

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Peter Falkai

Der Einfluss genetischer Polymorphismen im HELT-Gen auf kognitive Phänotypen

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

vorgelegt von
Marion Schwimmbeck

aus
Landshut

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Frank A. Wollenweber

Mitbetreuung: PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	2
1.1	Intelligenz und Kognition	2
1.2	Intelligenz und Genetik	10
1.3	Thalamus	17
1.4	Das HELT-Gen	25
1.5	Fragestellung	28
2	Material und Methoden	30
2.1	Probandenrekrutierung	30
2.2	Klinisches Interview	31
2.3	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar	32
2.4	Family History Assessment Module	33
2.5	Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV	33
2.6	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene	34
2.7	Laborteil	40
3	Ergebnisse	49
3.1	Stichprobenbeschreibung	49
3.2	Assoziation der Genotypverteilung mit den HAWIE-R-Skalen	50
3.3	Untertests des HAWIE-R	51
3.4	Haplotypen	57
4	Diskussion	60
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	60
4.2	Diskussion der Methoden	61
4.3	Diskussion der Ergebnisse	67
4.4	Ausblick auf zukünftige Untersuchungen	68
	Abkürzungen und Fachbegriffe	70

Literaturverzeichnis	73
Danksagung	95
Eidesstattliche Erklärung	96

Zusammenfassung

Individuen haben unterschiedlich stark ausgeprägte kognitive Fähigkeiten, beeinflusst durch genetische und Umweltfaktoren. In welchem Ausmaß die jeweiligen Faktoren an diesen Fähigkeiten beteiligt sind, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Frühere Studien zeigten, dass HELT (helt bHLH transcription factor) die GABAerge Neurogenese im Mesenzephalon und Dienzephalon positiv beeinflusst und diese Strukturen wiederum, allen voran der Thalamus, eine wichtige Rolle in der Kognition spielen.

In dieser Assoziationsstudie wurde an 1235 neurologisch, psychisch und psychiatrisch unauffälligen Bewohnern Münchens mit deutscher Abstammung der Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene in der Revision von 1991 (HAWIE-R) absolviert.

Dazu wurden die Genotypen der Einzelbasen-Variationen rs1486665, rs1078461, rs901433 und rs4862495 des HELT-Gens in Bezug auf Kognition untersucht.

Die Assoziationen der Genotypen rs901433 ($p = 0,046$) und rs4862495 ($p = 0,030$) mit dem Phänotypen *Wortschatztest*, sowie des Genotyps rs1486665 mit *Rechnerischem Denken* ($p = 0,040$) weisen auf einen Zusammenhang hin. Für den Haplotyp GC, welcher aus den SNPs rs1486665 und rs1078461 (Block 1) besteht, zeigt sich ein Zusammenhang mit den Phänotypen *Figurenlegen* ($p = 0,045$) und *Wortschatztest* ($p = 0,048$), für den Haplotyp AC mit *Rechnerischem Denken* ($p = 0,044$) und für den Haplotyp GG mit *Zahlennachsprechen* ($p = 0,05$).

Somit weist die vorliegende explorative Studie erstmals auf eine Assoziation des HELT-Gens mit kognitiven Fähigkeiten hin, die jedoch zur Bestätigung weiterer Replikationen bedarf.

1 Einleitung

1.1 Intelligenz und Kognition

1.1.1 Definitionen

Das Wort Intelligenz hat seinen Ursprung im Lateinischen (*intellegere* „verstehen“) und bedeutet Einsicht oder Erkenntnisvermögen. Bereits in der Antike versuchten Menschen Intelligenz zu definieren und messen (R. J. Sternberg, 2000). Der römische Gelehrte Marcus Tullius Cicero definierte Intelligenz als das Vermögen, das den Geist ermöglicht, die Wirklichkeit zu verstehen. (Peters, 2013). Der Naturforscher Francis Galton übertrug 1869 in seiner Publikation „Hereditary Genius“ die Anschauungen der Vererbungslehre auf das humane Denkvermögen (Galton, 1869). Seither wird diskutiert inwiefern Gene oder Umweltfaktoren Ursachen von Intelligenzunterschieden sind (Peters, 2013).

Im Laufe des 20. und 21. Jahrhunderts wurden – unter dem Einfluss psychologischer und philosophischer Strömungen – zahlreiche Sichtweisen und Definitionen herausgearbeitet, eine allgemeingültige Definition für den Begriff Intelligenz konnte jedoch nicht etabliert werden (Tabelle 1). Intelligenz wurde als kompliziertes Gebilde begriffen, welches aus einer Fülle von kognitiven Teilfähigkeiten besteht und nicht komplett durch Explizitdefinitionen nachvollzogen werden kann (Brocke & Beauducel, 2001). Sternberg (2012) definierte Intelligenz als das Vermögen, aus Erfahrungen zu lernen und sich an Umgebungen zu adaptieren, diese zu formen und auszuwählen.

Im Hinblick auf die Intelligenzforschung erscheint immer wieder der Terminus „Kognition“ und sollte daher ebenfalls kurz erklärt werden.

Der Ausdruck Kognition lässt sich vom lateinischen *cognoscere* ableiten und bezeichnet Erkenntnis oder Erkennen. Es ist der Oberbegriff aller höheren, gedanklichen Abläufe, in welche auch die Intelligenz einzuordnen ist. Hierzu zählen: „Aufmerksamkeit, Erinnern, Urteilen, Vorstellen, Antizipieren, Planen, Entscheiden, Problemlösen und das Mitteilen von Ideen.“ Nach Zimbardo`s Auffassung umfasst er auch die „Prozesse der mentalen Repräsentation“ (Zimbardo PG, 2008). Bei Wagenknecht werden alle Abläufe (Wahrnehmung, Erkennen, Vorstellen, Urteilen, Gedächtnis, Lernen, Denken, Sprache), durch die ein Lebewesen Erkenntnis von einer Sache bzw. Lebewesen erhält oder sich seiner Umwelt bewusst wird, als Kognition begriffen (Wagenknecht, 1980).

Die Definition im von Margraf verfassten Pschyrembel, einem medizinischen Wörterbuch, beinhaltet ebenfalls die Prozesse des Erkennens wie z.B. Gedächtnis, Lernen, Erwartungen und Wahrnehmung.

Daneben weist sie aber auch auf kognitive Strukturen hin wie das Langzeitgedächtnis und semantischen Netzwerke, auf deren Grundlage die kognitiven Prozesse ablaufen (Margraf, 2012).

Tabelle 1. Intelligenzdefinitionen des 20. und 21. Jahrhunderts

Autor, Jahr	Definition
Binet und Simon (1904)	„Intelligenz ist die Art der Bewältigung einer aktuellen Situation ... gut urteilen, gut verstehen und gut denken.“
W. Stern (1912)	„Intelligenz ist eine durchaus formale Eigenschaft: Sie bezieht sich auf eine Fähigkeit, die Geistesbewegung jeweiligen neuen Aufgaben anpassen zu können.“
Boring (1923)	„Intelligenz ist das, was Intelligenztests messen.“
Hofstätter (1957)	„Intelligenz ist das Ensemble von Fähigkeiten, das den innerhalb einer bestimmten Kultur Erfolgen gemeinsam ist.“
Wechsler et al. (1964)	„Intelligenz ist ein hypothetisches Konstrukt, ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zielgerichtet zu handeln, rational zu denken und sich wirkungsvoll mit seiner Umwelt auseinander zu setzen.“
Rohracher (1965)	„Intelligenz ist der Leistungsgrad der psychischen Funktionen bei ihrem Zusammenwirken in der Bewältigung neuer Situationen.“
E. Stern (2001)	„Intelligenz kann als Potenzial eines Menschen verstanden werden, Lern- und Bildungsangebote zur Aneignung von Wissen zu nutzen.“
Zimbardo et al. (2004)	„Intelligenz umfasst die Fähigkeiten zur Anpassung an neue Situationen und sich verändernde Anforderungen, zum Lernen und zur optimalen Nutzung von Erfahrung oder Übung, zum abstrakten Denken und Gebrauch von Symbolen und Begriffen.“
Sternberg (2012)	„Intelligenz ist die Fähigkeit, aus Erfahrungen zu lernen und sich an Umgebungen anzupassen, diese zu formen und auszuwählen.“

1.1.2 Intelligenzmodelle

In der psychologischen Forschung wurden anhand von Faktorenanalysen verschiedene Intelligenzmodelle entwickelt (Tabelle 2). In Faktorenanalysen wird von den beobachteten Variablen auf latente, d.h. nicht beobachtbare Variablen, geschlossen (Amelang & Bartussek, 2006).

Tabelle 2. Intelligenzmodelle in chronologischer Reihenfolge

Faktorielle Theorien			Pluralistische Theorien		
Spearman	1904	Zwei-Faktoren-Modell			
Binet & Simon	1904	Ein-Faktor-Theorie			
Thurstone	1938	Sieben-Faktoren-Modell			
Cattell	1963	Hierarchisches Modell der kristallinen und fluiden Intelligenz			
Wechsler	1964	Hierarchisches Strukturmodell			
Vernon	1965	Hierarchisches Modell			
			Guilford	1967	Morphologisches Intelligenz-Strukturmodell
Jäger	1982	Berliner Intelligenz-Strukturmodell			
			Gardner	1987	Multiple Intelligenz
Carroll	1993	Drei-Stratum-Hierarchie			
McGrew	2009	Cattell-Horn-Carroll-Theorie			
			Sternberg	2011	Triarchische Theorie

Faktorielle Theorien

Durch die Faktorenanalyse, bei der mittels Korrelationen nach Gruppen verwandter Items in einem Test gesucht wird, konnte eine nur indirekt erfassbare Größe wie Intelligenz besser eingeordnet werden. Intelligenz ist von in diesen Gruppen repräsentierten Faktoren abhängig (Myers, 2008).

Spearman, 1904. Das erste faktorielle Intelligenzmodell entwickelte Spearman, der die Intelligenzleistung auf einen Generalfaktor (g-Faktor) und spezifische Faktoren (s-Faktor) zurückführte. Der g-Faktor ist bei der Lösung aller Intelligenzaufgaben involviert. Der s-Faktor ist typisch für Besonderheiten

ten spezieller Leistungen (Spearman, 1904). Auch bei vielen gängigen Intelligenztests werden die beiden Faktoren – g- und s-Faktor – noch bestimmt.

Binet & Simon, 1904. Binet und Simon bestimmten das Intelligenzalter, da sie die allgemeine Intelligenz als Einheit definierten (Binet & Simon, 1904).

Thurstone, 1938. Ein anderes Intelligenzmodell wurde 1938 von Thurstone entwickelt, der die Spearman'sche Idee eines Generalfaktors verwarf. Sein Sieben-Faktoren-Modell besteht aus verschiedenen eigenständigen intellektuellen Primärfaktoren: Verbales Verständnis, Wortflüssigkeit, Zahlenumgang, Raumvorstellung, Assoziationsgedächtnis, Wahrnehmungsgeschwindigkeit und schlussfolgerndes Denken (Thurstone, 1969a, 1969b).

Cattell, 1963. Im Jahre 1963 entwarf Cattell das hierarchische Modell der kristallinen und fluiden Intelligenz. Dieses besteht aus zwei Hauptfaktoren. Auf der einen Seite steht die fluide Intelligenz (general fluid ability factor) als Vermögen, neu aufgetretene Herausforderungen zu bewältigen, ohne dass dazu im relevanten Maße vergangene Lernerfahrungen erforderlich sind. Diese Fähigkeit ist relativ kulturunabhängig (culture reduced). Auf der anderen Seite existiert die kristalline Intelligenz (general crystallized ability factor). Sie beschreibt kognitive Fähigkeiten, in denen sich die angesammelten Effekte vorherigen Lernens gefestigt haben. Diesen beiden Hauptfaktoren (general fluid ability factor und general crystallized ability factor) ist noch ein weiterer Faktor, ähnlich Spearman's g-Faktor, übergeordnet, als Faktor $g_{f(h)}$ (fluid intelligence-historical) bezeichnet. Außerdem beinhaltet Cattells Intelligenzmodell noch Gedächtnisfaktoren (memory historical, memory present) und Interessensfaktoren (interest historical, interest present) (Cattell, 1963).

Wechsler, 1964. In Wechsler's 1964 entwickeltem hierarchischen Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz lässt sich der g-Faktor von Spearman, der die allgemeine Intelligenz beschreibt, in zwei Faktoren aufteilen (Abbildung 1): Den v-Faktor, der für die verbale Intelligenz steht und den p-Faktor, der die Handlungsintelligenz erfasst (Uwe Tewes & Wechsler, 2001).

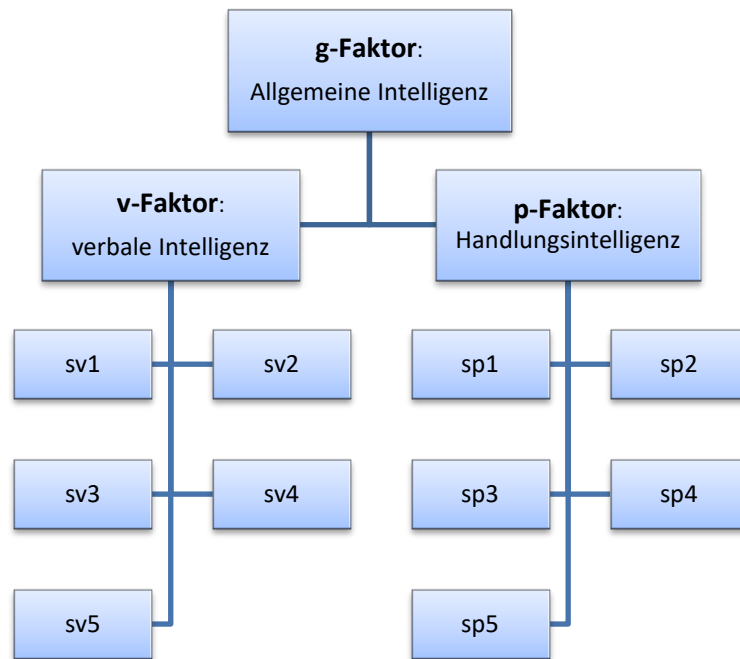


Abbildung 1. Wechsler's Intelligenzstrukturmodell. sv1-5 = spezielle Komponenten der verbalen Intelligenz, sp1-5 = spezielle Komponenten der Handlungsintelligenz (Uwe Tewes & Wechsler, 2001).

Vernon, 1965. Das Intelligenzmodell von Vernon besteht aus vier Hierarchieebenen. An der Spitze dieses Modells steht, analog zu Spearman, die allgemeine Intelligenz (g-Faktor). Die Hauptgruppenebene setzt sich aus den drei Faktoren v:ed (verbal-educational), k:m (kinesthetic-mechanical) und i (induction) zusammen. Die Hauptgruppenfaktoren unterteilen sich in Untergruppenfaktoren und diese wiederum in spezifische Faktoren. Der Faktor k:m etwa subsumiert Faktoren wie räumliche Vorstellung und technisches Verständnis. Zusätzlich steht der Faktor k:m mit nicht der Intelligenz zuzuordnenden psychomotorischen Fertigkeiten in Verbindung. Die Faktoren des Intelligenzmodells von Vernon sind funktional miteinander verbunden (Schlick, 2010; Vernon, 1965).

Jäger, 1982. Jäger untersuchte verschiedenste Intelligenzstrukturmodelle, wie die vorher dargestellten Modelle von Thurstone, Vernon, Cattell und Guilford und entwickelte das hierarchische, bimodale Berliner Intelligenzmodell. Dieses Modell geht von zwei Modalitäten aus – Inhalte und Operationen. Die Modalität Inhalte umfasst die Art des Aufgabenmaterials, die entweder figurativ (Fähigkeit, mit bildhaftem Material umgehen zu können), numerisch (Grad der Aneignung und Verfügbarkeit von Zahlen) oder verbal (Grad der Aneignung und Verfügbarkeit von Sprache) sein kann. Die Modalität Operationen wird durch kognitive Prozesse gebildet. Sie beinhaltet Fähigkeitsbündel wie Bearbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, Einfallsreichtum und Verarbeitungskapazität. Zusätzlich geht Jäger

in seinem Berliner Strukturmodell davon aus, dass zusätzlich zu den beiden Modalitäten die allgemeine Intelligenz existiert (Jäger, 1982).

Carroll, 1993. Carroll veröffentlichte das Drei-Stratum-Hierarchiemodell der Intelligenz. Hierfür trug er 461 Faktorenanalysen zusammen. Im Stratum I werden 69 spezifische Intelligenzfertigkeiten (*narrow abilities*) subsumiert. Das Stratum II besteht aus acht Intelligenzfaktoren (*broad abilities*), nämlich „fluide Intelligenz, kristalline Intelligenz, Gedächtnis/Lernen, breite visuelle Wahrnehmung, breite auditorische Wahrnehmung, breite Erinnerungsfertigkeit, breite kognitive Geschwindigkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit“. Das Stratum III entspricht Spearman's „g-Faktor“ (*general ability*) (Carroll, 1993).

McGrew, 1997. Ein paar Jahre später vereinigte McGrew das Intelligenzmodell von Cattell & Horn, welches ein von Horn weiterentwickeltes Cattell-Modell darstellt, mit dem von Carroll zum CHC-Modell (Cattell-Horn-Carroll-Modell;). Dabei wurden im Stratum I über 80 spezifische Fähigkeiten (*narrow abilities*) beschrieben wie z.B. verbales Verständnis oder Wortflüssigkeit. Das Stratum II impliziert 16 breite Fähigkeiten (*broad abilities*), die sich wiederum in funktionelle und konzeptuelle Einheiten unterteilen lassen. Beispiele hierfür sind das Kurz- bzw. Langzeitgedächtnis oder auch die visuelle bzw. akustische Verarbeitung. Auf der obersten Ebene, dem Stratum III, befindet sich der g-Faktor (*general intelligence*) (McGrew, 2009; R. J. Sternberg & Kaufman, 2011).

Pluralistische Theorien

Guilford, 1967. Guilford basierte seine Intelligenztheorie auf dem Reiz-Organismus-Reaktions-Modell (SOR-Modell) und nicht auf empirisch fundierten Faktorenanalysen wie z.B. Thurstone, Vernon und Cattell. Er bezeichnet den spezifischen Reiz als Inhalt, die Verarbeitung im Organismus als Operation und die Antwort als Produkt (Tabelle 3) (Guilford, 1967). Diese drei Modalitäten sind voneinander unabhängig. Aus der Kombination von vier Inhaltsvariablen mit fünf Operationsvariablen und sechs Produktvariablen ergeben sich 120 verschiedene Informationsverarbeitungsprozesse bzw. Intelligenzaspekte (Guilford, 1967). Eine empirische Bestätigung des Modells wurde wegen des geschätzten Aufwands nicht durchgeführt. Guilford forderte die Unabhängigkeit der Einzelfaktoren, was jedoch nicht belegt werden konnte (Undheim, 1977; Walter, 2011).

Tabelle 3. Guilfords Modalitäten einer Intelligenzstruktur

Modalitäten		
Inhalte	„Breite, grundlegende Arten der Information“	„Figural (Visuell, Akustisch)“ „Symbolisch“ „Semantisch“ „Verhalten“
Operationen	„Typen intellektueller Verarbeitungsprozesse“	„Kognition“ „Gedächtnis“ „Divergente Produktion“ „Konvergente Produktion“ „Evaluation“
Produkte	„Grundlegende Arten von verarbeiteten Informationen“	„Einheiten“ „Klassen“ „Beziehungen“ „Systeme“ „Transformationen“ „Implikationen“

Sternberg, 1985. In seiner „Triarchischen Intelligenztheorie“ beschreibt Sternberg intellektuelle Leistungen aus der Sicht dreier in diesem Kontext von ihm entwickelter Subtheorien – der Kontext-, der Zwei-Facetten und der Komponenten-Subtheorie (Tabelle 4) (Flanagan & Harrison, 2005; R. J. Sternberg & Kaufman, 2011). Die Komponenten-Subtheorie beinhaltet analytische Fähigkeiten und somit alle internen Abläufe auf die sich intelligentes Verhalten gründet. Diese Abläufe unterteilen sich in drei Gruppen: Metakomponenten, Performanzkomponenten und Wissenserwerbkomponenten. Die praktischen Fähigkeiten finden sich in der Kontext-Subtheorie wieder. Hierbei geht es um die praktische Umsetzung analytischer Fähigkeiten. Sternberg beschreibt drei Mechanismen: Anpassung, Formung und Selektion. Kreative Fähigkeiten werden der Zwei-Facetten-Subtheorie zugeschrieben. Sie beinhaltet die Fähigkeit mit neuen Situationen umzugehen und die Fähigkeit Informationsprozesse zu automatisieren (Flanagan & Harrison, 2012; Maltby et al., 2011; Robert J. Sternberg, 1985). Sternberg ist der Ansicht, dass ein Bezug zum Berufsleben und Alltag von Relevanz ist. Deshalb könne die komplette Palette menschlicher Intelligenz nur durch multiple Intelligenzen repräsentiert werden, denn die klassischen Intelligenzkonzepte nutzen lediglich artifiziell konstruierte Aufgaben, um Intelligenz zu messen (Robert J. Sternberg, 1985).

Tabelle 4. Sternbergs Subtheorien

Subtheorien	Beschreibung
Kontext-Subtheorie	Intelligenz in Bezug zur soziokulturellen Umwelt des Individuums (Alltagsintelligenz)
Zwei-Facetten-Subtheorie	Kreative Prozesse und Fähigkeit neue Aufgaben bzw. Probleme zu lösen
Komponenten-Subtheorie	<p>Analytische Intelligenz (Informationsverarbeitung), z.B. Erkennen, Assoziieren oder motorische Ausführungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Performanzkomponente</u>: (De-)Kodieren von Reizen, Kombinieren & Vergleichen, Regel erkennen & finden, usw. ➤ <u>Metakomponente</u>: Kontrolle und Steuerung der Informationsverarbeitung ➤ <u>Wissenserwerbskomponente</u>: Informationsaufnahme und -umstrukturierung

1.1.3 Messung der Intelligenz

Der erste erfolgreiche Intelligenztest wurde von Alfred Binet im Jahre 1904 entwickelt. Er wurde von der französischen Regierung beauftragt, einen objektiven Einstufungstest für Schüler zu kreieren, um die Förderbedürftigen herauszufiltern. Dabei setzte er die Zahl der gelösten Testaufgaben zum Alter des getesteten Kindes in Relation, z.B. sollte ein Kind mit sechs Jahren rechts und links unterscheiden können. Bereits ein Jahr später publizierte Binet zusammen mit Simon die Binet-Simon-Intelligence-Scale, die auf dem Intelligenzalter beruhte, der im Test elaborierten intellektuellen Leistungsfähigkeit im Verhältnis zur mittleren Intelligenz einer Altersgruppe (Binet & Simon, 1904).

Das Alter des Kindes ist von großer Relevanz, weil beispielsweise ein drei Monate jüngeres Intelligenzalter bei einem Fünfjährigen weitaus gravierendere Folgen haben kann, als bei einem Elfjährigen. Die absolute Zahl der Lebensjahre spiegelt somit einen entscheidenden Unterschied nicht wider. Deshalb entwickelte William Stern einige Jahre später den Alters-Intelligenzquotienten (IQ), der Lebens- und Intelligenzalter in Relation setzt. Hierfür entwickelte er eine Berechnungsformel in der er das Intelligenzalter durch das tatsächliche Lebensalter dividierte und diesen Wert mit 100 multiplizierte (W. Stern, 1912).

$$IQ = \frac{\text{Intelligenzalter}}{\text{tatsächliches Lebensalter}} \times 100$$

Lewis Madison Terman vereinte Binets und Sterns Methoden und entwickelte sie weiter zum Stanford-Binet-Test. In diesem verbalen Verfahren werden Orientierung, Zahlengedächtnis, Verständnis von Sprichwörtern, Satzgedächtnis, Gegensätze und Textreproduktion geprüft (Terman, 1916).

1932 stellte David Wechsler den Intelligenzquotienten als Abweichungs-IQ dar. Der IQ wurde auf die Normalverteilung der Gaußschen Glockenkurve mit einer Standardabweichung von 15 und Mittelwert von 100 abgebildet, damit die Messwerte vergleichbar waren. Ca. 68% der Bevölkerung liegen zwischen den Messwerten 85 und 115. Liegt ein IQ von 70 bis 85 vor, spricht Wechsler von Lernbehinderung. Niedrigere IQ-Werte werden als leichte (50-69), mäßige (35-49), schwere (20-34) und schwerste (<20) Intelligenzminderung bezeichnet. Die Formel für die IQ-Berechnung lautet:

$$IQ = 100 + 15 \times \frac{\vartheta - \omega}{\tau}$$

ϑ = Anzahl der Punkte, die in einem Test erreicht wurden

ω = Durchschnitt der jeweiligen Altersgruppe

τ = Standardabweichung

Im Laufe der Jahre wurden die Testbatterien mehrfach weiterentwickelt und umbenannt. Die neueste deutschsprachige Fassung ist der Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE), wobei auch die vorhergehende Version, der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) noch verbreitet ist (Erzberger & Engel, 2010; Satzger et al., 2002). Bei allen Tests gibt es denselben Grundaufbau, dabei werden Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ in verschiedenen Subtests untersucht (vgl. Abschnitt 1) (Blöink & Tewes, 2005; Hornke, 2011; Tewes, 1994).

1.2 Intelligenz und Genetik

1.2.1 Intelligenz und Genetik in verschiedenen Studiendesigns

Es wird nicht nur über die Definition von Intelligenz diskutiert, sondern auch die Frage, inwiefern Intelligenz von Umwelteinflüssen, soziodemographischen Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Bildung, als auch genetischen Faktoren abhängt. Hinweise darauf, wie groß der jeweilige Einfluss auf das Zustandekommen von verschiedenen Intelligenzquotienten ist, ergaben sich aus Familien-, Zwillings- sowie Adoptionsstudien. Hierbei zeigte sich, dass genetische Faktoren die Ausprägung allgemeiner kognitiver Fähigkeiten beeinflussen, da sie ca. die Hälfte der Varianz in den allgemeinen kognitiven Fähigkeiten bedingen (McClearn et al., 1997; R. Plomin et al., 1999).

Bisherige Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass sich die genetische Einwirkung auf die Kognition mit zunehmendem Alter verändert und fast linear ansteigt. Die Heritabilität des Intelligenzfak-

tors g liegt zwischen 50% und 80% (Bergen et al., 2007; I.J. Deary et al., 2009; Posthuma et al., 2001). Im Umkehrschluss haben Umweltfaktoren im Kindesalter einen größeren Einfluss auf die Kognition als die genetische Disposition (Bouchard, 1998). Das könnte daran liegen, dass der intellektuelle Einfluss bei Kindern und Jugendlichen vor allem durch Familienmitglieder und Lehrer bedingt ist. Erwachsene hingegen sind davon eher unabhängig und müssen daher diese Prozesse auf Basis der eigenen genetischen Veranlagung selbst steuern (R. Plomin & Craig, 2001).

Zusammenfassend wird in der Kindheit der Intelligenzquotient im Vergleich zum Erwachsenenalter viel stärker durch Umweltfaktoren geprägt. Kinder, die in derselben Familie aufwachsen, werden in konformer Weise geformt, was Plomin und Mitarbeiter als geteilte Umwelt bezeichnen. Durch die ungeteilte Umwelt, z.B. Freunde und Hobbies, werden unterschiedliche kognitive Fähigkeiten zwischen Geschwistern verstärkt (Plomin et al., 1999). Mit zunehmendem Alter sinkt der Einfluss der ungeteilten Umwelt (Bouchard, 1998) – der Phänotyp hingegen wird im Laufe des Lebens eher über den Genotyp bestimmt (Gray & Thompson, 2004; Toga & Thompson, 2005).

Ein weiterer Umwelteinfluss auf die Intelligenzentwicklung bei Kindern ist der soziale Status der Familie. Bei Familien von sozioökonomisch besser gestellten Status war der Einfluss der Umwelt viermal geringer als bei denjenigen mit niedrigem sozialen Status (Turkheimer et al., 2003).

Einflüsse morphologischer Unterschiede auf die Intelligenz können in Bildgebungsverfahren untersucht werden. So fanden Thompson und Kollegen mittels Magnetresonanztomographie und Intelligenztests einen Zusammenhang zwischen der Masse der grauen Substanz des Zentralnervensystems und dem Intelligenzquotienten (Thompson et al., 2001). Witelson fand eine Korrelation zwischen der Fähigkeit der räumlichen Vorstellung und der Gehirngröße (Witelson et al., 2006). Posthuma und Kollegen zeigten, dass nicht nur die Masse sondern auch die Verteilung der grauen Substanz die Intelligenz beeinflussen kann und dass die Relation von grauer Hirnsubstanz zum Intelligenzquotienten durch gemeinsame Gene entschieden wird (Posthuma et al., 2002).

Das Arbeitsgedächtnis, welches v.a. für höhere kognitive Leistungen wie Planen, Lernen und logische Verstandestätigkeit notwendig ist, wird zu 43% bis 49% durch genetische Faktoren bestimmt (Ando et al., 2001).

Adoptionsstudien

Adoptionsstudien eignen sich, um genetische von umweltbedingten Faktoren zu trennen. Bei Kindern, die durch eine Adoption von den biologischen Eltern getrennt leben, lag die Korrelation mit diesen bei 0,24. Getrennt lebende, leibliche Geschwister weisen die gleiche Übereinstimmung auf. Wenn hingegen Umgebung als auch Adoptiveltern bei leiblichen Geschwistern äquivalent sind, steigt

der Wert auf 0,47. Bei nicht genetisch miteinander verwandten Kindern, die in demselben Umfeld aufwachsen, findet sich eine Korrelation von 0,32. Dies zeigt, dass ungefähr 30% der Gesamtunterschiede durch Einwirkungen der geteilten Umgebung bedingt sind. Kinder von unterdurchschnittlich intelligenten Eltern, die bei Adoptiveltern mit über der Norm liegenden IQ-Werten aufwuchsen, wiesen höhere IQ-Werte auf, was den Einfluss der Umwelt deutlich macht (R. Plomin et al., 1999).

Familienstudien

Diese korrelieren Intelligenz bei zusammenlebenden Verwandten ersten Grades. Entscheidend hierfür sind bestimmte Faktoren des Umfelds wie der Bildungsgrad (Harden et al., 2007), der sozioökonomische Status (Turkheimer et al., 2003), die Einkünfte der Eltern (Rowe et al., 1999), sowie die Güte der Eltern-Kind-Beziehung (Asbury et al., 2005). In der Twins Early Development Study (TEDS) wurde bei 14 853 Kindern zwischen dem 2. und 16. Lebensjahr insgesamt neunmal ein Intelligenztest durchgeführt. Es zeigte sich, dass Kinder von niedrigem sozioökonomischen Status sowohl im Kindesalter als auch über die ganze Lebensspanne im Schnitt schlechter abschnitten als Kinder von höherem Status. Dies war altersabhängig: Kinder im Alter von 2 Jahren mit niedrigem sozioökonomischen Status schnitten um 6 Punkte schlechter ab als die aus höheren Schichten; bis zum 16. Lebensjahr hatte sich der Unterschied fast verdreifacht (Plomin & von Stumm, 2015).

Zwillingsstudien

Durch Zwillingsstudien lässt sich der Einfluss genetischer Faktoren auf die Intelligenz am deutlichsten von anderen Einflussgrößen, wie z.B. den Umweltfaktoren trennen. Bei eineiigen, zusammen aufgewachsenen Zwillingen korreliert die allgemeine Intelligenz im Vergleich zu zweieiigen, miteinander aufgewachsenen Zwillingen um 86 % im Vergleich zu 60 %. Einer Erblichkeitsschätzung von 52% wird durch die Verdopplung der Differenz zwischen monozygoten und dizygoten Wechselbeziehungen erreicht (Bouchard et al., 1990; R. Plomin et al., 1999).

Deary und Kollegen, sowie Houlihan und Kollegen fanden, dass ca. die Hälfte der kognitiven Diversität auf Genetik beruht (Deary et al., 2006; Houlihan et al., 2009).

In der „Swedish Adoption/Twin Study of Aging“ (SATSA-Studie) korrelierte die Erblichkeit der kognitiven Fähigkeiten mit 0,80 für eineiige, zusammen aufgewachsene und 0,78 für eineiige, getrennt aufgewachsene Zwillinge. Bei zweieiigen, zusammen aufgewachsenen Zwillingen ergab sich eine Korrelation von 0,22 im Vergleich zu 0,32 für getrennt aufgewachsene, zweieiige Zwillinge (Pedersen NL, 1992).

In der Zwillingsstudie von Haworth und Kollegen wurden 360 000 Geschwisterpaare und 9 000 Zwillingspaare im Alter von 18 Jahren zwischen 1968 und 2010 untersucht. Sie fanden heraus, dass hohe Intelligenz familiär und erblich ist, und auf denselben genetischen und umweltbedingten Faktoren beruht wie die Verteilung der durchschnittlichen Intelligenz. Hohe IQ-Werte können somit als das quantitative Extrem derselben genetischen Faktoren betrachtet werden, die für die normale Variabilität verantwortlich sind - eine Bestätigung der sogenannten Kontinuitätshypothese (Haworth et al., 2009).

Allerdings werden einige grundlegende Annahmen von Zwillingsstudien mittlerweile in Frage gestellt und führen damit zu einer Relativierung der Erblichkeitsschätzungen:

- *Equal environment* Annahme: Die Hypothese, dass die Umgebung von gemeinsam aufgewachsenen eineiigen bzw. fraternalen Zwillingen gleich sei, ist für zahlreiche Zwillingsstudien untersucht und widerlegt worden (Fosse et al., 2015).
- *Random mating* Annahme: Weil in der Partnerwahl der zu untersuchende Phänotyp eine Rolle spielen kann ("assortative mating"), wird die random mating Annahme (deutsch „Panmixie“) der zufälligen Auswahl von Sexualpartnern verletzt. Beispielsweise fanden Hugh-Jones und Kollegen für den Phänotyp "educational attainment" einen Beitrag von 14-19% der (poly-)genetischen Prädisposition in der Variabilität des Zielparameters beim Partner (Hugh-Jones et al., 2016).
- *Gene-environment-interaction/correlation*: Der Einfluss des Genotyps auf den Phänotyp kann durch Umweltbedingungen moduliert werden und umgekehrt (Visscher et al., 2008). In modernen Zwillingsstudien wird dies statistisch modelliert, in sog. GxE-Modellen, wenn die Umwelteinflüsse (E) durch genetische Prädisposition (G) beeinflusst werden oder in rGE-Modellen, wenn die beiden Faktoren korreliert sind (Saltz, 2019).
- *Non-additive* genetische Effekte: Die Interaktion der beiden vererbten Allele kann komplexere Formen als die üblicherweise angenommenen rein additiven Effekte mit sich bringen – dies kann den Einfluss von Genen auf den Phänotyp bei monozygoten Zwillingen deutlich verstärken oder auch abschwächen, was auf unterschiedliche Weise modelliert werden kann. (Feldman & Ramachandran, 2018; Visscher et al., 2008).

Diesen Effekten (und anderen methodischen Einschränkungen) sollte in modernen Zwillingsstudien Rechnung getragen werden (Feldman & Ramachandran, 2018; R. Plomin & Deary, 2015; Vinkhuyzen et al., 2012).

1.2.2 Molekulargenetik mit Kopplungs- und Assoziationsstudien

Die Identifikation spezifischer, die Kognition beeinflussender Gene ist Gegenstand molekulargenetischer Forschung. Die wichtigsten Methoden zur Identifizierung solcher Gene sind Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien.

Kopplungsstudien

Kopplungsanalysen werden im Rahmen von Familienstudien durchgeführt. Dabei wird geprüft, ob ein DNA-Marker und ein bestimmter Phänotyp in einer Familie häufiger zusammen vererbt werden als durch Zufall anzunehmen wäre (Dawn Teare & Barrett, 2005; Vink & Boomsma, 2002).

In einer genomweiten Kopplungsstudie an 634 Geschwisterpaaren zeigten sich signifikante Zusammenhänge des Handlungs-IQ mit Chromosom 2q24.1-31.1 und des Verbal-IQ mit Chromosom 6p25.3-22.3. Mit eingeschlossen wurden 725 Teilnehmer aus 329 australischen Familien mit 475 Geschwisterpaaren, sowie 225 Teilnehmer aus 100 niederländischen Familien mit 159 Geschwisterpaaren (Posthuma et al., 2005). In diesen Populationen zeigte sich der Beitrag genetischer Faktoren am Gesamt-IQ mit 69% in der australischen Gruppe (Luciano et al., 2004) bzw. 86% in der niederländischen Gruppe (Posthuma et al., 2001). Dabei wurde die Wechsler Adult Intelligence Scale (australische Gruppe) (Luciano et al., 2004) bzw. Wechsler Adult Intelligence Scale – Revision III (niederländische Gruppe) als Testbatterie verwendet (Posthuma et al., 2001).

2011 veröffentlichten Chapman und Kollegen eine Kopplungsstudie über die Diskrepanz des Handlungs-IQs gegenüber dem Verbal-IQ als Phänotyp bei Kindern mit Autismus. Hierfür wurden 287 Familien in die Studie eingeschlossen und Quantitative Trait Loci auf insgesamt fünf Chromosomen gefunden, wobei die Chromosomen 10 und 16 die stärkste Signifikanz aufweisen. Der Locus auf Chromosom 10 erlangte sogar genomweite Bedeutung (10p12 [$P = 0,001$; genomweit (gw) $P = 0,05$]) (Chapman et al., 2011).

Assoziationsstudien

Assoziationsstudien erforschen den Zusammenhang zwischen Allelen und spezifischen Phänotypen und detektieren Suszeptibilitätsgene mit geringen Geneffekten. Potenziell in Frage kommende genetische Variationen werden in einer Probanden- und einer Kontrollgruppe untersucht. Eine Assoziation liegt vor, wenn der spezifische genetische Marker signifikant häufiger in einer der beiden Gruppen auftritt (Papassotiropoulos et al., 2005).

Bis in die späten 2000er wurden Assoziationsstudien vor allem benutzt, um Assoziationen von Genen bekannter Funktion zu belegen (hypothesengeleitete Assoziationsstudien oder Kandidatengenstu-

dien). Mit der Einführung von Microarrays wurden jedoch Untersuchungen von vielen Millionen DNA-Markern und damit genomweite Assoziationsstudien möglich. In der Regel werden dabei Einzelbasenaustausche (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs), sowie kleinere Insertions/Deletions-Polymorphismen untersucht. Zwischen 300 000 und 2 Mio. Marker werden mittels Microarrays direkt bestimmt, weitere Varianten (ca. 7-8 Mio.) über einen als Imputation bezeichneten Prozess geschätzt, der auf der Kopplungsstruktur des menschlichen Genoms beruht.

GWAS kognitiver Funktionen werden als geeignete Methode zur Einschätzung der SNP-basierten Erbllichkeit angesehen und erlauben Vorhersagen über kognitive Phänotypen in unabhängigen Stichproben (Davies et al., 2015; Marioni et al., 2014). Der Begriff SNP-basierte Erbllichkeit beschreibt jenen Anteil phänotypischer Varianz, der auf die additiven Effekte einer bestimmten SNP-Reihe zurückzuführen ist (Hou et al., 2019). GWAS waren zwar bislang weniger erfolgreich darin, die spezifischen genetischen Variationen, die die kognitiven Unterschiede zwischen den einzelnen Individuen ausmachen, zu identifizieren, mit zunehmender Probandenzahl nahm jedoch die Anzahl genomweit signifikant assoziierter Loci zu (Tabelle 5).

Die erste Studie zur Kognition, die eine genomweite Signifikanz für einzelne Loci identifizieren konnte, war die CHARGE-Studie, in der eine Metaanalyse mit 31 Kohorten mit insgesamt 53 949 Teilnehmern durchgeführt wurde. 13 genomweit signifikante SNPs wurden in drei Genomregionen (6q16.1, 14q12 und 19q13.32) entdeckt. Außerdem zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen Kognition und vier Genen, die mit der Alzheimer-Demenz assoziiert sind – TOMM40 (Translocase Of Outer Mitochondrial Membrane 40), ABCG1 (ATP Binding Cassette Subfamily G Member 1), MEF2C (Myocyte Enhancer Factor 2C) und APOE (Apolipoprotein E) (Davies et al., 2015).

Tabelle 5. Genomweite Assoziationsstudien zur Kognition

Referenz	N	Loci	SNPs	Gene	SNP-basierte Erbllichkeit h^2
(Davies et al., 2011)	3.511	0	0	1	0,51 (0,11)
(Benyamin et al., 2014)	17.989	0	0	0	0,46 (0,06)
(Kirkpatrick et al., 2014)	7.100	0	0	0	0,35 (0,11)
(Davies et al., 2015)	53.949	3	13	1	0,29 (0,05)
(Davies et al., 2016)	36.035	3	149	17	0,31 (0,02)
(Trampush et al., 2017)	35.298	2	7	7	0,22 (0,01)
(Sniekers et al., 2017)	78.308	18	336	47	0,20 (0,01)
(Davies et al., 2018)	300.486	148	11.600	709	0,25 (0,006)

Ein Jahr später veröffentlichten Davies und Kollegen eine weitere Studie mit Daten aus der britischen Biobank. Die Analysen wurden für verbal-numerisches Denken (N = 36.035), Gedächtnis (N = 112.067), Reaktionszeit (N = 111.483) und für das Erreichen eines Hochschul- oder Universitätsabschlusses durchgeführt (N= 111.114). Hierbei zeigten sich signifikante SNP-basierte Assoziationen in 20 Genomregionen und signifikante genbasierte Befunde in 46 Regionen – u.a. ATXN2, CYP2DG, APBA1 und CADM2 (Davies et al., 2016).

Die GWAS aus dem Konsortium COGENT untersuchte 35.298 gesunde Individuen europäischer Abstammung. Die Metaanalyse identifizierte zwei SNP-Loci (rs76114856 im CENPO-Gen auf Chromosom 2 sowie rs6669072 unweit von LOC105378853 auf Chromosom 1), welche mit kognitiver Leistung im genomweiten Signifikanzniveau ($P < 5 \times 10^{-8}$) assoziiert waren. Die genbasierte Analyse identifizierte zusätzliche drei Bonferroni-korrigiert signifikante Loci auf den Chromosomen 17q21.31, 17p13.1 und 1p13.3. Insgesamt ergab die gemeinsame Variation über das Genom hinweg eine SNP-Erblichkeit von 21,5% ($s = 0,01\%$) für die allgemeine kognitive Leistung (Trampush et al., 2017).

Mit einer weiteren Erhöhung der Stichprobe auf 78.308 nicht-verwandter Probanden europäischer Abstammung konnten 336 SNPs in 18 genomischen Loci mit Intelligenz assoziiert werden. Zudem wurden 40 neue Gene gefunden, die die Intelligenz beeinflussen. Die stärkste Assoziation zeigte der SNP rs2490272 (6q21) in einer intronischen Region von FOXO3 und benachbarte SNPs im Promotor des gleichen Gens. Dieses Gen ist Teil des Insulin/Insulin-like growth factor 1-Signalwegs und soll die Apoptose induzieren und zum neuronalen Zelltod als Folge von oxidativem Stress führen. Die stärkste

Gen-Assoziation zeigte CSE1L, das ebenfalls bei der Apoptose und Zellproliferation eine Rolle spielt (Sniekers et al., 2017).

Die aktuell größte GWAS von Davies und Kollegen 2018 kombinierte die kognitiven und genetischen Daten der CHARGE-Studie und des COGENT-Konsortiums sowie der UK Biobank (N = 300.486) und fand 148 genomweite signifikante, unabhängige Loci, die mit Kognition assoziiert sind. Zudem fanden sie Assoziationen zu neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen sowie neurologischen Entwicklungsstörungen. Genbasierte Analysen konnten bei 709 Genen eine Assoziation zu Kognition feststellen. Diese 709 Gene haben Einfluss auf die Neurogenese, die Regulation der Entwicklung des Nervensystems, der Neuronenprojektion, der Neuronendifferenzierung und der Regulation der Zellenentwicklung (Davies et al., 2018). Die in der vorliegenden Dissertation geprüften Polymorphismen des HELT-Gens zeigten jedoch weder einen Trend noch eine signifikante Assoziation.

1.3 Thalamus

1.3.1 Aufbau des Thalamus

Der Thalamus bildet die zentrale Schalt- und Filterstation für alle sensorischen Afferenzen (außer Olfaktion) und ist mit den meisten cortikalen Strukturen verbunden. Daher wurde der Thalamus auch als „Tor des Bewusstseins“ bezeichnet (Scholpp et al., 2009). Der Thalamus besteht aus multiplen Kerngruppen – den Nuclei anteriores, mediales, ventrales, posteriores, dorsales und dem Metathalamus. Aufgrund des heterogenen Aufbaus des Thalamus mit seinen multiplen Kerngruppen ist es schwierig, ein klares Modell der Thalamusfunktionen zu etablieren (Wolff et al., 2019). In den letzten zwei Jahrzehnten wurden jedoch mehrere Theorien vorgestellt.

Sherman schlägt eine Zweiteilung der Thalamusfunktionen vor, die hauptsächlich auf der Hauptart der von Thalamuskernen empfangenen Afferenzen basiert. Diejenigen Kerne, die Input vom Cortex erhalten und in der Lage sind, neuronale Aktivität direkt auszulösen, werden Kerne höherer Ordnung genannt und sind an der cortikalen Funktion beteiligt (Sherman, 2016), während die Kerne, die Informationen von subcortikalen Regionen erhalten, als Thalamuskern erster Ordnung betrachtet werden (Sherman, 2016; Sherman & Guillery, 1996).

Andere Forscher charakterisierten einige Thalamuskern aufgrund ihrer Verbindung mit dem Cingulum und ihres relevanten Beitrags zur Kognition als limbisch anstatt als rein sensorisch-motorische Einheiten (Vogt BA, 1993). Sowohl Kerne höherer Ordnung als auch limbische Thalamuskern scheinen für Kognition notwendig zu sein (Varela, 2014); Vogt & Gabriel, 1993).

Wolff und Kollegen versuchen mit dem Begriff des „kognitiven Thalamus“ einen Überbegriff für alle für die Kognition relevanten Kerne zu finden (Wolff et al., 2019).

1.3.2 Rolle des Thalamus in der Kognition

In der Frühphase der neurowissenschaftlichen Untersuchungen von Kognition stand der Cortex im Vordergrund. Dies war nicht zuletzt methodisch bedingt, weil er neurophysiologischen Methoden einfacher zugänglich war (Serra et al., 2019). Aufgrund seiner zentralen Rolle in fast allen kognitiven Funktionsschleifen rückten die Basalganglien, der Thalamus und das Kleinhirn in den letzten Jahrzehnten mehr in den Fokus der Forschung. Dabei wurde der Thalamus zunächst als passive Durchgangsstation für sensorische Afferenzen aller Qualitäten bis auf die Olfaktion verstanden (Wolff & Vann, 2019), erst im Verlauf wurde seine grundlegende Funktion in der Gedächtnisbildung, bei der adaptiven Entscheidungsfindung, wo er überwiegend inhibitorischen Einfluss nimmt (Mitchell, 2015), in der Kontrolle von Orientierungsreaktionen und der Vigilanz herausgearbeitet (Mitchell et al., 2014).

Der Thalamus spielt durch seine, v.a. neocortikalen, Afferenzen eine entscheidende Rolle in der Kognition, weswegen thalamische Schädigungen zu schweren Defiziten in Aufmerksamkeit und Gedächtnis führen (De Witte et al., 2011). Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurde ein Zusammenhang zwischen diencephalen Schädigungen und Gedächtnisstörungen festgestellt (Gamper, 1928). Bis ins späte 20. Jahrhundert fokussierte die Gedächtnisforschung auf den Temporallappen (Delay J, 1969; Scoville & Milner, 2000). Es wurde davon ausgegangen, dass die neuronalen Grundlagen des Denkens, des Gedächtnisses und der Kognition im Cortex, v.a. im präfrontalen Cortex liegen (Donoso et al., 2014).

Aktivitäten in den höhergradigen Kernen des Thalamus wie dem Pulvinar oder dem Nucleus mediodorsalis modulieren die cortikale Aktivität, z.B. die Frontalhirnfunktion bei Primaten (Baxter, 2013). Die Verbindungen des mediodorsalen Kerns mit dem Hippocampus und dem präfrontalen Cortex beeinflussen direkt das Gedächtnis (Mair et al., 2015), aber auch die anterioren Thalamuskern nehmen Einfluss darauf (Harding et al., 2000; Mitchell, 2015; Wolff et al., 2015). Die anterioren Thalamuskern sollen dabei für Erinnerung („recollective memory“) zuständig sein und der mediodorsale Kern eher als Gedächtnisstütze („familiarity-based memory“) fungieren (Aggleton & Brown, 1999). Bei Nagetieren führen Läsionen in den anterioren Kernen v.a. zur Beeinträchtigung des räumlichen Gedächtnisses (Aggleton & Nelson, 2015) und des Arbeitsgedächtnisses (Frohardt et al., 2006; Warburton & Aggleton, 1999). Ähnliche Störungen finden sich auch bei Läsionen des mediodorsalen Kerns (Cross et al., 2012), wobei jener Kern auch für die Fähigkeit verantwortlich ist, die zeitliche Reihenfolge von Reizen zu unterscheiden (Mitchell & Dalrymple-Alford, 2005; Nelson & Vann, 2014).

Jüngere Untersuchungen belegen, dass der Thalamus weit mehr Afferenzen von neocortikalen Strukturen als sensible Afferenzen aufweist (Saalman et al., 2012). Von wesentlicher Bedeutung sind dabei die kognitiven Funktionsschleifen zwischen Cortex und Thalamus – die cortikothalamische und die thalamocortikale Schleife (Alcaraz et al., 2018; Bolkan et al., 2017; Browning et al., 2015; Marton et al., 2018; R. L. A. Miller et al., 2017; Schmitt et al., 2017).

Die cortikothalamische Schleife spielt zum einen eine Rolle in der Steuerung der Aufmerksamkeitsressourcen (Wolff et al., 2019); eine erhöhte Modulation der cortikothalamischen Bahnen geht mit einer erhöhten Aufmerksamkeitsanforderung beim Menschen einher (Jagtap & Diwadkar, 2016). Zum anderen spielt sie eine Rolle beim Lernen, was u.a. in einer Konditionierungsstudie gezeigt wurde: Die optogenetische Manipulation der Projektionen vom präfrontalen Cortex auf den paraventriculären Thalamuskern während der Aufgabenerfassung wirkte sich auf die konditionierte Reaktion aus (Otis et al., 2017). Außerdem wird die Verhaltensflexibilität gefördert (Marton et al., 2018; Nakayama et al., 2018). Cortikothalamische Projektionen sorgen auf thalamischer Ebene für eine kontralaterale Innervation, während thalamocortikale Projektionen meist ipsilateral verlaufen. Thalamocortikale und cortikothalamische Bahnen spielen somit komplementäre, distinkte Rollen in der Kognition (Bradfield et al., 2013; Mathiasen et al., 2017; Preuss & Goldman-Rakic, 1987). Vor Kurzem wurde auch ein kausaler Zusammenhang zwischen der thalamocortikalen Schleife (mediodorsaler Thalamuskern - präfrontaler Cortex) und sozialem Dominanzverhalten festgestellt, was die Bedeutung von thalamischen Inputs für cortikale Funktionen weiter unterstreicht (Zhou et al., 2017).

Der Thalamus insbesondere der dominanten Hirnhälfte hat zentrale Aufgaben in der sprachlichen Entwicklung und Funktion, was durch seine Verschaltung in der Hörbahn, die Einbindung in viele corticocortikale Verbindungen und seine Regulierung der Aufmerksamkeit erklärt ist (Llano, 2013). In Zusammenarbeit mit anderen Basalganglienstrukturen ist er für die Auswahl von sprachlichen cortikalen Funktionsmodulen verantwortlich (Crosson, 2013).

Klinisch führen thalamische Schädigungen und Läsionen in angrenzenden Strukturen zu schweren Defiziten in Aufmerksamkeit und Gedächtnis, in Form der dienzephalen Demenz als Unterform der subcortikalen Demenzen (etwa bei Schlaganfällen oder dem Korsakow-Syndrom), bei Schädigung der dominanten Seite auch zur thalamischen Aphasie (De Witte et al., 2011). Darüber hinaus finden sich thalamische Veränderungen bei den meisten neurodegenerativen Erkrankungen (Power & Looi, 2015) und beim Down-Syndrom (Karlsen et al., 2014; Perry et al., 2019), sowie bei Störungen wie Schizophrenie (Pergola et al., 2015) und Autismus (Nair et al., 2013).

Zusammenfassend spielt der Thalamus eine entscheidende Rolle in der Kognition. In den folgenden Kapiteln wird der Einfluss von Helt auf die GABAerge Neurogenese im Thalamus erläutert.

1.3.3 Entwicklung des Thalamus

Das Diencephalon als Teil des Vorderhirns entwickelt sich aus dem vorderen Neuralrohr. Die moderne Auffassung von der Entwicklung des Diencephalons folgt dem prosomeren Modell, demzufolge von posterior nach anterior in der Longitudinalachse drei Kernkomponenten entstehen (Abbildung 2), wobei p2 und p3 von der Zona limitans intrathalamica (ZLI, auch mid-diencephalic organizer) getrennt werden. Im sich entwickelnden Diencephalon werden verschiedene Entwicklungsfaktoren entlang von unterschiedlich geformten Gradienten exprimiert (siehe Kapitel 1.3.4).

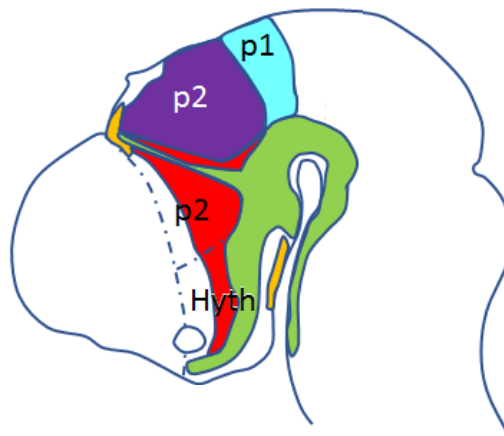


Abbildung 2. Sagittale Skizze der Embryonalstufe E10.5 der Hirnentwicklung der Maus von anterior (links) nach posterior rechts. Der diencephale Abschnitt wird in die Teile p1, p2, p3 und Hypothalamus (HyTh) eingeteilt (modifiziert nach Blackshaw et al., 2010).

1.3.4 Neurogenese im Diencephalon

GABAerge und glutamaterge Neurone sind die wichtigsten inhibitorischen und exzitatorischen Neurone im Hirn. Die molekularen Mechanismen der Neurogenese sind vielfältig. Sie beinhalten extrinsische Signale, biologische Eigenschaften der Progenitorzellen und intrinsische Genregulationsnetzwerke (Doe, 2008; Farkas & Huttner, 2008). Homeodomänen- und bHLH (basic helix-loop-helix)-Transkriptionsfaktoren sind für die Entwicklung besonders wichtig (Cheng et al., 2005; Mizuguchi et al., 2006).

Im kaudalen Thalamus liegen glutamaterge Vorläuferzellen, welche sich in allen Thalamuskernen befinden, deren Projektionen über thalamocortikale Bahnen zum Neocortex ziehen. Der rostrale Anteil besteht aus GABAergen Vorläuferzellen, welche im Nucleus geniculatum ventrolaterale und im sogenannten intergeniculate leaflet (Commissura intergeniculata) liegen. Es werden je nach Hirnregi-

on drei verschiedene Mechanismen der GABAergen Neuronenentwicklung unterschieden: 1) Telenzephalon - anteriores Diencephalon (Dlx2-Typ [Distal-Less Homeobox 2]), 2) posteriores Diencephalon - Mesencephalon (Gata2-Typ [GATA Binding Protein 2]) und 3) Rhombencephalon - Rückenmark (Ptf1A [Pancreas Associated Transcription Factor 1a] und Tal1-Typ [T-Cell Acute Lymphocytic Leukemia Protein 1]) (Achim et al., 2014).

Die Transkriptionsfaktoren, die spezifische Vorläuferdomänen definieren, als auch die proneuralen Gene, die in diesen Domänen exprimiert werden, wurden für fast alle Hirnregionen beschrieben: Telenzephalon (Flames et al., 2007), Diencephalon (Scholpp & Lumsden, 2010; Virolainen et al., 2012), Mesencephalon (Kala et al., 2009; Nakatani et al., 2007), Rhombencephalon (Hashimoto & Hibi, 2012; Lahti et al., 2013) und Rückenmark (Briscoe et al., 2000; Lewis, 2006).

Wie oben erläutert, wird das embryonale Diencephalon in drei Prosomere eingeteilt – p1 (Präthalamus), p2 (Thalamus) und p3 (Tektum) (Abbildung 2), die wiederum in weitere Subdomänen unterteilt werden und jeweils eigene Genexpressionen und neuronale Derivate aufweisen (Nakagawa & Shimogori, 2012; Scholpp & Lumsden, 2010).

Die neuronale Spezifizierung ist ein mehrstufiger Prozess. Durch Zellteilung entstehen aus den Vorläuferzellen postmitotische Precursorzellen, welche anschließend aus dem Neuroepithel der Ventrikulären Zone in die Mantelzone wandern und währenddessen einen weiteren Differenzierungsprozess durchlaufen. In der Mantelzone wandern die reifenden Neurone während der fortlaufenden Reifungsprozesse zu ihrem endgültigen Standort. Während der Neuronendifferenzierung und –wanderung spielen bHLH-Transkriptionsfaktoren eine entscheidende Rolle (Guillemot, 2007).

Der erste Schritt der neuronalen Spezifizierung der neuroepithelialen, proliferativen Progenitorzellen, das Patterning, erfolgt in der Ventrikulären Zone. Die Zona limitans intrathalamica liegt zwischen p2 und p3 und sezerniert Signalmoleküle wie z.B. Shh (sonic hedgehog signaling molecule) (Achim et al., 2014). In den p1- und p2-Domänen werden Shh-regulierte Transkriptionsfaktoren wie Nkx2-2 (NK2 Homeobox 2), Pax6 (Paired Box) und Pax7 exprimiert (Jeong et al., 2011). Das Neuroepithel von p3 exprimiert Gsx (GS Homeobox)-, Dlx (Distal-Less Homeobox)-, and Arx (Aristaless Related Homeobox)-Gene (Hirata et al., 2006).

Im Di- und Mesencephalon wird die proneurale Phase durch den Transkriptionsfaktor Helt entscheidend beeinflusst. Helt wird in pretektalen, thalamischen und mesencephalen proliferativen GABAergen Vorläuferzellen exprimiert (Guimera et al., 2006b; Kala et al., 2009; Kataoka & Shimogori, 2008; Virolainen et al., 2012). Studien an Mäusen zeigten, dass sich in mutierten Helt-Null-Mäusen die GABAergen Vorläuferzellen zu einem glutamatergen Phänotyp spezifizieren (Guimera et al., 2006b; Nakatani et al., 2007). Helt hemmt die Expression von Ngn1/2 (Neurogenin 1/2) wodurch die GABA-

erge Neurogenese auf Kosten einer glutamatergen Neurogenese vorangetrieben wird (Nakatani et al., 2007). Zudem führt eine vermehrte Expression von Helt im Beisein von Ascl1 (achaete-scute family bHLH transcription factor 1) zu einer vermehrten GABA-Neurogenese (Delogu et al., 2012; Guimera et al., 2006a; Miyoshi et al., 2004).

Zusammenfassend sind die proneuronalen Gene Ascl1 und Ngn1/2 Gegenspieler in der GABAergen vs. glutamatergen Neurogenese. Helt ist ein Regulator für proneurale Genaktivität und die Bilanz in der Neuronendifferenzierung (Achim et al., 2014). Als Selektorgene zwischen GABAerger und glutamaterger Neurogenese fungieren Gata2 und Tal2 in postmitotischen Vorläuferzellen im Di- und Mesenzephalon (Achim et al., 2013; Kala et al., 2009; Virolainen et al., 2012). Ein Verlust von Gata2 im postmitotischen Stadium führt zu einem Verlust aller GABAerger Neurone, beeinflusst aber nicht die Gene (Ascl1 und Helt) in den vorgeschalteten proliferativen Vorläuferzellen (Kala et al., 2009). Ein ähnlicher jedoch weniger ausgeprägter Verlauf zeigt sich auch bei einem Verlust von Tal2 (Achim et al., 2013). Gata2 und Tal2 aktivieren auch die Downstream-Transkriptionsfaktorgene Tal1, Gata3, Six3 (SIX homeobox 3), und Sox14 (SRY-box transcription factor 14) (Achim et al., 2013; Kala et al., 2009).

Aber auch Dlx2 beeinflusst die Entwicklung GABAerger Neurone spezifisch in der p3-Region des Dienzephalon (Delogu et al., 2012). In Gata2-negativen Mäusen zeigte sich in dieser Region eine vermehrte Expression von Dlx2 (Virolainen et al., 2012) und umgekehrt auch eine vermehrte Expression der Gata2-Zielgene Tal1 und Sox14 in Dlx2-negativen Mäusen (Delogu et al., 2012).

Die genauen Mechanismen über den letzten Schritt der Neurogenese, der Migration der Neurone zu ihrer Zielstation, sind im Di- und Mesenzephalon noch nicht abschließend geklärt (Achim et al., 2014). Es gibt jedoch Hinweise für eine Beteiligung der Gene Tal1 (Achim et al., 2012) und Sox14 (Delogu et al., 2012).

Die Neurogenese im Dienzephalon und somit auch Thalamus ist ein komplexes Zusammenspiel diverser Transkriptionsfaktoren und Gene. Helt spielt dabei eine entscheidende Rolle in der GABAergen und indirekt auch in der glutamatergen Neurogenese.

Eine Zusammenfassung der GABAergen Neurogenese im Di- und Mesenzephalon mit den einzelnen Zonen, Zelltypen, Entwicklungsschritten und den jeweiligen Genen und Proteinen sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt.

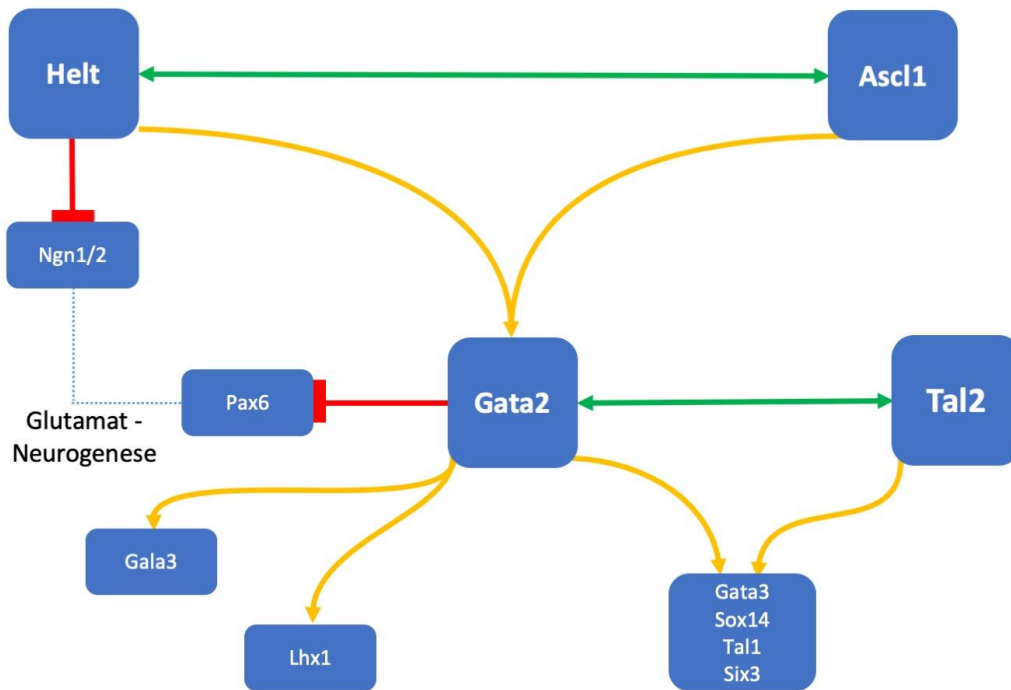


Abbildung 3. Zusammenfassung des bisher identifizierten Signalwegs der wichtigsten molekularen Akteure und deren Zusammenspiel für eine effiziente dienzephal/mesenzephal GABAerge-Neurogenese. Gelbe Pfeile: "reguliert Expression", grüne Pfeile: "koregulieren die GABAerge Neurogenese", rote Pfeile: "hemmt Expression".

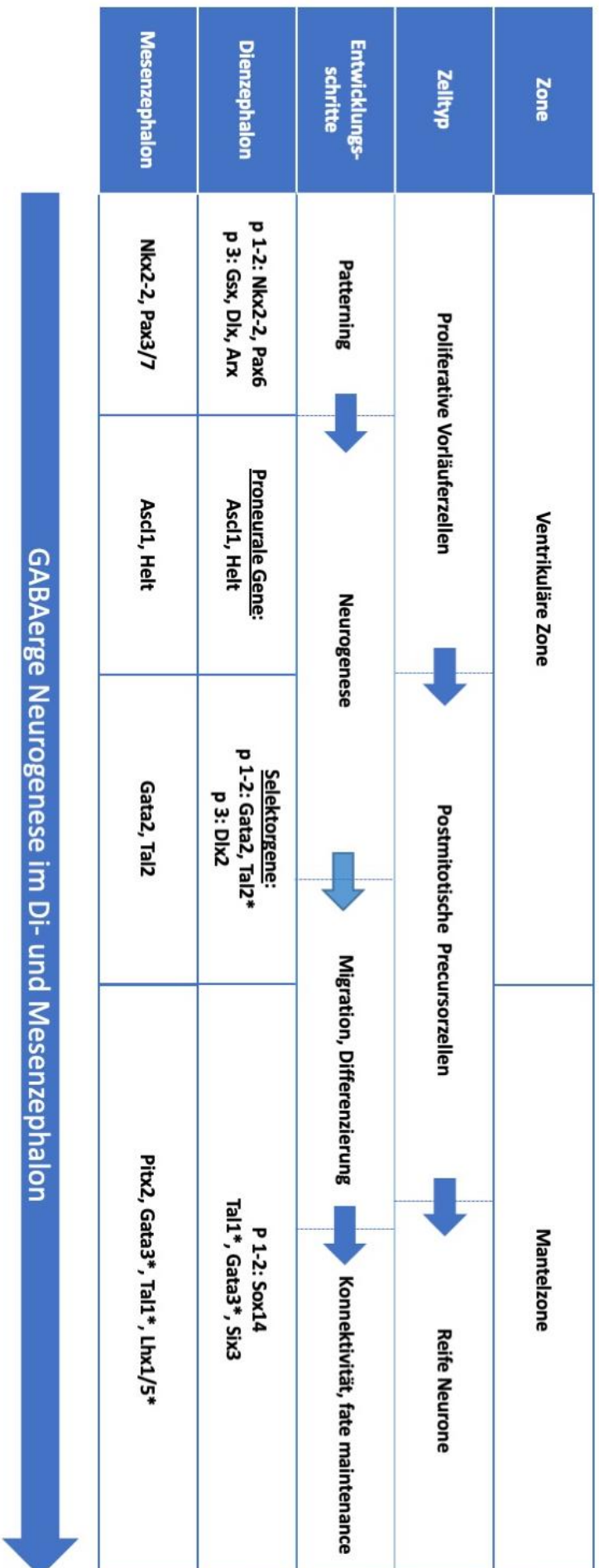


Abbildung 4. GABAerge Neurogenese im Di- und Mesencephalon. Chronologische Darstellung der verschiedenen Zelltypen und Entwicklungsschritte in der entsprechenden Zone (Ventrikuläre Zone, Mantelzone) und die beteiligten Gene/Proteine.
* spezifische Rolle und Mechanismus nicht sicher geklärt

1.4 Das HELT-Gen

Wie im letzten Abschnitt bereits deutlich wurde spielt HELT eine entscheidende Rolle in der GABAergen Neurogenese im Thalamus. HELT (Hairy and enhancer of split-related protein HELT) ist ein transkriptionaler Repressor in humanen Zellen, der bevorzugt an die kanonische E box Sequenz 5'-CACGCG-3', eine spezifische DNA-Sequenz in regulatorischen Bereichen von Genen, bindet. Er ist auch unter Megane (Mesencephalic GABAergic Neurons Enhancer split) bHLH Faktor, HESL, Heslike, HCM1228, bHLHb44, Hairy and enhancer of split-related protein HELT, bzw. HES/HEY-like transcription factor bekannt und gehört zur bHLH-Familie (basic helix-loop-helix-Familie) (Gerhard et al., 2004; Hillier et al., 2005).

HELT wird auch in anderen Organismen (Mäuse, Ratten, Zebrafisch und Fugu) exprimiert, wobei seine genaue Funktion als Transkriptionsfaktor bisher am besten bei Mäusen untersucht wurde. In Mäusen konnte HELT-mRNA in embryonalem mesenzephalen und dienzeptalen (Guimera et al., 2006a; Miyoshi et al., 2004; Nakatani et al., 2004), nicht aber in adultem Hirngewebe nachgewiesen werden. HELT wurde in adultem Gewebe lediglich noch in den Hoden und im Herzen von Mäusen detektiert (Nakatani et al., 2004). Im menschlichen Organismus wird HELT im Nasopharynx, in den Lungen, im Darm, im Muskel und in der Haut exprimiert (Proteinatlas, 2020).

Das HELT-Gen befindet sich auf Chromosom 4 (4q35.1) des menschlichen Genoms, hat eine Länge von 1.964 Basen, besteht aus vier Exons und enthält als Marker der Zugehörigkeit zur bHLH-Familie die bHLH-Unterdomäne. Durch alternatives Spleißen entstehen drei Isoformen (NCBI, 2020).

HELT ist Teil der bHLH (basic Helix-Loop-Helix)-Superfamilie, einer Gruppe von dimeren Transkriptionsfaktoren, welche als Regulatoren in der embryonalen Entwicklung, u.a. in der Neurogenese, eine wichtige Rolle spielen (Tabelle 6, Tabelle 7) (Jones, 2004). Alleine beim Menschen sind 125 verschiedene Proteine dieser Superfamilie bekannt (Ledent et al., 2002), die verschiedene charakteristische Domänen enthält. Dies ist zum einen eine Helix-Loop-Helix-Domäne, welche hoch konserviert ist und aus zwei amphipathischen α -Helices besteht, die durch eine Schleife miteinander verbunden sind (Murre et al., 1989). Am aminoterminalen Ende liegt die basische Domäne, welcher den Transkriptionsfaktor an die E-Box der DNA, eine hexanukleotide Sequenz, bindet. Am carboxyterminalen Ende liegt die HLH-Domäne. Diese kann mit anderen Proteinen interagieren und Homo- bzw. Heterodimere bilden (Fairman et al., 1993).

Tabelle 6. Klassifikation der bHLH-Familie (Atchley & Fitch, 1997; Ledent et al., 2002)

Phylogenetische Gruppe	Beschreibung	Beispielproteine (Familiennamen)
A	Bindung an CAGCTG or CACCTG	MyoD, Twist
B	Bindung an CACGTG or CATGTTG	Max, Myc
C	Binden an ACGTG or GCGTG und enthalten eine PAS-Domäne (am Carboxyterminalen Ende)	Single-minded, aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (Arnt), hypoxia-inducible factor (HIF), Clock
D	Basische Domäne fehlt, weswegen keine DNA-Bindung möglich ist. Bilden Protein-Protein-Dimere, welche als Antagonist für Gruppe A-Proteine fungiert.	ID
E	Binden v.a. an N-box Sequenzen CACGCG oder CACGAG. Enthalten eine Orange-Domäne und ein WRPW-Peptid	Hairy
F	Enthalten eine zusätzliche COE-Domäne, welche an der Dimerisation und DNA-Bindung beteiligt ist.	Coe (Col/Olf-1/EBF)

MyoD = Myogenic Differentiation 1; Twist = Twist Family BHLH Transcription Factor; Max = MYC Associated Factor X; Myc = MYC Proto-Oncogene; ID = Inhibitor of DNA Binding; Col = Collagen Type; EBF = Early B-Cell Factor.

Für bHLH-Proteine gibt es verschiedene Klassifikationen. Eine dieser Klassifikationen unterteilt die Proteine in Hauptgruppen A bis F unter Berücksichtigung verschiedener Aspekte wie die Bindung an die E-Box oder das Vorhandensein zusätzlicher Domänen (Tabelle 6) (Atchley & Fitch, 1997; Ledent et al., 2002).

HELT stammt aus der Gruppe E, welche als besonderes Merkmal die Orange-Domäne besitzt. Diese liegt am carboxyterminalen Ende. Die genaue Funktion ist noch unklar, es wird jedoch vermutet, dass

die Orange-Domäne als transkriptionaler Repressor fungiert und eine Rolle in der Dimerisierung spielt (R. L. Davis & Turner, 2001; Steidl et al., 2000).

HELT weist verschiedene Funktionen auf, wobei zwischen molekularen Funktionen und biologischen Prozessen unterschieden wird (Tabelle 7).

Tabelle 7. Funktionen von HELT

Molekulare Funktion	Biologische Prozesse
Proteinkodierender transkriptionaler Repressor	Entwicklung des Zentralnervensystems
Sequenzspezifische Bindung an den RNA Polymerase II-Promoter	GABAerge Neuronendifferenzierung in den Basalganglien
Homodimerisierung	Multizelluläres Altern des Organismus
Positive and negative Transkriptionsregulation am RNA-Polymerase II-Promoter	Multizelluläres Organismuswachstum
	Postembryonale Entwicklung
	Saugverhalten
	Transkription

HELT ist ein transkriptionaler Repressor, wofür die Orange-Domäne und die C-terminale Region verantwortlich sind. Jede Familie der bHLH-Transkriptionsfaktoren nutzt eigene Repressor-Mechanismen, wobei die von HELT noch nicht abschließend geklärt werden konnten. Fest steht jedoch, dass es an die E-Box-Sequenz 5'-CACGCG-3' bindet. Außerdem fanden Nakatani und Kollegen heraus, dass HELT – wie andere bHLH-Transkriptionsfaktoren – durch negative Rückkopplung seine eigene Promotorregion inhibieren kann. An dieser Autoregulation sind die E-Box und N-Box von HELT beteiligt. N-Boxen sind regulatorische Elemente im Bereich von Promotoren, die verantwortlich sind für die synapsenspezifische Expression von Genen (Nakatani et al., 2004).

HELT spielt eine wesentliche Rolle in der Spezifizierung v.a. der GABAergen Neurone, die von einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Transkriptionsfaktoren beeinflusst wird, unter denen die bHLH-Familie prominent vertreten ist (Bertrand et al., 2002; Ross et al., 2003).

In Experimenten an Mäusen zeigte sich, dass Helt zusammen mit Ascl1(Achaete-Scute Homolog) exprimiert wird und die Ausbildung GABAerger Neurone im Mesenzephalon und Dienzephalon indu-

ziert. Ascl1 dimerisiert mit anderen bHLH-Proteinen wie Helt und führt somit zu einer effizienten DNA-Bindung (Guimera et al., 2006b; Miyoshi et al., 2004; Nakatani et al., 2004).

Bei Helt-Null-Mäusen bilden sich Neurone nur in der Ascl1-Region aus. Bei Ascl1-Null-Mäusen und intaktem Helt hingegen fehlen diese fast vollständig. Damit kann nur die Koexpression beider Transkriptionsfaktoren, Helt und Ascl1, eine suffiziente Entwicklung GABAerger Neurone gewährleisten. Es wird davon ausgegangen, dass Helt und Ascl1 über die bHLH-Domäne einen heterodimeren Komplex bilden und mit Hilfe des bHLH-Kofaktors E47 an die DNA binden (Miyoshi et al., 2004).

In Mausstudien zeigte sich, dass Helt den GABAergen Phänotyp von Neuronen bestimmt, indem es Ngn (Neurogenin)-Gene unterdrückt. Ngn1 und Ngn2 sind downstream-target-Gene von Helt und werden in mesenzephalen glutamatergen Vorläufern exprimiert. In Helt⁻-Mutanten konnte eine starke Expression von Ngn und somit glutamaterge Neurogenese nachgewiesen werden und umgekehrt eine Suppression von Ngn bei Helt⁺-Mäusen. Helt hat somit eine Schlüsselrolle in der Transmitterselektion und Suppression der glutamatergen Neurogenese inne. Diese Beobachtungen lassen darauf schließen, dass Helt den Transmitterphänotyp beeinflussen kann, ohne direkt Einfluss auf die Expression von Transkriptionsfaktoren zu nehmen (Miyoshi et al., 2004; Nakatani et al., 2007). Die Co-Expression von Ascl1 und Helt scheint die GABA-Neurogenese in neuronalen Vorläuferzellkulturen signifikant zu fördern (Miyoshi et al., 2004).

Helt ist jetzt als Schlüsseldeterminante des GABAergen Schicksals im dorsalen Mesencephalon durch direkte Repression von Ngn-Genen (Ngn1 und Ngn2) in GABAergen Vorläufern und Induktion von Lim1/2 und Gata2 anerkannt (Kala et al., 2009; Nakatani et al., 2007).

Zusammenfassend induziert HELT direkt die Ausbildung GABAerger Neurone im Mes- und Dienzephalon und somit auch im Thalamus. Dadurch beeinflusst HELT auch indirekt die kognitiven Funktionen des Thalamus.

1.5 Fragestellung

Das Mes- und Dienzephalon, sowie im Speziellen der Thalamus, haben als zentrale Region im Gehirn viele Funktionen inne und beeinflussen u.a. die Kognition. Das HELT-Gen beeinflusst in dieser Region die Entwicklung GABAerger Neurone. Deshalb liegt es nahe, den Einfluss dieses Gens auf kognitive Fähigkeiten zu untersuchen.

In großen genomweiten Assoziationsstudien zur Kognition zeigte sich, dass der Phänotyp Intelligenz verschiedenen genetischen Einflüssen unterliegt. Hierfür spielen Polymorphismen und Variationen unterschiedlicher Gene eine Rolle. Nachdem große GWAS i.d.R. auf den Generalfaktor der Intelligenz

zurückgreifen, der Phänotyp Kognition jedoch große Differenzierungen erlaubt, war das Ziel der vorliegenden Assoziationsstudie, den Zusammenhang zwischen den Polymorphismen rs1486665, rs1078461, rs901433 und rs4862495 des HELL-GENS und kognitiven Subphänotypen zu überprüfen. Hierfür wurde bei 1235 gesunden Einwohnern Münchens deutscher Abstammung eine Genotypisierung als auch der Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene in seiner Revision von 1991 durchgeführt. Die Analyse erfasst die Allel- und Genotypfrequenzen und setzt sie zur Leistung in den Untertests, sowie den Summenskalen Handlung, verbale Leistung und dem Gesamt-IQ in Beziehung.

2 Material und Methoden

Als Studiendesign wurde die Assoziationsstudie verwendet. Um die Assoziation der unterschiedlichen Genotypen mit kognitiven Fähigkeiten zu untersuchen, wurde der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest durchgeführt.

2.1 Probandenrekrutierung

Mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission und nach Erhalt von Adressen vom Einwohnermeldeamt Münchens wurden Einwohner nach dem Zufallsprinzip angeschrieben.

Die an der Studie Interessierten wurden telefonisch kontaktiert, über den Studienablauf aufgeklärt und nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 8) gescreent. Zu den Einschlusskriterien gehörten ein Mindestalter von 18 Jahren, das Vorliegen von Informationen zu den leiblichen Eltern und deutschstämmige Vorfahren bis in die Generation der Großeltern. Zum Ausschluss aus der Studie führten somatische Vorerkrankungen (z.B. Enzephalitis, Morbus Parkinson, Morbus Cushing, Gehirnerschütterung mit längerer Bewusstlosigkeit), psychiatrische Auffälligkeiten wie Depressionen, Manien, Essstörungen, Phobien, Zwangsstörungen, Suizid (-versuche) sowie Drogen-/ Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeiten des Probanden bzw. dessen Verwandter. Adoptierte Probanden konnten nur eingeschlossen werden, wenn ausreichend Informationen über die leiblichen Eltern vorlagen.

Ergab sich aus dem Telefonscreening eine Eignung für die Studie, wurde dem Probanden per Post ein Anamnese-Fragebogen zugeschickt. In diesem Fragebogen wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und genauer auf Ein- und Ausschlusskriterien eingegangen.

Der Fragebogen wurde zum Termin der klinischen Untersuchung in der Psychiatrischen Klinik der LMU mitgebracht und eventuell bestehende Unklarheiten im Interview geklärt. Nach der Durchführung eines orientierenden klinischen Interviews, des Leipziger Ereignis- und Belastungsinventars (LEBI), des Family History Assessment Module (FHAM) und des Strukturierten Klinischen Interviews nach DSM-IV (SKID 1,2) wurde die kognitive Testung mittels Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) durchgeführt. Weitere anamnestische Daten wurden abschließend über einen Fragebogen, den der Proband zu Hause ausfüllen und dann zurücksenden sollte, erfragt.

Tabelle 8. Ein- und Ausschlusskriterien

Anamnese	Kriterien
Mindestalter	Einschlussalter mindestens 18 Jahre
Adoption	Einschluss nur, wenn Informationen von leiblichen Eltern vorlagen
Herkunft	Einschluss bei nachgewiesener Deutschstämmigkeit bis zur 3. Generation
Somatische Erkrankungen	Ausschluss bei Erkrankungen mit Gehirnrissen, wie z.B. Enzephalitis, Gehirnerschütterung mit längerer Bewusstlosigkeit, Parkinson, Morbus Cushing
Psychiatrische Auffälligkeiten	Ausschluss bei affektiven Störungen, Essstörungen, Phobien, Zwängen, Suizid (-versuchen), sowie Persönlichkeitsstörungen („selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzisstische, borderline und antisoziale Persönlichkeiten“) beim Probanden oder dessen Blutsverwandten bis 3. Grades
Abhängigkeiten	Ausschluss bei Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit
Mini Mental Status Test	Ausschluss bei einer Punktezahl kleiner 26

2.2 Klinisches Interview

Zunächst wurde mit dem Probanden die Einverständniserklärung besprochen, in der der Studienablauf erläutert und die Wahrung der Anonymität versichert wurde.

Anschließend folgte die Blutabnahme. Taillenumfang, Blutdruck und Puls wurden notiert. Bei einer körperlichen neurologischen Untersuchung wurden sowohl Hirnnerven, Anzeichen für Parkinsonismus (z.B. Rigor, Tremor), Motorik, Sensibilität und Reflexe überprüft, als auch Hör-, Seh-, Riech- und Koordinationstests (Finger-Nase-Versuch, Knie-Hacke-Versuch, Romberg-Stehversuch, Unterberger-Tretversuch) durchgeführt.

Bei den über 60-Jährigen wurde im nächsten Schritt Mini Mental Status Test (MMST) durchgeführt, welcher von Folstein und Kollegen entwickelte wurde und zentrale kognitive Funktionen testet („zeitliche und räumliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, außerdem Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen“) (Folstein et al., 1975). Der MMST dauert durchschnittlich 3 bis 10 Minuten und beinhaltet das Beantworten von Fragen als auch das Ausführen einfacher Handlungen. Der MMST ist ein zuverlässiges Hilfsmittel zur Identifikation

ausgeprägter kognitiver Defizite bei dementiellen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, welche für diese Studie als Ausschlusskriterium formuliert galten (Folstein et al., 1975).

Probanden mit einer Punktzahl kleiner 26 wurden aus der Studie ausgeschlossen (Tabelle 8).

2.3 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar

Das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) ist ein strukturiertes Interview, in dem Lebensereignisse und -belastungen retrospektiv erfasst werden (Richter V, 1996). Es ist zweiteilig aufgebaut wobei der erste Teil 50 Lebensereignisse und -belastungen für 18 bis 60-Jährige und weiterhin zehn studentenspezifische Items umfasst. Im zweiten Teil werden 16 Lebensziele und -werte behandelt. Das LEBI beinhaltet vor allem negative (z.B. Tod eines engen Freundes) und ambivalente (z.B. Geburt des eigenen Kindes) Items, da diese einen besonderen Prädiktorwert für Krankheitsausbruch oder -verschlechterungen haben. Aber auch normative (z.B. Kinder gehen aus dem Haus) und non-normative (z.B. Opfer eines Verkehrsunfalls) Lebensereignisse sind im ersten Teil enthalten (Richter V, 1996).

Kritische Lebensereignisse können Einfluss auf die persönliche Entwicklung haben. In Tabelle 9 wird die Untergliederung des ersten Teils des LEBI dargestellt:

Tabelle 9. Untergliederung des LEBI Teil 1

Unterpunkte	Inhalt
1A	Ereignisse, von denen der Befragte innerhalb der letzten zwei Jahre eventuell betroffen war und einen Freiraum für Ereignisse, welche die Person ergänzen möchte
1B	Ereignisse, die den Befragten durch ihr Nicht-Eintreten belasten könnten
1C	Ereignisse, die länger als zwei Jahre zurückliegen und trotzdem noch sehr bedeutsam für den Befragten sind
1D	Ereignisse, die in naher Zukunft auftreten werden und den Befragten belasten könnten

Die vom Probanden genannten Ereignisse werden in einer Tabelle kodiert (Zeitpunkt, Beschreibung des Ereignisses, Dauer, Beurteilung: positiv/negativ, Bewertung damals/heute, Prädiktion, Beeinflussbarkeit/Kontrollierbarkeit, Bewältigung, soziale Unterstützung) (Richter V, 1996).

Im zweiten Abschnitt des LEBI sind 16 Lebensziele aufgelistet (Leistung, harmonisches Familienleben, Entwicklung von Persönlichkeitseigenschaften, gesellschaftliche/politische Aktivitäten, Freunde und

soziale Interessen, Freizeitinteressen/Hobbies, Wohlstand, Gesundheit, soziale Sicherheit, Liebe/Liebesfähigkeit, soziale Anerkennung, Weltanschauliche/religiöse Bindungen, Mitbestimmung/-gestaltung, Ruhe/Stabilität, Umweltschutz, aufregendes Leben), welche einzeln bewertet werden (Richter V, 1996). Durch Summenbildung und Multiplikation anhand definierter Punktwerte wird ein standardisiertes Auswertungsprotokoll erstellt. Im Anschluss daran werden dem Probanden noch Aussagen über ihre Eigenwahrnehmung zur Bewertung vorgelegt (Richter V, 1996).

Der Proband wurde von der Studie ausgeschlossen, sofern auffällige Persönlichkeitsstrukturen vorlagen (Tabelle 8).

2.4 Family History Assessment Module

Mit Hilfe des Family History Assessment Module (FHAM) wurde im Rahmen der Anamnese ein weiteres Mal neben dem Telefonscreening überprüft, ob in der Familie bis dritten Grades ausschlussrelevante Erkrankungen vorlagen. Es wurde nach Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit, Depression, Manie, Schizophrenie, antisozialen Tendenzen, neurotischen Störungen, psychiatrischen Behandlungen und Suizidversuchen bzw. erfolgten Suiziden gefragt (Rice JP, 1995). Nur, wenn alle Fragen, soweit bekannt, mit nein beantwortet werden konnten, wurde der Proband in die Studie mit aufgenommen.

2.5 Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV

Zum Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen der Probanden wurde das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID) durchgeführt. Es erfasst psychische Störungen der Achse I und II (Persönlichkeitsstörungen), „entsprechend der expliziten diagnostischen Kriterien des Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders in seiner vierten Revision“ (Wittchen et al., 1997).

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV, Achse I (SKID-1) erfasst psychopathologische Störungen, eingeteilt in Sektionen A bis J: Affektive Syndrome (A), psychotische und assoziierte Symptome (B), Differentialdiagnose (DD) psychotischer Störungen (C), DD affektiver Störungen (D), Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen (E), Angststörungen (F), Somatoforme Störungen (G), Essstörungen (H), Anpassungsstörung – derzeit (I) und Optionale Störungen (J) (Wittchen et al., 1997).

Dabei wird zum einen die aktuelle Prävalenz von Symptomen (im letzten Monat) und zum anderen die Lifetime-Prävalenz erfragt.

Zunächst wurden nur die Screening-Fragen gestellt, da davon ausgegangen wurde, dass die Probanden keinerlei psychiatrische Störungen aufweisen würden. Wenn jedoch Fragen mit ja beantwortet wurden, bzw. erschien die Antwort unklar, dann wurden zum sicheren Ausschluss einer psychiatrischen Störung weitere, spezifischere Fragen gestellt.

Das SKID-2 ist genauso wie das SKID-1 ein halbstrukturiertes Interview, welches zur Erfassung von Kriterien bestimmter Persönlichkeitsstörungen dient. Dazu zählen die depressive, die zwanghafte, die schizotypische, die narzistische, die selbstunsichere, die dependente, die paranoide, die negativistische, die histrionische, die schizoide, die antisoziale Persönlichkeits- und die Borderlinestörung (Wittchen et al., 1997).

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV, Achse II wurde im Gegensatz zum SKID-1 komplett durchgeführt. Um Persönlichkeitseigenschaften und symptomatische Störungen besser differenzieren zu können, wurde das SKID-2 zusammen mit dem SKID-1 durchgeführt.

Auch in diesem Fall wurde der Proband von der Studie ausgeschlossen, wenn eine psychiatrische Störung vorlag.

2.6 Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene

1939 erschien die erste Fassung der Wechsler-Intelligenztests: die Wechsler Bellevue Intelligence Scale (Wechsler, 1947). 1955 folgte dann die zweite, die Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). 1956 veröffentlichten Hardesty und Lauber den Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) (Wechsler et al., 1964). Der in der vorliegenden Studie verwendete HAWIE-R (Wechsler & Tewes, 1991) hingegen ist größtenteils an die revidierte amerikanische Form des WAIS angelehnt.

Der Test besteht aus einem Verbal- und Handlungsteil. Die Aufgaben des Verbalteils werden immer als offene Fragen gestellt, im Gegensatz zu den meisten anderen Intelligenztests, bei denen diese nach dem Mehrfach-Auswahl-Prinzip formuliert sind. Dadurch kann der Lösungsweg des Probanden gut beobachtet werden, was jedoch zulasten der Auswertungsobjektivität geht. Der Handlungsteil befasst sich mit dem Zusammenhang zwischen praktischer Intelligenz und Geschwindigkeit.

Der HAWIE-R wurde für 16-74-Jährige konzipiert und differenziert gut bei IQ-Werten zwischen 55 und 130. Die Resultate der diversen Subtests werden vorerst als Rohwerte auf Skalen unterschiedlicher Länge quantifiziert sowie in Wertpunkte umgewandelt. Diese Wertpunkte sind Abweichungswerte von den Erwartungswerten einer festgelegten Referenzgruppe, wie z.B. Probanden mit oder ohne Abitur. Die „Wertpunkte A“ wurden herangezogen um den IQ zu bestimmen. Hierbei handelt es sich um Abweichungswerte von den Erwartungswerten der 20-30-Jährigen. Dieses Alter wurde des-

wegen ausgewählt, weil laut Wechsler die geistige Entwicklung in dieser Lebensspanne ihren Höhepunkt erreiche und relativ konstant bleibe. Mit Hilfe der Umrechnungstabelle auf dem Deckblatt des Protokollbogens können die den Rohpunkten entsprechenden Wertpunkte direkt entnommen werden. Der Mittelwert beträgt auf der Wertpunktskala 10 Punkte mit einer Standardabweichung von 3 Punkten. Die Wertpunkte werden indes separat für alle neun Altersgruppen, die zwischen 16 und 74 Jahren liegen, in entsprechende IQ-Werte umgerechnet. Die entstandenen Wertpunkte bilden zunächst drei Wertpunktsummen: die Summe des Handlungstests, des Verbaltests und die Summe der elf Untertests. In den jeweiligen altersabhängigen Tabellen werden mit Hilfe der Wertpunktsummen der Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ bestimmt. Die Unterteilung erlaubt schließlich einen Rückschluss darüber, ob der Proband mehr verbal-theoretisch oder eher praktisch veranlagt ist (Wechsler & Tewes, 1991).

Die Gesamt-IQ-Skala ist in jeder Altersgruppe gleich konstruiert, nämlich mit einem Mittelwert von 100 Punkten und einer Standardabweichung von 15 Punkten. Mittels HAWIE-R können nicht nur den Verbal- und Handlungs-IQ unabhängig voneinander bestimmt werden, sondern auch die Untertests anderer Kategorien ausgewertet werden. Hierfür werden nach Kriterien gebündelte Untertestgruppen, wie z.B. sprachunabhängige versus sprachabhängige Untertests, miteinander verglichen (Wechsler & Tewes, 1991).

Im Allgemeinen sind die Untertests so aufgebaut, dass die Fragen und Anforderungen innerhalb eines Tests immer anspruchsvoller werden und jeweils klare Abbruchkriterien definiert sind.

2.6.1 Verbalteil

Allgemeines Wissen prüft laut Matarazzo jenes Wissen, welches ein Durchschnittsmensch mit gewöhnlichen Bildungschancen selbst erwerben kann (Matarazzo, 1982). Dieser Test ist jedoch stark vom Bildungsgrad abhängig. Das Ergebnis zeigt aber auch die kulturellen Erfahrungen des Probanden und die Neugier und Aufgeschlossenheit der Umwelt gegenüber (Zimmermann & Woo-Sam, 1973).

Zahlen-Nachsprechen spielt eher eine untergeordnete Rolle für den Intellekt, wobei es ein guter Maßstab für die Funktionstüchtigkeit des Arbeitsgedächtnisses ist. Es hat eher klinische Bedeutung, da Patienten mit Aufmerksamkeitsstörungen oder zerebralen Erkrankungen häufig Defizite aufweisen (Matarazzo, 1982; Wechsler & Tewes, 1991).

Wortschatztest spiegelt die allgemeine Intelligenz eines Menschen sehr gut wider und zeigt dessen Lernfähigkeit und verbale Informationsvielfalt. (Matarazzo, 1982).

Rechnerisches Denken gilt als Maß für die geistige Beweglichkeit (Wechsler & Tewes, 1991) und nach Matarazzo (1982) auch für allgemeine Intelligenz, wird allerdings stark von der Schulbildung beein-

flusst. Rappaport (1953) vertritt die Auffassung, dass das rechnerische Denken das Konzentrationsvermögen erfasst. Rechnerisches Denken analysiert zudem das Arbeitsgedächtnis und verbale Begabungen (Tulsky, 2003).

Allgemeines Verständnis prüft den „gesunden Menschenverstand“, testet die Fähigkeit Erfahrungen zu verarbeiten (Matarazzo, 1982), logisch zu denken (Wechsler, 1947) und Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge zu erkennen. Auch das Ausdrucksvermögen und Sprachverständnis spielt eine entscheidende Rolle.

Gemeinsamkeiten finden gibt nach Wechslers (1947) und Matarazzos (1982) Anschauung Aufschluss über den logischen Aufbau der Denkprozesse. Des Weiteren ermöglicht er die Differenzierung zwischen wesentlichen und oberflächlichen Denkprozessen und erfasst das sprachliche Abstraktionsvermögen.

In Tabelle 10 werden die einzelnen Untertests des Verbalteils erklärt und die Punktevergabe und Abbruchkriterien erläutert.

Tabelle 10. Untertests des Verbalteils – Erklärung und Abbruchkriterien

Untertest	Erklärung (maximale Punktzahl)	Abbruchkriterien
Allgemeines Wissen	24 Wissensfragen mit progredientem Anforderungslevel. Jede richtige Antwort gibt 1 Punkt (24 Rohpunkte).	Nach fünf aufeinanderfolgenden, falsch beantworteten Fragen
Zahlen nachsprechen	Insgesamt 7 Aufgaben mit zunehmenden Schwierigkeitsgrad mit je einer Zahlenfolge vorwärts und einer rückwärts Nachsprechen. Korrektes Nachsprechen pro Zahlenfolge gibt 1 Punkt (28 Rohpunkte).	Nach zweimalig falschem Nachsprechen bei derselben Ziffernreihe
Wortschatztest	Der Interviewer nennt insgesamt 32 Wörter (aufsteigender Schwierigkeitsgrad), deren Bedeutung der Proband umschreiben bzw. definieren soll. Jede richtige Antwort gibt 1 Punkt (32 Rohpunkte).	Wenn 5 Wörter falsch erklärt werden
Rechnerisches Denken	Der Proband muss 14 zunehmend schwieriger werdende Kopfrechnungen durchführen. Bei den ersten neun Aufgaben ist jeweils 1 Punkt und bei den letzten fünf (in Abhängigkeit der Beantwortungszeit) je 2 Punkte zu erzielen (19 Rohpunkte).	Wenn der Lösungsvorgang dreier Aufgaben das Zeitlimit überschreitet.
Allgemeines Verständnis	Es werden 13 Fragen zum allgemeinen Verständnis aus diversen Themenbereichen gestellt. Jede Antwort kann je nach Qualität mit 2, 1 oder 0 Punkten bewertet werden (26 Rohpunkte).	Nach vier falsch beantworteten Fragen
Gemeinsamkeiten finden	Der Proband muss für insgesamt 16 Wortpaare eine Gemeinsamkeit bzw. einen Oberbegriff nennen. Bei richtiger Antwort sind maximal 2 Punkte zu erreichen (32 Rohpunkte).	Nach 4 unzureichend beantworteten Aufgaben in Folge

2.6.2 Handlungsteil

Bilder ergänzen testet, ob der Proband bei visuellen Darstellungen zwischen relevanten und irrelevanten Einzelheiten differenzieren kann (Wechsler, 1947). Untersucht wird auch die Fähigkeit zur

Wahrnehmung und Begriffsbildung, v.a. im unteren Intelligenzbereich (Matarazzo, 1982). Cohen (1952) spricht unter anderem von der Fähigkeit im Umgang mit Mehrdeutigkeit.

Bilder ordnen erfasst laut Wechsler (1947) die Fähigkeit, Einzelaspekte richtig zu interpretieren und die Gesamtsituation richtig einzuschätzen. Zusätzlich werden Facetten der sozialen Intelligenz bestimmt (Matarazzo, 1982).

Mosaiktest prüft die allgemeine Intelligenz (Wechsler, 1947). Matarazzo (1982) spricht davon, dass hierfür Formen analysiert und in seine Komponenten zerlegt werden können müssen. Außerdem wird das problemlösende Denken examiniert (L. J. Davis et al., 1966).

Figuren legen differenziert zwar nur schlecht in höheren Intelligenzbereichen, wurde aber trotzdem von Wechsler in die Testreihe mit aufgenommen. Der Test gibt zum einen Hinweise auf den Arbeitsstil des Probanden, zum anderen erfasst er die Nähe zu Formen sowie die Fähigkeit einen Zusammenhang zwischen Einzelheiten und dem Ganzen zustande zu bringen (Matarazzo, 1982).

Zahlen-Symbol-Test zeigt laut Wechsler (1947) die psychomotorische Geschwindigkeit des Probanden und einen starken Zusammenhang zum Konzentrationsvermögen auf. Allerdings ist der Test sehr abhängig vom Alter. Burik (1950) ist der Meinung, dass er eher ein Maß für motorische Geschwindigkeit sei.

In Tabelle 11 werden die einzelnen Untertests des Handlungsteils erklärt sowie deren Punktevergabe und Abbruchkriterien erläutert.

Tabelle 11. Untertests des Handlungsteils – Erklärung und Abbruchkriterien

Untertest	Erklärung (maximale Punktzahl)	Abbruchkriterien
Bilder ergänzen	Bildern fehlt immer ein entscheidendes Detail, welches der Proband erkennen muss (17 Rohpunkte).	Bei drei falschen nacheinander oder nicht binnen 20 Sekunden beantworteter Aufgaben
Bilder ordnen	<p>Bilderserien müssen in die möglichst sinnvollste Reihenfolge gebracht werden.</p> <p>Je nach beanspruchter Zeit und Bildfolge sind bei der 1. Serie höchstens 2 Punkte möglich. Es schließen sich weitere 9 Serien mit je 6 möglichen Punkten an (56 Rohpunkte).</p> <p>Bei manchen Bildergeschichten gibt es verschiedene Lösungsvorschläge, wovon aber nicht alle mit voller Punktezahl bewertet werden.</p>	Bei vier inkorrekten Lösungen in Folge
Mosaiktest	<p>Bunt bemalte Bauklötze müssen einer gezeichneten Vorlage nachgelegt werden.</p> <p>Schwierigkeitsstufe und Zeitlimits der nachzubauenden Muster sind ansteigend.</p> <p>Bei den initialen beiden Mustern können abhängig von der Lösungszeit höchstens 2 Punkte erlangt werden, für die folgenden zwei Muster maximal 6 Punkte und für die Muster sechs bis neun max. 7 Punkte (51 Rohpunkte).</p>	Nach drei aufeinanderfolgenden Fehlversuchen
Figurenlegen	<p>Puzzleteile müssen zu einer Figur zusammengefügt werden.</p> <p>Bei Figur eins sind maximal 8 Punkte, bei Figur zwei 12 Punkte, bei Figur drei 10 Punkte und bei Figur vier 11 Punkte zu erzielen (41 Rohpunkte).</p> <p>Wurde die Figur innerhalb des Zeitkontingents (Figur 1 und 2 max. 120s; Figur 3 und 4 max. 180s) nicht vollständig oder falsch zusammengebaut, gibt es trotzdem Punkte auf richtig zusammengefügte Schnittstellen.</p>	Keine Abbruchkriterien
Zahlen – Symbol – Test	Vorgegeben ist eine bestimmte Zuordnung einer Zahl zu einem Symbol. Es folgt eine Zahlenfolge, der der Proband nun die Symbole zuordnen muss. Jede richtige Zuordnung bringt 1 Punkt (93 Rohpunkte).	Keine Abbruchkriterien

2.7 Laborteil

2.7.1 DNA - Extraktion

Für die DNA-Extraktion wurde das nach Abzentrifugieren und Abnahme des Plasmas verbliebene Blutsediment aus 7-10ml Blut verwendet. Bei der Wahl der Blutentnahmegefäße sowie der Extraktionsmethode wurde darauf geachtet, dass diese frei von mit der Genotypisierungsmethode inkompatiblen Substanzen war.

Die DNA- Extraktion wurde mit dem Qiagen DNA Blood Maxi Kit nach dem Herstellerprotokoll durchgeführt (Qiagen, 2015), wobei der Blutkuchen zunächst mit 1x PBS-Puffer auf 10ml aufgefüllt und gemischt wurde. Der PBS-Puffer setzte sich zusammen aus 8g NaCl, 0,2g KCl, 1,44g Na₂HPO₄, 0,24g KH₂PO₄, pro Liter Aqua dest. (Reagenzien, Carl Roth, Hamburg). Der pH-Wert wurde mit NaOH auf pH 7,4 eingestellt.

Auf die Zugabe von 500µl Protease (Qiagen, Hilden) und 12ml Guanidinhydrochlorid (GHCl)-haltiger Lysepuffer AL (Qiagen, Hilden) und Mischung für 60s auf einem Vortexer (Scientific Industries, New York) folgte eine Inkubation für 30min in ein Wasserbad bei 70°C.

Im Weitern wurde durch die Zugabe von 10ml Ethanol (Carl Roth, Karlsruhe) ein Ausfällen der DNA herbeigeführt, was durch eine gründliche Mischung mittels Vortexer für zwei Minuten optimiert wurde. Die DNA wurde durch Aufbringen auf eine QIAamp Maxi Säule und Zentrifugation für 3min bei 3000rpm aus der Lösung entfernt, das Eluat wurde verworfen.

Es folgten zwei Reinigungsschritte der Säule. Schritt 1: Zugabe von 5ml GHCl-haltigem Waschpuffer AW1 (Qiagen, Hilden) und Zentrifugation bei 4000rpm für 2min (Auswaschen von RNA und Proteinen), Schritt 2: Zugabe von 5ml Pufferlösung AW2 (Qiagen, Hilden) und Zentrifugation für 15min bei 4000rpm (Auswaschen der GHCl-Salze und Trocknung der Säule).

Die Elution der DNA von der Säule wurde unter Zugabe von 1,5ml TRIS-Puffer durchgeführt. Nach zweifacher Inkubation bei Raumtemperatur erfolgte eine Zentrifugation für 2min bei 5000rpm, das DNA-enhaltende Eluat wurde anschließend der Konzentrationsbestimmung zugeführt.

2.7.2 Konzentrationseinstellung der DNA

Für die weitere Bearbeitung war eine einheitliche Konzentration der DNA-Proben notwendig. Dazu wurde eine fluoreszenzbasierte Methode verwendet. Als Farbstoff wurde das an eine dsDNA (doppelsträngige DNA) bindende Fluorophor PicoGreen (Invitrogen, Karlsruhe) verwendet.

Vor Beginn der Messung musste sowohl die zu messende DNA-Lösung 1:10, als auch das PicoGreen 1:156 mit autoklaviertem, destilliertem Wasser vorverdünnt werden.

Die Messplatte (96 well flat bottom plate; Greiner, Frickenhausen) enthielt Duplikate à 5µl der Standardverdünnungsreihe aus humaner chromosomaler DNA bekannter Konzentration (Clontech, Mountain View, USA) (100ng/µl, 50ng/µl, 25ng/µl, 12,5ng/µl, 6,25ng/µl, 3,125ng/µl, 1,5625ng/µl, 0ng/µl) sowie der vorverdünnten Proben-DNA, die mit 50µl destilliertem Wasser und 145µl der PicoGreen-Lösung aufgefüllt werden (Konzentration PicoGreen-Lösung 1:200). Die Messung wurde in dem Victor 3 Multilabel Counter 1420 (Perkin Elmer, Massachusetts, USA) durchgeführt. Die Anregung des PicoGreens erfolgte bei 485nm und die Emissionsmessung bei 520nm.

Alle Pipettierschritte, sowie die anschließend folgende Konzentrationseinstellung auf 50ng/µl, wurden mit einem Pipettierroboter (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer, Massachusetts, USA) durchgeführt.

2.7.3 Genotypisierung

Die Genotypisierung der 4 SNP des HELT-Gens wurde mit dem iPLEX-Verfahren durchgeführt.

Die Hauptschritte des Verfahrens bestehen aus Polymerase-Kettenreaktionen zur Amplifizierung der den SNP flankierenden genomischen Sequenz, der Einzelbasenverlängerung und der Messung der basenspezifischen Massenunterschiede mit Hilfe des MALDI-TOF-Massenspektrometers.

Auswahl der SNPs und Assaydesign

Die SNPs wurden anhand folgender Kriterien ausgewählt:

1. Exonische SNPs, die zu einem Austausch von Aminosäuren in der Proteinsequenz führen
2. Potentiell funktionelle SNPs (z.B. in der Promotorregion)
3. Exonische SNPs ohne Konsequenz für die Aminosäurekodierung („stille Mutation“)
4. Minimale Allelfrequenz mindestens 1% in Europäern (Utah Residents from North and West European ancestry) (Tabelle 13)

Das Assaydesign erfolgte mit der Assay Design 3.1 Software (Sequenom, San Diego, CA). In Abhängigkeit von der den SNP umgebenden chromosomalen Sequenz und unter Berücksichtigung der Kompatibilität mehrerer Bestimmungen in einem Ansatz, wurden SNP-spezifische Primer entworfen (Tabelle 12).

Tabelle 12. Primer

SNP ID	PCR-Primer 1	PCR-Primer 2	Fragment- länge	Extensions- Primer
rs1486665	ACGTTGGATGCAGACACTT- TGGGCATCAAT	ACGTTGGATGCCCCGATA- TTTTCGCTTTC	120	GATCAACTT- CCCAAACCTTAC
rs1078461	ACGTTGGATGGGAAAAT- CAGCGGAGTGCAG	ACGTTGGATGTTTT- GCAGAGTTCCGGGAAG	108	CGATATCCTCGA- GATGACCGTTCA- GTAC
rs901433	ACGTTGGATGACCTCCAC- CACATTTTCTG	ACGTTG- GAGTCGCCAGTCTCTAAGAC TGC	97	GAGAGGGCGGGC CTCAAA
rs4862495	ACGTTGGATGGG- GAGAATAGTAAGCATTGG	ACGTTGGATGCATCTCGG- GATAGTAAAGGG	104	AATGTCGCTTCA- AGCACTT

Tabelle 13. Position, Allele, Minimale Allelfrequenz (MAF) und Funktion der SNPs der vorliegenden Studie in CEU

SNP	Position	Allele	MAF in Europäern	Funktion
rs1078461	185,940,952	C > G	9,2%	Missense Variante
rs901433	185,941,315	T > C	5,8%	Intronvariante
rs1486665	185,938,471	G > A	44,7%	Transkriptvariante
rs4862495	185,973,097	A > C	37,5%	Intronvariante

Multiplex–Polymerase Kettenreaktion

Eine initiale konventionelle PCR ist notwendig, da die Zielsequenz in ausreichender Konzentration für die Einzelbasenverlängerung vorliegen muss. Es wurden immer die SNPs eines Plexes gleichzeitig prozessiert.

Tabelle 14. Reagenzien für die initiale PCR

Reagenz	Konzentration / Reaktion	Volumen / Reaktion in μl	Volumen für 384 Reak- tionen in μl
Wasser		1,850	1,368
10 x PCR-Puffer*	1,25x	0,625	300
MgCl ₂ 25mM*	1,625mM	0,325	156
dNTP Mix, 25mM**	500 μM	0,100	48
Primer Mix, je 500nM***	100nM	1,000	480
Hotstar Taq Polymer- ase, 5U/μl*	0,5U/Reaktion	0,100	48
Total	NA	4,000	2400
*Qiagen, Hilden, **ABgene, Hamburg, ***Metabion, Martinsried			

Die DNA-Ausgangssubstanz wurde durch destilliertes, sterilfiltriertes Wasser von ursprünglich 50ng/ μl auf 5ng/ μl verdünnt.

Zunächst wurden je 3 μl Mastermix (Tabelle 14) und dann je 12,5ng (5ng/ μl) DNA in die 384 Vertiefungen der Mastermixplatte durch den Pipettierroboter überführt.

Nachdem die Reaktionsplatten abzentrifugiert und verschweißt worden waren, folgten nun in 45 Zyklen die eigentlichen Hauptschritte der PCR in dem Gene Amp PCR System 9700 (Applied Biosystems, Foster City, USA):

- **Denaturierung:** In einem ersten Schritt wurden die Reaktionsplatten für 5min auf 95°C erhitzt, wodurch der Doppelstrang in zwei Einzelstränge diffundiert. In den folgenden 45 Zyklen wurde die Zeit auf 30sec reduziert.
- **Annealing:** Anschließend wurde das Gemisch für 30s auf 55°C abgekühlt, um eine Anlagerung der Primer an die Einzelstränge zu ermöglichen.
- **Elongation:** Im letzten Schritt wurde für 1min auf 72°C erhitzt, da hier das Temperaturoptimum der verwendeten Taq-Polymerase lag. Diese fügt Nucleotide an die Primer an, wodurch ein Zweitstrang synthetisiert wird und sich die DNA verdoppelt.

Nach Beendigung der 45 Zyklen wurde eine abschließende Elongation für 10min bei 72° ausgeführt und der Reaktionsansatz danach auf 8°C abgekühlt und bis zur weiteren Verwendung gelagert.

SAP-Reaktion

Um nicht eingebaute Nucleotide zu dephosphorylieren, wurden 2µl Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP)-Mastermix (Tabelle 15) in jede Vertiefung der Reaktionsplatte mit den PCR-Produkten hinzugefügt. Das Enzym wurde nach einer Inkubationsphase von 40min durch Erhitzen auf 85°C für 10min inaktiviert.

Tabelle 15. Zusammensetzung des SAP-Mastermix

Reagenz	Volumen für 1 Reaktion (incl. 25% Überhang) in µl	Volumen für 384 Reaktionen in µl
Wasser	1,530	734,4
10x SAP Puffer*	0,170	81,6
SAP*	0,300	144,0
Total	2,000	960,0
*Sequenom, San Diego, USA		

Einzelbasenverlängerung

Bei der nun folgenden Einzelbasenverlängerung (*single base extension*, SBE) wurden die SNP-spezifischen Extend-Primer um die zu dem vorliegenden Allel des Probanden komplementäre Base verlängert.

Dabei wurden nach einer initialen Denaturierung von 30s bei 94°C die drei Schritte Denaturierung (5s bei 94°C), Annealing (5s bei 52°C) und Elongation (5s bei 80°C) in 40 Zyklen wiederholt (wobei Annealing und Elongation zusätzlich fünfmal pro Zyklus abliefen) und die Reaktion mit einer Extensionsphase von 3min bei 72°C abgeschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend auf 4°C gekühlt.

In Tabelle 12 sind die verwendeten Extendprimer für die untersuchten HELT-SNPs, in Tabelle 16 die eingesetzten Konzentrationen und Volumina für die iPLEX-Reaktion aufgelistet.

Tabelle 16. Zusammensetzung des iPLEX-Mastermixes

Reagenz	Konz./9 μ l	Volumen für 1 Reaktion (inkl. Überhang)	Volumen für 384 Reaktionen (inkl. Überhang)
Wasser		0,755 μ l	362,40 μ l
iPLEX Puffer Plus*	0,222x	0,200 μ l	96,00 μ l
iPLEX Termination Mix*	1x	0,200 μ l	96,00 μ l
Primer Mix (7μM bis 14μM)**	0,625 μ M bis 1,25 μ M	0,804 μ l	385,92 μ l
iPLEX Enzym*	1x	0,041 μ l	19,68 μ l
Gesamt		2,000 μ l	960,00 μ l
*Sequenom, San Diego, USA, **Metabion, Martinsried			

2.7.4 Entsalzung der Extensionsprodukte

Nach der PCR wurden die Proben entsalzt. Unter Analysebedingungen liegen die Nukleinsäuren als Polyanionen vor und würden sich mit vorhandenen Kationen, wie z.B. Kalium und Natrium, verbinden (Jurinke et al., 2004) und dadurch die Endergebnisse verfälschen (Jurinke et al., 2005). Um eine solche Adduktbildung zu verhindern, wird der Ionenaustauscher Clean Resin (Sequenom, San Diego, USA) zugegeben, der zu einem Austausch von Alkalimetallionen durch Ammoniumionen führt. Jede Vertiefung der Reaktionsplatte wurde mit 6mg Clean Resin versetzt und anschließend 25 μ l sterilfiltriertes, destilliertes H₂O zugegeben. Die Reaktionsplatte wurde verschlossen und in einem Rotationsmischer zu einer homogenen Suspension vermischt. Abschließend wurden die Reaktionsplatten bei 4000rpm für 5min zur Sedimentierung des Clean Resin zentrifugiert. Die Weiterbearbeitung des Reaktionsgemischs bediente sich aus dem klaren Überstand.

2.7.5 MALDI-TOF-Massenspektrometrie

Im Anschluss an den Entsalzungsprozess wurden die Proben mit dem MassARRAY POINT Nanodispenser (Sequenom, San Diego, USA) auf einen Siliziumchip (SpectroCHIP, Sequenom, San Diego, USA) übertragen (gespottet).

Nach dem Spotten wurden die Chips auf einen Schlitten aufgelegt und in das Autoflex-MALDI-TOF-Massenspektrometer von Bruker Daltonics (Bremen) zur Genotypbestimmung eingebracht. Die Matrix wurde mittels Laser beschossen, wodurch das Material verdampfte und ionisierte. Im Vakuum wurden die Ionen beschleunigt und die Flugzeit gemessen. Da sich die Flugzeit der unterschiedlichen Extensionsprodukte aufgrund der Massen unterschied, konnte über den Zeitpunkt des Auftreffens am Detektor eine Zuordnung der drei Genotypen pro SNP wie auch der unterschiedlichen SNPs pro Assay durchgeführt werden.

Die Zuordnung der resultierenden Massen zu den Probanden und SNPs erfolgte mittels der Software TyperAnalyzer (Sequenom, San Diego, USA).

2.7.6 Qualitätskontrolle

Zunächst wurden die durch die TyperAnalyzer Software generierten Clusterplots für jeden untersuchten SNP optisch auf ihre Qualität hin geprüft. Ausgeschlossen wurden SNPs, bei denen keine klare Trennung der einzelnen Genotypen im Clusterpot erkennbar war.

Des Weiteren wurden die Probanden-Callrate (Anzahl auswertbarer Genotypen im Verhältnis zur Anzahl durchgeführter Genotypisierungen pro Probanden-DNA) und die SNP-Callrate (Anzahl auswertbarer Genotypen im Verhältnis zur Anzahl durchgeführter Genotypisierungen pro SNP) als Qualitätskriterien verwendet. Dabei wurde eine Probanden-Callrate von mindestens 80% und eine SNP-Callrate von mind. 95% als Grenzwert für den Einschluss in weitere Analysen festgelegt.

Als nächstes erfolgte die Kontrolle der Duplikat -Genotypen. Die Genotypen für diese Kontrolle, die auf jeder 384 Well Platte 4-fach vorhanden war, musste bei jeder Bestimmung zu dem gleichen SNP-spezifischen Genotyp führen.

Zusätzlich wurde in jedem Plex eine Assay-spezifische Bestimmung der Referenzproben des Centre d'Étude du Polymorphisme Humain (CEPH) durchgeführt und die resultierenden Genotypen mit den öffentlich zugänglichen Genotypen aus der Hapmap-Datenbank abgeglichen. Eine Übereinstimmung von mindestens 99% wurde vorausgesetzt, ansonsten wurden die Ergebnisse für den betroffenen Polymorphismus verworfen.

Schließlich wurde für jeden SNP, der bis dahin alle Qualitätskriterien erfüllte, das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE) überprüft. Hierfür wurde die Abweichung der gemessenen Genotypverteilung von der Verteilung in einer idealen Population mittels exaktem Test nach Fisher überprüft. Als Grenzwert wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt. SNPs, deren Genotypverteilung signifikant vom HWE abwich, wurden einer genaueren Inspektion unterzogen und ggf. ausgeschlossen.

In Tabelle 17 sind die einzelnen Arbeitsschritte der Qualitätskontrolle dargestellt.

Tabelle 17. Arbeitsschritte der Qualitätskontrolle

Arbeitsschritt	Maßnahme
Manuelle Nacheditierung	TyperAnalyzer (Sequenom, San Diego) Software
Überprüfung der Callrate	Nur Probanden mit mindestens 80% erfolgreich genotypierten SNPs wurden eingeschlossen. Nur Polymorphismen mit einer SNP Callrate > 95% wurden eingeschlossen
Überprüfung der Duplikat- und CEPH-Genotypen	Prüfung der Identität der Kontrollproben; Soll: ≥ 99% Übereinstimmung der CEPH-Proben mit Hapmap-Datenbank
Überprüfung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts	Exakter Test nach Fisher; Grenzwert: p-Wert = 0,05

2.7.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der PASW (Predictive Analytics SoftWare) Statistics 18.0 Software (Statistical Package for Social Sciences, Inc Chicago, 2009) und mit R Version 2.13.0 (r-project, 2014) durchgeführt. t-Tests oder χ^2 -Tests wurden durchgeführt, um Differenzen bezüglich der soziodemographischen Variablen zwischen den Genotypen festzustellen. Mit Hilfe des Fisher's exact-Test wurde die Genotypverteilung bezüglich des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts geprüft.

Die Analyse der HAWIE-Skalen wurde mit Hilfe der linearen Regression im additiven Modell für den Gesamt-IQ, Handlungs-IQ und Verbal-IQ berechnet. Bildungsgrad (gering, mittel, hoch) und Geschlecht wurden als Kovariablen in die Kalkulationen miteinbezogen. Gesamt-, Handlungs- und Verbal-IQ sind alterskorrigiert, anders als die Subtests, weswegen das Alter nicht integriert wurde.

Anschließend folgte ebenfalls mittels linearer Regression die Berechnung des Zusammenhangs der Genotypverteilung mit der Testleistung der elf Subtests des HAWIE-R (Allgemeines Wissen, Zahlen-

nachsprechen, Wortschatztest, rechnerisches Denken, allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten finden, Bilder ergänzen, Bilder ordnen, Mosaik-Test, Figuren legen, Zahlen-Symbol-Test) unter Einbezug der Faktoren Geschlecht (männlich, weiblich), Alter und Bildungsgrad (gering, mittel, hoch). Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt, $p < 0,1$ wurde als Trend gewertet. Da es sich bei der vorliegenden Studie um einen explorativen Ansatz handelt, wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Um einen Zusammenhang zwischen den Polymorphismen rs1486665, rs1078461, rs901433 und rs4862495 des HELT-Gens und kognitiven Leistungen zu finden, wurden in dieser Studie an 1235 Probanden eine Genotypisierung und der HAWIE-R (Hamburger Intelligenztest für Erwachsene in der Revision 1991) durchgeführt.

Mit 53,9% war der weibliche Anteil gegenüber dem Anteil männlicher Teilnehmer mit 46,1% leicht erhöht. Das Probandenalter lag zwischen 19 und 79 Jahre, wobei das Durchschnittsalter 46,39 Jahre betrug. In Hinblick auf den Bildungsgrad, kategorisiert als niedrig (maximal Hauptschulabschluss), mittel (mindestens Realschulabschluss) und hoch (mindestens Fachabitur), zeigte sich mit 44,6% ein Überwiegen der Abiturienten in der Stichprobe (Tabelle 18). Schulbildung und Geschlecht wurden als statistische Covariablen in die Kalkulation bei den Subtests integriert.

Tabelle 18. Aufteilung der Teilnehmer nach dem Schulabschluss

Abschluss	Häufigkeit	Prozent
Hauptschule	277	22,4
Realschule / mittlerer Bildungsabschluss	407	33,0
Gymnasium / Abitur, Fachabitur	551	44,6

Überprüfung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts

Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht wurde für die vier SNPs des HELT-Gens mittels des exakten Tests nach Fisher überprüft. Die Verteilung für alle SNPs lag im Hardy-Weinberg-Equilibrium (Tabelle 19), so dass alle SNPs in die weiteren Analysen eingingen.

Tabelle 19. Darstellung der untersuchten SNPs des HELT-Gens auf Chromosom 4

SNP	Position	Allele	Genotypenanzahl			Allelfrequenz		HWE p-Wert
			A1/A1	A1/A2	A2/A2	A1	A2	
rs1486665	185938471	A/G	249	612	374	0,449	0,551	1,0000
rs1078461	185940952	G/C	211	1018	6	0,09	0,910	0,2221
rs901433	185941315	G/AA/G	186	1042	7	0,081	0,919	0,8483
rs4862495	185973097	A/C	456	599	180	0,612	0,388	0,4729

3.2 Assoziation der Genotypverteilung mit den HAWIE-R-Skalen

Mittels linearer Regression im additiven Modell unter Einbeziehung von Geschlecht und Bildungsstand als Covariablen wurde der Zusammenhang zwischen den Untertests des HAWIE-R auf der einen Seite und Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ auf der anderen Seite berechnet. Dadurch wurde die Assoziation zwischen Kognition und den Polymorphismen rs1486665, rs1078461, rs901433 und rs4862495 des HELT-Gens überprüft.

Tabelle 20. Berechnungen für den Gesamt-IQ

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	R ²
rs1486665	A	1,611E-01	-0,6684	0,4766	0,3467
rs1078461	G	9,855E-01	-0,0154	0,8451	0,3457
rs901433	G	3,624E-01	0,7968	0,8745	0,3461
rs4862495	C	4,518E-01	0,3706	0,4923	0,3460

Tabelle 21. Berechnungen für den Verbal-IQ

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	R ²
rs1486665	A	2,350E-01	-0,5562	0,4681	0,3310
rs1078461	G	8,357E-01	-0,1721	0,8298	0,3303
rs901433	G	2,957E-01	0,8981	0,8585	0,3308
rs4862495	C	1,952E-01	0,6262	0,4832	0,3311

Tabelle 22. Berechnungen für den Handlungs-IQ

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardfehler	R ²
rs1486665	A	3,067E-01	-0,5279	0,5162	0,1902
rs1078461	G	7,877E-01	0,2465	0,9150	0,1895
rs901433	G	6,789E-01	0,3921	0,9471	0,1896
rs4862495	C	8,076E-01	-0,1299	0,5332	0,1895

Es konnten keine Assoziationen zwischen den Phänotypen Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ mit den untersuchten Polymorphismen identifiziert werden (Tabelle 20-Tabelle 22).

3.3 Untertests des HAWIE-R

Die Überprüfung der Assoziation der Genotypverteilung mit der Leistung in den Untertests des HAWIE-R wurde ebenfalls mit linearer Regression im additiven Modell überprüft. Zusätzlich zu Geschlecht und Bildungsgrad wurde hier das Alter als weitere Covariable verwendet.

3.3.1 Allgemeines Wissen

Die Assoziation der untersuchten Polymorphismen mit dem Phänotyp allgemeines Wissen zeigte weder eine (nominale) Signifikanz noch einen Trend (Tabelle 23).

Tabelle 23. Berechnungen für den Untertest allgemeines Wissen

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardfehler	R ²
rs1486665	A	4,718E-01	-0,0942	0,1309	0,2896
rs1078461	G	1,677E-01	-0,3200	0,2318	0,2904
rs901433	G	1,140E-01	0,3793	0,2399	0,2908
rs4862495	C	5,996E-02	0,2541	0,1350	0,2914

3.3.2 Zahlennachsprechen

Die Assoziation der untersuchten Polymorphismen zu dem Phänotyp Zahlennachsprechen zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Genotypverteilung der getesteten SNPs, jedoch einen Trend für rs1078461 mit besseren Leistungen bei Trägern des Genotypen GG (Tabelle 24).

Tabelle 24. Berechnungen für den Untertest Zahlen nachsprechen

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardfehler	R ²
rs1486665	A	7,429E-01	-0,0475	0,1447	0,1734
rs1078461	G	5,555E-02	0,4907	0,2560	0,1758
rs901433	G	4,522E-01	-0,1995	0,2654	0,1737
rs4862495	C	3,136E-01	-0,1506	0,1493	0,1740

3.3.3 Wortschatztest

Die Assoziationen der SNPs rs901433 ($p = 0,046$) und rs4862495 ($p = 0,030$) mit dem Phänotypen Wortschatztest waren nominal signifikant. Die restlichen SNPs wiesen keine Trends auf. Dabei zeigten Träger des Genotypen GG bei rs901433 und CC bei rs4862495 die besten Leistungen (Tabelle 25, Tabelle 26).

Tabelle 25. Berechnungen für den Untertest Wortschatztest

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardfehler	R ²
rs1486665	A	1,472E-01	-0,2378	0,1639	0,3696
rs1078461	G	3,676E-01	-0,2619	0,2906	0,3690
rs901433	G	4,596E-02	0,6002	0,3004	0,3706
rs4862495	C	3,022E-02	0,3668	0,1691	0,3710

Tabelle 26. Adjustierte Mittelwerte (MW) des Subtests Wortschatztest der jeweiligen SNPs

Wortschatztest				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs1486665	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (Standardfehler)	22,419 (0,214)	22,657 (0,116)	22,895 (0,187)
rs1078461	Genotyp	GG	GC	CC
	MW (Standardfehler)	22,204 (0,541)	22,466 (0,265)	22,127 (0,127)
rs901433	Genotyp	GG	AG	AA
	MW (Standardfehler)	23,784 (0,564)	23,184 (0,277)	22,58 (0,125)
rs4862495	Genotyp	CC	AC	AA
	MW (Standardfehler)	23,130 (0,237)	22,763 (0,121)	22,396 (0,175)

3.3.4 Rechnerisches Denken

Für die untersuchten Polymorphismen in Assoziation mit dem Phänotyp rechnerisches Denken zeigte der Genotyp rs1486665 einen signifikanten Wert ($p = 0,040$) vor Korrektur für multiples Testen. Der Genotyp GG fand sich im Vergleich zu den anderen häufiger bei besseren Leistungen (Tabelle 27, Tabelle 28). Die restlichen Genotypverteilungen waren weder signifikant assoziiert, noch zeigten sie einen Trend auf.

Tabelle 27. Berechnungen für den Untertest rechnerisches Denken

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardfehler	R ²
rs1486665	A	4,028E-02	-0,2557	0,1245	0,1423
rs1078461	G	7,701E-01	0,0646	0,2210	0,1394
rs901433	G	1,291E-01	0,3471	0,2286	0,1410
rs4862495	C	1,940E-01	0,1672	0,1287	0,1406

Tabelle 28. Adjustierte Mittelwerte (MW) des Subtests rechnerisches Denken der jeweiligen SNPs

Rechnerisches Denken				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs1486665	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (Standardfehler)	13,498 (0,163)	13,754 (0,088)	14,010 (0,142)
rs1078461	Genotyp	GG	GC	CC
	MW (Standardfehler)	13,897 (0,412)	13,833 (0,201)	13,768 (0,096)
rs901433	Genotyp	GG	AG	AA
	MW (Standardfehler)	14,418 (0,430)	14,071 (0,211)	13,724 (0,096)
Rs4862495	Genotyp	CC	AC	AA
	MW (Standardfehler)	13,984 (0,180)	13,817 (0,092)	13,650 (0,133)

3.3.5 Allgemeines Verständnis

Die Assoziation der untersuchten Polymorphismen zu dem Phänotyp allgemeines Verständnis zeigte weder eine Signifikanz noch einen Trend (Tabelle 29).

Tabelle 29. Berechnungen für den Untertest allgemeines Verständnis

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardfehler	R ²
rs1486665	A	4,193E-01	-0,0944	0,1169	0,1762
rs1078461	G	9,786E-01	0,0055	0,2071	0,1758
rs901433	G	8,735E-01	0,0341	0,2144	0,1758
rs4862495	C	4,033E-01	0,1009	0,1206	0,1763

3.3.6 Gemeinsamkeiten finden

Die getesteten SNPs zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zum Phänotyp Gemeinsamkeiten finden (Tabelle 30).

Tabelle 30. Berechnungen für den Untertest Gemeinsamkeiten finden

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardfehler	R ²
rs1486665	A	3,523E-01	-0,1351	0,1452	0,2098
rs1078461	G	6,541E-01	-0,1153	0,2573	0,2093
rs901433	G	8,259E-01	-0,0586	0,2664	0,2092
rs4862495	C	2,414E-01	0,1756	0,1499	0,2101

3.3.7 Bilder ergänzen

Es ergab sich keine signifikante Assoziation der untersuchten Polymorphismen zu dem Phänotyp Bilder ergänzen und auch kein Trend (Tabelle 31).

Tabelle 31. Berechnungen für den Untertest Bilder ergänzen

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardfehler	R ²
rs1486665	A	8,263E-01	-0,0219	0,1000	0,2118
rs1078461	G	5,296E-01	0,1113	0,1771	0,2120
rs901433	G	7,763E-01	-0,0521	0,1833	0,2118
rs4862495	C	2,765E-01	-0,1123	0,1032	0,2125

3.3.8 Bilder ordnen

Auch bei dem Phänotyp Bilder ordnen konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden (Tabelle 32).

Tabelle 32. Berechnungen für den Untertest Bilderordnen

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardfehler	R ²
rs1486665	A	8,949E-01	-0,0481	0,3641	0,4096
rs1078461	G	6,454E-01	0,2969	0,6450	0,4097
rs901433	G	3,256E-01	0,6564	0,6674	0,4101
rs4862495	C	5,814E-01	0,2072	0,3758	0,4098

3.3.9 Mosaik-Test

Die Assoziation der untersuchten Polymorphismen zu dem Phänotyp Mosaik-Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zur Genotypverteilung der getesteten SNPs (Tabelle 33).

Tabelle 33. Berechnungen für den Untertest Mosaik-Test

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardfehler	R ²
rs1486665	A	4,545E-01	-0,2238	0,2992	0,3870
rs1078461	G	4,569E-01	-0,3945	0,5301	0,3870
rs901433	G	5,553E-01	-0,3238	0,5488	0,3869
rs4862495	C	7,504E-01	0,0983	0,3090	0,3868

3.3.10 Figuren legen

Eine Assoziation der untersuchten Polymorphismen zu dem Phänotyp Figuren legen zeigte weder einen Trend noch Signifikanz (Tabelle 34).

Tabelle 34. Berechnungen für den Untertest Figuren legen

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardfehler	R ²
rs1486665	A	2,091E-01	-0,2608	0,2075	0,2543
rs1078461	G	1,862E-01	-0,4862	0,3676	0,2544
rs901433	G	6,354E-01	-0,1806	0,3808	0,2535
rs4862495	C	9,104E-01	0,0241	0,2144	0,2533

3.3.11 Zahlen-Symbol-Test

Für die untersuchten Polymorphismen in Assoziation mit dem untersuchten Phänotyp Zahlen-Symbol-Test konnten keine signifikanten Werte gefunden werden. Ebenso war kein Trend zu verzeichnen (Tabelle 35).

Tabelle 35. Berechnungen für den Untertest Zahlen-Symbol-Test

SNP	Effekt Allel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardfehler	R ²
rs1486665	A	4,788E-01	-0,2648	0,3738	0,5180
rs1078461	G	4,417E-01	0,5096	0,6622	0,5180
rs901433	G	8,379E-01	0,1403	0,6856	0,5178
rs4862495	C	6,489E-01	-0,1757	0,3859	0,5179

3.4 Haplotypen

Für das HELT-Gen konnte anhand der vier SNPs rs1486665, rs1078461, rs901433 und rs4862495 ein Linkage-Disequilibrium-Block (Block 1) identifiziert werden. Der Block 1 bestand aus den beiden SNPs rs1486665 und rs1078461 und beinhaltete einen Genombereich von 2 kb (Kilobasenpaaren) (Abbildung 5). Die anderen SNPs waren in keinem Block enthalten.

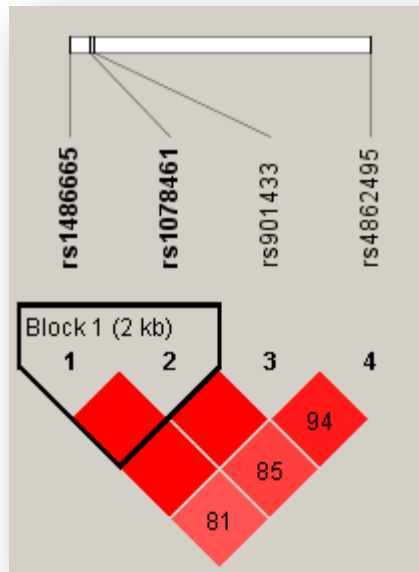


Abbildung 5. SNPs der Stichprobe im Kopplungsungleichgewicht

Für den Haplotyp GC, welcher aus den SNPs rs1486665 und rs1078461 besteht, zeigt sich eine nominale Signifikanz für die Phänotypen Figuren legen ($p_{\text{sim}} = 0,045$) und Wortschatztest ($p_{\text{sim}} = 0,048$) mit insgesamt besseren Leistungen im jeweiligen Subtest ($\text{score}_{\text{Figuren legen}} = 2,05$; $\text{score}_{\text{Wortschatztest}} = 1,96$), sowie einen Trend ($p_{\text{sim}}=0,051$) mit dem rechnerischen Denken ($\text{score} = 1,89$). Der zu rs1486665 komplementäre Haplotyp AC zeigte hier eine nominale Signifikanz ($p_{\text{sim}} = 0,044$) bei jedoch schlechteren Leistungen ($\text{score} = -2,05$).

Der Haplotyp GG, komplementär zu Haplotyp AC, zeigte eine nominale Signifikanz für den Phänotyp Zahlennachsprechen ($p_{\text{sim}} = 0,05$). GG-Träger zeigten bessere Leistungen ($\text{score} = 1,91$).

Die restlichen Haplotypen der verschiedenen Phänotypen wiesen weder eine Signifikanz noch einen Trend auf.

Tabelle 36 stellt die Assoziation der Phänotypen Figuren legen, rechnerisches Denken, Zahlen nachsprechen und Wortschatztest mit den Haplotypen der SNPs rs1486665 und rs1078461 dar.

Tabelle 36. Darstellung der Assoziation der Phänotypen Figuren legen, rechnerisches Denken, Zahlen nachsprechen und Wortschatztest mit den Haplotypen der SNPs rs1486665 und rs1078461.

Phänotyp	Haplotyp	Haplotyp-Frequenzen	Haplotyp-Score	Simulierter p-Wert
Figuren legen	GC	0,46	2,0086089	0,045
Figuren legen	AC	0,45	-1,25635066	0,230
Figuren legen	GG	0,09	-1,32214713	0,190
Rechnerisches Denken	GC	0,46	1,89098947	0,051
Rechnerisches Denken	AC	0,45	-2,05041162	0,044
Rechnerisches Denken	GG	0,09	0,29245599	0,744
Zahlen nachsprechen	GC	0,46	-0,75457455	0,450
Zahlen nachsprechen	AC	0,45	-0,32816064	0,747
Zahlen nachsprechen	GG	0,09	1,91429024	0,050
Wortschatztest	GC	0,46	1,96445663	0,048
Wortschatztest	AC	0,45	-1,44986415	0,138
Wortschatztest	GG	0,09	-0,90130801	0,380

4 Diskussion

In den bisherigen Studien über das HELT-Gen wurde herausgefunden, dass HELT als proteinkodierender transkriptioneller Repressor der bHLH-Familie fungiert. HELT ist an der Entwicklung des zentralen Nervensystems, insbesondere an der Differenzierung der GABAergen Neurone und an der indirekten Hemmung der glutamatergen Differenzierung im Thalamus beteiligt. Dies geschieht durch eine komplexe Interaktion verschiedener Transkriptionsfaktoren. Auf Basis dieser Studienlage wurde das HELT-Gen als geeignetes Kandidatengen für Kognition eingeschätzt und in der hier vorliegenden verwendet.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Durchführung und Auswertung des allgemeinen Intelligenztest HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) an 1235 neurologisch, psychisch und psychiatrisch unauffälligen, in der dritten Generation deutschstämmigen Einwohnern Münchens sollte eine mögliche Assoziation der Polymorphismen rs1486665, rs1078461, rs901433 und rs4862495 des HELT-Gens mit Kognition elaborieren. Hierfür wurden separat die Assoziationen der Allel- und Genotypfrequenz mit den Rohpunktwerten der elf HAWIE-R-Subtests, sowie mit dem Verbal-, Handlungs- und Gesamt-Intelligenzquotienten berechnet.

Dabei ließen sich zwischen den Summenskalen Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ und den untersuchten Polymorphismen sowie den Haplotypen keine signifikanten Zusammenhänge oder Tendenzen nachweisen. Bei der Untersuchung der Subskalen konnte für 3 der 4 Varianten, sowie 3 Haplotypen des aus rs901433 und rs4862495 bestehenden LD-Blocks ein Zusammenhang identifiziert werden.

Für die Haplotypen GG und GC zeigten sich signifikante Zusammenhänge oder Trends zu besseren Leistungen in den Tests Zahlen nachsprechen (GG), sowie Figuren legen (GC), Wortschatztest (GC) und rechnerisches Denken (GC), während bei letzterem Test der Haplotyp AC mit schlechteren Leistungen assoziiert war. Für die beiden den LD-Block bildenden SNPs konnten auch in der Einzelanalyse Assoziationen nachgewiesen werden, für rs1486665 mit rechnerischem Denken (AA: schlechteste Leistung) und rs1078461 mit Zahlennachsprechen (CC: schlechteste Leistung).

Für die Varianten, die nicht im LD-Block enthalten waren, fanden sich Zusammenhänge zwischen der Genotypverteilung mit dem Wortschatztest (rs901433 und rs4862495), sowie zusätzlich für rs1486665 mit dem rechnerischen Denken.

4.2 Diskussion der Methoden

Einige Einschränkungen von genomweiten Assoziationsstudien sind zu nennen. Aus der Untersuchung anderer komplexer phänotypischer Eigenschaften, z.B. der Körpergröße, ist bekannt, dass mit zunehmender Probandenzahl jenseits von $n = 100.000$ zahlreiche Genvarianten identifizierbar sind (Wood et al., 2014). In den bisherigen Studien zur Kognition wurden verschiedene Messinstrumente für jedes einzelne kognitive Konstrukt verwendet, was zu phänotypischer Heterogenität geführt haben könnte. Die Genotypisierung wurde in den verschiedenen Studienzentren mit unterschiedlichen Arrays und spezifischen Qualitätskontrollmechanismen durchgeführt. Schließlich fokussierten sich die meisten GWAS zur Kognition auf einen spezifischen kognitiven Phänotyp bzw. eine spezifische Domäne (Davies et al., 2015; Ibrahim-Verbaas et al., 2016; Trampush et al., 2015). Mit den bisher identifizierten Loci wurden somit vermutlich noch nicht alle an kognitiven Leistungen beteiligten Gene und Varianten erfasst.

Für die Vergleichbarkeit und Aussagekraft von Assoziationsstudien sind verschiedene Faktoren von Bedeutung. Hierzu zählen Faktoren die sich auf die Testperson beziehen wie Ethnizität, Alter, Geschlecht und Schulbildung. Aber auch das Diagnoseverfahren und die verwendete Methode zur Intelligenzmessung sind von Relevanz. Werden eben solche Unterschiede nicht berücksichtigt und z.B. verschiedene Ethnien in einer Studie gemischt, können mögliche Phänotypeneffekte dadurch auftauchen oder verschwinden.

Ethnizität. Als wesentliche Determinante genetischer Faktoren spielt die Abstammung in allen genetischen Untersuchungen und insbesondere in Assoziationsstudien eine wesentliche Rolle. Manche Phänotypen sind anfällig für genetischen Einfluss (Zimbardo et al., 2004), weswegen durch Zusammensetzung einer Studienpopulation aus einer ethnisch heterogenen Gruppe falsch negative oder positive Assoziationen zu einem Genotyp oder Phänotyp auftreten können (Riemann & Spinath, 2005). In der vorliegenden Untersuchung wurde dieser Aspekt durch die Verwendung einer ethnisch homogenen Stichprobe weitestgehend ausgeklammert, um die Assoziation einzelner SNPs mit kognitiven Fähigkeiten explorativ zu beleuchten. Dies bringt auch eine Einschränkung der Variabilität kultureller, also erworbener, Einflüsse auf die Kognition mit sich, die sich methodisch nicht trennen lässt. Eine Verallgemeinerung der Resultate auf andere Populationen bedarf daher einer Bestätigung der Assoziationen jenseits der lokoregionären Begrenzung der vorliegenden Studie.

Eine Analyse der Ergebnisse des 1000 Genomes Project zeigt, dass das Verhältnis der einzelnen Genotypen der untersuchten SNPs stark voneinander abweicht und zwar je nach geographischer Lage (Auton et al., 2015). Die vom 1000 Genomes Project zur Verfügung gestellten Durchschnittswerte der

weltweiten Bevölkerung können so mit der Allel- und Genotypverteilung dieser Studie verglichen werden (Tabelle 37).

Tabelle 37. Vergleich der SNPs der vorliegenden Studie mit unterschiedlichen Ethnien. ACB = African Carribeans in Barbados, ASW = Americans of African Ancestry in SW USA, CHB = Han Chinese in Bejin, China, ESN = Esan in Nigeria, JPT = Japanese in Tokyo, Japan, MXL = Mexican Ancestry from Los Angeles, USA, CEU = Utah Residents (CEPH) with North and Western European Ancestry (Auton et al., 2015).

	rs1486665	rs1078461	rs901433	rs4862495
ACB	A = 0,0625	C = 0,9323	T = 0,9792	A = 0,2031
	G = 0,9375	G = 0,0677	C = 0,0208	C = 0,7969
ASW	A = 0,0984	C = 0,9180	T = 0,9508	A = 0,2787
	G = 0,9016	G = 0,0820	C = 0,0492	C = 0,7213
CHB	A = 0,1699	C = 0,7621	T = 0,8010	A = 0,3252
	G = 0,8301	G = 0,2379	C = 0,1990	C = 0,6748
ESN	A = 0,0051	C = 0,9040	T = 0,9596	A = 0,2222
	G = 0,9949	G = 0,0960	C = 0,0404	C = 0,7778
JPT	A = 0,2452	C = 0,8462	T = 0,8510	A = 0,3221
	G = 0,7548	G = 0,1538	C = 0,1490	C = 0,6779
MXL	A = 0,2031	C = 0,8750	T = 0,8281	A = 0,3906
	G = 0,7969	G = 0,1250	C = 0,1719	C = 0,6094
CEU	A = 0,4697	C = 0,9343	T = 0,9343	A = 0,6465
	G = 0,5303	G = 0,0657	C = 0,0657	C = 0,3535
Vorliegende Studie	A = 0,449	C = 0,9100	T = 0,919	A = 0,612
	G = 0,551	G = 0,0900	C = 0,081	C = 0,388

Die Ergebnisse für Europäer und die der Probanden in der vorliegenden Studie zeigen ähnliche Resultate, was bedeutet, dass die Genotypen dieser SNPs die europäische Population widerspiegeln. Rs1078461 und rs901433 hingegen liefern nicht nur ähnliche Ergebnisse zur CEU-Gruppe, sondern auch zur ACB-, ASW-, ESN- und MXL-Gruppe. Schlussfolgernd lassen sich die Ergebnisse der SNPs rs1078461 und rs901433 auch auf die afrikanische und mexikanische, nicht aber auf die asiatische Bevölkerung übertragen.

Zusammenfassend ist es in Assoziationsstudien besonders wichtig, auf die Ethnizität des Studienkollektivs zu achten, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Durch das hier in dieser Studie durchgeführte Auswahlverfahren der Probanden wurde versucht, dies möglichst gut umzusetzen.

Rekrutierungsverfahren und Einschlusskriterien. In der vorliegenden Arbeit war es von besonderer Relevanz, dass weder die Probanden noch deren Familienmitglieder an neuropsychiatrischen Erkrankungen litten, weswegen strenge Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten wurden. Dies wurde durch ein mehrschrittiges Verfahren, von mündlicher als auch schriftlicher Befragung bis hin zu neuropsychiatrischen Tests (MMST, SKID, FHAM, LEBI), gewährleistet.

In diversen Studien konnte nämlich gezeigt werden, dass neuropsychiatrische Erkrankungen wie z.B. Schizophrenie (Irani et al., 2011; Keefe et al., 2005) oder auch Depression zu schlechteren Ergebnissen in Intelligenztests führen (Foland-Ross & Gotlib, 2012; Kircanski et al., 2012). Dies ist vor allem durch pathologische Veränderungen in der Konzentrationsfähigkeit, dem Arbeitsgedächtnis und der kognitiven Verarbeitung von Informationen zu erklären (Foland-Ross & Gotlib, 2012; Kircanski et al., 2012). Auch Substanzmissbrauch stellte in dieser Arbeit neben den neuropsychiatrischen Erkrankungen ein Ausschlusskriterium dar, da es ebenfalls zu kognitiven Einschränkungen führen kann (Gould, 2010; Thomasius et al., 2006).

Insgesamt wurden im Vergleich zu anderen Studien strengere Einschlusskriterien verwendet. In der CHARGE-Studie gab z.B. es lediglich zwei Ausschlusskriterien – Schlaganfall und Demenz (Davies et al., 2015), dies wurde in der 2018 publizierten gemeinsamen GWAS des CHARGE- und COGENT-Konsortiums, sowie der UK Biobank fortgeführt (Davies et al., 2018).

Intelligenzdiagnostik. Zur Bestimmung des Intelligenzquotienten wurde eine der etabliertesten Testbatterien, der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R), durchgeführt. Er eignet sich zur Einschätzung neuropsychologischer Defizite (Rabin et al., 2005) und ist bekannt für seine hervorragenden psychometrischen Eigenschaften, sowie eine hohe Reliabilität und Objektivität (Guthke & Herzberg, 1997; Ryan & Cohen, 2003; Zhu et al., 2001). Im Laufe der Zeit gab es weitere Revisionen (Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, WIE), aber da die inhaltlich äquivalenten Tests WIE und HAWIE-R auf der Gesamt-IQ-Ebene stark korrelieren, wird der HAWIE-R weiterhin sehr oft genutzt (Erzberger & Engel, 2010; Satzger et al., 2002).

Empirisch konnte für die Wechsler-Intelligenztests die postulierte zwei-faktorielle Struktur nur mit Einschränkungen bestätigt werden und die Testgütekriterien sind uneinheitlich (Guthke & Herzberg, 1997; Uwe Tewes & Wechsler, 2001).

Antretter und Kollegen sahen die theoretische Fundierung der in der Erwachsenenpsychiatrie verwendeten psychologischen Tests wie den HAWIE-R als nicht mehr zeitgemäß und als wenig fundiert (Antretter et al., 2013). Bezüglich der prognostischen, konvergenten und divergenten Validität sind empirische Ergebnisse bisher entweder ausstehend oder wenig überzeugend (Guthke & Herzberg, 1997; Uwe Tewes & Wechsler, 2001). Richardson beschreibt das allgemeine Prozedere der Testentwicklung als pragmatisches Verfahren, dem eine zirkuläre Logik immanent ist. Er kritisiert, die Aufgabenwahl basiere auf Erfahrungswerten und Augenscheinvalidität, und fordert eine Operationalisierung (Richardson, 2002). Ein weiterer negativer Aspekt des HAWIE-R ist die Vernachlässigung des Denkprozesses, da das Hauptaugenmerk auf das Denkresultat gelegt wird (Guthke & Herzberg, 1997).

Die Objektivität der Testdurchführung wird durch eine ausführliche Einarbeitung und das strenge Vorgehen nach Handanweisung gewährleistet. Es verbleibt jedoch ein gewisser Ermessensspielraum bei der Punktvergabe und der Bewertung der Antworten, v.a. der offenen Fragen im Verbalteil. Dies ist ein bekannter Nachteil des HAWIE. Andererseits erlauben die offenen Fragen neben der quantitativen auch eine qualitative Aussage (Wechsler & Tewes, 1991). Lediglich die Subtests rechnerisches Denken und Zahlen nachsprechen werden als geschlossene Fragen formuliert. Fay schätzt die Durchführungsobjektivität als unzureichend und die Auswertungsobjektivität als wenig befriedigend (Fay, 2000) ein. Laut Testherausgeber ist die Auswertungsobjektivität größtenteils gegeben (Uwe Tewes, 1991).

Die Normstichproben des HAWIE-R sind nicht nur überholt (Goldhammer & Hartig, 2012), sondern sind auch nicht repräsentativ für die deutschsprachige Bevölkerung (Fay, 2000).

Zusammenfassend weist der HAWIE-R wie auch andere Intelligenztests Vor- und Nachteile auf. Trotz der sieben aufgelisteten Nachteile ist der HAWIE aufgrund seiner Vorteile eine weiterhin häufig eingesetzte Testbatterie. Wegen seiner hohen Reliabilität des Gesamtwerts, der Option zur Verhaltensbeobachtung, der mannigfaltigen Aufgaben und der guten Differenzierungsfähigkeit im unteren Leistungsbereich bleibt er eine geeignete Testbatterie zur Intelligenzdiagnostik (Molz et al., 2010; Rist & Dirksmeier, 2001). Subtests, bei denen ein geschlechtsbedingter Unterschied zu erwarten wäre, werden nicht aufgenommen. Durch das Vergleichen der mittleren Leistungen in der entsprechenden Altersgruppe werden altersabhängige Unterschiede ausgeglichen (Tewes, 1994).

Im Jahr 2012 erschien die aktuelle Auflage *Wechsler Adult Intelligence Scales – Revision IV* (WAIS-IV). Im WAIS-IV sind einige der oben genannten Kritikpunkte nicht mehr von Relevanz (Petermann, 2012). Da die Rekrutierung für diese Studie von 1996 fortlaufend durchgeführt wurde, wurde zu Gunsten der Vergleichbarkeit weiterhin der HAWIE in der Revision von 1991 verwendet.

Andere Studien benutzen teilweise weit weniger differenzierte Tests und konnten dadurch aber eine größere Stichprobenzahl erreichen. In der genomweiten Assoziationsstudie von Davies und Kollegen z.B. gab es lediglich drei Kognitionstests - *verbal-numerical reasoning*, *reaction time* und *memory* (Davies et al., 2016).

In der oben bereits erwähnten *CHARGE*-Studie ist die phänotypische Heterogenität ein limitierender Faktor. Jede der insgesamt 31 Kohorten benutzte unterschiedliche Testbatterien. Die Ergebnisse wurden bei einem Teil der Probanden miteinander verglichen und zeigten auch eine hohe Korrelation ($r = 0,79$; $P < 0.001$) (Davies et al., 2015). Die Auswahl der Testbatterie scheint somit zweitrangig zu sein (Johnson et al., 2008). Auch andere Studien zeigten, dass Probanden, die in einem Kognitionstest gut abschnitten, in der Regel auch in anderen dieser Tests gut abschneiden (Carroll, 1993).

Für die Resultate der vorliegenden Screening-Untersuchung ist die differenzierte Analyse einzelner kognitiver Funktionen essentiell, da sich so Hinweise auf die durch HELT beeinflussten Verarbeitungsmechanismen identifizieren lassen. In weiterführenden Studien sollten Tests eingesetzt werden, die spezifisch die hier identifizierten kognitiven Domänen prüfen.

Probandenalter. Das Alter der Probanden kann die Studienergebnisse beeinflussen, da kognitive Funktionen altersabhängige Veränderungen aufweisen, interindividuell sehr variabel sind, sowie vom Lebensstil und von psychologischen, gesundheits- sowie umweltbedingten und biologischen Faktoren abhängig sind (Glisky, 2007). In verschiedenen Studien mit funktionaler Bildgebung zeigte sich, dass unterschiedliche Gehirnareale je nach Alter des Probanden stimuliert werden (Cabeza et al., 2002; Grady et al., 2002).

Während einige ältere Erwachsene erhebliche kognitive Defizite aufweisen, sind andere ebenso leistungsfähig wie junge Erwachsene (Cabeza et al., 2002). Cabeza und Kollegen untersuchten daher die Aktivität des präfrontalen Cortex (PFC) bei jüngeren Erwachsenen, leistungsschwachen älteren Erwachsenen und leistungsstarken älteren Erwachsenen mithilfe der Positronenemissionstomographie (PET). In PET- und funktionellen MRT-Studien ist die präfrontale Cortexaktivität bei älteren Erwachsenen tendenziell symmetrischer als bei jüngeren Erwachsenen. In ihrer Studie zeigte sich, dass leistungsschwache ältere Erwachsene ähnliche, rechtsgelegene PFC-Regionen wie junge Erwachsene rekrutierten, aber leistungsstarke ältere Erwachsene bilaterale PFC-Regionen aktivierten. Die Ergeb-

nisse legen nahe, dass leistungsschwache ältere Erwachsene ein ähnliches Netzwerk wie junge Erwachsene rekrutieren, es jedoch ineffizienter verwenden, während leistungsfähige ältere Erwachsene dem altersbedingten neuronalen Rückgang durch eine plastische Reorganisation neurokognitiver Netzwerke entgegenwirken (Cabeza et al., 2002).

In der vorliegenden Studie betrug das Durchschnittsalter der zwischen 19 und 79 Jahre alten Probanden 46,39 Jahre. Um mögliche Einflüsse des Alters auf die kognitiven Leistungen zu berücksichtigen, wurde diese Variable in den Subskalen des HAWIE-R als Covariable in die Berechnung miteinbezogen. Die Summenskalen Gesamt-, Handlungs- und Verbal-IQ sind bereits alterskorrigiert.

Geschlechtsunterschiede. Geschlechtsunterschiede in der Kognition beschäftigen die psychologische Forschung seit der grundlegenden Arbeit von Maccoby und Jacklin (1978), nicht zuletzt wegen der sozialen und politischen Implikationen.

Im Allgemeinen haben Männer unter allen kognitiven Bereichen der Intelligenz überlegene motorische und visuelle Fähigkeiten, wohingegen Frauen ein besseres Gedächtnis und bessere soziale Wahrnehmungsfähigkeiten besitzen sollen (Gur et al., 2012; D. F. Halpern et al., 2007). Über geschlechtsspezifische Unterschiede in der Neurobiologie der Intelligenz wurde auch in zahlreichen strukturellen oder funktionellen MRT-Studien berichtet (I. J. Deary et al., 2010). Zum Beispiel zeigen Schmithorst und Holland (Schmithorst & Holland, 2006, 2007), dass weibliche Probanden ausgeprägtere Verbindungen zwischen bilateralen Wernicke-Gebieten und dem linken hinteren Gyrus temporalis superior aufweisen. Narr und Kollegen (Narr et al., 2007) wiesen darauf hin, dass die cortikale Dicke in Frontalregionen stärker mit der Intelligenz bei Frauen korreliert, während die temporalokzipitale cortikale Dicke eine stärkere Korrelation mit der Intelligenz bei Männern aufweist. Darüber hinaus zeigte die männliche Intelligenz eine stärkere Assoziation mit dem Gesamtvolumen der weißen Substanz, während die weibliche Intelligenz eine größere lokale und globale Effizienz aufwies (Ryman et al., 2016; Yan et al., 2011). Des Weiteren zeigte eine Analyse, dass männliche Gehirne eine größere Konnektivität innerhalb der Hemisphäre und eine verbesserte Modularität aufwiesen, während weibliche Gehirne für die interhemisphärische Kommunikation optimiert wurden (Ingallhalikar et al., 2014).

Frühe Ergebnisse deuteten an, dass Frauen im Durchschnitt in der Sprachgewandtheit (verbal fluency) besser, in Mathematik und mentaler Rotation (der Fähigkeit zwei- oder dreidimensionale Objekte im Geiste zu drehen) schlechter als Männer abschneiden. Tatsächlich scheint die genaue Aufgabenstellung (Zeitdruck, 3D vs. 2D Rotation u.v.m.) wesentlich über das Maß der Geschlechtsunterschiede zu bestimmen. Kulturelle Einflüsse manifestieren sich in den starken Schwankungen der

Geschlechtsunterschiede im internationalen Vergleich. Insgesamt nahmen die Unterschiede im Verlauf der letzten Jahrzehnte ab. Auch sagt der bloße Befund eines Unterschieds nichts über die Ursachen (genetisch, hormonell, soziokulturell vs. neurobiologisch, usw.) aus (D.F. Halpern, 2013; D. I. Miller & Halpern, 2014; Pavlova, 2017). Im HAWIE-R werden Aufgaben, die zwischen den Geschlechtern differenzieren, nicht mit in die Testbatterie aufgenommen – er gilt als geschlechtsneutral (Amelang & Bartussek, 2006).

In der hier vorliegenden Stichprobe war der weibliche Anteil mit 53,9% gegenüber dem Anteil männlicher Teilnehmer mit 46,1% leicht erhöht. Aufgrund der Verwendung eines geschlechtsneutralen Kognitionstests sollten Leistungsunterschiede keinem messbaren Einfluss durch das Geschlecht der Probanden unterliegen. Die Variable wurde dennoch als Covariable in die Berechnung mit einbezogen, da es nicht ausgeschlossen werden kann, dass die untersuchten Variablen des HELT-Gens durch das Geschlecht beeinflusst werden.

Bildungsstand. Auch die Schulbildung der Probanden könnte die Ergebnisse beeinflussen. Mit einem Abiturienten-Anteil von 44,6% lag der fast doppelt so hoch wie der der Probanden mit Hauptschulabschluss (22,4%). Der Anteil der Abiturienten in dieser Studie entspricht nicht dem Anteil in der Allgemeinbevölkerung, wodurch die Ergebnisse womöglich beeinflusst werden könnten. Daher wurde der Bildungsstand als Covariable in die Berechnung mit einbezogen.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Tatsache, dass Intelligenz durch genetische und diverse Umwelteinflüsse beeinflusst wird, macht ihre Komplexität deutlich. Die verschiedenen einflussnehmenden Faktoren erschweren die Messung der Intelligenz und müssen bei Intelligenztests und den molekulargenetischen Untersuchungen berücksichtigt werden (R. Plomin et al., 1999).

In den frühen GWAS zur Kognition konnten keine genomweit signifikanten Ergebnisse erlangt werden (Benyamin et al., 2014; O. S. Davis et al., 2010; Pan et al., 2011; R. Plomin, 2003). In der GWAS des CHARGE Konsortiums wurden 13 genomweit signifikante SNPs in drei Genomregionen (6q16.1, 14q12 und 19q13.32) entdeckt. Zudem zeigte sich eine signifikante, genbasierte Assoziation zu den HMGN1 Genen, welche auf Chromosom 21 lokalisiert sind. Diese Gene sind mit neuropsychiatrischen Phänotypen assoziiert. Außerdem zeigten sich noch signifikante Assoziationen zwischen Kognition und vier Genen, die mit Morbus Alzheimer assoziiert sind – TOMM40, APOE, ABCG1 und MEF2C (Davies et al., 2015).

Jedoch liegt keiner der oben genannten genomweiten signifikanten Loci auf Chromosom 4, so dass kein direkter Zusammenhang, z.B. in Form eines Linkage Disequilibriums, mit dem HELT-Gen bestehen kann.

Die Tatsache, dass in den bisherigen GWAS kein Zusammenhang von Kognition und HELT zu Tage gefördert wurde, könnte mehrere Gründe haben:

- Die erforderlichen statistischen Korrekturen für multiple Testungen im Rahmen von GWAS auf der Basis von Unabhängigkeitsannahmen der untersuchten SNPs sind zu konservativ, um wechselseitig abhängige SNPs, wie die in der vorliegenden Arbeit untersuchten identifizieren zu können. Dieses Defizit kann durch größere Stichproben nur teilweise ausgeglichen werden (Manolio, 2013).
- Die Methode der GWAS hat inhärente Mängel (Boyle et al., 2017), die ihre Sensitivität beschränken – u.a. das Problem der Populationsstratifikation (Price et al., 2010; Rosenberg et al., 2010). Dies führt dazu, dass auch in anderen Forschungsbereichen (z.B. Diabetes mellitus) weit weniger Variation durch die gefundenen Allele erklärt wird, als etwa aus Zwillingsstudien zu erwarten wäre (missing heritability) (R. Plomin & von Stumm, 2018).
- Die großen multikonsortialen GWAS der jüngeren Zeit verwenden globale kognitive Scores, um die aus verschiedenen Datenbanken stammenden Quelldaten zusammenfassen zu können, und sind damit nicht sensitiv genug oder zu divers, um den spezifischen Effekt des Gens zu erfassen (Davies et al., 2018).
- Das Gen hat keinen direkten Einfluss auf die Kognition oder ist nur in einem komplexen Netzwerk multiplikativ wirksamer Faktoren wirksam (Boyle et al., 2017).

Hypothesengeleitete, biologisch motivierte Assoziationsstudien könnten daher besser geeignet sein, kleinere Effekte nachzuweisen, wie etwa die in der vorliegenden Untersuchung aufgezeigten Zusammenhänge zwischen einzelnen Genotypen und den Subtests Wortschatz und rechnerisches Denken.

4.4 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen

Durch die Genotypisierung der vier Polymorphismen rs1486665, rs1078461, rs901433 und rs4862495 an einer großen Kohorte gesunder Probanden ergaben sich erste Anzeichen auf eine Assoziation zwischen dem HELT-Gen und kognitiven Subtests (Wortschatztest, rechnerisches Denken) erbracht werden.

Mit 1235 Probanden kann bei dieser monozentrischen Untersuchung von einer hohen internen Validität für die untersuchte Population einer geographischen Region ausgegangen werden. Die Validität

gehört neben der Reliabilität und der Objektivität zu den Gütekriterien von Mess- und Testverfahren. Die interne Validität sagt aus, dass sich Veränderungen der abhängigen Variablen eindeutig auf Variationen der unabhängigen Variablen zurückführen lassen, sprich dass die Ergebnisse in einer Untersuchung nicht durch Störvariablen erklärbar sind und tatsächlich an der unabhängigen Variable liegen. Angesichts der Komplexität des Phänotyps Intelligenz ist für verallgemeinerbare Aussagen jedoch eine deutliche Erhöhung der Stichprobenzahl und eine Ausdehnung auf andere Populationen notwendig.

Die SNPs rs1486665 und rs4862495 liegen in der Intergenregion, weshalb sich keine funktionellen bzw. kausalen Zusammenhänge belegen lassen. Der SNP rs901433 liegt hingegen in einer Intronregion. Genomische Introns sind an der Transkriptionsinitiierung, Transkriptionsbeendigung und auch an der Genomorganisation beteiligt (Chorev & Carmel, 2012). Ein intronischer SNP könnte somit die Transkription beeinflussen. Der SNP rs1078461 liegt in einem Exon und somit in einem kodierenden Bereich. Die funktionelle Relevanz dieser Polymorphismen sollte weiter erforscht werden. Ein Ziel wäre es festzustellen, wie die diversen Marker die Assoziation zu unterschiedlichen Leistungen in Intelligenztests bewirken. Zudem sollten weitere, insbesondere in funktionellen Bereichen liegende, SNPs des HELT-Gens auf ihren Einfluss auf kognitive Subtests untersucht werden.

In bisherigen Studien zeigte sich, dass eine verminderte Helt-Expression zur einer vermehrten glutamatergen Neurogenese und andersrum eine vermehrte Helt-Expression zur einer vermehrten GABAergen Neurogenese im Di- und Mesenzephalon führt. Inwieweit jedoch eine vermehrte bzw. verminderte Helt-Expression letztlich auch Einfluss auf die Kognition hat, sollte in weiteren Forschungen nachgegangen werden.

Summa summarum sind die Ergebnisse der Studie als erste Hinweise auf eine Beteiligung des HELT-Gens an spezifischen kognitiven Teilleistungen zu sehen, deren Reproduzierbarkeit und allgemeine Gültigkeit in größeren Stichproben und weiteren Ethnien mit zielgenaueren Tests geprüft werden muss. Eine Bestätigung der Resultate würde die Relevanz des HELT-Gens mit seinen Auswirkungen auf die mes- und dienzephale Besetzung mit neurotransmitterproduzierenden Zellen in ihrer Interaktion mit den höheren kognitiven Fakultäten der Sprache und des rechnerischen Denkens hervorheben und zudem wachsenden Verständnis der Bedeutung v.a. des Thalamus in der Kognition beitragen.

Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzungen und Fachbegriffe	Erklärung
5-HT	5-Hydroxytryptamin
A	Adenin
ABCG1	ATP Binding Cassette Subfamily G Member 1
ACB	African Carribbeans in Barbados
ANOVA	Analysis of variance
ApoE	Apolipoprotein E
Arx	Aristaless Related Homeobox
Ascl1	Achaete-scute homolog 1; Synonym: Mash1
ASW	Americans of African Ancestry in SW USA
bHLH	Basic helix-loop-helix
Bp	Basenpaare
C	Cytosin
CEU	Utah Residents (CEPH) with North and Western European Ancestry
CHARGE	Childhood Autism Risks from Genetics and Environment
CHB	Han Chinese in Bejin, China
CHC-Modell	Cattell-Horn-Carroll-Modell
Col	Collagen Type
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
Dlx	Homöodomäner Transkriptionsfaktor
dsDNA	Doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
E	Embryonalstufe
EBF	Early B-Cell Factor
E-Box	Enhancer box
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ESN	Esan in Nigeria
Fgf8	Fibroblast growth factor 8
FHAM	Family History Assesement Module
Foxa	Forkhead box protein
G	Guanin
g_c	General crystallized ability factor
g_{f1/2}	General fluid ability factor
g_{f(h)}	Fluid-intelligence-historical
g-Faktor	Generalfaktor; Allgemeine Intelligenz
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
Gata	GATA Binding Protein; Erythroider Transkriptionsfaktor
Gsx	GS Homeobox
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
Hairy, E(spl), Hey und Stra13	Untergruppen der bHLH-Familie
HAWIE-R	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene in der Revision
HELT	Helt bHLH transcription factor

Abkürzungen und Fachbegriffe	Erklärung
Hes	Hairy and enhancer of split
Hey	Hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif protein
HMGN1	High Mobility Group Nucleosome Binding Domain 1
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
HyTh	Hypothalamus
ICD-10	International Classification of Diseases
ID	Inhibitor Of DNA Binding
IQ	Intelligenzquotient
JPT	Japanese in Tokyo, Japan
k:m	Kinesthetic-mechanical
Kb	Kilobasenpaar
LD	Linkage Disequilibrium
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
Lmx1a	LIM homeobox transcription factor 1, alpha
MAF	Minimale Allelfrequenz
MANOVA	Multivariate analysis of variance
Mash1	Älterer Begriff für Ascl1
Max	MYC Associated Factor X
MEF2C	Myocyte Enhancer Factor 2C
Megane	Mesencephalic GABAergic Neurons Enhancer split
MMPI-2	Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2
MMST	Mini Mental Status Test
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MXL	Mexican Ancestry from Los Angeles, USA
Myc	MYC Proto-Oncogene
MyoD	Myogenic Differentiation 1
Neurog, Ngn	Neurogenin
Nkx	Thyroid-spezifischer Transkriptionsfaktor
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Otx2	Orthodenticle homeobox 2; Transkriptionsfaktor
P	Signifikanzniveau
p-Faktor	Handlungsintelligenz
PASW	Predictive Analytics Software
Pax	Paired box protein; Transkriptionsfaktor
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
Ptf1A	Pancreas Associated Transcription Factor 1a
R	Relationskoeffizient
R²	Determinationskoeffizient
RNA	Ribonukleinsäure
S_e	schulische und erzieherische Erfahrungen
s-Faktor	Spezifischer Faktor

Abkürzungen und Fachbegriffe	Erklärung
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
SATSA-Studie	Swedish Adoption/ Twin Study of Aging
Shh	Sonic hedgehog
Six3	SIX homeobox 3
SKID	Strukturelles Klinisches Interview für DSM-IV
SNP	Single nucleotide polymorphism
Sox14	SRY-box transcription factor 14
Sp	Spezielle Komponente der Handlungsintelligenz
SSADH	Succinat-Semi-Aldehyd-Dehydrogenase
Sv	Spezielle Komponente der verbalen Intelligenz
T	Thymin
Tal1	T-Cell Acute Lymphocytic Leukemia Protein 1
TOMM40	Translocase Of Outer Mitochondrial Membrane 40
Twist	Twist Family BHLH Transcription Factor
UV	Ultraviolett
v-Faktor	Verbale Intelligenz
v:ed	Verbal-educational
VIQ	Verbal-IQ
ZLI	Zona limitans intrathalamica
ZNS	Zentrales Nervensystem

Literaturverzeichnis

- Achim, K., Peltopuro, P., Lahti, L., Li, J. et al. (2012). Distinct developmental origins and regulatory mechanisms for GABAergic neurons associated with dopaminergic nuclei in the ventral mesodiencephalic region. *Development*, 139(13), 2360-2370. doi:10.1242/dev.076380
- Achim, K., Peltopuro, P., Lahti, L., Tsai, H. H. et al. (2013). The role of Tal2 and Tal1 in the differentiation of midbrain GABAergic neuron precursors. *Biol Open*, 2(10), 990-997. doi:10.1242/bio.20135041
- Achim, K., Salminen, M. & Partanen, J. (2014). Mechanisms regulating GABAergic neuron development. *Cell Mol Life Sci*, 71(8), 1395-1415. doi:10.1007/s00018-013-1501-3
- Aggleton, J. P. & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci*, 22(3), 425-444; discussion 444-489.
- Aggleton, J. P. & Nelson, A. J. (2015). Why do lesions in the rodent anterior thalamic nuclei cause such severe spatial deficits? *Neurosci Biobehav Rev*, 54, 131-144. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.08.013
- Alcaraz, F., Fresno, V., Marchand, A. R., Kremer, E. J. et al. (2018). Thalamocortical and corticothalamic pathways differentially contribute to goal-directed behaviors in the rat. *Elife*, 7. doi:10.7554/eLife.32517
- Amelang, M. & Bartussek, D. (2006). *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung* (6. Aufl.). Stuttgart; Berlin; Köln: Kohlhammer.
- Ando, J., Ono, Y. & Wright, M. J. (2001). Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behav Genet*, 31(6), 615-624.
- Antretter, E., Dunkel, D. & Haring, C. (2013). [The assessment of cognitive abilities in psychiatric patients: are widely used psychological tests still up-to-date?]. *Psychiatr Prax*, 40(3), 120-129. doi:10.1055/s-0032-1332988
- Asbury, K., Wachs, T. & Plomin, R. (2005). Environmental moderators of genetic influence on verbal and nonverbal abilities in early childhood. *Intelligence* 33:643-661, 2005.

- Atchley, W. R. & Fitch, W. M. (1997). A natural classification of the basic helix-loop-helix class of transcription factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *94*(10), 5172-5176.
- Auton, A., Abecasis, G. R., Altshuler, D. M., Durbin, R. M. et al. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, *526*(7571), 68-74. doi:10.1038/nature15393
- Baxter, M. G. (2013). Mediodorsal thalamus and cognition in non-human primates. *Front Syst Neurosci*, *7*, 38.
- Benyamin, B., Pourcain, B., Davis, O. S., Davies, G. et al. (2014). Childhood intelligence is heritable, highly polygenic and associated with FBNP1L. *Mol Psychiatry*, *19*(2), 253-258. doi:10.1038/mp.2012.184
- Bergen, S. E., Gardner, C. O. & Kendler, K. S. (2007). Age-related changes in heritability of behavioral phenotypes over adolescence and young adulthood: a meta-analysis. *Twin Res Hum Genet*, *10*(3), 423-433.
- Binet, A. & Simon, T. (1904). Méthodes nouvelles pour le diagnostic du niveau intellectuel des anormaux. *L'année psychologique*, *11*, 191-244.
- Blackshaw, S., Scholpp, S., Placzek, M., Ingraham, H. et al. (2010). Molecular pathways controlling development of thalamus and hypothalamus: from neural specification to circuit formation. *J Neurosci*, *30*(45), 14925-14930. doi:10.1523/JNEUROSCI.4499-10.2010
- Bolkan, S. S., Stujenske, J. M., Parnaudeau, S., Spellman, T. J. et al. (2017). Thalamic projections sustain prefrontal activity during working memory maintenance. *Nat Neurosci*, *20*(7), 987-996. doi:10.1038/nn.4568
- Boring, E. G. (1923). Intelligence as the test tests it. *New Republic* *6*, 35-37.
- Bouchard, T. J., Jr. (1998). Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities. *Hum Biol*, *70*(2), 257-279.
- Bouchard, T. J., Jr., Lykken, D. T., McGue, M., Segal, N. L. et al. (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.

- . (2003). Genetic and environmental influences on human psychological differences. *J Neurobiol*, 54(1), 4-45. doi:10.1002/neu.10160
- Boyle, E. A., Li, Y. I. & Pritchard, J. K. (2017). An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. *Cell*, 169(7), 1177-1186. doi:10.1016/j.cell.2017.05.038
- Bradfield, L. A., Hart, G. & Balleine, B. W. (2013). The role of the anterior, mediodorsal, and parafascicular thalamus in instrumental conditioning. *Front Syst Neurosci*, 7, 51. doi:10.3389/fnsys.2013.00051
- Brocke, B. & Beauducel, A. (2001). Intelligenz als Konstrukt. In E. Stern & G. J (Hrg.), *Perspektiven der Intelligenzforschung. Ein Lehrbuch für Fortgeschrittene* (S. 13-42). Lengerich: Pabst Science.
- Browning, P. G., Chakraborty, S. & Mitchell, A. S. (2015). Evidence for Mediodorsal Thalamus and Prefrontal Cortex Interactions during Cognition in Macaques. *Cereb Cortex*, 25(11), 4519-4534. doi:10.1093/cercor/bhv093
- Burik, T. E. (1950). Relative Roles of the Learning and Motor Factors Involved in the Digit Symbol Test. *The Journal of Psychology*, 30(1), 33-42. doi:10.1080/00223980.1950.9916049
- Butcher, L. M., Davis, O. S., 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
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K. & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*, 17(3), 1394-1402.
- Carroll, J. B. (1993). *Human cognitive abilities - a survey of factor-analytic studies* (1. Aufl.). Cambridge: Cambridge Univ. Press.
- Cattell, R. B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology*, 54(1), 1-22. doi:10.1037/h0046743

- Chapman, N. H., Estes, A., Munson, J., Bernier, R. et al. (2011). Genome-scan for IQ discrepancy in autism: evidence for loci on chromosomes 10 and 16. *Hum Genet*, 129(1), 59-70. doi:10.1007/s00439-010-0899-z
- Cheng, L., Samad, O. A., Xu, Y., Mizuguchi, R. et al. (2005). Lbx1 and Tlx3 are opposing switches in determining GABAergic versus glutamatergic transmitter phenotypes. *Nat Neurosci*, 8(11), 1510-1515. doi:10.1038/nn1569
- Chorev, M. & Carmel, L. (2012). The function of introns. *Front Genet*, 3, 55. doi:10.3389/fgene.2012.00055
- Clarke, L., Fairley, S., Zheng-Bradley, X., Streeter, I. et al. (2016). The international Genome sample resource (IGSR): A worldwide collection of genome variation incorporating the 1000 Genomes Project data. *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D854-D859. doi:10.1093/nar/gkw829
- Cohen, J. (1952). Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of three neuropsychiatric groups. *J Abnorm Psychol*, 47(Suppl. 2), 359-365.
- Cross, L., Brown, M. W., Aggleton, J. P. & Warburton, E. C. (2012). The medial dorsal thalamic nucleus and the medial prefrontal cortex of the rat function together to support associative recognition and recency but not item recognition. *Learn Mem*, 20(1), 41-50. doi:10.1101/lm.028266.112
- Crosson, B. (2013). Thalamic mechanisms in language: a reconsideration based on recent findings and concepts. *Brain Lang*, 126(1), 73-88. doi:10.1016/j.bandl.2012.06.011
- Davies, G., Armstrong, N., Bis, J. C., Bressler, J. et al. (2015). Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N=53949). *Mol Psychiatry*, 20(2), 183-192. doi:10.1038/mp.2014.188
- Davies, G., Lam, M., Harris, S. E., Trampush, J. W. et al. (2018). Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nat Commun*, 9(1), 2098. doi:10.1038/s41467-018-04362-x

- Davies, G., Marioni, R. E., Liewald, D. C., Hill, W. D. et al. (2016). Genome-wide association study of cognitive functions and educational attainment in UK Biobank (N=112 151). *Mol Psychiatry*, 21(6), 758-767. doi:10.1038/mp.2016.45
- Davies, G., Tenesa, A., Payton, A., Yang, J. et al. (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, L. J., Hamlett, I. C. & Reitan, R. M. (1966). Relationship of Conceptual Ability and Academic Achievement to Problem-Solving and Experiential Backgrounds of Retardates. *Perceptual and Motor Skills*, 22(2), 499-505. doi:10.2466/pms.1966.22.2.499
- Davis, O. S., Butcher, L. M., Docherty, S. J., Meaburn, E. L. et al. (2010). A three-stage genome-wide association study of general cognitive ability: hunting the small effects. *Behav Genet*, 40(6), 759-767. doi:10.1007/s10519-010-9350-4
- Davis, R. L. & Turner, D. L. (2001). Vertebrate hairy and Enhancer of split related proteins: transcriptional repressors regulating cellular differentiation and embryonic patterning. *Oncogene*, 20(58), 8342-8357. doi:10.1038/sj.onc.1205094
- Dawn Teare, M. & Barrett, J. H. (2005). Genetic linkage studies. *Lancet*, 366(9490), 1036-1044. doi:10.1016/s0140-6736(05)67382-5
- De Witte, L., Brouns, R., Kavadias, D., Engelborghs, S. et al. (2011). Cognitive, affective and behavioural disturbances following vascular thalamic lesions: a review. *Cortex*, 47(3), 273-319. doi:10.1016/j.cortex.2010.09.002
- Deary, I. J., Johnson, W. & Houlihan, L. M. (2009). Genetic foundations of human intelligence. *Hum Genet*, 2009.
- Deary, I. J., Penke, L. & Johnson, W. (2010). The neuroscience of human intelligence differences. *Nat Rev Neurosci*, 11(3), 201-211. doi:10.1038/nrn2793
- Debetto, S., Ibrahim Verbaas, C. A., Bressler, J., Schuur, M. et al. (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

- Delay J, B. S. (1969). Le Syndrome de Korsakoff. *Paris: Masson*.
- Delogu, A., Sellers, K., Zagoraiou, L., Bocianowska-Zbrog, A. et al. (2012). Subcortical visual shell nuclei targeted by ipRGCs develop from a Sox14+-GABAergic progenitor and require Sox14 to regulate daily activity rhythms. *Neuron*, 75(4), 648-662. doi:10.1016/j.neuron.2012.06.013
- Devlin, B., Daniels, M. & Roeder, K. (1997). The heritability of IQ. *Nature*, 388(6641), 468-471. doi:10.1038/41319
- Doe, C. Q. (2008). Neural stem cells: balancing self-renewal with differentiation. *Development*, 135(9), 1575-1587. doi:10.1242/dev.014977
- Donoso, M., Collins, A. G. & Koechlin, E. (2014). Human cognition. Foundations of human reasoning in the prefrontal cortex. *Science*, 344(6191), 1481-1486. doi:10.1126/science.1252254
- Erzberger, C. S. & Engel, R. R. (2010). Zur Äquivalenz der Normen des Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (WIE) mit denen des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene – Revision (HAWIE-R). *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 21(1), 25-37. doi:10.1024/1016-264X/a000002
- Fairman, R., Beran-Steed, R. K., Anthony-Cahill, S. J., Lear, J. D. et al. (1993). Multiple oligomeric states regulate the DNA binding of helix-loop-helix peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(22), 10429-10433.
- Farkas, L. M. & Huttner, W. B. (2008). The cell biology of neural stem and progenitor cells and its significance for their proliferation versus differentiation during mammalian brain development. *Curr Opin Cell Biol*, 20(6), 707-715. doi:10.1016/j.ceb.2008.09.008
- Fay, E. (2000). *Tests unter der Lupe : aktuelle Leistungstests, kritisch betrachtet*. 3 (2000): Asanger.
- Feldman, M. W. & Ramachandran, S. (2018). Missing compared to what? Revisiting heritability, genes and culture. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 373(1743). doi:10.1098/rstb.2017.0064

- Flanagan, D. P. & Harrison, P. L. (2005). *Contemporary Intellectual Assessment - Theories, Tests, and Issues*. New York, NY US: Guilford Press.
- . (Eds.). (2012) *Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues*, 3rd ed. New York, NY, US: The Guilford Press.
- 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.
- Fosse, R., Joseph, J. & Richardson, K. (2015). A critical assessment of the equal-environment assumption of the twin method for schizophrenia. *Front Psychiatry*, 6, 62. doi:10.3389/fpsy.2015.00062
- Frohardt, R. J., Bassett, J. P. & Taube, J. S. (2006). Path integration and lesions within the head direction cell circuit: comparison between the roles of the anterodorsal thalamus and dorsal tegmental nucleus. *Behav Neurosci*, 120(1), 135-149. doi:10.1037/0735-7044.120.1.135
- Gamper, E. (1928). Zur Frage der Polioencephalitis haemorrhagica der chronischen Alkoholiker. Anatomische Befunde beim alkoholischen Korsakow und ihre Beziehungen zum klinischen Bild. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*102, 122-129.
- Gerhard, D. S., Wagner, L., Feingold, E. A., Shenmen, C. M. et al. (2004). The status, quality, and expansion of the NIH full-length cDNA project: the Mammalian Gene Collection (MGC). *Genome Res*, 14(10b), 2121-2127. doi:10.1101/gr.2596504
- Glasgow, S. M., Henke, R. M., MacDonald, R. J., Wright, C. V. E. et al. (2005). Ptf1a determines GABAergic over glutamatergic neuronal cell fate in the spinal cord dorsal horn. *Development*, 132(24), 5461-5469. doi:10.1242/dev.02167
- Glisky, E. L. (2007). *Frontiers in Neuroscience - Changes in Cognitive Function in Human Aging*. In D. R. Riddle (Hrg.), *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis.
- Goldhammer, F. & Hartig, J. (2012). Interpretation von Testresultaten und Testeichung. In H. Moosbrugger & A. Kevala (Hrg.), *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion* (S. 173-202). Berlin: Springer.

- Grady, C. L., Bernstein, L. J., Beig, S. & Siegenthaler, A. L. (2002). The effects of encoding task on age-related differences in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychol Aging, 17*(1), 7-23.
- Gray, J. R. & Thompson, P. M. (2004). Neurobiology of intelligence: science and ethics. *Nat Rev Neurosci, 5*(6), 471-482. doi:10.1038/nrn1405
- Guilford, J. P. (1967). *The nature of human intelligence*. New York: McGraw-Hill.
- Guillemot, F. (2007). Spatial and temporal specification of neural fates by transcription factor codes. *Development, 134*(21), 3771-3780. doi:10.1242/dev.006379
- Guimera, J., Vogt Weisenhorn, D., Echevarria, D., Martinez, S. et al. (2006a). Molecular characterization, structure and developmental expression of Megane bHLH factor. *Gene, 377*, 65-76. doi:10.1016/j.gene.2006.02.026
- Guimera, J., Weisenhorn, D. V. & Wurst, W. (2006b). Megane/Heslike is required for normal GABAergic differentiation in the mouse superior colliculus. *Development, 133*(19), 3847-3857. doi:10.1242/dev.02557
- Gur, R. C., Richard, J., Calkins, M. E., Chiavacci, R. et al. (2012). Age group and sex differences in performance on a computerized neurocognitive battery in children age 8-21. *Neuropsychology, 26*(2), 251-265. doi:10.1037/a0026712
- Guthke, J. & Herzberg, P. (1997). Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (HAWIE-R). *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie 18* (1-2): 39-42.
- Halpern, D. F. (2013). *Sex Differences in Cognitive Abilities* (4. Aufl.): Taylor & Francis.
- Halpern, D. F., Benbow, C. P., Geary, D. C., Gur, R. C. et al. (2007). The Science of Sex Differences in Science and Mathematics. *Psychol Sci Public Interest, 8*(1), 1-51. doi:10.1111/j.1529-1006.2007.00032.x
- Harden, K. P., Turkheimer, E. & Loehlin, J. C. (2007). Genotype by environment interaction in adolescents' cognitive aptitude. *Behav Genet, 37*(2), 273-283. doi:10.1007/s10519-006-9113-4

- Harding, A., Halliday, G., Caine, D. & Kril, J. (2000). Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain*, 123, 141-154. doi:10.1093/brain/123.1.141
- Haworth, C. M. A., Wright, M. J., Martin, N. W., Martin, N. G. et al. (2009). A Twin Study of the Genetics of High Cognitive Ability Selected from 11,000 Twin Pairs in Six Studies from Four Countries. *Behav Genet*, 39(4), 359-370. doi:10.1007/s10519-009-9262-3
- Herberth, B., Minko, K., Csillag, A., Jaffredo, T. et al. (2005). SCL, GATA-2 and Lmo2 expression in neurogenesis. *Int J Dev Neurosci*, 23(5), 449-463. doi:10.1016/j.ijdevneu.2005.05.008
- Hillier, L. W., Graves, T. A., Fulton, R. S., Fulton, L. A. et al. (2005). Generation and annotation of the DNA sequences of human chromosomes 2 and 4. *Nature*, 434(7034), 724-731. doi:10.1038/nature03466
- Hirata, T., Nakazawa, M., Muraoka, O., Nakayama, R. et al. (2006). Zinc-finger genes Fez and Fez-like function in the establishment of diencephalon subdivisions. *Development*, 133(20), 3993-4004. doi:10.1242/dev.02585
- Hofstätter, P. R. (1957). *Psychologie*. Frankfurt am Main: Fischer.
- Hou, K., Burch, K. S., Majumdar, A., Shi, H. et al. (2019). Accurate estimation of SNP-heritability from biobank-scale data irrespective of genetic architecture. *Nat Genet*, 51(8), 1244-1251. doi:10.1038/s41588-019-0465-0
- Hugh-Jones, D., Verweij, K. J. H., St. Pourcain, B. & Abdellaoui, A. (2016). Assortative mating on educational attainment leads to genetic spousal resemblance for polygenic scores. *Intelligence*, 59, 103-108.
- Ibrahim-Verbaas, C. A., Bressler, J., Debetto, S., Schuur, M. et al. (2016). GWAS for executive function and processing speed suggests involvement of the CADM2 gene. *Mol Psychiatry*, 21(2), 189-197. doi:10.1038/mp.2015.37
- Ingalhalikar, M., Smith, A., Parker, D., Satterthwaite, T. D. et al. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(2), 823-828. doi:10.1073/pnas.1316909110

- Jacobs, C. P., F. (2002). Testbesprechung Wechsler Intelligenztests für Erwachsene. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 55(3), 205-210.
- Jäger, A. O. (1982). Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostica*, 28(3), 195-225.
- Jagtap, P. & Diwadkar, V. A. (2016). Effective connectivity of ascending and descending frontalthalamic pathways during sustained attention: Complex brain network interactions in adolescence. *Hum Brain Mapp*, 37(7), 2557-2570. doi:10.1002/hbm.23196
- Jeong, Y., Dolson, D. K., Waclaw, R. R., Matisse, M. P. et al. (2011). Spatial and temporal requirements for sonic hedgehog in the regulation of thalamic interneuron identity. *Development*, 138(3), 531-541. doi:10.1242/dev.058917
- Johnson, W., Bouchard, T. J., Krueger, R. F., McGue, M. et al. (2004). Just one g: consistent results from three test batteries. *Intelligence*, 32(1), 95-107.
- Johnson, W., Nijenhuis, J. t. & Bouchard, T. J. (2008). Still just 1 g: Consistent results from five test batteries. *Intelligence*, 36(1), 81-95.
- Jones, S. (2004). An overview of the basic helix-loop-helix proteins. *Genome Biol*, 5(6), 226. doi:10.1186/gb-2004-5-6-226
- Jurinke, C., Denissenko, M. F., Oeth, P., Ehrich, M. et al. (2005). A single nucleotide polymorphism based approach for the identification and characterization of gene expression modulation using MassARRAY. *Mutat Res*, 573(1-2), 83-95. doi:10.1016/j.mrfmmm.2005.01.007
- Jurinke, C., Oeth, P. & van den Boom, D. (2004). MALDI-TOF mass spectrometry: a versatile tool for high-performance DNA analysis. *Mol Biotechnol*, 26(2), 147-164. doi:10.1385/mb:26:2:147
- Kala, K., Haugas, M., Lillevali, K., Guimera, J. et al. (2009). Gata2 is a tissue-specific post-mitotic selector gene for midbrain GABAergic neurons. *Development*, 136(2), 253-262. doi:10.1242/dev.029900

- Karlsen, A. S., Korbo, S., Uylings, H. B. & Pakkenberg, B. (2014). A stereological study of the mediodorsal thalamic nucleus in Down syndrome. *Neuroscience*, 279, 253-259. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.08.046
- Kataoka, A. & Shimogori, T. (2008). Fgf8 controls regional identity in the developing thalamus. *Development*, 135(17), 2873-2881. doi:10.1242/dev.021618
- Kirkpatrick, R. M., McGue, M., Iacono, W. G., Miller, M. B. et al. (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
- Ledent, V., Paquet, O. & Vervoort, M. (2002). Phylogenetic analysis of the human basic helix-loop-helix proteins. *Genome Biol*, 3(6), RESEARCH0030.
- Llano, D. A. (2013). Functional imaging of the thalamus in language. *Brain Lang*, 126(1), 62-72. doi:10.1016/j.bandl.2012.06.004
- Loehlin, J. C., Horn, J. M. & Willerman, L. (1989). Modeling IQ change: evidence from the Texas Adoption Project. *Child Dev*, 60(4), 993-1004.
- Luciano, M., Wright, M. J. & Martin, N. G. (2004). Exploring the etiology of the association between birthweight and IQ in an adolescent twin sample. *Twin Res*, 7(1), 62-71. doi:10.1375/13690520460741453
- Maccoby, E. E. & Jacklin, C. N. (1978). *The Psychology of Sex Differences*: Stanford University Press.
- Mair, R. G., Miller, R. L., Wormwood, B. A., Francoeur, M. J. et al. (2015). The neurobiology of thalamic amnesia: Contributions of medial thalamus and prefrontal cortex to delayed conditional discrimination. *Neurosci Biobehav Rev*, 54, 161-174. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.01.011
- Maltby, J., Day, L. & Macaskill, A. (2011). *Differentielle Psychologie, Persönlichkeit und Intelligenz* (2. Aufl.). München: Pearson Studium.
- Manolio, T. A. (2013). Bringing genome-wide association findings into clinical use. *Nat Rev Genet*, 14(8), 549-558. doi:10.1038/nrg3523

- Marioni, R. E., Davies, G., Hayward, C., Liewald, D. et al. (2014). Molecular genetic contributions to socioeconomic status and intelligence. *Intelligence*, 44(100), 26-32. doi:10.1016/j.intell.2014.02.006
- Marton, T. F., Seifikar, H., Luongo, F. J., Lee, A. T. et al. (2018). Roles of Prefrontal Cortex and Mediodorsal Thalamus in Task Engagement and Behavioral Flexibility. *J Neurosci*, 38(10), 2569-2578. doi:10.1523/jneurosci.1728-17.2018
- Matarazzo, J. D. (1982). *Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler*. Bern, Stuttgart, Berlin: Hans Huber.
- Mathiasen, M. L., Dillingham, C. M., Kinnavane, L., Powell, A. L. et al. (2017). Asymmetric cross-hemispheric connections link the rat anterior thalamic nuclei with the cortex and hippocampal formation. *Neuroscience*, 349, 128-143. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.02.026
- McClearn, G. E., Johansson, B., Berg, S., Pedersen, N. L. et al. (1997). Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science*, 276(5318), 1560-1563.
- McGrew, K. S. (2009). CHC theory and the human cognitive abilities project: Standing on the shoulders of the giants of psychometric intelligence research. *Intelligence*, 37(1), 1-10. doi:10.1016/j.intell.2008.08.004
- Miller, D. I. & Halpern, D. F. (2014). The new science of cognitive sex differences. *Trends Cogn Sci*, 18(1), 37-45. doi:10.1016/j.tics.2013.10.011
- Miller, R. L. A., Francoeur, M. J., Gibson, B. M. & Mair, R. G. (2017). Mediodorsal Thalamic Neurons Mirror the Activity of Medial Prefrontal Neurons Responding to Movement and Reinforcement during a Dynamic DNMTTP Task. *eNeuro*, 4(5). doi:10.1523/eneuro.0196-17.2017
- Mitchell, A. S. (2015). The mediodorsal thalamus as a higher order thalamic relay nucleus important for learning and decision-making. *Neurosci Biobehav Rev*, 54, 76-88. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.03.001

- Mitchell, A. S. & Dalrymple-Alford, J. C. (2005). Dissociable memory effects after medial thalamus lesions in the rat. *Eur J Neurosci*, 22(4), 973-985. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04199.x
- Mitchell, A. S., Sherman, S. M., Sommer, M. A., Mair, R. G. et al. (2014). Advances in understanding mechanisms of thalamic relays in cognition and behavior. *J Neurosci*, 34(46), 15340-15346. doi:10.1523/jneurosci.3289-14.2014
- Miyoshi, G., Bessho, Y., Yamada, S. & Kageyama, R. (2004). Identification of a novel basic helix-loop-helix gene, Heslike, and its role in GABAergic neurogenesis. *J Neurosci*, 24(14), 3672-3682. doi:10.1523/jneurosci.5327-03.2004
- Mizuguchi, R., Kriks, S., Cordes, R., Gossler, A. et al. (2006). Ascl1 and Gsh1/2 control inhibitory and excitatory cell fate in spinal sensory interneurons. *Nat Neurosci*, 9(6), 770-778.
- Molz, C., Schulze, R., Schroeders, U. & Wilhelm, O. (2010). TBS-TK Rezensionen. *Psychologische Rundschau*, 61(4), 229-230. doi:10.1026/0033-3042/a000042
- Murre, C., McCaw, P. S., Vaessin, H., Caudy, M. et al. (1989). Interactions between heterologous helix-loop-helix proteins generate complexes that bind specifically to a common DNA sequence. *Cell*, 58(3), 537-544.
- Murstein, B. I. & Leipold, W. D. (1961). The Role of Learning and Motor Abilities in the Wechsler-Bellevue Digit Symbol Subtest. *Educational and Psychological Measurement*, 21(1), 103-112.
- Myers, D. G. (2008). *Psychologie* (2. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Nair, A., Treiber, J. M., Shukla, D. K., Shih, P. et al. (2013). Impaired thalamocortical connectivity in autism spectrum disorder: a study of functional and anatomical connectivity. *Brain*, 136(6), 1942-1955. doi:10.1093/brain/awt079
- Nakatani, T., Minaki, Y., Kumai, M. & Ono, Y. (2007). Helt determines GABAergic over glutamatergic neuronal fate by repressing Ngn genes in the developing mesencephalon. *Development*, 134(15), 2783-2793. doi:10.1242/dev.02870

- Nakatani, T., Mizuhara, E., Minaki, Y., Sakamoto, Y. et al. (2004). Helt, a novel basic-helix-loop-helix transcriptional repressor expressed in the developing central nervous system. *J Biol Chem*, 279(16), 16356-16367. doi:10.1074/jbc.M311740200
- Nakayama, H., Ibanez-Tallon, I. & Heintz, N. (2018). Cell-Type-Specific Contributions of Medial Prefrontal Neurons to Flexible Behaviors. *J Neurosci*, 38(19), 4490-4504. doi:10.1523/jneurosci.3537-17.2018
- Narr, K. L., Woods, R. P., Thompson, P. M., Szeszko, P. et al. (2007). Relationships between IQ and regional cortical gray matter thickness in healthy adults. *Cereb Cortex*, 17(9), 2163-2171. doi:10.1093/cercor/bhl125
- Negyessy, L., Hamori, J. & Bentivoglio, M. (1998). Contralateral cortical projection to the mediodorsal thalamic nucleus: origin and synaptic organization in the rat. *Neuroscience*, 84(3), 741-753. doi:10.1016/s0306-4522(97)00559-9
- Nelson, A. J. & Vann, S. D. (2014). Mammillothalamic tract lesions disrupt tests of visuo-spatial memory. *Behav Neurosci*, 128(4), 494-503. doi:10.1037/bne0000001
- Otis, J. M., Namboodiri, V. M., Matan, A. M., Voets, E. S. et al. (2017). Prefrontal cortex output circuits guide reward seeking through divergent cue encoding. *Nature*, 543(7643), 103-107. doi:10.1038/nature21376
- Pan, Y., Wang, K. S. & Aragam, N. (2011). NTM and NR3C2 polymorphisms influencing intelligence: family-based association studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(1), 154-160. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.10.016
- Papassotiropoulos, A., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D. et al. (2005). Age-dependent effects of the 5-hydroxytryptamine-2a-receptor polymorphism (His452Tyr) on human memory. *Neuroreport*, 16(8), 839-842.
- Parnaudeau, S., O'Neill, P. K., Bolkan, S. S., Ward, R. D. et al. (2013). Inhibition of mediodorsal thalamus disrupts thalamofrontal connectivity and cognition. *Neuron*, 77(6), 1151-1162. doi:10.1016/j.neuron.2013.01.038
- Pavlova, M. A. (2017). Sex and gender affect the social brain: Beyond simplicity. *J Neurosci Res*, 95(1-2), 235-250. doi:10.1002/jnr.23871

- Pedersen NL, P. R., Nesselroade JR, Mc Cleary GE. (1992). A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span. *Psychological Science* 3: 346-353.
- Pergola, G., Selvaggi, P., Trizio, S., Bertolino, A. et al. (2015). The role of the thalamus in schizophrenia from a neuroimaging perspective. *Neurosci Biobehav Rev*, 54, 57-75. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.01.013
- Perry, J. C., Pakkenberg, B. & Vann, S. D. (2019). Striking reduction in neurons and glial cells in anterior thalamic nuclei of older patients with Down syndrome. *Neurobiol Aging*, 75, 54-61. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.009
- Petermann, F. (2012). WAIS-IV. *Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition. Deutschsprachige Adaptation der WAIS-IV von D. Wechsler. Frankfurt/Main: Pearson Assessment.*
- Plomin, R. (2003). Molecular Genetics and g A2. In H. Nyborg (Hrg.), *The Scientific Study of General Intelligence* (S. 107-122). Oxford: Pergamon.
- Plomin, R. & Craig, I. (2001). Genetics, environment and cognitive abilities: review and work in progress towards a genome scan for quantitative trait locus associations using DNA pooling. *Br J Psychiatry Suppl*, 40, s41-48. doi:10.1192/bjp.178.40.s41
- Plomin, R., De Fries, J. C. & Mc Cleary, G. E. (1999). *Gene, Umwelt und Verhalten*. Bern: Hans Huber.
- Plomin, R. & Deary, I. J. (2015). Genetics and intelligence differences: five special findings. *Mol Psychiatry*, 20(1), 98-108. doi:10.1038/mp.2014.105
- Plomin, R. & von Stumm, S. (2018). The new genetics of intelligence. *Nat Rev Genet*, 19(3), 148-159. doi:10.1038/nrg.2017.104
- Polderman, T. J., Gosso, M. F., Posthuma, D., Van Beijsterveldt, T. C. et al. (2006). A longitudinal twin study on IQ, executive functioning, and attention problems during childhood and early adolescence. *Acta Neurol Belg*, 106(4), 191-207.
- Posthuma, D., De Geus, E. J., Baare, W. F., Hulshoff Pol, H. E. et al. (2002). The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. *Nat Neurosci*, 5(2), 83-84. doi:10.1038/nn0202-83

- Posthuma, D., Luciano, M., Geus, E. J., Wright, M. J. et al. (2005). A genomewide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p. *Am J Hum Genet*, 77(2), 318-326. doi:10.1086/432647
- Posthuma, D., Neale, M. C., Boomsma, D. I. & de Geus, E. J. (2001). Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation. *Behav Genet*, 31(6), 567-579.
- Power, B. D. & Looi, J. C. (2015). The thalamus as a putative biomarker in neurodegenerative disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 49(6), 502-518. doi:10.1177/0004867415585857
- Preuss, T. M. & Goldman-Rakic, P. S. (1987). Crossed corticothalamic and thalamocortical connections of macaque prefrontal cortex. *J Comp Neurol*, 257(2), 269-281. doi:10.1002/cne.902570211
- Price, A., Zaitlen, N., Reich, D. & Patterson, N. (2010). New approaches to population stratification in genome-wide association studies. *Nature reviews. Genetics*, 11(7), 459-463. doi:10.1038/nrg2813
- Qiagen. (2015). *Qiamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook* (4. Aufl.): Qiagen.
- Rabin, L. A., Barr, W. B. & Burton, L. A. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arch Clin Neuropsychol*, 20(1), 33-65. doi:10.1016/j.acn.2004.02.005
- Rappaport, S. R. (1953). Intellectual deficit in organics and schizophrenics. *J Consult Psychol*, 17(5), 389-395.
- Rice JP, R. T., Bucholz KK, Neumann RJ, Fishmann R, Rochberg N, Hesselbrock VM, Nurnberger JI Jr, Schuckit MA, Begleiter H. (1995). Comparison of direkt interview and family history diagnoses of alcohol dependence *Alcohol Clin Exp Res* 19 (4): 1018-1023.
- Richardson, K. (2002). What IQ Tests Test. *Theory & Psychology*, 12(3), 283-314. doi:10.1177/0959354302012003012
- Richter V, G. J. (1996). *Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI); Handanweisung*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

- Rist, F. & Dirksmeier, C. (2001). Leistungsdiagnostik bei psychischen Störungen. In R.-D. Stieglitz, U. Baumann & H. J. Freyberger (Hrg.), *Psychodiagnostik in Klinischer Psychologie, Psychiatrie, Psychotherapie* (2. Aufl., S. 145-158). Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi:10.1055/b-0034-4917
- Rohracher, H. (1965). *Einführung in die Psychologie* (9. Aufl.). Wien u.a.: Urban & Schwarzenberg.
- Rosenberg, N. A., Huang, L., Jewett, E. M., Szpiech, Z. A. et al. (2010). Genome-wide association studies in diverse populations. *Nature reviews. Genetics*, *11*(5), 356-366. doi:10.1038/nrg2760
- Rowe, D. C., Jacobson, K. C. & Van den Oord, E. J. (1999). Genetic and environmental influences on vocabulary IQ: parental education level as moderator. *Child Dev*, *70*(5), 1151-1162.
- Ryan, J. D. & Cohen, N. J. (2003). Evaluating the neuropsychological dissociation evidence for multiple memory systems. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *3*(3), 168-185.
- Ryman, S. G., Yeo, R. A., Witkiewitz, K., Vakhtin, A. A. et al. (2016). Fronto-Parietal gray matter and white matter efficiency differentially predict intelligence in males and females. *Hum Brain Mapp*, *37*(11), 4006-4016. doi:10.1002/hbm.23291
- Saalmann, Y. B., Pinsk, M. A., Wang, L., Li, X. et al. (2012). The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. *Science*, *337*(6095), 753-756. doi:10.1126/science.1223082
- Saltz, J. B. (2019). Gene-Environment Correlation in Humans: Lessons from Psychology for Quantitative Genetics. *J Hered*, *110*(4), 455-466. doi:10.1093/jhered/esz027
- Satzger, W., Fessmann, H. & Engel, R. R. (2002). Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare IQ-Werte? *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, *23*(2), 159-170. doi:10.1024//0170-1789.23.2.159
- Schlick, C. (2010). Arbeitsperson. In C. M. Schlick, R. Bruder & H. Luczak (Hrg.), *Arbeitswissenschaft* (S. 87-221). Berlin-Heidelberg: Springer.

- Schmithorst, V. J. & Holland, S. K. (2006). Functional MRI evidence for disparate developmental processes underlying intelligence in boys and girls. *Neuroimage*, 31(3), 1366-1379. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.010
- . (2007). Sex differences in the development of neuroanatomical functional connectivity underlying intelligence found using Bayesian connectivity analysis. *Neuroimage*, 35(1), 406-419. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.11.046
- Schmitt, L. I., Wimmer, R. D., Nakajima, M., Happ, M. et al. (2017). Thalamic amplification of cortical connectivity sustains attentional control. *Nature*, 545(7653), 219-223. doi:10.1038/nature22073
- Scholpp, S., Delogu, A., Gilthorpe, J., Peukert, D. et al. (2009). Her6 regulates the neurogenetic gradient and neuronal identity in the thalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(47), 19895-19900. doi:10.1073/pnas.0910894106
- Scoville, W. B. & Milner, B. (2000). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12(1), 103-113. doi:10.1176/jnp.12.1.103
- Serra, C., Guida, L., Staartjes, V. E., Krayenbuhl, N. et al. (2019). Historical controversies about the thalamus: from etymology to function. *Neurosurg Focus*, 47(3), E13. doi:10.3171/2019.6.focus19331
- Sherman, S. M. (2016). Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nat Neurosci*, 19(4), 533-541. doi:10.1038/nn.4269
- Sherman, S. M. & Guillery, R. W. (1996). Functional organization of thalamocortical relays. *J Neurophysiol*, 76(3), 1367-1395. doi:10.1152/jn.1996.76.3.1367
- Sniekers, S., Stringer, S., Watanabe, K., Jansen, P. R. et al. (2017). Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nat Genet*, 49(7), 1107-1112. doi:10.1038/ng.3869
- Spearman, C. (1904). "General Intelligence," Objectively Determined and Measured. *The American Journal of Psychology*, 15(2), 201-292. doi:10.2307/1412107

- Steidl, C., Leimeister, C., Klamt, B., Maier, M. et al. (2000). Characterization of the human and mouse HEY1, HEY2, and HEYL genes: cloning, mapping, and mutation screening of a new bHLH gene family. *Genomics*, 66(2), 195-203. doi:10.1006/geno.2000.6200
- Stern, E. (2001). *Perspektiven der Intelligenzforschung*. Lengerich [u.a.]: Pabst Science Publ.
- Stern, W. (1912). *Die psychologischen Methoden der Intelligenzprüfung und deren Anwendung an Schulkindern*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- Sternberg, R. J. (1985). *Beyond IQ: A triarchic theory of human intelligence*. New York, NY, US: Cambridge University Press.
- Sternberg, R. J. (2000). Cognition. The holy grail of general intelligence. *Science*, 289(5478), 399-401.
- Sternberg, R. J. & Kaufman, S. B. (2011). *The Cambridge Handbook of Intelligence*. Cambridge; New York: Cambridge University Press.
- Terman, L. M. (1916). *The measurement of intelligence*. Boston, MA: Houghton Mifflin Co.
- Tewes, U. (1991). *Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991* (2. korrigierte Auflage. Aufl.). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Tewes, U. & Wechsler, D. (2001). *HAWIE-R: Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991* (2. Aufl.). Bern: Verlag Hans Huber.
- Thompson, P. M., Cannon, T. D., Narr, K. L., van Erp, T. et al. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci*, 4(12), 1253-1258. doi:10.1038/nn758
- Thurstone, L. L. (1969a). *Multiple-factor analysis - a development and expansion of the vectors of mind* (8th ed. Aufl.). Chicago: Univ. of Chicago Press.
- . (1969b). *Primary mental abilities*. Chicago: Univ. of Chicago Press.
- Toga, A. W. & Thompson, P. M. (2005). Genetics of brain structure and intelligence. *Annu Rev Neurosci*, 28, 1-23. doi:10.1146/annurev.neuro.28.061604.135655
- Trampush, J. W., Lencz, T., Knowles, E., Davies, G. et al. (2015). Independent evidence for an association between general cognitive ability and a genetic locus for educational attainment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 168B(5), 363-373. doi:10.1002/ajmg.b.32319

- Trampush, J. W., Yang, M. L. Z., Yu, J., Knowles, E. et al. (2017). GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium. *Mol Psychiatry*, 22, 336. doi:10.1038/mp.2016.244
- Tulsky, D. S. (2003). *Clinical interpretation of the WAIS-III and WMS-III*. San Diego, London: Academic Press.
- Turkheimer, E., Haley, A., Waldron, M., D'Onofrio, B. et al. (2003). Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol Sci*, 14(6), 623-628.
- Undheim, J. (1977). Critical evaluation of Guilford's Structure of Intelligence Theory. *Intelligence*, 1, 65-81.
- Varela, C. (2014). Thalamic neuromodulation and its implications for executive networks. *Front Neural Circuits*, 8, 69. doi:10.3389/fncir.2014.00069
- Vernon, P. E. (1965). Ability factors and environmental influences. *American Psychologist*, 20(9), 723-733. doi:10.1037/h0021472
- Vink, J. M. & Boomsma, D. I. (2002). Gene finding strategies. *Biol Psychol*, 61(1-2), 53-71.
- Vinkhuyzen, A. A., van der Sluis, S., Maes, H. H. & Posthuma, D. (2012). Reconsidering the heritability of intelligence in adulthood: taking assortative mating and cultural transmission into account. *Behav Genet*, 42(2), 187-198. doi:10.1007/s10519-011-9507-9
- Virolainen, S. M., Achim, K., Peltopuro, P., Salminen, M. et al. (2012). Transcriptional regulatory mechanisms underlying the GABAergic neuron fate in different diencephalic prosomeres. *Development*, 139(20), 3795-3805. doi:10.1242/dev.075192
- Visscher, P. M., Hill, W. G. & Wray, N. R. (2008). Heritability in the genomics era--concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet*, 9(4), 255-266. doi:10.1038/nrg2322
- Vogt BA, G. M. (1993). Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus. *Boston: Birkhäuser*.
- Walter, O. (2011, 27.11.2019). Intelligenz. <http://www.verhaltenswissenschaft.de/Psychologie/Personlichkeit/Intelligenz/intelligenz.htm>.

- Warburton, E. C. & Aggleton, J. P. (1999). Differential deficits in the Morris water maze following cytotoxic lesions of the anterior thalamus and fornix transection. *Behav Brain Res*, 98(1), 27-38. doi:10.1016/s0166-4328(98)00047-3
- Wechsler, D. (1947). *The measurement of adult intelligence* (3. Aufl.). Baltimore (Md.): Williams and Wilkins.
- Wechsler, D., Hardesty, A., Lauber, H. & Bondy, C. (1964). *Die Messung der Intelligenz Erwachsener: Textband zum Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE)* (3. Aufl.). Bern ; Stuttgart: Hans Huber.
- Wechsler, D. & Tewes, U. (1991). *HAWIE-R: Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Witelson, S. F., Beresh, H. & Kigar, D. L. (2006). Intelligence and brain size in 100 postmortem brains: sex, lateralization and age factors. *Brain*, 129(Pt 2), 386-398. doi:10.1093/brain/awh696
- 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.
- Wolff, M., Alcaraz, F., Marchand, A. R. & Coutureau, E. (2015). Functional heterogeneity of the limbic thalamus: From hippocampal to cortical functions. *Neurosci Biobehav Rev*, 54, 120-130. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.11.011
- Wolff, M. & Vann, S. D. (2019). The Cognitive Thalamus as a Gateway to Mental Representations. *J Neurosci*, 39(1), 3-14. doi:10.1523/jneurosci.0479-18.2018
- Wood, A. R., Esko, T., Yang, J., Vedantam, S. et al. (2014). Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet*, 46(11), 1173-1186. doi:10.1038/ng.3097
- Yan, C., Gong, G., Wang, J., Wang, D. et al. (2011). Sex- and brain size-related small-world structural cortical networks in young adults: a DTI tractography study. *Cereb Cortex*, 21(2), 449-458. doi:10.1093/cercor/bhq111
- Zhou, T., Zhu, H., Fan, Z., Wang, F. et al. (2017). History of winning remodels thalamo-PFC circuit to reinforce social dominance. *Science*, 357(6347), 162-168. doi:10.1126/science.aak9726

Zhu, J., Tulskey, D. S., Price, L. & Chen, H. Y. (2001). WAIS-III reliability data for clinical groups. *J Int Neuropsychol Soc*, 7(7), 862-866.

Zimbardo, P., Gerrig, R. J. & Graf, R. (2004). *Psychologie* (16. Aufl.). München [u.a.]: Pearson Studium.

Zimmermann, I. L. & Woo-Sam, J. M. (1973). *Clinical interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale: Grune & Stratton.*

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Sektion Molekulare und Klinische Neurobiologie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt dem Leiter der Arbeitsgruppe, Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu für die Möglichkeit der Durchführung der vorliegenden Arbeit in seiner Abteilung.

Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai und seinem Vorgänger Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller möchte ich meinen Dank für die Möglichkeit aussprechen, diese Doktorarbeit an der von ihnen geleiteten Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität durchzuführen.

Darüber hinaus danke ich Frau PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling für ihre Betreuung, die Hilfe bei der Datenanalyse und statistischen Auswertung und für die stetige Unterstützung.

Einen herzlichen Dank möchte ich Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann aussprechen, für ihre Hilfestellung bei jeder Frage und das detaillierte Korrekturlesen. Sie war mir immer eine geduldige und kompetente Ansprechpartnerin in allen Belangen.

Ich bedanke mich bei allen Patienten und Kontrollprobanden für ihre Teilnahme an der Studie.

Bei meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere Felix, möchte ich mich für die immerwährende Unterstützung herzlichst bedanken.

Eidesstattliche Erklärung

Marion Schwimmbeck,

geboren am 19.03.1988 in Landshut.

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig 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, 29.06.2022

(Ort, Datum)

Marion Schwimmbeck

(Unterschrift)