Der Einfluss genetischer Polymorphismen des NRG3-Gens auf kognitive Endophänotypen

München 2020

Aus der Klinik und Poliklinik

für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Der Einfluss genetischer Polymorphismen des NRG3-Gens auf kognitive Endophänotypen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Kym Neuerer

aus

Tettnang

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dan Rujescu
Mitberichterstatterin:	PD Dr. Angela Abicht
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	30.07.2020

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung 7

2 Einleitung 9

2.1 Intelligenz 9
2.1.1 Definition der Intelligenz: 9
2.1.2 Die allgemeine Intelligenz g 10
2.2 Klassische Strukturmodelle der Intelligenz 11
2.2.1 Die Zwei-Faktoren-Theorie von Spearman 1904 11
2.2.2 Mehrfaktoren-Modell von Thurstone 1938 12
2.2.3 Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz, Cattell 1963 12
2.2.4 Intelligenz-Struktur-Modell nach Wechsler 1964 13
2.2.5 Intelligenz-Struktur-Modell nach J.P. Guilford 1967 14
2.2.6 Berliner Intelligenzstrukturmodell nach A.O. Jäger 1984 ... 15
2.2.7 Drei-Schichten-Modell nach John B. Caroll 1993 15
2.3 Neuere Strukturmodelle der Intelligenz 16
2.3.1 Die biologische Intelligenz nach Eysenck 1980 16
2.3.2 Multiple Intelligenzen nach Gardner 1983 16
2.3.3 Triarchische Theorie der Intelligenz nach Sternberg 1985 17
2.4 Intelligenzmessung: 18
2.4.1 Der Flynn-Effekt: 20
2.5 Genetik kognitiver Fähigkeiten 21
2.5.1 Einflussfaktoren: Genetik und Umwelt 21
2.5.2 Genotyp-Umwelt-Kovariation 22
2.5.3 Zwillings- und Adoptionsstudien 23
2.5.4 IQ-Konkordanz 25
2.5.5 Heritabilität der allgemeinen Intelligenz g 26
2.5.6 Selektive Partnerwahl 28
2.5.7 Genetik von Hirnvolumen und Struktur 28
2.6 Molekulargenetik und Intelligenz 30
2.6.1 Das HapMap-Projekt 31
2.6.2 Kopplungsanalysen 31
2.6.3 Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) und genomweite polygenetische Scores (GPS) 32
2.6.4 Ergebnisse der Intelligenzforschung 33
2.7 Neureguline 36
2.7.2 Neuregulin1 (NRG1) 41
2.8 Das NRG3-Gen 43

2.8.1 Lokalisation und Struktur 43
2.9 NRG3 - Einfluss auf kognitive Phänotypen 49
2.9.1 Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit 49
2.9.2 Impulskontrolle 49
2.9.3 Sozialverhalten und Angststörung: 50

3 Fragestellung 52

4 Material und Methoden 53

4.1 Vorbedingungen und Studiendesign 53
4.2 Studienteilnehmer und Rekrutierung 53
4.2.1 Telefonscreening 53
4.2.2 Anamnese 54
4.3 Klinisches Interview 54
4.3.1 Mini-Mental-State-Test (MMST) 55
4.3.2 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM- IV (SKID) 55
4.3.3 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) 55
4.3.4 Das Family History Assessment Module (FHAM) 56
4.4 Neuropsychologische Tests 56
4.4.1 Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene (HaWIE-R) 56
4.4.2 Testauswertung 60
4.4.3 Gütekriterien 61
4.5 Laborverfahren 62
4.5.1 DNA-Extraktion 62
4.5.2 Einstellung der DNA-Konzentration 64
4.5.3 Genotypisierung 66
4.6 Statistische Auswertung 73

5 Ergebnisse 75

5.1.1 Beschreibung der Stichprobe 75
5.1.2 Genotypenverteilung und Hardy-Weinberg-Gleichgewicht 76
5.2 Assoziation der Polymorphismen mit kognitiven Phänotypen 77
5.2.1 Assoziation mit dem Gesamt-, Handlungs- und Verbal-IQ 77
5.2.2 Assoziationen zu Phänotypen des Handlungs-Teils des HaWIE-R 80
5.2.3 Assoziationen zu Phänotypen des Verbal-Teils des HaWIE-R 87
5.3 Haplotypen-Analyse 92
5.3.1 Besondere Haplotypen 97

6 Diskussion 100

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 100
6.2 Diskussion der Ergebnisse 103

6.3 Diskussion der Methoden.....112
6.4 Ausblick auf zukünftige Forschung.....120
7 Abkürzungsverzeichnis 122
8 Tabellenverzeichnis 124
9 Abbildungsverzeichnis 127
10 Literaturverzeichnis 129
11 Danksagung.....155
Lebenslauf..... Fehler! Textmarke nicht definiert.
Eidesstattliche Erklärung.....156

1 Zusammenfassung

Obwohl ein bedeutender Teil der allgemeinen Intelligenz g eines Individuums genetisch bedingt ist, gestaltet sich die Suche nach zu Grunde liegenden Genen sehr schwierig und weist auf ein komplexes Zusammenspiel einer Vielzahl verschiedener Faktoren hin. Anhand genomweiter Assoziationsstudien werden in der Intelligenzforschung mögliche Zusammenhänge zu Genen, Genvarianten oder anderen genetischen Faktoren untersucht, die Einfluss auf die Ausprägung der allgemeinen Intelligenz oder anderer individueller kognitiver Fähigkeiten haben könnten.

Das Neuregulin3-Gen (NRG3) spielt eine wichtige Rolle für Zelldifferenzierung, Migration und Konnektivität von Zellen des zentralen Nervensystems während der neuronalen Entwicklung und ist bedeutend für Integrität, Vernetzung und Funktion kortikaler Strukturen. Als spezifischer Ligand des ErbB4-Rezeptors steht NRG3 unter anderem im Verdacht, die Stärke der synaptischen Übertragung zu modulieren und somit Einfluss auf die neuronale Plastizität zu nehmen – einem wesentlichen molekularem Mechanismus für Lernen und Gedächtnis.

Auf vielfältige Weise ist NRG3 an neurologischen und kognitiven Prozessen beteiligt und steht in Zusammenhang mit zahlreichen entwicklungsneurologischen, neurokognitiven und psychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise Autismus, Bipolaren Störungen und Schizophrenie.

Angesichts der zentralen Bedeutung für neurokognitive Funktionen scheint es vielversprechend, NRG3 über seine Bedeutung hinsichtlich vieler neuropsychiatrischer Erkrankungen hinaus auch in Bezug auf kognitive Fähigkeiten bei gesunden Individuen zu untersuchen. In einem Kollektiv von 1285 gesunden Probanden analysiert die vorliegende Studie den Zusammenhang von Polymorphismen des NRG3-Gens und spezifischen kognitiven Phänotypen sowie dem Gesamt-IQ, welche anhand des HaWIE-R gemessen wurden.

Von 22 untersuchten Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) ergab sich hierbei für 13 ein nominal signifikanter Zusammenhang. Der Polymorphismus rs2820108 zeigte

als einziger eine Assoziation zum Gesamt-IQ, wobei Träger des Genotyps AA besser abschnitten als Träger des Genotyps CC. Weiterhin konnte für sechs SNPs eine Verbindung zum Mosaik-Test gefunden werden, wobei im Falle von rs12763193 der Genotyp TT, für rs2820108 und rs4474379 der Genotyp AA sowie für rs715687, rs1923565 und rs2295933der Genotyp GG mit besseren Leistungen assoziiert waren. Für weitere sechs Polymorphismen ergaben sich signifikante Einzelergebnisse sowie einige Trends. Für den Haplotyp GACG der 4 SNPs des LD-Blocks 4 (rs1923565, rs4474379, rs12763193 und rs2295933) fand sich zudem ein signifikanter Zusammenhang zum Gesamt-IQ sowie zum Untertest *Bilder ergänzen*, was der Einzel-SNP-Analyse der entsprechenden Polymorphismen entsprach.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie zahlreiche Verbindungen von NRG3-Polymorphismen zu kognitiven Phänotypen und bekräftigen den Verdacht, dass kognitive Fähigkeiten sowie die individuelle Ausprägung der allgemeinen Intelligenz g durch Variation des Neuregulin3-Gens beeinflusst werden könnten.

In zukünftigen Studien gilt es, diese Resultate anhand größerer Stichproben zu replizieren und die Rolle von NRG3 in diesem Zusammenhang weiter zu untersuchen.

2 Einleitung

2.1 Intelligenz

2.1.1 Definition der Intelligenz:

Menschen unterscheiden sich in ihren Gedächtnisleistungen, im logischen Denken sowie in der Geschwindigkeit und Effizienz, mit der sie Informationen aufnehmen und verarbeiten (Stern & Guthke, 2001). In diesem Zusammenhang wird Intelligenz unter anderem als "der individuelle Leistungsgrad der psychischen Funktionen bei der Lösung neuer Probleme beschrieben" (Rohracher, 1971). Sie gilt als Schlüsselmerkmal für Erfolg in Alltag und Beruf (Kubinger & Jäger, 2003) und ihr "Ausmaß, das einem Individuum zugeschrieben wird, trägt mit dazu bei, dessen Platz in der hierarchischen Struktur seiner Gruppe zu bedingen" (Roth, 1998). Des Weiteren gilt die allgemeine Intelligenz eines Individuums als einer der besten Vorhersageparameter für entscheidende Merkmale im Leben und ist eng mit Erziehung, Gesundheit, Krankheit, Sterblichkeit sowie sozialer Schicht eines Individuums verknüpft (Plomin, 1999; Plomin & Deary, 2015).

In über 100 Jahren sind in der Intelligenzforschung anhand unterschiedlicher Modelle viele verschiedene Definitionen erarbeitet worden um das hypothetische Konstrukt der Intelligenz zu erfassen. Hierbei variiert das Verständnis von Intelligenz als einem zugrunde liegenden Einzelfaktor bis hin zum Zusammenwirken mehrerer Faktoren, die hierarchisch geordnet oder voneinander unabhängig Einfluss auf einzelne Teilbereiche intelligenter Leistung nehmen.

Die Pioniere der Intelligenzforschung Binet und Simon beschrieben Intelligenz 1905 als "die Art der Bewältigung einer aktuellen Situation, ..., gut urteilen, gut verstehen und gut denken" (Binet & Simon nach (Amelang & Bartussek, 1997). Der deutsche Psychologe William Stern definierte sie später als "allgemeine geistige Anpassungsfähigkeit an neue Aufgaben und Bedingungen des Lebens" (Stern nach (Amelang & Bartussek, 1997), während Groffmann darin die Fähigkeit sieht, "anschaulich oder abstrakt in sprachlichen, numerischen oder raum-zeitlichen Beziehungen zu denken" (Groffmann, 1983). Eine bis heute aktuelle Definition ist die

von David Wechsler, der Intelligenz beschreibt als "die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinander zu setzen" (Wechsler, 1964). Einen Überblick über verschiedene Versuche einer Definition gibt Tabelle1.

Tab.1: Definitionen der Intelligenz im Überblick

Autor	Jahr	Definition der Intelligenz
Stern	1912	"Intelligenz ist die allgemeine Fähigkeit eines Individuums, sein Denken bewusst auf neue Forderungen einzustellen, sie ist die allgemeine geistige Anpassungsfähigkeit an neue Aufgaben und Bedingungen des Lebens"
Hofstätter	1957	"Intelligenz ist die den innerhalb einer Kultur Erfolgreichen gemeinsame Fähigkeit"
Wechsler	1964	"Intelligenz ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinander zu setzen"
Rohracher	1971	Intelligenz ist der "Leistungsgrad der psychischen Funktionen bei der Lösung neuer Probleme"
Sternberg	1985	"Intelligenz deutet Lernen aus Erfahrung und abstraktes Schlussfolgern sowie die Fähigkeit, sich einer ständigen weiterentwickelnden und verändernden Umwelt anzupassen und die Motivation, neues Wissen bzw. Fertigkeiten zu erlangen"
Gruber und Stamouli	2009	"die Fähigkeit eines Menschen zur Anpassung an neuartige Bedingungen und zur Lösung neuer Probleme auf der Grundlage vorangehender Erfahrungen im gesellschaftlichen Kontext"

Eine verbindliche Definition der Intelligenz in Form eines allgemeingültigen Strukturmodells gibt es bis heute nicht. Dennoch scheinen Fähigkeiten zum abstrakten Denken, zum Schlussfolgern, zum Planen und zur Problemlösung sowie die geistige Anpassungsfähigkeit an neue Bedingungen wichtige Aspekte der Intelligenz zu sein, auf die man sich weitgehend einigen konnte.

2.1.2 Die allgemeine Intelligenz g

Die Auffassung eines zu Grunde liegenden Faktors allgemeiner Intelligenz ist in der Intelligenzforschung ein weit verbreitetes Konzept, welches sich auf zahlreiche

Argumente stützt. Anhand von Faktorenanalysen zeigt sich in zahlreichen Studien, dass individuelle Unterschiede in den meisten kognitiven Fähigkeiten wie räumliches Vorstellungsvermögen, Sprachvermögen, Arbeitsgedächtnis oder Verarbeitungsgeschwindigkeit untereinander stark korrelieren. Zudem ist das Auftreten eines spezifischen kognitiven Merkmals stark mit dem Auftreten eines weiteren Merkmals assoziiert. Des Weiteren sind 40 % der Varianz kognitiver Fähigkeiten auf einen gemeinsamen Faktor zurückzuführen (Plomin, 1999). Diese Ergebnisse weisen allesamt auf die Existenz eines einzelnen Faktors hin, der kognitiven Prozessen jeweils zu Grunde liegt und die allgemeine Intelligenz eines Individuums hauptsächlich begründet. Hirnstrukturen, die im Verdacht stehen in hohem Maße mit der allgemeinen Intelligenz assoziiert zu sein (wie z.B. Hirnvolumen, Dicke des Kortex, subkortikale Strukturen) sind Studien zufolge in hohem Maße erblich und teilweise auf dieselben genetischen Einflussfaktoren zurückzuführen (Brouwer et al., 2014). Dabei bleibt weiter unklar was g eigentlich ist. Theorien zum Wesen der allgemeinen Intelligenz reichen von einem einzelnen kognitiven Grundprozess bis zum komplexen Zusammenspiel mehrerer kortikaler und subkortikaler Strukturen bzw. mehrerer kognitiver Prozesse. Unklar ist auch, ob g mit einem Set verschiedener Gene assoziiert ist oder vielmehr jedem an g beteiligtem Einzelprozess jeweils verschiedene, sich in ihrer Funktion überlappende Gene zu Grunde liegen. Den komplexen genetischen Hintergrund von g weiter zu beleuchten ist Aufgabe molekulargenetischer Untersuchungen. Einen großen Fortschritt brachte hierbei das internationale HapMap-Projekt, welches die Muster genetischer Variation in Form einer Kartographierung der Haplotypen des menschlichen Genoms beschreibt (Thorisson et al., 2005).

2.2 Klassische Strukturmodelle der Intelligenz

2.2.1 Die Zwei-Faktoren-Theorie von Spearman 1904

Aufgrund der Beobachtung dass die Leistungen von Testpersonen in einzelnen Testreihen eines Intelligenztests stark miteinander korrelierten, kam Charles Spearman 1904 zu dem Schluss, dass dem eine gemeinsame Bedingung zu Grunde liegt, ein gemeinsamer Faktor der Intelligenz (Spearman nach (Funke, 2009) . Neben diesem Generalfaktor der Intelligenz (general cognitive factor), dem sogenannten g-

Faktor stellte Spearman die Theorie weiterer Begabungsfaktoren (s-Faktoren) auf, die für spezielle Fähigkeiten wie mathematisch-logisches Denken oder das räumliche Vorstellungsvermögen zusätzlich wichtig sind. Auf diese Weise lässt sich die Leistung in einem Teilbereich eines Intelligenztests jeweils in den Faktor der allgemeinen Intelligenz als Basis und einen für den Bereich bedeutsamen Begabungsfaktor unterteilen. Die Vorstellung einer zugrundeliegenden allgemeinen Intelligenz war Grundlage für die Entwicklung weiterer Strukturmodelle und ist bis heute als Konzept für Intelligenztests von Bedeutung (Maltby, 2011). So wird der g-Faktor beispielsweise im Raven-Test und dem in vorliegender Studie verwendeten Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HaWIE-R) als Zielgröße für die allgemeine Intelligenz gemessen.

2.2.2 Mehrfaktoren-Modell von Thurstone 1938

Im Gegensatz zu Spearmans Zwei-Faktoren-Theorie begründete Thurstone Intelligenz auf der Basis eines nicht-hierarchischen Mehrfaktorenmodells. Anstelle des g-Faktors beschreibt er 7 voneinander unabhängige Primärfaktoren der Intelligenz (Primary mental abilities) (Thurstone nach (Funke, 2009), die folgende spezifische Fähigkeiten umfassen:

- verbales Verständnis
- Wortflüssigkeit
- Merkfähigkeit
- Rechenfähigkeit
- Auffassungsgeschwindigkeit
- schlussfolgerndes Denken
- räumliches Vorstellungs-vermögen

Seiner Auffassung nach ist die allgemeine Intelligenz in Form des "g"-Faktors als Folge des Zusammenspiels dieser sieben unterschiedlichen Aspekte der Intelligenz zu verstehen, liege ihnen jedoch nicht zu Grunde (Maltby, 2011). Auch diese Theorie findet bis heute Anklang und dient beispielsweise als Konzept zur Intelligenzmessung im Intelligenzstrukturtest 2000R (Amthauer et al., 2007)

2.2.3 Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz, Cattell 1963

Als Schüler Spearmans entwickelte Raymond Catell das Zweifaktoren Modell weiter unter der Annahme dass sich der Faktor der allgemeinen Intelligenz aus zwei Teilen

zusammensetzt: der kristallinen Intelligenz und der fluiden Intelligenz (Cattell nach (Funke, 2009). Demnach umfasst die kristalline Intelligenz erworbenes Wissen und Fertigkeiten, die im Laufe der Zeit gespeichert und erlernt wurden und auf die zur Problemlösung zurückgegriffen werden kann. In Abhängigkeit von Bildungsniveau und kulturellen Einflüssen entwickelt sie sich bis zum 25. Lebensjahr und bleibt bis ins hohe Lebensalter stabil. Die Fluide Intelligenz beschreibt hingegen die primäre Denkfähigkeit sowie die Fähigkeit, komplexe Zusammenhänge zu erfassen und sich neuen Situationen anzupassen (Sternberg, 2012).

2.2.4 Intelligenz-Struktur-Modell nach Wechsler 1964

Wechsler formulierte 1964 die Idee zur Unterteilung intelligenter Leistungen in eine verbale sowie eine handlungsorientierte Ebene. In seinem hierarchischen Modell unterteilt sich die übergeordnete allgemeine Intelligenz demnach in einen Faktor verbaler (v-Faktor) sowie einen Faktor handlungsorientierter (p-Faktor) Intelligenz, die sich jeweils aus einer Reihe von Einzelfaktoren ergeben (Abb.2.1).

Nach diesem Konzept ist der weit verbreitete Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene (HaWIE) aufgebaut, der neben der Messung der allgemeinen Intelligenz auch die Bestimmung eines Verbal- sowie eines Handlungs-IQs vorsieht (siehe Kapitel 3.3.1.).

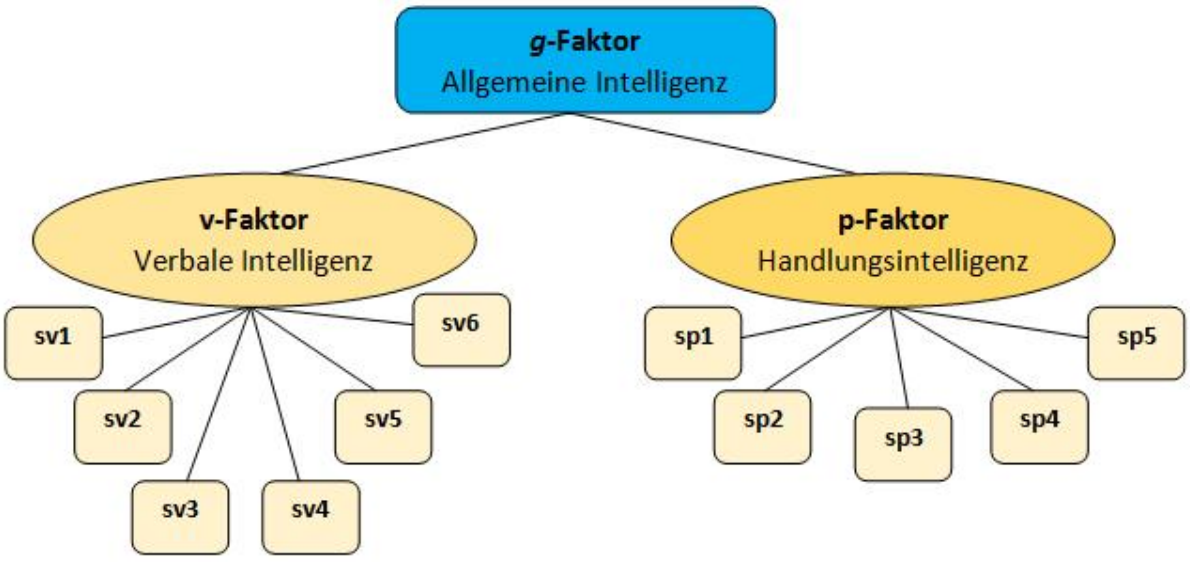

Abb. 2.1: Intelligenz-Struktur-Modell nach Wechsler angelehnt an (Schweizer, 2006)

2.2.5 Intelligenz-Struktur-Modell nach J.P. Guilford 1967

Angesichts der unter andauernder Forschung immer weiter zunehmenden Anzahl und Vielfalt bekannter Intelligenzfaktoren verneinte Guilford die Existenz eines "g"-Faktors und betrachtete Intelligenz als zusammengesetzt aus einer Vielzahl spezifischer, voneinander unabhängiger, intellektueller Fähigkeiten (Maltby, 2011; Roth, 1998). Jede Intelligenzleistung bzw. jeder Informationsverarbeitungsprozess lässt sich demnach als Kombination der 3 Kategorien Informationsinhalt (symbolisch, semantisch, figural, verhaltensmäßig), geistigem Vorgang (Evaluation, konvergente Produktion, divergente Produktion, Gedächtnis, Kognition) und Informationsprodukt (Einheiten, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformation, Implikation) auffassen. Das Ergebnis ist ein 3-dimensionales Würfel-Modell der Intelligenz mit 120 einzelnen Zellen, die jeweils einem Intelligenzfaktor entsprechen. In einem neueren Modell (Abb.2.2) wird die Kategorie "figuraler Inhalt" aufgeteilt in "visueller Inhalt" und auditiver Inhalt" woraus sich die Zahl einzelner Intelligenzfaktoren auf 150 erweitert. (Funke, 2009).

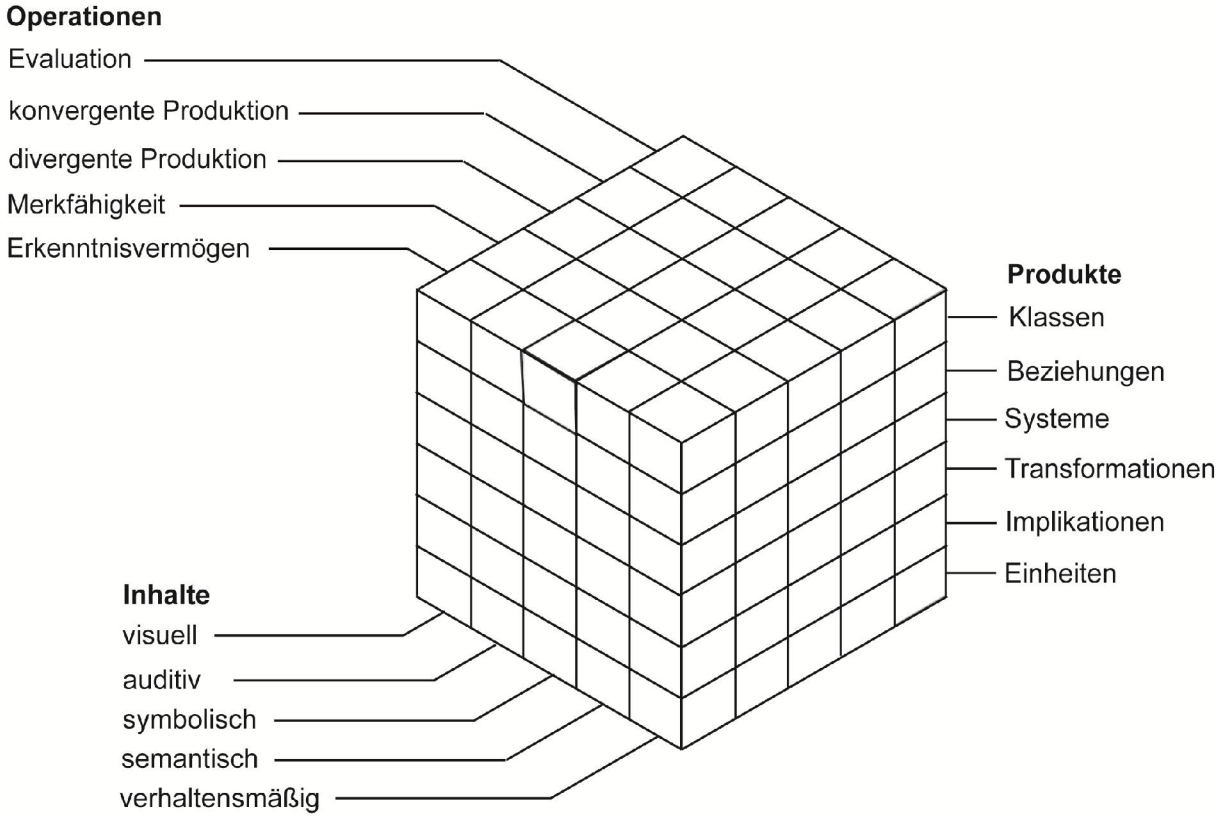

Abb. 2.2: Intelligenz-Struktur-Modell nach Guilford 1967, modifiziert nach (Eysenck, 1979)

2.2.6 Berliner Intelligenzstrukturmodell nach A.O. Jäger 1984

Jäger setzte es sich 1983 zum Ziel, Unterschiede und Widersprüche vorausgegangener Strukturmodelle (Spearman, Thurstone, Guilford) zu erklären um sie in ihren Elementen unter Berücksichtigung allgemeiner Erkenntnisse der Intelligenzforschung zu einem integrativen Gesamtmodell zu vereinen (Amelang & Bartussek, 1997; Maltby, 2011). Als Basis der übergeordneten allgemeinen Intelligenz („g"-Faktor) beschreibt Jäger eine zweite Ebene mit 7 Fähigkeiten, die er in zwei Bereiche einteilt: Inhalte (numerisch, verbal, figural-bildhaft) und kognitive Operationen (Bearbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, Einfallsreichtum und Verarbeitungskapazität) . Jede der intellektuellen Fähigkeiten geht je nach Aufgabe mit unterschiedlicher Gewichtung in die Erbringung intelligenter Leistungen mit ein (Kubinger & Jäger, 2003).

2.2.7 Drei-Schichten-Modell nach John B. Caroll 1993

Caroll vereint in seiner Arbeit die Konzepte zahlreicher Vorgänger und beschreibt in einem hierarchischen Modell drei Ebenen der Intelligenz: Demnach definiert er eine erste Schicht mit 69 spezifischen kognitiven Fähigkeiten, welche den acht Faktoren der zweiten Schicht (fluide Intelligenz, kristalline Intelligenz, allgemeine Gedächtnisfunktion, visuelle Wahrnehmung, auditive Wahrnehmung, Abruffähigkeit, kognitive Geschwindigkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit) zu Grunde liegen. Übergeordnet findet sich die dritte Schicht in Form der generellen Intelligenz im Sinne des „g"-Faktors, welcher maßgeblich mit der Leistungsfähigkeit auf verschiedenen kognitiven Ebenen in Verbindung gebracht wird (Sternberg, 2012). Später ging Carolls Modell mit ein in die Catell-Horn-Caroll-Theorie (CHC-Theorie) der kognitiven Fähigkeiten (Flanagan & Dixon, 2014), welche bis heute von Bedeutung ist.

2.3 Neuere Strukturmodelle der Intelligenz

2.3.1 Die biologische Intelligenz nach Eysenck 1980

Eysenck konzentriert sich in seiner Theorie auf physiologische, biochemische, neuronale und hormonelle Prozesse, die der Intelligenz seiner Meinung nach hauptsächlich zu Grunde liegen. Intelligenzunterschiede liegen ihm zufolge in biologischen Ursachen begründet, was er in hirnphysiologischen Befunden bestätigt sieht, die auf einen Zusammenhang von erhöhter neuronaler Leitgeschwindigkeit bzw. speziellen Mustern elektro-kortikaler Aktivität mit erhöhten IQ-Werten hindeuten (Funke & Frensch, 2006). Neben der biologischen Intelligenz beschreibt Eysenck eine soziale Intelligenz, die maßgeblich durch kulturelle Faktoren, Familie, Erziehung sowie den sozio-ökonomischen Status beeinflusst wird (Funke, 2009).

2.3.2 Multiple Intelligenzen nach Gardner 1983

Anstelle einer übergeordneten allgemeinen Intelligenz geht Gardner von der Existenz verschiedener, eigenständiger Intelligenzen aus, die jeweils in eigenen Hirnzentren angeordnet sind und prinzipiell unabhängig voneinander arbeiten (Gardner, 1987). Auf diese Weise postulierte er 1983 sieben Formen von Intelligenz

- sprachlich-linguistische
- logisch-mathematische
- bildlich-räumliche
- musikalische
- körperlich-kinästhetische / motorische
- interpersonale (Verstehen anderer Menschen und Umgang mit diesen)
- intrapersonale (Verstehen von sich selbst)

In Bezug auf die Bildungspraxis kritisiert Gardner die einseitige Ausrichtung westlicher Bildungssysteme, in denen hauptsächlich die Förderung von sprachlicher und logisch-mathematischer Intelligenz im Vordergrund steht und andere Kompetenzen vernachlässigt werden. Gardners Ansatz beruht weitgehend auf logischen Überlegungen und lässt sich nur schwer empirisch belegen (Funke & Frensch, 2006)

2.3.3 Triarchische Theorie der Intelligenz nach Sternberg 1985

Sternbergs Theorie basiert auf dem Verständnis von Intelligenz als der "Fähigkeit, aus Erfahrung zu lernen und sich an die Umgebung anzupassen" (Sternberg, 1985) nach (Funke & Frensch, 2006). Intelligenz ist hierbei keine feststehende Eigenschaft, sondern ein Prozess bzw. die Art und Weise wie Informationen verarbeitet werden. Sternberg schreibt jedem Individuum analytische, praktische und kreative Fähigkeiten zu, die intelligentem Handeln zu Grunde liegen und für den Erfolg im Leben verantwortlich sind. In seinem triarchischen Modell unterscheidet er verschiedene Aspekte der Intelligenz in folgenden drei Sub-Theorien:

- Komponenten-Subtheorie:

Sie umfasst den Aspekt der analytischen Intelligenz, welche sich in drei Komponenten kognitiver Prozesse unterteilt: Metakomponenten (Prozesse zur Problemerkennung, Strategiewahl, Planung und Kontrolle), Performanz- bzw. Ausführungskomponenten (z.B. aufgabenspezifische Lösungsstrategien oder Fähigkeiten) und Wissenserwerbskomponenten (z.B. Selektion, Vergleich und Kombination relevanter Informationen sowie die Erstellung neuer Verknüpfungen). Sie entsprechen den grundlegenden Informationsverarbeitungsprozessen eines Individuums.

- Zwei-Facetten-Theorie:

Sie beleuchtet die Erfahrung in der Anwendung der einzelnen Komponenten der analytischen Intelligenz bzw. der Komponenten-Subtheorie. Intelligenz zeigt sich hier einerseits in Form von Kreativität und Anpassungsfähigkeit im Umgang mit neuen Problemstellungen sowie andererseits in der Automatisierung, Geschwindigkeit und Eleganz bei der Durchführung von Routineaufgaben (Sedlak, 2007).

- Kontext-Subtheorie:

Sie beinhaltet die kulturspezifische bzw. milieuspezifische Intelligenz eines Individuums, die ihm die Fähigkeit zur Anpassung an die Umwelt und die Integration in ein sozio-kulturelles Umfeld ermöglicht. Über die Anpassung hinaus besteht die Möglichkeit, das Umfeld mitzugestalten oder sich in letzter Instanz ein passenderes

Milieu zu suchen. Sternberg beschreibt diese drei Dimensionen der kontextuellen Intelligenz mit den Begriffen Anpassung, Formung und Selektion (Maltby, 2011).

Laut Sternberg kommt es bei der Erbringung hoher intelligenter Leistungen auf ein gutes und harmonisches Zusammenspiel dieser drei Intelligenzformen an, die sich untereinander positiv beeinflussen. Intelligenzunterschiede sind demnach durch unterschiedlich hohe Ausprägung oder variierende Effizienz bzw. Harmonie in der Funktionsweise dieser drei Aspekte von Intelligenz begründet (Sternberg, 2012) .

Ungeachtet dieser Fülle an unterschiedlichen Ansätzen, Vorstellungen und Strukturmodellen von Intelligenz ist die allgemeine Intelligenz in Form des „g"-Faktors jene Größe, auf der die meisten psychometrischen Tests begründet sind und die heutzutage zur Intelligenzmessung herangezogen wird.

2.4 Intelligenzmessung:

Den Beginn der Quantifizierung von Intelligenz in Form des ersten Intelligenztests machten Binet und Simon im Jahre 1905. Ziel war es, eine Minderbegabung und die damit verbundene besondere Förderungsbedürftigkeit bei Kindern im Vorschulalter bereits frühzeitig zu entdecken. Hierzu entwickelten sie einen Test mit kurzen Aufgaben aus dem alltäglichen Lebensbereich, der es ermöglichte, die Leistungen von Kindern jeweils gleicher Altersklassen miteinander zu vergleichen (Kubinger & Jäger, 2003). Die Einordnung der Leistung eines Kindes als altersentsprechend bzw. über- oder unterdurchschnittlich in Bezug auf die für sein Alter typische Leistung entsprach dem ersten wichtigen Schritt, Intelligenz in Form des "Intelligenzalters" vergleichbar und messbar zu machen. Lewis Terman von der Universität Stanford verbesserte den Binet-Simon-Test durch die Einführung von Normen für die einzelnen Altersklassen und veröffentlichte 1916 die "Stanford-Binet-Skalen"– einen bis heute bedeutsamen Intelligenztest (Bartholomew, 2004) .

Zeitgleich entwickelte der deutsche Psychologe William Stern den Ansatz von Binet und Simon weiter indem er entdeckte, dass sich das Intelligenzalter (IA) zumindest bei Kindern proportional zum Lebensalter (LA) entwickelt und einen weitgehend konstanten Quotienten ergibt. Ein Sechsjähriger mit einem geistigen Alter von 5

Jahren (Quotient = 0,83) erreichte demnach mit zehn Jahren ein geistiges Alter von 8 Jahren (Quotient = 0,80) .

So definierte Stern 1912 den IQ als numerische Größe für die Intelligenz eines Individuums:

$$IQ = \frac{IA}{LA} \times 100$$; IA = Intelligenzalter, LA = Lebensalter

Die altersgemäß durchschnittliche Intelligenz liegt demnach bei einem Wert von 100 (Stern nach (Amelang & Bartussek, 1997).

Da die intellektuelle Leistungsfähigkeit jedoch im Laufe des Lebens nicht gemäß dem Lebensalter linear zunimmt, ist diese Berechnung nur für das Kindesalter gültig und muss für höhere Altersgruppen angepasst werden. Diesem Problem trug David Wechsler 1939 Rechnung (Wechsler-Bellevue-Intelligence-Scale) indem er seinen Test nach Alter, Geschlecht und Schulbildung für einzelne Gruppen anhand repräsentativer Stichproben jeweils unterschiedlich normierte. Zudem definierte er den IQ nicht länger als proportional zum Lebensalter, sondern als Abweichung zur durchschnittlichen Intelligenzleistung der jeweiligen Bezugsgruppe (Wechsler 1939 nach (Maltby, 2011).

Die erzielten Werte des so entstandenen "Abweichungs-IQ" streuen erfahrungsgemäß in jeder Altersgruppe um einen Durchschnittswert. Um dieses Phänomen zu beschreiben und die IQ-Werte untereinander vergleichbar zu machen, standardisierte Wechsler sie für alle Altersklassen in Form einer Normalverteilung. In Anlehnung an den Intelligenzquotienten von W. Stern wählte er hierfür für alle Altersklassen einen Mittelwert von 100 mit einer Standardabweichung von 15 (Schweizer, 2006).

Daraus ergab sich die bis heute aktuelle Form der Berechnung des IQ als:

$$IQ = 100 + 15 * \frac{X - M}{SD}$$

X*: Rohwert;* M*: Mittelwert der Rohwerte in Normstichprobe;* SD*: Standardabweichung in Normstichprobe*

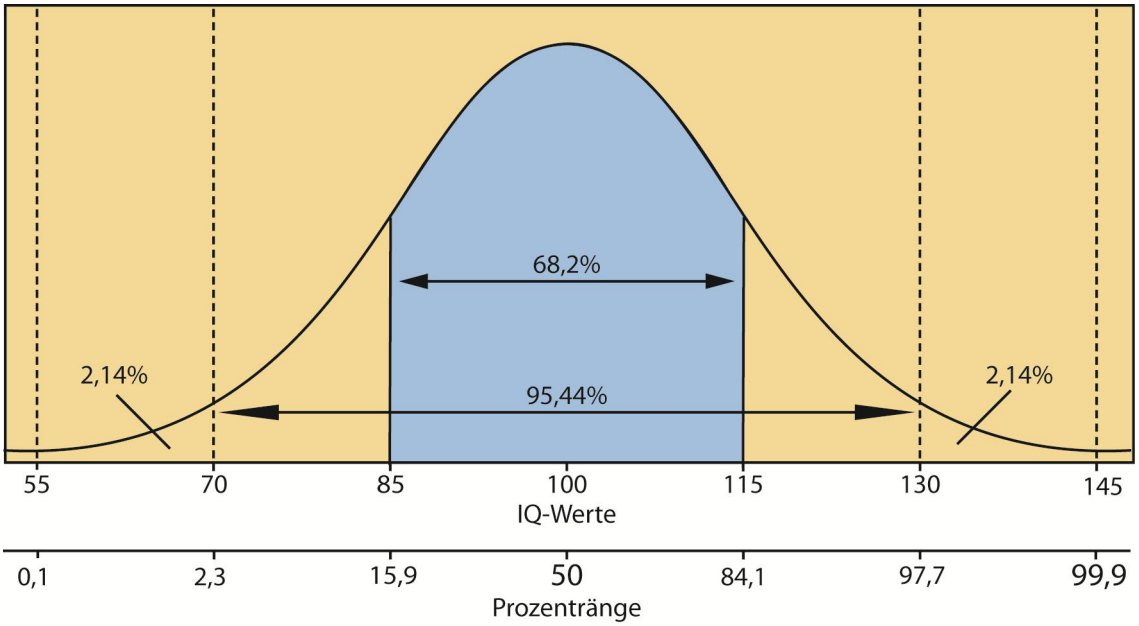

Abb. 2.3: Normalverteilung der Intelligenz: 68,2 % liegen im Bereich +/- einer Standardabweichung um den Durchschnittswert. Der Prozentrang entspricht der relativen Position in der Bevölkerung; modifiziert nach (Asendorpf, 2007)

Die Annahme einer Normalverteilung hat den Vorteil, dass bei bekanntem Mittelwert und Streuung die Verteilung der individuellen Messwerte vollständig beschreibbar ist (Amelang & Bartussek, 1997). Statistisch gesehen liegen daher 68,2 % aller getesteten Personen mit ihrem IQ im Bereich des Durchschnittswertes +/- einer Standardabweichung, haben also einen IQ zwischen 85 und 115 (siehe Abb.2.3). Zusätzlich kann anhand dieser IQ-Skala die relative Position einer Person in der Bevölkerung angegeben werden. Ein Prozentrang von 80 bedeutet demnach, dass 79,99 % der Bevölkerung im Durchschnitt einen niedrigeren und 19,99 % einen höheren IQ aufweisen.

2.4.1 Der Flynn-Effekt:

Als wichtige Voraussetzung für die Intelligenzmessung anhand von IQ-Skalen muss die zugrunde liegende Normstichprobe tatsächlich repräsentativ für die betreffende Population sein und die Verteilung der erhobenen Rohwerte darf keinen zeitlichen Veränderungen unterliegen. Ein entsprechendes Phänomen beschreibt in diesem Zusammenhang der Forscher James R. Flynn, der einen jährlichen Anstieg der IQ-Testwerte in westlichen Industrienationen bis Mitte der 1990er Jahre beobachtete. Dies führte dazu dass ermittelte IQ-Durchschnittswerte umso mehr den Wert von 100

überschritten, je länger die letzte Testnormierung zurücklag. Als mögliche Erklärung für diesen sogenannten Flynn-Effekt werden sich in diesem Zeitraum ständig verbessernde Umweltbedingungen z.B. in den Bereichen Bildung, Gesundheit, Ernährung und Informationsbeschaffung angeführt (Flynn, 2000). Dieser Trend macht deutlich, dass Persönlichkeitseigenschaften wie die Intelligenz kulturellen Einflüssen und zeitlichen Veränderungen unterliegen, die für die entsprechende Population spezifisch sind. Daher müssen Intelligenztests regelmäßig auf die jeweilige Bezugsgruppe abgestimmt und neu normiert werden (Asendorpf, 2007).

Wechslers Intelligenzskalen wurden im Laufe der Zeit weiterentwickelt, überarbeitet und auf verschiedene Zielgruppen zugeschnitten. Neben einer Version für Kinder (Wechsler Intelligence Scale for Children WISC, 1949) und der für Erwachsene (Wechsler Adult Intelligence Scale WAIS, 1955) wurde auch eine deutsche Version veröffentlicht (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene HaWIE, 1956) die 2012 in ihrer aktuellsten Fassung erschien. Die Wechsler-Skalen zählen mit den Standford-Binet Skalen und den Raven-Tests heutzutage zu den gängigsten Intelligenztests (Loring & Bauer, 2010).

2.5 Genetik kognitiver Fähigkeiten

2.5.1 Einflussfaktoren: Genetik und Umwelt

Wie die Beobachtung des Flynn-Effekts nahelegt, spielen umweltbezogene Einflüsse eine wichtige Rolle in der Ausbildung kognitiver Fähigkeiten. Verbesserte Umweltbedingungen werden für einen weltweiten Zuwachs der IQ-Durchschnittswerte von 15 Punkten innerhalb von 50 Jahren verantwortlich gemacht (Neisser et al., 1996). Ein solcher Anstieg in derart kurzer Zeit lässt sich nicht genetisch erklären und wird folglich auf Veränderungen in der Umwelt zurückgeführt (Plomin, 1999). Bedeutsame umweltbezogene Einflussfaktoren sieht der amerikanische Psychologe Ulric Neisser in vier großen Bereichen: Biologische Variablen und mütterlicher Einfluss (Ernährung, pränatale Einflüsse z.B. Noxen in der Schwangerschaft, Bleibelastung), familiäres Umfeld (sozio-ökonomischer Status der Familie, Bildungsstand und Berufe der Eltern, Familiengröße), Schule und Bildung (Dauer des Schulbesuchs, Ausmaß der Förderung) sowie Kultur (individuelle und

gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) (Neisser et al., 1996). Demnach fördert ein regelmäßiger Schulbesuch die Ausbildung intellektueller Fähigkeiten, welche sich wiederum positiv auf die Lernmotivation und die Dauer des Schulbesuchs auswirken und den Effekt verstärken. Studien zufolge steigert ein Jahr Schulbesuch den IQ-Wert um durchschnittlich 2,7 Punkte, während er über die Sommerferien oder während eines Jahres ohne schulische Förderung wieder abfällt (Winship & Korenman, 1997). Die Verzögerung der Einschulung um ein Jahr bedeute in diesem Sinne z.B. einen IQ-Verlust von 5 Punkten (Wahlsten, 1997). Des Weiteren scheint die intellektuelle Förderung in Form eines hohen Bildungsniveaus der Eltern und ein hoher sozio-ökonomischer Status der Familie eine IQ-Steigerung zu begünstigen. Wahlsten beschreibt einen möglichen Zugewinn von 12–16 IQ-Punkten infolge des Wechsels von niedrigem zu hohem sozioökonomischem Familienstatus im Rahmen einer Adoption (Wahlsten, 1997). Zudem führt ein niedriger sozio-ökonomischer Status augenscheinlich zu einer deutlich größeren Beeinflussung der Intelligenz durch Umweltfaktoren während sich in besser gestellten Familien vorwiegend genetische Faktoren auf den IQ auswirken (Turkheimer et al., 2003). Diese Beispiele machen deutlich, dass Faktoren aus dem individuellen Umfeld einer Person maßgeblichen Einfluss auf die Entwicklung ihrer intellektuellen Fähigkeiten haben.

Der Einfluss umweltbezogener Faktoren ist insbesondere im Kindes- und Jugendalter von großer Bedeutung während im späteren Verlauf des Lebens vermehrt erblich bedingte Einflüsse zum Tragen kommen (Bouchard, 2009). Anhand von Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien wird versucht, das Ausmaß von umweltbezogenen gegenüber genetisch bedingten Einflüssen abzuschätzen. Intelligenz wird hierbei als Ergebnis langfristiger Interaktion zwischen Genen und Umwelt eines Individuums verstanden, die jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Leben verschieden stark Einfluss nehmen (Maltby, 2011).

2.5.2 Genotyp-Umwelt-Kovariation

Im Rahmen dieser Gen-Umwelt-Kovariation wird diskutiert, ob Umwelt und Genetik zwei eigenständige Einflussgrößen sind oder inwiefern Personen mit unterschiedlichen genetischen Veranlagungen unterschiedliche Umwelten aufsuchen bzw. bestimmte umweltbezogene Faktoren bestimmte genetisch verankerte

Verhaltensweisen auslösen (Weber, 2005). Der Intelligenzforscher Thomas J. Bouchard meint beispielsweise, dass sich Zwillinge in ihren Verhaltensweisen deshalb sehr ähnlich sind, weil sie ihrer beinahe identischen genetischen Veranlagung folgend eine ähnliche Umwelt aufsuchen. In beruflichen wie Freizeitinteressen sowie sozialen Einstellungen zeigten sich diesbezüglich gemeinsam aufgewachsene eineiige Zwillinge einander ebenso ähnlich wie getrennt aufgewachsene, was darauf hinweist, dass sich die gemeinsame genetische Veranlagung durch die entsprechende Auswahl einer ähnlich prägenden Umwelt indirekt auf Persönlichkeitsmerkmale auswirkt (Bouchard et al., 1990).

Das Ausmaß von Einflussfaktoren auf Persönlichkeitsmerkmale unterliegt kulturellen wie zeitlichen Veränderungen und kann lediglich anhand einer repräsentativen Gruppe für die jeweilige Population zu einem bestimmten Zeitpunkt geschätzt werden. Der Vergleich unterschiedlicher Populationen gibt einen ungefähren Hinweis darauf, wie stark sich die Genetik auf Intelligenz auswirkt. Eine absolute Aussage zur Heritabilität von Intelligenz kann jedoch nicht getroffen werden (Asendorpf, 2007).

Um den Einfluss umweltbezogener Faktoren gegenüber genetischen Einflüssen auf die allgemeine Intelligenz abzuschätzen, bedient man sich Adoptions- und Zwillingsstudien.

2.5.3 Zwillings- und Adoptionsstudien

Sowohl die Umwelt als auch die Genetik stellen Faktoren dar, die jeweils auf die Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen Einfluss nehmen. In Zwillingsstudien werden monozygote Zwillinge, welche zu fast 100% genetisch übereinstimmen mit dizygoten Zwillingen, die sowie alle Geschwister durchschnittlich 50 % ihres Erbgutes teilen verglichen. Die größere Ähnlichkeit eineiiger gegenüber zweieiigen Zwillingen bezüglich eines Merkmals wird ihrem höheren Grad an genetischer Übereinstimmung zugeschrieben und weist auf eine genetische Beeinflussung des Merkmals hin. Darüberhinaus wird in Zwillingsstudien beleuchtet, ob die Zwillingspaare jeweils gemeinsam in derselben Familie oder getrennt in unterschiedlichen Umgebungen und somit unter verschiedenen umweltbedingten Einflüssen (familiäres Umfeld, Erziehungsstil der Eltern, sozio-ökonomischer Status) aufgewachsen sind. Im Vergleich der beiden Zwillinge hinsichtlich bestimmter Verhaltensweisen und

Persönlichkeitsmerkmale lässt sich auf diese Weise bei bekanntem Grad genetischer Übereinstimmung der jeweilige Einfluss durch genetische bzw. umweltbezogene Faktoren abschätzen. Im Falle monozygoter Zwillinge sind Unterschiede in Merkmalen wie der Intelligenz beispielsweise vorwiegend auf umweltbedingte Einflüsse zurückzuführen, da sie auf genetischer Ebene nahezu identisch sind. Sind Zwillingspaare zusammen im gleichen sozialen Umfeld aufgewachsen, so gibt der Vergleich von monozygoten mit dizygoten Zwillingen bzw. der jeweils unterschiedliche Grad an genetischer Übereinstimmung wiederum Hinweis auf das Ausmaß genetischer Einflussfaktoren auf die Intelligenz.

Ausgangspunkt von Adoptionsstudien ist die gemeinsame Umwelt, die sich ein Adoptivkind mit seiner Adoptivfamilie teilt, ohne gleizeitig genetisch verwandt zu sein. Anhand der Ähnlichkeiten in Persönlichkeitsmerkmalen wie der Intelligenz lassen sich Aussagen zu umweltbedingten Einflussfaktoren treffen. Weitere Rückschlüsse ergeben sich aus dem Vergleich des Adoptivkindes mit seinen biologischen Eltern, mit denen es ca. 50 % des Erbguts, jedoch nicht das soziale Umfeld gemeinsam hat (Asendorpf, 2007).

Entsprechende Erkenntnisse brachten unter anderem folgende drei umfangreiche Zwillingsstudien: 1979 wurden im Rahmen der Minnesota Study of Twins Reared Apart (MISTRA*)* (Bouchard et al., 1990) über 100 mono- und dizygote Zwillingspaare, die entweder getrennt voneinander oder gemeinsam aufgewachsen waren auf Ähnlichkeit hinsichtlich ihrer Intelligenz untersucht. Die erzielten Werte variierten in den einzelnen Testbereichen und die Erblichkeit der allgemeinen Intelligenz wurde im Schnitt auf ca. 70 % geschätzt (Bouchard et al., 1990).

Eine weitere große Zwillingsstudie ist die Swedish-Adoption-Twin-Study of Aging: Auf Basis dieser Studie wurde die Erblichkeit der Intelligenz anhand folgender Kohorten geschätzt: 292 (207 Dizygote, 85 Monozygote) getrennt aufgewachsene Zwillings-paare und 310 (178 Dizygote, 132 Monozygote) Zwillingspaaren, die gemeinsam aufgewachsen waren. Der erbliche Anteil der Intelligenz wurde hierbei im Verlauf der Studie alle 3 Jahre geschätzt und fiel mit zunehmendem Alter der Zwillinge von anfangs 80 % auf schlussendlich 60 % ab (Finkel et al., 1998).

Retrospektiv kommt auch die Analyse zweier schottischer Kohorten aus dem Jahr 1932 und 1947 zu dem Ergebnis, dass kognitive Eigenschaften zu einem hohen Teil erblich beeinflusst sind. Im Alter von ungefähr 11 Jahren waren die kognitiven Fähigkeiten von Kindern landesweit mit dem Ziel der Selektion bezüglich weiterführender Schulen getestet worden (Scottish Mental Surveys). Anhand des MHT (Moray HouseTest) konnten so Daten zu je 572 Zwillingspaaren (1932) und 517 Zwillingspaaren (1947) erhoben werden. Auch wenn keine Information darüber vorlagen, ob es sich um mono- oder dizygote Zwillinge handelte, schätzte die Studie den genetischen Einfluss in dieser Altersstufe auf ca. 70%. Umwelteinflüssen wurde ein Anteil von ca. 21% zugesprochen (Benyamin et al., 2005).

Anderen Autoren zufolge bewegt sich die Schätzung der Erblichkeit der allgemeinen Intelligenz insgesamt je nach Studie zwischen 40 und 80 %. Breite Unterstützung findet in der Verhaltensgenetik die Annahme, dass die Varianz der Intelligenz zu ungefähr 50 % genetisch bedingt ist (Haworth et al., 2010; Plomin & Deary, 2015; Plomin & von Stumm, 2018).

2.5.4 IQ-Konkordanz

Die gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse von Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien ermöglicht die Schätzung des Ausmaßes genetischer bzw. umweltbedingter Einflussfaktoren auf die Intelligenz eines Individuums. Der IQ zweier Personen korreliert hierbei zu einem kleinen Teil mit der gemeinsamen Umwelt, zu einem bedeutend größeren Teil jedoch mit dem Verwandtschaftsgrad bzw. dem Grad genetischer Übereinstimmung beider Individuen. Die Ergebnisse der Minnesota Study of Twins Reared apart sowie der Metaanalyse aus 111 weiteren Zwillings- und Familienstudien (Bouchard & McGue, 1981) zeigen in folgender Graphik die Wahrscheinlichkeit, mit der zwei Personen unter bestimmten genetischen und umweltbezogenen Bedingungen denselben IQ aufweisen. 100 % entsprechen hier vollkommener Übereinstimmung während 0 % einem lediglich zufälligen Zusammenhang entsprechen (Abb.2.4).

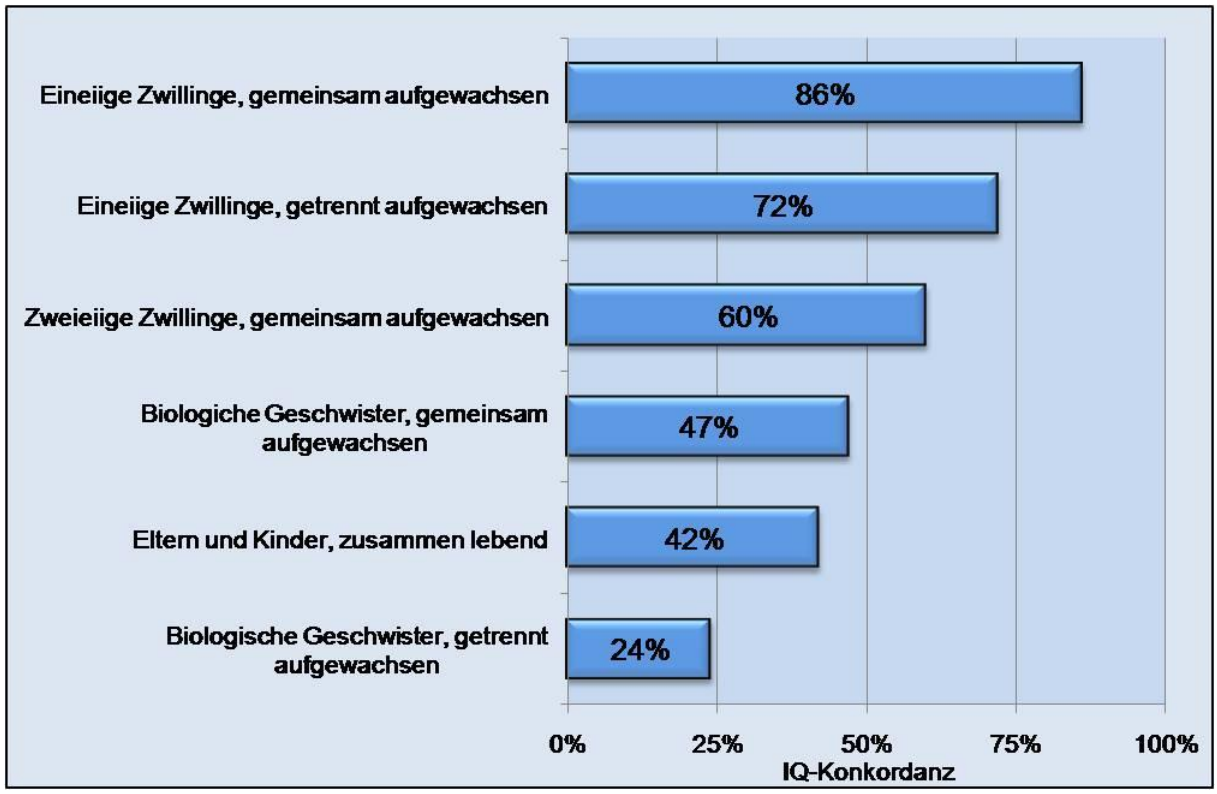

Abb. 2.4: Konkordanz-Raten der Intelligenz: steigende IQ-Korrelation mit zunehmender genetischer Übereinstimmung; FROM (Bouchard & McGue, 1981) Reprinted with permission of AAAS

Dementsprechend erreichen die Testergebnisse gemeinsam aufgewachsener eineiiger Zwillinge den höchsten Grad an Übereinstimmung (86 %). Neben dem Verwandtschaftsgrad zeigt sich auch der Einfluss einer gemeinsamen Umwelt im Vergleich von gemeinsam aufgewachsenen (86 %) mit getrennt aufgewachsenen (76 %) eineiigen Zwillingen als bedeutsam für die Konkordanz der IQ-Werte (Abb.2.4). Die Übereinstimmung der Testergebnisse einer Person, die zweimal getestet wurde liegt im Vergleich bei ungefähr 87 % (Ridley, 1999).

2.5.5 Heritabilität der allgemeinen Intelligenz g

Die Bandbreite möglicher Ausprägungen eines Merkmals wird als Gesamtvarianz bezeichnet. Für die individuell unterschiedliche Ausprägung des Merkmals werden genetische und umweltbedingte Faktoren verantwortlich gemacht, deren Einfluss jeweils als genetische bzw. umweltbezogene Varianz benannt wird, die in ihrer Summe die Gesamtvarianz ergeben. Daher gilt: Gesamtvarianz = genetische Varianz + umweltbezogene Varianz. Der Anteil genetischer Varianz an der Gesamtvarianz

wird als Heritabilität bezeichnet und kann in Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien geschätzt werden (Strachan, 2005).

Entgegen der Annahme dass das Verhalten eines Individuums im Laufe des Lebens in zunehmendem Maße durch Umweltfaktoren wie persönliche Erfahrungen bestimmt werden, ist dieser Einfluss bezüglich der Intelligenz nur im Kindes- bis Jugendalter von Bedeutung (Bouchard, 2009) und verschwindet im Erwachsenenalter fast gänzlich. Das Ausmaß genetischer Einflussfaktoren auf „g" nimmt hingegen von der Kindheit (44 % bei 9-Jährigen), bis zur Jugend (55 % bei 12-Jährigen, 66 % bei 17 Jährigen) geradezu linear zu (Haworth et al., 2010). Dieser Zuwachs setzt sich bis ins hohe Alter weiter fort und beziffert sich im Erwachsenenalter je nach Population auf 69 bis 86 % (Bouchard, 2009). Einer der Gründe hierfür könnte darin liegen, dass der Mensch seine Umwelt mit zunehmendem Alter immer mehr entsprechend der eigenen genetischen Veranlagung aussucht und formt (Plomin, 1999; Tucker-Drob et al., 2013).

Vergleichbar mit der Körpergröße eines Individuums ist somit auch die allgemeine Intelligenz eines der am meisten genetisch beeinflussten Merkmale des Menschen. Sie liegt kognitiven Prozessen als gemeinsamer Faktor zu Grunde. Dies ist die Arbeitsdefinition von „g" und erklärt weshalb spezifische kognitive Leistungen wie sie beispielsweise in Teilbereichen von Intelligenztests gemessen werden, untereinander korrelieren. Die Ergebnisse einzelner Tests reflektieren dabei jeweils neben der entsprechenden kognitiven Leistung auch zu einem bestimmten Grad den Faktor „g" (Pedersen et al., 1992). Das Ausmaß in dem ein Test tatsächlich „g" misst bzw. seine Testergebnisse mit „g" korrelieren gibt an, wie genau er die allgemeine Intelligenz einer Person erfasst. Wechsler Intelligenzskalen zeigen beispielsweise eine Korrelation von bis zu 0.95 und werden damit vielfach als direkter Schätzwert für „g" angesehen (Jensen, 2002).

Die Heritabilität einzelner Fähigkeiten wie räumliches Vorstellungsvermögen, Sprachvermögen, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit zeigt sich in diesem Zusammenhang als umso größer, je mehr der entsprechende Sub-Test mit „g" korreliert ("High g-loaded tests are the most heritable"). Die Interpretation, dass kognitive Fähigkeiten umso mehr genetisch beeinflusst werden je mehr g an ihnen beteiligt ist, weist auf eine hohe Erblichkeit des „g" Faktors hin (Plomin, 1999).

2.5.6 Selektive Partnerwahl

Der beschriebene hohe Anteil genetischer Varianz wird zudem durch das Phänomen der selektiven Partnerwahl noch verstärkt, welches für kein Persönlichkeitsmerkmal stärker ausfällt als für die Intelligenz (Plomin & Deary, 2015). Demnach wählen hochintelligente Frauen ebenso überdurchschnittlich intelligente Männer zum Sexualpartner und umgekehrt (Maltby, 2011). Die Intelligenz ihrer Kinder weicht folglich mehr vom Durchschnitts-IQ ab als im Falle zufälliger Partnerwahl, was den genetischen Anteil an der Varianz zusätzlich erhöht und somit die Heritabilität für „g" von Generation zu Generation bis zum Erreichen eines Gleichgewichts verstärkt (Plomin & Deary, 2015). In der Schätzung der Heritabilität von „g" muss dieser Effekt berücksichtigt werden, da ansonsten genetische Einflüsse gegenüber Umweltfaktoren überschätzt würden (Weber & Rammsayer, 2012).

Des Weiteren gibt es Hinweise, dass auch die soziale Schicht, der eine Familie angehört Einfluss auf die Erblichkeit der allgemeinen Intelligenz hat. Einigen Studien zufolge ist die Heritabilität von g demnach in Familien mit hohem sozioökonomischem Status stärker ausgeprägt als in ärmeren Familien, wo vorwiegend Umweltfaktoren von Bedeutung sind (Turkheimer et al., 2003). Dies wird jedoch angesichts der Ergebnisse anderer Autoren kontrovers diskutiert, die die Relevanz genetischer Einflussfaktoren in beiden sozialen Schichten für vergleichbar halten (Hanscombe et al., 2012).

Zusammenfassend zeigt sich der genetische Einfluss für „g" bedeutend größer als für die meisten anderen Persönlichkeitsmerkmale und wird je nach Studie auf 40 bis 80 % geschätzt, wobei die meisten Experten von einer Heritablitiät von ca. 50 % ausgehen (Haworth et al., 2010; Plomin & von Stumm, 2018).

2.5.7 Genetik von Hirnvolumen und Struktur

Neben der allgemeinen Intelligenz zeigt sich als morphologisches Korrelat auch das Gesamtvolumen des Gehirns in mehreren Studien zu einem hohen Teil erblich bedingt (Baare et al., 2001; Gilmore et al., 2010). Insbesondere für das Volumen des Hippocampus sowie des Frontallappens wird eine Heritabilität von jeweils 40 und 95 % beschrieben (Peper et al., 2007). Es gibt Hinweise darauf, dass sich der

genetische Einfluss sowohl für „g" als auch für das Hirnvolumen in einer Anzahl gemeinsamer genetischer Faktoren begründet (van Leeuwen et al., 2009). Weiteren Studien zufolge ist das Hirnvolumen zudem mit der intellektuellen Leistungsfähigkeit einer Person assoziiert (Brouwer et al., 2014; McDaniel, 2005). Neben dem Gesamtvolumen des Gehirns korrelieren im Einzelnen der Dichtegrad der weißen Substanz (Hulshoff Pol et al., 2006) und der grauen Substanz (Frangou et al., 2004; Haier et al., 2004; Narr et al., 2007) positiv mit der intellektuellen Leistung. In diesem Rahmen konnte anhand von Magnetresonanzuntersuchungen zudem ein Zusammenhang der Ergebnisse in IQ-Tests mit der Dicke des Kortex aufgezeigt werden (Karama et al., 2009; Menary et al., 2013).

Auch subkortikale Strukturen spielen eine bedeutende Rolle im Ablauf kognitiver Prozesse und stehen im Verdacht, für die allgemeine Intelligenz von wesentlicher Bedeutung zu sein. Zwillingsstudien weisen hier auf Zusammenhänge zwischen dem Volumen einzelner Strukturen wie dem Corpus Callosum (Luders et al., 2007) und der allgemeinen Intelligenz hin. Weiterhin werden insbesondere Aspekte der numerischen Intelligenz (mathematisch-logisches Denken) und des figural-räumlichen Denkens, nicht aber der verbalen Intelligenz mit der Größe der Basalganglien in Verbindung gebracht (Rhein et al., 2014).

Der Nukleus Caudatus scheint diesbezüglich in seiner Größe mit der Höhe der IQ-Werte einer Testpersonen verknüpft zu sein (Grazioplene et al., 2014) und das Volumen des Thalamus korreliert sowohl mit dem IQ als auch darüberhinaus mit dem Gesamtvolumen des Gehirns (Bohlken et al., 2014). Die hohe Heritabilität subkortikaler Strukturen wird in diesem Zusammenhang als Hinweis auf starke gemeinsame, zu Grunde liegende, genetische Einflussfaktoren interpretiert (den Braber et al., 2013; Renteria et al., 2014).

Zusammenfassend weisen Hirnvolumen, Dicke des Kortex, graue und weiße Substanz sowie subkortikale Strukturen allesamt eine hohe Heritabilität auf, sind teilweise auf gemeinsame Gene zurückzuführen und korrelieren in ihrer Ausprägung positiv mit der intellektuellen Leistungsfähigkeit einer Person. Die Rolle und Wichtigkeit, mit der einzelne Hirnstrukturen zur allgemeinen Intelligenz eines Individuums beitragen sowie der genetische Hintergrund der hohen Heritabilität von „g" bleiben jedoch bislang Gegenstand weiterer Forschung.

2.6 Molekulargenetik und Intelligenz

Die allgemeine Intelligenz sowie die meisten, mit „g" assoziierten Strukturen sind stark genetisch beeinflusst und teilweise auf gemeinsame genetische Faktoren zurückzuführen. Ziel der Molekulargenetik ist es, zugrunde liegende Gene zu identifizieren, sie in Struktur, Aufbau, Funktion zu beschreiben und ihren Einfluss auf die Ausprägung spezifischer Phänotypen zu untersuchen (Nordheim & Knippers, 2015). Genetische Einflüsse, die in der Verhaltensgenetik mittels Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien grob geschätzt wurden, können so auf molekularer Ebene erforscht und zwischen Individuen und Populationen verglichen werden.

Die DNA zweier Personen ist zu 99,9 % identisch, sodass die genetische Heterogenität aller Menschen in Variation der übrigen 0,1 % DNA begründet liegt, was ca. 3 Millionen Basenpaaren entspricht. Die komplette Entschlüsselung des Genoms durch das Human Genome Project zeigt, dass Unterschiede zwischen Individuen in Form von Variationen der DNA-Sequenz bestehen. So kann sich die DNA beispielsweise an einzelnen Punkten in Einzelbasen-Paaren unterscheiden (Single-Nukleotid-Polymorphismen = SNP), in der Anzahl der Kopien eines DNA-Abschnitts variieren (Copy-Number-Variation) oder mehrere, aufeinanderfolgende Wiederholungen einer Basenpaar-Sequenz aufweisen (Mikro-, Mini-, Satelliten) (Strachan, 2005). Diese DNA-Polymorphismen werden zur Orientierung auf dem Genom genutzt und können als Marker für bestimmte DNA-Positionen bzw. DNA-Abschnitte oder zur Erstellung von DNA-Profilen zum Vergleich zwischen Individuen eingesetzt werden.

Den größten Teil der Sequenzvariationen stellen SNPs dar – DNA-Variationen durch Austausch einer Einzelbase, die ca. alle 100 - 300 Basenpaare auftreten und bei mindestens 1 % der Bevölkerung nachzuweisen sind. Sie sind als Mutationen im Rahmen der Evolution zu verstehen, die weitervererbt wurden und populationsspezifisch im Genom konsegrieren. Die meisten SNPs liegen im Bereich von Introns bzw. nichtkodierender DNA und werden als DNA-Marker genutzt. SNPs in kodierenden Bereichen können zu veränderten Genprodukten führen und sind in der molekularen Genetik von besonderem Interesse.

Anhand der genotypischen Ausprägung eines SNP differenziert man (meist 2) unterschiedliche SNP-Allele, d.h. DNA-Sequenzen, die sich an entsprechender Position unterscheiden. Die Nukleotidsequenz auf einem Chromosomen-Abschnitt unterscheidet sich in mehreren SNPs (und anderen Polymorphismen), die jeweils ein typisches Muster ergeben. Die individuelle Kombination verschiedener SNP-Allele kann hierbei individuen-, populations- oder artspezifisch sein und wird Haplotyp genannt (Nordheim & Knippers, 2015). Haplotypen können beispielsweise Aufschluss über die genetische Struktur einer Population geben und sind hilfreich bei der Bestimmmung der Abstammung von Individuen (Gattepaille & Jakobsson, 2012)

2.6.1 Das HapMap-Projekt

Im Rahmen des internationalen HapMap-Projektes gelang es, Millionen von häufig vorkommenden SNPs und Haplotypen des gesamten Genoms zu identifizieren und zu kartographieren. In Form einer genetischen Karte gab die HapMap Auskunft über die Lokalisation von SNPs, Haplotypen und anderen Markern auf Chromosomen, ihren Vererbungsmodus sowie ihr Vorkommen und ihre Verteilung in bestimmten Populationen. Sie diente als Grundlage bei der Suche nach Allelen oder Haplotypen, die mit einer Erkrankung oder einem bestimmten phänotypischen Merkmal assoziiert sind. Die über 10 Millionen SNPs im menschlichen Genom lassen sich zu Gruppen von SNPs (Haplotypen) zusammenfassen, die jeweils gemeinsam auftreten und anhand einzelner typsicher SNPs (tagSNPs) identifiziert werden können. HapMap stellte hierfür 250 - 500.000 sogenannte tag-SNPs zur Verfügung (The International HapMap, 2007). Im Jahr 2016 wurde das HapMap-Projekt eingestellt und in Form des 1000-Genome-Projects mit ähnlicher Zielsetzung fortgesetzt. Seit 2015 sind die gesammelten Daten zur Varianz des Genoms auf der internationalen Plattform "The International Genome Sample Resource" verfügbar (Clarke et al., 2017).

2.6.2 Kopplungsanalysen

Zwei Merkmale werden umso häufiger gemeinsam vererbt, je näher die zugehörigen Allele auf einem Chromosom beieinander liegen. Dies ist als Linkage-Disequilibrium (LD) oder Kopplungsungleichgewicht bekannt (Slatkin, 2008). Nach diesem Prinzip untersuchen Kopplungsstudien in Familien die gemeinsame Vererbung bekannter genetischer Marker mit einem bestimmten Merkmal oder einer

bestimmten Erkrankung. Treten Marker und Erkrankung überzufällig häufig gemeinsam auf, weist dies daraufhin, dass krankheitsverursachendes Gen und Marker auf dem Chromosom sehr nah zusammenliegen und bietet einen Anhaltspunkt für die anschließende Suche nach krankheitsrelevanten Genen. Insbesondere für monogenetische Erkrankungen sind Kopplungsanalysen eine vielversprechende Methode, zu Grunde liegende Gene zu identifizieren (Stein & Elston, 2009), da diese jeweils einen starkem Einfluss auf die Ausprägung des Merkmals haben. Für die Analyse komplexer Merkmale wie „g", die durch viele Gene an verschiedenen Genloci mit jeweils sehr schwachem Effekt beeinflusst sind, eignen sich vor allem Assoziations-Studien.

2.6.3 Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) und genomweite polygenetische Scores (GPS)

Einen großen Fortschritt in der Untersuchung komplexer Merkmale stellen genomweite Assoziationsstudien dar. Im Vergleich zu Kopplungsstudien verfügen GWAS über ausreichend Power, um Effektgrößen von ca. 1% der Varianz eines Phänotyps aufzuspüren (Sham et al., 2000). Anders als beim Kandidatengen-Ansatz wird hierbei das gesamte Genom systematisch auf relevante genetische Marker untersucht, die mit einem Merkmal in Zusammenhang stehen. Durch den Vergleich des Genoms von Erkrankten mit Gesunden bzw. von Merkmalsträgern mit Kontrollprobanden kann in einem Kollektiv eine Verbindung zwischen der Häufigkeit bestimmter Allele oder Genotypen und dem Auftreten einer Erkrankung bzw. der Ausprägung eines Merkmals nachgewiesen werden. Zu einem bestimmten Merkmal können so über die betreffende genomische Region hinaus im gesamten Genom Einflussfaktoren, Regulationsmechanismen und weitere genetische Zusammenhänge analysiert werden (Hirschhorn et al., 2002). Infolge zunehmender Stichprobengröße gelang es in Metaanalysen mittlerweile ausreichend Power zu generieren, um genomweit signifikante Zusammenhänge zwischen einzelnen Polymorphismen und Phänotypen zu entdecken (Debette et al., 2015; Rietveld et al., 2013). Da der genetische Effekt einzelner Polymorphismen derart gering zu sein scheint, werden schätzungsweise tausende von SNPs benötigt, um die Heritabilität der allgemeinen Intelligenz im Sinne des „„g"-Faktors zu begründen. Sogenannte genomweite-polygenetische Scores vereinen zahlreiche genetische Polymorphismen, um ihren

gemeinsamen Einfluss auf ein bestimmtes Merkmal wie z.B. die Intelligenz abzuschätzen. Die Ergebnisse aus GWAS liefern hierfür SNP-spezifisch Informationen bezüglich Effektallel und der jeweiligen Korrelation zum Phänotyp (Krapohl et al., 2017). Auf diese Weise lässt sich für jedes Individuum je nach Anzahl vorliegender Effektallele und der entsprechend gewichteten Korrelation zum Phänotyp ein Genomweiter-Polygenetischer-Score (GPS) errechnen, um das Auftreten eines Merkmals abschätzen bzw. vorhersagen zu können (Plomin & von Stumm, 2018).

2.6.4 Ergebnisse der Intelligenzforschung

Bezüglich der allgemeinen Intelligenz konnten in GWAS bereits vor einigen Jahren vereinzelt Assoziation mit einzelnen SNPs gezeigt werden, die jedoch selten mehr als 0,5 % der genetischen Varianz von „g" erklärten. Oftmals konnte nur der gemeinsame Einfluss mehrerer Marker zusammen nachgewiesen werden, während einzelne Marker keine genomweite Signifikanz erreichten (Butcher et al., 2008). Seither konnte wiederholt ein maßgeblicher genetischer Einfluss festgestellt werden, der vermutlich auf eine große Anzahl verschiedener SNPs mit jeweils sehr geringem Effekt zurückzuführen ist (Davies et al., 2011; Kirkpatrick et al., 2014). So konnte ungefähr die Hälfte der in Zwillingsstudien geschätzten genetischen Varianz von „g" auf 1.7 Millionen DNA-Marker zurückgeführt werden, die sich über das ganze Genom verteilen. Dies legt die Vermutung nahe, dass die allgemeine Intelligenz „g" nicht durch einige wenige Gene sondern vielmehr durch eine Vielzahl an Genen bzw. Genvarianten mit jeweils sehr schwachem Effekt genetisch determiniert ist (Plomin et al., 2013). Daten einer Meta-Studie zur Intelligenz mit 18.000 Kindern zeigen beispielsweise, dass der Effekt mehrerer genetischer Marker zusammengenommen bei schätzungsweise 0,2% der genetischen Varianz liegt (Benyamin et al., 2014). Die sehr kleinen Effektgrößen der untersuchten genetischen Zusammenhänge haben zur Folge, dass sich die Ergebnisse genomweiter Assoziationsstudien meist nur schlecht reproduzieren lassen und oft falsch-positive Assoziationen gefunden werden (C. F. Chabris et al., 2012; Hirschhorn et al., 2002). Chabris und Kollegen haben in diesem Zusammenhang den Versuch unternommen, die Assoziation von „g" zu 32 SNPs aus bereits veröffentlichten Studien zu replizieren. Hierbei erwies sich lediglich das Ergebnis für einen der 32 untersuchten Polymorphismen als signifikant während sich

für einen weiteren ein Trend ergab, jedoch entgegengesetzt zur ursprünglichen Richtung. Als Ursache für falsch-positive Ergebnisse vermuteten Chabris und Kollegen zu kleine Stichprobengrößen und schlagen die Formierung von internationalen Metastudien mit ca. 100.000 Probanden vor. Auf diese Weise könne eine statistische Power von 80% zur Entdeckung genetischer Effektgrößen von 0,04% der Varianz erzielt werden (C. F. Chabris et al., 2012). Plomin und Kollegen gehen davon aus, dass die Effektgröße einzelner SNPs tatsächlich jedoch noch weitaus geringer ist (0,005%), sodass Stichprobenzahlen von schätzungsweise 250.000 Probanden notwendig wären um sie mit ausreichend Power (80%) aufzuspüren (Plomin & von Stumm, 2018).

Aufgrund hoher Datendichte und großer Strichprobengrößen erwiesen sich Studien zum Bildungsniveau hierfür als gut geeignet (Martin et al., 2011). Da das Bildungsniveau mit kognitiven Fähigkeiten (Verarbeitungsgeschwindigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen) und insbesondere mit „g" in hohem Maße korreliert (Lu et al., 2011; Rohde & Thompson, 2007; Spinath et al., 2006), bietet es sich als Alternativ-Phänotyp zur Vorauswahl von Kandidaten-SNPs an (Martin et al., 2011). Tatsächlich gelang es in Metastudien mit entsprechend umfangreichen Stichprobengrößen, ausreichend Studienpower zu generieren. So konnten Rietveld und Kollegen 2014 in Form eines Proxy-Phenotyp-Ansatzes direkte Zusammenhänge zwischen Phänotyp und einzelnen Polymorphismen herstellen. Von 69 Kandidaten-SNPs, die zuvor in einer genomweiten Metastudie (n=106.736) mit dem Bildungsniveau assoziiert waren (Rietveld et al., 2013), zeigten anschließend 3 SNPs zusätzlich eine signifikante Verbindung zur kognitiven Leistung im Sinne des „g"-Faktors (n=24.189). Des Weiteren fanden sich 12 der 69 Kandidaten-SNPs in unmittelbarer Nähe von mindestens einem bekannten neuroregulatorischen Gen (KNCMA1, NRXN1, POU3F2, SCRT). Diese Zwei-Schritt-Methode liefert eine direkte Assoziation zwischen Einzel-SNPs und kognitiven Phänotypen (Rietveld et al., 2014).

In GWAS der letzten Jahre konnte der Einfluss aller untersuchten Polymorphismen zusammengenommen mit zunehmender Stichprobengröße von initial 2% (Rietveld et al., 2013) über 3% (Okbay et al., 2016) bis hin zu 9% (Selzam et al., 2016) der Varianz an Schuljahren im Zusammenhang mit dem Bildungsniveau voraussagen.

Dies entspricht dem stärksten genetischen Zusammenhang zu einem Verhaltensmerkmal, der bislang nachgewiesen wurde (Plomin & von Stumm, 2018; Selzam et al., 2016).

Bezüglich der allgemeinen Intelligenz konnten auf Basis der jeweiligen Ergebnisse der GWAS polygenetische Scores gebildet werden, welche von 1% (Rietveld et al., 2013) über 3% (Okbay et al., 2016) bis in zu ca. 5% (Krapohl et al., 2017) der genetischen Varianz von „g" erklären. In der aktuell größten Metastudie erreichten 246 SNPs genomweite Signifikanz und ein hieraus gebildeter polygenetischer Score erklärte ca. 5% der genetischen Varianz der allgemeinen Intelligenz (Savage et al., 2017). Unter Einbezug zusätzlicher Merkmale aus mehreren GWAS können mittlerweile komplexere Scores gebildet und die Studienpower zusätzlich gesteigert werden. Sogenannte Multi-Trait-Analysen genomweiter Studien konnten beispielsweise anhand von Einkommen und Schulbildung bereits 7% der Varianz von „g" voraussagen (Hill et al., 2017). In Anbetracht der weiter zunehmenden Stichprobengröße von Metastudien ist zukünftig davon auszugehen, dass über 10% der genetichen Varianz von „g" begründet werden können (Plomin & von Stumm, 2018). Zusammenhänge mit einzelnen Genen bzw. Erkenntnisse auf funktioneller Ebene bleiben bezüglich der Intelligenz jedoch selten.

Das Plasmaprotein Apolipoprotein-E gilt diesbezüglich als seltenes Beispiel, für welches ein direkter Einfluss auf kognitive Fähigkeiten nachgewiesen werden konnte. Demnach zeigen Träger des Allels ApoE-ε4 deutlich verminderte kognitive Leistungen sowie eine stärkere Abnahme der kognitiven Leistung mit zunehmendem Alter (Wisdom et al., 2011). Apolipoprotein-E ist ein Plasmaprotein mit Bedeutung im Cholesterol- und Triglyzerid-Stoffwechsel und wird mit Hyperlipoproteinämie sowie Atherosklerose (ApoE-ε2) in Verbindung gebracht. Träger des ApoE-ε4-Allels allerdings weisen ein stark erhöhtes Risiko für die Alzheimer-Erkrankung sowie für zerebrale Angiopathien durch β-Amyloid-Ablagerungen auf (Liu et al., 2013). Apolipoprotein-E findet sich in diesem Zusammenhang in Neurofibrillen sowie in Amyloid Plaques, an deren Ablagerung und Entstehung es maßgeblich beteiligt zu sein scheint (Wisdom et al., 2011). Je nach Allel-Ausprägung wirkt sich das ApoE-Gen bezüglich der Alzheimer-Demenz risikosteigernd (ApoE-ε4), protektiv (ApoE-ε2) oder ohne wesentlichen Einfluss (ApoE-ε3) aus (Benhaberou-Brun, 2015; Kumar et

al., 2015). Weiterhin gelang die Assoziation des entsprechenden genetischen Bereichs mit einem kognitiven Endophänotyp: Der ApoE-Lokus konnte in einer GWAS-Metaanalyse mit schlechteren Leistungen im deklarativen Langzeitgedächtnis in Verbindung gebracht werden (Debette et al., 2015).

Obschon angenommen wird, dass ein bedeutender Teil der Varianz von „g" genetisch determiniert ist, erweist sich die Suche nach entsprechenden DNA-Markern bzw. Genen als kompliziert. Als komplexes Merkmal scheint die allgemeine Intelligenz durch eine Vielzahl verschiedener Gene und DNA-Polymorphismen an unterschiedlichen Loci mit jeweils sehr geringem Effekt beeinflusst zu sein. Ungefähr 10 Prozent der genetischen Varianz von „g" werden in naher Zukunft anhand genetischher Polymorphismen erklärbar sein. Um die übrigen 40% der in Zwillingsstudien gefundenen Heritabilität von „g" aufzuspüren sollten möglicherweise zusätzlich zu den gewöhnlichen und weit bekannten SNPs auch seltene Genvarianten in die Suche miteinbezogen werden (Plomin & von Stumm, 2018).

2.7 Neureguline

Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zum Epidermal Growth Factor (EGF) gehören Neureguline zur Familie der EGF-ähnlichen Wachstumsfaktoren. Sie spielen in der Entwicklung des Nervensystems eine wichtige Rolle für Wachstum und Differenzierung neuronaler Zelltypen, die Migration kortikaler Neurone sowie die Ausbildung von Axonen und Synapsen an der neuromuskulären Endplatte. Weitere Bedeutung wird ihnen beim trabekulären Aufbau der Myokardmuskulatur und in der Ausbildung des Milchgangepithels der Mamma zugeschrieben (Britsch, 2007; Hancock et al., 2011; Lopez-Bendito et al., 2006). Bislang sind vier verschiedene Neuregulin-Gene (NRG1-4) bekannt, die durch alternatives Spleißen der Ribonukleinsäure jeweils für mehrere Protein-Isoformen kodieren (Hayes & Gullick, 2008; Mei & Nave, 2014).

Analog zum epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) vermitteln Neureguline ihre Wirkung über membranständige Rezeptoren der ErbB-Familie, die wiederum über eine Signalkaskade in die Steuerung intrazellulärer Prozesse wie Proliferation, Apoptose, Differenzierung oder Migration eingreifen. Aufgrund dieser zellulären

Regulationsmechanismen ist das Zusammenspiel von Wachstumsfaktoren und ihren spezifischen Rezeptoren insbesondere in der Tumorforschung von großem Interesse und gehört zu den am besten erforschten Signaltransduktionswegen (Iwakura & Nawa, 2013).

2.7.1.1 Vorkommen und Struktur

Neureguline sind wichtige Wachstumsfaktoren für Proliferation und Differenzierung von Zellen und werden im zentralen wie peripheren Nervensystem sowie in Herz, Leber, Magen, Lunge, Niere, Milz und Haut exprimiert. NRG1 übernimmt diesbezüglich eine wichtige Rolle während der Embryogenese und Entwicklung in vielerlei unterschiedlichen Organen und Geweben, während NRG-3 insbesondere im zentralen Nervensystem vorkommt. NRG4 wird spezifisch in Pankreas- und Skelettmuskelzellen jedoch nicht in neuronalem Gewebe exprimiert (Buonanno & Fischbach, 2001). Abb.2.5 gibt einen Überblick über Aufbau und Struktur bekannter Neureguline und einiger ihrer Sub-Typen.

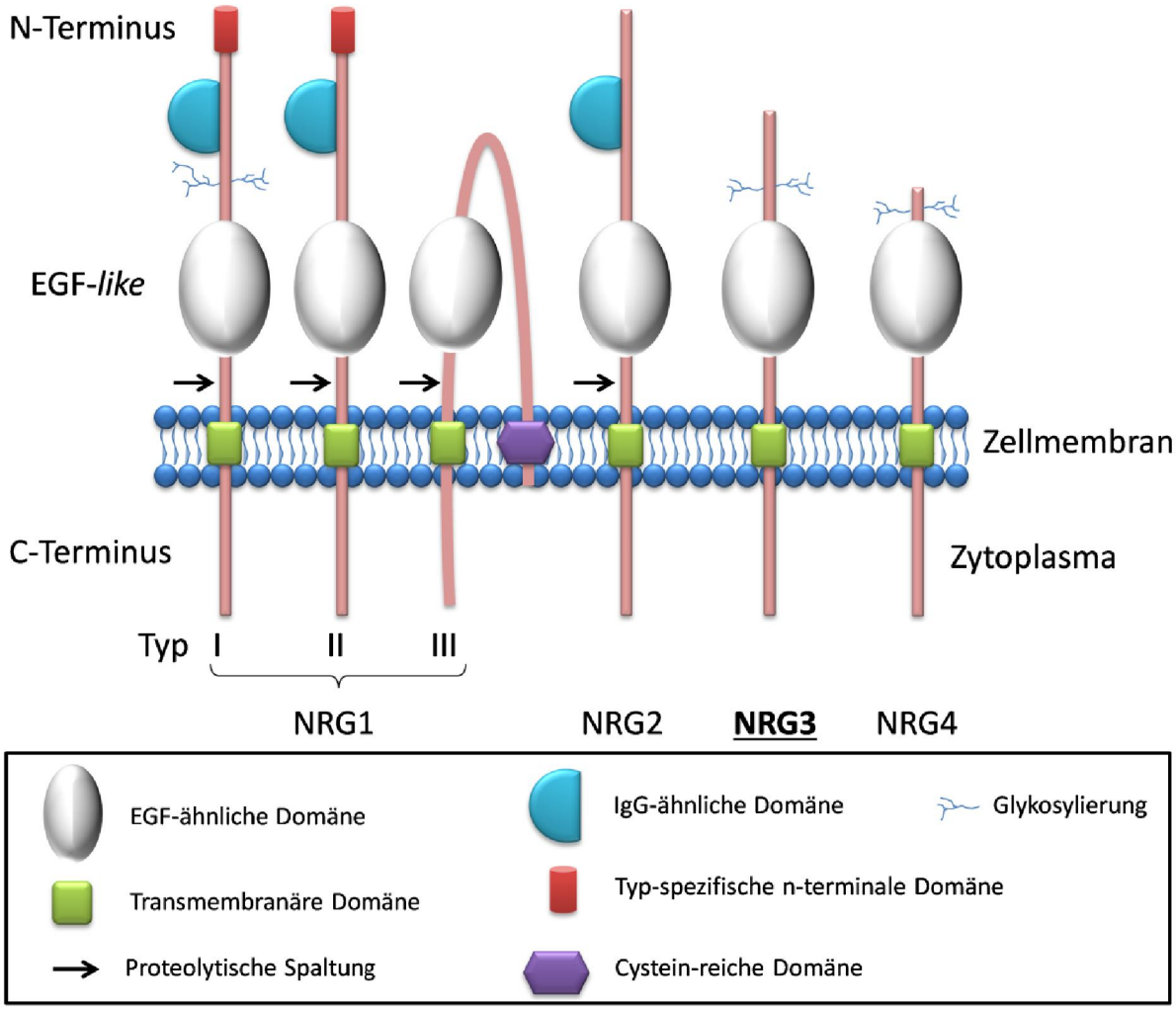

Abb. 2.5: Alle Neureguline verfügen über eine funktionelle EGF-Einheit, welche in einigen Fällen proteolytisch abgespalten werden kann; Die einzelnen Typen von NRG1-Proteinen (TypI-VI) unterscheiden sich bezüglich ihres n-terminalen Endes und weisen teilweise eine IgG-ähnliche Domäne auf oder sind über Cystein-reiche Domänen in der Zellmembran verankert; Bezüglich der funktionellen, EGF-ähnlichen sowie der transmembranären Domäne ähneln sich Neureguline untereinander sehr stark; Darstellung modifiziert nach (Gumà et al., 2010)

Als Signalproteine sind Neureguline in der Zellmembran verankert und gliedern sich in einen intrazellulären, einen transmembranären sowie einen extrazellulären Teil (Abb.2.5). Letzterer enthält die EGF-Domäne und kann in einigen Fällen proteolytisch abgespaltet werden, sodass einige Neuregulin-Isoformen frei löslich vorkommen. Die EGF-Domäne entspricht hierbei der funktionellen Einheit des Proteins und ist allein ausreichend zur Aktivierung von ErbB-Rezeptoren und der damit verbundenen Signaltransduktion. Es werden sechs verschiedene Typen von NRG1-Proteinen unterschieden, von denen einige zudem eine IgG-ähnliche Domäne zwischen der funktionellen Einheit und dem n-terminalen Ende aufweisen. Die n-terminale Domäne ist jeweils Typ-spezifisch und kann ebenso wie die Glykosilierung einzelner Proteine variieren. Alle NRG1-4 Proteine sind sich bezüglich der EGF-Einheit relativ ähnlich

und stimmen in Teilen ihrer DNA-Sequenz überein (Buonanno & Fischbach, 2001; Zhao, 2013). Neureguline vermitteln ihre Wirkung über Rezeptoren der ErbB-Familie und unterscheiden sich jeweils in der Affinität zum jeweiligen ErbB-Rezeptor (Abb.2.6).

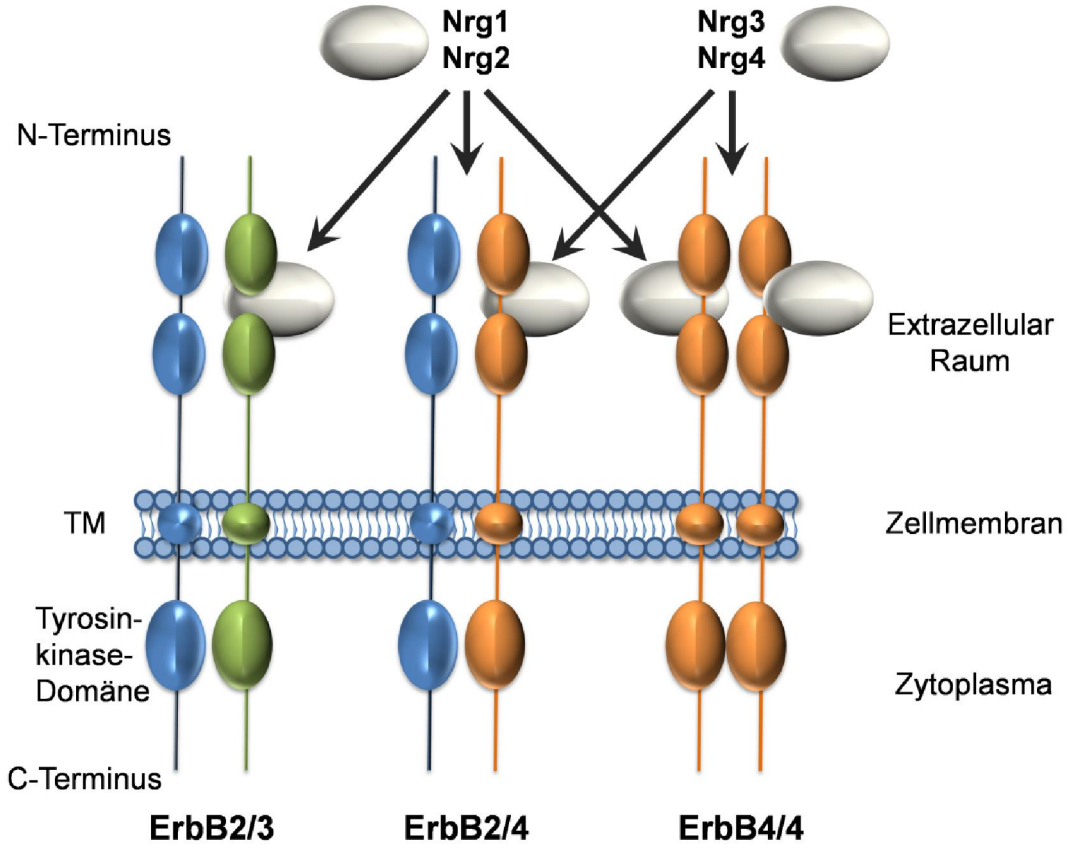

Abb. 2.6: ErbB-Rezeptoren liegen als Dimere vor ErbB2/3, ErbB2/4 bzw. ErbB4/4; Neureguline (NRG1-4) binden jeweils spezifisch an unterschiedliche ErbB-Rezeptoren; NRG3 ist spezifischer Ligand des ErbB-4-Rezeptors; **TM**: Transmembranäre Domäne; Darstellung modifiziert nach (Moore et al., 2014)

2.7.1.2 ErbB-Rezeptoren

ErbB-Rezeptoren sind transmembranäre Proteine, welche über eine extrazelluläre Domäne zur Ligandenbindung sowie über eine intrazelluläre Domäne mit Kinaseaktivität verfügen. Mit ihrer EGF-Domäne binden Neureguline jeweils spezifisch an Rezeptoren der ErbB-Gruppe. Hierbei können Neuregulin-1 und Neuregulin-2 sowohl Bindungen mit ErbB-3- und ErbB-4-Rezeptoren eingehen,

während Neuregulin-3 ebenso wie Neuregulin-4 ausschließlich Rezeptoren vom Typ ErbB-4 bindet. Als Co-Rezeptor kann ErbB-2 mit ErbB-3 bzw. ErbB-4 jeweils Heterodimere bilden (ErbB2/3 bzw. ErbB2/4) (Abb.2.6) (Jones et al., 1999; Tzahar et al., 1994). Als spezifischer Ligand an ErbB-2 gilt Prolidase (PEPD) (Yang et al., 2014). In der Pathogenese von Erkrankungen können sowohl Neureguline als auch die entsprechenden ErbB-Rezeptoren bzw. die jeweilig hierfür kodierenden Gene eine Rolle spielen.

2.7.1.3 NRG-ErbB-Signaltransduktion

ErbB-Rezeptoren sind membranständige Tyrosin-Kinase-Rezeptoren, welche extrazellulär über eine Bindungsstelle für spezifische Wachstumsfaktoren wie z.B. Neureguline verfügen. Die Bindung eines Liganden führt zur Dimerisierung von jeweils zwei benachbarten ErbB-Rezeptor-Monomeren in der Zellmembran. Die auf diese Weise entstehenden Rezeptor-Dimere können Homo- oder Heterodimere sein (z.B. ErbB4/4 bzw. ErbB2/4). Infolge der Aktivierung der Tyrosin-Kinase-Aktivität des Rezeptors durch ein entsprechendes Neuregulin kommt es zwischen den jeweiligen Rezeptor-Monomeren zur gegenseitigen Trans-Phosphorylierung von Tyrosin-Resten an der zytoplasmatischen Domäne des Rezeptors. Dies ermöglicht nun die Bindung und Phosphorylierung spezifischer Proteine, die wiederum weitere Proteine rekrutieren und aktivieren können, sodass eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang gesetzt wird. Je nach Ligand erfolgt die initiale Phosphorylierung an unterschiedlichen Tyrosin-Resten, sodass jeweils spezifische Signalkaskaden aktiviert werden (Buonanno & Fischbach, 2001). Über Rezeptoren der ErbB-Familie können somit intrazelluläre Prozesse wie Proliferation, Apotose, Migration oder Zelldifferenzierung gesteuert werden.

Durch Mutation des extrazellulären oder transmembranären Anteils einzelner ErbB-Monomere bzw. bei sehr hoher Rezeptordichte infolge übermäßiger Expression von ErbB-Rezeptoren auf der Zelloberfläche kann es zur Liganden-unabhängigen Dimerisierung und spontanen Aktivierung von ErbB-Tyrosin-Kinase-Rezeptoren kommen. Dies kann zu unkontrollierter Aktivierung von Signalkaskaden und somit zu Dysregulierung der Genexpression oder zu Zellproliferation führen und ist

insbesondere in der Tumorforschung von großem Interesse (Olayioye et al., 2000; Samanta et al., 1994; Siegel & Muller, 1996).

2.7.2 Neuregulin1 (NRG1)

Als eines der am meisten untersuchten Gene im Bereich der Neurophysio- sowie Neuropathologie gilt NRG1, welches seine Wirkung ebenso wie NRG3 über ErbB4-Rezeptoren vermittelt. Dieser Signaltransduktionsweg scheint im Tierversuch unter anderem bedeutsam für die neuronale Plastizität und somit für die synaptische Übertragung zu sein (Buonanno, 2010; Shamir et al., 2012). In Anbetracht der weitreichenden Bedeutung für neuronale und kognitive Prozesse beider Gene sowie der partiell gemeinsamen Signaltransduktion, sei der Einflussbereich des NRG1-Gens im Folgenden kurz vorgestellt:

Als eines der größten Gene des Genoms kodiert NRG1 für mindestens 15 Neuregulin-Isoformen, wobei diese Vielfalt durch alternatives Spleißen der Ribonukleinsäure (RNA) sowie den Einsatz mehrerer Promoter erreicht wird. Alle Formen des NRG1 verfügen über eine funktionelle EGF-Domäne und werden anhand des jeweils unterschiedlichen N-terminalen Endes zunächst in drei Hauptklassen von NRG1-Proteinen (I,II,III) eingeteilt (Falls, 2003). Infolge der Entdeckung weiterer Exons im NRG1-Gen durch die Forschungsgruppe um Steinhorsdottir ergaben sich weitere Protein-Isoformen, sodass 6 Hauptklassen von NRG1-Proteinen unterschieden werden (Steinthorsdottir et al., 2004). Sie werden spezifisch z.B. in Herz-, Muskel- und neuronalem Gewebe exprimiert, wo sie jeweils unterschiedliche Funktionen in der Differenzierung und Morphogenese von Zellen wahrnehmen (Birchmeier, 2009; D'Uva et al., 2015).

2.7.2.1 NRG1 in der Kardiogenese

Der NRG1/ErbB Signaltransduktionsweg ist von weitreichender Bedeutung für Organentwicklung, Zelldifferenzierung und Tumorgenese. So zeigten NRG1-Knock-Out Mäuse in Tierversuchen bedeutende Entwicklungsstörungen in der Trabekulierung des Herzens sowie der Ausbildung der Herzkammern und überlebten nur wenige Tage (Pentassuglia & Sawyer, 2009). Auch die Blockierung des NRG1-Rezeptors (ErbB-2 bzw. HER2) wirkt sich negativ auf die Kardiogenese aus und hat

zudem auch am erwachsenen Herzen kardiotoxische Wirkung. Dies wird deutlich im Falle des monoklonalen Antiköprers Trastuzumab welcher bei metastasiertem Brustkrebs therapeutisch eingesetzt wird. Trastuzumab bindet an ErbB-2 (HER2) - Rezeptoren und blockiert somit unter anderem die Wirkung von NRG1, was bei einem Teil der Patienten zu dilatativer Kardiomyopathie führt (Schneider et al., 2002) und sich auch im Tierversuch durch selektiven ErbB2-Knock-Out nachvollziehen lässt (Ozcelik et al., 2002)

2.7.2.2 NRG1 als Suszeptibilitäts-Gen für Schizophrenie

Des Weiteren gilt mehreren genomweiten Studien zur Folge NRG1 als Suszeptibilitäts-Gen für Schizophrenie (Benzel et al., 2007; Munafo et al., 2006; Stefansson et al., 2003). Typische Symptome der Schizophrenie liegen im Einflussbereich von NRG1 und weisen darauf hin, dass genetische Variation im NRG1-Gen zur Pathogenese der Erkrankung beitragen könnte. So steht NRG1 in Bezug auf den Kortex unter anderem in Zusammenhang mit dem Myelinisierungsgrad der weißen Substanz, der neuronalen Vernetzung sowie der Expression von Neurotransmittern (El Soury et al., 2018; Perez-Garcia, 2015).

Im Detail ist NRG1 involviert in Proliferation und Differenzierung von Oligodendrozyten, deren Aufgabe in der Myelinisierung von Axonen im zentralen Nervensystem besteht (Calaora et al., 2001; Chen et al., 2006; Mei & Nave, 2014). Wie viele weitere Gliazellen exprimieren auch Oligodendrozyten hierfür insbesondere während der Differenzierungsphase ErbB-Rezeptoren. In diesem Zusammenhang zeigte sich in post-mortem Analysen von Hirngewebe an Schizophrenie leidender Patienten eine vermehrte Expression des NRG1-Rezeptors ErbB-4 bzw. eine vermehrte Aktivierung des entsprechenden Signaltransduktionsweges im Bereich des präfrontalen Kortex (Chong et al., 2008; C.-G. Hahn et al., 2006; Silberberg et al., 2006). Trotz inkonsistenter Datenlage weisen Studien vielfach auf eine veränderte Expression von NRG1-Isoformen (mRNA oder Protein) oder des entsprechenden NRG1-Rezeptors ErbB4 in schizophrenen Patienten hin und unterstreichen somit eine mögliche Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie (Pan et al., 2011). Dysfunktion bzw. eine veränderte Aktivität des NRG1-ErbB-Signalweges gingen zudem in Tierversuchen mit Schizophrenie-ähnlichen Verhaltensauffälligkeiten

einher, welche auf eine Therapie mit Antipsychotika ansprachen (O'Tuathaigh et al., 2007; Rimer et al., 2005).

Der NRG1-ErbB-Signalweg ist des Weiteren bedeutend für die Migration von Neuronen sowie die Aussprossung von Axonen und trägt neben der Myelinisierung auch zu Dichte und Struktur der neuronalen Vernetzung bei (Corfas et al., 2004; Nave & Salzer, 2006). Diesbezüglich zeigen Studien Zeichen von Apoptose und Nekrose von Oligodendrozyten im präfrontalen Kortex schizophrener Patienten (Hof et al., 2002; Uranova et al., 2001). Anhand moderner bildgebender Verfahren konnten zudem in bestimmten Bereichen Diskonnektivität und strukturelle Veränderungen der weißen Substanz in Form verminderter Myelinisierung (Flynn et al., 2003), sowie Veränderungen der neuronalen Vernetzung nachgewiesen werden (Davis et al., 2003; Lee et al., 2013; Sasamoto et al., 2013). Über ErbB-4-Rezeptoren scheint NRG1 darüberhinaus den Signalweg über den, in der Pathogenese der Schizophrenie viel diskutierten N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor mit zu beeinflussen (C. G. Hahn et al., 2006).

2.8 Das NRG3-Gen

2.8.1 Lokalisation und Struktur

Das NRG-3-Gen ist auf dem langen Arm von Chromosom 10 in der Region 10q23.1 lokalisiert und umfasst mindestens 15 verschiedene Isoformen, die in 4 Klassen eingeteilt werden (NRG3 I-IV) (Kao et al., 2010). Mit einer Gesamtgröße von über einer Millionen Basenpaaren kodiert es für eine Vielzahl verschiedener Protein-Isoformen, welche gewebespezifisch exprimiert werden (Hayes & Gullick, 2008). Während Kao et al. 2010 bereits 12 Exons und 15 verschiedene NRG3-Isoformen beschrieben (Kao et al., 2010), sind heute mindestens 15 Exons und ebensoviele Protein-Isoformen bekannt, von denen die wichtigsten in Abbildung 2.7 dargestellt sind. Vergleichbar mit anderen Mitgliedern der Neuregulin-Familie lassen sich auch NRG3-Proteine in einen zytoplasmatischen, einen transmembranären sowie einen extrazellulären Anteil gliedern. Letzterer enthält die funktionelle, EGF-ähnliche Domäne (EGF= Epidermaler Wachstumsfaktor), welche für die Bindung an ErbB-Rezeptoren entscheidend ist.

Die große Vielfalt an NRG-Proteinen wird insbesondere durch alternatives Spleißen sowie den Einsatz unterschiedlicher Promotoren erreicht. Dies ist auch für das NRG3-Gen der Fall. Einzelne Isoformen des NRG3-Gens unterscheiden sich in Anzahl und Abfolge der kodierenden Bereiche und es kommt vereinzelt zu Variationen einzelner Exons. Des Weiteren konnte eine nicht kodierende Antisense-RNA im Bereich des Gens identifiziert werden. NRG3-AS1 wird entgegen der gewöhnlichen Leserichtung abgelesen. Abbildung 2.7 gibt einen Überblick über die Lage des NRG3-Gens auf Chromosom10 sowie die Struktur der wichtigsten Genvarianten.

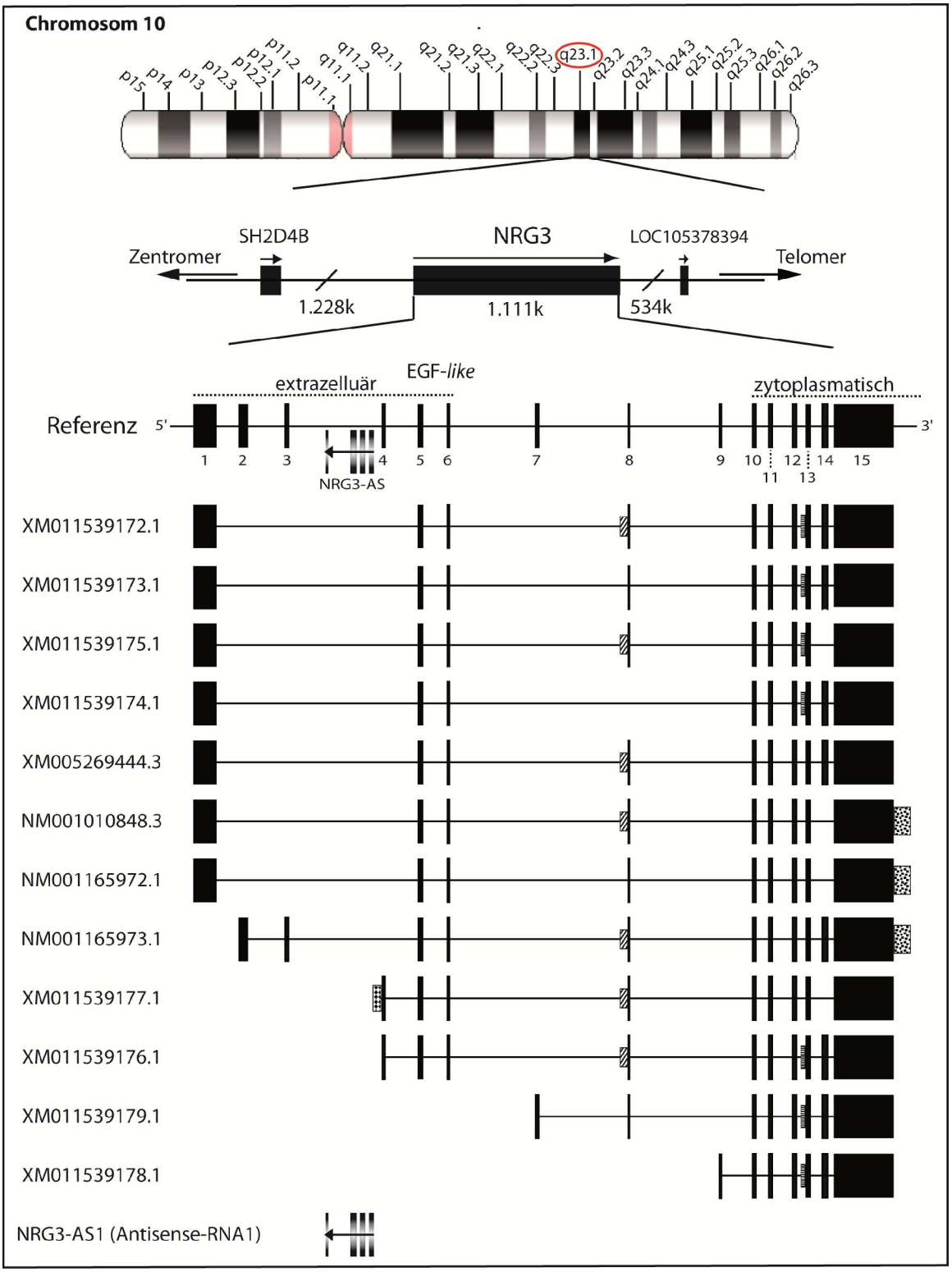

Abb. 2.7: Oben: Das NRG3-Gen auf Chromosom 10; Die Leserichtung ist durch Pfeile angedeutet. Unten: mRNA-Struktur der wichtigsten Genvarianten; Schwarze Rechtecke stellen die Exons, die Verbindungslinien die Introns dar; Exon-Variationen sind durch schraffierte Rechtecke dargestellt; Referenz-Zeile: Darstellung aller enthaltenen Exons; Länge und Lage der Exons entsprechen nur annähernd den wahren Relationen; Die ungefähre Lage der EGF-ähnlichen Rezeptordomäne (EGF-*like*) sowie des extrazellulären und des zytoplasmatischen Anteils des Proteins sind entsprechend gekennzeichnet; Darstellung gemäß NCBI GRCh38.p2 Primary Assembly.

Neuregulin 3 ist ein spezifischer Ligand für den ErbB4-Rezeptor und wird vorwiegend im zentralen Nervensystem exprimiert (Zhang et al., 1997). Dort übernimmt NRG3 wichtige Funktion bei der Zelldifferenzierung und Zellmigration während der Embryonalentwicklung und im adulten Kortex sowie bei Zellkontakten und der interzellulären Kommunikation zwischen Zellen des zentralen Nervensystems (Anton et al., 2004). Darüberhinaus spielt es eine Rolle in der embryonalen sowie postnatalen Morphogenese der Brustdrüsen (Howard, 2008; Tidcombe et al., 2003). Der Genlocus 10q22-q23 sowie verschiedene strukturelle Varianten von NRG3-Proteinen stehen im Zusammenhang mit zahlreichen entwicklungsneurologischen Erkrankungen sowie kognitiven Störungen, Autismus und Schizophrenie. Die jeweils zu Grunde liegenden Pathomechanismen sind jedoch bisher weitgehend ungeklärt (Balciuniene et al., 2007; Kao et al., 2010).

2.8.1.1 NRG3 als Suszeptibilitätsgen für Schizophrenie

Seit vielen Jahren wird der entsprechende Genlocus auf Chromosom 10 (10q22-23) mit Schizophrenie in Verbindung gebracht und zahlreiche genomweite Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Polymorphismen im NRG3-Gen und dem Auftreten von Schizophrenie bzw. für Schizophrenie typischer Endophänotypen (Chen et al., 2009; Kao et al., 2010; Morar et al., 2011; Wang et al., 2008). Im Laufe des Lebens wird die Expression des NRG3-Gens physiologischerweise entsprechend der neuronalen Entwicklung reguliert und es entsteht insbesondere durch alternatives Spleißen der Ribonukleinsäure eine Vielfalt verschiedener Protein-Isoformen. Im Falle schizophrener Patienten konnte im dorsolateralen präfrontalen Kortex eine deutliche Überexpression bestimmter NRG3-Isoformen mit zudem veränderten Bindungseigenschaften nachgewiesen werden (Kao et al., 2010). Ihre Bedeutung für die Pathogenese der Schizophrenie bleibt jedoch weiterhin unklar. Für das Brodmann Areal 46 an Schizophrenie leidender Patienten konnte in einer zuvor durchgeführten Studie beispielsweise jedoch keine vermehrte Expression von NRG3-Proteinen festgestellt werden (Boer et al., 2009). Zusammenfassend stehen einzelne Polymorphismen des NRG3-Gens in Zusammenhang mit dem Auftreten von Schizophrenie und scheinen durch alternierte NRG3-Expression Einfluss auf Erkrankungsrisiko- und Symptomausprägung der Schizophrenie zu nehmen.

2.8.1.2 NRG3 in der Morphogenese der Brustdrüse

NRG3 spielt eine wichtige Rolle in der frühen embryonalen Anlage des Brustdrüsenkörpers und der Entwicklung der Mamma sowie in der späteren Funktion des Milchdrüsenepithels. Besondere Bedeutung hat NRG3 hierbei für die interzelluläre Kommunikation innerhalb des Epithels sowie für Zellinteraktionen zwischen epithelialen und mesenchymalen Zellen während der Anlage der Brust im Embryonalstadium (Howard, 2008). Wichtige Prozesse in der Ausbildung der Milchleiste wie die Selektion und Verteilung von epithelialen Vorläuferzellen sowie die Ausdifferenzierung zu Epithelzellen werden hierbei durch NRG3 reguliert. Wie Tiermodelle zeigen, liegen des Weiteren auch Proliferation und Differenzierung mesenchymaler Zellen im Einflussbereich von NRG3. Somit nimmt NRG3 in der Morphogenese der Mamma entscheidende Funktionen in der Anlage, Proliferation, Differenzierung sowie der Zellinteraktion von sowohl epithelialen wie auch mesenchymalen Vorläuferzellen wahr und ist bedeutsam für pränatale und postnatale Entwicklung und Funktion des Mammagewebes (Kogata et al., 2014).

Die über ErbB4-Rezeptoren vermittelte Wirkung von NRG3 wird darüberhinaus in der Pathogenese des Mammakarzinoms viel diskutiert, welches in über 40 % der Fälle ErbB-4 Rezeptoren exprimiert (Revillion et al., 2008). Dem ErbB4 (HER4)-Rezeptor wird diesbezüglich grundsätzlich eine antiproliferative und positive Wirkung auf Zelldifferenzierung zugeschrieben (Sartor et al., 2001), welche im Falle von Mutation des Rezeptors jedoch auch die Proliferation von Tumorzellen zur Folge haben kann (Telesco et al., 2013). Bei Patienten mit ErbB2 (HER2) positiven Mammakarzinomen unter adjuvanter bzw. neoadjuvanter Trastzumab-Therapie scheint die Ko-Expression des ErbB4-Rezeptors in einigen Studien mit einem verbesserten Outcome verbunden zu sein (Portier et al., 2013). Dies wird jedoch kontrovers diskutiert. ErbB2 (HER2)-Rezeptoren sind in diesem Zusammenhang das Ziel des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab, welcher zur Therapie des metastasierten Mamma-Karzinoms eingesetzt wird.

2.8.1.3 NRG3-Wirkung auf Neurone und Gliazellen

Neureguline übernehmen wichtige Funktion in Steuerung und Kontrolle von Prozessen der Proliferation und Differenzierung von Epithel-, Muskel- und Gliazellen. Ähnlich wie NRG1 spielt auch NRG3 von der embryonalen Phase an bis ins adulte Stadium eine bedeutende Rolle für die Neurogenese und die neuronale Plastizität kortikaler Strukturen. Im Vergleich mit anderen Neuregulinen ist NRG3 ein spezifischer Ligand für den ErbB4-Rezeptor und wird schwerpunktmäßig von Zellen des zentralen Nervensystems exprimiert. Dort liegen neben NRG3 auch NRG1 und NRG2 Liganden für den ErbB-4-Rezeptor vor (Zhang et al., 1997), welcher sich verstärkt auf neuronalen Vorläuferzellen (Neuroblasten) findet (Anton et al., 2004). Es wird vermutet, dass die NRG-ErbB4-Signalwirkung in diesem Zusammenhang bedeutsam für die Migration von Neuroblasten ist und regulierend in die Differenzierung und Verteilung von olfaktorischen Interneuronen eingreift (Anton et al., 2004).

Im neuronalen Netzwerk haben Gliazellen in Bezug auf Neurone essentielle unterstützende Funktion. Sie sind unter anderem an der Stützung der Neurone in der Gewebearchitektur, der Bildung von Myelinscheiden sowie an Stoffwechsel-, Transport- und Reparaturprozessen beteiligt. In enger Interaktion zwischen Gliazellen und Neuronen findet bidirektional der Austausch wichtiger Signale für Funktion, Proliferation und Überleben neuronaler Zellen statt. Auf diese Weise übernehmen Gliazellen wichtige Funktion zum Beispiel in der Ausbildung und Aufrechterhaltung von Synapsen oder der Modulation synaptischer Aktivität und haben bedeutenden Einfluss auf die synaptische Plastizität neuronaler Strukturen (Allen & Barres, 2005; Gundersen et al., 2015).

Der Arbeitsgruppe um Carteron gelang es in diesem Zusammenhang, eine Isoform von NRG3 aus fetalem Hirngewebe zu isolieren und deren Wirkung auf Gliazellen in vitro zu testen. Durch Aktivierung der Proteinkinase pAkt vermag es jene Protein-Isoform demnach, bestimmte Transkriptionsfaktoren zu deaktivieren, was sich positiv auf das Überleben der Zellen auswirkt. Die Ergebnisse weisen daraufhin, dass NRG3 in diesem Zusammenhang einen protektiven Effekt auf Vorläuferzellen der Oligodendrozyten hat und deren Überleben positiv beeinflusst (Carteron et al., 2006).

2.9 NRG3 - Einfluss auf kognitive Phänotypen

2.9.1 Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit

Anhand von funktioneller Magnetresonanz-Bildgebung gelang es Tost et al. die Leistung des Arbeitsgedächtnisses in Form veränderter Aktivität in bestimmten Bereichen des präfrontalen Kortex zu veranschaulichen. Für Träger eines mit Schizophrenie assoziierten NRG3-Polymorphismus (rs10748842) zeigte sich hierbei je nach Allel-Ausprägung eine erhöhte bzw. verminderte Aktivierung jener kortikalen Regionen. Obschon diese Regionen bisher nicht im Zusammenhang mit der Pathogenese der Schizophrenie stehen, unterstreicht die Beobachtung doch die Vermutung, dass genetische Veränderungen im NRG3-Gen neuronale Prozesse im menschlichen Gehirn beeinflussen (Tost et al., 2014).

Ähnlich wie für das Arbeitsgedächtnis konnte auch für das Aufmerksamkeitsvermögen eine Beeinflussung durch NRG3 nachgewiesen werden. Anhand von Schizophrenie-Patienten sowie Patienten mit bipolar affektiver Störung untersuchten Meier et al. einen möglichen Zusammenhang zwischen NRG3 und psychotischen Symptomen sowie der Aufmerksamkeit der Patienten. Für beide Kollektive zeigte sich hierbei eine Assoziation zwischen dem NRG3-Polymorphismus rs6584400 und dem Aufmerksamkeitsvermögen der Patienten. Im Falle der Schizophrenie ließ sich für diese NRG3-Variante zudem eine Verbindung zu psychotischen Symptomen nachweisen. Sowohl für Schizophrenie als auch für das Krankheitsbild der bipolar affektiven Störung schlussfolgern die Autoren der Studie für diesen NRG3-Polymorphismus eine genetische Prädisposition zu kognitiven Defiziten, insbesondere des Aufmerksamkeitsvermögens (Meier et al., 2013).

2.9.2 Impulskontrolle

Einige der Erkrankungen, die mit Varianten des NRG3-Gens assoziiert sind, zeigen als gemeinsames Symptom unter anderem eine veränderte Impulskontrolle, so beispielsweise die Schizophrenie oder das Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS). Diesen Zusammenhang beleuchtete die Arbeitsgruppe von M. Loos genauer. Anhand von viralen Plasmiden gelang es im Tiermodell eine NRG3-Überexpression in bestimmten Bereichen des präfrontalen Kortex zu erzeugen und

verschiedene kognitive Phänotypen unter diesem Einfluss zu beobachten. Die Impulsivität im Verhalten der Mäuse zeigte sich hierbei in direkter Abhängigkeit von der NRG3-Expression, sodass eine NRG3-Überexpression mit gesteigerter Impulsivität im Verhalten entsprechender Mäuse einherging, während eine Reduktion der NRG3-Expression zu niedriger bis fehlender Impulsivität führte. Andere kognitive Phänotypen, wie Aufmerksamkeit, motorische Koordination, räumliches Vorstellungsvermögen oder Gedächtnisleistung blieben hiervon jedoch unberührt (Loos et al., 2014). Dies unterscheidet die Ergebnisse dieser Studie von einer Studie mit Schizophreniepatienten, in der Träger eines bestimmten Schizophrenie-Risiko-Allels ebenfalls eine vermehrte Expression bestimmter NRG3-Isoformen im präfrontalen Kortex aufwiesen, die jedoch mit relativ eingeschränkten kognitiven Leistungen einherging. Zugleich zeigte sich hier eine stärker ausgeprägte Positivsymptomatik (z.B. Wahn, Halluzination) der Erkrankung (Kao et al., 2010). Vor diesem Hintergrund scheint die Höhe der NRG3-Expression im präfrontalen Kortex die Impulskontrolle beeinflussen zu können. Der Einfluss auf weitere kognitive Phänotypen sowie die genaue Funktion von NRG3 zeigt sich in diesem Zusammenhang jedoch abhängig von vielen anderen Faktoren und Rahmenbedingungen und ist Gegenstand aktueller Forschung.

2.9.3 Sozialverhalten und Angststörung:

Zahlreiche Studien weisen daraufhin, dass Stress oder Traumata in der frühen Phase der Kindheit weitreichende Folgen für die Entwicklung kognitiver, emotionaler und sozialer Fähigkeiten haben können. Diesbezüglich lassen sich tiefgreifende Veränderungen bis auf molekulare Ebene bei der Ausbildung neuroendokriner Systeme sowie hirnmorphologischer Strukturen beobachten, denen wichtige Funktion bei zahlreichen kognitiven Prozessen zukommt. Störungen in der Bindung zur Mutter, Unterbrechungen des Eltern-Kind-Kontaktes oder Kindesmisshandlung stellen beispielsweise erhebliche Stressfaktoren dar, die langfristig mit dem Auftreten von Bindungs- und Angststörungen, Konzentrations- und Lernschwäche, sowie Verhaltensauffälligkeiten in Verbindung gebracht werden. Sie stehen darüberhinaus im Verdacht, die Vulnerabilität auch gegenüber psychischen Erkrankungen wie Depression, posttraumatische Belastungsstörung oder dem Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) zu erhöhen (Ford et al., 2000; Giannopoulou, 2012;

Glaser, 2014; Hildyard & Wolfe, 2002). Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nur teilweise verstanden, jedoch lassen sich Veränderungen in Struktur, Volumen oder Aktivierungsmustern bestimmter Hirnregionen, insbesondere des präfrontalen Kortex beobachten, die mit frühkindlichem Stress assoziiert sind (Dannlowski et al., 2013; McCrory et al., 2010).

Die Fähigkeit von Synapsen, sich infolge häufiger Aktivierung bei Verwendung in ihren Eigenschaften der Signalübertragung zu verändern, ist wichtige Voraussetzung für Lernprozesse und Gedächtnis. Sie wird neuronale Plastizität genannt. In der frühkindlichen Phase erweist sich die Ausbildung von Synapsen und die Entwicklung neuronaler Netzwerke als sehr sensibel und anfällig gegenüber vielerlei Einflussfaktoren. Es mehren sich Hinweise darauf, dass Stress in dieser Phase Wachstum, Überleben und Funktion von Neuronen sowie von Zellen der Mikroglia negativ beeinflusst und somit Verschaltung, Konnektivität und Struktur spezifischer neuronaler Schaltkreise nachhaltig stört (Delpech et al., 2015; Joseph, 1999). Psychischer Stress und negative persönliche Erfahrungen haben demnach prägenden Einfluss auf die frühkindliche Entwicklung des Gehirns sowie die neuronale Plastizität und können weitreichende Folgen für die Entwicklung sozialer, emotionaler und kognitiver Fähigkeiten sowie die Ausbildung individueller Verhaltensmuster haben (Glaser, 2014; Vela, 2014).

Die Arbeitsgruppe um Clare Paterson konnte im Tiermodell auch für NRG3 einen Einfluss auf die Entwicklung neuronaler Strukturen während der frühkindlichen Phase aufzeigen. Hierbei erwies sich die Wirkung von NRG3 in hohem Maße abhängig vom Entwicklungsstadium der Tiere zum Zeitpunkt der Exposition sowie von der Expositionsdauer. Synthetisch hergestelltes NRG3 konnte nach peripherer Injektion die But-Hirn-Schranke überwinden, um daraufhin an ErbB4-Rezeptoren im ZNS seine Wirkung zu entfalten. Während es hierbei in der Peripherie zu keinerlei Veränderungen kam, konnten im zentralen Nervensystem hingegen bedeutende Effekte der NRG3-Wirkung beobachtet werden. Die Injektion von NRG3 in erhöhter Dosierung während der frühen, postnatalen Entwicklungsphase führte zu ängstlichen Verhaltensweisen sowie Defiziten im Sozialverhalten im Erwachsenenstadium der betroffenen Mäuse. Es konnten keine peripheren Effekte außerhalb des ZNS registriert werden, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass NRG3

hauptsächlich im ZNS exprimiert wird. Es wird vermutet, dass das frühe Einwirken von NRG3 während der kritischen Phase der neuronalen Entwicklung zu Störungen oder gar zu Unterbrechungen in neuronalen Schaltkreisen führt, die für das Sozialverhalten bzw. ängstliche Verhaltensweisen relevant sind (Paterson & Law, 2014).

3 Fragestellung

Die Ausprägung kognitiver Merkmale ist zu einem bedeutenden Teil genetisch determiniert. Zu Grunde liegende Gene bzw. genetische Faktoren konnten jedoch bisher kaum gefunden werden. NRG3 gilt als Suszeptibilitäts-Gen für Schizophrenie und spielt darüberhinaus eine Rolle bei entwicklungsneurologischen Erkrankungen, Autismus sowie kognitiven Störungen. Als Mitglied der Familie der Neureguline nimmt NRG3 Einfluss auf wichtige neurobiologische Prozesse während der frühen embryonalen Phase der neuronalen Entwicklung und ist an der Ausbildung synaptischer Verbindungen sowie neuronaler Netzwerke maßgeblich beteiligt. Auf vielschichtige Weise ist NRG3 dabei an der Integrität sowie der neuronalen Plastizität kortikaler Strukturen beteiligt und hat weitreichenden Einfluss auf eine Vielzahl verschiedenster neurologischer sowie kognitiver Prozesse.

In Anbetracht der zentralen Bedeutung für neurokognitive Funktionen scheint es vielversprechend, einen möglichen Einfluss von NRG3 auf kognitive Fähigkeiten sowie auf die Ausprägung der allgemeinen Intelligenz „g" eines Individuums näher zu untersuchen. In einem Kollektiv von 1285 gesunden Probanden analysiert die vorliegende Studie den Zusammenhang der Genotypenfrequenz der mittels iPlex genotypisierten 13 Polymorphismen des NRG3-Gens mit spezifischen kognitiven Phänotypen, sowie dem Gesamt-IQ, welcher anhand des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HaWIE-R) (Tewes, 1994) gemessen wurden.

4 Material und Methoden

4.1 Vorbedingungen und Studiendesign

Im Rahmen einer Assoziationsstudie wurden Polymorphismen des NRG3-Gens in einer Stichprobe von 1285 neuropsychiatrisch gesunden, nicht miteinander verwandten Probanden kaukasischer Abstammung untersucht.

Die Studie wurde mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission durchgeführt. Die Teilnahme der Probanden erfolgte freiwillig. Nach einem Aufklärungsgespräch über Art, Umfang, Zielsetzung und Durchführung der Studie sowie über die Anonymisierung der erhobenen Daten und Blutproben dokumentierten die Studienteilnehmer ihr Einverständnis in Form einer schriftlichen Einverständniserklärung.

4.2 Studienteilnehmer und Rekrutierung

Die Stichprobe bestand aus 1285 gesunden, volljährigen, deutschstämmigen und nicht miteinander verwandten Teilnehmern aus der Allgemeinbevölkerung Münchens. Hiervon waren 589 (46%) männlichen und 696 (54%) weiblichen Geschlechts. Das Alter der Probanden variierte zwischen 19 und 79 Jahren und betrug durchschnittlich 46,42 Jahre.

4.2.1 Telefonscreening

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte zunächst durch ein Einladungsschreiben mit Informationen zu Hintergrund, Zielsetzung und Ablauf der Studie sowie der Bitte um Studienteilnahme, welches an zufällig ausgewählte Personen im Landkreis München verschickt wurde. Bei Interesse zur Teilnahme wurde die grundsätzliche Eignung zur Studie vorab in Form eines standardisierten Telefonscreenings überprüft. Voraussetzung war hierbei neben einer deutschen Abstammung das Fehlen von psychiatrischen, neurologischen oder hirnorganischen Erkrankungen

sowie von Alkohol-, Medikamenten- und Drogenmissbrauch, Suizidalität und Suizid bei den potentiellen Probanden selbst sowie ihren Angehörigen ersten Grades.

4.2.2 Anamnese

Fand sich hierzu kein Hinweis, wurde in einem nächsten Schritt die somatische und psychiatrische Krankheitsgeschichte des Teilnehmers und seiner Verwandten ersten, zweiten und dritten Grades in einem umfassenden Anamnesebogen schriftlich erfasst. Im Vordergrund stand hierbei die Erfragung von neurologischen und psychiatrischen Vorerkrankungen und damit verbundene ambulante und stationäre Krankenhausaufenthalte sowie das Vorhandensein von affektiven Störungen, Zwangsstörungen, Angst- und Panikstörungen, Essstörungen, Psychosen, Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, Alkohol- und Drogenkonsum sowie von suizidalen Phasen bzw. Suizid bei Verwandten. Neben diesen galt auch das Vorliegen eines Schädel-Hirntraumas in der Vergangenheit sowie anderer hirnmorphologischer Erkrankungen und der Befund einer aktiven Hepatitis C- oder HIV-Erkrankung als Ausschlusskriterium.

Als weiterer Bestandteil des Anamnesebogens wurde eine biographische Anamnese mit Fragen zur genetischen Abstammung, etwaiger Komplikationen während der Schwangerschaft und der eigenen Geburt, dem schulischen und beruflichen Werdegang und des Familienstandes erhoben.

Lagen die Bedingungen zur Studienteilnahme weiterhin vor, wurden die potentiellen Probanden zu einem persönlichen Termin in die Klinik eingeladen.

4.3 Klinisches Interview

Um zugrunde liegende somatische wie neuropsychiatrische Erkrankungen als mögliche Einflussfaktoren auszuschließen, wurden im Rahmen des klinischen Interviews weitere neuropsychologische Testverfahren sowie eine orientierende körperliche und neurologische Untersuchung durchgeführt, die die Prüfung von Hirnnerven, Manumotorik, Koordination und des Gehörs umfasste. Bei Personen über 60 Jahren wurde zusätzlich der Mini-Mental-State-Test (Folstein et al., 1975) eingesetzt um etwaige kognitive Leistungseinschränkungen zu erfassen.

4.3.1 Mini-Mental-State-Test (MMST)

Der MMST (Folstein et al., 1975) dient der Überprüfung zentral kognitiver Funktionen wie räumliche Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprachverständnis sowie Merkfähigkeit und Erinnerungsvermögen bei Personen über 60 Jahren. In den insgesamt 30 gestellten Aufgaben werden zudem persönliche Fähigkeiten wie Schreiben, Lesen, Rechnen und Zeichnen getestet, wobei eine maximale Gesamtpunktzahl von 30 Punkten erreicht werden kann. Ein Ergebnis unter 27 Punkten wurde hierbei als kognitives Defizit gewertet und führte zum Ausschluss aus der Studie.

4.3.2 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM- IV (SKID)

Zum Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen wurde ein Gespräch in Form des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID) geführt. Dieses gliedert sich anhand der Klassifikation des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) der American Psychiatric Association (Wittchen et al., 1996; Wittchen et al., 1997) in SKID I und SKID II. Entsprechend der DSM-IV Einteilung wurden Störungen der Achse I (affektive Syndrome, psychotische Syndrome, affektive Störungen, Missbrauch psychotroper Substanzen, Angststörungen, Essstörungen und somatoforme Störungen) mittels SKID I erfasst während die Diagnose von Persönlichkeitsstörungen (Achse-II-Störungen) mit Hilfe von SKID II erfolgte. Darüber hinaus wurden psychosoziale Belastungsfaktoren (Achse IV) erfasst und eine globale Beurteilung des Funktionsniveaus (Achse V) durchgeführt. Ein Einschluss in die Studie erfolgte nur unter Ausschluss von Achse I und II -Störungen.

4.3.3 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)

Mit Hilfe des Leipziger Ereignis- und Belastungsinventars (Richter & Guthke, 1996) in Form eines strukturierten Interviews wurden kritische Lebensereignisse, ihre Verarbeitung und ihre Bedeutung hinsichtlich wichtiger individueller Lebensziele ermittelt. Berücksichtigt wurden hierbei belastende Ereignisse aus dem Spannungsfeld von Beruf, Familie und Partnerschaft sowie traumatisierende Erlebnisse. Auffälligkeiten hinsichtlich der Persönlichkeit und psychosozialen Belastung der Versuchspersonen wurden im Gesamtbild mit Ergebnissen anderer Tests beurteilt und führten gegebenenfalls zum Studienausschluss.

4.3.4 Das Family History Assessment Module (FHAM)

Das Family History Assessment Module (Rice et al., 1995) diente der Analyse psychiatrischer Erkrankungen unter Verwandten ersten und zweiten Grades. Nur im Falle einer negativen Familienanamnese erfolgte ein Einschluss des Teilnehmers in die Studie.

4.4 Neuropsychologische Tests

4.4.1 Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene (HaWIE-R)

Zur Erfassung der allgemeinen Intelligenz und kognitiven Leistungsfähigkeit der Probanden wurde der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HaWIE-R) (Tewes, 1994) in revidierter Fassung (1991) durchgeführt. Gemäß Wechslers Verständnis der Aufteilung der allgemeinen Intelligenz in einen sprachlichen und einen handlungsorientierten Aspekt gliedert sich der HaWIE-R in einen verbalen sowie einen nonverbalen, handlungsbezogenen Teil und umfasst insgesamt 11 Untertest, die den klassischen Wechsler-Skalen entsprechen. Sie werden jeweils einzeln bewertet und ermöglichen zusammengenommen die Bestimmung der allgemeinen Intelligenz des Probanden.

Gemäß eines Handbuchs wechseln sich Fragen des Verbal-Teils mit Aufgaben des handlungsbezogenen Teils ab, die durch freie Antworten oder praktischen Umgang mit Testmaterialien zu lösen sind. Die Bewertung erfolgt jeweils durch Vergabe von Punkten unter Berücksichtigung von Zeitvorgaben und definierten Abbruchkriterien.

Infolge der Gliederung des Tests in einzelne Teilbereiche können neben der allgemeinen Begabung auch spezifische intellektuelle Fähigkeiten gemessen und bei wiederholter Testung derselben Person individuelle Veränderungen erkannt werden. Insbesondere kognitive Phänotypen wie Konzentrationsvermögen, visuell-motorische Koordination, psychomotorische Schnelligkeit und Beobachtungsgenauigkeit können bestimmt und differenziert beurteilt werden. Hierbei zeigen sich die 6 Sub-Tests des Verbalteils stärker abhängig vom Bildungsgrad und der Lernerfahrung des Probanden, während die Bestimmung der praktischen Intelligenz im Handlungsteil

eher altersabhängig ist. Auf diese Weise lassen sich kognitive Leistungseinschränkungen im Einzelfall nach Kriterien des Alters, des sozialen Milieus, des Bildungsstandes oder zugrunde liegender Erkrankungen beurteilen.

Anhand von Normtabellen kann die Leistung der Probanden jeweils mit der Leistung der entsprechenden Altersgruppe verglichen und in Form des IQ als relative Maßzahl angegeben werden. Gemäß der Unterteilung des Tests in einen verbalen und einen handlungsbezogenen Teil ist neben der Bestimmung des Gesamt IQ die Berechnung eines Verbal-IQ und eines Handlungs-IQ und damit der Rückschluss auf eine eher verbal-theoretische oder eher praktische Begabung des Probanden möglich.

Im Laufe der Zeit wurde der Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene mehrmals revidiert und 2006 um die Skalen Sprachverständnis, logisches Denken, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit ergänzt (Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, WIE). Für diese Studie wurde die revidierte Fassung von 1991 (Tewes, 1994) verwendet.

Untertests des HAWIE-R

Verbal-Teil:

1) Allgemeines Wissen (Information Test)

   In 24 Fragen wird das allgemeine Wissensniveau des Probanden als Ausdruck von Bildungsgrad, kulturellen Erfahrungen und Offenheit gegenüber der Umwelt bewertet. Die Fragen werden mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad gestellt, 5 aufeinanderfolgende falsche Antworten sind ein Abbruchkriterium.

2) Zahlen nachsprechen (Digit Span Test)

   In diesem Test stehen das Zahlengedächtnis, das Kurzzeitgedächtnis und das Aufmerksamkeitsvermögen des Probanden im Vordergrund. Defizite in diesen Bereichen können Hinweis auf spezielle klinische Defekte oder hirnorganische Erkrankungen sein. Die Ziffernabfolge von jeweils zwei Zahlen gleicher Länge (z.B. 2 fünfstellige Zahlen) wird vom Testleiter vorgesprochen und soll anschließend in der richtigen Reihenfolge wiederholt werden. In einem ersten

Durchgang müssen so zuerst drei bis neunstellige Zahlen nachgesprochen werden, im zweiten Durchlauf nur zwei bis achtstellige, diese jedoch in umgekehrter Reihenfolge. Pro Durchgang werden insgesamt 14 Ziffernfolgen abgefragt und mit Punkten bewertet. Werden beide Zahlenreihen gleicher Länge nicht korrekt wiedergegeben, führt dies zum Abbruch des jeweiligen Durchgangs.

3) Wortschatztest (Vocabulary Test)

Anhand der Erklärung in eigenen Worten von 32 Begriffen durch den Probanden werden dessen Sprachentwicklung, Lernfähigkeit sowie die verbale Informationsbreite beurteilt. Der Test gilt als sehr gutes Maß für die allgemeine Intelligenz und ist weitgehend unabhängig vom Lebensalter (Matarazzo, 1982). Fünf falsch oder nicht beschriebene Begriffe führen zum Abbruch des Tests.

4) Rechnerisches Denken (Arithmetics Test)

Es müssen 14 Rechenaufgaben zunehmender Schwierigkeit im Kopf und teilweise innerhalb einer vorgegebenen Zeit gelöst werden. Für besonders kurze Lösungszeiten werden Extrapunkte vergeben. Es werden Zahlengedächtnis, Konzentrationsvermögen und die geistige Beweglichkeit geprüft. Schulische wie berufliche Erfahrung haben hierbei einen maßgeblichen Einfluss auf das Testergebnis. Abbruchkriterium sind 3 falsch oder nicht gelöste Aufgaben.

5) Allgemeines Verständnis (Comprehension Test)

In 13 offenen Fragen aus verschiedenen Alltagsbereichen soll das praktische Urteilsvermögen, das logische Denken, die Fähigkeit aus Erfahrung zu lernen und der "gesunde Menschenverstand" des Probanden geprüft werden. Ausschlaggebend für das Testergebnis ist insbesondere die Qualität der Antwort, welche mit 0 bis 2 Punkten bewertet wird. Hierbei sind auch Sprachverständnis, Wortschatz und Ausdrucksvermögen des Probanden von Bedeutung.

6) Gemeinsamkeiten finden (Similarities Test)

Der Proband soll 16 vorgegebene Begriffspaare jeweils auf Gemeinsamkeiten prüfen und entsprechend Überbegriffe finden. Pro Antwort können bis zu 2 Punkte erreicht werden. Untersucht werden die logische Struktur der Denkprozesse, das sprachliche Ausdruckvermögen sowie das Abstraktionsvermögen des Teilnehmers. Im Falle von 4 nicht oder falsch beantworteten Fragen wird der Test abgebrochen.

Handlungs-Teil

7) Bilder ergänzen (Picture Completion Test)

Der Proband soll in 17 Bildvorlagen jeweils das Bilddetail benennen, welches zum abgebildeten Gegenstand oder in der abgebildeten Situation fehlt. Geprüft werden Wahrnehmung, Identifikation und Begriffsbildung bekannter Gegenstände und Situationen sowie die Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen wichtigen und unwichtigen Details im Visuellen.

8) Bilder ordnen (Picture Arrangement Test)

Aufgabe ist es, insgesamt 10 Serien verschiedener Bilder jeweils in die logisch richtige Reihenfolge zu bringen. Hierzu ist es notwendig, dass der Proband die Gesamtsituation richtig erfasst und Teilaspekte in ihrer Bedeutung richtig einschätzen kann. Jede Aufgabe wird mit maximal 6 Punkten bewertet. Abgebrochen wird sobald die Lösung von vier Aufgaben infolge nicht gelingt. Neben der Erfassung und Bewältigung komplexer Situationen sowie logischem Denken ist in diesem Untertest insbesondere die soziale Intelligenz des Teilnehmers gefragt.

9) Mosaik Test (Block Design Test)

Im Kern dieses Untertests steht die Wahrnehmung und Analyse geometrischer Formen, das Vorstellungsvermögen und die Fähigkeit ein Ganzes in seine Komponenten zu zerlegen. Getestet wird die Fähigkeit zu problemlösendem Denken sowie die Belastbarkeit unter Zeitdruck. Innerhalb einer vorgegebenen

Zeit sollen farbige Muster mit Würfeln nachgebaut werden, deren Seiten einfarbig sind oder aus zwei verschiedenfarbigen Dreiecken bestehen. Hierbei steigt der Schwierigkeitsgrad sowie die Anzahl der benötigten Würfel zunehmend an. Die Punkteverteilung erfolgt anhand von Schwierigkeit und benötigter Zeit. Abbruchkriterium sind drei falsch oder nicht gelöste Aufgaben.

10) Figuren legen (Object Assembly Test)

Vier einfarbige Puzzle mit asymmetrischen Teilen sollen innerhalb einer vorgegebenen Zeit zu einfachen Figuren zusammengesetzt werden. Die Punktevergabe erfolgt je nach benötigter Zeit. Dieser Sub-Test prüft Umgang und Vertrautheit mit Formen sowie die Fähigkeit, Relationen zwischen Teil und Ganzem herzustellen. Er gibt Aufschluss über den Arbeitsstil und das Lösungsverhalten des Probanden sowie dessen Reaktion auf Misserfolg.

11) Zahlen-Symbol-Test (Digit Symbol Coding Test)

Im Zentrum dieses Untertests steht die Messung von psychomotorischer Geschwindigkeit und Konzentrationsvermögen des Probanden. Hierbei geht es darum, zufällig vorgegebenen Zahlen der Reihe 1-9 jeweils ihr zuvor festgelegtes, zugegehöriges Symbol zuzuordnen. Innerhalb von 90 Sekunden können so maximal 90 Punkte erreicht werden, wobei jedes richtige Symbol mit einem Punkt bewertet wird. Die Leistungen in diesem Test sind stark altersabhängig.

4.4.2 Testauswertung

Die individuelle Auswertung des HaWIE-R ermöglicht es, das kognitive Leistungsvermögens des Probanden mit der Allgemeinbevölkerung oder in Bezug auf unterschiedliche Referenzgruppen zu vergleichen.

Hierzu werden die in den einzelnen Untertests erreichten Rohpunkte jeweils anhand von Tabellen in entsprechende Wertpunkte umgerechnet. Anhand altersspezifischer Tabellen können anschließend sogenannte Wertpunkte A als Grundlage für die Berechnung des Intelligenzquotienten ermittelt werden. Bei den Wertpunkten A handelt es sich um die Abweichungswerte von den Erwartungswerten der

Altersgruppe 20-34 Jahren. Diese Altersgruppe eignet sich sehr gut als Referenzgruppe, da die kognitive Leistung in diesem Zeitraum ihr Maximum erreicht und relativ konstant bleibt (Tewes, 1994). Auf Basis der Wertpunkte A kann der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und der Gesamt-IQ jeweils altersspezifisch und als Ausdruck der individuellen kognitiven Leistung des Probanden in den jeweiligen Teilbereichen bestimmt werden, wobei Unterschiede entsprechend auf eine verbal-theoretische oder handlungspraktische Begabung hinweisen.

Mit einem Erwartungswert von 100 und einer Standardabweichung von 15 ist der Gesamt-IQ ein Maß für das allgemeine geistige Leistungsvermögen des Probanden in Bezug auf die Allgemeinbevölkerung. Es können des Weiteren sogenannte Wertepunkte B ermittelt werden, welche eine Interpretation der Testergebnisse in Bezug auf weitere Referenzgruppen ermöglichen.

4.4.3 Gütekriterien

Objektivität: Durch den Individual-Test-Charakter des HaWIE-R ohne Multiple-Choice-Aufgaben zeigt sich die Durchführungsobjektivität leicht eingeschränkt, kann jedoch infolge der klaren und detaillierten Testanweisung als gegeben betrachtet werden (Tewes, 1994). Der Kritik einer etwaigen Bevor- oder Benachteiligung durch unterschiedliche Testdurchführung wurde in der Revision durch eine übersichtlichere Gestaltung der Testanweisung Rechnung getragen.

Die Auswertungsobjektivität ist anhand der vorliegenden Beurteilungskriterien weitgehend gegeben. Es besteht dennoch ein gewisser Ermessensspielraum bei der Punktevergabe, sodass sich ein sorgfältiges Training in der Bewertung empfiehlt. Insgesamt ist sie als zufriedenstellend anzusehen (Tewes, 1994).

Reliabilität: Als Maß einer hohen Reliabilität des HaWIE werden die internen Konsistenzen (Crohnbach's α) der einzelnen Untertests zwischen 0,71 und 0,96 angegeben. Im Einzelnen liegen sie für den Handlungsteil bei 0,90 und für den Verbalteil bei 0,96. Der Gesamttest aller Altersgruppen weist einen Wert von 0,96 auf (Tewes, 1994).

Normierung: Die Normierung des HaWIE-R erfolgte anhand einer Stichprobe von 2000 westdeutschen Testpersonen zwischen 16 und 74 Jahren unter der Einteilung

in 9 Altersgruppen. Die Geschlechterverteilung war mit jeweils 50% ausgeglichen. Der Bildungsstatus war repräsentativ für den Bevölkerungsquerschnitt

Validität: Handlungs- und Verbalteil korrelieren je nach Altersgruppe der Stichprobe zwischen 0,63 und 0,73 miteinander. Für die Altersgruppe der 18-19 sowie der 20-24 Jährigen liegt diese Korrelation bei 0,39 bzw. 0,52 (Tewes, 1994).

4.5 Laborverfahren

Für die Gewinnung hochreiner, genomischer DNA erfolgte bei allen Probanden eine Blutabnahme mithilfe von EDTA-Monovetten. Die gewonnenen Blutproben wurden anschließend in Form eines siebenstelligen Barcodes kodiert um die Anonymität der Studienteilnehmer zu gewährleisten.

4.5.1 DNA-Extraktion

Die Extraktion der DNA erfolgte unter Verwendung des QIAamp DNA Blood Maxi Kit (Tab.2) gemäß der Anweisung des entsprechenden Handbuchs (Qiagen 2005).

Tab. 2: Material zur DNA-Extraktion

Material	Hersteller
EDTA-Monovetten	Sarstedt, Nümbrecht
QIAamp DNA Blood Maxi Kit	Qiagen, Hilden
PBS-Puffer	Eigene Herstellung
Ethanol Rotipuran 99,8% p.a.	Carl Roth, Karlsruhe

Zunächst wurde durch Zentrifugieren der Blutkuchen vom Blutplasma getrennt und bei -20°C zur späteren Verarbeitung eingefroren, das Plasma selbst für weitere Untersuchungszwecke bei -80°C gelagert.

Vorbereitung der Blutproben

Nach Auftauen bei Zimmertemperatur wurde der Blutkuchen durch Zugabe von PBS-Puffer (Phosphat gepufferte Salzlösung) wieder in Lösung und auf ein Volumen von 10 ml gebracht.

Zelllyse

Zur Zelllyse wurden 500 µl Qiagen Protease zugesetzt, dann 12 ml des Guanidin-HCl-haltigen Lyse-Puffers (Puffer AL) hinzugefügt, das Gemisch für 60 s auf einem Vortexer homogenisiert und anschließend unter Schütteln in einem 70°C heißen Wasserbad inkubiert. Hierdurch werden optimale Lysebedingungen erreicht und die Freisetzung und Isolierung der DNA durch Denaturierung, Inaktivierung und Fragmentierung enthaltener Proteine erleichtert.

Bindung an Silikagelmembran

Als wichtige Voraussetzung für die Bindung an eine Silikagelmembran wurde die Hydrathülle der Nukleinsäuren durch Zugabe von 10 ml Ethanol entfernt. Anschließend wurde die Lösung auf eine Silikagelsäule (QIAamp Maxi Säule) überführt und jeweils für 3 min bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert. Aufgrund der im Lysat vorherrschenden Salzkonzentrationen und pH-Bedingungen bindet die DNA an die Silikagelmembran, während RNA und nukleinsäurebindende Proteine ungebunden bleiben.

Reinigung der DNA

Verbleibende Protein und RNA-Reste wurden durch Zugabe von 5 ml eines Guanidin-HCl-haltigen Puffers (AW1) und unter Zentrifugieren bei 4000 rpm für 2 Minuten entfernt. In einem zweiten Schritt erfolgte die Entfernung des AW1-Puffers sowie anderer verbliebener Rückstände mittels 5 ml eines ethanolhaltigen, salzarmen Puffers (Puffer AW2) durch 15 minütiges Zentrifugieren bei 4000 Umdrehungen pro Minute.

Elution der DNA von der Silikagelmembran

Um die unter sauren Bedingungen gebundene DNA von der Silikagelmembran zu lösen, erfolgten durch zweimalige, jeweils 5 minütige Inkubation mit 750 µl eines basischen Tris-Puffers (AE-Puffer, pH > 9.0) bei Raumtemperatur und anschließendem 2 minütigem Zentrifugieren bei 5000 rpm. Die auf diese Weise erhaltene DNA-Lösung wurde bis zur nachfolgenden Genotypisierung bei -80 °C gelagert.

4.5.2 Einstellung der DNA-Konzentration

Für die weitere Verarbeitung wurde der DNA-Gehalt der Lösungen mit Hilfe der PicoGreen Methode auf Basis eines DNA-bindenden Fluoreszenzmarkers bestimmt und auf einen Wert von 50 ng/ml eingestellt. Der PicoGreen Farbstoff bindet hierbei selektiv an doppelsträngige DNA und bildet einen fluoreszierenden Komplex. Die Intensität der Fluoreszenz ist direkt proportional zur enthaltenen Menge doppelsträngiger DNA und kann durch die Messung emittierter Lichtquanten entsprechend bestimmt werden. Anhand einer Standardreihe bekannter DNA-Konzentrationen konnte so die Konzentration der extrahierten DNA gemessen werden. Die Genotypisierung erfolgte mit einer Genauigkeit der DNA-Konzentration von +/- 10 %.

Tab. 3: Material für Bestimmung und Einstellung der DNA-Konzentration

Material	Hersteller
Human Genomic DNA (100 ng/µl)	Clontech, Mountain View, USA
Thermo Fast 96 well Plate	ABgene, Hamburg
96 well flat bottom plate, black	Greiner Bio-One, Frickenhausen
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer, Massachussets, USA
PicoGreen ds DNA reagent	Invitrogen, Karlsruhe
Victor³ 1420 Multilabel Counter	Perkin Elmer, Massachussets, USA

Herstellung der Standard-DNA-Konzentrationsreihe (Eichkurve)

Zur Ermittlung der Standardkurve wurde eine Verdünnungsreihe auf dem Boden eines DNA-Standards der Konzentration 100 ng/µl (Tab.3) hergestellt. Ausgangspunkt der Reihe waren 100 µl des DNA-Standards, die in jedem weiteren Verdünnungsschritt im Verhältnis 1:1 mit destilliertem, autoklaviertem Wasser gemischt wurden. Durch Mischung von jeweils 100 µl der zuvor hergestellten Konzentration mit 100 µl Aqua bidest. ergab sich die nächst niedrigere Konzentrationsstufe. Auf diese Weise wurde folgende Konzentrationsreihe ermittelt: 100 ng/µl; 50 ng/µl; 25 ng/µl; 12,5 ng/µl; 6,25 ng/µl; 3,125 ng/µl; 1,5625 ng/µl; 0 ng/µl

Vorverdünnung der DNA

Um die Konzentration der zu messenden DNA-Proben (> 100 ng/µl) in den Bereich der Eichkurve zu bringen, erfolgte eine Vorverdünnung im Verhältnis 1:10 mit autoklaviertem, destilliertem Wasser. Auf einer 96 *well plate* (ABgene, Hamburg) wurden hierzu je Probe jeweils 5 µl DNA-Lösung mit 45 µl Aqua bidest. vermischt.

Vorbereitung der Messplatte

Auf einer schwarzen Messplatte (*96 well flate bottom plate*) wurden in einem ersten Schritt in jede Vertiefung 50 µl Aqua bidest. aufgebracht. In Spalte 1 und 2 der Platte wurden anschließend jeweils 5 µl einer jeden Stufe der Standard-Verdünnungsreihe hinzu pipettiert. In die restlichen Vertiefungen der Platte wurden jeweils 5 µl der zu messenden, vorverdünnten DNA-Lösung eingebracht. Um Messfehler zu vermeiden wurden DNA-Standards sowie Proben-DNA jeweils doppelt aufgebracht. Abschließend erfolgte in jede Vertiefung die Zugabe des Fluoreszenzfarbstoffes in Form von 145 µl einer 1:156 PicoGreen-Aqua-bidest. Verdünnung. Diese wurde aufgrund der Photosensibilität des Fluoreszenzmarkers erst unmittelbar vor der Messung und unter Lichtschutz hergestellt. Pro Platte kann die Konzentration von insgesamt 40 DNA-Proben gemessen werden.

Durchführung der Messung

Nachdem die Lösungen in der Platte durch Schütteln über 30 Sekunden in 2 Ellipsenebenen ausreichend gemischt wurden, erfolgte die Anregung des PicoGreen-DNA-Komplexes unter Lichteinwirkung der Wellenlänge 485 nm. Anschließend wurde die Emission der Lichtteilchen bei 535 nm über den Zeitraum von 0.1 s pro Plattenvertiefung im Fluoreszenzreader (*Victor³ 1420 Multilabel Counter*) gemessen. Zur Berechnung der DNA-Konzentration diente der Vergleich der gemessenen Fluoreszenzintensität der jeweiligen Probe mit der Intensität der einzelnen Stufen der Standardverdünnungsreihe. Hierfür wurden die Mess-Ergebnisse an einen Rechner weitergeleitet, der zudem für jede Probe den Mittelwert aus den jeweiligen Doppelbestimmungen ermittelte. Bei Über- oder Unterschreiten des optimalen Messbereiches der PicoGreen Methode (20 - 200 ng/µl) wurde eine neue Messung in anderer Verdünnung durchgeführt.

Einstellung der DNA-Konzentration auf 50 ng/µl

Um in jeder Probe die gewünschte Arbeitskonzentration von 50 ng/µl zu erreichen, wurden anhand der bestimmten DNA-Konzentration die jeweils notwendige Menge an DNA-Standard-Lösung und Aqua-bidest. per Computer bestimmt und mittels Roboter (Janus Automated Workstation) automatisch hinzu pipettiert. Auf diese Weise wurde ein einheitliches Endvolumen der Proben von 500 µl bei gewünschter DNA-Konzentration erreicht.

4.5.3 Genotypisierung

Die Genotypisierung der SNPs erfolgte mittels einer Kombination des iPLEX-Verfahrens mit der MALDI TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation-Time Of Flight Mass Spectrometry; matrixgestützte Flugzeit-Massenpektrometrie). Hierbei gelingt die genotypische Bestimmung einzelner Polymorphismen anhand der molekularen Massen ihrer Reaktionsprodukte in der PCR, die für jedes Allel eines SNP spezifisch unterschieden werden können. Der erste Teil des Verfahrens dient der Herstellung spezifischer Primerextensionsprodukte für jeden Genotypen eines SNPs, die sich per Definition jeweils in nur einer Base bzw. einem Nukleotid unterscheiden. Im zweiten Teil gibt die Bestimmung der molekularen Massen jener Primerextensionsprodukte Aufschluss darüber, welche Base dem entsprechenden SNP zu Grunde liegt.

4.5.3.1 Das iPLEX-Verfahren

Das iPLEX-Verfahren besteht aus drei Schritten:

Einer konventionellen PCR zur Vervielfältigung jener DNA-Abschnitte, die die relevanten SNPs enthalten mit anschließender SAP-Reaktion (Shrimp Alkaline Phosphatase Reaktion) zur Deaktivierung überschüssiger Nukleotide, sowie der eigentlichen Genotypisierung in Form der Einzelbasen-Extensions-PCR (iPLEX-Reaktion), bei welcher die eingesetzten Extensionsprimer dem SNP entsprechend um exakt eine Base verlängert werden, sowie der abschließenden Massenspektrometrie (MALDI TOF), bei der durch Bestimmung der molekularen

Masse auf diese Base rückgeschlossen und somit der vorliegende Genotyp bestimmt werden kann (Abb.4.1).

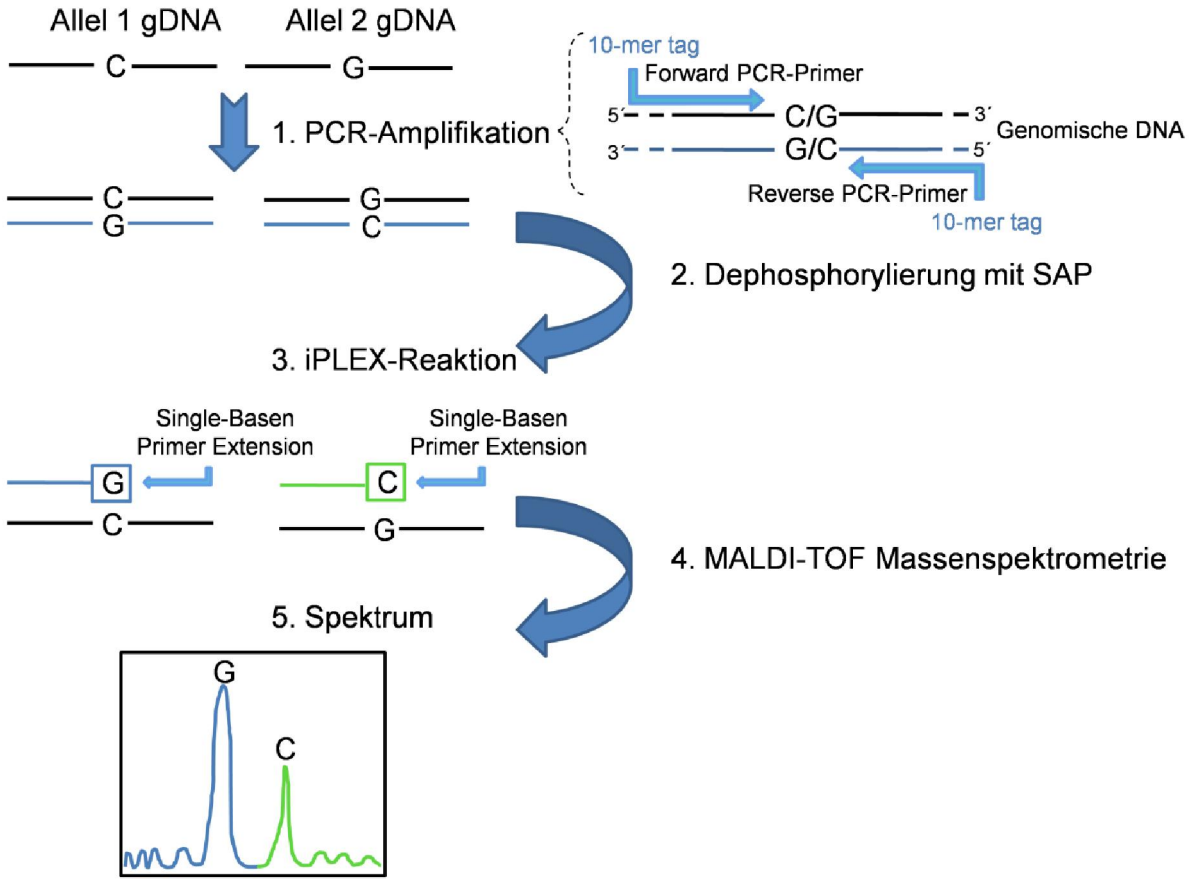

Abb. 4.1: Ablauf der Genotypisierung am Beispiel eines C/G-SNPs; Bestimmung der Basen anhand der molekularen Masse; vereinfachte schematische Darstellung (Gabriel et al., 2009)

4.5.3.2 Multiplex-Assay-Design

Anstelle der klassischen PCR wurde die Multiplex-PCR eingesetzt, welche es ermöglicht, mehrere DNA-Abschnitte und damit relevante SNPs in einem Reaktions-Ansatz gleichzeitig zu amplifizieren. Die notwendigen Primer wurden mit Hilfe der Software AssayDesign 3.1 (Sequenom) für jeden SNP als Primer-Set aus zwei PCR-Primern und einem Extensions-Primer für die nachfolgende iPLEX-Reaktion entworfen und zu Multiplexen zusammengestellt (Tab. 4). Alle SNPs eines Plexes konnten somit zeitgleich genotypisiert werden.

Tab. 4: Eingesetzte Primer

SNP_ID	PCR-Primer 1	PCR-Primer 2	Ampli-fikat	Extend Primer
rs6584471	ACGTTGGATGACTCCTGATGGACATGGATG	ACGTTGGATGCCCATTTGATTATGGCAAGTC	116 bp	GTTATTGAACTTGCATGATG
rs2207768	ACGTTGGATGTTCCTACACATTACTGATGC	ACGTTGGATGTCAATGGAAGCTTGACTTT	97 bp	GAAGCTTGACTTTTTCTCA
rs714255	ACGTTGGATGTTGATATAGGAGTCTGTGCC	ACGTTGGATGGGCAAGTGTTCTTCAACAAA	119 bp	cggaAAGTGTTCTTCAACAAATACCATC
rs11595793	ACGTTGGATGAGGATTGAATTGACTTGAG	ACGTTGGATGGATAAAACTGAACTTTGCCC	110 bp	gaagTAAGGATTCAGCAGATGTTGTG
rs1336290	ACGTTGGATGCCCCAGAACATGTGAATATG	ACGTTGGATGGCAACCTTAATTCCATCCAC	91 bp	agCCACAAACTTAATTCCCTCTT
rs722982	ACGTTGGATGAGCTGTAGACCCCTGTTGAG	ACGTTGGATGTACAAGACAATGCCCTCTTC	116 bp	tTGCCCTCTTCATCTTTC
rs2881886	ACGTTGGATGGCCTGGCTTATTTCATTTAC	ACGTTGGATGGAAGGGATTTGTGTCATTT	119 bp	tGGATTTGTGTCATTTTGATACC
rs2820108	ACGTTGGATGACTGGACAGATTGAGTGGAG	ACGTTGGATGAAAACACTTGTGCATGTGTC	108 bp	TGTGTCATTATAGTAGATATTCTATTA
rs715687	ACGTTGGATGGCTATGTCTGTGTGGGAATC	ACGTTGGATGCAGGGACTAGGAATATCAGC	98 bp	gggagGAGAGGAGACTGGGAGAAAT
rs1923565	ACGTTGGATGGTCATTCATCAGGAATAGGG	ACGTTGGATGCTCACTAGCACCTCAAACTC	108 bp	CATCCTCCTTCCATATTGT
rs4474379	ACGTTGGATGAGTAAATACCCAATGGAGGC	ACGTTGGATGTTTATAGCTACCCAGCCTCC	100 bp	CAGCCTCCAAGTTCTAG
rs12763193	ACGTTGGATGCCAAGCACCCTTACTAATCG	ACGTTGGATGGTGGACAAAAAACCCAGCTC	113 bp	cctcTTGGGCACTGTTATGAC
rs2295933	ACGTTGGATGTTCTGATTTGGCTGTGGGAC	ACGTTGGATGTCAGAAGACTACGAACTGGC	113 bp	gcAACCGAGGACAGTGCAAG

4.5.3.3 Die Multiplex-Polymerase-Ketten-Reaktion

Tab. 5: Material und Geräte für PCR, SAP- und iPLEX-Reaktion

Material	Hersteller
Microlab MPH 96 Pipettier-Roboter	Hamilton, Crailsheim
Thermo Fast 386 well plate	ABgene, Waltham, MA, USA
96 well plates	ABgene, Waltham, MA, USA
Heat sealing foil	ABgene, Waltham, MA, USA
Heat Sealer ALPS-300	ABgene, Waltham, MA, USA
Multimek Pipettierroboter	Beckmann Coulter, Fullerton, USA
Gene Amp PCR System 9700	Applied Biosystems, Crailsheim
Zentrifuge 5810 R	Eppendorf, Hymburg
Thermocycler	Applied Biosystems, Crailsheim
Purelab Ultra Reinstwasseranlage	ELGA, High Wycombe, UK

Als Voraussetzung für die anschließende iPLEX-Reaktion wurden alle Genomabschnitte, die relevante SNPs enthielten mittels Multiplex-PCR amplifiziert (Tab. 5). Mit Hilfe einer hitzestabilen Polymerase (Taq-Polymerase) werden hierbei durch Primer entsprechend markierte DNA-Sequenzen in mehreren Durchgängen vielfach repliziert. Hierfür lag die DNA-Arbeitslösung in einer Konzentration von 50 ng/µl vor und wurde mittels Roboter (*Microlab MPH 96*, Hamilton) in 96-well-Platten mit destilliertem, sterilfiltriertem Wasser auf eine Endkonzentration von 5 ng/µl verdünnt. Der im weiteren Verlauf verwendete Master-Mix enthielt Primer, Puffer, Nukleotide und die Taq-Polymerase in folgenden Mengen (Tab.6):

Tab. 6: Zusammensetzung des Master-Mix für die Multiplex-PCR

Reagenz (Herstellerfirma)	Volumen in einer Reaktion (inkl. 25 % Überhang)	Volumen für 384 Reaktionen (inkl. 25 % Überhang)
Autoklaviertes, destill. Wasser (ELGA)	1,850 µl	888 µl
10 x PCR Puffer (Qiagen)	0,625 µl	300 µl
Nukleotide:dNTP Mix 25 mM (ABgene)	0,100 µl	48 µl
$MgCl_2$ 25 mM (Qiagen)	0,325 µl	156 µl
Primer Mix, je 500 nM (Metabion)	1,000 µl	480 µl
Hotstar taq-Polymerase 5 U/µl (Qiagen)	0,100 µl	48 µl
Gesamt	4,000 µl	2400 µl

In jede Vertiefung einer 386 well Mastermixplatte wurden mit Hilfe des Pipettier-Roboters jeweils 3 µl des Mastermix sowie 2,5 µl (12,5 ng) der DNA-Lösung gegeben. Die gewonnenen Reaktionsplatten wurden abzentrifugiert, mit Heat Sealing Folie verschweißt und in Thermocyclern wie nachfolgend beschrieben prozessiert:

Initiale Denaturierung	95 °C	5 min	1 Zyklus
Denaturierung	95 °C	20 s	45 Zyklen
Annealing	56 °C	30 s	
Elongation	72 °C	1 min	
finale Elongation	72 °C	3 min	1 Zyklus
Abschluss	4 °C	Lagerung	

Der erste Arbeitsschritt ist den darauf folgenden, sich wiederholenden Zyklen vorgeschaltet und bewirkt das vollständige Aufbrechen der Doppelstrangstruktur in zwei Einzelstränge bei 95 °C über fünf Minuten. Während der Annealing-Phase lagern sich daraufhin die beiden Primer mit ihren komplementären Sequenzen an die Einzelstrang-DNA bei einer Temperatur von 56 °C über 30 s an. Anschließend wird für die Zeit von einer Minute auf 72 °C, der optimalen Arbeitstemperatur der Taq-Polymerase erhitzt, die nun einen komplementären DNA-Strang entlang der durch die Primer markierten DNA-Sequenzen synthetisiert. Dieser steht bei nachfolgender Wiederholung der drei Arbeitszyklen jeweils als zusätzliche Arbeitsmatrize zur Verfügung, was zu einer exponentiellen Amplifikation des entsprechenden DNA-Abschnitts führt. Nach insgesamt 45 Wiederholungen findet die finale Elongation bei 72 °C für einen verlängerten Zeitraum von drei Minuten statt. Hierauf folgt zum Abschluss die Abkühlung und weitere Lagerung des gewonnen DNA-Materials bei 4 °C.

4.5.3.4 SAP-Reaktion (Shrimp Alkaline Phosphatase Reaktion)

Durch Desphosphorylierung werden überschüssige Nukleotide aus der PCR-Reaktion deaktiviert und können die nachfolgende Einzelbasen-Extensions-Reaktion somit nicht mehr stören. Dies geschieht enzymatisch durch Zugabe von Shrimp Alkalischer Phosphatase. Hierfür werden jeweils 2 µl des SAP-Mastermix (Tab.7) zu den Reaktionsprodukten der vorigen Multiplex-PCR beigemischt, dann abzentrifugiert und anschließend in einem Thermocycler für 40 Minuten bei 37 °C inkubiert. Durch 10 minütiges Erhitzen auf 85 °C wird das Enzym zum Abschluss irreversibel inaktiviert.

Tab. 7: Zusammensetzung SAP-Mastermix

Reagenz (Herstellerfirma)	Volumen für eine Reaktion (inkl. 25% Überhang)	Volumen für 384 Reaktionen (inkl. 25% Überhang)
Destilliertes, autoklaviertes Wasser (ELGA)	1,530 µl	734,4 µl
10 x SAP-Puffer (Sequenom)	0,170 µl	81,6 µl
SAP-Enzym 1U/µl (Sequenom)	0,300 µl	144,0 µl
Gesamt	2,000 µl	960,0 µl

4.5.3.5 iPLEX-Einzelbasen-Extensions-Reaktion

Die iPLEX-Reaktion erzeugt für jedes Allel eines SNPs ein spezifisches Primer-Extensionsprodukt. Analog zur PCR erfolgt auch hier eine Anlagerung von Primern und eine Replikation der DNA mittels einer DNA-Polymerase, die folgende Elongation umfasst jedoch lediglich eine Base. Die verwendeten Extensions-Primer sind hierbei so konzipiert, dass sie sich direkt vor dem entsprechenden SNP an den DNA-Strang anlagern. In der Folge werden Didesoxynukleotidtriphosphate (ddNTPs) verwendet, die aufgrund eines fehlenden Sauerstoff-Atoms am 3´-Ende ausschließlich die Bindung einer einzigen Base an den Primer erlauben. Weitere Phosphodiesterbindungen sind daraufhin nicht mehr möglich, was nach Einbau von genau einer Base zum Abbruch der Elongation führt. Aufgrund der Lage des Primers entspricht diese exakt der zum vorliegenden SNP komplementären Base. Um die eingebauten ddNTPs in der Massenspektrometrie später besser unterscheiden zu können, wurden diese jeweils in ihren molekularen Massen durch Anhängen funktioneller Gruppen modifiziert. Für die Einzelbasen-Extensionsreaktion (iPLEX-Reaktion) wurde ein iPLEX-Reaktions-Cocktail angefertigt, der neben den entsprechenden Extensions-Primern die benötigten Mengen an iPLEX-Puffer, iPLEX-Terminations-Mix und Reinstwasser enthielt (Tab.8). Zu den infolge der SAP-Reaktion von freien Nukleotiden gereinigten PCR-Reaktionsprodukten wurden automatisch (Multimek Pipettierroboter) jeweils 2 µl des Reaktionscocktails hinzugegeben

Tab. 8: Zusammensetzung des iPLEX-Reaktions-Cocktails

Reagenz (Herstellerfirma)	Volumen in einer Reaktion	Volumen für 384 Reakionen (inkl.Überhang)
Destilliertes, autoklaviertes Wasser	0,755 µl	362,40 µl
iPLEX-Puffer-Plus (Sequenom)	0,200 µl	96,00 µl
iPLEX-Termination Mix (Sequenom)	0,200 µl	96,00 µl
Primer Mix, 7µM bis 14 µM (Metabion)	0,804 µl	385,92 µl
iPLEX-Enzym (Sequenom)	0,041 µl	19,68 µl
Gesamt	2,000 µl	960,00 µl

Ähnlich zur vorherigen Multiplex-PCR erfolgte anschließend die Prozessierung der Platten im Thermocycler entsprechend nachstehendem Schema (Abb.4.2).

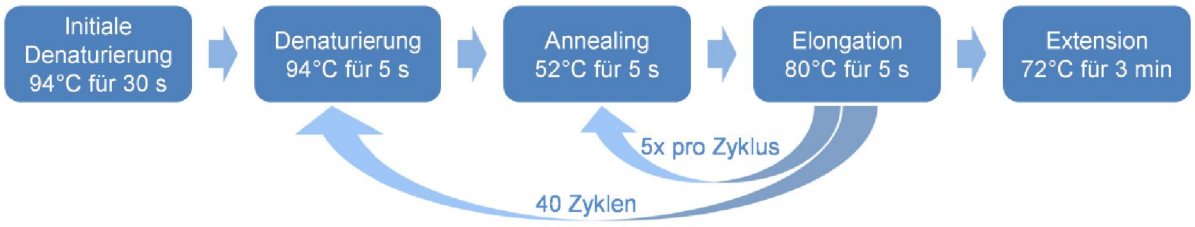

Abb. 4.2: Ablauf der iPLEX-Reaktion im Thermocycler

Insbesondere in der Lösung enthaltene Na^+ und K^+ - Ionen führen in der folgenden Massenspektrometrie zu erheblichen Störsignalen. Daher wurden die Proben anschließend durch robotergestütze Zugabe (Multimek Pipettierroboter) von 6 mg Clean Resin (Sequenom) sowie 25 µl Reinstwasser unter Verwendung von *dimple plates* (Sequenom) über 10 Minuten gründlich entsalzt. Die Ionenaustauscher-Substanz wurde daraufhin bei 4000 rpm für 5 Minuten abzentrifugiert.

4.5.3.6 Die MALDI-TOF Massenspektrometrie

Tab. 9: Material für die Massenspektrometrie

Material	Hersteller
MassARRAY POINT Nanodispenser	Sequenom, San Diego, California USA
Spectro CHIP	Sequenom, San Diego, CA, USA
Spectro TARGET (Chip-Träger)	Sequenom, San Diego, CA, USA
MNL 200 Stickstoff-Laser	LTB Laser Technik, Berlin
Autoflex MALDI-TOF Massenspektrometer	Bruker Daltonics, Billerica, MA, USA
TYPER Analyser Software 3.4.0.18	Sequenom, San Diego,CA, USA

Die Bestimmung der molekularen Massen der Primerextensions-Produkte erfolgte im Rahmen der MassARRAY MALDI-TOF Massenspektrometrie (Sequenom). Hierzu wurden die Reaktionslösungen von der 384-well Platte mit Hilfe des MassARRAY POINT Nanodispenser (Sequenom) auf Silizium-Chips (Spectro CHIPs) mit jeweils 384 Matrixpunkten für Proben und 8 Matrixpunkten zur Kalibrierung übertragen. Mittels 2-Hydroxy-Picolinsäure wurde hierbei ein Auskristallisieren der DNA

verhindert. Zur Kalibrierung wurden Oligonukleotide bekannter Massen aufgetragen. Anschließend wurde die Matrix in das Autoflex MALDI-TOF Massenspektrometer eingebracht, wo sie mittels gepulstem Laserstrahl verdampft und somit ionisiert wurde. Die entstandenen Ionen wurden mittels einer Elektrode beschleunigt und ihre Flugzeit über eine definierte Strecke im Vakuum bis zu einem Detektor gemessen. Abhängig vom Masse/Ladungs-Verhältnis des entsprechenden Ions werden kürzere oder längere Flugzeiten erreicht, wodurch auf die zu Grunde liegende molekulare Masse rückgeschlossen werden kann.

Die entsprechenden Massen lassen sich im Massenspektrum in Form einzelner Peaks darstellen und ermöglichen bei bekannter Masse der Extensions-Primer sowie der verwendeten ddNTPs die Bestimmung der jeweils eingebauten, zum vorliegenden SNP komplementären Base. Die Analyse der Spektren sowie die damit verbundene genotypische Bestimmung der SNPs erfolgte mit Hilfe der TYPERAnalyser Software (Sequenom).

4.6 Statistische Auswertung

Die Auswertung wurde mit Hilfe der Software Plink 1.7 (Purcell et al., 2007) sowie R v 2.13 (Team, 2011) und Haploview (Barrett et al., 2005) vorgenommen.

Für alle SNPs wurde unter Verwendung von R v 2.13 die Verteilung der Genotypenfrequenzen hinsichtlich des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) mittels des Fischer's Exact Test (Fisher, 1922) überprüft. Das HWE ist ein mathematisches Modell, welches von einer gleichmäßigen und von Einflussfaktoren unabhängigen Verteilung der Allelfrequenzen in einer Population ausgeht. Das Abweichen der Genotypenfrequenzen vom HWE deutet auf eine mögliche Selektion durch Einflussfaktoren oder auf Genotypisierungsfehler hin und ist damit ein wichtiges Kriterium zur Qualitätskontrolle der erhobenen Daten (Hosking et al., 2004). Es wurden nur SNPs mit einer Genotypverteilung innerhalb des HWE in die Studie eingeschlossen.

Mögliche Zusammenhänge zwischen dem jeweiligen Polymorphismus und den erzielten Testergebnissen im Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ wurden mittels

linearer Regression unter Verwendung von R v 2.13 und Plink 1.7 im additiven Model untersucht. Geschlecht und Schulbildung der Testpersonen gingen jeweils als Kovariablen in die Berechnung mit ein. Soweit mit Rohwerten der Testergebnisse gerechnet wurde, die anders als die IQ-Werte nicht alterskorrigiert sind, wurde neben Geschlecht und Schulbildung das Alter der Probanden als zusätzliche dritte Kovariable miteinbezogen wurde.

Die Haplotyp-Analyse erfolgte mit Hilfe der Haploview Software (Haploview 4.2. (Barrett et al., 2005)). Die entsprechenden Haplotyp Blöcke wurden nach der Methode von Gabriel bestimmt (Gabriel et al., 2002). Der p-Wert wurde anhand eines Permutationstests mit 50000 Permutationen ermittelt, wodurch er auch für multiples Testen korrigiert ist. Lediglich Haplotypen mit einer Frequenz größer 1% wurden in die Analyse miteinbezogen.

Im Fall von mehr als 50% fehlender Genotypen führte dies zum Ausschluss des betreffenden Probanden.

Für alle statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0{,}05$ festgelegt, Werte von $p \leq 0{,}1$ wurden als Trend gewertet.

5 Ergebnisse

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Polymorphismen im NRG3-Gen und der Ausprägung bestimmter kognitiver Phänotypen zu untersuchen, wurde mit allen teilnehmenden Probanden eine Genotypisierung sowie der Intelligenztest HaWIE-R (Tewes, 1994) zur detaillierten Erfassung der kognitiven Leistung durchgeführt.

5.1.1 Beschreibung der Stichprobe

In die Studie wurden insgesamt 1285 gesunde Personen im Alter von 19 bis 79 Jahren eingeschlossen (Mittelwert: 46,42 Jahre, Standardabweichung: 15,68) und die genomische DNA hinsichtlich ausgewählter SNPs des NRG3-Gens genotypisiert. Die Geschlechterverteilung zeigte sich relativ ausgewogen und lag bei 46% (n= 589) männlichen sowie 54% (n=696) weiblichen Probanden. Bezüglich der Schulbildung hatten 23% (n=290) der Teilnehmer einen Hauptschulabschluss, 33% (n=423) die Mittlere Reife und 45% (n=572) verfügten über die Hochschulreife (Tab.10).

Tab. 10: Verteilung der Teilnehmer nach Geschlecht und Schulbildung

		Anzahl	Prozent
Geschlecht	männlich	589	46%
	weiblich	696	54%
	gesamt	1285	100%
Schulbildung	Hauptschulabschluss	290	23%
	Mittlere Reife	423	33%
	Hochschulreife / Abitur	572	45%
	gesamt	1285	100%

Die Assoziation zwischen den untersuchten Polymorphismen im NRG3-Gen und der kognitiven Leistung wurde mittels linearer Regression im additiven Modell jeweils für den Gesamt-IQ, den Handlungs-IQ, den Verbal-IQ sowie für jeden der Untertests des HaWIE-R ermittelt. Die im Folgenden aufgeführten Polymorphismen zeigten jeweils in mindestens einem der Untertests des HaWIE-R einen signifikanten Zusammenhang zum jeweiligen Endophänotyp und werden als relevante SNPs im Folgenden stets gemeinsam aufgeführt. Von 21 untersuchten SNPs zeigten 13 ein signifikantes Ergebnis, für acht SNPs konnte kein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Gesamt-IQ, des Verbal- oder des Handlungs-IQ bzw. eines der

entsprechenden Untertests des HaWIE-R gezeigt werden (Tab. 11), teilweise wurden jedoch Tendenzen zu einem Zusammenhang festgestellt ($p < 0,1$).

Tab. 11: Polymorphismen ohne signifikanten Zusammenhang zu Subskalen des HAWIE-R

SNP	Trend	SNP	Trend
rs12569561	keine Assoziation	rs168199	Verbales Verständnis
rs2622807	Handlungs-IQ	rs561623	keine Assoziation
rs635481	Handlungs-IQ; Mosaik-Test	rs7088441	Verbales Verständnis
rs2065537	keine Assoziation	rs1576986	Bilder ordnen

Die Testergebnisse signifikanter SNPs mit signifikanten Ergebnissen werden im Folgenden detailliert dargestellt, die Ergebnisse der SNPs ohne signifikante Zusammenhänge an entsprechender Stelle im Text beschrieben.

5.1.2 Genotypenverteilung und Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

Anhand des exakten Tests nach Fisher (Fisher, 1922) wurde die Verteilung der vorliegenden Genotypen überprüft und auf etwaige Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE) hin untersucht. Es wurden nur Polymorphismen eingeschlossen, deren Genotypenverteilung nicht signifikant ($p > 0,05$) vom HWE abwichen, eine Bedingung, die für alle 13 SNPs erfüllt war. Tabelle 12 zeigt für jeden dieser Polymorphismen die Verteilung der Genotypen in der vorliegenden Stichprobe sowie das Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichtes.

Tab. 12: HWE und Genotypenverteilung der Polymorphismen des NRG-3 Gens auf Chromosom 10

Übersicht								
SNP	**Position**	**Genotypen**			**Genotypenfrequenz**			**HWE**
		G1	**G2**	**G3**	**A1A1**	**A1A2**	**A2A2**	**p- Wert**
rs6584471	83783511	GG	GA	AA	260	619	404	0,43
rs2207768	83802403	GG	GA	AA	100	513	660	1,00
rs714255	83885339	TT	TC	CC	141	508	580	0,07
rs11595793	83950971	GG	GC	CC	211	593	429	0,86
rs1336290	83955422	CC	CT	TT	179	592	512	0,72
rs722982	83962540	CC	CT	TT	140	541	595	0,31
rs2881886	84334510	GG	GA	AA	140	540	494	0,70
rs2820108	84495179	AA	AC	CC	255	561	374	0,10
rs715687	84571953	GG	GA	AA	158	549	584	0,26
rs1923565	84682591	CC	CG	GG	145	591	528	0,32
rs4474379	84713820	GG	GA	AA	108	547	626	0,50
rs12763193	84740839	TT	TC	CC	285	640	347	0,78
rs2295933	84745256	AA	AG	GG	106	534	645	0,79

Position nach GRCh38; G1 bzw. G3=homozygot für A1 bzw. A2, G2= heterozygot; A1=selteneres, A2=häufigeres Allel in der Stichprobe

5.2 Assoziation der Polymorphismen mit kognitiven Phänotypen

5.2.1 Assoziation mit dem Gesamt-, Handlungs- und Verbal-IQ

Für den Gesamt-IQ konnte ein signifikanter Zusammenhang zu einem Polymorphismus einzig im Falle des SNP rs2820108 gezeigt werden (p=0,031). Hierbei war der Genotyp AA (homozygot für das seltenere Allel) mit besseren Leistungen verbunden als der Genotyp AC, während homozygote Träger des häufigeren C-Allels am wenigsten Punkte erreichten (Tab.13+14).

Tab. 13: Assoziation untersuchter Polymorphismen im NRG3-Gen mit dem Gesamt-IQ

Gesamt-IQ					
SNP	**Effekt-Allel**	**Anzahl Probanden**	**Regressions-koeffizient**	**Standard-abweichung**	**p-Wert**
rs6584471	G	1283	0,332	0,466	0,476
rs2207768	G	1273	0,778	0,522	0,136
rs714255	T	1229	0,151	0,498	0,762
rs11595793	G	1231	0,476	0,484	0,326
rs1336290	C	1283	0,243	0,482	0,615
rs722982	C	1276	0,062	0,498	0,901
rs2881886	G	1147	- 0,101	0,517	0,844
rs2820108	A	1190	1,029	0,477	**0,031**
rs715687	G	1291	0,344	0,492	0,484
rs1923565	C	1264	- 0,785	0,502	0,118
rs4474379	G	1281	- 0,741	0,519	0,153
rs12763193	T	1272	- 0,247	0,472	0,601
rs2295933	A	1285	- 0,700	0,518	0,177

Effektallel = selteneres Allel in der Stichprobe; grau hinterlegt = signifikant

Tab. 14: Mittelwerte für den Gesamt-IQ nach Genotypausprägung

Gesamt-IQ				
SNP		**Genotyp 1**	**Genotyp 2**	**Genotyp 3**
rs2820108	Genotyp	**AA**	**AC**	**CC**
	MW (+/- SE)	**114,38 (0,63)**	**113,36 (0,35/2)**	**112,33 (0,55/1)**

MW = adjustierter Mittelwert; SE = Standardfehler

Eine Assoziation mit dem Handlungs-IQ konnte hingegen für mehrere Polymorphismen festgestellt werden und war im Falle der SNPs rs11595793 (p = 0,043), rs1923565 (p = 0,025), rs2295933 sowie rs4474379 (p = 0,017) signifikant. Zusätzlich zeigte sich für folgende SNPs ein Trend zu besseren Leistungen bei Vorhandensein des selteneren Allels bezüglich des Handlungs-IQ: rs1336290 (p = 0,063; B = 0,972), rs722982 (p = 0,079; B = 0,951) (Tab.15).

Tab. 15: Assoziation mit dem Handlungs-IQ

Handlungs-IQ					
SNP	**Effekt-Allel**	**Anzahl Probanden**	**Regressions-koeffizient**	**Standard-abweichung**	**p-Wert**
rs6584471	G	1283	0,654	0,506	0,197
rs2207768	G	1273	0,102	0,568	0,858
rs714255	T	1229	0,718	0,542	0,186
rs11595793	G	1231	1,061	0,525	**0,043**
rs1336290	C	1283	0,972	0,523	0,063
rs722982	C	1276	0,951	0,540	0,079
rs2881886	G	1147	0,452	0,564	0,423
rs2820108	A	1190	0,838	0,519	0,107
rs715687	G	1291	0,635	0,535	0,235
rs1923565	C	1264	- 1,220	0,545	**0,025**
rs4474379	G	1281	-1,345	0,563	**0,017**
rs12763193	T	1272	0,244	0,512	0,634
rs2295933	A	1285	-1,255	0,562	**0,026**

Effektallel = selteneres Allel in der Stichprobe; grau hinterlegt = signifikant

Tab. 16: Mittelwerte für den Handlungs-IQ nach Genotypausprägung

Handlungs-IQ				
SNP		**Genotyp 1**	**Genotyp 2**	**Genotyp 3**
rs11595793	Genotyp	**GG**	**GC**	**CC**
	MW (+/- SE)	**112,83 (0,72)**	**111,77 (0,38/2)**	**110,70 (0,57/1)**
rs1923565	Genotyp	**CC**	**CG**	**GG**
	MW (+/- SE)	**109,91 (0,80)**	**111,13 (0,40/2)**	**112,35 (0,52/1)**
rs4474379	Genotyp	**GG**	**GA**	**AA**
	MW (+/- SE)	**109,64 (0,87)**	**110,99 (0,43/2)**	**112,33 (0,49/1)**
rs2295933	Genotyp	**AA**	**AG**	**GG**
	MW (+/- SE)	**109,77 (0,87)**	**111,02 (0,43/2)**	**112,28 (0,48/1)**

MW = adjustierte Mittelwerte; SE = Standardfehler

Wie aus Tab.16 ersichtlich schneiden im Falle von rs11595793 Träger des das seltenere Allel homozygot enthaltenden Genotyps GG besser ab, als Träger des häufigeren Allels (GC oder CC). Betrachtet man die übrigen drei signifikanten

Ergebnisse zeigen im Gegensatz dazu die Träger, die für das häufigere Allel homozygot sind, die besseren Leistungen. Dies sind bezüglich rs1923565 Träger des Typen GG, für rs4474379 Träger von AA und bei rs2295933Träger des Genotypen GG. (Tab.16).

Die SNPs rs635481 und rs2622807, welche sonst keinerlei signifikante Assoziationen zu Subskalen aufwiesen (Tab.10) zeigten zum Handlungs-IQ ebenfalls einen Trend zu besseren Leistungen bei Vorhandensein des selteneren Allels (rs635481: p = 0,068; B = 1,034; rs2622807: p = 0,081; B = 0,974).

Für den Verbal-IQ zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zu einem der Polymorphismen. Signifikante Ergebnisse aus einzelnen Untertests des HaWIE-R sind im weiteren Verlauf dargestellt.

5.2.2 Assoziationen zu Phänotypen des Handlungs-Teils des HaWIE-R

Den Ergebnissen für den Handlungs-IQ entsprechend ergaben sich für mehrere Polymorphismen auch signifikante Zusammenhänge mit einigen Untertests des Handlungsteils des HaWIE-R.

So konnten für den für den Mosaiktest für insgesamt sechs der untersuchten Polymorphismen ein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden, wie in Tab.17 dargestellt. Für die Polymorphismen rs1923565 (p = 0,001), rs2295933 (p = 0,002), rs2820108 (p = 0,002) sowie rs4474379 (p = 0,002) fielen diese Werte sehr signifikant (p < 0,01) aus.

Im Falle der Polymorphismen rs12763193, rs2820108 sowie rs715687 erreichen jeweils Träger des das seltenere Allel homozygot enthaltenden Genotyps (Für rs12763193: TT, für rs2820108: AA; für rs715687: GG) bessere Leistungen als Träger des häufigeren Allels. Im Falle der SNPs rs1923565, rs2295933 und rs4474379 hingegen liegen hingegen Träger des Genotyps, welcher das häufigere Allel homozygot enthält (Für rs1923565 und rs2295933 jeweils GG und für rs4474379 AA) vor Trägern des selteneren Allels (Tab.18).

Tab. 17: Assoziation der untersuchten Polymorphismen des NRG3-Gens zum Mosaik-Test

Mosaik-Test (Block Design)					
SNP	**Effekt-Allel**	**Anzahl Probanden**	**Regressions-koeffizient**	**Standard-abweichung**	**p-Wert**
rs11595793	G	1231	0,501	0,301	0,096
rs12763193	T	1272	0,632	0,295	**0,032**
rs1336290	C	1283	0,384	0,301	0,202
rs1923565	C	1264	- 1,052	0,314	**0,001**
rs2207768	G	1273	- 0,172	0,327	0,598
rs2295933	A	1285	- 1,008	0,323	**0,002**
rs2820108	A	1190	0,921	0,299	**0,002**
rs2881886	G	1147	0,205	0,325	0,528
rs4474379	G	1281	- 1,027	0,323	**0,002**
rs6584471	G	1283	-0,022	0,291	0,939
rs714255	T	1229	0,278	0,312	0,374
rs715687	G	1291	0,629	0,307	**0,041**
rs722982	C	1276	0,504	0,311	0,105

Effektallel = selteneres Allel in der Stichprobe

blau hinterlegt = signifikant in Handlungs-IQ und Mosaik-Test

grau hinterlegt = signifikant im Mosaik-Test (vgl.Tab.15)

Ein Trend zu besseren Leistungen im Mosaik-Test zeigte sich für Träger des selteneren Allels im Falle des SNP rs11595793 (p = 0,096; B = 0,501) (Tab.17) sowie des SNP rs635481 (p = 0,088; B = 0,555). Letzterer zeigte sonst keinerlei signifikante Zusammenhänge zu anderen Subskalen des HaWIE-R.

Tab. 18: Mittelwerte im Mosaik-Test nach Genotypausprägung

Mosaik-Test				
SNP		**Genotyp 1**	**Genotyp 2**	**Genotyp 3**
rs12763193	Genotyp	**TT**	**TC**	**CC**
	MW (+/- SE)	**33,12 (0,37)**	**32,49 (0,21/2)**	**31,85 (0,35/1)**
rs1923565	Genotyp	**CC**	**CG**	**GG**
	MW (+/- SE)	**31,11 (0,46)**	**32,17 (0,23/2)**	**33,22 (0,30/1)**
rs2295933	Genotyp	**AA**	**AG**	**GG**
	MW (+/- SE)	**31,08 (0,50)**	**32,09 (0,25/2)**	**33,10 (0,28/1)**
rs2820108	Genotyp	**AA**	**AC**	**CC**
	MW (+/- SE)	**33,11 (0,39)**	**32,19 (0,22/2)**	**31,27 (0,34/1)**
rs4474379	Genotyp	**GG**	**GA**	**AA**
	MW (+/- SE)	**31,06 (0,50)**	**32,09 (0,24/2)**	**33,11 (0,28/1)**
rs715687	Genotyp	**GG**	**GA**	**AA**
	MW (+/- SE)	**33,30 (0,45)**	**32,67 (0,23/2)**	**32,04 (0,30/1)**

MW = adjustierte Mittelwerte; SE = Standardfehler

Des Weiteren fällt auf, dass vier der sechs signifikanten SNPs (rs1923565, rs4474379, rs12763193 und rs2295933) den Polymorphismen des Blocks 4 der LD-Blockstruktur entsprechen (siehe Kapitel 5.3.) und vermehrt gemeinsam vererbt werden. Für drei dieser vier SNPs ergibt sich ein weiterer Zusammenhang:

Bei genauer Betrachtung der Ergebnisse ist zu erkennen, dass die Polymorphismen rs1923565, rs2295933 und rs4474379 sowohl signifikant mit dem Handlungs-IQ als auch zugleich sehr signifikant mit dem Mosaik-Test assoziiert sind (Tab.17, Abb.5.1).

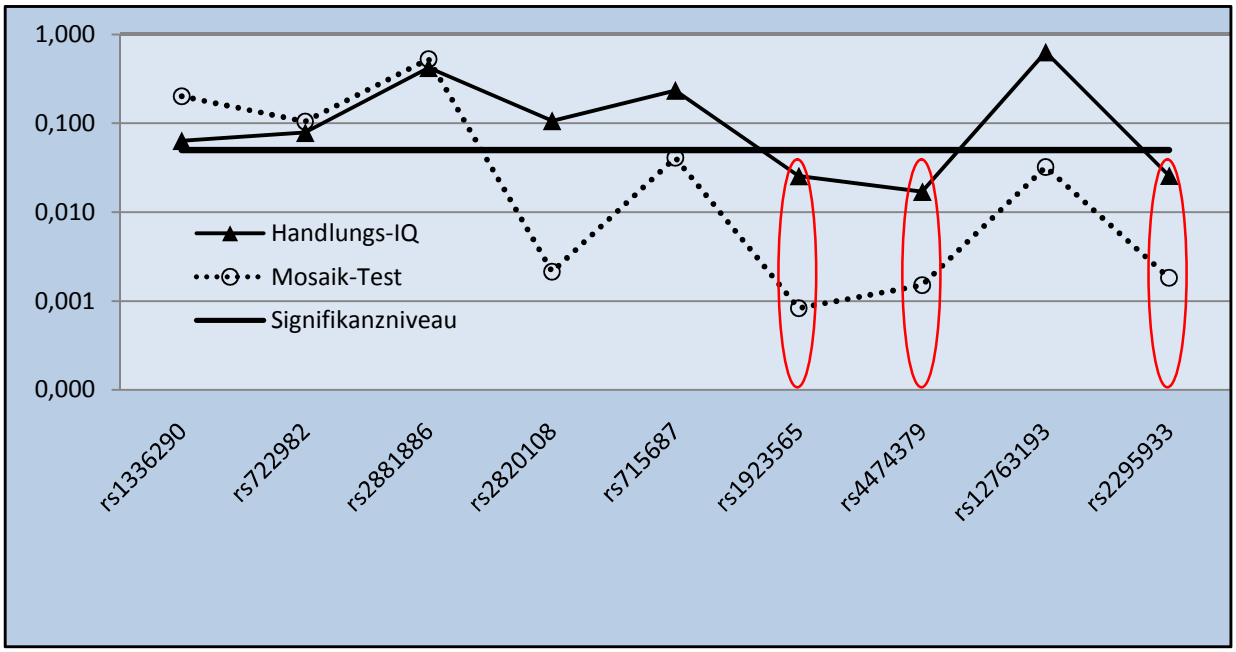

Abb. 5.1: rs1923565, rs4474379 und rs2295933 zeigen im Handlungs-IQ und im Mosaik-Test einen signifikanten Zusammenhang zum Endophänotyp; p-Werte sind logarithmisch aufgetragen; SNPs nach genetischer Lokalisation von 5' nach 3' geordnet.

Jene Polymorphismen, die mit dem Handlungs-IQ assoziiert sind, zeigen somit in drei von vier Fällen zusätzlich einen Zusammenhang zum Mosaik-Test.

Im Untertest "Bilder ergänzen" des HaWIE-R ergab sich ein signifikanter Zusammenhang für drei Polymorphismen mit den in Tabelle 19 ersichtlichen p-Werten. Für die SNPs rs2207768, rs6584471 und rs714255 konnten die im Mittel besten Leistungen jeweils bei den homozygoten Trägern des selteneren Allels beobachtet werden. Dabei schnitt für rs2207768 und rs6584471 hierbei jeweils der homozgote Genotyp GG besser ab, als der heterozygote Genotyp GA gefolgt von Trägern des Genotypen AA. Im Falle des SNP rs714255 war der Genotyp TT leicht im Vorteil vor den Geonotypen TC und CC (Tab.20). Im Falle des Polymorphismus rs1923565 ergab sich ein Trend (p = 0,080; B = -0,186) zu schlechteren Leistungen für Träger des selteneren Allels (Tab.19).

Tab. 19: Assoziationen untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Bilder ergänzen"

Bilder ergänzen (Picture Completion Test)					
SNP	**Effekt-Allel**	**Anzahl Probanden**	**Regressions-koeffizient**	**Standard-abweichung**	**p-Wert**
rs11595793	G	1231	0,151	0,102	0,139
rs12763193	T	1272	- 0,090	0,099	0,365
rs1336290	C	1283	0,120	0,101	0,236
rs1923565	C	1264	- 0,186	0,106	0,080
rs2207768	G	1273	0,256	0,110	**0,020**
rs2295933	A	1285	- 0,143	0,109	0,188
rs2820108	A	1190	0,126	0,102	0,217
rs2881886	G	1147	- 0,123	0,111	0,271
rs4474379	G	1281	- 0,164	0,109	0,133
rs6584471	G	1283	0,248	0,098	**0,011**
rs714255	T	1229	0,218	0,105	**0,038**
rs715687	G	1291	0,023	0,103	0,824
rs722982	C	1276	0,086	0,105	0,411

Effektallel = selteneres Allel in der Stichprobe;grau hinterlegt = signifikant

Tab. 20: Leistungsunterschiede im Untertest "Bilder ergänzen" nach Genotypausprägung

Bilder ergänzen (Picture Completion Test)				
SNP		**Genotyp 1**	**Genotyp 2**	**Genotyp 3**
rs2207768	Genotyp	**GG**	**GA**	**AA**
	MW (+/- SE)	**13,75 (0,17)**	**13,50 (0,08/2)**	**13,24 (0,09/1)**
rs6584471	Genotyp	**GG**	**GA**	**AA**
	MW (+/- SE)	**13,66 (0,13)**	**13,41 (0,07/2)**	**13,16 (0,11/1)**
rs714255	Genotyp	**TT**	**TC**	**CC**
	MW (+/- SE)	**13,67 (0,16)**	**13,45 (0,08/2)**	**13,24 (0,10/1)**

MW = adjustierte Mittelwerte; SE = Standardfehler

Alle 3 signifikanten SNPs im Test "Bilder ordnen" zeigten für die homozygoten Träger des selteneren Allels jeweils bessere Leistungen. Für rs1336290 sowie rs722982 waren dies jeweils der Genotyp CC, deren Träger die besseren Ergebnisse zeigten, während Träger des heterozygoten Genotyps CT sowie des Genotyps TT schlechter abschnitten. Für den SNP rs11595793 ergab sich ein Vorteil für den Genotyp GG vor

den Genotypen GC und CC (Tab.22). Weiterhin zeigte der Polymorphismus rs1576986 (Tab.11) im Subtest "Bilder ordnen" einen Trend zu schlechteren Leistungen für Träger des selteneren Allels (p = 0,086; B = -0,681). Mit nur einer einzigen Assoziation ist dieser SNP bereits in Tab.11 aufgeführt und erscheint hier nicht erneut.

Tab. 21 Assoziationen untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Bilder ordnen"

Bilder ordnen (Picture Arrangement Test)					
SNP	**Effekt-Allel**	**Anzahl Probanden**	**Regressions-koeffizient**	**Standard-abweichung**	**p-Wert**
rs11595793	G	1231	1,156	0,370	**0,002**
rs12763193	T	1272	- 0,100	0,362	0,783
rs1336290	C	1283	1,086	0,368	**0,003**
rs1923565	C	1264	- 0,575	0,384	0,135
rs2207768	G	1273	- 0,032	0,400	0,935
rs2295933	A	1285	- 0,612	0,396	0,123
rs2820108	A	1190	0,268	0,367	0,467
rs2881886	G	1147	0,437	0,399	0,274
rs4474379	G	1281	- 0,581	0,397	0,143
rs6584471	G	1283	0,389	0,356	0,276
rs714255	T	1229	0,463	0,381	0,225
rs715687	G	1291	0,875	0,059	0,375
rs722982	C	1276	0,990	0,379	**0,009**

Effektallel = selteneres Allel in der Stichprobe; grau hinterlegt = signifikant

Tab. 22: Leistungsunterschiede im Untertest "Bilder ordnen" bezüglich des vorliegendem Genotyps

Bilder ordnen (Picture Arrangement Test)				
SNP		**Genotyp 1**	**Genotyp 2**	**Genotyp 3**
rs11595793	Genotyp	**GG**	**GC**	**CC**
	MW (+/- SE)	**28,88 (0,51)**	**27,73 (0,27/2)**	**26,57 (0,40/1)**
rs1336290	Genotyp	**CC**	**CT**	**TT**
	MW (+/- SE)	**28,93 (0,53)**	**27,85 (0,27/2)**	**26,76 (0,37/1)**
rs722982	Genotyp	**CC**	**CT**	**TT**
	MW (+/- SE)	**28,90 (0,57)**	**27,91 (0,29/2)**	**26,92 (0,35/1)**

MW = adjustierte Mittelwerte; SE = Standardfehler

Der Untertest "Figuren legen" ergab als letzter Test des Handlungsteils des HaWIE-R lediglich für den Polymorphismus rs715687 einen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,05$). Im Vergleich erreichten hier Träger des für das seltenere Allel homozygoten Genotyps GG bessere Testergebnisse als die Träger der Genotypen GA und AA (Tab.23+24). Darüberhinaus ergab sich für den SNP rs2881886 ein Trend zu ebenfalls besseren Leistungen der Träger des selteneren Allels ($p = 0,074$; $B = 0,406$) (Tab.23).

Tab. 23: Assoziationen untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Figuren legen"

Figuren legen (Object Assembly Test)					
SNP	**Effekt-Allel**	**Anzahl Probanden**	**Regressions-koeffizient**	**Standard-abweichung**	**p-Wert**
rs11595793	G	1231	0,157	0,210	0,453
rs12763193	T	1272	0,074	0,205	0,719
rs1336290	C	1283	0,214	0,209	0,305
rs1923565	C	1264	0,005	0,218	0,980
rs2207768	G	1273	- 0,118	0,226	0,601
rs2295933	A	1285	0,009	0,224	0,969
rs2820108	A	1190	0,092	0,209	0,660
rs2881886	G	1147	0,406	0,227	0,074
rs4474379	G	1281	- 0,011	0,225	0,963
rs6584471	G	1283	0,131	0,202	0,516
rs714255	T	1229	0,022	0,216	0,920
rs715687	G	1291	0,419	0,214	**0,050**
rs722982	C	1276	0,233	0,215	0,278

Effektallel = selteneres Allel in der Stichprobe; grau hinterlegt = signifikant

Tab. 24: Leistungsunterschiede im Untertest "Figuren legen" entsprechend der Genotypausprägung

Figuren legen (Object Assembly Test)				
SNP		**Genotyp 1**	**Genotyp 2**	**Genotyp 3**
rs715687	Genotyp	**GG**	**GA**	**AA**
	MW (+/- SE)	**31,34 (0,32)**	**30,92 (0,16/2)**	**30,50 (0,21/1)**

MW = adjustierte Mittelwerte; SE = Standardfehler

5.2.3 Assoziationen zu Phänotypen des Verbal-Teils des HaWIE-R

Im Verbalteil des HaWIE-R erwies sich im Untertest "Allgemeines Verständnis" für den Polymorphismus rs2881886 ein signifikanter Zusammenhang (p = 0,039). Die Träger des Genotypen AA, welche homozygot für das häufigere Allel waren, schnitten in diesem Fall besser ab als der heterozygote Genotyp GA, während Träger des für das seltenere Allel homozygoten Genotyps GG am wenigsten Punkte erreichten (Tab.25+26). Zudem ergab sich für die Polymorphismen rs7088441

(p = 0,070; B = 0,212) sowie rs168199 (p = 0,097; B = 0,195) ein Trend zur Signifikanz (Tab.11). Die Probanden mit den homozygoten Genotypen für das häufigere Allel zeigten hierbei im Mittel die schlechtesten Leistungen.

Tab. 25: Assoziationen untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Allgemeines Verständnis"

Allgemeines Verständnis (Comprehension Test)					
SNP	**Effekt-Allel**	**Anzahl Probanden**	**Regressions-koeffizient**	**Standard-abweichung**	**p-Wert**
rs11595793	G	1231	0,129	0,118	0,275
rs12763193	T	1272	- 0,149	0,115	0,197
rs1336290	C	1283	0,010	0,118	0,929
rs1923565	C	1264	- 0,055	0,123	0,656
rs2207768	G	1273	0,162	0,127	0,202
rs2295933	A	1285	- 0,061	0,126	0,627
rs2820108	A	1190	0,113	0,118	0,336
rs2881886	G	1147	- 0,264	0,128	**0,039**
rs4474379	G	1281	- 0,079	0,127	0,535
rs6584471	G	1283	- 0,018	0,114	0,876
rs714255	T	1229	0,125	0,121	0,303
rs715687	G	1291	0,004	0,120	0,971
rs722982	C	1276	0,038	0,121	0,754

Effektallel = selteneres Allel in der Stichprobe; grau hinterlegt = signifikant

Tab. 26: Leistungsunterschiede im Untertest "Allgemeines Verständnis" nach Genotypausprägung

Allgemeines Verständnis (Comprehension Test)				
SNP		**Genotyp 1**	**Genotyp 2**	**Genotyp 3**
rs2881886	Genotyp	**GG**	**GA**	**AA**
	MW (+/- SE)	**21,04 (0,19)**	**21,31 (0,09/2)**	**21,57 (0,12/1)**

MW = adjustierte Mittelwerte; SE = Standardfehler

Der Untertest "Zahlen nachsprechen" ergab einen signifikanten Zusammenhang im Falle des Polymorphismus rs722982 (p = 0,040). Träger des für das häufigere Allel homozygoten Genotyps TT waren mit besseren Leistungen verbunden als Träger der

Genotypen CT und CC (Tab.27+28). Der Polymorphismus rs2207768 zeigte hier einen Trend (p = 0,054; B = 0,303) zu einem signifikanten Zusammenhang mit den besten Leistungen für die homozygoten Träger des selteneren Allels (Tab 27).

Tab. 27: Assoziation untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Zahlen nachsprechen"

Zahlen nachsprechen (Digit Span Test)					
SNP	**Effekt-Allel**	**Anzahl Probanden**	**Regressions-koeffizient**	**Standard-abweichung**	**p-Wert**
rs11595793	G	1231	- 0,198	0,146	0,174
rs12763193	T	1272	- 0,184	0,142	0,196
rs1336290	C	1283	- 0,196	0,145	0,177
rs1923565	C	1264	- 0,099	0,152	0,514
rs2207768	G	1273	0,303	0,157	0,054
rs2295933	A	1285	- 0,098	0,156	0,530
rs2820108	A	1190	0,188	0,145	0,194
rs2881886	G	1147	- 0,024	0,155	0,878
rs4474379	G	1281	- 0,052	0,156	0,737
rs6584471	G	1283	- 0,125	0,140	0,372
rs714255	T	1229	- 0,150	0,151	0,319
rs715687	G	1291	0,057	0,148	0,697
rs722982	C	1276	- 0,307	0,149	**0,040**

Effektallel = selteneres Allel in der Stichprobe; grau hinterlegt = signifikant

Tab. 28: Leistungsunterschiede im Untertest "Zahlen nachsprechen" nach Genotypausprägung

Zahlen nachsprechen (Digit Span Test)				
SNP		**Genotyp 1**	**Genotyp 2**	**Genotyp 3**
rs722982	Genotyp	**CC**	**CT**	**TT**
	MW (+/- SE)	**14,18 (0,23)**	**14,48 (0,11/2)**	**14,79 (0,14/1)**

MW = adjustierte Mittelwerte; SE = Standardfehler

Wie in den zuvor genannten Untertests des Verbalteils konnte auch im Test "Gemeinsamkeiten finden" für einen Polymorphismus ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Tab.29). In diesem Fall für den SNP rs2820108

(p = 0,046). Hierbei waren Träger des Genotyps AA, der homozygot für das seltenere Allel ist, Trägern der Genotypen AC und CC überlegen (Tab.30).

Tab. 29: Assoziationen untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Gemeinsamkeiten finden"

Gemeinsamkeiten finden (Similarities Test)					
SNP	**Effekt-Allel**	**Anzahl Probanden**	**Regressions-koeffizient**	**Standard-abweichung**	**p-Wert**
rs11595793	G	1231	- 0,030	0,150	0,843
rs12763193	T	1272	- 0,180	0,146	0,217
rs1336290	C	1283	- 0,047	0,148	0,750
rs1923565	C	1264	- 0,004	0,155	0,979
rs2207768	G	1273	0,108	0,161	0,501
rs2295933	A	1285	0,162	0,159	0,309
rs2820108	A	1190	0,298	0,149	**0,046**
rs2881886	G	1147	0,008	0,162	0,960
rs4474379	G	1281	0,183	0,160	0,253
rs6584471	G	1283	- 0,071	0,143	0,623
rs714255	T	1229	- 0,097	0,153	0,527
rs715687	G	1291	- 0,049	0,152	0,749
rs722982	C	1276	- 0,117	0,153	0,447

Effektallel = selteneres Allel in der Stichprobe; grau hinterlegt = signifikant

Tab. 30: Leistungsunterschiede im Untertest "Gemeinsamkeiten finden" nach Genotypausprägung

Gemeinsamkeiten finden (Similarities Test)				
SNP		**Genotyp 1**	**Genotyp 2**	**Genotyp 3**
rs2820108	Genotyp MW (+/- SE)	**AA**	**AC**	**CC**
		26,57 (0,20)	**26,27 (0,11/2)**	**25,97 (0,17/1)**

MW = adjustierte Mittelwerte; SE = Standardfehler

Der Untertest "Wortschatztest" zeigte einen signifikanten Zusammenhang zum Polymorphismus rs2207768, wobei sich der das seltenere Allel homozygot enthaltende Genotyp GG als vorteilhaft vor den Genotypen GA und AA erwies (Tab.31 und 32). Träger des Genotypen AA, welche homozygot für das häufigere

Allel ist erreichten hierbei die wenigsten Punkte (Tab.32). Für den Polymorphismus rs715687 ergab sich hier ein Trend zu besseren Leistungen der Träger des selteneren Allels (p = 0,056; B = 0,324) (Tab.31).

Tab. 31: Assoziationen untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Wortschatztest"

Wortschatztest (Vocabulary Test))					
SNP	**Effekt-Allel**	**Anzahl Probanden**	**Regressions-koeffizient**	**Standard-abweichung**	**p-Wert**
rs11595793	G	1231	0,158	0,167	0,345
rs12763193	T	1272	0,112	0,163	0,494
rs1336290	C	1283	0,189	0,166	0,254
rs1923565	C	1264	- 0,208	0,173	0,231
rs2207768	G	1273	0,418	0,179	**0,020**
rs2295933	A	1285	- 0,143	0,178	0,423
rs2820108	A	1190	0,223	0,165	0,176
rs2881886	G	1147	- 0,116	0,179	0,515
rs4474379	G	1281	- 0,125	0,179	0,483
rs6584471	G	1283	0,040	0,160	0,803
rs714255	T	1229	- 0,114	0,172	0,509
rs715687	G	1291	0,324	0,169	0,056
rs722982	C	1276	0,105	0,171	0,538

Effektallel = selteneres Allel in der Stichprobe; grau hinterlegt = signifikant

Tab. 32: Leistungsunterschiede im Untertest "Wortschatztest" nach Genotypausprägung

Wortschatztest (Vocabulary Test)				
SNP		**Genotyp 1**	**Genotyp**	**Genotyp 3**
rs2207768	Genotyp	**GG**	**GA**	**AA**
	MW (+/- SE)	**23,23 (0,28)**	**22,81 (0,14/2)**	**22,39 (0,15/1)**

MW = adjustierte Mittelwerte; SE = Standardfehler

Folgende Polymorphismen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang bezüglich des Gesamt-IQ, des Verbal- oder des Handlungs-IQ bzw. eines der entsprechenden Untertests des HaWIE-R (Tab. 33):

Tab. 33: Skalen des HaWIE-R ohne Zusammenhang zu den untersuchten Polymorphismen

Skala	Teilbereich
Verbal-IQ	Verbal-Teil
Allgemeines Wissen	Verbal-Teil
Rechnerisches Denken	Verbal-Teil
Zahlen-Symbol Test	Handlungs-Teil

5.3 Haplotypen-Analyse

Polymorphismen, die auf der DNA eng benachbart liegen, werden öfter gemeinsam weitervererbt als solche, die weit voneinander entfernt sind. SNPs, die in diesem Zusammenhang mit hoher Wahrscheinlichkeit oft gemeinsam auftreten, werden als sogenannter Haplotyp zusammengefasst und lassen sich in Form der Haplotyp-Blöcken bzw. LinkageDesequilibrium- (LD) Struktur darstellen. Für die, in dieser Studie untersuchten Polymorphismen des NRG3-Gens ergibt sich folgende LD-Blockstruktur (Abb.5.2.):

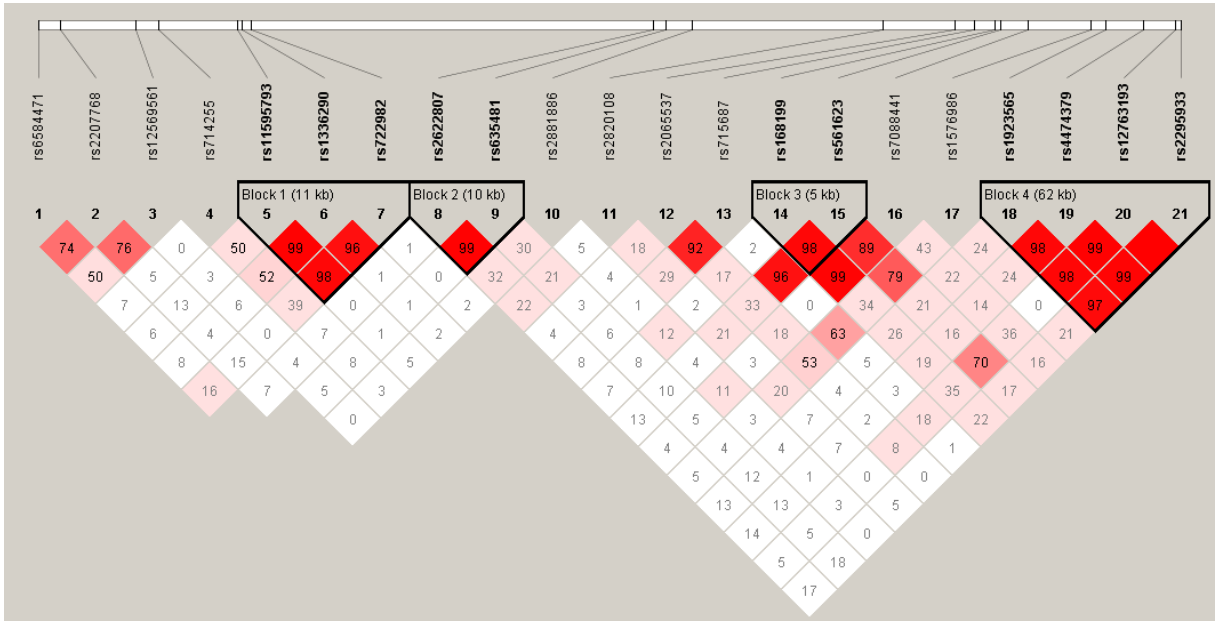

Abb. 5.2: LD-Blockstruktur untersuchter Polymorphismen des NRG3-Gens in der Gesamtstichprobe; Zahlenwerte geben den D´-Wert der zugehörigen SNP-Paare an; Hohe Werte stehen für eine starke Kopplung der entsprechenden SNPs; Rauten ohne Werte entsprechen einem D´- Wert von 1

Die SNPs eines Haplotypen-Blocks treten mit hoher Wahrscheinlichkeit gemeinsam auf und ihr gemeinsamer Effekt auf kognitive Fähigkeiten lässt sich entsprechend untersuchen. Im Folgenden sind die Ergebnisse zu signifikanten Zusammenhängen zwischen einzelnen Haplotypen und kognitiven Phänotypen aufgeführt.

In Bezug auf den Gesamt-IQ zeigt sich ein Zusammenhang für Träger des Haplotypen GACG der SNPs rs1923565, rs4474379, rs12763193 und rs2295933 zu signifikant höheren Werten (Score = 2,053; p = 0,041) (Tab.34). Dies wird durch die Ergebnisse der Einzel-SNP-Analyse bekräftigt. Alle übrigen Haplotypen zeigten keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Gesamt-IQ.

Tab. 34: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Gesamt-IQ"

Gesamt IQ					
LD-Block	SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	Sim. p-Wert
Block 4	rs1923565 rs4474379 rs12763193 rs2295933	**GACG**	0,169	2,053	**0,041**

Für den Handlungs-IQ war der Haplotyp GCC der SNPs rs11595793, rs1336290 und rs722982 mit vergleichsweise signifikant besseren Testergebnissen (Score = 2,324; p = 0,025) assoziiert, während der komplementäre Haplotyp CTT einen Trend zu niedrigeren Werten zeigte (Score = -1,633; p = 0,095) (Tab.35). Dies entspricht dem Ergebnis der jeweiligen SNPs in der Einzel-SNP-Analyse, in der homozygote Träger der Allele G (rs11595793), C (rs1336290) und C (rs722982) jeweils die meisten Punkte erreichten, während homozygote Genotypen der Allele C (rs11595793), T (rs1336290) und T (rs722982) jeweils die schwächste Leistung zeigten.

Für den Haplotyp TC der SNPs rs2622807 und rs635481 ergaben sich signifikant bessere Testergebnisse (Score = 1,918; p = 0,047), während der komplementäre Haplotyp CT eine signifikante Assoziation zu niedrigeren Testwerten zeigte (Score = -1,993; p = 0,049) (Tab.35). Dieses Ergebnis wird ebenfalls durch die Einzel-SNP-Analyse bestärkt. Für den Haplotyp CGCA der SNPs rs1923565 rs4474379, rs12763193 und rs2295933 ergab sich ein Trend zu schlechteren Leistungen(Tab.35), was ebenfalls der Einzel-SNP-Analyse entspricht.

Tab. 35: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Handlungs-IQ"

Handlungs-IQ					
LD-Block	SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	Sim. p-Wert
Block 1	rs11595793 rs1336290 rs722982	CTT **GCC**	0,583 0,311	-1,633 2,324	0,095 **0,025**
Block 2	rs2622807 rs635481	**CT** **TC**	0,690 0,295	-1,993 1,918	**0,04** **0,047**
Block 4	rs1923565 rs4474379 rs12763193 rs2295933	CGCA	0,283	-1,641	0,099

Im Mosaik-Test des Handlungs-Teils des HaWIE-R war der Haplotyp GCC (Score = 2,121; p = 0,038) der SNPs rs11595793, rs1336290 und rs722982 mit signifikant besseren Testergebnissen verbunden. Wie bereits für den Handlungs-IQ lässt sich auch hier für den Haplotyp CT der SNPs rs2622807 und rs635481 eine signifikante Assoziation zu niedrigeren Testleistungen erkennen (Score = -2,048; p = 0,033), während der komplementäre Haplotyp TC mit signifikant besseren Leistungen verbunden ist (Score = 2,058; p = 0,30). Träger des Haplotypen CGCA der SNPs rs1923565, rs4474379, rs12763193 und rs2295933 sind im Mosaik-Test mit signifikant niedrigeren Werten in Verbindung zu bringen (Score = -2,427; p = 0,018) als Träger aller übrigen Haplotypen dieser SNPs (Tab.36). In allen Fällen wird dieses Ergebnis durch die jeweiligen Werte der Einzel-SNP-Analyse bekräftigt.

Tab. 36: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Mosaik-Test"

Mosaik-Test (Block Design)					
LD-Block	SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	Sim. p-Wert
Block 1	rs11595793 rs1336290 rs722982	**GCC**	0,311	2,121	**0,038**
Block 2	rs2622807 rs635481	**CT** **TC**	0,690 0,295	-2,048 2,058	**0,033** **0,030**
Block 4	rs1923565 rs4474379 rs12763193 rs2295933	**CGCA**	0,283	-2,427	**0,018**

Träger des Haplotyps CTT der SNPs rs11595793, rs1336290 und rs722982 weisen im Untertest "Bilder ordnen" eine Verbindung zu signifikant niedrigeren Testwerten (Score = -3,050; p = 0,002) auf, während Träger des Haplotyps GCC mit signifikant höheren Werte assoziiert sind (Score = 3,062; p = 0,002). Für den Haplotyp CT der SNPs rs2622807 und rs635481 ergab sich zudem eine Assoziation zu signifikant niedrigeren Werten (Score = -2,068; p = 0,043), während der Haplotyp TC einen Trend zu höheren Werten aufwies (Score = 1,837; p = 0,059) (Tab.37). Dies entspricht den Ergebnissen der jeweiligen Einzel-SNP-Analyse.

Tab. 37: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Bilder ordnen"

Bilder ordnen (Picture Arrangement Test)					
LD-Block	SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	Sim. p-Wert
Block 1	rs11595793 rs1336290 rs722982	**CTT** **GCC**	0,583 0,311	-3,050 3,062	**0,002** **0,002**
Block 2	rs2622807 rs635481	**CT** TC	0,698 0,295	-2,068 1,837	**0,043** 0,059

Im Untertest "Bilder ergänzen" zeigten Träger des Haplotypen GACG der SNPs rs1923565, rs4474379, rs12763193 und rs2295933 höhere Werte (Score = 2,615; p = 0,007) als Träger aller übrigen Haplotypen dieser SNPs (Tab.38). Wie bereits im Gesamt-IQ schneiden in der Einzel-SNP-Analyse auch hier jeweils homozygote Träger des G-Allels (rs1923565), des A-Allels (rs4474379), des C-Allels (rs12763193 sowie des G-Allels (rs2295933) jeweils am besten ab.

Tab. 38: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Bilder ergänzen

Bilder ergänzen (PictureCompletion Test)					
LD-Block	SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	Sim. p-Wert
Block 4	rs1923565 rs4474379 rs12763193 rs2295933	**GACG**	0,169	2,615	**0,007**

Für den Phänotyp "Gemeinsamkeiten finden" zeigen einzig Träger des Haplotypen CACG der SNPs rs1923565, rs4474379, rs12763193 und rs2295933 einen Trend zu niedrigeren Werten (Score = -1,936; p = 0,053) (Tab.39). In der Einzel-SNP-Analyse entspricht lediglich der SNP rs1276193 nicht diesem Ergebnis, während die Werte

der übrigen Polymorphismen den Zusammenhang unterstreichen. Im Falle von rs12763193 zeigen Träger der Genotypen CC sowie CT bessere Leistungen als Träger des Genotypen TT.

Tab. 39: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Gemeinsamkeiten finden"

Gemeinsamkeiten finden (Similarities Test)					
LD-BLock	SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	Sim. p-Wert
Block 4	rs1923565 rs4474379 rs12763193 rs2295933	CACG	0,058	-1,936	0,053

Im Phänotyp "Allgemeines Verständnis" konnten zwei tendenzielle Zusammenhänge gezeigt werden: Block 4 (GACG) war mit besseren Leistungen (Score = 1,710, p = 0,090) und Block 3 (TG) mit schlechteren Leistungen (Score = -1,710, p = 0,090) assoziiert (Tab.40). Dies wird durch die Einzel-SNP-Ergebnisse jeweils bekräftigt.

Tab. 40: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Allgemeines Verständnis"

Allgemeines Verständnis (Verbal Comprehension)					
LD-Block	SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	Sim. p-Wert
Block 4	rs1923565 rs4474379 rs12763193 rs2295933	GACG	0,169	1,761	0,090
Block 3	rs168199 rs561623	TG	0,533	-1,710	0,090

Für den Phänotyp "Zahlen nachsprechen" ließ sich ein Trend zu höheren Testergebnissen für Block 4 (GACG) beschreiben (Score = 1,715, p = 0,081) (Tab.41), was ebenfalls den Einzel-SNP-Ergebnissen entspricht.

Tab. 41: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Zahlen nachsprechen"

Zahlen nachsprechen (Digit Span)					
LD-Block	SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	Sim. p-Wert
Block 4	rs1923565 rs4474379 rs12763193 rs2295933	GACG	0,169	1,715	0,081

Für vier Skalen des Verbal-Teils und zwei Skalen des Handlungsteils konnten weder signifikanteZusammenhängenoch Trends zu den untersuchten Haplotypen identifiziert werden (Tab. 42).

Tab. 42: Skalen des HaWIE-R ohne Zusammenhang zu den untersuchten Haplotypen

Skala	Teilbereich
Verbal-IQ	Verbal-Teil
Allgemeines Wissen	Verbal-Teil
Wortschatztest	Verbal-Teil
Rechnerisches Denken	Verbal-Teil
Figuren legen	Handlungs-Teil
Zahlen-Symbol Test	Handlungs-Teil

Block 3 sowie die darin enthaltenen Polymorphismen rs168199 und rs561623 blieben sowohl in der SNP-Analyse als auch in der Haplotypen-Analyse ohne signifikantes Ergebnis.

5.3.1 Besondere Haplotypen

In der Zusammenschau fallen einige Haplotypen auf, die signifikante Zusammenhänge zu mehreren Subskalen des HaWIE-R zeigen:

Träger des Haplotyps GCC der SNPs rs11595793, rs1336290 und rs722982 zeigen eine Assoziation zu signifikant höheren Werten im Handlungs-IQ sowie in zwei Untertests des Handlungs-Teils. (Tab.43).

Tab. 43: Assoziation des Haplotypen GCC des Block 1 mit handlungsbezogenen Phänotypen

Haplotyp GCC					
LD-BLock	SNP-ID	Frequenz	Phänotyp	Score	Sim. p-Wert
Block 1	rs11595793 rs1336290 rs722982	0,311	**Handlungs-IQ** **Mosaik-Test** **Bilder ordnen**	2,325 2,121 3,062	**0,025** **0,038** **0,002**

Der Haplotyp TC der SNPs rs2622807 und rs635481 ist signifikant mit besseren Leistungen im Handlungs-IQ (Score = 1,918; p = 0,047) sowie im "Mosaik-Test"

(Score = 2,058; p = 0,030) assoziiert und zeigt einen Trend zu signifikant besseren Werten im Untertests "Figuren legen" (Tab.44).

Tab. 44: Assoziation des Haplotypen TC des Block 2 mit handlungsbezogenen Phänotypen

Haplotyp TC					
LD-BLock	SNP-ID	Frequenz	Phänotyp	Score	Sim. p-Wert
Block 2	rs2622807 rs635481	0,295	**Handlungs-IQ** **Mosaik-Test** Figuren legen	1,918 2,058 1,837	**0,047** **0,030** 0,059

Der komplementäre Haplotyp CT hingegen zeigt in denselben Phänotypen ein genau entgegengesetztes Bild und ist im Handlungs-IQ, "Mosaik-Test" und im Untertest "Figuren legen" mit signifikant niedrigeren Leistungen assoziiert (Tab.45).

Tab. 45: Assoziation des Haplotypen CT mit handlungsbezogenen Phänotypen

Haplotyp CT					
LD-BLock	SNP-ID	Frequenz	Phänotyp	Score	Sim. p-Wert
Block 2	rs2622807 rs635481	0,690	**Handlungs-IQ** **Mosaik-Test** **Figuren legen**	-1,993 -2,048 -2,068	**0,049** **0,033** **0,043**

Der Haplotyp GACG der SNPs rs1923565, rs4474379, rs12763193 und rs2295933 zeigt einen signifikanten Zusammenhang zu höheren Testergebnissen im Gesamt-IQ (Score = 2,053; p = 0,041) sowie dem Untertest "Bilder ergänzen" (Score = 2,615; p = 0,007). Für die Untertests "Bilder ordnen", Allgemeines Verständnis" und "Zahlen nachsprechen" findet sich ein Trend zu ebenfalls höheren Testwerten (Tab.46).

Tab. 46: Assoziation des Haplotypen GACG mit dem Gesamt-IQ sowie weiteren Untertests

Haplotyp GACG					
LD-BLock	SNP-ID	Frequenz	Phänotyp	Score	Sim. p-Wert
Block 4	rs1923565 rs4474379 rs12763193 rs2295933	0,170	**Gesamt-IQ** **Bilder ergänzen** Bilder ordnen Allgemeines Verständnis Zahlen nachsprechen	2,053 2,615 1,872 1,761 1,715	**0,041** **0,007** 0,058 0,090 0,081

Träger des Haplotyps CGCA der SNPs rs1923565, rs4474379, rs12763193 und rs2295933 sind signifikant mit niedrigeren Leistungen im Mosaik-Test assoziiert (Score = -2,427; p = 0,018) und zeigen einen Trend zu signifikant niedrigeren Werten im Handlungs-IQ (Score = -1,641; p = 0,099) (Tab.47).

Tab. 47: Assoziation des Haplotypen CGCA mit dem Handlungs-IQ sowie dem Mosaik-Test

Haplotyp CGCA					
LD-BLock	SNP-ID	Frequenz	Phänotyp	Score	Sim. p-Wert
Block 4	rs1923565 rs4474379 rs12763193 rs2295933	0,283	Handlungs-IQ **Mosaik-Test**	-1,641 -2,427	0,099 **0,018**

6 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde in einem Kollektiv 1285 gesunder Probanden der Einfluss genetischer Polymorphismen des NRG3-Gens auf kognitive Phänotypen untersucht, die anhand des Intelligenztests HaWIE-R (Tewes, 1994) gemessen wurden. Neuregulin 3 spielt eine wichtige Rolle für Zelldifferenzierung, Migration und Konnektivität von Zellen des zentralen Nervensystems und ist von entscheidender Bedeutung für die neuronale Plastizität (Allen & Barres, 2005; Carteron et al., 2006). Zudem wird es mit zahlreichen entwicklungsneurologischen Erkrankungen sowie kognitiven Störungen, Autismus und Schizophrenie in Zusammenhang gebracht (Balciuniene et al., 2007; Kao et al., 2010).

Vor diesem Hintergrund hat NRG3 weitreichenden Einfluss auf eine Vielzahl verschiedenster neurologischer sowie kognitiver Prozesse und ist ein vielversprechendes Kandidatengen in der Intelligenzforschung. Für einige Polymorphismen des NRG3-Gens konnte diesbezüglich in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zu einzelnen kognitiven Phänotypen gezeigt werden.

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt konnte für 13 der 21 untersuchten Polymorphismen eine Assoziation zu Subskalen des HaWIE-R gezeigt werden.

Handlungsteil:

Ein signifikanter Zusammenhang zum handlungsbezogenen "Mosaik-Test" wurde für sechs Polymorphismen gefunden, von denen vier (rs12763193, rs1923565, rs4474379 und rs2295933) im Kopplungsungleichgewicht stehen und vermehrt gemeinsam vererbt werden (LD-Block 4 siehe Kapitel 5.3 Abb.5.2). Drei dieser vier SNPs (rs1923565, rs4474379 und rs2295933) waren hierbei sehr signifikant ($p < 0,01$) mit dem Phänotyp "Mosaik-Test" assoziiert und zeigten zusätzlich einen signifikanten Zusammenhang zum Handlungs-IQ. In beiden Phänotypen schnitten jeweils Träger folgender Genotypen am schlechtesten ab: Im Fall rs1923565 der Genotyp CC, für rs4474379 der Genotyp GG und für rs2295933 der Genotyp AA. Die

wenigsten Punkte erreichten somit jeweils homozygote Träger des selteneren Allels. Im Falle der übrigen beiden Polymorphismen (rs2820108 und rs715687) erzielten jeweils homozygote Träger des häufigeren Allels die meisten Punkte im "Mosaik-Test".

Weiterhin ergaben sich für jeweils drei Polymorphismen signifikante Assoziationen zu den Subtests "Bilder ergänzen" (rs2207768, rs6584471 und rs714255) sowie "Bilder ordnen" (rs11595793, rs1336290 und rs722982), wobei in jedem Fall homozygote Träger des selteneren Allels die besten Leistungen erbrachten. Im Subtest "Figuren legen" zeigte einzig der SNP rs715687 ein signifikantes Ergebnis, in welchem homozygote Träger des selteneren Allels (GG) besser abschnitten als Träger der übrigen Genotypen.

Verbalteil:

Im Verbalteil zeigte sich für den Polymorphismus rs2881886 ein signifikanter Zusammenhang zum Untertest "Allgemeines Verständnis" während der SNP rs722982 signifikant mit dem Subtest "Zahlen nachsprechen" assoziiert war. Homozygote Träger des häufigeren Allels (für rs2881886: AA; für rs722982: TT) zeigten hier jeweils die besseren Leistungen. Weiterhin war der Polymorphismus rs2820108 signifikant mit dem Subtest "Gemeinsamkeiten finden" sowie als einziger SNP mit dem Gesamt-IQ assoziiert. Hierbei erreichten jeweils homozygote Träger des selteneren Allels (AA) die meisten Punkte. Nach dem "Wortschatztest" (r = 0,73) weist der Untertest "Gemeinsamkeiten finden" eine der stärksten Korrelation (r = 0,68) zum Gesamt-IQ auf (Tewes, 1994). Für den SNP rs2207768 fand sich eine signifikante Verbindung zum "Wortschatztest", wobei auch hier homozygote Träger des selteneren Allels (G/G) am besten abschnitten.

Haplotypen

Für den Haplotyp GACG der vier eingangs erwähnten SNPs des LD-Blocks 4 (rs1923565, rs4474379, rs12763193 und rs2295933) fand sich ein signifikanter Zusammenhang zu höheren Testwerten im Gesamt-IQ sowie zum Untertest "Bilder ergänzen". Zusätzlich zeigte er in weiteren Subskalen einen Trend zu besseren Testwerten in sowohl handlungsbezogenen ("Bilder ordnen") als auch verbalen

("Allgemeines Verständnis", "Zahlen nachsprechen") Teilbereichen des HaWIE-R. Der Haplotyp CGCA derselben Polymorphismen zeigte hingegen Verbindungen zu ausschließlich handlungsbezogenen Phänotypen in Form einer Assoziation zu signifikant niedrigeren Werten im "Mosaik-Test" sowie einem Trend zu signifikant schlechteren Werten im Handlungs-IQ. Die Assoziationen beider Haplotypen werden durch die jeweiligen Ergebnisse in der Einzel-SNP Analyse bekräftigt.

Auch für den Haplotyp GCC der SNPs rs11595793, rs1336290 und rs722982 (LD-Block 1) ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zu besseren Leistungen im Handlungs-IQ sowie in zwei weiteren handlungsbezogenen Phänotypen ("Mosaik-Test", "Figuren legen").

Der Haplotyp CT der SNPs rs2622807 und rs635481 (LD-Block 2) zeigte Assoziationen zu signifikant niedrigeren Testwerten in den Bereichen "Handlungs-IQ", "Mosaik-Test" und "Bilder ordnen", und erscheint nachteilig in Bezug auf handlungsorientierte Phänotypen. Der alternative Haplotyp TC derselben SNPs zeigt hingegen in diesen Tests eine Assoziation zu signifikant besseren Leistungen, wobei sich im Subtest "Bilder ordnen" lediglich ein Trend abzeichnete. Die Ergebnisse lassen sich ebenfalls in der Einzel-SNP-Analyse jeweils nachvollziehen.

Zusammenfassend zeigt sich für den Polymorphismus rs2820108 ein signifikanter Zusammenhang zum Gesamt-IQ, zum "Mosaik-Test" sowie zum Untertest "Gemeinsamkeiten finden", welcher stark ($r = 0,68$) mit dem Gesamt-IQ korreliert (Tewes, 1994). Weiterhin ergab sich für den "Mosaik-Test" eine signifikante Assoziation zu sechs weiteren NRG3-Polymorphismen, von denen drei zusätzlich mit dem Handlungs-IQ assoziiert sind. Auch für die Haplotypen GCC der SNPS (rs11595793, rs1336290 und rs722982) sowie CT bzw. TC der SNPs (SNPs rs2622807 und rs635481) ergab sich unter anderem eine Verbindung zu "Handlungs-IQ" und "Mosaik-Test".

Der "Mosaik-Test" prüft den Bereich des wahrnehmungsgebunden logischen Denkens, welcher als Endophänotyp in der Erforschung von Autismus und insbesondere beim Asperger-Syndrom von Bedeutung ist. Die in dieser Studie beobachtete Verbindung des Mosaik-Tests zu drei Haplotypen sowie zu den Polymorphismen rs1923565, rs4474379 und rs2295933, rs12763193, rs2820108 und

rs715687 könnte diesbezüglich einen wichtigen Beitrag zu zukünftigen Untersuchungen auf diesem Gebiet leisten.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

Lage der SNPs

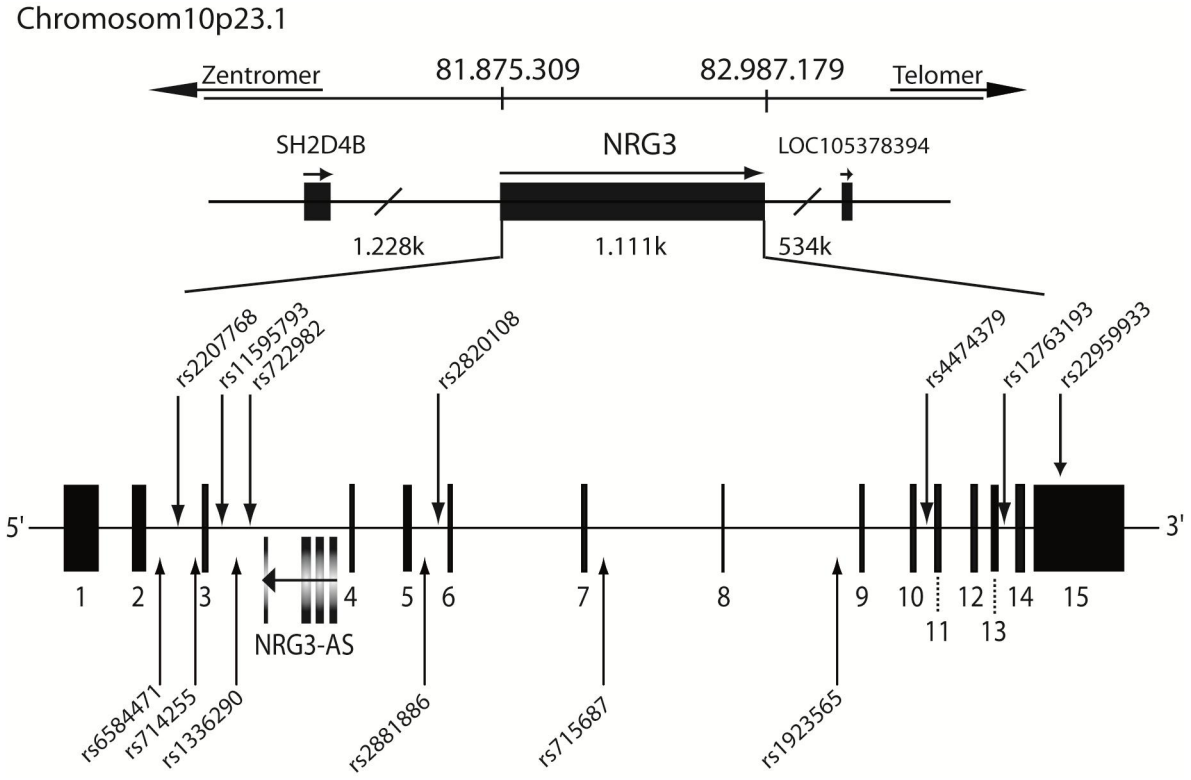

Abb. 6.1: Lage untersuchter Polymorphismen in Bezug auf die Exon-Intron-Struktur des NRG3-Gens; Schwarze Rechtecke stellen die Exons, die Verbindungslinien die Introns dar; Oben: NRG3 und benachbarte Gen-Regionen auf Chromosom10; Darstellung gemäß NCBI GRCh38.p2 Primary Assembly

Angesichts der Lage der 13 relevanten SNPs fällt auf, dass diese beinahe ausnahmslos in intronischen Regionen des Gens lokalisiert sind, d.h. für kein Genprodukt bzw. Protein kodieren. Aufgrund dessen findet sich auf neuronaler Ebene in diesen Fällen auch kein direkt erkennbares mikrobiologisches Korrelat, welches die beobachteten Assoziationen zu kognitiven Endophänotypen in einem funktionellen Zusammenhang begründen könnte. Eine denkbare Erklärung findet sich dennoch in der Annahme, dass die untersuchten SNPs eventuell im Kopplungsungleichgewicht mit anderen funktionellen Varianten weiterer, derzeit noch

unbekannter Polymorphismen stehen. Diese könnten ihrerseits wiederum einen direkten Einfluss auf die Ausprägung entsprechender Endophänotypen haben, sodass der beobachtete Zusammenhang in diesem Falle dem eines genetischen Markers entspräche. Des Weiteren ist es denkbar, dass ein SNP in einem nicht-kodierenden Bereich der DNA liegt und dennoch Einfluss auf die Gen-Transkription hat. So kann ein SNP z.B. in einer regulatorischen Sequenz der DNA liegen und die Bindung von Proteinen wie beispielsweise Transkriptionsfaktoren beeinflussen.

Einzig der SNP rs2295933 liegt in einem kodierenden Bereich im letzten Exon des NRG3-Gens. Der Polymorphismus entspricht einem "synonymen" bzw. stillen SNP, d.h. die hervorgerufene Veränderung der DNA-Sequenz führt zu keiner Veränderung der Aminosäuresequenz. Im Falle von rs2295933 ändert sich infolge des Nukleotid-Austausches das Codon von " AGC" zu " AGT", welche jedoch beide für die Aminosäure Serin kodieren.

Zusammenfassend liegen von 13 untersuchten Polymorphismen 12 in intronischen Bereichen, während rs2295933 im letzten Exon des NRG3-Gens lokalisiert ist und zu keiner Veränderung der Aminosäuresequenz führt.

Ungeachtet von der funktionellen Auswirkung eines SNPs wird die Effektgröße einzelner SNPs auf unter 0,05 % der genetischen Varianz geschätzt, sodass Stichprobengrößen von mehreren hunderttausend Probanden notwendig sind, um ausreichend Power zur Detektion entsprechender Zusammenhänge zu generieren (C. F. Chabris et al., 2012; Plomin & von Stumm, 2018). In einer der größten Metastudien der letzten Jahre konnten 246 SNPs mit genomweiter Signifikanz aufgespürt werden, auf deren Grundlage ein genetischer Score gebildet wurde, welcher 5% der genetischen Varianz der allgemeinen Intelligenz erklärt (Savage et al., 2017). Angesichts zunehmender Stichprobengrößen genomweiter Assoziationsstudien ist davon auszugehen, dass sich anhand polygenetischer Scores und Multi-Trait-Analysen in Zukunft voraussichtlich über 10 % der genetischen Varianz erklären lassen (Plomin & von Stumm, 2018).

NRG3 in der Intelligenzforschung

Das NRG3-Gen ist an zahlreiche entwicklungsneurologischen sowie neurokognitiven Prozessen beteiligt, gilt als Suszeptibilitätsgen für Schizophrenie und steht im Zusammenhang mit bipolaren Störungen, Autismus sowie Erkrankungen mit kognitiver Beeinträchtigung (Meier et al., 2013; Morar et al., 2011). Vor diesem Hintergrund scheint es sinnvoll, NRG3 als Kandidatengen auch in der Intelligenzforschung genauer zu beleuchten. Die individuelle Ausprägung von g wird durch das Zusammenwirken einer Fülle von kognitiven Prozessen bestimmt, welche vermutlich durch eine Vielzahl an Genen und genetischen Faktoren reguliert und beeinflusst werden (Davies et al., 2011; Kirkpatrick et al., 2014). Ziel der aktuellen Forschung ist es, Funktion und Wirkungsweise beteiligter Komponenten auf zellulärer, molekularer sowie biochemischer Ebene zu verstehen. Diesbezüglich konnte die Beteiligung von Varianten des NRG3-Gens an entwicklungsneurologischen Erkrankungen mit kognitivem Defizit festgestellt werden (Balciuniene et al., 2007). Als Ligand für den Erbb4-Rezeptor ist NRG3 an interzellulären Kontakten sowie am Schutz von Neurogliazellen (Carteron et al., 2006) beteiligt und hat wichtige Funktion für Ausbildung und Integrität neuronaler Strukturen (Tost et al., 2014).

In wieweit NRG3 jedoch in Zusammenhang mit einzelnen kognitiven Fähigkeiten steht und eventuell Einfluss auf die Ausprägung der allgemeinen Intelligenz nimmt, kann bislang nicht sicher gesagt werden. Der im vorliegenden Kollektiv gesunder Probanden gefundene Zusammenhang von NRG3-Varianten zu kognitiven Phänotypen weist über die bekannte Rolle von NRG3 bei neurokognitiven Erkrankungen hinaus auf eine zusätzliche Beteiligung an der Ausprägung von g und insbesondere von Phänotypen der fluiden Intelligenz hin.

Die Erklärung eines möglichen NRG3-Einflusses auf kognitive Bereiche bei Gesunden fällt bislang jedoch schwer. Eine mögliche Beeinflussung von Lernprozessen wäre in Form der Modulation der Informationsübertragung an Synapsen denkbar. Regelmäßige Aktivierung von Synapsen bei aktivem Lernen führt zu einer langandauernden Verstärkung der synaptischen Übertragung, bekannt als Langzeit-Potenzierung (LTP) (Shors & Matzel, 1997). Als Ligand bindet NRG3 ebenso wie NRG1 an ErbB4-Rezeptoren, die in Verbindung mit der Unterdrückung

der Langzeit-Potenzierung an Synapsen stehen und somit möglicherweise Einfluss auf Lernprozesse nehmen (Huang et al., 2000). Insbesondere für den NRG1-ErbB4-Signalweg ist eine entsprechende Wirkung im Falle der Schizophrenie beschrieben (Deng et al., 2013; Pitcher et al., 2008). Auch bezüglich einer genetischen Variation des ErbB4-Rezeptor-Gens konnten entscheidende Auswirkungen auf Intelligenz und kognitive Fähigkeiten gezeigt werden (Kasnauskiene et al., 2013).

Ein weiterer Faktor auf molekularer Ebene, welcher mit dem NRG1-ErbB4-Signalweg interagiert und sich ebenfalls auf die neuronale Plastizität auswirkt, ist der NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor. Eine vergleichbare Studie untersuchte diesbezüglich mit ähnlichen Methoden einen möglichen Einfluss von Genvarianten des Rezeptors auf kognitive Fähigkeiten (Hill et al., 2014). Der NMDA-Rezeptor kommt insbesondere in der postsynaptischen Membran von Neuronen vor und gehört zu den ionotropen Glutamatrezeptoren. Er hat maßgeblichen Einfluss auf die Stärke der Übertragung an neuronalen Synapsen und spielt eine wichtige Rolle für Lernen und Gedächtnis (Pocklington et al., 2006). Wie im Fall von NRG3 werden auch Varianten des NMDA-Rezeptor-Gens mit Schizophrenie und Erkrankungen mit kognitiven Störungen in Verbindung gebracht (Kirov et al., 2012; Zanni et al., 2010). In fünf Kohorten von insgesamt 3511 Individuen wurden hierzu anhand unterschiedlicher kognitiver Tests Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie fluide, kristalline und allgemeine Intelligenz als kognitive Phänotypen näher untersucht. Obschon keiner der untersuchten Polymorphismen genomweite Signifikanz erreichte, zeigte sich doch eine Assoziation von Proteinen des NMDA-Rezeptors bzw. des NMDA / MAGUK (Membrangebundene-Guanylat-Kinase) - Komplexes zur allgemeinen und insbesondere auch zur fluiden Intelligenz (Hill et al., 2014). Während die kristalline Intelligenz erworbenes Faktenwissen umschreibt, umfasst die fluide Intelligenz die Fähigkeit neue Informationen zu verarbeiten, die oft abstraktes, problemlösendes und schlussfolgerndes Denken oder visuelle Wahrnehmung erfordern (Cattell, 1963). Zur Bestimmung der fluiden Intelligenz in den einzelnen Kohorten setzen Hill et al. unterschiedliche Intelligenztests ein. Dies sei vor dem Hintergrund vertretbar, dass verschiedene kognitive Tests in der Messung eines Phänotyps sehr stark miteinander korrelieren (Johnson et al., 2004). Unter anderem kamen folgende handlungsbezogenen Untertests aus Wechslers Intelligenzskalen WAIS-III und HaWIE-R (Tewes, 1994) zum Einsatz: Zahlen-Symbol-

Test, Symbol Suche, Mosaik-Test, Matrizen Test, Zahlen nachsprechen und Buchstaben-Zahlen Folge. Detaillierte Ergebnisse zu den einzelnen Testbereichen sind der Veröffentlichung nicht zu entnehmen, die Autoren sprechen jedoch von einer Assoziation zur allgemeinen sowie zur fluiden Intelligenz (Hill et al., 2014).

Obschon zu Grunde liegende zelluläre und molekulare Prozesse noch weitgehend unklar sind, scheint NRG3 insgesamt neben einer Vielzahl weiterer Faktoren an der individuellen Ausprägung kognitiver Fähigkeiten beteiligt zu sein. Über die bekannte Bedeutung für entwicklungsneurologische Erkrankungen hinaus weisen die Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie die aktuelle Studienlage auch auf eine Verbindung zur allgemeinen Intelligenz bei gesunden Probanden hin. Die Entfaltung der NRG3 Wirkung über ErbB4-Rezeptoren scheint wahrscheinlich, wobei ein komplexes Zusammenwirken mit einer Fülle weiterer Faktoren vermutet wird.

Vergleichbare Studien zu Endophänotypen

Die Idee NRG3-Varianten in Bezug auf kognitive Endophänotypen weiter zu untersuchen wurde bereits 2011 von Morar und Kollegen als vielversprechender Ansatz für die Schizophrenie-Forschung eingestuft (Morar et al., 2011). Anhand der Leistung im Continuous Performance Test (CPT) (Conners, 1992) konnten sie in einem Kollektiv von Schizophreniepatienten zusätzlich zur breiten Variation schizophrener Symptomatik auch Unterschiede bezüglich der kognitiven Fähigkeiten der Probanden feststellen. Der Zusammenhang zu zwei NRG3-Polymorphismen (rs6584400 und rs1088386) konnte diesbezüglich lediglich zu jenen Probanden hergestellt werden, die über relativ gute kognitive Fähigkeiten verfügten, während die Gruppe mit stark ausgeprägten kognitiven Defiziten keine Assoziation aufwies. Mit Hilfe der Unterteilung schizophrener Patienten anhand kognitiver Fähigkeiten war es auch Hallmayer und Kollegen bereits zuvor gelungen, einen Subtyp der Schizophrenie zu identifizieren, der sich durch starke kognitive Defizite auszeichnet und mit der genetischen Region von Chromosom 6p24 assoziiert zu sein scheint (Hallmayer et al., 2005). Seit vielen Jahren werden Polymorphismen bzw. Genvarianten von NRG3 sehr stark mit psychiatrischen sowie neurokognitiven Erkrankungen und insbesondere mit Schizophrenie in Verbindung gebracht (Chen et al., 2009; Kao et al., 2010). Die Beobachtung von Unterschieden hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten bei schizophrenen Subtypen sowie die Assoziation von NRG3

zu einem bestimmten Subtyp könnten darüberhinaus Hinweise auf eine zusätzliche Beteiligung von NRG3 an der Ausprägung kognitiver Fähigkeiten geben.

Eine Reihe weiterer Gene scheinen sowohl mit Schizophrenie als auch mit Kognition in Verbindung zu stehen. So konnte für mehrere Gene, einerseits ein Einfluss auf kognitive Bereiche wie z.B. das Arbeitsgedächtnis (Toulopoulou et al., 2007) bzw. die allgemeine Intelligenz (Lencz et al., 2014) und gleichsam eine Erhöhung des Risikos für Schizophrenie gezeigt werden. Einen gemeinsamen Zusammenhang zwischen Schizophrenie und der Intelligenz konnten Hubbard und Kollegen auch bei Kindern feststellen. Insbesondere für den Handlungs-IQ, welcher Phänotypen der fluiden Intelligenz umfasst, konnte hierbei ein gemeinsamer genetischer Hintergrund mit der Schizophrenie in Form genetischer Single-Nukleotid-Polymorphismen festgestellt werden. (Hubbard et al., 2015). Zeuthlin et al. beobachteten bei an Schizophrenie leidenden Patienten eine verminderte Expression von Genen, die mit dem Gedächtnis in Verbindung stehen und vermuten, dass Veränderungen in Prozessen und Signalwegen, die mit dem Gedächtnis assoziiert sind, zu einer Erhöhung des Schizophrenie-Risikos führen könnten (Zheutlin et al., 2016). Auch für die Phänotypen wahrnehmungsgebundenes logisches Denken und das Arbeitsgedächtnis fanden sich bedeutende Verbindungen zu einem gemeinsamen genetischen Hintergrund mit der Schizophrenie (Toulopoulou et al., 2007).

Diese Beobachtungen machen deutlich, dass mehrere Gene neben einer Assoziation zur Schizophrenie zusätzlich mit der Ausprägung kognitiver Phänotypen in Verbindung stehen. Die Untersuchung von NRG3-Varianten im Kollektiv gesunder Probanden dieser Studie deutet darauf hin, dass NRG3 unabhängig von neurokognitiven Erkrankungen auch bei gesunden Individuen kognitive Phänotypen beeinflusst.

Insbesondere in der Psychiatrie ist der Einsatz kognitiver Endophänotypen ein wichtiges Konzept auf der Suche nach Kandidatengenen oder Genregionen (Braff et al., 2007). Angesichts des komplexen genetischen Hintergrundes sowie der heterogenen Symptomatik vieler psychiatrischer Erkrankungen stellen sie einen Ansatz dar, komplexe Syndrome in einfachere Zusammenhänge mit direkterem genetischem Bezug zu unterteilen und sind somit vielversprechend bei der Suche

nach zu Grunde liegenden genetischen Faktoren (Gottesman & Gould, 2003; Gur et al., 2007).

Wechslers Skalen als Endophänotyp in der Intelligenzforschung

Gemäß entsprechender Intelligenzmodelle lassen sich die Untertests der Wechsler-Skalen jeweils bestimmten kognitiven Fähigkeiten zuordnen und nach unterschiedlichen kognitiven Faktoren gruppieren (Flanagan et al., 2000). Die Einteilung in verbal und handlungsbezogene Subtests des HaWIE-R entspricht weitgehend Catells Theorie der fluiden und kristallinen Intelligenz und unterscheidet die drei Subskalen Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken und Arbeitsgedächtnis (Parker, 1983; Tang et al., 1996). Spätere Fassungen der Wechsler-Tests erweitern diese Einteilung in Anlehnung an die Catell-Horn-Caroll-Theorie (CHC-Theorie) (Flanagan & Dixon, 2014; Schneider & McGrew, 2012) um den Bereich kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit zu insgesamt vier Subskalen (van Aken et al., 2015; Ward et al., 2012) (Abb.6.2).

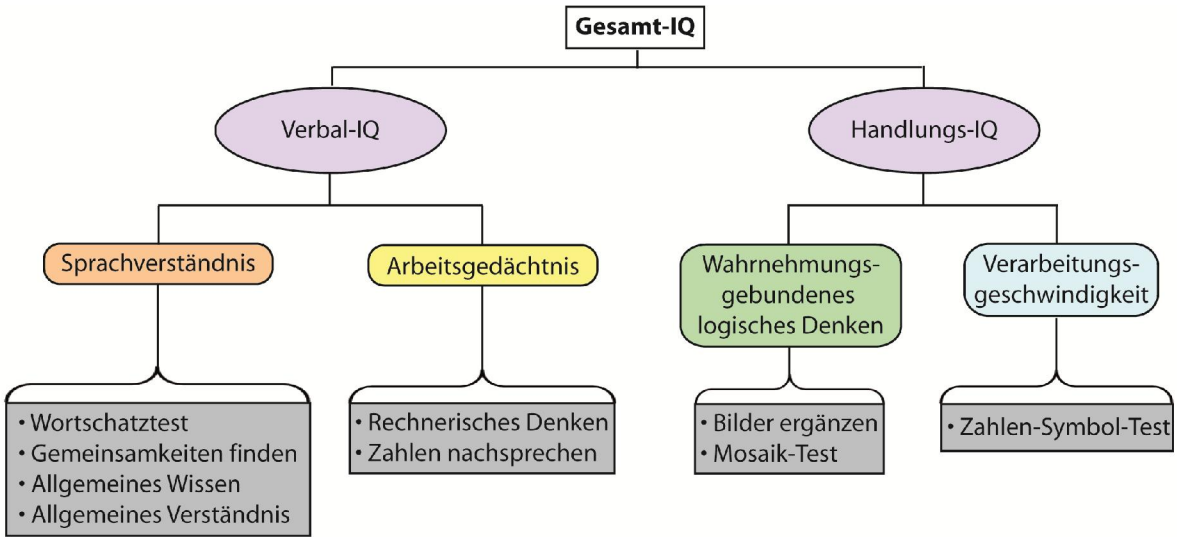

Abb. 6.2: Zuordnung der Untertests des HaWIE zu entsprechenden kognitiven Phänotypen: Einige von Wechslers Subskalen werden im Rahmen der Forschung als Endophänotypen für psychiatrische Erkrankungen näher untersucht; modifiziert nach (van Aken et al., 2015)

In aktuellen Studien werden unter anderem einige von Wechslers Subskalen als potentiell geeignete Endophänotypen im Zusammenhang mit der allgemeinen Intelligenz weiter untersucht. Insbesondere für die kognitive Verarbeitungs-geschwindigkeit sowie das Arbeitsgedächtnis scheint es hierbei Verbindungen zur

kognitiven Leistungsfähigkeit zu geben (Baker et al., 1991; Dang et al., 2014; Little et al., 2014; Luciano et al., 2001). Sie werden zudem als neurokognitive Endophänotypen in der Erforschung bipolarer Störungen diskutiert (Antila et al., 2011; Balanza-Martinez et al., 2008).

Visuell-räumliches Denken in der Autimusforschung

Die bedeutendsten Assoziationen zu kognitiven Phänotypen fanden sich in der vorliegenden Studie für den Mosaik-Test. Zusammen mit dem Test "Bilder ergänzen" sowie dem "Matrizzen-Test" (WAIS-IV) wird er zum Bereich wahrnehmungsgebundenes, logisches Denken gezählt. Hierzu gehören Fähigkeiten der fluiden Intelligenz wie abstraktes Denken, logisches Schlussfolgern oder die Wahrnehmung und Integration räumlich-visueller Reize. Herausragende Leistungen bezüglich der Integration räumlich-visueller Reize finden sich typischerweise bei Formen von Autismus (Happe, 1994). Anhand Wechslers Intelligenzskalen kann die kognitive Leistung differenziert gemessen und ein individuelles, kognitives Profil erstellt werden. Üblicherweise zeigen autistische Individuen hierbei eine außergewöhnliche Stärke im "Mosaik-Test" ("Block-Design-Peak") während sie im Subtest "Allgemeines Verständnis" eher schlecht abschneiden (Goldstein et al., 2008; Nader et al., 2015). Dies erklärt sich dadurch, dass autistische Menschen die Arbeitsvorlage des Mosaik-Tests visuell segmentieren, d.h. in Elemente unterteilen und ihre Wahrnehmung eher auf spezielle Details richten als auf den Gesamtkontext, was das Wiederauffinden der einzelnen Teile enorm beschleunigt (Shah & Frith, 1993). Verständnis-Tests hingegen erfordern eine ganzheitliche und kontextgebundene Wahrnehmung. Charakteristisch für autistische Entwicklungsstörungen ist die Schwierigkeit, verschiedene Reize und Informationen miteinander in Zusammenhang zu bringen und als Gesamtheit zu erfassen. Demgegenüber steht die Gabe zu Genauigkeit, Konzentrationsfähigkeit und dem Erkennen von Details. Die Fähigkeit zur Integration verschiedener Informationen in einen Gesamtkontext wird als zentrale Kohärenz bezeichnet und ist insbesondere für soziale Interaktionen, Kommunikation und emphatisches Verhalten von Bedeutung. Dies sind charakteristische Schwächen bei Autismus (Bishop et al., 2016). Der Theorie der schwachen zentralen Kohärenz zu Folge werden kognitive Prozesse bei Autisten eher lokal verarbeitet und es besteht ein Defizit bezüglich der Verbindung zu

anderen kognitiven Zentren (Frith, 1989; Happe & Frith, 2006). Als Ursache wird eine unzureichende Vernetzung neuronaler Strukturen diskutiert, was sich unter anderem auf Beobachtungen von Unterschieden in der Aktivität einzelner Hirnareale sowie einer verminderten Synchronisation der Aktivitätsmuster stützt (Van Hagen & Kaufman, 1975). Die genauen Zusammenhänge der Neuropathologie sowie der genetische Hintergrund des autistischen Formenkreises zeigen sich jedoch sehr komplex und bedürfen weiterer Untersuchung (Chen et al., 2015). Das insgesamt sehr breite Spektrum individueller Ausprägungsformen von Autismus erschweren die Diagnosestellung und führen oft zu verspätetem Therapiebeginn. Starke Variationen in einzelnen kognitiven Bereichen wie z.B. Sprachentwicklung oder kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit limitieren den Einsatz von Intelligenztests wie Wechslers Intelligenzskalen als diagnostisches Medium oder gar als Screening-Test (de Jonge et al., 2009; Siegel et al., 1996). Dennoch gilt die Überlegenheit im Mosaik-Test ("Block-Design-Superiority") als bedeutender Marker und vielversprechender Endophänotyp in der Autismusforschung. Der MosaikTest gehört daher in diesem Bereich zu den am häufigsten eingesetzten Tests (Mottron et al., 2006).

Die in dieser Studie gefundenen Zusammenhänge von 6 Polymorphismen zum Mosaik-Test leisten einen weiteren Beitrag in der Untersuchung des visuell-räumlichen bzw. wahrnehmungsgebundenen logischen Denkens als Endophänotyp in der Kognitions- und Intelligenzforschung. Für die Polymorphismen rs12763193, rs2820108 sowie rs715687 konnte diesbezüglich ein signifikanter Zusammenhang zu eben diesem kognitiven Phänotyp gezeigt werden, wobei homozygote Träger des jeweils häufigeren Allels die besten Leistungen erbrachten. Weiterhin ergab sich auch für die Polymorphismen rs1923565, rs4474379 sowie für rs2295933 eine signifikante Assoziation, in der jeweils homozygote Träger des selteneren Allels die wenigsten Punkte erreichten.

Vor dem Hintergrund der komplexen genetischen Architektur kognitiver Prozesse liefern solche Assoziationen möglicherweise wichtige Hinweise auf etwaige Kandidatengene und bieten einen Ansatzpunkt für zukünftige Untersuchungen auf dem Weg zum besseren Verständnis zu Grunde liegender Vorgänge. NRG3 hat weitreichende Bedeutung für Ausbildung und Funktion neuronaler Strukturen und die

genetische Region 10q22-q23 ist in eine Vielzahl von Erkrankungen mit kognitiven Störungen involviert (Balciuniene et al., 2007). Die Assoziationen zu unterschiedlichen kognitiven Phänotypen bei gesunden Probanden weist darüberhinaus auf eine zusätzliche Beteiligung von NRG3 an der individuellen Ausprägung von Teilbereichen der allgemeinen Intelligenz g hin. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang möglicherweise eine über ErbB4-Rezeptoren vermittelte Modulation der synaptischen Plastizität (Huang et al., 2000). Mit Hinblick auf die Bedeutung des Mosaik-Testes als Endophänotyp in der Untersuchung autistischer Erkrankungen könnten die Ergebnisse dieser Studie insbesondere für die Autismus-Forschung von besonderer Relevanz sein.

6.3 Diskussion der Methoden

Auswahlverfahren und Ethnizität der Studienteilnehmer

Die Genotypen- und Allel-Frequenzen untersuchter Polymorphismen unterliegen spezifischen Einflussfaktoren und können in unterschiedlichen Ethnien, Bevölkerungsgruppen oder geographischen Regionen variieren. Durch Stratifikationseffekte kann es in Subgruppen zu Falsch-Positiven Assoziationen kommen wenn sowohl die Allel-Frequenzen als auch die Ausprägung eines untersuchten Phänotyp systematisch abweichen (Ehlert & von Känel, 1999). Um regionale Unterschiede in der Genotypenfrequenz zu vermeiden, ist es entscheidend, dass alle Studienteilnehmer bezüglich der genetischen Abstammung und regionalen Herkunft miteinander übereinstimmen. Die sorgfältige Rekrutierung der Teilnehmer nach einheitlichen Kriterien ist daher besonders wichtig, um eine homogene Zusammensetzung der Stichprobe zu erlangen.
Darüberhinaus hat eine Vielzahl von Erkrankungen wie z.B. Depression, Parkinson oder Demenz unter anderem Einfluss auf die Ausprägung kognitiver Phänotypen und kann das Ergebnis einer Studie erheblich verzerren. Ein standardisiertes und zuverlässiges Diagnoseverfahren zum Ausschluss entsprechender Grunderkrankungen ist unabdingbare Voraussetzung um Störfaktoren zu erkennen und auszuschließen.

Alle Teilnehmer dieser Studie waren ebenso wie ihre Eltern und Großeltern deutscher Abstammung und ihre Auswahl erfolgte per Zufall innerhalb des Einwohnermelderegisters des Großraums München. In einem mehrstufigen Auswahlverfahren wurden alle somatischen, psychiatrischen und psychischen Erkrankungen, die einen Einfluss auf kognitive Phänotypen haben könnten, durch validierte klinische Tests (SKID I+II; MMS; FHAM; LEBI) systematisch ausgeschlossen. Ein umfangreicher Fragebogen erfasste hierbei auch hereditäre Erkrankungen bei Familienangehörigen und Verwandten.
Die Auswahl der Studienteilnehmer aus dem Münchner Raum entspricht einer repräsentativen Stichprobe einer lokal begrenzten Region, wodurch der Vermeidung möglicher Stratifikationseffekte Rechnung getragen wurde.

Genotypenfrequenz-Vergleich mit HapMap-Project

Um Stratifikationseffekte bzw. Genotypisierungsfehler zu erkennen und zu vermeiden ist der Vergleich der gemessenen Genotypenfrequenzen mit den Werten anderer Studienpopulationen auf internationaler Ebene sehr hilfreich. Stellvertretend für die übrigen Polymorphismen werden hierzu im Folgenden die Werte für den exonischen SNP rs2295933 mit den Angaben des HapMap-Projekts verglichen und aufgeführt. Die Werte der europäischen HapMap-Stichprobe entsprechen hierbei am ehesten den gemessenen Genotypenfrequenzen des Münchner Kollektivs (Tab.48).

Tab. 48: Genotypen- und Allelverteilung: Vergleich mit Populationen des HapMap-Projektes

	Frequenzen				
rs2295933	Genotypen			Allele	
	AA	AG	GG	A	G
Großraum München (Deutsch)	0,082	0,416	0,502	0,29	0,71
HapMap-CEU (European)	0,177	0,425	0,398	0,39	0,61
HapMap-CHB (Asian-Chinese)	0,634	0,317	0,049	0,79	0,21
HapMap-JPT (Asian-Japanese)	0,477	0,442	0,081	0,70	0,30
HapMapYRI (SubSaharanAfrican)	0,177	0,558	0,265	0,46	0,54

CEU: Einwohner aus Utah (USA) mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa; **CHB**: Chinesen der Han-Bevölkerung in Beijing; **JPT**: Japaner aus Tokyo; **YRI**: Yoruba aus Ibadan in Nigeria; grau hinterlegt = die gemessenen Werte entsprechen am ehesten der europäischischen HapMap-Stichprobe

Intelligenzmessung

In der vorliegenden Studie wurde die allgemeine Intelligenz g der Probanden mittels des HaWIE-R (Tewes, 1994) gemessen. Der HaWIE-R ist ein klinisch sehr relevanter und international weit verbreiteter Test. Er gilt als valides Instrument für die Erfassung der allgemeinen Intelligenz im Sinne des Generalfaktors g und ist für verschiedene Altersgruppen normiert. Verglichen mit anderen Intelligenztests ermöglicht der HaWIE-R über die Bestimmung des Intelligenzquotienten hinaus eine differenzierte Analyse einzelner kognitiver Fähigkeiten anhand mehrerer Untertests. Dies bietet vielfältige Möglichkeiten, die Testergebnisse in verschiedenen Kontexten zu interpretieren und ist insbesondere für klinische Fragestellungen von besonderem Wert (Tewes, 1994).

Anders als ein Multiple-Choice Test beinhaltet der HaWIE-R auch offene Fragen und wird jeweils im Einzelgespräch zwischen Proband und Testleiter durchgeführt. Das Konzept des Interviews erlaubt es unter anderem, zusätzliche Erkenntnisse zu individuellen Lösungsstrategien der Probanden zu gewinnen, bleibt jedoch hinter der Objektivität eines Multiple-Choice Tests zurück (Tewes, 1994).

Als Individualtest mit wechselnden Testleitern steht der HaWIE-R daher oft in der Kritik einer eingeschränkten Durchführungs- und Auswertungsobjektivität. Insbesondere bei den Untertests "Allgemeines Verständnis", "Gemeinsamkeiten finden" und "Wortschatztest" werden die Fragen offen gestellt und die Punktevergabe erfolgt in Abhängigkeit der Qualität der Antwort. In einem gewissen Rahmen liegt das Ergebnis somit im Ermessen des Testleiters und kann hierdurch direkt subjektiv beeinflusst sein (Tewes, 1994).
Um eine möglichst standardisierte Durchführung und Auswertung des Tests zu gewährleisten, wurde sich stets sehr genau an die vorgegebenen Bewertungskriterien und Anweisungen des Testmanuals gehalten. Die Durchführung erfolgte nur durch hierauf speziell geschulte und von der Studienleitung zuvor geprüfte und validierte Testleiter. Es wurde weiterhin darauf geachtet, der Testperson positiv und emphatisch zu begegnen, um auch den Einfluss psychischer Stressfaktoren wie z.B. Prüfungsangst auf die kognitive Leistung weitestgehend zu reduzieren.

Trotz stetiger Bemühungen, die Testmodalitäten optimal und standardisiert zu gestalten, lässt sich eine Beeinträchtigung der Testobjektivität in diesem Fall nicht völlig ausschließen. Insgesamt werden Durchführungs- sowie Auswertungs-objektivität für den HaWIE-R als ausreichend bezeichnet (Tewes, 1994).

Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass verschiedene Tests zur Messung der Intelligenz bis zu 100% miteinander korrelieren und die Art der Untertests keinen bedeutsamen Einfluss auf die korrekte Erfassung des Gesamt-IQ zu haben scheint (Johnson et al., 2004). Wohlwissend um die häufig geäußerte Kritik in Bezug auf die Testobjektivität dürfte sich die Verwendung des HaWIE-R verglichen mit anderen Intelligenztests in diesem Sinne nicht wesentlich auf die Messung des Gesamt-IQ der Teilnehmer auswirken. Die Möglichkeit zur differenzierten Analyse und Bewertung unterschiedlicher kognitiver Phänotypen bedeutet hingegen einen entscheidenden Vorteil für klinische Fragestellungen und Forschungsansätze auf der Basis von Endophänotypen.

Stichprobengröße und Studienpower

Als komplexes Merkmal zeigt sich die allgemeine Intelligenz durch viele genetische Faktoren mit jeweils sehr kleinem Effekt beeinflusst (Davies et al., 2011). Eine aktuelle genomweite Assoziationsstudie zeigt, dass der Gesamteffekt vieler SNPs im Kindesalter zusammengenommen ca. 22-46% der genetischen Varianz von g erklären kann (Benyamin et al., 2014). Einzelne Polymorphismen bzw. Sets von einigen wenigen SNPs können hiervon jedoch lediglich weit weniger als 1% auf sich vereinen (Craig & Plomin, 2006). Um derart kleine Effektgrößen zu detektieren sind große Stichprobengrößen notwendig. Genomweite Assoziationsstudien sind in der Lage Effektgrößen von ca. 1% aufzuspüren (Sham et al., 2000) und Beispiele zeigen, dass mit Stichproben von mehreren Tausend Probanden noch kleinere Einflussfaktoren detektiert werden können (Butcher et al., 2008). Insbesondere bei komplexen, polygenen Merkmalen wie der Intelligenz oder multifaktoriellen Erkrankungen wie der Schizophrenie sind zu Grunde liegende Faktoren oft nur schwach mit dem Phänotyp assoziiert und können vermutlich oft infolge zu geringer Studienpower nicht erkannt werden (Bergen & Petryshen, 2012). Neben einer

geringen Power bergen zu kleine Stichprobengrößen zudem die Gefahr falsch-positiver Ergebnisse, welche sich im Anschluss oft nicht replizieren lassen (Christopher F. Chabris et al., 2012).

Chabris und Kollegen haben hierzu drei große Studien unterschiedlicher Stichprobengröße auf die Power zur Detektion von Effektgrößen kleiner 1% hin analysiert. Zu Grunde liegende Daten kamen aus der Wisconsin Longitudinal Studie (WLS), der Framing-Heart-Studie (FHS) sowie aus der Swedish Twin Registry (STR). Die Power wurde für jede Studie jeweils anhand der Gesamtstichprobe (Abb.6.3:↑) sowie an einem kleineren Kollektiv ausgewählter, nicht verwandter Probanden untersucht (Abb.6.3:↓) und beziehen sich auf ein Signifikanz-Niveau von α = 0,05. Der Einfluss einzelner Polymorphismen auf die Varianz eines untersuchten Phänotyps ist oft verschwindend gering und liegt oftmals weit unter 1% (Benyamin et al., 2014). Vor diesem Hintergrund soll folgende Graphik den von Chabris et al. untersuchten Zusammenhang zwischen Stichprobengröße und Studienpower grob skizzieren (Abb.6.3):

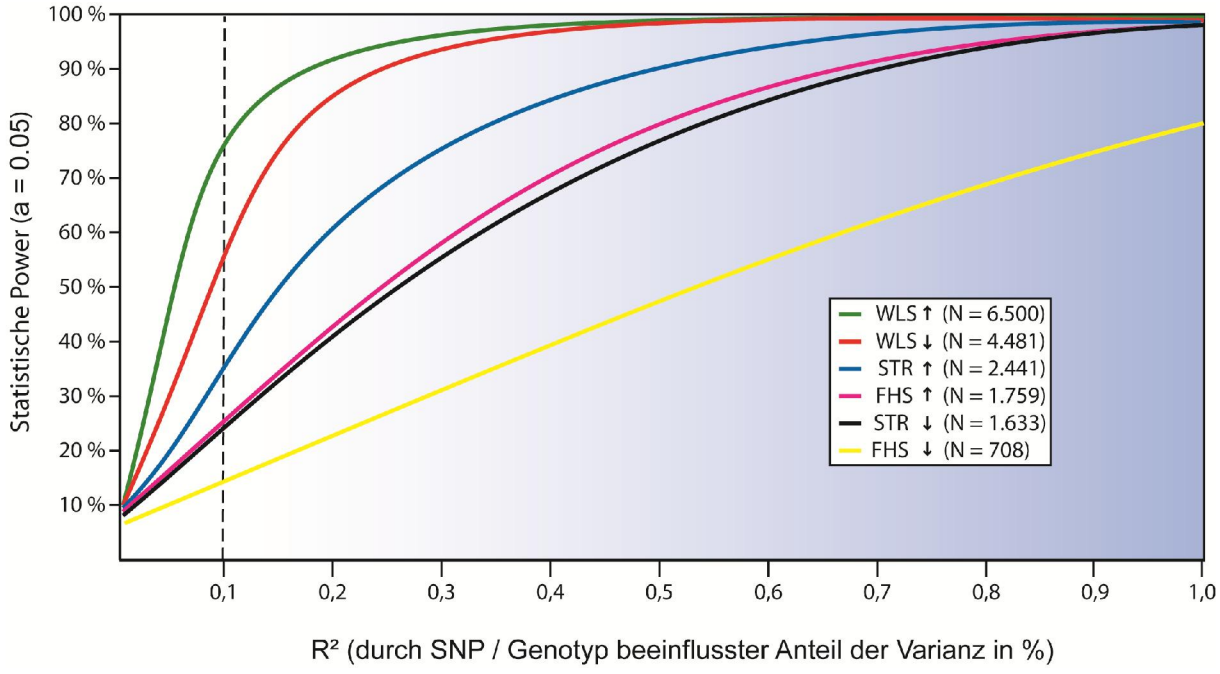

Abb. 6.3: Studienpower zur Detektion von Effektgrößen kleiner 1% in Abhängigkeit der Stichprobengröße; Daten aus der Wisconsin Longitudinal Studie (WLS), der Framing-Heart Studie (FHS) sowie der Swedish Twin Registry (STR); Analysiert wurde jeweils anhand der Gesamtstichprobe (↑) sowie eines kleineren Kollektivs nicht-verwandter Teilnehmer (↓); Abb. skizziert nach (C. F. Chabris et al., 2012)

Anhand der Graphik lässt sich grob schätzen, dass die vorliegende Studie mit über 1200 Probanden die notwendige Teststärke aufweist, um genetische Effekte von weniger als 1% der genetischen Varianz aufzuspüren. Die Ergebnisse sind somit als reliabel anzusehen, müssen jedoch noch in zukünftigen Studien mit größeren Stichproben repliziert und bestätigt werden.

Design und Power bisheriger Forschungsansätze

Die allgemeine Intelligenz g ist eines der am meisten vererbbaren Merkmale des Menschen, wie Familien- und Zwillingsstudien der letzten Jahrzehnte zeigen (Bouchard et al., 1990). Die genetische Varianz von g wird auf ca. 40 bis 50% geschätzt und nimmt vom frühen Kindes- bis ins hohe Erwachsenenalter stetig zu (Deary et al., 2009). Obwohl die individuelle Ausprägung der Intelligenz in hohem Maße genetisch bedingt ist, lässt sich nur ein kleiner Teil der Heritabilität von g tatsächlich durch Assoziationen zu spezifischen Genen oder genetischen Faktoren erklären (Plomin & Deary, 2015). Ein großer Teil der genetischen Varianz von g bleibt weiterhin ungeklärt (Manolio et al., 2009).

Auf der Suche nach dem genetischen Hintergrund von g gelang es in Kopplungsanalysen auf Basis von Kandidatengenen, genetische Regionen mit kognitiven Merkmalen in Verbindung zu bringen (Dick et al., 2006; Tuulio-Henriksson et al., 2002). Eine Assoziation zu spezifischen genetischen Varianten bzw. DNA-Sequenzen konnte hierbei jedoch nicht hergestellt werden. Als Grund wird die geringe Power von Kopplungsstudien vermutet, die mit oft kleinen Stichprobengrößen lediglich Varianten aufspüren können, die mindestens 10% der phänotypischen Varianz eines Merkmals auf sich vereinen (Sham et al., 2000). Sie sind somit relativ ungeeignet um Geneffekte kleiner Größe aufzuspüren und werden vorwiegend zur Analyse monogenetischer Erkrankungen eingesetzt, bei denen Gene mit großem Effekt zu Grunde liegen, wie z.B. im Falle der Cystischen Fibrose (Watkins et al., 1986).

Die Erfolglosigkeit bei der Suche mittels Kopplungsanalysen könnte ein indirekter Hinweis darauf sein, dass die genetische Varianz von g in einer Vielzahl von Faktoren mit jeweils sehr kleinem Effekt begründet liegt (Plomin & Deary, 2015).

Mittels genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) sowie genomweiter polygenetischer Scores (GPS) lassen sich derzeit nur ca. 5% der genetischen Varianz von g tatsächlich durch genetische Varianten begründen (Krapohl et al., 2017; Savage et al., 2017). Um den übrigen Teil der in Zwillingsstudien geschätzten Erblichkeit von g zu finden, muss die Power entsprechender Metastudien weiter gesteigert werden (Plomin & von Stumm, 2018). Ansätze hierzu sind neben der Erhöhung der Stichprobengröße auch sogenannte multivariate Analysenmethoden (Hill et al., 2017) sowie die bereits bekannte Herangehensweise über definierte Endophänotypen (de Geus et al., 2001).

Mehr Power durch Endophänotypen

Als komplexes Merkmal wird die allgemeine Intelligenz durch ein Netzwerk kortikaler und subkortikaler Strukturen beeinfluss, die in ihrem Zusammenwirken jeweils durch zu Grunde liegende Gene beeinflusst werden. Der Endophänotypen-Ansatz verfolgt in Bezug auf die allgemeine Intelligenz die Idee, den genetischen Hintergrund einzelner kognitiver Komponenten zu untersuchen, die die Ausprägung von g beeinflussen und sich der komplexen genetischen Architektur von g auf diese Art schrittweise zu nähern (Miller et al., 2014).

Das Konzept der Endophänotypen versucht auf diese Weise, komplexe Phänomene in individuell messbare Phänotypen mit jeweils klarem genetischem Bezug zu unterteilen. Dieser Ansatz beinhaltet die Idee der Vereinfachung komplexer Zusammenhänge und wird z.B. bei psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt, bei denen die Symptomatik sehr heterogen und der genetische Hintergrund durch das Zusammenspiel vieler Gene mit schwachem Effekt geprägt ist (Gottesman & Gould, 2003; Hill et al., 2008).

Zwischen Varianten einer genetischen Sequenz und der Ausbildung eines speziellen Syndroms ergeben sich mehrere Ebenen, auf denen Endophänotypen als Zielgrößen definiert werden können. Dies sind z.B. physiologische, biochemische, neuroanatomische, neuropsychologische oder kognitive Phänotypen, die mit genetischen Markern oder Varianten von Kandidatengenen assoziiert sind (Craddock et al., 2009; Gottesman & Gould, 2003).

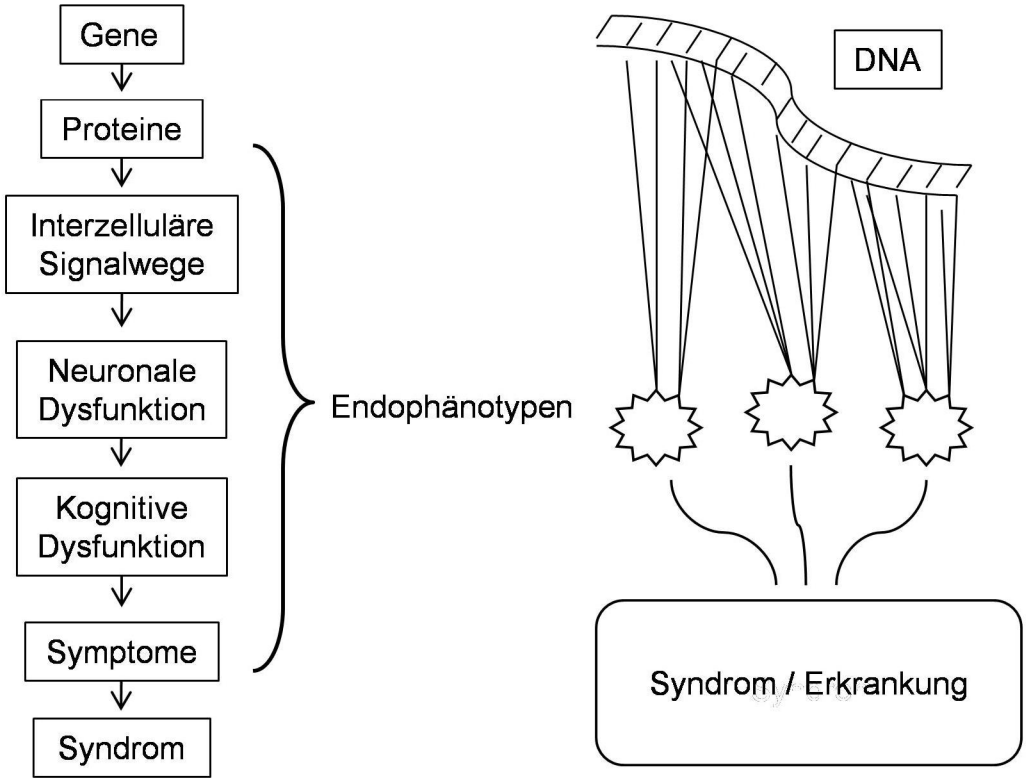

Abb. 6.4: Zwischen einer genetischen Sequenz und der Ausprägung eines spezifischen Syndroms ergibt sich eine Vielzahl intermediärer Ebenen auf denen Endophänotypen beobachtet, gemessen und definiert werden können; Abb. Eigene Darstellung nach (Glahn et al., 2014)

Endophänotypen sind in diesem Sinne ein einfacherer und direkterer Zugang zum komplexen genetischen Hintergrund eines Merkmals als das komplexe Merkmal selbst und können so die Power zur Entdeckung eines genetischen Locus verstärken (de Geus et al., 2001; Glahn et al., 2014; van der Sluis et al., 2010). Sie sind darüberhinaus ein entscheidender Ansatz zum Verständnis funktioneller Zusammenhänge von bereits identifizierten Genvarianten und sind von Bedeutung bei klinischen Fragestellungen sowie in der Entwicklung neuer Strategien zur Erforschung genetischer Zusammenhänge (Glahn et al., 2014; Miller et al., 2014).

6.4 Ausblick auf zukünftige Forschung

Die Untersuchung des NRG3-Gens in Bezug auf kognitive Endophänotypen scheint vielversprechend und wurde bereits 2011 von Morar und Kollegen angeregt (Morar et al., 2011). Der im Kollektiv gesunder Probanden dieser Studie gefundene Zusammenhang von NRG3-Varianten zu kognitiven Phänotypen wie insbesondere dem wahrnehmungsgebundenen logischen Denken weisen darauf hin, dass NRG3 über seine bekannte Bedeutung für neuropsychiatrische Erkrankungen wie Bipolare Störungen, Autismus oder Schizophrenie hinaus auch Einfluss auf Teilbereiche kognitiver Leistung hat und somit die individuelle Ausprägung der allgemeinen Intelligenz g mit beeinflussen könnte. Dies unterstreicht die vielfach diskutierte Rolle von NRG3 als Kandidatengen in der Intelligenzforschung und bietet mögliche Ansatzpunkte für zukünftige Untersuchungen. Bislang sind die beschriebenen Assoziationen jedoch noch kaum untersucht und sollten in genomweiten Assoziationsstudien verifiziert und repliziert werden.

Bisherige Forschungsergebnisse deuten auf einen komplexen, multifaktoriellen Hintergrund der allgemeinen Intelligenz hin, der sich durch eine Vielzahl genetischer Faktoren mit jeweils sehr kleinen Effektgrößen auszeichnet (Davies et al., 2011). Um derart schwache Zusammenhänge zu genetischen Markern erfolgreich aufdecken zu können, sind große Fallzahlen notwendig, sodass die Untersuchung anhand von Meta-Analysen sowie die Zusammenarbeit in großen Konsortien auf internationaler Ebene in Zukunft von zunehmender Bedeutung sein werden.

Die weitverbreitete Expression von Neuregulinen und ErbB-Rezeptoren im zentralen Nervensystem eröffnet eine Bandbreite von Interaktionen und möglichen Signalwegen zur Modulation neurokognitiver Prozesse. Der für den NRG1-ErbB4-Signalweg beschriebene Einfluss auf die synaptische Übertragung im Rahmen der Langzeit-Potenzierung (Buonanno et al., 2008; Pitcher et al., 2008; Shamir et al., 2012) wäre auch für NRG3 als spezifischer Ligand des ErbB4-Rezeptors ein möglicher Ansatzpunkt zukünftiger Forschung. ErbB4 kommt unter anderem in der Postsynapse von Neuronen des Hippokampus vor und nimmt dort über die Interaktion mit dem PSD-95 (Post-synaptic-density- Protein) vermutlich Einfluss auf Aktivität und Lokalisation von NMDA-Rezeptoren (Garcia et al., 2000; Gu et al.,

2005). NMDA-Rezeptoren wirken sich entscheidend auf die Übertragungs-eigenschaften an Synapsen aus und spielen eine wesentliche Rolle in der Induktion synaptischer Plastizität – einem wichtigen Mechanismus für Lernen und Gedächtnis (Kumar, 2015; MacDonald et al., 2006). Insbesondere der Hippokampus hat wichtige Funktion für Langzeit- und Arbeitsgedächtnis (Leszczynski, 2011) sowie für die Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen (Holscher, 2003; Tsanov & Manahan-Vaughan, 2008). In Bezug auf die Wirkungsweise von NRG3 sind bereits eine Vielzahl an Signalwegen, molekularen Strukturen, Proteinen und Interaktionspartnern bekannt, die in zukünftigen Untersuchungen noch weiter erforscht werden sollten. Angesichts der gefundenen Assoziationen von NRG3-Polymorphismen zum Mosaik-Test sollte diesbezüglich der Einfluss von NRG3 auf Neurone des Hippokampus und die räumlich-visuelle Wahrnehmung weiter beleuchtet werden.

Die Ergebnisse dieser Studie leisten in diesem Zusammenhang einen weiteren Beitrag zur Untersuchung kognitiver Endophänotypen und könnten in der Intelligenzforschung sowie in der Erforschung komplexer neurokognitiver Erkrankungen wie beispielsweise bei Autismus hilfreich sein.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
APO-E	Apolipoprotein E
Aqua bidest.	2-fach destilliertes Wasser
B	Regressionskoeffizient
CNV	Copy Number Variation
CEU	Einwohner aus Utah (USA)
CHB	Chinesen der Han-Bevölkerung in Bejing
CHC-Modell	Catell-Horn-Carroll Modell
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ddNTP	Didesoxy-Ribonukleotid-Tri-Phosphat
dNTP	Desoxy-Ribonukleotid-Tri-Phosphat
DSM-IV	Diagnostisches und statistisches Manual für geistige Erkrankungen
EDTA	Ethylen-Diamin-Tetraacetat
EGF	Epidermaler Wachstums Faktor
EGF = Epidermal Growth Factor	Epidermaler Wachstumsfaktor
ErbB	Familie von 4 Rezeptor-Tyrosinkinasen
FHAM = Family History Assessment Module	Modul zur Untersuchung der Familiengeschichte
„g"-Faktor / „g"	Generalfaktor der Intelligenz
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie(n)
HaWIE-R	Hamburg Wechsler Intelligenz Test für Erwachsene, Revision
HCL	Hydrochlorid
HER-Rezeptor	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
HWE	Hardy Weinberg Equilibrium
IA	Intelligenz Alter
IQ	Intelligenzquotient
JPT	Japaner aus Tokyo
kB	Kilobasenpaar
LA	Lebensalter
LD	Linkage Disequilibrium (Kopplungsungleichgewicht)
LEBI	Leipziger Ereignis-und Belastungsinventar

MISTRA	Minnesota Study of Twins reared apart
MMST	Mini Mental State Test
MW	Mittelwert
N	Anzahl
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMDA	N-methyl-D-Aspartat
NRG	Neuregulin
p	Signifikanzniveau
pAKT	phosphorylierte (aktivierte)Proteinkinase B
PBS-Puffer	Phosphat gepufferte Salzlösung
PCR	Polymerasekettenreaktion
p-Faktor	Handlungsintelligenz
QLT	Quantitative Trait Loci
r	Korrelationskoeffizient
R^2	Determinationskoeffizient
RNA	Ribonukleinsäure
rpm	Umdrehungen pro Minute
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
SATSA	Swedish Adoption Twin Study of Aging
SD = Standard Deviation	Standardabweichung
s-Faktor	Spezialfaktor
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNP	Single-Nukleotid-Polymorphismus
Taq (Thermus aquaticus)-Polymerase	hitzestabile DNA-Polymerase
Tris-Puffer	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer
v-Faktor	Verbalintelligenz
WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Skale-Revision	Wechsler Intelligenzskala für Erwachsene-Revision
96 well flate bottom plate	Mikrotiterplatte, mit flachem Boden
YRI	Yoruba aus Ibadan in Nigeria
ZNS	zentrales Nervensystem
µl	Mikroliter
µM	Mikromolar

8 Tabellenverzeichnis

Tab.1: Definitionen der Intelligenz im Überblick 10

Tab. 2: Material zur DNA-Extraktion 62

Tab. 3: Material für Bestimmung und Einstellung der DNA-Konzentration 64

Tab. 4: Eingesetzte Primer 68

Tab. 5: Material und Geräte für PCR, SAP- und iPLEX-Reaktion 68

Tab. 6: Zusammensetzung des Master-Mix für die Multiplex-PCR 69

Tab. 7: Zusammensetzung SAP-Mastermix 70

Tab. 8: Zusammensetzung des iPLEX-Reaktions-Cocktails 71

Tab. 9: Material für die Massenspektrometrie 72

Tab. 10: Verteilung der Teilnehmer nach Geschlecht und Schulbildung 75

Tab. 11: Polymorphismen ohne signifikanten Zusammenhang zu Subskalen des HAWIE-R 76

Tab. 12: HWE und Genotypenverteilung der Polymorphismen des NRG-3 Gens auf Chromosom 10 77

Tab. 13: Assoziation untersuchter Polymorphismen im NRG3-Gen mit dem Gesamt-IQ 78

Tab. 14: Mittelwerte für den Gesamt-IQ nach Genotypausprägung 78

Tab. 15: Assoziation mit dem Handlungs-IQ 79

Tab. 16: Mittelwerte für den Handlungs-IQ nach Genotypausprägung 79

Tab. 17: Assoziation der untersuchten Polymorphismen des NRG3-Gens zum Mosaik-Test 81

Tab. 18: Mittelwerte im Mosaik-Test nach Genotypausprägung 82

Tab. 19: Assoziationen untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Bilder ergänzen" 84

Tab. 20: Leistungsunterschiede im Untertest "Bilder ergänzen" nach Genotypausprägung 84

Tab. 21 Assoziationen untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Bilder ordnen" 85

Tab. 22: Leistungsunterschiede im Untertest "Bilder ordnen" bezüglich des vorliegendem Genotyps 86

Tab. 23: Assoziationen untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Figuren legen" 87

Tab. 24: Leistungsunterschiede im Untertest "Figuren legen" entsprechend der Genotypausprägung 87

Tab. 25: Assoziationen untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Allgemeines Verständnis" 88

Tab. 26: Leistungsunterschiede im Untertest "Allgemeines Verständnis" nach Genotypausprägung 88

Tab. 27: Assoziation untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Zahlen nachsprechen" 89

Tab. 28: Leistungsunterschiede im Untertest "Zahlen nachsprechen" nach Genotypausprägung 89

Tab. 29: Assoziationen untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Gemeinsamkeiten finden" 90

Tab. 30: Leistungsunterschiede im Untertest "Gemeinsamkeiten finden" nach Genotypausprägung 90

Tab. 31: Assoziationen untersuchter Polymorphismen im NRG-3-Gen zum Untertest "Wortschatztest" 91

Tab. 32: Leistungsunterschiede im Untertest "Wortschatztest" nach Genotypausprägung 91

Tab. 33: Skalen des HaWIE-R ohne Zusammenhang zu den untersuchten Polymorphismen 92

Tab. 34: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Gesamt-IQ" 93

Tab. 35: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Handlungs-IQ" .. 94

Tab. 36: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Mosaik-Test" 94

Tab. 37: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Bilder ordnen" ... 95

Tab. 38: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Bilder ergänzen. 95

Tab. 39: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Gemeinsamkeiten finden" 96

Tab. 40: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Allgemeines Verständnis"..... 96

Tab. 41: Assoziation untersuchter Haplotypen mit dem Phänotyp "Zahlen nachsprechen"..... 96

Tab. 42: Skalen des HaWIE-R ohne Zusammenhang zu den untersuchten Haplotypen 97

Tab. 43: Assoziation des Haplotypen GCC des Block 1 mit handlungsbezogenen Phänotypen 97

Tab. 44: Assoziation des Haplotypen TC des Block 2 mit handlungsbezogenen Phänotypen 98

Tab. 45: Assoziation des Haplotypen CT mit handlungsbezogenen Phänotypen 98

Tab. 46: Assoziation des Haplotypen GACG mit dem Gesamt-IQ sowie weiteren Untertests 98

Tab. 47: Assoziation des Haplotypen CGCA mit dem Handlungs-IQ sowie dem Mosaik-Test 99

Tab. 48: Genotypen- und Allelverteilung: Vergleich mit Populationen des HapMap-Projektes.....113

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1: Intelligenz-Struktur-Modell nach Wechsler angelehnt an (Schweizer, 2006) 13

Abb. 2.2: Intelligenz-Struktur-Modell nach Guilford 1967, modifiziert nach (Eysenck, 1979) 14

Abb. 2.3: Normalverteilung der Intelligenz: 68,2 % liegen im Bereich +/- einer Standardabweichung um den Durchschnittswert. Der Prozentrang entspricht der relativen Position in der Bevölkerung; modifiziert nach (Asendorpf, 2007)..... 20

Abb. 2.4: Konkordanz-Raten der Intelligenz: steigende IQ-Korrelation mit zunehmender genetischer Übereinstimmung; FROM (Bouchard & McGue, 1981) Reprinted with permission of AAAS 26

Abb. 2.5: Alle Neureguline verfügen über eine funktionelle EGF-Einheit, welche in einigen Fällen proteolytisch abgespalten werden kann; Die einzelnen Typen von NRG1-Proteinen (TypI-VI) unterscheiden sich bezüglich ihres n-terminalen Endes und weisen teilweise eine IgG-ähnliche Domäne auf oder sind über Cystein-reiche Domänen in der Zellmembran verankert; Bezüglich der funktionellen, EGF-ähnlichen sowie der transmembranären Domäne ähneln sich Neureguline untereinander sehr stark; Darstellung modifiziert nach (Gumà et al., 2010)..... 38

Abb. 2.6: ErbB-Rezeptoren liegen als Dimere vor ErbB2/3, ErbB2/4 bzw. ErbB4/4; Neureguline (NRG1-4) binden jeweils spezifisch an unterschiedliche ErbB-Rezeptoren; NRG3 ist spezifischer Ligand des ErbB-4-Rezeptors; TM: Transmembranäre Domäne; Darstellung modifiziert nach (Moore et al., 2014)..... 39

Abb. 2.7: Oben: Das NRG3-Gen auf Chromosom 10; Die Leserichtung ist durch Pfeile angedeutet. Unten: mRNA-Struktur der wichtigsten Genvarianten; Schwarze Rechtecke stellen die Exons, die Verbindungslinien die Introns dar; Exon-Variationen sind durch schraffierte Rechtecke dargestellt; Referenz-Zeile: Darstellung aller enthaltenen Exons;..... Länge und Lage der Exons entsprechen nur annähernd den wahren Relationen; Die ungefähre Lage der EGF-ähnlichen Rezeptordomäne (EGF-like) sowie des extrazellulären und des zytoplasmatischen Anteils des Proteins sind entsprechend gekennzeichnet; Darstellung gemäß NCBI GRCh38.p2 Primary Assembly. 45

Abb. 4.1: Ablauf der Genotypisierung am Beispiel eines C/G-SNPs; Bestimmung der Basen anhand der molekularen Masse; vereinfachte schematische Darstellung (Gabriel et al., 2009)..... 67

Abb. 4.2: Ablauf der iPLEX-Reaktion im Thermocycler..... 72

Abbildungsverzeichnis

Abb. 5.1: rs1923565, rs4474379 und rs2295933 zeigen im Handlungs-IQ und im Mosaik-Test einen signifikanten Zusammenhang zum Endophänotyp; p-Werte sind logarithmisch aufgetragen; SNPs nach genetischer Lokalisation von 5' nach 3' geordnet. 83

Abb. 5.2: LD-Blockstruktur untersuchter Polymorphismen des NRG3-Gens in der Gesamtstichprobe; Zahlenwerte geben den D´-Wert der zugehörigen SNP-Paare an; Hohe Werte stehen für eine starke Kopplung der entsprechenden SNPs; Rauten ohne Werte entsprechen einem D´- Wert von 1..... 92

Abb. 6.1: Lage untersuchter Polymorhismen in Bezug auf die Exon-Intron-Struktur des NRG3-Gens; Schwarze Rechtecke stellen die Exons, die Verbindungslinien die Introns dar; Oben: NRG3 und benachbarte Gen-Regionen auf Chromosom10; Darstellung gemäß NCBI GRCh38.p2 Primary Assembly 103

Abb. 6.2: Zuordnung der Untertests des HaWIE zu entsprechenden kognitiven Phänotypen: Einige von Wechslers Subskalen werden im Rahmen der Forschung als Endophänotypen für psychiatrische Erkrankungen näher untersucht; modifiziert nach (van Aken et al., 2015)..... 109

Abb. 6.3: Studienpower zur Detektion von Effektgrößen kleiner 1% in Abhängigkeit der Stichprobengröße; Daten aus der Wisconsin Longitudinal Studie (WLS), der Framing-Heart Studie (FHS) sowie der Swedish Twin Registry (STR); Analysiert wurde jeweils anhand der Gesamtstichprobe (↑) sowie eines kleineren Kollektivs nicht-verwandter Teilnehmer (↓); Abb. skizziert nach (C. F. Chabris et al., 2012)....116

Abb. 6.4: Zwischen einer genetischen Sequenz und der Ausprägung eines spezifischen Syndroms ergibt sich eine Vielzahl intermediärer Ebenen auf denen Endophänotypen beobachtet, gemessen und definiert werden können; Abb. Eigene Darstellung nach (Glahn et al., 2014).....119

10 Literaturverzeichnis

Allen, N. J., & Barres, B. A. (2005). Signaling between glia and neurons: focus on synaptic plasticity. *Current Opinion in Neurobiology, 15*(5), 542-548. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2005.08.006

Amelang, M., & Bartussek, D. (1997). *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung*. Stuttgart [u.a.]: Kohlhammer.

Amthauer, R., Liepmann, D., Beauducel, B., & Brocke, B. (2007). *Intelligenz-Struktur-Test 2000 R (IST 2000 R)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.

Antila, M., Kieseppa, T., Partonen, T., Lonnqvist, J., & Tuulio-Henriksson, A. (2011). The effect of processing speed on cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychopathology, 44*(1), 40-45. doi: 10.1159/000317577

Anton, E. S., Ghashghaei, H. T., Weber, J. L., McCann, C., Fischer, T. M., Cheung, I. D., Gassmann, M., Messing, A., Klein, R., Schwab, M. H., Lloyd, K. C., & Lai, C. (2004). Receptor tyrosine kinase ErbB4 modulates neuroblast migration and placement in the adult forebrain. *Nat Neurosci, 7*(12), 1319-1328. doi: 10.1038/nn1345

Asendorpf, J. (2007). *Psychologie der Persönlichkeit mit 110 Tabellen*. Heidelberg: Springer.

Baare, W. F., Hulshoff Pol, H. E., Boomsma, D. I., Posthuma, D., de Geus, E. J., Schnack, H. G., van Haren, N. E., van Oel, C. J., & Kahn, R. S. (2001). Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology. *Cereb Cortex, 11*(9), 816-824.

Baker, L. A., Vernon, P. A., & Ho, H. Z. (1991). The genetic correlation between intelligence and speed of information processing. *Behav Genet, 21*(4), 351-367.

Balanza-Martinez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., Martinez-Aran, A., Sanchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J., Vieta, E., & Tabares-Seisdedos, R. (2008). Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev, 32*(8), 1426-1438. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.019

Balciuniene, J., Feng, N., Iyadurai, K., Hirsch, B., Charnas, L., Bill, B. R., Easterday, M. C., Staaf, J., Oseth, L., Czapansky-Beilman, D., Avramopoulos, D., Thomas, G. H., Borg, A., Valle, D., Schimmenti, L. A., & Selleck, S. B. (2007). Recurrent 10q22-q23 deletions: a genomic disorder on 10q associated with cognitive and behavioral abnormalities. *Am J Hum Genet, 80*(5), 938-947. doi: 10.1086/513607

Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J., & Daly, M. J. (2005). Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics, 21*(2), 263-265. doi: 10.1093/bioinformatics/bth457

Bartholomew, D. J. (2004). *Measuring Intelligence: Facts and Fallacies*. Cambridge: Cambridge University Press.

Benhaberou-Brun, D. (2015). [Alzheimer disease. A protective gene]. *Perspect Infirm, 12*(1), 58-59.

Benyamin, B., Pourcain, B., Davis, O. S., Davies, G., Hansell, N. K., Brion, M. J., Kirkpatrick, R. M., Cents, R. A. M., Franic, S., Miller, M. B., Haworth, C. M. A., Meaburn, E., Price, T. S., Evans, D. M., Timpson, N., Kemp, J., Ring, S., McArdle, W., Medland, S. E., Yang, J., Harris, S. E., Liewald, D. C., Scheet, P., Xiao, X., Hudziak, J. J., de Geus, E. J. C., Jaddoe, V. W. V., Starr, J. M., Verhulst, F. C., Pennell, C., Tiemeier, H., Iacono, W. G., Palmer, L. J., Montgomery, G. W., Martin, N. G., Boomsma, D. I., Posthuma, D., McGue, M., Wright, M. J., Davey Smith, G., Deary, I. J., Plomin, R., & Visscher, P. M. (2014). Childhood intelligence is heritable, highly polygenic and associated with FNBP1L. *Mol Psychiatry, 19*(2), 253-258. doi: 10.1038/mp.2012.184

Benyamin, B., Wilson, V., Whalley, L. J., Visscher, P. M., & Deary, I. J. (2005). Large, consistent estimates of the heritability of cognitive ability in two entire populations of 11-year-old twins from Scottish mental surveys of 1932 and 1947. *Behav Genet, 35*(5), 525-534. doi: 10.1007/s10519-005-3556-x

Benzel, I., Bansal, A., Browning, B. L., Galwey, N. W., Maycox, P. R., McGinnis, R., Smart, D., St Clair, D., Yates, P., & Purvis, I. (2007). Interactions among genes in the ErbB-Neuregulin signalling network are associated with increased susceptibility to schizophrenia. *Behav Brain Funct, 3*, 31. doi: 10.1186/1744-9081-3-31

Bergen, S. E., & Petryshen, T. L. (2012). Genome-wide association studies (GWAS) of schizophrenia: does bigger lead to better results? *Current opinion in psychiatry, 25*(2), 76-82. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835035dd

Birchmeier, C. (2009). ErbB receptors and the development of the nervous system. *Exp Cell Res, 315*(4), 611-618. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.10.035

Bishop, S. L., Havdahl, K. A., Huerta, M., & Lord, C. (2016). Subdimensions of social-communication impairment in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. doi: 10.1111/jcpp.12510

Boer, S., Berk, M., & Dean, B. (2009). Levels of neuregulin 1 and 3 proteins in Brodmann's area 46 from subjects with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett, 466*(1), 27-29. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2009.09.019

Bohlken, M. M., Brouwer, R. M., Mandl, R. C., van Haren, N. E., Brans, R. G., van Baal, G. C., de Geus, E. J., Boomsma, D. I., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E.

(2014). Genes contributing to subcortical volumes and intellectual ability implicate the thalamus. *Hum Brain Mapp, 35*(6), 2632-2642. doi: 10.1002/hbm.22356

Bouchard, T. J., Jr. (2009). Genetic influence on human intelligence (Spearman's g): how much? *Ann Hum Biol, 36*(5), 527-544. doi: 10.1080/03014460903103939

Bouchard, T. J., Jr., Lykken, D. T., McGue, M., Segal, N. L., & Tellegen, A. (1990). Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science, 250*(4978), 223-228.

Bouchard, T. J., Jr., & McGue, M. (1981). Familial studies of intelligence: a review. *Science, 212*(4498), 1055-1059.

Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J., & Gottesman, II. (2007). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull, 33*(1), 21-32. doi: 10.1093/schbul/sbl049

Britsch, S. (2007). The neuregulin-I/ErbB signaling system in development and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol, 190*, 1-65.

Brouwer, R. M., Hedman, A. M., van Haren, N. E., Schnack, H. G., Brans, R. G., Smit, D. J., Kahn, R. S., Boomsma, D. I., & Hulshoff Pol, H. E. (2014). Heritability of brain volume change and its relation to intelligence. *Neuroimage, 100*, 676-683. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.072

Buonanno, A. (2010). The Neuregulin Signaling Pathway and Schizophrenia: From Genes to Synapses and Neural Circuits. *Brain Res Bull, 83*(3-4), 122-131. doi: 10.1016/j.brainresbull.2010.07.012

Buonanno, A., & Fischbach, G. D. (2001). Neuregulin and ErbB receptor signaling pathways in the nervous system. *Current Opinion in Neurobiology, 11*(3), 287-296. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00210-5

Buonanno, A., Kwon, O. B., Yan, L., Gonzalez, C., Longart, M., Hoffman, D., & Vullhorst, D. (2008). Neuregulins and neuronal plasticity: possible relevance in schizophrenia. *Novartis Found Symp, 289*, 165-177; discussion 177-169, 193-165.

Butcher, L. M., Davis, O. S. P., Craig, I. W., & Plomin, R. (2008). Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes Brain Behav, 7*(4), 435-446. doi: 10.1111/j.1601-183X.2007.00368.x

Calaora, V., Rogister, B., Bismuth, K., Murray, K., Brandt, H., Leprince, P., Marchionni, M., & Dubois-Dalcq, M. (2001). Neuregulin signaling regulates neural precursor growth and the generation of oligodendrocytes in vitro. *J Neurosci, 21*(13), 4740-4751.

Carteron, C., Ferrer-Montiel, A., & Cabedo, H. (2006). Characterization of a neural-specific splicing form of the human neuregulin 3 gene involved in oligodendrocyte survival. *J Cell Sci, 119*(Pt 5), 898-909. doi: 10.1242/jcs.02799

Cattell, R. B. (1963). *Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment* (Vol. Journal of Educational Psychology): American Psychological Association.

Chabris, C. F., Hebert, B. M., Benjamin, D. J., Beauchamp, J., Cesarini, D., van der Loos, M., Johannesson, M., Magnusson, P. K., Lichtenstein, P., Atwood, C. S., Freese, J., Hauser, T. S., Hauser, R. M., Christakis, N., & Laibson, D. (2012). Most reported genetic associations with general intelligence are probably false positives. *Psychol Sci, 23*(11), 1314-1323. doi: 10.1177/0956797611435528

Chabris, C. F., Hebert, B. M., Benjamin, D. J., Beauchamp, J. P., Cesarini, D., van der Loos, M. J. H. M., Johannesson, M., Magnusson, P. K. E., Lichtenstein, P., Atwood, C. S., Freese, J., Hauser, T. S., Hauser, R. M., Christakis, N. A., & Laibson, D. (2012). Most Reported Genetic Associations with General Intelligence Are Probably False Positives. *Psychol Sci, 23*(11), 1314-1323. doi: 10.1177/0956797611435528

Chen, J. A., Penagarikano, O., Belgard, T. G., Swarup, V., & Geschwind, D. H. (2015). The emerging picture of autism spectrum disorder: genetics and pathology. *Annu Rev Pathol, 10*, 111-144. doi: 10.1146/annurev-pathol-012414-040405

Chen, P.-L., Avramopoulos, D., Lasseter, V. K., McGrath, J. A., Fallin, M. D., Liang, K.-Y., Nestadt, G., Feng, N., Steel, G., Cutting, A. S., Wolyniec, P., Pulver, A. E., & Valle, D. (2009). Fine Mapping on Chromosome 10q22-q23 Implicates Neuregulin 3 in Schizophrenia. *Am J Hum Genet, 84*(1), 21-34. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.12.005

Chen, S., Velardez, M. O., Warot, X., Yu, Z. X., Miller, S. J., Cros, D., & Corfas, G. (2006). Neuregulin 1-erbB signaling is necessary for normal myelination and sensory function. *J Neurosci, 26*(12), 3079-3086. doi: 10.1523/jneurosci.3785-05.2006

Chong, V. Z., Thompson, M., Beltaifa, S., Webster, M. J., Law, A. J., & Weickert, C. S. (2008). Elevated Neuregulin-1 and ErbB4 Protein in the Prefrontal Cortex of Schizophrenic Patients. *Schizophr Res, 100*(1-3), 270-280. doi: 10.1016/j.schres.2007.12.474

Clarke, L., Fairley, S., Zheng-Bradley, X., Streeter, I., Perry, E., Lowy, E., Tassé, A.-M., & Flicek, P. (2017). The international Genome sample resource (IGSR): A worldwide collection of genome variation incorporating the 1000 Genomes Project data. *Nucleic Acids Res, 45*(D1), D854-D859. doi: 10.1093/nar/gkw829

Conners, C. K. (1992). *Conners' Continuous Performance Test user's manual*. Toronto, Canada.

Corfas, G., Roy, K., & Buxbaum, J. D. (2004). Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nat Neurosci, 7*(6), 575-580. doi: 10.1038/nn1258

Craddock, N., Kendler, K., Neale, M., Nurnberger, J., Purcell, S., Rietschel, M., Perlis, R., Santangelo, S. L., Schulze, T. G., Smoller, J. W., & Thapar, A. (2009). Dissecting the phenotype in genome-wide association studies of psychiatric illness. *Br J Psychiatry, 195*(2), 97-99. doi: 10.1192/bjp.bp.108.063156

Craig, I., & Plomin, R. (2006). Quantitative trait loci for IQ and other complex traits: single-nucleotide polymorphism genotyping using pooled DNA and microarrays. *Genes, Brain and Behavior, 5*(S1), 32-37. doi: 10.1111/j.1601-183X.2006.00192.x

D'Uva, G., Aharonov, A., Lauriola, M., Kain, D., Yahalom-Ronen, Y., Carvalho, S., Weisinger, K., Bassat, E., Rajchman, D., Yifa, O., Lysenko, M., Konfino, T., Hegesh, J., Brenner, O., Neeman, M., Yarden, Y., Leor, J., Sarig, R., Harvey, R. P., & Tzahor, E. (2015). ERBB2 triggers mammalian heart regeneration by promoting cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nat Cell Biol, 17*(5), 627-638. doi: 10.1038/ncb3149

Dang, C. P., Braeken, J., Colom, R., Ferrer, E., & Liu, C. (2014). Why is working memory related to intelligence? Different contributions from storage and processing. *Memory, 22*(4), 426-441. doi: 10.1080/09658211.2013.797471

Dannlowski, U., Kugel, H., Huber, F., Stuhrmann, A., Redlich, R., Grotegerd, D., Dohm, K., Sehlmeyer, C., Konrad, C., Baune, B. T., Arolt, V., Heindel, W., Zwitserlood, P., & Suslow, T. (2013). Childhood maltreatment is associated with an automatic negative emotion processing bias in the amygdala. *Hum Brain Mapp, 34*(11), 2899-2909. doi: 10.1002/hbm.22112

Davies, G., Tenesa, A., Payton, A., Yang, J., Harris, S. E., Liewald, D., Ke, X., Le Hellard, S., Christoforou, A., Luciano, M., McGhee, K., Lopez, L., Gow, A. J., Corley, J., Redmond, P., Fox, H. C., Haggarty, P., Whalley, L. J., McNeill, G., Goddard, M. E., Espeseth, T., Lundervold, A. J., Reinvang, I., Pickles, A., Steen, V. M., Ollier, W., Porteous, D. J., Horan, M., Starr, J. M., Pendleton, N., Visscher, P. M., & Deary, I. J. (2011). Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic. *Mol Psychiatry, 16*(10), 996-1005. doi: 10.1038/mp.2011.85

Davis, K. L., Stewart, D. G., Friedman, J. I., Buchsbaum, M., Harvey, P. D., Hof, P. R., Buxbaum, J., & Haroutunian, V. (2003). White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry, 60*(5), 443-456. doi: 10.1001/archpsyc.60.5.443

de Geus, E. J., Wright, M. J., Martin, N. G., & Boomsma, D. I. (2001). Genetics of brain function and cognition. *Behav Genet, 31*(6), 489-495.

de Jonge, M., Kemner, C., Naber, F., & van Engeland, H. (2009). Block design reconstruction skills: not a good candidate for an endophenotypic marker in

autism research. *Eur Child Adolesc Psychiatry, 18*(4), 197-205. doi: 10.1007/s00787-008-0708-6

Deary, I., Johnson, W., & Houlihan, L. M. (2009). Genetic foundations of human intelligence. *Hum Genet, 126*(1), 215-232. doi: 10.1007/s00439-009-0655-4

Debette, S., Ibrahim Verbaas, C. A., Bressler, J., Schuur, M., Smith, A., Bis, J. C., Davies, G., Wolf, C., Gudnason, V., Chibnik, L. B., Yang, Q., deStefano, A. L., de Quervain, D. J., Srikanth, V., Lahti, J., Grabe, H. J., Smith, J. A., Priebe, L., Yu, L., Karbalai, N., Hayward, C., Wilson, J. F., Campbell, H., Petrovic, K., Fornage, M., Chauhan, G., Yeo, R., Boxall, R., Becker, J., Stegle, O., Mather, K. A., Chouraki, V., Sun, Q., Rose, L. M., Resnick, S., Oldmeadow, C., Kirin, M., Wright, A. F., Jonsdottir, M. K., Au, R., Becker, A., Amin, N., Nalls, M. A., Turner, S. T., Kardia, S. L., Oostra, B., Windham, G., Coker, L. H., Zhao, W., Knopman, D. S., Heiss, G., Griswold, M. E., Gottesman, R. F., Vitart, V., Hastie, N. D., Zgaga, L., Rudan, I., Polasek, O., Holliday, E. G., Schofield, P., Choi, S. H., Tanaka, T., An, Y., Perry, R. T., Kennedy, R. E., Sale, M. M., Wang, J., Wadley, V. G., Liewald, D. C., Ridker, P. M., Gow, A. J., Pattie, A., Starr, J. M., Porteous, D., Liu, X., Thomson, R., Armstrong, N. J., Eiriksdottir, G., Assareh, A. A., Kochan, N. A., Widen, E., Palotie, A., Hsieh, Y. C., Eriksson, J. G., Vogler, C., van Swieten, J. C., Shulman, J. M., Beiser, A., Rotter, J., Schmidt, C. O., Hoffmann, W., Nothen, M. M., Ferrucci, L., Attia, J., Uitterlinden, A. G., Amouyel, P., Dartigues, J. F., Amieva, H., Raikkonen, K., Garcia, M., Wolf, P. A., Hofman, A., Longstreth, W. T., Jr., Psaty, B. M., Boerwinkle, E., DeJager, P. L., Sachdev, P. S., Schmidt, R., Breteler, M. M., Teumer, A., Lopez, O. L., Cichon, S., Chasman, D. I., Grodstein, F., Muller-Myhsok, B., Tzourio, C., Papassotiropoulos, A., Bennett, D. A., Ikram, M. A., Deary, I. J., van Duijn, C. M., Launer, L., Fitzpatrick, A. L., Seshadri, S., & Mosley, T. H., Jr. (2015). Genome-wide studies of verbal declarative memory in nondemented older people: the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology consortium. *Biol Psychiatry, 77*(8), 749-763. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.027

Delpech, J. C., Madore, C., Nadjar, A., Joffre, C., Wohleb, E. S., & Laye, S. (2015). Microglia in neuronal plasticity: Influence of stress. *Neuropharmacology, 96*(Pt A), 19-28. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.034

den Braber, A., Bohlken, M. M., Brouwer, R. M., van 't Ent, D., Kanai, R., Kahn, R. S., de Geus, E. J., Hulshoff Pol, H. E., & Boomsma, D. I. (2013). Heritability of subcortical brain measures: a perspective for future genome-wide association studies. *Neuroimage, 83*, 98-102. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.027

Deng, C., Pan, B., Engel, M., & Huang, X. F. (2013). Neuregulin-1 signalling and antipsychotic treatment: potential therapeutic targets in a schizophrenia candidate signalling pathway. *Psychopharmacology (Berl), 226*(2), 201-215. doi: 10.1007/s00213-013-3003-2

Dick, D. M., Aliev, F., Bierut, L., Goate, A., Rice, J., Hinrichs, A., Bertelsen, S., Wang, J. C., Dunn, G., Kuperman, S., Schuckit, M., Nurnberger, J., Jr., Porjesz, B., Beglieter, H., Kramer, J., & Hesselbrock, V. (2006). Linkage analyses of IQ in

the collaborative study on the genetics of alcoholism (COGA) sample. *Behav Genet, 36*(1), 77-86. doi: 10.1007/s10519-005-9009-8

Ehlert, U., & von Känel, R. (1999). *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe, Verl. für Psychologie.

El Soury, M., Fornasari, B. E., Morano, M., Grazio, E., Ronchi, G., Incarnato, D., Giacobini, M., Geuna, S., Provero, P., & Gambarotta, G. (2018). Soluble Neuregulin1 Down-Regulates Myelination Genes in Schwann Cells. *Frontiers in Molecular Neuroscience, 11*(157). doi: 10.3389/fnmol.2018.00157

Eysenck, H. J. (1979). Structure of Intellect Models: Guilford and Eysenck *The Structure and Measurement of Intelligence* (pp. 175-193). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Falls, D. L. (2003). Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. *Exp Cell Res, 284*(1), 14-30.

Finkel, D., Pedersen, N. L., Plomin, R., & McClearn, G. E. (1998). Longitudinal and cross-sectional twin data on cognitive abilities in adulthood: the Swedish Adoption/Twin Study of Aging. *Dev Psychol, 34*(6), 1400-1413.

Fisher, R. A. (1922). On the Interpretation of χ2 from Contingency Tables, and the Calculation of P. *Journal of the Royal Statistical Society, 85*(1), 87-94. doi: 10.2307/2340521

Flanagan, D. P., & Dixon, S. G. (2014). The Cattell-Horn-Carroll Theory of Cognitive Abilities. *Encyclopedia of Special Education*.

Flanagan, D. P., McGrew, K. S., & Ortiz, S. O. (2000). *The Wechsler Intelligence Scales and Gf-Gc theory: A contemporary approach to interpretation*. Needham Heights, MA, US: Allyn & Bacon.

Flynn, J. R. (2000). IQ gains, WISC subtests and fluid g: g theory and the relevance of Spearman's hypothesis to race. *Novartis Found Symp, 233*, 202-216; discussion 216-227.

Flynn, S. W., Lang, D. J., Mackay, A. L., Goghari, V., Vavasour, I. M., Whittall, K. P., Smith, G. N., Arango, V., Mann, J. J., Dwork, A. J., Falkai, P., & Honer, W. G. (2003). Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. *Mol Psychiatry, 8*(9), 811-820. doi: 10.1038/sj.mp.4001337

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res, 12*(3), 189-198.

Ford, J. D., Racusin, R., Ellis, C. G., Daviss, W. B., Reiser, J., Fleischer, A., & Thomas, J. (2000). Child maltreatment, other trauma exposure, and

posttraumatic symptomatology among children with oppositional defiant and attention deficit hyperactivity disorders. *Child Maltreat, 5*(3), 205-217.

Frangou, S., Chitins, X., & Williams, S. C. (2004). Mapping IQ and gray matter density in healthy young people. *Neuroimage, 23*(3), 800-805. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.05.027

Frith, U. (1989). *Autism : explaining the enigma*. Oxford, UK; Cambridge, MA, USA: Basil Blackwell.

Funke, J. (2009). *Was ist Intelligenz?* München: Beck.

Funke, J., & Frensch, A. P. (2006). *Handbuch der Allgemeinen Psychologie - Kognition*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe.

Gabriel, S., Ziaugra, L., & Tabbaa, D. (2009). SNP genotyping using the Sequenom MassARRAY iPLEX platform. *Curr Protoc Hum Genet, Chapter 2*, Unit 2.12. doi: 10.1002/0471142905.hg0212s60

Gabriel, S. B., Schaffner, S. F., Nguyen, H., Moore, J. M., Roy, J., Blumenstiel, B., Higgins, J., DeFelice, M., Lochner, A., Faggart, M., Liu-Cordero, S. N., Rotimi, C., Adeyemo, A., Cooper, R., Ward, R., Lander, E. S., Daly, M. J., & Altshuler, D. (2002). The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science, 296*(5576), 2225-2229. doi: 10.1126/science.1069424

Garcia, R. A., Vasudevan, K., & Buonanno, A. (2000). The neuregulin receptor ErbB-4 interacts with PDZ-containing proteins at neuronal synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A, 97*(7), 3596-3601. doi: 10.1073/pnas.070042497

Gardner, H. (1987). The theory of multiple intelligences. *Ann Dyslexia, 37*(1), 19-35. doi: 10.1007/bf02648057

Gattepaille, L. M., & Jakobsson, M. (2012). Combining Markers into Haplotypes Can Improve Population Structure Inference. *Genetics, 190*(1), 159-174. doi: 10.1534/genetics.111.131136

Giannopoulou, I. (2012). [Neurobiological inscriptions of psychological trauma during early childhood]. *Psychiatriki, 23 Suppl 1*, 27-38.

Gilmore, J. H., Schmitt, J. E., Knickmeyer, R. C., Smith, J. K., Lin, W., Styner, M., Gerig, G., & Neale, M. C. (2010). Genetic and Environmental Contributions to Neonatal Brain Structure: A Twin Study. *Hum Brain Mapp, 31*(8), 1174-1182. doi: 10.1002/hbm.20926

Glahn, D. C., Knowles, E. E., McKay, D. R., Sprooten, E., Raventós, H., Blangero, J., Gottesman, I., & Almasy, L. (2014). Arguments for the Sake of Endophenotypes: Examining Common Misconceptions About the Use of Endophenotypes In Psychiatric Genetics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 0*(2), 122-130. doi: 10.1002/ajmg.b.32221

Glaser, D. (2014). The effects of child maltreatment on the developing brain. *Med Leg J, 82*(3), 97-111. doi: 10.1177/0025817214540395

Goldstein, G., Allen, D. N., Minshew, N. J., Williams, D. L., Volkmar, F., Klin, A., & Schultz, R. J. (2008). The structure of intelligence in children and adults with high functioning autism. *Neuropsychology, 22*(3), 301-312. doi: 10.1037/0894-4105.22.3.301

Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry, 160*(4), 636-645. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.636

Grazioplene, R. G., G. Ryman, S., Gray, J. R., Rustichini, A., Jung, R. E., & DeYoung, C. G. (2014). Subcortical intelligence: Caudate volume predicts IQ in healthy adults. *Hum Brain Mapp*, n/a-n/a. doi: 10.1002/hbm.22710

Groffmann, K.-J. (1983). *Intelligenz- und Leistungsdiagnostik*. Göttingen [u.a.]: Verl. für Psychologie, Hogrefe.

Gruber, H., & Stamouli, E. (2009). Intelligenz und Vorwissen. In E. Wild & J. Möller (Eds.), *Pädagogische Psychologie* (pp. 27-47). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Gu, Z., Jiang, Q., Fu, A. K., Ip, N. Y., & Yan, Z. (2005). Regulation of NMDA receptors by neuregulin signaling in prefrontal cortex. *J Neurosci, 25*(20), 4974-4984. doi: 10.1523/jneurosci.1086-05.2005

Gumà, A., Martínez-Redondo, V., López-Soldado, I., Cantó, C., & Zorzano, A. (2010). Emerging role of neuregulin as a modulator of muscle metabolism. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism, 298*(4), E742-E750. doi: 10.1152/ajpendo.00541.2009

Gundersen, V., Storm-Mathisen, J., & Bergersen, L. H. (2015). Neuroglial Transmission. *Physiol Rev, 95*(3), 695-726. doi: 10.1152/physrev.00024.2014

Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J., & Stone, W. S. (2007). The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: Neurocognitive Endophenotypes. *Schizophr Bull, 33*(1), 49-68. doi: 10.1093/schbul/sbl055

Hahn, C.-G., Wang, H.-Y., Cho, D.-S., Talbot, K., Gur, R. E., Berrettini, W. H., Bakshi, K., Kamins, J., Borgmann-Winter, K. E., Siegel, S. J., Gallop, R. J., & Arnold, S. E. (2006). Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA> receptor hypofunction in schizophrenia. *Nat Med, 12*(7), 824-828. doi: http://www.nature.com/nm/journal/v12/n7/suppinfo/nm1418_S1.html

Hahn, C. G., Wang, H. Y., Cho, D. S., Talbot, K., Gur, R. E., Berrettini, W. H., Bakshi, K., Kamins, J., Borgmann-Winter, K. E., Siegel, S. J., Gallop, R. J., & Arnold, S. E. (2006). Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA

receptor hypofunction in schizophrenia. *Nat Med, 12*(7), 824-828. doi: 10.1038/nm1418

Haier, R. J., Jung, R. E., Yeo, R. A., Head, K., & Alkire, M. T. (2004). Structural brain variation and general intelligence. *Neuroimage, 23*(1), 425-433. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.04.025

Hallmayer, J. F., Kalaydjieva, L., Badcock, J., Dragović, M., Howell, S., Michie, P. T., Rock, D., Vile, D., Williams, R., Corder, E. H., Hollingsworth, K., & Jablensky, A. (2005). Genetic Evidence for a Distinct Subtype of Schizophrenia Characterized by Pervasive Cognitive Deficit. *Am J Hum Genet, 77*(3), 468-476.

Hancock, M. L., Nowakowski, D. W., Role, L. W., Talmage, D. A., & Flanagan, J. G. (2011). Type III neuregulin 1 regulates pathfinding of sensory axons in the developing spinal cord and periphery. *Development, 138*(22), 4887-4898. doi: 10.1242/dev.072306

Hanscombe, K. B., Trzaskowski, M., Haworth, C. M., Davis, O. S., Dale, P. S., & Plomin, R. (2012). Socioeconomic status (SES) and children's intelligence (IQ): in a UK-representative sample SES moderates the environmental, not genetic, effect on IQ. *PLoS One, 7*(2), e30320. doi: 10.1371/journal.pone.0030320

Happe, F., & Frith, U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord, 36*(1), 5-25. doi: 10.1007/s10803-005-0039-0

Happe, F. G. (1994). Wechsler IQ profile and theory of mind in autism: a research note. *J Child Psychol Psychiatry, 35*(8), 1461-1471.

Haworth, C. M. A., Wright, M. J., Luciano, M., Martin, N. G., de Geus, E. J. C., van Beijsterveldt, C. E. M., Bartels, M., Posthuma, D., Boomsma, D. I., Davis, O. S. P., Kovas, Y., Corley, R. P., DeFries, J. C., Hewitt, J. K., Olson, R. K., Rhea, S. A., Wadsworth, S. J., Iacono, W. G., McGue, M., Thompson, L. A., Hart, S. A., Petrill, S. A., Lubinski, D., & Plomin, R. (2010). The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. *Mol Psychiatry, 15*(11), 1112-1120. doi: 10.1038/mp.2009.55

Hayes, N. V., & Gullick, W. J. (2008). The neuregulin family of genes and their multiple splice variants in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia, 13*(2), 205-214. doi: 10.1007/s10911-008-9078-4

Hildyard, K. L., & Wolfe, D. A. (2002). Child neglect: developmental issues and outcomes. *Child Abuse Negl, 26*(6-7), 679-695.

Hill, S. K., Harris, M. S. H., Herbener, E. S., Pavuluri, M., & Sweeney, J. A. (2008). Neurocognitive Allied Phenotypes for Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull, 34*(4), 743-759. doi: 10.1093/schbul/sbn027

Hill, W. D., Davies, G., McIntosh, A. M., Gale, C. R., & Deary, I. J. (2017). A combined analysis of genetically correlated traits identifies 107 loci associated with intelligence. *bioRxiv*. doi: 10.1101/160291

Hill, W. D., Davies, G., van de Lagemaat, L. N., Christoforou, A., Marioni, R. E., Fernandes, C. P., Liewald, D. C., Croning, M. D., Payton, A., Craig, L. C., Whalley, L. J., Horan, M., Ollier, W., Hansell, N. K., Wright, M. J., Martin, N. G., Montgomery, G. W., Steen, V. M., Le Hellard, S., Espeseth, T., Lundervold, A. J., Reinvang, I., Starr, J. M., Pendleton, N., Grant, S. G., Bates, T. C., & Deary, I. J. (2014). Human cognitive ability is influenced by genetic variation in components of postsynaptic signalling complexes assembled by NMDA receptors and MAGUK proteins. *Transl Psychiatry, 4*, e341. doi: 10.1038/tp.2013.114

Hirschhorn, J. N., Lohmueller, K., Byrne, E., & Hirschhorn, K. (2002). A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med, 4*(2), 45-61. doi: http://www.nature.com/gim/journal/v4/n2/suppinfo/gim200210s1.html

Hof, P. R., Haroutunian, V., Copland, C., Davis, K. L., & Buxbaum, J. D. (2002). Molecular and cellular evidence for an oligodendrocyte abnormality in schizophrenia. *Neurochem Res, 27*(10), 1193-1200.

Holscher, C. (2003). Time, space and hippocampal functions. *Rev Neurosci, 14*(3), 253-284.

Hosking, L., Lumsden, S., Lewis, K., Yeo, A., McCarthy, L., Bansal, A., Riley, J., Purvis, I., & Xu, C. F. (2004). Detection of genotyping errors by Hardy-Weinberg equilibrium testing. *Eur J Hum Genet, 12*(5), 395-399. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201164

Howard, B. A. (2008). The role of NRG3 in mammary development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia, 13*(2), 195-203. doi: 10.1007/s10911-008-9082-8

Huang, Y. Z., Won, S., Ali, D. W., Wang, Q., Tanowitz, M., Du, Q. S., Pelkey, K. A., Yang, D. J., Xiong, W. C., Salter, M. W., & Mei, L. (2000). Regulation of Neuregulin Signaling by PSD-95 Interacting with ErbB4 at CNS Synapses. *Neuron, 26*(2), 443-455. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81176-9

Hubbard, L., Tansey, K. E., Rai, D., Jones, P., Ripke, S., Chambert, K. D., Moran, J. L., McCarroll, S. A., Linden, D. E., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Walters, J. T., & Zammit, S. (2015). Evidence of Common Genetic Overlap Between Schizophrenia and Cognition. *Schizophr Bull*. doi: 10.1093/schbul/sbv168

Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Posthuma, D., Mandl, R. C., Baare, W. F., van Oel, C., van Haren, N. E., Collins, D. L., Evans, A. C., Amunts, K., Burgel, U., Zilles, K., de Geus, E., Boomsma, D. I., & Kahn, R. S. (2006). Genetic contributions to human brain morphology and intelligence. *J Neurosci, 26*(40), 10235-10242. doi: 10.1523/jneurosci.1312-06.2006

Iwakura, Y., & Nawa, H. (2013). ErbB1-4-dependent EGF/neuregulin signals and their cross talk in the central nervous system: pathological implications in schizophrenia and Parkinson's disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 7*, 4. doi: 10.3389/fncel.2013.00004

Jensen, A. R. (2002). Psychometric g: Definition and substantiation *The general factor of intelligence: How general is it?* (pp. 39-53). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.

Johnson, W., Bouchard Jr, T. J., Krueger, R. F., McGue, M., & Gottesman, I. I. (2004). Just one g: consistent results from three test batteries. *Intelligence, 32*(1), 95-107. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0160-2896(03)00062-X

Jones, J. T., Akita, R. W., & Sliwkowski, M. X. (1999). Binding specificities and affinities of egf domains for ErbB receptors. *FEBS Lett, 447*(2-3), 227-231.

Joseph, R. (1999). Environmental influences on neural plasticity, the limbic system, emotional development and attachment: a review. *Child Psychiatry Hum Dev, 29*(3), 189-208.

Kao, W.-T., Wang, Y., Kleinman, J. E., Lipska, B. K., Hyde, T. M., Weinberger, D. R., & Law, A. J. (2010). Common genetic variation in Neuregulin 3 (NRG3) influences risk for schizophrenia and impacts NRG3 expression in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A, 107*(35), 15619-15624. doi: 10.1073/pnas.1005410107

Karama, S., Ad-Dab'bagh, Y., Haier, J., Deary, I., Lyttelton, O., Lepage, C., & Evans, A. (2009). Positive association between cognitive ability and cortical thickness in a representative US sample of healthy 6 to 18 year-olds. *Intelligence, 37*(2), 145-155. doi: 10.1016/j.intell.2008.09.006

Kasnauskiene, J., Ciuladaite, Z., Preiksaitiene, E., Utkus, A., Peciulyte, A., & Kucinskas, V. (2013). A new single gene deletion on 2q34: ERBB4 is associated with intellectual disability. *Am J Med Genet A, 161a*(6), 1487-1490. doi: 10.1002/ajmg.a.35911

Kirkpatrick, R. M., McGue, M., Iacono, W. G., Miller, M. B., & Basu, S. (2014). Results of a “GWAS Plus:” General Cognitive Ability Is Substantially Heritable and Massively Polygenic. *PLoS One, 9*(11), e112390. doi: 10.1371/journal.pone.0112390

Kirov, G., Pocklington, A. J., Holmans, P., Ivanov, D., Ikeda, M., Ruderfer, D., Moran, J., Chambert, K., Toncheva, D., Georgieva, L., Grozeva, D., Fjodorova, M., Wollerton, R., Rees, E., Nikolov, I., van de Lagemaat, L. N., Bayes, A., Fernandez, E., Olason, P. I., Bottcher, Y., Komiyama, N. H., Collins, M. O., Choudhary, J., Stefansson, K., Stefansson, H., Grant, S. G., Purcell, S., Sklar, P., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2012). De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry, 17*(2), 142-153. doi: 10.1038/mp.2011.154

Kogata, N., Oliemuller, E., Wansbury, O., & Howard, B. A. (2014). Neuregulin-3 regulates epithelial progenitor cell positioning and specifies mammary phenotype. *Stem Cells Dev, 23*(22), 2758-2770. doi: 10.1089/scd.2014.0082

Krapohl, E., Patel, H., Newhouse, S., Curtis, C. J., von Stumm, S., Dale, P. S., Zabaneh, D., Breen, G., O'Reilly, P. F., & Plomin, R. (2017). Multi-polygenic score approach to trait prediction. *Mol Psychiatry, 23*, 1368. doi: 10.1038/mp.2017.163

https://www.nature.com/articles/mp2017163#supplementary-information

Kubinger, & Jäger. (2003). *Schlüsselbegriffe der psychologischen Diagnostik*.

Kumar, A. (2015). NMDA Receptor Function During Senescence: Implication on Cognitive Performance. *Frontiers in Neuroscience, 9*, 473. doi: 10.3389/fnins.2015.00473

Kumar, N. T., Liestol, K., Loberg, E. M., Reims, H. M., & Maehlen, J. (2015). Apolipoprotein E allelotype is associated with neuropathological findings in Alzheimer's disease. *Virchows Arch, 467*(2), 225-235. doi: 10.1007/s00428-015-1772-1

Lee, S. H., Kubicki, M., Asami, T., Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Mesholam-Gately, R. I., McCarley, R. W., & Shenton, M. E. (2013). Extensive white matter abnormalities in patients with first-episode schizophrenia: a Diffusion Tensor Imaging (DTI) study. *Schizophr Res, 143*(2-3), 231-238. doi: 10.1016/j.schres.2012.11.029

Lencz, T., Knowles, E., Davies, G., Guha, S., Liewald, D. C., Starr, J. M., Djurovic, S., Melle, I., Sundet, K., Christoforou, A., Reinvang, I., Mukherjee, S., Lundervold, A., Steen, V. M., John, M., Espeseth, T., Räikkönen, K., Widen, E., Palotie, A., Eriksson, J. G., Giegling, I., Konte, B., Ikeda, M., Roussos, P., Giakoumaki, S., Burdick, K. E., Payton, A., Ollier, W., Horan, M., Donohoe, G., Morris, D., Corvin, A., Gill, M., Pendleton, N., Iwata, N., Darvasi, A., Bitsios, P., Rujescu, D., Lahti, J., Hellard, S. L., Keller, M. C., Andreassen, O. A., Deary, I. J., Glahn, D. C., & Malhotra, A. K. (2014). Molecular Genetic Evidence for Genetic Overlap between General Cognitive Ability and Risk for Schizophrenia: A Report from the Cognitive Genomics Consortium (COGENT). *Mol Psychiatry, 19*(2), 168-174. doi: 10.1038/mp.2013.166

Leszczynski, M. (2011). How Does Hippocampus Contribute to Working Memory Processing? *Frontiers in Human Neuroscience, 5*, 168. doi: 10.3389/fnhum.2011.00168

Little, D. R., Lewandowsky, S., & Craig, S. (2014). Working memory capacity and fluid abilities: the more difficult the item, the more more is better. *Frontiers in Psychology, 5*, 239. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00239

Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol, 9*(2), 106-118.

Loos, M., Mueller, T., Gouwenberg, Y., Wijnands, R., van der Loo, R. J., Birchmeier, C., Smit, A. B., & Spijker, S. (2014). Neuregulin-3 in the mouse medial prefrontal cortex regulates impulsive action. *Biol Psychiatry, 76*(8), 648-655. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.02.011

Lopez-Bendito, G., Cautinat, A., Sanchez, J. A., Bielle, F., Flames, N., Garratt, A. N., Talmage, D. A., Role, L. W., Charnay, P., Marin, O., & Garel, S. (2006). Tangential neuronal migration controls axon guidance: a role for neuregulin-1 in thalamocortical axon navigation. *Cell, 125*(1), 127-142. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.042

Loring, D. W., & Bauer, R. M. (2010). Testing the limits: cautions and concerns regarding the new Wechsler IQ and Memory scales. *Neurology, 74*(8), 685-690. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0cd12

Lu, L., Weber, H. S., Spinath, F. M., & Shi, J. (2011). Predicting school achievement from cognitive and non-cognitive variables in a Chinese sample of elementary school children. *Intelligence, 39*(2–3), 130-140. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.intell.2011.02.002

Luciano, M., Wright, M., Smith, G. A., Geffen, G. M., Geffen, L. B., & Martin, N. G. (2001). Genetic covariance among measures of information processing speed, working memory, and IQ. *Behav Genet, 31*(6), 581-592.

Luders, E., Narr, K. L., Bilder, R. M., Thompson, P. M., Szeszko, P. R., Hamilton, L., & Toga, A. W. (2007). Positive correlations between corpus callosum thickness and intelligence. *Neuroimage, 37*(4), 1457-1464. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.06.028

MacDonald, J. F., Jackson, M. F., & Beazely, M. A. (2006). Hippocampal long-term synaptic plasticity and signal amplification of NMDA receptors. *Crit Rev Neurobiol, 18*(1-2), 71-84.

Maltby, J. (2011). *Differentielle Psychologie, Persönlichkeit und Intelligenz*. München: Pearson Studium.

Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorff, L. A., Hunter, D. J., McCarthy, M. I., Ramos, E. M., Cardon, L. R., Chakravarti, A., Cho, J. H., Guttmacher, A. E., Kong, A., Kruglyak, L., Mardis, E., Rotimi, C. N., Slatkin, M., Valle, D., Whittemore, A. S., Boehnke, M., Clark, A. G., Eichler, E. E., Gibson, G., Haines, J. L., Mackay, T. F. C., McCarroll, S. A., & Visscher, P. M. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature, 461*(7265), 747-753. doi: 10.1038/nature08494

Martin, N. W., Medland, S. E., Verweij, K. J. H., Lee, S. H., Nyholt, D. R., Madden, P. A., Heath, A. C., Montgomery, G. W., Wright, M. J., & Martin, N. G. (2011). Educational Attainment: A Genome Wide Association Study in 9538 Australians. *PLoS One, 6*(6), e20128. doi: 10.1371/journal.pone.0020128

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

McCrory, E., De Brito, S. A., & Viding, E. (2010). Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry, 51*(10), 1079-1095. doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02271.x

McDaniel, M. A. (2005). Big-brained people are smarter: A meta-analysis of the relationship between in vivo brain volume and intelligence. *Intelligence, 33*(4), 337-346. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.intell.2004.11.005

Mei, L., & Nave, K.-A. (2014). Neuregulin-ERBB Signaling in the Nervous System and Neuropsychiatric Diseases. *Neuron, 83*(1), 27-49. doi: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.007

Meier, S., Strohmaier, J., Breuer, R., Mattheisen, M., Degenhardt, F., Mühleisen, T. W., Schulze, T. G., Nöthen, M. M., Cichon, S., Rietschel, M., & Wüst, S. (2013). *Neuregulin 3 is associated with attention deficits in schizophrenia and bipolar disorder* (Vol. 16).

Menary, K., Collins, P. F., Porter, J. N., Muetzel, R., Olson, E. A., Kumar, V., Steinbach, M., Lim, K. O., & Luciana, M. (2013). Associations between cortical thickness and general intelligence in children, adolescents and young adults. *Intelligence, 41*(5), 597-606. doi: 10.1016/j.intell.2013.07.010

Miller, G. A., Clayson, P. E., & Yee, C. M. (2014). Hunting genes, hunting endophenotypes. *Psychophysiology, 51*(12), 1329-1330. doi: 10.1111/psyp.12354

Moore, M., Cook, N., & Frese, K. (2014). Assessing the role of the EGF receptor in the development and progression of pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy*, 23. doi: 10.2147/gictt.s58925

Morar, B., Dragovic, M., Waters, F. A., Chandler, D., Kalaydjieva, L., & Jablensky, A. (2011). Neuregulin 3 (NRG3) as a susceptibility gene in a schizophrenia subtype with florid delusions and relatively spared cognition. *Mol Psychiatry, 16*(8), 860-866. doi: 10.1038/mp.2010.70

Mottron, L., Dawson, M., Soulieres, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006). Enhanced perceptual functioning in autism: an update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord, 36*(1), 27-43. doi: 10.1007/s10803-005-0040-7

Munafo, M. R., Thiselton, D. L., Clark, T. G., & Flint, J. (2006). Association of the NRG1 gene and schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry, 11*(6), 539-546. doi: 10.1038/sj.mp.4001817

Nader, A.-M., Jelenic, P., & Soulières, I. (2015). Discrepancy between WISC-III and WISC-IV Cognitive Profile in Autism Spectrum: What Does It Reveal about

Autistic Cognition? *PLoS One, 10*(12), e0144645. doi: 10.1371/journal.pone.0144645

Narr, K. L., Woods, R. P., Thompson, P. M., Szeszko, P., Robinson, D., Dimtcheva, T., Gurbani, M., Toga, A. W., & Bilder, R. M. (2007). Relationships between IQ and regional cortical gray matter thickness in healthy adults. *Cereb Cortex, 17*(9), 2163-2171. doi: 10.1093/cercor/bhl125

Nave, K. A., & Salzer, J. L. (2006). Axonal regulation of myelination by neuregulin 1. *Curr Opin Neurobiol, 16*(5), 492-500. doi: 10.1016/j.conb.2006.08.008

Neisser, U., Boodoo, G., Bouchard, T. J. J., Boykin, A. W., Brody, N., Ceci, S. J., Halpern, D. F., Loehlin, J. C., Perloff, R., Sternberg, R. J., & Urbina, S. (1996). Intelligence: Knowns and unknowns. *American Psychologist, 51*, p. 77-101.

Nordheim, A., & Knippers, R. (2015). *Molekulare Genetik*. Stuttgart [u.a.]: Thieme.

O'Tuathaigh, C. M., Babovic, D., O'Sullivan, G. J., Clifford, J. J., Tighe, O., Croke, D. T., Harvey, R., & Waddington, J. L. (2007). Phenotypic characterization of spatial cognition and social behavior in mice with 'knockout' of the schizophrenia risk gene neuregulin 1. *Neuroscience, 147*(1), 18-27. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.03.051

Okbay, A., Beauchamp, J. P., Fontana, M. A., Lee, J. J., Pers, T. H., Rietveld, C. A., Turley, P., Chen, G.-B., Emilsson, V., Meddens, S. F. W., Oskarsson, S., Pickrell, J. K., Thom, K., Timshel, P., de Vlaming, R., Abdellaoui, A., Ahluwalia, T. S., Bacelis, J., Baumbach, C., Bjornsdottir, G., Brandsma, J. H., Concas, M. P., Derringer, J., Furlotte, N. A., Galesloot, T. E., Girotto, G., Gupta, R., Hall, L. M., Harris, S. E., Hofer, E., Horikoshi, M., Huffman, J. E., Kaasik, K., Kalafati, I. P., Karlsson, R., Kong, A., Lahti, J., van der Lee, S. J., de Leeuw, C., Lind, P. A., Lindgren, K.-O., Liu, T., Mangino, M., Marten, J., Mihailov, E., Miller, M. B., van der Most, P. J., Oldmeadow, C., Payton, A., Pervjakova, N., Peyrot, W. J., Qian, Y., Raitakari, O., Rueedi, R., Salvi, E., Schmidt, B., Schraut, K. E., Shi, J., Smith, A. V., Poot, R. A., Pourcain, B., Teumer, A., Thorleifsson, G., Verweij, N., Vuckovic, D., Wellmann, J., Westra, H.-J., Yang, J., Zhao, W., Zhu, Z., Alizadeh, B. Z., Amin, N., Bakshi, A., Baumeister, S. E., Biino, G., Bønnelykke, K., Boyle, P. A., Campbell, H., Cappuccio, F. P., Davies, G., De Neve, J.-E., Deloukas, P., Demuth, I., Ding, J., Eibich, P., Eisele, L., Eklund, N., Evans, D. M., Faul, J. D., Feitosa, M. F., Forstner, A. J., Gandin, I., Gunnarsson, B., Halldórsson, B. V., Harris, T. B., Heath, A. C., Hocking, L. J., Holliday, E. G., Homuth, G., Horan, M. A., Hottenga, J.-J., de Jager, P. L., Joshi, P. K., Jugessur, A., Kaakinen, M. A., Kähönen, M., Kanoni, S., Keltigangas-Järvinen, L., Kiemeney, L. A. L. M., Kolcic, I., Koskinen, S., Kraja, A. T., Kroh, M., Kutalik, Z., Latvala, A., Launer, L. J., Lebreton, M. P., Levinson, D. F., Lichtenstein, P., Lichtner, P., Liewald, D. C. M., LifeLines Cohort, S., Loukola, A., Madden, P. A., Mägi, R., Mäki-Opas, T., Marioni, R. E., Marques-Vidal, P., Meddens, G. A., McMahon, G., Meisinger, C., Meitinger, T., Milaneschi, Y., Milani, L., Montgomery, G. W., Myhre, R., Nelson, C. P., Nyholt, D. R., Ollier, W. E. R., Palotie, A., Paternoster, L., Pedersen, N. L., Petrovic, K. E., Porteous, D. J., Räikkönen, K., Ring, S. M., Robino, A., Rostapshova, O.,

Rudan, I., Rustichini, A., Salomaa, V., Sanders, A. R., Sarin, A.-P., Schmidt, H., Scott, R. J., Smith, B. H., Smith, J. A., Staessen, J. A., Steinhagen-Thiessen, E., Strauch, K., Terracciano, A., Tobin, M. D., Ulivi, S., Vaccargiu, S., Quaye, L., van Rooij, F. J. A., Venturini, C., Vinkhuyzen, A. A. E., Völker, U., Völzke, H., Vonk, J. M., Vozzi, D., Waage, J., Ware, E. B., Willemsen, G., Attia, J. R., Bennett, D. A., Berger, K., Bertram, L., Bisgaard, H., Boomsma, D. I., Borecki, I. B., Bultmann, U., Chabris, C. F., Cucca, F., Cusi, D., Deary, I. J., Dedoussis, G. V., van Duijn, C. M., Eriksson, J. G., Franke, B., Franke, L., Gasparini, P., Gejman, P. V., Gieger, C., Grabe, H.-J., Gratten, J., Groenen, P. J. F., Gudnason, V., van der Harst, P., Hayward, C., Hinds, D. A., Hoffmann, W., Hyppönen, E., Iacono, W. G., Jacobsson, B., Järvelin, M.-R., Jöckel, K.-H., Kaprio, J., Kardia, S. L. R., Lehtimäki, T., Lehrer, S. F., Magnusson, P. K. E., Martin, N. G., McGue, M., Metspalu, A., Pendleton, N., Penninx, B. W. J. H., Perola, M., Pirastu, N., Pirastu, M., Polasek, O., Posthuma, D., Power, C., Province, M. A., Samani, N. J., Schlessinger, D., Schmidt, R., Sørensen, T. I. A., Spector, T. D., Stefansson, K., Thorsteinsdottir, U., Thurik, A. R., Timpson, N. J., Tiemeier, H., Tung, J. Y., Uitterlinden, A. G., Vitart, V., Vollenweider, P., Weir, D. R., Wilson, J. F., Wright, A. F., Conley, D. C., Krueger, R. F., Smith, G. D., Hofman, A., Laibson, D. I., Medland, S. E., Meyer, M. N., Yang, J., Johannesson, M., Visscher, P. M., Esko, T., Koellinger, P. D., Cesarini, D., & Benjamin, D. J. (2016). Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Nature, 533*(7604), 539-542. doi: 10.1038/nature17671

Olayioye, M. A., Neve, R. M., Lane, H. A., & Hynes, N. E. (2000). The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J, 19*(13), 3159-3167. doi: 10.1093/emboj/19.13.3159

Ozcelik, C., Erdmann, B., Pilz, B., Wettschureck, N., Britsch, S., Hubner, N., Chien, K. R., Birchmeier, C., & Garratt, A. N. (2002). Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A, 99*(13), 8880-8885. doi: 10.1073/pnas.122249299

Pan, B., Huang, X. F., & Deng, C. (2011). Antipsychotic treatment and neuregulin 1-ErbB4 signalling in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 35*(4), 924-930. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.04.002

Parker, K. (1983). Factor analysis of the WAIS-R at nine age levels between 16 and 74 years. *J Consult Clin Psychol, 51*(2), 302-308.

Paterson, C., & Law, A. J. (2014). Transient overexposure of neuregulin 3 during early postnatal development impacts selective behaviors in adulthood. *PLoS One, 9*(8), e104172. doi: 10.1371/journal.pone.0104172

Pedersen, N. L., Plomin, R., Nesselroade, J. R., & McClearn, G. E. (1992). A Quantitative Genetic Analysis of Cognitive Abilities during the Second Half of the Life Span. *Psychol Sci, 3*(6), 346-353. doi: 10.1111/j.1467-9280.1992.tb00045.x

Pentassuglia, L., & Sawyer, D. B. (2009). The Role of Neuregulin 1β/ErbB signaling in the heart. *Exp Cell Res, 315*(4), 627-637. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.08.015

Peper, J. S., Brouwer, R. M., Boomsma, D. I., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2007). Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. *Hum Brain Mapp, 28*(6), 464-473. doi: 10.1002/hbm.20398

Perez-Garcia, C. G. (2015). ErbB4 in Laminated Brain Structures: A Neurodevelopmental Approach to Schizophrenia. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 9*, 472. doi: 10.3389/fncel.2015.00472

Pitcher, G. M., Beggs, S., Woo, R.-S., Mei, L., & Salter, M. W. (2008). ErbB4 is a suppressor of long-term potentiation in the adult hippocampus. *Neuroreport, 19*(2), 139-143. doi: 10.1097/WNR.0b013e3282f3da10

Plomin. (1999). Genetics and general cognitive ability. *Nature, 402*(6761 Suppl), C25-29. doi: 10.1038/35011520

Plomin, & Deary. (2015). Genetics and intelligence differences: five special findings. *Mol Psychiatry, 20*(1), 98-108. doi: 10.1038/mp.2014.105

Plomin, R., Haworth, C. M. A., Meaburn, E. L., Price, T. S., Wellcome Trust Case Control, C., & Davis, O. S. P. (2013). Common DNA Markers Can Account for More Than Half of the Genetic Influence on Cognitive Abilities. *Psychol Sci, 24*(4), 562-568. doi: 10.1177/0956797612457952

Plomin, R., & von Stumm, S. (2018). The new genetics of intelligence. *Nat Rev Genet*. doi: 10.1038/nrg.2017.104

Pocklington, A. J., Cumiskey, M., Armstrong, J. D., & Grant, S. G. (2006). The proteomes of neurotransmitter receptor complexes form modular networks with distributed functionality underlying plasticity and behaviour. *Mol Syst Biol, 2*, 2006.0023. doi: 10.1038/msb4100041

Portier, B. P., Minca, E. C., Wang, Z., Lanigan, C., Gruver, A. M., Downs-Kelly, E., Budd, G. T., & Tubbs, R. R. (2013). HER4 expression status correlates with improved outcome in both neoadjuvant and adjuvant Trastuzumab treated invasive breast carcinoma. *Oncotarget, 4*(10), 1662-1672.

Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet, 81*(3), 559-575. doi: 10.1086/519795

Renteria, M. E., Hansell, N. K., Strike, L. T., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., Hickie, I. B., Thompson, P. M., Martin, N. G., Medland, S. E., & Wright, M. J. (2014). Genetic architecture of subcortical brain regions: common and region-specific genetic contributions. *Genes Brain Behav, 13*(8), 821-830. doi: 10.1111/gbb.12177

Revillion, F., Lhotellier, V., Hornez, L., Bonneterre, J., & Peyrat, J. P. (2008). ErbB/HER ligands in human breast cancer, and relationships with their receptors, the bio-pathological features and prognosis. *Ann Oncol, 19*(1), 73-80. doi: 10.1093/annonc/mdm431

Rhein, C., Muhle, C., Richter-Schmidinger, T., Alexopoulos, P., Doerfler, A., & Kornhuber, J. (2014). Neuroanatomical correlates of intelligence in healthy young adults: the role of basal ganglia volume. *PLoS One, 9*(4), e93623. doi: 10.1371/journal.pone.0093623

Rice, J. P., Reich, T., Bucholz, K. K., Neuman, R. J., Fishman, R., Rochberg, N., Hesselbrock, V. M., Nurnberger, J. I., Jr., Schuckit, M. A., & Begleiter, H. (1995). Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res, 19*(4), 1018-1023.

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

Ridley, M. (1999). *Genome: the autobiography of a species in 23 chapters*. London: Fourth Estate.

Rietveld, C. A., Esko, T., Davies, G., Pers, T. H., Turley, P., Benyamin, B., Chabris, C. F., Emilsson, V., Johnson, A. D., Lee, J. J., de Leeuw, C., Marioni, R. E., Medland, S. E., Miller, M. B., Rostapshova, O., van der Lee, S. J., Vinkhuyzen, A. A., Amin, N., Conley, D., Derringer, J., van Duijn, C. M., Fehrmann, R., Franke, L., Glaeser, E. L., Hansell, N. K., Hayward, C., Iacono, W. G., Ibrahim-Verbaas, C., Jaddoe, V., Karjalainen, J., Laibson, D., Lichtenstein, P., Liewald, D. C., Magnusson, P. K., Martin, N. G., McGue, M., McMahon, G., Pedersen, N. L., Pinker, S., Porteous, D. J., Posthuma, D., Rivadeneira, F., Smith, B. H., Starr, J. M., Tiemeier, H., Timpson, N. J., Trzaskowski, M., Uitterlinden, A. G., Verhulst, F. C., Ward, M. E., Wright, M. J., Davey Smith, G., Deary, I. J., Johannesson, M., Plomin, R., Visscher, P. M., Benjamin, D. J., Cesarini, D., & Koellinger, P. D. (2014). Common genetic variants associated with cognitive performance identified using the proxy-phenotype method. *Proc Natl Acad Sci U S A, 111*(38), 13790-13794. doi: 10.1073/pnas.1404623111

Rietveld, C. A., Medland, S. E., Derringer, J., Yang, J., Esko, T., Martin, N. W., Westra, H.-J., Shakhbazov, K., Abdellaoui, A., Agrawal, A., Albrecht, E., Alizadeh, B. Z., Amin, N., Barnard, J., Baumeister, S. E., Benke, K. S., Bielak, L. F., Boatman, J. A., Boyle, P. A., Davies, G., de Leeuw, C., Eklund, N., Evans, D. S., Ferhmann, R., Fischer, K., Gieger, C., Gjessing, H. K., Hägg, S., Harris, J. R., Hayward, C., Holzapfel, C., Ibrahim-Verbaas, C. A., Ingelsson, E., Jacobsson, B., Joshi, P. K., Jugessur, A., Kaakinen, M., Kanoni, S., Karjalainen, J., Kolcic, I., Kristiansson, K., Kutalik, Z., Lahti, J., Lee, S. H., Lin, P., Lind, P. A., Liu, Y., Lohman, K., Loitfelder, M., McMahon, G., Vidal, P. M., Meirelles, O., Milani, L., Myhre, R., Nuotio, M.-L., Oldmeadow, C. J., Petrovic, K. E., Peyrot, W. J., Polašek, O., Quaye, L., Reinmaa, E., Rice, J. P., Rizzi, T. S., Schmidt, H., Schmidt, R., Smith, A. V., Smith, J. A., Tanaka, T., Terracciano, A., van der Loos, M. J. H. M., Vitart, V., Völzke, H., Wellmann, J., Yu, L., Zhao,

W., Allik, J., Attia, J. R., Bandinelli, S., Bastardot, F., Beauchamp, J., Bennett, D. A., Berger, K., Bierut, L. J., Boomsma, D. I., Bültmann, U., Campbell, H., Chabris, C. F., Cherkas, L., Chung, M. K., Cucca, F., de Andrade, M., De Jager, P. L., De Neve, J.-E., Deary, I. J., Dedoussis, G. V., Deloukas, P., Dimitriou, M., Eiriksdottir, G., Elderson, M. F., Eriksson, J. G., Evans, D. M., Faul, J. D., Ferrucci, L., Garcia, M. E., Grönberg, H., Gudnason, V., Hall, P., Harris, J. M., Harris, T. B., Hastie, N. D., Heath, A. C., Hernandez, D. G., Hoffmann, W., Hofman, A., Holle, R., Holliday, E. G., Hottenga, J.-J., Iacono, W. G., Illig, T., Järvelin, M.-R., Kähönen, M., Kaprio, J., Kirkpatrick, R. M., Kowgier, M., Latvala, A., Launer, L. J., Lawlor, D. A., Lehtimäki, T., Li, J., Lichtenstein, P., Lichtner, P., Liewald, D. C., Madden, P. A., Magnusson, P. K. E., Mäkinen, T. E., Masala, M., McGue, M., Metspalu, A., Mielck, A., Miller, M. B., Montgomery, G. W., Mukherjee, S., Nyholt, D. R., Oostra, B. A., Palmer, L. J., Palotie, A., Penninx, B., Perola, M., Peyser, P. A., Preisig, M., Räikkönen, K., Raitakari, O. T., Realo, A., Ring, S. M., Ripatti, S., Rivadeneira, F., Rudan, I., Rustichini, A., Salomaa, V., Sarin, A.-P., Schlessinger, D., Scott, R. J., Snieder, H., Pourcain, B. S., Starr, J. M., Sul, J. H., Surakka, I., Svento, R., Teumer, A., The LifeLines Cohort, S., Tiemeier, H., Rooij, F. J., Van Wagoner, D. R., Vartiainen, E., Viikari, J., Vollenweider, P., Vonk, J. M., Waeber, G., Weir, D. R., Wichmann, H. E., Widen, E., Willemsen, G., Wilson, J. F., Wright, A. F., Conley, D., Davey-Smith, G., Franke, L., Groenen, P. J. F., Hofman, A., Johannesson, M., Kardia, S. L. R., Krueger, R. F., Laibson, D., Martin, N. G., Meyer, M. N., Posthuma, D., Thurik, A. R., Timpson, N. J., Uitterlinden, A. G., van Duijn, C. M., Visscher, P. M., Benjamin, D. J., Cesarini, D., & Koellinger, P. D. (2013). GWAS of 126,559 Individuals Identifies Genetic Variants Associated with Educational Attainment. *Science (New York, N.Y.), 340*(6139), 1467-1471. doi: 10.1126/science.1235488

Rimer, M., Barrett, D. W., Maldonado, M. A., Vock, V. M., & Gonzalez-Lima, F. (2005). Neuregulin-1 immunoglobulin-like domain mutant mice: clozapine sensitivity and impaired latent inhibition. *Neuroreport, 16*(3), 271-275.

Rohde, T. E., & Thompson, L. A. (2007). Predicting academic achievement with cognitive ability. *Intelligence, 35*(1), 83-92. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.intell.2006.05.004

Rohracher, H. (1971). *Einführung in die Psychologie*.

Roth, E. (1998). *Intelligenz Grundlagen und neuere Forschung*. Stuttgart [u.a.]: Kohlhammer.

Samanta, A., LeVea, C. M., Dougall, W. C., Qian, X., & Greene, M. I. (1994). Ligand and p185c-neu density govern receptor interactions and tyrosine kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A, 91*(5), 1711-1715.

Sartor, C. I., Zhou, H., Kozlowska, E., Guttridge, K., Kawata, E., Caskey, L., Harrelson, J., Hynes, N., Ethier, S., Calvo, B., & Earp, H. S. (2001). HER4 Mediates Ligand-Dependent Antiproliferative and Differentiation Responses in Human Breast Cancer Cells. *Mol Cell Biol, 21*(13), 4265-4275. doi: 10.1128/MCB.21.13.4265-4275.2001

Sasamoto, A., Miyata, J., Kubota, M., & Murai, T. (2013). [Connectivity analyses of white matters in schizophrenia]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi, 115*(8), 880-886.

Savage, J. E., Jansen, P. R., Stringer, S., Watanabe, K., Bryois, J., de Leeuw, C. A., Nagel, M., Awasthi, S., Barr, P. B., Coleman, J. R. I., Grasby, K. L., Hammerschlag, A. R., Kaminski, J., Karlsson, R., Krapohl, E., Lam, M., Nygaard, M., Reynolds, C. A., Trampush, J. W., Young, H., Zabaneh, D., Hägg, S., Hansell, N. K., Karlsson, I. K., Linnarsson, S., Montgomery, G. W., Munoz-Manchado, A. B., Quinlan, E. B., Schumann, G., Skene, N., Webb, B. T., White, T., Arking, D. E., Attix, D. K., Avramopoulos, D., Bilder, R. M., Bitsios, P., Burdick, K. E., Cannon, T. D., Chiba-Falek, O., Christoforou, A., Cirulli, E. T., Congdon, E., Corvin, A., Davies, G., Deary, I. J., DeRosse, P., Dickinson, D., Djurovic, S., Donohoe, G., Drabant Conley, E., Eriksson, J. G., Espeseth, T., Freimer, N. A., Giakoumaki, S., Giegling, I., Gill, M., Glahn, D. C., Hariri, A. R., Hatzimanolis, A., Keller, M. C., Knowles, E., Konte, B., Lahti, J., Le Hellard, S., Lencz, T., Liewald, D. C., London, E., Lundervold, A. J., Malhotra, A. K., Melle, I., Morris, D., Need, A. C., Ollier, W., Palotie, A., Payton, A., Pendleton, N., Poldrack, R. A., Räikkönen, K., Reinvang, I., Roussos, P., Rujescu, D., Sabb, F. W., Scult, M. A., Smeland, O. B., Smyrnis, N., Starr, J. M., Steen, V. M., Stefanis, N. C., Straub, R. E., Sundet, K., Voineskos, A. N., Weinberger, D. R., Widen, E., Yu, J., Abecasis, G., Andreassen, O. A., Breen, G., Christiansen, L., Debrabant, B., Dick, D. M., Heinz, A., Hjerling-Leffler, J., Ikram, M. A., Kendler, K. S., Martin, N. G., Medland, S. E., Pedersen, N. L., Plomin, R., Polderman, T. J. C., Ripke, S., van der Sluis, S., Sullivan, P. F., Tiemeier, H., Vrieze, S. I., Wright, M. J., & Posthuma, D. (2017). GWAS meta-analysis (N=279,930) identifies new genes and functional links to intelligence. *bioRxiv*. doi: 10.1101/184853

Schneider, J. W., Chang, A. Y., & Garratt, A. (2002). Trastuzumab cardiotoxicity: Speculations regarding pathophysiology and targets for further study. *Semin Oncol, 29*(3 Suppl 11), 22-28.

Schneider, W., & McGrew, K. (2012). The Cattell-Horn-Carroll model of intelligence. *Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and*(3rd), 99-144.

Schweizer, K. (2006). *Leistung und Leistungsdiagnostik*. Heidelberg: Springer Medizin Verl.

Sedlak, F. (2007). *Psychologie und Psychotherapie für Schule und Studium ein praxisorientiertes Wörterbuch*. Wien [u.a.]: Springer.

Selzam, S., Krapohl, E., von Stumm, S., O'Reilly, P. F., Rimfeld, K., Kovas, Y., Dale, P. S., Lee, J. J., & Plomin, R. (2016). Predicting educational achievement from DNA. *Mol Psychiatry, 22*, 267. doi: 10.1038/mp.2016.107

https://www.nature.com/articles/mp2016107#supplementary-information

Shah, A., & Frith, U. (1993). Why do autistic individuals show superior performance on the block design task? *J Child Psychol Psychiatry, 34*(8), 1351-1364.

Sham, P. C., Cherny, S. S., Purcell, S., & Hewitt, J. K. (2000). Power of linkage versus association analysis of quantitative traits, by use of variance-components models, for sibship data. *Am J Hum Genet, 66*(5), 1616-1630.

Shamir, A., Kwon, O.-B., Karavanov, I., Vullhorst, D., Leiva-Salcedo, E., Janssen, M. J., & Buonanno, A. (2012). THE IMPORTANCE OF THE NRG-1/ERBB4 PATHWAY FOR SYNAPTIC PLASTICITY AND BEHAVIORS ASSOCIATED WITH PSYCHIATRIC DISORDERS. *The Journal of Neuroscience, 32*(9), 2988-2997. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1899-11.2012

Shors, T. J., & Matzel, L. D. (1997). Long-term potentiation: what's learning got to do with it? *Behav Brain Sci, 20*(4), 597-614; discussion 614-555.

Siegel, D. J., Minshew, N. J., & Goldstein, G. (1996). Wechsler IQ profiles in diagnosis of high-functioning autism. *J Autism Dev Disord, 26*(4), 389-406.

Siegel, P. M., & Muller, W. J. (1996). Mutations affecting conserved cysteine residues within the extracellular domain of Neu promote receptor dimerization and activation. *Proc Natl Acad Sci U S A, 93*(17), 8878-8883.

Silberberg, G., Darvasi, A., Pinkas-Kramarski, R., & Navon, R. (2006). The involvement of ErbB4 with schizophrenia: association and expression studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 141b*(2), 142-148. doi: 10.1002/ajmg.b.30275

Slatkin, M. (2008). Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nat Rev Genet, 9*(6), 477-485. doi: 10.1038/nrg2361

Spinath, B., Spinath, F. M., Harlaar, N., & Plomin, R. (2006). Predicting school achievement from general cognitive ability, self-perceived ability, and intrinsic value. *Intelligence, 34*(4), 363-374. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.intell.2005.11.004

Stefansson, H., Sarginson, J., Kong, A., Yates, P., Steinthorsdottir, V., Gudfinnsson, E., Gunnarsdottir, S., Walker, N., Petursson, H., Crombie, C., Ingason, A., Gulcher, J. R., Stefansson, K., & St Clair, D. (2003). Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet, 72*(1), 83-87.

Stein, C. M., & Elston, R. C. (2009). Finding genes underlying human disease. *Clin Genet, 75*(2), 101-106. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01083.x

Steinthorsdottir, V., Stefansson, H., Ghosh, S., Birgisdottir, B., Bjornsdottir, S., Fasquel, A. C., Olafsson, O., Stefansson, K., & Gulcher, J. R. (2004). Multiple novel transcription initiation sites for NRG1. *Gene, 342*(1), 97-105. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2004.07.029

Stern, E., & Guthke, J. (2001). *Perspektiven der Intelligenzforschung*.

Sternberg, R. J. (1985). *Beyond IQ a triarchic theory of human intelligence*. Cambridge [u.a.]: Cambridge Univ. Press.

Sternberg, R. J. (2012). Intelligence. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 14*(1), 19-27.

Strachan, T. (2005). *Molekulare Humangenetik*. München: Elsevier, Spektrum, Akad. Verl.

Tang, C. S., Lau, B. H., & Chang, S. S. (1996). Factor structure of the Chinese version of the WAIS-R for Chinese adults in the lowest percentiles of IQ. *J Clin Psychol, 52*(3), 345-355. doi: 10.1002/(sici)1097-4679(199605)52:3<345::aid-jclp13>3.0.co;2-i

Team, R. D. C. (2011). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*: R Foundation for Statistical Computing.

Telesco, S. E., Vadigepalli, R., & Radhakrishnan, R. (2013). Molecular Modeling of the ErbB4/HER4 Kinase in the Context of the HER4 Signaling Network Helps Rationalize the Effects of Clinically Identified HER4 Somatic Mutations on the Cell Phenotype. *Biotechnology journal, 8*(12), 1452-1464. doi: 10.1002/biot.201300022

Tewes, U. (1994). *HAWIE-R : Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991; Handbuch und Testanweisung*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber.

The International HapMap, C. (2007). A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature, 449*(7164), 851-861. doi: 10.1038/nature06258

Thorisson, G. A., Smith, A. V., Krishnan, L., & Stein, L. D. (2005). The International HapMap Project Web site. *Genome Res, 15*(11), 1592-1593. doi: 10.1101/gr.4413105

Tidcombe, H., Jackson-Fisher, A., Mathers, K., Stern, D. F., Gassmann, M., & Golding, J. P. (2003). Neural and mammary gland defects in ErbB4 knockout mice genetically rescued from embryonic lethality. *Proc Natl Acad Sci U S A, 100*(14), 8281-8286. doi: 10.1073/pnas.1436402100

Tost, H., Callicott, J. H., Rasetti, R., Vakkalanka, R., Mattay, V. S., Weinberger, D. R., & Law, A. J. (2014). Effects of neuregulin 3 genotype on human prefrontal cortex physiology. *J Neurosci, 34*(3), 1051-1056. doi: 10.1523/jneurosci.3496-13.2014

Toulopoulou, T., Picchioni, M., Rijsdijk, F., Hua-Hall, M., Ettinger, U., Sham, P., & Murray, R. (2007). Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Arch Gen Psychiatry, 64*(12), 1348-1355. doi: 10.1001/archpsyc.64.12.1348

Tsanov, M., & Manahan-Vaughan, D. (2008). Synaptic plasticity from visual cortex to hippocampus: systems integration in spatial information processing. *Neuroscientist, 14*(6), 584-597. doi: 10.1177/1073858408315655

Tucker-Drob, E. M., Briley, D. A., & Harden, K. P. (2013). Genetic and Environmental Influences on Cognition Across Development and Context. *Current directions in psychological science, 22*(5), 349-355. doi: 10.1177/0963721413485087

Turkheimer, E., Haley, A., Waldron, M., D'Onofrio, B., & Gottesman, II. (2003). Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol Sci, 14*(6), 623-628.

Tuulio-Henriksson, A., Haukka, J., Partonen, T., Varilo, T., Paunio, T., Ekelund, J., Cannon, T. D., Meyer, J. M., & Lonnqvist, J. (2002). Heritability and number of quantitative trait loci of neurocognitive functions in families with schizophrenia. *Am J Med Genet, 114*(5), 483-490. doi: 10.1002/ajmg.10480

Tzahar, E., Levkowitz, G., Karunagaran, D., Yi, L., Peles, E., Lavi, S., Chang, D., Liu, N., Yayon, A., Wen, D., & et al. (1994). ErbB-3 and ErbB-4 function as the respective low and high affinity receptors of all Neu differentiation factor/heregulin isoforms. *J Biol Chem, 269*(40), 25226-25233.

Uranova, N., Orlovskaya, D., Vikhreva, O., Zimina, I., Kolomeets, N., Vostrikov, V., & Rachmanova, V. (2001). Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull, 55*(5), 597-610.

van Aken, L., van der Heijden, P. T., van der Veld, W. M., Hermans, L., Kessels, R. P., & Egger, J. I. (2015). Representation of the Cattell-Horn-Carroll Theory of Cognitive Abilities in the Factor Structure of the Dutch-Language Version of the WAIS-IV. *Assessment*. doi: 10.1177/1073191115607973

van der Sluis, S., Verhage, M., Posthuma, D., & Dolan, C. V. (2010). Phenotypic complexity, measurement bias, and poor phenotypic resolution contribute to the missing heritability problem in genetic association studies. *PLoS One, 5*(11), e13929. doi: 10.1371/journal.pone.0013929

Van Hagen, J., & Kaufman, A. S. (1975). Factor analysis of the WISC--R for a group of mentally retarded children and adolescents. *J Consult Clin Psychol, 43*(5), 661-667.

van Leeuwen, M., Peper, J. S., van den Berg, S. M., Brouwer, R. M., Hulshoff Pol, H. E., Kahn, R. S., & Boomsma, D. I. (2009). A genetic analysis of brain volumes and IQ in children. *Intelligence, 37*(2), 181-191. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.intell.2008.10.005

Vela, R. M. (2014). The effect of severe stress on early brain development, attachment, and emotions: a psychoanatomical formulation. *Psychiatr Clin North Am, 37*(4), 519-534. doi: 10.1016/j.psc.2014.08.005

Wahlsten, D. (1997). The Malleability of Intelligence Is Not Constrained by Heritability. In B. Devlin, S. Fienberg, D. Resnick & K. Roeder (Eds.), *Intelligence, Genes, and Success* (pp. 71-87): Springer New York.

Wang, Y. C., Chen, J. Y., Chen, M. L., Chen, C. H., Lai, I. C., Chen, T. T., Hong, C. J., Tsai, S. J., & Liou, Y. J. (2008). Neuregulin 3 genetic variations and susceptibility to schizophrenia in a Chinese population. *Biol Psychiatry, 64*(12), 1093-1096. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.07.012

Ward, L. C., Bergman, M. A., & Hebert, K. R. (2012). WAIS-IV subtest covariance structure: conceptual and statistical considerations. *Psychol Assess, 24*(2), 328-340. doi: 10.1037/a0025614

Watkins, P. C., Schwartz, R., Hoffman, N., Stanislovitis, P., Doherty, R., & Klinger, K. (1986). A linkage study of cystic fibrosis in extended multigenerational pedigrees. *Am J Hum Genet, 39*(6), 735-743.

Weber, H. (2005). *Handbuch der Persönlichkeitspsychologie und differentiellen Psychologie*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe.

Weber, H., & Rammsayer, T. (2012). *Differentielle Psychologie - Persönlichkeitsforschung*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe.

Wechsler, D. (1964). ¬*Die Messung der Intelligenz Erwachsener*

Textband zum Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE)

¬*The measurement of adult intelligence <dt.>* (3., unveränd. Aufl. ed.). Bern [u.a.]: Huber.

Winship, C., & Korenman, S. (1997). Does Staying in School Make You Smarter? The Effect of Education on IQ in The Bell Curve. In B. Devlin, S. Fienberg, D. Resnick & K. Roeder (Eds.), *Intelligence, Genes, and Success* (pp. 215-234): Springer New York.

Wisdom, N. M., Callahan, J. L., & Hawkins, K. A. (2011). The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: A meta-analysis. *Neurobiology of Aging, 32*(1), 63-74. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.02.003

Wittchen, H.-U., Saß, H., & Zaudig, M. (1996). *Diagnostisches und Statistisches Manual*

Psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychiatrie.

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 Verlag für Psychiatrie.

Yang, L., Li, Y., & Zhang, Y. (2014). Identification of prolidase as a high affinity ligand of the ErbB2 receptor and its regulation of ErbB2 signaling and cell growth. *Cell death & disease, 5*(5), e1211-e1211. doi: 10.1038/cddis.2014.187

Zanni, G., van Esch, H., Bensalem, A., Saillour, Y., Poirier, K., Castelnau, L., Ropers, H. H., de Brouwer, A. P., Laumonnier, F., Fryns, J. P., & Chelly, J. (2010). A novel mutation in the DLG3 gene encoding the synapse-associated protein 102 (SAP102) causes non-syndromic mental retardation. *Neurogenetics, 11*(2), 251-255. doi: 10.1007/s10048-009-0224-y

Zhang, D., Sliwkowski, M. X., Mark, M., Frantz, G., Akita, R., Sun, Y., Hillan, K., Crowley, C., Brush, J., & Godowski, P. J. (1997). Neuregulin-3 (NRG3): A novel neural tissue-enriched protein that binds and activates ErbB4. *Proc Natl Acad Sci U S A, 94*(18), 9562-9567.

Zhao, W. (2013). *Neuregulin-1 (Nrg1): An Emerging Regulator of Prolactin (PRL) Secretion*.

Zheutlin, A. B., Viehman, R. W., Fortgang, R., Borg, J., Smith, D. J., Suvisaari, J., Therman, S., Hultman, C. M., & Cannon, T. D. (2016). Cognitive Endophenotypes Inform Genome-Wide Expression Profiling in Schizophrenia. *Neuropsychology, 30*(1), 40-52. doi: 10.1037/neu0000244

11 Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei Prof. Dr. med. Dan Rujescu bedanken, der mir als Leiter der Sektion "Molekulare und biologische Neurobiologie" die Durchführung dieser Arbeit in seiner Arbeitsgruppe ermöglichte.

Zudem gilt mein Dank dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilian-Universität München, Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai, sowie dem ehemaligen Leiter Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, für die Möglichkeit, diese Arbeit in der von ihnen geleiteten Klinik durchführen zu können.

Mein aufrichtiger Dank geht auch an Frau Priv. Doz. Dr. Ina Giegling für die zuverlässige Betreuung während der Durchführung des praktischen Teils dieser Arbeit.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann für zahlreiche Anregungen sowie die geduldige Beantwortung jeglicher Fragen und ihre stetige Unterstützung und Hilfestellung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Probanden für ihre Teilnahme bedanken, die diese Studie erst möglich gemacht hat.

Für die harmonische Zusammenarbeit und die schöne Zeit bedanke ich mich bei allen Doktoranden der Arbeitsgruppe. Abschließend möchte ich meiner Familie für die bedingungslose Unterstützung und den starken Rückhalt danken, den ich zu jeder Zeit erfahren habe und der mich über diese Arbeit hinaus durch das gesamte Studium stets getragen hat. Insbesondere meinem Bruder Bastian danke ich für seine aufmunternden Worte, seinen grenzenlos fürsorglichen und liebevollen Einsatz und seine treue Verbundenheit.

Eidesstattliche Erklärung

Kym Martin Neuerer, geb. 19.07.1984 in Tettnang

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation zum Thema

"Der Einfluss genetischer Polymorphismen des NRG3-Gens auf kognitive Endophänotypen"

selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt und verfasst habe, dass alle Hilfsmittel und sonstigen Hilfen angegeben und dass alle Stellen, die ich wörtlich oder dem Sinne nach aus anderen Veröffentlichungen entnommen habe, kenntlich gemacht worden sind; dass die Dissertation in der vorgelegten oder einer ähnlichen Fassung noch nicht zu einem früheren Zeitpunkt an der Ludwig Maximilians Universität München oder einer anderen in- oder ausländischen Hochschule als Dissertation eingereicht worden ist.

München, den 19.08.2020

Kym Neuerer

Unterschrift Doktorandin / Doktorand