einander untergeordneten Ebenen. Er unterstellte dem g-Faktor, der die allgemeine Intelligenz repräsentiert und auf erster Ebene steht, zwei Hauptgruppenfaktoren. Diese werden auch *major group factors* genannt. Diese beiden Hauptgruppenfaktoren heißen *verbal-educational* und *spatial and motor abilities* und repräsentieren das Sprachverständnis und die motorischen Fähigkeiten sowie räumliches Denken. Auf der dritten Ebene wurden diesen beiden Hauptgruppenfaktoren verschiedene Untergruppenfaktoren, *minor group factors*, zugeordnet. Diese repräsentieren die Wahrnehmungsgeschwindigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen, kreative, literarische, linguistische, motorische und mathematisch-technische Fähigkeiten. Die vierte Ebene wird aus den Faktoren gebildet, die den jeweiligen Test charakterisieren (*specific factors*) (Walter, 2011).

2.1.2.11 Integrative Intelligenzmodelle

In der Sturkturforschung der Intelligenz lassen sich viele verschiedene Intelligenzmodelle finden. Werden die Gemeinsamkeiten vieler Konstrukte berücksichtigt, kann eine bessere Übersicht erzeugt werden (Süß, 2001).

2.1.2.12 Das Berliner Intelligenzstrukturmodell von Jäger

Jäger entwickelte 1982 ein neues Intelligenzstrukturmodell, indem er Elemente aus den Modellen von Spearman, Thurstone und Guilford miteinander verband. In diesem neuartigen Ansatz zur Erforschung von Intelligenz verband er alle bis dahin in der Literatur vorhandenen wesentlichen Aufgabentypen und testete sie an Probanden. Aus den daraus gewonnenen Informationen entwickelte er ein hierarchisches, bimodales und integratives Strukturmodell mit zwei Ebenen. Die Spitze bildet wiederum die allgemeine Intelligenz, der g-Faktor. Diesem untergeordnet in der zweiten Ebene stehen drei operative und vier inhaltsgebundene Fähigkeiten und bilden damit sozusagen die Basis der allgemeinen Intelligenz. Zu den

inhaltsgebundenen Fähigkeiten gehören Bearbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, Einfallsreichtum und Verarbeitungskapazität und zu den drei operativen Fähigkeiten gehören das figural-bildhafte Denken, das verbale Denken sowie das numerische Denken (Jäger, 1984). Das bimodale Berliner Intelligenzstrukturmodell wird im Berliner Intelligenzstrukturtest (BIS-Test) angewendet (Amelang et al., 2006).

2.1.2.13 Carolls Drei-Schichten-Modell

Caroll überarbeitete nochmals alle verfügbaren Modelle der Intelligenzstrukturforschung und entwickelte daraufhin ein hierarchisches Modell mit drei Ebenen, welches ein sehr weitgreifender Integrationsversuch ist. In der obersten Ebene befindet sich dabei wieder die allgemeine Intelligenz. In der zweiten Ebene fasst er acht Subkonstrukte zusammen, nämlich die fluide und die kristalline Intelligenz, Gedächtnis und Lernen, die visuelle und auditorische Wahrnehmung, Erinnerungsfähigkeit, kognitive Geschwindigkeit und die Verarbeitungsgeschwindigkeit. In einer dritten Ebene werden diese in vier bis fünfzehn Fähigkeitskonstrukte aufgeteilt. Laut Caroll genügen der allgemeine Intelligenzfaktor sowie acht niedrigere Intelligenzleistungen um die Intelligenz eines Probanden zu beschreiben (Carroll, 1971).

2.1.2.14 Modell der kognitiven Entwicklung und Intelligenz von Anderson

1992 war Anderson davon überzeugt, dass die kognitiven Leistungen einer Person durch das Erlernen von Wissen im Jugendalter zunehmen. Mit diesem Denkansatz versuchte er ein Strukturmodell zu entwickeln, welches das Erforschen der interindividuellen Unterschiede und der intraindividuellen Veränderungen von Intelligenz ermöglichen würde. Laut Anderson erfolgt der Erwerb von Wissen auf zwei Arten: Erstens geht er davon aus, dass das Wissen durch Denken erworben und dabei von zwei Prozessoren verarbeitet wird. Der erste Prozessor verarbeitet Sprache und mathematische Ausdrücke (propositionales Denken). Der zweite Prozessor ist für das visuelle und räumliche Denken zuständig. Die Effektivität dieser Prozessoren wird durch die Leistung des Verarbeitungsmechanismus bestimmt, sodass ein verlangsamter Verarbeitungsmechanismus zu einer verminderten Intelligenz führt (Weinert & Helmke, 1997). Die weitere Möglichkeit Wissen zu erwerben erfolgt über Mechanismen, die unabhängig von der Verarbeitung sind. Diese Module befinden sich in unterschiedlichen Gebieten des Gehirns. Die erste Art dieser Module dient der Ausführung komplexer Handlungen. Typ 2a ist dafür zuständig Wissen im Langzeitgedächtnis abzuspeichern und Typ 2b ist dazu da, sich ständig wiederholende Arbeitsvorgänge zu automatisieren. Durch diese zweite Art Wissen zu erwerben und der Entstehung neuer Module kann die Entstehung

von intraindividuellen Entwicklungsveränderungen erklärt werden (Anderson, 1992; Weinert & Helmke, 1997).

2.1.2.15 Zusammenfassung

Nach Erläuterung dieser unterschiedlichen Strukturmodelle der faktorenanalytischen Intelligenzforschung kann zusammenfassend noch gesagt werden, dass es zu einer vermehrten Annäherung der verschiedenen Modelle gekommen ist. Es wird davon ausgegangen, dass es ein hierarchisches Modell mit einem allgemeinen Intelligenzfaktor, g-Faktor, gibt (Guthke, 1999; Brocke & Beauducel, 2001; Amelang et al., 2006). Zusätzlich können sieben Dimensionen aus den verschiedenen Intelligenzstrukturmodellen betont werden: schlussfolgerndes Denken beziehungsweise fluide Intelligenz, verbale Fähigkeiten, also kristalline Intelligenz, numerische Fähigkeiten, räumlich-figurale Fähigkeiten bzw. Visualisierung, wahrnehmungsbezogene Fähigkeiten, Ideenflüssigkeit und die Merkfähigkeit beziehungsweise Arbeitsgedächtnis (Blöink, 2006).

2.1.3 Messung der Intelligenz – Psychometrie

Zur Messung der Intelligenz einer Person dienen in der psychologischen Diagnostik Intelligenztests. Diese kommen relativ häufig zum Einsatz. Zum Beispiel kann ein Intelligenztest dabei helfen herauszufinden, ob ein Kind bereit ist für die Einschulung. In der Klinik kann mit einem solchen Test das Vorliegen einer Demenz diagnostiziert und deren Verlauf damit dokumentiert werden.

Vorläufer der heutigen Intelligenztests existierten bereits in der Antike. Im Mittelalter gerieten diese jedoch in Vergessenheit und wurden erst im 19. Jahrhundert erneut aufgegriffen. Einige Wissenschaftler gingen der Frage nach, ob die Intelligenz von der Vererbung abhängt und damit vorherbestimmt ist, oder ob sie durch die Umwelt geprägt wird. Um solche Fragen beantworten zu können, musste die Intelligenz erst besser verstanden und messbar gemacht werden.

Als Grundstein für die heutige Intelligenzmessung gilt der 1905 von Binet und Simon veröffentlichte Bericht über einen funktionierenden Intelligenztest (Peters, 2013). Das Testergebnis wurde mit dem Intelligenzalter beschrieben. Konnte ein Kind die Aufgaben einer höheren Altersstufe bewältigen, erreichte es im Test ein höheres Intelligenzalter, bei weniger gelösten Aufgaben war es reduziert. Das Intelligenzalter lag somit entsprechend der geistigen Entwicklung eines Kindes entweder über oder unter dessen eigentlichen Lebensalter (Guthke, 1999). Auf dieser Basis arbeitete der deutsche Psychologe William Stern weiter und

fürhte 1912 den Intelligenzquotienten (IQ) ein. Der Intelligenzquotient wurde folgendermaßen berechnet:

$$IQ = (\text{Intelligenzalter} : \text{Lebensalter}) \times 100$$

Ein Wert zwischen 85 und 114 galt dabei als durchschnittliche, über 114 als überdurchschnittliche und über 130 als hohe Intelligenz. Der dabei entstandene Stanford-Binet-Test war danach für viele das Standardmessverfahren für Intelligenz. Ein Problem an diesem Verfahren war allerdings, dass es sich nicht bei Erwachsenen anwenden ließ. Diesem Problem widmete sich der Amerikaner David Wechsler 1932. Er nahm an, dass die Intelligenz in einer Population nach dem Prinzip einer Gauß'schen Verteilung normverteilt ist. Damit konnte er den IQ als sogenannten „Abweichungsquotienten“ einführen. Dieser wird ermittelt, indem die individuelle Intelligenzleistung erfasst und mit dem Leistungsmittelwert der jeweiligen Altersgruppe verglichen wird. 100 übernahm er dabei als durchschnittlichen Intelligenzwert. Eine Standardabweichung entsprach bei ihm 15 IQ-Punkten. Laut seiner Theorie liegt die Intelligenz von circa 68% der Bevölkerung zwischen den Werten 85 und 115. 95% der Werte zwischen 70 und 130. In dem Bereich über 130 gelten die Testpersonen als hochbegabt, Werte unter 70 zeigen eine Intelligenzminderung auf. Dabei sollte beachtet werden, dass die Messung in diesen Bereichen nicht mehr so exakt ist, wie in den Standardbereichen und dass weitere Messverfahren hinzugezogen werden sollten.

$$IQ = 100 + 15 \cdot \frac{\text{Testergebnis} - \text{Durschnittswert Altersgruppe}}{\text{Standardabweichung von 15}}$$

1939 veröffentlichte Wechsler die *Wechsler-Bellvue-Intelligence-Scale* (WBIS), womit erstmals sowohl die verbale Intelligenz, die Handlungsintelligenz und der Intelligenzquotient als Abweichungsquotient ermittelt werden konnten. Diese Tests wurden im Laufe der Jahre mehrmals überarbeitet und umbenannt: 1955 zu *Wechsler-Adult-Intelligence-Scale* (WAIS), 1981 zu *Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-Revision* (WAIS-R) und später zu WAIS-III und WAIS-IV. Die erste deutsche Version wurde unter dem Namen Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) veröffentlicht. Diese Ausgabe wurde 1991 nochmals überarbeitet und als HAWIE-R herausgegeben. Der HAWIE gilt als Standardverfahren zur Messung der Intelligenz bei Erwachsenen zwischen 16 und 74 Jahren (Tewes, 1994). Nach weiteren Überarbeitungen kann heute neben dem Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ auch das „verbale Verständnis“, die „Wahrnehmungsorganisation“, das „Arbeitsgedächtnis“ und die „Arbeitsgeschwindigkeit“ ermittelt werden. Am häufigsten werden die Stanford-Binet-

Skala, die Cattell-Skala und die Wechsler-Intelligenz-Skalen zur Ermittlung der Intelligenz angewendet (Mensa Schweiz, 2017).

2.2 Genetik und Intelligenz

Ebenso intensiv diskutiert, wie die Intelligenz zu definieren und zu messen sei, wird auch die Frage, inwiefern die Intelligenz von genetischen Faktoren und von Umwelteinflüssen wie der Schulbildung, Erziehung, sozialen Herkunft oder dem Geschlecht abhängt. Einigkeit besteht inzwischen darüber, dass beide Faktoren eine Rolle spielen. Durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien konnte gezeigt werden, dass in etwa fünfzig Prozent der Varianz der allgemeinen kognitiven Fähigkeiten durch die Gene erklärt werden können (Boomsma, 1993; McClearn, et al., 1997; Devlin et al., 1997; Plomin et al., 1999; Deary et al., 2006). Berücksichtigt sollte dabei werden, dass sich der Einfluss der Gene auf den Intelligenzquotienten mit zunehmendem Alter verändert. Spielt die Genetik in der Kindheit noch eine relativ geringe Rolle, steigt deren Einfluss im Laufe des Lebens stetig an, bis sie im Seniorenalter circa sechzig Prozent der Intelligenz beeinflusst (McClearn, et al., 1997). Im Kindesalter haben Umweltfaktoren einen stärkeren Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten als die genetische Veranlagung (Bouchard, 1998). Ein Grund dafür kann sein, dass intellektuelle Aspekte bei Kindern und Heranwachsenden vor allem durch die Eltern und durch Lehrer beeinflusst werden, während der Erwachsene aufgrund von größerer Unabhängigkeit diese Prozesse auf Basis seiner eigenen genetischen Veranlagung selbst lenken muss (Plomin & Craig, 2001). Im Kindesalter wird der Phänotyp also vor allem von der Umwelt geformt, während im Erwachsenenalter der Genotyp den Phänotyp immer mehr beeinflusst. Hinzu kommt, dass genetische Unterschiede sehr klein sein können, sodass zunächst nur sehr kleine, fast unmerkliche Unterschiede im Phänotyp verursacht werden, die im Laufe des Lebens immer mehr zur Geltung kommen können. Die relevanten Umwelteinflüsse sind meist nur relativ schwer zu identifizieren. Einige Forscher gehen heute davon aus, dass es sich dabei nicht um das geteilte Umfeld einer Familie handelt. Andere, so wie Lewontin, halten diese Annahme für falsch. Das familiäre Umfeld spielt seiner Ansicht nach eine große Rolle (Lewontin, 1987). Um den Einfluss der Umwelt besser verstehen zu können, hat Plomin mit seinen Mitarbeitern den Begriff der „geteilten“ und „nicht geteilten“ Umwelt definiert. Geteilte Umwelt bedeutet, dass Kinder, die in der gleichen Familie aufwachsen, in der gleichen Umwelt aufwachsen und gleich von dieser Umwelt beeinflusst werden. Der Begriff nicht geteilte Umwelt berücksichtigt, dass Kinder innerhalb der gleichen Familie trotzdem unterschiedlichen Einflussfaktoren ausgesetzt sind. Solche Einflussfaktoren können zum Beispiel unterschiedliche Freunde, Lehrer oder Hobbies sein. Schon alleine das Alter kann

dabei eine Rolle spielen. Das ältere Kind wird seine Familie anders erleben als das jüngere, da es vermutlich häufiger die Rolle des Lehrers einnehmen muss (Plomin et al., 1999). In einer norwegischen Studie an 334000 Brüderpaaren konnte gezeigt werden, dass ältere Geschwister im Vergleich zu den Jüngeren beim Übertritt ins Erwachsenenalter einen messbaren Intelligenzvorsprung aufwiesen. Dies wird ihrer Rolle als Lehrer und Erklärer zugeschrieben (Sundet, Eriksen, & Tambs, 2008). Auch der soziale Status der Familie scheint das Ausmaß des Einflusses der Umwelt auf die Entwicklung der Intelligenz bei Kindern zu verändern. Bei einer Familie mit niedrigem sozialen Status war der Einfluss der Umwelt auf die Intelligenzentwicklung der Kinder viermal höher als in sozioökonomisch besser gestellten Familien (Turkheimer, Haley, Waldron, D'Onofrio, & Gottesman, 2003). In sozioökonomisch besser gestellten Familien ist vermutlich der genetische Einfluss prägender für den Intelligenzquotienten. Auch mit medizinischen Untersuchungsverfahren konnten Erkenntnisse bezüglich der Intelligenz gemacht werden. Mittels Magnetresonanztomographie und Intelligenztests konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Masse an grauer Substanz, vor allem im frontalen Cortex, und dem Intelligenzquotienten hergestellt werden (Thompson, Cannon, Narr, van Erp, & Poutanen, 2001). Dabei ist beachtlich, dass vor allem die frontale Hirnregion von genetischen Aspekten bestimmt ist. Inzwischen wird davon ausgegangen, dass nicht nur das Gehirnvolumen selbst, sondern die Verteilung der grauen Substanz zur Beeinflussung der Intelligenz führt (Posthuma, DeGeus, Baaré, Hulshoff Pol, Kahn, & Boomsma, 2002). Ein weiteres Beispiel dafür ist, dass eine Korrelation zwischen der Gehirngröße und der Fähigkeit zur räumlichen Vorstellungskraft gefunden wurde (Witelson, Beresh, & Kigar, 2005). Die Heritabilität des Arbeitsgedächtnisses liegt bei 33-64% (Wright, et al., 2001). Das Arbeitsgedächtnis ist vor allem für höhere kognitive Fähigkeiten wie Lernen, Planen, Verständnis und logisches Denken wichtig. Insbesondere tragen diverse Zwillings- und Adoptionsstudien dazu bei, den Einfluss von Genen oder Umweltfaktoren auf die Entwicklung der Intelligenz zu erforschen.

2.2.1 Adoptionsstudien

Mit Hilfe von Adoptionsstudien können genetische Einflüsse von Umwelteinflüssen unterschieden werden. Die Kinder gleichen genetisch zu je fünfzig Prozent ihren leiblichen Eltern, werden aber von ihrer abweichenden Umwelt anders beeinflusst. Wird die allgemeine Intelligenz adoptierter Kinder mit der ihrer genetischen Eltern verglichen, liegt eine Übereinstimmung von $r = 0,24$ vor. Leibliche Geschwister, die getrennt aufwuchsen, weisen die gleiche Übereinstimmung auf (Plomin et al., 1999). Werden leibliche Geschwister in der gleichen Umgebung von den gleichen Adoptiveltern erzogen, erhöht sich dieser Wert auf

$r = 0,47$. Wachsen zwei Kinder, die genetisch nicht miteinander verwandt sind, in der gleichen Umgebung auf, findet sich eine Korrelation von $r = 0,32$. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass circa ein Drittel der Gesamtunterschiede durch Einflüsse der geteilten Umgebung erklärt werden können. Werden die Kinder leiblicher Eltern mit unterdurchschnittlichem IQ von Adoptiveltern mit überdurchschnittlichem IQ aufgezogen, erhöht sich deren allgemeine Intelligenz ebenfalls (Plomin et al., 1999).

2.2.2 Zwillingsstudien

Als erstes wichtiges Werk auf dem Gebiet der Verhaltensgenetik kann der Forschungsbericht „*Hereditary Genius*“ von dem Naturforscher Francis Galton angesehen werden. In diesem Werk veröffentlichte er 1869 die Ergebnisse seiner geneologisch-statistischen Analysen und empirischen Methoden hinsichtlich der Heredität geistiger Eigenschaften, besonders in Bezug auf Hochbegabte. In diesen schloss er, dass für geistige Begabung und Intelligenz die genetischen Aspekte im Vergleich zu Umwelteinflüssen von größerer Wichtigkeit seien (Evans, Gillespie, & Martin, 2002). Diese Ergebnisse bilden die Grundlagen heutiger Forschung. Werden bei Untersuchungen von eineiigen Zwillingen und zweieiigen Zwillingen in Bezug auf ein bestimmtes Merkmal bei den eineiigen Zwillingen größere Ähnlichkeiten als bei den zweieiigen gefunden, könnte dies darauf hinweisen, dass das untersuchte Merkmal genetisch beeinflusst ist. Dabei muss bedacht werden, dass dizygote Zwillinge in circa fünfzig Prozent und monozygote Zwillinge in circa einhundert Prozent ihrer Gene übereinstimmen (Evans, Gillespie, & Martin, 2002). Auch bei Studien mit dem Ziel, den Einfluss von Genen vom Einfluss der Umwelt auf die kognitiven Fähigkeiten abzugrenzen, können diese Zwillingsstudien helfen. Dabei werden die Eigenschaften monozygoter Zwillinge untersucht, die in unterschiedlichen Familien aufgewachsen sind. Anhand ihrer Ähnlichkeiten und Unterschiede können Rückschlüsse darauf gezogen werden, welche Eigenschaften angeboren beziehungsweise erlernt sind (Plomin et al., 1999). Plomin kam dabei zu dem Schluss, dass die allgemeine Intelligenz monozygoter Zwillinge mit $r = 0,72$ korreliert. Wachsen sie auch noch in der gleichen Umwelt auf, erhöht sich dieser Wert auf $r = 0,86$. Bei zweieiigen Zwillingen ergibt sich bei gleicher Umwelt dafür ein Wert von $r = 0,60$. Die Verdoppelung der Differenz zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen führt zu einer Erblichkeitsschätzung von 52% (Plomin et al., 1999). Der Wert 0 steht dabei für keine Korrelation, so wie es für zwei zufällig aus der Bevölkerung ausgewählte Individuen zu erwarten wäre, 1 stünde für eine vollkommene Übereinstimmung. Diese Ergebnisse wurden mit mehreren Zwillingsstudien belegt. In der „*Minnesota Study of Twins Reared Apart*“ (MISTRA-Studie) wurde bei einhundert eineiigen Zwillingspärchen, die getrennt

aufgewachsen waren, der WAIS durchgeführt. Dabei wurde eine Korrelation des IQ zwischen den Geschwistern von 0,69 bestimmt (Bouchard, Lykken, Mc Gue, Segal, & Tellegen, 1990). Damit wurde der genetische Einfluss auf den IQ auf 70% festgelegt. Acht Jahre später wurden die gleichen Zwillingspärchen nochmals mit dem WAIS untersucht und eine Korrelation von 0,75 für diese getrennt aufgewachsenen eineiigen Zwillinge und von 0,47 für getrennt aufgewachsene zweieiige Zwillinge gefunden. Der genetische Einfluss auf den IQ wurde daraufhin auf 76% nach oben korrigiert (Newman, Tellegen, & Bouchard, 1998). Bei einer Zwillingsstudie, welche kognitive Störungen bei eineiigen Zwillingspärchen untersuchte, konnte eine 74%ige Übereinstimmung der Störungen festgestellt werden (Spinath, Harlaar, Ronald, & Plomin, 2004). Bei einer großen Studie an Zwillingspärchen in Holland, Australien und Japan wurde bei verschiedenen ethnischen Gruppen eine Erblichkeit von 71-87% für den Gesamt-IQ festgestellt (Wright, et al., 2001). Die höchste Übereinstimmung der allgemeinen Intelligenz wurde immer bei monozygoten, zusammen aufgewachsenen Zwillingen festgestellt. Je geringer der Verwandtschaftsgrad war, desto geringer waren auch die Übereinstimmungen. Diese Ergebnisse ließen auf einen erheblichen Einfluss der Gene auf die Intelligenz schließen und führten zu gezielten Untersuchungen bestimmter Gene, welche einen Einfluss auf die Intelligenz haben könnten.

2.2.3 Molekulargenetik

Die oben erläuterte quantitative Verhaltensgenetik ermöglicht vor allem Aussagen über die jeweilige Bedeutung von Genen oder der Umwelt für die Intelligenz oder für die Ausprägung der Unterschiede zwischen Individuen. Sollen jedoch Schlüsse und Aussagen auf molekularer Ebene getroffen werden, müssen genetisch gesteuerte, biologische Prozesse mittels molekulargenetischer Methoden untersucht werden. Mit diesen Methoden können spezifische Gene und genetisch beeinflusste Mechanismen identifiziert werden, die eine Auswirkung auf die Kognition haben. Das menschliche Genom besteht aus circa 3,2 Milliarden Nukleotidbasen und circa 20000-25000 Genen, die Proteine kodieren. Durch alternatives Spleißen lassen sich daraus circa 100000 Proteine bilden (Fischer, 2002). Ein Gen ist ein Abschnitt der DNA, der physisch und funktional zusammenhängt. Dieses besteht aus Exons und Introns, wobei der proteinkodierende Teil als Exon bezeichnet wird. Die menschliche Erbanlage besteht zu 1,1% aus Exons, zu 24% aus Introns und zu 75% aus intergenischen Segmentabschnitten, deren Funktion noch nicht ausreichend bekannt ist. Es wird vermutet, dass sie unter anderem an der Aufrechterhaltung der Chromosomenstruktur beteiligt sind (Venter, Adams, & Myers, 2001; Gutmacher & Collins, 2002). Sowohl Exons als auch Introns werden zu einer prä-messenger Ribonukleinsäure (prä-mRNA) transkribiert. Bevor sie

den Zellkern verlässt, werden aus dieser prä-mRNA die Introns durch Spleißen entfernt und die Exons wieder zusammengefügt. Die Zusammensetzung der Exons kann teilweise variieren. Dies wird als alternatives Spleißen bezeichnet und erklärt die Vielzahl an entstehenden Proteinen (Riemann & Spinath, 2005).

Das Genom aller Menschen ist zu 99,9% vollkommen identisch. Nur 0,1% der DNA variieren. Dies entspricht etwa drei Millionen Basenpaaren, die sich zwischen den einzelnen Individuen unterscheiden. Diese drei Millionen Sequenzvariationen sind verantwortlich für Unterschiede in den Phänotypen, das heißt in Eigenschaften wie der kognitiven Leistung, dem Aussehen, der Persönlichkeit oder der Krankheitsdisposition der Menschen (Plomin & Craig, 2001). Die Sequenzunterschiede in der DNA werden als Polymorphismen bezeichnet (Gutmacher & Collins, 2002). Im menschlichen Genom kommt es circa nach allen 250-1000 Basen zu solch einer Variante. Dabei handelt es sich in ungefähr 90% der Fälle um Einzelnukleotidvariationen, die sogenannten *single nucleotide polymorphisms*, oder SNPs. Selten kommen solche SNPs in Exons vor, da dies zu einem Aminosäureaustausch und damit zu veränderten Proteineigenschaften führen kann (Kim & Misra, 2007). Der Großteil der SNPs kommt in nicht-kodierenden Regionen wie den Introns vor (Plomin et al., 1999). Sie können zu Änderungen im Spleißprozess führen und diejenigen, die in Promotorregionen von Genen liegen, können zu Veränderungen in der Genexpression führen (De Geus, Wright, Martin, & Boomsma, 2001). Es fällt auf, dass SNPs bei verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich oft vorkommen, wodurch ein Teil der Unterschiede, wie zum Beispiel bei der Krankheitsdisposition, zwischen verschiedenen Völkern erklärt werden kann (Serpia, et al., 2005). Um zu erkennen, welche DNA-Varianten Funktionen übernehmen und um diese dann zu lokalisieren, können im Wesentlichen zwei molekulargenetische Methoden zur Anwendung kommen. Das erste Verfahren sind Kopplungsanalysen, das zweite Assoziationsstudien (Böddeker & Ziegler, 2000).

2.2.3.1 Kopplungsstudien

Kopplungsstudien haben zum Ziel, im Rahmen von Familienstudien chromosomale Regionen mit prädisponierenden Genen zu identifizieren. Mit Hilfe eines Familienstammbaums kann herausgefunden werden, ob ein Phänotyp häufiger mit einem genetischen Marker vererbt wird, als es durch Zufall zu erwarten wäre. Der Marker und das Merkmal treten in diesem Fall abhängig voneinander auf. Besonders gute Ergebnisse liefert dieses Verfahren bei der Aufklärung von Erkrankungen, die nur mit einem Gen vererbt werden. Eine der ersten Kopplungsstudien führten 2005 Posthuma und seine Kollegen durch. Um

Chromosomenabschnitte zu finden, welche mit Variationen des Intelligenzquotienten in Verbindung stehen, wurden dabei 634 Geschwisterpaare aus den Niederlanden und Australien untersucht. Dabei wurden zwei signifikante Loci aufgefunden: einer davon war 2q24.1-2q31.1 und spielte bezüglich des Handlungs-IQs eine Rolle, der zweite war 6p22.3 und wurde mit Ergebnissen des Verbal-IQs und des Gesamt-IQs in Verbindung gebracht. Bei kognitiven Einschränkungen wie Autismus, Leseschwäche oder Leseunfähigkeit wurden betroffene Areale in den oben erwähnten Regionen gefunden (Posthuma, Luciano, De Geus, Wright, & Slagboom, 2005). In einer weiteren Studie wurden jeweils 2-4 Geschwister im Alter von 15,7-22,2 Jahren von 361 Familien untersucht. Dabei wurde herausgefunden, dass sieben von elf geprüften kognitiven Bereichen mit einer Region auf dem Chromosom 2 in Verbindung stehen (Luciano & Wright, 2006). In einer weiteren Studie wurde 2q24.1-2q24.2 mit mentaler Retardierung und Hypotonie in Verbindung gebracht (Palumbo et al., 2012).

2.2.3.2 Assoziationsstudien

Bei Assoziationsstudien werden zwei Studiengruppen verglichen, die sich bezüglich eines Merkmals im Phänotyp auffällig unterscheiden. Es ist wichtig, dass sie sich ansonsten möglichst ähnlich sind. Dabei wird festgestellt, wie häufig ein Allel eines Polymorphismus in den jeweiligen Gruppen vorkommt. Kommt es zwischen den beiden Gruppen zu einer signifikant unterschiedlichen Verteilung der Allele, weist dies auf einen Zusammenhang mit dem untersuchten Merkmalsunterschied hin (Böddeker & Ziegler, 2000). Ein Vorteil dieses Verfahrens gegenüber Kopplungsstudien ist, dass es sich besonders dazu eignet Gene mit geringen Auswirkungen aufzuspüren, da die untersuchten Allele direkt mit dem jeweiligen Phänotyp in Verbindung gebracht werden. Der Studientyp zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aber geringe Spezifität aus.

2.2.3.3 Kandidatengene und Neurotransmittersysteme der Intelligenz

Durch verschiedene Studien konnte belegt werden, dass die Intelligenz von einer Vielzahl von Genen und Neurotransmittersystemen bestimmt wird. Als Gene, die die Intelligenz beeinflussen können, kommen jene infrage, welche einen Einfluss auf das Wachstum, die Differenzierung und die Protektion von Neuronen haben. Auch jene, die einen Einfluss auf Neurotransmittersysteme besitzen, können als Kandidatengene für die Intelligenz in Betracht gezogen werden. Dabei spielt vor allem eine Änderung der Konzentration, der Funktion oder Effizienz von Neurotransmittern oder auch ein verändertes Ansprechen auf Umweltfaktoren mit einer veränderten Genexpression eine Rolle (Vink & Boomsma, 2002). Veränderte

kognitive Fähigkeiten wurden unter anderem bei Veränderungen im Dopamin- und im Glutamatsystem nachgewiesen.

Am Abbau von Katecholaminen, vor allem an der Metabolisierung von Dopamin, ist die Catechol-O-Methyl-Transferase, oder auch COMT-Enzym genannt, beteiligt. Im Exon 4 des beteiligten Gens besteht ein weit verbreiteter Basenaustauschpolymorphismus rs4680, welcher dazu führt, dass das Enzym an der Position 158 entweder Valin (Val) oder Methionin (Met) als Aminosäure enthält (De Mille, et al., 2002). Dies hat Folgen für den Dopaminstoffwechsel im präfrontalen Kortex. Durch die erhöhte Enzymaktivität des Val-Allels steigt der Dopaminstoffwechsel dort an, was letztlich zu einem reduzierten Dopamingehalt im synaptischen Spalt und damit zu reduzierten kognitiven Leistungen vor allem des Arbeitsgedächtnisses der Val-Allel-Träger führt (Chen, et al., 2004).

Auch für den Neurotransmitter Glutamat konnte eine Verbindung mit verschiedenen neurodegenerativen Störungen nachgewiesen werden (Durand, Pampillo, Caruso, & Lasaga, 2008). Im zentralen Nervensystem ist Glutamat einer der bedeutendsten exzitatorischen Neurotransmitter und zuständig für verschiedene physiologische Vorgänge, wie das Gedächtnis, verschiedene Lernprozesse und die synaptische Plastizität. Auch in verschiedene neuroendokrine Regulationen ist es involviert. Die Wirkung von Glutamat entfaltet sich durch die Bindung an verschiedene Rezeptoren. Das Gen für einen dieser Rezeptoren, dem GRM-3-Rezeptor, liegt auf Chromosom 7q21.1-2. In den beteiligten SNP hCV112456818 kann entweder die Base Adenosin oder Guanin eingebaut werden. Bei denjenigen Probanden, bei denen in beiden Allelen Adenosin vorlag, konnte im präfrontalen Kortex eine reduzierte Glutamat Neurotransmission und sowohl präfrontal als auch im Hippocampus eine verminderte Funktion nachgewiesen werden. Diese Probanden schnitten in diversen neuropsychologischen Testverfahren schlechter ab (Egan, et al., 2004; Marenco, et al., 2006).

2.2.3.4 Genomweite Assoziationsstudien

Ziel genomweiter Assoziationsstudien (GWAS – „*Genome-wide association study*“) ist es, hypothesenfrei all jene Allele zu identifizieren, welche mit bestimmten kognitiven Fähigkeiten in Verbindung stehen. Dabei werden große Probandenpopulationen mit bis zu mehreren zehntausend Testpersonen genotypisiert, mehrere hunderttausend SNPs pro Person genotypisiert und bezüglich der kognitiven Leistungen hinterfragt. Mit dieser Methode wurden bereits mehrere Gene beziehungsweise SNPs identifiziert, die Auswirkungen auf die Intelligenz haben. Ein Beispiel für ein solches Gen wäre zum Beispiel das FBNP1L (*Formin-binding protein 1-like*), welches als das am stärksten mit der Intelligenz bei Erwachsenen und

Kindern assoziierte Gen gilt (Benyamin, et al., 2013). In einer genomweiten Assoziationsstudie über kindliche Intelligenz (Alter 6-18 Jahre) an 17.989 Individuen konnte kein einzelner SNP mit genomweiter Signifikanz detektiert werden, es wurde jedoch gezeigt, dass die kumulierten Effekte verbreiteter SNPs 22-46% der phänotypischen Variationen der kindlichen Intelligenz erklären. FBNP1L war dabei signifikant mit der kindlichen Intelligenz assoziiert ($P=0,003$) (ResearchGate, 2013).

2017 wurde eine GWAS veröffentlicht, bei der vor allem der SNP rs76114856 des CENPO-Gens (*Centromere Protein O*) und RP4-665J23.1, ein Teil eines nicht-codierenden RNA-Abschnitts (lincRNA) mit unbekannter Funktion, mit Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten in Verbindung gebracht wurden (Trampush et al., 2017).

In einer weiteren genomweiten Assoziationsstudie wurden elf kognitive Phänotypen der *Cambridge neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) auf ihren Zusammenhang mit genetischen Variationen überprüft. Die dabei überprüften Phänotypen waren unter anderem: *pattern recognition memory*, *verbal recall*, *intra-extradimensional set shifting*, *spatial recognition memory*, *principal component axis 1*, *rapid visual processing*, *spatial span*, *spatial working memory between errors*, *cognitive performance*, *cognitive performance* und *spatial working memory strategy*. Diese Phänotypen wurden auf ihre Vererbbarkeit getestet, indem die Korrelation bei 100 monozygoten und 100 dizygoten Zwillingspaaren verglichen wurde. Der Zusammenhang der kognitiven Phänotypen mit Genvariationen wurde an 750 Personen überprüft. In dieser Studie wurde keine genomweite signifikante Assoziation zwischen kognitiven Fähigkeiten und verschiedenen SNPs gefunden. Auch bei Polymorphismen, die in früheren Studien mit kognitiven Fähigkeiten assoziiert wurden, konnten keine der Ergebnisse, die auf eine Assoziation hinweisen würden, repliziert werden. Bei Varianten von zehn Genen konnten schwache Zusammenhänge mit niedrigen P-Werten nachgewiesen werden. Für das AHI-1-Gen konnte in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass übliche genetische Variationen die Kognition in gesunden Probanden nicht stark beeinflussen (Goldstein, 2011). In einer genomweiten Assoziationsstudie an 78.308 Individuen, welche im Frühjahr 2017 veröffentlicht wurde, konnte eine Reihe von Genen identifiziert werden, welche eine Assoziation zur Intelligenz aufweisen. Insgesamt wurden bei dieser Studie 52 Gene mit 336 SNPs identifiziert, wovon bereits 12 Gene bekannt waren. Das am stärksten mit Intelligenz assoziierte Gen war in dieser Studie das CSE1L-Gen (*chromosome segregation 1-like*), der signifikanteste SNP lag im FOXO3-Gen (*forkhead box O 3*). Beide Gene werden

mit Apoptose in Verbindung gebracht. Auch in dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem AHI1-Gen und Intelligenz nachgewiesen werden (Ferrari, 2017; Sniekers, 2017). Diesen Ergebnissen stehen zunehmende Hinweise darauf gegenüber, dass Variationen des AHI1-Gens eine Rolle bei der Entstehung und Ausprägung von Erkrankungen spielen, die mit einer verminderten Kognition einhergehen (Goldstein, 2011; Butcher et al., 2008; Docherty et al., 2010; Davies et al., 2011; Franic et al., 2015). Da der Einfluss einzelner genetischer Variationen auf die Kognition gering ist und für diese, wie zum Beispiel für das AHI1-Gen, in GWAS bislang keine genomweite Assoziation identifiziert werden konnte, können Erkrankungen, welche mit Veränderungen der Kognition einhergehen, als Ausgangspunkt für die Identifizierung von Kandidatengen verwendet werden. Für das AHI1-Gen ist eine solche Erkrankung zum Beispiel das Joubert-Syndrom.

2.2.4 Das Joubert-Syndrom

Das Joubert-Syndrom ist auch unter den Synonymen Joubert-Bolthausen-Syndrom, Vermis-Agenesie und Cerebello-Parenchymale Störung IV bekannt. Dabei handelt es sich um eine durch Genmutationen ausgelöste, autosomal-rezessiv vererbte Entwicklungsstörung des ZNS beim Menschen. Es ist noch nicht sicher, ob es sich bei diesem Syndrom um eine einzelne Erkrankung handelt oder ob die Symptome verschiedener Erkrankungen zur Geltung kommen. Versuche, die molekulare Ursache dieser Krankheit zu eruieren, wurden durch die klinische und genetische Heterogenität und die ausgeprägten Überschneidungen der Symptome mit anderen Syndromen erschwert. In den letzten Jahren wurden große Fortschritte erzielt. Während für Erkrankungen wie die Schizophrenie, bei der genetische Einflüsse zu circa 64% zum Auftreten der Erkrankung führen, das Ausmaß der genetischen Einflüsse schon relativ gut erforscht wurde, gilt das Gleiche nicht für das Joubert-Syndrom (Lichtenstein, et al., 2009). Fest steht, dass mehrere Genloci an der Entstehung beteiligt sein müssen. Es werden 23 verschiedene Typen des Joubert-Syndroms unterschieden. Alle gehen mit unterschiedlichen Genmutationen einher, die mit der Entstehung unterschiedlicher Ausprägungen dieses Syndroms im Zusammenhang zu stehen scheinen. Bisher wurden folgende Gene für das Joubert-Syndrom identifiziert: AHI1, 6q23; NPHP1, 2q13; CEP290, 12q21; TMEM67, 8q22; RPGRIP1L, 16q12; ARL13B, 3p12.3-q12.3; CC2D2A, 4p15; JBTS1, 9q34 und CORS2/JBTS2, 11p12-q13 (Espinosa & Palau, 2016). Die Mutation des AHI1-Gens (*Abelson Helper Integration Site 1*) wird mit dem Typ 3, die des NPHP1-Gens (nephrocystin 1) mit dem Typ 4, und die des TMEM67-Gens (*transmembrane protein 67*) mit dem Typ 6 des Joubert-Syndroms assoziiert (Klein et al., 2016). Diese Gene codieren Proteine, deren Rollen bei der Entwicklung des Gehirns jedoch noch unklar sind. Seit der

Erstbeschreibung dieses Syndroms 1969 durch Marie Joubert sind über 100 Fälle dokumentiert worden. Die Häufigkeit dieses Syndroms wird mit 1-9:100.000 angenommen. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen (Joubert et al., 1969; Espinos & Palau, 2016). Neuroradiologisch ist diese Erkrankung durch eine Hypoplasie oder Aplasie des cerebellären Vermis, der üblicherweise die beiden Kleinhirnhälften miteinander verbindet, gekennzeichnet. Auch in der Medulla oblongata finden sich Strukturveränderungen. Hinzu kommt, dass der Pedunculus cerebellaris superior, ein Teil des Kleinhirnstiels, welcher das Kleinhirn und das Rückenmark mit dem Mesencephalon, dem Pons, dem Thalamus, dem Nucleus ruber und der Medulla oblongata verbindet, verdickt und anders im Gesamtgefüge orientiert ist. Auch die Fossa interpeduncularis ist übermäßig groß, was diesen Teil des Gehirns in transaxialen Schnittbildern im MRT wie einen Backenzahn aussehen lässt (*molar tooth sign*) (Maria, et al., 1997). Aufgrund der Veränderungen im ZNS lassen sich Rückschlüsse auf eventuelle Störungen bei der Entwicklung ziehen. Wird der fehlende oder unterentwickelte Kleinhirnwurm und eine verminderte Anzahl von granulären Neuronen in Betracht gezogen, könnte dies auf eine Proliferationsstörung hinweisen. Das verstreute Auftreten von Purkinje-ähnlichen Zellen lässt eine Migrationsstörung der Zellen vermuten (Joubert et al., 1969). Sowohl im Pedunculus cerebellaris superior als auch in den spinalen Pyramiden fallen fehlende Nervenbahnkreuzungen auf. Dies könnte auf eine defekte Führung der Axone der Nerven hindeuten. Die Neuronen in Patienten mit Joubert-Syndrom sind anders verbunden als bei Kontrollprobanden (Parisi, et al., 2004). Die aktuelle Datenlage über das Joubert-Syndrom, andere, ähnliche Erkrankungen und deren genetische Ursachen lassen eine überraschende Rolle von Zilien bei der Entwicklung des Gehirns vermuten. Was diese Theorie unterstützt ist, dass in vielen Arten von Zellen des ZNS, inklusive in Purkinjezellen und granulären Zellen des Kleinhirns, Zilien gefunden wurden. Auch im Rückenmark wurden Zilien entdeckt. Die Funktion dieser Zilien im Gehirn ist Gegenstand aktueller Forschung (Praetorius & Spring, 2001; Praetorius, Frokiaer, Nielsen, & Spring, 2003; Waters, 2011).

Die auftretenden Symptome sind von Typ zu Typ unterschiedlich. Während zum Beispiel beim Joubert-Syndrom Typ 3 circa 80% der betroffenen Patienten an einer Retinopathie leiden, weisen nur 15% davon die klassischen Zeichen des Joubert-Syndroms wie zum Beispiel eine cerebelläre Ataxie, Nierenzysten, eine neonatale muskuläre Hypotonie oder eine Protrusion der Zunge auf (Valente et al., 2008). Bei Kindern mit Joubert-Syndrom Typ 4 war keine Netzhautdystrophie nachweisbar. Dafür wiesen einige der Kinder eine Beteiligung der Niere in Form einer Nephronophthise auf. Einige waren mental retardiert, andere wiesen eine normale Intelligenz auf (Tory, et al., 2007). Bei Patienten mit Joubert-Syndrom Typ 6, also

mit einer Mutation im TMEM67-Gen, tritt neben den klassischen Symptomen des Joubert-Syndroms zusätzlich eine kongenitale Leberfibrose auf. Auch chorioretinale Kolobome und Nephronophthise werden manchmal in diesem Zusammenhang beschrieben (Dallapiccola & Valente, 2011). Die interfamiliäre Variabilität der Symptome ist dabei stark ausgeprägt. Die Lebenserwartung von Kindern mit Joubert-Syndrom ist extrem unterschiedlich. Viele Kinder überleben die ersten Jahre nicht, während andere eine gute Prognose haben. Die Diagnose des Joubert-Syndroms ist bereits pränatal möglich. Pränatal kann im Ultraschall auch nach der 18. Schwangerschaftswoche noch ein offener Vermis cerebelli nachgewiesen werden. Dies gilt als Softmarker für das Joubert-Syndrom. Mittels Magnetresonanztomographie oder Sonographie kann der fehlende oder stark hypoplastische Vermis cerebelli nachgewiesen werden (Witkowski, Prokop, Ullrich, & Thiel, 2003).

2.2.5 AHI1 – Abelson Helper Integration Site 1

Bei Erkrankungen wie dem Joubert-Syndrom fallen unter anderem die kognitiven Defizite der Patienten auf. Da auch Veränderungen des AHI1-Gens für die Entstehung des Joubert-Syndroms verantwortlich gemacht werden, ist es naheliegend den Einfluss des AHI1-Gens auf die Kognition zu untersuchen (Porcelli, et al., 2015).

Mittels Linkage-Studie fielen Mutationen des AHI1-Gens beim Joubert-Syndrom Typ 3 auf (Ferland, et al., 2004). So konnte das AHI1-Gen auf Chromosom 6q23.2-6q23.3 lokalisiert werden. Es besteht aus 214,2 kb und beinhaltet mindestens 35 Exons. Die proteinkodierende Sequenz beginnt im Exon 4. Drei Spleißvarianten des humanen AHI1 wurden so identifiziert (Jiang, Hanna, Kaouass, Girard, & Jolicoeur, 2002; Rujescu et al., 2016). Das AHI1-Protein, auch Jouberein genannt, ist in seiner vollen Länge aus mindestens 1196 Aminosäuren aufgebaut und hat eine Masse von 137115 Da. Dieses Protein beinhaltet sieben WD40-Wiederholungen, eine SH3-Domäne, eine SH3-bindende Domäne und in den N-terminalen 140 Aminosäuren eine *coiled-coil*-Domäne (Ferland, et al., 2004). Bei einer der humanen AHI1-Spleißvarianten fehlt die SH3-Domäne im Protein (UniProt, 2018).

Die mRNA dieses Gens kann vor allem in primitiven hämatopoetischen Zellen, im Gehirn und in der Niere nachgewiesen werden. Im Gehirn findet es sich in Neuronen des Cerebellums und bei Axonen des corticospinalen Trakts (Ferland, et al., 2004).

2.2.5.1 Funktionen von AHI1

SH3-Domänen und WD40-Wiederholungen sind dafür bekannt, Protein-Protein-Interaktionen zu vermitteln. SH3-Domänen können Prolin-haltige Proteindomänen binden. Welche Funktion die SH3-Domäne im AHI1-Protein genau hat, ist jedoch noch ungeklärt. Die zweite auffällige Domäne des AHI1-Proteins sind die WD40-Wiederholungen. Proteine, die eine solche Domäne aufweisen, sind fähig zur Interaktion mit anderen Proteinen und werden mit diversen Aspekten des Zellmetabolismus assoziiert. Dazu gehören die Signaltransduktion, die Regulierung des Aufbaus des Zytoskeletts, die Regulierung des Zellzyklus, die RNA-Prozessierung, der programmierte Zelltod und die Genregulationen. Die SH3-bindende Domäne kann die Interaktion von AHI1 mit anderen SH3-Domänen enthaltenden Proteinen vermitteln. Auch die eigene SH3-Domäne kann intramolekular daran gebunden werden. Aufgrund dieser Eigenschaften des Proteins kann angenommen werden, dass AHI1 eine Rolle in der Signaltransduktion spielt. Aufgrund der Fähigkeit zur Protein-Protein-Interaktion ist es eine Andockstelle für Proteine oder andere Signalproteine und ist in der Lage, deren Interaktion zu vermitteln (Neer, Schmidt, Nambudripad, & Smith, 1994).

Beim Menschen spielt AHI1 eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Gehirns (Lotan, et al., 2013), vor allem des Kortex und des Cerebellums (Rivero, et al., 2010). Bei Mutationen im AHI1-Gen kommt es unter anderem zur Erkrankung am Joubert-Syndrom, einer rezessiv vererbten Störung der Hirnentwicklung (Dixon-Salazar, et al., 2004). Mithilfe von Immunopräzipitationsanalysen wurde entdeckt, dass sich Ahi1 in Mäusehirnen eng an Hap1 (*huntingtin associated protein1*) band. Wurde das eine Protein reduziert, verminderte sich auch die Menge des anderen. Umgekehrt führte die Überexpression des einen Proteins zu einem erhöhten endogenen Spiegel des anderen, was darauf schließen lassen könnte, dass sich Ahi1 und Hap1 gegenseitig stabilisieren (Sheng, et al., 2008). HAP1 ist im Menschen ein Transkriptionsfaktor, welcher an spezifische DNA-Abschnitte proximal des RNA-Polymerase II-Promotors bindet und so an der Regulation der Transkription als Antwort auf Hypoxie beteiligt ist. HAP1 findet sich sowohl im Nukleus als auch in Mitochondrien (Pfeifer, Kim, Kogan, & Guarente, 1989). In Ahi1-Knockoutmäusen konnte gezeigt werden, dass der Verlust von Ahi1 zu einem generell reduzierten Hap1-Gehalt, vor allem auch in Teilen des Hypothalamus, führte (Tuz, et al., 2013). Wurde entweder Hap1 oder Ahi1 reduziert, reduzierte sich auch der Spiegel an TrkB (*Tropomyosin receptor kinase B*) (Xu, et al., 2010). Daraus schlossen die Wissenschaftler, dass Hap1 und Ahi1 das Level und die Signaltransduktion von TrkB in Neuronen aufrechterhalten (Sheng, et al., 2008). Der neurotrophe Tyrosinkinase-Rezeptor (TrkB) spielt zusammen mit seinem endogenen

Liganden, dem *Brain-Derived Neurotrophic factor* (BDNF), bei der Förderung von Differenzierung und Proliferation der Zellen des Nervensystems eine wichtige Rolle. Außerdem kann TrkB den programmierten Zelltod von menschlichen Zellen, die den Zell-Matrix-Kontakt verloren haben, aussetzen. Eine Überexpression von TrkB kann so zu metastasierenden Tumorzellen führen (Kohn & Lance, 2004). Hinzu kommt, dass BDNF ein Survivalfaktor für parvalbumin-positive Interneurone ist. Speziell diese Neurone scheinen bei der Schizophrenie, einer chronischen psychiatrischen Erkrankung, welche mit kognitiven Defiziten einhergeht, verändert zu sein (Serretti, et al., 2015; Kircher & Gauggel, 2007). Im Rahmen dieser Erkrankung kommt es vor allem zu Aufmerksamkeitsdefiziten, Beeinträchtigungen des abstrakten Denkens und zu einem Defizit im Kurz- und Langzeitgedächtnis (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Es wird davon ausgegangen, dass Veränderungen des BDNF oder der Signaltransduktion mit BDNF bei der Pathophysiologie der Erkrankung eine maßgebliche Rolle spielen (Serretti, et al., 2015; NCBI, 2013).

Neben HAP1 interagiert AHI1 auch noch mit der SH3-Domäne von NPHP1. Vermutlich ist es als Teil von multifunktionalen Komplexen, die in Aktin- und Mikrotubuli-haltigen Strukturen enthalten sind, an der Regulation der Zellteilung und auch von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Adhäsionen beteiligt. Mutationen in diesem Gen führen zu Nephronophthisis Typ 1, zum Senior-Loken-Syndrom Typ 1 und zum Joubert-Syndrom Typ 4. Inzwischen wurde bei Mäusen auch das Ahi1-Protein in diversen Zell-Zell Verbindungen nachgewiesen (Tuz, et al., 2013).

AHI1 ist Teil eines Proteinkomplexes im Basalkörperchen, einer ringähnlichen Struktur, deren Wirkung sich in der Transitionszone an der Basis von Zilien entfaltet. Dieser Proteinkomplex dient als Barriere, um die Diffusion von Proteinen zwischen Plasma und Zilienmembranen zu beschränken (Chih, et al., 2012). Durch die Interaktion mit RAB8A (*Ras-associated protein RAB8A*), einer kleinen GTPase, die für polarisiertes „*membrane trafficking*“ notwendig ist, reguliert AHI1 die Bildung des primären nicht-motilen Ziliums. In Mäusen fand sich das Ahi1-Protein in nur einer Zentriole, der „*mother centriole*“, welche zum Basalkörperchen des primären Ziliums wird. In den Nagetieren führte der RNA-knockdown der Ahi1-Expression zur Behinderung der Ziliogenese. Rab8A wurde destabilisiert und fügte sich nicht richtig in das Basalkörperchen ein. In Ahi1-Knockdown-Zellen war der Transport von endozellulären Vesikeln von der Plasmamembran zum Golgiapparat und wieder zurück zur Plasmamembran gestört. Daraus wurde geschlossen, dass Ahi1 die Verteilung und Funktion

von Rab8A und damit die Zilienbildung und den Transport von Vesikeln reguliert (Hsiao, Tong, Westfall, Ault, Page-McCaw, & Ferland, 2009).

In Ahi-Knockout-Mäusen kam es zusätzlich zu einer Verminderung von Serotonin und Dopamin im Gehirn, Glutamat- und GABA-Spiegel waren hingegen nicht verändert (Liyan, et al., 2014).

2.2.5.2 Zusammenhänge zwischen Varianten des AHI1-Gens und dem Joubert-Syndrom

Bei der Beurteilung der AHI1-Proteinveränderungen in der Evolution des Menschen konnten viele Veränderungen nachgewiesen werden, welche eine evolutionäre Selektion vermuten lassen. Es wird angenommen, dass die Veränderungen des AHI1-Gens für die Evolution der menschlichen motorischen Fähigkeiten wichtig waren (Ferland, et al., 2004).

Bei betroffenen Mitgliedern aus drei blutsverwandten Familien, in denen das Joubert-Syndrom auftritt, konnten eine missense- und zwei frameshift-Mutationen im AHI1-Gen identifiziert werden. Das AHI1-Protein wurde Jouberin genannt. Das Gen wird stark in embryonischen Gehirnen exprimiert und es wird vermutet, dass AHI1 sowohl für die Entwicklung des Kortex als auch für die des Kleinhirns beim Menschen nötig ist. Bei Patienten mit Joubert-Syndrom plus Nephronophthisis wird der Phänotyp durch eine Mutation der NPHP1-Gens mitverursacht. Es wird vermutet, dass bei einigen Formen des Joubert-Syndroms eine Kombination aus Veränderungen des AHI1- und des NPHP1-Gens beteiligt ist (Dixon-Salazar, et al., 2004).

Unter Verwendung von Gensequenzierung und einer Haplotypanalyse wurden 117 Patienten mit Joubert-Syndrom auf Mutationen im AHI1-Gen gescreent. Dabei wurden 15 neue und 5 bekannte Mutationen in 19 Familien, wovon 14 blutsverwandt waren, identifiziert. Zu diesen Mutationen zählten *Nonsense*-, *Missense*-, Spleißstellen- und Insertions-Mutationen. Einige davon ballten sich in den WD40-Domänen (Parisi, et al., 2004).

In einer weiteren Studie wurden bei 11 Patienten aus 10 Familien mit Joubert-Syndrom 15 verschiedene Mutationen des AHI1-Gens identifiziert. Diese 11 Patienten machten 7,3 % der 137 Patienten mit dem „*molar tooth sign*“ und Joubert-Syndrom assoziierten Fehlfunktionen aus. Bei einer weiteren Probandengruppe mit Retinopathie und Joubert-Syndrom wurde eine AHI1-Mutationsfrequenz von 21,7 % nachgewiesen. AHI1-Mutationen konnten jedoch nicht mit Nieren- und Leberveränderungen in Verbindung gebracht werden. Retinale Veränderungen reichten von der Retinopathia pigmentosa bis zur Blindheit. Es fanden sich zwei Spleißstellen-Mutationen, eine *Missense*- und zwölf trunkierende Mutationen, von denen

elf vermutlich die gesamte SH3-Domäne und die WD40-Domäne ganz oder teilweise zerstört (Valente, et al., 2006). Bei Versuchen mit Zebrafischen wurde bestimmt, dass die C-terminale SH3-Domäne des Ahi1-Proteins nicht für eine normale Entwicklung benötigt wird (Elsayed, et al., 2015).

Es konnte außerdem bestätigt werden, dass sich der AHI1-Genort in einer Gruppe von bekannten Kandidatengenloci befindet, welche mit einer Prädisposition für Schizophrenie in Verbindung stehen. Diese Studien belegten nochmals eine signifikante Überrepräsentation aller getesteten Allele bei Patienten mit Schizophrenie. Es wurde festgestellt, dass die 6q23-Region zwei weitere Gene (C6orf217 und PDE7B) enthält, welche an der genetischen Verursachung von Schizophrenie beteiligt sein könnten (Ingason, et al., 2010).

In einem Tierversuch mit Ahi1-Knockoutmäusen konnte ein hypoplastisches Cerebellum mit einem unterentwickeltem Vermis und leicht defekten Faltungsstrukturen nachgewiesen werden. Diese Veränderung treten in ähnlicher Weise auch bei Patienten mit Joubert-Syndrom auf. Embryos der Mutantenmäuse zeigten einen Defekt in der Mittellinienfusion, was zu einer Expansion des Dachs des Rhombenzephalons führte. Bei Mäusen des Wildtyps befand sich das Ahi1-Protein im Basalkörperchen der granulären Kleinhirnneurone. Diese Neurone wiesen auch bei den Knockoutmäusen eine normale Anzahl und Morphologie bei den Zilien auf, was darauf schließen lässt, dass Ahi1 nicht für die Bildung der Zilien nötig ist, sondern vielmehr Funktionen in der zilienvermittelten Signaltransduktion erfüllt. Dem entsprechend wurde eine reduzierte Wnt-Aktivität (*W* – *Drosophila wingless gene*; *INT* – *murine homologue mouse mammary tumor virus integration site 1 gene*) mit einer reduzierten Zellproliferation in den Knockoutmäusen gefunden. Die Therapie mit Lithium, einem Wnt-Agonist, konnte die Zellproliferation etwas steigern (Lancaster, et al., 2011).

2.2.6 Allelische Varianten

Bei am Joubert-3-Syndrom erkrankten Familienmitgliedern von drei saudi-arabischen Familien wurden durch ein genomweites Screening und eine Kopplungsstudie drei verschiedene Mutationen mit verschiedenen Auswirkungen nachgewiesen. Einmal kam es zu einer *Nonsense*-Mutation, bei welcher homozygot im AHI1-Gen im SNP rs121434348 an Position 1051 die Base Cytosin zu Thymin verändert wurde. Hierbei kam es statt dem Einbau von Arginin zum Abbruch der Proteinbildung. An Position 1303 im SNP rs121434349 des AHI1-Gens kam es homozygot zum Austausch von Cytosin zu Thymin. Auch diese Veränderung führte zum Abbruch statt zum Einbau von Arginin. Als dritte Veränderung wurde bei dieser Studie eine Veränderung im Exon 7 des AHI1-Gens gefunden. Hier kam es

an Position 1328 des SNPs rs121434350 zu einem Einbau der Base Adenin statt Thymin, wodurch im Protein an Position 443 anstatt der Aminosäure Valin Aspartat eingebaut wurde. Dies veränderte das vorher hydrophobe Protein zu einem geladenen, polaren Protein (Ferland, et al., 2004). Diese Veränderung des Proteins führte bei Zellen von Mäusenieren dazu, dass das Ahi1-Protein instabil wurde und nicht in Zell-Zell-Verbindungen oder im Basalkörperchen des Kinetosoms einbaut wurde. Auch die Verbindung mit Nphp1 und Hap1 wurde dadurch gestört (Tuz, et al., 2013). Bei dem Ergebnis dieser Studie war bemerkenswert, dass drei verschiedene homozygote Mutationen im AHI1-Gen dieser drei Familien, die in der gleichen geographischen Region leben, entdeckt wurden (Ferland, et al., 2004).

Bei der Untersuchung zweier am Joubert-Syndrom erkrankter Geschwister einer ägyptischen Familie wurden zwei homozygote Mutationen gefunden. Bei einer Mutation im SNP rs387906269 des AHI1-Gens, kam es im Exon 25 zur Deletion von zwei Basen (3263delGG). Dies führte zu einer Leserasterverschiebung und zu einem vorzeitigen Abbruch des Proteins in der SH3-Domäne (Trp1088LeufsTer16). Die zweite entdeckte homozygote Mutation führte im Exon 17 des AHI1-Gens (SNP rs794727174) an Position 761 in der vierten WD-Wiederholungsdomäne zum Einbau von Leucin statt Serin. Beide Geschwister litten an Hypotonie, mentaler Retardierung, okulomotorischer Apraxie und an Retinitis pigmentosa. Bei Untersuchungen an Zebrafischen konnte gezeigt werden, dass Veränderungen an der C-terminalen SH3-Domäne keine Veränderungen herbeiführten. Bei Knockout-Fischen, bei denen die N-terminale Domäne verändert wurde, trat jedoch eine Ziliopathie auf. Deshalb wird heute davon ausgegangen, dass die S761L-Mutation zum Ausbruch der Krankheit führt (Valente, et al., 2006; Elsayed, et al., 2015).

Bei einem Patienten, der am Joubert-Syndrom-3 und zusätzlich noch an Retinitis pigmentosa litt, konnte im SNP rs267606641 des AHI1-Gens (Exon 13) eine C1765T-Mutation gefunden werden, welche statt zum Einbau von Arginin zum vorzeitigen Abbruch des Proteins führte. Bei einem weiteren Patienten mit den gleichen Symptomen wurde im SNP rs121434351 des AHI1-Gens (Exon 16) ein Basenaustausch an Position 2168 gefunden. Hier wurde Guanin gegen Adenin ausgetauscht, was im Protein an Position 723 zum Austausch von Arginin gegen Glutamin führte (Valente, et al., 2006).

Bei zwei pakistanischen Brüdern mit dem Joubert-Syndrom-3 konnte eine homozygote Insertion einer Base (2369T) im Exon 16 des AHI1-Gens (SNP rs387906270) gefunden werden, welche zu einem „frameshift“ und vorzeitigem Abbruch des Proteins führte. Beide

Jungen litten an cerebellärer Ataxie, Entwicklungsverzögerungen, Nystagmus und okulomotorischer Apraxie. Einer der beiden entwickelte mit 16 Jahren ein terminales Nierenversagen aufgrund einer Nephronophthisis (Utsch, et al., 2006).

Im SNP rs201391050 konnte ein homozygoter Einbau von Adenin statt Guanin gefunden werden, welcher an Position 329 des Proteins statt zum Einbau von Arginin zum vorzeitigen Abbruch führte. Diese Mutation wurde in einer Familie entdeckt, in der drei von fünf Kindern am Joubert-Syndrom-3 litten. Deren Symptome waren eine mittlere mentale Retardierung, eine Form von Autismus, Ataxie und eine cerebelläre Atrophie. In einer weiteren Familie, in der vier von acht Kindern von Eltern, die Cousin und Cousine ersten Grades waren, am Joubert-Syndrom erkrankten, konnte im SNP rs387907003 ein homozygoter Einbau von Thymin statt Cytosin gefunden werden. Dies führt im AHI1-Protein an Position 495 zum Einbau von Histidin statt Arginin. Diese Kinder litten an einer starken mentalen Retardierung und einer cerebellären Hypoplasie (Najmabadi, et al., 2011).

Bei der am Joubert-Syndrom-3 erkrankten Tochter von Eltern aus dem Mittleren Osten, welche ebenfalls Cousin und Cousine ersten Grades waren, konnte an Position 1052 ein homozygoter Austausch von Basen gefunden werden. Hier wurde statt Guanin Thymin eingebaut. Im AHI1-Protein führte dies zum Einbau von Leucin statt Arginin in der Region zwischen der *coiled-coil*-Domäne und den WD40-Wiederholungen. Das Mädchen litt an einer Entwicklungsverzögerung, Ataxie, Epilepsie und an für das Joubert-Syndrom klassischen Veränderungen des Gehirns. Bei Mäusen mit dieser Veränderung fand sich kein AHI1-Protein in Zell-Zell-Verbindungen und im Basalkörperchen der Zilien. Die Mutation führte bei Mäusen zu einer geringen aber signifikanten Reduktion an Zilien (Tuz, et al., 2013).

Dass verschiedene Varianten des AHI1-Gens an der Entstehung und unterschiedlichen Ausprägung des Joubert-Syndroms beteiligt sind, welches mit einer verminderten kognitiven Fähigkeit einher geht, legt nahe, dieses Gen in Hinblick auf einen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten zu untersuchen (Lotan, et al., 2013; Rivero, et al., 2010).

3 Fragestellung

Durch die Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte wurde aufgezeigt, dass die Intelligenz eines Individuums zu großen Teilen durch seine genetische Veranlagung geprägt wird. In einigen dieser Studien wurde der Einfluss der Gene auf die Intelligenz auf zwischen 60-80% geschätzt (Plomin & Petrill, 1997; Bouchard, 1998). Dabei steht die Erforschung von Intelligenz und kognitiven Fähigkeiten sowie den Faktoren, welche diese beeinflussen, noch am Anfang und weitere Untersuchungen werden nötig sein, um mehr Erkenntnisse zu gewinnen. Eine gute Möglichkeit um dieses Forschungsziel zu erreichen, sind Assoziations- und Kopplungsstudien. Diese bieten auf molekularbiologischer Ebene die Möglichkeit, Zusammenhänge zwischen Genen, Genvarianten und der Intelligenz zu erkunden.

Variationen des AHI1-Gens und damit der Struktur des Joubelin-Proteins sind mit einer Vielzahl von Erkrankungen, auch neurodegenerativer Art, verbunden. Durch die Assoziation des AHI1-Gens mit dem Joubert-Syndrom konnte nachgewiesen werden, dass das AHI1-Gen Einfluss auf die kognitive Entwicklung eines Menschen nimmt. Des Weiteren wurde aufgrund der Lokalisation ein Zusammenhang zwischen dem AHI1-Gen und der Schizophrenie gefunden. Durch Erforschung der Interaktion des AHI1-Gens mit weiteren Proteinen ist das Erkennen weiterer Zusammenhänge denkbar.

In dieser Dissertation soll der Zusammenhang zwischen verschiedenen Polymorphismen des AHI1-Gens und den kognitiven Fähigkeiten von 1473 Probanden überprüft werden. Dazu wurden 1299 Testpersonen aus der gesunden, deutschen Bevölkerung im Raum München und 174 an Schizophrenie erkrankte Personen ausgewählt und der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, Revision von 1991 (HAWIE-R), mit ihnen durchgeführt. Mithilfe von genetischen Analysen wurden ihre Allel- und Genotypen erfasst. Die SNPs rs11154801, rs2757643, rs4896142, rs6908428, rs6918097, rs7750586 und rs9321501 des AHI1-Gens wurden genotypisiert und ihr Zusammenhang mit den Ergebnissen der Probanden im HAWIE-R untersucht.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Die von der Ethikkommission genehmigte Studie zur Erforschung der Assoziation von Genen, Intelligenz und Kognition wurde in der Sektion für molekulare und klinische Neurobiologie in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München durchgeführt.

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollprobanden erfolgte randomisiert durch eine zufällige Auswahl aus dem Zentralregister der Allgemeinbevölkerung Münchens. Für die Auswahl der Patientengruppe wurden Patienten der ambulanten Abteilungen der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und deren Partnerkliniken angeschrieben. Die potenziellen Studienteilnehmer wurden mittels geeigneter psychologischer Testverfahren bezüglich bestimmter, vorher festgelegter, Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Anhand dieser Ergebnisse wurden die Personen für ein geeignetes Probandenkollektiv ausgewählt. Alle Teilnehmer wurden über das Ziel, die Art, Risiken und den Umfang der Studie aufgeklärt und die anonymisierte Verwendung der erhobenen Daten, Testergebnisse und gewonnenen Blutproben wurde ihnen zugesichert. Die Probanden wurden nur zur Studie zugelassen, wenn sie freiwillig daran teilnahmen und dies mittels einer unterschriebenen Einverständniserklärung bestätigten. Insgesamt konnten so 1299 gesunde Probanden aus dem Raum München und 174 an verschiedenen Formen der Schizophrenie erkrankte Personen in die Assoziationsstudie eingeschlossen werden.

Innerhalb des AHI-I Genes wurden die SNPs rs11154801, rs2757643, rs4896142, rs6908428, rs6918097, rs7750586 und rs9321501 genotypisiert. Für die Prüfung einer Assoziation zwischen den unterschiedlichen Genotypen zur Kognition wurde der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, Revision 1991 (HAWIE-R) verwendet. Schließlich wurde eine Haplotypenanalyse durchgeführt.

4.2 Studienteilnehmer

In die Untersuchung gingen Ergebnisse von insgesamt 1473 Studienteilnehmern ein. Die Stichprobe bestand aus zwei Gruppen, welche im Rahmen der Assoziationsstudie gemeinsam betrachtet wurden. 1299 Personen waren neurologisch und psychiatrisch unauffällige Kontrollprobanden, 174 Personen waren Patienten mit Schizophrenie.

4.2.1 Kontrollgruppe

Für die Auswahl der 19 bis 79-jährigen gesunden Kontrollprobanden wurde ein Pool von Adressen durch das Einwohnermeldeamt in München zur Verfügung gestellt. Aus diesem Pool wurden die Personen zufällig ausgewählt und angeschrieben. Neben dem Alter war vor allem auch eine deutsche Herkunft (Eltern und Großeltern der Person mussten in Deutschland geboren sein) ein wichtiges Auswahlkriterium. Die Probanden durften nicht miteinander oder mit den Untersuchern verwandt sein. Es wurden ausschließlich Personen aufgenommen, bei denen weder bei ihnen, noch bei leiblichen Familienangehörigen psychiatrische, psychische oder neurologische Erkrankungen vorlagen. Auch vorausgegangene Infektionserkrankungen mit neurologischer oder psychiatrischer Beteiligung oder schwere internistische Erkrankungen waren ein Ausschlusskriterium. Patienten mit Schizophrenie leiden im Rahmen ihrer Erkrankung unter kognitiven Einschränkungen, was bei kognitiven Leistungstests zu verminderten Ergebnissen führen kann (Keefe & Harvey, 2012; Irani et al., 2011). Auch eine Erkrankung wie eine Major Depression kann zu Einschränkungen im Arbeitsgedächtnis, der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitung führen (Foland-Ross et al., 2012; Kircansk et al., 2012). Verschiedene Arten von Substanzabhängigkeit oder –missbrauch können zu einer Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen (Gould, 2010; Hayes et al., 2012). Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien bietet Tabelle 4-1.

4.2.1.1 Auswahlverfahren

Um die Auswahl geeigneter Kontrollprobanden zu gewährleisten, mussten diese ein mehrstufiges Verfahren durchlaufen. Dabei kamen ein Anschreiben mit Auswahlkriterien, ein Telefonscreening und ein ausführlicher Anamnesebogen zum Einsatz. Mit dieser Methode der Diagnostik auf mehreren Ebenen wurde versucht, alle klinischen Aspekte und Persönlichkeitseigenschaften der Probanden zu eruieren. Alle Tests wurden unter standardisierten Bedingungen und entsprechend der vorgegebenen normierten Handlungsanweisungen durchgeführt und ausgewertet.

4.2.1.2 Anschreiben

Die Auswahl der Probanden erfolgte zufällig aus dem Register des Einwohnermeldeamts von München. Dabei wurde stets auf die Einhaltung des Datenschutzes geachtet. In diesem ersten Anschreiben wurden die potentiellen Testpersonen über die Hintergründe, das Ziel, den Umfang und Ablauf und über potentielle Risiken der Studie aufgeklärt und eingeladen, daran teilzunehmen. Die anonymisierte Verwendung der Daten, Testergebnisse und Blutproben wurde ihnen ebenfalls zugesichert. Die Risiken einer Teilnahme an der Studie gingen über die

Risiken einer üblichen Blutentnahme, wie einer Blutung, der Entstehung eines Hämatoms oder einer Infektion, nicht hinaus.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Alter > 18 Jahre
	Deutsche Abstammung inkl. Eltern und Großeltern
Ausschlusskriterien Proband	Psychiatrische Störungen (z.B. Depression, Manie, Schizophrenie, Anorexie, Angststörung)
	Psychiatrische Behandlung
	Psychotherapie
	Suizidversuch
	Alkohol-, Drogen-, Medikamentenabusus
	Neurologische Erkrankung (z.B. Apoplex, Epilepsie, Parkinson)
	Tumorerkrankung (z.B. Hirntumor/ Hirnmetastasen)
	Infektionserkrankung (z.B. Meningitis, Enzephalitis, Borreliose, Neuroborreliose, Tetanus, Lues, HIV/AIDS, Hepatitis A, B oder C)
	Schwere somatische Erkrankung
	Unfall mit Schädelfraktur, Schädel-Hirn-Trauma
	Ausschlusskriterien Blutsverwandte
Psychiatrische Behandlung	
Psychotherapie	
Suizidversuch, Suizid	
Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabusus	
Neurologische Erkrankung	

4.2.1.3 Telefonscreening

Kam es nach dem Einladungsschreiben zu einer positiven Rückantwort, in der die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie signalisiert wurde, wurde als nächstes ein standardisiertes Telefonscreening durchgeführt. Dabei wurden die Probanden hinsichtlich einer potentiellen Studienteilnahme überprüft und die Anamnese bezüglich studienrelevanter Erkrankungen bei ihnen und ihren leiblichen Verwandten erhoben. So wurden psychiatrische

Störungen wie zum Beispiel eine Depression, Manie, Angststörungen, Schizophrenie oder Essprobleme sowie mögliche vorangegangene psychiatrische oder psychotherapeutische Behandlungen abgefragt. Frühere Suizidversuche oder Unfälle mit Schädelfraktur oder Schädel-Hirn-Trauma führten genauso wie neurologische Erkrankungen wie Parkinson, Epilepsie oder ein Apoplex zum Ausschluss aus der Studie. Auch ein Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch musste verneint werden. Teilnehmer mit Infektionserkrankungen wie z.B. Meningitis, Enzephalitis, Neuro-/ Borreliose, Lues, HIV oder Hepatitis sowie mit Hirntumoren oder Tumoren mit Hirnmetastasen mussten ebenfalls ausgeschlossen werden. Kam es bei diesem Screening zu Auffälligkeiten, wurde der Proband aus der Studie ausgeschlossen. Lag keiner der oben beschriebenen Befunde beim Studienteilnehmer oder dessen Blutsverwandten vor, wurde ihm als nächstes ein Anamnesebogen zugeschickt.

4.2.1.4 Anamnese, Teil I

In dem Anamnesebogen mussten die Probanden allgemeine Angaben zur Abstammung ihrer Familie, Geburtsort, ethnischer Zugehörigkeit, Familienstand, körperlicher Maße wie Größe und Gewicht, Ausbildung und Beruf sowie zu ihrer Händigkeit machen. Die Umstände ihrer Geburt mit vorangegangenen Komplikationen in der Schwangerschaft waren genauso von Interesse wie ihre Lebensgeschichte, Vorerkrankungen mit Medikamenteneinnahme, Unfälle und krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit. Auch bereits telefonisch abgefragte Themen wie affektive Störungen, psychosomatische oder psychiatrische Erkrankung, Abhängigkeiten (Rauchen, Drogen, Alkohol, Medikamente etc.) und Suizidalität wurden noch einmal schriftlich abgefragt. Dann mussten sie ihre allgemeine Stimmung im letzten Monat, die Zufriedenheit mit der eigenen Gesundheit sowie die Verarbeitungsfähigkeit von belastenden Lebensereignissen einschätzen. Schließlich wurde noch eine Familienanamnese erhoben. Dabei waren Informationen über Großeltern, Eltern, Geschwister und Kinder von Interesse. Es mussten Angaben über deren Beruf, Ausbildung, den Gesundheitszustand inklusive somatischer, psychischer, psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen, eventueller psychologischer oder psychiatrischer Behandlungen und Suizidversuche gemacht werden. Auch eine mögliche Substanzabhängigkeit in der Blutsverwandtschaft war von Interesse. Der Proband wurde aus der Studie ausgeschlossen, wenn es bei ihm selbst oder bei seinen leiblichen Angehörigen zu Auffälligkeiten kam. Hatte der Proband weiterhin Interesse daran an der Studie teilzunehmen, wurde er zu einem Interview in die Klinik eingeladen.

4.2.2 Patientengruppe

Für die Auswahl der Patientengruppe wurden Patienten der ambulanten Abteilungen der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und deren Partnerkliniken angeschrieben. Diese Personen mussten an einer Schizophrenie erkrankt und kaukasischer Herkunft sein.

In einem ersten Anamnesegespräch wurden der bisherige Lebenslauf und die Krankengeschichte erfragt. Falls es Hinweise auf eine zugrundeliegende Suchterkrankung gab, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen.

Zunächst wurde die Diagnose Schizophrenie anhand der Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (DSM-IV) überprüft. Nach diesem Klassifikationssystem müssen mindestens zwei der Symptome Wahn, Halluzinationen, desorganisiertes Sprechen, desorganisiertes oder katatonies Verhalten oder negative Symptome (verflachter Affekt, Alogie, Willensschwäche) über mindestens einen Monat bestehen. Bei bizarrem Wahn oder akustischen Halluzinationen mit kommentierenden oder zwei sich unterhaltenden Stimmen ist eines dieser Symptome ausreichend. Auch soziale oder berufliche Leistungseinbußen waren zu erwarten. Schizoaffektive oder affektive Störungen wie eine Depression oder Manie sowie eine körperliche oder substanzinduzierte Ursache mussten ausgeschlossen werden (Fujiu, 2019).

Dazu wurden mit Hilfe des Strukturierten Klinischen Interviews I (SKID I) die Diagnose verifiziert, sowie die Symptome der Patienten in verschiedene Schweregrade und Formen der Schizophrenie eingeteilt. Unterschieden wurde dabei zwischen einer paranoiden, katatonen, desorganisierten, residualen oder undifferenzierten Schizophrenie.

Weiterführend wurde dann die Schwere der Symptome mit Hilfe des *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) eingestuft. Dabei werden 30 Parameter erfasst, welche in die drei Gruppen positive Symptome, negative Symptome und psychopathologische Globalsymptome eingeteilt und in sieben Schweregrade eingestuft werden. Der Schweregrad eins bezeichnet dabei fehlende und der Schweregrad sieben außerordentlich stark ausgeprägte Symptome (Elsevier, 2019).

Die weiterführende Familienanamnese wurde mit Hilfe des *Family History Assessment Modules* (FHAM) ermittelt.

4.3 Klinisches Interview

Das klinische Interview wurde in mehrere Abschnitte unterteilt:

- Körperliche Untersuchung
- Mini-Mental-State-Test (MMST, bei > 60 Jahre)
- Strukturiertes Klinisches Interview I und II (SKID I und II)
- Family History Assessment Module (FHAM)
- Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)
- Wortschatz-Test (WST)
- Anamnese Teil II
- Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)

4.3.1 Körperliche Untersuchung

Bevor mit dem Interview begonnen wurde, wurde die Testperson einer orientierenden neurologischen Untersuchung unterzogen, um Krankheiten, die das Testergebnis verfälschen würden, zu erfassen und den Probanden gegebenenfalls noch auszuschließen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf das Hörvermögen und die Manumotorik gelegt. Auch eine neurologische Befunderhebung mit Überprüfung der Hirn- und peripheren Nerven bezüglich Reflexen, Koordination und Sensibilität fand statt. Lagen nach der Untersuchung Hinweise für eine somatische oder psychische Erkrankung vor, oder wurden neurologische Auffälligkeiten entdeckt, führte dies zum Studienausschluss der jeweiligen Testperson.

4.3.2 Mini-Mental-State-Test

Bei Personen über sechzig Jahren wurde der *Mini-Mental-State-Test* nach Folstein (Folstein, Folstein, & McHugh, 1957), kurz MMST, zur Erfassung von kognitiven Defiziten durchgeführt. Dieser Test ist ein effizientes und für den klinischen Alltag taugliches Screening-Verfahren, um kognitive Defizite zu entdecken und damit einen Hinweis auf eventuell vorliegende neurodegenerative Hirnveränderungen, wie sie zum Beispiel bei Morbus Alzheimer entstehen, zu erhalten. Kommt es zu einem auffälligen Ergebnis, muss jedoch auch eine kognitive Einschränkung wie eine Depression oder Altersdepression als Ursache für das Testergebnis in Betracht gezogen und gegebenenfalls mit anderen Testverfahren abgegrenzt werden. Eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Demenzformen wie Morbus Alzheimer, frontaler oder vaskulärer Demenz ist nicht möglich. In dieser Studie wurde der *Mini-Mental-State-Test* als circa zehnminütiges Interview durchgeführt, bei dem der Proband neun Aufgabenkomplexe zur Beurteilung der zeitlichen

und räumlichen Orientierung, der Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, sowie zum Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen bewältigen musste. Für jede richtig beantwortete Frage oder jede richtig befolgte Handlungsanweisung erhielt der Proband einen Punkt. Bei dreißig Fragen konnten somit maximal 30 Punkte erreicht werden. Ab Werten unterhalb von 25 Punkten liegt eine krankheitswertige Beeinträchtigung vor (Stoppe, 1997). Die Probanden mussten mindestens 26 Aufgaben erfolgreich absolvieren, um in die Studie aufgenommen zu werden.

4.3.3 Strukturiertes Klinisches Interview I und II

Zur Beurteilung und zum Ausschluss von psychiatrischen Erkrankungen wurde die deutsche Version des Strukturierten Klinischen Interviews angewendet. Das Strukturierte Klinische Interview (SKID) dient der Erfassung und Diagnostik ausgewählter psychischer Syndrome der Achsen I und II, wie sie im *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) der *American Psychiatric Association* in der 4. Revision von 1994 definiert sind (Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997).

Der SKID I bezieht sich auf die Psychopathologie und erfasst als semistrukturiertes klinisches Leitfadenterview psychische Syndrome der Achse I („klinische Syndrome“). Dazu gehören:

- Affektive Störungen
- Psychotische Störungen
- Substanzmissbrauch und –abhängigkeit
- Angststörungen
- Somatoforme Störungen
- Essstörungen und
- Anpassungsstörungen.

Hierbei beginnt der Untersucher damit, sich mittels eines kurzen Leitfadens zur Exploration einen Überblick über derzeitige und frühere Symptome der Testperson zu verschaffen. Im Verlauf werden dann systematisch die oben genannten spezifischen Störungen abgefragt. Durch offene Fragen hat der Proband die Möglichkeit seine Symptome ausführlich zu beschreiben. Dabei sind sowohl einmalig im Leben vorgekommene Episoden (*lifetime events*), als auch derzeitige Phasen relevant. So wird dem Untersucher ermöglicht am Ende dieses Interviews schon eine erste Diagnose zu stellen. Durch den hierbei erlangten Überblick über die psychische Verfassung des Probanden können später auch Unstimmigkeiten mit dem

detaillierten Interview aufgedeckt werden, falls der Proband dann nicht mehr motiviert oder konzentriert genug ist, um wahrheitsgemäß zu antworten.

Zudem können körperliche Störungen (Achse III), psychosoziales und umgebungsbedingte Probleme (Achse IV) und das globale Funktionsniveau (Achse V) beurteilt werden. Es wurde zwischen aktuellen und früheren Belastungsfaktoren unterschieden.

Der SKID II (Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997) ermöglicht in Kombination mit SKID I oder anderen Testverfahren die Evaluierung von Persönlichkeitsstörungen der Achse II des DSM-IV. Zusätzliche Testverfahren sind beim SKID II deshalb nötig, da beim Vorliegen einer Achse I-Störung die Eruiierung von Persönlichkeitsstörung nur schwer möglich ist. Falls keine Achse I-Störung vorliegt, können mit dem SKID II die zehn auf Achse II sowie zwei der im Anhang des DSM-IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen evaluiert werden. Der Untersucher kann mit Hilfe des SKID II (Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997) feststellen, ob der Proband eine schizoide, selbstunsichere, dependente, zwanghafte, paranoide, Borderline- oder antisoziale Persönlichkeitsstörung aufweist. Achse II-Störungen dauern in der Regel länger an, haben aber häufig geringere soziale Auswirkungen als Achse I-Störungen.

Um in dieser Studie in die Kontrollgruppe aufgenommen zu werden, durfte weder ein Hinweis auf eine Achse I-, also auf eine psychiatrische Störung, noch auf eine Störung der Achse II, sprich einer Persönlichkeitsstörung, vorliegen.

4.3.4 Family History Assessment Module

Um studienrelevante psychiatrische Störungen und Diagnosen bei Blutsverwandten der befragten Person zu eruieren, wurde das *Family History Assessment Module* (Rice, et al., 1995), auch FHAM genannt, verwendet. Im Gespräch wurde versucht abzuklären, ob eine oder mehrere der folgenden Störungen bei einem oder mehreren Verwandten des Probanden auftraten:

- Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit
- Alkoholabusus
- Manie und/ oder Depression
- Suizide und Suizidversuche
- Antisoziale Tendenzen
- Schizophrenie
- Neurotische Störungen
- Psychologische/ psychiatrische Behandlung oder ein stationärer Psychriaufenthalt

Dabei waren Verwandte bis zum 3. Grad (Cousine, Cousin etc.) relevant. In die Studie wurden nur Testpersonen aufgenommen, die eine negative Familienanamnese aufwiesen.

4.3.5 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar

Der nächste Schritt der Studie war die Durchführung des Leipziger Ereignis- und Belastungsinventars (LEBI) (Richter & Guthke, 1996). Dieser berücksichtigt Ansätze der Belastungs- und Bewältigungsforschung. In diesem strukturierten Interview wurden erlebte kritische Lebensereignisse und Lebensbelastungen sowie deren retrospektiv beurteilter Einfluss auf bestimmte Lebensziele erfragt. Dieser Test ist zweiteilig.

Im ersten Teil werden fünfzig Lebensereignisse und Belastungen aufgeführt, welche der Proband hinsichtlich des Zeitraums des Auftretens, der subjektiv erlebten Belastung, der Kontrollier- und Vorhersagbarkeit sowie der erfahrenen sozialen Unterstützung während und nach diesen Ereignissen retrospektiv bewerten sollte. Diese fünfzig Ereignisse sollten von Personen zwischen achtzehn und sechzig Jahren beantwortet werden. Für Studenten gab es einen zusätzlichen Abschnitt mit zehn weiteren, spezifischen Ereignissen, die evaluiert werden sollten. Die zu bewertenden Lebensereignisse deckten die Bereiche allgemeine soziale Situation, Beruf, Partnerschaft, Familie und traumatische Ereignisse ab.

Im zweiten Teil werden zunächst sechzehn Lebensziele und Lebenswerte erfasst und gewichtet. Diese sind in einer Tabelle aufgelistet. In einem zweiten Schritt wird dann jedem Lebensziel oder –wert das erlebte Ereignis zugeordnet, durch welches es am meisten beeinflusst wurde (Richter & Guthke, 1996). Dabei soll eruiert werden, inwiefern ein Lebensziel von einem kritischen Lebensereignis beeinflusst wurde. Die Auswertung erfolgte durch die Summierung und Multiplikation der Punktwerte, die mit Hilfe eines standardisierten Bewertungsprotokolls erhoben und berechnet wurden. Anhand dieser Punktwerte konnte dann ein Belastungsgrad, beziehungsweise ein Belastungswert, festgelegt werden. Durch diese Auswertung konnte sich der Interviewer ein Bild über die Persönlichkeit und die Fähigkeit zur Bewältigung kritischer Lebensphasen der Testperson machen. Kam es dabei zu Auffälligkeiten, musste der Proband nach Rücksprache mit der Studienleitung aus der Studie ausgeschlossen werden.

4.3.6 Anamnese, Teil II

Am Ende des klinischen Interviews wurde den Studienteilnehmern ein eigens dafür entworfener Fragebogen, Anamnese Teil II, vorgelegt, welchen diese selbstständig bearbeiten und ausfüllen mussten. Zur Anwendung und Bearbeitung erhielten die Testpersonen eine genaue Unterweisung. Die Probanden mussten darin Angaben zu ihrer schulischen und beruflichen Laufbahn, zu Verhaltensweisen in ihrer Kindheit und Jugend, zum Familienstand und Wohnort, zur sozialen und finanziellen Situation und zur eigenen Lebensgeschichte machen. Durch hinzugefügte Fragebögen wurde versucht nochmals alle klinisch- und studienrelevante Aspekte abzufragen. Zur Abklärung von zwanghaftem Verhalten wurde das Maudsley Zwangsinventar (MOCI, *Maudsley Obsessional-Compulsive-Inventory*) verwendet (Kallinke, Lutz, & Ramsay, 1979). Um Aggressivitätsfaktoren abzuklären, kamen sowohl das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI) (Schwenkmezger, Hodapp, & Spielberger, 1992), der Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF) (Hampel & Selg, 1998), das *Buss-Durkee Hostility Inventory* (BDHI) (Buss & Durkee, 1957), die *Barratt Impulsiveness Scale* (Barratt, 1965) als auch der *Brown-Goodwin assessment for lifetime history of aggression* (Brown, Goodwin, Ballenger, Goyer, & Major, 1979) zum Einsatz. Zur Beurteilung von allgemeinen Persönlichkeitseigenschaften kamen die revidierte Form des NEO Persönlichkeitsinventars (Ostendorf & Angleitner, 2004) und der Bogen des *Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2* (MMPI-2) zum Einsatz. Der MMPI-2 wurde 2000 deutschsprachig herausgegeben und ist eine neue, überarbeitete Version des 1943 von Hathaway und McKinley publizierten *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*. Bei diesem Bogen müssen Probanden 567 Items mit „Trifft zu“ oder „Trifft nicht zu“ beantworten, womit ein möglichst vollständiger Überblick über die Persönlichkeit und Psychopathologie der Testperson erhalten werden kann. Wurden bei dieser ausführlichen Anamnese noch Hinweise für eine psychiatrische oder psychische Erkrankung oder eine auffällige Persönlichkeitsstruktur beim Probanden oder dessen Angehörigen gefunden, wurde er nicht in die Studie aufgenommen.

4.3.7 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991

Zur Evaluation der kognitiven Leistungsfähigkeit kam bei dieser Studie zusätzlich zum klinischen Interview der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) (Tewes, 1994) zum Einsatz. Beim HAWIE-R handelt es sich um die 1991 herausgekommene, revidierte Version des HAWIE, welcher 1956 von Hardesty und Lauber in Anlehnung an den ursprünglich englischsprachigen Intelligenztests *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) von David Wechsler entwickelt wurde. Seit der Veröffentlichung

der aktuellen Auflage 2012 heißt der Test auch in Deutschland WAIS-IV. Dieser Intelligenztest wird sehr häufig durchgeführt (Satzger et al., 2002) obwohl es bereits weitere Revisionen wie den Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) gibt. WIE und HAWIE-R korrelieren auf der Gesamt-IQ-Ebene hoch bis sehr hoch und es besteht eine inhaltliche Äquivalenz (Erzberger et al., 2010). Die Leistung des Probanden im Test wird relativ zur Altersgruppe als Intelligenzquotient (IQ) ausgedrückt. Ein IQ von 100 bedeutet, dass ein Proband genauso gut abgeschnitten hat wie der Durchschnitt seiner Altersgruppe. Leistungsbeeinträchtigungen in bestimmten Untertests sollten immer bezüglich alters-, milieu- oder krankheitsbedingter Einflüsse gedeutet werden (Tewes, 1994).

4.3.7.1 Testmodalitäten

Der Test wurde unter standardisierten Bedingungen in einer ruhigen, störungsfreien Umgebung durchgeführt. Die Durchführung des Tests und auch die Auswertung entsprachen den normierten Handlungsanweisungen.

Der HAWIE-R setzt sich aus elf Untertests zusammen, von denen sechs Tests die sprachliche Intelligenz (Verbalteil) und fünf Tests die praktische Intelligenz (Handlungsteil) überprüfen. Der Verbalteil setzt sich aus den Untertests Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten finden zusammen, der Handlungsteil aus Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaiktest, Figurenlegen und dem Zahlensymboltest. Alle Fragen oder Aufgaben sind nach steigendem Schwierigkeitsgrad geordnet. Kann der Proband einige Fragen oder Aufgaben nicht bewältigen, gibt es Abbruchkriterien, um eine Frustration des Probanden zu vermeiden. Hinzu kommt, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Testperson die schwierigeren Aufgaben lösen kann. Tabelle 4-2 bietet einen Überblick über die verschiedenen Untertests, deren Aufgabenanzahl und die maximal erreichbaren Punktzahlen.

Tabelle 4-2: Komponenten des HAWIE-R

Untertest	Aufgabenzahl	Maximale Punktzahl
Verbal-IQ		
Allgemeines Wissen	24	24
Zahlennachsprechen	2 x 14	28
Wortschatztest	32	32
Rechnerisches Denken	14	19
Allgemeines Verständnis	13	26
Gemeinsamkeiten finden	16	32
Handlungs-IQ		
Bilderergänzen	17	17
Bilderordnen	10	56
Mosaik-Test	9	51
Figurenlegen	4	41
Zahlen-Symbol-Test	93	93

4.3.7.2 *Der Verbalteil*

4.3.7.2.1 Allgemeines Wissen

Dieser Test prüft das Allgemeinwissen, welches sich ein Individuum mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten selbst aneignen kann (Matarazzo, 1982). Es wird kein spezialisiertes oder akademisches Fachwissen geprüft, sondern nur die Fähigkeit, allgemeine Fakten zu sammeln, zu behalten und wiederzugeben. Obwohl die Ergebnisse in diesem Test stark von der Bildung eines Individuums abhängen, können dessen intellektuelle Fähigkeiten gut damit eingeschätzt werden (Tewes, 1994). Der Testabschnitt besteht aus vierundzwanzig freien Fragen steigender Schwierigkeit und zu verschiedenen Wissensgebieten. Pro richtig beantworteter Frage wurde einer von vierundzwanzig Punkten vergeben. Der Test wurde abgebrochen, wenn der Studienteilnehmer fünf aufeinanderfolgende Fragen falsch beantwortet hatte. Die Fragen wurden bewusst simpel formuliert, um diese Leistung vom Umfang des Wortschatzes abzugrenzen (Tewes, 1994).

4.3.7.2.2 Zahlennachsprechen

Der Untertest ermöglicht die Prüfung von Aufmerksamkeitsspanne, Merkfähigkeit und Zahlengedächtnis eines Probanden. Bezüglich der intellektuellen Eigenschaften des

Probanden ist dieser Leistungsabschnitt weniger aussagekräftig, da schlechte Resultate auch auf eine erhöhte Testangst zurückgeführt werden können (Wechsler, 1939). Jedoch sind Leistungsabfälle klinisch zu berücksichtigen, da diese hinsichtlich hirnorganischer Erkrankungen und Schäden von Bedeutung sind (Matarazzo, 1982). Der Test besteht aus vierzehn Aufgaben, die in zwei Unterbereiche eingeteilt sind. Die Probanden müssen zuerst eine immer länger werdende drei- bis neunstellige Zahlensequenz vorwärts nachsprechen und danach zwei- bis achtstellige Zahlenreihen rückwärts. Die Zahl verlängert sich nach jedem erfolgreichen Durchgang um eine Ziffer. Wiederholt der Studienteilnehmer die Zahlensequenz exakt, erhält er einen Punkt. Maximal können so 28 Punkte erreicht werden. Schafft der Proband es zweimal hintereinander nicht, eine gleich lange Zahlenreihe nachzusprechen, wird der Test abgebrochen.

4.3.7.2.3 Wortschatztest

Sinn dieses Untertests ist es, die verbale Ausdrucksstärke, das Ausdrucksvermögen und sprachliche Kenntnisse des Probanden zu eruieren. Dieser Abschnitt bietet ein hervorragendes Maß für die allgemeine Intelligenz und ist weitestgehend unabhängig vom Lebensalter zu sehen. Die Lernfähigkeit und verbale Informationsbreite der Testperson wird an dem Bestand sprachlicher Fähigkeiten und Kenntnisse gemessen (Matarazzo, 1982). In diesem Test muss der Proband die Bedeutung von zweiunddreißig Begriffen mit eigenen Worten umschreiben oder mittels Synonymen erklären. Dabei steigert sich von Begriff zu Begriff der Schwierigkeitsgrad. Die Präzision oder Schönheit seiner Erläuterungen wird dabei nicht bewertet. Pro richtig erklärten Begriff erhält der Proband einen Punkt. Zweiunddreißig Punkte sind die maximal erreichbare Punktzahl. Zur Auswertung steht dem Tester eine Liste mit möglichen Lösungen zur Verfügung. Zum Testabbruch kommt es, wenn der Studienteilnehmer fünf Begriffe in Folge falsch oder gar nicht erklärt.

4.3.7.2.4 Rechnerisches Denken

Bei diesem Untertest muss der Proband innerhalb von vorgegebenen Zeitgrenzen eine Serie von vierzehn mathematischen Textaufgaben aus lebensnahen Situationen im Kopf berechnen, die ihm vorgelesen werden, auch hier wieder mit steigendem Schwierigkeitsgrad von Aufgabe zu Aufgabe. Bis zur neunten Aufgabe erhält der Proband pro richtigem Ergebnis einen Punkt. Bei den letzten fünf Aufgaben können je nach benötigter Zeit bis zur Antwort ein oder zwei Punkte erzielt werden. Insgesamt können so maximal neunzehn Punkte erzielt werden. Wird die vorgegebene Zeitgrenze überschritten, oder löst ein Proband die Aufgabe falsch, erhält er dafür keinen Punkt. Wird dreimal hintereinander eine Aufgabe falsch gelöst oder wird dafür

zu viel Zeit benötigt, wird der Testabschnitt abgebrochen. Für die Lösung dieser Aufgaben sind Sprachverständnis, Konzentrationsfähigkeit (Rapaport, 1953), Aufmerksamkeit, das Kurz- und Langzeitgedächtnis und auch die Fähigkeit zu numerischen Schlussfolgerungen notwendig. Der Test ist ein Maß für die fluide Intelligenz und das Arbeitsgedächtnis (Kaufman & Lichtenberger, 1999). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass dieser Untertest von der schulischen und beruflichen Bildung der Person abhängig ist, da er die Beherrschung der Grundrechenarten voraussetzt (Matarazzo, 1982).

4.3.7.2.5 Allgemeines Verständnis

Bei diesem Untertest beantwortet die Testperson Fragen, die das Verständnis von allgemeinen Prinzipien und sozialen Situationen oder Regeln erfordern. So wird vor allem die Fähigkeit zum logischen Denken (Wechsler, 1939) und aus vergangenen Erfahrungen zu lernen und dies zu nutzen (Tewes, 1994), das heißt Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge zu erkennen und anzuwenden, geprüft. Auch das Sprachverständnis und die Ausdrucksweise des Probanden können beurteilt werden. Durch das Abfragen von Gewohnheiten und konventionellen Verhaltensregeln kann die soziale Intelligenz gemessen werden (Kaufman & Lichtenberger, 1999). Nach Cohen (Cohen, 1952) und Rapaport (Rapaport, 1953) ist der Untertest ein Maß für das praktische Urteilsvermögen. Der Test Allgemeines Verständnis besteht aus dreizehn Fragen, die im Schwierigkeitsgrad ansteigen. Die Antworten können mit null, einem oder zwei Punkten bewertet werden, je nach Qualität oder Verallgemeinerung der Antwort. Die Qualität der Antwort kann vom Interviewer mit Hilfe einer Liste von möglichen Antworten beurteilt werden. Insgesamt können sechsundzwanzig Punkte erreicht werden. Der Test wird nach vier falsch- oder unbeantworteten Fragen in Folge abgebrochen.

4.3.7.2.6 Gemeinsamkeiten finden

Hier werden sprachliches Abstraktionsvermögen (Tewes, 1994), die Fähigkeit zur verbalen Konzeptbildung und zum verbalen Schlussfolgern sowie eine logische Struktur des Denkprozesses abverlangt. Es kann zwischen oberflächlichen und wesentlichen Denkprozessen unterschieden werden (Wechsler, 1939; Matarazzo, 1982). Das Ergebnis wird allerdings von den Wortschatzkenntnissen und der Fähigkeit des verbalen Ausdrucks des Studienteilnehmers beeinflusst (Cohen, 1952; Furth & Milgram, 1965). In diesem Testabschnitt werden dem Probanden sechzehn Begriffspaare genannt, bei denen ein gemeinsames Merkmal oder ein dafür passender Oberbegriff gefunden werden muss. Auch hier hängt die Bewertung wieder nicht nur von der Richtigkeit, sondern auch von der Qualität der Antwort ab. Je nach Antwort kann mit Hilfe eines Handbuchs entweder null, ein oder

zwei Punkte vergeben werden. Maximal können so zweiunddreißig Rohpunkte erreicht werden. Wie beim Allgemeinen Verständnis wird der Test nach vier aufeinanderfolgenden falsch- oder unbeantworteten Fragen abgebrochen.

4.3.7.3 Der Handlungsteil

4.3.7.3.1 Bilderergänzen

Bei diesem Untertest werden der Testperson siebzehn Bilder gezeigt, in denen jeweils ein wichtiges Detail fehlt. Der Proband muss ein Bild nach dem anderen betrachten und dann innerhalb von zwanzig Sekunden das fehlende Teil oder Detail erkennen und benennen. Pro richtig erkanntem Fehler innerhalb der Zeitgrenze wird ein Punkt vergeben. So können maximal siebzehn Punkte erreicht werden. Der Test wird abgebrochen, wenn die Person drei aufeinanderfolgende Bilder falsch oder nicht beantwortet oder die Zeit nicht eingehalten werden kann. Laut Tewes existieren zu diesem Untertest nur wenige Validitätsstudien (Tewes, 1994). Trotzdem wird davon ausgegangen, dass dieser Test zeigt, ob der Proband die Fähigkeit besitzt, bei der Vorlage von Bildern die Gegenstände zu identifizieren und zwischen wichtigen und unwichtigen Details zu unterscheiden (Wechsler, 1939). Realitätsbezug, Wahrnehmungsgenauigkeit und die Fähigkeit zum Umgang mit Mehrdeutigkeit sind hier wichtig (Cohen, 1952). Das Testresultat ist jedoch abhängig von der Vertrautheit mit der jeweiligen Sache (Matarazzo, 1982) und differenziert daher im unteren Intelligenzniveau (Zimmermann, Woo-Sam, & Glasser, 1973).

4.3.7.3.2 Bilderordnen

Der Test Bilderordnen besteht aus zehn Bilderserien, die aus einzelnen Bildern auf kleinen Kärtchen bestehen und nur in der richtigen Reihenfolge der Bilder Sinn ergeben. Die einzelnen Bilder werden dem Probanden ungeordnet gegeben und müssen von ihm innerhalb einer gewissen Zeit richtig aufgereiht werden, sodass eine sinnvolle Bildergeschichte daraus entsteht. Bei manchen dieser Bilderserien werden auch mehrere Lösungswege anerkannt. Je nach Dauer bis zur richtigen Lösung und nach Anordnung der Kärtchen können im ersten Durchgang maximal zwei Punkte, bei den restlichen neun Durchgängen bis zu sechs Punkte erreicht werden. Vier Punkte sind dabei für die richtige Lösung innerhalb der vorgegebenen Zeit und zwei Punkte für besonders schnelles Lösen der Aufgabe zu vergeben. Wird ein alternativer Lösungsweg gewählt, können pro Aufgabe maximal drei Punkte vergeben werden. Insgesamt können so maximal sechsundfünfzig Rohpunkte erreicht werden. Werden vier Bilderserien in Folge falsch oder zu langsam gelöst, wird der Test abgebrochen. Geprüft wird mit diesem Test die Fähigkeit visuell Gesamtsituationen zu erfassen, sich den Details zu

widmen und sie gemäß ihrer Wichtigkeit richtig zu bewerten, um dann einen logischen Handlungsablauf zu kreieren (Wechsler, 1939). Hierbei werden das logische Denken und die soziale Intelligenz gemessen und diejenigen Teilnehmer, die in diesem Test gut abschneiden sind selten kognitiv eingeschränkt, unabhängig davon, wie die restlichen Testergebnisse ausfallen (Matarazzo, 1982).

4.3.7.3.3 Mosaik-Test

Zur Durchführung des Mosaiktests erhält der Proband neun Kärtchen mit vorgegebenen Mustern aufsteigender Schwierigkeitsgrade und zunehmenden Umfangs. Dazu erhält er anfangs vier und nach der fünften Aufgabe insgesamt neun identische, mehrfarbige Würfel, bei denen jede Seite entweder nur mit einer oder mit zwei Farben bedruckt ist. Aufgabe ist es nun, innerhalb einer vorgegebenen Zeit mit Hilfe der Würfel die abgebildeten Muster auf den Kärtchen nachzubauen. Nach drei Fehlversuchen in Folge wird der Untertest abgebrochen. Maximal werden hierbei einundfünfzig Punkte vergeben. Für die ersten beiden Muster gibt es je nach Lösungszeit maximal zwei Punkte, für die nächsten beiden maximal sechs Punkte und für die Muster fünf bis neun höchstens sieben Punkte. Hierbei ist die Fähigkeit Formen wahrzunehmen, sie gedanklich in ihre Einzelteile zu zerlegen und zu analysieren von Bedeutung (Matarazzo, 1982). Vor allem das räumliche Vorstellungsvermögen und die Kombinationsfähigkeit werden somit überprüft. Der Test ist ein gutes Maß für die allgemeine Intelligenz und für die Fähigkeit zum analytischen und problemlösenden Denken (Davis, Hamlett, & Reitan, 1966). Außerdem wird sichtbar, wie der Proband unter Zeitdruck handelt (Doppelt & Wallace, 1955). Der Test hat klinische Relevanz, da Patienten mit Senilität oder geistigem Abbau schlechtere Leistungen erbringen und Patienten mit Hirnverletzungen andere Lösungen wählen als Gesunde (Tewes, 1994).

4.3.7.3.4 Figurenlegen

Dieser Test funktioniert wie Puzzlelegen. Der Studienteilnehmer muss dabei versuchen, möglichst schnell aus mehreren asymmetrischen Einzelteilen ein Bild zusammenzulegen. Insgesamt müssen so vier Bilder zusammengesetzt werden. Bewertet wird dabei neben der richtigen Lösung die Zeit, die der Proband dafür benötigt. Maximal können einundvierzig Punkte erreicht werden. Pro Puzzle gibt es zwischen acht und zwölf Punkte, wobei wieder Bonuspunkte für kurze Bearbeitungszeiten vergeben werden. Wird eine vorgegebene Zeit jedoch überschritten, wird der Test abgebrochen. Bei diesem Test kommen Vertrautheit mit Form und die Fähigkeit Relationen zwischen Teilen und Ganzem erfassen zu können zum Tragen (Matarazzo, 1982). Hierbei kann die Arbeitsweise des Studienteilnehmers qualitativ

analysiert und erkannt werden, ob er gezielt vorgeht oder nach dem Prinzip des „Versuchs und Irrtums“ arbeitet (Tewes, 1994). Dieser Abschnitt zeigt die Wahrnehmung und die nonverbale Organisation der Intelligenz (Cohen, 1952) und differenziert besonders gut in den unteren Intelligenzbereichen (Tewes, 1994).

4.3.7.3.5 Zahlen-Symbol-Test

Beim Zahlen-Symbol-Test ist den Zahlen Eins bis Neun jeweils ein Strichsymbol zugeordnet. Die Paare werden dem Probanden in einer Legende gezeigt. Dieser hat Zeit, sich diese Legende einzuprägen und mittels einer kurzen Übung zu verinnerlichen. Danach wird ihm eine Tabelle gegeben, die aus mehreren zweizeiligen Reihen besteht. In der oberen Reihe stehen dabei ungeordnet Zahlen zwischen Eins und Neun, denen dann der Reihe nach in der leeren Zeile darunter durch den Probanden das jeweils richtige, vorher erlernte Symbol zugeordnet und eingetragen werden muss. Dafür erhält er neunzig Sekunden Zeit und muss so viele Zahlen-Symbol-Paare bilden wie möglich. Nach neunzig Sekunden wird der Test abgebrochen. Maximal dreiundneunzig Paare können gebildet werden. Die Auswertung wird mit Hilfe einer Schablone erleichtert. Für jedes richtig zugeordnete Paar gibt es einen Punkt. Damit können maximal dreiundneunzig Punkte erreicht werden. Bei dieser Aufgabe werden die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit und die Konzentrationsfähigkeit bei Routineaufgaben getestet (Tewes, 1994; Hilger & Kasper, 2002). Dabei muss beachtet werden, dass die Leistung in dieser Aufgabe vom Ausmaß der emotionalen Belastbarkeit (Matarazzo, 1982) und dem Alter der Testperson abhängig ist (Tewes, 1994).

4.3.7.4 Testauswertung

Nach Bearbeitung der einzelnen Aufgaben werden die erreichten Punkte aufgeschrieben. Verbessert ein Proband seine Antwort während des Tests, wird nur die zweite Antwort gewertet. Bei der Gabe von zwei Antworten muss geprüft werden, ob sie sich gegenseitig aufheben. Falls dies nicht der Fall ist, wird die bessere Antwort gezählt. Falls sich die Antworten widersprechen, muss der Studienteilnehmer sich für eine der beiden Möglichkeiten entscheiden. Ist eine Antwort etwas vage und stellt sich erst nach näherem Nachfragen als falsch heraus, muss diese als falsch gewertet werden. Diese Regeln können in der Anleitung von Tewes zur Auswertung des HAWIE-R nachgelesen werden (Tewes, 1994). Wurden alle Aufgaben ausgewertet, müssen die einzelnen Punkte auf die jeweiligen Aufgaben für jeden Testabschnitt summiert werden. Diese Punktesumme bildet den Rohwert des jeweiligen Untertests. Die jeweilig maximal erreichbare Punktzahl kann aus der Beschreibung der Aufgaben und aus Tabelle 4-2 entnommen werden. Ist dies erledigt, werden die

Rohpunktwerte mit Hilfe einer Tabelle in äquivalente Wertepunkte umgerechnet. Damit ist es möglich, die Leistungen der Probanden in den einzelnen Tests untereinander zu vergleichen. Dabei muss zwischen Wertepunkten A und Wertepunkten B unterschieden werden. Um den Intelligenzquotient zu berechnen, müssen die Wertepunkte A ermittelt werden. Diese Wertepunkte bilden die Abweichungen des jeweiligen Probanden von den erwarteten durchschnittlichen Punktwerten der Altersgruppe 24-34 Jahre ab. Diese Altersgruppe wird als Grundlage verwendet, da Wechsler davon ausging, dass die kognitiven Fähigkeiten hier ihren Höhepunkt erreichen und auch relativ konstant bleiben (Tewes, 1994). Für jede Alterskategorie der Probanden existiert eine Tabelle, mit Hilfe derer die erreichten Wertepunkte A an das Alter angepasst, also normiert, und entsprechend in IQ-Werte umgewandelt werden können. Der IQ-Wert beträgt um die 100 plus oder minus einer Standardabweichung von 15 Punkten. Durch die Bildung von drei Summen, einer aus der Summe der Wertepunkte aus den sechs Verbaltests, die zweite aus der Summe der Werte der fünf Handlungstests und die dritte durch die Summierung aller Wertepunkte aus den elf Untertests, kann so ein äquivalenter Verbal-IQ, Handlung-IQ und Gesamt-IQ ermittelt werden. Dies lässt neben dem allgemeinen kognitiven Niveau auch Rückschlüsse darauf zu, ob eine Testperson eher praktisch oder verbal-theoretisch begabt war. Die Berechnung dieser drei Intelligenzquotienten ist sehr valide, reliabel und wurde durch eine Vielzahl an faktorenanalytischen Studien gerechtfertigt (Blöink, 2006). Kommt dabei bei einem Probanden ein niedriger IQ-Wert heraus, sollte stets an milieuspezifische Einflüsse oder krankheits- und verletzungsbedingte Behinderungen gedacht werden (Tewes, 1994). Mit den Wertepunkten B kann kein IQ berechnet werden, dafür entstehen aber andere Referenzgruppen, anhand derer zum Beispiel Probanden abweichenden Alters oder Bildungsstandards miteinander verglichen werden können.

4.4 Labormethoden

Die Extraktion der DNA aus Vollblut und die folgende Genotypisierung erfolgten nach standardisierten Verfahrensweisen der Sektion für Molekulare und Klinische Neurobiologie.

4.4.1 DNA-Extraktion

Grundsätzlich kann DNA aus Vollblut, Plasma, Leukozyten, Knochenmark, kultivierten Zellen oder anderen Körperflüssigkeiten gewonnen werden. In dieser Studie wurde jedem Probanden eine EDTA-Monovette venöses Vollblut entnommen. Die EDTA-Monovette wurde verwendet, um die Gerinnung des Blutes zu verhindern. Die Blutproben wurden alle mit einem siebenstelligen Code versehen, um die Anonymität der Testpersonen zu

gewährleisten. Bis zur weiteren Verarbeitung wurden alle Blutproben bei -80 °C gelagert. Die einzelnen Arbeitsschritte zum Erhalt der DNA reichen von der Lyse von Zell- und Kernmembranen durch Tenside und Proteinase über die Abtrennung von Zelltrümmern, die Fällung der Nukleinsäuren bis hin zur Lösung der DNA. In dieser Studie wurde das QiaAmp DNA Blood Maxi Kit (Quiagen, 2005) verwendet, um aus circa 5-10 ml Blut die genomische DNA zu extrahieren und so die Polymorphismen rs11154801, rs2757643, rs4896142, rs6908428, rs7750586, rs9321501 und rs6918097 zu untersuchen.

4.4.1.1 Vorbereitung der Blutproben und Zelllyse

Zur Verarbeitung musste das EDTA-Vollblut bei Raumtemperatur vorliegen. 5-10 ml dieses Bluts wurden in ein Zentrifugenröhrchen gegeben, gegebenenfalls mit physiologischer Kochsalzlösung auf 10 ml aufgefüllt und gemischt, mit 500 µl Proteinase K versetzt. Dadurch wurde eine Denaturierung und Degradierung von Proteinen zu kleineren Fragmenten in Gang gesetzt. Die Leukozyten zerfielen und die Nukleinsäuren wurden freigesetzt. Damit war die DNA leichter zugänglich. Als nächstes wurden der Probe 12 ml Guanidin-HCL haltiger AL-Puffer hinzugefügt. Die Probe wurde dann 1 min auf dem Vortexer vermischt und 30 min lang in einem Wasserbad bei 70 °C inkubiert, um eine maximale Ausbeute an DNA zu erreichen.

4.4.1.2 Adsorption der DNA an der Silikagel-Membran

Nach der Inkubation wurde der Probe 10 ml 100 %iges Ethanol zugegeben und diese 2 min lang mit einem Vortexer gemischt. Ethanol führte zur Fällung der DNA. Eine Hälfte der Probe wurde in ein neues 50 ml Zentrifugenröhrchen mit einer Silikagel-Membran gegeben und 3 min lang bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) bei Raumtemperatur zentrifugiert. Das Eluat wurde verworfen und danach die zweite Hälfte der Probe dazugegeben und unter den gleichen Bedingungen zentrifugiert. Der vorherrschende pH-Wert und die Salzbedingungen stellten sicher, dass keine Bindungen mehr zwischen DNA und Proteinen existierten. So kam es nur zu einer Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran. Proteine und Ribonukleinsäuren (RNA) befanden sich ungebunden im Eluat, welches verworfen wurde.

4.4.1.3 Reinigung der DNA auf der Silikagel-Membran

Zum Erhalt einer möglichst reinen genomischen DNA mussten RNA- und Proteinverunreinigungen von der Membran entfernt werden. Dazu wurden 5 ml eines HCl-haltigen Waschpuffers AW1 (Quiagen, 2005) aufgetragen und 2 min lang mit 4000 rpm bei Raumtemperatur zentrifugiert. Anschließend wurden 5 ml ethanolhaltiger Waschpuffer AW2

hinzugegeben um die Guanidiniumsalze des ersten Waschpuffers zu entfernen. Dies musste 15 min lang mit 4000 rpm bei Raumtemperatur zentrifugiert werden.

4.4.1.4 Elution der DNA von der Silikamembran

Die gereinigte Silikamembran mit der darauf befindlichen DNA wurde in ein neues, steriles 50 ml Zentrifugenröhrchen gegeben. Mittels einer Pipette wurden 0,6 ml AE-Puffer (Tris-Puffer, pH > 9,0) direkt auf die Silikamembran aufgetragen. Damit erfolgte die Elution der DNA. Daraufhin wurde die Membran 5 min lang bei Raumtemperatur inkubiert und danach 2 min mit 5000 rpm zentrifugiert. Diese Schritte (Zugeben von 0,6 ml AE bis Zentrifugation) wurden nochmals wiederholt. Dadurch konnte die Ausbeute an DNA vergrößert werden. Der basische Tris-Puffer bewirkt, dass sich die zunächst im sauren Milieu an die Silikamembran gebundene DNA löst. Die so gewonnene DNA wurde für die Genotypisierung verwendet.

4.4.2 Bestimmung der DNA-Konzentration und der DNA-Reinheit

Die durch die Elution erhaltenen DNA-Proben wiesen eine durchschnittliche Konzentration von 120-150 ng/µl auf. Für die weitere Verarbeitung der DNA waren einheitliche Konzentrationen notwendig. Um diese, vor allem für die Polymerase-Kettenreaktion notwendige, Quantifizierung und Einstellung der DNA auf eine feste Konzentration von 50 ng/µl durchzuführen, wurde die PicoGreen Methode angewandt. PicoGreen (Eppendorf, Hamburg) ist ein ultraselektives Fluorophor für doppelsträngige DNA, das nur fluoresziert, wenn es an diese gebunden ist. Zusammen mit DNA entsteht ein Farbstoffkomplex, der Licht der Wellenlänge 480 nm absorbiert. Wird der Komplex mit Licht angeregt, wird grünes Licht der Wellenlänge 520 nm emittiert. Dabei hängt die Intensität des emittierten Lichts von der Menge der in der Lösung enthaltenen DNA ab. Mit Hilfe einer Standardkurve aus bekannten DNA-Konzentrationen kann eine Quantifizierung der extrahierten DNA-Lösungen durchgeführt werden.

4.4.2.1 Herstellung des genomischen DNA-Standards

Die Standardkurve wurde durch eine 1:2 Verdünnungsreihe eines 100 ng/µl DNA-Standards (Clontech, Mountain View, USA) hergestellt. Dazu wurden 200 µl dieser Standardlösung in die Vertiefung A1 einer Thermo fast 96 well plate (ABgene, Hamburg) vorgelegt. Die Vertiefungen B1 bis H1 wurden jeweils mit 100 µl Aqua bidest befüllt. Mit einer Pipette (Eppendorf, Hamburg) wurden dann 100 µl aus der Vertiefung A1 entnommen und zu B1 hinzugefügt und vermischt. Das Mischen erfolgte durch mehrmaliges Aufziehen der Lösung in die Pipette. Dann wurden aus B1 100 µl entnommen und in C1 einpipettiert und gemischt. Diese Verdünnungsreihe wurde bis zu Vertiefung G1 fortgeführt. H1 wurde nicht verändert

und enthielt damit keine genomische DNA (Tabelle 4-3). Dies war notwendig, um einen Referenzwert bestimmen zu können.

Tabelle 4-3: Konzentrationen der gDNA in den einzelnen Säulen

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

4.4.2.2 Messung der Konzentration

Um Konzentrationen zu erhalten, die innerhalb der Standardkurve lagen, wurden die zu messenden DNA-Lösungen im Verhältnis 1:10 mit Aqua bidest vorverdünnt (5 μl DNA-Lösung und 45 μl Aqua bidest). Die Standardkurve wurde nicht mehr weiter verdünnt. Mit Hilfe eines Roboters wurde bei einer schwarzen 96 well plate mit flachem Boden (Greiner, Frickenhausen) in jede Vertiefung 50 μl autoklaviertes, destilliertes Wasser vorpipettiert. Dazu wurden jeweils 5 μl der Standardverdünnungsreihe oder der vorverdünnten DNA gegeben. Danach wurden in jede Vertiefung 145 μl des mit destilliertem Wasser vorverdünnten PicoGreen-Farbstoffs (Eppendorf, Hamburg) (Endverdünnung 1:200) eingebracht und die Platte dann in das Fluoreszenzmessgerät eingebracht. Um eine Vermischung des Farbstoffs mit den Proben zu erreichen, wurde die Platte darin zunächst 30 s lang in horizontaler Ebene in Doppellellipsen geschüttelt. Das verwendete Gerät zur DNA-Konzentrationsmessung war der Victor 3 Multilabel Counter 1420 (Perkin Elmer, Massachusetts, USA). Angeregt wurde der PicoGreen-Fluoreszenzfarbstoff mit Licht der Wellenlänge 480 nm. Die Emissionsmessung erfolgte dann bei 520 nm. Die Messzeit betrug 0,1 s pro Vertiefung. Die ermittelten Werte wurden automatisch vom Messgerät an einen Computer weitergegeben, der die Konzentrationen der DNA-Lösungen anhand der Fluoreszenzwerte berechnete. Außerdem wurden so vollautomatisch die nötigen Volumina an DNA-Lösungen und Aqua bidest errechnet, die nötig waren, um die gewünschte Konzentration an DNA zu erhalten. Anhand der so vorgegebenen Werte wurden die DNA-Lösungen vollautomatisch mit Hilfe des Janus Pipettierroboters (Perkin Elmer, Waltham,

USA) auf Konzentrationen von 50 ng/μl eingestellt. Diese Arbeitslösung wurde bei -80 °C gelagert und bei Bedarf aufgetaut.

4.4.3 Genotypisierung

Für das Assaydesign waren verschiedene Informationen zu den interessierenden SNPs notwendig (Tabelle 4-4). Dazu gehörten die SNP-Allele und die angrenzenden Sequenzen in 5'- und 3'-Richtung. Diese Informationen wurden aus der Datenbank des National Centre of Biotechnology Information (NCBI, 2009) und der CHIP Bioinformatic Datenbank (SNPper, 2009) bezogen. Die SNPs, die in die Genotypisierung mit eingeschlossen werden sollten, wurden mit Hilfe der Software AssayDesign 3.1 (Sequenom, San Diego) zu Multiplexen zusammengestellt. Dieses Programm entwirft für jeden SNP ein Primerset aus zwei PCR-Primern sowie einem Extendprimer und ermittelt die optimale Plexzusammenstellung (Friedl, 2011). So konnten die Assays konzipiert werden (Tabelle 4-5). Mit Hilfe des in drei Schritten ablaufenden iPLEX-Verfahrens (increased Plexing Efficiency and Flexibility for MassARRAY®) konnten die SNPs rs11154801, rs2757643, rs4896142, rs6908428, rs7750586, rs9321501 und rs6918097 des AHI1 Gens genotypisiert werden.

Als erster Schritt wurde eine konventionelle PCR (Polymerasekettenreaktion) durchgeführt. Mit Hilfe der PCR können definierte DNA-Sequenzen aus dem Genom um den jeweilig interessanten SNP auf dem entsprechenden Chromosom in vitro beliebig amplifiziert werden. Als zweiter Schritt wurde eine zweite, aber modifizierte PCR, eine sogenannte iPLEX-Reaktion durchgeführt (Sequenom, 2005). Hierbei kommt neben dem zu bearbeitenden SNP der verwendete Extensionsprimer zum Liegen. Außerdem wird der SNP durch das Anfügen einer einzelnen allelspezifischen Base erweitert.

Tabelle 4-4: Genotypisierte Polymorphismen des AHI1-Gens auf Chromosom 6 (NCBI, 2015)

SNP-ID	Position im Chromosom 6	Allel		Position im Gen
		1 (minores Allel)	2	
rs4896142	135301681	G	T	Intron
rs6918097	135314411	A	G	Intron
rs9321501	135320279	C	A	Intron
rs11154801	135418217	A	C	Intron
rs2757643	135440095	A	C	Intron
rs6908428	135472568	G	A	Intron
rs7750586	135506535	A	G	Intron

Tabelle 4-5: Verwendete Primer

SNP-ID	2nd PCR Primer	1st PCR Primer	Ampl.-länge (bp)	Extend Primer
rs4896142	ACGTTGGATGG CTAGCTGTAGA GCTTTAAG	ACGTTGGATGT CACCTGTTGCA ACACTCAC	112	AAAGAGCAAG GAGACTTT
rs6918097	ACGTTGGATGC CAGCACATTGA TCATGAAC	ACGTTGGATGA CAAATGTAGAC TGGGTGGC	103	GCTTCCAGAAG TGTGAG
rs9321501	ACGTTGGATGT GTTCTGGTCTA TACAAGGC	ACGTTGGATGC TTTCAACTGCC ATAATTCC	117	GAGGTTTAAAG CAGTGACTGAT G
rs11154801	ACGTTGGATGC TCCTTCAGAAG GTCGAAAC	ACGTTGGATGA GCTGTCATGTA CCATGCAC	100	GAAGGTCGAAA CCTCAAGT
rs2757643	ACGTTGGATGG CTATGTTCTCA TTCCTGTC	ACGTTGGATGA GCATCAGACCT GTTCTGCC	111	GTTATCATTCC TGTCTCAAAC TT
rs6908428	ACGTTGGATGG GAATTGCTGTG CTACATGG	ACGTTGGATGA TGCGAAATAGT ACAGCCAG	107	TTAACTTATT AAACAATTGCC A
rs7750586	ACGTTGGATGT TACCTGTGCCT GAAAGACC	ACGTTGGATGA TAGTTCAGGAT AGCAAAC	106	TTACGGTCTTA TTGCTGTTTTAC C

Durch die verschiedenen Massen der unterschiedlichen angefügten Basen entsteht für jedes Allel ein Produkt mit spezifischer Masse. In einem letzten Schritt wurden die verschiedenen Genotypen mit Hilfe des MALDI-TOF (Matrix Assisted Desorption/Ionisation Time Of Flight) Verfahrens bestimmt.

4.4.3.1 Ablauf der konventionellen PCR

Um einen SNP mit Hilfe des MassEXTEND Primers zu analysieren, musste zunächst die an den SNP angrenzende Sequenz amplifiziert werden. Nur so lag eine ausreichende Konzentration an Zielsequenz für den Extendprimer vor. Dies geschah mit Hilfe der SNP Capture Methode, bei der die SNPs eines Plexes zeitgleich prozessiert werden. Dafür wurden die Arbeitslösungen mit einer Konzentration von 50 ng/μl um das Zehnfache auf 5 ng/μl verdünnt. Dabei wurde der Pipettierroboter Microlab MPH96 (Hamilton, Bonaduz, Schweiz)

verwendet. Durch ihn wurden in 96 well Platten (ABgene, Hamburg) 90 µl Aqua bidest. pro Vertiefung eingebracht. Nach Einpipettieren von je 10 µl Arbeitslösung mit 50 ng/µl wurden diese vermischt. Die für die SNP Capture Reaktion verwendeten Primer wurden in gefrorenem Zustand auf Matrixplatten von der Firma Metabion geliefert, bei Raumtemperatur aufgetaut und auf einem Vortex Genie2-Gerät (Scientific Industries, New York, USA) vorsichtig gemischt. Alle anderen für den Mastermix nötigen Reagenzien, wie 10x PCR-Puffer (Qiagen, Hilden), 25 mM MgCl₂ (Qiagen, Hilden) und 25 mM dNTP Mix (Qiagen, Hilden), wurden ebenfalls bei Raumtemperatur aufgetaut und die notwendigen Mengen mit den Primern in ein 15 ml Röhrchen (Sarstedt, Nümbrecht) gefüllt und gemischt (Tabelle 4-6).

Die bei -20 °C gelagerte Taq-Polymerase (Qiagen, Hilden) wurde, unmittelbar bevor sie verwendet wurde, vorsichtig gemischt indem sie gekippt wurde, abzentrifugiert und dann in erforderlicher Menge dem Mastermix zugefügt. Der Mastermix wurde wiederum vorsichtig durch Umkippen gemischt und ebenfalls abzentrifugiert.

Der Mastermix wurde in eine Pipettierwanne (Ratiolab, Dreieich) umgefüllt und mit einer Pipette auf einer Mikrottestplatte 96K (Sarstedt, Nümbrecht) in der benötigten Menge verteilt. Mit Hilfe eines Pipettierroboters (Microlab MPH 96, Hamilton, Bonaduz, Schweiz) wurden aus dieser Platte je 3 µl Mastermix entnommen und in die Vertiefungen einer 394 well Platte (ABgene, Hamburg) überführt. Schließlich entnahm der Pipettierroboter 2,5 µl (12,5 ng) DNA aus den DNA-Lösungen der 96 well Platte (ABgene, Hamburg) und transferierte sie in die Vertiefungen der 384 well Mastermixplatte (ABgene, Hamburg). Hierbei wurden die DNAs aus vier 96 well Platten in vier Pipettierschritten auf einer 384 well Platte zusammengeführt. Die so gebildeten Reaktionsplatten wurden abzentrifugiert, mit Heat Sealing Foil (ABgene, Hamburg) versiegelt und in Thermocyclern (Applied Biosystems, Foster City, USA) weiterverarbeitet. Die initiale Denaturierung der DNA erfolgte durch eine fünfminütige Erwärmung auf 95 °C. Es folgten 45 Zyklen zur Denaturierung, bei der die Proben 20 s lang gehalten wurden. Als nächster Schritt folgte die Abkühlung auf 56 °C für 30 s, um die Anlagerung der forward- und reverse-Primer an die Einzelstränge der DNA zu ermöglichen (Annealing). Schließlich wurde die Temperatur zur Elongation für eine Minute auf 72 °C angehoben. Eine abschließende Elongation, das heißt eine Anfügung der Nukleotide an die Primer durch die Taq-Polymerase, erfolgte für drei Minuten bei 72 °C.

Tabelle 4-6: Reagenzien der initialen PCR

Reagenz	Volumen pro Einzelreaktion	Hersteller
Autoklaviertes + 2-fach destilliertes H ₂ O	1,850 µl	Purelab ultra, ELGA
PCR-Puffer mit MgCl ₂	0,625 µl	Qiagen
MgCl ₂ (25 mM)	0,325 µl	Qiagen
dNTP Mix (25 mM)	0,100 µl	Qiagen
Primer Mix (jeweils 500 nM)	1,000 µl	Qiagen
Genomische DNA (5-10 ng/µl)	2,500 µl	
Hotstar Taq (5 U/µl)	0,100 µl	Qiagen

4.4.3.2 Dephosphorylierung

Um die im PCR-Produkt verbliebenen, also unverbrauchten, Desoxyribonukleotidtriphosphate (NTPs) zu dephosphorylieren, wurde das Reaktionsprodukt der SNP Capture Reaktion mit Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP, Sequenom, San Diego, USA) versetzt. Dieses Phosphatase-haltige-Gemisch wurde in 15 ml Röhrchen zusammengemischt und bestand aus 1,53 µl autoklaviertem Wasser, 0,17 µl SAP-Puffer (10x) und 0,3 µl SAP-Enzym mit der Konzentration 1 U/µl. Von diesem SAP-Mastermix wurden 2 µl zu je 5 µl des Reaktionsproduktes der SNP Capture Reaktion hinzugefügt und untergemischt, abzentrifugiert und in einem Thermocycler (Applied Biosystems, Foster City, USA) zunächst für 40 min bei 37 °C inkubiert. Das SAP-Enzym wurde dann durch Erhitzung auf 85 °C für 10 min und anschließender Abkühlung auf 4 °C irreversibel deaktiviert.

4.4.3.3 Primerextensionsreaktion/ iPLEX-Reaktion

In der darauf folgenden iPLEX-Reaktion wurden die MassExtend Primer um eine Base verlängert. Die Primer wurden dabei so ausgesucht, dass sie neben dem jeweils zu analysierenden SNP zum Liegen kamen.

Bei der Herstellung dieser Einzelbasenextensionsprodukte (Single Base Extension, SBE) wurden Didesoxyribonukleotide (ddNTPs) als Terminatoren verwendet. Diese enthalten am 3'-Ende keine OH-Gruppe und können deshalb nach Anbau an den Extensionsprimer nicht verlängert werden. Es entsteht ein Produkt, welches sich im Vergleich zur Primerlänge nur um ein Nukleotid unterscheidet. Für diese Reaktion wurden ddNTPs verwendet, deren Masse modifiziert wurde, um sie im Spektrum besser auflösen zu können. Tabelle 4-6 fasst die für diese Reaktion notwendigen Reagenzien zusammen.

Tabelle 4-7: Bestandteile des iPLEX-Mix der Firma Sequenom

Reagenz	Volumen pro Einzelreaktion
Autoklaviertes H ₂ O	0,755 µl
iPLEX Puffer 10x	0,200 µl
iPLEX Abbruch-Mix	0,200 µl
Primer Mix (7 µM : 14 µM)	0,800 µl
iPLEX Enzyme	0,041 µl

Für die spätere Auswertung muss die Tatsache beachtet werden, dass die Signalintensität im Spektrum geringer wird, je länger das Extensionsprodukt ist (Oeth, Beaulieu, Park, Kosman, del Mistro, & van den Boom, 2005). Um diesen Effekt zu kompensieren, wurden längere Extensionsprimer in höheren Konzentrationen verwendet. Abgesehen vom iPLEX-Enzym (Sequenom, San Diego, USA) (Tabelle 4-7) wurden alle für das Reaktionsgemisch nötigen Reagenzien bei Raumtemperatur aufgetaut, gemischt und abzentrifugiert. Das benötigte Wasser, der iPLEX Puffer (Sequenom, San Diego, USA), der iPLEX-Abbruch-Mix (Sequenom, San Diego, USA) und der Extensionsprimer (Metabion, Martinsried) wurden in ein 15 ml Röhrchen gegeben, auf einem Vortex2-Genie (Scientific Industries, Bohemia, USA) gemischt und ebenfalls abzentrifugiert. Erst unmittelbar bevor es gebraucht wurde, wurde das iPLEX-Enzym (Sequenom, San Diego, USA) dem Reaktionsgemisch in der notwendigen Menge hinzugefügt. Danach wurde das iPLEX-Reaktionsgemisch aus einer Pipettierwanne mit Hilfe einer Mehrkanalpipette in eine 96 well plate (ABgene, Hamburg) übertragen. Ein Pipettierroboter (Beckman Coulter, Brea, USA) gab zu den mit SAP behandelten SNP Capture Reaktionsprodukten je 2 µl des iPLEX-Cocktails hinzu. Nach diesem Schritt wurden die Platten abzentrifugiert und im Thermocycler (Applied Biosystems, Foster City, USA) nach einem genau vorgegebenen Schema weiterbearbeitet. Zunächst wurden die Proben 30 s lang auf 94 °C erhitzt und so denaturiert. Nach einer Abkühlung auf 52 °C lagert sich der Extensionsprimer an. Dies wird als Annealing bezeichnet und wird (5 s). Die Extension erfolgt bei 80 °C für 5 s durch Verlängerung des Primers um ein Didesoxynukleotid. Annealing und Extension werden fünfmal hintereinander wiederholt. Danach wird ein Schritt mit einer Denaturierung bei 94 °C eingelegt, gefolgt von erneuten fünf Zyklen von Annealing und Extension. Die Schleife mit fünfmaligem Annealing und Extension mit darauf folgender Denaturierung wird vierzigmal wiederholt. Es werden also insgesamt 200 Annealing- und Extensionsabläufe durchgeführt. Als letzter Schritt wird die Probe noch einmal drei Minuten

lang auf 72 °C erhitzt. Hierbei kommt es zu einer finalen Extension. Danach wird sie auf 4 °C abgekühlt.

4.4.3.4 Messung im MALDI-TOF Massenspektrometer

4.4.3.4.1 Vorbereitung der Messung

Um die Extensionsprodukte im MALDI-TOF Massenspektrometer messen zu können, muss der Analyt auf einem Probenträger mit Matrix kombiniert werden. In dieser Studie wurden circa 5µl Analyselösung pro Matrixpunkt mit dem MassARRAY Nanodispenser (Firma Sequenom, San Diego) auf einen Siliziumchip (Spectrochip) aufgebracht. Diese Siliziumchips sind bereits mit 384 aufpräparierten Matrixpunkten versehen. Diese bestehen aus 3-Hydroxypicolinsäure und sollen das Auskristallisieren der Extensionsprodukte verhindern. Außerdem sind auf den Chips noch acht Kalibrandenspots für einen Dreipunktkalibranden vorhanden. Dieser Kalibrand enthält drei definierte Substanzen mit bekannten Massen. Anhand des entstehenden Kalibrandenspektrums wurde dann das Analytenspektrum kalibriert. Die Chips wurden auf einem schwarz beschichteten, nicht spiegelnden Edelstahlschlitten gelegt und in das Massenspektrometer eingeschleust.

4.4.3.4.2 Messung

Im Hochvakuum des Massenspektrometers wurde zunächst die Matrix des Chips für einige Nanosekunden mit einem intensiven Laserimpuls beschossen. Dabei kam es zu einer Verdampfung und Ionisation der zu analysierenden Probe. Im Vakuum wurden die dadurch entstandenen Ionen beschleunigt. Die Fluggeschwindigkeit dieser Ionen wurde beim Durchwandern des Flugkanals zwischen der Beschleunigungselektrode und dem Detektor gemessen. Anhand der festgestellten Geschwindigkeit konnten dann Rückschlüsse auf die molekulare Masse der Teilchen gemacht werden. Mittels der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Sequenom, San Diego) konnte aufgrund dieser Ergebnisse jedem der in der Extensionsreaktion erzeugten DNA-Fragmente ein spezifischer Genotyp zugeordnet werden.

4.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung zu Allel- und Genotypenverteilung der für valide befundenen Genotypen der SNPs des AHI1-Gens erfolgte nach einer ausgiebigen qualitativen Kontrolle. Diese Berechnungen wurden mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 19, PLINK (PLINK v1.07, Purcell et al., 2007), R v 2.13.0 (R Development Core Team, 2011) und Haploview (Haploview 4.2; Barrett et al., 2005) durchgeführt.

4.5.1 HWE

Mit dem exakten Test nach Fisher wurde die Abweichung der Genotypverteilung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) geprüft. Signifikante Abweichungen führten zum Ausschluss des SNPs aus weiteren Analysen.

4.5.2 Multiple lineare Regression

Um den genetischen Einfluss auf die Phänotypen zu betrachten, wurde eine multiple lineare Regression angewendet, wobei der jeweilige Genotyp, das Alter, das Geschlecht und der Bildungsgrad (gering, mittel, hoch) als Covariablen berücksichtigt wurden. Für den Effekt des Genotypen wurde ein additives Modell angewendet, in dem der Genotyp je nach Anzahl der Effekt-Allele mit 0, 1 und 2 kodiert wurde. Das Effekttallel wurde als das in der Stichprobe seltenere Allel definiert.

4.5.3 Adjustierte Mittelwerte

Bei allen Regressionskoeffizienten außer dem Genotyp wurde der jeweilige Mittelwert in die Gleichung mit den geschätzten Koeffizienten eingebracht und mit Hilfe der Gleichung der adjustierte Mittelwert (*adjusted mean*) für den jeweiligen Genotyp berechnet.

4.5.4 Haplotypen

Die Haplotypanalyse wurde mit Hilfe der Software Haploview (Haploview 4.2) durchgeführt. Haplotyp-Blöcke wurden nach der Methode von Gabriel (Gabriel, 2002) bestimmt. Haplotyp-Frequenzen zwischen Patienten und Kontrollen wurden mittels eines Chi-Quadrat-Tests verglichen. Der p-Wert wurde mit einem Permutationstest mit 50000 Permutationen bestimmt. Damit ist auch für multiples Testen korrigiert. Es wurden nur Haplotypen mit einer Frequenz über 1 % in die Analyse miteinbezogen. Probanden mit mehr als 50 % fehlenden Genotypen wurden ausgeschlossen.

Ein *linkage disequilibrium* (LD) mit funktionellen SNPs wurde auf der Seite SNIPA des Helmholtz-Zentrums München erstellt. Als Wächter-SNP wurde dabei der SNP rs6918097 festgelegt (Helmholtz Zentrum, 2015)

4.5.5 Signifikanzniveau

Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als statistische Berechnungsgrundlage festgelegt, während $p < 0,1$ als Trend zur Signifikanz gewertet wurde.

5 Ergebnisse

Mit Hilfe der Ergebnisse der zugrundeliegenden Assoziationsstudie soll im Rahmen dieser Dissertation der Zusammenhang zwischen kognitiven Fähigkeiten und sieben Polymorphismen des AHI1-Gens untersucht werden.

5.1 Stichprobenbeschreibung

Um eine Assoziation zwischen kognitiven Leistungen und sieben Polymorphismen des AHI1-Gens zu überprüfen wurde an 1473 Probanden zusätzlich zur Genotypisierung der HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in der Revision von 1991) durchgeführt. Der Anteil weiblicher Probanden war mit 52,07 % gegen 47,93 % männlicher Probanden leicht erhöht. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war der jüngste Proband 19 Jahre alt und der älteste 79 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 45,49 Jahren. 352 Testpersonen (23,9 %) hatten die Hauptschule besucht, 474 (32,2 %) die Realschule und 647 (43,9 %) das Gymnasium (Tabelle 5-1). Alter, Schulbildung und Geschlecht wurden als Covariablen in die Berechnung integriert.

Tabelle 5-1: Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten HAWIE-Stichprobe

Gruppe	Alter	Geschlecht n (%)		Bildung n (%)			Gesamt n
	(Jahre) MW (SD)	männlich	weiblich	Haupt.	Mittl. Reife	Abitur	
Kontrollen	46,36 (15,667)	595 (45,8)	704 (54,2)	291 (22,4)	428 (32,9)	580 (44,6)	1299
Patienten	38,92 (10,474)	111 (63,79)	63 (36,21)	61 (35,1)	46 (26,4)	67 (38,5)	174
Gesamt n (%)	45,49 (15,335)	706 (47,93)	767 (52,07)	352 (23,9)	474 (32,2)	647 (43,9)	1473

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Anzahl; Haupt = Hauptschulabschluss

5.2 Beschreibung der Polymorphismen

Die sieben untersuchten Polymorphismen des AHI1-Gens auf Chromosom 6 waren alle in Introns lokalisiert (Abbildung 5-1).

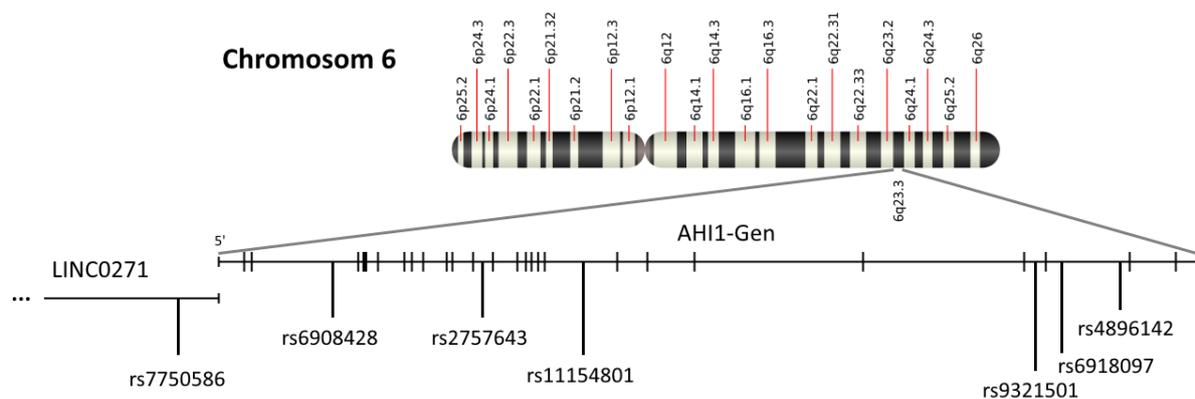


Abbildung 5-1: AHI1-Gen auf Chromosom 6 mit den untersuchten Polymorphismen. Die Rechtecke stellen Exons dar, die Verbindungslinie Introns.

Die Genotypverteilung lag für alle SNPs der Gesamtstichprobe im Hardy-Weinberg-Equilibrium (Tabelle 5-2).

Tabelle 5-2: HWE der sieben Polymorphismen des AHI1-Gens auf Chromosom 6

SNP	Position	Allele		Genotypenanzahl			HWE	
		A1	A2	A1A1	A1A2	A2A2	F	p-Wert
rs4896142	135301681	G	T	332	860	613	0,023	0,335
rs6918097	135314411	A	G	347	865	580	0,018	0,442
rs9321501	135320279	C	A	368	878	555	0,014	0,536
rs11154801	135418217	A	C	229	836	737	-0,008	0,759
rs2757643	135440095	A	C	364	864	556	0,020	0,415
rs6908428	135472568	G	A	232	833	737	-0,003	0,919
rs7750586	135506535	A	G	706	796	223	-0,001	1,000

A1 = Allel 1 (minores Allel); A2= Allel 2; HWE = Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (NCBI, 2017)

5.3 Assoziation der Polymorphismen mit Ergebnissen im HAWIE-R

Die Assoziation zwischen der kognitiven Leistung und den sieben Polymorphismen des AHI1-Gens wurde mittels linearer Regression für den Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ bestimmt. Die folgenden Tabellen veranschaulichen die Ergebnisse für den jeweiligen SNP.

5.3.1 Assoziation der SNPs mit Gesamt-, Handlungs- und Verbal-IQ

Für keinen der sieben untersuchten Polymorphismen konnte eine Assoziation zum Gesamt-, Handlungs- oder Verbal-IQ gefunden werden (Tabelle 5-3).

Tabelle 5-3: Assoziation der untersuchten SNPs des AHI1-Gens mit dem Gesamt-IQ, Handlungs-IQ und Verbal-IQ

SNP	E	(n)	Gesamt-IQ			Handlungs-IQ			Verbal-IQ		
			RK	p-Wert	SD	RK	p-Wert	SD	RK	p-Wert	SD
rs4896142	G	1464	0,489	0,273	0,445	-0,011	0,981	0,486	0,626	0,141	0,425
rs6918097	A	1455	0,298	0,501	0,442	0,168	0,727	0,482	0,292	0,491	0,424
rs9321501	C	1460	0,510	0,252	0,444	0,340	0,483	0,484	0,450	0,289	0,424
rs11154801	A	1463	0,138	0,768	0,467	-0,170	0,738	0,509	0,228	0,611	0,447
rs2757643	A	1446	0,323	0,472	0,448	-0,109	0,824	0,488	0,410	0,339	0,428
rs6908428	G	1463	0,193	0,678	0,466	-0,057	0,911	0,507	0,237	0,595	0,446
rs7750586	G	1348	0,355	0,459	0,480	0,079	0,880	0,522	0,382	0,406	0,460

E = Effekttallel; (n) = Anzahl Probanden (n); RK = Regressionskoeffizient; SD = Standardabweichung

5.3.2 Assoziation der Polymorphismen mit HAWIE-R-Unterskalen

Für vier der untersuchten sieben Polymorphismen konnten Assoziationen zu Ergebnissen von Subtests des HAWIE-R identifiziert werden. Dabei wurde für den SNP rs4896142 beim Subtest Zahlennachsprechen ein Trend gefunden, für die SNPs rs6918097 und rs9321501 ein Trend beim Subtest Zahlennachsprechen und beim Subtest Gemeinsamkeiten finden und für den SNP rs2757643 wurde eine nominal signifikante Assoziation beim Untertest Gemeinsamkeiten finden erkannt.

5.3.2.1 rs4896142 des AHI1-Gens

Bei der Assoziation der Verteilung der Genotypen mit dem Verbaltest Zahlennachsprechen konnte für den SNP rs4896142 des AHI1-Gens ein Trend zu einem Zusammenhang nachgewiesen werden. Dabei erzielten bei dem Subtest Zahlennachsprechen die Träger des Genotypen GG die besten Ergebnisse (Tabelle 5-4; Abbildung 5-2).

ERGEBNISSE

Tabelle 5-4: Ergebnisse des HAWIE-R-Intelligenztests in Assoziation mit der Genotypverteilung des Polymorphismus rs4896142 des AHI1-Gens

HAWIE-R	Genotyp			P	SD	RK
	TT	GT	GG			
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)			
Verbalteil (adjustierte MW)						
Allgemeines Wissen	16,742 (0,135)	16,803 (0,088)	16,864 (0,164)	0,615	0,121	0,061
Zahlennachsprechen	14,264 (0,144)	14,483 (0,094)	14,702 (0,175)	0,092	0,130	0,219
Wortschatztest	22,294 (0,168)	22,485 (0,110)	22,676 (0,204)	0,206	0,151	0,191
Rechnerisches Denken	13,379 (0,127)	13,564 (0,083)	13,749 (0,154)	0,105	0,114	0,185
Allgemeines Verständnis	21,010 (0,127)	21,069 (0,083)	21,129 (0,154)	0,604	0,114	0,059
Gemeinsamkeiten finden	26,029 (0,156)	26,135 (0,102)	26,241 (0,189)	0,448	0,140	0,106
Handlungsteil (adjustierte MW)						
Bilderergänzen	13,129 (0,106)	13,192 (0,069)	13,256 (0,129)	0,506	0,095	0,063
Bilderordnen	27,057 (0,378)	26,990 (0,247)	26,922 (0,459)	0,843	0,340	-0,067
Mosaiktest	32,123 (0,311)	32,096 (0,203)	32,069 (0,377)	0,923	0,280	-0,027
Figurenlegen	30,462 (0,224)	30,518 (0,146)	30,573 (0,271)	0,783	0,201	0,055
Zahlen-Symbol-Test	53,544 (0,387)	53,430 (0,253)	53,316 (0,469)	0,743	0,347	-0,114

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; P = P-Wert; RK = Regressionskoeffizient

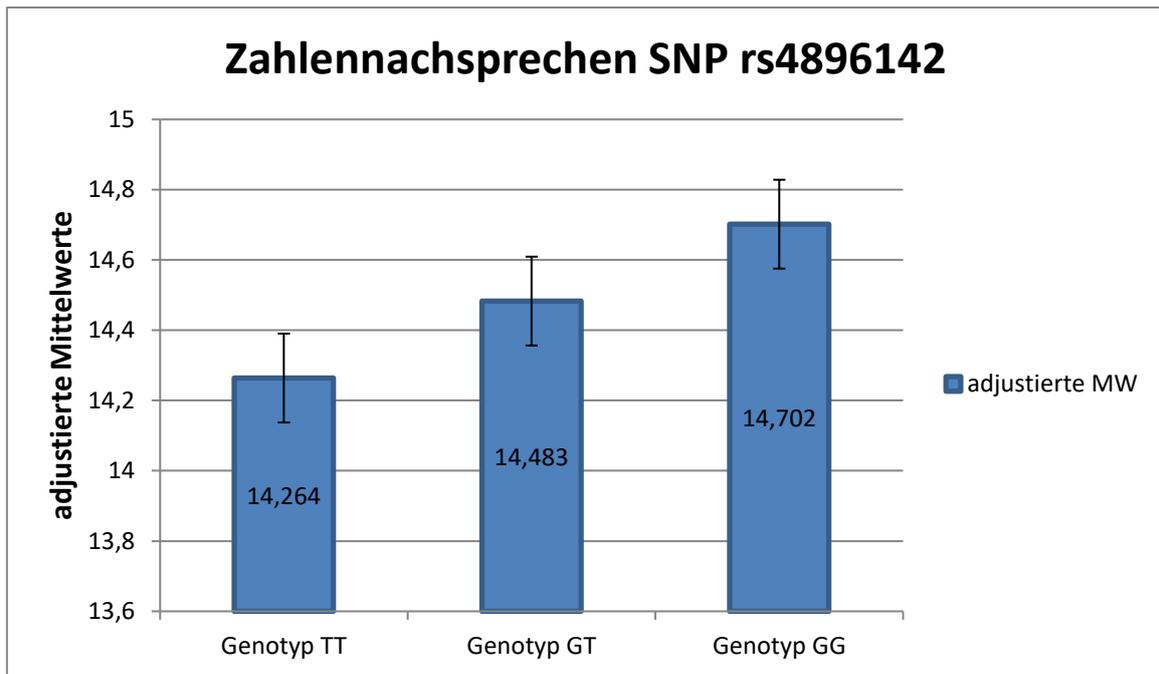


Abbildung 5-2: Subtest Zahlennachsprechen (Mittelwert) in Assoziation mit den Geontypen TT, GT und GG des SNP rs4896142

5.3.2.2 rs6918097 des AHI1-Gens

Bei der Assoziation der Verteilung der Genotypen des SNP rs6918097 des AHI1-Gens mit dem Verbaltest Zahlennachsprechen sowie dem Verbaltest Gemeinsamkeiten finden konnte ein Trend zu einer Assoziation nachgewiesen werden. Dabei erzielten sowohl bei dem Subtest Zahlennachsprechen als auch beim Subtest Gemeinsamkeiten finden die Träger des Genotypen AA die besten Ergebnisse (Tabelle 5-5; Abbildung 5-3 und Abbildung 5-4).

ERGEBNISSE

Tabelle 5-5: Ergebnisse des HAWIE-R-Intelligenztests in Assoziation mit der Genotypverteilung des Polymorphismus rs6918097 des AHI1-Gens

HAWIE-R	Genotyp			P	SD	RK
	GG	AG	AA			
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)			
Verbalteil (adjustierte MW)						
Allgemeines Wissen	16,907 (0,137)	16,794 (0,087)	16,681 (0,160)	0,368	0,120	-0,108
Zahlennachsprechen	14,260 (0,147)	14,480 (0,094)	14,699 (0,172)	0,075	0,129	0,230
Wortschatztest	22,476 (0,172)	22,446 (0,110)	22,416 (0,200)	0,886	0,151	-0,022
Rechnerisches Denken	13,490 (0,130)	13,558 (0,083)	13,625 (0,151)	0,524	0,114	0,073
Allgemeines Verständnis	21,057 (0,130)	21,060 (0,083)	21,063 (0,152)	0,965	0,114	0,005
Gemeinsamkeiten finden	25,911 (0,159)	26,145 (0,101)	26,379 (0,185)	0,096	0,139	0,232
Handlungsteil (adjustierte MW)						
Bilderergänzen	13,161 (0,108)	13,184 (0,069)	13,207 (0,126)	0,773	0,095	0,027
Bilderordnen	26,816 (0,386)	26,998 (0,246)	27,180 (0,450)	0,581	0,339	0,187
Mosaiktest	32,006 (0,318)	32,090 (0,203)	32,174 (0,371)	0,708	0,279	0,104
Figurenlegen	30,561 (0,229)	30,485 (0,146)	30,409 (0,267)	0,725	0,201	-0,071
Zahlen-Symbol-Test	53,133 (0,393)	53,441 (0,251)	53,748 (0,458)	0,408	0,345	0,285

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; P = P-Wert; RK = Regressionskoeffizient

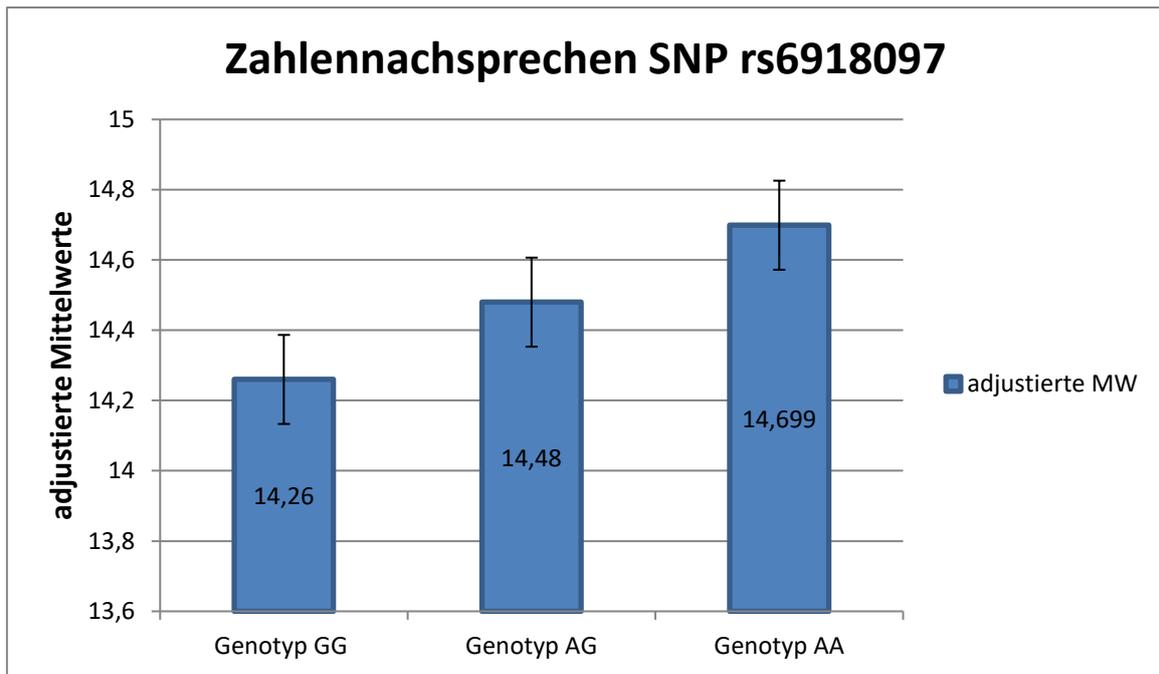


Abbildung 5-3: Subtest Zahlennachsprechen (Mittelwert) in Assoziation mit den Genotypen GG, GA und AA des SNP rs6918097

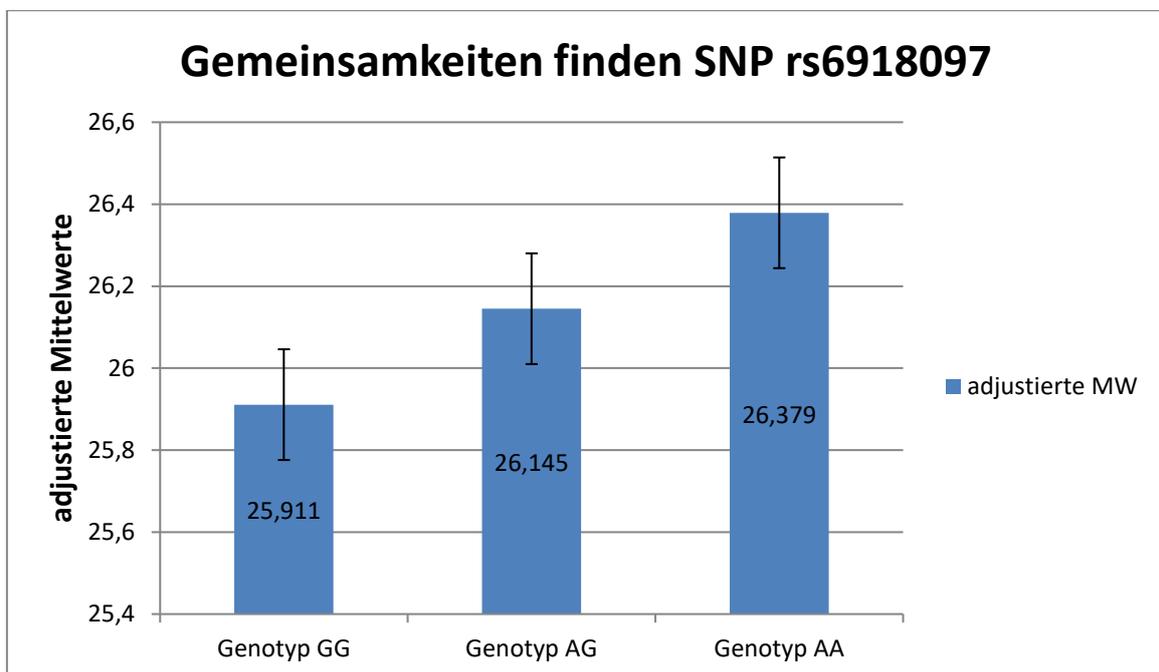


Abbildung 5-4: Subtest Gemeinsamkeiten finden (Mittelwert) in Assoziation mit den Genotypen GG, GA und AA des SNP rs6918097

5.3.2.3 rs9321501 des AHI1-Gens

Bei der Assoziation der Verteilung der Genotypen des SNPs rs9321501 des AHI1-Gens mit dem Verbaltest Zahlennachsprechen sowie dem Verbaltest Gemeinsamkeiten finden konnte ein Trend zu einer Assoziation nachgewiesen werden. Dabei erzielten sowohl bei dem Subtest Zahlennachsprechen als auch beim Subtest Gemeinsamkeiten finden die Träger des Genotypen CC die besten Ergebnisse (Tabelle 5-6; Abbildung 5-5 und Abbildung 5-6).

Tabelle 5-6: Ergebnisse des HAWIE-R-Intelligenztests in Assoziation mit der Genotypverteilung des Polymorphismus rs9321501 des AHI1-Gens

HAWIE-R	Genotyp			P	SD	RK
	AA	AC	CC			
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)			
Verbalteil (adjustierte MW)						
Allgemeines Wissen	16,844 (0,140)	16,780 (0,087)	16,716 (0,157)	0,600	0,121	-0,063
Zahlennachsprechen	14,260 (0,150)	14,483 (0,093)	14,705 (0,169)	0,091	0,129	0,219
Wortschatztest	22,404 (0,174)	22,458 (0,109)	22,511 (0,196)	0,724	0,151	0,053
Rechnerisches Denken	13,480 (0,132)	13,550 (0,082)	13,620 (0,148)	0,556	0,113	0,067
Allgemeines Verständnis	21,045 (0,132)	21,060 (0,082)	21,074 (0,149)	0,888	0,114	0,016
Gemeinsamkeiten finden	25,867 (0,162)	26,138 (0,101)	26,410 (0,182)	0,052	0,140	0,272
Handlungsteil (adjustierte MW)						
Bilderergänzen	13,116 (0,110)	13,188 (0,069)	13,259 (0,124)	0,453	0,095	0,071
Bilderordnen	26,812 (0,393)	27,013 (0,245)	27,213 (0,442)	0,533	0,339	0,211
Mosaiktest	31,955 (0,323)	32,114 (0,201)	32,274 (0,364)	0,551	0,279	0,167
Figurenlegen	30,538 (0,232)	30,504 (0,145)	30,470 (0,262)	0,871	0,200	-0,032
Zahlen-Symbol-Test	53,171 (0,401)	53,498 (0,250)	53,825 (0,451)	0,352	0,346	0,322

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; P = P-Wert; RK = Regressionskoeffizient

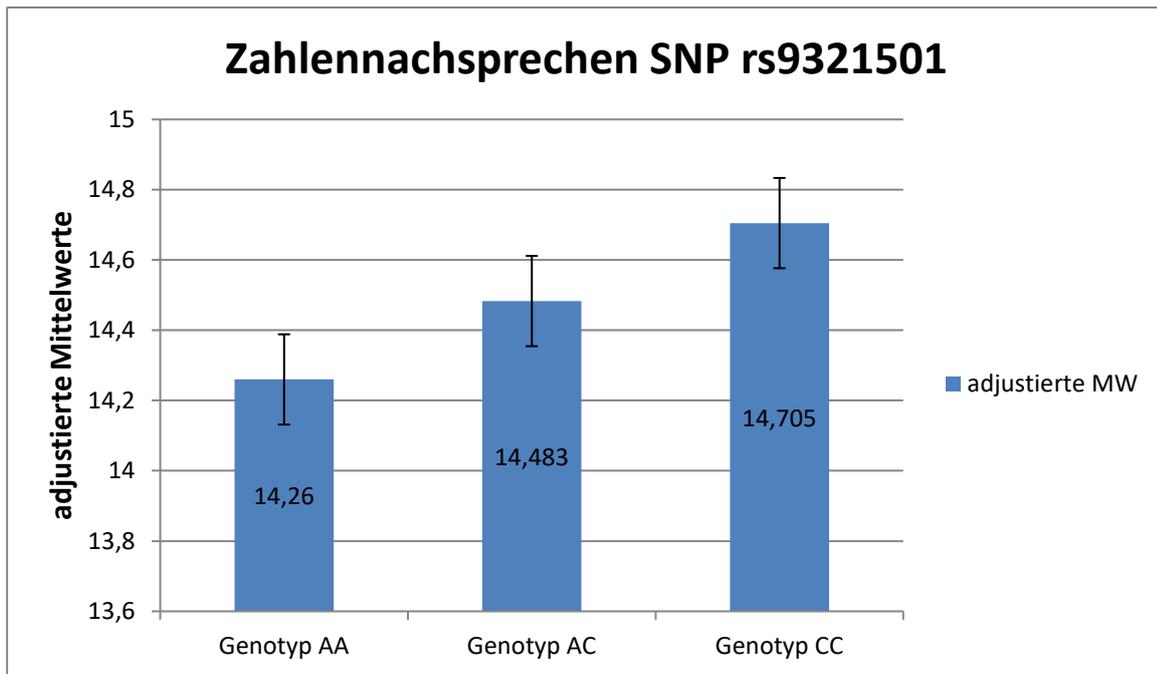


Abbildung 5-5: Subtest Zahlennachsprechen (Mittelwert) in Assoziation mit den Genotypen AA, AC und CC des SNP rs9321501

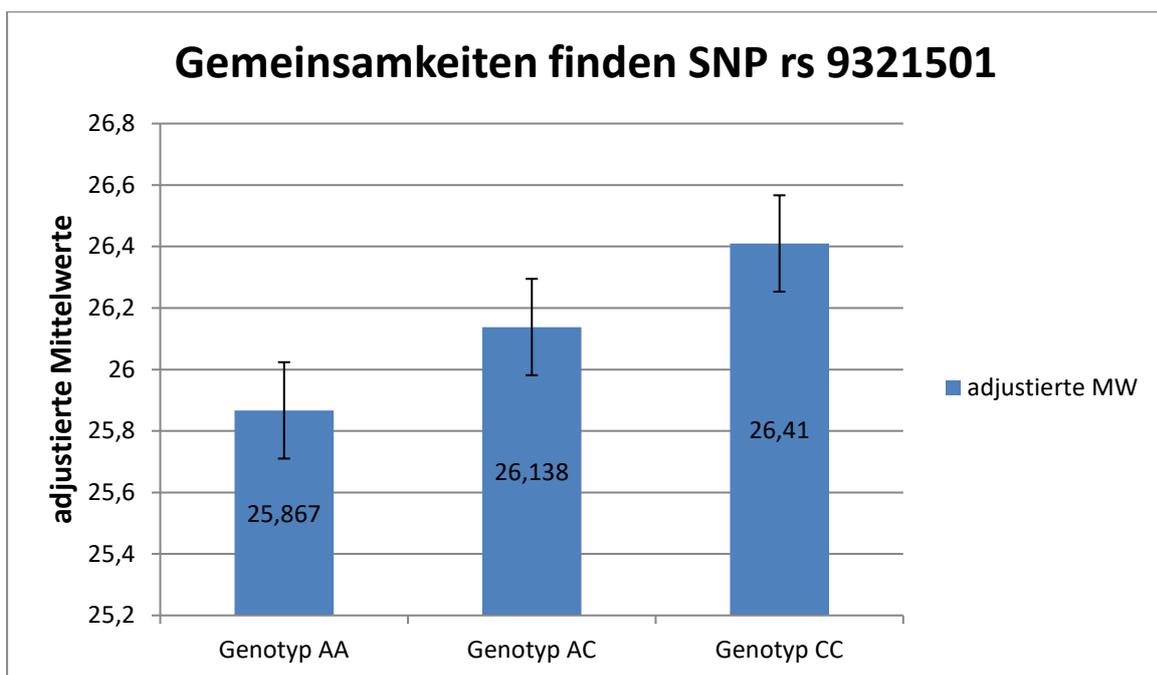


Abbildung 5-6: Subtest Gemeinsamkeiten finden (Mittelwert) in Assoziation mit den Genotypen AA, AC und CC des SNP rs9321501

5.3.2.4 *rs11154801 des AHI1-Gens*

Die Genotypverteilung des untersuchten SNPs rs11154801 des AHI1-Gens wies keinen Trend oder signifikanten Zusammenhang zu Leistungen im HAWIE auf (Tabelle 5-7).

Tabelle 5-7: Ergebnisse des HAWIE-R-Intelligenztests in Assoziation mit der Genotypverteilung des Polymorphismus rs11154801 des AHI1-Gens

HAWIE-R	Genotyp			P	SD	RK
	CC	AC	AA			
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)			
Verbalteil (adjustierte MW)						
Allgemeines Wissen	16,825 (0,127)	16,801 (0,093)	16,777 (0,184)	0,820	0,127	-0,029
Zahlennachsprechen	14,460 (0,136)	14,449 (0,100)	14,437 (0,197)	0,929	0,136	-0,012
Wortschatztest	22,457 (0,158)	22,456 (0,116)	22,456 (0,229)	0,962	0,159	-0,008
Rechnerisches Denken	13,546 (0,119)	13,546 (0,088)	13,546 (0,173)	0,990	0,120	-0,002
Allgemeines Verständnis	21,066 (0,120)	21,077 (0,088)	21,088 (0,173)	0,909	0,120	0,014
Gemeinsamkeiten finden	25,953 (0,147)	26,174 (0,108)	26,394 (0,213)	0,143	0,147	0,216
Handlungsteil (adjustierte MW)						
Bilderergänzen	13,214 (0,100)	13,187 (0,073)	13,160 (0,144)	0,770	0,100	-0,029
Bilderordnen	26,916 (0,356)	27,041 (0,262)	27,166 (0,516)	0,731	0,358	0,123
Mosaiktest	32,340 (0,293)	32,013 (0,216)	31,686 (0,425)	0,273	0,293	-0,322
Figurenlegen	30,656 (0,210)	30,474 (0,155)	30,292 (0,304)	0,379	0,210	-0,185
Zahlen-Symbol-Test	53,309 (0,363)	53,480 (0,267)	53,651 (0,526)	0,639	0,364	0,171

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; P = P-Wert; RK = Regressionskoeffizient

5.3.2.5 rs2757643 des AHI1-Gens

Tabelle 5-8: Ergebnisse des HAWIE-R-Intelligenztests in Assoziation mit der Genotypverteilung des Polymorphismus rs2757643 des AHI1-Gens

HAWIE-R	Genotyp			P	SD	RK
	CC	AC	AA			
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)			
Verbalteil (adjustierte MW)						
Allgemeines Wissen	16,895 (0,141)	16,789 (0,088)	16,683 (0,160)	0,392	0,122	-0,105
Zahlennachsprechen	14,341 (0,151)	14,467 (0,094)	14,592 (0,171)	0,352	0,130	0,122
Wortschatztest	22,432 (0,175)	22,491 (0,109)	22,549 (0,198)	0,701	0,152	0,058
Rechnerisches Denken	13,471 (0,132)	13,542 (0,083)	13,612 (0,150)	0,558	0,115	0,067
Allgemeines Verständnis	21,042 (0,133)	21,094 (0,083)	21,146 (0,150)	0,640	0,115	0,054
Gemeinsamkeiten finden	25,875 (0,163)	26,163 (0,101)	26,450 (0,184)	0,041	0,141	0,288
Handlungsteil (adjustierte MW)						
Bilderergänzen	13,222 (0,111)	13,190 (0,069)	13,159 (0,125)	0,743	0,096	-0,031
Bilderordnen	27,097 (0,396)	27,037 (0,247)	26,976 (0,448)	0,885	0,343	-0,049
Mosaiktest	32,252 (0,324)	32,089 (0,202)	31,925 (0,367)	0,580	0,281	-0,156
Figurenlegen	30,534 (0,233)	30,506 (0,145)	30,477 (0,264)	0,893	0,202	-0,027
Zahlen-Symbol-Test	53,352 (0,403)	53,533 (0,251)	53,714 (0,456)	0,614	0,349	0,176

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; P = P-Wert; RK = Regressionskoeffizient

Bei der Assoziation der Verteilung der Genotypen des SNPs rs2757643 des AHI1-Gens mit dem Verbaltest Gemeinsamkeiten finden konnte ein nominal signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Dabei erzielten bei dem Subtest Gemeinsamkeiten finden die Träger des Genotypen AA die besten Ergebnisse (Tabelle 5-8; Abbildung 5-7).

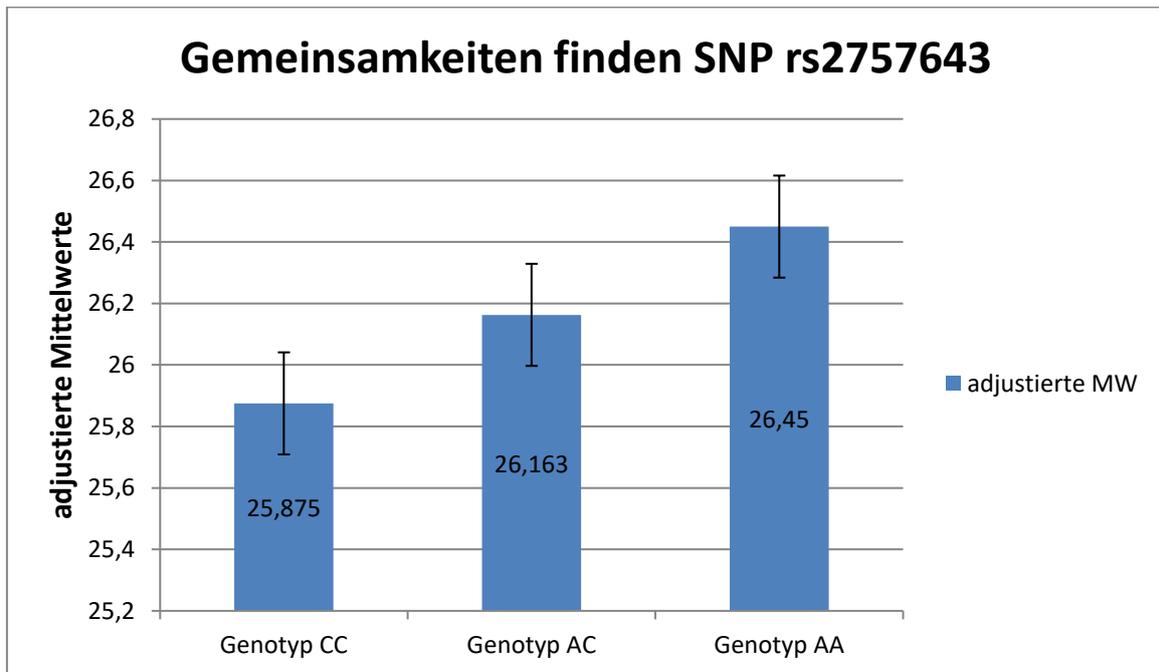


Abbildung 5-7: Subtest Gemeinsamkeiten finden (Mittelwert) in Assoziation mit den Genotypen CC, AC und AA des SNP rs2757643

5.3.2.6 *rs6908428 des AHI1-Gens*

Die Genotypverteilung des SNPs rs6908428 des AHI1-Gens wies weder einen Trend noch einen signifikanten Zusammenhang zu den Leistungen im HAWIE auf (Tabelle 5-9).

Tabelle 5-9: Ergebnisse des HAWIE-R-Intelligenztests in Assoziation mit der Genotypverteilung des Polymorphismus rs6908428 des AHI1-Gens

HAWIE-R	Genotyp			P	SD	RK
	AA	AG	GG			
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)			
Verbalteil (adjustierte MW)						
Allgemeines Wissen	16,815 (0,127)	16,787 (0,093)	16,759 (0,183)	0,797	0,127	-0,033
Zahlennachsprechen	14,447 (0,136)	14,440 (0,100)	14,433 (0,196)	0,950	0,136	-0,009
Wortschatztest	22,435 (0,158)	22,443 (0,116)	22,450 (0,228)	0,999	0,158	0,000
Rechnerisches Denken	13,539 (0,119)	13,540 (0,088)	13,540 (0,172)	0,991	0,119	-0,001
Allgemeines Verständnis	21,052 (0,120)	21,064 (0,088)	21,075 (0,173)	0,905	0,120	0,014
Gemeinsamkeiten finden	25,939 (0,147)	26,168 (0,108)	26,396 (0,212)	0,128	0,147	0,223
Handlungsteil (adjustierte MW)						
Bilderergänzen	13,190 (0,100)	13,181 (0,073)	13,172 (0,144)	0,912	0,099	-0,011
Bilderordnen	26,800 (0,356)	27,022 (0,261)	27,244 (0,514)	0,537	0,356	0,220
Mosaiktest	32,276 (0,293)	31,985 (0,215)	31,694 (0,423)	0,328	0,292	-0,286
Figurenlegen	30,580 (0,211)	30,451 (0,155)	30,323 (0,304)	0,532	0,210	-0,132
Zahlen-Symbol-Test	53,249 (0,363)	53,445 (0,267)	53,641 (0,524)	0,590	0,363	0,196

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; P = P-Wert; RK = Regressionskoeffizient

5.3.2.7 *rs7750586 des AHI1-Gens*

Die Genotypverteilung des untersuchten SNPs rs7750586 des AHI1-Gens wies keinen Trend oder signifikanten Zusammenhang zu den Leistungen im HAWIE auf (Tabelle 5-10).

Tabelle 5-10: Ergebnisse des HAWIE-R-Intelligenztests in Assoziation mit der Genotypverteilung des Polymorphismus rs7750586 des AHI1-Gens

HAWIE-R	Genotyp			P	SD	RK
	AA	AG	GG			
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)			
Verbalteil (adjustierte MW)						
Allgemeines Wissen	16,707 (0,130)	16,715 (0,096)	16,723 (0,188)	0,951	0,130	0,008
Zahlennachsprechen	14,296 (0,140)	14,340 (0,103)	14,384 (0,202)	0,754	0,140	0,044
Wortschatztest	22,343 (0,163)	22,337 (0,120)	22,330 (0,236)	0,970	0,163	-0,006
Rechnerisches Denken	13,458 (0,123)	13,497 (0,091)	13,536 (0,178)	0,752	0,123	0,039
Allgemeines Verständnis	20,941 (0,124)	20,987 (0,092)	21,034 (0,180)	0,710	0,125	0,046
Gemeinsamkeiten finden	25,820 (0,153)	26,067 (0,112)	26,315 (0,221)	0,106	0,153	0,248
Handlungsteil (adjustierte MW)						
Bilderergänzen	13,102 (0,104)	13,109 (0,076)	13,115 (0,150)	0,953	0,104	0,006
Bilderordnen	26,203 (0,367)	26,639 (0,270)	27,074 (0,530)	0,236	0,368	0,436
Mosaiktest	31,926 (0,300)	31,685 (0,221)	31,445 (0,435)	0,424	0,301	-0,241
Figurenlegen	30,331 (0,218)	30,287 (0,160)	30,244 (0,315)	0,841	0,218	-0,044
Zahlen-Symbol-Test	52,832 (0,373)	52,855 (0,275)	52,879 (0,540)	0,949	0,374	0,024

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; P = P-Wert; RK = Regressionskoeffizient

5.3.2.8 Zusammenfassung der SNP-Analysen

Abbildung 5-8 und Abbildung 5-9 bieten einen Überblick über die Assoziation der Genotypverteilung mit dem Phänotyp Zahlennachsprechen beziehungsweise mit dem Phänotyp Gemeinsamkeiten finden. Für die SNPs rs4896142, rs6918097 und rs9321501 konnte ein Trend zu einer Assoziation mit der Leistung beim Untertest Zahlennachsprechen des HAWIE-R nachgewiesen werden (Abbildung 5-8). Für die SNPs rs6918097 und rs9321501 konnte ein Trend zu einer Assoziation mit der Leistung beim Subtest Gemeinsamkeiten finden gezeigt werden. Für den SNP rs2757643 des AHI1-Gens konnte ein nominal signifikanter Zusammenhang mit der Leistung im Subtest Gemeinsamkeiten finden des HAWIE-R nachgewiesen werden (Abbildung 5-9).

Für alle weiteren Subtests ließ sich für keinen der untersuchten SNPs ein Zusammenhang finden.

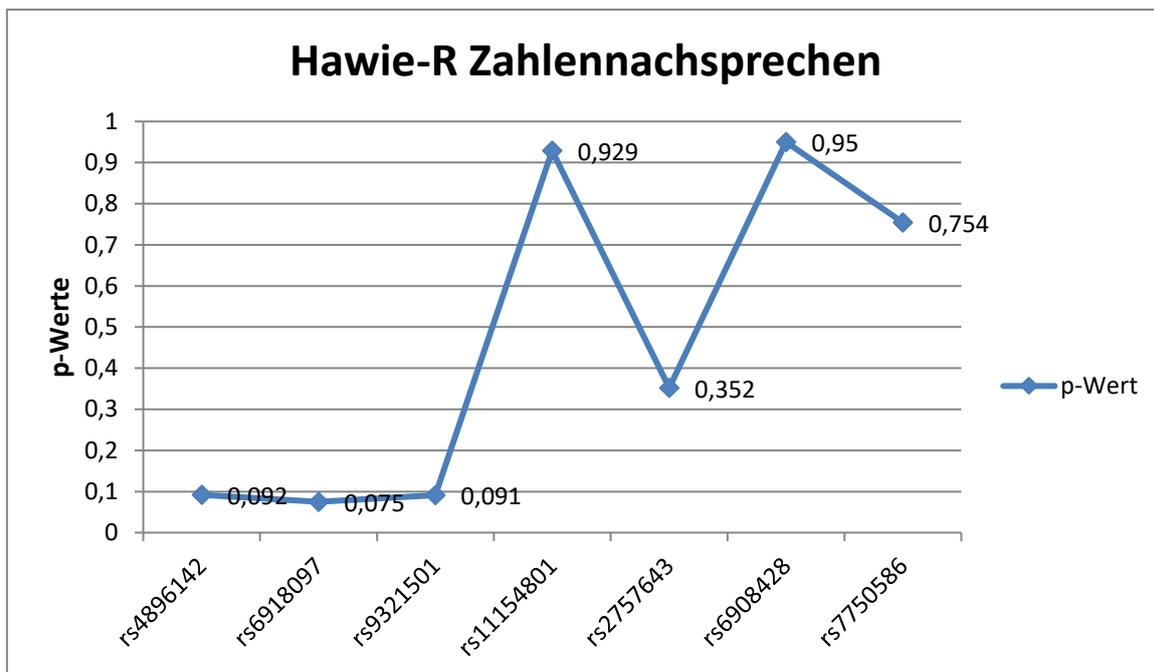


Abbildung 5-8: Assoziation der Genotypverteilung mit dem Phänotyp Zahlennachsprechen. Die p-Werte (y-Achse) sind für die einzelnen SNPs aufgetragen. Die SNPs (x-Achse) sind nach ihrem Auftreten auf dem Chromosom angeordnet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt und wurde hier nicht erreicht. Ein Trend lag mit $p < 0,1$ vor.

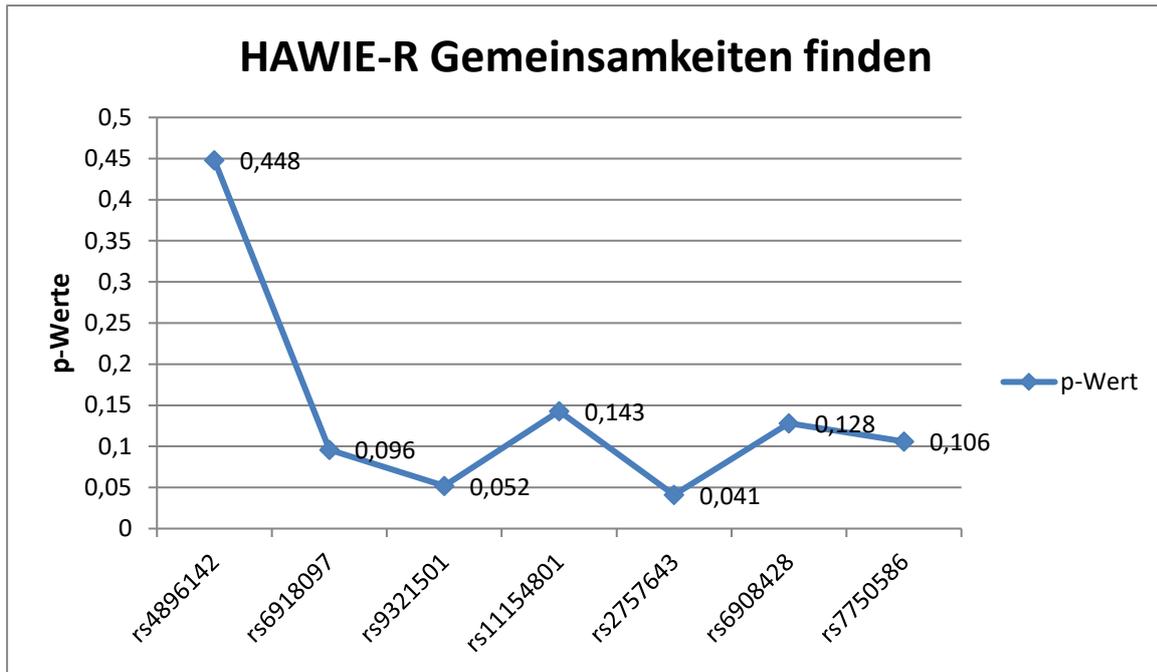


Abbildung 5-9: Assoziation der Genotypverteilung mit dem Phänotyp Gemeinsamkeiten finden. Die p-Werte (y-Achse) sind für die einzelnen SNPs aufgetragen. Die SNPs (x-Achse) sind nach ihrem Auftreten auf dem Chromosom angeordnet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Ein Trend lag mit $p < 0,1$ vor.

5.3.3 Haplotypen

5.3.3.1 LD-Blockstruktur der sieben untersuchten Polymorphismen des AHI1-Gens

Die sieben untersuchten SNPs wurden innerhalb der Gesamtstichprobe paarweise kombiniert und auf ihr Kopplungsungleichgewicht untersucht. Es konnten zwei Blöcke bestimmt werden.

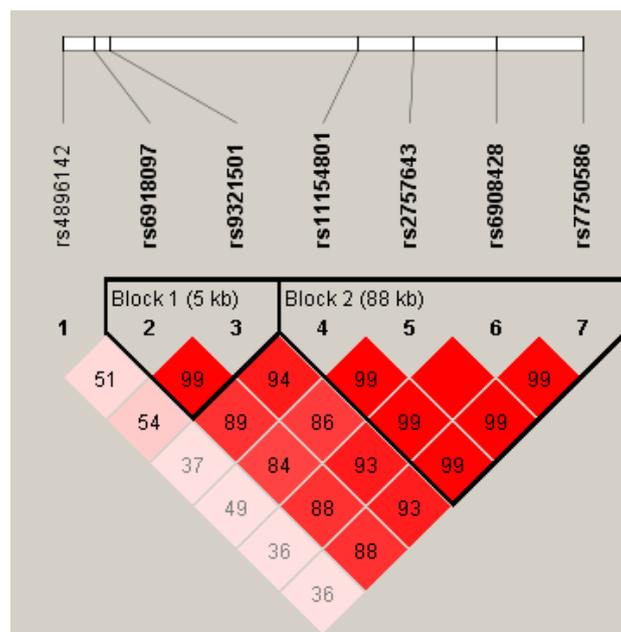


Abbildung 5-10: LD Blockstruktur der untersuchten Polymorphismen des AHI1-Gens in der Gesamtstichprobe

In Abbildung 5-10 repräsentiert Block 1 einen Haplotyp und enthält die zwei SNPs rs6918097 und rs9321501 des AHI1-Gens. Er umfasst einen Genombereich von 5 kb. Mit zwei SNPs wären theoretisch vier Kombinationen möglich. Block 2 repräsentiert den zweiten Haplotyp. Dieser enthält die vier SNPs rs11154801, rs2757643, rs6908428, rs7750586 des AHI1-Gens und umfasst einen Genombereich von 88 kb. Hier treten 5 von theoretisch 16 möglichen Kombinationen auf. Der SNP rs4896142 liegt nicht in einem Haplotypen.

5.3.3.2 Haplotypenanalyse

Tabelle 5-11 stellt die Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Gemeinsamkeiten finden dar. Der Haplotyp GA in Block 1 ist signifikant mit einer niedrigeren Leistung (Score = -2,098, $p = 0,034$) in diesem Subtest des HAWIE-R assoziiert. Der komplementäre Haplotyp AC zeigt den Trend zu einer Assoziation mit einer besseren Leistung (Score = 1,828, $p = 0,065$). In Block 2 zeigt der Haplotyp CCAA eine signifikante Assoziation mit einer niedrigeren Leistung (Score = -1,966, $p = 0,040$). Der Haplotyp AAGG weist einen Trend zu einer Assoziation mit einer besseren Leistung in diesem Subtest auf (Score = 1,684; $p = 0,090$). Für die weiteren Tests ließ sich weder eine signifikante Assoziation noch ein Trend zu einer Assoziation nachweisen.

Tabelle 5-11: Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Gemeinsamkeiten finden

SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	Sim. p-WertP
Block 1: rs6918097, rs9321501	GA	0,544	-2,098	0,034
	AC	0,442	1,828	0,065
	GC	0,012	1,163	0,247
Block 2: rs11154801, rs2757643, rs6908428, rs7750586	CCAA	0,546	-1,966	0,040
	AAGG	0,363	1,684	0,090
	CAAA	0,086	0,728	0,455

Gelb und fett: signifikante Assoziation; fett: Trend zu Assoziation

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Dissertation war es, einen Zusammenhang zwischen den sieben Polymorphismen rs4896142, rs6918097, rs9321501, rs11154801, rs2757643, rs6908428 und rs7750586 des AHI1-Gens und kognitiven Fähigkeiten zu finden.

Dazu wurden in einer Assoziationsstudie 1473 Probanden, bestehend aus 1299 gesunden Kontrollprobanden und 174 an Schizophrenie erkrankten Personen, genotypisiert und der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in der Revision von 1991 (HAWIE-R) mit ihnen durchgeführt. Die Assoziation zwischen den kognitiven Leistungen und den Genotypen der sieben verschiedenen SNPs des AHI1-Gens wurde mittels linearer Regression für den Gesamt-, Handlungs- und Verbal-IQ sowie für die 11 Untertests des HAWIE-R bestimmt. Die Ergebnisse der SNP-Analyse wurden mittels adjustierter Mittelwerte abgebildet. Zusätzlich wurde noch eine Haplotypanalyse durchgeführt. Die SNPs im *linkage disequilibrium* (LD) wurden in einem LD-Block abgebildet und die signifikanten Ergebnisse tabellarisch zusammengefasst. Die Ergebnisse sind zusammengefasst in Tabelle 6-1 zu sehen:

Tabelle 6-1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

	SNP des AHI1-Gens	Leistung im Subtest Zahlennachsprechen	Leistung im Subtest Gemeinsamkeiten finden	Haplotyp und Richtung	
				1	2
	rs4896142	G/G ↑	-	-	-
Block 1	rs6918097	A/A ↑	A/A ↑	G ↓	A ↑
	rs9321501	C/C ↑	C/C ↑	A ↓	C ↑
Block 2	rs11154801	-	-	C ↓	A ↑
	rs2757643	-	A/A signifikant (p=0,041) ↑	C ↓	A ↑
	rs6908428	-	-	A ↓	G ↑
	rs7750586	-	-	A ↓	G ↑

p = p-Wert; fett = signifikant, ↑ = Trend zu besseren Leistungen

Für keine Genotypverteilung der sieben untersuchten Polymorphismen konnte eine signifikante Assoziation oder ein Trend zu einer Assoziation zum Gesamt-, Handlungs- oder Verbal-IQ gefunden werden. Es konnten jedoch einige Trends und auch eine signifikante Assoziation mit den Ergebnissen in einigen Untertests des HAWIE-R identifiziert werden. Diese wurden in den Untertest Zahlennachsprechen und Gemeinsamkeiten finden des Verbalteils erkannt. Während in dem Untertest Zahlennachsprechen lediglich Trends zu einer Assoziation auftraten, konnte in dem Untertest Gemeinsamkeiten finden neben Trends auch eine signifikante Assoziation ermittelt werden.

Ein Trend zur Assoziation wurde bei der Genotypverteilung des SNPs rs4896142 im Untertest Zahlennachsprechen ermittelt ($p = 0,092$). Die Träger des homozygoten Genotyps G/G erzielten hier bessere Ergebnisse als Träger des Genotyps T/G oder des Genotyps T/T. Auch für die Genotypverteilung der SNPs rs6918097 ($p = 0,075$) und rs9321501 ($p = 0,091$) konnte in diesem Untertest ein Trend zu einer Assoziation festgestellt werden. Beim SNP rs6918097 schnitt der homozygote Genotyp A/A besser ab als die Genotypen G/A oder G/G. Beim SNP rs9321501 schnitt der homozygote Genotyp C/C besser ab als die Genotypen A/C oder A/A.

Beim Untertest Gemeinsamkeiten finden wurde ein Trend zur Assoziation beim SNP rs6918097 gefunden ($p = 0,096$). Hier schnitten die Träger des Genotyps A/A besser ab als die Träger der Genotypen G/A oder G/G. Auch für den SNP rs9321501 konnte hier ein Trend zur Assoziation festgestellt werden ($p = 0,052$). Hier schnitten die Probanden mit dem homozygoten Genotyp C/C besser ab als die mit den Genotypen A/C oder A/A. Die signifikante Assoziation wurde bei dem SNP rs2757643 nachgewiesen ($p = 0,041$). Hier schnitten die Träger des Genotypen A/A besser ab als die Probanden mit den Genotypen C/A oder C/C.

Bei der anschließenden Analyse der Haplotypen wurden in Block 1 die SNPs rs6918097 und rs9321501 zusammengefasst. In Block zwei wurden die SNPs rs11154801, rs2757643, rs6908428 und rs7750586 zusammengefasst. Der SNP rs4896142 liegt nicht in einem Haplotypen. Bei der Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Gemeinsamkeiten finden ist der Haplotyp GA in Block 1 signifikant mit einer niedrigeren Leistung (Score = -2,098, $p = 0,034$) assoziiert. Der Haplotyp AC zeigt den Trend zu einer Assoziation mit einer besseren Leistung (Score = 1,828, $p = 0,065$). In Block 2 zeigt der Haplotyp CCAA eine signifikante Assoziation mit einer niedrigeren Leistung (Score = -1,966, $p = 0,040$). Der Haplotyp AAGG weist einen Trend zu einer Assoziation mit einer besseren Leistung in diesem Subtest auf (Score = 1,684; $p = 0,090$).

6.2 Diskussion der Methoden

Für die Aussagekraft von Assoziationsstudien sind Faktoren wie die ethnische Herkunft, das Alter, Geschlecht und auch die Schulbildung der Testpersonen, Diagnoseverfahren und die verwendete Methode zur Intelligenzmessung essentiell.

6.2.1 Ethnische Herkunft

Die Ergebnisse die mit Hilfe von Assoziationsstudien gewonnen werden, sind durch populationsbezogene genetische Aspekte in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Bestimmte Phänotypen können durch genetische Aspekte beeinflusst werden (Thomas, 2002; Cardon & Palmer, 2003; Zimbardo & Gerrig, 2004). Es können falsch positive oder negative Assoziationen zu einem Phänotyp oder Genotyp auftreten, die letztlich dadurch entstanden sind, dass sich eine Studienpopulation aus einer ethnisch heterogenen Gruppe zusammensetzt (Riemann & Spinath, 2005). Letztlich muss also bei jeder genetischen Untersuchung die ethnische Herkunft der Probanden bestimmt werden. Es wurde versucht das Risiko der Verfälschung der erhobenen Daten möglichst gering zu halten, indem nur Probanden zugelassen wurden, die europäischer Abstammung (Eltern und Großeltern europäisch) waren. Werden die Ergebnisse des Internationalen HapMap Projekts betrachtet, wird ersichtlich, dass sich die Anteile der einzelnen Genotypen der untersuchten SNPs je nach geographischer Lage auf der Erde stark unterscheiden (HapMap, 2013). Die Durchschnittswerte der weltweiten Bevölkerung, die vom International HapMap Project zur Verfügung gestellt werden, können so mit der Allel- und Genotypverteilung dieser Studie verglichen werden (Tabelle 6-2).

Beim Vergleich der Ergebnisse für Europäer in der HapMap-Analyse und der Ergebnisse für Testpersonen dieser Studie zeigt sich, dass sie sich entsprechen, während die Ergebnisse der afrikanischen Testpersonen und Japaner sich stärker davon unterscheiden. Dies zeigt, dass die Resultate der hier bearbeiteten Studie eine europäische Population repräsentieren. Der Einfluss der ethnischen Abstammung und die starke Varianz von Genotypverteilungen in einzelnen Bevölkerungsgruppen werden durch diese Ergebnisse bestätigt. In Assoziationsstudien ist es besonders wichtig, auf die Zusammensetzung des Studienkollektivs zu achten, um Fehler zu vermeiden und verwertbare Ergebnisse zu erhalten. Durch das durchgeführte Auswahlverfahren für Probanden dieser Studie wurde versucht dies möglichst gut umzusetzen.

Tabelle 6-2: Vergleich der HapMap-Frequenzen der sieben des AHI1-Gens bei Afrikanern, Japanern, Europäern und Genotypfrequenzen der Probanden dieser Stichprobe (International HapMap Project, 2013)

SNP	Genotyp	Verteilung bei Afrikanern in %	Verteilung bei Japanern in %	Verteilung bei Europäern in %	Verteilung in dieser Studie %
rs4896142	T/T	0	55	33	35
	G/T	5	41	57	47
	G/G	95	4	10	19
rs6918097	A/A	8	9	10	21
	A/G	38	42	62	47
	G/G	53	49	28	32
rs9321501	C/C	39	9	10	22
	A/C	42	41	59	47
	A/A	19	50	31	31
rs11154801	C/C	87	57	47	41
	A/C	13	41	43	46
	A/A	0	2	10	13
rs2757643	A/A	95	4	12	21
	A/C	5	49	53	48
	C/C	0	47	36	31
rs6908428	A/A	63	59	45	41
	A/G	35	39	45	46
	G/G	2	2	10	14
rs7750586	A/A	77	58	45	41
	A/G	22	40	45	46
	G/G	2	2	10	14

6.2.2 Rekrutierungsverfahren und Ausschlusskriterien

Ein- und Ausschlusskriterien von Probanden und die damit verbundene Gestaltung des Studienkollektivs beeinflussen die Ergebnisse von Studien. Auf eine strikte Einhaltung der der Ein- und Ausschlusskriterien wurde bei dieser Studie geachtet. Insgesamt wurden in die Studie 1473 Probanden einbezogen. Davon waren 1299 Personen gesunde Kontrollprobanden, 174 Probanden waren an Schizophrenie erkrankte Personen. Neben dem Alter und dem Geschlecht wurde auch die Schulbildung bei der Rekrutierung der Probanden erfasst. Mit höherem Alter nehmen kognitive Einschränkungen und dementielle Erkrankungen, die das Testergebnis verfälschen könnten, zu. Durch ein großes Einschlussintervall in Bezug auf die Covariable Alter wurde versucht, einen Selektionsbias zu vermeiden. Die Probanden waren im Durchschnitt 45,5 Jahre alt und die Probandengruppe

bestand zu 47,9 % aus Männern und zu 52,1 % aus Frauen. Der Anteil an Abiturienten lag bei 43,9 %, da sich mehr Probanden mit Abitur zur Teilnahme an der Studie bereit erklärten, als Probanden mit Real- oder Hauptschulabschluss. Da davon ausgegangen wird, dass Alter, Geschlecht und Schulbildung einen Einfluss auf die Kognition haben, wurden diese als Covariablen in die Auswertung der Studie mit eingeschlossen.

An Schizophrenie erkrankte Patienten leiden unter kognitiven Defiziten, was bei kognitiven Leistungstests zu verminderten Ergebnissen führen kann (Keefe & Harvey, 2012; Irani et al., 2011). Auch andere psychische Erkrankungen, wie zum Beispiel eine Major Depression, können zu Einschränkungen im Arbeitsgedächtnis, der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitung führen (Foland-Ross et al., 2012; Kircansk et al., 2012). Verschiedene Arten der Substanzabhängigkeit oder des –missbrauchs können zu einer Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen (Gould, 2010; Hayes et al., 2012). Unter der Annahme, dass es sich bei kognitiver Leistungsfähigkeit um ein Kontinuum handelt und entsprechende Defizite als intermediärer Phänotyp bei der Schizophrenie gelten, der unabhängig von der Erkrankung auch in Angehörigen von Schizophrenie-Patienten in abgeschwächter Form wiederzufinden ist, wurden neben neurologisch und psychiatrisch unauffälligen Personen auch Schizophrenie-Patienten in die Gesamtgruppe eingeschlossen. Substanzabhängigkeit und -missbrauch vor Erkrankungsbeginn bei den Patienten und lebenszeitig bei den gesunden Probanden war jedoch Ausschlusskriterium.

6.2.3 Intelligenzmessung

Nach dem klinischen Interview wurde mit den Probanden zur Diagnostik der Intelligenz der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision von 1991 (HAWIE-R) durchgeführt. Die Aufgaben sind breit gefächert und decken ein weites Feld ab. Auf der Grundlage der erreichten Rohpunktwerte in den elf Untertests des HAWIE-R konnte mit Hilfe einer alterskategorisch unterteilten Umrechnungstabelle des Testleitfadens neben dem Gesamt-IQ auch der Handlungs- und Verbal-IQ bestimmt werden. Die Durchführung des circa 120-minütigen Tests fand stets unter standardisierten Bedingungen in ruhigen Räumen der Psychiatrischen Klinik der Universität München statt. Diverse Störfaktoren wie wechselnde Tageszeiten bei der Testung, Ermüdung des Testers oder des Probanden oder auch fehlende Konzentrationsfähigkeit auf Seiten des Probanden konnten nicht immer vollständig ausgeschlossen werden. Durch das Anbieten von Getränken und Gebäck wurde versucht einer eventuellen Nervosität oder Ermüdung der Patienten entgegenzuwirken. Wichtig ist es zu beachten, dass die Beurteilung der Probanden und die statistische

Auswertung der Ergebnisse von unterschiedlichen Testern durchgeführt wurden. Die genaue Einweisung der Tester und das Handbuch des HAWIE-R, welches relativ strenge Richtlinien zur Beurteilung der Ergebnisse vorgibt, sollten einen recht hohen Grad an Objektivität bei der Durchführung des Tests ermöglichen. Eine Schwäche des HAWIE-R ist, dass es sich dabei um keine Multiple-Choice Fragen, sondern zum Großteil um offene Fragen handelt, die jeder Proband anders beantwortet. Die vollständige Objektivität bei der Auswertung der Antworten ist damit vor allem im Verbalteil nur schwer zu erreichen. Der Interviewer kann hier die empfundene Qualität der Antwort innerhalb eines gewissen Ermessungsspielraumes bei der Punktevergabe einfließen lassen (Tewes, 1994). Dies kann dazu führen, dass die Punkteverteilung von Prüfer zu Prüfer leicht variiert. Durch die genaue Einweisung und Überprüfung der Tester von Seiten der Studienleitung wurde versucht diese Abweichungen so gering wie möglich zu halten. In diese Studie wurden Probanden zwischen 19 und 79 Jahren eingeschlossen. Um Unterschiede in den Testergebnissen auszugleichen, welche durch das Alter entstehen, wurden die Testergebnisse des einzelnen Probanden mit den durchschnittlichen Leistungen der Probanden der zutreffenden Altersstufe verglichen. Kinder und Jugendliche wurden aus der Studie ausgeschlossen, da der genetische Einfluss auf kognitive Fähigkeiten in diesem Alter im Vergleich zu Erwachsenen etwas geringer ist und der durchgeführte Test nicht für diese Personengruppe konzipiert ist (Haworth & et al., 2010). Kognitive Einschränkung, welche bei Patienten über sechzig Jahren durch krankheitsbedingte Einschränkungen wie zum Beispiel eine Altersdemenz entstehen können, wurden bereits bei der Auswahl der Probanden mit Durchführung des Mini-Mental-Status-Tests ausgeschlossen.

Noch existieren keine Studien, bei denen eine Assoziation von Kognition und den verschiedenen Polymorphismen des AHI1-Gens mit Hilfe anderer Intelligenztests ermittelt wurde. Die Ergebnisse, die mit Hilfe des HAWIE-R in dieser Studie bezüglich einer Assoziation der kognitiven Leistung der Probanden mit den Polymorphismen des AHI1-Gens gewonnen werden konnten, müssen zur Validierung durch eine Replikationsstichprobe überprüft werden.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

Ziel dieser Studie war es, die sieben Polymorphismen rs11154801, rs2757643, rs4896142, rs6908428, rs6918097, rs7750586 und rs9321501 des AHI1-Gens unter Anwendung des HAWIE-R bezüglich einer möglichen Assoziation zur Intelligenz zu untersuchen.

Grundsätzlich können Varianten der DNA den Phänotyp auf verschiedene Weisen beeinflussen. Zunächst sollte überlegt werden, ob die Polymorphismen selbst die ursächlichen Faktoren für den Phänotyp sind. Würde ein Polymorphismus beispielsweise in einem Exon liegen, könnte es bei der Bildung des Proteins zu einem Aminosäureaustausch oder Abbruch der Aminosäuresequenz kommen, wodurch das entstehende Produkt und damit der Phänotyp direkt verändert werden könnte. Alle sieben untersuchten SNPs des AHI1-Gens befinden sich jedoch auf Chromosom 6 in Intronregionen des AHI1-Gens.

Aufgrund der Lage der SNPs in Intronregionen ist der Mechanismus für eine mögliche Auswirkung auf den Phänotyp unklar, da es zu keinem direkten Aminosäureaustausch kommen kann. Die SNPs können nur mit einer relativ geringen Wahrscheinlichkeit direkt Einfluss auf das Transkriptionsprodukt nehmen. Einige Mechanismen, wie es trotzdem zu einer Veränderung des Genproduktes kommen kann, sind dennoch vorstellbar. Ein SNP könnte zum Beispiel regulatorische Sequenzen auf der genomischen DNA und damit die Transkription, den Vorgang des alternativen Spleißens oder die Stabilität der m-RNA verändern. Auch die Sekundärstruktur der DNA oder die DNA-Methylierung könnte im Bereich des SNPs verändert sein. Diese Vorgänge beeinflussen Spleißprodukte sowie Art und Menge der Entstehung des endgültigen Proteins und dessen Wirkung. Kommt es dabei zu Störungen, kann das endgültige Expressionsprodukt beziehungsweise dessen Wirkung und damit der Phänotyp verändert werden. Wären die Polymorphismen in regulatorischen Sequenzen lokalisiert, so wären diese verändert und es könnte gegebenenfalls dazu kommen, dass weitere Faktoren nicht mehr binden können und dies letztlich zur Veränderung des Phänotyps führt.

Zudem könnte überlegt werden, ob die Polymorphismen zur Beeinflussung von anderen, nicht untersuchten Polymorphismen und damit zu einer Assoziation mit der kognitiven Leistung führen. Dazu müsste untersucht werden, ob die in dieser Studie betrachteten SNPs im Kopplungsungleichgewicht mit anderen funktionellen SNPs, die letztlich zu den veränderten Phänotypen führen, liegen. Liegt eine starke Kopplung zwischen zwei Genorten vor, werden die Haplotypen meist als Ganzes von den Eltern auf ihre Kinder vererbt. Die in dieser Studie untersuchten SNPs liegen zwar auf keinem Exon, überspannen jedoch eine Region, in der

viele Exons liegen. Gerade in dieser Region befinden sich viele funktionelle SNPs mit direkten regulatorischen Effekten. Das LD mit funktionellen SNPs kann auf der Seite SNiPA des Helmholtz-Zentrums betrachtet werden (Helmholtz Zentrum, 2015). Als *Sentinel*-SNP (Markierungs-SNP) wurde bei den folgenden Abbildungen (Abbildung 6-1 bis Abbildung 6-5) jeweils einer von fünf der sieben untersuchten SNPs festgelegt (Helmholtz Zentrum, 2015). Für den SNP rs4896142 existieren aktuell keine SNPs im hohen LD ($r^2 > 0,8$), rs2757643 konnte nicht dargestellt werden. In den Abbildungen sind jeweils die zwei funktionellen SNPs hervorgehoben, welche im höchsten LD zum *Sentinel*-SNP liegen. Wie zu erkennen ist, ist gerade in den Bereichen, in denen die meisten der hier untersuchten SNPs liegen, die Rekombinationsrate sehr gering. Sie werden gekoppelt mit funktionellen SNPs vererbt; das LD ist erhöht. In dem Bereich, in dem jene SNPs liegen, welche durch Block 1 in der Haplotypenanalyse dieser Studie repräsentiert werden, ist das LD höher als in dem Bereich, in welchem die SNPs liegen, welche durch Block 2 der Haplotypenanalyse repräsentiert sind.

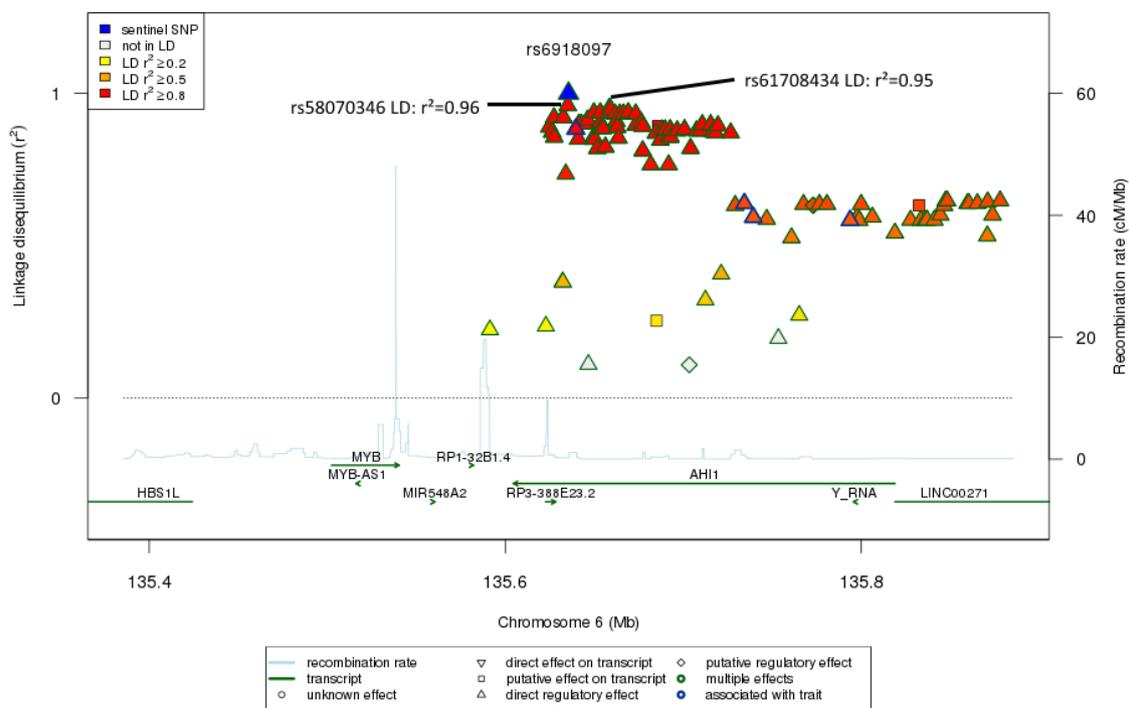


Abbildung 6-1: Darstellung des LD mit funktionellen SNPs; als Sentinel-SNP wurde rs6918097 (blaues Dreieck) festgelegt, die hervorgehobenen roten Dreiecke sind die zwei funktionellen SNPs, die mit dem Sentinel-SNP im größten LD liegen

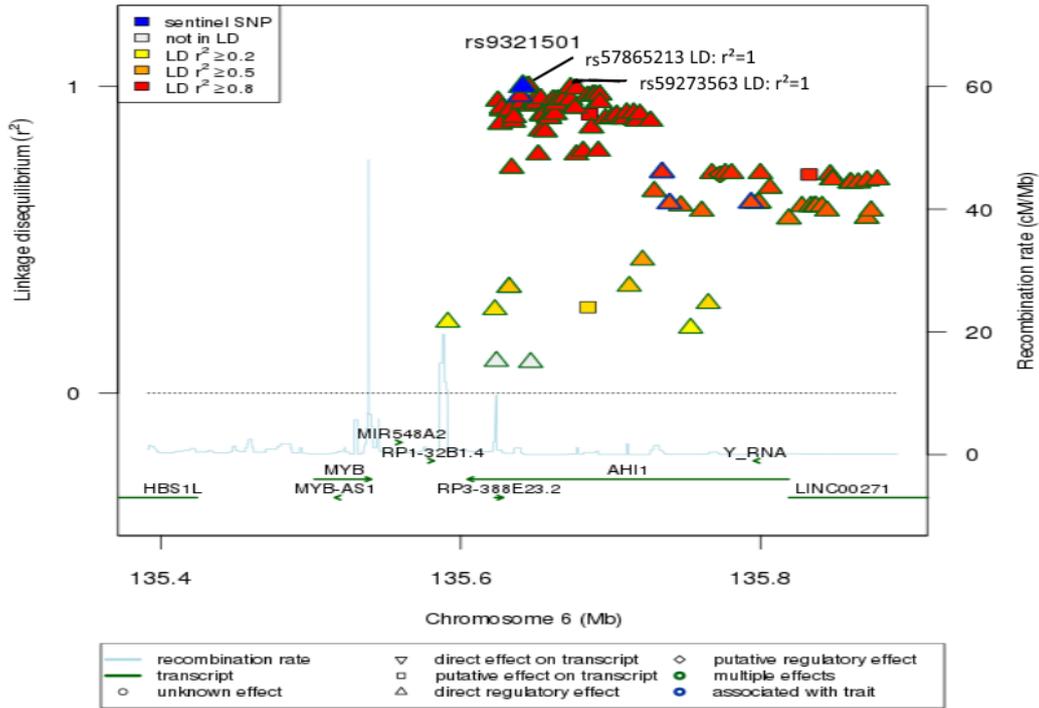


Abbildung 6-2: Darstellung des LD mit funktionellen SNPs; als Sentinel-SNP wurde rs9321501 (blaues Dreieck) festgelegt, die hervorgehobenen roten Dreiecke sind die zwei funktionellen SNPs, die mit dem Sentinel-SNP im größten LD liegen

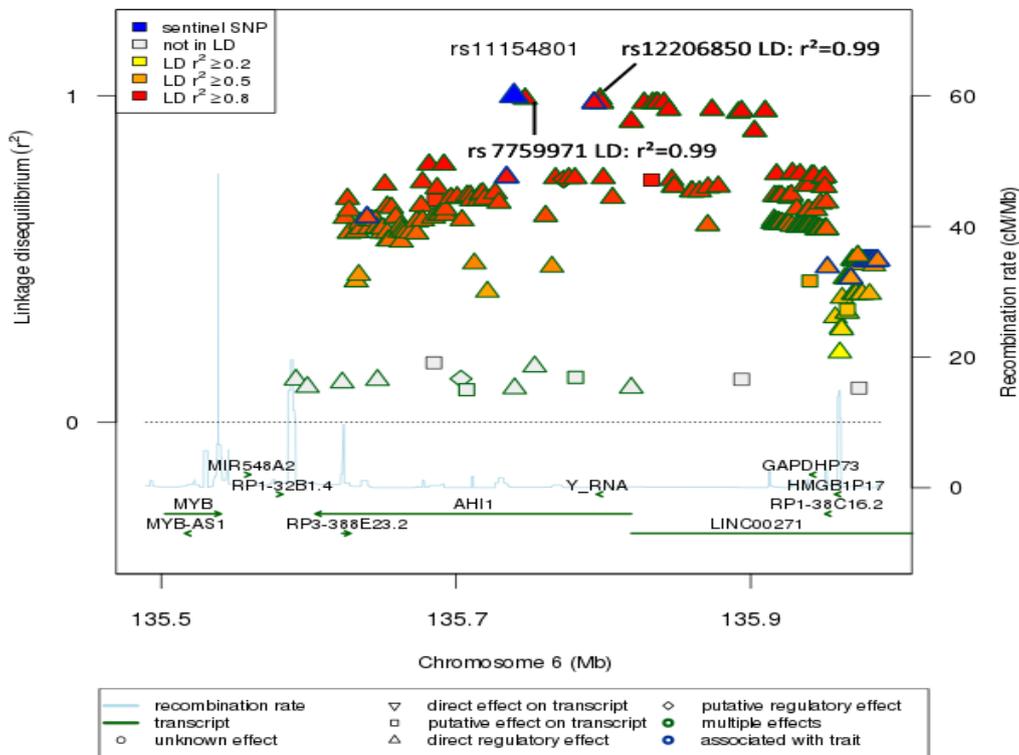


Abbildung 6-3: Darstellung des LD mit funktionellen SNPs; als Sentinel-SNP wurde rs11154801 (blaues Dreieck) festgelegt, die hervorgehobenen roten Dreiecke sind die zwei funktionellen SNPs, die mit dem Sentinel-SNP im größten LD liegen

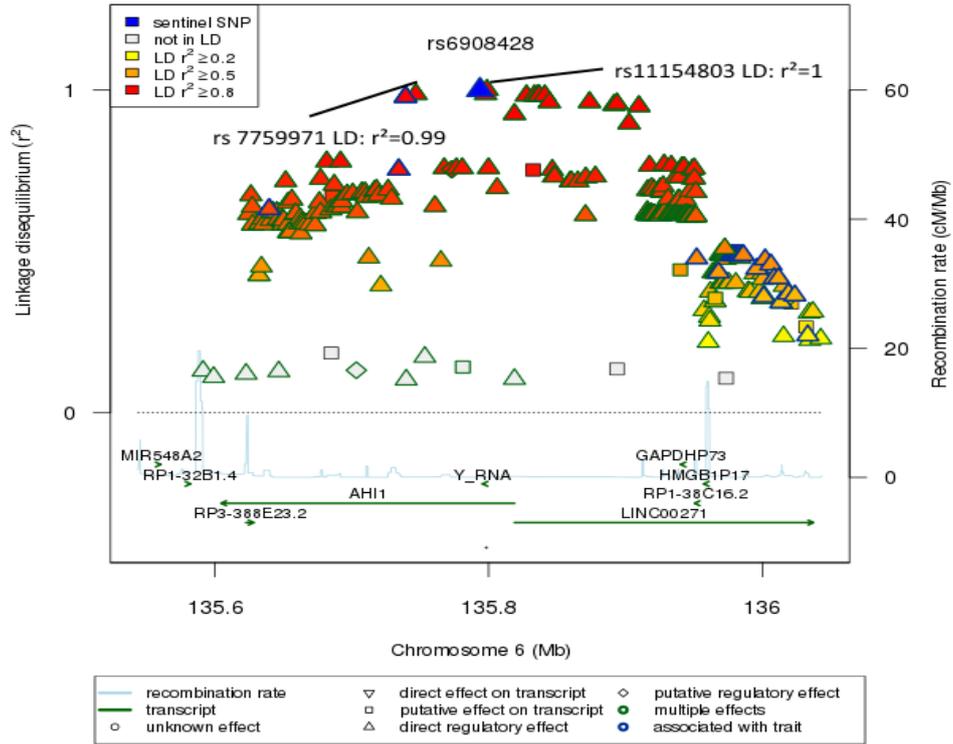


Abbildung 6-4: Darstellung des LD mit funktionellen SNPs; als Sentinel-SNP wurde rs6908428 (blaues Dreieck) festgelegt, die hervorgehobenen roten Dreiecke sind die zwei funktionellen SNPs, die mit dem Sentinel-SNP im größten LD liegen

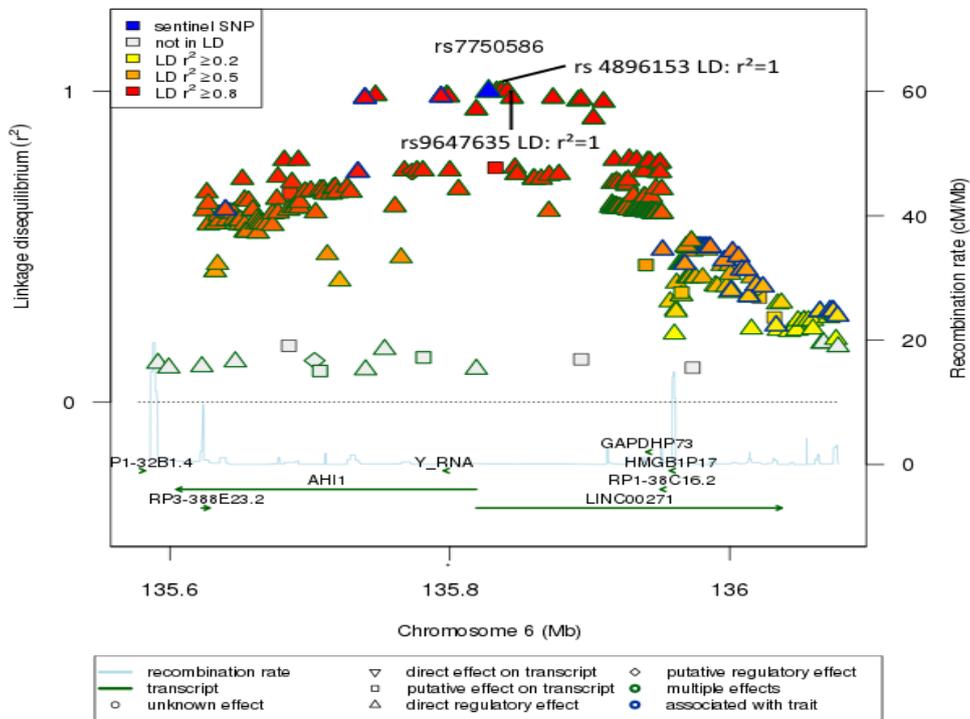


Abbildung 6-5: Darstellung des LD mit funktionellen SNPs; als Sentinel-SNP wurde rs7750586 (blaues Dreieck) festgelegt, die hervorgehobenen roten Dreiecke sind die zwei funktionellen SNPs, die mit dem Sentinel-SNP im größten LD liegen

Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die Assoziation zwischen den untersuchten SNPs und der kognitiven Leistungsfähigkeit der Probanden als Artefakt zu interpretieren ist. Dies könnte durch weiterführende Studien widerlegt oder bestätigt werden.

Alle sieben untersuchten Polymorphismen des AHI1-Gens wurden bezüglich ihrer Assoziation mit den kognitiven Leistungen der Studienteilnehmer überprüft. Ergebnisse zeigten sich in den Subtests Zahlennachsprechen und Gemeinsamkeiten finden. Mit dem Subtest Zahlennachsprechen wird eine Aufmerksamkeitsstörung überprüft, während mit dem Untertest Gemeinsamkeiten finden das Sprachverständnis geprüft wird. Bei dem Subtest Gemeinsamkeiten finden kann erkannt werden, ob ein Proband in der Lage ist, verbale Schlussfolgerungen zu leisten; er gilt als Marker für die allgemeine Intelligenz (Cohen, 1952; Tewes, 1994; Matarazzo, 1982). Für die drei SNPs rs11154801, rs6908428 und rs7750586 konnte keine Assoziation gefunden werden. In einer weiteren Studie, welche eine Assoziation zwischen Polymorphismen des AHI1-Gens und Schizophrenie überprüfte, konnte ein Trend zu einer Assoziation für den SNP rs7750586 gefunden werden (Serretti, et al., 2015). Für weitere drei der untersuchten SNPs, nämlich rs4896142, rs6918097 und rs9321501, wurde ein Trend zu einer Assoziation und für nur einen weiteren SNP, rs2757643, wurde eine signifikante Assoziation nachgewiesen. In dem Untertest Gemeinsamkeiten finden des Verbalteils des HAWIE-R wiesen die homozygoten Träger des A-Allels bei diesem SNP signifikant bessere Ergebnisse auf als die Genotypen A/C oder C/C.

Bei der Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Gemeinsamkeiten finden ist der Haplotyp GA (Block 1: rs6918097, rs9321501) signifikant mit einer niedrigeren Leistung (Score = -2,098, $p = 0,034$) in diesem Subtest des HAWIE-R assoziiert. Der Haplotyp AC zeigt den Trend zu einer Assoziation mit einer besseren Leistung (Score = 1,828, $p = 0,065$). In Block 2 (rs11154801, rs2757643, rs6908428, rs7750586) zeigt der Haplotyp CCAA eine signifikante Assoziation mit einer niedrigeren Leistung (Score = -1,966, $p = 0,040$). Der Haplotyp AAGG weist einen Trend zu einer Assoziation mit einer besseren Leistung in diesem Subtest auf (Score = 1,684; $p = 0,090$).

Die Ergebnisse der Haplotypenanalyse für den Subtest Gemeinsamkeiten finden spiegeln die Ergebnisse der einzelnen SNP-Analysen wider. So konnte zum Beispiel sowohl für den SNP rs6918097 als auch für den SNP rs9321501 in der Einzel-SNP-Analyse ein Trend zu einer Assoziation mit den Leistungen im Subtest Gemeinsamkeiten finden des HAWIE-R nachgewiesen werden. Interessant ist dabei, dass auch im Subtest Zahlennachsprechen für beide SNPs ein Trend zu einer Assoziation in der Einzel-SNP-Analyse aufgezeigt werden

konnte, diese sich allerdings nicht wie im Subtest Gemeinsamkeiten finden in der Haplotypenanalyse in Form eines Trends oder einer signifikanten Assoziation widerspiegelt.

In der Literatur können zum Thema AHI1 mehrere Studienresultate gefunden werden, welche die Annahme unterstützen, dass AHI1 einen Einfluss auf die Intelligenz haben könnte.

So wurde das AHI1-Gen in zahlreichen Studien mit der Entstehung des Joubert-Syndroms in Verbindung gebracht. Beim Joubert-Syndrom handelt es sich um eine durch Genmutationen ausgelöste, autosomal-rezessiv vererbte Entwicklungsstörung des ZNS beim Menschen. Hierbei kommt es zu Veränderungen im Cerebellum und im Cortex mit starken kognitiven Einschränkungen (Joubert et al., 1969; Rivero, et al., 2010; Lotan, et al., 2013). Im Rahmen zahlreicher Kopplungsstudien wurde einen Zusammenhang des Joubert-Syndroms mit Varianten der SNPs rs121434348, rs121434349, rs121434350 und rs387906269 des AHI1-Gens gefunden (Ferland, et al., 2004; Elsayed, et al., 2015). Bei keinem der dabei untersuchten Polymorphismen, die mit der Entstehung des Joubert-Syndroms assoziiert werden, handelt es sich um einen der sieben hier untersuchten Polymorphismen des AHI1-Gens. Die Polymorphismen liegen auch nicht im LD (Helmholtz Zentrum, 2015). Wird davon ausgegangen, dass einige SNPs des AHI1-Gens zu einer Erkrankung führen, welche mit einer verminderten Intelligenz einhergeht, erscheint das Ergebnis dieser Studie, bei welcher zu dem Schluss gekommen wird, dass einige der hier untersuchten SNPs zum Teil signifikant mit besseren Ergebnissen bei Subtests des HAWIE-R assoziiert werden, plausibel.

Auch Mutationen des NPHP1-Gens werden mit der Entstehung des Joubert-Syndroms in Verbindung gebracht (Dixon-Salazar, et al., 2004). Da das Genprodukt des AHI1-Gens mit der SH3-Domäne des durch NPHP1 kodierten Proteins interagiert und Heterotetramere bildet (Tuz, et al., 2013; Genecards, 2018), könnte davon ausgegangen werden, dass Veränderungen in einer SH3-Domäne zu Veränderungen in der Funktion der Genprodukte führen. Die SH3-Domäne des AHI1-Gens interagiert mit der Dynamin GTPase DNM2. Dynamin-2 ist ein Protein welches Mikrotubulibündel bilden und GTP binden kann. Dieses Protein spielt eine Rolle in der Regulation der Morphologie von Neuronen, dem Axonwachstum und der Bildung von neuronalen Wachstumskegeln. Kommt es dabei zu Störungen könnte dies mögliche Veränderungen in der Entwicklung des Gehirns und damit Veränderungen der kognitiven Leistung erklären (UniProt, 2018).

In einer 2015 veröffentlichten Studie von Serretti et al (Serretti, et al., 2015) konnte das AHI1-Gen mit der Entstehung von Schizophrenie in Verbindung gebracht werden.

Schizophrenie ist eine schwere und chronische psychiatrische Erkrankung, welche mit dem Abbau kognitiver Fähigkeiten einhergeht. Im Rahmen dieser Erkrankung kommt es vor allem zu Aufmerksamkeitsdefiziten, Beeinträchtigungen des abstrakten Denkens und zu einem Defizit im Kurz- und Langzeitgedächtnis (Heinrichs & Zakzanis, 1998). In der Studie von Serretti et al. wurden vor allem der Polymorphismus rs7750586 und rs9647635 des AHI1-Gens mit der Entstehung, dem klinischen Verlauf und den damit einhergehenden kognitiven Defiziten von Schizophrenie in Verbindung gebracht (Serretti, et al., 2015). In der für diese Dissertation durchgeführten Studie zeigten sich bei einigen der untersuchten SNPs Ergebnisse in den Subtests Zahlennachsprechen und Gemeinsamkeiten finden. Beide Untertests weisen auch kognitive Defizite bei der Schizophrenie auf (Kircher & Gauggel, 2007). Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem SNP rs7750586 und den kognitiven Leistungen der Probanden gefunden. Der SNP rs9647635 wurde hier nicht untersucht. Der SNP rs7750586 und der SNP rs9647635 stehen im LD mit $r^2 = 1$ (Helmholtz Zentrum, 2015). Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass der SNP rs9647635 einen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten hat, was in weiteren Studien untersucht werden sollte.

In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurde bisher kein genomweit signifikanter Zusammenhang zwischen dem AHI1-Gen und Intelligenz festgestellt (Goldstein, 2011; Butcher et al., 2008; Docherty et al., 2010; Davies et al., 2011; Franic et al., 2015; Trampush et al., 2017). Ergebnisse in diesen Studien weisen darauf hin, dass ein großer Teil der interindividuellen Unterschiede in menschlicher Intelligenz durch genetische Variationen ausgelöst werden. Unterschiede in der menschlichen Intelligenz werden nicht nur durch Polymorphismen eines Gens, sondern vielmehr durch eine Summe von Variationen mehrerer Gene ausgelöst (Davies et al., 2011; Benyamin, et al., 2013). Da der Anteil der einzelnen Variationen an einem komplexen Phänotypen wie der Intelligenz sehr gering ist, werden hohe Stichprobenzahlen benötigt, um diese identifizieren zu können. Mit etwa 35.000 Probanden (Trampush et al., 2017) scheint die kritische Menge noch nicht erreicht zu sein. Der Anteil des AHI1-Gens in diesem komplexen Zusammenhang muss mit weiteren Studien untersucht werden.

Kennzeichnend für das AHI1-Gen ist der besondere strukturelle Aufbau des AHI1-Proteins. Dieses Protein beinhaltet sieben WD40-Wiederholungen, eine SH3-Domäne, eine SH3-bindende Domäne und in den N-terminalen 140 Aminosäuren eine *coiled-coil*-Domäne (Ferland, et al., 2004). Proteine, die solche Domänen aufweisen, werden mit diversen Aspekten des Zellmetabolismus, wie der Signaltransduktion, dem programmierten Zelltod

oder auch der Genregulation, assoziiert. Aufgrund dieser Eigenschaften des Proteins könnte angenommen werden, dass AHI1 eine Rolle in der Signaltransduktion spielt (Neer, Schmidt, Nambudripad, & Smith, 1994). In weiterführenden Analysen wurde nachgewiesen, dass in Ahi1-Knockoutmäusen der Verlust von Ahi1 zu einem generell reduzierten Hap1-Gehalt führte (Tuz, et al., 2013), was wiederum den Spiegel an TrkB reduzierte (Sheng, et al., 2008). TrkB spielt zusammen mit seinem endogenen Liganden, dem *Brain-Derived Neurotrophic factor* (BDNF), bei der Förderung von Differenzierung und Proliferation der Zellen des Nervensystems eine wichtige Rolle (Kohn & Lance, 2004). BDNF ist ein Survivalfaktor für spezielle Interneurone, welche bei der Schizophrenie, einer chronisch psychiatrischen Erkrankung, die mit kognitiven Defiziten einhergeht, verändert sind. Es wird davon ausgegangen, dass sie bei der Pathophysiologie der Erkrankung eine maßgebliche Rolle spielen (Serretti, et al., 2015). Kommt es also zu Veränderungen des AHI1-Proteins, ist es naheliegend anzunehmen, dass all diese Interaktionen ebenfalls mitbetroffen sein und gegebenenfalls fehlreguliert werden könnten.

Neben HAP1 interagiert AHI1 auch mit der SH3-Domäne von NPHP1 (Tuz, et al., 2013). Vermutlich ist es als Teil von multifunktionalen Komplexen, die in Aktin- und Mikrotubuli-haltigen Strukturen enthalten sind, an der Regulation der Zellteilung und auch von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Adhäsionen beteiligt. Mutationen in diesem Gen führen zu Nephronophthisis Typ 1 und zum Joubert Syndrom Typ 4, zwei Erkrankungen, welche mit verminderter Kognition einhergehen können. Inzwischen wurde bei Mäusen auch das Ahi1-Protein in diversen Zell-Zell Verbindungen nachgewiesen (Tuz, et al., 2013).

Zusätzlich ist AHI1 Teil eines Proteinkomplexes im Basalkörperchen (Chih, et al., 2012). In Mäusen führte der RNAi-Knockdown der Ahi1-Expression zur Behinderung der Ziliogenese und zum gestörten Transport von endozellulären Vesikeln. Daraus wurde geschlossen, dass AHI1 die Zilienbildung und den Transport von Vesikeln reguliert (Hsiao, Tong, Westfall, Ault, Page-McCaw, & Ferland, 2009). Die aktuelle Datenlage über das Joubert-Syndrom, den dabei auftretenden Veränderungen im ZNS und den genetischen Ursachen lassen eine Rolle von Zilien bei der Entwicklung des Gehirns vermuten. Diese Theorie wird von der Tatsache unterstützt, dass in vielen Arten von Zellen des ZNS, inklusive in Purkinjenzellen und granulären Zellen des Kleinhirns, Zilien gefunden wurden. Auch im Rückenmark wurden Zilien entdeckt. Die Funktion dieser Zilien im Gehirn ist Gegenstand aktueller Forschung (Praetorius & Spring, 2001). Bis dato wurden Mutationen in über 40 Genen identifiziert, welche mit Ziliopathien assoziiert werden. Dazu gehören unter anderem Mutationen im

AHI1-Gen die zum Joubert-Syndrom führen und Mutationen im CEP290-Gen (*centrosomal protein 290*), welche zum Meckel-Gruber-Syndrom oder zum Bardet-Biedel-Syndrom führen können. All diese Syndrome können mit mentalen Entwicklungsverzögerungen einhergehen (Waters, 2011). Kann eine Veränderung des AHI1-Gens zu einer fehlerhaften Entwicklung des ZNS führen, ist damit sicherlich auch die kognitive Entwicklung des Individuums betroffen.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der oben dargestellten Studien deuten auch die Ergebnisse dieser Dissertation darauf hin, dass AHI1 einen Einfluss auf kognitive Prozesse und die Fähigkeit zu lernen haben könnte. Für die drei SNPs rs4896142, rs6918097 und rs9321501 konnte in dem Untertest Zahlennachsprechen ein Trend zu einer Assoziation mit kognitiven Leistungen gefunden werden. Damit ist ein Hinweis dafür gefunden worden, dass diese SNPs des AHI1-Gens möglicherweise das Kurzzeit- und das Arbeitsgedächtnis beeinflussen. Noch aussagekräftiger sind dabei allerdings die Ergebnisse im Untertest Gemeinsamkeiten finden. Hierbei konnte für die SNPs rs6918097 und rs9321501 ein Trend und für den SNP rs2757643 eine signifikante Assoziation zur Intelligenz der Testpersonen nachgewiesen werden. Diese Resultate lassen Rückschlüsse darauf zu, dass das AHI1-Gen unter anderem auch das Sprachverständnis und die Fähigkeit zur verbalen Konzeptbildung und zum verbalen Schlussfolgern mit beeinflussen könnte. Außerdem gelten die Ergebnisse in dem Verbalsubtest Gemeinsamkeiten finden als gutes Maß für die allgemeine Intelligenz, was darauf hinweist, dass das AHI1-Gen eventuell Einfluss auf den Gesamt-IQ nehmen könnte (Zimmermann, Woo-Sam, & Glasser, 1973; Matarazzo, 1982). Diese vom AHI1-Gen beeinflussten Komponenten des HAWIE-R spielen bei Lernprozessen und für die allgemeine Intelligenz der Testpersonen eine ausschlaggebende Rolle. Dass der Einfluss des AHI1-Gens relativ klein ist, ergibt sich aus den bislang negativen Ergebnissen großer genomweiter Assoziationsstudien. Da bislang noch keine vergleichbaren Studien publiziert wurden, wären weiterführende Untersuchungen zu empfehlen um das genaue Ausmaß des Einflusses des AHI1-Gens auf kognitive Prozesse besser einschätzen zu können und die Aussagen dieser Studie zu bestätigen oder zu widerlegen.

6.4 Ausblick auf zukünftige Studien

Die Funktionsweise des menschlichen Gehirns ist trotz der wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahre weiterhin schwer zu begreifen. In vielen Studien wurde in den letzten Jahrzehnten versucht, die genetischen Faktoren, welche Einfluss auf die menschliche Intelligenz haben, zu identifizieren, um damit den Grundstein für eine präzise Diagnostik, Behandlung und Prävention von Erkrankungen in diesem Bereich zu legen. Nur so kann die Prognose von Erkrankungen, welche die Intelligenz und kognitiven Fähigkeiten einer Person beeinträchtigen, verbessert werden. Im Rahmen dieser Studien konnte inzwischen belegt werden, dass die Intelligenz sowohl von genetischen als auch von Umweltfaktoren beeinflusst wird. Variationen verschiedenster Gene spielen dabei eine Rolle und einige davon konnten durch ihre Assoziation mit unterschiedlichen Ergebnissen in Intelligenztests identifiziert werden. Der Anteil der bisher mit Hilfe von Kopplungs- oder Assoziationsstudien entdeckten Genvariationen stellt jedoch sicherlich nur einen kleinen Bruchteil der Einflüsse auf die Intelligenz dar, sodass großer Bedarf für weitere Forschung auf diesem Gebiet besteht, um weitere assoziierte Gene und Marker zu identifizieren.

In dieser Studie wurde die Assoziation zwischen sieben Polymorphismen des AHI1-Gens und den Ergebnissen der Testpersonen im HAWIE-R untersucht. Dabei konnten sowohl einige Trends als auch eine signifikante Assoziation zu den Ergebnissen in den Untertests Zahlennachsprechen und Gemeinsamkeiten finden nachgewiesen werden. Interessanterweise wurde für den SNP rs7750586 des AHI1-Gens, für welchen in dieser Studie keine Assoziation zur Intelligenz nachgewiesen wurde, in der Studie von Serretti et al. eine Assoziation zur Schizophrenie aufgezeigt (Serretti, et al., 2015). Die dabei verwendete Stichprobengröße ist mit 345 Probanden kleiner als die für diese Studie verwendete Stichprobengröße. Auch die Schizophrenie ist eine chronisch psychiatrische Erkrankung, welche mit kognitiven Defiziten einhergeht. Eine Überprüfung der Ergebnisse durch weitere Studien wäre wünschenswert. Später könnten diese Studien zum Beispiel auch hinsichtlich der untersuchten ethnischen Population oder des verwendeten Tests zur Erhebung der kognitiven Fähigkeiten der Probanden variiert werden.

Weiterführende Studien könnten die funktionelle Relevanz der gefundenen Polymorphismen untersuchen. So könnte festgestellt werden, durch welche Mechanismen die verschiedenen Marker die Assoziation zu veränderten Leistungen in Intelligenztests bewirken. Begonnen werden könnte dabei mit den Einflüssen funktioneller Polymorphismen. In einem weiterführenden Schritt könnte dann der Mechanismus eruiert werden, mit dem intronische

Polymorphismen die Expression von Genen beeinflussen. In diesem Rahmen könnten dann auch molekulare Signalwege, über welche die Marker wirken, erforscht werden. Über die dabei erhaltenen Ergebnisse könnten neue Gene identifiziert werden, welche über die gleichen Wege Einflüsse auf die Kognition nehmen können. In Bezug auf das AHI1-Gen wäre in diesem Rahmen zum Beispiel interessant, welche Rolle die SH3-Domäne des Joubertin-Proteins spielt und welche Veränderungen an dieser Domäne durch die Polymorphismen zu welchen Veränderungen an der Funktion des Proteins führen.

In dieser Studie wurde versucht, ein möglichst einheitliches Studienkollektiv aus deutschstämmigen Probanden bis in die dritte Generation zu erhalten. In Anbetracht der verschiedenen Genotypverteilungen in unterschiedlichen ethnischen Bevölkerungsgruppen wäre es jedoch interessant, inwiefern sich die Ergebnisse eines beispielsweise japanischen Studienkollektivs von dem hier verwendeten unterscheiden würden.

Bei dem verwendeten Messinstrument zur Erfassung der kognitiven Leistungen der Probanden ist zu kritisieren, dass der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest vor allem aus offenen Fragen besteht und damit sicherlich anfällig für Bias von Seiten des Untersuchers ist. Zur Überprüfung der dabei gewonnenen Werte wäre die Durchführung von anderen anerkannten Intelligenztests wie dem Berliner Intelligenz-Strukturmodell wünschenswert. Die Ergebnisse des Untertests Zahlennachsprechen könnten auch mit den Ergebnissen beim Stroop-Test verglichen werden, denn beide weisen bei schlechten Ergebnissen auf Aufmerksamkeitsstörungen oder eine erhöhte Testangst hin (Tewes, 1994). Die Ergebnisse in dem Verbalsubtest Gemeinsamkeiten finden gelten als gutes Maß für die allgemeine Intelligenz (Zimmermann, Woo-Sam, & Glasser, 1973; Matarazzo, 1982). Diese könnten mit Hilfe des Wortschatztests nochmals überprüft werden, da auch dieser eine gute Einschätzung der allgemeinen Intelligenz ermöglicht.

Sollten die in dieser Dissertation gewonnenen Ergebnisse so bestätigt werden, könnte in einem weiterführenden Schritt untersucht werden, inwiefern die Polymorphismen des AHI1-Gens die Expression und Funktion der mRNA und des AHI1-Proteins verändern. So könnten eventuell in Zukunft Präventions- und Behandlungsansätze für kognitive Störungen entwickelt werden.

7 Abkürzungen und Fachbegriffe

A	Adenin
AH11	Abelson Helper Integration Site 1
AL-Puffer	Aluminium-Puffer
ApoE	Apolipoprotein E
Arg	Arginin
BDNF	Brain-Derived-Neurotrophic Factor
BIS	Berliner Intelligenz-Strukturtest
bp	Basenpaare
C	Cytosin
cDNA	complementary DNA
CML	chronisch myeloische Leukämie
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
Cys	Cystein
del	Deletion
df	Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphate
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorder (Fourth Edition) der American Psychiatric Association
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FHAM	Family History Assessment Module
G	Guanin
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
gc	kristalline Intelligenz
gDNA	genomische DNA
gf	fluide Intelligenz
g-Faktor	Faktor der allgemeinen Intelligenz
GTPase	GTP/GDP-bindendes Protein
H ₂ O	Wasser
HAP1	Huntingtin-Associated Protein 1
HAWIE/ -III/ -R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene/ -III/ -Revision
HCL	Salzsäure
iGluRs	ionotrope, ligandenaktivierte Rezeptoren
IQ	Intelligenzquotient
kB	Kilobasen
LD	Linkage Disequilibrium
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungs-Inventar
MALDI-TOF	Matrix assisted Laser Desorption/Ionization -Time-Of-Flight
MBps	Megabasenpaare
Met	Methionin
mGluRs	metabotrope, second messenger vermittelte Rezeptoren

MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MMST	Mini-Mental-State-Test
mRNA	messenger RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Probandenanzahl
NPHP1	Nephronophthisis 1 Protein coding Gene
N-Terminus	Amino-Ende
p	(probability) Signifikanz
p (Chromosom)	petit - kurzer Arm eines Chromosoms
PCR	Polymerasekettenreaktion
pH	Potentia hydrogenii
Primer	DNA-Oligonukleotide
p-Wert	probability, Signifikanz
q (Chromosom)	queue - langer Arm eines Chromosoms
r	Reliabilität
RAB8A	RAB8A-Protein Coding Gene; Member RAS Oncogene Family
rpm	Rounds per minute
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
s-Faktor	Faktor der spezifischen Intelligenz
SH3	Src-Homologie
SKID I/II	I Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV-Achse I/II
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
T	Thymin
taq	Thermus aquaticus, Bakterium aus dem die Isolation der Taq-Polymerase für das PCR-Verfahren erfolgt
TE	Tris-EDTA-Puffer
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Trometamol
TrkB	neurotropher Tyrosinkinase-Rezeptor
Val	Valin
WAIS	Wechsler-Adult-Intelligence Scale
WBIS	Wechsler-Bellevue-Intelligence-Scale
WD-40 Repeat	beta-transducin-repeat
WISC	Wechsler-Intelligence-Scale for Children
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Literaturverzeichnis

- Amelang et al., M. (2006). *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung (6. vollst. überarb. Auflage)*. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer Verlag.
- Anderson, J. R. (1992). *Rules of the mind*. Hillsdale: Erlbaum.
- Barratt, E. (1965). Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety. *Psychological Reports*(16), S. 547-554.
- Barrett et al. (2005).
- Benyamin, B., Pourcain, B. S., Davis, O. S., Davies, G., Hansell, N. K., Kirkpatrick, R. M., et al. (2013). Childhood Intelligence is heritable, highly polygenic and associated with FBNP1L. *Molecular Psychiatry*.
- Binet, A., & Simon, T. (1905). Methodes nouvelles pour le diagnostique du nouveau intellectuel des anormaux. *Annee psychologique*(11), S. 191-244.
- Blöink, R. (2006). *Die Struktur der Intelligenz im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. HAWIE-III: Ein Beitrag zur Konstruktvalidität*. (D. Kovac, Hrsg.) Hamburg.
- Böddeker, A., & Ziegler, A. (2000). Assoziations- und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengen. *Deutsche medizinische Wochenschrift*(125), S. 810-815.
- Boomsma, D. I. (1993). *Current status and future prospects in twin studies of the development of cognitive abilities, infancy to old age*. In *Twins as a tool of behavioral genetics*. (T. J. Bouchard, & P. Propping, Hrsg.) Chichester: Wiley & Sons.
- Boring, E. G. (2007). *A mead project source page*. Abgerufen am 2017 von Intelligence as the tests test it. - 1923: https://brocku.ca/MeadProject/sup/Boring_1923.html
- Bouchard, T. J. (1998). Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities. *Humbiol*(70), S. 279.
- Bouchard, T. J., Lykken, D. T., McGue, M., Segal, N. L., & Tellegen, A. (1990). Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science*(250), S. 228.

- Breitenbach, E. (01. 12 2015). *PsyDok - Dokumentenserver für die Psychologie*. Abgerufen am 10. 2017 von Psychologie Information, Leibniz Institut: <http://psydok.psycharchives.de/jspui/handle/20.500.11780/231?mode=full>
- Brocke, B., & Beauducel, A. (2001). *Intelligenz als Konstrukt*. In: *Perspektiven der Intelligenzforschung*. (S. & Guthke, Hrsg.) Lengerich: Pabst.
- Brown, G. L., Goodwin, F. K., Ballenger, J. C., Goyer, P., & Major, L. (1979). Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Research*(1), S. 131-139.
- Buhot, M. C., Martin, S., & Segu, L. (2000). Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med*(32), S. 210-221.
- Buss, A. H., & Durkee, A. (1957). An Inventory for Assessing Different Kinds of Hostility. *Journal of Consulting Psycholog.*(21), S. 343-349.
- Butcher et al. (07. 06 2008). Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes Brain Behav*(7 (4)), S. 435-46.
- Cardon, L. R., & Palmer, L. J. (2003). Population stratification and spurious allelic association. *The Lancet*(361), S. 598-604.
- Carroll, J. B. (1971). *Abilities: Their structure, growth, and action*. Boston: Houghton Mifflin.
- Casselli, R., Reinman, E., Osborne, D., Hentz, J., Baxter, L., Hernandez, J., et al. (2004). Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE ε4 allele. *Neurology*(62), S. 1990-1995.
- Cattell, R. B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology*(54), S. 1-23.
- Cattell, R. B. (1971). *Abilities: Their structure, growth, and action*. Boston: Houghton Mifflin.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., et al. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol- o- methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*(75), S. 807- 821.

- Chih, B., Liu, P., Chinn, Y., Chalouni, C., Komuves, L. G., Hass, P. E., et al. (2012). A ciliopathy complex at the transition zone protects the cilia as a privileged membrane domain. *Nature Cell Biol.*(14), S. 61-72.
- Cohen. (1952). Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of three neuropsychiatric groups. *J Abnorm Psychol*(47), S. 359-365.
- Cohen, R., Small, C., Lalonde, F., Friz, J., & Sunderland, T. (2001). Effect of apolipo-protein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy women. *Neurology*(57), S. 2223-2228.
- Conrad, W. (1983). *Intelligenzdiagnostik. In Intelligenz und Leistungsdiagnostik.* (L. Michel, Hrsg.) Göttingen, Toronto, Zürich: Hofgreffe Verlag für Psychologie.
- Dallapiccola, B., & Valente, E. (07 2011). *Orphanet*. Abgerufen am 08. 12 2016 von Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=1454
- Davies et al. (10 2011). Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic. *MolPsychiatry*(16 (10)), S. 996-1005.
- Davis, L. J., Hamlett, I. C., & Reitan, R. M. (1966). Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem- solving and experiential backgrounds of retardates. *PerceptMotorSkills*(22), S. 499-505.
- De Geus, E., Wright, M., Martin, N., & Boomsma, D. (2001). Genetics of brain function and cognition. *Behavior Genetics*(31), S. 489-495.
- De Mille, M. M., Kidd, J. R., Ruggeri, V., Palmatier, M. A., Goldman, D., Odunsi, A., et al. (2002). Population variation in linkage disequilibrium across the COMT gene considering promoter region and coding region variation. *HumGenet*(111), S. 521-537.
- Deary et al., I. J. (2006). Genetics of intelligence. *Eur J Hum Genet*(14), S. 690-700.
- DeQuervain, D. J., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Wollmer, M. A., Hock, C., et al. (2003). A functional genetic variation of the 5- HT2A receptor affects in human memory. *Nat Neurosci*(6), S. 1141-1142.
- Devlin et al., B. (1997). The heritability of IQ. *Nature*(388), S. 468-471.

- Dixon-Salazar, T., Silhavy, J. L., Marsh, S. E., Louie, C. M., Scott, L. C., Gururaj, A., et al. (2004). Mutations in the AHI1 gene, encoding Joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am. J. Hum. Genet.*(75), S. 979-987.
- Docherty et al. (01. 03 2010). A genome-wide association study identifies multiple loci associated with mathematics ability and disability. *Genes Brain Behav*(9 82)), S. 234-47.
- Doppelt, J. E., & Wallace, W. L. (1955). Standardization of the Wechsler adult intelligence scale for older persons. *J Abnorm Psychol*(51), S. 312-330.
- Duden. (2017). Abgerufen am 13. 09 2017 von Die deutsche Rechtschreibung: <http://www.duden.de/rechtschreibung/Intelligenz>
- Duncan, J., Burgess, P., & Emslie, H. (1995). Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologica*(33), S. 261-268.
- Durand, D., Pampillo, M., Caruso, C., & Lasaga, M. (2008). Role of metabotropic glutamate receptors in the control of neuroendocrine function. *Neuropharmacology*(55), S. 577–583.
- Egan, M., Kojima, M., Callicott, J., Goldberg, T., Kolachana, B., Bertolino, A., et al. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*(112), S. 257-269.
- Egan, M., Straub, R., Goldberg, T., Yakub, I., Callicott, J., Hariri, A., et al. (2004). Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*(101), S. 12604-12609.
- Elsayed, S. M., Phillips, J. B., Heller, R., Thoenes, M., Elsobky, E., Nurnberg, G., et al. (2015). Non-manifesting AHI1 truncations indicate localized loss-of-function tolerance in a severe mendelian disease gene. *Hum. Molec. Genet.*(24), S. 2594-2603.
- Elsevier. (2019). *ScienceDirect*. Abgerufen am 06. Mai 2019 von <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/positive-and-negative-syndrome-scale>
- Erzberger et al. (2010). Zur Äquivalenz der Normen des Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (WIE) mit denen des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene - Revision (HAWIE-R). *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 21 (1), S. 25-37.

- Espinosa, & Palau. (2016). *Orphanet*. Abgerufen am 08. 12 2016 von Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=475
- Evans, S., Gillespie, N., & Martin, N. (2002). Biometrical genetics. *Biological Psychology*(61), S. 33-51.
- Eysenck, H. J. (1979). *The structure and measurement of intelligence*. New York: Springer.
- Farlow, M., He, Y., Tekin, S., Xu, J., Lane, R., & Charles, H. (2004). Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology*(63), S. 1898-1901.
- Fay, E., & Stumpf, H. (1999). *Intelligenzdaten. Psychologische Diagnostik*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Ferland, R. J., Eyaid, W., Collura, R. V., Tully, L. D., Hill, R. S., Al-Nouri, D., et al. (2004). Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in AHI1 in Joubert syndrome. *Nature Genet.*(36), S. 1008-1014.
- Ferrari, R. (23. 05 2017). *PHYS.ORG*. Abgerufen am 13. 09 2017 von Large study uncovers genes linked to intelligence: <https://phys.org/news/2017-05-large-uncovers-genes-linked-intelligence.html>
- Fischer, E. P. (2002). *Das Genom*. Frankfurt am Main: Fischer-Taschenbuch-Verlag.
- Foland-Ross et al. (2012). Cognitive and Neural Aspects of Information Processing in Major Depressive Disorder: An Integrative Perspective. *Frontiers in Psychology* 3.(10.3389/fpsyg.2012.00489).
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1957). Mini-mental state« a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*(12), S. 189-198.
- Franic et al. (10 2015). Intelligence: shared genetic basis between Mendelian disorders and a polygenic trait. *Eur J Hum Genet*(23 (10)), S. 1378-83.
- Friedl, M. (2011). *Die Bedeutung des Serotonin-2a-Rezeptorgens in der Schizophrenie*. München.
- Fujiu, L. (2019). *karteikarte.com*. Abgerufen am 06. Mai 2019 von <https://www.karteikarte.com/card/668404/dsm-iv-kriterien-schizophrenie>

- Furth, H. G., & Milgram, N. A. (1965). Verbal factors in performance on WISC similarities. *J Clin Psychol*(21), S. 424-427.
- Gabriel, e. a. (2002). Erstellung der Haplotyp-Blöcke.
- Gardner, H. (1993). *Frames of Mind: The theory of multiple intelligences (10th Ed.)*. New York: Basic Books.
- Genecards. (2011). <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AH11>. Abgerufen am 27. 11 2015
- Genecards. (2018). *GeneCards*. Abgerufen am 2018 von Human Gene Database - AH11 Gene; Weizmann Institute of Science: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AH11>
- Goldstein, D. (17. 03 2011). *GWAS Central*. Abgerufen am 08. 12 2016 von Study report - GWAS of cognitive performance (HGVST481): <http://www.gwascentral.org/study/HGVST481>
- Gottfredson, L. S. (1997). Why g matters: The complexity of everyday life. *Intelligence*(24), S. 79-132.
- Gould, T. (2010). Addiction and cognition. *Addict Sci Clin Pract*, 2(5), S. 4-14.
- Guilford, J. (1967). *The nature of human intelligence*. New York: Mc Graw Hill.
- Guilford, J. (1968). There are numerous intellectual abilities, but they fall neatly into a rational system. *Science*(160), S. 615-620.
- Guthke, J. (1999). *Intelligenzdaten*. In *Psychologische Diagnostik*. (S. P. Jäger, Hrsg.) Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Guttmacher, A., & Collins, F. (2002). Genomic Medicine-A Primer. *N Engl J Med*(347), S. 1512-1520.
- Hagen, F. U. (2014). *StuDocu*. Abgerufen am 2017 von Zusammenfassung Persönlichkeitskonstrukte und Persönlichkeitsmessung: https://www.studocu.com/it/document/fernuniversitaet-in-hagen/persoenlichkeitskonstrukte-und-persoenlichkeitsmessung/riassunto/zusammenfassung-persoenlichkeitskonstrukte-und-persoenlichkeitsmessung-komplett-kapitel-1-7/198669/view?has_flashcards=0

- Hampel, R., & Selg, H. (1998). *FAF – Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Haploview* 4.2. (kein Datum). Abgerufen am 01. 12 2015 von <https://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview>
- HapMap*. (2013). Abgerufen am 05. 01 2016 von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Harrison, P., Lyon, L., Sartorius, L., Burnet, P., & Lane, T. (2008). Review: The group II metabotropic glutamate receptor 3 (mGluR3, mGlu3, GRM3): expression, function and involvement in schizophrenia. *J Psychopharmacol*(22), S. 308-322.
- Haworth, C., & et al. (2010). The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. *Mol Psychiatry* 2010; 15, S. 1112-1120.
- Hayes et al. (2012). Implicit Memory in Korsakoff's Syndrome: A Review of Procedural Learning and Priming Studies. *Neuropsychology Review*(22 (2)), S. 132-153.
- Heinrichs, R., & Zakzanis, K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*(12), S. 426-445.
- Helmholtz Zentrum. (10. 11 2015). *SNIPA - single nucleotide polymorphisms annotator*. (H. Z. München, & W. C. Qatar, Herausgeber) Abgerufen am 12. 12 2016 von Linkage Disequilibrium Plot: http://snipa.helmholtz-muenchen.de/snipa/index.php?task=ld_plot
- Herzfeld, H. (1994). WST- Wortschatztest. Karl- Heinz Schmidt und Peter Metzler. *Diagnostica*(40), S. 293-297.
- Hilger, E., & Kasper, S. (2002). Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*(3), S. 17-22.
- Hsiao, Y.-C., Tong, Z. J., Westfall, J. E., Ault, J. G., Page-McCaw, P. S., & Ferland, R. J. (2009). Ahil, whose human ortholog is mutated in Joubert syndrome, is required for Rab8a localization, ciliogenesis and vesicle trafficking. *Hum. Molec. Genet.*(18), S. 3926-3941.

- Ingason, A., Giegling, I., Cichon, S., Hansen, T., Rasmussen, H. B., Nielsen, J., et al. (2010). A large replication study and meta-analysis in European samples provides further support for association of AHI1 markers with schizophrenia. *Hum. Molec. Genet.*(19), S. 1379-1386.
- International HapMap Project.* (2013). Abgerufen am 11. 2015 von http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/gbrowse/hapmap24_B36/#search
- Irani et al. (2011). Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Schizophrenia bulletin*(37(6)), S. 1318-1326.
- Jäger, A. O. (1984). Intelligenzstrukturforschung: Konkurrierende Modell, neue Entwicklungen, Perspektiven. *Psychologische Rundschau*(25), S. 21-35.
- Jiang, X., Hanna, Z., Kaouass, M., Girard, L., & Jolicoeur, P. (2002). Ahi-1, a novel gene encoding a modular protein with WD40-repeat and SH3 domains, is targeted by the Ahi-1 and Mis-2 provirus integrations. *J. Virol.*(76), S. 9046-9059.
- Jiang, X., Zhao, Y., Chan, W.-Y., Vercauteren, S., Pang, E., Kennedy, S., et al. (2004). Deregulated expression in Ph+ human leukemias of AHI-1, a gene activated by insertional mutagenesis in mouse models of leukemia. *Blood*(103), S. 3897-3904.
- Joubert et al. (1969). Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology*(19), S. 813-825.
- Kallinke, D., Lutz, R., & Ramsay, R. (1979). *Die Behandlung von Zwängen. Eine verhaltenstherapeutische Kontroverse.* München: Urban & Schwarzenberg.
- Kaufman, A. S., & Lichtenberger, E. O. (1999). *Essentials of WAIS- III assesment.* New York: John Wiley & Sons.
- Keefe, R., & Harvey, P. (2012). *Cognitive Impairment in Schizophrenia.*
- Kim, S., & Misra, A. (2007). SNP genotyping: technologies and biomedical applications. *Annu Rev Biomed Eng*(9), S. 289-320.
- Kircansk et al. (2012). Cognitive Aspects of Depression. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 3(3), S. 301-313.

- Kircher, T., & Gauggel, S. (2007). *Neuropsychologie der Schizophrenie*. Aachen: Springer.
- Klages, J., Fisk, J., & Rockwood, K. (2003). APOE genotype, memory test performance, and risk for Alzheimer's disease in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*(15), S. 1-5.
- Klein et al. (2016). *Next Generation Sequencing*. Abgerufen am 08. 12 2016 von Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik: http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=16855&panel=Neurogenetische_Erkrankungen/Ataxien
- Kohn, E., & Lance, A. (2004). Anokis: Cancer and the homeless cell. *Nature*(430), S. 973-974.
- Lancaster, M. A., Gopal, D. J., Kim, J., Saleem, S. N., Silhavy, J. L., Louie, C. M., et al. (2011). Defective Wnt-dependent cerebellar midline fusion in a mouse model of Joubert syndrome. *Nature Med.*(17), S. 726-731.
- Lewontin, e. a. (1987). *Not in Our Genes: Biology, Ideology and Human Nature*. Pantheon Books.
- Lichtenstein, P., Yip, B., Bjork, C., Pawitan, Y., Cannon, T., Sullivan, P., et al. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study. *Lancet*(373), S. 234-239.
- Liyan, R., Xuanchen, Q., Lijing, Z., Miao, S., Zhigang, M., Jizhen, L., et al. (01. 04 2014). *NCBI*. Abgerufen am 11. 12 2016 von PMC - US National Library of Medicine, National Institutes of Health, PLOS one - a peer reviewed open access journal: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3972168/>
- Löffler, W. (2000). *Universal-Wörterbuch Latein*. (Langenscheidt, Hrsg.)
- Lotan, A., Lifschytz, T., Slonimsky, A., Broner, E., Greenbaum, L., Abedat, S., et al. (17. 09 2013). *NCBI*. Abgerufen am 11. 12 2016 von PubMed.gov, US National Library of Medicine, National Institutes of Health: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042478>
- Luciano, M., & Wright, M. J. (2006). *Genome-wide scan of IQ finds significant linkage to a quantitative trait locus on 2q*. *Behav Genet* (in press).

- Maier, W. (2013). *Gabler Wirtschaftslexikon*. Abgerufen am 2017 von Das Wissen der Experten: <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Definition/intelligenz.html>
- Marenco, S., Steele, S., Egan, M., Goldberg, T., Straub, R., Sharrief, A., et al. (2006). Effect of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on N-acetylaspartate measures in the dorsolateral prefrontal cortex. *Am J Psychiatr*(163), S. 740-742.
- Maria, B., Hoang, K., Tusa, R., Mancuso, A., Hamed, L., Quisling, R., et al. (1997). 'Joubert syndrome' revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J. Child Neurol.*(12), S. 423-430.
- Matarazzo, J. D. (1982). *Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler*. Bern, Stuttgart, Wien: Huber.
- Mattay, V., Goldberg, T., Fera, F., Hariri, A., Tessitore, A., Egan, M., et al. (2003). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci USA*(100), S. 6186–6191.
- McClearn, G. E., Johansson, B., Berg, S., Pedersen, N. L., Ahern, F., Petrill, S., et al. (1997). Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science*(276), S. 1560-1563.
- Mensa Schweiz*. (2017). Abgerufen am 13. 09 2017 von Intelligente Menschen intelligent vernetzt: <https://www.mensa.ch/de/content/iq-skalen>
- Najmabadi, H., Hu, H., Garshasbi, M., Zemojtel, T., Abedini, S. S., Chen, W., et al. (2011). Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature*(478), S. 57-63.
- NCBI. (08. 05 2013). Abgerufen am 11. 12 2016 von PMC - US National Library of Medicine, National Institutes of Health; HHS Public Access - Journal of Neurosciences: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703472/>
- NCBI. (2015). *NCBI/dbSNP*. (U. N. National Center for Biotechnology Information, Herausgeber) Abgerufen am 26. 12 15 von [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp?term=rs4896142&cmd=DetailsSearch&log\\$=activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp?term=rs4896142&cmd=DetailsSearch&log$=activity)
- NCBI. (2017). Abgerufen am 17. 09 2017 von dbSNP - Short Genetic Variations: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=4896142

- Neer, Schmidt, Nambudripad, & Smith. (1994). The ancient regulatory-protein family of WD-repeat proteins. *Nature*(371), S. 297-300.
- Newman, D. L., Tellegen, A., & Bouchard, T. J. (1998). Individual differences in adult ago development: Sources of influence in twins reared apart. *JPersSocialPsychol*(74), S. 985-995.
- Oeth, P. M., Beaulieu, C., Park, D., Kosman, G., del Mistro, D., & van den Boom, C. (2005). *iPLEX Assay: Increased Plexing Efficiency and Flexibility for MassARRAY System Through Singl Base Primer Extension with Mass-Modified Terminators*. Sequenom Application Note.
- Ostendorf, F., & Angleitner, A. (2004). *NEO-PI-R. NEO-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae. Revidierte Fassung*. Göttingen: Hogrefe.
- Palumbo et al. (03. 01 2012). A novel deletion in 2q24.1q24.2 in a girl with mental retardation and generalized hypotonia: a case report. *Mol Cytogenet*(5), S. 1.
- Papassotiropoulos, A., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Garcia, E., Wollmer, M., et al. (2005). Age- dependent- 2a- receptor polymorphism (His452Tyr) on human memory. *Neuroreport*(16), S. 839-842.
- Parisi, M., Pinter, J., Glass, I., Field, K., Maria, B., Chance, P., et al. (2004). Cerebral and cerebellar motor activation abnormalities in a subject with Joubert syndrome: functional magnetic resonance imaging (MRI) study. *J. Child Neurol.*(19), S. 214-218.
- Peters. (2003). <http://www.boa-muenchen.org/linde.peters/phargen3.htm>. Abgerufen am 11 2015
- Peters. (21.. März 2013). Meilensteine der Intelligenzforschung. *Die Zeit*(13).
- Pfeifer, K., Kim, K., Kogan, S., & Guarente, L. (1989). Functional dissection and sequence of yeast HAP1 activator. *Cell*(56), S. 291-301.
- Plomin et al., R. (1999). *Gene, Umwelt und Verhalten*. Bern: Hans Huber.
- Plomin, R., & Craig, I. (2001). Genetics, environment and cognitive abilities: review and work in progress towards a genome scan for a quantitative trait locus associations using DNA pooling. *British Journal of Psychiatry*(178), S. 41-48.

- Plomin, R., & Petrill, S. (1997). Genetics and intelligence: what's new? *Intelligence*(24), S. 53-77.
- Pondrom, S. (21. 10 2004). *Gene for Joubert syndrom with excessive brain folds discovered by UCSD researchers and Harvard team*. Abgerufen am 26. 12 15 von <http://www.innovations-report.com/html/reports/life-sciences/report-35140.html>
- Pool, M. (2001). Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*(2), S. 24-32.
- Porcelli, S., Chi-Un, P., Changsu, H., Soo-Jung, L., Patkar, A., Masand, P., et al. (02 2015). *NCBI - PCM US National Library of Medicine, National Institutes of Health*. Abgerufen am 11. 12 2016 von MDPI, International Journal of Molecular Sciences: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346849/>
- Posthuma, D., DeGeus, E. J., Baaré, W. F., Hulshoff Pol, H. E., Kahn, R. S., & Boomsma, D. I. (2002). The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. *Nat Neurosci*(5), S. 83-84.
- Posthuma, D., Luciano, M., De Geus, E., Wright, M., & Slagboom, P. e. (2005). A genome wide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p. *AmJHumGenet*(77), S. 318-326.
- Praetorius, H., & Spring, K. (2001). Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *J. Membr. Biol.*(184), S. 71-79.
- Praetorius, H., Frokiaer, J., Nielsen, S., & Spring, K. (2003). Bending the primary cilium opens Ca²⁺-sensitive intermediate-conductance K⁺ channels in MDCK cells. *J. Membr. Biol.*(191), S. 193-200.
- Pritchard, J., & Rosenberg, N. (1999). Use of unlinked genetic markers to detect population stratification in association studies. *Am J Hum Genet*(65), S. 220–228.
- Quiagen. (2005). *QIAmp DNA Blood Midi/Maxi Handbook*. Hilden: Firma Quiagen.
- Raber, J. (2008). AR, apoE, and cognitive function. *Hormones and Behavior*(53), S. 706-715.
- Rapaport, S. R. (1953). Intellectual deficit in organics and schizophrenics. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*(17), S. 389-395.
- Rausch, R., & Rujescu, D. (2014). Der Einfluss genetischer Polymorphismen in den MAGI-Genen 1-3 auf kognitive Phänotypen.

- Reader, S. M., Hager, Y., & Laland, K. (2011). The evolution of primate general and cultural intelligence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*(366 (1567)), S. 1017-1027.
- ResearchGate*. (2013). Abgerufen am 13. 09 2017 von Childhood intelligence is heritable, highly polygenic and associated with FNBP1L: https://www.researchgate.net/publication/235379638_Childhood_intelligence_is_heritable_highly_polygenic_and_associated_with_FNBP1L
- Reynolds, C. A., Jansson, M., Gatz, M., & Pedersen, M. L. (2006). Longitudinal change in memory performance associated with HTR2A polymorphism. *Neurobiol Aging*(27), S. 150-154.
- Rice, J., Reich, T., Bucholz, K., Neuman, R., Fishman, R., Rochberg, N., et al. (1995). Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*(19), S. 1018-1023.
- Richter, V., & Guthke, J. (1996). *Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI), Handanweisung*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Riemann, R., & Spinath, F. (2005). *Genetik und Persönlichkeitsaus. In Biopsychologische Grundlagen der Persönlichkeit*. (J. Herring, & P. Netter, Hrsg.) München: Spektrum Akademischer Verlag.
- Rivero, O., Reif, A., Sanjuán, J., Moltó, M., Kittel-Schneider, S., Nájera, C., et al. (18. 08 2010). *PLOS one*. Abgerufen am 11. 12 2016 von Impact of the AH11 Gene on the Vulnerability to Schizophrenia: A Case-Control Association Study: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0012254>
- Roth, E. (1998). *Der Intelligenzbegriff in Intelligenz: Grundlagen und neuere Forschung*. (E. Roth, Hrsg.) Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.
- Rujescu et al. (2016).
- Salzmann, D., & Fusi, S. (2010). "Emotion, Cognition and Mental State Representation in Amygdala and Prefrontal Cortex.". *Annu Rev Neurosci*(33), S. 173-202.
- Satzger et al. (2002). Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare Ergebnisse. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 23 (2), S. 159-170.

- Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2006). The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes, Brain and Behavior*(5), S. 311-328.
- Schoepp, D. (2001). Unveiling the functions of presynaptic metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther*(299), S. 12-20.
- Schwenkmezger, P., Hodapp, V., & Spielberger, C. (1992). *Das State-Trait-Ärgerausdrucksinventar (STAXI). Handbuch*. Bern: Hans Huber.
- Sequenom, F. (2005). *iPLEX™ Assay: Increased Plexing Efficiency and Flexibility for MassARRAY System Through Single Base Primer Extension with Mass-Modified Terminators*.
- Serpia, D., Matera, M., Dal Forno, G., Gravina, C., Masullo, C., Daniele, A., et al. (2005). Genotypes and haplotypes in the IL-1 gene cluster: analysis of two genetically and diagnostically distinct groups of Alzheimer patients. *Neurobiol Aging*(26), S. 455-465.
- Serretti, A., Porcelli, S., Pae, C., Han, C., Lee, S., Patkar, A., et al. (2015). The Influence of AHI1 Variants on the Diagnosis and Treatment Outcome in Schizophrenia. *Int J Mol Sci*(16), S. 2517-2529.
- Sheng, G., Xu, X., Lin, Y.-F., Wang, C.-E., Rong, J., Cheng, D., et al. (2008). Huntingtin-associated protein 1 interacts with Ahil to regulate cerebellar and brainstem development in mice. *J. Clin. Invest.*(118), S. 2785-2795.
- Sniekers, S. (22. 05 2017). *GWAS Catalog*. Abgerufen am 13. 09 2017 von The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=Sniekers%20S>
- Spinath, F. M., Harlaar, N., Ronald, A., & Plomin, R. (2004). Substantial genetic influence on mild mental impairment in early childhood. *Am J Ment Retard*(109), S. 34-43.
- Stern, E., & Guthke, J. (2001). *Perspektiven in der Intelligenzforschung*. Lengerich, Berlin, Riga, Rom, Wien, Zagreb: Pabst Science Publisher.
- Stern, W. (1912). Die psychologischen Methoden der Intelligenzprüfung und deren Anwendung an Schulkindern. *Paper presented at the Kongress der Experimentellen Psychologie*.

- Sternberg, R., & Powell, J. (1982). *Theories of Intelligence in Handbook of Human Intelligence*. Cambridge: University Press.
- Stoppe, G. (1997). *Demenzen*. In *Diagnose und Differentialdiagnose der Demenz und Demenzerkrankungen*. (C. Wächtler, Hrsg.) Stuttgart: Thieme Verlag.
- Stoppe, G. (1997). *Demenzen*. In *Diagnose und Differentialdiagnose der Demenz und Demenzerkrankungen*. (C. Wächtler, Hrsg.) Stuttgart: Thieme Verlag.
- Sundet, J. M., Eriksen, W., & Tambs, K. (2008). Intelligence Correlations Between Brothers Decrease With Increasing Age Difference; Evidence for Shared Environmental Effects in Young Adults. *Psychological Science*(19), S. 843- 847.
- Süß, H.-M. (2001). *Prädikative Validität der Intelligenz im schulischen und außerschulischen Bereich*. In *Perspektiven der Intelligenzforschung*. (J. Guthke, Hrsg.) Lengerich: Pabst Science.
- Tewes, U. (1994). *HAWIE- R: Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.
- Thomas, D. C. (2002). Point: Populations stratification: A problem for case- control studies of candidate- gene associations. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*(11), S. 505-512.
- Thompson, P. M., Cannon, T. D., Narr, K. L., van Erp, T., & Poutanen, V. P. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience*(4), S. 1253- 1258.
- Thurstone, L. L. (1938). *Primary mental abilities (Voll)*. Chicago: Psychometr. Monogr.
- Tory, K., Lacoste, T., Burglen, L., Moriniere, V., Boddaert, N., Macher, M. A., et al. (2007). High NPHP1 and NPHP6 mutation rate in patients with Joubert syndrome and nephronophthisis: potential epistatic effect of NPHP6 and AHI1 mutations in patients with NPHP1 mutations. *J Am Soc Nephrol*(18 (5)), S. 1566-77.
- Trampush et al. (2017). *Molecular Psychiatry*. Abgerufen am 15. 04 2018 von <https://www.nature.com/articles/mp2016244>
- Tsai, S., Hong, C., Yu, Y., & Chen, T. (2004). Association study of a brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females. *Neuropsychobiology*(49), S. 13-16.

- Turkheimer, E., Haley, A., Waldron, M., D'Onofrio, B., & Gottesman, I. (2003). Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol Sci*(14), S. 623.
- Tuz, K., Hsiao, Y.-C., Juarez, O., Shi, B., Harmon, E. Y., Phelps, I. G., et al. (2013). The Joubert syndrome-associated missense mutation (V443D) in the Abelson-helper integration site 1 (AHI1) protein alters its localization and protein-protein interactions. *Biol. Chem.*(288), S. 13676-13694.
- Undheim, J. (1977). Critical evaluation of Guilford's Structure-of-Intelligence-Theory. *Intelligence*(1), S. 65-81.
- UniProt.* (28. 03 2018). Abgerufen am 15. 04 2018 von UniProtKB - P50570 (DYN2_Human): <https://www.uniprot.org/uniprot/P50570>
- UpToDate* (2017). (kein Datum). Abgerufen am 26. März 2017 von Bild: Graphic 74695 Version 3.0, UpToDate (2017): https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F74695&topicKey=PEDS%2F6132&source=see_link
- Utsch, B., Sayer, J. A., Attanasio, M., Pereira, R. R., Eccles, M., Hennies, H.-C., et al. (2006). Identification of the first AHI1 gene mutations in nephronophthisis-associated Joubert syndrome. *Pediat. Nephrol.*(21), S. 32-35.
- Valente et al. (2008). Genotypes and phenotypes of Joubert Syndrome and related disorders. *Eur J Med Genet*(51 (1)), S. 1-23.
- Valente, E. M., Brancati, F., Silhavy, J. L., Castori, M., Marsh, S. E., Barrano, G., et al. (2006). AHI1 gene mutations cause specific forms of Joubert syndrome-related disorders. *Ann. Neurol.*(59), S. 527-534.
- Venter, J., Adams, M., & Myers, E. (2001). The sequence of the human genome. *Science*(291), S. 1304-1351.
- Vernon, P. E. (1950). *The structure of human abilities*. London: Methuen.
- Vernon, P. E. (1965). Ability factors and environmental influences. *American Psychologist*(20), S. 723-733.
- Vink, J., & Boomsma, D. (2002). Gene finding strategies. *Biol Psychol*(61), S. 53-71.

- Walter, O. (2011). *Intelligenz*. Abgerufen am 03. 10 2017 von <http://www.verhaltenswissenschaft.de/Psychologie/Personlichkeit/Intelligenz/intelligenz.htm>
- Waters, A. (Juli 2011). *NCBI - Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. Abgerufen am April 2018 von Ciliopathies: an expanding disease spectrum: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3098370/>
- Wechsler, D. (1939). *The measurement of adult intelligence*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Weinert, F. E., & Helmke, A. (1997). *Entwicklung im Grundschulalter*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Wilson, R., Schneider, J., Barnes, L., Beckett, L., Aggarwal, N., Cochran, E., et al. (2002). The Apolipoprotein E ϵ 4 Allele and Decline in Different Cognitive Systems During a 6-Year Period. *Arch Neurol*(59), S. 1154-1160.
- Witelson, S. F., Beresh, H., & Kigar, D. L. (2005). Intelligence and brain size in 100 postmortem brains: sex, lateralization and age factors. *Brain, a Journal of Neurology*.
- Witkowski, R., Prokop, O., Ullrich, E., & Thiel, G. (2003). *Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen* (7. Ausg.). Berlin: Springer.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II, Handanweisung*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Wordpress. (2017). *Crashkurs Statistik*. Abgerufen am 2017 von <http://www.crashkurs-statistik.de/multiple-lineare-regression>
- Wright, M., De Geus, E., Ando, J., Luciano, M., Posthuma, D., Ono, Y., et al. (2001). Genetics of Cognition: Outline of a Collaborative Twin Study. *Twin Research*(4), S. 48-56.
- Xu, X., Yang, H., Yung-Feng, L., Xiang, L., Cape, A., Ressler, K. J., et al. (18. 10 2010). *NCBI*. Abgerufen am 11. 12 2016 von PMC, US National Library of Medicine, National Institutes of Health, PNAS - Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2973903/>

Zimbardo, P. G., & Gerrig, R. J. (2004). *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

Hiermit möchte ich mich zunächst sowohl bei Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, dem ehemaligen Leiter der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians Universität München, als auch bei seinem Nachfolger, Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai, dafür bedanken, dass ich diese Dissertation verwirklichen und somit promovieren konnte.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu dafür, dass ich die Erlaubnis zur Mitarbeit als Doktorandin in der Sektion für Molekulare und Klinische Neurobiologie erhielt und diese Promotion in seiner Arbeitsgruppe erstellen durfte.

Ganz besonderer Dank gilt auch Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann. Ihre Geduld und ausführliche Beratung während meiner Einarbeitung, der Studiendurchführung, der darauf folgenden schriftlichen Fixierung meiner Arbeit und bei studien- und labortechnischen Fragen ermöglichte es mir, dieses Ziel zu erreichen.

Auch bei Frau PD Dr. Ina Giegling, Frau Dr. rer. biol. hum. Heike Konnerth und Fr. Dr. rer. biol. hum. Marion Friedl möchte ich mich für die Hilfe bei der Realisierung dieses Projekts bedanken. Durch ihre Hilfe bei labortechnischen Fragen und statistischen Auswertungen wurde mir die Arbeit wesentlich erleichtert.

Auch die vielen Probanden, welche die Durchführung dieser Studie erst ermöglichen, sollen hier erwähnt werden. Vielen Dank für die geduldige und ehrliche Beantwortung aller Fragen.

Ebenso möchte ich mich bei meiner Arbeitsgruppe für den guten Teamgeist, die gute musikalische Untermalung während der Arbeit am PC und für die aufmunternden Worte bedanken, wenn einmal etwas schlecht lief. Ganz besonders möchte ich mich hier bei meiner Schreibtischnachbarin und Freundin Elena Heger bedanken.

Vielen Dank auch meinem Freundeskreis, bei dem vor allem Cornelia Berghammer, Dr. med. Daniel Chaudhry, Véronique Hefter und Rupert Schauer jun. hervorgehoben werden sollen. Danke für die Motivation, das Korrekturlesen, für das Verständnis, wenn Termine für die Doktorarbeit verschoben wurden, und für die aufmunternden Worte, wenn etwas nicht klappte.

Bei meinem Ehemann William Hefter möchte ich mich für die stetige Unterstützung, Motivation und Aufmunterung, die Geduld und das Verständnis bedanken. Danke für das Korrekturlesen und für die Unterstützung bei technischen Fragen, wenn der PC wieder nicht das gemacht hat, was er meiner Meinung nach hätte tun sollen.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern, Dr. med. Herbert Tschiesche und Michele Tschiesche, bei meiner Schwester Carola Tschiesche und bei meinen Großeltern Maria Tschiesche sowie Carlisle und Carol Havlin bedanken. Vielen Dank für Eure Geduld, Eure immerwährende Unterstützung und Euer Vertrauen in mich.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Katharina Marie Tschiesche, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Der Einfluss genetischer Polymorphismen des AHI1-Gens auf kognitive Phänotypen“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Vogtareuth, den 20.02.2020

Katharina Marie Tschiesche