

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

Einfluss genetischer Variationen im 5-HT-7-Rezeptor-Gen auf kognitive Phänotypen

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

vorgelegt von

Juliane Pfaffenzeller

**aus
Aichach**

2023

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:

Prof. Dr. Dan Rujescu

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Gerd Schulte-Körne

**Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin:**

PD Dr. Ina Giegling

Dekan:

Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:

20.04.2023

Gewidmet

meiner Oma Maria Hammerl

(*21.06.1925, †15.07.2016)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Zusammenfassung | 3 |
| 1 Einleitung | 5 |
| 1.1 Intelligenz und kognitive Fähigkeiten | 5 |
| 1.1.1 Definition von Intelligenz | 5 |
| 1.1.2 Strukturmodelle der Intelligenz | 7 |
| 1.1.3 Messung der Intelligenz | 17 |
| 1.2 Die Ätiologie kognitiver Fähigkeiten | 21 |
| 1.2.1 Genetische Einflüsse | 21 |
| 1.2.2 Weitere mögliche Einflussfaktoren auf kognitive Leistungen | 23 |
| 1.3 Molekulargenetik | 25 |
| 1.3.1 Allgemeines | 25 |
| 1.3.2 Kopplungsstudien | 26 |
| 1.3.3 Assoziationsstudien | 27 |
| 1.4 Das Serotonin-System | 30 |
| 1.4.1 Der Neurotransmitter Serotonin | 30 |
| 1.4.2 Serotoninstoffwechsel von der Synthese zur Inaktivierung | 31 |
| 1.4.3 Vorkommen von serotonergen Nervenbahnen im ZNS | 31 |
| 1.4.4 Wichtige Serotonin-Rezeptoren | 32 |
| 1.5 Der 5-HT-7-Rezeptor | 33 |
| 1.5.1 Aufbau und allgemeine Funktion des 5-HT-7-Rezeptors | 33 |
| 1.5.2 Vorkommen und Verteilung des 5-HT-7-Rezeptors | 34 |
| 1.5.3 Das 5-HT-7-Rezeptor-Gen | 36 |
| 1.5.4 Allgemeine Funktionen des 5-HT-7-Rezeptors | 37 |
| 1.5.5 Mit 5-HT-R-7 assoziierte neuropsychiatrische Erkrankungen | 37 |
| 1.5.6 Einflüsse von 5-HT-R-7 auf kognitive Prozesse | 41 |
| 1.6 Fragestellung | 50 |
| 2 Material und Methoden | 51 |
| 2.1 Bedingungen der Studiendurchführung | 51 |
| 2.2 Studienteilnehmer | 51 |
| 2.3 Klinisches Interview | 52 |
| 2.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 | 54 |
| 2.4.1 Allgemeines zum HAWIE-R | 54 |
| 2.4.2 Der Verbalteil | 55 |
| 2.4.3 Der Handlungsteil | 58 |

| | |
|---|-----|
| 2.4.4 Testauswertung..... | 59 |
| 2.5 DNA-Extraktion | 60 |
| 2.6 Konzentrationseinstellung der DNA | 62 |
| 2.7 Hochdurchsatzgenotypisierung mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie | 64 |
| 2.7.1 Allgemeines..... | 64 |
| 2.7.2 Auswahl der SNPs..... | 64 |
| 2.7.3 Multiplex-Polymerase Kettenreaktion | 64 |
| 2.7.4 Dephosphorylierung der PCR Produkte mit alkalischer Phosphatase | 67 |
| 2.7.5 Die Primerextensionsreaktion und die Entsalzung der Extensionsprodukte..... | 69 |
| 2.7.6 Die Messung der Extensionsprodukte im MALDI-TOF Massenspektrometer | 71 |
| 2.7.7 Qualitätskontrolle | 72 |
| 2.8 Statistische Auswertung | 73 |
| 3 Ergebnisse | 75 |
| 3.1 Beschreibung der Studie und der einzelnen Stichproben..... | 75 |
| 3.2 Beschreibung der Polymorphismen | 75 |
| 3.3 Analyse des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403 | 76 |
| 3.3.1 Genotypverteilung von rs7916403 | 76 |
| 3.3.2 Allelverteilung von rs7916403..... | 80 |
| 3.4 Analyse des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7093602 | 82 |
| 3.4.1 Genotypverteilung von rs7093602..... | 83 |
| 3.4.2 Allelverteilung von rs7093602..... | 85 |
| 3.5 Analyse des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs10785973 | 87 |
| 3.5.1 Genotypverteilung von rs10785973 | 87 |
| 3.5.2 Allelverteilung von rs10785973..... | 89 |
| 3.6 Analyse des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs2226116 | 91 |
| 3.6.1 Genotypverteilung von rs2226116..... | 91 |
| 3.6.2 Allelverteilung von rs2226116..... | 93 |
| 4 Diskussion | 95 |
| 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse | 95 |
| 4.2 Diskussion der Methoden..... | 96 |
| 4.3 Inhaltliche Interpretation | 99 |
| 4.4 Perspektiven | 105 |
| 5 Literaturverzeichnis..... | 107 |
| 6 Danksagung..... | 122 |
| 7 Eidesstattliche Versicherung | 124 |

Zusammenfassung

Intelligenzleistungen besitzen nach aktuellem Kenntnisstand eine multifaktorielle Genese. Neben Umweltfaktoren werden Variationen bestimmter Gene dafür verantwortlich gemacht.

Der Botenstoff Serotonin erfüllt zahlreiche Funktionen im menschlichen Organismus. Neben einer Rolle sowohl außerhalb des zentralen Nervensystems im Körper als auch bei zahlreichen neuropsychiatrischen Erkrankungen scheint diesem Botenstoff zudem im Rahmen kognitiver Performanz eine zentrale Bedeutung zuzukommen.

In dieser Dissertation erfolgte eine wissenschaftliche Auseinandersetzung mit insgesamt 4 SNPs aus dem Gen des Serotoninrezeptors 7, dem sog. 5-HT-7-Rezeptor (5-Hydroxytryptamin-7-Rezeptor, 5-HT-R-7). Die Fragestellung dieser Untersuchung war, inwieweit sich SNPs in einem bestimmten Gen, d.h. in der Natur auftretende Einzelnukleotidpolymorphismen innerhalb eines Gens, auf kognitive Leistungen auswirken können. Zahlreiche vorliegende Tierstudien an Mäusen erzielten ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die spezifischen Funktionen des 5-HT-7-Rezeptors. Zudem wird dieser Rezeptor in einer aktuelleren Studie mit Bezug zu Menschen ebenfalls mit kontext- und raumbezogenen Gedächtnisleistungen in Verbindung gebracht. Außerdem liegen zum Einfluss des 5-HT-R-7-Gens auf Aufmerksamkeit und Ängstlichkeit bereits mehrere Untersuchungen an Tieren mit ähnlichen Ergebnissen wie in dieser Studie vor. In aktuellen genomweiten Assoziationstudien konnte jedoch kein Zusammenhang dieser SNPs mit kognitiven Leistungen nachgewiesen werden.

In dieser Studie kam, nach einem strengen Auswahlverfahren, eine Genotypisierung der Probanden und anschließend ein allgemeiner Intelligenztest (HAWIE-R) zum Einsatz. Die Genotyp- und Allelverteilung von insgesamt 4 SNPs aus Intronbereichen des 5-HT-7-Rezeptor-Gens der Probanden wurde in Zusammenhang mit den Leistungen im Intelligenztest insgesamt und mit den jeweiligen Untertests betrachtet. Andere mögliche Ursachen für Varianzen wie Geschlecht, Alter und Bildung wurden bei den Subtests durch eine MANOVA (multivariate Varianzanalyse) als Kovariablen berücksichtigt. Im Falle der Gesamt-IQ-Werte (Allgemein-, Verbal- und Handlungs-IQ) wurde eine ANOVA (Varianzanalyse) berechnet.

In den Testungen zeigten sich Hinweise auf den Einfluss des Einzelnukleotidpolymorphismus SNP rs7916403 des 5-HT-7-Gens v.a. auf Leistungen des kontext-bezogenen Lernens und der allozentrischen räumlichen Wahrnehmung. Des Weiteren fanden sich im Falle der Variation

Zusammenfassung

SNP rs10785973 des 5-HT-R-7-Gens Effekte bezüglich Aufmerksamkeit und/oder Ängstlichkeit im Rahmen kognitiver Testungen.

Bei den Polymorphismen rs7093602 und rs2226116 des 5-HT-7-Gens konnte weder bei den statistischen Ergebnissen zur Varianzanalyse der Allele noch der Genotypen ein signifikanter Wert oder Trend festgestellt werden.

Damit sprechen zusammenfassend einige wissenschaftliche Erkenntnisse der letzten Jahre für einen möglichen Beitrag genetisch bedingter Auswirkungen des 5-HT-7-Rezeptors zur allgemeinen Intelligenzleistung.

1 Einleitung

1.1 Intelligenz und kognitive Fähigkeiten

1.1.1 Definition von Intelligenz

Der Begriff „Intelligenz“ ist laut dem klinischen Wörterbuch Pschyrembel, 259. Auflage, definiert als Bezeichnung für „kognitive psychische Fähigkeiten [...] im Sinne einer geistigen Begabung und Beweglichkeit“. Diese befähige Menschen, „sich schnell in neuen Situationen zurechtzufinden, Sinn- und Beziehungszusammenhänge zu erfassen sowie neuen Gegebenheiten und Anforderungen durch Denkleistungen sinnvoll zu entsprechen“. Dabei sei die „Ausprägung von genetischen, kulturellen und sozialen Faktoren abhängig“. Gleichzeitig wird auch von diesem medizinischen Lexikon darauf verwiesen, dass bisher „keine allgemein akzeptierte Definition oder Messmethode für Intelligenz“ existiert (Pschyrembel online, 2018).

Es wurde wiederholt von verschiedensten Wissenschaftlern versucht, Intelligenz zu definieren. Viele Sachkundige stimmen darin überein, dass Intelligenz die kognitive Kompetenz darstellt, vor allem neuartige Aufgaben zu meistern. An dieser Beschreibung von Intelligenz orientieren sich beispielsweise die Definitionen von Stern sowie Zimbardo und Gerrig. Andere Wissenschaftler wie Hofstätter und Sternberg stellten den Aspekt der guten Anpassungsfähigkeit an ihre Umgebung bei intelligenten Individuen in den Vordergrund (Preckel und Vock, 2013, Gerrig, 2015). Boring hingegen definierte Intelligenz lediglich durch das, was eben ein Intelligenztest misst (www.dasgehirn.info, 2018). Die Definitionsvielfalt lässt sich wahrscheinlich „darauf zurückführen, dass Intelligenz kein direkt beobachtbares Merkmal, sondern ein Konstrukt ist, das verschiedene Facetten hat und von unterschiedlichen Bedingungen beeinflusst wird“ (Preckel und Vock, 2013).

In verschiedenen Disziplinen wird das Konstrukt „Intelligenz“ erforscht. So wird beispielsweise in der „Differenziellen Psychologie“ versucht, einzelne Faktoren für Intelligenz zu identifizieren. Die „Kognitive Psychologie“ untersucht die Denkprozesse, die in der menschlichen Informationsverarbeitung vor sich gehen (Sternberg, 1999).

1 Einleitung

Tabelle 1: Definitionen von Intelligenz

| Autor/Autoren und Jahreszahl | Definition von Intelligenz |
|-------------------------------------|---|
| Boring 1923 | Intelligenz ist das, was der Intelligenztest misst. |
| Stern 1950 | Intelligenz ist die personale Fähigkeit, sich unter zweckmäßiger Verfügung über Denkmittel auf neue Forderungen einzustellen |
| Hofstätter 1957 | Intelligenz ist das Ensemble von Fähigkeiten, das den innerhalb einer bestimmten Kultur Erfolgreichen gemeinsam ist. |
| Sternberg 1998 | „Erfolgsintelligente“ Menschen sind diejenigen, die ihre Ressourcen in der Schule und der Arbeitswelt optimal einsetzen und Schwächen kompensieren können. |
| Zimbardo und Gerrig 1999 | 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. |
| Süß 2003 | „Höhere Denkprozesse“ wie die Fähigkeit zum schlussfolgernden Denken oder die Abstraktionsfähigkeit |

Sie misst unter anderem die Denkgeschwindigkeit und die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses. Eine andere Betrachtungsweise stellt die „Kontexttheorie“ dar, die davon ausgeht, dass Intelligenz aus einer Wechselwirkung zwischen Individuum und Umwelt entsteht. Laut dem Amerikaner Robert Sternberg, einem prominenten Vertreter dieser Theorie, seien „erfolgsintelligente“ Menschen diejenigen, die ihre Fähigkeiten in Schule und Arbeitswelt optimal nutzen und ihre Schwächen kompensieren können (Sternberg, 1999).

Für die gängigen Intelligenztests stellen Modelle aus der „Differenziellen Psychologie“ die Grundlage dar (Preckel und Vock, 2013). Eine Übersicht zu Intelligenzdefinitionen bietet Tabelle 1.

1 Einleitung

1.1.2 Strukturmodelle der Intelligenz

Genauso wie im Verlauf der Zeit viele verschiedene Definitionen des Konstrukts „Intelligenz“ von Forschern entwickelt wurden, sind bis heute verschiedene Strukturmodelle aus den Perspektiven der differenziellen und kognitiv orientierten Psychologie entstanden. Eine zentrale Frage war stets, ob es sich beim Konstrukt der Intelligenz um eine einzige globale Fähigkeit oder um eine Zusammensetzung aus mehreren Einzelfähigkeiten handelt. Im Folgenden soll ein Überblick über historisch bedeutsame Intelligenzmodelle gegeben werden. Die Tabelle 2 soll einen orientierenden Überblick über prominente Intelligenzstrukturmodelle liefern, die im folgenden Kapitel 1.1.2.1 ausführlicher erläutert werden sollen.

Tabelle 2: Wichtige Strukturmodelle der Intelligenz (Gerrig, 2015)

| Intelligenzmodell | Jahr |
|---|-------------|
| 2-Faktoren-Modell nach Spearman | 1904 |
| 1-Faktoren-Modell mit Allgemeiner Intelligenz nach Simon und Binet | 1905 |
| 7-Faktoren-Modell nach Thurstone | 1938 |
| Hierarchisches Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz nach Cattell | 1963 |
| Hierarchisches Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz nach Wechsler | 1964 |
| „Structure of intellect“- Modell von Guilford | 1967 |
| Berliner Intelligenzstrukturmodell von Jäger | 1982 |
| PASS-Theorie (kognitionspsychologische Perspektive) | 1996 |
| CHC-Modell | 2005 |
| Triarchische Intelligenztheorie nach Sternberg | 1999 |
| Multiple Intelligenzen nach Gardner | 1999/2006 |
| Emotionale Intelligenz | 2008 |

1 Einleitung

1.1.2.1 Psychometrische Strukturmodelle der Intelligenz

Psychometrische Intelligenzstrukturmodelle sind meist eng mit Testmethoden verwandt. Ziel der Analyse der einzelnen Faktoren ist es dabei, wesentliche Dimensionen des Konstrukts Intelligenz zu identifizieren (Gerrig, 2015).

Als erster folgerte der britische Psychologe Charles Spearman auf Grund korrespondierender Ergebnisse bestimmter Personen in verschiedenen Intelligenztests, dass es einen Faktor „allgemeine Intelligenz“ geben müsse. Dieser Generalfaktor oder „Intelligenzfaktor g“ bestimme die intelligenzbezogene Leistungsfähigkeit einer Person wesentlich. Da jedoch die Leistungen in den verschiedenen Untertests nicht vollständig übereinstimmten, ging er zudem von testspezifischen Faktoren, sog. „s-Faktoren“, aus. Daher wird Spearmans Theorie mit seinen g- und s-Faktoren auch als „2-Faktoretheorie“ bezeichnet. Einzelne Testaufgaben wiesen eine höhere Korrelation auf als andere (Rost, 2013).

Simon und Binet gingen hingegen in ihrem „1-Faktoren-Modell“ von der „Intelligenz als einheitliches Ganzes“ aus. In ihren Tests wurde nur ein einziger Kennwert, das sog. „Intelligenzalter“, als Maß ermittelt (Binet und Simon, 1905).

Louis Leon Thurstone lieferte weitere Beiträge zur Analyse der sog. „spezifischen“ Faktoren und zeigte auf, dass sich einzelne zu Untergruppen zusammenfassen lassen. Er ging davon aus, dass das Konstrukt Intelligenz aus 7 voneinander unabhängigen „Primärfaktoren“ entsprechend der Tabelle 3 bestehe (Amelang und Bartussek, 2001). Daher müsse bei der Beurteilung der Intelligenz einer Person das Profil und die Ausprägung der Primärfaktoren im Mittelpunkt stehen. Die Ansichten von Spearman und Thurstone waren somit zunächst nicht miteinander vereinbar (Rost, 2013).

Tabelle 3: Die 7 Primärfaktoren der Intelligenz nach Thurstone (Amelang und Bartussek, 2001)

| | |
|--|--|
| Verbales Verständnis | Räumliches Vorstellungsvermögen |
| Wortflüssigkeit | Merkfähigkeit bzw. Kurzzeitgedächtnis |
| Rechenfähigkeit | Wahrnehmungsgeschwindigkeit |
| Schlussfolgerndes Denken bzw. Erkennen von Regelmäßigkeit | |

Modernere Intelligenztheorien streben an, beide Theorien von Intelligenzmodellen zu vereinen. In zahlreichen Konzeptionen wird von Intelligenz auf mehreren Hierarchieebenen gesprochen.

1 Einleitung

Dabei stellt in den „hierarchischen Modellen“ die allgemeine Intelligenz eine höhere Ebene als die spezifischen Intelligenzfaktoren dar (Preckel und Vock, 2013).

Ein bedeutsames hierarchisches Modell wurde von Raymond Cattell konzipiert. Durch faktorenanalytische Techniken kam Cattell zu dem Schluss, dass sich die Intelligenz in zwei voneinander weitgehend unabhängige Teilbereiche untergliedern lässt. Er sprach von einer kristallinen und einer fluiden Intelligenz. Dabei werden unter kristalliner Intelligenz erworbenes Wissen bzw. Bildung sowie die Fähigkeit, dieses Wissen abzurufen, verstanden. Diese Form der Intelligenz lässt sich in erster Linie mit Tests zum Allgemeinwissen, Rechentests sowie Wortschatztests messen und bleibt im Alter relativ stabil. Die fluide Intelligenz hingegen nimmt mit zunehmendem Alter ab (Kray und Lindenberger, 2007). Merkmal der fluiden Intelligenz ist die Fähigkeit zum abstrakten Denken, zum Erkennen komplexer Zusammenhänge und zum Lösen neuer, unbekannter Probleme. Diese Komponente der Intelligenz wird vor allem in Matrizenaufgaben sowie Anordnungen gemessen, die logisches Schlussfolgern erfordern bzw. in Aufgabenstellungen, die notwendige Hintergrundinformationen aus der Aufgabendarstellung erschließen lassen (Cattell, 1963).

Das Intelligenzkonzept David Wechslers beruht darauf, dass sich die Allgemeine Intelligenz in zwei Teilbereiche, nämlich in verbale Intelligenz und Handlungsintelligenz unterteilen lässt. Beide Teilbereiche lassen sich wiederum entsprechend der Tabelle 4 ihrerseits in 6 bzw. 5 verschiedene spezifische Fähigkeiten untergliedern, welche in den einzelnen Untertests der Revision des Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Tests für Erwachsene (HAWIE-R-Intelligenztest) geprüft werden können (Tewes, 1991).

Tabelle 4: Intelligenzkonzept nach Wechsler (Tewes, 1991)

| | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Allgemeine Intelligenz (g) | Verbale Intelligenz (v) | Allgemeines Wissen |
| | | Zahlennachsprechen |
| | | Wortschatz-Test |
| | | Rechnerisches Denken |
| | | Allgemeines Verständnis |
| | | Gemeinsamkeitenfinden |
| | Handlungsintelligenz (p) | Bilderergänzen |
| | | Bilderordnen |
| | | Mosaik-Test |
| | | Figurenlegen |
| | | Zahlen-Symbol-Test |

Einen weiteren Beitrag zur Reihe der Intelligenzmodelle lieferte Guilford im Jahr 1956. Er entwarf ein theoretisches Modell, in dem der Schwerpunkt auf die Informationsverarbeitung

1 Einleitung

gelegt wird. Seinem Modell nach ist eine Klassifikation der Intelligenzfaktoren nach den Dimensionen Inhalt, erforderliche Operation und Produkt möglich. Bildhaft lässt sich dies im dreidimensionalen Modell eines Würfels entsprechend der Abbildung 1 veranschaulichen (Guilford, 1967).

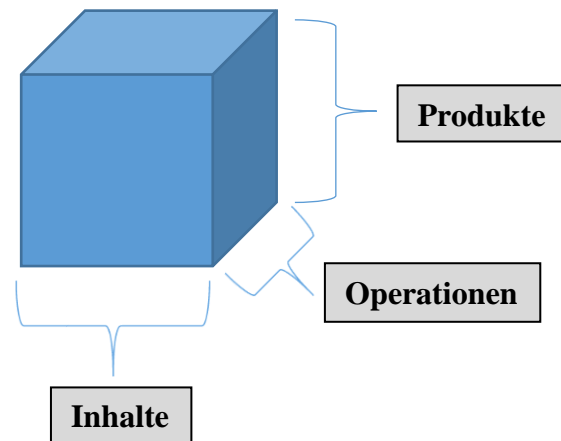


Abbildung 1: Intelligenzmodell nach Guilford (Guilford, 1967)

Dabei beinhalten die einzelnen Dimensionen der Intelligenzverarbeitung jeweils wiederum 4 bis 6 untergeordnete Anteile. Diese setzen sich entsprechend der Tabelle 5 zusammen. So soll es nach Guilford 4 verschiedene Arten von Denkinhalten geben und zwar figurale, symbolische, semantische und verhaltensbezogene. Figurale Denkinhalte finden sich bei der Wahrnehmung von Gestalt, symbolische stellen u.a. Zahlen und Buchstaben dar. Semantische Denkinhalte werden durch sprachliche Bedeutungen vertreten, während verhaltensbezogene in sozialem Verhalten repräsentiert sind. Neben Denkinhalten werden in Guilfords Modell insgesamt 5 Arten von Denkoperationen aufgezählt. Diese untergliedert er in Erkenntnis, Gedächtnis, Evaluation sowie divergentes und konvergentes Denken. Divergentes Denken ist gefragt, wenn beispielsweise Lösungsmöglichkeiten für eine Fragestellung gefunden werden sollen. Das konvergente Denken kommt zum Einsatz, wenn beispielsweise Gesetzmäßigkeiten bei bestimmten Abläufen erkannt werden sollen. Als dritte Dimension der Intelligenz benennt Guilford 7 Arten von Denkprodukten. Diese stellen die Art der Ergebnisse des Denkens dar. Denkprodukte sind dementsprechend Einheiten, Klassen, Relationen, Transformationen und Implikationen. Implikationen stellen logische „wenn, dann“-Beziehungen dar (Guilford, 1967).

1 Einleitung

Tabelle 5: Gliederung des Intelligenzkonzepts nach Guilford mit den einzelnen Anteilen der drei Intelligenzdimensionen und ihren Bedeutungen (Wermke und Baer, 2005)

| Denkinhalte (Art der Information) | |
|--|--|
| figural | Wahrnehmung der Gestalt |
| symbolisch | Buchstaben, Zahlen etc. |
| semantisch | Sprachliche Bedeutungen |
| verhaltensbezogen | Soziales Verhalten |
| Denkoperationen (Art der Denkprozesse) | |
| Erkenntnis | Auffassung |
| Gedächtnis | Kenntnis und Wissen |
| Divergentes Denken | Erkennen von mehreren Lösungsmöglichkeiten |
| Konvergentes Denken | Erkennen von Gesetzmäßigkeiten |
| Evaluation | Beurteilung und Bewertung |
| Denkprodukte (Art der Ergebnisse des Denkens) | |
| Einheiten | - |
| Klassen | - |
| Relationen | Beziehungen |
| Systeme | Prinzipien, Ordnungen |
| Transformationen | Umformungen, Übertragungen |
| Implikationen | „wenn, dann“-Beziehungen |

Aus den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der 3 Dimensionen und den jeweiligen Anteilen resultiert somit eine Anzahl von rechnerisch $4 \times 5 \times 6$, also 120 Kombinationen. Das kommt 120 voneinander unabhängigen Primärfaktoren gleich. Es existiert kein Generalfaktor (Guilford, 1967). Zu beachten ist dabei, dass sich dieses theoretische Modell weder nachweisen (Undheim und Horn, 1977) noch wissenschaftlich bestätigen (Caroll, 1993) lässt.

In einem weiteren hierarchischen Modell vereinte Adolf Otto Jäger die Theorien von Spearman, Thurstone und Guilford. In diesem „Berliner-Intelligenz-Struktur-Modell“ wird von 2 verschiedenen Dimensionen der Intelligenz ausgegangen. Dabei stellt eine Dimension die inhaltlichen Fähigkeiten, die andere Dimension die operativen Fähigkeiten dar. Diese beiden Fähigkeiten werden wiederum entsprechend der Abbildung 2 in jeweils 3 bis 4 verschiedene Komponenten unterteilt. Diesen 7 Einzelkomponenten ist die sog. allgemeine Intelligenz übergeordnet (Rost, 2013, Jäger et al., 2006). Jäger sah „Kreativität“ als eine der Komponenten der allgemeinen Intelligenz an (Amelang und Bartussek, 2001).

1 Einleitung

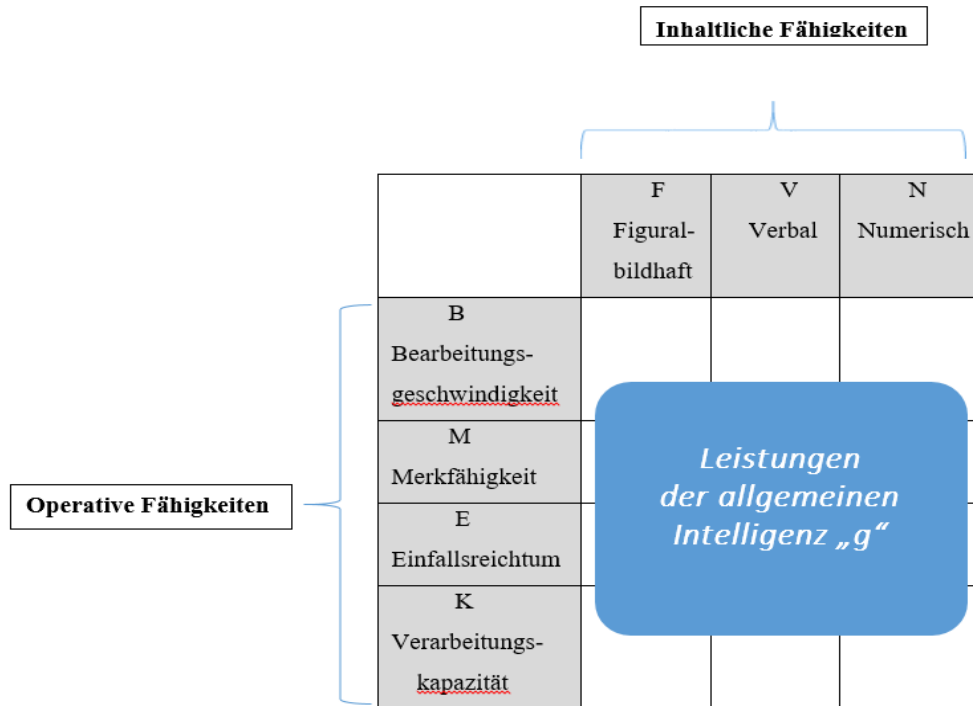


Abbildung 2: Berliner Intelligenzstrukturmodell BIS (Jäger,1982)

Eines der aktuelleren Modelle der Intelligenzstrukturforschung stellt das sogenannte CHC-Modell dar, abgeleitet von „Cattell-Horn-Carroll“-Modell (Alfonso et al., 2005). Dieses Modell entspricht einer 3-stufigen Konzeption von Intelligenz und orientiert sich an älteren Modellen von Cattell, Horn und Carroll. Dabei setzt sich entsprechend der Tabelle 6 die allgemeine Intelligenz aus 10 verschiedenen Intelligenzfaktoren zusammen, die sich ihrerseits wiederum in verschiedene Teilbereiche untergliedern (Cattell und Horn, 1978). Es wurde in der Forschung erwogen, weitere Intelligenzfaktoren wie taktile, kinästhetische, olfaktorische sowie psychomotorische Fähigkeiten in das Modell mitaufzunehmen (McGrew, 2009).

1 Einleitung

Tabelle 6: Struktur des CHC-Modells (modifiziert nach Alfonso et al., 2005; Daseking et al., 2009)

| Schicht III | Schicht II | Schicht I (Beispiele) |
|-----------------------------------|--|---|
| ALLGEMEINE INTELLIGENZ | Fluide Intelligenz | Induktion, quantitatives Schlussfolgern, allgemeines sequenzielles Schlussfolgern |
| | Quantitatives Denken, bzw. Mengen- und Zahlenwissen | Mathematisches Wissen, Rechenleistung |
| | Kristalline Intelligenz | Sprachentwicklung, Wortschatz, Grammatik, Fremdsprachen |
| | Lese- und Schreibfähigkeit | Buchstabierfähigkeit, Lesefähigkeit, Lesegeschwindigkeit, Schreibfähigkeit und -geschwindigkeit |
| | Kurzzeitgedächtnis | Merkspanne, Arbeitsgedächtnis, Lernfähigkeit |
| | Visuelle Verarbeitung | Visualisierung, Visuelles Gedächtnis, räumliche Beziehungen |
| | Auditive Verarbeitung | Rhythmus, Musik, phonologische Bewusstheit, Orten von Geräuschen |
| | Langzeitspeicher und Abruf aus dem Langzeitgedächtnis | Freier Abruf, Flüssigkeit von Assoziationen, Wortflüssigkeit, Originalität/Flexibilität |
| | Verarbeitungsgeschwindigkeit | Mustererkennung, Bearbeitung einfacher Rechenaufgaben, Wahrnehmungsgeschwindigkeit |
| | Entscheidungsgeschwindigkeit und Reaktionszeit | Geschwindigkeit mentaler Vergleiche, einfache Reaktionsgeschwindigkeit, Wahlreaktionen |

1 Einleitung

1.1.2.2 Das Konstrukt Intelligenz aus der kognitionspsychologischen Perspektive: Die PASS-Theorie

Die Kognitionspsychologie widmet sich denjenigen kognitiven Prozessen, die den Teilfähigkeiten der Intelligenz zu Grunde liegen. Ein Beispiel für die kognitionspsychologische Perspektive stellt die sog. PASS-Theorie dar, die einzelne Aspekte der Kognition entsprechend der Tabelle 7 beschreibt (Das et al., 1996).

Tabelle 7: Bedeutung der PASS-Theorie

| Akronym „PASS“ | Englische Bedeutung | Übersetzung ins Deutsche |
|---------------------------|---|--|
| P | <i>Planning</i> | Planung |
| A | <i>Attention-Arousal</i> | Aufmerksamkeit |
| S | <i>Simultaneous model of processing</i> | Simultane Informationsverarbeitung (z.B. zum Sprachverständnis) |
| S | <i>Succesive model of processing</i> | Sequenzielle Informationsverarbeitung (z.B. zum Schreiben) |

In dieser Theorie wird die Existenz eines „g-Faktors“ der Intelligenz in Frage gestellt (Plucker, 2003). Die „Arbeitsgedächtniskapazität“ wird von den Vertretern der PASS-Theorie als wesentlich für intelligente Leistungen angesehen. Demnach stellt das Arbeitsgedächtnis ein System dar, das Informationen kurzzeitig simultan speichert und weiterprozessiert. Diese Kapazität von bestimmten Personen ist dabei individuell verschieden. Es besteht eine Korrelation zwischen den Leistungen in Aufgaben zur Erfassung der Arbeitsgedächtniskapazität und Leistungen in Intelligenztests. Zum Teil wird vermutet, dass die Leistung des Arbeitsgedächtnisses den Faktor „g“ der Intelligenz darstellt (Kyllonen, 1996), im Allgemeinen wird jedoch aktuell die Arbeitsgedächtniskapazität als separates Konstrukt angesehen (Preckel und Vock, 2013).

1.1.2.3 Pluralistische Intelligenztheorien

1.1.2.3.1 Die triarchische Intelligenztheorie nach Sternberg

Auch Robert Sternberg (Sternberg, 1999) legte, wie die Vertreter der PASS-Theorie, in der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit Intelligenzleistungen den Fokus auf die kognitiven

1 Einleitung

Prozesse. Sternberg erkannte drei wesentliche Kategorien der Intelligenz, nämlich die analytische, die kreative und die praktische Intelligenz. Einen Überblick über Sternbergs „triarchische Theorie“ soll Tabelle 8 ermöglichen (Rost, 2013).

Tabelle 8: Veranschaulichung der triarchischen Theorie nach R. Sternberg (Sternberg, 2006)

| Kategorie der Intelligenz | Definition/Beschreibung der jeweiligen Kategorie der Intelligenz |
|----------------------------------|---|
| Analytische Intelligenz | Diese Form der Intelligenz stellt „grundlegende informationsverarbeitende Fähigkeiten“ dar. Diesen Fähigkeiten liegen folgende Anteile zu Grunde: „Wissenserwerb“ zum Erlernen neuer Fakten „Ausführung/Performanz“ für Strategien zum Lösen von Problemen „Metakognition“ zur Auswahl von Strategien und Überprüfen von Fortschritten zum Finden von Lösungen |
| Kreative Intelligenz | Diese Art von Intelligenz bedeutet „kreativ zu sein, Neues zu erfinden, zu entdecken, sich vorzustellen, Vorschläge und Hypothesen zu entwickeln“. |
| Praktische Intelligenz | Diese Komponente der Intelligenz beschreibt die Fähigkeit, sich ideal an bestimmte Kontexte (Umstände) anzupassen und diese entsprechend den Erfordernissen sinnvoll zu gestalten. |

1.1.2.3.2 Die „Multiplen Intelligenzen“ nach Gardner

Howard Gardner erweiterte in seiner Beschreibung von Intelligenz die üblichen, in den IQ-Tests getesteten Fertigkeiten. Er benannte verschiedene Arten von Intelligenzen (vgl. Tabelle 9), denen in diversen Kulturen und Gesellschaften jeweils eine unterschiedliche Bedeutung zukomme. So ging Gardner davon aus, dass vor allem in der westlichen Gesellschaft in erster Linie auf logisch-mathematische und linguistische Fähigkeiten Wert gelegt werde, während beispielsweise auf der Insel Bali eher künstlerisch-musikalische Talente bevorzugt würden. Die Ausweitung des herkömmlichen Intelligenzbegriffs in Gardners Modell wurde teilweise als positiv eingestuft (Gardner, 1999/2006).

Einige Studien legen jedoch Überschneidungen und Korrelationen zwischen den einzelnen Intelligenztypen nahe, obwohl Gardner deren Unabhängigkeit voneinander postulierte

1 Einleitung

(Almeida et al., 2010, Visser et. al., 2006). Zudem weisen inzwischen vorliegende Befunde nach, dass die Fähigkeit zum Erlernen von Sprachen nicht genetisch bedingt ist (Mercer, 2012).

Tabelle 9: Gardners acht (bzw. neun) Intelligenzen (Kosslyn und Rosenberg, 2011)

| Intelligenztyp | Endzustand | Kernkomponenten |
|---------------------------------|----------------------------------|--|
| Logisch-mathematisch | Wissenschaftler, Mathematiker | Fähigkeit, mit abstrakten Symbolen zu hantieren |
| Linguistisch | Jurist, Journalist | Fähigkeit, mit Sprache umzugehen |
| Naturalistisch | Förster | Fähigkeit, Aspekte der Natur sorgsam zu beobachten |
| Musikalisch | Komponist, Tontechniker | Fähigkeit zum Komponieren und Verstehen von Musik |
| Räumlich | Architekt, Chirurg | Fähigkeit, räumliche Verhältnisse gut abschätzen zu können |
| Körperlich-kinästhetisch | Tänzer, Athlet | Fähigkeit, Bewegungssequenzen zu Planen und zu verstehen |
| Interpersonal | Politiker, Lehrer | Fähigkeit, andere Menschen und Interaktionen zu verstehen |
| Intrapersonal | Klerus | Fähigkeit, sich selbst zu verstehen |
| Existenziell | Philosophie- professor | Fähigkeit, die großen Lebensfragen zu verstehen |

1.1.2.3.3 Emotionale Intelligenz

Zwei Komponenten aus Gardners Modell kam im letzten Jahrzehnt eine zunehmende Bedeutung im Bereich der Intelligenzforschung zu. Die interpersonale und intrapersonale Intelligenz umschreiben wesentliche Anteile der sog. „emotionalen Intelligenz“. Eine besondere Ausprägung dieser Form der Intelligenz kann einer Person im Alltag bei der Interaktion und Kommunikation mit anderen Menschen deutliche Vorteile verschaffen. Darüber hinaus trägt emotionale Intelligenz erheblich zur Bewältigung von Stressoren, wie beispielsweise im (sportlichen) Wettkampf, bei. Entsprechend der Tabelle 10 ist emotionale Intelligenz generell durch die Fähigkeit definiert die emotionale Wahrnehmung in kognitive Prozesse zu integrieren. Auch die Fertigkeit zum adäquaten Ausdruck, Einsatz und Ausagieren

1 Einleitung

von Gefühlen wird demnach unter emotionaler Intelligenz subsumiert (Mayer et al., 2008 a & b).

Tabelle 10: Die vier Hauptkomponenten emotionaler Intelligenz (Mayer et al., 2008 a & b)

| | |
|--|--|
| Emotionale Intelligenz ist die Fähigkeit, ... | ... Emotionen genau und angemessen wahrzunehmen, einzuschätzen und auszudrücken. |
| | ... Emotionen zur Unterstützung von Denkvorgängen einzusetzen. |
| | ... Emotionen zu verstehen, zu analysieren und emotionales Wissen effektiv einzusetzen. |
| | ... die eigenen Emotionen zu regulieren, um emotionales sowie intellektuelles Wachstum zu fördern. |

1.1.3 Messung der Intelligenz

Alfred Binet und sein Arbeitskollege Théodore Simon entwickelten im Jahr 1905 den ersten anwendbaren Intelligenztest für Kinder. So erarbeitete Binet altersangemessene Fragestellungen, die sogenannten Testitems, durch die beispielsweise Schüler untereinander verglichen werden konnten. Dabei konnten die entsprechenden Lösungen eindeutig und objektiv als richtig oder falsch eingestuft werden. Zudem waren die Inhalte unabhängig vom jeweiligen Lebensumfeld und möglichen Vorkenntnissen. Die Aufgaben hatten verschiedene Inhalte. Bezüglich der Testungen wurden Durchschnittsergebnisse für normal Begabte ermittelt. Die individuelle Leistung konnte so mit dem jeweiligen Durchschnittsergebnis verglichen werden. Den Kindern wurde schließlich, unabhängig von ihrem Lebensalter, ein Intelligenzalter zugeordnet (Abbildung 3). Nach einem Beginn der ersten Entwicklungen auf dem Gebiet der Intelligenztestung in Frankreich wurde die Forschung in den folgenden Jahrzehnten überwiegend von amerikanischen Forschern dominiert. Im weiteren Verlauf spielten vor allem die Stanford-Binet- und Wechsler-Skalen eine große Rolle, die auch heute noch vielfach Anwendung finden (Gerrig, 2015).

Diese Form der Intelligenzmessung ist jedoch in erster Linie für Kinder geeignet, da die Intelligenzleistung im Laufe des Lebens nicht stetig zunimmt. Außerdem haben Unterschiede von Intelligenz- und Lebensalter nicht in jeder Altersklasse denselben Grad an Bedeutung. So ist eine Abweichung der Intelligenzleistung vom Durchschnitt in einem jüngeren Lebensalter

1 Einleitung

eines Kindes als wesentlich gewichtiger einzustufen als in einem fortgeschritteneren Alter (Preckel und Vock, 2013).

ALLGEMEINE FORMEL:

Intelligenzalter (IA):

Intelligenzgrundalter + (Anzahl zusätzlich gelöster Aufgaben x 12) / Anzahl Aufgaben pro Altersstufe

Beispiel:

IA = 6 x 12 + (5 x 12) / 5 = 72 + 12 = 84 Monate (oder 7 Jahre)

Hinweis: Die Multiplikation mit 12 erfolgt, um in Monaten rechnen zu können.

Abbildung 3: Berechnung des Intelligenzalters nach Binet und Simon. Berechnungsformel und Beispiel eines 6-jährigen Kindes, das 5 zusätzliche Aufgaben in der Testreihe der 7- und 8-jährigen gelöst hat (Preckel und Vock, 2013).

Den sogenannten Intelligenzquotienten (IQ) entwickelte William Stern 1912. Dabei wurde das Intelligenzalter durch das Lebensalter geteilt und dieser Quotient anschließend mit 100 multipliziert entsprechend der Formel:

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

Auch diese Formel eignete sich auf Grund der Tatsache, dass so die Intelligenz im Alter stark abnähme, nicht für eine Intelligenzbestimmung älterer Probanden (Preckel und Vock, 2013).

Lewis Terman von der Universität Stanford nutzte diesen Quotienten für seine Tests amerikanischer Kinder und erarbeitete Normen für bestimmte Altersstufen. Damit bereitete Terman die Nutzung des IQs im heutigen Sinne als Abweichungsquotient vor. 1916 wurde Termans „Stanford-Binet-Intelligenzskala“ herausgegeben (Terman, 1916).

In den USA war der Psychologe David Wechsler bestrebt eine Methode zu entwickeln, mit der auch die Intelligenz von älteren Erwachsenen zuverlässig vergleichbar war. Hierzu standardisierte er die erreichte Punktzahl eines Probanden am Mittelwert der

1 Einleitung

Standardabweichung der Altersgruppe dieses Probanden. Die entsprechende Formel zur Berechnung dieses Abweichungs-IQs lautet:

$$\text{IQ} = 100 + 15 \times z = 100 + 15 \times (x - M) / SD$$

Zur Ermittlung des jeweiligen Mittelwerts (M) und der Standardabweichung (SD) muss der Intelligenztest mit einer großen und repräsentativen Gruppe von Personen einer bestimmten Altersgruppe durchgeführt werden. So wird der Test für eine bestimmte Altersgruppe normiert. Die Leistung einer Person aus dieser Altersgruppe kann demnach durch die Normwerte (z) an Hand der oben genannten Formel bestimmt werden. Dabei berechnet sich z folgendermaßen: Vom individuellen Wert x wird der Mittelwert M der Altersgruppe abgezogen. Anschließend wird das Ergebnis durch die Standardabweichung der Normgruppe geteilt. Bei der Methode nach Wechsler wird also der IQ relativ zum IQ anderer Personen derselben Altersgruppe festgelegt und dementsprechend als „Abweichungs-IQ“ bezeichnet. Der Mittelwert entspricht 100, die Standardabweichung ist 15. In der Theorie wird Intelligenz als kontinuierliches Merkmal einer Bevölkerung betrachtet. Im grafischen Modell wird von einer (symmetrischen) Normalverteilungskurve ausgegangen. Die IQ-Werte zwischen den 2 Standardabweichungen vom Mittelwert 100, also IQ-Werte von 85 bis 115 werden als durchschnittlich eingestuft. Ca. 68% der Menschen verfügen über einen IQ in diesem Bereich (Rost, 2013).

Darüber hinaus verminderte Wechsler, der am Bellevue Krankenhaus in New York arbeitete, die verbalen Items bei der Intelligenztestung Erwachsener. In der sogenannten „Wechsler-Bellevue-Intelligenzskala“ von 1939 vereinte er verbale und handlungsbezogene Untertests. So waren neben der Bestimmung des Gesamt-IQs auch Aussagen zum Handlungs- und Verbal-IQ möglich. In der folgenden Tabelle 11 ist eine Auswahl von Intelligenztests nach Wechsler in chronologischer Reihenfolge aufgelistet. Zu den amerikanischen Versionen der Tests wurden auch die deutschen Adaptionen benannt. Es existieren Intelligenztests für Erwachsene wie der „Wechsler Adult Intelligence Scale“-Test und Intelligenztests für Kinder und Vorschulkinder wie zum Beispiel der „Wechsler Intelligence Scale for children – Fourth Edition“-Test und der „Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Third Edition“-Test (Gerrig, 2015, Wechsler, 1974). Für Kinder im Alter von 6 bis 16 Jahren und 11 Monaten wurde 2017 der „Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder – V“ herausgegeben, der einer aktualisierten Version des HAWIK-IV entspricht (Wechsler, 2017).

1 Einleitung

Tabelle 11: Auswahl von Intelligenztests David Wechslers (Gerrig, 2015, Wechsler, 1974)

| Jahr der Veröffentlichung | Amerikanische Version | Deutsche Adaption | Altersbereich |
|----------------------------------|---|---|---|
| 1955 | WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) | HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene) von 1956 | ab 16 Jahren |
| 1974 | WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) | HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene - Revision) von 1991 | WAIS-R: ab 18 Jahren; HAWIE-R: ab 16 Jahren; |
| 2003 | WISC-IV (Wechsler Intelligence Scale for children – Fourth Edition) | HAWIK-IV (Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder – IV) von 2007 | Kinder von 6 bis 16 Jahren und 11 Monaten |
| 2002 | WPPSI-III (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Third Edition) | HAWIVA- III (Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter) von 2007 | WPPSI-III für Kinder im Alter von 4 bis 6 Jahren; HAWIVA-III von 2 Jahren und 6 Monaten bis 7 Jahre und 3 Monate |
| 2008 | WAIS-IV (Wechsler Adult Intelligence Scales - Revision IV) | WAIS-IV (Wechsler Adult Intelligence Scales - Revision IV) von 2012 | Ältere Jugendliche und Erwachsene von 16–90 Jahren |
| 2014 | WISC-V (Wechsler Intelligence Scale for children – Fifth Edition) | WISC-V (Wechsler Intelligenztest für Kinder – 5. Edition) von 2017 | Kinder von 6 bis 16 Jahren und 11 Monaten |

1 Einleitung

1.2 Die Ätiologie kognitiver Fähigkeiten

1.2.1 Genetische Einflüsse

Um den Einfluss genetischer Faktoren auf kognitive Fähigkeiten zu bestimmen, ist es nötig, Gen- und Umwelteinflüsse getrennt voneinander zu betrachten. Für dieses Vorhaben eignen sich besonders gut Vergleiche zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen (Zwillingstudien) sowie Verwandten (Familienstudien) mit verschiedenen genetischen Übereinstimmungen. Zudem kann unterschieden werden, ob die Probanden denselben oder verschiedenen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind bzw. waren (Adoptionsstudien).

In Familienstudien konnten beispielsweise Korrelationen von ca. 0,45 bzgl. IQ-Leistungen unter Verwandten 1. Grades erhoben werden (Plomin et al., 1999).

Adoptionsstudien ergaben für von den Eltern getrennt lebende Kinder im Bezug zu ihren Eltern Korrelationen bzgl. kognitiver Kapazitäten von etwa 0,24. Dies entspricht auch den in Abbildung 4 gezeigten Übereinstimmungen zwischen getrennt voneinander aufgewachsenen Geschwistern. Zudem stellte sich heraus, dass die IQ-Werte von Kindern leiblicher Eltern mit unterdurchschnittlichem IQ anstiegen, falls die Kinder bei Adoptiveltern mit überdurchschnittlichem IQ aufwuchsen (Plomin et al., 1999).

Generell werden in Zwillingstudien die Übereinstimmungen von Intelligenzleistungen von mono- und dizygoten Zwillingen gegenübergestellt. Bei monozygoten, also eineiigen Zwillingen, ist das Erbgut fast zu 100% identisch, während dizygote, d.h. zweieiige Zwillinge, nur etwa 50% identisches Genmaterial aufweisen. Die Erblichkeit wird durch eine Verdoppelung der Differenz zwischen mono- und dizygoten Korrelationen bestimmt (Kamin und Goldberger, 2002).

Beispielsweise ließ sich in der SATSA (Swedish Adoption Twin Study of Aging)-Studie mit 351 getrennt und 407 zusammen aufgewachsenen Zwillingspaaren eine Korrelation von 0,78 für getrennt und eine Korrelation von 0,80 für zusammenlebende eineiige Zwillinge eruieren, wobei analog die Beziehungen bei zweieiigen Zwillingen einer Wahrscheinlichkeit von 0,22 und 0,32 entsprachen (Pedersen et al., 1991 und 1992).

Im Rahmen der MISTRA (Minnesota Study of Twins Reared Apart)-Studie ermittelte Newman bei getrennt aufgewachsenen Zwillingen eine Korrelation von 0,75 bei mono- und eine Korrelation von 0,47 bei dizygoten. Für die Heritabilität des IQ wurde ein Wert von 0,76 ermittelt (Newman et al., 1998).

1 Einleitung

In einer weiteren Studie mit Zwillingspaaren, die älter als 75 Jahre waren, zeigte sich eine Erbllichkeit kognitiver Leistungen von 0,54 (McGue und Christensen, 2001).

Anhand der Korrelationen in Abbildung 4 (Bouchard und McGue, 1981) ist erkennbar, dass die Ähnlichkeit der IQ-Werte im Allgemeinen umso größer ist, je mehr genetische Übereinstimmung vorhanden ist. Auch korrelieren die IQ-Werte von Personen, die unter denselben Umweltbedingungen aufwachsen, stärker als die IQ-Werte von Probanden, die unterschiedlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt waren.

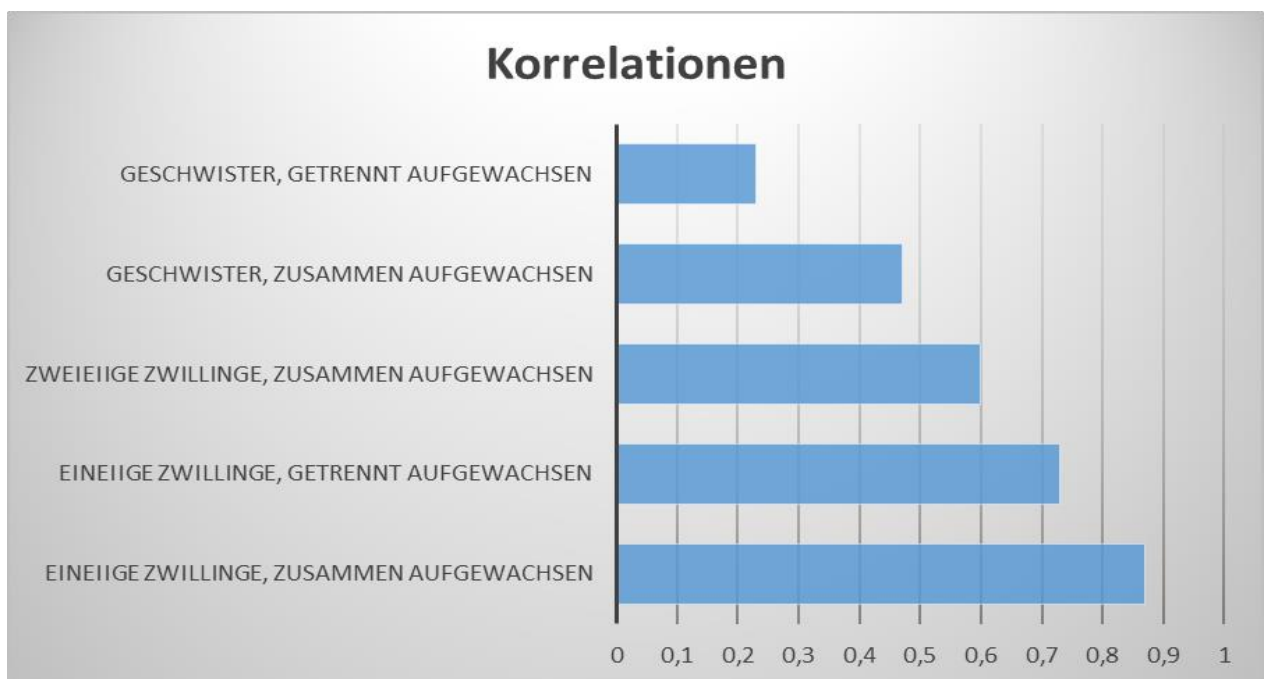


Abbildung 4: Korrelationen von IQ-Werten und genetische Verwandtschaft (Bouchard und McGue, 1981)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ca. 30-80% der unterschiedlichen Ausprägung von Intelligenz auf genetische Faktoren zurückzuführen ist (Deary et al., 2010a). Durch eine Langzeitstudie mit Zwillingen, deren IQ wiederholt über mehrere Jahre hinweg getestet wurde, konnte belegt werden, dass die Erbllichkeit des IQs im Laufe des Lebens zunimmt (van Soelen et al., 2011). Dieser Befund wird nach Plomin und Petrill (1997) damit erklärt, dass „uns die genetischen Anlagen sanft auf jene Umgebung zuschieben, in denen unsere genetischen Neigungen akzentuiert werden“.

1 Einleitung

1.2.2 Weitere mögliche Einflussfaktoren auf kognitive Leistungen

1.2.2.1 *Ethnische Einflüsse*

Unterschiede von IQ-Testwerten zwischen Weißen und Afroamerikanern haben bei einigen Forschern zu der These geführt, dass Differenzen durch die jeweilige ethnische Zugehörigkeit bedingt sein könnten (Hernnstein und Murray, 1994). Es ist jedoch davon auszugehen, dass solche Ergebnisse überwiegend durch die unterschiedliche Wertigkeit bestimmter Fähigkeiten in verschiedenen ethnisch geprägten Kulturen bedingt sind. Zudem handelt es sich beim Begriff „Ethnie“ nicht nur um ein biologisches sondern auch um ein soziales Konstrukt. Einige Forscher wie Sternberg und Grigorenko (Sternberg und Grigorenko, 2007; Sternberg et al., 2005) halten das Konstrukt Ethnie sogar für überwiegend von sozialen und kulturellen Umweltfaktoren bestimmt, während andere wie Daley und Hunt (Daley und Onwuegbuzie, 2011; Hunt und Carlson, 2007) weiterhin an der These festhalten, dass IQ-Leistungsunterschiede Vergleiche zwischen Ethnien rechtfertigen. Nach dem aktuellen Stand der Forschung ist davon auszugehen, dass sowohl erbliche als auch soziale und kulturelle Faktoren zur Entstehung von kognitiven Leistungsdifferenzen beitragen (Gerrig, 2015).

1.2.2.2 *Umwelt-, sozialisations- und kulturbedingte Einflüsse*

Umweltfaktoren werden als komplexe und stark variierende „Stimuluspakete“ umschrieben, die es generell sehr schwer machen, valide Aussagen über spezifische, den IQ mitbestimmende Einflüsse zu treffen (Gerrig, 2015).

Sicher scheint, dass Reichtum und Armut einen erheblichen Einfluss auf die Qualität geistiger Funktionen haben können. Hierbei spielt vor allem der Zugang zu Bildungsmöglichkeiten, zur Lernförderung und zur Gesundheitsversorgung eine elementare Rolle. So konnte nachgewiesen werden, dass Kinder aus Familien mit einem hohen sozioökonomischen Status (SES) auch höhere IQ-Werte erzielten als Kinder aus Familien mit niedrigem SES (Daley und Onwuegbuzie, 2011; Hackman et al., 2010). In einer Studie an 750 Zwillingspaaren konnte herausgefunden werden, dass Kinder im Alter von zwei Jahren nur dann ihre überwiegend genetisch beeinflussten geistigen Fähigkeiten nutzen konnten, falls sie in einer Familie mit hohem SES aufwuchsen (Tucker-Drob et al., 2011).

Beim Ermitteln der Testergebnisse von Probanden aus anderen Kulturen konnte die sog. „Bedrohung durch Stereotype bzw. Anfälligkeit für Stereotype“ als ein weiterer Faktor ausgemacht werden, welcher Testergebnisse beeinflussen kann (Steele und Aronson, 1995 und

1 Einleitung

1998). Bei Immigranten von den Westindischen Inseln in der Karibik konnte z.B. in einer Studie nachgewiesen werden, dass der Glaube daran, dass ein negativer Stereotyp (eingeschränkter Intellekt der Immigranten) gültig sei, einen negativen Effekt auf Testergebnisse auslöste (Deaux et al., 2007).

1.2.2.3 Gehirnvolumen

Einige Forschungsergebnisse lassen folgern, dass ein größeres Gehirnvolumen positiv mit dem g-Faktor der Intelligenz korrelieren kann (Deary et al., 2010a). In einer Studie von 2016 wird darauf hingewiesen, dass Gehirnvolumen und kognitive Fähigkeiten phänotypisch korrelieren (Davies et al., 2016). MRT-Scans konnten Hinweise dafür liefern, dass ein hoher g-Faktor mit einer höheren Gewebedichte im Gehirn in Zusammenhang stand (Haier et al., 2004). Dieser Sachverhalt war allerdings erst für Probanden ab der Adoleszenz nachweisbar. Zudem konnte herausgefunden werden, dass die Gehirne von intelligenten Kindern mit höherer Geschwindigkeit wuchsen (Shaw et al., 2006).

1.2.2.4 Intelligenz und Gehirnaktivität

Nach dem aktuellen Stand der Forschung ist davon auszugehen, dass Menschen mit hoher kognitiver Leistungsfähigkeit in der Lage sind, ihre Hirnressourcen effizienter zu nutzen. Insbesondere im Frontalkortex lässt sich bei intelligenten Probanden im fMRT deutlich weniger Aktivität beim Lösen von anspruchsvollen Aufgaben nachweisen als bei Versuchspersonen mit geringerer Intelligenz (Neubauer und Fink, 2009). Erst bei besonders komplexen Aufgaben, die gutes räumliches Vorstellungsvermögen zum Vergleichen von Analogien erforderten, griffen auch intelligente Menschen auf zusätzliche Hirnressourcen zurück, während weniger intelligente dazu tendierten aufzugeben. Hier konnte zudem gezeigt werden, dass der Frontalkortex bei derartigen Aufgaben eine wichtige Rolle spielte (Preusse et al., 2011).

1.2.2.5 Faktoren für Intelligenzminderung

Als „geistige Behinderung“ oder Intelligenzminderung wird laut dem A-Kriterium des Klassifikationssystems DSM-IV-TR eine unterdurchschnittliche intellektuelle Leistungsfähigkeit mit einem IQ von 70 oder weniger bezeichnet. Es lassen sich des Weiteren verschiedene Schweregrade von Intelligenzminderung unterscheiden.

1 Einleitung

Ursachen einer geistigen Behinderung können umwelt- oder erbmaterialbedingt sein. Genetisch bedingt ist beispielsweise eine IQ-Minderung durch ein zusätzliches 21. Chromosom im Erbmaterial (Trisomie 21 bzw. Down-Syndrom) oder eine Phenylketonurie (PKU) ohne angepasste Diät (Brumm und Grant, 2010). Familiäre Vererbung ist hingegen nur in einem IQ-Bereich zwischen 55 und 70 ausschlaggebend, so dass davon auszugehen ist, dass schwere geistige Behinderung generell auf spontane genetische Mutationen zurückzuführen ist (Plomin und Spinath, 2004).

Des Weiteren spielen auch Umweltbedingungen wie Erkrankungen der Kindsmutter und der Einfluss toxischer Substanzen während der Schwangerschaft eine bedeutende Rolle. Als wichtige Beispiele für Krankheiten sind hier Röteln und Syphilis anzuführen. Vor allem in den Anfangswochen der Schwangerschaft kann jedoch auch Alkohol- und Drogenkonsum die spätere kognitive Entwicklung des ungeborenen Kindes stark beeinträchtigen (Bennett et al., 2008, Huizink und Mulder, 2006).

1.3 Molekulargenetik

1.3.1 Allgemeines

Wie aus den oben vorgestellten Studien ersichtlich wurde, gibt es zahlreiche Hinweise auf eine Korrelation zwischen genetischer Ausstattung und der kognitiven Performanz eines Menschen. In der psychiatrischen Molekulargenetik wird u.a. angestrebt, Gene zu detektieren, die Einfluss auf die Entstehung von neuropsychiatrischen Krankheiten oder Intelligenzleistungen haben.

Durch das sog. Humangenomprojekt (HGP), das 1990 durch das U.S. Department of Energy (DOE) und das National Institute of Health (NIH) sowie andere internationale Forschungszentren begonnen wurde, lag bereits im Jahr 2000 eine beinahe vollständig entschlüsselte menschliche Genomreferenzsequenz vor. Das menschliche Genom umfasst ca. 3,2 Milliarden Basenpaare auf 22 autosomalen und 2 Geschlechtschromosomen. Dabei liegt der autosomale Chromosomensatz neben den 2 Geschlechtschromosomen paarig in den Zellkernen vor (Cichon, 2002). Ein menschliches Genom beinhaltet ca. 30 000 Gene. Diese stellen die Erbinformation für menschliche Proteine dar. Nur 3 % des Genoms kodiert für Gene. In dem Restbestand von ca. 97% befinden sich unter anderem auch Regionen, die regulatorische Sequenzen für die Genexpression beinhalten (Möller et al., 2008).

Durch Vergleiche konnte eine Übereinstimmung von 99,9% menschlicher DNA-Sequenzen unter den Probanden ermittelt werden. Damit unterliegen beim Menschen folglich 0,1% einer

1 Einleitung

individuellen Variabilität. Diese ist durch sog. genetische Polymorphismen begründet (Cichon, 2002). Als genetische Polymorphismen werden definitionsgemäß Unterschiede zwischen den individuellen Genomen einer Art bezeichnet (Nordheim und Knippers, 2015).

Darunter befinden sich sog. Kopienzahl-Varianten (CNVs, *copy number variants*). Diese stellen DNA-Segmente mit einer Länge von ca. 50 bis zu deutlich über einer Million Basenpaaren dar. In dem einen Genom können sie fehlen, in anderen Genomen sogar mehrfach vorhanden sein. Des Weiteren existieren auch sog. Mikrosatelliten-Polymorphismen. Diese stellen schlichte Sequenzwiederholungen von Einzelnukleotiden, wie z.B. AAAAA, von Dinukleotiden, wie z.B. ACACAC, oder Trinukleotiden, wie z.B. CAGCAGCAG, dar. Meist sind diese Polymorphismen über das gesamte Genom verteilt und unterscheiden sich zudem in Länge und Position von Mensch zu Mensch. Darüber hinaus kommt auch den sog. Retrotransposon-Insertionspolymorphismen (RIPs) eine besondere Bedeutung zu. Diese können nur äußerst selten von einer Stelle im Genom an eine andere versetzt werden. Genome von verschiedenen Personen können sich in Zahl und Position dieser Retrotransposons unterscheiden (Nordheim und Knippers, 2015).

Bei einer weiteren Variante von Polymorphismen handelt es sich dabei um sog. SNPs (*single nucleotide polymorphisms*). Diese Einzelnukleotidpolymorphismen können sowohl in kodierenden als auch nicht kodierenden DNA-Bereichen vorhanden sein. Sie stellen Mutationen mit einer Frequenz von mindestens 1% für das seltenere Allel eines einzelnen Basenpaars und somit Einzelbasenaustausche einer der Basen Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) oder Thymin (T) dar (Cichon, 2002). Außerdem kann bei dieser Form eines Polymorphismus auch ein einzelnes Nukleotid ausgefallen (Deletion) oder zusätzlich eingefügt (Insertion) worden sein (Nordheim und Knippers, 2015).

1.3.2 Kopplungsstudien

Werden unter Verwandten beispielsweise ein DNA-Marker und ein phänotypisches Merkmal, wie z.B. eine Erkrankung oder eine bestimmte kognitive Fähigkeit, gemeinsam vererbt, so wird von einer Kopplung gesprochen. Damit wird die Kosegregation, das heißt die familiäre Übertragung eines bestimmten Merkmals gemeinsam mit einem Genomabschnitt näher untersucht. Ziel dieser auch Linkage-Studien genannten Untersuchungen ist es, zu eruieren, ob Marker und zugeschriebener Phänotyp überdurchschnittlich häufig gemeinsam vererbt werden, also häufiger als dies zufallsbedingt zu prognostizieren wäre. Je näher zwei Genorte, z.B. ein Marker und der unbekannte Merkmalsgenort, liegen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer gemeinsamen Vererbung. Wahrscheinlichkeiten einer gemeinsamen Vererbung werden

1 Einleitung

in Familien mit mehreren Merkmalsträgern, sog. Multiplexfamilien (mehr als ein Betroffener und mehr als eine Generation verfügbar) untersucht. Eine weitere Voraussetzung für Kopplungsanalysen sind hochinformativ und polymorphe Marker (Möller et al., 2008).

Beispielsweise konnten 2005 in einer groß angelegten Kopplungsstudie chromosomale Regionen nachgewiesen werden, die für Abweichungen im Intelligenzquotienten verantwortlich sind. Diese Regionen befanden sich in den Bereichen 2q24.1-2q31.1 und 6p25.3-6p22.3. Dabei ist bekannt, dass der erstgenannte Bereich auch bei Autismus-Spektrum-Störungen und der zweitgenannte bei Leseschwächen eine Rolle spielt. In die Studie waren 634 australische und niederländische Geschwisterpaare eingeschlossen, deren IQ durch den Intelligenztest WAIS ermittelt und deren Genom typisiert wurde (Posthuma et al., 2005).

Bei der Erforschung des psychiatrischen Krankheitsbildes der Schizophrenie konnten im Rahmen von Familienuntersuchungen kognitive Endophänotypen, das heißt kognitive neurobiologische Auffälligkeiten, detektiert werden, die oftmals gemeinsam mit einer schizophrenen Erkrankung übertragen wurden. Den Phänotypen einer Schizophrenie und bestimmten kognitiven Auffälligkeiten lagen ähnliche genetische Risikofaktoren zu Grunde.

Beispielsweise konnte im Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST), einer Untersuchung, welche die kognitive Flexibilität prüft, bei Angehörigen von schizophrenen Patienten und schizophrenen Patienten selbst Defizite im Bereich Arbeitsgedächtnis festgestellt werden (Franke et al., 1992). In anderen Studien und Untersuchungen ließen sich Einschränkungen der Daueraufmerksamkeit und Defizite im Bereich der räumlich-visuellen Diskrimination bei gesunden Verwandten und an Schizophrenie erkrankten Personen nachweisen (Chen et al., 2000, Faraone et al., 2000, Cornblatt et al., 2001). Zudem wurden ebenfalls ganz generell genetische Einflüsse auf Normabweichungen der Intelligenz und der kognitiven Geschwindigkeit aufgezeigt (Krabendam et al., 2001).

1.3.3 Assoziationsstudien

Ziel von Assoziationsstudien ist es, mit Hilfe des Vergleichs von Patienten- und Kontrollstichproben eine Variation in der DNA-Sequenz, die mit einem bestimmten phänotypischen Merkmal assoziiert ist, zu detektieren. Es werden im Rahmen der Studie Allelfrequenzen von bekannten DNA-Varianten evaluiert. Tritt ein bestimmter genetischer Marker bei Merkmalsträgern, z.B. in einer Patientenstichprobe häufiger auf, so wird von einer Assoziation gesprochen.

1 Einleitung

Molekulargenetische Studien an nichtverwandten Personen zeigen, dass ca. 30% der Varianz kognitiver Funktionen durch verschiedene genetische Polymorphismen wie SNPs und Varianten, die sich mit diesen im Kopplungsungleichgewicht befinden, bedingt sind.

Genotypisierungen umfangreicher Stichproben machen es möglich, genomweite Assoziationsstudien mit vielen Probanden durchzuführen, bei denen Informationen von über mehr als 10 Millionen SNPs in einem einzigen Experiment gewonnen werden können. Eine Häufung von bestimmten genetischen Varianten bei einem Phänotyp kann für eine Korrelation sprechen (Marioni et al., 2017, Giegling et al., 2017).

Im Rahmen dieser genomweiten Studien konnten neben vielen psychosenassoziierten Variationen auch Genvarianten detektiert werden, die in Zusammenhang mit kognitiven Beeinträchtigungen und anderen neurobiologischen Erkrankungen standen (Giegling et al., 2017). Es konnten beispielsweise mittels einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) mit mehreren 10 000 Probanden aus der UK Biobank spezifische Gene in insgesamt 46 genetischen Regionen gefunden werden, die an Hand von Probandentests mit kognitiven Leistungen in Verbindung gebracht werden konnten. Als Beispiele für solche Gene wurden ATXN2, CYP2D6, APBA1 und CADM2 benannt. Zur Messung kognitiver Leistungen wurden Tests zur Reaktionszeit, Gedächtnisprüfungen, Textaufgaben und der erreichte Bildungsgrad als Grundlage genommen. Das CYP2D6-Gen hatte auf das Abschneiden der Probanden bei Textaufgaben einen signifikanten Einfluss. Dieses Gen liegt in einer gendichten Region auf dem Chromosom 22, die auch das Cytochrom-P450-Gen (CYP2D6) beinhaltet. Das Cytochrom nutzt unter anderem Serotonin als endogenes Substrat. Dies wurde als mögliche Erklärung für Zusammenhänge zwischen kognitiven Leistungen und psychiatrischen Erkrankungen interpretiert (Davies et al., 2016). Bestimmte genetische Varianten des Cytochrom-P450-Gens (CYP2D6) könnten eine höhere bzw. geringere Enzymaktivität haben, so dass Substrate wie der Neurotransmitter Serotonin schneller bzw. langsamer im Körper abgebaut werden. Das Serotoninangebot spielt sowohl bei kognitiven Prozessen als auch bei neuropsychiatrischen Erkrankungen eine Rolle.

Auch in anderen Studien wurden Zusammenhänge zwischen kognitiver Performanz und neuropsychiatrischen Pathologien detektiert. Deletionen des Synapsenproteins Neurexin 1 sind nicht nur mit Schizophrenie, sondern unter anderem auch mit Entwicklungsrückständen und geistiger Behinderung assoziiert (Jenkins et al., 2016). Ähnliches wurde bezüglich der Genregion 15q11.2 festgestellt (Derks et al., 2013). CNVs in der Region 15q13.3 zeigen eine Assoziation mit geistiger Behinderung sowie auch anderen neurobiologischen Pathologien wie Epilepsie, ADHS und Angststörungen (Isles et al., 2016).

1 Einleitung

In genomweiten Studien mit bis zu 30 000 Probanden von Lencz et al. und Ohi et al. wurden Zusammenhänge zwischen allgemeiner Intelligenzleistung und dem Risiko für das Auftreten einer Schizophrenie analysiert. Seit langem zählen kognitive Defizite zu den Kernkomponenten einer Schizophrenie. Diese sind schon vor Beginn der Erkrankung ersichtlich. Auch bei Verwandten 1. Grades von betroffenen Patienten sind kognitive Defizite nachweisbar. In den Studien konnten zahlreiche SNPs mit jeweils sehr kleinen Effekten detektiert werden. Zudem konnte aufgezeigt werden, dass Allele, die mit niedrigerer Intelligenz in Verbindung gebracht wurden, auch das Risiko für das Auftreten einer Schizophrenie erhöhten (Lencz et al., 2014 und Ohi et al., 2018).

Darüber hinaus liegen inzwischen auch einige genomweite Assoziationstudien zur allgemeinen kognitiven Funktion beim Menschen vor. In einer GWAS-Metaanalyse mit über 35 000 Probanden wurden ca. 8 Millionen SNPs mit einer Allelfrequenz von mindestens 1 % bezüglich möglicher Assoziationen mit kognitiven Leistungen untersucht. Es konnten bezogen auf kognitive Leistungen 2 SNPs (rs76114856 im CENPO-Gen auf Chromosom 2 sowie rs6669072 in der Nähe von LOC105378853) und 3 Gene identifiziert werden. Die Erblichkeit von SNPs mit Einfluss auf die allgemeine kognitive Performanz wurde basierend auf den Untersuchungen mit 21,5% geschätzt. Zudem zeigten sich positive Korrelationen zwischen kognitiver Leistung und Höhe des erreichten Bildungsgrads sowie auch dem Persönlichkeitszug „Offenheit“. Es wurden außerdem Korrelationen mit Faktoren wie Geburtsgewicht bzw. -größe sowie auch psychiatrischen Störungsbildern und Erkrankungen untersucht (Trampush et al., 2017). In einer noch umfangreicheren GWAS-Metaanalyse von Savage et al. mit 269 867 Teilnehmern konnten mit verschiedenen Genkartierungsmethoden insgesamt 205 mit Intelligenzleistungen assoziierte Genorte und insgesamt 1016 Gene identifiziert werden. Dabei stellte sich heraus, dass die assoziierten Gene vor allem in Neuronen des Striatums und des Hippocampus exprimiert wurden. Zudem wurde auf mögliche Einflüsse von Intelligenz in Bezug auf die Entwicklung bestimmter neuropsychiatrischer Erkrankungen eingegangen. Es zeigten sich beispielsweise protektive Effekte von hoher Intelligenz in Bezug auf die Entwicklung von Alzheimerdemenz und ADHS. Eine Assoziation des HTR7-Gens oder Genen aus dem Serotoninmetabolismus wie den Trytophangenen TPH, TPH1, TPH2 und TPRH mit Intelligenzleistungen konnte in dieser Untersuchung nicht aufgezeigt werden (Savage et al., 2018).

1 Einleitung

1.4 Das Serotonin-System

1.4.1 Der Neurotransmitter Serotonin

Serotonin, auch 5-Hydroxytryptamin oder kurz 5-HT genannt, stellt ein hydroxyliertes biogenes Amin der essentiellen Aminosäure Tryptophan dar. Es kommt zu 90% im Magen-Darm-Trakt vor. Dort liegt es in enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut und in enterischen Neuronen vor. Außerdem wird es im menschlichen Körper in Thrombozyten gespeichert (Löffler et al., 2014).

Im Gehirn fungiert Serotonin als Neurotransmitter, der vor allem in den Raphe-Kernen des Hirnstamms angesiedelt ist. Diese Region projiziert auch in das Vorderhirn. Serotonin ist darüber hinaus an der Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus, der Schmerzwahrnehmung, der motorischen Aktivität, der Neurogenese, der Nahrungsaufnahme, der Körpertemperatur und von gefühlsgesteuerten Verhaltensweisen beteiligt (Gerlach et al., 2016, Crispino et al., 2020). Fehlfunktionen des serotonergen Systems werden mit neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Zwangs- und Angsterkrankungen in Verbindung gebracht. SSRIs, sog. Serotoninwiederaufnahmeinhibitoren, und Hemmer des Serotoninabbaus, sog. MAO-Hemmer (Monoaminoxidase-Hemmer), kommen als Psychopharmaka bei den genannten Erkrankungen zum Einsatz (Löffler et al., 2014). Darüber hinaus spielt Serotonin und seine zugehörigen Rezeptoren ganz allgemein eine wichtige Rolle beim Wissenserwerb, bei Aufmerksamkeitsleistungen und kognitiver Performanz (Park et al., 1994). Präklinische Studien an Tiermodellen, klinische *in vivo*-Studien an Menschen mit nervensystembezogenen Bildgebungsverfahren sowie *in vitro-post-mortem*-Studien an Menschen konnten nachweisen, dass Veränderungen im Serotoninhaushalt Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben. Ein Teil der Bedeutung des 5-HT-Rezeptors für die Kognition und die Gedächtnisbildung beruht auf der Interaktion mit anderen neuronalen Botenstoffen wie Acetylcholin, Dopamin, GABA und Glutamat. Klinische Studien v.a. an Alzheimer- und Schizophreniepatienten konnten zeigen, dass das Serotonin-System während des menschlichen Alterungsprozesses die Performanz des Lang- und Kurzzeitgedächtnisses sowie der Kognition beeinflusst. Zudem spielt es eine bedeutende Rolle bei der kognitiven Leistungsfähigkeit von Patienten mit Schizophrenie, Depression, Alkoholabusus, Alzheimer, Autismus-Spektrum-Störungen und Epilepsie (Strac et al., 2016, Crispino et al., 2020).

1 Einleitung

1.4.2 Serotoninstoffwechsel von der Synthese zur Inaktivierung

Die Biosynthese von Serotonin erfolgt aus der Aminosäure L-Tryptophan im Gehirn. Das biogene Amin Serotonin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreiten. Durch die Tryptophanhydroxylase (TPH) im Zytoplasma der neuronalen Zellen im Gehirn wird die Aminosäure Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) hydroxyliert. Steht dem Körper mehr von der essentiellen Aminosäure Tryptophan, wie z.B. aus Nahrungsmitteln wie Kakao etc., zur Verfügung, so ist auch die Serotoninsynthese erhöht. Das entstandene 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) wird schließlich durch die aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase zu Serotonin (5-HT) decarboxyliert. Darauf wird das hergestellte Serotonin durch einen Carrier in Speichervesikel verbracht. Im Falle eines Nervenimpulses wird der Inhalt der Speichervesikel in den synaptischen Spalt freigegeben und anschließend durch Transportproteine aktiv wieder in die Vesikel der Nervenzelle aufgenommen, damit die Wirkung des Neurotransmitters im synaptischen Spalt wieder aufgehoben ist. Der Abbau des Botenstoffes Serotonin wird durch die A- und B-Monoaminoxidase und darauf durch die Aldehyddehydrogenase gewährleistet. Das im Urin nachweisbare Abbauprodukt stellt die 5-Hydroxyindolessigsäure dar (Löffler et al., 2014, Gerlach et al. 2016).

1.4.3 Vorkommen von serotonergen Nervenbahnen im ZNS

Wie bereits erwähnt, liegt nur ein kleiner Teil des körpereigenen Serotonins im zentralen Nervensystem (ZNS) vor. Der überwiegende Teil der serotoninspeichernden Zellkörper befindet sich in den Raphekernen (Nuclei raphes). Präziser ausgedrückt ist dies der Bereich in der medianen und paramedianen *Formatio reticularis* des Mittelhirns, der Pons sowie der *Medulla oblongata*. Kaudale Kerngruppen der *Nuclei Raphes* projizieren vor allem in das Vorderhorn des Rückenmarks, den *Nucleus intermediolateralis* sowie das Hinterhorn. Im Vorderhorn werden Synapsen mit Motoneuronen gebildet. Rostrale Gruppen der serotonergen Neuronen hingegen projizieren ins Kleinhirn und das komplette Vorderhirn. Wie bereits angeführt, spielen serotonerge Neurone eine zentrale Rolle bei der Regelung von Stimmung, Schlaf-Wach-Rhythmus, Schmerzwahrnehmung, Körpertemperatur und Nahrungsaufnahme. Fehlfunktionen des Systems werden als Ursache für depressive Störungen angenommen (Forth et al., 2013).

1 Einleitung

1.4.4 Wichtige Serotonin-Rezeptoren

Serotonin-Rezeptoren existieren als ionotrope und G-Protein-gekoppelte, also metabotrope Rezeptoren. Es sind 14 verschiedene 5-HT-Rezeptoren (Serotonin-Rezeptoren) bekannt, welche in insgesamt 7 Familien unterteilt werden. Die Rezeptoren werden entsprechend in 5-HT-1 bis 5-HT-7 unterteilt. Fast alle Serotoninrezeptoren sind G-Protein gekoppelt. Das bedeutet, dass bei 5-HT-2- sowie 5-HT-4-, 5-HT-5-, 5-HT-6- und 5-HT-7-Rezeptoren im Inneren der Zelle eine Signaltransduktion über GTP-bindende Proteine erfolgt, die anschließend in mehreren Kaskaden u.a. mit Anregung des Enzyms Adenylatzyklase, dem *second messenger* cAMP und der Proteinkinase A abläuft. Bei Aktivierung koppeln 5-HT-1-Rezeptoren an G_i (G-Protein), was hingegen einen inhibierenden Effekt auf die Adenylatzyklase zur Folge hat. Der 5-HT-3-Rezeptor ist als einziger der 5-HT-Rezeptor-Familie ein ionotroper Rezeptor. Wird er aktiviert, öffnet sich ein Ionenkanal für Na^+ und K^+ , was wiederum zu einer Depolarisierung der Zellmembran führt (Forth et al., 2013, Gerlach et al., 2016).

Die 5-HT-1-Rezeptoren existieren in 5 Subtypen und stellen die größte Gruppe unter den Serotoninrezeptoren dar. An Lernvorgängen sind beispielsweise prä- und postsynaptische 5-HT-1A-Rezeptoren beteiligt. Auch bei Angstzuständen und Depressionen spielt dieser Rezeptor eine Rolle. Bei diesen Erkrankungen liegt in bestimmten Hirnregionen eine verminderte Rezeptordichte von 5-HT-1A vor. Andere 5-HT-1-Rezeptoren werden in Zusammenhang mit der Entstehung von Migräne gebracht. Von den 5-HT-2-Rezeptoren sind 3 Subtypen bekannt. 5-HT-2A-Rezeptoren tragen zu den psychotropen Effekten der Substanz LSD bei, welche psychotisch anmutende Wahrnehmungstörungen bei Menschen auslösen kann. Antagonisten an diesem Rezeptor, wie zum Beispiel das Medikament Clozapin, werden als atypische Antipsychotika eingesetzt. Der 5-HT-3-Rezeptor ist, wie oben erwähnt, ein ligandengesteuerter Ionenkanal und trägt zur Auslösung des Brechreflexes bei. Bei diesem Rezeptor sind keine Subtypen bekannt. Die seit 1992 entdeckten Rezeptoren 5-HT-5, 5-HT-6 und 5-HT-7 werden meist als „höhere Serotoninrezeptoren“ zusammengefasst. 5-HT-6-Rezeptoren werden mit Lernvorgängen in Verbindung gebracht. Intensiver untersucht wurden bisher die ubiquitär vorkommenden 5-HT-7-Rezeptoren. Es wurden Zusammenhänge dieses Rezeptors mit der Regulation des Tag-Nacht-Rhythmus, der Körpertemperatur, des Blutdrucks aber auch mit psychischen und kognitiven Vorgängen nachgewiesen. Typische und atypische Antipsychotika weisen beispielsweise eine hohe Affinität zu diesem Rezeptor auf (Forth et al., 2013, chemie.de, 2017).

1 Einleitung

1.5 Der 5-HT-7-Rezeptor

1.5.1 Aufbau und allgemeine Funktion des 5-HT-7-Rezeptors

Der 5-HT-7-Rezeptor ist ein Rezeptor mit 7 transmembranären, heptahelikalen Strukturen, der G-Protein gekoppelt ist und über ein stimulierendes G-Protein (Gs) die Adenylatzyklase aktiviert. Diese wiederum erhöht intrazellulär den *second messenger* cAMP. Über die cAMP-abhängige Proteinkinase A (PKA) wird eine Öffnung der Kalium- und L-Typ-Calciumkanäle des Neurons und eine Ausschüttung von neuronalen Botenstoffen vermittelt. Es wird vermutet, dass 5-HT-R-Agonisten somit über eine Phosphorylierung des CREB-Transkriptionsfaktors die Gedächtnisbildung stimulieren können, obwohl es bislang dafür keine konkreten Nachweise gibt. Zusätzlich kann der Rezeptor an das G-Protein G12 gekoppelt sein. Dieses G-Protein aktiviert GTPasen der Rho-Familie, Cdc42 und Rho A. Rho setzt die MAP (mitogen-activated protein) - Kinase-Kaskade in Gang, welche beim Fortbestand und der Vermehrung von neuronalen Zellen eine Funktion hat. Im Hippocampus führt die Kaskade zur Aktivierung von ERK (extracellular signal-regulated kinase) und ebenfalls zur Neurogenese (Volpicelli, 2014, Zareifopolous und Papatheodoropoulos, 2016). Eine schematische Darstellung der Signaltransduktion findet sich in Abbildung 5.

Jenseits der oben beschriebenen Wege der Signalübertragung existiert noch eine Signalweiterleitung über Arrestine. Dies sind im Zytoplasma vorkommende Adaptorproteine, die sich in vier Untergruppen teilen lassen. Arrestine können beispielsweise die Aktivität von 5-HT-R-7 herabsetzen. Nach neueren Erkenntnissen können auch Palmitoylierungen am Rezeptorprotein die Funktion des Rezeptors modifizieren (Guseva et al., 2014).

1 Einleitung

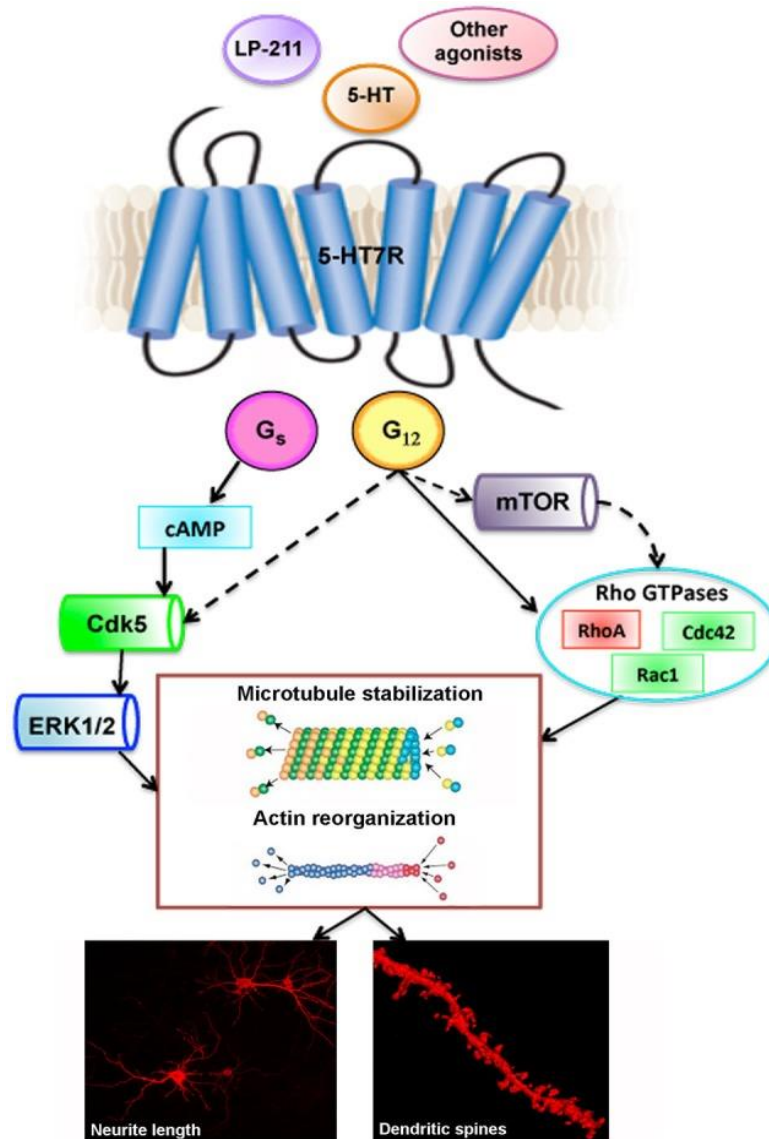


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Stimulation des 5-HT-7-Rezeptors mit Darstellung der intrazellulären Kaskade, durchgezogene Linien zeigen nachgewiesene, gestrichelte Linien zeigen vermutete Kaskaden an; Bezeichnungen: Cdk5: cyclin-dependent kinase 5, wichtig für neuronale Entwicklung und sensorische Informationsverarbeitung; ERK 1/2: extracellular signal-regulated kinases 1/2; klassische MAP-Kinasen; mTOR: mechanistic target of rapamycin, phosphatübertragendes Enzym in der Signaltransduktionskette, wichtig für Zellwachstum und –Mobilität; unten befinden sich Mikrofotografien von striatalen Neuronen (Volpicelli et al., 2014).

1.5.2 Vorkommen und Verteilung des 5-HT-7-Rezeptors

Die Expression in unterschiedlichen Geweben von 5-HT-7-Rezeptoren wurde mit verschiedenen Methoden (z.B. Immunlabeling- und Radiomarkermethoden) erforscht. Die höchsten Rezeptordichten konnten im Thalamus und Hypothalamus nachgewiesen werden. Signifikante Rezeptordichten waren auch im Hippocampus, den Amygdala und im präfrontalen

1 Einleitung

Kortex zu finden. Der Rezeptor existiert sowohl in den Neuronen als auch in den Gliazellen (Hedlund und Sutcliffe, 2004, Guseva et al., 2014).

Die mRNA von 5-HT-7 Rezeptoren wurde in allen bislang vorliegenden Studien im zentralen Nervensystem detektiert. Insbesondere kam die mRNA des Rezeptors im Hypothalamus und dort vor allem im Nucleus suprachiasmaticus vor. Außerdem war die mRNA des Rezeptors zahlreich im Thalamus und Hippocampus vertreten. Im Thalamus fand sich der Rezeptor postsynaptisch und bildete meist Heterodimere mit dem 5-HT-1A-Rezeptor (Zareifopolous und Papatheodoropoulos, 2016). In der Hippocampusformation fanden sich 5-HT-7-Rezeptoren vor allem in der CA3-Region, während die Dichte in der CA1-Region deutlich niedriger war. Der Rezeptor fand sich zudem speziell auf den Zellkörpern der Pyramidenzellen in der CA1-Region. Auch in den Amygdala und dorsalen Raphekernen im Hirnstamm ließen sich größere Vorkommen dieser serotonergen Rezeptoren nachweisen. Eine hohe Präsenz des Rezeptors war zudem insbesondere in den medialen Thalamuskernen und damit verbundenen limbischen und kortikalen Regionen zu finden (Gustafson et al., 1996, Kohen et al., 2000, Harsing et al., 2004, Strac et al., 2016). Zudem existieren, wenn auch in geringerer Dichte, 5-HT-7-Rezeptoren generell im Kortex und dort v.a. im Frontalkortex (Beaudet et al., 2015). Ebenso konnten in den Pukinje-Neuronen des Kleinhirns 5-HT-7-Rezeptoren nachgewiesen werden. Regionen mit gehäuftem Vorkommen von 5-HT-7-Rezeptoren sind in Abbildung 6 und 7 dargestellt.

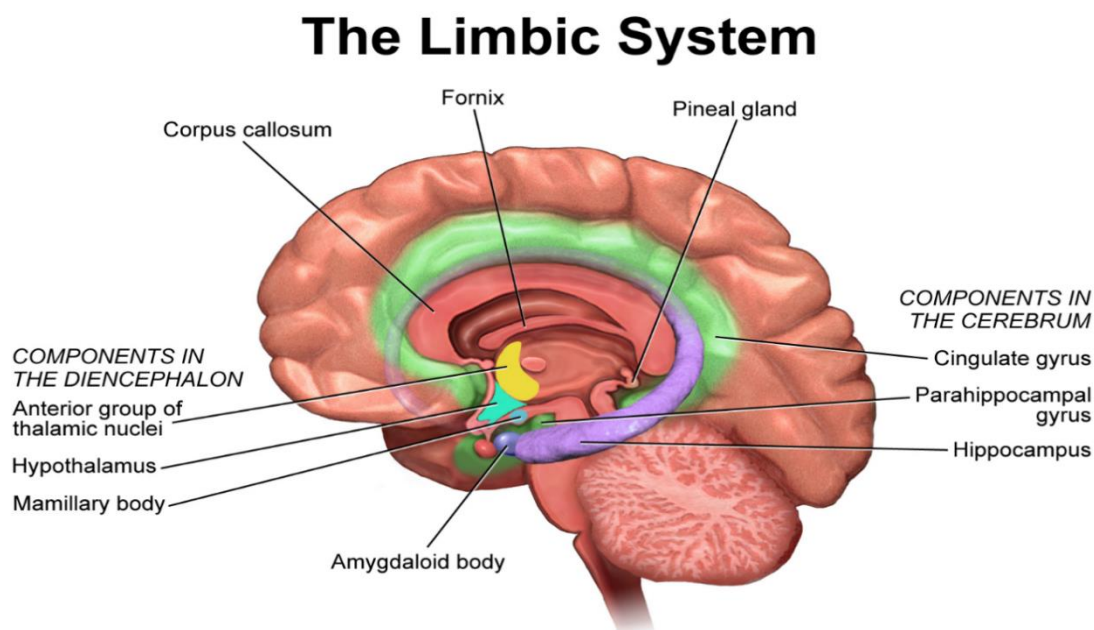


Abbildung 6: Das limbische System sowie neuroanatomische Strukturen mit Vorkommen des 5-HT-7-Rezeptors und Lage des Hippocampus im Gehirn (Blausen.com staff, 2014).

1 Einleitung

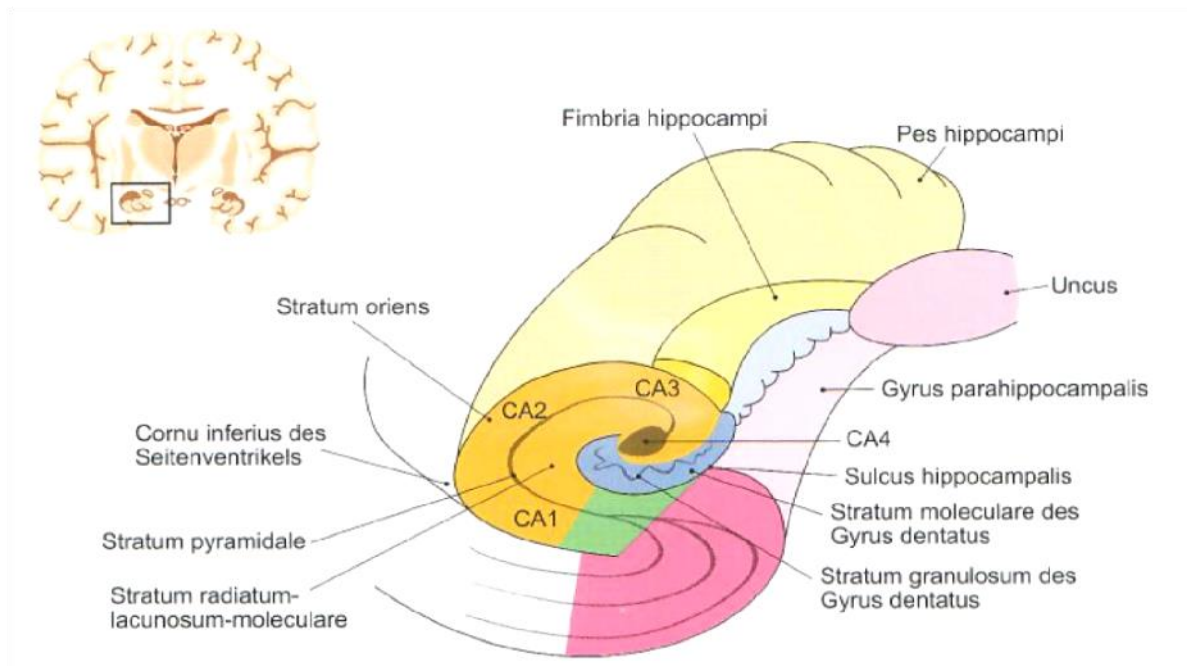


Abbildung 7: Hippocampusformation; CA1 = kleine Pyramidenzellen, CA2 = dicht gelagerte große Pyramidenzellen, CA3 und CA4 = locker gelagerte große Pyramidenzellen (Garzorz, 2009).

1.5.3 Das 5-HT-7-Rezeptor-Gen

Der 5-HT-7-Rezeptor wird durch das 5-HT-R-7-Gen kodiert, das sich auf Chromosom 10 im Bereich q23.3 - q24.3 befindet. Es besitzt einen offenen Leserahmen mit 1335 Basenpaaren und kodiert ein Protein mit 445 Aminosäuren (aa). Insgesamt liegen bei diesem Gen 4 Exons vor (Guseva et al., 2014).

Das Gen wird bei Menschen in 3 verschiedenen mRNA-Spleiß-Varianten transkribiert, die sich im Wesentlichen in ihren Carboxy-Enden unterscheiden. Es existieren 3 Isoformen, die als 5-HT-7(a) (455-aa), 5-HT-7(b) (435-aa) und 5-HT-7(d) (479-aa) bezeichnet werden. Bei Ratten konnten ebenfalls 3 Isoformen nachgewiesen werden, wobei nur die menschlichen Isoformen 5-HT-7(a) und (b) mit den Isoformen der Ratten korrespondieren. Die dritte Isoform in Rattengewebe wird als 5-HT-7(c) (470-aa) bezeichnet (Heidmann et al., 1997).

1 Einleitung

1.5.4 Allgemeine Funktionen des 5-HT-7-Rezeptors

Generell wird der Serotoninrezeptor 7 mit pathologischen und physiologischen Vorgängen der Kognition, des Schlafs, der Thermoregulation, der Schmerzwahrnehmung sowie auch der Impulsivität in Verbindung gebracht. Zudem soll der Rezeptor eine Rolle bei erhöhter Risikobereitschaft, Migräne, Epilepsie, Zwangs- und Angststörungen sowie auch Lern- und Gedächtnisprozessen spielen (Matthys et al., 2012, Gerlach et al., 2016). Auch Autismusspektrumstörungen sollen in Zusammenhang mit Veränderungen am 5-HT-7-Rezeptor stehen (Lassig, 1999).

Der 5-HT-7-Rezeptor wird unter anderem im Nucleus suprachiasmaticus exprimiert, wo er an der Regulation des Schlaf- und Wachrhythmus beteiligt ist. Im Hippocampus ist der Rezeptor an der Informationsverarbeitung sowie beim Lernen und bei der Gedächtnisbildung beteiligt (Guseva et al., 2014). Der Bezug des Rezeptors zu den Raphekernen spielt nach aktuellem Kenntnisstand ebenfalls bei der Regulation der zirkadianen Rhythmik eine Rolle (Garzorz, 2009). Speziell für den Einfluss des HT-7-Rezeptors im Bereich Neurogenese und synaptische Plastizität ließen sich in den letzten Jahren wiederholt Hinweise im Rahmen von tierexperimentellen Studien finden. In diesen Forschungsarbeiten wurde mit Rezeptoragonisten, -antagonisten und genveränderten Tieren gearbeitet (Crispino et al., 2020). Ein besonderer Aspekt des Rezeptors ist die mögliche wechselseitige Kommunikation von 5-HT-1- und 5-HT-7-Rezeptoren. Obwohl beide Rezeptoren hochgradig in Gehirnregionen vertreten sind, die in Zusammenhang mit der Entstehung von Depressionen stehen, und obwohl die meisten entwickelten Rezeptoragonisten für eben diese Rezeptoren eine Kreuzreaktivität aufweisen, konnte eine funktionale Interaktion bislang noch nicht nachgewiesen werden. Es ließ sich zeigen, dass 5-HT-1- und 5-HT-7-Rezeptoren sowohl Homo- als auch Heterodimere *in vitro* und *in vivo* bilden. Die Bildung von Heterodimeren spielt nachweislich eine wichtige Rolle bei der rezeptorvermittelten Signalübertragung und Internalisierung, was eine Implikation der Heterodimerisation bei der Entstehung und beim Fortbestehen von depressiven Erkrankungen nahelegt. (Naumenko et al., 2014).

1.5.5 Mit 5-HT-R-7 assoziierte neuropsychiatrische Erkrankungen

Wie aus den beschriebenen Funktionen des 5-HT-7-Rezeptors hervorgeht, spielt dieser nicht nur bei kognitiven Prozessen, sondern auch bei zahlreichen neuropsychiatrischen Pathologien eine erhebliche Rolle. Auf Grund von neuropsychiatrischen Zusammenhängen und Wechselwirkungen zwischen beiden Bereichen kann die Rolle des Rezeptors bezüglich

1 Einleitung

Intelligenzleistungen nicht isoliert betrachtet werden. In einem wissenschaftlichen Artikel von Smeland wurde beispielsweise beschrieben, dass viele humane Risikoallele für Schizophrenie mit einer schlechteren Performanz im kognitiven Bereich in Verbindung stehen, was darauf schließen lässt, dass diesen Phänotypen gemeinsame Genvarianten zu Grunde liegen könnten. Es konnte allerdings auch festgestellt werden, dass bestimmte Risikovarianten für Schizophrenie mit einer verbesserten kognitiven Funktion einhergingen. Dies könnte erklären, warum manche Schizophreniepatienten nicht unter kognitiven Einschränkungen leiden (Smeland und Andreassen, 2018).

1.5.5.1 Schizophrenie

In einer Studie von Ikeda et al. wird darauf hingewiesen, dass Normabweichungen im Serotoninsystem sehr wahrscheinlich Auswirkungen auf die Pathophysiologie der Schizophrenie haben. Diese Schlussfolgerung ergab sich aus den Ergebnissen von Ligandenbindungstests sowie aus Tier-, *postmortem*- und genomweiten Assoziationsstudien (Ikeda et al., 2006).

Im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie von 383 japanischen Schizophreniepatienten und 351 gesunden Kontrollprobanden wurde bei zwei Haplotypen-SNPs eine Assoziation mit Schizophrenie festgestellt. Es gelang jedoch nicht, eine Suszeptibilitätsvariante zu detektieren, welche die Funktion des 5-HT-7-Rezeptors direkt modifizierte. Dennoch untermauerten die Studienergebnisse die Annahme, dass HT-R-7 ein Suszeptibilitätsgen für Schizophrenie in der ethnischen Gruppe der Japaner darstellt (Ikeda et al., 2006).

Eine Analyse der Expression von mRNA erbrachte eine deutliche Erhöhung des Anteils von 5-HT-7-Gen-Transkripten im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Patienten mit Schizophrenie. Dies weist ebenfalls auf eine Assoziation dieses Rezeptors mit der Erkrankung Schizophrenie hin (Guseva et al., 2014).

In einer neueren Studie von Strac et al. wird auf die Beteiligung des 5-HT-7-Rezeptors bei neurobiologischen Veränderungen im Rahmen schizophrener Erkrankungen hingewiesen. Bei schizophrenen Patienten konnte eine niedrigere Expression von 5-HT-R-7 im Hippocampus und präfrontalen Kortex festgestellt werden als bei gesunden Probanden (Strac et al., 2016). Antipsychotische Medikamente, wie Haloperidol, zeigen eine hohe Affinität für 5-HT-7-Rezeptoren (Strac et al., 2016, Zareifopoulos und Papatheodoropoulos 2016).

1 Einleitung

1.5.5.2 Bipolare Störungen und Schizophrenie

In einer Studie von Erdmann et al. wurde der mögliche Beitrag genetischer Variationen des 5-HT-7-Rezeptors zur Entwicklung von schizophrenen und bipolaren psychischen Störungen untersucht. Dabei wurden 45 schizophrene, 46 bipolar affektive und 46 gesunde Kontrollprobanden bezüglich DNA-Sequenz-Varianten untersucht. 2 selten vorkommende Rezeptorvarianten, nämlich Pro-279-Leu und Thr-92-Lys, wurden entdeckt. Die Leu-276-Variante fand sich gleichmäßig verteilt in allen Gruppen, so dass diese Variante nicht als Suszeptibilitätsfaktor für eine Erkrankung eingestuft werden konnte. Die Lys-92-Variante wurde nur bei einem einzigen Probanden gefunden. Dieser war an einer bipolaren Störung erkrankt. In der Familie des Patienten wurde diese Genvariante unabhängig von der Erkrankung vererbt. In Zusammenschau der Befunde wurde davon ausgegangen, dass genetische Variationen des 5-HT-7-Rezeptors keine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von bipolaren oder schizophrenen Störungen spielen dürften (Erdmann et al., 1996).

1.5.5.3 Depressive Störungen

In einem Artikel von Naumenko et al. wurde auf eine tragende Rolle von Serotoninrezeptoren bei der Pathogenese depressiver Störungen hingewiesen, die sich auf die bis dahin bekannten Wirkmechanismen im Rahmen von antidepressiven medikamentösen Therapien stützte. Weiterhin wurde über die mögliche Interaktion von 5-HT-1A und 5-HT-7-Rezeptoren berichtet. Es wurde nachgewiesen, dass beide Rezeptoren *in vitro* und *vivo* Homo- bzw. Heterodimere bilden konnten. Die Heterodimerisation trägt zur Regulierung von rezeptorvermittelter Signaltransduktion bei, was für eine mögliche Beteiligung dieses Mechanismus bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von depressiven Erkrankungen sprechen kann. Bekanntermaßen sind beide Rezeptoren psychopharmakologische Angriffspunkte bei der Behandlung von Angst- und Depressionserkrankungen (Naumenko et al., 2014).

1.5.5.4 Temporallappenepilepsie

Yang et al. konnten in einer Studie durch EEG (Elektroenzephalogramm)-Auswertung und Verhaltensbeobachtung an Ratten feststellen, dass sich durch Einflussnahme am 5-HT-7-Rezeptor nachweislich Veränderungen vornehmen ließen. So konnte gezeigt werden, dass sich im Rahmen einer Aktivierung des 5-HT-7-Rezeptors durch Agonisten die Anfälle bei Ratten

1 Einleitung

mit pilocarpininduzierter Epilepsieerkrankung häuften, während bei Einsatz von Antagonisten am 5-HT-7-Rezeptor die epileptischen Anfälle bei den Versuchstieren deutlich zurückgingen. Zudem fand sich im Hirngewebe von epilepsieerkrankten Ratten und Menschen eine höhere Expression von 5-HT-7-Rezeptoren als in einer gesunden Kontrollgruppe. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass 5-HT-7-Rezeptoren an der Entstehung der Temporallappenepilepsie beteiligt sind und dass Antagonisten an diesem Rezeptor auch in der antiepileptogenen Pharmakotherapie Verwendung finden könnten (Yang et al., 2012).

1.5.5.5 Alkoholabhängigkeit

Zlojutro et al. stellten 2011 im Rahmen einer Studie zu EROs (*event related brain oscillations*, neuroelektrische Korrelate für Aktivität menschlicher Wahrnehmung und kognitiver Performanz) einen Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus (rs7916403) aus dem 5-HT-R-7-Gen und Alkoholabhängigkeit fest. Die Probanden wurden in der Studie visuellen Reizen (*oddball targets*) ausgesetzt und dabei die oben beschriebene neuroelektrische Aktivität gemessen. Hier zeigten sich Defizite bei Menschen mit Alkoholmissbrauchserkrankungen. In der genetischen Untersuchung gab es Hinweise darauf, dass das serotonerge System mit dem 5-HT-R-7-Rezeptor eine Grundlage für die Generierung von Thetawellen-EROs darstellte. Darüber hinaus zeigte sich auf signifikantem Niveau eine Assoziation zwischen dem Polymorphismus und der Diagnose Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV unter den Probanden (Zlojutro et al., 2011).

Auch in einer Assoziationsstudie von 2014, in der insgesamt 22 SNPs in einer Gruppe von 458 alkoholkranken und 444 gesunden Personen untersucht wurden, wurde zusammenfassend festgestellt, dass genetische Variationen im 5-HT-R-7-Gen eine Prädisposition für Alkoholabhängigkeit darstellen. 8 SNPs und 3 Haplotypen zeigten signifikante Assoziationen mit Alkoholabhängigkeit (Kim et al., 2014).

1.5.5.6 Sensation-seeking- Verhalten und ADHS

Das *Sensation-seeking*-Verhalten stellt eine Art ausgeprägtes Stimulus- bzw. Sensationssucheverhalten bei Menschen dar, das mit rascherem Auftreten von Langeweile und auch einer Tendenz zum Substanzmittelgebrauch einhergeht (Gerrig, 2015). Teilweise bestehen auch Überschneidungen mit ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom). In einer Studie von Ballaz et al. mit Ratten, zeigte sich, dass bei hyperaktiven Ratten mit

1 Einleitung

Sensation-seeking-Verhalten die Spiegel für Transkripte des 5-HT-R-7-Gens deutlich niedriger waren. Diese Spiegel wurden in informationsverarbeitenden Gehirnbereichen, wie zum Beispiel dem Hippocampus gemessen. Dazu wurden im Vorfeld die Versuchstiere in Bezug auf die Ausprägung ihres lokomotorischen Verhaltens in einer neuen, potenziell gefährlichen Umgebung ohne Fluchtmöglichkeiten für 1 Stunde beobachtet und in hyperaktive und weniger aktive Tiere unterteilt. 2 Wochen nach dieser Kategorisierung wurde ein Teil der Tiere getötet und das Gehirngewebe zur Analyse mittels *in-situ*-Hybridisierung präpariert (Ballaz et al., 2007).

Ruocco et al. verwiesen darauf, dass die präpuberale, intraperitoneale Applikation des hochpotenten 5-HT-7-Rezeptor-Agonisten LP-211 bei Ratten als Modell für ein ADH-Syndrom in wissenschaftlichen Untersuchungen dienen kann. Die Tiere wurden in der 5. und 6. postnatalen Woche täglich mit LP-211 behandelt. Einen Monat nach dieser Prozedur wurden sie in Bezug auf Aktivität, Aufmerksamkeit in Bezug auf die räumliche Wahrnehmung sowie Emotionalität getestet. Ein Anstieg von hyperaktivem Verhalten konnte insgesamt aufgezeigt werden. Zusammenfassend sprechen diese Kenntnisse für einen Einfluss des 5-HT-R-7-Gens bei hyperaktivem *Sensation-seeking* Verhalten (Ruocco et al., 2014).

1.5.5.7 Ängstlichkeit und Anpassung an Stresssituationen

In einigen wissenschaftlichen Testungen der 5-HT-7-Rezeptor-antagonistischen Substanz SB 269970 an Ratten und Mäusen konnte in diversen Versuchsanordnungen ein leicht anxiolytischer Effekt nachgewiesen werden. Dies suggeriert eine Rolle des 5-HT-7-Rezeptors bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Ängstlichkeit (Wesolowska et al., 2006).

Antagonisten am 5-HT-7-Rezeptor, wie zum Beispiel Antidepressiva dämpfen die Funktion des 5-HT-7-Rezeptors, während chronischer Stress und erhöhte Kortisonspiegel die Reaktivität des 5-HT-7-Rezeptors steigern (Tokarski et al., 2014).

1.5.6 Einflüsse von 5-HT-R-7 auf kognitive Prozesse

1.5.6.1 Einflüsse von Serotonin und 5-HT-Rezeptoren auf Kognition im Allgemeinen

In Untersuchungen und Studien an Menschen und Tieren konnten zahlreiche Nachweise dafür erbracht werden, dass sowohl das Serotoninsystem als auch speziell der 5-HT-7-Rezeptor an Gedächtnis- und Lernvorgängen beteiligt sind.

1 Einleitung

In vielen bereits vorliegenden Studien hat sich herausgestellt, dass durch den Einsatz von Serotoninagonisten und –antagonisten kognitive Leistungen bei Menschen und Tieren beeinflusst werden können. Dabei haben Serotoninagonisten und –antagonisten unterschiedliche Einflüsse auf die einzelnen Serotoninrezeptoren (Meneses, 1999, Buhot et al., 2000, Perez-Garcia und Meneses, 2009). Beispielsweise konnte in einer tierexperimentellen Studie an Ratten festgestellt werden, dass sich durch den gezielten Einsatz von Agonisten und Antagonisten an den Serotoninrezeptoren 5-HT-7, 5-HT-2C und 5-HT-1A in unterschiedlicher Weise kognitive Leistungen bei zuvor mit Phencyclidin (PCP) behandelten Ratten verbessern lassen konnten. Die Verabreichung der psychotropen Substanz PCP induzierte initial kognitive Defizite bei den Versuchstieren (McLean et al., 2009). Untersuchungen an Ratten und Mäusen sprechen dafür, dass sich bei Applikation von 5-HT-(2A/2C)- und 5-HT-4-Rezeptoragonisten oder bei Applikation 5-HT-(1A)-, 5-HT-(3)- und 5-HT-(1B)-Rezeptorantagonisten kognitive Leistungen verbessern. Im Gegensatz dazu wurden gegenteilige Effekte in Bezug auf die Kognition bei Applikation von 5-HT-(2A/2C)- und 5-HT-4-Rezeptorantagonisten und 5-HT-(1A)-, 5-HT-(3)- und 5-HT-(1B)-Rezeptoragonisten nachgewiesen (Cifariello et al., 2008).

Zudem existieren auch Untersuchungen, in denen mögliche (kognitive) Auswirkungen von Serotoninüberschuss und -mangel ermittelt wurden. Wie bereits erläutert, stellt Tryptophan die Ausgangssubstanz für die Serotoninsynthese dar. Ein Mangel dieser Substanz kann also Serotoninmangel bedingen, da so die Serotoninherstellung im Körper herabgesetzt ist.

Ein Serotoninüberschuss kann beim Menschen das Arbeitsgedächtnis in seiner Funktion hemmen (Luciana et al., 2001). Serotoninagonisten, wie Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs), haben durch die Erhöhung des Serotoninspiegels dementsprechend einen ähnlichen Effekt. Zudem ließ sich eine Verbesserung des Langzeitgedächtnisses sowohl unter dem Einfluss dieser Psychopharmaka wie auch ganz allgemein unter einem erhöhten Serotoninspiegel nachweisen (Luciana et al., 1998, Harmer et al., 2002).

Ein Mangel an Serotonin hingegen führte in Studien zu einer Herabsetzung von Gedächtnis und Lernfähigkeit. Vor allem in Bezug auf das Langzeitgedächtnis stellten sich Defizite ein. Es ergaben sich im Falle von Serotoninmangel jedoch keine Veränderungen für die Leistungsfähigkeit des Kurzzeit- oder des Arbeitsgedächtnisses (Park et al., 1994, Rogers et al., 1999, Schmitt et al., 2000).

Niedrige Serotoninspiegel sollen zudem die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bestimmter Erkrankungen erhöhen. Diesbezüglich werden aggressive Verhaltensweisen, Depressionen, Parkinsonerkrankung, Zwangserkrankungen, Essstörungen, Migräne, Reizdarmsyndrom, Tinnitus und die bipolare Erkrankung benannt (Gellynck et al., 2013).

1 Einleitung

Speziell dem 5-HT-7-Rezeptor soll nach einer neueren Studie eine Schlüsselrolle bei Aufbau- und Veränderungsprozessen neuronaler Zytoarchitektur des Gehirns sowie der Plastizität der Synapsen bei Säugetieren zukommen. Dies gilt sowohl für das sich entwickelnde als auch das reife Gehirn (Crispino et al., 2020).

1.5.6.2 Einflüsse des 5-HT-7-Rezeptors auf Lernprozesse

In Bezug auf intrazellulär ablaufende Signalkaskaden konnte auf molekularer Ebene festgestellt werden, dass 5-HT-7-Rezeptoren an Gs- und G12-G-Proteine gekoppelt sind. Wie bereits beschrieben, wird bei Aktivierung des genannten Rezeptors intrazellulär cAMP erhöht. Aus vorangegangenen Untersuchungen ist bekannt, dass ganz allgemein eine Erhöhung von cAMP und ein Auslösen der weiteren Signalkaskade mit der Speicherung von Informationen für das Langzeitgedächtnis korreliert. Dies konnte in ausgedehnten Untersuchungen an Mollusken (Weichtieren), Fliegen, Ratten und Mäusen im Rahmen des Erlernens bestimmter Verhaltensweisen bestätigt werden. Diese intrazellulären Vorgänge leiteten zur Gedächtnisbildung, mRNA-Transkription und Proteintranslation ein (Kandel, 2001, Manuel-Apolinar und Meneses, 2004).

In einer anderen Studie an Ratten zeigte die „*ex vivo*“-Analyse (Gewebeanalyse außerhalb eines Organismus), dass zuvor mit klassischer oder operanter Konditionierung trainierte Tiere höhere cAMP-Werte aufwiesen als untrainierte und zwar in den Raphekernen und im Hippocampus. Im Frontalhirn war dies nicht der Fall (Perez-Garcia und Meneses, 2008).

In weiteren Studien wird darauf verwiesen, dass die Ausbildung eines Langzeitgedächtnisses bei klassischer und operanter Konditionierung Proteinsynthese und die Ausbildung von 5-HT-1A- und 5-HT-7-Rezeptoren erfordert (Luna-Munguia et al., 2005).

Die Konditionierung von Angstreaktionen wurde in anderen Untersuchungen in Bezug auf den 5-HT-7-Rezeptor getestet. Dies wurde an 5-HT-R-7-*knockout*-Mäusen mit vollständig deaktiviertem 5-HT-R-7-Gen und Mäusen mit 5-HT-R-7-Gen untersucht. Die Tiere wurden mit einem aversiven Stimulus, z.B. einem leichten Elektroschock bei einem Hinweisreiz (z.B. bestimmter Ton) oder im Rahmen eines bestimmten Kontexts (z.B. andauernde Hintergrundgeräusche) konditioniert. Es zeigte sich, dass beide Gruppen von Mäusen auf einen einzelnen Hinweisreiz konditionierbar waren. In Bezug auf einen bestimmten Kontext waren jedoch nur die Mäuse mit den 5-HT-R-7-Allelen konditionierbar. Diese Testung unterstreicht die Annahme, dass 5-HT-7-Rezeptoren eine eminente Rolle beim Lernen im Kontext und

1 Einleitung

komplexen integrativen Lernaufgaben spielen (Kim et al., 1992, Phillips und LeDoux, 1992, Anagnostaras et al., 2001).

Mittels eines sogenannten „*radial arm maze*“-Tests mit Ratten wurden ebenfalls Untersuchungen bezüglich 5-HT-7-Rezeptoren durchgeführt. In dieser Versuchsanordnung wurden Ratten in einem Modell mit 8 radial angeordneten Armen darauf trainiert, 7 der 8 Schenkel jeweils einmal zu betreten. In der Trainingsphase, welche die Tiere zuvor durchliefen, waren auf jeweils 7 von 8 Armen Köder ausgelegt. In der Phase des Tests hatten die Ratten die Aufgabe, ihr eigenes Verhalten genau zu observieren. Dementsprechend wurde das Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis der Tiere beansprucht.

In einer weiteren Phase lernten die Ratten, dass sich das Futter zur Belohnung immer auf dem initial geblockten Schenkel der Versuchsanordnung befand. In dieser Phase wurde das Langzeitgedächtnis bezüglich räumlicher Strukturen, also das Referenzgedächtnis, in Anspruch genommen. Es stellte sich heraus, dass der 5-HT-7-Rezeptorantagonist SB-269970 das Referenzgedächtnis, jedoch nicht das Arbeits- oder Kurzzeitgedächtnis der Tiere positiv beeinflussen konnte. Diese Beobachtung korreliert auch mit der Feststellung, dass 5-HT-7-Rezeptoren vor allem im für das Referenz- und Langzeitgedächtnis wichtigen Hippocampusgebiet und weniger im Frontalkortex anzutreffen sind. Der Frontalkortex wird in neuropsychiatrischen Studien mit dem Arbeitsgedächtnis in Verbindung gebracht (Bard et al., 1993, Shen et al., 1993, Gasbarri et al., 2008).

Im Rahmen weiterer wissenschaftlicher Veröffentlichungen wird auf das besondere Zusammenspiel der 5-HT-7-Rezeptoren mit 5-HT-1A-Rezeptoren bei der Gedächtnisbildung hingewiesen. In einem weiteren Test wurde versucht, die Rolle der beiden Neurotransmitterrezeptoren besser zu differenzieren und die spezifische Funktion des 5-HT-7-Rezeptors hervorzuheben. Mittels der operanten Konditionierung eines passiven Vermeidungsverhaltens wurden 5-HT-7-Rezeptoren in Mäusen untersucht. Mäuse wurden für 120 Sekunden gezwungen, sich in einer sehr hellen Räumlichkeit aufzuhalten. Anschließend wurde ihnen ermöglicht, sich durch eine eher abgedunkelte Räumlichkeit zu bewegen. In dieser dunkleren Räumlichkeit erhielten die Tiere jedoch einen leichten Elektroschock. Innerhalb eines einzigen Durchgangs lernten die Mäuse die dunklere Räumlichkeit mit dem aversiven Reiz zu meiden. In einer Abwandlung des Tests erhielten die Mäuse im 1. Testdurchgang keinen Elektroschock in der dunklen Räumlichkeit, im 2. Durchgang jedoch schon. In dieser Abwandlung des Tests suchten die Tiere anschließend eher verzögert die dunklere Räumlichkeit auf.

1 Einleitung

Eine alleinige Applikation des 5-HT-7-Rezeptorantagonisten SB-269970 vor dem Training hatte keinerlei Auswirkung auf den Lernvorgang. Wurde jedoch im Vorfeld der Untersuchung eine moderate Dosis des 5-HT-7- und 5-HT-1A-Rezeptoragonisten 8-OH-DPAT den Tieren gespritzt und anschließend SB-269970 verabreicht, wurde die Gedächtnisbildung der Tiere zusätzlich behindert. Dies legt nahe, dass im Falle von kontextbezogenen Lernvorgängen im Rahmen klassischer Konditionierung eine herabgesetzte Aktivität von 5-HT-7-Rezeptoren die Gedächtnisbildung behindern kann (Eriksson et al., 2008, Baarendse et al., 2008).

Im Rahmen eines zusammenfassenden Artikels von Roberts wird neben den u.a. oben beschriebenen Tests wiederholt darauf verwiesen, dass eine Beeinflussung von 5-HT-7-Rezeptoren in den bis dato vorliegenden Untersuchungen generell kaum Auswirkungen auf das Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis hatte (Roberts und Hedlund, 2011).

Die Aussagen in wissenschaftlichen Studien zeigen sich uneinheitlich. So weist Meneses in einem Überblicksartikel zu neueren Untersuchungen von 2015 auf die scheinbar paradoxen Wirkungen von 5-HT-7-Rezeptoragonisten und –antagonisten hin. Einerseits wurden bei Antagonisten anti-amnestische Effekte, andererseits aber auch prokognitive Auswirkungen festgestellt. Der prokognitive Effekt trat vor allem bei sehr anspruchsvollen Lernvorgängen ein. Von Agonisten werde ebenfalls von Auswirkungen für eine verbesserte Gedächtnisbildung berichtet (Meneses, 2015).

1.5.6.3 Einflüsse des 5-HT-7-Rezeptors auf die Kognition und Gedächtnisbildung in Tiermodellen

Zur Untersuchung des Einflusses des 5-HT-7-Rezeptors auf die Gedächtnisbildung bei räumlichen Zusammenhängen existieren ebenfalls mehrere Studien an Tieren.

In einer Untersuchung wurde es beispielsweise sowohl 5-HT-7-Rezeptor-*knockout*-Mäusen als auch Tieren mit Allelen des 5-HT-7-Rezeptor-Gens ermöglicht, eine fremde Umgebung mit mehreren Objekten zu erkunden. Nachdem durch eine deutliche Abnahme des Explorationsverhaltens der Tiere davon ausgegangen werden konnte, dass sich die Tiere mit der Umgebung vertraut gemacht hatten, wurden zwei unterschiedliche Tests, ein „*novel location test*“ und ein „*novel object test*“ durchgeführt. In der initialen Phase zeigten beide Gruppen von Mäusen identisches Verhalten (Sarkisyan und Hedlund, 2009).

Im „*novel location test*“ wurde die Position eines oder mehrerer Objekte in der nun bekannten Umgebung der Versuchsanrichtung verändert und die Reaktion der Tiere analysiert. 5-HT-7-Rezeptor-*knockout*-Mäuse zeigten sich im Gegensatz zu Tieren mit Allelen des 5-HT-7-Rezeptors in dieser Testung gleichgültig gegenüber räumlicher Veränderung der Objekte. Ein

1 Einleitung

ähnlicher Effekt zeigte sich beim Einsatz des selektiven 5-HT-7-Rezeptor-Antagonisten SB-269970 bei C57BL/6J-Mäusen. Der „*novel object test*“, ein Test in welchem ein ganzes Objekt in der bekannten Umgebung der Tiere ausgetauscht wurde, zeigte in beiden Mäusegruppen und in den mit SB-269970 behandelten Tieren gleiche Resultate. Somit ergaben sich wichtige Hinweise auf eine Beteiligung des 5-HT-7-Rezeptors bei der Fähigkeit, die Position von Objekten im Raum korrekt wahrzunehmen und kognitiv zu speichern. Darüber hinaus ist bekannt, dass bei Hippocampusläsionen neue Objekte im Raum weiterhin richtig erkannt werden können, während deutliche Einschränkungen beim Erkennen von Positionsveränderungen der Objekte auftreten (Benice und Raber, 2008).

In weiteren Untersuchungen mittels „*novel location test*“ und „*novel object test*“ sowie der Trennung von Mäusen in 2 Gruppen entsprechend einer hoch oder niedrig ausgeprägten Grundbewegungsaktivität nach Ballaz wurde ebenfalls herausgefunden, dass bei Mäusen mit generell niedrigerer 5-HT-7-Rezeptoraktivität eine eingeschränkte Fähigkeit zur Wahrnehmung der Position von Objekten im Raum gegeben war. Andererseits ging eine hohe 5-HT-7-Rezeptoraktivität mit einem eingeschränkten Erkennen von neuen Umweltobjekten und einem erhöhten „*novelty seeking behaviour*“ (vermehrtes neugieriges Suchverhalten und mehr Bewegungsaktivität) in einer neuen Umgebung einher (Ballaz et al., 2007a/b).

Mittels einer sog. „*Barnes maze*“-Versuchsanordnung nach Barnes (1979) wurden weitere Tests zur Rolle des 5-HT-7-Rezeptors in Bezug auf die räumliche Wahrnehmung von Mäusen gemacht. Diese *maze* ist im Wesentlichen eine runde Platte mit insgesamt 20 gleichmäßig verteilten Löchern im Randbereich.

Ein Loch der Platte führt in eine Art „Rettungskammer“, die von der Maus bei aversiven Reizen wie sehr grellem Licht oder Lärm aufgesucht werden kann.

Beide Tests verglichen wieder 5-HT-7-Rezeptor-*knockout*-Mäuse und Mäuse mit Allelen des 5-HT-7-Rezeptor-Gens. In den ersten 12 Durchläufen des Tests verhielten sich beide Mäusegruppen in Bezug auf ihr Lernverhalten bei gleichbleibenden Umgebungsbedingungen ähnlich, was ein Hinweis darauf war, dass das Kurzzeitgedächtnis der *knockout*-Mäuse nicht beeinträchtigt war.

Auch bei der Wiederholung eines Testdurchlaufs einen Monat später unter denselben räumlichen Bedingungen zeigten sich keine Unterschiede im Verhalten der einzelnen Mäusegruppen. Das Langzeitgedächtnis der *knockout*-Mäuse schien dementsprechend ebenfalls nicht beeinträchtigt zu sein, falls der Versuchsablauf beibehalten wurde und sich die Rettungskammer weiterhin an derselben Stelle befand (Roberts et al., 2004, Sarkisyan und Hedlund, 2009).

1 Einleitung

In einer weiteren Studie von Sarkisyan und Hedlund 2009 wurde im Anschluss an den Lernprozess in einer Session die Rettungsbox entfernt. In einem weiteren Durchgang wurde die Box darauf um 180 Grad versetzt angebracht. Hierbei zeigten sich schließlich Unterschiede zwischen den beiden Versuchstiergruppen.

Beide Gruppen machten sich im Falle eines aversiven Reizes zunächst direkt in die Richtung der ursprünglichen Lage der Box auf. Die *knockout*-Mäuse verbrachten jedoch deutlich mehr Zeit im Quadranten mit der ursprünglichen Lage der Rettungskammer. Außerdem wurde beobachtet, dass diese Mäuse, nachdem sie herausgefunden hatten, dass die Kammer sich nicht mehr in der ursprünglichen Position befand, zunächst weitersuchten. Falls sie jedoch im Rahmen ihrer Exploration wieder in die Nähe der Startposition gelangten, schlugen sie erneut den (falschen) Weg in Richtung der ursprünglichen Lage der Box ein. Die Wildtypmäuse legten dagegen ein eher kontinuierliches und dynamischeres Suchverhalten an den Tag und setzten die neu registrierten raumbezogenen Informationen konstruktiver um (Sarkisyan und Hedlund, 2009).

Eine mögliche Erklärung war, dass die *knockout*-Mäuse, auf Grund der nicht vorhandenen 5-HT-7-Rezeptoren, mehr auf ein egozentrisches (Bezug von Räumlichkeit zu dem Versuchstier selbst) Gedächtnis zurückgreifen mussten (Beaudet et al., 2015). Dieses ist laut Vorbefunden v.a. in der Gehirnregion Striatum, bestehend aus dem sog. Nucleus caudatus und dem Putamen, neurologisch angesiedelt. Im Striatum befinden sich auch bei gesunden Individuen kaum 5-HT-7-Rezeptoren, wie sie im Hippocampus und dort v.a. in der CA3-Region und im Gyrus dentatus anzutreffen sind (Bonaventure et al., 2004).

Die gesunden Mäuse hingegen konnten auf das im Hippocampus lokalisierte und mutmaßlich von u.a. 5-HT-7-Rezeptoren abhängige allozentrische (Bezug von Objekten im Raum untereinander, nicht primär zum Versuchstier selbst) Gedächtnis zurückgreifen und so die Testaufgabe in diesem Durchlauf zielführender lösen (Berke et al., 2009; Sanders et al., 2008; Goodrich-Hunsaker et al., 2008, Hunsaker, 2008).

Ergänzend soll die unten eingefügte Tabelle einen Überblick über die bereits oben beschriebenen und weiteren bereits vorliegenden Studien zum Thema 5-HT-7-Rezeptor und Kognition geben (Tabelle 12).

1 Einleitung

Tabelle 12: Überblick über Untersuchungen zum 5-HT-7-Rezeptor und kognitiver Performanz, Übersetzung aus dem Englischen ins Deutsche (Roberts, 2011)

| Auswirkungen der Inaktivierung oder Blockade des 5-HT-7-Rezeptors im Rahmen von modellhaften Tierversuchen im Bereich Lernen und Gedächtnis | | | |
|--|---|---|---|
| Versuchsmodell | Methode | Ergebnis | Quelle |
| Erkennen einer neuen Anordnung von Objekten | - <i>Knockout</i> -Mäuse - SB-269970 (hochselektiver 5-HT-R-7-Antagonist) | Herabgesetztes Explorationsverhalten | Sarkisyan und Hedlund, 2009 |
| Erkennen eines neuen Objekts in der Anordnung | - <i>Knockout</i> -Mäuse - SB-269970 (hochselektiver 5-HT-R-7-Antagonist) - Sprague-Dawley-Ratten mit herabgesetzter spontaner Lokomotion ¹ - Sprague-Dawley-Ratten unter dem Einfluss von SB-269970 ¹ | - Keine Verhaltensänderungen beobachtbar - Keine Verhaltensänderungen beobachtbar - Vermehrtes Explorationsverhalten - Weniger Veränderung im Explorationsverhalten | - Sarkisyan und Hedlund, 2009 - Sarkisyan und Hedlund, 2009 - - Ballaz et al., 2007b - Ballaz et al., 2007b |
| <i>Barnes maze</i> | - <i>Knockout</i> -Mäuse, nach 12 initialen Testdurchgängen - <i>Knockout</i> -Mäuse, Durchführung 1 Monat später - <i>Knockout</i> -Mäuse bei veränderter Position oder Entfernung der „ <i>escape box</i> “ | - Keine Veränderung - Keine Veränderung - Erhöhte Aufenthaltsdauer an der ursprünglichen Lokalisation der „ <i>escape box</i> “ | - Roberts et al., 2004 - Roberts et al., 2004, Sarkisyan u. Hedlund, 2009 - Sarkisyan und Hedlund, 2009 |
| Konditionierung von Angst: Hinweisreiz | <i>Knockout</i> -Mäuse | Keine Veränderung | Roberts et al., 2004 |
| Konditionierung von Angst: Kontext | <i>Knockout</i> -Mäuse | Beeinträchtigte Konditionierung | Roberts et al., 2004 |
| <i>Radial arm maze</i> | - Einsatz von SB-269970 - Einsatz von SB-269970 | - Keine Veränderung im Arbeitsgedächtnis - Verbessertes Referenzgedächtnis | - Gasbarri et al., 2008 - Gasbarri et al., 2008 |
| Operantes Konditionieren mit Nahrung | <i>Knockout</i> -Mäuse | Keine Veränderung | Roberts et al., 2004 |
| Klassische Konditionierung | - SB-269970, DR 4004 - SB-269970 - SB-269970, DR 4004 | - Umkehr der 8-OH-DPAT-induzierten verbesserten Konditionierung - Umkehr der AS19-induzierten verbesserten Konditionierung - Umkehr der Scopolamin-oder Dizoclipine-induzierten Amnesie | - Meneses, 2004 - Perez-Garcia und Meneses, 2005 - Meneses, 2004 |
| Passives Vermeidungsverhalten | - SB-269970 - SB-269970 - SB-269970 | - Keine Veränderung bei Standardprotokoll - Beeinträchtigte Gedächtnisleistung bei modifiziertem Protokoll - Verstärkte 8-OH-DPAT-induzierte Amnesie | - Eriksson et al., 2008 - Eriksson et al., 2008 - Eriksson et al., 2008 |
| ¹ Diese Ratten verfügten über eine höhere Expression von 5-HT-7-Rezeptoren mRNA im Hippocampus als Ratten mit einer höheren spontanen Lokomotion. | | | |

1 Einleitung

1.5.6.4 Einflüsse des 5-HT-7-Rezeptors auf Wahrnehmung im Raum und Gedächtnisbildung

Bislang konnten im Rahmen von GWAS wie zum Beispiel von Davies et al., Trampush et al., Savage et al. keine direkten Assoziationen zwischen dem 5-HT-R-7-Gen und Intelligenzleistung aufgezeigt werden. Lediglich in einer Studie von Davies et al. konnte sich ein Einfluss des Cytochrom-P450-Gens (CYP2D6) nachweisen lassen. Dieses Cytochrom nutzt unter anderem Serotonin als endogenes Substrat, so dass ein indirekter Einfluss des Gens auf Serotonin möglich wäre (Davies et al., 2016, Trampush et al., 2017, Savage et al., 2018). Es liegen jedoch einige Studien vor, die sich mit kognitiven Leistungen in Zusammenhang mit dem HTR-7-Gen beschäftigen.

Eine Studie aus dem Jahr 2015 von Beaudet et al. setzte sich mit der Rolle der 5-HT-7-Rezeptoren bei der Funktion des räumlichen Gedächtnisses im Rahmen des Alterungsprozesses bei Menschen und Tieren auseinander. In dieser Untersuchung wird darauf hingewiesen, dass die Kapazitäten zur allozentrischen räumlichen Orientierung im Laufe des menschlichen Lebens mehr und mehr abnehmen. Die egozentrische räumliche Orientierung bleibt dagegen weitestgehend konstant (Beaudet et al., 2015). In einer Studie von Moffat et al. zeigten ältere Versuchsteilnehmer im Vergleich zu jüngeren während des Navigierens in einer virtuellen Umgebung eine reduzierte Aktivität im Hippocampus und parahippocampalen Gyrus, also in Gehirnregionen, die mit dem 5-HT-7-Rezeptor assoziiert sind (Moffat et al., 2006). Eine weitere Versuchsreihe in einer stadtähnlichen virtuellen Umgebung konnte zeigen, dass ältere Probanden im Gegensatz zu jüngeren nicht in der Lage waren allozentrische Suchstrategien für eine Abkürzung in der virtuellen Umgebung anzuwenden (Harris und Wolbers, 2014).

5-HT-7-Rezeptoren sind v.a. in den Gehirnarealen angesiedelt, die mit allozentrischer räumlicher Navigation und Orientierung in Verbindung gebracht werden. Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse legen einen altersbezogenen Rückgang von 5-HT-7-Rezeptoren in den entscheidenden Hirnregionen für allozentrische Orientierung nahe. Hier wird ebenfalls die oben beschriebene CA3-Region im Hippocampus in Zusammenhang mit 5-HT-7-Rezeptoren benannt. Es wird auf die Möglichkeit aufmerksam gemacht, dass 5-HT-7-Rezeptoren als Angriffspunkt für Psychopharmaka fungieren könnten, um der altersbedingten Abnahme bestimmter geistiger Fähigkeiten entgegenzuwirken (Beaudet et al., 2015).

1.6 Fragestellung

Unter Verweis auf genetischen Studien ist mit heutigem Kenntnisstand von einer erblichen Komponente kognitiver Leistungsperformanz auszugehen. In zahlreichen Studien ergaben sich eindeutige Hinweise auf den Einfluss des 5-HT-R-7-Gens auf affektive psychische und neuropsychiatrische Pathologien sowie auch Intelligenzleistungen. Einige Studien untersuchten bereits den Zusammenhang von Variationen im 5-HT-R-7-Gen und kognitiver Performanz sowie Gedächtnisleistungen. Im Rahmen von GWAS konnten bislang keine Assoziationen dieser SNPs mit kognitiver Performanz detektiert werden, was jedoch eine unterschwellige Assoziation allgemeiner kognitiver Fähigkeiten aber nicht ausschließt.

In dieser Dissertation sollte daher mittels einer Assoziationsstudie der Einfluss von 4 Varianten im 5-HT-R-7-Gen auf kognitive Phänotypen untersucht werden. Hierzu wurden kognitive Leistungen 607 gesunder Probanden aus der Umgebung von München mittels des HAWIE-R erfasst. Von diesen Personen wurde DNA aus Blut gewonnen und zur Genotypisierung der Einzelnukleotidpolymorphismen rs7916403, rs7093602, rs10785973 und rs2226116 verwendet.

Die Genotypisierung wurde mittels iPLEX durchgeführt und anschließend die allelspezifischen Massenunterschiede mittels MALDI-TOF bestimmt. Potentiell mit den Genotypen in Zusammenhang stehende Leistungen in den Summenskalen und Untertests des HAWIE-R wurden mit MANOVA und ANOVA berechnet.

2 Material und Methoden

2.1 Bedingungen der Studiendurchführung

Grundsätzlich wurden alle Probanden zu Beginn über Ziel und Zweck der Studie informiert sowie über eine anonymisierte Verwendung der akquirierten Daten und erhaltenen Blutproben aufgeklärt. Das Mitmachen bei der Studie war freiwillig. Erst nach dem Unterschreiben der Einverständniserklärung durch die Probanden wurde mit der Durchführung der Studie begonnen.

2.2 Studienteilnehmer

Als Probanden wurden, mit Hilfe des Münchner Einwohnermeldeamtes, nach dem Zufallsprinzip Personen aus der Bevölkerung der Landeshauptstadt ausgewählt, die deutscher Herkunft waren. Das bedeutete in diesem Fall, dass sowohl beide Eltern als auch alle 4 Großeltern deutschstämmig sein mussten. Untereinander waren die rekrutierten Personen nicht miteinander verwandt.

Nach dem Eingehen einer Zustimmung auf ein Einladungsschreiben mit Informationen zur Zielsetzung der Studie folgte ein standardisiertes Telefoninterview. In diesem wurden aktuelle Medikation, Alkohol- und eventueller Drogenkonsum, aber vor allem mögliche psychische, psychiatrische und neurologische Erkrankungen sowohl des potentiellen Probanden als auch seiner Familie erhoben. So wurde zum Beispiel dezidiert nach Depressionen, Manien, Angststörungen, Essproblemen und Suizidversuchen gefragt. Darüber hinaus wurden die Probanden gebeten, anzugeben, ob sie sich jemals in psychiatrischer oder neurologischer Behandlung befanden und ob es bereits einen Aufenthalt in einer psychiatrischen Klinik gab. Falls sich keine Ausschlusskriterien daraus ergaben, wurde den Probanden ein Anamnesebogen mit genaueren Fragen zu somatischen und psychischen Erkrankungen per Post zugesendet.

In diesem Bogen sollte der Proband schriftlich Fragen zu psychischen und somatischen Erkrankungen, Medikation, Suizidalität, Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum über sich selbst und seine nächsten Angehörigen beantworten. Darüber hinaus sollte der Proband eine mögliche Adoption, Geburtsort, Alter, Größe, Gewicht, Nationalität, ethnische Zugehörigkeit, Händigkeit und Schulabschluss angeben.

2.3 Klinisches Interview

Wurden keine psychologischen, psychiatrischen oder somatischen Ausschlusskriterien festgestellt, so wurden die Probanden zu einem umfangreichen klinischen Interview eingeladen. Alle folgenden Tests und Untersuchungen fanden in der psychiatrischen Universitätsklinik München statt. Dieses klinische Interview bestand im Wesentlichen aus einer körperlichen Untersuchung, dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) für Probanden ab 60 Jahren, dem strukturierten klinischen Interview 1 und 2 (SKID), dem Family History Assessment Module (FHAM) und dem Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI).

Anfangs wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt, in welcher der Schwerpunkt auf neurologische Erkrankungen gelegt wurde. Es wurden mit Tests das Hören, die Manumotorik, die Gehirnnerven, die Reflexe und die Koordination orientierend überprüft. Ebenfalls wurde nochmals nach für die Studie relevanten Vorerkrankungen und Hinweisen für neuropsychiatrische Erkrankungen gefragt. Waren bis zu diesem Zeitpunkt keine Ausschlusskriterien bekannt, so wurde mit dem klinischen Interview fortgefahren.

Bei Probanden ab 60 Jahren kam der Mini-Mental-Status-Test (MMST) nach Folstein zur Anwendung (Folstein et al., 1975). Dieser diente zur Erfassung von kognitiven Störungen infolge von Demenz-Erkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen oder der Auswirkungen von Medikamenten. Der Test enthält 30 Aufgaben, die maximal mit einer Punktzahl von 30 bewertet werden können. Die einzelnen Aufgaben stammen aus den Bereichen Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache. Zudem werden auch Fertigkeiten wie Lesen, Schreiben und das Nachzeichnen einer Figur erfasst.

Das Strukturierte Klinische Interview (SKID) in seiner deutschen Version diente der psychologischen und psychiatrischen Untersuchung nach der Klassifikation der *Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders* (DSM – IV; 4. Revision) der *American Psychiatric Association* (Wittchen et al., 1997). Dieses klinische Interview besteht aus 2 Teilen, aus SKID I und SKID II. Das SKID I hat zum Ziel, potentielle Achse I Störungen im psychopathologischen Sinn zu diagnostizieren. In halbstrukturierter Form geht diese Befragung auf affektive Syndrome, psychotische Syndrome, Differentialdiagnosen psychotischer Störungen, Differentialdiagnosen affektiver Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen und Essstörungen ein.

Das SKID II hat den Zweck, die wichtigsten möglichen Persönlichkeitsstörungen aufzudecken. Unter diesen befinden sich die selbstunsichere, die dependente, die zwanghafte, die

2 Material und Methoden

negativistische, die depressive, die paranoide, die schizotypische, die schizoide, die histrionische, die narzisstische, die antisoziale und die Borderline-Persönlichkeitsstörung. Auch dieses Interview besitzt eine halbstrukturierte Form.

Zusätzlich wurde die psychosoziale Beeinträchtigung (DSM-IV Achse IV) exploriert und eine globale Beurteilung der Leistungsfähigkeit (DSM-IV Achse V) erhoben. Dabei wurden diese beiden Untersuchungen einmal in Bezug auf den aktuellen und einmal in Bezug auf einen vergangenen Zeitraum erhoben, der vom Probanden als „schlimmste Zeit“ erlebt wurde (Wittchen et al., 1997).

Darauf schloss sich das Family History Assessment Module (Rice et al. 1995), abgekürzt FHAM, an. Dabei wurde die Familiengeschichte von Blutsverwandten 1., 2. und 3. Grades erhoben. In dieser Erhebung der Familiengeschichte wurde auf das mögliche Vorliegen von Alkoholkonsum, Drogen- und Medikamentenabusus, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische Störungen, das Aufsuchen eines Arztes wegen psychischer Probleme, stationäre Aufenthalte in einer psychiatrischen Einrichtung, Suizide und Suizidversuche innerhalb der Familie des Probanden eingegangen. Bei relevanten Auffälligkeiten in der Familienanamnese kam es zum Ausschluss von der Studie.

Um belastende Lebensereignisse des Probanden zu erfassen, wurde ein strukturiertes Interview, das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI; Richter und Guthke, 1996), durchgeführt. Eine Grundlage war dabei die Annahme, dass derartige Erlebnisse die Gesundheit und die Persönlichkeitsentwicklung beeinflussen konnten. In Teil I des LEBI konnten 50 eingetretene Ereignisse und Belastungen sowie Wünsche und Erwartungen von Probanden zwischen 18 und 60 Jahren abgefragt werden. Außerdem enthielt der Abschnitt I des LEBI auch eine Liste mit 10 Ereignissen und Belastungen, die bei Studierenden abgefragt werden konnte. Stets hatte der Untersucher die Möglichkeit, bei Unklarheiten nachzufragen.

In seiner Thematik konnte das LEBI-Interview I in verschiedene Bereiche untergliedert werden. Es wurde auf belastende Ereignisse aus den Bereichen Familie, Soziales, Partnerschaft, Beruf, Gesundheit sowie Traumata und nicht erfüllte Lebensziele eingegangen.

Darauf schloss sich Teil II des LEBI an, in welchem die Wichtigkeit von bestimmten Lebenszielen, wie zum Beispiel Leistung oder Gesundheit, vom Probanden bewertet werden sollte. Das Ziel hierbei war, einen Zusammenhang zwischen den belastenden Lebensereignissen und den für den Probanden wichtigen Lebenszielen herzustellen. Nach einem standardisierten Verfahren wurden durch Addition und Multiplikation von zuvor verteilten Punktwerten individuelle Belastungswerte bestimmt. In seiner Gesamtheit ermöglichte es das LEBI-Interview dem Untersucher, einen groben Überblick über

2 Material und Methoden

Persönlichkeitsmerkmale und Umfeld des Probanden zu gewinnen. Besondere Auffälligkeiten konnten in der Zusammenschau mit vorausgegangen Interviews besser eingeordnet werden.

Weitere Informationen über das Umfeld des Probanden wurden durch eine erneute Anamnese gewonnen. In dieser wurde auf die familiäre Situation, den schulischen und beruflichen Werdegang, wie zum Beispiel auch die Schulleistungen in bestimmten Fächern, die Lebensgeschichte in Kindheit, Jugend und Erwachsenenalter, die Erfahrungen in Partnerschaften und auch auf die soziale Lebenssituation eingegangen.

Eingeschlossen in die Studie wurden nur Kontrollprobanden ohne psychiatrische Pathologien in der Familienanamnese und ohne Achse I und II Störungen bzw. relevante neurologische Erkrankungen. Beim MMST lag der Cut-off-Wert bei 26 Punkten sowie bei einem IQ-Gesamtwert von 80 Punkten im HAWIE-R.

2.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991

2.4.1 Allgemeines zum HAWIE-R

An das klinische Interview schloss sich, falls der Proband die Einschlusskriterien erfüllte, ein Intelligenztest an.

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) ist ein Intelligenztest, der durch Wechsler entwickelt wurde und auf folgender Definition von Intelligenz beruht: „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. Sie ist zusammengesetzt oder global, weil sie aus Elementen oder Fähigkeiten besteht, die, obwohl nicht völlig unabhängig, qualitativ unterscheidbar sind.“ (Matarazzo, 1982).

Der HAWIE-R orientiert sich überwiegend an der Revision des durch Wechsler entwickelten WAIS (Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-R, 1981). Dieser Intelligenztest verzichtet auf das Multiple-Choice-Prinzip und bietet daher den Vorteil, das Lösungsverhalten des Probanden zu beobachten. Daher wird der HAWIE-R auch häufig im klinischen Bereich angewandt (Tewes, 1991).

Der Intelligenztest an sich gliedert sich in einem Verbal- und einen Handlungsteil, in denen jeweils unterschiedliche Fähigkeiten geprüft werden. Die Aufgabenstellungen im Verbalteil testen eher die Bildung und Erfahrung des Probanden, während die Aufgaben im Handlungsteil sich eher auf die spontane und praktische Problemlösefähigkeit konzentrieren. Daher ist auch

das Abschneiden im Verbalteil unabhängiger vom Alter des Probanden als das Abschneiden im Handlungsteil. Beide Teile gliedern sich in mehrere Aufgabenstellungen. Der Verbalteil besteht aus 6, der Handlungsteil aus 5 Einzeltests. Pro Subtest werden dem Probanden mehrere Aufgaben mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad gestellt. Die einzelnen Fragestellungen sind durch freie Antworten oder praktisches Handeln (wie zum Beispiel durch Ordnen von Bildern) zu lösen. Es wird dabei oft nicht nur bewertet, ob die Antwort richtig oder falsch war, sondern auch in welcher Zeit diese gegeben wurde oder ob gegebenenfalls die Zeitgrenze überschritten wurde. Bei manchen Aufgaben existieren auch mehrere Lösungswege nebeneinander, die - je nach Qualität - mit unterschiedlicher Punktzahl bewertet werden. Innerhalb der Tests existieren Abbruchkriterien, falls mehrere aufeinander folgende Einzelaufgaben nicht gelöst werden konnten. Im Verlauf der Testung wechseln sich die Untertests aus Verbal- und Handlungsteil ab. Die einzelnen Untersuchungen des HAWIE-R werden in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Die Einzeltests des HAWIE-R

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

2.4.2 Der Verbalteil

2.4.2.1 Allgemeines Wissen

Dieser Test prüft „das Wissen, das sich ein Durchschnittsmensch mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten selbst aneignen kann“ (Matarazzo, 1982), die Allgemeinbildung, die kulturelle Erfahrung des Probanden sowie die Aufgeschlossenheit der Person gegenüber der Umwelt (Zimmermann und Woo-Sam, 1973, Tewes, 1994). Er besteht aus 24 Fragen aus verschiedenen Wissensbereichen mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad. Es wurde darauf Wert gelegt, „keine schwierigen Wörter bei der Aufgabenkonstruktion zu verwenden“, um den Wissensaspekt hervorzuheben (Tewes, 1994). Pro richtige Antwort erhält der Proband einen Punkt.

2.4.2.2 Zahlennachsprechen

In diesem Untertest wird das Zahlengedächtnis durch das Rückwärts- und Vorwärtsnachsprechen von Zahlenreihenfolgen überprüft. Zwar ist das Zahlengedächtnis von geringer Bedeutung für das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau, Leistungsausfälle sind jedoch hier klinisch bedeutsam, da z.B. „Probanden mit hirnorganischen Erkrankungen selten gute Leistungen erbringen“ (Matarazzo, 1982). Der Erfolg in diesem Test kann allerdings auch durch Aufmerksamkeitsstörungen oder Testangst beeinträchtigt sein (Tewes, 1994).

Insgesamt soll der Proband jeweils 14 Zahlenreihenfolgen vor- und rückwärts nachsprechen. Bei jeder Aufgabe sind es zwei Durchgänge mit zwei gleich langen Zahlenreihen. Der Proband kann also maximal 28 Punkte erreichen. Begonnen wird mit einer Reihe aus 3 Zahlen, die vorwärts nachgesprochen werden sollen. Die folgenden Zahlenfolgen sind stets um 1 Zahl länger und werden so immer schwieriger.

2.4.2.3 Wortschatztest

In diesem Subtest soll die Kenntnis von Wörtern einer Person getestet werden. Er gibt daher gut Aufschluss über die allgemeine Intelligenz, die Lernfähigkeit und die allgemeine Informationsbreite einer Person (Tewes, 1994).

Bei diesem Test wird dem Probanden ein Begriff genannt, den er dann erklären soll. Für jede richtige Umschreibung des Begriffs erhält er einen Punkt. Maximal sind bei diesem Test 32 Punkte zu erreichen.

2.4.2.4 Rechnerisches Denken

Dieser Test ist nach Wechsler eine gute Methode, die geistige Beweglichkeit zu prüfen. Allerdings sind die Ergebnisse hier auch abhängig von schulischer und beruflicher Erfahrung. Zudem wird in dieser Prüfung im Besonderen das Konzentrationsvermögen erfasst, so dass er für diagnostische Zwecke nicht immer geeignet ist. Mangelndes Sprachverständnis und geringe Belastbarkeit können den Test zudem negativ verfälschen (Tewes, 1994).

Der Test setzt sich aus 14 leichten Kopfrechenaufgaben mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad zusammen. Von Aufgabe 1 bis Aufgabe 9 bekommt der Proband für jede innerhalb der Zeitgrenzen richtig gelöste Aufgabe einen Punkt. Von Aufgabe 10 bis Aufgabe 14 wird zusätzlich die Zeit, die der Proband zur Lösung benötigt, bewertet. Für eine richtige Lösung

2 Material und Methoden

innerhalb der Zeitgrenzen können entweder ein Punkt oder zwei Punkte vergeben werden. Es können also insgesamt maximal 19 Rohpunkte erreicht werden.

2.4.2.5 Allgemeines Verständnis

In dieser Testung können das praktische Urteilsvermögen und die Fähigkeit, Erfahrungen zu verwerten, geprüft werden. Hier spielt nicht nur das Sprachverständnis, sondern auch das sprachliche Ausdrucksvermögen eine große Rolle, da je nach Qualität einer richtigen Antwort entweder ein oder zwei Punkte vergeben werden können. Die Qualität einer Antwort wird auch besser bewertet, je differenzierter sie ist. Zudem erfordert dieser Test beim Geben von Erklärungen auch das Erkennen von Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen (Matarazzo, 1982, Tewes, 1994).

Dieser Test besteht aus 13 Fragen zu allgemeinen Gewohnheiten, bei denen insgesamt maximal 2 Rohpunkte erreichbar sind. Eine „2-Punkt-Antwort“ erfordert die sinnvolle Erfassung der Fragestellung und deren exakte Beantwortung, eine „1-Punkt-Antwort“ enthält ungenauere aber prinzipiell mögliche Lösungen und eine „0-Punkt-Antwort“ wird bei falschen oder irrelevanten Lösungen gegeben.

2.4.2.6 Gemeinsamkeiten finden

Diese Testeinheit gibt „Auskunft über die logische Struktur der Denkprozesse“ (Matarazzo, 1982) und das allgemeine, aber auch vor allem das sprachliche Abstraktionsvermögen. Zudem sind bei diesem Test auch der Wortschatz und die sprachlichen Fähigkeiten von Bedeutung. Klinisch sind z.B. bei schizophrenen Patienten bei diesem Test häufig übergeneralisierende Antworten zu beobachten (Tewes, 1994).

Beim „Gemeinsamkeiten finden werden dem Probanden zwei Begriffe genannt“, für die er einen gemeinsamen Überbegriff finden soll. Insgesamt werden ihm im Laufe des Tests insgesamt 16 Begriffspaare akustisch präsentiert. Es können pro Begriffspaar maximal 2 Punkte vergeben werden, wobei auch die Qualität der Antwort bewertet wird. Demnach kann der Proband in diesem Test maximal 32 Rohpunkte erreichen.

2 Material und Methoden

2.4.3 Der Handlungsteil

2.4.3.1 Bilderergänzen

Dieser Subtest erfasst nach Wechsler die „Fähigkeit, zwischen wichtigen und unwichtigen Details bei visuellen Vorlagen zu unterscheiden“. Dabei spielt auch die Vertrautheit mit den auf den Bildern abgebildeten Gegenständen eine Rolle. Das „Bilderergänzen“ differenziert vor allem im niedrigen Intelligenzbereich (Matarazzo, 1982, Tewes, 1994). Es werden ausschließlich bekannte Gegenstände präsentiert. Die Aufgabe des Probanden ist es, bei solchen bekannten Gegenständen wichtige fehlende Details zu benennen. Insgesamt existieren 17 Bildvorlagen, so dass maximal 17 Rohpunkte erreicht werden können.

2.4.3.2 Bilderordnen

Dieser Test prüft die Fähigkeit, die Gesamtsituation zu verstehen und „die Einzelaspekte hinsichtlich ihrer Bedeutung richtig einzuschätzen“. Der Proband muss zunächst den Grundgedanken der Geschichte richtig erfassen und sich anschließend den Details widmen. Es wird hier vor allem die soziale Intelligenz gemessen. Personen, die im Bilderordnen gute Ergebnisse erzielen, haben selten eine Intelligenzminderung, auch wenn andere Tests schlecht ausfallen (Matarazzo, 1982, Tewes 1994).

Dieser Test besteht aus insgesamt 10 Bilderserien, die eine kleine Geschichte erzählen. Je nach Zeitbedarf und Lösungsvariante kann der Proband bei der ersten Serie maximal zwei, bei den anderen neun Serien höchstens sechs Rohpunkte erreichen. Somit können hier maximal 56 Rohpunkte erreicht werden.

2.4.3.3 Mosaiktest

In dieser Testeinheit wird die Fähigkeit erfasst, „Formen wahrzunehmen, zu analysieren und das Ganze in Komponenten zu zerlegen“ (Matarazzo, 1982). Nach Wechsler ist dieser Test eine ausgezeichnete Prüfung für die allgemeine Intelligenz, die gleichzeitig für eine qualitative Auswertung geeignet ist, da der Proband beim Lösen der Aufgabe beobachtet werden kann. Dieser Test erfasst vor allem die Fähigkeit zu problemlösendem Denken (Davis et al., 1966) und ist klinisch relevant, da er bei Patienten mit geistigem Abbau meist schlecht ausfällt (Tewes 1994). Der Proband wird in diesem Test dazu aufgefordert, mit bis zu neun farbig gemusterten Holzwürfeln ein Muster auf einer Vorlage nachzubauen. Es existieren insgesamt neun

2 Material und Methoden

Mustervorlagen. Dabei können in den ersten beiden Aufgaben höchstens zwei, bei den folgenden zwei Aufgaben höchstens vier und bei den restlichen Aufgaben höchstens sieben Punkte erreicht werden. Demnach kann also höchstens eine Rohpunktzahl von 51 erreicht werden.

2.4.3.4 Figurenlegen

Hier wird die Wahrnehmung und Fähigkeit zum Zusammenfügen von Teilen vorgegebener, allgemein bekannter Figuren geprüft. Es sind insgesamt vier Kartons mit Einzelteilen zu Figuren vorhanden, welche im Rahmen der Testung in einem vorgegebenen Zeitraum zusammengefügt werden sollen. Bei den vier Figuren ist insgesamt ein maximaler Rohpunktwert von 41 erreichbar. Dieser Test gibt Auskunft über die nonverbale Organisation der Intelligenz (Cohen, 1952).

2.4.3.5 Zahlen-Symbol-Test

In diesem Untertest werden die psychomotorische Geschwindigkeit sowie die Konzentrationsleistung überprüft. Die Leistung soll mit der emotionalen Belastbarkeit einer Person korrelieren (Matarazzo, 1982) sowie abhängig vom Lebensalter sein (Tewes, 1994). Zunächst wurden in diesem Subtest den Zahlen 1-9 einzelne Strichsymbole zugeordnet. Die Aufgabe des Probanden ist es, innerhalb eines Zeitrahmens von 90 Sekunden in einer willkürlich vorgegebenen Zahlenreihe die entsprechenden Symbole schriftlich zu ergänzen. Bei korrekter Zuordnung eines Symbols wird ein Punkt angerechnet. Maximal können 93 Rohpunkte erreicht werden.

2.4.4 Testauswertung

Für jeden einzelnen Untertest wird entsprechend dem Manual von Tewes als Erstes die Punktegesamtzahl zur Auswertung berechnet. Somit kann für jeden Subtest ein sogenannter Rohwert ermittelt werden. Die Rohwerte, die den Gesamtpunktzahlen der jeweiligen Untertests entsprechen, werden anschließend in die Spalte „Rohwerte“ der Ergebnistabelle im Deckblatt des Protokollbogens eingetragen.

Es besteht anschließend die Möglichkeit, die Rohwerte in verschiedene Wertepunkte umzuwandeln. Die Transformation in Wertepunkte dient dazu, die Leistungen der verschiedenen Tests untereinander vergleichbar zu machen (Tewes, 1994). Zur Bestimmung

2 Material und Methoden

des IQ-Werts werden die sog. „Wertepunkte A“ verwendet. In der Wertepunkttafel werden darauf die einzelnen Rohpunkte in äquivalente Wertepunkte transformiert. Diese sind altersspezifisch für die Altersgruppe 20-34 Jahre. Die Wertepunktverteilung A hat einen Mittelwert von 10 Punkten und eine Standardabweichung von 3 Punkten. Zudem kann laut dem HAWIE-R-Testhandbuch durch „Ankreuzen der Rohwerte in der Wertepunkttafel“ das Testprofil des Probanden erstellt werden.

Außerdem bietet der Test die Möglichkeit, Abweichungen der Rohwerte von anderen Referenzgruppen zu bestimmen. In der Spalte „Wertepunkte B“ können beispielsweise Wertepunkte für Abweichungen von Altersnormen oder Wertepunkte für Probanden mit Gymnasialbildung eingetragen werden. Diese Wertepunkte dienen dann nicht der IQ-Bestimmung.

Im Anschluss werden die einzelnen IQ-Werte aus den „Wertepunkten A“ ermittelt. Es werden jeweils die Summen der Wertepunkte der 6 Verbaltests, der 5 Handlungstests und auch aller 11 Untertests gemeinsam berechnet.

Hierzu werden diese Summenwerte in die Ergebnistabelle des Protokollbogens eingetragen. Anhand von bestimmten Altersgruppen zugeordneten Tabellen werden darauf mit Hilfe der drei ermittelten Wertepunktsummen die entsprechenden Werte im Bereich Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ bestimmt. Unterschiede im Verbal- und Handlungsteil können neben milieu- und krankheitsspezifischen Effekten auch auf eher verbal-theoretische oder praktische Fähigkeiten schließen lassen (Tewes, 1991). Die Berechnung der oben genannten IQ-Werte wird „durch nahezu alle faktorenanalytischen Studien gerechtfertigt“ (Blöink, 2006). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass der HAWIE-R-Test durch eine hohe Validität und Reliabilität gekennzeichnet ist.

2.5 DNA-Extraktion

Von allen Studienteilnehmern wurde zunächst 7 ml venöses Blut in einer EDTA-Monovette entnommen.

Die DNA-Extraktion wurde entsprechend dem Protokoll des Qiagen Maxi Kits (Qiagen, 2005) durchgeführt. Dem vom Vollblut abzentrifugierten und präparierten Blutkuchen wurde zunächst zur Zellyse 500 µl Qiagen Protease hinzugefügt. Nach dem Vermischen dieser Substanzen wurden 12 ml eines Guanidinhydrochlorid(GHCl)-haltigen Lysepuffers zugesetzt. Anschließend wurde das Gemisch für 2 min auf einem Vortexer homogenisiert. Darauf erfolgte die Inkubation für 30 min bei 70° im Wasserbad.

2 Material und Methoden

Für eine Fällung der DNA wurden darauf 10 ml Ethanol (Carl Roth, Karlsruhe) hinzugefügt und das Ganze wiederum für 2 Minuten mit Vortex durchgemischt.

Das Gemisch wurde schrittweise auf eine QIAamp Maxi Säule überführt und zur Bindung an die Silikagelmembran 3 Minuten bei 3000 rpm zentrifugiert. Bei Raumtemperatur erfolgte die selektive Bindung der DNA an die Membran. Es schloss sich ein Waschschrift mit 5 ml Puffer AW1 sowie eine Zentrifugation für 2 Minuten bei 4000 rpm an. Dabei wurden übrige Protein- und RNA-Verunreinigungen entfernt. In einem weiteren Waschvorgang mit 5 ml ethanolhaltigem, salzarmen Puffer AW2 sowie einer weiteren Zentrifugation für 15 min bei 4000 rpm wurden GHCl-Salze ausgewaschen. Es folgte eine Trocknung der Silikagelmembran. Die Elution (Auswaschung) der DNA wurde durch zweimalige Inkubation der oben genannten Membran mit insgesamt 1,5 ml TRIS-haltigem AE-Puffer für jeweils 5 Minuten bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach einer Zentrifugation für 2 Minuten bei 5000 rpm wurde die DNA-Lösung in Mikroschraubentröhrchen transferiert und bis zur Verwendung bei -80° aufbewahrt. Geräte und Verbrauchsmaterialien werden in Tabelle 14 genannt.

Tabelle 14: Geräte, Verbrauchsmaterialien und Reagenzien für die DNA-Extraktion

| Material, Reagenz, Gerät | Verwendungszweck | Hersteller |
|---------------------------|--|---|
| EDTA Monovette | Blutentnahme | Sarstedt, Nümbrecht |
| Qiagen DNA Blood Maxi Kit | DNA-Extraktion | Qiagen, Hilden |
| Ethanol | Entfernen der Hydrathülle der DNA | Carl Roth, Karlsruhe |
| 50 ml Zentrifugenröhre | Herstellung der Blut-Puffer-Suspension | Sarstedt, Nümbrecht |
| Vortex Genie | Durchmischung der Blut-Puffer-Suspension | Scientific Industries, New York, USA |
| Kühlzentrifuge CF108-GR | Alle Zentrifugationsschritte | VWR Life Science Competence Center, Erlangen |
| Micro-Schraubröhre, 2 ml | Lagerung der DNA | Sarstedt, Nümbrecht |

2.6 Konzentrationseinstellung der DNA

Eine Voraussetzung für die Hochdurchsatzgenotypisierung war die gleiche Konzentration aller verwendeten DNA-Lösungen. Es sollte eine Konzentration von 50 ng/µl eingestellt werden. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte mit dem Fluoreszenzfarbstoff PicoGreen (Invitrogen, Karlsruhe). Dieser Farbstoff ist ein selektiv an doppelsträngige DNA bindendes Fluorophor. Zur Quantifizierung der unbekannt Konzentrationen wurde die Standardkurve einer Verdünnungsreihe herangezogen. Diese bestand aus 8 Punkten und wurde durch eine 1:2 Verdünnung beginnend mit 100 ng/µl humaner genomischer DNA (Clontech) hergestellt. Als Verdünnungsmittel wurde destilliertes Wasser verwendet. Die Konzentrationen der 8 Punkte lagen pro µl bei 100 ng, 50 ng, 25 ng, 12,5 ng, 6,25 ng, 3,125 ng, 1,563 ng und 0 ng.

Tabelle 15: Geräte, Verbrauchsmaterialien und Reagenzien für die Konzentrationseinstellung

| Material, Reagenz, Gerät | Verwendungszweck | Hersteller |
|----------------------------------|--|---------------------------------------|
| 96 Well Flat Bottom Plate Black | Vorlagenplatte für Standard- und Proben-DNA | Greiner Bio-one, Frickenhausen |
| Human genomic DNA 100 ng/µl | Standardverdünnungsreihe | Clontech, Mountain View, USA |
| Janus Automated Workstation | Durchführung aller Pipettierschritte | Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA |
| Quant IT PicoGreen dsDNA reagent | Fluoreszenzmessung der DNA | Invitrogen GmbH, Karlsruhe |
| Thermo Fast 96 well Plate | Vorverdünnung der Proben-DNA, Standardverdünnungsreihe | ABgene, Hamburg |
| Victor 3 Multilabel Counter 1420 | Fluoreszenzmessung der DNA | Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA |

Die darauffolgende Konzentrationsmessung wurde halbautomatisiert mit einem Roboter (Janus Automated Workstation) durchgeführt.

Zur Vorbereitung der Messung der verschiedenen DNA-Proben wurden diese in einer 96 well Platte mit Wasser 1:10 vorverdünnt. Die Standardkurve wurde nicht weiter verdünnt. Bereits zuvor wurden in jede Vertiefung der schwarzen Messplatte 50µl autoklaviertes und destilliertes

2 Material und Methoden

Wasser eingebracht. Es wurden jeweils 5 μl der Standardverdünnungsreihe bzw. der vorverdünnten DNA in Paaren hinzugegeben (vgl. Tabelle 16). Der photosensible Farbstoff PicoGreen wurde 1:156 verdünnt. Von dieser Verdünnung wurden in jede der Vertiefungen 145 μl zu den bereits vorhandenen 55 μl gegeben. Somit ergab sich eine Endverdünnung des Farbstoffs von 1:200.

Im Anschluss wurde die Messplatte per Roboter in das Fluoreszenzmessgerät transferiert und darauf für 30 s auf horizontaler Ebene in Doppellellipsen bewegt, um wiederum eine gleichmäßige Durchmischung der Lösungen zu generieren.

Der PicoGreen Farbstoff wurde bei 485 nm angeregt. Die Emissionsmessung erfolgte bei 520 nm. Die vorliegenden DNA-Konzentrationen konnten mit Hilfe der Fluoreszenzwerte der Standardkurve ermittelt werden.

Durch die berechneten Konzentrationswerte der DNA konnte entweder durch erneute DNA-Extraktion aus der Probe oder durch adäquate Verdünnung durch den Pipettierroboter eine Angleichung der Arbeitslösungen auf 50 ng/ μl erreicht werden.

Tabelle 16: Beispielhafter Plattenaufbau für die DNA-Konzentrationsmessung

| | 1(Std.-DNA) | 1(Std.-DNA) | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|--------------------------|--------------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A | 100 ng/ μl | 100 ng/ μl | DNA1 | DNA5 | DNA9 | DNA13 | DNA17 | DNA21 | DNA25 | DNA29 | DNA33 | DNA37 |
| B | 50 ng/ μl | 50 ng/ μl | DNA1 | DNA5 | DNA9 | DNA13 | DNA17 | DNA21 | DNA25 | DNA29 | DNA33 | DNA37 |
| C | 25 ng/ μl | 25 ng/ μl | DNA2 | DNA6 | DNA10 | DNA14 | DNA18 | DNA22 | DNA26 | DNA30 | DNA34 | DNA38 |
| D | 12,5 ng/ μl | 12,5 ng/ μl | DNA2 | DNA6 | DNA10 | DNA14 | DNA18 | DNA22 | DNA26 | DNA30 | DNA34 | DNA38 |
| E | 6,25 ng/ μl | 6,25 ng/ μl | DNA3 | DNA7 | DNA11 | DNA15 | DNA19 | DNA23 | DNA27 | DNA31 | DNA35 | DNA39 |
| F | 3,125 ng/ μl | 3,125 ng/ μl | DNA3 | DNA7 | DNA11 | DNA15 | DNA19 | DNA23 | DNA27 | DNA31 | DNA35 | DNA39 |
| G | 1,5625 ng/ μl | 1,5625 ng/ μl | DNA4 | DNA8 | DNA12 | DNA16 | DNA20 | DNA24 | DNA28 | DNA32 | DNA36 | DNA40 |
| H | 0 ng/ μl | 0 ng/ μl | DNA4 | DNA8 | DNA12 | DNA16 | DNA20 | DNA24 | DNA28 | DNA32 | DNA36 | DNA40 |

2 Material und Methoden

2.7 Hochdurchsatzgenotypisierung mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie

2.7.1 Allgemeines

Die Genotypisierung wurde mit einer auf MALDI-TOF-Massenspektrometrie beruhenden Methode durchgeführt. MALDI steht dabei für Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation. Die angewandte iPLEX-Methode erfolgt nach dem Prinzip der Einzelbasenverlängerung. Das dreistufige Verfahren besteht aus konventioneller Multiplex-PCR, Primerextensionsreaktion und Messung der Extensionsprodukte im MALDI-TOF Massenspektrometer.

2.7.2 Auswahl der SNPs

Die Auswahl der SNPs wurde basierend auf dem Genombulid GRCh36 in Abhängigkeit von einer minimalen Allelfrequenz $>10\%$ in der CEU Stichprobe (Utah Residents from North and West European ancestry) ausgewählt. Exonische SNPs, die aufgrund ihres informativen Charakters bevorzugt worden wären, waren unter diesen Voraussetzungen nicht vorhanden. Von acht SNPs konnten vier aufgrund technischer Probleme bei der Genotypisierung nicht verwendet werden.

2.7.3 Multiplex-Polymerase Kettenreaktion

Zunächst wurde eine Multiplex-PCR zur Vervielfältigung der an die SNPs angrenzenden Genomsequenzen durchgeführt, um eine ausreichende Konzentration der Zielsequenz für die Extensionsprimerreaktion zu erhalten.

2 Material und Methoden

Tabelle 17: Geräte, Materialien und Reagenzien für die Multiplex-PCR

| Material, Reagenz, Gerät | Hersteller |
|---|--------------------------------------|
| dNTP Set, 100 mM | ABene, Hamburg |
| Gene Amp PCR System 9700 | Applied Biosystems, Foster City, USA |
| HotStar Taq DNA Polymerase (5 U/ μ l) | Qiagen, Hilden |
| MgCl ₂ , 25 mM | Qiagen, Hilden |
| Microlab MPH 96 | Hamilton, Reno, USA |
| PCR-Puffer 10x | Qiagen, Hilden |
| Thermo Fast 96 well Plate | ABene, Hamburg |
| Thermo Fast 384 well Plate | ABene, Hamburg |

Für das Vorgehen waren bestimmte Informationen in Bezug auf die betreffenden SNPs von Bedarf. Darunter waren unter anderem die jeweiligen flankierenden Genomsequenzen in 5' und 3'-Richtung und die SNP-Allele. Diese Informationen wurden über eine Gen-Datenbank ermittelt. Für in die Genotypisierung eingeschlossene SNPs wurden mit der Software AssayDesign 3.1 (Sequenom, San Diego) sog. Multiplexe erstellt. Jedem SNP wurde in diesem Programm ein Set aus 2 PCR-Primern und einem Extensionsprimer zugeteilt und eine optimale Plexuszusammenstellung errechnet. Diese Primer sind den jeweiligen SNPs in Tabelle 18 zugeordnet.

Wie bereits oben erwähnt, wurden die SNPs eines Plexes in einer Art veränderter PCR bearbeitet. Diese Form der PCR wird als SNP Capture Methode bezeichnet. Im Vergleich zur herkömmlichen PCR wird dabei mehr DNA und Polymerase eingesetzt (Oeth et al., 2005). Bei dieser Methode spielen auch sogenannte tag-Sequenzen eine wichtige Rolle. Diese stellen Sequenzen am 5'-Ende der Primer mit zur Zielsequenz inkomplementären Basen dar. Die tag-Sequenzen sorgen dafür, dass die Massen der PCR-Primer nicht durch das Massenfenster des Spektrometers registriert werden (Sequenom, 2005). Die Amplikons eines Plexes waren, die 10 Basen langen tag-Sequenzen eingeschlossen, etwa 100 bp lang.

Tabelle 18: PCR-Primer für die 5-HT-R-7 SNPs

| SNP_ID | 2nd-PCRPrimer | 1st-PCRPrimer |
|------------|-----------------------|-------------------------|
| rs7916403 | XCGGCCAAACTTTTGTAAGTG | XTACACACTCACTAGAGTGGC |
| rs7093602 | XTGGTCTAAACAGCTCCCATC | XCGTGCAAACACTAGTCAGGATG |
| rs10785973 | XCAGATCCGGAATTTCTCCAG | XACCAATGGGAAGGCTTCTAC |
| rs2226116 | XTTCTCCTACCCCAAACATGC | XATTCCCTTCTCTTGGTTGCG |

X= ACGTTGGATG (tag)

Für die SNP-Capture Reaktion wurden die vorhandenen Arbeitslösungen mit einer DNA-Konzentration von 50 ng/µl um das Zehnfache mit destilliertem Wasser verdünnt. 90 µl wurden pro *well* in eine 96 *well* Platte mit einem Pipettierroboter (Microlab MPH 96, Firma Hamilton) eingebracht. Dem Inhalt der *wells* wurden anschließend 10 µl der Arbeitslösung pro Vertiefung mit einer 12-Kanalpipette hinzugefügt, so dass nach sorgfältigem Durchmischen des *well*-Inhalts schließlich eine Konzentration von 5ng/µl vorlag.

Als Nächstes wurden die benötigten Reagenzien für die anstehende Reaktion vorbereitet. Die HPLC (High-performance liquid-chromatography)-gereinigten und auf Matrixplatten (96 *well*) in gefrorenem Zustand vorliegenden Primer wurden aufgetaut, gekennzeichnet und mit einem Vortex gemischt.

Auch die anderen Reagenzien wie 10x PCR Puffer, 25mM MgCl₂ und 25mM dNTP Mix wurden langsam auf Raumtemperatur gebracht. Die für die Reaktion vorgesehenen Mengen wurden in einem 15 ml Röhrchen zusammengefügt und gemischt. Als Letztes wurde kurz vor Verwendung die benötigte Menge der -20 °C gefroren aufbewahrten Taq-Polymerase dem Mastermix hinzugefügt. Darauf wurde erneut durch vorsichtiges Umkippen durchgemischt und abzentrifugiert.

Der Mastermix wurde darauf in eine Pipettierwanne (Ratiolab, Dreieich) überführt und mit einer Mehrkanalpipette (Eppendorf, Hamburg) auf einer 96 K Mikrottestplatte (Sarstedt, Nümbrecht) anteilmäßig verteilt. Aus dieser Platte wurden per Pipettierroboter (Microlab, Hamilton) jeweils 3 µl Mastermix in die Vertiefungen einer 384 *well* Platte übertragen.

2 Material und Methoden

Tabelle 19: Volumen und Konzentrationen der Reagenzien in der Multiplex SNP Capture Reaktion

| Reagenz | Konzentration in einer 5 µl Reaktion | Volumen in einer Reaktion (mit 25% Überhang) | Volumen für 384 Reaktionen (mit 25% Überhang) |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|---|
| Wasser | - | 1,850 µl | 888 µl |
| 10x PCR-Puffer | 1,25 x | 0,625 µl | 300 µl |
| MgCl ₂ 25 mM | 1,625 mM | 0,325 µl | 156 µl |
| dNTP Mix, 25 mM | 500 µM | 0,100 µl | 48 µl |
| Primer Mix, je 500 nM | 100 nM | 1,000 µl | 480 µl |
| Hotstar Taq Polymerase, 5 U/µl | 0,5 U/Reaktion | 0,100 µl | 48 µl |
| Total | - | 4,000 µl | 1920 µl |

Aus vier 96 *well* Platten mit DNA-Lösungen wurden mit dem Pipettierroboter ebenfalls jeweils 2,5µl (12,5 ng DNA) pro Vertiefung in die Vertiefungen der oben genannten 384 *well* Platte eingefügt. Nach jedem Pipettierschritt wurden alle mit DNA in Berührung kommenden Bestandteile des Roboters gereinigt.

Im Anschluss wurden die angefertigten Reaktionsplatten abzentrifugiert, mit Heat Sealing Foil (ABgene, Hamburg) versiegelt und nach folgendem Multiplex-PCR-Programm in Thermocyclern weiter verarbeitet:

1. 95° für 5 min
 2. 95° für 20 s
 3. 56° für 30 s
 4. 72° für 1 min
 5. 72° für 3 min
 6. 12° unbegrenzt
- } 45 Zyklen

2.7.4 Dephosphorylierung der PCR Produkte mit alkalischer Phosphatase

Zunächst wurden die für die Dephosphorylierung der nicht eingebauten Nukleotide mittels alkalischer Phosphatase aus Krabben (*shrimp alkaline phosphatase*, SAP) in die unten in

2 Material und Methoden

Tabelle 21 genannten Reagenzien in ein 15 ml Röhrchen (Sarstedt, Nümbrecht) eingebracht und durchmischt.

Tabelle 20: Geräte, Materialien und Reagenzien der SAP-Reaktion

| Material, Reagenz, Gerät | Verwendungszweck | Hersteller |
|---|--|--------------------------------------|
| Gene Amp PCR System 9700 | Multiplex-PCR | Applied Biosystems, Foster City, USA |
| Multimek Pipettierroboter | Zugabe des Extend-Mastermix zum PCR-Produkt | Beckmann, Fullerton, USA |
| SAP-Puffer | Dephosphoylierung nicht inkorporierter dNTPs | Sequenom, San Diego, USA |
| Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP) Enzym | Dephosphoylierung nicht inkorporierter dNTPs | Sequenom, San Diego, USA |

Anschließend wurde das Gemisch in eine Pipettierwanne (Ratiolab, Dreieich) eingebracht und mit einer Zwölfkanalpipette (Eppendorf, Hamburg) gleichmäßig auf eine Mikrottestplatte 96 K verteilt. In der folgenden Reaktion dephosphorylierte das SAP-Enzym die nicht inkorporierten dNTPs. Die SAP arbeitet bei niedrigen Temperaturen und kann durch eine Erhitzung ab 85°C dauerhaft inaktiviert werden.

Tabelle 21: Zusammensetzung des SAP (Shrimp Alkaline Phosphatase) Mastermix

| Reagenz | Volumen für 1 Reaktion (incl. 25% Überhang) | Volumen für 384 Reaktionen |
|----------------|---|----------------------------|
| Wasser | 1,53 µl | 734,4 µl |
| 10x SAP Buffer | 0,17 µl | 81,6 µl |
| SAP-Enzym | 0,30 µl | 144,0 µl |
| Total | 2,00 µl | 960,0 µl |

In die *wells* der 5 µl Reaktionslösungen der SNP-Capture Reaktion wurden jeweils 2 µl SAP-Mastermix mit einem Multimek Pipettierroboter (Beckmann, Fullerton) eingefügt und im Anschluss beide Flüssigkeiten vermischt. Nach einer Zentrifugation wurden die Lösungen für

2 Material und Methoden

40 min bei 37°C in einem Thermocycler (Applied Biosystems, Foster City) inkubiert. Im Anschluss daran wurde das SAP-Enzym für eine Dauer von 10 min bei 85°C inaktiviert.

SAP-Programm:

1. 37°C für 40 min
2. 85°C für 10 min
3. 4°C unbegrenzt

2.7.5 Die Primerextensionsreaktion und die Entsalzung der Extensionsprodukte

Es folgte die Primerextensionsreaktion und die Entsalzung der Extensionsprodukte. Im iPLEX-Assay kommen massenmodifizierte ddNTPs (Oeth et al., 2005) zum Einsatz, da Massenunterschiede zwischen SBE-Produkten (Einzelbasenextensionsprodukte) aus üblichen ddNTPs zu minimal wären (Tabelle 24). Die ddNTPs dienen zur Terminierung der Massenextensionsreaktion.

Tabelle 22: Reagenzien für die Multiplex Extensionsreaktion

| Material, Reagenz, Gerät | Hersteller |
|--------------------------|--------------------------|
| iPLEX Buffer Plus | Sequenom, San Diego, USA |
| iPLEX Enzyme | Sequenom, San Diego, USA |
| iPLEX Termination Mix | Sequenom, San Diego, USA |

Tabelle 23: Verwendete Extensionsprimer für das 5-HTR-7 Gen

| SNP | Extendprimer |
|------------|-------------------------|
| rs7916403 | TCACATTCACACCACACTTTGT |
| rs7093602 | AGCTCCCATCTCTGGAC |
| rs10785973 | GTCTCCACRACTCCAACC |
| rs2226116 | AGTCGCTGCAGTATGCAATGCAA |

2 Material und Methoden

Tabelle 24: Massendifferenzen der eingesetzten ddNTPs

| Terminator/ Massendifferenz | ddATP | ddCTP | ddGTP | ddTTP |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| ddATP | 0,0 | -24,0 | 16,0 | 55,9 |
| ddCTP | 24,0 | 0,0 | 40,0 | 79,9 |
| ddGTP | -16,0 | -40,0 | 0,0 | 39,9 |
| ddTTP | -55,9 | -79,9 | -39,9 | 0,0 |

Da bei zunehmend längeren Extensionsprodukten das Signal im Spektrum immer mehr abnimmt (Oeth et al., 2005), wurde bei längeren Extensionsprimern stets eine höhere Konzentration angewandt.

Für die Reaktion wurden alle Reagenzien außer dem iPLEX-Enzym bei Raumtemperatur erwärmt, gemischt und abzentrifugiert. In ein 15 ml Röhrchen wurden Wasser, iPLEX Puffer Plus, iPLEX Terminations-Mix und Extensionsprimer (Metabion, Martinsried) eingebracht. Im Anschluss wurde die Lösung mit einem Vortex (Scientific Industries, Bohemia) gemischt und abzentrifugiert. Erst kurz vor der Reaktion wurde das bei -20°C gelagerte iPLEX-Enzym durch Wenden gemischt, abzentrifugiert und die benötigte Menge zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Diese Mischung wurde in eine Pipettierwanne (Ratiolab, Dreieich) gegeben und mit einer Mehrkanalpipette gleichmäßig auf einer 96 *well* Platte verteilt. Zuletzt wurden mit dem Multimek Pipettierroboter (Beckmann, Fullerton) je 2 µl der hergestellten Reaktionsmischung zu den Produkten der SNP Capture Reaktion hinzugefügt. Konzentrationen und Volumina der iPLEX-Reaktion sind in Tabelle 25 dargestellt.

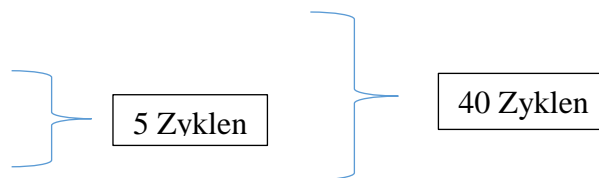
2 Material und Methoden

Tabelle 25: Konzentrationen und Volumina der iPLEX-Reaktion

| Reagenz | Konz./9µl | Volumen für eine Reaktion (incl. Überhang) | Volumen für 384 Reaktionen (incl. Überhang) |
|-----------------------------|----------------------|--|---|
| Wasser | | 0,755 µl | 362,40 µl |
| iPLEX Puffer Plus | 0,222x | 0,200 µl | 96,00 µl |
| iPLEX Termination Mix | 1x | 0,200 µl | 96,00 µl |
| Primer Mix (7 µM bis 14 µM) | 0,625 µM bis 1,25 µM | 0,804 µl | 385,92 µl |
| iPLEX Enzym | 1x | 0,041 µl | 19,68 µl |
| Total | | 2,000 µl | 960,00 µl |

Im Anschluss wurden die Platten wiederum abzentrifugiert und im Thermocycler (Applied Biosystems, Foster City) nach dem unten aufgeführten Ablauf (iPLEX-Programm) verarbeitet:

1. 94°C für 30 s
2. 94°C für 5 s
3. 52°C für 5 s
4. 80°C für 5 s
5. 72°C für 3 min
6. 4°C unbegrenzt



Zur Vermeidung von Interferenzen der Extensionsprodukten mit bestimmten Ionen, wurden die Lösungen im Anschluss an das iPLEX-Programm durch Zugabe von Clean Resin (Sequenom, San Diego) entsalzt. Durch eine Zentrifugation setzte sich schließlich der Entsalzungszusatz am Boden der Vertiefungen ab und konnte so die folgende Messung nicht beeinflussen.

2.7.6 Die Messung der Extensionsprodukte im MALDI-TOF Massenspektrometer

Im Folgenden wurden die Analytlösungen auf Siliziumchips mit 384 aufpräparierten Matrixpunkten und 8 Kalibrandenpunkten transferiert. Die Übertragung der Proben wurde mit einem MassARRAY POINT Nanodispenser unter Verwendung von Edelstahlpins durchgeführt. Die Edelstahlpins nahmen dabei über Schlitze in den Nadeln die Analytlösung

2 Material und Methoden

auf. Die Menge an Lösung pro Matrixspot betrug dabei ca. 0,5 µl (Jurinke et al., 2004). Zudem wurde für die Kalibrierung des Geräts ein 3-Punkt Kalibrant eingesetzt. Es wurden 8 Matrixpunkte mit einem Einzelpin eines 3-Punkt-Kalibranten mit Lösung versetzt. Der Kalibrant enthielt drei festgelegte Substanzen mit bekannten Massen. Mit Hilfe des Kalibrantenspektrums konnte anschließend ein Analytenspektrum kalibriert werden.

Der vorbereitete Chip wurde auf eine Vorrichtung aus schwarzem, nicht spiegelndem Edelstahl aufgelegt und in das Massenspektrometer eingebracht. Dort wurde im Hochvakuum jeder Matrixpunkt mehrmals mit einem gepulsten Laser beschossen. Die durch diesen Vorgang ionisierten Extensionsprodukte wurden in ein Flugrohr geleitet, wo die jeweilige Fluggeschwindigkeit anhand des Auftreffens auf einen Detektor am Ende des Flugrohrs bestimmt wurde. Durch die gemessenen Geschwindigkeiten erfolgten Rückschlüsse auf die jeweiligen Allele und Genotypen.

Tabelle 26: Verbrauchsmaterialien, Geräte und Software für die Messung der Extensionsprodukte im MALDI-TOF-MS

| Material, Reagenz, Gerät | Verwendungszweck | Hersteller |
|---------------------------------|---|--------------------------|
| 3-Punkt Kalibrant | Kalibrierung der Massenspektren | Sequenom, San Diego, USA |
| MassARRAY POINT Nanodispenser | Applikation der Extensionsprodukte auf SpectroCHIPS | Sequenom, San Diego, USA |
| Autoflex Massenspektrometer | Massenspektrometrische Analyse der Extensionsprodukte | Bruker Daltonics, Bremen |
| SpectroCHIPS | Probenträger mit Matrixdroplets | Sequenom, San Diego, USA |
| TyperAnalyzer 3.4.0.18 | Spektrenauswertung | Sequenom, San Diego, USA |

2.7.7 Qualitätskontrolle

Für die anschließende statistische Auswertung mussten die Ergebnisse der SNPs bestimmte Voraussetzungen erfüllen. So durften beispielsweise in den Blindproben keinerlei Genotypen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse wurden bzgl. ihrer Spektren mit der Typer Analyser Software (Sequenom, San Diego) überprüft. Dabei mussten die Cluster der Genotypen stets klar

2 Material und Methoden

voneinander getrennt sein. Zudem musste die mehrfach gespottete Kontrolle einen identischen Genotypen aufweisen. Zur Überprüfung war dieselbe DNA stets an einer anderen Stelle auf der DNA-Platte vertreten.

Des Weiteren wurden nur Probanden in die Auswertung miteinbezogen, bei denen der Anteil an auswertbar bestimmten Genotypen der SNPs mindestens 50% betrug. Dies entsprach einer Probanden-Callrate von 0,5. Die SNP-Callrate sollte mindestens 0,9 betragen, d.h., dass mindestens 90% aller beteiligten Probanden für einen SNP einen erfolgreich bestimmten Genotyp aufweisen mussten.

Für jeden Multiplex wurden 96 sog. CEPH-Proben mitverarbeitet. Diese stellten Referenzproben des *Centre d'Etude du Polymorphisme humain* (CEPH) dar. Die Genotypen dieser Referenzen wurden für einen überwiegenden Teil der SNPs über die Datenbank des Internationalen HapMap Konsortiums (2003) öffentlich zur Verfügung gestellt. Diese Referenzproben mussten den entsprechenden Genotyp aufweisen.

Alle durch das vorangegangene Auswahlverfahren zugelassenen SNPs wurden anschließend bzgl. des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts überprüft. Abweichungen mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurden ausgeschlossen. Geringer signifikante Abweichungen wurden im Verlauf überprüft.

2.8 Statistische Auswertung

Erstellt wurde die Statistik mit Hilfe der Software Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics 19). Die Einhaltung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts (HWE) in Bezug auf die Genotypverteilung der einzelnen SNPS wurde mittels Fisher's Exact Test geprüft. SNPs, deren Genotypverteilung signifikant vom HWE abwich, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Zusammenhänge zwischen Genotyp- bzw. Allelfrequenzen und dem Gesamt-, Handlungs- und Verbal-IQ wurden mit einfaktoriellen Varianzanalysen (ANOVA, analysis of variance) überprüft. Integriert wurden die Faktoren Allel bzw. Genotyp, kontrolliert wurde für Geschlecht (männlich, weiblich) und Bildungsstandard (gering, mittel und hoch).

Im Gegensatz zu den HAWIE-Unterskalen sind die Summenskalen alterskorrigiert, weshalb dies hier nicht zusätzlich berücksichtigt werden musste. Anschließend wurde eine explorative mehrfaktorielle Varianzanalysen (MANOVA, multivariate analysis of variance) unter Einbeziehung der 11 Untereinheiten des HAWIE-R (Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis,

2 Material und Methoden

Gemeinsamkeiten finden, Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figurenlegen, Zahlen-Symbol-Test) als abhängige Variablen, dem Faktor Genotyp bzw. Allel als unabhängige Variable und Geschlecht, Alter und Bildungsstandard als Kovariablen durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt, $p < 0,1$ wurde als Trend eingeordnet.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studie und der einzelnen Stichproben

Ziel dieser Studie war es, mögliche Zusammenhänge zwischen Polymorphismen und Kognitionsleistungen zu detektieren. Es wurden in vorliegendem Fall vier SNPs analysiert. Als Prüfmittel für die kognitive Performanz wurde der Intelligenztest HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) angewandt. Zudem fand eine Genotypisierung der unten genannten SNPs der Studienteilnehmer statt.

Für die Polymorphismen rs7916403, rs7093602, rs10785973 und rs2226116 wurden jeweils 605, 585, 591 und 590 psychisch gesunde, nicht verwandte und deutschstämmige Probanden aus der Allgemeinbevölkerung von München und Umgebung eingeschlossen. Von den insgesamt 607 Probanden waren 328 (54.0%) weiblich und 279 (46.0%) männlich. 112 (18.5%) Personen davon hatten einen Hauptschul- bzw. Mittelschulabschluss, 194 (32.0%) einen Realschulabschluss bzw. die Mittlere Reife und 301 (49.6%) das Abitur. Die Mehrzahl der Probanden hatte somit den höchsten Schulabschluss. Die Probanden waren 18 bis 74 Jahre alt, was einem mittleren Alter von 46 Jahren entsprach.

Die Schulbildung, das Geschlecht und das Alter der Probanden wurden als Covariablen in den Berechnungen berücksichtigt.

3.2 Beschreibung der Polymorphismen

In vorliegender Untersuchung wurden insgesamt vier Einzelnukleotidpolymorphismen aus Intronbereichen des 5-HT-R-7-Gens auf dem langen Arm von Chromosom 10 (Genlocus 10q23.31) in Bezug auf kognitive Phänotypen analysiert.

Der SNP rs7916403 befindet sich entsprechend der Genkartierung *Assembly* GRCh38p2 an der chromosomalen Position 90800151. An dieser SNP-Position tritt in dieser, auf die Probanden aus dem Raum München bezogenen Untersuchung, das Allel G häufiger als das T-Allel auf. Der SNP rs7093602 besitzt die chromosomale Position 90837061. Das T-Allel findet sich wesentlich öfter an dieser Stelle als das C-Allel. Bei dem SNP rs10785973 tritt das C-Allel deutlich häufiger als das A-Allel auf. Dieser SNP ist an chromosomaler Position 90838414 anzutreffen. An der Stelle des SNPs rs2226116 kann ebenfalls ein A- oder ein C-Allel stehen. Bei diesem SNP war bei den Studienteilnehmern das C-Allel deutlich öfter vertreten. Die chromosomale Position wird mit 90840482 angegeben. Alle 4 SNPs liegen in Intronbereichen

3 Ergebnisse

des 5-HT-R-7-Gens und werden in allen prä-mRNA-Varianten, nämlich den Isoformen a, b und d des Gens, transkribiert.

3.3 Analyse des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

Die Verteilung der Genotypen für rs7916403 lag im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ($F = 0,036$, $p = 0,407$ (Exact)).

3.3.1 Genotypverteilung von rs7916403

An Hand der statistischen Auswertung stellte sich die Verteilung der Genotypen von insgesamt 605 eingeschlossenen Probanden so dar, dass 192 den Genotyp G/G, 307 den Genotyp G/T und 106 den Genotyp T/T vorwiesen. Diese Zahlen sind zusammen mit dem prozentualen Anteil an der Probandengesamtzahl in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Die Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

| Genotyp | | | Gesamt n |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
| GG n (%) | GT n (%) | TT n (%) | |
| 192 (31,7) | 307 (50,7) | 106 (17,5) | 605 |

Zur Analyse von möglichen Zusammenhängen zwischen kognitiver Performanz in den Tests und dem jeweiligen Genotyp wurden die einzelnen Leistungen von Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie die Ergebnisse der jeweiligen HAWIE-R-Subtests berechnet und tabellarisch eingeordnet (Tabelle 28).

3 Ergebnisse

Tabelle 28: Ergebnisse des HAWIE-R in Zusammenhang mit der Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

| | Genotyp | | | F | P |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|-------------|
| | G/G (n=192) | G/T (n=307) | T/T (n=106) | | |
| | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | | |
| HAWIE-R | | | | | |
| Gesamt-IQ | 113,58 (15,125) | 115,93 (13,808) | 111,89 (12,828) | 2,596 | ,075 |
| Verbal-IQ | 111,40 (14,855) | 113,57 (13,370) | 110,91 (13,329) | 1,467 | ,231 |
| Handlungs-IQ | 111,71 (14,203) | 113,36 (13,330) | 109,07 (13,134) | 2,815 | ,061 |
| Verbaltests (Rohwerte) | | | | | |
| Allgemeines Wissen | 16,72 (4,120) | 17,75 (3,535) | 17,09 (3,717) | 5,089 | ,006 |
| Zahlen nachsprechen | 14,93 (4,243) | 14,75 (3,664) | 14,45 (3,755) | ,664 | ,515 |
| Wortschatz-test | 22,14 (5,080) | 23,10 (4,848) | 22,42 (4,600) | 2,539 | ,080 |
| Rechnerisches Denken | 13,61 (3,309) | 14,18 (3,167) | 13,76 (3,247) | 1,807 | ,165 |
| Allgemeines Verständnis | 21,42 (3,158) | 21,79 (3,071) | 21,19 (3,190) | 1,097 | ,334 |
| Gemeinsamkeiten finden | 26,22 (4,362) | 26,91 (3,480) | 26,47 (3,367) | 1,609 | ,201 |
| Handlungstests (Rohwerte) | | | | | |
| Bilder ergänzen | 13,21 (3,152) | 13,73 (2,314) | 13,22 (2,701) | 2,141 | ,118 |
| Bilder ordnen | 27,51 (11,482) | 29,71 (11,094) | 26,90 (11,955) | 2,949 | ,053 |
| Mosaik-Test | 33,02 (8,823) | 33,88 (8,694) | 30,83 (8,534) | 5,017 | ,007 |
| Figuren legen | 31,44 (5,529) | 31,27 (5,746) | 30,29 (6,678) | 1,614 | ,200 |
| Zahlen-Symbol-Test | 54,62 (12,970) | 57,29 (12,610) | 55,99 (11,565) | 3,071 | ,047 |

df= 2/597; Fettgedruckte Zahlen entsprechen signifikanten p-Werten. Kursiv und zugleich fett gedruckte Zahlen stehen für Trends.

Bei der Überprüfung der Assoziation der einzelnen Genotypen zum Verbal-IQ konnte sich kein signifikanter Wert abbilden. Es ergaben sich jedoch Trends zu Assoziationen der Genotypverteilung zum Gesamt- (p = 0,075) und Handlungs-IQ (p = 0,061).

Nur in den Untertestleistungen Allgemeines Wissen (p = 0,006), Mosaik-Test (p = 0,007) und Zahlen-Symbol-Test (p = 0,047) zeigten sich signifikante Werte für Leistungsunterschiede in

3 Ergebnisse

Bezug auf die Genotypen. Für die Untertests Wortschatztest und Bilder ordnen ergab sich diesbezüglich lediglich ein Trend.

In Bezug auf die anderen Untertests konnten keine signifikanten Unterschiede oder Trends zu den Assoziationen von bestimmten Genotypen und kognitiver Performanz ermittelt werden. Alle detektierten signifikanten Ergebnisse und Trends wurden in den Abbildungen 8 bis 14 grafisch dargestellt.

In allen kognitiven Testungen mit tendenziellen oder signifikanten Abweichungen in der Performanz der Genotypen erzielten heterozygote Probanden mit dem Genotyp G/T die besten Ergebnisse. Der Genotyp T/T zeigte in Bezug auf die Gesamt-IQ-Werte, die Handlungs-IQ-Werte, die Rohwerte im Test Bilder ordnen und die Rohwerte im Test Mosaik-Test die schlechtesten Werte. In den Rohwerten zu den Tests Allgemeines Wissen, Wortschatz und Zahlen-Symbol-Test erzielte der Genotyp G/G die schlechtesten Werte.

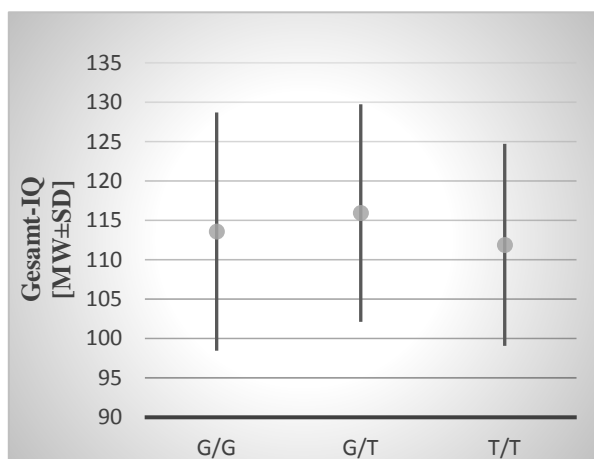


Abbildung 8: HAWIE-R Gesamt-IQ-Werte (Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD)) in Assoziation mit der Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

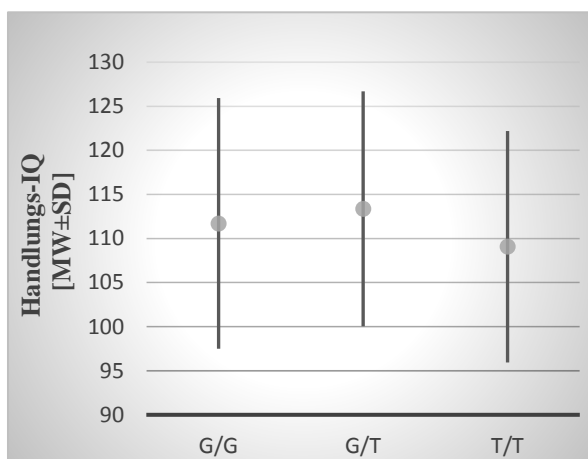


Abbildung 9: HAWIE-R Handlungs-IQ-Werte (Mittelwert (MW) \pm SD) in Assoziation mit der Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

3 Ergebnisse

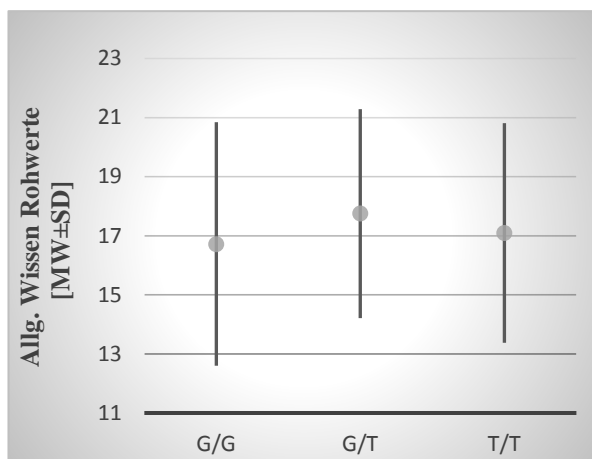


Abbildung 10: HAWIE-R Rohwerte für Allgemeines Wissen ($MW \pm SD$) in Assoziation mit der Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

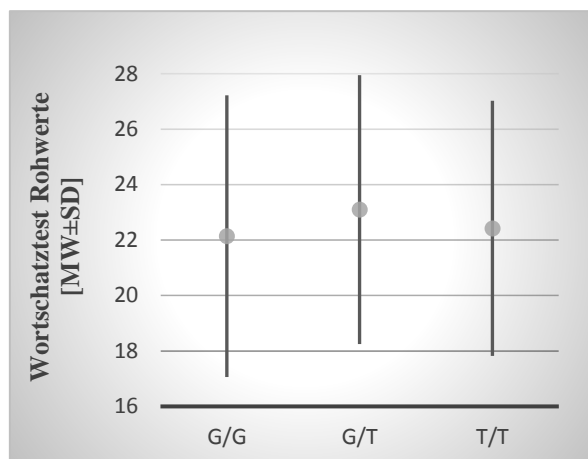


Abbildung 11: HAWIE-R Rohwerte für „Wortschatztest“ ($MW \pm SD$) in Assoziation mit der Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

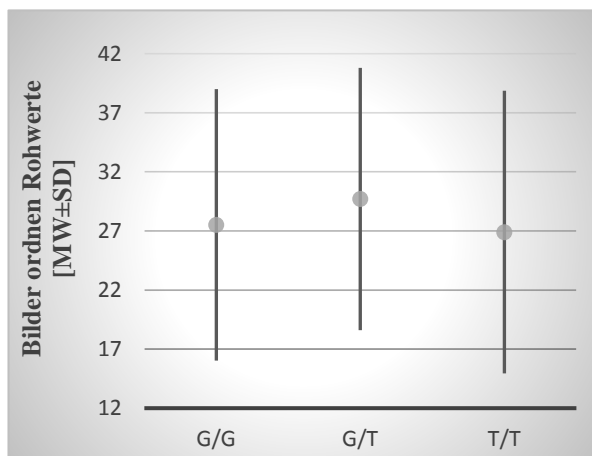


Abbildung 12: HAWIE-R Rohwerte für „Bilder ordnen“ ($MW \pm SD$) in Assoziation mit der Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

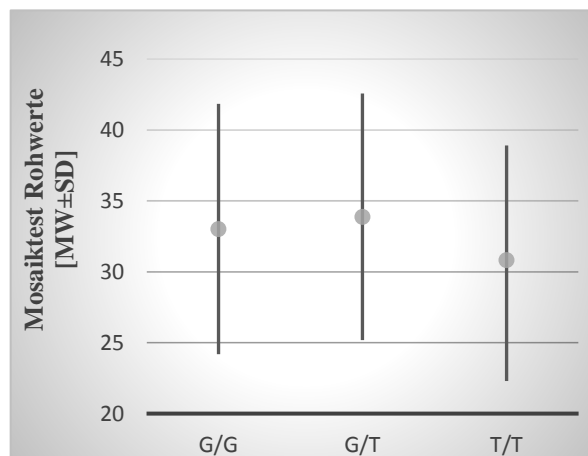


Abbildung 13: HAWIE-R Rohwerte für „Mosaiktest“ ($MW \pm SD$) in Assoziation mit der Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

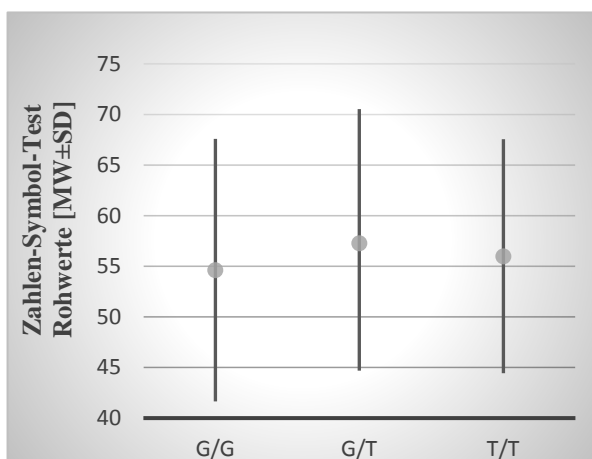


Abbildung 14: HAWIE-R Rohwerte für „Zahlen-Symbol-Test“ ($MW \pm SD$) in Assoziation mit der Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

3 Ergebnisse

3.3.2 Allelverteilung von rs7916403

Die Verteilung der Allele von insgesamt 605 eingeschlossenen Probanden entsprach den Zahlen und Prozentangaben in Tabelle 29. Das G-Allel war mit einer Anzahl von 691 häufiger vertreten als das T-Allel mit einer Anzahl von 519.

Tabelle 29: Allelverteilung des 5-HT-R-7-Polymorphismus rs7916403

| Allel | | Gesamt n |
|------------|------------|----------|
| G n (%) | T n (%) | |
| 691 (57,1) | 519 (42,9) | 1210 |

In der Tabelle 30 wurden die Resultate von Gesamt-IQ, Verbal- und Handlungs-IQ sowie aller 11 Subtests des HAWIE-R nach Berechnung der linearen Regression in Bezug auf das entsprechende Allel eingetragen. So konnten mögliche Zusammenhänge zwischen kognitiven Leistungen und dem jeweiligen Allel abgelesen werden.

3 Ergebnisse

Tabelle 30: Ergebnisse des HAWIE-R in Zusammenhang mit der Allelverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

| | Allel | | F | P |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------|-------------|
| | G (n=691) | T (n=519) | | |
| | MW(SD) | MW(SD) | | |
| HAWIE-R | | | | |
| Gesamt-IQ | 114,63 (14,580) | 114,28 (13,539) | ,018 | ,893 |
| Verbal-IQ | 112,36 (14,234) | 12,48 (13,392) | ,509 | ,476 |
| Handlungs-IQ | 112,44 (13,826) | 111,61 (13,393) | 1,012 | ,315 |
| Verbaltests (Rohwerte) | | | | |
| Allgemeines Wissen | 17,18 (3,899) | 17,48 (3,618) | 4,631 | ,032 |
| Zahlen nachsprechen | 14,85 (3,991) | 14,63 (3,697) | 1,114 | ,291 |
| Wortschatz-test | 22,57 (4,994) | 22,83 (4,751) | 2,678 | ,102 |
| Rechnerisches Denken | 13,86 (3,255) | 14,01 (3,200) | 1,465 | ,226 |
| Allgemeines Verständnis | 21,58 (3,120) | 21,54 (3,128) | ,005 | ,945 |
| Gemeinsamkeiten finden | 26,52 (4,003) | 26,73 (3,435) | 1,582 | ,209 |
| Handlungstests (Rohwerte) | | | | |
| Bilder ergänzen | 13,44 (2,818) | 13,52 (2,487) | ,409 | ,523 |
| Bilder ordnen | 28,49 (11,348) | 28,56 (11,514) | ,013 | ,910 |
| Mosaik-Test | 33,40 (8,764) | 32,63 (8,742) | 3,522 | ,061 |
| Figuren legen | 31,37 (5,619) | 30,87 (6,019) | 3,216 | ,073 |
| Zahlen-Symbol-Test | 55,81 (12,860) | 56,76 (12,189) | 2,185 | ,140 |

df= 1/1204; Fettgedruckte Zahlen entsprechen signifikanten p-Werten. Kursiv und zugleich fett gedruckte Zahlen stehen für Trends.

In der Prüfung der Assoziation der einzelnen Allele zum Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ konnten sich keine signifikanten Werte oder Trends abbilden. In den Untertestleistungen zeigte sich ein signifikanter Wert im Untertest Allgemeines Wissen ($p = 0,032$). In den Subtests Mosaik-Test ($p = 0,061$) und Figuren legen ($p = 0,073$) zeigten sich Trends.

3 Ergebnisse

Die oben beschriebenen Ergebnisse wurden in den Abbildungen 15 bis 17 dargestellt. T-Allel-Träger erreichten im Untertest Allgemeines Wissen signifikant bessere Werte. Im Untertest Mosaik-Test schnitten G-Allel-Träger tendenziell besser ab. Auch im Untertest Figuren legen schnitten G-Allel-Träger tendenziell besser ab.

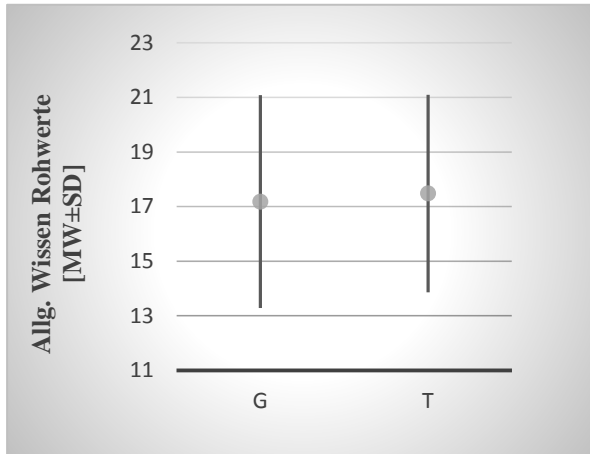


Abbildung 16: HAWIE-R Rohwerte für Mosaik-Test (MW \pm SD) in Assoziation mit der Allelverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

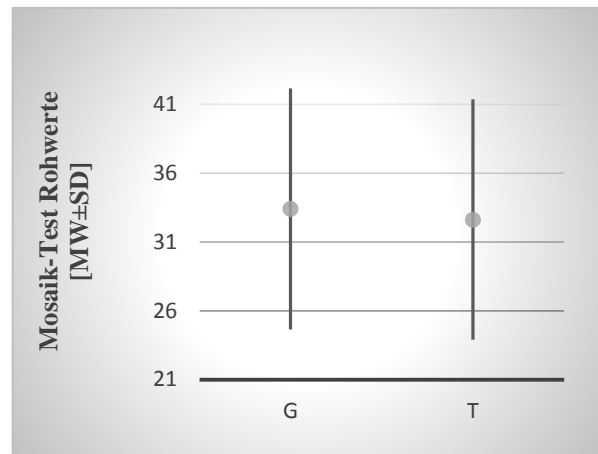


Abbildung 15: HAWIE-R Rohwerte für Allgemeines Wissen (MW \pm SD) in Assoziation mit der Allelverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

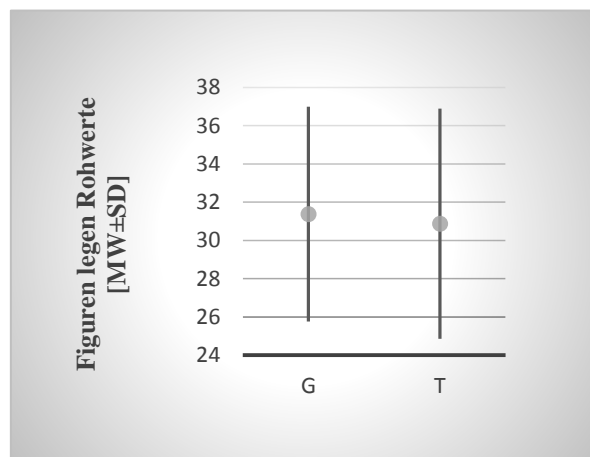


Abbildung 17: HAWIE-R Rohwerte für Figuren legen (MW \pm SD) in Assoziation mit der Allelverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7916403

3.4 Analyse des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7093602

Die Verteilung der Genotypen lag im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ($F = 0,0004$, $p = 1,000$ (Exact)).

3 Ergebnisse

3.4.1 Genotypverteilung von rs7093602

Durch statistische Auswertung stellte sich die Verteilung der Genotypen von insgesamt 585 eingeschlossenen Probanden so dar, dass 456 Probanden den Genotyp T/T, 121 den Genotyp C/T und 8 den Genotyp C/C hatten (Tabelle 31).

Tabelle 31: Die Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7093602

| Genotyp | | | Gesamt n |
|----------------|--------------|--------------|-----------------|
| CC | CT | TT | |
| n (%) | n (%) | n (%) | |
| 8 (1,4) | 121 (19,9) | 456 (75,1) | 585 |

Zur Analyse von potenziellen Zusammenhängen zwischen kognitiver Performanz in den Tests und dem jeweiligen Genotyp wurden die einzelnen Leistungen von Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie die Ergebnisse der jeweiligen HAWIE-R-Subtests mittels linearer Regression berechnet und tabellarisch eingetragen (Tabelle 32).

3 Ergebnisse

Tabelle 32: Ergebnisse des HAWIE-R in Zusammenhang mit der Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7093602

| | Genotyp | | | F | P |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|------|
| | T/T (n=456) | C/T (n=121) | C/C (n=8) | | |
| | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | | |
| HAWIE-R | | | | | |
| Gesamt-IQ | 114,54 (14,518) | 115,04 (12,758) | 108,25 (14,260) | ,027 | ,973 |
| Verbal-IQ | 112,41 (14,096) | 113,10 (13,144) | 106,50 (11,784) | ,011 | ,989 |
| Handlungs-IQ | 112,33 (13,988) | 111,74 (12,086) | 106,88 (15,679) | ,315 | ,730 |
| Verbaltests (Rohwerte) | | | | | |
| Allgemeines Wissen | 17,18 (3,856) | 17,98 (3,229) | 15,00 (4,504) | 1,731 | ,178 |
| Zahlen nachsprechen | 14,85 (3,966) | 14,50 (3,601) | 14,63 (3,335) | ,852 | ,427 |
| Wortschatz-test | 22,71 (4,922) | 22,80 (4,893) | 20,00 (4,472) | ,164 | ,848 |
| Rechnerisches Denken | 13,85 (3,222) | 14,19 (3,202) | 14,00 (2,828) | ,569 | ,566 |
| Allgemeines Verständnis | 21,60 (3,171) | 21,67 (2,876) | 20,13 (2,100) | ,175 | ,840 |
| Gemeinsamkeiten finden | 26,53 (3,935) | 27,02 (3,040) | 26,00 (4,472) | 1,091 | ,337 |
| Handlungstests (Rohwerte) | | | | | |
| Bilder ergänzen | 13,45 (2,832) | 13,59 (1,939) | 12,50 (3,338) | ,188 | ,829 |
| Bilder ordnen | 28,23 (11,491) | 29,70 (10,940) | 23,00 (15,306) | ,578 | ,561 |
| Mosaik-Test | 33,09 (8,861) | 33,38 (8,791) | 28,38 (7,029) | ,024 | ,977 |
| Figuren legen | 31,21 (5,784) | 31,17 (5,581) | 29,38 (8,975) | ,073 | ,929 |
| Zahlen-Symbol-Test | 56,12 (12,850) | 56,12 (12,167) | 57,88 (15,254) | ,892 | ,912 |

df= 2/577; Fettgedruckte Zahlen entsprechen signifikanten p-Werten. Kursiv und zugleich fett gedruckte Zahlen stehen für Trends.

In den Korrelationen der einzelnen Genotypen zum Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ, dem Handlungs-IQ und allen Untertests konnten sich weder signifikante Werte noch Trends zeigen.

3 Ergebnisse

3.4.2 Allelverteilung von rs7093602

Die Verteilung der Allele von insgesamt 585 eingeschlossenen Probanden entsprach den Zahlen und Prozentangaben in Tabelle 33. Das T-Allel war mit einer Anzahl von 1033 häufiger vertreten als das C-Allel mit einer Anzahl von 137.

Tabelle 33: Allelverteilung des 5-HT-R-7-Polymorphismus rs7093602

| Allel | | Gesamt n |
|-------------|------------|----------|
| T n (%) | C n (%) | |
| 1033 (88,3) | 137 (11,7) | 1170 |

In den Korrelationen der einzelnen Allele zum Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ, dem Handlungs-IQ und allen Untertests konnten sich ebenfalls weder signifikante Werte noch Trends zeigen.

3 Ergebnisse

Tabelle 34: Ergebnisse des HAWIE-R in Zusammenhang mit der Allelverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs7093602

| | Allel | | F | P |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------|------|
| | T (n=1033) | C (n=137) | | |
| | MW(SD) | MW(SD) | | |
| HAWIE-R | | | | |
| Gesamt-IQ | 114,59 (14,311) | 114,25 (13,013) | ,413 | ,521 |
| Verbal-IQ | 112,49 (13,977) | 112,33 (13,087) | ,260 | ,610 |
| Handlungs-IQ | 112,26 (13,768) | 111,18 (12,516) | 1,322 | ,250 |
| Verbaltests (Rohwerte) | | | | |
| Allgemeines Wissen | 17,27 (3,793) | 17,63 (3,494) | ,667 | ,414 |
| Zahlen nachsprechen | 14,81 (3,924) | 14,51 (3,548) | 1,323 | ,250 |
| Wortschatz-test | 22,72 (4,914) | 22,47 (4,899) | 1,016 | ,314 |
| Rechnerisches Denken | 13,89 (3,218) | 14,17 (3,143) | ,649 | ,421 |
| Allgemeines Verständnis | 21,61 (3,135) | 21,49 (2,829) | ,376 | ,540 |
| Gemeinsamkeiten finden | 26,59 (3,841) | 26,91 (3,213) | ,853 | ,356 |
| Handlungstests (Rohwerte) | | | | |
| Bilder ergänzen | 13,47 (2,741) | 13,46 (2,142) | ,051 | ,821 |
| Bilder ordnen | 28,41 (11,427) | 28,92 (11,593) | ,192 | ,661 |
| Mosaik-Test | 33,13 (8,845) | 32,80 (8,711) | ,562 | ,454 |
| Figuren legen | 31,21 (5,755) | 30,96 (6,009) | ,405 | ,525 |
| Zahlen-Symbol-Test | 56,12 (12,760) | 56,33 (12,445) | ,096 | ,757 |

df= 1/1164; Fettgedruckte Zahlen entsprechen signifikanten p-Werten. Kursiv und zugleich fett gedruckte Zahlen stehen für Trends.

3 Ergebnisse

3.5 Analyse des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs10785973

Die Verteilung der Genotypen lag im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ($F = 0,029$, $p = 0,500$ (Exact)).

3.5.1 Genotypverteilung von rs10785973

Bei den 591 Probanden fanden sich verschiedene Genotypen des SNPs rs10785973 entsprechend der Anteile wie in Tabelle 35 dargestellt. 286 Probanden wiesen den Genotyp C/C, 245 Probanden den Genotyp A/C und 60 Probanden den Genotyp A/A auf.

Tabelle 35: Die Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs10785973

| Genotyp | | | Gesamt n |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
| CC n (%) | AC n (%) | AA n (%) | |
| 286 (48,4) | 245 (41,5) | 60 (10,2) | 591 |

Durch lineare Regression wurden mögliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Intelligenzleistungen und den entsprechenden Genotypen bestimmt und in Tabelle 36 eingetragen.

3 Ergebnisse

Tabelle 36: Ergebnisse des HAWIE-R in Zusammenhang mit der Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs10785973

| | Genotyp | | | F | P |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|-------------|
| | C/C (n=286) | A/C (n=245) | A/A (n=60) | | |
| | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | | |
| HAWIE-R | | | | | |
| Gesamt-IQ | 113,28 (13,207) | 115,31 (14,757) | 115,27 (14,604) | ,349 | ,706 |
| Verbal-IQ | 111,55 (13,273) | 112,90 (14,205) | 112,82 (14,307) | ,108 | ,898 |
| Handlungs-IQ | 110,93 (13,040) | 113,23 (14,199) | 112,38 (13,748) | ,913 | ,402 |
| Verbaltests (Rohwerte) | | | | | |
| Allgemeines Wissen | 17,22 (3,670) | 17,54 (3,925) | 16,67 (3,573) | 1,175 | ,310 |
| Zahlen nachsprechen | 14,78 (3,766) | 14,48 (3,873) | 15,57 (4,220) | 3,122 | ,045 |
| Wortschatz-test | 22,36 (4,846) | 22,83 (5,031) | 22,93 (4,329) | ,180 | ,836 |
| Rechnerisches Denken | 13,96 (3,103) | 13,86 (3,356) | 13,83 (3,320) | ,592 | ,554 |
| Allgemeines Verständnis | 21,37 (2,840) | 21,60 (3,387) | 22,05 (3,083) | ,955 | ,386 |
| Gemeinsamkeiten finden | 26,38 (3,713) | 26,80 (3,700) | 26,58 (4,110) | ,241 | ,786 |
| Handlungstests (Rohwerte) | | | | | |
| Bilder ergänzen | 13,24 (2,675) | 13,75 (2,655) | 13,43 (2,714) | 1,729 | ,178 |
| Bilder ordnen | 27,96 (11,662) | 28,85 (11,361) | 29,38 (10,517) | ,018 | ,982 |
| Mosaik-Test | 32,19 (8,750) | 33,65 (8,758) | 34,42 (9,234) | 1,052 | ,350 |
| Figuren legen | 30,75 (5,741) | 31,43 (5,680) | 31,98 (6,267) | ,484 | ,617 |
| Zahlen-Symbol-Test | 55,98 (12,700) | 56,20 (12,527) | 56,15 (12,864) | 1,102 | ,333 |

df= 2/583; Fettgedruckte Zahlen entsprechen signifikanten p-Werten. Kursiv und zugleich fett gedruckte Zahlen stehen für Trends.

In den Korrelationen der einzelnen Genotypen zum Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ konnten sich keine signifikanten Werte oder Trends abbilden. In den Untertestleistungen zeigte sich ein einziger signifikanter Werte im Untertest „Zahlen

3 Ergebnisse

nachsprechen“ ($p = 0,045$). Dieses Ergebnis wurde in Abbildung 18 grafisch dargestellt. In diesem Test zeigten A/A-Homozygote die beste Leistungsperformanz.

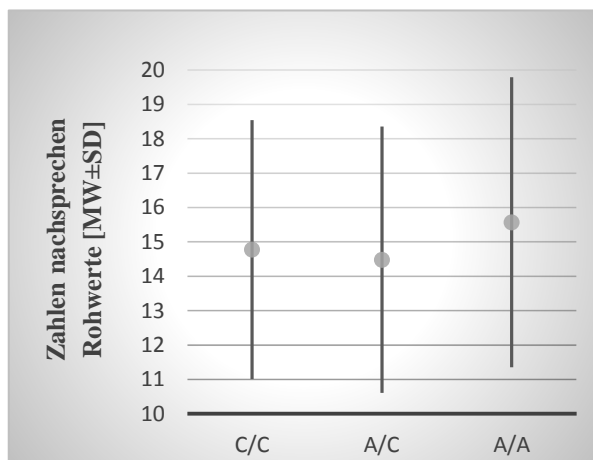


Abbildung 18: HAWIE-R Rohwerte für „Zahlen nachsprechen“ (Mittelwert \pm Standardabweichung) in Assoziation mit der Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs10785973

3.5.2 Allelverteilung von rs10785973

Bei den 591 Probanden fanden sich die beiden Allele des SNPs rs10785973 entsprechend der Anteile wie in Tabelle 37 eingetragen. Insgesamt kam 817 Mal bei den Probanden das C-Allel und 365 Mal das A-Allel vor.

Tabelle 37: Allelverteilung des 5-HT-R-7-Polymorphismus rs10785973

| Allel | | Gesamt n |
|------------|------------|----------|
| C | A | |
| n (%) | n (%) | |
| 817 (69,1) | 365 (30,9) | 1182 |

In den Korrelationen der einzelnen Allele zum Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ, dem Handlungs-IQ und allen Untertests konnten sich, wie in Tabelle 38 dargestellt, ebenfalls weder signifikante Werte noch Trends zeigen.

3 Ergebnisse

Tabelle 38: Ergebnisse des HAWIE-R in Zusammenhang mit der Allelverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs10785973

| | Allel | | F | P |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------|------|
| | C | A | | |
| | (n=817) | (n=365) | | |
| | MW(SD) | MW(SD) | | |
| HAWIE-R | | | | |
| Gesamt-IQ | 113,89 (13,705) | 115,30 (14,667) | ,629 | ,428 |
| Verbal-IQ | 111,95 (13,556) | 112,87 (14,199) | ,174 | ,676 |
| Handlungs-IQ | 111,62 (13,424) | 112,95 (14,021) | ,831 | ,362 |
| Verbaltests (Rohwerte) | | | | |
| Allgemeines Wissen | 17,32 (3,747) | 17,25 (3,826) | ,989 | ,320 |
| Zahlen nachsprechen | 14,69 (3,796) | 14,84 (4,011) | ,031 | ,860 |
| Wortschatz-test | 22,50 (4,901) | 22,86 (4,800) | ,247 | ,619 |
| Rechnerisches Denken | 13,93 (3,177) | 13,85 (3,335) | ,685 | ,408 |
| Allgemeines Verständnis | 21,44 (3,013) | 21,75 (3,288) | 1,300 | ,254 |
| Gemeinsamkeiten finden | 26,51 (3,710) | 26,73 (3,829) | ,038 | ,846 |
| Handlungstests (Rohwerte) | | | | |
| Bilder ergänzen | 13,39 (2,676) | 13,65 (2,671) | ,323 | ,570 |
| Bilder ordnen | 28,23 (11,566) | 29,02 (11,065) | ,004 | ,949 |
| Mosaik-Test | 32,63 (8,767) | 33,90 (8,899) | 1,949 | ,163 |
| Figuren legen | 30,95 (5,724) | 31,61 (5,867) | ,947 | ,331 |
| Zahlen-Symbol-Test | 56,04 (12,633) | 56,18 (12,603) | 1,922 | ,166 |

df= 1/1176; Fettgedruckte Zahlen entsprechen signifikanten p-Werten. Kursiv und zugleich fett gedruckte Zahlen stehen für Trends.

3 Ergebnisse

3.6 Analyse des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs2226116

Die Verteilung der Genotypen lag im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ($F = 0,020$, $p = 0,663$ (Exact)).

3.6.1 Genotypverteilung von rs2226116

Bei den 590 Probanden fanden sich verschiedene Genotypen des SNPs rs2226116 entsprechend der Verteilung wie in Tabelle 39 dargestellt. 407 Probanden hatten den Genotyp C/C, 164 Probanden den Genotyp A/C und 19 Probanden den Genotyp A/A.

Tabelle 39: Die Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs2226116

| Genotyp | | | Gesamt n |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
| CC n (%) | AC n (%) | AA n (%) | |
| 407 (69,0) | 164 (27,8) | 19 (3,2) | 590 |

Wie in Tabelle 40 ersichtlich, konnten sich in den Korrelationen der einzelnen Genotypen zum Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ, dem Handlungs-IQ und allen Subtests keine signifikanten Werte oder Trends abbilden.

3 Ergebnisse

Tabelle 40: Ergebnisse des HAWIE-R in Zusammenhang mit der Genotypverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs2226116

| | Genotyp | | | F | P |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|------|
| | CC (n=407) | AC (n=164) | AA (n=19) | | |
| | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | | |
| HAWIE-R | | | | | |
| Gesamt-IQ | 113,97 (13,994) | 115,29 (14,089) | 114,32 (15,542) | ,136 | ,873 |
| Verbal-IQ | 112,17 (13,769) | 112,99 (14,083) | 111,68 (13,837) | ,073 | ,930 |
| Handlungs-IQ | 111,57 (13,692) | 112,94 (13,324) | 112,37 (15,188) | ,226 | ,798 |
| Verbaltests (Rohwerte) | | | | | |
| Allgemeines Wissen | 17,29 (3,741) | 17,40 (3,936) | 16,84 (3,149) | ,038 | ,963 |
| Zahlen nachsprechen | 14,77 (3,876) | 14,77 (3,884) | 14,26 (3,928) | ,293 | ,746 |
| Wortschatz-test | 22,61 (4,981) | 22,83 (4,854) | 22,58 (3,776) | ,066 | ,936 |
| Rechnerisches Denken | 13,89 (3,265) | 13,98 (3,151) | 13,68 (3,801) | ,012 | ,988 |
| Allgemeines Verständnis | 21,47 (3,048) | 21,71 (3,369) | 22,11 (2,447) | ,605 | ,547 |
| Gemeinsamkeiten finden | 26,58 (3,702) | 26,51 (4,043) | 27,37 (2,948) | ,652 | ,521 |
| Handlungstests (Rohwerte) | | | | | |
| Bilder ergänzen | 13,31 (2,721) | 13,85 (2,539) | 13,58 (1,865) | 1,095 | ,335 |
| Bilder ordnen | 27,90 (11,704) | 29,20 (10,920) | 31,32 (10,786) | ,746 | ,475 |
| Mosaik-Test | 32,71 (8,758) | 33,45 (8,605) | 32,53 (10,511) | ,125 | ,883 |
| Figuren legen | 31,00 (5,613) | 31,35 (6,243) | 31,26 (5,496) | ,099 | ,906 |
| Zahlen-Symbol-Test | 55,71 (12,674) | 56,68 (11,951) | 56,26 (13,976) | ,891 | ,411 |

df= 2/582; Fettgedruckte Zahlen entsprechen signifikanten p-Werten. Kursiv und zugleich fett gedruckte Zahlen stehen für Trends.

3 Ergebnisse

3.6.2 Allelverteilung von rs2226116

Bei den 590 Probanden fanden sich die beiden Allele des SNPs rs2226116 entsprechend der Verteilung wie in Tabelle 41 eingetragen. Bei 590 Probanden kam insgesamt 978 Mal das C-Allel und 202 Mal das A-Allel vor.

Tabelle 41: Allelverteilung des 5-HT-R-7-Polymorphismus rs2226116

| Allel | | Gesamt n |
|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| C n (%) | A n (%) | |
| 978 (82,9) | 202 (17,1) | 1180 |

In den Korrelationen der Allele zum Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ und den Untertests konnten sich, wie in Tabelle 42 erkennbar, keine signifikanten Werte oder Trends abbilden.

3 Ergebnisse

Tabelle 42: Ergebnisse des HAWIE-R in Zusammenhang mit der Allelverteilung des 5-HT-R-7 Polymorphismus rs2226116

| | Allel | | F | P |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------|------|
| | C | A | | |
| | (n=978) | (n=202) | | |
| | MW(SD) | MW(SD) | | |
| HAWIE-R | | | | |
| Gesamt-IQ | 114,19 (14,004) | 115,10 (14,296) | ,240 | ,624 |
| Verbal-IQ | 112,31 (13,812) | 112,75 (13,978) | ,129 | ,720 |
| Handlungs-IQ | 111,80 (13,626) | 112,83 (13,614) | ,417 | ,519 |
| Verbaltests (Rohwerte) | | | | |
| Allgemeines Wissen | 17,30 (3,771) | 17,30 (3,793) | ,007 | ,931 |
| Zahlen nachsprechen | 14,77 (3,874) | 14,67 (3,878) | 1,004 | ,316 |
| Wortschatz-test | 22,64 (4,955) | 22,78 (4,656) | ,010 | ,920 |
| Rechnerisches Denken | 13,91 (3,243) | 13,92 (3,263) | ,030 | ,863 |
| Allgemeines Verständnis | 21,51 (3,102) | 21,79 (3,209) | 1,069 | ,301 |
| Gemeinsamkeiten finden | 26,57 (3,758) | 26,67 (3,864) | ,031 | ,860 |
| Handlungstests (Rohwerte) | | | | |
| Bilder ergänzen | 13,40 (2,696) | 13,80 (2,421) | 1,600 | ,206 |
| Bilder ordnen | 28,12 (11,575) | 29,60 (10,873) | ,606 | ,437 |
| Mosaik-Test | 32,84 (8,728) | 33,27 (8,943) | ,184 | ,668 |
| Figuren legen | 31,06 (5,719) | 31,33 (6,084) | ,102 | ,750 |
| Zahlen-Symbol-Test | 55,87 (12,548) | 56,60 (12,282) | ,894 | ,345 |

df= 1/1174; Fettgedruckte Zahlen entsprechen signifikanten p-Werten. Kursiv und zugleich fett gedruckte Zahlen stehen für Trends.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In vorliegender Assoziationsstudie wurden Leistungen im Intelligenztest HAWIE-R und seinen Untertests im Zusammenhang mit der Genotyp- und Allelverteilung der vier intronischen SNPs rs7916403, rs7093602, rs10785973 und rs2226116 des 5-HT-R-7-Gens betrachtet. Es wurden hierzu 605 psychisch gesunde, nicht verwandte und deutschstämmige Probanden aus dem Raum München mit HAWIE-R getestet und die Genotypfrequenzen der vier SNPs im 5-HT-R-7-Gen zur Intelligenzleistung in Beziehung gesetzt.

Zusammenfassend zeigten sich für rs7916403 signifikante Zusammenhänge der Genotyp- bzw. Allelverteilung mit im Mittel besseren Leistungen für die Träger des Genotypen G/G für den Gesamt-IQ, sowie Handlungs-IQ und den diesem zugeordneten Untertests Bilder ordnen, Mosaik-Test und Figuren legen. Es ergaben sich schlechtere Leistungen für diesen Genotypen in den Untertests des Verbalteils Allgemeines Wissen und Wortschatz, sowie dem zum Handlungsteil zugehörigen Zahlen-Symbol-Test. Träger des Genotyps G/T zeigten durchgehend in allen genannten Tests die besten Leistungen.

Einen Überblick zu den Ergebnissen des einzelnen Tests zeigt Tabelle 43.

Tabelle 43: Signifikante und tendenzielle Zusammenhänge der Genotyp- und Allelverteilung des Polymorphismus rs7916403 bezüglich der Performanz in den angegebenen Tests

| | Ergebnisse der Genotypen von rs7916403 nach Performanz geordnet | Ergebnisse der Allele von rs7916403 nach Performanz geordnet |
|-------------------------|---|--|
| Gesamt-IQ-Wert | G/T > G/G > T/T | - |
| Handlungs-IQ | G/T > G/G > T/T | - |
| Allgemeines Wissen (VT) | G/T > T/T > G/G | T > G |
| Wortschatz (VT) | G/T > T/T > G/G | - |
| Bilder ordnen (HT) | G/T > G/G > T/T | - |
| Mosaik-Test (HT) | G/T > G/G > T/T | G > T |
| Zahlen-Symbol-Test (HT) | G/T > T/T > G/G | - |
| Figuren legen (HT) | - | G > T |

Signifikante Zusammenhänge wurden fettgedruckt. „HT“ bedeutet Zuordnung des Subtests zum Handlungsteil und „VT“ Zuordnung zum Verbalteil des HAWIE-R

Für einen weiteren SNP, rs10785973, konnte ein Zusammenhang mit der Leistung in einem dem Verbalteil zugehörigen Test identifiziert werden. Die Träger des Genotyps A/A des SNPs

4 Diskussion

zeigten im Subtest Zahlen nachsprechen im Mittel bessere Werte als die der anderen Genotypen.

Für die SNPs rs7093602 und rs2226116 wurden weder bezüglich Allel- noch der Genotypverteilung Zusammenhänge zu kognitiven Leistungen, gemessen mit dem HAWIE-R, nachgewiesen.

4.2 Diskussion der Methoden

In vorliegender Studie wurde entsprechend den Kriterien einer Assoziationsstudie vorgegangen. Es wurde davon ausgegangen, dass genetische Faktoren Einfluss auf kognitive Leistungen haben. Da komplexe Eigenschaften wie kognitive Fähigkeiten nach aktuellem Stand der Forschung polygen vererbt werden, sind Assoziationsstudien, vor allem genomweite Assoziationsstudien, in besonderer Weise geeignet, Zusammenhänge aufzudecken. Probanden, welche ein spezifisches Merkmal aufweisen, werden an Hand der Ausprägung bestimmter genetischer Polymorphismen wie SNPs mit Probanden verglichen, welche dieses spezifische Merkmal nicht aufweisen. Treten bestimmte Varianten der Polymorphismen gehäuft bei Merkmalsträgern auf, so kann eine Assoziation in Betracht gezogen werden (Smeland und Andreassen, 2018).

Die Probanden dieser Studie waren aus dem Großraum München und deutscher Abstammung, was bedeutet, dass Eltern und Großeltern aus Deutschland stammten. Somit sollten ethnisch bedingte Ursachen für genetische Faktoren minimiert werden. Genotypen und Allele können in Gruppen unterschiedlicher ethnischer Herkunft variieren und somit falsche Assoziationen von Genotyp und Phänotyp in Assoziationsstudien suggerieren. Betrachtet man die Allele des SNPs rs7916403, so besitzen 59% der Lateinamerikaner europäischer Herkunft, 57% der europäischen Bevölkerung sowie in der hier vorliegenden Studie (57,1%), 49% der asiatischen Bevölkerung, jedoch nur 36% der afrikanischen Bevölkerung das Allel G als Variante. Im Fall von SNP rs7093602 besitzen 100% der Lateinamerikaner europäischer Herkunft, 93% der europäischen Bevölkerung, 98% der asiatischen Bevölkerung, jedoch nur 88,3% der hier genotypisierten deutschen Bevölkerung und 84% der afrikanischen Bevölkerung das Allel T als Variante. Betrachtet man rs10785973, so existiert bei 72% der Lateinamerikaner europäischer Herkunft, 70% der europäischen Bevölkerung (69,1% in dieser Studie), 73% der asiatischen Bevölkerung, jedoch bei 94% der afrikanischen Bevölkerung das Allel C als Variante. Schließlich findet sich das Allel G bei 92% der Lateinamerikaner europäischer

4 Diskussion

Herkunft, 87% der europäischen Bevölkerung, jedoch nur 82,9% in der untersuchten deutschen Stichprobe, 100% der asiatischen Bevölkerung und bei 97% der afrikanischen Bevölkerung als Variante für rs2226116. Damit sind die Ergebnisse dieser Studie möglicherweise nur eingeschränkt für eine spezifische Ethnie gültig, vermeiden aber falsch positive Ergebnisse aufgrund ethnienpezifischer Genotypverteilungen (Pritchard und Rosenberg, 1999, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/, 2021).

Um mögliche Effekte neuropsychiatrischer Erkrankungen auszuschließen, wurden die Probanden bezüglich solcher Pathologien ausführlich gescreent und bei Bedarf ausgeschlossen. Diese Maßnahmen konnten einen Beitrag zur Steigerung der Validität der Studie leisten, da sich derartige Erkrankungen wie im Falle einer ADHS oder einer Depression beispielsweise auf die Konzentrationsfähigkeit und damit auf die Performanz in kognitiven Leistungstests auswirken können (Dillig und Freyberger, 2016).

Alle akzeptierten Probanden wurden mit dem allgemein anerkannten, gebräuchlichen und als valide und reliabel geltenden Intelligenztest HAWIE-R (Revision von 1991) geprüft. Dieser Test erfasst sehr gut den allgemeinen Intelligenzfaktor g (Tewes, 1994). Zudem wird im Handlungsteil die fluide und im Verbalteil die kristalline Intelligenz gemessen (Woodcock, 1990). Da es sich beim HAWIE-R um einen Test mit der Möglichkeit zu freiem Antworten handelt und nicht um einen Multiple-choice-Test, kann der Prüfer erneut den neuropsychiatrischen Status des Probanden beurteilen und bei Notwendigkeit diesen aus der Studie ausschließen. Die mit offenen Fragestellungen eher geringe Auswerteobjektivität wird durch eine genaue Handanweisung zur Durchführung der Testung verbessert. Dennoch werden die Resultate bei diesem Individualtest durch die subjektive Beurteilung des Testleiters beeinflusst, was sich negativ auf die Vergleichbarkeit der Testergebnisse auswirken kann (Tewes, 1994). Um solche Einflüsse auf die Beurteilung zu minimieren, wurden die Tester gut in ihre Aufgaben eingewiesen und eingehend geschult. Im Vergleich zu anderen Studien können mit den Subtests des HAWIE-R präzisere Aussagen zu verschiedenen Arten kognitiver Leistung getroffen werden, als durch allgemeine Parameter, wie z.B. Bildungsgrad oder kurze Textaufgaben mit Zahlen- oder Logikrätseln im Multiple-choice-Stil, wie sie beispielsweise in einer genomweiten Studie zur Kognition von Davies zur Anwendung kamen (Davies et al., 2016).

Ergebnisse bezüglich einer möglichen Assoziation zeigten sich in den Bereichen Mosaik-Test, Zahlen-Symbol-Test und Zahlen nachsprechen. Vor allem beim Mosaik-Test sind die exekutiven Funktionen des Probanden gefordert. Diese beinhalten Handlungsplanung, Aufmerksamkeitssteuerung, Koordinieren von zielgerichteten Handlungen und damit auch

4 Diskussion

problemlösendes Denken. Diese Fertigkeiten lassen sich ebenfalls gut im sogenannten WCST-Test (Wisconsin-Card-Sorting-Test) bestimmen. Es sollen darin Karten nach wechselnden Kriterien vom Probanden zugeordnet werden. Dieser Test könnte daher in weiterführenden Studien genutzt werden, um ggf. die signifikanten Testergebnisse in den oben genannten Subtests des HAWIE zu überprüfen (Tewes, 1994, Hogrefe-Portal, 2019).

Ergebnisse im signifikanten Bereich fanden sich zudem beim Subtest Allgemeines Wissen. In diesem Test des HAWIE-R wird das Wissen überprüft, das sich ein Mensch „mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten aneignen kann“ (Matarazzo, 1982). Derartige Leistungen sind vor allem mit Bildung und kultureller Erfahrung des Probanden in Zusammenhang zu bringen. Zudem sind auch Neugier und Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt von Einfluss auf das Ergebnis (Zimmerman und Woo-Sam, 1973). Die Wissensbereiche wurden heterogen gehalten und durch eine verbal vereinfachte Aufgabenkonstruktion in der Neubearbeitung des HAWIE-R wurde mehr auf den vom Wortschatz unabhängigen Wissensaspekt Gewicht gelegt (Tewes, 1991). Zur Überprüfung erlernter kognitiver Fertigkeiten und von Wissensinhalten in weiteren Studien eignen sich auch andere standardisierte Tests zur Allgemeinbildung, wie beispielsweise die Wortschatztests im CFT-20-R (Culture Fair Intelligence Tests-Skala 20-Revision) und der RIAS (Reynolds Intellectual Assessment Scales and Screening) (Weiß, 2006, Hagmann-von Arx und Grob, 2014).

Im Mosaik-Test des HAWIE-R, bei welchem sich ebenfalls signifikante Ergebnisse zeigten, wird die Fähigkeit des Probanden erfasst, Formen wahrzunehmen, diese zu analysieren und das Ganze in seine Komponenten zu zerlegen (Matarazzo, 1982). Zudem werde die Fähigkeit zu problemlösendem Denken erfasst (Davis et al., 1966). Wie der Mosaik-Test prüft die Testung Figuren legen „die Vertrautheit mit Formen und die Fähigkeit, Relationen zwischen Teil und Ganzem herzustellen“ (Matarazzo, 1982). Auch in den standardisierten nonverbalen Matrizen-Tests des CFT-20-R (Culture Fair Intelligence Tests-Skala 20-Revision) und der RIAS (Reynolds Intellectual Assessment Scales and Screening) werden ähnliche Fertigkeiten wie das Erkennen von Formen geprüft (Weiß, 2006, Hagmann-von Arx und Grob, 2014).

Bei der Testung Zahlen nachsprechen erhält der Proband die Aufgabe, vorgegebene Zahlenfolgen vorwärts oder rückwärts nachzusprechen. Diese Fähigkeit soll eher unbedeutend für das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau sein (Matarazzo, 1982). Ein schlechteres Abschneiden in diesem Test soll auf Aufmerksamkeitsstörungen oder erhöhte Testangst zurückgeführt werden können (Wechsler, 1939).

4 Diskussion

Bezüglich der Geschlechterverteilung war man bestrebt, in dieser Studie auf ein annähernd ausgeglichenes Verhältnis zu achten, um geschlechtsspezifische Effekte auf Intelligenzleistungen möglichst gering zu halten. Beispielweise erzielten männliche Probanden im Durchschnitt in Aufgabenbereichen wie Navigation und räumliche Vorstellung zur Rotation von Objekten im Raum bessere Leistungen, während weibliche Probanden bessere Leistungen in Bereichen wie Wiedererkennen oder Befinden von Objekten im Raum sowie bei verbalem Erinnerungsvermögen erzielten (Li, 2014). Ziel dieser Studie war es, bezüglich beider Geschlechter Aussagen treffen zu können. Von insgesamt 605 Probanden, die bezüglich des SNPs rs7916403 untersucht wurden, waren beispielsweise 327 (54%) weiblich und 278 (46%) männlich. Damit zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern, so dass das Geschlecht als Kovariable in die Berechnung von Leistungen miteinbezogen wurde.

Auch dem Alter der Testpersonen kommt bei der Beurteilung kognitiver Performanzen Bedeutung zu, da sich IQ-Leistungen im Lauf des Lebens verändern. Kognitive Leistungen nehmen bei Menschen im Allgemeinen mit zunehmendem Lebensalter ab, wobei sich Fertigkeiten im Bereich kristalliner Intelligenz, wie die Kenntnis von Vokabeln, weniger rasch verändern als Fähigkeiten fluider Intelligenz, wie sie im Rahmen des Zahlen-Symbol-Tests benötigt werden (Ghisletta und Lindenberger, 2004). Zu dieser Studie wurden Personen von 18 bis 74 Jahren zugelassen. Der HAWIE-R ist zum Testen von Probanden im Alter von 16 bis 74 Jahren geeignet. Somit konnten alle Studienteilnehmer mit diesem Test geprüft werden. Der Faktor Alter wurde beim Wert des Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQs bereits in die Berechnung integriert, während es sich bei Punkteangaben der Subtests des HAWIE-R um Rohwerte handelt, in welche Faktoren wie z.B. das Alter nicht einberechnet wurden. Daher wurde das Alter in den Subtests als Kovariable mit in die Rechnung einbezogen.

4.3 Inhaltliche Interpretation

Die Ergebnisse mit signifikanten Assoziationen des SNPs rs7916403 mit kognitiver Leistung in Allgemeines Wissen, Mosaik-Test und Zahlen-Symbol-Test sowie des SNPs rs10785973 mit dem Subtest Zahlen nachsprechen lassen sich unterschiedlich diskutieren und bewerten.

Beim Auftreten von signifikanten Zusammenhängen eines Genotyps oder Allels mit einem Phänotyp kann im Idealfall die assoziierte Variation selbst die Ursache für den Einfluss auf einen konkreten kognitiven Phänotyp sein. Es gibt jedoch weitere Möglichkeiten. Beispielsweise kann auch ein sog. Kopplungsungleichgewicht (LD, *linkage disequilibrium*) dem signifikanten Wert zu Grunde liegen. Beim LD handelt es sich grundsätzlich um eine

4 Diskussion

statistische Größe, welche eine Aussage über die Lage von Allelen machen kann. Je enger die Allele beieinanderliegen, desto höher ist das LD und desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass zwei bestimmte Allele gemeinsam vererbt werden (Nordheim, 2015). In diesem Fall könnte dies bedeuten, dass eigentlich eine andere Variation als die untersuchte für die Beeinflussung des Phänotyps verantwortlich ist. Eine dritte Möglichkeit wäre, dass es sich um eine rein zufällige Begebenheit, also um ein Artefakt handelt (Goldberg und Weinberger, 2004).

Für einen direkten Einfluss auf den Phänotyp sind häufig exonische Variationen verantwortlich. Dadurch kann es zum Austausch einer Aminosäure kommen, die ein Proteinprodukt, wie zum Beispiel einen Rezeptor, in seiner Funktion verändern kann. Intronbereiche eines Gens erfüllen eine wichtige Aufgabe bezüglich Initiierung, Verlängerung und Beenden der Transkription. Die Stabilität der mRNA eines Gens wird zudem ebenfalls durch Introns beeinflusst. Die vorliegenden SNPs rs7916403, rs7093602, rs10785973 und rs2226116 befinden sich in intronischen Bereichen des 5-HT-7-Rezeptorgens. Damit ist für diese Varianten keine offensichtlich direkte Funktion erkennbar. Sie könnten aber über Kopplungsungleichgewichte oder Veränderung von regulatorischen Sequenzen Einfluss auf Proteinproduktion und Proteinfunktionen nehmen (Chorev und Carmel, 2012). Dementsprechend könnte das Vorkommen bestimmter Allele von SNPs so indirekt einen Phänotyp wie die Kognition beeinflussen.

Im Untertest Allgemeines Wissen wird vor allem das Langzeitgedächtnis, faktisches Wissen und möglicherweise auch z.T. eine Art von Lernen im Kontext getestet (Tewes, 1994). Aus den bereits diskutierten molekularen Kenntnissen und Untersuchungen an Tieren in der Einleitung ging wiederholt ein Zusammenhang zwischen der Funktion des 5-HT-7-Rezeptors und der Bildung von Langzeitgedächtnis sowie dem Lernen im Kontext hervor. Ein Beispiel wäre der mit 5-HT-7-Rezeptoren positiv korrelierte intrazelluläre cAMP-Anstieg, der wiederum mit der vermehrten Bildung von Langzeitgedächtnis in Verbindung gebracht wird (Kandel, 2001, Manuel-Apolinar und Meneses, 2004). Des Weiteren wurde durch Tests mit aversiven Reizen an 5-HT-R-7-*knockout*-Mäusen nachgewiesen, dass v.a. für kontextbezogenes Lernen die Funktion von 5-HT-7-Rezeptoren obligat erscheint (Philips und LeDoux, 1992, Anagnostaras et al., 2001). Das Lernen der Versuchstiere im Kontext wurde mittels Testmodellen, die mit aversiven Reizen (z.B. einmal mit Hinweisreizen und ein anderes Mal mit Hintergrundgeräuschen) arbeiteten, geprüft. Diese Studie wurde mit 5-HT-R-7-Gen-*knockout*-Mäusen und Wildtypmäusen mit 5-HT-R-7-Gen durchgeführt. Auf Grund des strikten Protokolls der Testdurchläufe unter Laborbedingungen sind die Ergebnisse als valide

4 Diskussion

einzustufen. 5-HT-R-7-Rezeptoren wurden mit Lernen im Kontext in Verbindung gebracht (Anagnostaras et al., 2001). Möglicherweise könnte die Variation im SNP rs7916403 direkt oder indirekt Einfluss auf die Funktion des 5-HT-7-Rezeptors nehmen und so ein besseres Abschneiden der T-Allel-Träger im Untertest Allgemeines Wissen verursachen. Auch Probanden mit TT- und TG-Genotyp erreichten dementsprechend bessere Ergebnisse als die GG-Genotypen. Weitere Untersuchungen bezüglich möglicher Ursachen wären jedoch nötig. Der Mosaik-Test setzt sich - entsprechend dem Handbuch nach Tewes (Tewes, 1994) - zum Ziel, den Probanden in seiner Fähigkeit bezüglich räumlicher Vorstellung zu prüfen. Genauer gesagt, werden dabei die Kapazität zur Wahrnehmung bestimmter Objekte (zweifarbige Würfel mit Mustern) im Raum und die Wahrnehmung ihrer Verhältnisse bzw. ihrer Muster zueinander untersucht. In den einzelnen Abschnitten des Untertests müssen unter Zeitdruck spezifische Motive mit den Mustern der Würfel gelegt werden. Es handelt sich damit um Qualifikationen, die bereits in den Tierversuchen im Rahmen des allozentrischen Gedächtnisses beschrieben wurden (Benice et al., 2008, Beaudet, 2015). Bei der Fähigkeit zur allozentrischen Wahrnehmung geht es darum, den Bezug von Objekten im Raum untereinander korrekt wahrzunehmen. Die egozentrische räumliche Wahrnehmung hingegen beschreibt die Wahrnehmung der Relation des Objekts zum Betrachter selbst (Beaudet et al., 2015).

Mäuse mit 5-HT-7-Rezeptor hatten deutliche Vorteile bei der allozentrischen Wahrnehmung und Verarbeitung von allozentrischen räumlichen Informationen. So konnten Tiere mit funktionierendem 5-HT-7-Rezeptor im „*Barnes maze*“-Test die neu registrierten raumbezogenen Informationen konstruktiver umsetzen, nachdem die Rettungsbox unter einem anderen Loch platziert worden war, während *knockout*-Mäuse deutlich mehr Zeit im Quadranten mit der ursprünglichen Lage der Rettungskammer verbrachten. Die 5-HT-7-Rezeptor-*knockout*-Mäuse mussten bei der Aufgabenstellung dieser und anderer in der Einleitung eingehend beschriebener Studien zur räumlichen Wahrnehmung mutmaßlich auf die vom 5-HT-7-Rezeptor weitestgehend unabhängige egozentrische räumliche Wahrnehmung zurückgreifen und waren dementsprechend bei Anforderungen an die allozentrische Wahrnehmung eingeschränkt (Beaudet et al., 2015, Sarkisyan und Hedlund, 2009, Benice und Raber, 2008, Roberts et al., 2004).

Zur Überprüfung der Fertigkeiten bezüglich räumlicher Wahrnehmung kamen Tests wie „*novel location test*“, „*novel object test*“ und „*Barnes maze*“ zum Einsatz.

Der sog. „*novel location test*“ und „*novel object test*“ wurde sowohl mit 5-HT-7-Rezeptor-*knockout*-Mäusen als auch Tieren mit 5-HT-7-Rezeptor-Gen durchgeführt. Die Mäuse konnten eine fremde Umgebung mit mehreren Objekten explorieren. Im „*novel location test*“ wurde die

4 Diskussion

Position eines oder mehrerer Objekte in der Versuchsanrichtung verändert, im „*novel object test*“ wurde ein Objekt ausgetauscht. Teilweise wurden die Tests unter Einsatz des bereits erwähnten selektiven 5-HT-7-Rezeptor-Antagonisten SB-269970 durchgeführt. Bei den Versuchstieren handelte es sich um eine standardisierte Mäusezüchtung, die sog. C57BL/6J mit 5-HT-7-Rezeptoren aus den Jackson Laboratories in den USA. Auch diese Tests wurden nach einem strikten Protokoll unter Laborbedingungen durchgeführt. Daher sind auch diese Ergebnisse als valide einzustufen. 5-HT-R-7-Rezeptoren wurden mit der allozentrischen Wahrnehmung in Verbindung gebracht (Sarkisyan und Hedlund, 2009, Benice und Raber, 2008).

Andere Untersuchungen zur räumlichen Wahrnehmung und Reizverarbeitung von Mäusen wurden mit einer sog. „*Barnes maze*“-Versuchsanordnung durchgeführt. Ebenso wie in anderen Tierversuchen fanden in den „*Barnes maze*“-Versuchsanordnungen Tests mit 5-HT-7-Rezeptor-*knockout*-Mäusen und Tieren mit 5-HT-7-Rezeptor-Gen statt. Auch in dieser Studie wurden 5-HT-R-7-Rezeptoren mit der allozentrischen Wahrnehmung in Verbindung gebracht (Beaudet et al., 2015, Sarkisyan und Hedlund, 2009, Berke et al., 2009).

In einer Studie von 2015 einer Forschergruppe um Beaudet wurde u.a. auf die Abnahme von 5-HT-7-Rezeptoren in einigen Versuchen im Rahmen des Alterungsprozesses bei Mäusen eingegangen. In der ersten veröffentlichten Untersuchung wurde durch Entfernung der Nebenniere (Adrenalektomie) ein beschleunigter Alterungsprozess bei Ratten simuliert. Nach der Durchführung eines Experiments wurde bei den Tieren 24 Stunden später eine erhöhte Konzentration von 5-HT-7-Rezeptor mRNA in der hippocampalen CA3-Region mittels *in-situ*-Hybridisierung gemessen. 2 Jahre später fand sich bei den Ratten (inzwischen 22-24 Monate alt) derselben Gruppe im Anschluss an die gleichen Experimente keine Veränderung im Hippocampus mehr, was die These der Studie grundsätzlich stützte, dass im Verlauf des Lebens ein Rückgang von 5-HT-R-7-Rezeptoren zu erwarten ist. Zudem wurde angeführt, dass bei Menschen, die Fähigkeit zu räumlich-allozentrischem Denken im Laufe des Lebens abnimmt. Dies könnte auch bei Menschen auf einen Zusammenhang zwischen 5-HT-7-Rezeptoren und der Befähigung zu allozentrischer Wahrnehmung und Verarbeitung hindeuten (Beaudet et al., 2015).

Der Untertest Figuren legen erfasst neben dem Mosaiktest ebenfalls Fähigkeiten mit Bezug zu allozentrischem räumlichem Vorstellungsvermögen, da der Proband Einzelteile zu bestimmten Figuren (z.B. einem Profilbild oder einem Elefanten) zusammenfügen muss. Die Fähigkeit zur Einschätzung des räumlichen Bezugs zum Probanden selbst wird, wie auch im Mosaik-Test, hier nicht vordergründig abgeprüft. Die im Mosaik-Test und Figuren legen detektierten

4 Diskussion

Beobachtungen, könnten also in Zusammenhang mit den bereits vorliegenden Tieruntersuchungen Hinweise dafür liefern, dass eine Variation mit Auswirkung auf die Funktion des 5-HT-7-Rezeptors verantwortlich für ein besseres bzw. schlechteres Abschneiden bei Tests zur allozentrischen Wahrnehmung beim Menschen sein könnte. Entsprechend dieses theoretischen Ansatzes könnte im Fall dieser Studie das Vorliegen eines G-Allels im SNP rs7916403 direkt oder indirekt die Ursache für eine verbesserte Funktion des 5-HT-7-Rezeptors sein. Probanden mit den Genotypen G/G und G/T schnitten dementsprechend in den Subtests Mosaik-Test und Figuren legen ebenfalls besser ab.

Das Vorliegen eines T-Allels im SNP rs7916403 scheint kognitive Funktionen in Bezug auf komplexe Wissensinhalte positiv zu beeinflussen während sich das G-Allel möglicherweise vorteilhaft für Leistungen bezüglich der allozentrischen Raumwahrnehmung auswirkt. Jedes Allel für sich könnte die Funktion des 5-HT-7-Rezeptors indirekt derart modifizieren, dass entweder tendenziell eine bessere Performanz bei Wissensinhalten oder bei der allozentrischen Raumwahrnehmung gegeben ist. In anderen Studien wurde die Beeinflussung des 5-HT-7-Rezeptors zudem als paradox und wenig berechenbar beschrieben. Sowohl Rezeptoragonisten als auch Rezeptorantagonisten konnten sich positiv auf Kognitions- und Gedächtnisleistungen in Versuchen auswirken. Eine explizite Ursache hierfür ließ sich bislang noch nicht eruieren. Interaktionen mit 5-HT-1-Rezeptoren könnten u.a. ein möglicher Grund sein (Meneses, 2014). Das Zahlen nachsprechen des HAWIE-R prüft das Merken von Zahlenfolgen. Aus der Literatur ist ein Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeitsstörungen sowie Angsterkrankungen und dem 5-HT-7-Rezeptor bekannt. Es wurde auf einen beobachteten Einfluss des 5-HT-R-7-Gens im Rahmen von Tierversuchen an Ratten und Mäusen bei hyperaktivem „*sensation-seeking*“-Verhalten und Aufmerksamkeitsproblematik eingegangen (Ballaz et al., 2007). Zudem wurde auch eine Beteiligung des 5-HT-7-Rezeptors bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Ängstlichkeit sowie Mechanismen der Stressadaption diskutiert (Wesolowska et al., 2006). Es könnte also möglich sein, dass beim Genotyp A/A des SNPs rs10785973 Einfluss auf die Funktion des 5-HT-7-Rezeptors genommen wird und somit höhere kognitive Leistungen erzielt wurden, da die genetisch günstiger ausgestatteten Probanden aufmerksamer und weniger ängstlich angespannt während dieses Untertests waren. Allerdings müssten die Auffälligkeiten bezüglich Aufmerksamkeit und bzw. oder Ängstlichkeit bei den genetisch vorteilhafter oder nachteiliger ausgestatteten Probanden subklinisch und nur sehr diskret ausgeprägt sein, da sich ansonsten Ausschlusskriterien im Rahmen des neuropsychiatrischen Screenings im Vorfeld der Probandenauswahl ergeben hätten.

4 Diskussion

Generell lassen sich Untersuchungen an Menschen und Tiermodellen mit Mäusen und Ratten nicht ohne Weiteres vergleichen. Zwar stammen alle genannten Organismen aus der Klasse der Säugetiere, verfügen über ähnliche Abläufe in Hinblick auf Organe, Zellen und biochemische Vorgänge, besitzen ein 5-HT-7-Gen und zeigen partiell sowie in Grundzügen ähnliche Verhaltensmuster bei kognitiven Aufgabenstellungen zu Lernen, räumlicher Orientierung, Aufmerksamkeit und auch Angstverhalten. Besonders gute Übereinstimmungen lassen sich beispielsweise bei Ratten und Mäusen in Hinblick auf die Wirkung giftiger Substanzen auf den Organismus nachweisen. 70 bis 80 Prozent der Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten für Menschen lassen sich in Tierversuchen in methodisch korrekt durchgeführten Studien mit Randomisierung und Verblindung erkennen (Elsner, 2004). Dennoch sind Tiermodelle nur bedingt und orientierend auf menschliches Verhalten übertragbar, da sowohl in Hinblick auf organische, zelluläre sowie biochemische Abläufe und damit sowohl für physische als auch psychisch-kognitive Prozesse wie auch in Bezug auf die menschliche Lebensumgebung und Umwelteinflüsse erhebliche Unterschiede bestehen, welche sich nicht im Rahmen von Tierversuchen simulieren lassen. Beispielsweise zeigte sich das Schlafmittel Thalidomid als unbedenklich in Tierversuchen, während im Rahmen der Anwendung beim Menschen ausgeprägte teratogene Effekte auftraten (Elsner, 2004).

Eine aktuelle Methode zur Detektion genetischer Voraussetzungen für den Phänotyp kognitive Leistungsfähigkeit stellen genomweite Assoziationsstudien an Menschen dar. Insbesondere Metaanalysen bereits vorhandener Studien ermöglichen sowohl eine sehr hohe Probandenzahl als auch die Testung einer großen Anzahl genetischer Variationen. Damit sind diese Studien in Bezug auf mögliche Assoziationen sehr aussagekräftig.

Aktuelle genomweite Assoziationsstudien zu Gedächtnisleistungen beim Menschen konnten bislang keine genomweite Assoziation mit dem 5-HT-R-7 Gen nachweisen, was mit hoher Verlässlichkeit darauf hinweist, dass das Gen keinen Haupteffekt auf die innerhalb der Studien gemessene kognitive Leistungsfähigkeit aufweist (Lencz et al., 2014, Trampush et al., 2017, Ohi et al., 2018, Savage et al., 2018). Da GWAS-Publikationen in der Regel nur die Assoziationen genauer beschreiben, deren p-Wert als genomweit signifikant eingestuft wird ($p < 5 \times 10^{-8}$), kann es sein, dass die in dieser Assoziationsstudie geprüften SNPs grenzwertig assoziiert sind und bei einer weiteren Erhöhung der Stichprobengröße signifikant werden oder aber dass sie im Rahmen von Signalwegen zusammen mit anderen daran beteiligten Genen eine kumulative Rolle spielen.

Ein Nachteil genomweiter Assoziationsstudien liegt häufig in den diversen Methoden der eingeschlossenen Substichproben zur Bewertung menschlicher Intelligenz. Das führt in der

4 Diskussion

Regel zur ausschließlichen Verwendung breit definierter Phänotypen, wie z.B. *general g*, für die in allen Gruppen eine vergleichbare Testung durchgeführt wurde. Andererseits wurde nachgewiesen, dass einzelne kognitive Fertigkeiten und auch Faktoren, die im Zusammenhang mit kognitiver Leistung stehen, wie z.B. das erreichte Bildungsniveau, stark miteinander korrelieren und somit ein grundlegender Zusammenhang, also ein genereller Intelligenzfaktor *g* existiert, was die Bedeutung bzw. Notwendigkeit einer einheitlichen Erhebung von Intelligenz im Rahmen von Studien etwas relativiert (Johnson et al., 2008), nicht jedoch ausschließt, dass für Subphänotypen andere oder weitere Gene relevant sind. Bei der vorliegenden Kandidatengenassoziationsstudie wurden einheitliche Untersuchungsmethoden und Testabläufe zur Intelligenz bei Probanden durchgeführt. Durch die Überprüfung einzelner kognitiver Fertigkeiten lassen sich in dieser Studie auch Subphänotypen von z.B. kognitiver Leistungsfähigkeit besser beurteilen.

Die Stichprobe dieser Studie ist aufgrund der Komplexität des Phänotyps für eine valide Aussage nicht ausreichend, so dass für eine bessere Bewertung der Ergebnisse eine höhere Probandenzahl notwendig wäre. In dieser Studie wurden die Ergebnisse nicht in Bezug auf multiples Testen mit der Bonferroni-Methode korrigiert. Eine Bonferroni-Korrektur für die 4 SNPs, 3 Hauptskalen und 11 Unterskalen des HAWIE-R würden die Ergebnisse nicht standhalten. Diese wäre aufgrund der LD-Abhängigkeit der SNPs ($r^2 > 0,2$) und Tests zu konservativ. Auf eine Korrektur wurde auch aufgrund des Screeningcharakters der Studie verzichtet.

4.4 Perspektiven

Die molekulargenetische Erforschung von Neurotransmittern, neuronalen Markern sowie deren Zusammenhängen mit Erkrankungen und Kognition befindet sich aktuell noch in einem Anfangsstadium.

Verschiedenste neuropsychiatrische Erkrankungen wie Schlaganfälle, Schizophrenie, Demenzerkrankungen etc. weisen defizitäre Gedächtnis- und Kognitionsleistungen auf. Derzeit existieren jedoch noch keine effektiven Behandlungsmethoden, da es u.a. auch an mit Gedächtnisleistungen assoziierten neuronalen Markern mangelt (Meneses, 2015). Durch eine medikamentöse Beeinflussung des 5-HT-7-Rezeptors soll perspektivisch eine Verbesserung der Behandlung von Autismus-Spektrum-Störungen, fragilem X-Syndrom, Alzheimer Demenz und ganz allgemein kognitiven Defiziten klinisch ermöglicht werden (Zareifopoulos und Papatheodoropoulos, 2016, Crispino, 2020).

4 Diskussion

Bei der Untersuchung kognitiver Prozesse stehen vor allem die Gene verschiedener Neurotransmitter und deren Rezeptoren im Mittelpunkt der Forschung. In dieser Arbeit lag der Fokus auf genetischen Variationen mit Einfluss auf den 5-HT-7-Rezeptor im menschlichen Neurotransmittersystem und möglichen Zusammenhängen mit kognitiven Leistungen.

In der hier vorliegenden molekularbiologisch und klinisch angelegten Untersuchung ergaben sich bei der Analyse der Ergebnisse Hinweise auf einen Einfluss von Polymorphismen des 5-HT-7-Rezeptors v.a. auf kontext-bezogenes Lernen und allozentrische räumliche Wahrnehmungsprozesse. Diesbezüglich konnten zahlreiche Tierstudien an Mäusen ähnliche Resultate in Hinblick auf spezifische Funktionen des 5-HT-7-Rezeptors belegen. Darüber hinaus zeigten sich Hinweise auf Auswirkungen von Varianten des 5-HT-R-7-Gens bezüglich Aufmerksamkeit und/oder Ängstlichkeit im Rahmen kognitiver Testungen. Auch hierzu liegen bereits mehrere Untersuchungen an Tieren mit ähnlichen Ergebnissen vor. Die SNPs der vorliegenden Studie waren jedoch in den bekannten GWAS nicht mit einem nachweisbaren Einfluss auf kognitive Performanzen assoziiert.

Inhalt von weiteren Untersuchungen könnte es sein, herauszufinden, welche Variationen eventuell mit den vorliegenden beschriebenen SNPs im Kopplungsungleichgewicht stehen, und somit direkt auf den Rezeptor Einfluss nehmen könnten. Eine andere Möglichkeit wäre, die Funktion der intronischen SNPs genauer zu untersuchen.

Zudem wären generell weitere Analysen von SNPs des 5-HT-R-7-Gens und spezifischere kognitive Tests an gesunden sowie auch neuropsychiatrisch erkrankten Menschen interessant. Neben dem HAWIE-R könnten kognitive Leistungen beispielsweise auch mit anderen Tests, wie dem WCST-Test, CFT-20-R und RIAS verglichen und analysiert werden.

Die molekularbiologische Erforschung von Signalkaskaden, die durch eine 5-HT-7-Rezeptoraktivierung ausgelöst werden, könnte mehr Aufschluss über intrazelluläre Mechanismen bringen, die wiederum für Gedächtnisleistungen relevant sein könnten.

Diese Dissertation kann nur einen kleinen Beitrag zur Erforschung genetischer Ursachen von kognitiven Leistungen liefern. Nach aktuellem Kenntnisstand nehmen, neben Umweltfaktoren, zahlreiche verschiedene Gene Einfluss auf Intelligenzleistungen im Allgemeinen.

5 Literaturverzeichnis

- Alfonso, V.C., Flanagan, D.P. und Radwan S., 2005, The impact of the Cattell-Horn-Carroll theory on test development and interpretation of cognitive and academic abilities. In D.P. Flanagan & P.L. Harrison (Eds.), *Contemporary intellectual assessment* (2nd ed.), New York: Guilford, 185-202.
- Almeida, L.S., Prieto, M.D., Ferreira, A., Bermejo, M.R., Ferrando, M. und Ferrándiz, C., 2010, Intelligence assessment: Gardner multiple intelligence theory as an alternative. *Learning and Individual Differences*, 20(3), 225-230.
- Amelang, M. und Bartussek, D., 2001, *Differenzielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung*, 5. Aktualisierte und erweiterte Auflage, Stuttgart: Kohlhammer.
- American Psychiatric Association, 2000, *DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition, Text Revision, Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Anagnostaras, S.G., Gale, G.D. und Fanselow, M.S., 2001, Hippocampus and contextual fear conditioning: Recent controversies and advances, *Hippocampus*, 11: 8-17.
- Baarendse, P.J.J., van Grootheest, G., Jansen, R.F., Pieneman, A.W., Ogren, S.O., Verhage, M. und Oliver Stiedl, O., 2008, Differential involvement of the dorsal hippocampus in passive avoidance in C57bl/6J and DBA/2J mice, *Hippocampus*, 18: 11-19.
- Ballaz, S.J., Akil, H., Watson, S.J., 2007a, Analysis of 5-HT6 and 5-HT7 receptor gene expression in rats showing differences in novelty-seeking behavior, *Neuroscience*, 147: 428-438.
- Ballaz, S.J. Akil, H., Watson, S.J., 2007b, The 5-HT7 receptor: Role in novel object discrimination and relation to novelty-seeking behavior, *Neuroscience*, 149: 192-202.
- Bard, J.A., Zgombick, J.M., Adham, N., Vaysse, P., Branchek, T.A. und Weinshank, R.L., 1993, Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT7) positively linked to adenylate cyclase. *J Biol Chem.*, 268: 23422-23426.
- Barnes, C.A., 1979, Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat, *J Comp Physiol Psychol.*, 93: 74-104.
- Barret, J.C., Fry, B., Maller, J. und Daly, M. J., 2005, Haploview: analysis and visualisation of LD and haplotype maps, *Bioinformatics*.
- Beaudet, G., Bouet, V., Jozet-Alves, C., Schumann-Bard, P., Dauphin, F., Paizanis, E., Boulouard, M. und Freret T., 2015, Spatial memory deficit across aging: current insights of the role of 5HT7 receptors, *Front Behav Neurosci*, Jan 14; 8: 448.
- Benice, T. und Raber, J., 2008, Object recognition analysis in mice using nose-point digital video tracking. *J Neurosci Meth.*, 168: 422-430.
- Bennett, D.S. , Bendersky, M. und Lewis, M., 2008, Children`s cognitive ability from 4 to 9 years old as a function of prenatal cocaine exposure, environmental risk and maternal verbal intelligence, *Developmental Psychology*, 44, 919-928.
- Abbildung: <https://beyondthedish.files.wordpress.com/2015/06/hippo-campus.png?w=660>, aufgerufen am 05.12.2016.
- Berke, J.D., Breck, J.T. und Eichenbaum, H., 2009, Striatal versus hippocampal representations during win-stay maze performance, *J Neurophysiol*, 101: 1575-1587.

5 Literaturverzeichnis

- Berr, C., Richard, F., Dufouil, C., Amant, C., Alperovitch, A. und Amouyel, P., 1998, Polymorphism of the prion is associated with cognitive impairment in the elderly: the EVA study, *Neurology* 51: 734-737.
- Binet, A., 1911, *Les idées modernes sur les enfants*, Paris: Flammarion.
- Binet, A. und Simon, T., 1905, Méthodes nouvelles pour le diagnostic du nouveau intellectuel des anormaux: *L'année psychologique* 11: 191-244.
- Abbildung 6: Blausen.com staff (2014), "Medical gallery of Blausen Medical 2014", *WikiJournal of Medicine*.
- Blöink, R., 2006, Die Struktur der Intelligenz im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, HAWIE-III, Ein Beitrag zur Konstruktvalidität, Hamburg: Kovac.
- Bonaventure, P., Nepomuceno, D., Hein, L., Sutcliffe, J.G., Lovenberg, T. und Hedlund, P.B., 2004, Radioligand binding analysis of knockout mice reveals 5-hydroxytryptamine₇ receptor distribution and uncovers 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin interaction with α_2 adrenergic receptors, *Neuroscience*, 124: 901-911.
- Boring: <https://www.dasgehirn.info/denken/intelligenz/der-mensch-ein-schlaumeier>, aufgerufen am 16.12.2018.
- Bouchard, T.J. Jr und McGue, M., 1981, Familial studies of intelligence: a review, *Science* 212, 1055-1059.
- Brown, D.R., 1999, Prion protein expression aids cellular uptake and vertridine-induced release of cooper, *Journal of Neuroscience and Research* 58: 717-725.
- Bruder, G.E. Keilp, J.G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J.M. und Gilliam T.C., 2005, Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Genotypes and Working Memory: Associations with differing cognitive operations, *Biological Psychiatry* 58(11): 901-907.
- Brumm, V.L. und Grant, M.L., 2010, The role of intelligence in phenylketonuria: A review of research and management, *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, 18-21.
- Buhot, M.C. Martin, S., Segu, L. 2000, Role of serotonin in memory impairment, *Annals of Medicine*, 32(3): 210-221.
- Burdick, K., Lencz, T., Funke, B., Finn, C.T., Szeszko, P.R., Kane, J.M., Kucherlapati, R. und Anil K. Malhotra, A.K., Genetic variation in DTNBP1 influences general cognitive ability, *Human Molecular Genetics*, 15(10), 1563-1568.
- Buselmaier, W., 1998, *Biologie*, Augsburg: Bechtermünz Verlag.
- Carrol, J.B., 1993, *Human cognitive abilities, A survey of factor-analytic studies*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Cattel, R.B., 1963, Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment, *Journal of Educational Psychology*, 54, 1-22.
- Cattel, R.B. und Horn, J.L., 1978, A check on the theory of fluid and crystallized intelligence with description of the new subtest designs, *Journal of Educational Measurement*, 15, 139-164.
- Chemie.de, 2017, web: <http://chemie.de/lexikon/5-HT-Rezeptor>, aufgerufen am 23.11.2017.
- Chen, W.J. und Faraone, S.V., 2000, Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia, *Am J Med Genet* 97: 52-57.

5 Literaturverzeichnis

- Chen, J., 2004, Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75(5): 807-821.
- Chorev, M. und Carmel, L., 2012, The function of introns, *Frontiers in Genetics*, Vol. 3, article 55.
- Cichon, S., 2002, Variabilität im menschlichen Genom, *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 99, Heft 46, 3091-3101.
- Cifariello, A., Pompili, A., Gasbarri, A., 2008, 5-HT(7) receptors in the modulation of cognitive processes, *Behav Brain Res*, 195(1): 171-179.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J. Schmechel, D.E., Gaskell, P.C. Small, G.W. Roses, A. D., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A., 1993, Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer`s disease in late onset families, *Science* 261 (5123): 921-923.
- Cornblatt, B.A. und Malhotra, A.K., 2001, Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia, *Am J Med Genet* 105: 11 -15.
- Crispino, M., Volpicelli, F. und Perrone-Capano, C., 2020, Role of the Serotonin Receptor 7 in Brain Plasticity: From Development to Disease, *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 505.
- Croes, E.A., Dermaut, B., Houwing-Duistermaat, J.J., Van den Broeck. M., Cruts, M., Breteler, M.M., Hofman A., van Broeckhoven, C., van Duijn, C.M., 2003, Early cognitive decline is associated with prion protein codon 129 polymorphism, *Annals of Neurology* 54: 275-276.
- Daley, C.E. und Onwuegbuzie, A.J., 2011, Race and intelligence, in R.J. Sternberg und S.B. Kaufman (Eds.). *The Cambridge handbook of intelligence*, New York: Cambridge University Press, 293-306.
- Das, J.P., Kar, B.C. und Parilla, R.K., 1996, *Cognitive Planning*. Thousand Oaks, CA: Sage.
- Daseking, M., Petermann, F. und Petermann, U., 2009, HAWIK-IV: Grundlagen und Auswertungsstrategien. In Daseking, M. und Petermann, F. (Hrsg.), *Fallbuch HAWIK-IV*, Göttingen: Hogrefe, 14-37.
- Davies, G., Marioni, R.E., Liewald, D.C., Hill, W.D., Hagenaars, S.P., Harris, S.E., Ritchie, S.J., Luciano, M., Fawns-Ritchie, C., Lyall, D., Cullen, B., Cox, S.R., Hayward, C., Porteous, D.J., Evans, J., McIntosh, A.M., Gallacher, J., Craddock, N., Pell, J.P., Smith, D.J., Gale, C.R. und Deary, I.J., 2016, Genome-wide association study of cognitive functions and educational attainment in UK Biobank (N=112 151), *Molecular Psychiatry* 21, 758-767.
- Davis, L.J., Hamlett, I.C., Iona, JR. und Reitan, R.M., 1966, Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem-solving and experiential backgrounds of retardates, *Perceptual and Motor Skills* 22: 499-505.
- Deary, I.J., Penke L. und Johnson, W., 2010a, The neuroscience of human intelligence differences, *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 201-211.
- Deaux, K., Bikmen, N., Gilkes, A., Ventuneac, A., Joseph, Y., Payne, Y. A. und Steele, C.A., 2007, Becoming American: Stereotype threat effects in Afro-Caribbean immigrant groups, *social Psychology Quaterly* 70: 384-404.
- Derks, E.M., Ayup, M., Chambert, K., Del Favero, J., Johnstone, M., MacGregor, S., Maclean, A., McKechnie, A.G., McRae, A.F., Moran, J.L., Pickard, B.S., Purcell, S., Sklar, P., StClair,

5 Literaturverzeichnis

- D.M, Wray, N.R.; Visscher, P.M., Blackwood, D.H.R., 2013, A genome wide survey supports the involvement of large copy number variants in schizophrenia with and without intellectual disability, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 162B: 847-854.
- DeQuervain, D.J., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Wollmer, M.A., Hock, C., Nitsch, R.M. und Papassotiropoulos, A., 2003, A functional genetic variation of the 5-HT_{2a} receptor affects in human memory, *Nat Neurosci* 6 (11): 1141-1142.
- Dillig, H. und Freyberger, H.J., 2016, Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, Bern, Hogrefe Verlag.
- Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D. und Weinberger, D.R. 2001, Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia, *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (12): 6917 -6922.
- Egan, M.F., Kojima, M., Callicott, J.H., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu B. und Weinberger, D.R. 2003, The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function, *Cell* 112(2): 257-269.
- Egan, M.F., Straub, R.E., Goldberg, T.E., Yakub, I., Callicott, J.H., Hariri, A.R., Mattay, V.S., Bertolino, A., Hyde, T.M., Shannon-Weickert, C., Akil, M., Crook, J., Vakkalanka, R.K., Balkissoon, R., Gibbs, R.A., Kleinman, J.E. und Weinberger, D.R., 2004, Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate and risk for schizophrenia, *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 12604-12609.
- Elsner, A., 2004, Tierversuche: Die Relevanz für den Menschen ist umstritten, *Deutsches Ärzteblatt* 101(38): A-2511 / B-2118 / C-2038.
- Erdmann, J., Nöthen, M., Shimron-Abarbanell, D., Rietschel, M., Albus, M., Borrmann, M., Maier, W., Franzek, E., Körner, J., Weigelt, B., Fimmers, R. und Propping, P., 1996, The human serotonin 7 (5-HT₇) receptor gene: genomic organization and systematic mutation screening in schizophrenia and bipolar affective disorder, *Mol Psychiatry* 1(5): 392-397.
- Eriksson, T.M., Golkar, A., Ekström, J. C., Svenningsson, P. und Ögren, S. O., 2008, 5-HT₇ receptor stimulation by 8-OH-DPAT counteracts the impairing effect of 5-HT_{1A} receptor stimulation on contextual learning in mice, *Eur J Pharmacol*, 596: 107–110.
- Estes, William Kaye aus Sternberg, Robert, 1982, *Handbook of human intelligence*, Cambridge: Cambridge University Press, 171.
- Faraone, S.V., Seidmann, L.J., Kremen, W.S., Toomey, R., Pepple, J.R. und Tsuang, M.T., 2000, Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading, *Biol Psychiatry* 48: 120-126.
- Farlow, M.R., He, Y., Tekin, S., Xu, J., Lane, R. und Charles, H.C. 2004, Impact of APOE in mild cognitive impairment, *Neurology* 63: 1898-1901.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. und McHugh, P.R., 1975, A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician: *Journal of Psychiatric Research* 12, 189-198.
- Forth, W., Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F. B. und Starke, K., 2013, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 11. Auflage, München: Urban und Fischer Verlag.
- Franke, P., Maier, W., Hain, C. und Klingler, T., Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Res* 6: 243-249.

5 Literaturverzeichnis

- Gabriel, S.B., Schaffner, S.F., Nguyen, H., Moore, J.M., Roy, J., Blumenstiel, B., Higgins, J., DeFelice, M., Lochner, A., Faggart, M., Liu-Cordero, S.N., Rotimi, C., Adeyemo, A., Cooper, R., Ward, R., Lander, E.S., Daly, M.J. und Altshuler, D., 2002, The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*. 2002 Jun 21; Epub 2002 May, 23296 (5576): 2225-2229.
- Gardner, H., 1999, *The disciplined mind*, New York: Simon & Schuster.
- Gardner, H., 2006, *Multiple intelligences: New Horizons*. New York: Basic books.
- Garzorz, N., 2009, *Basics Neuroanatomie*, München: Urban & Fischer.
- Abbildung 7: Garzorz, N., 2009, *Basics Neuroanatomie*, München: Urban & Fischer.
- Gasbarri, A., Cifariello, A., Pompili, A. und Meneses A., 2008, Effect of 5-HT₇ antagonist SB-269970 in the modulation of working and reference memory in the rat. *Behav Brain Res.*, 195: 164–170.
- Gellynck, E., Heyninck, K., Andressen, K.W., Haegeman, G., Levy, F.O., Vanhoenacker, P. und Van Craenenbroeck, K., 2013, The serotonin 5-HT₇ receptors: two decades of research, *Exp Brain Res*, 230(4): 555-568.
- Gerlach, M., Mehler-Wex, C., Walitza, S., Warnke, A. und Wewetzer, C., 2016, *Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter: Grundlagen und Therapie*, 3. Auflage, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Gerrig, Richard J., 2015, *Psychologie*, 20. aktualisierte Auflage, Halbergmoos, Pearson.
- Goldberg, T.E. und Weinberger, D.R., 2004, Genes and the parsing of cognitive processes, *Trends in cognitive sciences*, 8: 325-335.
- Ghisletta, P. und Lindenberger, U., 2004, Static and dynamic longitudinal structural analyses of cognitive changes in old age, *Gerontology*, Jan-Feb; 50(1): 12-6.
- Giegling, I., Hosak, L., Mössner, R., Serretti, A., Bellivier, F., Claes, S., Collier, D.A., Corrales, A., DeLisi, L.E., Gallo, C., Gill, M., Kennedy, J.L., Leboyer, M., Maier, W., Marquez, M., Massat, I., Mors, O., Muglia, P., Nöthen, M. M., Ospina-Duque, J., Owen, M. J., Propping, P., Shi, Y., St Clair, D., Thibaut, F., Cichon, S., Mendlewicz, J., O'Donovan, M.C., und Rujescu, D., 2017, Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics, *World Journal of Biological Psychiatry*, DOI: 10.1080/15622975.2016.1268715.
- Goodrich-Hunsaker, N.J., Hunsaker, M.R. und Kesner, R.P., 2008, The interactions and dissociations of the dorsal hippocampus subregions: how the dentate gyrus, CA3, and CA1 process spatial information. *Behav Neurosci*, 122: 16–26.
- Gressner, A. und Arndt, T., 2013, *Lexikon der med. Laboratoriumsdiagnostik*, 2. Auflage, Berlin: Springer, 1164.
- Guilford, J.P., 1967, *The nature of human intelligence*, New York: McGraw-Hill.
- Guseva, D., Wirth, A., und Ponimaskin, E., 2014, Cellular mechanisms of the 5-HT₇ receptor-mediated signaling, *Front. Behav. Neurosci.*, Mini Review Article.
- Gustafson, E.L., Durkin, M.M., Bard, J.A., Zgombick, J. und Branchek, T.A., 1996, A receptor autoradiographic and in situ hybridization analysis of the distribution of the 5-HT₇ receptor in rat brain, *Br J Pharmacol*, 117: 657–666.

5 Literaturverzeichnis

- Hackmann, D.A., Farah, M.J. und Meaney, M.J., 2010, Socioeconomic status and the brain: Mechanistic insights from human and animal research, *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 651-659.
- Häcker, Hartmut und Stapf, Kurt H., 1998, psychologisches Wörterbuch „Dorsch“, 13. Auflage, Bern: Huber, 403.
- Hagmann-von Arx, P. und Grob, A., Reynolds Intellectual Assessment Scales and Screening 2014, Hogrefe.
- Haier, R.J., Jung, R.E., Yeo, R.A., Head, K. und Alkire, M.T., 2004, Structural variation and general intelligence, *NeuroImage*, 23, 425-433.
- Haigh, C.L. und Brown, D.R., 2006, Prion protein reduces both oxidative and non oxidative copper toxicity, *Journal Neurochem* 98(3): 677-689.
- Haploview 4.2, www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview.
- Harmer, C.J., Bhagwagar, Z., Cowen, P.J. und Goodwin, G.M., 2002, Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers, *Psychopharmacology*, 163(1): 106-110.
- Harris, M.A. und Wolbers, T., 2014, How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments, *Neurobiol Aging*, 35(5): 1095-1102.
- Harsing, L.A., Prauda, I., Barkoczy, J., Matyus, P., Juranyi, Z., 2004, A 5-HT₇ heteroreceptor-mediated inhibition of [3H]serotonin release in raphe nuclei slices of the rat: evidence for a serotonergic-glutamatergic interaction. *Neurochem Res.*, 29: 1487–1497.
- Harwood, D.G., Barker, W.W., Ownby, R.L., Mullan, M. und Duara, R., 2002, Apolipoprotein E genotype and cognitive impairment in community-dwelling black older adults, *IntJPsychiatryMed* 32(1): 55-67.
- Hedlund, P.B., und Sutcliffe, J.G., 2004, Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT₇ receptor research, *Trends Pharmacol Sci.*, Sep; 25(9): 481-6.
- Heidmann, D.E.A., Metcalf, M.A., Kohen, R. und Hamblin, M.W., 1997, Four 5-HTR₇ Isoforms in Human and Rat Produced by Alternative Splicing: Species Differences Due to Altered Intron-Exon Organization, *Journal of Neurochemistry*, Volume 68, Issue 4, 1372-1381.
- Heinrich, P.C., Müller, M. und Graeve, L., 2014, Löffler/Petrides, *Biochemie und Pathobiochemie*, 9. Auflage, Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Hernstein, R.J. und Murray, C., 1994, *The bell curve*, New York: Free Press.
- Hogrefe-Portal, 2019, <https://portal.hogrefe.com/dorsch/wisconsin-card-sorting-test-wcst>.
- Hoyer, D., Hannon, J.P. und Martin, G.R., 2002, Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT-receptors, *Pharmacol Biochem Behav* 71(4): 533-54.
- Huizink, A.C. und Mulder, E.J.H., 2006, Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 24-41.
- Hunsaker, M.R., 2008, The role of the dentate gyrus, CA3a,b, and CA3c for detecting spatial and environmental novelty, *Hippocampus*, 18: 1064–1073.
- Hunt, E. und Carlson, J., 2007, Considerations relating to the study of group differences in intelligence, *Perspectives on Psychological Science*, 2, 194-213.

5 Literaturverzeichnis

- Ikeda, M., Iwata, N., Kitajima, T., Suzuki, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Ozaki, N., 2006, Positive association of the serotonin 5-HT₇ receptor gene with schizophrenia in Japanese population, *Neuropsychopharmacology*, 31(4): 866-71.
- Isles, A.R., Ingason, A., Lowther, C., Walters, J., Gawlick, M., Stöber, G., Rees, E., Martin, J., Little, R.B., Potter, H., Georgieva, L., Pizzo, L., Ozaki, N., Aleksic, B., Kushima, I. Ikeda, M., Iwata, N., Levinson, D.F., Gejman, P.V., Shi, J., Sanders, A.R., Duan, J., Willis, J., Sisodiya, S., Costain, G., Werge, T.M., Degenhardt, F., Giegling, I., Rujescu, D., Hreidarsson, S.J., Saemundsen, E., Ahn, J.W., Ogilvie, C., Girirajan, S.D., Stefansson, H., Stefansson, K., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., Bassett, A., Kirov, G., 2016, Parental origin of interstitial duplications at 15q11.2- q13.3 in schizophrenia and neurodevelopmental disorders, *PLoS Genet.* 12(5): e1005993.
- Jäger, A.O., 1982, Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostica*, 28: 195-225.
- Jäger, A.O., Holling, H., Preckel, F., Schulze, R., Vock, M., Süß, H.-M. und Beauducel, A., 2006, Berliner Intelligenzstruktur-Test für Jugendliche: Begabungs- und Hochbegabungsdiagnostik (HIS-HB), Göttingen: Hogrefe.
- Jenkins, A.K., Paterson, C., Wang, Y., Hyde, T.M., Kleinman, J.E., Law, A.J., 2016, Neurexin 1 (NRXN1) splice isoform expression during human neocortical development and aging, *Mol Psychiatry*, 21: 701-706.
- Johnson, W., Nijenhuis, J. T. und Bouchard Jr, T.J., 2008, Still just 1 g: Consistent results from five test batteries. *Intelligence*, 36(1), 81-95.
- Jurinke, C., Oeth, P. und van den Boom, D., 2004, MALDI-TOF mass spectrometry: a versatile tool for high-performance DNA-analysis, *Mol. Biotechnol.*, 26(2), 147-164.
- Kamin, L.J. und Goldberger, A.S., 2002, Twin studies in behavioral research: a skeptical view, *Theor Popul Biol*, 61(1): 83-95.
- Kandel, E.R., 2001, The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294: 1030–1038.
- Kim, J.J. und Fanselow, M.S., 1992, Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, 256: 675–677.
- Kim, J.H., Park, B.L., Cheong, H.S., Bae, J.S., Kim, L.H., Kim, J.W., Lee, B.C., Seo, C.H., Kang, T.C., Park, S.H., Choi, I.G. und Shin, H.D, 2014, Association between HTR7 genetic polymorphisms and alcohol dependence, using the alcohol use disorders identification test (AUDIT), *Alcohol Clin Exp Res*, 38(9): 2354-2361.
- Krabbendam, L., Marcelis, M., Delespaul, P., Jolles, J. und Van Os, J., 2001, Single or multiple familial cognitive risk factors in schizophrenia?, *Am J Med Genet* 105: 183-188.
- Kray, J. und Lindenberger, U., 2007, *Entwicklungspsychologie der Lebensspanne. Ein Lehrbuch*, Stuttgart: Kohlhammer, 194-220.
- Kohen, R., Heidmann, D.E.A., Anthony, J., White, S.S., Hamblin, M.W. und Szot, P., 2000, Changes in 5-HT₇ serotonin receptor mRNA expression with aging in rat brain. *Mol Brain Res.*, 79: 163–168.

5 Literaturverzeichnis

- Kyllonen, P.C., 1996, Is working memory capacity Spearman's g ? In Dennis, I. and Tapsfield, P. (Eds.), Human abilities. Their nature and measurement, Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum, 49-75.
- Lachman, H.M., Papolos, D.F., Saito, T., Yu, Y.M., Szumlanski, C.L. und Weinshilboum, R.M., 1996, Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders, *Pharmacogenetics* 6,3: 243-250.
- Lassig, J.P., 1999, Physical mapping of the serotonin 5-HT(7) receptor gene (HTR7) to chromosome 10 and pseudogene (HTR7P) to chromosome 12, and testing of linkage disequilibrium between HTR7 and autistic disorder, *Am J Med Genet*, 88(5): S.472-475.
- Lencz, T., Knowles, E., Davies, G., Guha, S., Liewald, D.C., Starr, J.M., Djurovic, S., Melle, I., Sundet, K., Christoforou, A., Reinvang, I., Mukherjee, S., Derosse, P., Lundervold, A., Steen, V.M., John, M., Espeseth, T., Rääkkönen, K., Widen, E., Palotie, A., Eriksson, J.G., Giegling, I., Konte, B., Ikeda, M., Roussos, P., Giakoumaki, S., Burdick, K.E., Payton, A., Ollier, W., Horan, M., Donohoe, G., Morris, D., Corvin, A., Gill, M., Pendleton, N., Iwata, N., Darvasi, A., Bitsios, P., Rujescu, D., Lahti, J., Hellard, S.L., Keller, M.C., Andreassen, O.A., Deary, I.J., Glahn, D.C., Malhotra, A.K., Molecular genetic evidence for overlap between general cognitive ability and risk for schizophrenia : a report from the Cognitive Genomics consortium (COGENT), *Molecular Psychiatry*, Vol. 19, No. 2, 02.2014, 168-174.
- Li, Rena, Why women see differently from the way men see, *Journal of sport and health science*3 (2014), 155-162.
- Luciana, M., Collins, P.F. und Depue, R.A., 1998, Opposing roles for dopamine and serotonin in the modulation of the human spatial working memory functions, *Cerebral Cortex*, 8(3): 218-226.
- Luciana, M., Burgund, E.D., Berman, M. und Hanson, K.L., 2001, Effects of tryptophan loading on verbal, spatial and affective working memory functions in healthy adults, *Journal of Psychopharmacology*, 15(4): 219-230.
- Luna-Munguia, H., Manuel-Apolinar, L., Rocha und L. und Meneses, A., 2005, 5-HT1A receptor expression during memory formation. *Psychopharmacology (Berl.)*, 181: 309–318.
- Löffler, G., Petrides, P.E., Heinrich, P.C. und Lutz Graeve, L., 2014, Löffler/Petrides - Biochemie und Pathobiochemie 9., vollst. überarb. Aufl., Berlin, Heidelberg: Springer.
- Manuel-Apolinar, L. und Meneses, A., 2004, 8-OH-DPAT facilitated memory consolidation and increased hippocampal and cortical cAMP production, *Behav Brain Res.*, 148: 179–184.
- Marioni, R.E., McRae, A.F., Bressler, J., Colicino, E., Hannon, E., Li, S., Prada, D., Smith, J.A., Trevisi, L., Tsai, P.-Ch., Vojinovic, D., Simino, J., Levy, D., Liu, Ch., Mendelson, M., Satizabal, C. L., Yang, Q., Jhun, M.A., Kardina, S.L.R., Zhao, W., Bandinelli, S., Ferrucci, L., Hernandez, D.G., Singleton, A.B., Harris, S.E., Starr, J.M., Kiel, D.P., McLean, R.R., Just, A.C., Schwartz, J., Spiro, A., Vokonas, P., Amin, N., Ikram, M. A., Uitterlinden, A. G., van Meurs, J. B. J., Spector, T. D., Steves, C., Baccarelli, A. A., Bell, J.T., van Duijn, C.M., Fornage, M., Hsu, Y.-H., Mill, J., Mosley, T.H., Seshadri, S. und Deary, I. J., 2018, Meta-analysis of epigenome-wide association studies of cognitive abilities, *Molecular Psychiatry*.

5 Literaturverzeichnis

- Matarazzo, J.D., 1982, Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler, Bern: Hans Huber Verlag.
- Matthys, A., Van Craenenbroeck, K., Lintermans B., Haegeman G. und Vanhoenacker, P. 2012, RhoBTB3 interacts with the 5-HT7a receptor and inhibits its proteasomal degradation, *Cell Signal*, 24(5): 1053-1063.
- Mayer, J.D., Roberts, R.D. und Barsade, S.G., 2008a, Human abilities: Emotional intelligence, *Annual Review of Psychology*, 59, 507-536.
- Mayer, J.D., Salovey, P. und Caruso, D.R., 2008b, Emotional intelligence: New ability or eclectic traits. *American Psychologist*, 63(6), 503-517.
- McGrew, K.S., 2009, CHC theory and the human cognitive abilities: Standing on the shoulders of the giants of psychometric intelligence research. *Intelligence*, 37, 1-10.
- McGue, M. und Christensen, K., 2001, The heritability of cognitive functioning in very old adults: Evidence from Danish twins aged 75 years and older, *Psychol Aging*, 16(2), 272-280.
- McLean, S.L., Woolley, M.L., Thomas, D. und Neill, J.C., 2009, Role of 5-HT receptor mechanisms in sub-chronic PCP-induced reversal learning deficits in the rat, *Psychopharmacology (Berl)*, 206(3): 403-414.
- Meneses, A., 1999, 5-HT system and cognition, *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 23: S.1111-1125.
- Meneses, A., 2014, 5-HT7 receptor stimulation and blockade: A therapeutic paradox about memory formation and amnesia. *Frontiers in Behavioural Neuroscience*, 8: 207.
- Meneses, A., 2015, Serotonin, neural markers, and memory, *Front. Pharmacol.*, 6: 143.
- Mercer, S., 2012, Dispelling the myth of the natural-born linguist. *ELT Journal*, 66, 22-29.
- Möller, H.-J., Laux, G. und Kapfhammer, H.-P., *Psychiatrie und Psychotherapie*, 3. Auflage, 2008, Berlin: Springer-Verlag, 73-102.
- Moffat, S.D., Elkins, W. und Resnik, S.M., 2006, Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation, *Neurobiol Aging*, 27(7): 965-72.
- Morgado-Bernal, I., 2011, Learning and memory consolidation: Linking molecular and behavioral data, *Neuroscience*, 176, 12-19.
- Naumenko, V.S., Popova, N.K., Lacivita, E., Leopoldo, M. und Ponimaskin, E.G., 2014, Interplay between serotonin 5-HT1A and 5-HT7 receptors in depressive disorders, *CNS Neurosci Ther*, 20(7): 582-590.
- NCBI-Webseite: www.ncbi.nlm.nih.gov
- Neubauer, A.C. und Fink, A., 2009, Intelligence and neural efficiency, *Neuroscience und Biobehavioral Reviews*, 33, 1004-1023.
- Newmann, D.L., Tellegen, A. und Bouchard, T.J. Jr., 1998, Individual differences in adult ego development: Sources of influence in twins reared apart, *J Pers Soc Psychol*. 74(4), 985-995.
- Ng, M.Y., Levinson, D.F., Faraone, S.V., Suarez, B.K., De Lisi, L.E., Arinami, T., Riley, B., Paunio, T., Pulver, A.E., Irmansyah, Holmans, P.A., Escamilla, M., Wildenauer, D.B., Williams, N.M. et al., 2009, Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia, *Mol Psychiatry*, 14: 774-785.
- Nordheim, A. und Knippers, R., 2015, *Molekulare Genetik*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

5 Literaturverzeichnis

- Oeth, P., Beaulieu, M., Park, C., Kosman, D., del Mistro, G., van den Boom, D. und Jurinke, C., 2005, iPlex Assay: Increased plexing efficiency and flexibility for Mass Array System through Single Base Primer Extension with mass-modified terminators, IPLEX Application Note, SEQUENOM.
- Ohi, K., Sumiyoshi, C., Fujino, H., Yasuda, Y., Yamamori, H., Fujimoto, M., Shiino, T., Sumiyoshi, T., Hashimoto, R., Genetic Overlap between General Cognitive Function and Schizophrenia: A Review of Cognitive GWASs, *Int J Mol Sci.* 2018 Dec; 19(12): 3822.
- Park, S.B., Coull, J.T., McShane, R.H., Young, A.H., Sahakian, B.J., Robbins, T.W. und Cowen, P.J., 1994, Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory, *Neuropharmacology* 33 (3-4): 575-588.
- Pedersen, N.L., McClearn, G.E., Plomin, R., Nesselroade, J.R., Berg, S. und DeFaire, U., 1991, The Swedish Adoption Twin Study of Aging: an update, *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 40 (1): 7-20.
- Pedersen, N. L., McClearn, G.E., Plomin, R. und Nesselroade, J.R., 1992, A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of life span, *Psychological Science* Vol. 3: 346-353.
- Perez-García, G. und Meneses, A., 2008, Ex vivo study of 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptor agonists and antagonists on cAMP accumulation during memory formation and amnesia, *Behav Brain Res.*, 195: 139-146.
- Perez-Garcia, G. und Meneses, A., 2009, Memory time-course: mRNA 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors, *Behav Brain Res.*, 202: 102-113.
- Phillips, R.G. und LeDoux, J.E., 1992, Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning, *Behav Neurosci*, 106: 274–285.
- Quelle Abbildung: <http://physiologie.cc/Schlafsteuerung.jpg> am 05.12.2017 aufgerufen.
- PLINK v1.07, <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink>.
- Plomin, R. und Petrill, S.A., 1997, Genetics and intelligence: What`s new? *Intelligence*, 24, 53-77.
- Plomin, R., De Fries, J.C., McClearn, G. E. und Rutter, M., 1999, *Gene, Umwelt und Verhalten*, Bern: Hans Huber.
- Plomin, R. und Spinath, F.M., 2004, Intelligence: Genetics, genes and genomics, *Journal of Personality and Social Psychology*, 86, 112-129.
- Plomin, R., Turic, D.M., Hill, L., Turic, D.E., Stephens, M., Williams, J., Owen, M.J. und O'Donovan, M.C., 2004, A functional polymorphism in the succinate-semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1) gene is associated with cognitive ability. *MolPsychiatry* 9: 582-586.
- Plucker (ed.), J.A., 2003, *Human intelligence: Historical influences, current controversies, teaching resources*, heruntergeladen am 28.08.16 von <http://www.indiana.edu/intell>
- Posthuma, D., Luciano, M., Geus, E.J., Wright, M.J., Slagboom, P.E., Montgomery, G.W., Boomsma, D.I. und Martin, N.G., 2005, A genomewide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p, *AmJCHumGenet* 77: 318-326.
- Preckel, Franzis und Vock, Miriam, 2013, *Hochbegabung. Lehrbuch zu Grundlagen, Diagnostik und Fördermöglichkeiten*, Göttingen u.a. : Hogrefe, Verlag für Psychologie.

5 Literaturverzeichnis

- Preusse, F., van der Meer, E., Deshpande, G., Krueger, F. und Wartenburger, I., 2011, Fluid intelligence allows flexible recruitment of the parieto-frontal network in analogical reasoning, *Frontiers in human Neuroscience*, 5, Article 22.
- Pritchard, J.K., Rosenberg, N. A., 1999, Use of unlinked genetic markers to detect population stratification in association studies, *Am J Hum Genet* 65 (1), 220-228.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M.A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P.I., Daly, M.J. und Sham, P.C., 2007, PLINK: a toolset for whole- genome association and populationbased linkage analysis, *American Journal of human genetics*, 81.
- Pschyrembel online, Markgraf, J. und Bengel, J., Pschyrembel Redaktion, letzte Aktualisierung Januar 2018, Walter de Gruyter Verlag, Berlin.
- R Development Core Team, 2011, R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3- 900051- 07- 0, URL <http://www.R-project.org/>.
- Reynolds, C.A., Jansson, M., Gatz, M. und Pedersen, N.L., 2006, Longitudinal change in memory performance associated with HTR2A polymorphism, *Neurobiol Aging* 27(1): 150-154.
- Rice, J. P., Reich, T., Buchholz, K.K., Neumann, R.J., Fishman, R. et al., 1995, Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence: Alcoholism. *Clinical and Experimental Research* 19: 1018-1023.
- Richter, V. und Guthke, J., 1996, Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI), Göttingen: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Roberts, A.J., Krucker, T., Levy, C.L., Slanina, K.A., Sutcliffe, J.G. und Hedlund, P.B., 2004, Mice lacking 5-HT7 receptors show specific impairments in contextual learning, *Eur J Neurosci*, 19: 1913–1922.
- Roberts, A.J. und Hedlund, P.B., 2011, The 5-HT7 receptor in learning and memory. Importance of the hippocampus, *Hippocampus*, 22(4): 762-771.
- Rogers, R.D. , Everitt, B.J. Baldacchino, A., Blackshaw, A.J., Swainson, R., Wynne, K., Baker, N.B., Hunter, J., Carthy, T., Booker, E., London, M., Deakin, J. F. W., Sahakian, B.J. und Robbins, T.W., 1999, Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: Evidence for monoaminergic mechanisms, *Neuropsychopharmacology*, 20(4): 322-339.
- Rost, D.H., 2013, *Handbuch Intelligenz*, Weinheim Basel: Beltz Verlag.
- Ruat, M., Traiffort, E., Leurs, R., Tardivel-Lacombe, J., Diaz, J., Arrang, J.-M. und Schwartz, J.-C., 1993, Molecular cloning, characterization, and localization of a high-affinity serotonin receptor (5-HT7) activating cAMP formation, *Pharmacology*, Vol. 90, 8547-8551.
- Rujescu, D., Hartmann, A., Gonnermann, C., Möller, H.-J., Giegling, I., 2003, M129V variation in the prion protein may influence cognitive performance, *Mol Psychiatry* 8: S.937-941.
- Rybakowski, J.K., Borkowska, A., Czerski, P.M., Skibinska, M. und Hauser, J., 2003, Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients, *Bipolar Disord.* 5, 6: 468 - 472.

5 Literaturverzeichnis

- Ruocco, L.A., Treno, C., Gironi Carnevale, U.A., Arra, C., Boatto G., 2014, Prepuberal Stimulation of 5-HT₇-R by LP-211 in a Rat Model of Hyper-Activity and Attention-Deficit: Permanent Effects on Attention, Brain Amino Acids and Synaptic Markers in the Fronto-Striatal Interface. *PLoS ONE* 9(4): e83003. doi:10.1371/journal.pone.0083003.
- Samarajeewa, A., Goldemann, L., Vasefi, M.S., Ahmed, N., Gondora, N., Khanderia, C., Mielke, J.G. und Beazely, M.A., 5-HT₇ receptor activation promotes an increase in TrkB receptor expression and phosphorylation, *Front Behav Neurosci*, 8: 391.
- Sanders, A.E., Holtzer, R., Lipton, R.B., Hall, C. und Verghese, J., 2008, Egocentric and exocentric navigation skills in older adults, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63: 1356–1363.
- Sarkisyan, G. und Hedlund, P.B., 2009, The 5-HT₇ receptor is involved in allocentric spatial memory information processing, *Behav Brain Res*, 202: 26–31.
- Savage, J.E., Jansen, P.R., Stringer, S., Watanabe, K., Bryois, J., de Leeuw, C.A., Nagel, M., Awasthi, S., Barr, P.B., Coleman, J.R.I., Grasby, K.L., Hammerschlag, A.R., Kaminski, J.A., Karlsson, R., Krapohl, E., Lam, M., Nygaard, M., Reynolds, C.A., Trampush, J.W., Young, H., Zabaneh, D., Hägg, S., Hansell, N.K., Karlsson, I.K., Linnarsson, S., Montgomery, G.W., Muñoz-Manchado, A.B., Quinlan, E.B., Schumann, G., Skene, N.G., Webb, B.T., White, T., Arking, D.E., Avramopoulos, D., Bilder, R.M., Bitsios, P., Burdick, K.E., Cannon, T.D., Chiba-Falek, O., Christoforou, A., Cirulli, E.T., Congdon, E., Corvin, A., Davies, G., Deary, I.J., DeRosse, P., Dickinson, D., Djurovic, S., Donohoe, G., Conley, E.D., Eriksson, J.G., Espeseth, T., Freimer, N.A., Giakoumaki, S., Giegling, I., Gill, M., Glahn, D.C., Hariri, A.R., Hatzimanolis, A., Keller, M.C., Knowles, E., Koltai, D., Konnte, B., Lahti, J., Le Hellard, S., Lencz, T., Liewald, D.C., London, E., Lundervold, A.J., Malhotra, A.K., Melle, I., Morris, D., Need, A.C., Ollier, W., Palotie, A., Payton, A., Pendleton, N., Poldrack, R.A., Rääkkönen, K., Reinvang, I., Roussos, P., Rujescu, D., Sabb, F.W., Scult, M.A., Smeland, O.B., Smyrnis, N., Starr, J.M., Stehen, V.M., Stefanis, N.C., Straub, R.E., Sundet, K., Tiemeier, H., Voineskos, A.N., Weinberger, D.R., Widen, E., Yu, J., Abecasis, G., Andreassen, O.A., Breen, G., Christiansen, L., Debrabant, B., Dick, D.M., Heinz, A., Hjerling-Leffler, J., Ikram, M.A., Kendler, K.S., Martin, N.G., Medland S.E., Pedersen, N.L., Plomin, R., Polderman, T.J.C., Ripke, S., van der Sluis, S., Sullivan, P.F., Vrieze, S.I., Wright, M.J., Posthuma, D., Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence, *Nat Genet.* 2018 Jul;50(7): 912-919.
- Schmader, T., Johns, M. und Forbes, C., 2008, An integrated process model of stereotype threat effects on performance, *Psychological Review*, 115, 336-356.
- Schmidt, K.-H. und Metzler, P., 1992, WST-Wortschatztest, Weinheim, Beltz Test GmbH.
- Schmitt, J.A., Jorissen, B.L., Sobczak, S., van Boxtel, M.P., Hogervorst, E., Deutz, N.E. und Riedel, W.J., 2000, Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focused attention in healthy young volunteers, *Journal of Psychopharmacology*, 14(1): 21-29.
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., Evans, A., Rapoport, J. und Giedd, J., 2006, Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature*, 440, 676-679.

5 Literaturverzeichnis

- Shen, Y., Monsma, F.J. und Metcalf, M.A., 1993, Molecular cloning and expression of a 5-hydroxy-tryptamine₇ serotonin receptor subtype, *J Biol Chem.*, 268: 18200–18204.
- Smeland, O.B. und Andreassen, O.A., 2018, How can genetics help understand the relationship between cognitive dysfunction and schizophrenia?, *Scandinavian Journal of Psychology*, 59, 26-31.
- Spearman, C.E., 1904, General intelligence objectively determined and measured, *American Journal of Psychology*, 15, 206-221.
- Spearman, C.E., 1927, *The abilities of man*, London: Macmillan.
- Steele, C.M. und Aronson, J., 1995, Stereotype threat and the intellectual test performance of African Americans, *Journal of Personality and Social Psychology*, 69, 797-811.
- Steele, C.M. und Aronson, J., 1998, Stereotype threat and the test performance of academically successful African Americans, in C. Jencks und M. Philipps (Eds.), *The Black-White test score gap*, Washington-D.C.: Brookings Institution Press, 401-427.
- Stefanis, N.C., VanOs, J., Avramopoulos, D., Smyrnis, N., Evdokimidis, I. und Hantoumi, I., 2004, Variation in catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype associated with schizotypy but not cognition: A population study in 543 young men, *Biol Psychiat* 56,7: 510-515.
- Stern, William, 1911, *Intelligenzproblem und Schule*, Leipzig: Teubner.
- Sternberg, R. J., 1999, The theory of successful intelligence. *Review of General Psychology*, 3, 292–316.
- Sternberg, R.J., Grigorenko, E.L. und Kidd, K.K., 2005, Intelligence, race and genetics, *American Psychologist*, 60, 46 -59.
- Sternberg, R.J., 2006, The Rainbow Project: Enhancing the SAT through assessments of analytical, practical, and creative skills. *Intelligence*, 34, 321-350.
- Sternberg, R.J. und Grigorenko, E.L., 2007, The difficulty of escaping preconceptions in writing an article about the difficulty of escaping preconceptions: Commentary on Hunt and Carlson 2007, *Perspectives on Psychological Science*, 2, 221-226.
- Strac, D.S., Pivac, N. und Mück-Seler, D., 2016, The serotonergic system and cognitive function, *Transl Neurosci* 7 (1), 35-49.
- Talbot, K., Cho, D. - S., Ong, W.- Y., Benson, M.A., Han, L.-Y., Kazi, H.- A., Kamins, J., Hahn, C.- G., Blake, D. J. und Arnold, S.- E., 2006, Dysbindin-I is a synaptic and microtubular protein that binds brain snapin, *Hum. Mol. Genet.*, 15(20): 3041-3054.
- Tenhunen, J., Salminen, M., Lundström, K., Kiviluoto, T., Savolainen, R. und Ulmanen, I., 1994, Genomic organization of human catechol-O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters, *EurJbiochem* 223: 1049-1059.
- Terman, L.M., 1916, *The measurement of intelligence*, Boston: Houghton Mifflin.
- Tewes, Uwe, 1991, *Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991, (HAWIE-R)*, Göttingen: Hogrefe.
- Tewes, Uwe, 1994, *Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991, Handbuch und Testanweisung, 2. Korrigierte Auflage*, Bern: Hans Huber Verlag.
- Thomas, D.R. und Hagan, J. J., 2004, 5-HT-receptors, *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004 Feb; 3(1): 81-90.

5 Literaturverzeichnis

- tierversuche-verstehen.de, 2018, Prof. Dr. Stefan Treue, Leibniz-Institut für Primatenforschung im Auftrag der Allianz der Wissenschaftsorganisationen.
- Tokarski, K., Sowa, J., Kusek, M. und Bobula, B., 2014, Possible involvement of 5-HT₇ receptor in pathophysiology of affective disorders and action of antidepressant drugs, *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014 Sep 12; 68: 1104-13.
- Trampush, J.W., Yang, M.L.Z., Yu, J., Knowles, E., Davies, G., Liewald, D.C., Starr, J.M., Djurovic, S., Melle, I., Sundet, K., Christoforou, A., Reinvang, I., DeRosse, P., Lundervold, A.J., Stehen, V.M., Espeseth, T., Rääkkönen, K., Widen, E., Palotie, A., Eriksson, J.G., Giegling, I., Konnte, B., Roussos, P., Giakoumaki, S., Burdick, K.E., Payton, A., Ollier, W., Horan, M., Chiba-Falek, O., Attix, D.K., Need, A.C., Cirulli, E.T., Voineskos, A.N., Stefanis, N.C., Avramopoulos, D., Hatzimanolis, A., Arking, D.E., Smyrnis, N., Bilder, R.M., Freimer, N.A., Cannon, T.D., London, E., Poldrack, R.A., Sabb, F.W., Congdon, E., Conley, E.D., Scult, M.A., Dickinson, D., Straub, R.E., Donohoe, G., Morris, D., Corvin, A., Gill, M., Hariri, A.R., Weinberger, D.R., Pendleton, N., Bitsios, P., Rujescu, D., Lahti, J., Le Hellard, S., Keller, M.C., Andreassen, O.A., Deary, I.J., Glahn, D.C., Malhotra, A.K., Lencz, T., GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium. *Mol Psychiatry*, 2017 Nov, 22(11):1651-1652.
- Tsai, S. J., 2004, Association study of a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females, *Neuropsychobiology* 49(1): 13-16.
- Tsuji, M., Takeuchi, M. und Takeda, T.K.H., 2012, Role of brain 5-HT₇ receptors as a functional molecule involved in the development of stress adaptation, *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 32(4): 187-93.
- Tucker-Drob, E., Rhemtulla, M., Harden, K.P., Turkheimer, E. und Fask, D., 2011, Emergence of a gene x socioeconomic status on infant mental ability between 10 month and 2 years. *Psychological Science*, 22, 125-133.
- Undheim, J.C. und Horn, J.L., 1977, Critical evaluation of Guilford's structure-of-intellect theory, *Intelligence* 1: 65-81.
- Van Soelen, I.L.C., Brouwer, R.M., van Leeuwen, M., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E. und Dorret I. Boomsma, D.I., 2011, Heritability of verbal and performance intelligence in a pediatric longitudinal sample, *Twin research and human genetics*, 14, 119-128.
- Vieland, V.J., Walters, K.A., Lehner, T., Azaro, M., Tobin, K., Huang, Y., Brzustowicz, L.M., 2014, Revisiting schizophrenia linkage data in the NIMH Repository: reanalysis of regularized data across multiple studies, *Am J Psychiatry*, 171:350-359.
- Visser, B.A., Ashton, M.C. und Vernon, P.A., 2006, Beyond g: Putting multiple intelligences theory to the test. *Intelligence*, 34, 487-502.
- Volpicelli, F., Speranza, L., di Portio, U., Crispino, M. und Perrone-Capano, C., 2014, The serotonin receptor 7 and the structural plasticity of brain circuits, *Front Behav Neurosci*, review article.
- Abbildung 5: Volpicelli, F., Speranza, L., di Portio, U., Crispino, M. und Perrone-Capano, C., 2014, The serotonin receptor 7 and the structural plasticity of brain circuits, *Front Behav Neurosci*, doi: 10.3389/fnbeh.200318.

5 Literaturverzeichnis

- Wechsler, David, 1964, Die Messung der Intelligenz Erwachsener, Textband zum HAWIE, Stuttgart, Hans Huber Verlag.
- Wechsler, David, 1974, Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised, New York, The Psychological Corporation.
- Wechsler, David, 1981, WAIS-R, Wechsler-Adult-Intelligence-Scale, New York City: Psychological Corporation.
- Wechsler, David, 2017, Wechsler Intelligence Scale for Children – Fifth edition, Technisches Manual, Herausgeber: Franz Petermann, Pearson-Verlag.
- Weinberg, S.L. und Abramowitz, S.K., 2008, Statistics Using SPSS: An Integrative Approach, Cambridge University Press, 373.
- Weiß, R.H. , Culture Fair Intelligence Tests-Skala 20-Revision, 2006, 1. Auflage, Hogrefe.
- Wermke, M. und Baer, M., 2005, Fremdwörterbuch, 8. Auflage, Mannheim, Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG.
- Wesolowska, A., Nikiforuk, A., Stachowicz, K. und Tatarczyńska, E., 2006, Effect of the selective 5-HT7 receptor antagonist SB 269970 in animal models of anxiety and depression, *Neuropharmacology*, 51(3): 578-86.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. und Fydrich, T., 1997, SKID I und II Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II, Göttingen, Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Woodcock, R.W., 1990, Theoretical foundations oft he WJ-R measures of cognitive ability, *JPsychoeducAssess* 8: 231-258.
- Yang, Z., Liu, X., Yin, Y., Sun, S. und Deng, X., 2012, Involvement of 5-HT7 receptors in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy, *Eu J Pharmacol*, 685(1-3): 52-58.
- Zareifopoulos, N., und Papatheodoropoulos, C., 2016, Effects of 5-HT-7 receptor ligands on memory and cognition, *Neurobiology of learning and memory* 136: 204-209.
- Zimbardo, Philipp G. und Gerrig Richard J., 1999, Psychologie, 7. neu übersetzte und bearbeitete Auflage, Berlin: Springer.
- Zimmermann, I.L. und Woo-Sam, J.M., 1973, Clinical Interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale, New York: Grune & Stratton.
- Zlojutro, M., Manz, N., Rangaswamy, M., Xuei, X., Flury-Wetherill, L., Koller, D., Bierut, L.J., Goate, A., Hesselbrock, V., Kuperman, S., Nurnberger, J., Rice, J.P., Schuckit, M.A., Foroud, T., Edenberg, H.J., Porjesz, B. und Almasy, L., 2011, Genome-wide association study of theta band event-related oscillations identifies serotonin receptor gene HTR7 influencing risk of alcohol dependence, *Am J Me Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 156B(1): 44-58.
- Zobel, A. und Maier, W., 2004, Endophänotypen – ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen, *Der Nervenarzt* 2004, 75: 205-214.

6 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller dafür, dass ich den praktischen Teil meiner Promotionsarbeit an der von ihm geleiteten Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München im Wintersemester 2009/10 absolvieren durfte.

Auch dem aktuellen Direktor der Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai, möchte ich dafür danken, dass ich meine wissenschaftliche Arbeit an seiner Klinik abschließen durfte.

Herrn Prof. Dr. med. Rujescu danke ich für die Möglichkeit zur Durchführung der vorliegenden Dissertation in seiner Forschungsgruppe an der LMU München sowie für die Auswahl eines interessanten Themas.

Frau PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling möchte ich für die angenehme und gute fachliche Unterstützung v.a. während des praktischen Teils meiner Arbeit danken.

Außerdem möchte ich selbstverständlich Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann für die durchgehend freundliche und kompetente Unterstützung während des praktischen und theoretischen Teils meiner Doktorarbeit Dank aussprechen. Im Besonderen konnte ich von der stets raschen Beantwortung meiner per E-Mail gesendeten Fragen und persönlichen Besprechungen profitieren.

Darüber hinaus bedanke ich mich herzlich bei meiner Vorgesetzten während des praktischen Teils, Frau Diplompsychologin Dr. rer. biol. hum. Heike Konnerth, und dem gesamten Team aus der Molekularen Neurobiologie in der Psychiatrischen Klinik. Es war eine besondere Erfahrung in einem so engagierten, jungen und kompetenten Team wissenschaftlich arbeiten zu dürfen.

Mein weiterer Dank gilt auch den Probanden, die durch ihre Mitarbeit das Entstehen dieser Studie erst ermöglicht haben.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich für die Unterstützung während meines Studiums und des praktischen Teils dieser Dissertation.

6 Danksagung

Meiner Oma Maria Hammerl möchte ich für alle ihre Gebete danken.

Weiterer Dank gilt den Kollegen und Behandlungsteams in der Kinder- und Erwachsenenpsychiatrie für ihre mentale Unterstützung während der Anfertigung meiner Dissertation.

Zuletzt möchte ich noch von ganzem Herzen meinen Freunden, meinen Schwestern sowie meinem Ehemann Stefan danken, die immer wieder Verständnis für meine mangelnde Zeit aufbringen mussten.

7 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Einfluss gentischer Variationen im 5-HT-7-Rezeptor-Gen auf kognitive Phänotypen“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

Aichach, 24.04.2023

Juliane Pfaffenzeller