

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

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

**Der Einfluss genetischer Variationen im COMT Gen
auf kognitive Phänotypen**

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

vorgelegt von
Johannes Stitzinger

aus
Tegernsee

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. O. Steinlein

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2006

Lebe dein Leben, aber verlebe es nicht.

Denen gewidmet, die immer zu mir stehen.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	2
2.1 Intelligenz und kognitive Fähigkeiten	2
2.1.1 Die Strukturmodelle der Intelligenz	3
2.1.2 Die pluralistischen Konzeptionen der Intelligenz	7
2.1.3 Die Quantifizierung der Intelligenz	8
2.2 Genetik und kognitive Fähigkeiten	10
2.2.1 Genetik mit Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien	11
2.2.2 Molekulargenetik mit Kopplungs- und Assoziationsstudien	14
2.2.2.1 Molekulargenetik mit Kopplungsstudien	16
2.2.2.2 Molekulargenetik mit Assoziationsstudien	16
2.2.2.3 Assoziationsstudien und verschiedene Neurotransmittersysteme	17
2.3 Dopaminerges System	20
2.3.1 Dopaminsynthese und Dopaminrezeptoren	20
2.3.2 Dopaminabbau	22
2.4 Dopamin und Arbeitsgedächtnis	23
2.4.1 Das Arbeitsgedächtnis	23
2.4.2 Dopamin und präfrontale Kognition	25
2.5 COMT	26
2.5.1 Genstruktur und Isoformen	26
2.5.2 Funktioneller Val 108/158 Met Polymorphismus im COMT-Gen	29
2.5.3 Polymorphismus rs165599 im COMT-Gen	31
2.5.4 Einfluss der COMT Polymorphismen auf die Enzymaktivität	31
2.5.5 COMT Polymorphismen und psychische Erkrankungen	33
2.5.6 COMT Polymorphismen und kognitive Fähigkeiten	35
2.6 Fragestellung	38

3 Material und Methoden	39
3.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung	39
3.2 Studienteilnehmer	39
3.3 Klinisches Interview	40
3.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R)	43
3.4.1 Der Verbalteil	43
3.4.2 Der Handlungsteil	46
3.4.3 Testauswertung	48
3.5 DNA-Extraktion	49
3.6 Bestimmung der DNA-Konzentration	50
3.6.1 Materialien und Geräte zur DNA Konzentrationsbestimmung	50
3.6.2 Vorbereitung der gDNA Standards	51
3.6.3 Vorbereitung der Messplatte	53
3.6.4 Durchführung der Messung	53
3.7 Genotypisierung mittels SNP- Microarrays	54
3.7.1 Genotypspezifische PCR Amplifikation nach dem <i>GoldenGate Assay</i> Protokoll	54
3.7.2 Prinzip des <i>Bead Chip</i> Arrays	57
3.7.3 Analyse der genotypspezifischen Fluoreszenzsignale	58
3.8 Statistische Analyse	60
4 Ergebnisse	61
4.1 Analyse des COMT Polymorphismus rs4680	61
4.1.1 Genotyp rs4680	62
4.1.2 Allel rs4680	65
4.2 Analyse des COMT Polymorphismus rs165599	69
4.2.1 Genotyp rs165599	69
4.2.2 Allel rs165599	71
5 Diskussion	73
5.1 Diskussion der Methoden	73
5.2 Diskussion der Ergebnisse	79
5.3 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen	88

6 Abkürzungen und Fachbegriffe	90
7 Literaturverzeichnis	93
8 Danksagung	115
9 Lebenslauf	116
9.1 Persönliche Daten	116
9.2 Schulausbildung	116
9.3 Berufsausbildung	116

1 Zusammenfassung

Die kognitiven Fähigkeiten werden durch genetische Faktoren beeinflusst. Natürlich auftretende genetische Variationen (SNPs: *single nucleotide polymorphisms*) haben einen Anteil daran.

Um zu untersuchen, ob bei zwei SNPs des COMT (Katechol-O-Methyltransferase) - Gens (rs4680 und rs165599) eine Assoziation mit Kognition besteht, wurde mit neuropsychologisch unauffälligen Einwohnern Münchens ein allgemeiner Intelligenztest (HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) durchgeführt.

Beim COMT SNP rs4680 (Val108/158Met) waren nach der Genotypanalyse Met-Allelträger signifikant besser als Val-Homozygote in drei Subkategorien im Verbalteil des HAWIE-R (Wortschatz-Test, Allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten finden).

Bei der Analyse der Allelfrequenz zeigten Personen mit dem Met-Allel signifikant bessere kognitive Leistungen beim Verbal-IQ (Intelligenzquotient) und in den drei identischen Subkategorien (Wortschatz-Test, Allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten finden).

Die Ergebnisse bezüglich des besseren Abschneidens der Met-Allelträger bei kognitiven Leistungstests korrespondieren mit zahlreichen veröffentlichten Untersuchungen.

Bei der Analyse der Genotypfrequenz des SNP rs165599 erzielten A-Homozygote bei einer Untereinheit im Verbalteil (Gemeinsamkeiten finden) signifikant höhere Rohpunktwerte als G-Allelträger.

Die Untersuchung der Allelfrequenz dieses Polymorphismus zeigte keine signifikanten Assoziationen mit dem HAWIE-R.

Diese Studie liefert weitere Hinweise für COMT als Kandidatengen im Rahmen von Intelligenzuntersuchungen und betont den genetischen Anteil einzelner SNPs an der allgemeinen Intelligenz g .

2 Einleitung

2.1 Intelligenz und kognitive Fähigkeiten

Es existieren multiple Versuche, Intelligenz (lat.: intelligentia – Einsicht, Verständnis) zu definieren. Wechsler beschreibt Intelligenz als „zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinanderzusetzen“ (Wechsler 1964). Diese Definition ist sehr allgemein gehalten. Verschiedene Intelligenzdefinitionen betonen unterschiedliche Aspekte (siehe Tabelle 1).

Tab.1: Intelligenzdefinitionen

Autor(en)	Definiendum	Definiens
Binet & Simon 1905	Intelligenz ist	die Art der Bewältigung einer aktuellen Situation... gut urteilen, gut verstehen und gut denken.
Stern 1911	Intelligenz ist	eine durchaus formale Eigenschaft: Sie bezieht sich auf eine Fähigkeit, die Geistesbewegung jeweiligen neuen Aufgaben anpassen zu können.
Boring 1923	Intelligenz ist	das, was Intelligenztests messen.
Hofstätter 1957	Intelligenz ist	das Ensemble von Fähigkeiten, das den innerhalb einer bestimmten Kultur Erfolgreichen gemeinsam ist.
Groffmann 1964	Intelligenz ist	die Fähigkeit des Individuums, anschaulich oder abstrakt in sprachlichen, numerischen oder raum-zeitlichen Beziehungen zu denken.
Rohracher 1965	Intelligenz ist	der Leistungsgrad der psychischen Funktionen bei ihrem Zusammenwirken in der Bewältigung neuer Situationen.
Zimbardo & 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.
Stern 2001	Intelligenz	kann als das Potential eines Menschen verstanden werden, Lern- und Bildungsangebote zur Aneignung von Wissen zu nutzen.

Intelligenz muss als komplexes Konstrukt betrachtet werden, das eine Vielzahl von kognitiven Teilfähigkeiten subsumiert und nicht gänzlich durch Explizitdefinitionen gefasst werden kann (Brocke & Beauducel 2001). Aktuelle Theorien interpretieren Intelligenz in einem sehr weiten Sinn, indem alle Fertigkeiten berücksichtigt werden, die der Mensch bei der Lösung der ihm begegnenden Probleme einsetzt (Zimbardo & Gerrig 2004).

Kognition (lat.: cognitio - Erkennen) ist ein allgemeiner Begriff für alle Formen des Erkennens und Wissens. Er umfasst z.B. das Wahrnehmen, die Mustererkennung, die Aufmerksamkeit, das Erinnern, das bildhafte Vorstellen, intelligentes Handeln, Denken und Problemlösen und das Sprechen und Sprachverstehen. Kognition bezieht sich sowohl auf den Inhalts- als auch auf den Prozessaspekt des Erkennens und Wissens. Inhalte der Kognition sind beispielsweise Begriffe, Tatsachen, Aussagen, Regeln und Erinnerungen. Um die Welt um uns herum zu verstehen und um in den Zwangslagen des Lebens kreative Lösungen zu finden, müssen wir mit diesen Inhalten geistige Operationen -kognitive Prozesse- ausführen (Zimbardo & Gerrig 1999; Pschyrembel 2002).

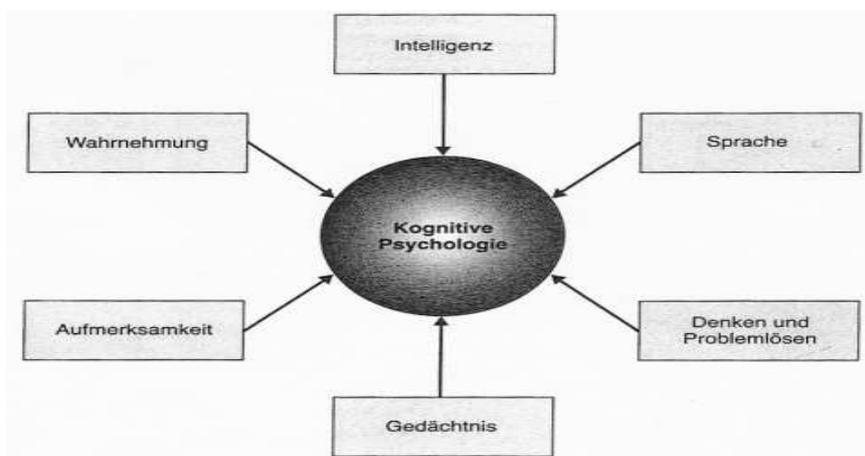


Abb.1: Kognitive Psychologie (Zimbardo & Gerrig 2004)

Die Kognition beinhaltet höhere geistige Prozesse, wobei Intelligenz ein elementarer Baustein davon ist (siehe Abbildung 1).

2.1.1 Die Strukturmodelle der Intelligenz

Intelligenz wird einerseits auf eine messbare Größe reduziert, andererseits nach verschiedenen Komponenten differenziert, die einzeln erfasst werden sollen (Strukturmodelle der Intelligenz Tab.2). Teilweise werden auch mehrere unterscheidbare Arten von Intelligenz festgelegt (pluralistische Konzeptionen der Intelligenz). Bei den Strukturmodellen der Intelligenz bildet die Methode der Faktorenanalyse die Grundlage. Viele wechselseitig korrelierte Variablen werden in einer unterschiedlichen Anzahl von Faktoren zusammengefasst (Sternberg & Powell 1982).

Tab.2: Strukturmodelle der Intelligenz

Zwei-Faktoren-Modell von Spearman 1904
Ein-Faktoren-Modell mit der allgemeinen Intelligenz von Binet & Simon 1905
Sieben-Faktoren-Modell von Thurstone 1938
Hierarchisches Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz von Cattell 1963
Hierarchisches Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz von Wechsler 1964
Hierarchisches Modell von Vernon 1965
<i>Structure of intellect</i> -Modell von Guilford 1967
Berliner Intelligenzstrukturmodell von Jäger 1982

Wechsler vertritt ein hierarchisches Strukturmodell in drei Ebenen mit der allgemeinen Intelligenz g an der Spitze (Tewes 1994). In den Neurowissenschaften wird Intelligenz als generelle kognitive Fähigkeit g definiert (Toga & Thompson 2005). Binet und Simon postulierten die allgemeine Intelligenz als einheitliches Ganzes, da durch ihre Tests nur ein alleiniger Kennwert (das Intelligenzalter) ermittelt wird (Binet & Simon 1905). Bei Wechslers Auffassung von Intelligenz steht die allgemeine Intelligenz an der Spitze; sie gliedert sich in verbale und Handlungsintelligenz. Die verbale und praktische Intelligenz setzen sich aus mehreren speziellen Fähigkeiten zusammen (Conrad 1983).

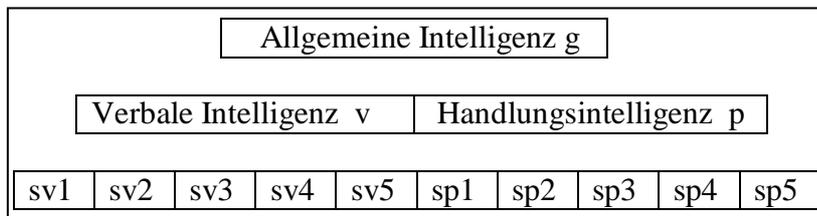


Abb.2: Wechslers Intelligenzstrukturmodell

Spearman vertritt eine Zwei-Faktoren-Theorie bestehend aus dem Generalfaktor der Intelligenz (g -Faktor, der als Ausdruck der allgemeinen Intelligenz jeder Intelligenzleistung zugrunde liegt) und mehreren speziellen Faktoren (s -Faktoren, die bereichsspezifische Fähigkeiten darstellen). Bei der Verwendung verschiedener Intelligenztests erklärt sich ein bedeutender Teil der Ergebnisse aller Tests durch den g -Faktor; der s -Faktor ist für jeden Intelligenztest spezifisch (Spearman 1904). Bei den meisten Intelligenztests wird neben den Punktwerten für die Einzelleistungen (s -Faktoren) noch ein Punktwert für den Gesamttest (g -Faktor) ausgewertet (Amelang & Bartussek 2001).

Im Gegensatz zu Spearman's Zwei-Faktoren-Modell proklamierte Thurstone eine Sieben-Faktoren-Theorie bestehend aus Wortverständnis, Wortflüssigkeit, Rechenfertigkeit, schlussfolgerndes Denken, Auffassungsgeschwindigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen und Merkfähigkeit. Bei diesem Primärfaktorenmodell wird die Existenz eines Generalfaktors verneint und es werden sieben selbständige Intelligenzbereiche definiert (Thurstone 1938; Thurstone & Thurstone 1941). Durch die Methode der multiplen Faktorenanalyse suchte Thurstone aus den Interkorrelationen der Intelligenztests eine minimale Anzahl unabhängiger Faktoren (Amelang & Bartussek 2001).

Verschiedene Vertreter bestätigen die Existenz eines g-Faktors (Cattell 1971; Eysenck 1979); andere bestätigen die Theorie der Gruppenfaktoren von Thurstone (Pawlik 1966). Durch den Widerspruch der beiden Theorien von Spearman und Thurstone kam es als Synthese zur Entwicklung der hierarchischen Modelle von Cattell und Vernon.

In dem hierarchischen System von Cattell werden fluide und kristalline Intelligenz unterschieden. Fluide Intelligenz (gf) ist hier definiert als Fähigkeit, neuen Situationen oder Problemen gerecht zu werden, ohne dass es dazu im wesentlichen Ausmaß früherer Lernerfahrungen bedarf. Kristalline Intelligenz (gc) umfasst kognitive Fähigkeiten, in denen sich die kumulierten Effekte vorangegangenen Lernens verfestigt haben (Cattell 1963; Cattell 1971). Die Messung von gc unterscheidet sich nicht substantiell von der Messung von sechs Primärfaktoren Thurstones und repräsentiert Fakten-Wissen im Bildungsbereich. Gf subsumiert eine Vielzahl traditioneller Fähigkeitsmaße und ist mit Spearman's g gleichzusetzen (Amelang & Bartussek 2001).

Beim Modell von Vernon gibt es eine hierarchische Ordnung von Intelligenzfaktoren in vier Ebenen. Ebene I wird durch den g-Faktor repräsentiert. Mit einem Sinken in der Hierarchie verringert sich die Allgemeinheit der Faktoren. Der g-Faktor steht an der Spitze der Hierarchie. Alle weiteren Fähigkeiten leiten sich daraus ab. Auf der Ebene II eines „*major group factors*“ stehen v: ed (*verbal-educational*) und k: m (*spatial and motor abilities*). Diesen größeren Gruppenfaktoren sind jeweils „*minor group factors*“ auf der III. Ebene zugeordnet, die einen spezifischen Fähigkeitsbereich widerspiegeln (z.B. linguistische, literarische, motorische, mathematische Fähigkeiten oder räumliches Vorstellungsvermögen). Diesen untergeordnet, also auf der IV. Ebene, finden sich nur noch die den betreffenden Test kennzeichnenden Faktoren (Vernon 1950; Vernon 1965). Dieses Verfahren zeigt, dass die Faktoren nicht im Sinne Thurstones vollständig voneinander unabhängig sind. In diesem

System kann ein starker g-Faktor mit untergeordneten Gruppenfaktoren hervorgehoben werden, aber ebenso können Gruppenfaktoren mit geringerer Berücksichtigung von g herausgestellt werden (Amelang & Bartussek 2001).

Für die Modelle von Thurstone, Vernon und Cattell existieren theorieübergreifende Intelligenzdimensionen. Abbildung 3 zeigt die Übereinstimmungen der drei Modelle:

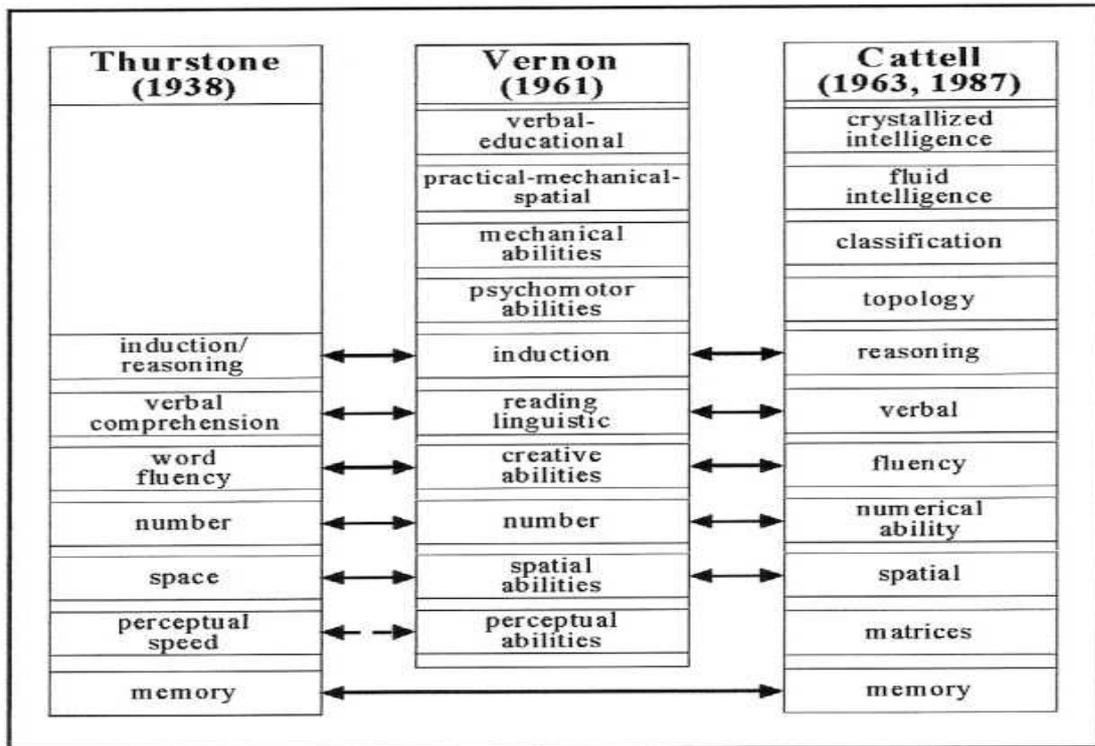


Abb.3: Konvergenzen in der Intelligenzstrukturforschung (Amthauer et al. 2001)

Guilford nimmt in seinem Modell den Blickwinkel der Informationsverarbeitung ein. Bei diesem dreidimensionalen Matrixmodell existieren 120 Faktoren ohne hierarchische Struktur und ohne Generalfaktor (Guilford 1967). Guilford spezifiziert drei Eigenschaften geistiger Aufgaben: Den Inhalt, die Operation und das Produkt. Der Inhalt steht für die Art der gestellten Aufgabe (4 Bereiche: figural, symbolisch, semantisch und verhaltensmäßig). Die Operation ist der dadurch ausgelöste Vorgang (5 Vorgänge: Erkenntnisvermögen, Gedächtnis, divergente Produktion, konvergente Produktion und Evaluation). Die Verarbeitung erfolgt zu sechs Produkten: Einheiten, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformationen und Implikationen. Sämtliche Kombinationsmöglichkeiten der drei Bereiche ergeben eine Anzahl von 120 (4 x 5 x 6) voneinander unabhängigen Fähigkeiten (Primärfaktoren). Die Basis für den Entwurf des Modells ist theoretischer Art nahezu ohne Datenerhebung. Es ist praktisch

unmöglich, eine Unabhängigkeit von 120 Faktoren nachzuweisen wegen eines nicht realisierbaren Aufwands an Testzeit und Versuchspersonen (Undheim & Horn 1977). Dieses Modell lässt sich wissenschaftlich nicht bestätigen (Carroll 1993).

Das Berliner Intelligenzstrukturmodell unterscheidet zwei Ebenen: An der Spitze des Modells steht der g-Faktor für die allgemeine Intelligenz. Darunter existieren drei operative (sprachliches, numerisches und figural-bildhaftes Denken) und vier inhaltsgebundene Fähigkeiten (Bearbeitungsgeschwindigkeit, Verarbeitungskapazität, Merkfähigkeit und Einfallsreichtum). Diese sieben Fähigkeiten bilden die Basis für die allgemeine Intelligenz (Jäger 1982). Dieses Modell vereint Elemente aus den Systemen von Spearman, Thurstone und Guilford. Im Unterschied zu Guilfords Modell werden keine unabhängigen Faktoren definiert, sondern es sind multifaktoriell bedingte Leistungen (Amelang & Bartussek 2001). Jäger schafft die Integration der Kreativität als Komponente der Intelligenz.

2.1.2 Die pluralistischen Konzeptionen der Intelligenz

Bei den pluralistischen Konzeptionen soll eine große Anzahl menschlicher Fähigkeiten unter dem Begriff Intelligenz subsumiert werden. Das Spektrum menschlicher Intelligenzen soll möglichst vollständig abgebildet werden (Stern & Guthke 2001).

Im triarchischen (dreiteiligen) Modell von Sternberg existieren komponentielle, erfahrungsbasierte und kontextuelle Intelligenz (Sternberg 1985). Die komponentielle Intelligenz wird durch die Komponenten (mentale Prozesse), die dem Denken und Problemlösen zugrunde liegen, definiert. Die kontextuelle Intelligenz beinhaltet Fähigkeiten, die durch die Anpassung des Individuums an die Umgebung gewonnen werden (der soziokulturelle Kontext) (Zimbardo & Gerrig 2004).

Gardner propagiert acht Typen von Intelligenz: Logisch-mathematische Intelligenz, linguistische Intelligenz, naturalistische Intelligenz, musikalische Intelligenz, räumliche Intelligenz, körperlich-kinästhetische Intelligenz, interpersonale Intelligenz und intrapersonale Intelligenz (Gardner 1983). Einige werden nicht in den traditionellen Intelligenzmodellen der Strukturtheorien berücksichtigt (siehe Tabelle 3).

Tab.3: Gardners acht Intelligenzen (Gardner 1983; Zimbardo & Gerrig 2004)

Intelligenzform	Berufsbilder	Merkmale
Logisch-mathematische	Wissenschaftler, Mathematiker	-Vorliebe/Fähigkeit zur Untersuchung logischer und numerischer Sequenzen -Fähigkeit zur Analyse langer Argumentationsketten
Linguistische	Dichter, Journalist	-Vorliebe für Laute, Rhythmen und Bedeutungen von Wörtern -Sprachinteresse
Naturalistische	Biologe, Umweltforscher	-Gespür für die Unterschiede zwischen verschiedenen Spezies -Fähigkeiten im diskreten Umgang mit Lebewesen
Musikalische	Komponist, Violinist	-Fähigkeit/Interesse am Wahrnehmen und Schaffen von Tonmustern
Räumliche	Steuermann, Bildhauer	-Zurechtfinden im Raum -Formenbildung und -veränderung sowie Gebrauch mentaler Bilder
Körperlich-kinästhetische	Tänzer, Athlet	-Fertigkeiten der motorischen Bewegung und Koordination
Interpersonale	Therapeut, Verkäufer	-Verstehen von Stimmungen, Temperamenten und Motiven anderer Menschen
Intrapersonale	Person mit detailliertem und zutreffendem Wissen über sich selbst	-Verstehen des eigenen Selbst -Entwicklung eines Identitätsbewusstseins

2.1.3 Die Quantifizierung der Intelligenz

Die Quantifizierung der Intelligenz begann 1897 mit Binet und Simon, die Tests entwarfen, um Schulkinder nach ihrer Leistungsfähigkeit einstuft zu können. Das Prinzip der Binet-Skala ist die Feststellung gradueller Unterschiede der Intelligenz und die hierarchische Klassifikation der Intelligenz durch einen Stufentest. Eine Reihe von Aufgaben wird entsprechend ihrer Schwierigkeit gegliedert. Die einfachsten Aufgaben entsprechen dem niedrigsten und die schwersten Aufgaben dem höchsten Niveau. Anhand des Durchschnittsniveaus der jeweiligen Altersstufen, lassen sich die einzelnen Werte von Kindern als über-, unter-, oder durchschnittlich einstuft. Bei der Berechnung der Testergebnisse wird das Konzept des Intelligenzalters angewandt. Das dem Lebensalter entsprechende Intelligenz-Grundalter einer Altersstufe korreliert dabei mit der Lösung einer bestimmten Anzahl von Aufgaben. Eine Erhöhung des Intelligenzalters um ein Jahr kommt der zusätzlichen Lösung von fünf Aufgaben gleich. Das Intelligenzalter kann je nach geistiger Entwicklung über oder unterhalb des Lebensalters sein (Amelang & Bartussek 1990). Jedoch ist ein Entwicklungsrückstand von einem Jahr bei einem kleinen Kind viel gravierender als

bei einem Jugendlichen (Toga & Thompson 2005). Die Differenzen zwischen Intelligenzalter und Lebensalter sind auf verschiedenen Altersstufen unterschiedlich bedeutend.

Aufbauend auf den Untersuchungen von Binet definierte William Stern (1912) den klassischen Intelligenzquotienten (IQ) aus Intelligenzalter durch Lebensalter mit 100 multipliziert. Demzufolge bedeutet ein Intelligenzquotient von 100 eine dem Altersdurchschnitt entsprechende Leistung (Toga & Thompson 2005). Im Gegensatz zur Darstellungsform der Differenz von Lebensalter und Intelligenzalter wird so eine allgemein vergleichbare Größe gewonnen. Eine Konstanz der Intelligenzleistung über die Jahre ist jedoch nicht gegeben. Das Intelligenzalter steigt nicht kontinuierlich im Vergleich zum Lebensalter und somit sind hiermit Intelligenzquotienten älterer Menschen nicht bestimmbar (Amelang & Bartussek 2001).

Eine grundlegende Änderung in der Messung der individuellen Intelligenzwerte wurde durch die Einführung des Abweichungs-Intelligenzquotienten von Wechsler (1958) erzielt. Diese derzeit gängigste Methode der Intelligenzberechnung ermöglichte die Anwendung eines allgemeinen Intelligenztests, der auch Erwachsene einbezieht. Erwachsene Probanden werden mit ihren Altersgenossen verglichen und für Erwachsene und Kinder werden die Durchschnittswerte und Standardabweichungen über die Altersstufen hinweg konstant gehalten (Groffmann 1983). Die für einen bestimmten IQ-Wert zu erzielenden Rohpunktwerte sind altersabhängig. Mit zunehmendem Erwachsenenalter müssen z.B. geringere Rohpunktwerte erzielt werden. Es wird bei dem beschriebenen Intelligenzquotienten von einer proportionalen Beziehung zwischen Intelligenzleistung und Lebensalter ausgegangen.

David Wechsler veröffentlichte 1939 in den USA einen Intelligenztest, den *Wechsler-Bellevue-Intelligence-Scale*; 1955 folgte die *Wechsler-Adult-Intelligence-Scale* (WAIS) und 1981 deren Revision, die WAIS-R. Die nächste Revision war der 1997 in den USA veröffentlichte *Wechsler Adult Intelligence Scale-III* (WAIS-III) (Wechsler 1997). Die deutsche Fassung, der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) wurde von Hardesty und Lauber ein Jahr nach Erscheinen der WAIS veröffentlicht. Der HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) ist nach der WAIS-R ausgelegt und als Standardtest für die allgemeine Intelligenz anzusehen (Tewes 1994). Der HAWIE-R ist das in Deutschland meistbenutzte Testverfahren (Steck 1997). In diesem Jahr ist der HAWIE-III veröffentlicht worden (Blöink 2006).

IQ-Werte sind valide Prädiktoren für schulische Leistungen, Erfolg an der Universität und den beruflichen Status (Brody 1997; Gottfredson 1997). IQ-Tests existieren in verschiedenen Formen, aber sie beinhalten typischerweise dreidimensionale Vorstellungskraft, sowie schlussfolgernde, semantische und symbolische Urteilsfähigkeit (Toga & Thompson 2005).

2.2 Genetik und kognitive Fähigkeiten

Um die Frage zu klären, inwieweit Intelligenz erblich beeinflusst ist, wird die Ähnlichkeit von IQ-Werten innerhalb von Familien untersucht. Die Einflüsse gemeinsamer Gene und gemeinsamer Umwelten müssen berücksichtigt werden. Die Ähnlichkeit der IQs ist umso größer, je größer die genetische Ähnlichkeit ist. Zudem ist die Übereinstimmung der IQs bei zusammen aufwachsenden Personen größer.

Die Beziehungen zwischen Genetik und Kognition wurden bereits in einigen Studien untersucht. Die Präsenz genetischer Einflüsse bei g ist gut erforscht und die verschiedenen Studien konvergieren bei einer Erbllichkeit veranschlagt zwischen 0.50 und 0.80 (Bouchard 1998; Bouchard & Mc Gue 2003; Plomin & Petrill 1997; Posthuma et al. 2001). Individuelle Unterschiede bei den Funktionen des Arbeitsgedächtnisses (Speichern und Ausführen) sind ebenso signifikant genetisch beeinflusst mit einer Erbllichkeit von 43-49% (Ando et al. 2001).

Diese Heritabilität von g nimmt im Laufe des Lebens zu. Sie steigt nahezu linear von der Kindheit (20%), über das Erwachsenenalter (40%) bis in das Seniorenalter (60%) an (Mc Cleary et al. 1997). Gen-Umwelt-Korrelationen sind eine Erklärung für diese altersbezogenen Veränderungen. Die Umwelt hat einen großen Einfluss auf die Intelligenz der Kinder. Mit zunehmendem Alter reflektiert der Phänotyp den Genotyp enger (Gray & Thompson 2004). Die Entwicklung und Organisation des Gedächtnisses resultiert aus einer Interaktion zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen (Toga & Thompson 2005). Bei einem jungen Kind haben Eltern und Lehrer noch einen großen Einfluss auf die intellektuellen Erfahrungen; bei Erwachsenen sind diese intellektuellen Erfahrungen vermehrt selbstgesteuert. Geteilte Umwelteinflüsse sind während der Kindheit essentiell für g , wenn die Kinder nämlich zu Hause leben; die Bedeutung der geteilten Umwelteinflüsse vermindert sich jedoch im

Erwachsenenalter, wenn Einflüsse außerhalb der Familie stärker hervortreten (Plomin et al. 1999).

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien konvergieren bei einer genetischen Komponente von g mit 50% (siehe Abbildung 4) (Boomsma 1993; Bouchard & McGue 1981; Devlin et al. 1997; Mc Cleary et al. 1997; Plomin et al. 1999).

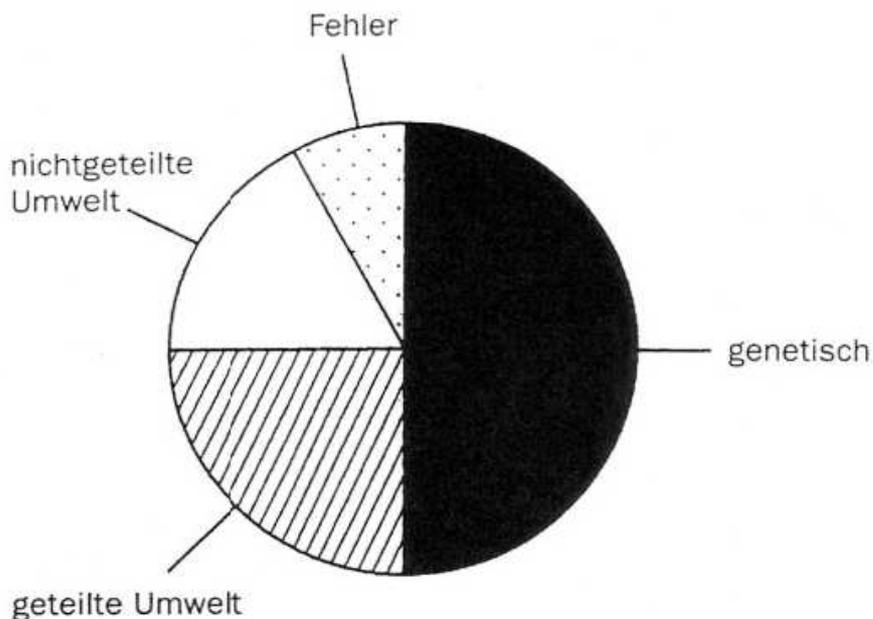


Abb.4: Etwa die Hälfte der Varianz der allgemeinen kognitiven Fähigkeit wird durch genetische Faktoren erklärt (Plomin et al. 1999)

2.2.1 Genetik mit Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien

Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien belegen die starke genetische Komponente der allgemeinen Intelligenz. Erblichkeitsschätzungen sind statistische Schätzungen der Erblichkeit einer bestimmten Eigenschaft oder Verhaltensweise, bestimmt durch die Ähnlichkeit zwischen Individuen unterschiedlicher genetischer Verwandtschaft (Zimbardo & Gerrig 2004).

Familienstudien:

Bei Familienstudien (gemeinsam lebende Verwandte) ersten Grades sind in Bezug auf g moderate Korrelationen festzustellen von etwa 0,45 (Plomin et al. 1999). Die Umwelt, in der das Kind aufwächst, beeinflusst die intellektuellen Fähigkeiten. Bouchard et al. fanden heraus,

dass das Aufwachsen in derselben Familie zu höheren IQ-Ähnlichkeiten führt bei allen Formen von Verwandtschaft. Die individuellen IQ-Werte von Kindern korrelierten stärker beim gemeinsamen Aufwachsen mit ihren eineiigen Zwillingen, Geschwistern und Eltern (0.86, 0.47 und 0.42), als beim getrennten Aufwachsen von ihren Verwandten (0.72, 0.24 und 0.22) (Bouchard et al. 1990).

Adoptionsstudien:

Adoptionsstudien trennen genetische und umweltbedingte Faktoren (herkunftsgleiche Gene, aber keine geteilte Familienumwelt). Die Korrelation bezüglich der allgemeinen Intelligenz von Kindern und ihren genetischen Eltern, die durch eine Adoption getrennt wurden, liegt bei 0,24. Dieselbe Korrelation zeigen getrennt aufgewachsene, genetisch verwandte Geschwister. Die Bedeutung der geteilten Umwelt im Kindesalter wird dadurch ersichtlich, dass die IQ-Werte ansteigen, wenn Kinder biologischer Eltern mit unterdurchschnittlichen IQ-Werten bei Adoptiveltern aufwachsen, deren IQ-Werte über dem Durchschnitt liegen (Plomin et al. 1999).

Turkheimer et al. zeigten in einer Studie mit 320 Zwillingspaaren bei armen Familien einen weitaus größeren Einfluss von Umweltfaktoren als bei Familien mit einem höheren sozioökonomischen Status. Die IQ-Heritabilität lag bei den sozial schwächeren Familien bei 0,10 und bei den wohlhabenden Familien bei 0,72 (Turkheimer et al. 2003).

Adoptionsstudien zeigen neben der starken genetischen Komponente den umweltbedingten Einfluss auf die Intelligenz.

Zwillingsstudien:

Zwillingsstudien vergleichen die Konkordanz monozygoter Zwillinge, bei denen eine vollständige genetische Identität vorliegt, mit der von zweieiigen Zwillingen, die nur etwa 50% ihrer Gene teilen (Evans et al. 2002). In Zwillingsstudien betragen die durchschnittlichen Korrelationen in Bezug auf g bei eineiigen zusammen aufgewachsenen Zwillingen 0,86 und bei zweieiigen zusammen aufgewachsenen Zwillingen 0,60. Eine Verdopplung der Differenz zwischen monozygoten und dizygoten Korrelationen führt zu einer Erblichkeitsschätzung von 52% (Bouchard & McGue 1981; Bouchard et al. 1990; Loehlin et al. 1989; Pedersen et al. 1992; Plomin et al. 1999). Die Essenz jeder Erblichkeitsschätzung liefert die Subtraktion der Korrelation der dizygoten Zwillinge von der Korrelation der monozygoten Zwillinge und die anschließende Verdopplung der Differenz (Kamin & Goldberger 2002; Plomin & Kosslyn 2001).

Die MISTRA-Studie (*Minnesota Study of Twins Reared Apart*) ergab eine Erblichkeit des IQ von 70%. Bouchard und Kollegen berichten von einer Korrelation von 0.69 bezüglich des WAIS bei getrennt aufgewachsenen monozygoten Zwillingen (Bouchard et al. 1990).

Newman et al. gaben bei einer späteren Untersuchung innerhalb der MISTRA-Studie Korrelationen bezüglich der Intelligenz von 0,75 für getrennt aufgewachsene monozygote Zwillinge und 0,47 für getrennt lebende dizygote Zwillinge an. Sie bestimmten in dieser Studie die Erblichkeit des IQ mit 76% (Newman et al. 1998).

Bei McCourt et al. waren die Korrelationen innerhalb dieser Studie 0,74 für getrennt aufgewachsene monozygote Zwillinge und 0,53 für getrennt aufgewachsene dizygote Zwillinge für die allgemeine kognitive Fähigkeit (Mccourt et al. 1999). Wenn man wiederum die Differenz der Korrelationen zwischen getrennt aufgewachsenen monozygoten Zwillingen und getrennt aufgewachsenen dizygoten Zwillingen verdoppelt, ergibt das eine Erblichkeit der allgemeinen kognitiven Fähigkeit von 42% (Kamin & Goldberger 2002).

Die SATSA-Studie (*Swedish Adoption/Twin Study of Aging*) zeigte Korrelationen bezüglich der Erblichkeit für die allgemeine kognitive Fähigkeit von 0.80 für zusammen aufgewachsene eineiige Zwillinge, 0.22 für zusammen aufgewachsene zweieiige Zwillinge, 0.78 für getrennte eineiige Zwillinge und 0.32 für getrennte zweieiige Zwillinge. Es konnte kein Effekt einer geteilten Umwelt festgestellt werden (Pedersen et al. 1992).

Eine weitere Studie über Kognition bei Zwillingen ergab eine Erblichkeit des IQ von 71%-87% in verschiedenen Ländern (Wright et al. 2001).

In einer Untersuchung von Zwillingen ab 80 Jahren ergab die Erblichkeit von g 0.55, bestimmt nach der Durchführung einer Kurzform des WAIS (Mc Cleary et al. 1997). Diese Daten konnten bei einer dänischen Zwillingsstudie mit Personen ab 75 Jahren repliziert werden mit einer Erblichkeit der allgemeinen kognitiven Fähigkeit von 0.54 (McGue & Christensen 2001).

Monozygote Zwillinge, die durch Adoption getrennt aufgewachsen sind, zeigen eine Korrelation von 0,72 bezüglich der Intelligenz (Bouchard & McGue 1981). Diese Korrelation stellt eine direkte Schätzung der Erblichkeit dar (Plomin et al. 1999). In einer anderen Untersuchungen lag die Korrelation bei 0,78 (Pedersen et al. 1992).

Zusammenfassend zeigen die in diesen Studien ermittelten Heritabilitäten eine genetische Komponente der allgemeinen Intelligenz. Die dargestellten Erblichkeitsschätzungen variieren jedoch abhängig vom Grad der genetischen Übereinstimmung und dem Anteil der Umwelt (geteilte oder nicht geteilte familiäre Umgebung).

Die höchsten Erblichkeitsschätzungen in Bezug auf den IQ haben Untersuchungen mit monozygoten, zusammen aufgewachsenen Zwillingen ergeben. Die Korrelationen werden geringer, je geringer die genetische Verwandtschaft ist. Eine geteilte familiäre Umgebung erhöht die Korrelation. Diese Folgerungen werden in folgender Abbildung 5 verdeutlicht.

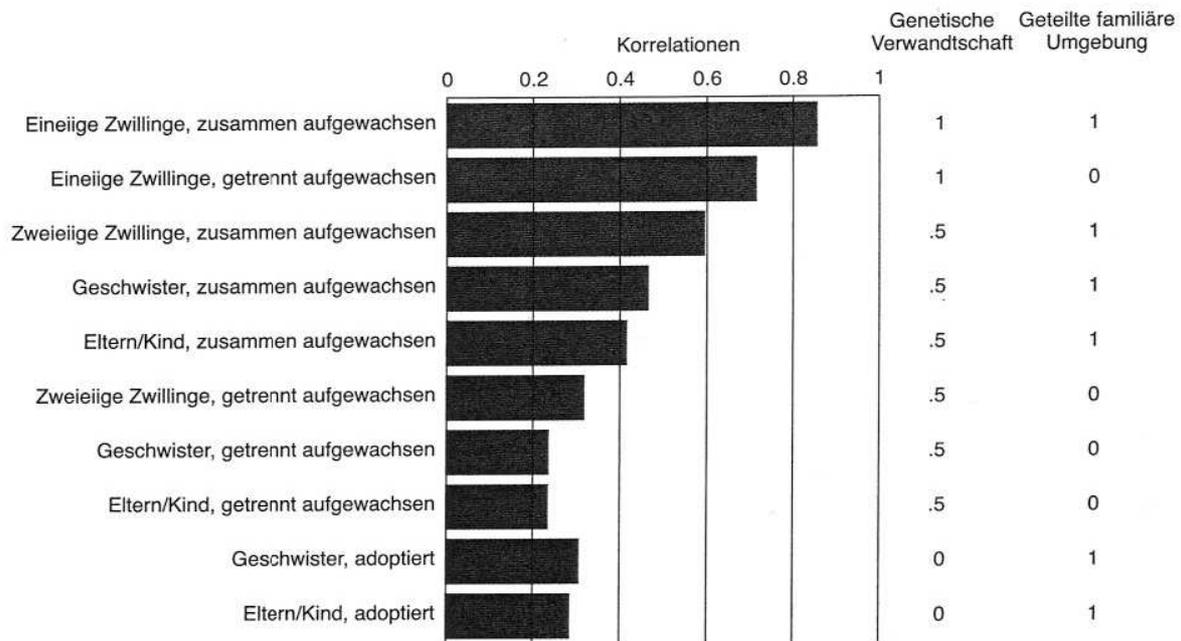


Abb.5: IQ und genetische Verwandtschaft (Zimbardo & Gerrig 2004)

2.2.2 Molekulargenetik mit Kopplungs- und Assoziationsstudien

Der Nachweis der Korrelation zwischen Genetik und Kognition ist durch die zuvor beschriebenen Studien gelungen. Ziel molekulargenetischer Untersuchungen ist die Identifizierung spezifischer Gene, die kognitive Fähigkeiten beeinflussen könnten. Man spricht hierbei von Kandidaten-Genen (Goldberg & Weinberger 2004). Dazu bedient man sich der genetischen Heterogenität (Variabilität), die beispielsweise in Form von einzelnen Nukleotid-Polymorphismen (*single-nucleotide-polymorphisms*: SNPs), definiert durch einen einzelnen Basenaustausch, charakterisiert ist. Die SNPs weisen ethnische Stratifikation auf; die Frequenz einer Variation ist bei verschiedenen ethnischen Gruppen heterogen (De Mille et al. 2002; Palmatier et al. 1999; Rivera-Calimlim & Reilly 1984).

Das menschliche Genom beinhaltet ungefähr 20.000-30.000 Protein-kodierende Gene (International Human Genome Sequencing Consortium 2004; Roest Crolius et al. 2000; Slagboom & Meulenbelt 2002). Etwa 40% aller Gene im Genom werden im Gehirn exprimiert (de Geus et al. 2001).

99,9% der genomischen DNA sind identisch für alle Menschen; es unterscheiden sich 0,1% (3 Millionen Basenpaare), die letztendlich verantwortlich für die Gesamtheit der allgegenwärtigen Vererbungsunterschiede sind einschließlich der kognitiven Fähigkeiten (Plomin et al. 2001). Ungefähr eine von 250-1000 Basen im menschlichen Genom tritt in der Bevölkerung als differentes Allel auf, hauptsächlich als SNP (Wang et al. 1998). Nur ein kleiner Teil der Polymorphismen tritt in den Exons auf, die schließlich in Proteine translatiert werden und hier zu einem Aminosäureaustausch führen können, der eine Veränderung der Proteineigenschaften zur Folge haben kann. Der überwiegende Anteil der Polymorphismen befindet sich in den Introns und in solchen Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Regionen, die nicht in *messenger*-Ribonukleinsäure (m-RNA) transkribiert werden (Plomin et al. 1999). Nur 2% der DNA-Sequenz des menschlichen Genoms werden in eine Polypeptidsequenz übersetzt (Lander et al. 2001; Venter et al. 2001).

Es gibt zwei Strategien, um die menschlichen Gene zu identifizieren, die in Beziehung zum Verhalten und anderen komplexen Wesenszügen stehen: Untersuchungen des ganzen Genoms durch *Linkage* (Kopplungs) - Analysen oder Untersuchungen von ausgewählten Genen in Allelassoziationsstudien (de Geus 2002).

Zur Entdeckung oder Einengung chromosomaler Regionen, in denen funktionell bedeutsame DNA-Varianten vorkommen, existieren die zwei Methoden, die beide eine Abweichung vom Mendelschen Gesetz der unabhängigen Vererbung in differierender Weise messen. Studientechnisch bedeutet das einerseits Kopplungsstudien, welche nicht auf bestimmten biologischen Hypothesen beruhen und im Rahmen von Familienstudien auf die Identifikation chromosomaler Regionen mit prädisponierenden Genen abzielen.

Andererseits werden Assoziationsstudien durchgeführt, die genügend Sensitivität zum Auffinden auch geringer Gendefekte in sich vereinen, aber auf die Auswahl plausibler Kandidatengene angewiesen sind. Beide Methoden sind einander ergänzende Analysen zur Identifikation von Suszeptibilitätsgenen.

2.2.2.1 Molekulargenetik mit Kopplungsstudien

Bei *Linkage*-Analysen dienen DNA-Marker (Sequenzvariationen der genomischen DNA) als Wegweiser auf den Chromosomen. Liegt ein DNA-Marker in der gleichen chromosomalen Region wie ein Gen, welches eine Verhaltensstörung beeinflusst, dann treten der Marker und die Verhaltensstörung nicht unabhängig voneinander auf, was als Kopplung bezeichnet wird. *Linkage*-Studien analysieren die Abhängigkeit des Auftretens eines Merkmals von einem DNA-Marker (Plomin et al. 1999). Solche Untersuchungen werden unter verwandten Personen durchgeführt (Vink & Boomsma 2002); es wird analysiert, ob der DNA-Marker und das Merkmal in einer Familie (Phänotyp) häufiger gemeinsam vererbt werden, als dies rein zufällig zu erwarten wäre (Böddeker & Ziegler 2000; Plomin et al. 1999).

Eine dem Phänotyp zugrunde liegende DNA-Sequenz und ein Marker werden mit umso geringerer Wahrscheinlichkeit durch eine Rekombination voneinander getrennt, je näher sie auf einem Chromosom zusammen liegen (Vink & Boomsma 2002).

In einer genomweiten *Linkage*-Studie bezüglich Intelligenz (Posthuma et al. 2005) wurden 634 Geschwisterpaare aus einer niederländischen und einer australischen Untersuchung analysiert. Die gesunden Probanden wurden in einem genomweiten Scan genotypisiert und einer IQ-Testung unterzogen, um chromosomale Regionen zu identifizieren, die die Variation beim IQ erklären. Es zeigte sich eine signifikante Region bei 2q24.1-2q31.1. Eine zweite Region war signifikant bei 6p25.3-6p22.3. Damit überlappende Bereiche sind bei kognitiven Beeinträchtigungen identifiziert worden wie Autismus (2q21-33), Leseunfähigkeit und Leseschwäche (6p22.3-21.31).

2.2.2.2 Molekulargenetik mit Assoziationsstudien

Allelassoziationsstudien analysieren den Zusammenhang zwischen Allelen ausgewählter Gene (*candidate genes*) und bestimmten Phänotypen (in der Regel eine komplexe Erkrankung). Bei klassischen Assoziationsstudien wird eine Patientenstichprobe mit einer Kontrollgruppe gesunder Personen verglichen. Dadurch ist es möglich, ein mit einer Erkrankung verknüpftes genetisches Merkmal, also eine Veränderung in der DNA-Sequenz, zu identifizieren. Eine Assoziation liegt dann vor, wenn der spezifische genetische Marker in

der untersuchten Population häufiger bei erkrankten als bei gesunden Personen vorkommt (Böddeker & Ziegler 2000).

In Assoziationsstudien bezüglich Kognition wird die Stärke der Beziehung zwischen den Varianten eines spezifischen Gens und dem Phänotyp (hier Kognition) getestet. Wenn eine einzelne Variante der Sequenz (Allel) statistisch assoziiert ist mit der Variation bei einem quantitativen Phänotyp (Intelligenztestergebnis), ist das Allel mit dem Erscheinungsbild assoziiert und bezieht sich möglicherweise auf dessen genetischen Ursprung (Goldberg & Weinberger 2004). Es ist sehr schwierig, diejenigen unter den tausenden von möglichen Kandidatengenen herauszufiltern, die das Verhalten beeinflussen (Plomin et al. 1999; Slagboom & Meulenbelt 2002). Aber solche Studien haben das statistische Vermögen, um geringere Geneffekte aufzudecken in kleinen Stichproben (100-1000 Personen) (Risch & Merikangas 1996). Die Attraktivität von Assoziationsstudien ist auf die Detektion von Suszeptibilitätsgenen mit geringen Geneffekten zurückzuführen.

Für eine bestehende Assoziation wird der Begriff Kopplungsungleichgewicht (*Linkage Disequilibrium*; LD) benutzt. Dadurch wird eine der möglichen Gründe für die Assoziation definiert, nämlich das überzufällig häufige gemeinsame Auftreten von genetischem Marker und Krankheitsgenort (Goldstein & Weale 2001).

Die meisten komplexen Verhaltensmerkmale sind multifaktoriell; sie werden durch verschiedene Gene, Umweltfaktoren und mögliche Interaktionen beeinflusst. Es handelt sich hierbei um quantitative Wesenszüge (*quantitative traits*). Die Gene, die zusammen Auswirkungen auf diesen quantitativen Wesenszug haben, werden Polygene (*polygene*) genannt. Die chromosomale Region (*locus*), in der die Polygene gefunden werden, wird als *quantitative trait locus* (QTL) bezeichnet (Vink & Boomsma 2002).

2.2.2.3 Assoziationsstudien und verschiedene Neurotransmittersysteme

Für eine Reihe von Genen aus verschiedenen Neurotransmittersystemen konnte bereits eine Assoziation mit Kognition festgestellt werden:

Der Neurotransmitter Serotonin und die Serotoninrezeptoren sind wichtig für Lern- und Gedächtnisprozesse (Buhot 1997). De Quervain et al. konnten zeigen, dass das Serotonin 2a-Rezeptor-Gen (5HT2A) mit der Gedächtnisfähigkeit assoziiert ist. Die 5-HT2a Rezeptoren sind über das gesamte zentrale Nervensystem (ZNS) verteilt, einschließlich des Hippocampus

und des präfrontalen Kortex. Dieses Gen auf dem Chromosom 13q14-q21 kommt beim gesunden Menschen in zwei Varianten (452-His, 452-Tyr) vor. Träger der 452-Tyr Variante zeigten im Vergleich zu Trägern der 452-His Variante verminderte Gedächtnisleistungen bei einem Wörtermerkttest (de Quervain et al. 2003).

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS, dessen Wirkung durch ionotrope (ohne *second messenger*) und metabotrope (über *second messenger*) Rezeptoren vermittelt wird (Norton et al. 2005). Der SNP hCV11245618 auf Chromosom 7q21.1-q21.2 im metabotropen Glutamatrezeptor (GRM3) Gen ist mit Kognition assoziiert. Das A-Allel war gegenüber dem G-Allel mit schlechterer Leistung bei mehreren kognitiven Tests verbunden. Die Glutamat-Neurotransmission im präfrontalen Bereich war bei diesem Polymorphismus bei AA-Homozygoten geringer (Egan et al. 2004).

Das Protein *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) gehört zu der Familie der Nervenwachstumsfaktoren, wirkt als Neurotransmitter und spielt eine wichtige Rolle bei kognitiven Funktionen (Tsai(2) et al. 2004). Der SNP 169G-A auf dem BDNF-Gen auf Chromosom 11p13 bewirkt einen Valin66-zu-Methionin (V66M) Austausch. Das M66 Allel war bei Egan et al. mit einer schlechteren Gedächtnisleistung assoziiert. Es konnten von der Aktivität abhängige Unterschiede bezüglich der Sekretion von BDNF festgestellt werden, mit geringerer Aktivität des Met-Allels (Egan et al. 2003). Bei Patienten mit bipolarer Störung schnitten Val-Homozygote beim Wisconsin Card Sorting Test (WCST) signifikant besser ab als Patienten mit dem Val/Met-Genotyp (Rybakowski et al. 2003). In einer weiteren Studie mit gesunden jungen Frauen hatten Val-Homozygote einen höheren Handlungs-IQ als Val/Met-Träger (Tsai(2) et al. 2004). Alle dargestellten Studien stimmen hinsichtlich einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit von Val-Allelträgern gegenüber Met-Allelträgern überein.

Das Enzym *succinate-semialdehyde dehydrogenase* (SSADH) ist am Metabolismus des Neurotransmitter gamma-Aminobuttersäure (GABA) beteiligt. GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter (Costa 1992). Bei Plomin und Kollegen erwies sich ein funktioneller Polymorphismus des SSADH-Gen (*aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1: ALDH5A1*) auf Chromosom 6p22 beim Studienziel, genetische Varianten zu finden, die die Kognition beeinflussen, als signifikant. Das *minor*-Allel kodiert ein Enzym mit einer

geringeren Aktivität im Vergleich zum *major*-Allel. Eine höhere SSADH-Aktivität ist mit höherer Intelligenz assoziiert in der allgemeinen Bevölkerung (Plomin et al. 2004).

Das Prion Protein (PRNP) beeinflusst als Kupfer bindendes Coprotein im ZNS die Kupferaufnahme in Neurone (Brown 1999). Beim PRNP auf Chromosom 20pter-p12 war ein Polymorphismus bei Codon 129 signifikant mit dem Gesamt-IQ des HAWIE-R und einem Untertestergebnis (Zahlen-Symbol-Test) verbunden. Valin-Träger schnitten besser ab als Methionin-Träger (Rujescu et al. 2003). Jedoch zeigten sich in anderen Untersuchungen eine erhöhte Empfänglichkeit für Neurodegeneration bei Trägern des PRNP129VV Genotyps (Croes et al. 2003) und eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit (Berr et al. 1998).

Apolipoproteine sind an zahlreichen Funktionen des Fettstoffwechsels beteiligt (Kostner & März 2001). Das *epsilon* 4 Allel des Apolipoprotein E Gens (APOE-e4) auf Chromosom 19q13.2 korrelierte in Untersuchungen mit neurokognitiv schwächeren Leistungen (Farlow et al. 2004; Harwood et al. 2002). Ebenso besteht eine Assoziation des APOE-e4 Allels zu stärkerer kognitiver Leistungsverminderung mit zunehmendem Alter (Caselli et al. 2004; Deary et al. 2002; Wilson et al. 2002). ApoE beeinflusst im zentralen und peripheren Nervensystem Wachstum und Differenzierung von Neuronen. Defiziente Reparations- und Protektionsmechanismen bei ApoE4-Phänotypen könnten Ursache für Neurodegenerationen sein, die für die Alzheimer Krankheit verursachend sind (Mahley & Huang 1999). Bei Trägern des APOE-e4 Allels wurde ein vermindertes Volumen des Hippocampus festgestellt. Diese strukturellen Veränderungen des Gehirns tragen ebenso zur Entwicklung der kognitiven Defizite bei (Cohen et al. 2001).

Es sind Kandidatengene in verschiedenen Neurotransmittersystemen identifiziert worden. In dieser Arbeit wird die Assoziation zwischen Kognition und dem dopaminergen Neurotransmittersystem untersucht, da Dopamin derjenige Neurotransmitter ist, der am häufigsten und engsten mit motivationsbedingten Mechanismen, Sucht, Lernen und Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht wird (Schwartz 1997) und eine wichtige Rolle bei menschlichen kognitiven Funktionen spielt (Previc 1999).

2.3 Dopaminerges System

2.3.1 Dopaminsynthese und Dopaminrezeptoren

Der Neurotransmitter Dopamin (Abbildung 6) ist im zentralen und im peripheren Nervensystem weit verbreitet. Das Dopamin-Molekül hat eine Catecholgruppe (C₆H₆O₂-) und eine Aminogruppe (NH₂-), so dass es zu den Catecholaminen gezählt wird (Pschyrembel 2002).

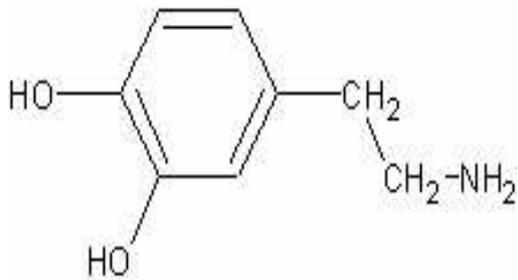


Abb.6: Dopamin (Pschyrembel 2002)

Die Synthese von Dopamin beginnt mit L-Tyrosin. L-Tyrosin wird mit der Nahrung aufgenommen oder entsteht durch Umwandlung der essentiellen Aminosäure L-Phenylalanin. Durch Hydroxylierung mit Hilfe des Enzyms Tyrosin-Hydroxylase entsteht der Dopamin-Vorläufer L-Dopa (Levodopa; Dihydroxyphenylalanin), der eine zusätzliche Hydroxyl-Gruppe (-OH) besitzt.

Durch anschließende Decarboxylierung (Abspaltung der COOH-Gruppe) mittels Dopamin-Decarboxylase entsteht Dopamin, das aufgrund der jetzt fehlenden Carboxyl-Gruppe nicht mehr liquorgängig ist. Es kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Da nur Monoamine, die eine Carboxylgruppe besitzen, liquorgängig sind, kann bei einem Mangel an Dopamin, wie etwa bei der Parkinsonkrankheit, dieser Stoff nicht direkt substituiert werden. In diesem Fall wird die Vorläufersubstanz L-DOPA verabreicht, welche die Blut-Hirn-Schranke gut passieren kann. Nach der Biosynthese im Zellkörper findet ein axonaler Transport des fertigen Transmitters in die synaptischen Endknöpfchen statt, wo dieser bis zur Ausschüttung in Vesikeln (vermittelt durch den synaptischen vesikulären Monoamino-transporter – VAT) gespeichert wird. Die exozytische Entleerung erfolgt nach zellulärer Erregung (siehe Abbildung 7) (Köhler 2001).

Es existieren fünf Dopamin-Rezeptortypen, die mit D1 bis D5 bezeichnet werden und entweder der D1- (D1, D5) oder der D2-Familie (D2, D3, D4) zugeordnet werden können (Edvinsson & Krause 2002). Die Rezeptoren weisen unterschiedliche Verteilungsdichten im Gehirn auf.

Die D1-, D2-, und D3-Subtypen treten hauptsächlich in Gebieten hoher Dopamin-Innervation auf, wie z.B. im Neostriatum und im ventralen Striatum.

Während die D4-, D5-, (aber auch D1-Subtypen) in Gebieten niedriger Dopamin-Innervation, z.B. im frontalen Kortex und im Hippocampus, zu finden sind (Schwartzing 1997).

D1-artige Rezeptoren wirken exzitatorisch und sind fast ausschließlich an der postsynaptischen Membran lokalisiert. Nach der Bindung des Transmitters an einen Rezeptor wird eine *second-messenger*-Kaskade ausgelöst. Über ein G-Protein wird das Enzym Adenylatcyclase aktiviert, das ATP in cAMP umwandelt. CAMP-abhängige Proteinkinasen phosphorylieren die Ionenkanäle, was zur Aktivierungsänderung dieser Kanäle führt.

D2-artige Rezeptoren wirken inhibitorisch und treten sowohl an der prä- als auch an der postsynaptischen Membran auf. Die inhibierende Wirkung dieses Rezeptortyps besteht sowohl in der Hemmung der cAMP-Bildung, als auch in der Öffnung der Kalium- Kanäle in der postsynaptischen Membran über *second-messenger*-Kaskaden. Der vermehrte Kalium-Einstrom in die Zelle führt zu einer Hyperpolarisation, welche die Wahrscheinlichkeit einer Erregungsweiterleitung durch ein Aktionspotential reduziert (Derrfuß et al. 2000).

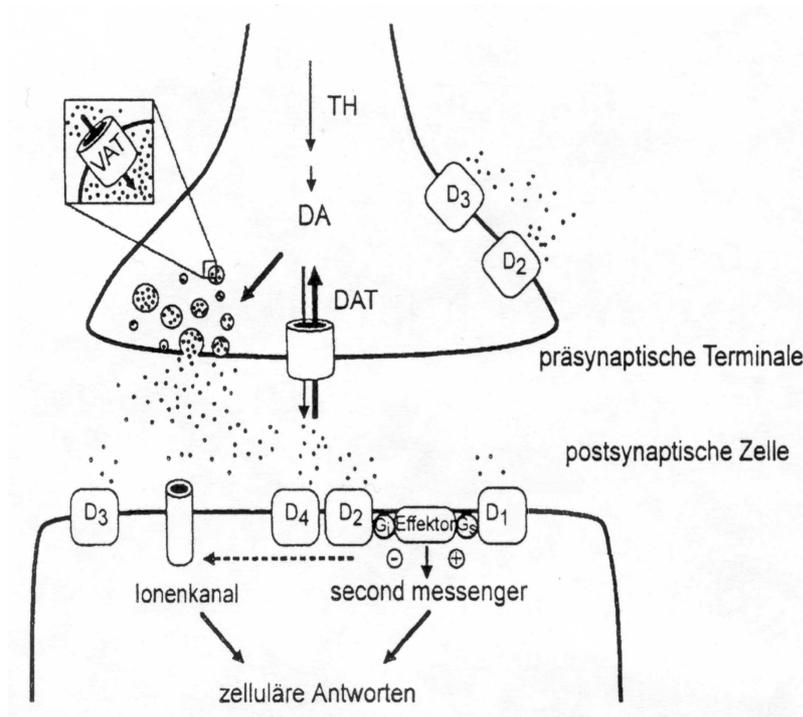


Abb.7: Die dopaminerge Synapse

Tyrosin wird durch Tyrosinhydroxylase (TH) in DOPA (Dihydroxyphenylalanin) umgewandelt; die DOPA-Decarboxylase bildet daraus Dopamin (DA). Nach Freisetzung in den synaptischen Spalt entfaltet DA seine Wirkung über Bindung an die Dopaminrezeptoren (D1-D4). Die DA-Rezeptoren gehören zur Gruppe der G-Protein gekoppelten Rezeptoren, die über Beeinflussung des second messengers cAMP und Modulation von Ionenkanälen ihre Wirkung (zelluläre Antworten) entfalten. Der DA-Reuptake wird über in der präsynaptischen Membran integrierte Proteine (Dopamin-Transporter-DAT) realisiert. VAT: Vesikulärer Monoamino-transporter (Giros & Caron 1993).

2.3.2 Dopaminabbau

Die Beendigung der Wirkung des Neurotransmitters erfolgt hauptsächlich durch Wiederaufnahme von Dopamin in die präsynaptische Zelle (*reuptake*). Dies geschieht mittels Transporter- oder Carriermoleküle (DAT). Dort wird Dopamin zum größten Teil wieder in Vesikel eingebaut (VAT) und bei den nächsten Aktionspotentialen erneut in den synaptischen Spalt entlassen (siehe Abbildung 7) (Köhler 2001).

Eine weitere Inaktivierung erfolgt in der präsynaptischen Zelle. Bei hoher Dopamin-Konzentration katalysiert hier vor allem das Enzym MAO (Monoaminoxidase) den Abbau des Transmitters, dabei entsteht DOPAC (Dihydrophenylelessigsäure).

Dopamin kann aber auch auf der postsynaptischen Membran mit Hilfe von COMT (Catechol-O-Methyltransferase) zu Methoxytyramin (MT) umgewandelt werden.

Weiterhin können DOPAC und MT durch COMT bzw. MAO in HVA (Homovanillinsäure) umgewandelt werden (siehe Abbildung 8) (Elbert & Rockstroh 1990).

Dieser Metabolit (HVA) lässt sich im Liquor und teilweise auch in Blut und Urin nachweisen, so dass die Konzentration als Maß des synaptischen Abbaus und der an den Synapsen verfügbaren Transmittermengen betrachtet werden kann (Köhler 2001).

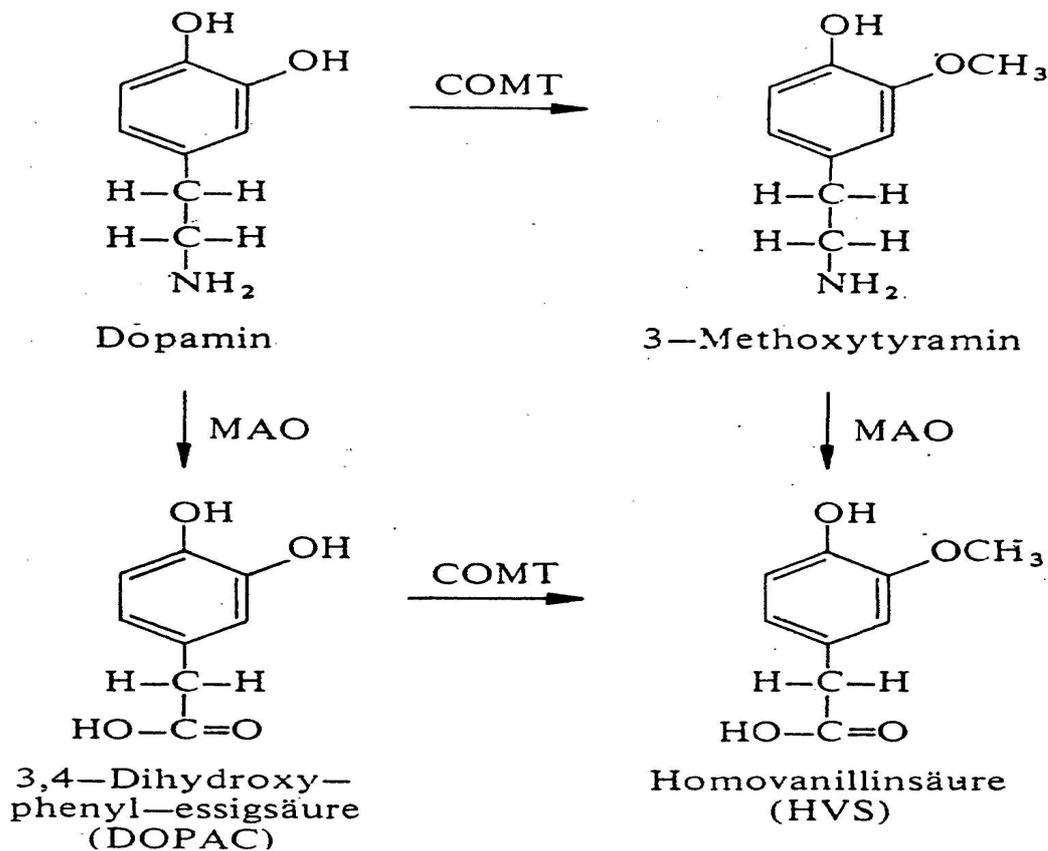


Abb.8: Dopaminabbau (Benkert & Hippus 1980)

2.4 Dopamin und Arbeitsgedächtnis

2.4.1 Das Arbeitsgedächtnis

Als anatomisches Korrelat für die Leistungsfähigkeit bei IQ-Tests wird die Funktion des Arbeitsgedächtnisses in den frontalen Lappen (präfrontale Kognition) angesehen (Daneman & Merikle 1996; Oberauer et al. 2005; Süß et al. 2002).

Als präfrontaler Kortex werden die Abschnitte des lobus frontalis bezeichnet, die rostral der prämotorischen Areale liegen. Sie werden dem Isokortex zugeordnet. Es finden sich dort beim Menschen die Brodmann-Areale 9-12 und 46-47.

Der präfrontale Kortex besitzt 3 Hauptabschnitte:

1. dorso-lateraler Präfrontalkortex
2. ventro-lateraler Präfrontalkortex
3. medialer Präfrontalkortex (Putz & Pabst 1993)

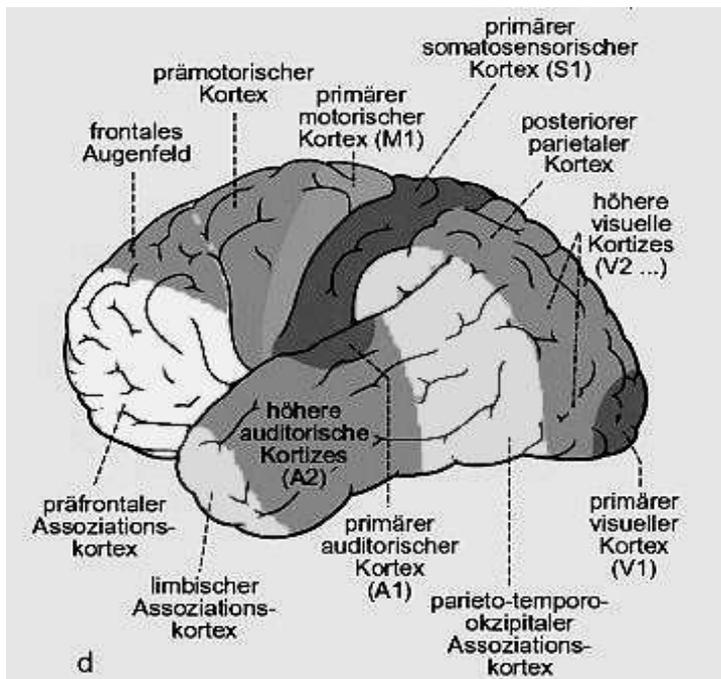


Abb.9: Kortex des Menschen (Deetjen & Speckmann 1999)

Das Arbeitsgedächtnis ist im frontalen Lappen lokalisiert (Goldman-Rakic 1996) und wird als bedeutende Komponente von g angesehen (Daneman & Merikle 1996; Oberauer et al. 2005; Süß et al. 2002). Der Terminus „Arbeitsgedächtnis“ bezeichnet ein System, das fähig ist, mehrere Einzelheiten einer Information im Kurzzeitgedächtnis zu speichern, während diese oder eine andere Information gleichzeitig bearbeitet wird (Baddeley 1986; Baddeley 2001; Just & Carpenter 1992; Salthouse 1990).

Baddeley entwickelte ein differenzierteres Drei-Komponenten-Modell des Arbeitsgedächtnisses. Es existieren zwei unselbständige Subsysteme für die Aufnahme, Speicherung und aktive Reproduktion von Information und eine „zentrale Exekutive“, die die Prozesse in den Untersystemen steuert. Ferner ist die „zentrale Exekutive“ für alle Speicher-

und Prozessfunktionen zuständig, die nicht an die Subsysteme weitergeleitet werden können (Baddeley 1986). Engle et al. zeigten, dass Arbeitsgedächtnisaufgaben, die eine exekutiv-strategische Komponente einschließen, die allgemeine Intelligenz besser vorhersagen als alleinige Messungen des Kurzzeitgedächtnisses, wenn die Anforderungen über eine alleinige Speicherfunktion hinausgehen (Engle et al. 1999). Die Funktion des Arbeitsgedächtnisses ist abhängig von der Unversehrtheit des präfrontalen Kortex (Cabeza & Nyberg 2000).

2.4.2 Dopamin und präfrontale Kognition

Dopamin beeinflusst stark die elektrische Aktivität der Neurone im präfrontalen Kortex (Williams & Goldman-Rakic 1995; Yang & Seamans 1996). Eine Verminderung des Dopamingehalts oder die Blockade der Dopaminrezeptoren im dorsolateralen präfrontalen Kortex rufen Defizite bei den von dieser Region abhängigen Aufgaben hervor, wenn das Arbeitsgedächtnis benötigt wird (Diamond & Goldman-Rakic 1989). Diese Beobachtung ist vergleichbar mit schlechteren Ergebnissen bei Arbeitsgedächtnisaufgaben, wenn man den gesamten dorsolateralen präfrontalen Kortex entfernt (Brozoski et al. 1979). Eine lokale Injektion von selektiven Dopamin (D1)- Antagonisten in den dorsolateralen präfrontalen Kortex verschlechtert die Leistung bei Arbeitsgedächtnisaufgaben in einer dosisabhängigen Art und Weise (Sawaguchi & Goldman-Rakic 1991; Seamans et al. 1998).

Im dorsolateralen präfrontalen Kortex (nicht in anderen Regionen) steigt die Konzentration von extrazellulärem Dopamin an, während Affen an Arbeitsgedächtnisaufgaben arbeiten (Watanabe et al. 1997).

Personen mit dem DRD2 (*dopamine D2 receptor*) A1/A1 Genotyp hatten höhere Handlungs-IQ Werte als Träger des A2/A2 Genotyps. Das A1-Allel ist mit vermindertem DRD2-Gehalt verbunden und einer dadurch gesteigerten Dopaminfreisetzung (Tsai et al. 2002).

Die Gene COMT, *dopamine type-4 receptor* (DRD4), *dopamine transporter* (DAT) und *monoamino oxidase-A* (MAOA) sind in diverse Funktionen des aminergen Stoffwechsels involviert. Bei Fossella et al. zeigten Träger von Polymorphismen, die für einen höheren Dopamingehalt verantwortlich sind (*COMT methionine*, *DRD4-4 repeat*, *DAT1-10 repeat*, *MAOA-LPR 3 repeat*) schlechtere Werte bei einer Aufmerksamkeitstestung. Warum ein höherer Dopamingehalt zu einer schlechteren Aufmerksamkeitsleistung führte, konnte nicht geklärt werden (Fossella et al. 2002).

In zwei anderen Studien wurden Probanden für den MAOA-uVNTR (*variable number of tandem repeats*) Polymorphismus genotypisiert. Personen mit dem *low-activity* MAOA Allel (3 repeats) hatten in den zwei Untersuchungen einen geringeren IQ als Personen mit dem *high-activity* Allel (4 repeats) (Cohen et al. 2003; Yu et al. 2005). Jedoch hatten bei einer früheren Untersuchung Patienten mit dem *high-activity* 4-repeats Allel geringere IQ-Werte als Patienten mit dem 3-repeats Allel (Yirmiya et al. 2002). Diese Untersuchungen zeigen, dass in klinischen Studien ein höherer Dopamingehalt nicht automatisch zu besseren IQ-Werten führt.

2.5 COMT

2.5.1 Genstruktur und Isoformen

Seit der Entdeckung 1958 (Axelrod & Tomchick 1958) ist die Katechol-O-methyltransferase (COMT) als Schlüsselenzym in der Biochemie und Pharmakologie der Katecholamine bekannt.

Das COMT-Gen befindet sich auf dem menschlichen Chromosom 22q11 (Grossman et al. 1992); es codiert das COMT-Enzym, das den extraneuronalen Transfer einer Methyl-Gruppe von S-Adenosylmethionin zu Katecholaminen katalysiert. COMT ist ein wichtiges postsynaptisch-inaktivierendes Enzym der katecholaminergen Neurotransmitter Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin (Napolitano et al. 1995; Tenhunen et al. 1994; Weinshilboum et al. 1999). Zusätzlich zu der Rolle im Stoffwechsel endogener Substanzen ist COMT wichtig für die Inaktivierung von katecholaminergen Medikamenten, die zur Behandlung von Bluthochdruck (methyldopa), Asthma und der Parkinson-Krankheit (l-dopa) verwendet werden (Campbell et al. 1984; Reilly et al. 1980).

Das Gen enthält sechs Exons, von denen Exon 1 und 2 nicht codierend sind (Abb.10). Es existieren zwei Promoter, ein proximaler P1 in Exon3 und ein distaler P2 in Exon1 (Tenhunen et al. 1993), die die Transkription von zwei verschiedenen mRNAs kontrollieren. Eine längere mRNA, kontrolliert durch den P2 Promoter, codiert für eine membrangebundene Form (MB-COMT), eine kürzere mRNA (P1 Promoter) codiert für eine lösliche Form (S-COMT). MB-COMT besitzt eine höhere Substrataffinität, aber eine geringere katalytische Aktivität als S-

COMT (Lotta et al. 1995). MB-COMT ist vorwiegend in Gehirnneuronen exprimiert (Matsumoto et al. 2003); S-COMT findet sich hauptsächlich in anderen Organen wie Leber, Blut und Niere (Lundstrom et al. 1995; Tenhunen et al. 1993). Die membrangebundene längere Isoform beinhaltet ein zusätzliches Segment von 50 Aminosäuren am N-Terminus (Tenhunen et al. 1994).

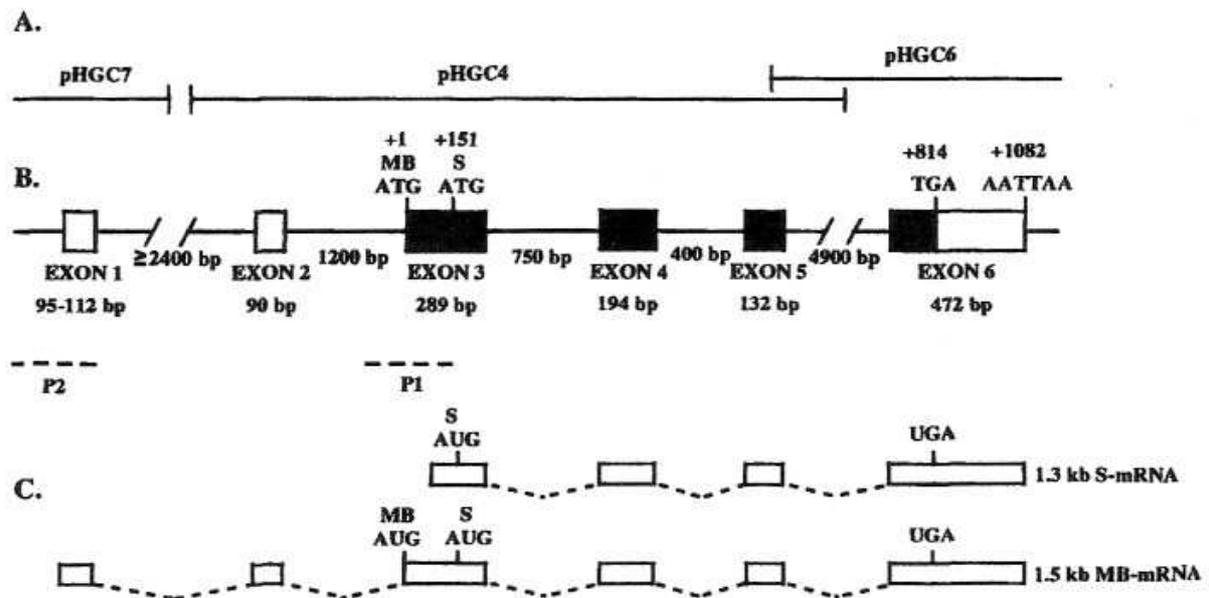


Abb.10: Physikalische Karten des menschlichen COMT Gens und dessen Transkripte
 (A) Die relativen Orte der humanen genomischen Subfragmente für die Determinierung der Genstruktur.
 (B) Darstellung der Exon-Intron-Organisation des Gens. Die Linien repräsentieren Introns, die Rechtecke Exons. Ausgefüllte schwarze Rechtecke korrespondieren mit kodierenden und weiße Rechtecke mit nicht kodierenden Regionen. Die Orte der P1 und P2 Promoter (gestrichelte Linien), Translation Start Codons (MB-ATG und S-ATG), Translation Stop Codons (TGA) und potentielles Polyadenylationssignal (AATTAA) sind ebenfalls dargestellt.
 (C) Darstellung der zwei mRNA-Isoformen (1,5-kb MB-mRNA und 1,3-kb S-mRNA) exprimiert durch das menschliche COMT-Gen (Tenhunen et al. 1994).

Das Enzym Katechol-O-methyltransferase ist zu mehr als 60% für den Abbau von Dopamin im Stoffwechsel des frontalen Kortex verantwortlich (Karoum et al. 1994). COMT-Knockoutmäuse zeigten einen Anstieg beim Dopamingehalt im präfrontalen Kortex und nicht im Striatum (Gogos et al. 1998). COMT-Knockoutmäuse haben eine bessere Gedächtnisleistungsfähigkeit und eine höhere Leistungsfähigkeit unter Stress im Vergleich zu Mäusen vom Wildtyp (Kneavel et al. 2000). COMT mRNA liegt im präfrontalen Kortex konzentriert vor und hat ein signifikant geringeres Niveau im Striatum und anderen Gehirnbereichen (Matsumoto (1) et al. 2003). Diese verschiedenen Beobachtungen, dass

COMT eine einzigartige Rolle in der präfrontal-korticalen Dopamininaktivierung spielt, kann durch eine geringe Dichte an Dopamintransportern (DAT) bei Affen und Ratten im präfrontalen Kortex erklärt werden (Lewis et al. 2001; Sesack et al. 1998) und bei Menschen wegen der wenigen synaptischen Dopamintransporter in diesem Bereich (siehe Abbildung 11, im Gegensatz zum Striatum, wo der Dopamintransporter eine größere Rolle im Dopaminstoffwechsel spielt) (Chen(1) et al. 2004; Weinberger et al. 2001). Dopamintransporter sind entscheidend für die Wiederaufnahme von Dopamin. Durch eine geringere Wiederaufnahme ist der präfrontale Kortex von sekundären Mechanismen abhängiger, wie vom Abbau durch COMT, um extrazelluläres Dopamin zu inaktivieren (Diamond et al. 2004; Tunbridge et al. 2006).

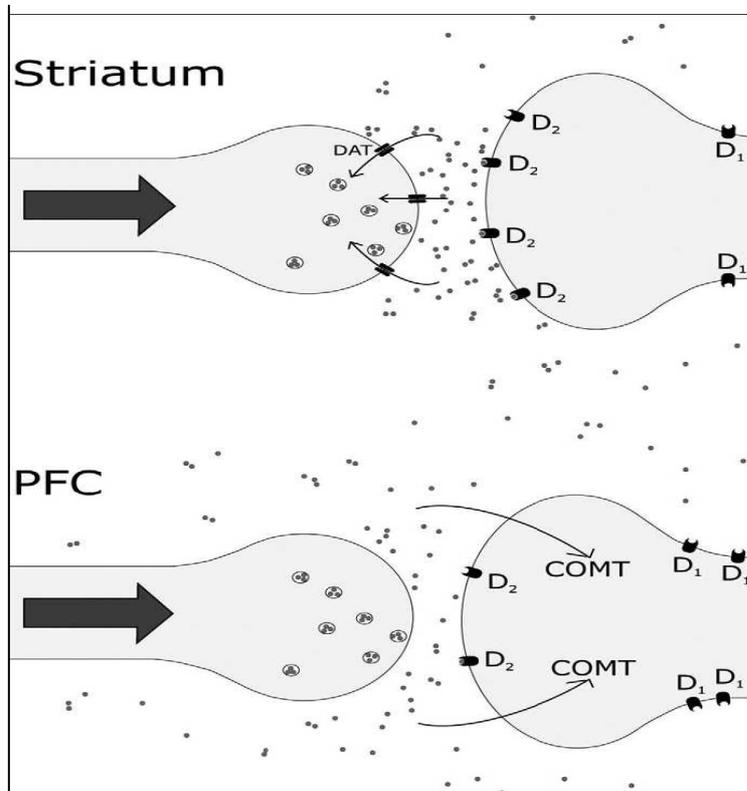


Abb.11: Dopaminerge Transmission im präfrontalen Kortex (PFC) und Striatum
 Im Striatum ist der Dopamintransporter (DAT) verantwortlich, um Dopamin aus dem synaptischen Spalt zu entfernen. Im PFC ist COMT für den Stoffwechsel von Dopamin verantwortlich wegen des Mangels an DAT (Tunbridge et al. 2006).

Die Bedeutung von COMT für den präfrontalen Kortex ist bedingt durch eine höhere COMT-Konzentration in diesem Bereich und eine geringere Dopamintransporteranzahl; deshalb erfolgt der Abbau von Dopamin dort primär über das COMT-Enzym.

Der Einfluss des Katechol-O-methyltransferase (COMT) - Genotyps auf die präfrontale Kognition wurde sowohl in kognitiven und pharmakologischen Untersuchungen, als auch in funktionellen Magnetresonanzstudien nachgewiesen (Goldberg & Weinberger 2004).

Einen Hinweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen COMT und dopaminvermittelter kognitiver Funktion erbrachten Gasparini et al., als bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonkrankheit durch eine pharmakologische Steigerung der dopaminergen Aktivität (Verabreichung von Tolcapone: ein reversibler-selektiver COMT-Inhibitor) Verbesserungen in bestimmten kognitiven Bereichen erreicht wurden (Gasparini et al. 1997). Dysfunktionen im dopaminergen System bedingen eine abnormale kognitive Kontrolle im präfrontalen Kortex (Braver et al. 1999). Bei Tieren ist eine geringe Transmission von Dopamin im präfrontalen Kortex mit Verlusten bei der kognitiven Leistung assoziiert (Jentsch et al. 1997); die Anwendung von COMT-Inhibitoren bei Ratten zeigte Leistungssteigerungen im Arbeitsgedächtnis (Liljequist et al. 1997).

Somit dürften genetische Faktoren, die die COMT-Funktion beeinflussen, über Effekte auf das dopaminerge System Auswirkungen auf die Kognition haben. Folgende Tabelle 4 zeigt die in dieser Arbeit auf einen Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten untersuchten Polymorphismen von COMT, die nachstehend erläutert werden.

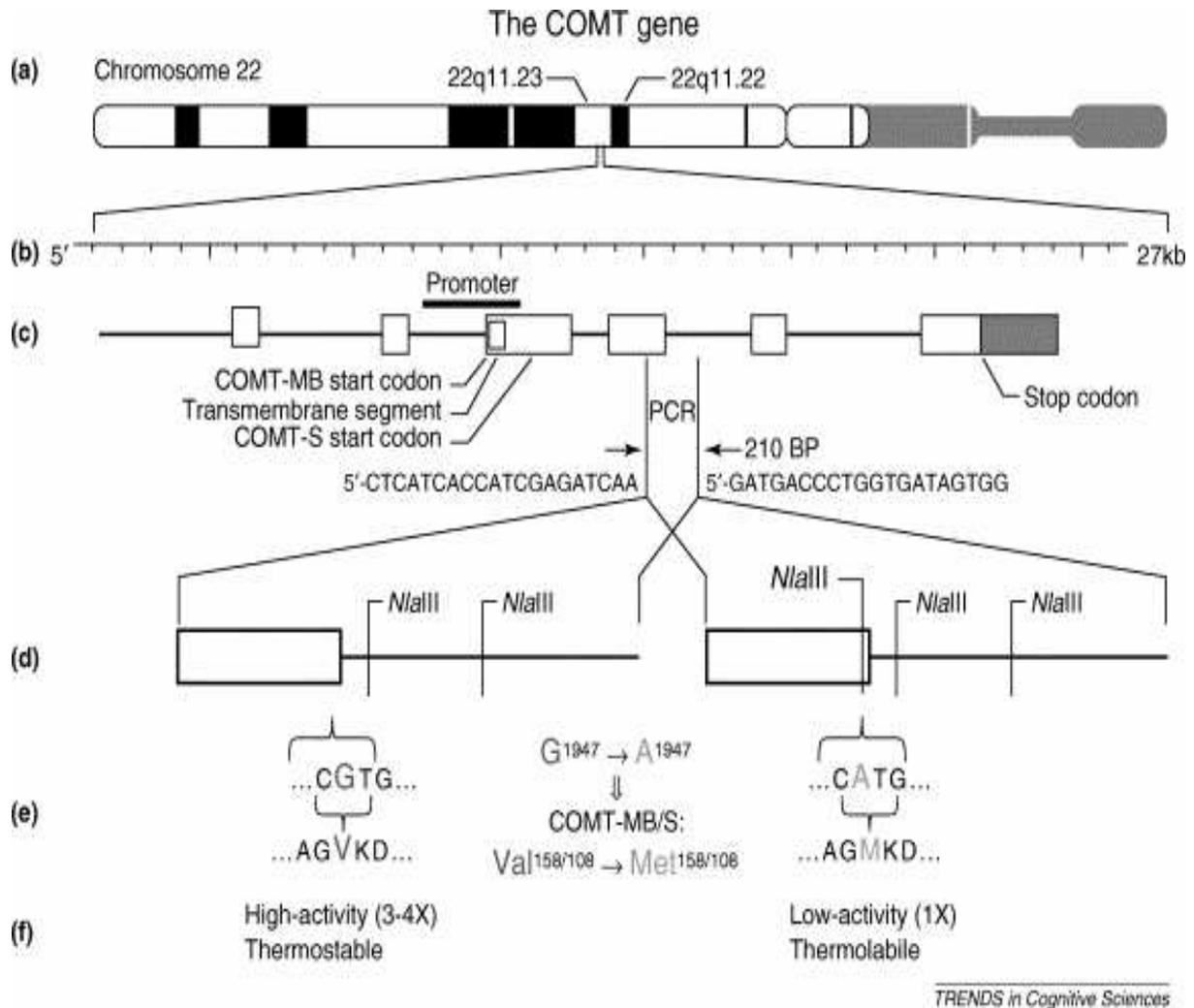
Tab.4: SNP-Locus, Allel Symbole, Allel Beschreibungen und angestammte Allele

Polymorphe Seite	Allel Symbol	Allel Beschreibung	Angestammtes Allel
Ex4 NlaIII (Ex 4 Val158Met), rs4680	G A	Valine, high-activity allele, site absent Methionine, low-activity allele, site present	G
IVS1 rs165599	A G	Site absent Site present	G

2.5.2 Funktioneller Val 108/158 Met Polymorphismus im COMT-Gen

Der Polymorphismus (SNP) rs4680 in Exon 4 des COMT-Gens mit den Allelen Guanin (G) und Adenin (A) hat eine Aminosäuresubstitution von Valin (Val) zu Methionin (Met) zur Folge, die man bei Codon 108/158 findet (abhängig von dem verwendeten Start-Codon; Position 108 bei S-COMT und Position 158 bei MB-COMT) (Gen-Bank Zugangsnummer

Z26491). Met (108/158) liegt in der *low-activity* Variante (L-Allel), Val (108/158) in der *high-activity* Variante (H-Allel) vor (Lachman et al. 1996).



TRENDS in Cognitive Sciences

Abb.12: Schema des COMT Gens (Transkription, Translation des Enzyms mit den funktionellen Polymorphismen Val108/158 → Met108/158)

(a) Der Gen-Ort auf dem langen Arm (q) von Chromosom 22.

(b) Die Größe des Gens beträgt 27000 Basenpaare.

(c) Sechs Exons sind dargestellt, von denen zwei nicht in das Protein translatiert werden.

(d) Die Allele in dieser Untersuchung können mittels PCR (*polymerase chain reaction*)-basierter Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismus(RFLP)-Analyse identifiziert werden. Das 210bp lange PCR-Fragment enthält drei Restriktionsschnittstellen für das Enzym NlaIII. Eine dieser Stellen liegt im Bereich des zu untersuchenden Polymorphismus. Der Verlust der Erkennungssequenz (Allel G) führt entsprechend zu zwei Restriktionsschnittstellen. Die so entstehenden allelspezifisch unterschiedlichen langen Fragmente erlauben die Zuordnung der Allele zu einer Person.

(e) Der Polymorphismus ist identifiziert als einzelne Nucleotid-Substitution G zu A bei Exon 4. Eine Aminosäure wird ausgetauscht, Val zu Met bei Codon 158.

(f) Die Proteinunterschiede der G-A-Substitution haben verschiedene neurobiologische Eigenschaften: Das thermostabilere Val-Allel ist enzymatisch aktiver als das thermoinstabilere Met-Allel (Goldberg & Weinberger 2004; Winterer & Goldman 2003).

2.5.3 Polymorphismus rs165599 im COMT-Gen

Der Polymorphismus rs165599 am 3' Ende des COMT-Gens (3'UTR), ein Austausch von Guanin (G) durch Adenin (A), hat keinen Aminosäureaustausch zur Folge. Das angestammte Allel ist das G-Allel.

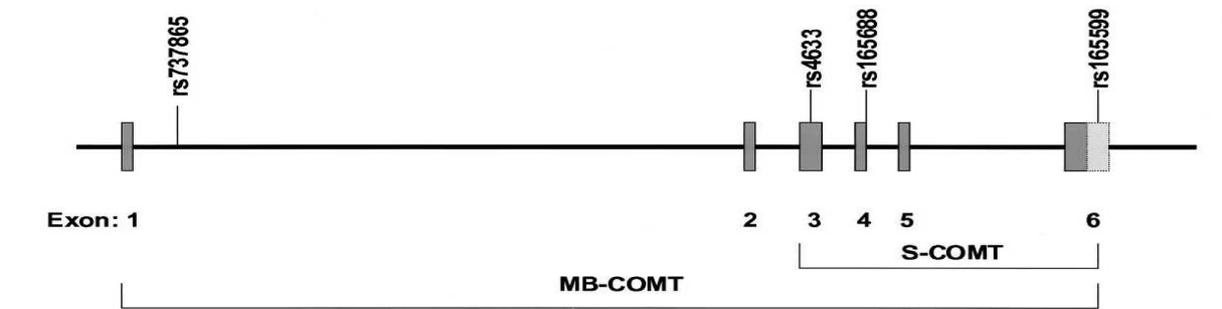


Abb.13: COMT Gen mit Polymorphismen (Bray et al. 2003).

Der Polymorphismus befindet sich in der 3' UTR in der Nähe des Polyadenylierungssignals.

2.5.4 Einfluss der COMT Polymorphismen auf die Enzymaktivität

Das thermostabilere Val-Allel (rs4680) ist assoziiert mit einer drei- bis vierfach höheren Enzymaktivität und deshalb mit einem höheren Dopaminabbau als das Met-Allel (Lachman et al. 1996; Mannisto & Kaakkola 1999; Syvanen et al. 1997; Weinshilboum et al. 1999). Die Allele sind kodominant, wobei die Individuen mit einem Val/Met Genotyp eine mittlere COMT-Aktivität zwischen den homozygoten Individuen haben (Lotta et al. 1995).

Elektrophysiologische Untersuchungen und Tierversuche haben herausgestellt, dass Dopaminlevelerhöhungen die präfrontale Kortexfunktion steigern können (Braver et al. 1999).

Je langsamer COMT arbeitet, umso effizienter sind die Funktionen des präfrontalen Kortex. Reduktionen der COMT-Funktion durch pharmakologische Mittel (Gasparini et al. 1997), durch Genausschaltung (Kneavel et al. 2000) oder durch das Allel mit der geringeren Funktion steigert die kognitive Leistung. Nicht nur zu wenig, sondern auch ein Überschuss an Dopamin beeinträchtigt die Leistungen des präfrontalen Kortex (s. Abb.14) (Arnsten 1997). Methionin-Homozygote (*low-activity*) haben eine geringere Dopaminaufnahme im Mittelhirn als Val-Allelträger (Meyer-Lindenberg et al. 2005), was mit früheren

Untersuchungen *postmortem* übereinstimmt (Akil et al. 1999). Met-Homozygote wiesen mit ihrer verminderten COMT-Aktivität mehr präfrontales synaptisches Dopamin auf und über einen negativen Regulationsmechanismus eine verminderte Dopaminaufnahme und Dopaminsynthese im Mittelhirn.

Mattay et al. erklärten die Effekte des funktionellen Polymorphismus rs4680 im präfrontalen Kortex unter Amphetaminverabreichung. Amphetamin bewirkt im Gehirn die Ausschüttung von Dopamin. Da der COMT Genotyp über die Aktivität des resultierenden Enzyms entscheidet und somit das Grundniveau des Dopamingehalts im präfrontalen Kortex festlegt, sollte bei einer Wechselwirkung mit Amphetamin der synaptische Dopamingehalt ansteigen. Dopamin beeinflusst die kortikale Funktion in einer umgekehrt U-förmigen Dosis-Antwort-Kurve (Optimumskurve, Abb.14), so dass die Antwort in einem engen Bereich der Dopaminaktivität optimiert ist, wobei zu viel und zu wenig Dopamin eine relativ schlechtere Wirkung haben. Amphetamin steigerte die physiologische Effizienz der fMRI (functional magnetic resonance imaging)-Untersuchung bei Val-Homozygoten (primär geringerer synaptischer Dopamingehalt) und verschlechterte die Leistung bei Met-Homozygoten (primär höherer Dopamingehalt) (Mattay et al. 2003). Folgende Abbildung 14 zeigt eine Optimumskurve zwischen der Dopaminkonzentration / Aktivierung der Dopaminrezeptoren und der Funktion des präfrontalen Kortex bei verschiedenen Einflüssen:

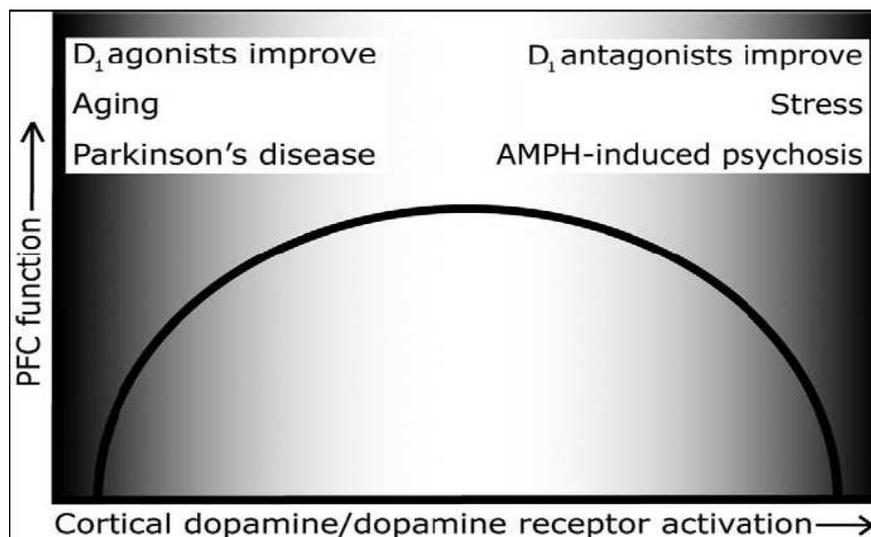


Abb.14: Optimumskurve zwischen Dopamin und der präfrontalen Kortexfunktion (PFC)
Die Funktion des präfrontalen Kortex ist optimal bei mittlerem Dopamingehalt (heller Bereich) beeinflusst durch D1 und D2 Rezeptoren. Die Funktion ist vermindert (dunkle Bereiche) im Zustand einer dopaminergen Unterfunktion (z.B. alte Tiere und Parkinson Patienten) oder im Zustand einer dopaminergen Überfunktion (gestresste Tiere oder während Amphetamin induzierter Psychose) (Tunbridge et al. 2006).

Bei dem COMT Val108/158Met Polymorphismus ist eine Korrelation zwischen einem spezifischen COMT-Allel und einem anderen Allel an einem zweiten Locus (linkage disequilibrium) möglich; dadurch kann es zu den Auswirkungen auf die präfrontale Kognition kommen (Malhotra et al. 2002; Tsai et al. 2003). Jedoch ist bisher keine andere funktionelle Variante in Korrelation mit Val108/158Met identifiziert worden (Li et al. 2000; Malhotra et al. 2002).

2.5.5 COMT Polymorphismen und psychische Erkrankungen

Das COMT-Gen wird als ein mitverantwortliches Gen (*candidate gene*) bei der Schizophrenie angesehen (Polymeropoulos et al. 1994; Pulver et al. 1994). Aufgrund der Rolle von COMT im Dopaminstoffwechsel und der Variabilität dieses Gens (Polymorphismen) liegt es nahe, bestimmte Variationen dieses Gens als Risikofaktor für Schizophrenie zu bezeichnen, wobei das COMT Val-Allel bei (rs4680) das Schizophrenierisiko aufgrund der verstärkten Aktivität des Enzyms und der daraus folgenden Steigerung des Dopaminabbaus erhöhen könnte (Egan et al. 2001; Glatt et al. 2003; Sanders et al. 2005; Shifman et al. 2002; Wonodi et al. 2003). Bei Patienten mit Schizophrenie wurde eine geringere dopaminerge Innervation des dorsolateralen präfrontalen Kortex festgestellt (Akil et al. 1999); zu dieser dopaminergen Unterfunktion trägt das COMT Val-Allel (*high activity*) bei. Val-Allelträger hatten höhere Korrelationen bei Untersuchungen zu Schizotypie (Avramopoulos et al. 2002; Stefanis et al. 2004).

Aber familienbasierte Assoziationsstudien und Fall-Kontroll-Studien haben eine große aber inkonsistente Menge an Ergebnissen gezeigt (Fan et al. 2005; Glatt et al. 2003). Einige Untersuchungen weisen daher auch eine signifikante Assoziation zwischen einem erhöhten Schizophrenierisiko und dem Met-Allel auf (Kotler et al. 1999; Ohmori et al. 1998), oder es wurde kein Zusammenhang des Polymorphismus mit Schizophrenie gefunden (Ho et al. 2005; Inada et al. 2003; Joober et al. 2002).

In neurokognitiven Tests für das Arbeitsgedächtnis zeigten Met-Homozygote an Schizophrenie erkrankte Personen im Gegensatz zu Val-Homozygoten eine Leistungssteigerung nach Behandlung mit antipsychotischen Medikamenten. Der Val/Met-Polymorphismus scheint ein entscheidender Faktor bei der kognitiven Antwort auf eine antipsychotische Medikation zu sein (Weickert et al. 2004).

Shifman et al. fanden signifikante Zusammenhänge zwischen dem SNP rs165599 am 3' Ende des COMT Gen und Schizophrenie. Der Haplotyp G-G-G für die SNPs rs4680 (Val108/158Met), rs737865 im Intron1 und rs165599 am 3' Ende (Positionen siehe Abb.13) war hoch signifikant assoziiert mit Schizophrenie. Das G-Allel war bei dem SNP rs165599 überrepräsentiert (Shifman et al. 2002).

Der Genotyp G/G zeigte in einer Studie bezüglich einer Assoziation dieses SNP zu Schizophrenie und kognitiver Funktion klinisch die schwersten negativen Symptome bei 36 schizophrenen Patienten im Vergleich zum Genotyp A/A (Chan et al. 2005).

Gegenüber den von Shifman et al. erhobenen Befunden fand sich in einer aktuelleren Untersuchung über Schizophrenie eine niedrigere Prävalenz des G-Allels; in dieser Untersuchung war keine signifikante Assoziation des COMT-Polymorphismus rs165599 mit der Erkrankung festzustellen (Sand et al. 2004).

Der Haplotyp A-G-A für die COMT-SNPs rs737865, rs4680 und rs165599 war in einer weiteren Untersuchung hauptsächlich bei den Schizophrenen vorhanden (Chen(2) et al. 2004). Ein Vergleich der Haplotypen von Shifman und Chen weist wiederum auf die Bedeutung des Val-Allels für eine Assoziation zur Schizophrenie hin.

Bei der Studie von Bray et al. zeigte sich, dass der G-G-G Haplotyp der drei COMT Polymorphismen rs4680, rs737865 und rs165599 mit geringerer Expression von COMT mRNA im Gehirn post mortem bei Personen aus psychiatrischen Kontrollgruppen assoziiert ist (Bray et al. 2003).

Wohingegen in einer Studie von Chen et al. bei SNP rs165599 keine signifikanten Effekte auf m-RNA, Protein-Expression oder COMT-Aktivität im präfrontalen Rindengewebe von Kontrollpersonen und Schizophrenen nachgewiesen werden konnten (Chen(1) et al. 2004).

Die dargestellten Studien zur Assoziation von COMT-Polymorphismen mit Schizophrenie weisen auf einen Einfluss des Enzyms auf die kognitive Leistungsfähigkeit, speziell des Arbeitsgedächtnisses, hin. Inwiefern dieses Enzym einen möglicherweise generellen Effekt auf Kognition haben könnte, wurde von unterschiedlichen Arbeitsgruppen thematisiert.

2.5.6 COMT Polymorphismen und kognitive Fähigkeiten

Die nachfolgend dargestellten Studien (mit Tabelle 5) bilden den derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand über das in der Promotionsarbeit untersuchte Thema.

Das COMT-Val Allel hat eine höhere Enzymaktivität und bewirkt eine Erhöhung des präfrontalen Dopaminstoffwechsels; dadurch wird die präfrontale kognitive Leistung vermindert (Bilder et al. 2002; Egan et al. 2001; Goldberg et al. 2003). Valin führt damit zu einem geringeren synaptischen Dopamingehalt und einer relativ schwächeren präfrontalen Funktion (Chen(1) et al. 2004).

Studien mit neuropsychologisch gesunden Personen:

Eine reduzierte COMT-Enzymfunktion (Met) bei gesunden Probanden hat eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen (Bruder et al. 2005; de Frias et al. 2005; Egan et al. 2001; Goldberg et al. 2003; Jooper et al. 2002; Malhotra et al. 2002; Rosa et al. 2004) und Kindern (Diamond et al. 2004) zur Folge.

Das im Vergleich zu den Val-Allelträgern bessere Abschneiden der Met-Homozygoten bei kognitiven Tests konnte in einer Untersuchung bei 120 jungen gesunden Frauen (Tsai et al. 2003), 543 jungen Männern (Stefanis et al. 2004) und 84 Kontrollpersonen (Ho et al. 2005) nicht bestätigt werden.

Bei einer weiteren Studie an 200 gesunden Probanden konnte ein schwacher statistischer Trend des COMT-SNP im Zusammenhang mit einer Aufmerksamkeitstestung nachgewiesen werden mit schlechteren Resultaten von Met-Allelträgern (Fossella et al. 2002).

Studien mit schizophrenen Personen:

Schizophrene Met-Allelträger (*low activity*) waren bei der Assoziation des funktionellen SNP rs4680 mit kognitiven Leistungen besser im Vergleich zu Val-Allelträgern (Bilder et al. 2002; Egan et al. 2001; Galderisi et al. 2005; Goldberg et al. 2003; Jooper et al. 2002; Nolan et al. 2004).

Eine erhöhte Empfänglichkeit für Schizophrenie oder eine Beeinflussung der Frontallappenfunktion konnte durch Ho et al. nicht nachgewiesen werden (Ho et al. 2005). Ebenso konnte in zwei weiteren Studien keine signifikante Relation zwischen dem Polymorphismus und allgemeiner kognitiver Fähigkeit bei Schizophrenen erbracht werden (Rosa et al. 2004; Tsai(1) et al. 2004).

Studien mit Personen mit velokardiofacialem Syndrom:

Bei neurokognitiven Tests von Kindern mit dem velocardiofacialen Syndrom (22q11.2 *deletion syndrome*) waren die Ergebnisse von denjenigen mit dem Met-Allel signifikant besser (Bearden et al. 2004; Shashi et al. 2006). Baker et al. stellten hingegen bei jugendlichen Patienten mit dem 22q11.2 *deletion syndrome* eine schwächere kognitive Leistung bei Met-Allel Trägern fest (Baker et al. 2005). In der aktuellsten Studie war kein Effekt des COMT Val158Met Genotyps auf die Kognition bei jungen 22q11.2 *deletion syndrome*- Patienten zu erkennen (Glaser et al. 2006).

Studien mit Personen mit Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätsstörung:

Entgegen den Erwartungen ist der langsamere Abbau von Dopamin bei der Methionin-Variante bei der Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätsstörung (ADHD) nachteilig für die präfrontale Kognition (Bellgrove et al. 2005). Bei Kindern mit ADHD wurde aber auch keine Relation des SNP mit Kognition diagnostiziert (Mills et al. 2004; Taerk et al. 2004).

Folgende Tabelle 5 beinhaltet zusammenfassend eine Aufstellung der dargestellten Studien im Zusammenhang des COMT SNP rs4680 mit Kognition. Die in den jeweiligen Studien angewandten kognitiven Tests, die Anzahl der Probanden und die einzelnen Ergebnisse sind aufgeführt.

Tab.5: Publikationen über COMT SNP rs4680 und Kognition

Autor, Jahr der Publikation	Probanden	Verwendete Tests	Ergebnis
Egan et al. 2001	175 Patienten mit Schizophrenie 219 unbetroffene Geschwister 55 Kontroller	Wisconsin Card Sorting Test	Met Allel verbessert präfrontale Kognition und vermindert Risiko für Schizophrenie
Bilder et al. 2002	58 Patienten mit Schizophrenie	15 neurokognitive Tests	Met Allel mit besserer Leistung bei Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit
Malhotra et al. 2002	73 gesunde Probanden	Wisconsin Card Sorting Test	Met-Homozygote besser
Joober et al. 2002	94 schizophrene Patienten 31 Kontroller	Wisconsin Card Sorting Test	Met-Homozygote besser
Fossella et al. 2002	200 gesunde Probanden	Attention Network Task	Moderater statistischer Trend zu schwächerer exekutiver Aufmerksamkeit bei Met Allel
Goldberg et al. 2003	Patienten mit Schizophrenie unbetroffene Geschwister Kontroller (N=250)	N-back	Met-Homozygote besser
Tsai et al. 2003	120 gesunde chinesische Frauen	WAIS-R	Keine signifikante Assoziation

Autor, Jahr der Publikation	Probanden	Verwendete Tests	Ergebnis
Diamond et al. 2004	39 gesunde Kinder	4 neurokognitive Tests	Met-Homozygote besser (dots-mixed task)
Tsai et al. 2004	154 schizophrene Patienten	3 neurokognitive Tests	Keine signifikante Assoziation
Rosa et al. 2004	356 Individuen (89 Patienten aus dem schizophrenen Spektrum mit Familien)	Wisconsin Card Sorting Test	Gesunde Met-Allelträger besser, bei Schizophrenen keine Signifikanz
Mills et al. 2004	124 Kinder mit ADHD	Neurokognitive Testbatterie (inklusive WISK III UK)	Keine Assoziation mit einem neurokognitiven Test
Taerk et al. 2004	118 Kinder mit ADHD	Wisconsin Card Sorting Test Tower of London Self-Ordered Pointing Task	Keine Assoziation mit einem neurokognitiven Test
Nolan et al. 2004	26 schizophrene Patienten	Competing Programs Task	Met-Homozygote besser bei Imitation, aber schlechter bei kognitiver Flexibilität
Bearden et al. 2004	44 Kinder mit velocardio-facialem Syndrom	Neurokognitive Testbatterie	Met Allelträger besser
Stefanis et al. 2004	543 junge Männer	4 neurokognitive Tests	Keine signifikante Assoziation
Bellgrove et al. 2005	61 ADHD-Kinder	Standardisierter Aufmerksamkeitsstest	Met Allelträger schlechter
Ho et al. 2005	159 schizophrene Patienten 84 Kontroller	4 neurokognitive Tests	Keine signifikante Assoziation
Baker et al. 2005	25 jugendliche Patienten mit velocardiofacialem Syndrom 25 Kontroller	Neurokognitive Testbatterie	Met Allelträger schlechter bei Patienten
De Frias et al. 2005	292 Männer ohne Demenz	Neurokognitive Testbatterie	Met-Homozygote besser
Galderisi et al. 2005	106 schizophrene Patienten	Wisconsin Card Sorting Test Continuous Performance Test	Met Allelträger besser
Bruder et al. 2005	402 gesunde Erwachsene	6 neurokognitive Tests	Met Allelträger besser
Shashi et al. 2006	21 Kinder mit velocardio-facialem Syndrom	5 neurokognitive Tests	Met Allelträger besser
Glaser et al. 2006	34 junge Patienten mit velocardiofacialem Syndrom	Neurokognitive Testbatterie	Keine signifikante Assoziation

Es ist nur eine geringe Anzahl an Untersuchungen über die Auswirkungen des SNP rs165599 auf kognitive Fähigkeiten publiziert. In einer Untersuchung bezüglich der Assoziation dieses Polymorphismus zu präfrontaler Kognition an 36 schizophrenen Chinesen war der Genotyp G/G signifikant schlechter als der Genotyp A/G (Chan et al. 2005).

Diaz-Asper und Kollegen berichten im Vorfeld der Veröffentlichung eines Artikels, dass keine signifikante Assoziation zwischen der Arbeitsgedächtnisfunktion und diesem Polymorphismus gefunden werden konnte (Diaz-Asper et al. 2006).

In einer anderen Veröffentlichung wurde kein signifikanter Effekt des SNP rs165599 auf die Arbeitsgedächtnisfunktion beobachtet bei schizophrenen Personen im Vergleich zwischen

einer vierwöchigen antipsychotischen Medikamentenbehandlung und einer vierwöchigen Behandlung mit Placebos (Weickert et al. 2004).

Gothelf et al. zeigten in einer weiteren Studie, dass keine signifikante Verbindung zwischen der Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit und diesem Polymorphismus bei Patienten mit dem 22q11.2 *deletion syndrome* besteht (Gothelf et al. 2005).

Es existieren somit zahlreiche Veröffentlichungen bezüglich einer Assoziation zwischen dem funktionellen COMT SNP rs4680 und Kognition, aber nur sehr wenige bezüglich einer Assoziation zwischen dem COMT SNP rs165599 und Kognition. Die Ergebnisse unserer Studie müssen mit den bereits publizierten Resultaten diskutiert werden.

2.6 Fragestellung

Es gilt heute als gesichert, dass eine genetische Komponente bei der allgemeinen Intelligenz vorliegt. Das Ausmaß der genetischen Beteiligung wird jedoch unterschiedlich bewertet. Assoziationsstudien sind eine sensitive Methode, um auf molekulargenetischer Ebene nach Suszeptibilitätsgenen mit kleinen Effekten bei komplexen Begriffen wie Intelligenz zu suchen.

COMT wurde im Literaturüberblick als interessantes Kandidatengen im Rahmen der präfrontalen Kognition ausgewiesen. Für den SNP rs4680 konnten signifikante Assoziationen bei Intelligenztests nachgewiesen werden. Für den SNP rs165599 existieren bisher nur sehr wenige veröffentlichte Untersuchungen zu diesem Thema.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, Zusammenhänge zwischen den untersuchten Polymorphismen des COMT-Gens rs4680/rs165599 und den Leistungen in einem Intelligenztest an einer gesunden deutschen Population zu erfassen. Dazu wurden Allel- und Genotypfrequenzen bestimmt.

3 Material und Methoden

3.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung

Alle Probanden wurden über die Zielsetzung der Studie sowie die anonymisierte Verwendung der erhobenen Daten und gewonnenen Blutproben aufgeklärt. Die Studienteilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis nach Einholung unterschriebener Einverständniserklärungen vor der Studiendurchführung.

3.2 Studienteilnehmer

Als Probanden (s. Tabelle 6) dienten Personen deutscher Abstammung (beide Eltern und Großeltern mussten aus Deutschland stammen) aus der allgemeinen Bevölkerung Münchens, die per Zufallsauswahl rekrutiert wurden. In das Probandenkollektiv wurden nicht verwandte Personen aufgenommen, deren Selektion in einem mehrstufigen Verfahren erfolgte, um Personen mit neuropsychiatrischen Erkrankungen oder mit Verwandten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen auszuschließen.

Tab.6: Beschreibung der Probandengruppen nach Geschlecht und Schulabschluss

Gruppe (Polymorphismus)	Geschlecht n (%)		Schulabschluß n(%)	Gesamt n
	Männlich	Weiblich		
rs4680	121 (42,5)	164 (57,5)	71 (25) Hauptschule 86 (30) Realschule 128(45) Gymnasium	285
rs165599	122 (43)	164 (57)	72 (25) Hauptschule 86 (30) Realschule 128(45) Gymnasium	286

Nach dem Erhalt einer positiven Rückantwort auf ein Einladungsschreiben mit der Aufklärung über das Studienziel erfolgte in einem standardisierten Telefonscreening die Befragung nach neuropsychiatrischen und hirnorganischen Erkrankungen der angerufenen Person und über diese auch der Verwandten. Es wurde fernmündlich nach Medikamenteneinnahme, Medikamentenabusus, Alkohol-, Drogenkonsum, Alkohol- und Drogenabhängigkeit gefragt. Die Anamnese bezüglich depressiver und manischer Phasen,

Angstproblemen, Essproblemen und Suizidversuchen wurde gestellt. Psychiatrische Konsultationen, neurologische Behandlungen und psychiatrische Aufenthalte sollten angegeben werden in diesem ersten Gespräch.

Falls keine relevanten Befunde vorhanden waren, erfolgte die Übersendung einer ausführlicheren, schriftlichen somatischen und psychiatrischen Anamnese I für die Testperson und Blutsverwandte. Darin wurde nochmals schriftlich nach der Abstammung, nach allgemeinen Vorerkrankungen und vor allem nach studienrelevanten Erkrankungen wie Gemütererkrankungen (Depression, Manie), Abhängigkeiten (Alkohol, Medikamente, Drogen) und psychischen Problemen (Essprobleme, Zwänge, Ängste) gefragt. Eigene Selbstmordversuche, Selbstmordversuche und Selbstmorde bei Verwandten sollten aufgeführt werden. Ferner musste über Geburtsort, Alter, Größe, Gewicht und Händigkeit Auskunft gegeben werden. Eine Sozialanamnese mit Angabe des Schulabschlusses und des Berufes wurde bei den Verwandten gestellt.

3.3 Klinisches Interview

Waren nach Rücksprache mit psychologisch und psychiatrisch tätigen Kollegen die Studienkriterien erfüllt, wurden die Personen zu einem umfassenden Interview in die Klinik eingeladen (s. Tabelle 7).

Tab.7: Elemente des klinischen Interviews

Körperliche Untersuchung
<i>Mini-Mental-State-Test</i>
Strukturiertes klinisches Interview I
Strukturiertes klinisches Interview II
<i>Family History Assessment Module</i>
Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar

Zu Beginn des Gesprächs erfolgte eine standardisierte körperliche Untersuchung, um studienrelevante Vorerkrankungen klinisch auszuschließen. Neben einem Hörtest und einer Testung der Manuomotorik wurde eine neurologische Untersuchung durchgeführt.

Der *Mini-Mental-State-Test* (MMST) nach Folstein wurde bei Personen ab 60 Jahren durchgeführt, um kognitive Störungen bei älteren Personen feststellen zu können (Folstein et al. 1975). Der MMST wird zur Abklärung von Demenz, Veränderungen im Laufe der Krankheit oder zum Nachweis der Wirkung von Medikamenten benutzt. Dieser Test setzt sich aus 30 Aufgaben zusammen, deren richtige Erledigung jeweils einen Punkt gibt. Bei einem Ergebnis von weniger als 24 Punkten wurde abgeklärt, welche Ursachen dafür vorliegen. Die Bereiche Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit, Sprache und andere Funktionen (Lesen, Schreiben) sind darin enthalten (Stoppe 1997).

Danach kam die deutsche Version des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID) zur Anwendung zur Exploration gemäß der Klassifikation des *Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders* (DSM-IV) der *American Psychiatric Association* in seiner vierten Revision, 1994 (Wittchen et al. 1996; Wittchen et al. 1997). SKID I ist als semistrukturiertes klinisches Interview ein Verfahren zur Diagnosefindung von Achse I Störungen (Psychopathologie); es können affektive Syndrome, psychotische Syndrome, psychotische Störungen, affektive Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen und Essstörungen diagnostiziert werden. SKID II dient zur Erfassung von Persönlichkeitsstörungen auf der Achse II. Die Differenzierung erfolgt in selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzisstische, Borderline und antisoziale Persönlichkeitsstörungen. Weiterhin wurden Fragen zu psychosozialen Beeinträchtigungen (DSM-IV Achse IV) gestellt und eine globale Beurteilung der Leistungsfähigkeit (DSM-IV Achse V) durchgeführt. Achse IV und Achse V unterscheiden sich zeitlich nach Befragung über derzeitige und frühere Beeinträchtigungen. Es können psychiatrische oder allgemeinmedizinische Patienten, aber auch Bevölkerungsgruppen, die sich nicht mit psychischen Störungen vorstellen, untersucht werden (Wittchen et al. 1997).

Psychiatrische Diagnosen (Alkoholprobleme, Drogen-, Medikamentenabusus, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische Störung, Aufsuchen psychiatrischer Hilfe, psychiatrisch stationäre Aufenthalte) unter Verwandten ersten Grades wurden mittels des *Family History Assessment Module-FHAM* (Rice et al. 1995) beurteilt.

Ein Studienausschluss erfolgte bei relevanten somatischen Erkrankungen oder Achse I/II Störungen (lifetime), ebenso bei positiver psychiatrischer Familienanamnese.

Abschließend erfolgte ein strukturiertes Interview mittels des Leipziger Ereignis- und Belastungsinventars - LEBI (Richter & Guthke 1996), um individuumspezifische Informationen über die Belastung der Probanden durch kritische Lebensereignisse zu gewinnen. Diese kritischen Lebensereignisse haben Einfluss auf das gesundheitliche Wohlbefinden und die Persönlichkeitsentwicklung. Im Rahmen des strukturierten Interviews kann der Interviewer auch Zusatzfragen stellen. Die Lebensereignisse und –belastungen werden retrospektiv erfasst. Der LEBI besteht aus zwei Teilen. Der erste Abschnitt enthält 50 Lebensereignissen und –belastungen für Personen zwischen 18 und 60 Jahren und einen Zusatzteil mit 10 Punkten für Studierende. Eine Einteilung erfolgt hierbei in fünf Bereiche:

1. Allgemeine soziale Situationen
2. Berufliche Situationen
3. Partnersituationen
4. Familiensituationen
5. Traumatische Erlebnisse

Im zweiten Teil sind 16 Lebensziele und –werte enthalten. Es interessiert hier der Zusammenhang zwischen dem Belastungsgrad kritischer Lebensereignisse und persönlich wichtiger Lebensziele. Durch Summenbildungen und Multiplikationen anhand vorgegebener Punktwerte wurden in einem standardisierten Auswertungsprotokoll Belastungswerte errechnet. Eine Testnormierung an einer repräsentativen Stichprobe wurde nicht durchgeführt. Der klinische Anwender gewinnt nach der Auswertung einen subjektiven Überblick über Personenmerkmale, soziale und ökologische Kontextmerkmale, Ereignismerkmale und Merkmale der Lebensereignisbewältigung (Richter & Guthke 1996). Auffällige Persönlichkeitsstrukturen wurden unter Berücksichtigung der anderen Tests mit der Studienleitung diskutiert.

3.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R)

Neben dem klinischen Interview wurde bei allen Probanden ein Intelligenztest angewandt. Intelligenztestverfahren sind Zusammenstellungen von standardisierten Fragen und Aufgaben, mit denen die kognitiven Fähigkeiten des Individuums erfasst werden sollen. Das Vorgehen und die Bewertung erfolgten nach dem Manual von Tewes 1994.

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) besteht aus einem Verbalteil und einem Handlungsteil. Der Verbalteil beinhaltet sechs Untertests und der Handlungsteil fünf Untertests (s. Tabelle 8), die nachfolgend genauer definiert werden.

Tab.8: Die Untertests des HAWIE-R

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

3.4.1 Der Verbalteil

Allgemeines Wissen:

Diese Fragen erfassen die Breite des Allgemeinwissens, kulturelle Erfahrungen und die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt (Zimmerman et al. 1973).

Bei den 24 Fragen sind maximal 24 Rohpunkte zu erzielen. Für jede richtige Antwort gibt es einen Punkt.

Frage 3 lautet beispielhaft: *In welche Himmelsrichtung fährt man, wenn man von Hamburg nach München reist? (Süden).*

Der Untertest weist wenig spezifische Varianz auf; er wird durch den Verbalfaktor beschrieben (Cohen 1952). Die Wissensbereiche sind sehr heterogen gehalten. Es wurde Wert darauf gelegt, keine schwierigen Wörter bei der Aufgabenkonstruktion zu verwenden, damit

ein vom Wortschatz unabhängiger Wissensaspekt hervorgehoben wird (Tewes 1994). Auch akademisches und spezialisiertes Wissen soll nicht Bestandteil dieses Subtests sein (Blöink 2006). Die Dimension der kristallinen Intelligenz (kumulierte Effekte vorangegangenen Lernens) wird über das erworbene Wissen gefordert (Kaufman & Lichtenberger 1999).

Zahlennachsprechen:

Das Zahlengedächtnis ist beim Zahlennachsprechen gefordert.

Dieser Untertest besteht aus jeweils sieben Aufgaben für das Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts. Jede Aufgabe besteht aus zwei Durchgängen. Für jede korrekt nachgesprochene Zahlenreihe nach einmaliger akustischer Darbietung gibt es einen Punkt. Somit ist die maximale Rohpunktzahl 28.

Die erste Zahlenreihe beim ersten Durchgang des vorwärts Nachsprechens lautet beispielhaft 5-8-2; bis zur siebten Zahlenreihe kommt jeweils eine Zahl hinzu.

Der Test ist weniger von Bedeutung für das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau. Schlechte Ergebnisse sind durch Aufmerksamkeitsstörungen oder erhöhte Testangst mitbegründet (Tewes 1994). Leistungsausfälle deuten hier klinisch auf spezielle Defekte und hirnorganische Erkrankungen hin (Matarazzo 1982).

Wortschatz-Test:

Dem Proband werden Wörter genannt, deren Bedeutung er umschreiben soll.

32 Wörter, die nach aufsteigender Schwierigkeit angeordnet sind, müssen definiert werden. Jede richtige Antwort wird mit einem Punkt bewertet. Es gibt maximal 32 Rohpunkte.

Die erste Frage ist beispielsweise nach der Bedeutung von *Apfel (Obst, Frucht, Nahrung)*, die 32. Frage ist nach der Erklärung des Wortes *Geoid (Erdkugel, Erdfigur)*.

Der Untertest gilt als gutes Maß für die allgemeine Intelligenz. Die Aufgabenbewältigung ist weitgehend unabhängig vom Lebensalter. Die Lernfähigkeit und Informationsbreite des Probanden wird an dem Bestand an sprachlichen Kenntnissen überprüft (Matarazzo 1982). Dieser Abschnitt analysiert die Aufnahmefähigkeit verbaler Stimuli über das Gehör und die verbale Ausdrucksstärke. Die kristalline Intelligenz wird gefordert (Kaufman & Lichtenberger 1999).

Rechnerisches Denken:

Erfasst wird die Fähigkeit, numerische Operationen leichter Art im Kopf durchzuführen.

Der Test ist aus 14 zunehmend schwierigeren Rechenaufgaben zusammengesetzt, wobei man in den ersten neun Aufgaben jeweils einen Punkt bei richtiger Antwort erzielen kann und bei den letzten fünf Aufgaben jeweils maximal zwei Punkte (abhängig von der Beantwortungszeit). Die Maximalrohpunktzahl liegt bei 19.

Die sechste Frage lautet exemplarisch: *Ein Kasten enthält 6 Flaschen Apfelsaft. Sie möchten 36 Flaschen kaufen. Wieviele Kästen macht das? (6).*

Von Bedeutung dabei ist das Konzentrationsvermögen (Rapaport 1953). Die gestellten Aufgaben beschäftigen sich mit lebensnahen Situationen und erfordern nur die Grundrechenarten (Matarazzo 1982). Das Arbeitsgedächtnis und die fluide Intelligenz werden hierbei geprüft (Kaufman & Lichtenberger 1999).

Allgemeines Verständnis:

Es wird nach den Gründen für gewisse Gewohnheiten gefragt (Zimmerman et al. 1973).

Es sind 13 Fragen zum allgemeinen Verständnis aufgeführt. Jede Frage kann maximal mit zwei Punkten bewertet werden (nach der Qualität der Antwort). 26 Rohwertpunkte sind möglich.

Frage fünf lautet exemplarisch: *Warum muß man Steuern zahlen? Zwei Punkte: Abhängigkeit der Staatsfunktion vom Steuereingang; Erhaltung der Gemeinschaft; für die Staatsaufgaben; zur Finanzierung öffentlicher Aufgaben... Ein Punkt: Nennung zweier verschiedener Staatsfunktionen... Null Punkte: Nennung nur einer Staatsaufgabe oder Trivialantwort...*

Bei diesen Fragen wird vor allem das praktische Urteilsvermögen gefordert (Cohen 1952; Rapaport 1953) und die Fähigkeit, Erfahrungen zu verwerten (Matarazzo 1982). Bedeutsame Korrelationen mit anderen Intelligenztests bestehen nicht (Tewes 1994). Der Bereich der sozialen Intelligenz wird durch das Abfragen konventioneller Verhaltensregeln analysiert (Kaufman & Lichtenberger 1999). Auch hier wurde auf eine möglichst einfache Fragenformulierung Wert gelegt (Blöink 2006).

Gemeinsamkeitenfinden:

Beim Gemeinsamkeitenfinden werden zwei Begriffe vorgegeben, für die der Proband eine Gemeinsamkeit (einen Oberbegriff) nennen soll.

16 Wortpaare werden genannt. Je nach der Qualität der Antwort sind bis zu zwei Punkte zu erzielen. 32 Rohpunkte sind maximal zu erreichen.

Frage drei ist zum Beispiel nach der *Gemeinsamkeit von Mantel und Anzug*. Zwei Punkte: *Kleidung; Oberbekleidung; Bekleidung*. Ein Punkt: *Halten warm; sind zum Anziehen; sind Textilien*. Null Punkte: *Ein Mantel ist wärmer als ein Anzug; beide hängen; haben Knöpfe*.

Wortschatzkenntnisse und sprachliches Ausdrucksvermögen kommen zur Geltung (Furth & Milgram 1965). Der Untertest spiegelt logisches Denkvermögen wider (Matarazzo 1982). Die Fähigkeit für assoziatives Denken wird abgerufen (Zimmerman et al. 1973). Neben einer quantitativen Analyse kann auch die Qualität der Aussagen beurteilt werden (Tewes 1994).

3.4.2 Der Handlungsteil

Bilderergänzen:

Auf einer Bildvorlage muss ein fehlendes Teil entdeckt und benannt werden.

Es existieren 17 Bildvorlagen, auf denen jeweils ein bedeutsames Detail fehlt. Maximal sind 17 Rohpunkte zu erreichen.

Bekannte visuelle Vorlagen (Formen, Gegenstände oder Figuren) müssen erkannt werden; dabei sollen wesentliche von unwesentlichen Details unterschieden werden. Die Fähigkeit zur Identifizierung bekannter Gegenstände differenziert im unteren Intelligenzbereich. Über diesen Untertest existieren nur wenige Validitätsstudien (Tewes 1994). Die Realitätswahrnehmung wird erfasst (Zimmerman et al. 1973).

Bilderordnen:

Auf visuellem Weg müssen komplexe Handlungsabläufe erfasst werden.

Zehn Serien mit Bildern, die kleine Geschichten erzählen, werden dem Probanden vorgelegt. Je nach Lösungszeit und Reihenfolge sind bei der ersten Serie höchstens zwei Punkte möglich, bei den folgenden neun Serien bis zu sechs Punkte. Die Maximalrohpunktzahl ist 56. Die Leistung ist abhängig von der Organisation der visuellen Wahrnehmung bezüglich des Grundgedankens und der Details (Tewes 1994). Der Test ist auch ein Indikator der sozialen Intelligenz (Matarazzo 1982); die kristalline und die fluide Intelligenz werden analysiert (Kaufman & Lichtenberger 1999).

Mosaik-Test:

Das Vermögen, Formen wahrzunehmen, sie zu analysieren und alles in die einzelnen Bausteine zu trennen, ist hier von Bedeutung (Matarazzo 1982).

Es sind neun mehrfarbige Würfel vorhanden und neun Kärtchen mit Mustern, die mit den Würfeln nachgebaut werden sollen. Für die ersten zwei Muster gibt es je nach Lösungszeit maximal zwei Punkte, für Muster drei und vier maximal sechs Punkte und für die Muster fünf bis neun höchstens sieben Punkte. Die Maximalpunktzahl liegt bei diesem Untertest bei 51 Rohpunkten.

Der Test gibt Auskunft darüber, wie der Teilnehmer unter Zeitdruck agiert (Doppelt & Wallace 1955). Dieser Abschnitt ist ein gutes Indiz für die Fähigkeit zum problemlösenden Denken (Davis et al. 1966).

Figurenlegen:

Es wird die Fähigkeit zur Wahrnehmung und Reproduktion konkreter Figuren geprüft (Matarazzo 1982).

Der Test besteht aus vier Kartons mit Einzelteilen, die jeweils in einem bestimmten Zeitfenster zu einer Figur zusammengesetzt werden müssen (Mann, Profil, Hand, Elefant). Bei Figur eins sind maximal acht Punkte, bei Figur zwei zwölf Punkte, bei Figur drei zehn Punkte und bei Figur vier elf Punkte zu erzielen. Dies ergibt einen maximalen Rohpunktwert von 41.

Der Untertest repräsentiert die nonverbale Organisation der Intelligenz (Cohen 1952). Auch ist hier eine qualitative Analyse des Arbeitsstils möglich (Tewes 1994).

Zahlen-Symbol-Test:

Dieser Untertest erfasst die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit und das Konzentrationsvermögen bei Routineaufgaben (Hilger & Kasper 2002; Tewes 1994).

Willkürlich aufeinander folgende Zahlen von eins bis neun müssen durch Strichsymbole innerhalb eines Zeitfensters von 90 Sekunden schriftlich definiert werden. Pro richtiger Zuordnung eines Symbols zu einer Zahl wird ein Punkt vergeben. Es sind 93 Rohwertpunkte zu erzielen.

Die Leistung ist abhängig vom Grad der emotionalen Belastbarkeit (Matarazzo 1982) und dem Alter (Tewes 1994). Es wurde ein enger Zusammenhang zur motorischen Geschwindigkeit nachgewiesen (Burik 1950; Murstein & Leipold 1961).

3.4.3 Testauswertung

Die Leistungen in den verschiedenen Untertests wurden zunächst als Rohpunkte auf Skalen unterschiedlicher Länge quantifiziert. Die maximale Rohpunktzahl ist bei der obigen Darstellung (3.4.1 und 3.4.2) eines jeden Untertests angegeben.

Um die Leistungen in den verschiedenen Untertests vergleichbar zu machen, wurde die Rohpunktverteilung in eine äquivalente Wertpunktverteilung transformiert, die immer einen Mittelwert von zehn Punkten und eine Standardabweichung von drei Punkten aufweist.

Die Rohwerte können in verschiedene Wertpunkte transformiert werden (Wertpunkte A oder Wertpunkte B).

Die Wertpunkte A sind die Abweichungswerte von den Erwartungswerten der Altersgruppe von 20-34 Jahren. Diese Werte dienen der altersspezifischen Intelligenzquotienten (IQ)-Bestimmung. Den IQ berechnet Wechsler, indem er die Wertpunktsomme A für jede Altersgruppe gesondert in IQ-Werte umrechnet. Die aus dem Wertpunktergebnis A anhand von Alterstabellen abgeleiteten altersspezifischen IQ-Werte haben einen Mittelwert von 100 Punkten und eine Standardabweichung von 15 Punkten.

Über die Wertpunkte B ist ein Vergleich der Rohwerte mit anderen Referenzgruppen möglich. Es können zum Beispiel die Wertpunkte für die Abweichung von den Altersnormen eingetragen werden oder die Wertpunkte für Probanden, die das Gymnasium besuchen oder Abitur haben.

Es wird unterschieden nach Verbal-IQ (Summe der Wertpunkte der sechs Verbaltests), Handlungs-IQ (Summe der Wertpunkte der fünf Handlungstests) und Gesamt-IQ (Summe der Wertpunkte aller elf Untertests). Der Gesamt-IQ repräsentiert das allgemeine geistige Leistungsvermögen. Differenzen zwischen Handlungs- und Verbal-IQ lassen auf eine eher praktische oder verbal-theoretische Begabung schließen. Verminderte Leistungen sollten stets vor dem Hintergrund milieuspezifischer Einflüsse und möglicher krankheits- oder verletzungsbedingter Behinderungen analysiert werden (Tewes 1994). Die Berechnung von Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ wird durch nahezu alle faktorenanalytischen Studien gerechtfertigt (Blöink 2006).

3.5 DNA-Extraktion

Von allen Probanden wurde Blut venös abgenommen. Die Monovetten enthielten EDTA, um die Gerinnung des gewonnenen Blutes zu verhindern. Die Proben wurden kodiert, um Anonymität zu gewährleisten und bei -80 °C gelagert. Aus 10 ml Blut erfolgte mit dem QiaAmp DNA blood Maxi Kit (Firma Quiagen, Hilden, Germany) gemäß der vorgegebenen Anleitung (s.Abb.15) die Extraktion der genomischen DNA.

1. Vorbereitung der Blutproben und Zellyse

Nach dem Auftauen des EDTA-Blutes bei Raumtemperatur wurden jeweils 10 ml Blut zur Lyse der Leukozyten und Freisetzung der Nucleinsäuren mit 500 µl Proteinase K versetzt, um durch Verdauung und Degradierung der denaturierten Proteine zu kleineren Fragmenten eine leichte Trennung von der DNA zu erreichen. Der anschließend zugegebene Guanidin-HCl-haltige AL-Puffer (12 ml) führt zum Entzug der Hydrathülle der DNA, damit sie sich später an die Silikagel-Säule zu binden vermag. Daraufhin wurde die Lösung zwei Minuten lang auf dem Vortexer durchgemischt, damit die Zellyse vollständig ist. Für einen maximalen DNA-Ertrag erfolgte dann eine mindestens 30 minütige Inkubation der Lösung im Wasserbad bei 70°C unter gleichzeitigem Schütteln.

2. Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran

Um die DNA auf das Säulenmaterial zu fällen, wurde die Probe mit 10 ml Ethanol (96-100%) versehen und für zwei Minuten auf dem Vortexer vermischt, auf die Silikamembran gegeben und sukzessive für drei Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert. Hierbei sorgen Salz- und ph-Bedingungen dafür, dass Nucleinsäure bindende Proteine ungebunden bleiben.

3. Reinigung der DNA durch Waschen von Verunreinigungen von der Säule

Zur Entfernung von RNA- und Protein-Verunreinigungen wurde die Säule erst mit Guanidin-HCl haltigem Puffer (5 ml), sodann zur Entfernung der Guanidiumsätze mit ethanolhaltigem Waschpuffer (5 ml) gewaschen.

4. Elution der DNA von der Silikamembran

Die Elution von der Silikamembran erfolgte unter Zugabe von 1 ml AE-Puffer (Tris-Puffer, pH > 9,0). Die DNA-haltige Membran wurde dazu für fünf Minuten bei Raumtemperatur

inkubiert und für weitere fünf Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert. Die unter saurem Milieu zuvor an die Silikamembran gebundene DNA ließ sich so durch den basischen Tris-Puffer eluieren. Die so gewonnene DNA wurde bei -80°C gelagert bzw. für die PCR verwendet.

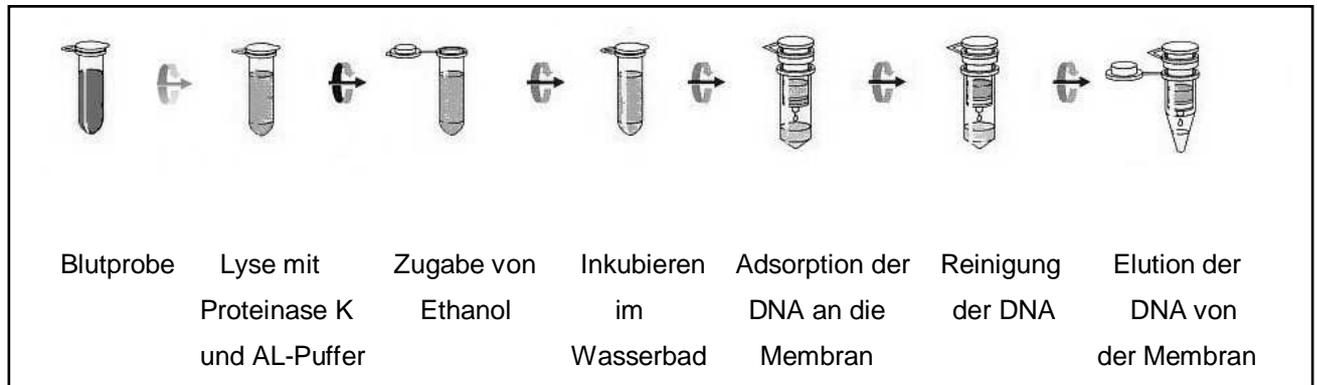


Abb.15: DNA-Extraktion gemäß der Anleitung des QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbuch (Firma Quiagen, Hilden, Germany)

3.6 Bestimmung der DNA-Konzentration

Die DNA Quantifizierung wurde mit der PicoGreen Methode durchgeführt. Die DNA- Proben wurden 1: 50 mit PicoGreen Lösung (5 µl/ ml TE) verdünnt, die Fluoreszenz mit dem Tecan GENios Fluoreszenzreader bestimmt und die Konzentration anhand einer Eichkurve aus genomischer DNA berechnet. Dabei wurde für die qualitativen SNP-Genotypisierungen eine Genauigkeit der DNA Konzentration von ca. +/- 10% als hinreichend angesehen.

Im Folgenden werden die Materialien, sowie die einzelnen Arbeitsschritte beschrieben.

3.6.1 Materialien und Geräte zur DNA Konzentrationsbestimmung

Tab.9: Verbrauchsmaterialien

Material	Hersteller
96 well Platte	Greiner
Selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf
50 ml konische PP- Röhren	Sarstedt

Tab.10: Reagenzien

Reagenzien	Hersteller
PicoGreen dsDNA quantitation reagent	PicoGreen Molecular Probes (Cat# P-7581)
1x TE, ph 7,4	Tris Base, EDTA (Roth)
Clontech Human Genomic DNA 100ng/μl	Clontech

Tab.11: Geräte

Geräte	Hersteller
Tecan GENios Workstation 150	Applied Biosystems
Vortexer Reax	Heidolph

3.6.2 Vorbereitung der gDNA Standards

Zunächst wurden 100 μl von 1x Tris-EDTA-Puffer (TE) jeweils auf die ersten zwei Reihen einer 96 well Platte mit flachem Boden (Säulen B-H, Abb. 16) pipettiert. Als nächstes wurden 200 μl der humanen genomischen DNA (Clontech; 100ng/μl) in die ersten zwei Reihen der Säule A pipettiert.

Im Anschluss wurde mit Säule A beginnend eine Verdünnungsreihe hergestellt. Hierbei wurden der Säule A 100 μl entnommen und in Säule B pipettiert. Nach fünfmaligem Umrühren mit der Pipettenspitze wurden 100 μl von Säule B in Säule C transferiert. Ebenso wurde mit den Säulen D- G verfahren. Säule H wurde zur Bestimmung des Referenzwertes (1xTE: 0ng/μl gDNA) verwendet. Die Platte wurde versiegelt und als Standard DNA beschriftet bei 4°C gekühlt gelagert.

Die Arbeitsschritte sind in Abbildung 16 dargestellt, und man erhält die in Tabelle 12 angegebenen Konzentrationen.

Tab.12: Konzentrationen der gDNA in den einzelnen Säulen

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

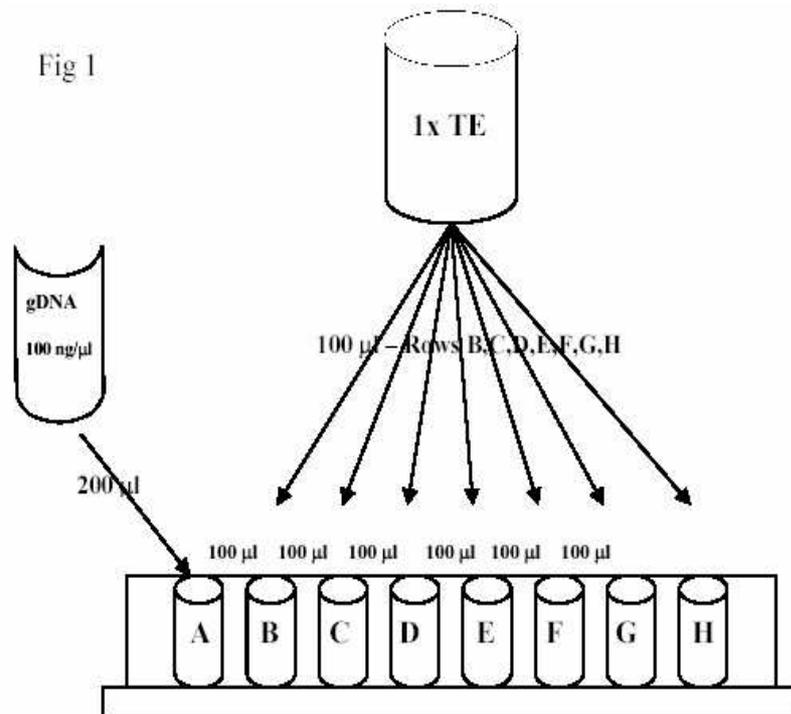


Abb.16: Durchführung der Verdünnungsreihe

3.6.3 Vorbereitung der Messplatte

Je 5 μ l der gDNA Standard Verdünnungsreihe wurden in eine Meßplatte pipettiert (Q-Standard), eine weitere Platte mit den zu bestimmenden DNA- Proben belegt (ebenfalls je 5 μ l).

Die gefrorenen PicoGreen Reagenzien wurden ca. 60 min. bei Raumtemperatur in einem lichtundurchlässigen Behälter aufgetaut. In einem mit Aluminium Folie umhüllten 50 ml Röhrchen (Lichtschutz) wurde eine Verdünnung von 1: 200 PicoGreen mit 1x TE hergestellt.

Die Reagenzien wurden mit Hilfe des Vortexer gemischt und dann mit einer Dispenser-Pipette aufgezogen.

Mit Hilfe der Dispenser- Pipette wurden zunächst 195 μ l PicoGreen Verdünnung in die Reihen 1 und 2 der Säulen A-H der Standard QDNA Platte pipettiert und dann direkt mit selbstklebender Aluminiumfolie verschlossen. Ebenso wurde mit der Proben QDNA Platte verfahren.

3.6.4 Durchführung der Messung

Die Fluoreszenz wurde sofort nach einer Reaktionszeit von 5-10 Minuten mittels Photometer gemessen, weil es bereits nach 15 Minuten zu einem deutlichen Abfall der Fluoreszenz kommt. Zur Bestimmung der Fluoreszenz wurde eine Anregungswellenlänge von 485 nm verwendet und die Emission bei 540 nm gemessen. Weitere Einstellungen des verwendeten Tecan Genios Gerätes waren die Messung von 10 Lichtblitzen bei einer optimalen Steigerung und Verzögerung mit einer Integrationszeit von 40 μ s.

Die ermittelten Werte wurden bezüglich der Standardkurve kalibriert (8-Punkt-Kalibrierung). Eine Überprüfung der Qualität der Standardkurve sollte mindestens einen Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von 0,98 ergeben. Der optimale Messbereich dieser Methode liegt bei Konzentrationen zwischen 20 und 200 ng/ μ l. Bei Über- oder Unterschreiten dieses Bereiches wird eine neue Messung in anderer Verdünnung verlangt. Alle Proben wurden sorgfältig auf dieselbe Konzentration von 100 ng/ μ l eingestellt.

3.7 Genotypisierung mittels SNP- Microarrays

Die Genotypisierung der genomischen DNA wurde in Zusammenarbeit mit einer Biotechnologie Firma durchgeführt.

644 DNA Proben (100ng/μl) wurden auf mit Barcodes versehene Mikrotiterplatten pipettiert, versiegelt und auf Trockeneis verschickt. Nach Erhalt der DNA wurden die entsprechenden Oligonukleotide (Primer) für das GoldenGate Assay Protokoll (Illumina. Inc, 9885 Towne Center Drive, San Diego, CA) hergestellt und einer Qualitätskontrolle unterzogen. Der Assay beruht auf einer Allel-spezifischen Extensionsmethode. Die PCR Amplifikationsreaktionen wurden im Multiplexmaßstab mit 192 Ziel-SNPs durchgeführt. Nach der Amplifikation wurden die Proben an 96-sample- high-density Sentrix® micro-Array (Illumina) Matrizen hybridisiert (komplementäre Basenpaarung). Diese Matrizen basieren auf sogenannten *bead-based capture probe* Sequenzen.

3.7.1 Genotypspezifische PCR Amplifikation nach dem *GoldenGate Assay* Protokoll

Die genomische DNA wird zuerst immobilisiert. Nach der Anbindung an paramagnetische Partikel werden Oligonukleotide, die auf spezifische SNPs von Interesse abzielen, mit der immobilisierten genomischen DNA vereint (Hybridisierung).

Drei Oligonukleotide sind für jeden SNP-Locus vorgesehen: Zwei allelspezifische (ASOs) und ein locusspezifisches Oligonukleotid (LSO). Alle drei Oligonukleotide enthalten zur genomischen DNA komplementäre Bereiche und universelle PCR Primer Stellen.

Jedes ASO besteht von 5´ nach 3´ aus einer universellen PCR Primer Sequenz (komplementär zu den universellen PCR Primern P1 oder P2), gefolgt von einem zur flankierenden Sequenz des SNPs komplementären Abschnitt, sowie dem allelspezifischen 3´Ende (die 3´-Base ist komplementär zu einem der zwei SNP Allele).

Das LSO hat drei Abschnitte: Am 5´-Ende, einige Nukleotide *downstream* der polymorphen Stelle, liegt eine zum SNP Locus komplementäre Sequenz. Eine spezielle Sensorsequenz in der Mitte dient der Hybridisierung an einen bestimmten Perlentyp und am 3´Ende findet sich ein universeller PCR Primer Abschnitt (komplementär zu P3).

Im Anschluss an die Hybridisierung der Oligonukleotide an die immobilisierte genomische DNA werden in mehreren Waschküngen überschüssige und falsch hybridisierte Oligonukleotide entfernt. Es folgt eine allelspezifische Extension und eine Ligation der locus-spezifischen Oligonukleotide. Das entstandene Produkt aus „Primer 1 oder 2 komplementäre Sequenz plus 5′-flankierender Bereich des SNPs plus allelspezifisches Nukleotid plus 3′-flankierender Bereich des SNPs plus *bead* spezifischer Bereich plus Primer 3 komplementäre Sequenz“ dient als Vorlage für die Polymerasekettenreaktion (PCR) mit den drei universellen Primern P1, P2 und P3, wobei P1 und P2 jeweils unterschiedliche Fluorophore (Cy3 bzw. Cy5) tragen, die der allelspezifischen Detektion dienen. Nach weiterer Prozessierung werden die einzelsträngigen fluoreszenzmarkierten PCR Produkte mittels Sensoresequenz an ihren komplementären Beadtyp hybridisiert (Abb. 17 und www.illumina.com/General/pdf/LinkageIV/GOLDENGATE_ASSAY_FINAL.pdf).

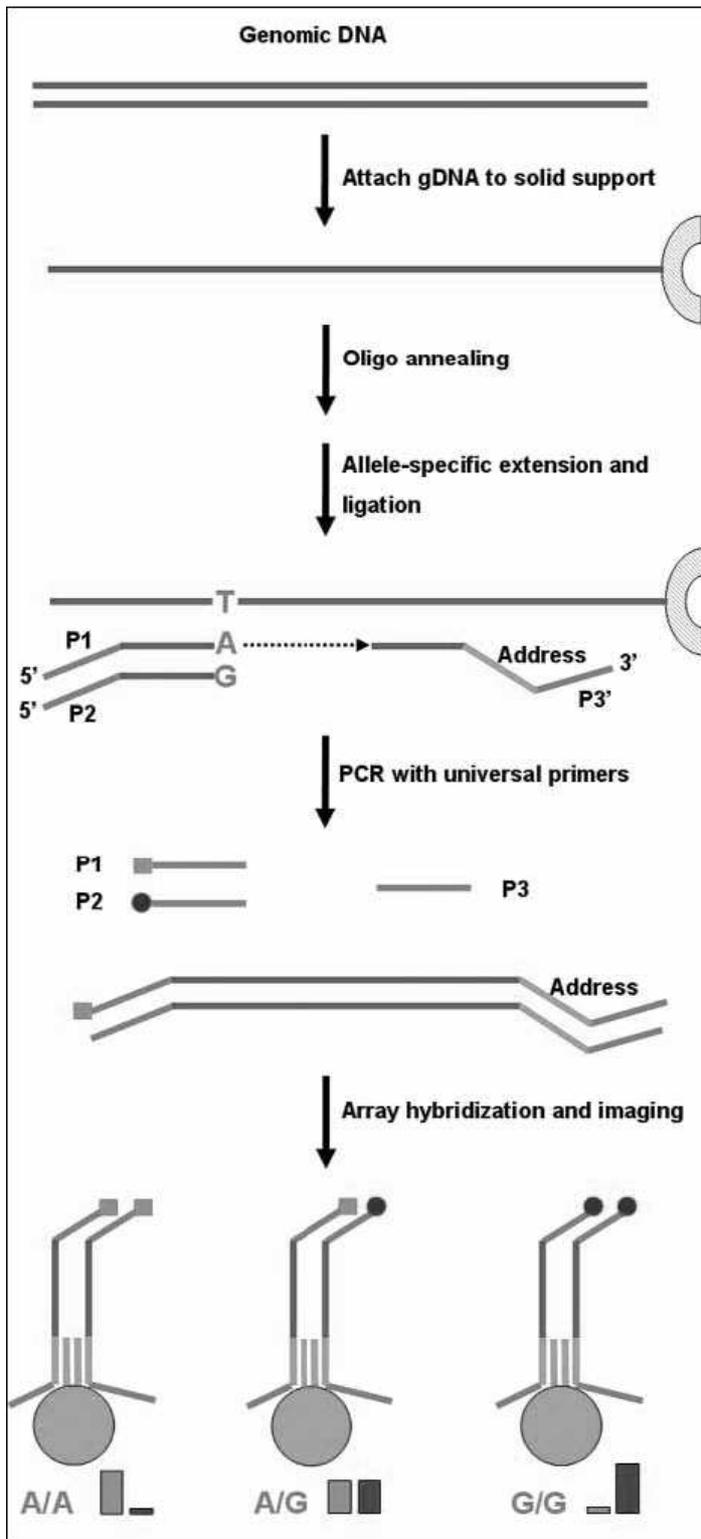


Abb.17: Das Golden Gate SNP Genotypisierungsschema (Fan et al. 2003)

3.7.2 Prinzip des *Bead Chip* Arrays

Die *beads* (Perlen) bestehen aus einzelnen Fasern mit zu Sensoren komplementären Nukleotidsequenzen, anhand derer die einzelnen SNP Genotypisierungen decodiert werden können. Die entsprechenden Sensoren werden über PCR jeweils spezifisch für einen SNP in die Probe eingeführt.

Aufbau der Arraymatrix:

In einer Perle sind mehrere 100.000 Kopien eines bestimmten Oligonukleotids kovalent gebunden. Für die SNP-Genotypisierung wurden 384 (entspricht der Anzahl der zu untersuchenden Allele) verschiedene Perlen verwendet. Die Oligonukleotide wurden so ausgewählt, dass es nicht zu Kreuzhybridisierungen der Oligonukleotide untereinander sowie zu unspezifischen Hybridisierungen im menschlichen Genom kommen konnte.

Die oligonukleotidspezifischen Perlen wurden gemischt und mit einem fiberoptischen Faserbündel bestehend aus ca. 50000 einzelnen Fasern in Berührung gebracht. An das angeätzte Ende einer einzelnen Faser heftet sich jeweils eine Glasperle mit dem entsprechenden Oligonukleotid, so dass sich pro Faserbündel ca. 50000 Signale ergeben, die aus Vielfachen der eingesetzten Oligonucleotidproben bestehen (ca. 33 Signale pro Oligonucleotid bei maximal 1500 unterschiedlichen Perlentypen und gleichmäßiger Verteilung).

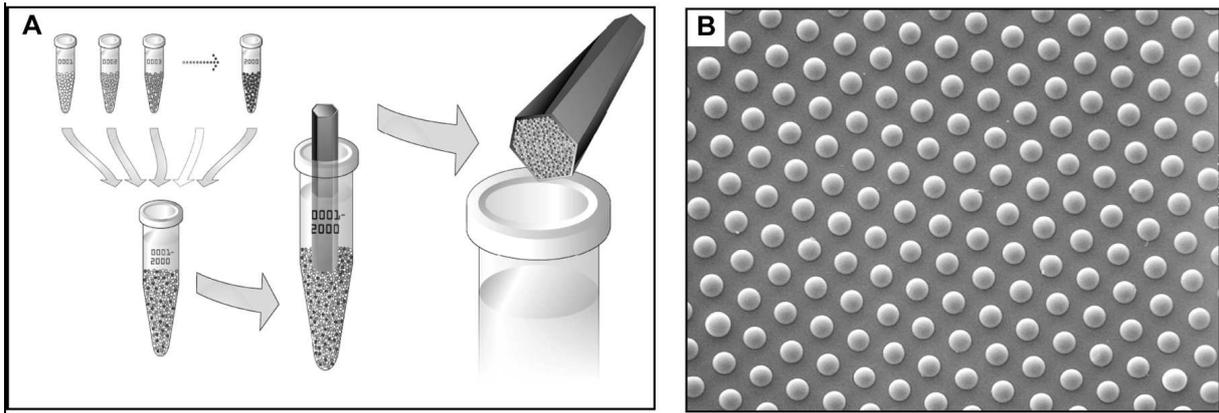


Abb.18: Darstellung eines fiberoptischen Faserbündels mit zufälliger Anordnung der Glasperlen

- (A) Eine Mischung verschiedener Glasperlentypen, jede mit einer bestimmten Oligonukleotidprobe. Ein hexagonales fiberoptisches Faserbündel, dessen einzelne Fasern am Ende angeätzt wurden, wird dem Perlenpool ausgesetzt, wodurch individuelle Perlen sich in den Mulden am Ende der Faser in zufälliger Verteilung ansammeln (eine Perle pro einzelne Faser).
- (B) Elektronenmikroskopische Abbildung einer Anordnung von Siliziumperlen mit 3µm Durchmesser (Oliphant et al. 2002).

3.7.3 Analyse der genotypspezifischen Fluoreszenzsignale

Die anschließende Detektion der spezifischen Allele erfolgt mit einem 2 Farben Fluoreszenz Scanner. Genotypen und Qualitätsbestimmung werden dann automatisch ermittelt und protokolliert. Weil Primer 1 (P1) beispielsweise mit dem A-Allel assoziiert ist und Primer 2 (P2) mit dem G-Allel, identifiziert das Verhältnis der der zwei primerspezifischen Fluoreszenzsignale die Genotypen AA, AG oder GG (Abb.19). Rote und grüne *beads* sind hier Indikatoren für homozygote Genotypen; gelbe *beads* signalisieren heterozygote Genotypen.

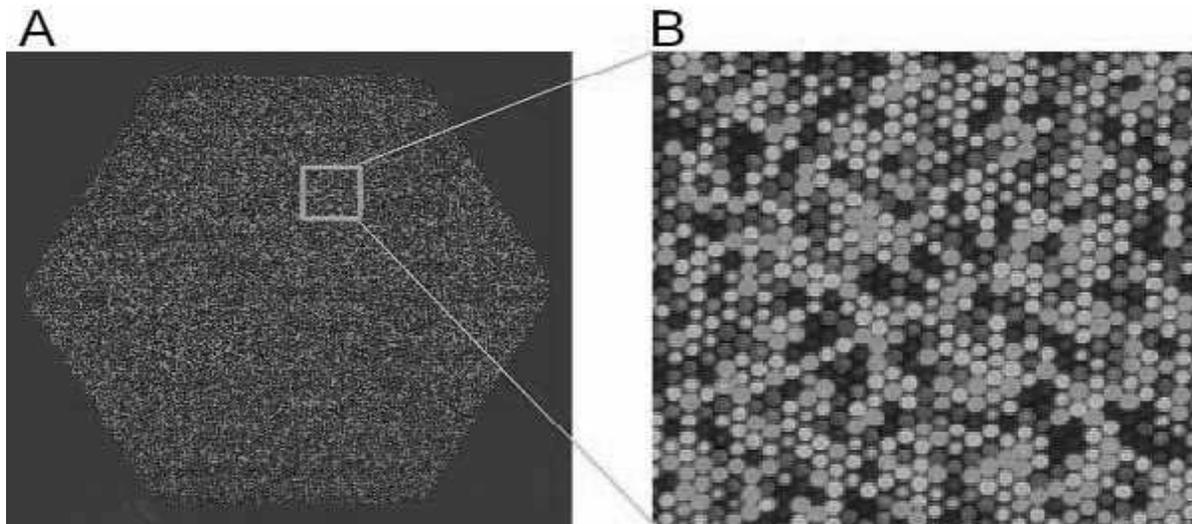


Abb.19: Bild eines ganzen Faserbündels, daneben ein vergrößertes Bild einer Bündelsektion (Fan et al. 2003)

Dazu wird ein Anregungsstrahl zur Glasperle durch das Bündel geleitet; die emittierte Fluoreszenz wird durch die Faser zurückgeführt, wodurch die Anordnung auf der Gegenseite des faseroptischen Bündels dargestellt wird (Oliphant et al. 2002).

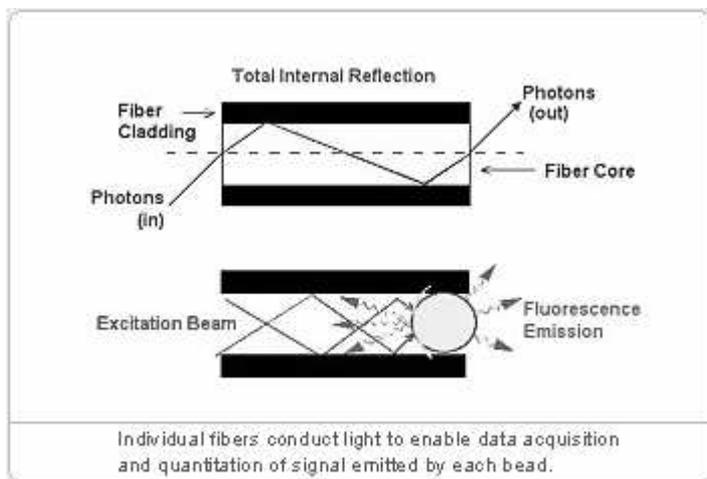


Abb.20: Struktur und Eigenschaften einer individuellen optischen Faser (Oliphant et al. 2002)

Die Genotypisierung wurde an zwei SNPs des COMT Gens vorgenommen (s. Tabelle 13).

Tab.13: Genotypisierte Polymorphismen des COMT-Gens auf Chromosom 22q11.21 (accession No. NT 011519)

ID	Chromosomale Position	Allel	Position im/zum Gen	Funktion
rs4680	18325825	G/A	Exon 4	Basenaustausch Val→Met
rs165599	18331335	A/G	3'UTR	nicht codierend

3.8 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 11.0, SPSS Inc., Chicago, 2001, <http://www.csub.edu/ssric-trd/SPSS/SPSfirst.htm>).

Es wurden t-Tests oder χ^2 -Tests durchgeführt, um Unterschiede bezüglich der soziodemographischen Variablen zwischen den Genotyp-Untergruppen festzustellen. Das Vorhandensein des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts wurde mit dem χ^2 -Test überprüft.

Zuerst wurden Varianzanalysen mittels ANOVA (*analysis of variance*) für den Gesamt-IQ berechnet, wobei die Faktoren Genotyp (A/A, A/G, G/G) oder Allel (A/G) und Geschlecht (männlich, weiblich) integriert wurden, kontrolliert nach dem Bildungsgrad (gering, mittel, hoch). Der Gesamt-IQ ist im Gegensatz zu den Unterskalen alterskorrigiert und deshalb wurde das Alter nicht integriert.

Danach wurden zwei explorative Zwei-Faktoren-MANOVAs (*multivariate analysis of variance*) berechnet unter Integration des Handlungs-IQ, des Verbal-IQ, der elf Untereinheiten des HAWIE-R (Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten finden, Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figurenlegen, Zahlen-Symbol-Test) und der Faktoren Genotyp (A/A, A/G, G/G) oder Allel (A/G) und Geschlecht (männlich, weiblich), kontrolliert nach Alter und dem Bildungsgrad (gering, mittel, hoch).

Dabei wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt, während $p < 0,1$ als Trend gewertet wurde.

4 Ergebnisse

Im Rahmen der Studie zur Identifizierung von Assoziationen zweier Polymorphismen im COMT-Gen mit Kognition wurden der Intelligenztest HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991), sowie eine Genotypisierung der beiden Polymorphismen durchgeführt.

Bei dem SNP Val108/158Met (rs4680) wurden 285 gesunde Personen eingeschlossen.

Bei dem SNP rs165599 wurden 286 Personen genotypisiert.

57% der Teilnehmer waren weiblichen Geschlechts. Der männliche Anteil ist mit 43% der Teilnehmer erniedrigt.

25% der Probanden hatten einen Hauptschulabschluss, 30% einen Realschulabschluss und 45% das Abitur. Somit waren vermehrt Teilnehmer mit dem höchsten Schulabschluss vertreten (45%). Die Schulbildung wurde als Covariable in die Berechnung aufgenommen.

4.1 Analyse des COMT Polymorphismus rs4680

Es wurde die Assoziation der funktionellen genetischen Variation Val108/158Met des COMT Gens mit der Leistung beim HAWIE-R bei einer Gruppe von 285 Probanden deutschen Ursprungs aus dem Raum München untersucht. Betrachtet wurden die Ergebnisse des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ, des Handlungs-IQ und der elf Untereinheiten des HAWIE-R in Verbindung mit den Genotypen (AA/AG/GG) und den Allelen (A/G). Die Genotypverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($\chi^2=0.003$, $df=2$, $P=0.999$).

4.1.1 Genotyp rs4680

Die statistische Auswertung mittels der Varianzanalyse ergab die in Tabelle 14 veranschaulichte Genotypverteilung innerhalb der Probanden.

Tab.14: Darstellung der Genotypverteilung des COMT Polymorphismus rs4680

Genotyp			Gesamt n
AA (Met/Met) n (%)	AG (Met/Val) n (%)	GG (Val/Val) n (%)	
80 (28)	142 (50)	63 (22)	285

Die möglichen Genotypen wurden wie folgt zugewiesen:

Genotyp 1 = homozygot A/A (Met/Met)

Genotyp 2 = heterozygot A/G (Met/Val)

Genotyp 3 = homozygot G/G (Val/Val)

Um Hinweise auf eine mögliche Assoziation eines Genotyps zur Intelligenzleistung zu erhalten, wurden der Gesamt-IQ, der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und die Hauptresultate der Untereinheiten des Intelligenztests für die möglichen Genotypen in nachfolgender Tabelle berechnet (Tab. 15).

Tab.15: Resultate des HAWIE-R Tests assoziiert mit der Genotypenverteilung des COMT Polymorphismus rs4680

	Genotyp			F	P
	A/A (Met/Met) (n=80)	A/G (Met/Val) (n=142)	G/G (Val/Val) (n=63)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
HAWIE-R¹					
Gesamt-IQ	112,55 (13,948)	112,15 (15,519)	110,08 (15,118)	1,116	,329
Verbal-IQ	111,59 (12,109)	110,40 (15,499)	107,83 (13,835)	1,974	,141
Handlungs-IQ	109,09 (15,017)	108,37 (16,843)	108,49 (18,038)	,673	,511
Verbaltests (Rohwerte)²					
Allgemeines Wissen	16,65 (3,015)	16,93 (3,766)	16,19 (4,443)	,862	,423
Zahlennach-sprechen	13,99 (3,627)	14,32 (3,756)	13,17 (3,787)	2,122	,122
Wortschatz-test	23,05 (4,152)	23,08 (5,127)	21,40 (4,999)	3,670	,027
Rechnerisches Denken	13,68 (3,314)	13,84 (3,283)	13,49 (3,398)	,467	,627
Allgemeines Verständnis	22,22 (2,643)	21,84 (3,197)	21,24 (3,201)	2,974	,053
Gemeinsamkeiten finden	27,06 (2,538)	26,25 (4,181)	25,92 (3,475)	3,371	,036
Handlungstests (Rohwerte)²					
Bilder-ergänzen	13,00 (3,110)	13,27 (2,970)	12,92 (3,148)	,447	,640
Bilder-ordnen	28,22 (13,356)	27,99 (11,413)	27,51 (11,000)	,339	,713
Mosaik-Test	32,34 (9,953)	31,77 (9,483)	31,43 (10,590)	,857	,425
Figuren-legen	29,45 (6,993)	30,42 (5,888)	30,19 (5,951)	,985	,375
Zahlen-Symbol-Test	55,13 (11,393)	53,68 (13,508)	55,86 (13,497)	1,058	,349

¹df=2/280²df=2/266

Der Genotyp zeigte keinen Haupteffekt, jedoch einen Trend (F=1.429, df=22/514, P=0.094).

Die Assoziation der Genotypenverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ zeigte keine signifikanten Werte.

Die Assoziation der Genotypenverteilung mit den Untereinheiten Wortschatz-Test (F=3.670, df=2/266, P=0.027), Allgemeines Verständnis (F=2.974, df=2/266, P=0.053) und

Gemeinsamkeiten finden ($F=3.371$, $df=2/266$, $P=0,036$) zeigte signifikante Unterschiede (Tab. 15, graphisch dargestellt anhand der Abbildungen 21-23).

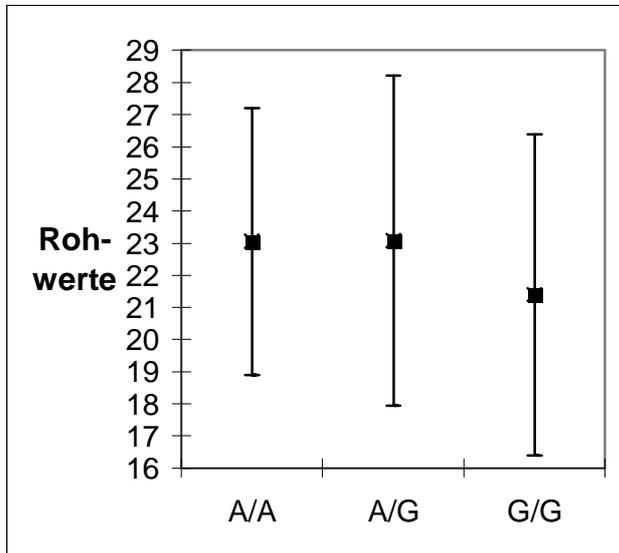


Abb.21: HAWIE-R Rohwerte Wortschatztest (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des COMT Polymorphismus rs4680

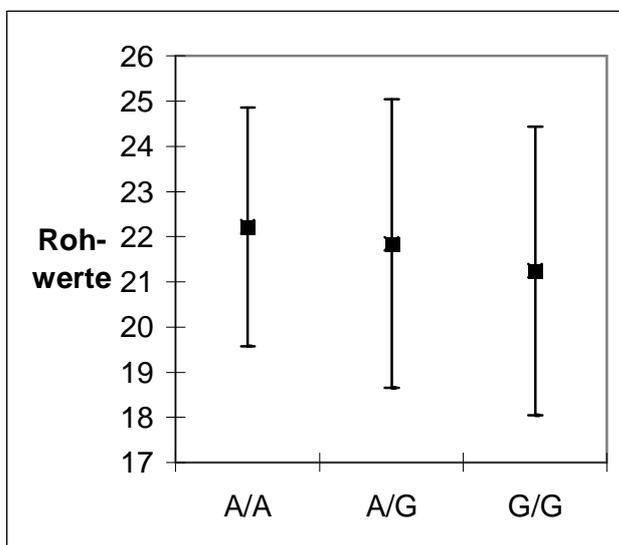


Abb.22: HAWIE-R Rohwerte Allgemeines Verständnis (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des COMT Polymorphismus rs4680

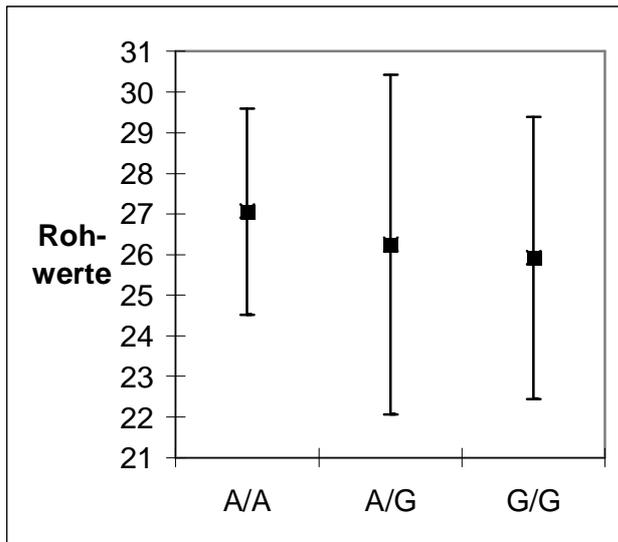


Abb.23: HAWIE-R Rohwerte Gemeinsamkeiten finden (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des COMT Polymorphismus rs4680

Homo- und heterozygote Genotypen für das Met-Allel schnitten bei diesen drei Untertests des Verbalteils bei den Rohwerten besser ab als Val-Homozygote.

4.1.2 Allel rs4680

Die statistische Auswertung mittels der Varianzanalyse ergab die in Tabelle 16 veranschaulichte Allelverteilung innerhalb der Probanden. Nach den absoluten Zahlen war das Met-Allel mit 53% in geringem Maße häufiger vertreten als das Val-Allel (47%).

Tab.16: Darstellung der Allelverteilung des COMT Polymorphismus rs4680

Allel		Gesamt n
A (Met) n(%)	G (Val) n(%)	
302 (53%)	268 (47%)	570

In nachfolgender Tabelle 17 sind der Gesamt-IQ, der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und die Hauptresultate der Untereinheiten des Intelligenztests für das Met-Allel und das Val-Allel dargestellt.

Tab.17: Hauptresultate des HAWIE-R Tests assoziiert mit der Allelverteilung des COMT Polymorphismus rs4680

	Allel			
	A (Met) (n=302)	G (Val) (n=268)		
	MW (SD)	MW (SD)	F	P
HAWIE-R¹				
Gesamt-IQ	112,36 (14,668)	111,18 (15,312)	1,673	,196
Verbal-IQ	111,03 (13,790)	109,20 (14,751)	3,776	,052
Handlungs-IQ	108,75 (15,862)	108,43 (17,344)	,204	,652
Verbaltests (Rohwerte)²				
Allgemeines Wissen	16,78 (3,679)	16,58 (4,098)	1,033	,310
Zahlennach-sprechen	14,14 (3,679)	13,78 (3,799)	1,203	,273
Wortschatz-test	23,06 (4,622)	22,29 (5,118)	5,341	,021
Rechnerisches Denken	13,75 (3,289)	13,68 (3,329)	,079	,778
Allgemeines Verständnis	22,04 (2,910)	21,56 (3,201)	6,025	,014
Gemeinsamkeiten finden	26,68 (3,425)	26,10 (3,856)	3,947	,047
Handlungstests (Rohwerte)²				
Bilder-ergänzen	13,13 (3,038)	13,10 (3,048)	,318	,573
Bilder-ordnen	28,12 (12,436)	27,76 (11,182)	,369	,544
Mosaik-Test	32,07 (9,706)	31,61 (9,980)	1,355	,245
Figuren-legen	29,91 (6,492)	30,10 (5,897)	,867	,352
Zahlen-Symbol-Test	54,45 (12,415)	54,71 (13,496)	,879	,349

¹df=1/569²df=1/557

Das Allel zeigte keinen Haupteffekt (F=1.433, df=11/547, P=0.154).

Die Assoziation der Allelverteilung mit dem Verbal-IQ (F=3.776, df=1/569, P=0,052) zeigte signifikante Werte (Tab. 17, graphisch anhand der Abbildung 24 dargestellt).

Met-Allelträger hatten höhere Verbal-IQ Werte als Val-Allelträger.

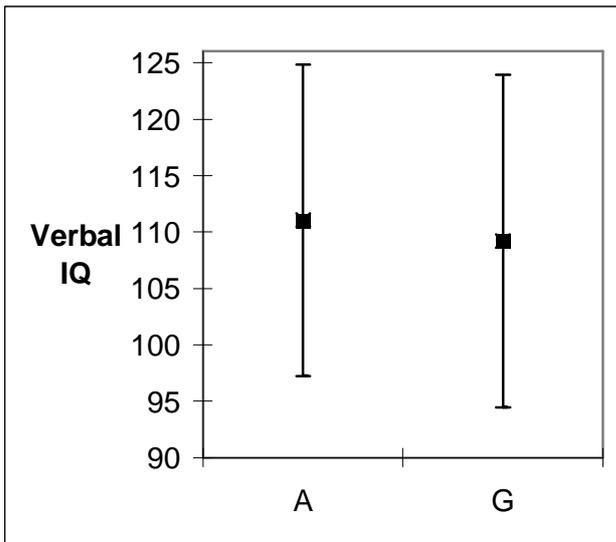


Abb.24: HAWIE-R Verbal-IQ (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des COMT Polymorphismus rs4680

Die Assoziation der Allelverteilung mit den drei Untereinheiten des Verbalteils Wortschatz-Test (F=5.341, df=1/557, P=0.021), Allgemeines Verständnis (F=6.025, df= 1/557, P=0.014) und Gemeinsamkeiten finden (F=3.947, df=1/557, P=0.047) zeigte signifikante Werte (Tab.17, graphisch anhand der Abbildungen 25-27 dargestellt).

Met-Allelträger schnitten bei der Rohwertverteilung durchwegs besser ab als Val-Allelträger.

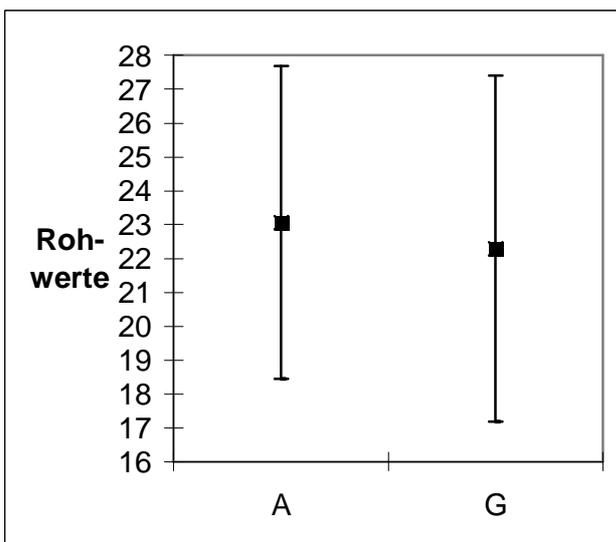


Abb.25: HAWIE-R Rohwerte Wortschatztest (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des COMT Polymorphismus rs4680

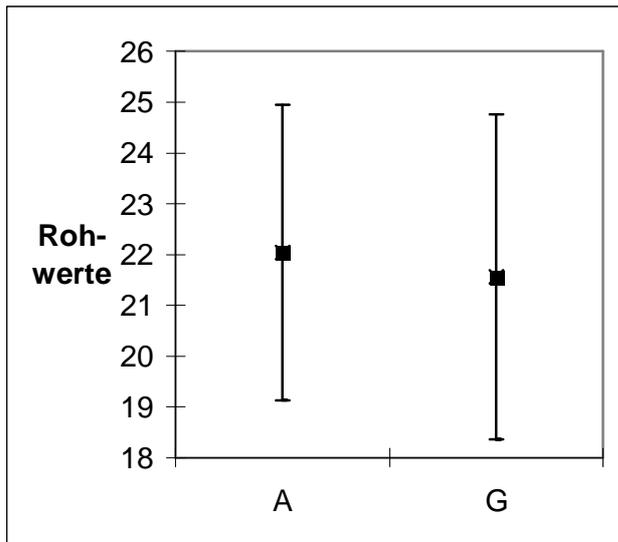


Abb.26: HAWIE-R Rohwerte Allgemeines Verständnis (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des COMT Polymorphismus rs4680

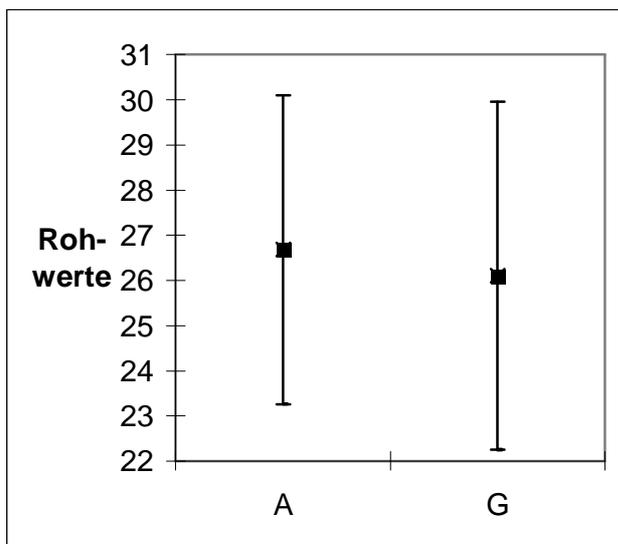


Abb.27: HAWIE-R Rohwerte Gemeinsamkeiten finden (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des COMT Polymorphismus rs4680

4.2 Analyse des COMT Polymorphismus rs165599

Es wurde der Einfluss der genetischen Variation rs165599 in der 3'UTR des COMT Gens auf die Leistung beim HAWIE-R bei einer Gruppe von 286 Probanden deutschen Ursprungs aus dem Raum München untersucht. Betrachtet wurden die Ergebnisse des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ, des Handlungs-IQ und der elf Untereinheiten des HAWIE-R in Assoziation mit den Genotypen (AA/AG/GG) und den Allelen (A/G) des Polymorphismus. Die Genotypverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($\chi^2=0.0372$, $df=2$, $P=0.982$).

4.2.1 Genotyp rs165599

Die statistische Auswertung mittels der Varianzanalyse ergab die in Tabelle 18 veranschaulichte Genotypverteilung innerhalb der Probanden. Der homozygote Genotyp 3 G/G war nach den absoluten Zahlen am geringsten vertreten (10%).

Tab.18: Darstellung der Genotypverteilung des COMT Polymorphismus rs165599

Genotyp			Gesamt n
AA n (%)	AG n (%)	GG n (%)	
131 (46)	127 (44)	28 (10)	286

Die möglichen Genotypen wurden wie folgt zugewiesen:

Genotyp 1 = homozygot A/A

Genotyp 2 = heterozygot für A/G

Genotyp 3 = homozygot G/G

In nachfolgender Tabelle 19 sind der Gesamt-IQ, der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und die Hauptresultate des Intelligenztests für die möglichen Genotypen dargestellt im Hinblick auf eine mögliche Assoziation der Genotypen mit der Intelligenzleistung.

Tab.19: Resultate des HAWIE-R Tests assoziiert mit der Genotypenverteilung des COMT Polymorphismus rs165599

	Genotyp			F	P
	A/A (n=131)	A/G(n=127)	G/G(n=28)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
HAWIE-R¹					
Gesamt-IQ	111,81 (14,217)	111,57 (16,347)	112,57 (11,936)	,290	,748
Verbal-IQ	110,58 (13,582)	109,80 (15,279)	109,39 (13,161)	,005	,995
Handlungs-IQ	107,71 (16,147)	108,63 (17,599)	112,75 (12,935)	1,745	,177
Verbaltests (Rohwerte)²					
Allgemeines Wissen	16,76 (3,393)	16,76 (3,913)	16,07 (4,422)	,215	,806
Zahlennach-sprechen	13,86 (3,584)	14,20 (4,010)	13,21 (3,348)	,100	,905
Wortschatz-test	23,17 (4,715)	22,31 (4,969)	22,25 (5,089)	,643	,527
Rechnerisches Denken	13,66 (3,208)	13,66 (3,416)	14,21 (3,293)	,091	,913
Allgemeines Verständnis	22,07 (2,672)	21,66 (3,257)	21,18 (3,782)	1,708	,183
Gemeinsamkeiten finden	26,98 (3,003)	25,87 (4,248)	26,07 (3,030)	4,450	,013
Handlungstests (Rohwerte)²					
Bilder-ergänzen	13,17 (2,907)	12,91 (3,272)	13,75 (2,504)	1,419	,244
Bilder-ordnen	27,04 (12,542)	29,28 (11,374)	26,82 (10,856)	1,411	,246
Mosaik-Test	31,24 (9,674)	32,17 (10,208)	33,68 (8,907)	1,270	,283
Figuren-legen	29,96 (6,146)	30,11 (6,547)	30,86 (5,060)	,790	,455
Zahlen-Symbol-Test	54,02 (12,175)	55,26 (13,728)	53,29 (13,244)	,392	,676

¹df=2/281²df=2/267

Der Genotyp zeigte keinen Haupteffekt und keinen Trend (F=1.384, df=22/516, P=0.115).

Die Assoziation der Genotypverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ zeigte keine signifikanten Werte.

Die Assoziation der Genotypverteilung mit der Untereinheit des Verbalteils Gemeinsamkeiten finden (F=4.450, df=2/267, P=0.013) zeigte einen signifikanten Wert (graphisch anhand der Abbildung 28 dargestellt).

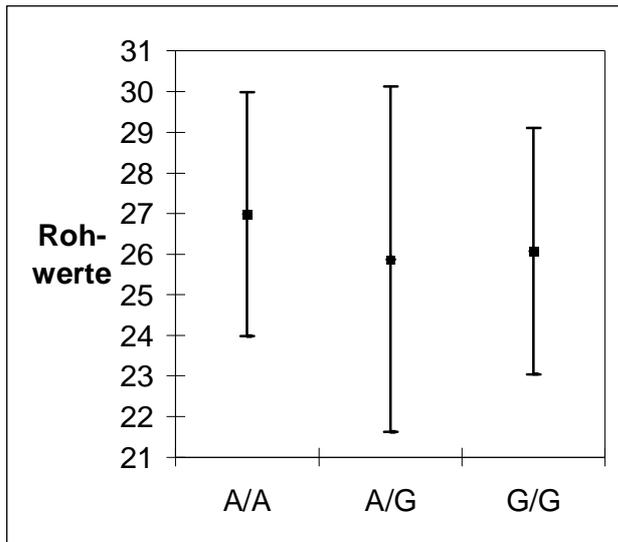


Abb.28: HAWIE-R Rohwerte Gemeinsamkeiten finden (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des COMT Polymorphismus rs165599

Genotyp 1 (A/A) schnitt bei den Rohwerten besser ab als Genotyp 3 (G/G). Die schlechtesten Resultate zeigten sich bei Genotyp 2 (A/G).

4.2.2 Allel rs165599

Die statistische Auswertung mittels der Varianzanalyse ergab die in Tabelle 20 veranschaulichte Allelverteilung innerhalb der Probanden. Nach den absoluten Zahlen war das A-Allel mit 68% häufiger vertreten als das G-Allel mit 32%.

Tab.20: Darstellung der Allelverteilung des COMT Polymorphismus rs165599

Allel		Gesamt n
A n(%)	G n(%)	
389 (68%)	183(32%)	572

In nachfolgender Tabelle 21 sind der Gesamt-IQ, der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und die Hauptresultate des Intelligenztests für Allel A und G dargestellt.

Tab.21: Hauptresultate des HAWIE-R Tests assoziiert mit der Allelverteilung des COMT Polymorphismus rs165599

	Allel			
	A (n=389)	G (n=183)		
	MW (SD)	MW (SD)	F	P
HAWIE-R¹				
Gesamt-IQ	111,7 (14,908)	111,88 (15,090)	,646	,422
Verbal-IQ	110,33 (14,127)	109,66 (14,600)	,002	,963
Handlungs-IQ	108,01 (16,598)	109,88 (16,369)	2,962	,086
Verbaltests (Rohwerte)²				
Allgemeines Wissen	16,76 (3,562)	16,55 (4,062)	,151	,698
Zahlennach-sprechen	13,97 (3,722)	13,90 (3,829)	,222	,638
Wortschatz-test	22,89 (4,804)	22,29 (4,978)	,627	,429
Rechnerisches Denken	13,66 (3,269)	13,83 (3,371)	,485	,486
Allgemeines Verständnis	21,94 (2,875)	21,51 (3,411)	2,290	,131
Gemeinsamkeiten finden	26,62 (3,489)	25,93 (3,902)	2,529	,112
Handlungstests (Rohwerte)²				
Bilder-ergänzen	13,08 (3,025)	13,16 (3,070)	,074	,786
Bilder-ordnen	27,77 (12,188)	28,53 (11,217)	2,202	,138
Mosaik-Test	31,54 (9,836)	32,63 (9,807)	2,755	,098
Figuren-legen	30,01 (6,264)	30,34 (6,115)	1,192	,275
Zahlen-Symbol-Test	54,43 (12,684)	54,66 (13,541)	,715	,398

¹df=1/571²df=1/559

Das Allel zeigte keinen Haupteffekt und keinen Trend (F=1.245, df=11/549, P=0.254).

Die Assoziation der Allelverteilung mit dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ zeigte keine signifikanten Werte.

Bei der Assoziation der Allelverteilung mit den elf Untereinheiten zeigten sich keine signifikanten Werte im Verbal- und Handlungsteil.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

Ethnische Abstammung

Als Studienteilnehmer dienten bei dieser Untersuchung Personen deutscher Abstammung aus der allgemeinen Bevölkerung Münchens (beide Eltern und Großeltern mussten aus Deutschland stammen). Die ethnische Herkunft ist bei jeder Untersuchung zu berücksichtigen. Die bisher durchgeführten Studien zu Variationen im COMT-Gen in Verbindung mit Kognition fanden in verschiedenen Populationen statt. Das *low activity*-Met-Allel zeigt eine große Varianz in der Frequenz zwischen ethnischen Gruppen (De Mille et al. 2002; Palmatier et al. 1999; Rivera-Calimlim & Reilly 1984). Es treten differierende Genotyp- und Allelfrequenzen bei Untersuchungen zu COMT und Kognition auf. Studien mit Probanden unterschiedlicher Abstammung führen aber mehrheitlich zu identischen Ergebnissen hinsichtlich eines besseren Abschneidens der Met-Allelträger. Keine signifikanten Unterschiede bezüglich der ethnischen Herkunft wurden beobachtet. Lediglich in zwei Studien bei Asiaten konnte keine Assoziation beobachtet werden (Tsai(1) et al. 2004; Tsai et al. 2003). Der Val108/158Met-Polymorphismus scheint bezüglich der Assoziation mit Intelligenz weitgehend unabhängig von der ethnischen Abstammung zu sein.

Generell scheinen genetische Grundlagen für das Zustandekommen der IQ-Werte Einzelner wichtig zu sein; Erblichkeit ist aber keine adäquate Erklärung für die IQ-Unterschiede zwischen ethnischen Gruppen. Benachteiligungen durch die Umwelt scheinen einerseits die niedrigeren IQ-Werte bestimmter Populationen zu erklären. Andererseits sind viele Arten von Intelligenztests und die Testdurchführung nicht mit bestimmten kulturellen Vorstellungen von Intelligenz vereinbar (Zimbardo & Gerrig 2004).

Eine Studie von Malhotra und Kollegen (Malhotra et al. 2002) wurde mit Probanden unterschiedlicher ethnischer Abstammung durchgeführt. Bei Malhotra et al. wurden die Resultate von 73 gesunden Probanden (49 Kaukasier, 14 Schwarze, 5 Hispanier, 3 Asiaten, 2 gemischter ethnischer Herkunft), die für den Val158Met Polymorphismus genotypisiert wurden, bezüglich des Abschneidens beim Wisconsin Card Sorting Test untersucht. Die Met/Met Gruppe machte signifikant weniger Fehler als die Met/Val Gruppe oder die Val/Val

Gruppe. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Leistung der Met/Val und Val/Val Gruppe. Keine signifikanten Differenzen bezüglich Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft wurden festgestellt (Malhotra et al. 2002). Somit scheint ein Vergleich unserer Studienergebnisse mit den Resultaten anderer ethnischer Gruppen möglich. Die Studie von Malhotra et al. ist hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse wegen der geringen Probandenanzahl nicht sehr aussagekräftig. Eine multiethnische Studie mit einer größeren Anzahl von Teilnehmern liegt nicht vor. Nahezu alle anderen COMT-Vergleichsstudien beschränken sich wie unsere Studie auf Probanden einer ethnischen Gruppe. Die Ergebnisse der Studien bezüglich der Bedeutung des Val/Met-Polymorphismus im COMT-Gen für den WCST sind für Kaukasier konsistent mit einem besseren Abschneiden der Met-Allelträger (Egan et al. 2001; Galderisi et al. 2005; Joober et al. 2002).

Diagnoseverfahren und Einschlusskriterien

Unterschiedliche klinische Diagnoseverfahren und Einschlusskriterien könnten die Assoziationsergebnisse beeinflussen. Neuropsychopathien wirken sich auch auf kognitive Fähigkeiten aus. Es wurden von uns nur neuropsychiatrisch gesunde Personen untersucht, deren Rekrutierung in einem mehrstufigen Verfahren erfolgte, um Probanden mit neuropsychiatrischen Erkrankungen oder Probanden, deren Verwandte an neuropsychiatrischen Erkrankungen leiden, auszuschließen. In unserer Studie bezüglich einer möglichen Assoziation des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene mit dem COMT-Polymorphismus rs4680 schnitten die Met-Allelträger bei den Untereinheiten Wortschatz-Test, Allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten finden besser ab, während bei den Val-Trägern in keinem der Untertests ein besseres Abschneiden identifizierbar war.

Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungsergebnisse, die an gesunden Personen im Rahmen eines Aufmerksamkeitstests erhoben wurden. Es wurde hier eine verminderte Aufmerksamkeit beim Met-Allel analysiert. Ein höherer endogener Dopamingehalt hat nach der Aussage von Fossella et al. eine geringere Aufmerksamkeit zur Folge (Fossella et al. 2002). Die durchgeführte Testung der Aufmerksamkeit mit dem *Attention Network Task* (ANT) ist aber nicht direkt mit der Testung der präfrontalen Kognition und der allgemeinen Intelligenz mit dem HAWIE-R vergleichbar; dies kann das schlechtere Abschneiden der Met-Allelträger im Gegensatz zu unseren Ergebnissen erklären.

Andere Forschergruppen fanden auch keine Assoziation zwischen dem funktionellen COMT-SNP und Kognition bei neuropsychiatrisch Gesunden (Ho et al. 2005; Stefanis et al. 2004;

Tsai et al. 2003). Bei diesen drei Untersuchungen wurden Intelligenztests, die die präfrontale Kognition bestimmen, verwendet. Die präfrontale kognitive Leistungsfähigkeit korreliert signifikant mit der allgemeinen Intelligenz (Daneman & Merikle 1996; Oberauer et al. 2005; Süß et al. 2002), die wir mit dem HAWIE-R gemessen haben. Die Verfahren und Einschlusskriterien bezüglich der Diagnose „neuropsychiatrisch gesund“ können bei vielen Veröffentlichungen nicht genauer analysiert werden. Somit ist die Auswahl der Kontroll-Probanden eine mögliche Ursache für divergierende Ergebnisse. Es könnte hier bei den einzelnen Studien Unterschiede in Alters- und Geschlechtsverteilung, Familienanamnese, Verwandtschaftsgrad usw. geben.

Bei den meisten Vergleichsstudien an gesunden Personen schnitten ebenso wie in unserer Studie die Met-Allelträger besser ab (Bruder et al. 2005; de Frias et al. 2005; Diamond et al. 2004; Egan et al. 2001; Goldberg et al. 2003; Joobar et al. 2002; Malhotra et al. 2002; Rosa et al. 2004). In diesen Studien wurde mehrheitlich die Intelligenzleistung anhand der präfrontalen Kognition diagnostiziert, wodurch wiederum eine Vergleichbarkeit mit unserer Messung der allgemeinen Intelligenz durch den HAWIE-R gegeben ist.

Zu unserer Studie differierende Diagnose- und Einschlusskriterien sind durch die Rekrutierung von Probanden aus dem neuropsychiatrisch kranken Personenkreis gegeben:

Im Gegensatz zu unserer Studie an neuropsychiatrisch gesunden Probanden wurden auch Personen mit der Diagnose Schizophrenie auf eine mögliche Assoziation des Val108/158Met Polymorphismus mit Kognition untersucht. In drei Assoziationsanalysen konnte keine Verbindung zwischen dem SNP Val108/158Met und Kognition bei Schizophrenen analysiert werden (Ho et al. 2005; Rosa et al. 2004; Tsai(1) et al. 2004). Die Ergebnisse der Studie von Rosa et al. scheinen die Rolle des COMT Genotyps bei der Frontallappenfunktion bei Gesunden, aber nicht bei Schizophrenen zu bestätigen. Die Autoren erklären dies durch dopaminerge Veränderungen bei Schizophrenen, die die COMT-Wirkung verdecken könnten. Hinweise darauf liefern Beobachtungen, welche eine bei Psychosen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen differierende Dopamininnervation des präfrontalen Kortex zeigen. Es liegt eine verminderte Dichte und Empfindlichkeit oder Blockade einiger Dopaminrezeptoren im präfrontalen Cortex vor (Meador-Woodruff et al. 1997; Rosa et al. 2004). In Bezug auf den Zusammenhang zwischen COMT und Kognition konnte bisher kein besseres Abschneiden schizophrener Val-Allelträger gefunden werden. Ein besseres Abschneiden der Met-Allelträger wurde jedoch wie in unserer Untersuchung ebenfalls in der

Mehrzahl der Studien an Schizophrenen diagnostiziert (Bilder et al. 2002; Egan et al. 2001; Galderisi et al. 2005; Goldberg et al. 2003; Joober et al. 2002; Nolan et al. 2004).

Neben der Diagnose Schizophrenie wurden auch an Aufmerksamkeitsdefizit-hyperaktivitätsstörung (ADHD) erkrankte Personen im Gegensatz zu unserer Studie mit neuropsychiatrisch gesunden Probanden rekrutiert. Bei an ADHD erkrankten Kindern konnte keine Assoziation gefunden werden (Mills et al. 2004; Taerk et al. 2004). Der langsamere Abbau von Dopamin bei der Methionin-Variante bei ADHD scheint in einer anderen Studie nachteilig für die präfrontale Kognition bei Kindern zu sein. ADHD ist eine hoch erbliche psychiatrische Störung in der Kindheit (Bellgrove et al. 2005).

Gezielt wurden auch Patienten mit der Diagnose velokardiofaciales Syndrom in Untersuchungen zu COMT und Kognition eingeschlossen. Hier schnitten Met-Allelträger einerseits besser ab (Bearden et al. 2004; Shashi et al. 2006), andererseits waren Met-Allelträger in einer weiteren Untersuchung schlechter (Baker et al. 2005), oder es gab keine signifikante Assoziation (Glaser et al. 2006). Bei Bearden und Shashi stimmen die Ergebnisse mit denen von unserer Untersuchung an neuropsychologisch gesunden Probanden überein. Die Patienten mit velokardiofacialem Syndrom haben Aufmerksamkeitsprobleme und exekutive Dysfunktionen. Dieses Syndrom ist einer der größten Risikofaktoren für Schizophrenie (Bearden et al. 2004).

In einer Studie gab es keine signifikante Assoziation zwischen der Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit und dem COMT Polymorphismus rs165599 bei Patienten mit dem *22q11.2 deletion syndrome* (Gothelf et al. 2005).

Die COMT-Studien zeigen, dass im Hinblick auf unterschiedliche Diagnose- und Einschlusskriterien Untersuchungen zu einer Assoziation des Polymorphismus rs4680 mit Kognition an Schizophrenen mehrheitlich zu ähnlichen Ergebnissen mit den besseren Resultaten für Met-Allelträger wie bei gesunden Personen führen. Es zeigten allgemein die gesunden Kontrollpersonen höhere Leistungen als die Schizophrenen.

Die Resultate von Probanden mit anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen (ADHD, velokardiofaciales Syndrom) sind uneinheitlich. Zu den Erkrankungen ADHD und velokardiofaciales Syndrom, bezüglich einer von COMT-Polymorphismen abhängigen Assoziation mit Kognition, müssen noch weitere Studien erfolgen, um einen Trend erkennen zu lassen.

Intelligenzdiagnostik

Nach dem klinischen Interview wurde bei allen Probanden ein Intelligenztest angewandt. Es wurde der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) benutzt. Die Rohwerte in den verschiedenen Untertests wurden statistisch analysiert. Der Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ wurden ebenfalls berücksichtigt. Der WAIS-R (der HAWIE ist als deutsche Fassung des *Wechsler-Adult-Intelligence-Scale* direkt mit diesem zu vergleichen) liefert nach Wechsler eine gute Messung von g (Faktor der allgemeinen Intelligenz) (Tewes 1994). Der WAIS-R Handlungsteil repräsentiert sowohl fluide als auch kristalline Intelligenz, der Wortschatzteil vor allem kristalline Intelligenz (Duncan et al. 1995; Woodcock 1990). Die Durchführungsobjektivität war gewährleistet durch das strenge Vorgehen nach der Handanweisung und einer Freigabe zur Untersuchung von Probanden in dieser Studie mit dem HAWIE-R erst nach einer Prüfung des Interviewers durch die Studienleitung; ein gewisser Ermessungsspielraum ist aber nicht zu vermeiden. Deshalb kann die Punkteverteilung bezüglich einer Testperson bei verschiedenen Interviewern in einem gewissen Bereich variieren. Da es sich hier um einen Individualtest handelt ohne Multiple-Choice-Aufgaben, ist die bekannte Schwäche des Wechsler-Tests die geringe Auswerterobjektivität im Verbalteil (außer im Zahlennachsprechen und Rechnerischen Denken). Der Vorteil dieser individuellen Befragung ist, dass das Lösungsverhalten des Probanden durch den Testleiter analysiert werden kann. Das ermöglicht neben quantitativen auch qualitative Angaben (Tewes 1994). Die Qualität der Antworten hat bei diesem Intelligenztest eine direkte Auswirkung auf die Punktevergabe. Durch die Gestaltung des Tests in der Form eines Interviews kann der Untersucher multiple Informationen über das Krankheitsbild und den Gesamteindruck eines Patienten gewinnen, beziehungsweise die in unserer Studie eingeschlossenen neuropsychiatrisch gesunden Personen ohne offensichtlich pathologischen Hintergrund hinsichtlich dieses Ausschlusskriteriums überprüfen.

Unser Ergebnis, bestimmt mit dem HAWIE-R, ist mit Messungen der präfrontalen Kognition durch den Wisconsin Card Sorting Test vergleichbar (Bruder et al. 2005; Egan et al. 2001; Galderisi et al. 2005; Joobar et al. 2002; Malhotra et al. 2002; Rosa et al. 2004). Diese Studienergebnisse konvergieren mit unseren bezüglich eines besseren Abschneidens der Met-Allelträger bei der Assoziation des COMT-Polymorphismus rs4680 und Kognition. In unserer Stichprobe hatten die Met-Allelträger bei den drei Untereinheiten Wortschatz-Test, Allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten finden höhere Rohpunktwerte, während die Val-Allelträger in keinem der Untertests eine höhere Leistung zeigten. Bei den hier

aufgeführten Studien mit dem WCST machten die Met-Allelträger im Vergleich zu den Val-Allelträgern weniger perseverative Fehler. So sind Fehler definiert, wenn die relevante Aufgabenanforderung gewechselt hat, und der Proband trotz eines negativen Signals noch an der Richtigkeit seiner Lösung festhält (Buchsbaum et al. 2005).

Der WCST (Grant & Berg 1948; Heaton et al. 1993) überwiegt bei den in Studienanalysen verwendeten neurokognitiven Tests. Der Test besteht primär aus vier Zielkarten, zu denen insgesamt 128 Folgekarten nach Farbe, Form oder Anzahl der darauf abgebildeten Symbole korrekt zugeordnet werden müssen. Nach zehn korrekten Zuordnungen wechselt die Aufgabenstellung. Er wird benutzt, um Dysfunktionen der frontalen Lappen festzustellen. Die Dimension des Arbeitsgedächtnisses ist wichtig, um bei diesem Test Erfolg zu haben, weil das Speichern und Anwenden von Informationen simultan gefordert wird (Buchsbaum et al. 2005; Berman et al. 1995). Der WCST ist ein gut erprobtes Mittel, um die exekutiven Funktionen messen zu können (Greve et al. 2005; Hilger & Kasper 2002). Die frontale Kognition wird als bedeutende Komponente der allgemeinen Intelligenz g angesehen (Daneman & Merikle 1996; Oberauer et al. 2005; Süß et al. 2002). Da sowohl der HAWIE-R als auch der WCST eine Abschätzung der allgemeinen Intelligenz erlauben, sind übereinstimmende Ergebnisse zu erwarten. Dies konnte anhand der durchgeführten Studie zur Assoziation von COMT und Kognition im Vergleich zu bereits publizierten Ergebnissen bestätigt werden.

Ein weiterer Test, der als Maß für die präfrontale Kognition eingesetzt wird, ist der *n-back* Test. Goldberg et al. führten bei insgesamt 250 Probanden (schizophrene Patienten, deren gesunde Geschwister und Kontrollpersonen) den *n-back* Test durch (Goldberg et al. 2003). Beim „*n-back*“-Verfahren (Gevins & Cuttillo 1993) wird eine Anzahl von Schlüsselprozessen im Arbeitsgedächtnis beansprucht. Der Proband muss eine Serie von Stimuli überwachen und den Stimulus beantworten, der „*n*“ Durchgänge vorher gezeigt worden ist; wobei *n* eine festgelegte ganze Zahl ist, gewöhnlich 1,2 oder 3 (Owen et al. 2005). Im „*one-back*“-Test sieht der Proband den ersten Stimulus, antwortet aber nicht; dann sieht er den zweiten Stimulus und antwortet durch Drücken auf einen Knopf, der dem ersten Stimulus entspricht usw. (Goldberg et al. 2003). Bei der Durchführung des „*one-back*“ und des „*two-back*“ Tests wiesen Individuen mit dem Val/Val Genotyp bei Goldberg et al. die schlechtesten, Met/Met Individuen die besten Ergebnisse auf. Diese gentoypspezifischen Resultate waren sowohl innerhalb der Gruppe der Kontrollpersonen als auch der Gruppe der Geschwister und Schizophrenen vorhanden. Die Geschwister schnitten signifikant schlechter ab als die

Kontrollpersonen. Dieser Test ist für die Analyse der exekutiven Kognition und des Arbeitsgedächtnisses konzipiert und zeigte in dieser Studie eine Assoziation zum COMT-Genotyp, aber eine Unabhängigkeit vom pathologischen oder umweltbedingten Hintergrund, da die drei teilnehmenden Gruppen gleichmäßig durch den COMT-Genotyp bezüglich eines besseren Abschneidens der Met-Allelträger beeinflusst wurden. Unser Ergebnis einer Assoziation zwischen dem Val108/158Met Polymorphismus und dem HAWIE-R stimmt mit dem des *n-back* Tests überein. Es wird wiederum deutlich, dass die Testung der präfrontalen Kognition mit *g* korreliert.

Verschiedene Testverfahren (HAWIE, WCST und *n-back*) führen zu konsistenten (vergleichbaren) Ergebnissen. Dies lässt sich durch unsere Studie hinsichtlich des COMT Val/Met-Polymorphismus bestätigen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob Polymorphismen des COMT-Gens mit der kognitiven Leistung (gemessen mit dem HAWIE-R) assoziiert sind.

COMT-Polymorphismus rs165599

Der Polymorphismus wurde getrennt nach Genotyp- und Allelfrequenz auf eine Assoziation mit den Rohpunktwerten bei den Untereinheiten des HAWIE-R untersucht.

Für den Genotyp des SNP rs165599 konnte kein Haupteffekt auf kognitive Leistung festgestellt werden; jedoch bei einer Untereinheit (Gemeinsamkeiten finden) aus dem Verbalteil zeigte sich ein signifikanter Wert.

A/A-Homozygote erzielten höhere Rohpunktwerte als G-Allelträger. Am schlechtesten schnitten A/G-Heterozygote ab.

Die Untersuchung der Allelfrequenz dieses Polymorphismus lieferte keine signifikanten Assoziationen mit dem HAWIE-R.

In weiteren kognitiven Assoziationsstudien müsste überprüft werden, ob diese Ergebnisse reproduzierbar sind.

Der Polymorphismus rs165599 am 3' Ende des COMT-Gens (3' UTR), ein Austausch von Guanin (G) zu Adenin (A), gehört nicht zu den funktionellen Polymorphismen; er hat keinen Aminosäurewechsel zur Folge und bewirkt wahrscheinlich keinen physiologischen Effekt auf zellulärer Ebene. Deshalb ist unklar, inwiefern dieser nicht funktionelle SNP Einfluss auf die Gehirnfunktion haben könnte.

Chan und Kollegen untersuchten die Auswirkungen dieses COMT-Polymorphismus auf die neurokognitiven Fähigkeiten bei 36 schizophrenen Chinesen (Chan et al. 2005). In drei Tests war der Genotyp G/G signifikant schlechter als der Genotyp A/G (*Visual Reproduction Test*, *Stroop Test*, *2-back test*). Am schlechtesten schnitten in unserer Studie bei einem Untertest aus dem Verbalteil des HAWIE-R (Gemeinsamkeiten finden) A/G-Heterozygote ab. A/A-Homozygote erzielten höhere Rohpunktwerte als G-Allelträger. Der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von Chan und Kollegen zu kognitiver Leistung zeigt keine Übereinstimmung. Folgende studientechnische Differenzen lassen sich aufzeigen: Im Gegensatz zu Chan (Schizophrene) haben wir neuropsychologisch gesunde Personen untersucht. Der männliche Anteil überwiegte bei Chan deutlich mit 86% (in unserer Studie 57%). Unsere Probanden waren alle deutscher Abstammung; bei Chan waren die Probanden einheitlich Chinesen. Eine geringe Probandenanzahl von 36 ist als nicht repräsentativ zu werten. Es kamen auch verschiedene Tests zum Einsatz. Insgesamt wurden 12 verschiedene neurokognitive Messungen von Chan und Kollegen durchgeführt. Das visuelle Gedächtnis wurde mit dem *Visual Reproduction Test* (Wechsler (1) 1997) überprüft, das Arbeitsgedächtnis mit dem *2-back test* und die Aufmerksamkeit mit dem *Stroop Test* (Stroop 1985). Der Untertest aus dem Verbalteil des HAWIE-R „Gemeinsamkeiten finden“ fordert Wortschatzkenntnisse und sprachliches Ausdrucksvermögen (Furth & Milgram 1965), logisches Denkvermögen (Matarazzo 1982) und die Fähigkeit für assoziatives Denken (Zimmerman et al. 1973). Der *n-back*-Test bei Chan ist aber allgemein mit dem von uns verwendeten HAWIE-R zu vergleichen, da die Testung der präfrontalen Kognition mit g korreliert.

Diaz-Asper und Kollegen berichten im Vorfeld der Veröffentlichung eines Artikels, dass keine signifikante Assoziation zwischen der Arbeitsgedächtnisfunktion und diesem Polymorphismus gefunden werden konnte (Diaz-Asper et al. 2006). Zu dem selben Ergebnis kam eine andere Studie, die den Effekt des Polymorphismus auf die Arbeitsgedächtnisfunktion bei Schizophrenen im Vergleich zwischen einer antipsychotischen Medikamentenbehandlung und einer Placebobehandlung untersuchte (Weickert et al. 2004).

Ob der COMT Polymorphismus rs165599 in Bezug auf eine Assoziation mit Kognition abhängig von einer Erkrankung (Schizophrenie), vom verwendeten Intelligenztest, vom Geschlecht oder von der ethnischen Herkunft ist, kann aufgrund der geringen Anzahl der Referenzstudien nicht final beurteilt werden. Die Studienaussagen sind sehr heterogen.

Eine andere Untersuchung hinsichtlich eines Einflusses des SNP 165599 auf kognitive Fähigkeiten zeigte bisher, dass keine signifikante Verbindung zwischen der Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit mit zunehmenden Lebensalter und diesem Polymorphismus bei Patienten mit dem 22q11.2 *deletion syndrome* besteht (Gothelf et al. 2005). Diese Studie ist nicht mit unserer Untersuchung vergleichbar, weil wir die kognitive Leistungsfähigkeit und nicht deren Abnahme analysiert haben. Auch hatten wir neuropsychiatrisch gesunde Personen als Testteilnehmer.

Eine positive Assoziation zwischen einem Allel und dem Phänotyp kann drei Dinge bedeuten:

1. Das Allel ist der ursächliche Faktor im Phänotyp.
2. Die Assoziation resultiert aus einer Verbindung zu einem anderen nicht untersuchten Allel (*linkage disequilibrium*).
3. Die Assoziation ist ein Artefakt (Goldberg & Weinberger 2004).

Die Studien zum Zusammenhang von SNP rs165599 und Schizophrenie sind in den Ergebnissen nicht übereinstimmend. Bei Shifman et al. war das G-Allel überrepräsentiert (Shifman et al. 2002); Sand und Kollegen fanden dahingegen eine niedrigere Prävalenz des G-Allels (Sand et al. 2004).

Bezüglich dieses Polymorphismus bedarf es weiterer Studien, um klare Aussagen machen zu können.

COMT-Polymorphismus rs4680

Der Polymorphismus wurde ebenfalls getrennt nach Genotyp- und Allelfrequenz auf eine Assoziation mit den Rohpunktwerten bei den Untereinheiten des HAWIE-R untersucht.

Es konnte ein statistischer Trend bezüglich einer Assoziation zwischen dem Genotyp des COMT SNP rs4680 (Val108/158Met) und kognitiver Leistung festgestellt werden. Bei der Untersuchung der Assoziation in drei Untereinheiten im Verbalteil zeigten sich signifikante Werte. Met-Allelträger schnitten besser ab als Val-Homozygote bei den Untereinheiten Wortschatz-Test, Allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten finden des HAWIE-R. Der Untertest Gemeinsamkeiten finden war auch bei dem COMT-Polymorphismus rs165599 signifikant mit dem Genotyp assoziiert.

Die Analyse der Allelfrequenz bezüglich einer Assoziation mit kognitiver Leistung zeigte keinen statistischen Haupteffekt, jedoch ergaben sich bei der Assoziation mit drei Untereinheiten des angewandten Intelligenztests signifikante Werte im Verbalteil. Met-Allelträger schnitten besser ab als Val-Allelträger bei denselben Untereinheiten wie in der Genotypenanalyse.

Zudem hatten Met-Allelträger signifikant höhere Verbal-IQ Werte als Val-Allelträger.

Differierende Studienergebnisse

Val-Allelträger hatten teilweise im Gegensatz zu unserer Untersuchung bessere Resultate bei neurokognitiven Tests in drei anderen Studien (Baker et al. 2005; Bellgrove et al. 2005; Fossella et al. 2002).

200 erwachsene Probanden wurden bezüglich Polymorphismen bei vier Kandidatengenen (DRD4, DAT, COMT und MAOA) genotypisiert und im Rahmen einer Aufmerksamkeitstestung geprüft. Personen mit einer psychopathologischen Krankheitsgeschichte und/oder Medikamenteneinnahme wurden nicht in das Probandenkollektiv aufgenommen. Die Untersuchungen wurden mit dem *Attention Network Task* (ANT) durchgeführt. Man kann zwischen getrennten Funktionen der Aufmerksamkeit unterscheiden: Wachsamkeit, Orientierung und Exekutive. Es wurde ein geringer statistischer Trend zu einer uneffektiveren exekutiven Aufmerksamkeit beim Met-Allel analysiert. Ein höherer endogener Dopamingehalt hat eine geringere Aufmerksamkeit zur Folge. Es existiert ein schwacher statistischer Effekt von COMT im Rahmen der Untersuchungen mittels des ANT (Fossella et al. 2002). Als Probandenkollektiv wurden wie in unserer Untersuchung nur neuropsychologisch gesunde Personen aufgenommen. Die Aufmerksamkeit wurde in unserer Studie nicht direkt getestet.

Dasselbe Resultat hinsichtlich eines schlechteren Abschneidens der Met-Allelträger trat in den Untersuchungen von Bellgrove et al. zwischen dem Val158Met Polymorphismus und einem Aufmerksamkeitstest bei 61 an ADHD erkrankten Kindern (zwischen sechs und 16 Jahren) auf. Met-Allelträger waren ebenfalls schlechter (Bellgrove et al. 2005). Diese Studie bestätigt ebenfalls, dass unsere Messung der allgemeinen Intelligenz durch den HAWIE-R nicht mit den Ergebnissen eines Aufmerksamkeitstests verglichen werden kann.

Bei 25 jugendlichen Patienten (mittleres Alter 16 Jahre) mit dem velokardiofacialen Syndrom zeigten Personen mit dem *low activity* Met-Allel bei Baker et al. schlechter Leistungen bei Arbeitsgedächtnisaufgaben entgegen den Resultaten der meisten anderen Studien. Dafür wird die extrem stark reduzierte Fähigkeit von *22q11 deletion syndrome*-Met-Patienten verantwortlich gemacht, Dopamin und andere Katecholamine aus den kortikalen Synapsen zu beseitigen (zu hohe Dopaminkonzentration) (Baker et al. 2005). Die Ergebnisse bei den jugendlichen Patienten sind konträr zu den Ergebnissen bei Kindern mit velokardiofacialem Syndrom mit besserem Abschneiden der Met-Allelträger bei zusammengesetzten neurokognitiven Tests (Bearden et al. 2004; Shashi et al. 2006). Die Erklärung scheint in der postnatal fortschreitenden Entwicklung des präfrontalen dopaminergen Systems zu liegen (Tunbridge et al. 2006).

Studienergebnisse ohne Assoziation

Im Gegensatz zu unserer Studie konnte in einigen Untersuchungen keine Assoziation zwischen dem Polymorphismus Val108/158Met und Kognition gefunden werden (Ho et al. 2005; Mills et al. 2004; Stefanis et al. 2004; Taerk et al. 2004; Tsai(1) et al. 2004; Tsai et al. 2003). Tsai et al. 2003 und Stefanis et al. 2004 untersuchten nur Probanden eines Geschlechts. In einer anderen Studie kann das ausgewählte Testverfahren (MMSE) für die fehlende Assoziation verantwortlich gemacht werden (Tsai(1) et al. 2004). Bei Mills und Teark wurde keine Assoziation zwischen dem Polymorphismus und kognitiver Leistungsfähigkeit gefunden. Dies scheint durch die Erkrankung der Probanden (ADHD) begründet zu sein.

Die Teilnehmer unserer Studie wurden per Zufallsauswahl über das Zentralverwaltungsreferat München ausgewählt. In das Probandenkollektiv sind nicht verwandte, volljährige Personen aufgenommen worden. 57% der Teilnehmer waren bei uns weiblichen Geschlechts. Eine signifikante Assoziation zwischen dem Val158Met-Polymorphismus und perseverativen Fehlern beim Wisconsin Card Sorting Test konnte nicht gezeigt werden bei einer Studie mit 120 jungen gesunden Mädchen (Han Chinesen). Es wurden auch keine signifikanten Unterschiede bei den Ergebnissen des Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) für die drei Genotypen festgestellt bezüglich Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ. Die Resultate, dass Met-Allelträger weniger perseverative Fehler machen, konnte nicht repliziert werden (Tsai et al. 2003). Die Ergebnisse dieser einseitigen Untersuchung (nur junge Frauen) können der Grund für die fehlende Korrelation mit dem SNP sein. Das Geschlecht beeinflusste das emotionale und soziale Verhalten in einer Tierstudie bei COMT *knockout*

Mäusen. Desweiteren zeigten dort nur männliche COMT *knockout* Mäuse einen zwei- bis dreifachen Anstieg des frontalen Dopamingehalts ohne einer Veränderung in anderen Bereichen (Gogos et al. 1998).

Bei 543 jungen militärdienstleistenden Griechen war der SNP rs4680 nicht mit vier kognitiven Messungen assoziiert. Das Durchschnittsalter lag bei 21,0 Jahren. Folgende Tests wurden durchgeführt: *N-back Test*, *Continous Performance Test*, *d-primeindex*, *antisaccade task* (Stefanis et al. 2004). Die zusammenfassende Betrachtung der Studien von Tsai und Stefanis würde aber eine Geschlechtsspezifität des Val/Met-SNP widerlegen. Generell erzielen Frauen bessere Werte bei verbalen Anforderungen und Männer bei Aufgaben zum räumlichen Vorstellungsvermögen (Halpern 1992).

Wir haben g mit dem HAWIE-R beurteilt. Tsai et al. stellten wiederum keine signifikanten Differenzen bei der globalen kognitiven Funktion bei 154 schizophrenen Chinesen in Bezug auf diesen funktionellen COMT-SNP fest. Es wurde der Test *Mini-Mental-State-Examination* (MMSE zur Beurteilung der globalen kognitiven Funktion) durchgeführt. Es konnte kein Genotypeneffekt bei der neurokognitiven Testung (MMSE) festgestellt werden (Tsai(1) et al. 2004). Die Ursache für das von unserer Studie abweichende Ergebnis kann die Beurteilung der globalen kognitiven Funktion durch den Test MMSE sein. Der MMSE wird angewandt, um kognitive Störungen (Demenz) bei älteren Personen feststellen zu können (Folstein et al. 1975). Der Test ist kein Kriterium für g und die präfrontale Kognition; folglich scheint auch die Auswirkung der *high/low*-Enzymvariante auf den präfrontalen Dopamingehalt keine signifikanten Auswirkungen auf das Testergebnis des MMSE zu haben. Die Heterogenität des Intelligenzbegriffs ist folglich eine weitere Erklärung für unterschiedliche Testergebnisse. Bei den meisten aufgeführten wissenschaftlichen Untersuchungen wird die präfrontale Funktion des Arbeitsgedächtnisses als Maß der Intelligenz angesehen. Beim HAWIE-R wird die allgemeine Intelligenz als Kombination verschiedener Fähigkeiten gemessen. Intelligenz wird hier nicht als Summe verschiedener eindeutig voneinander unterscheidbarer Fähigkeiten angesehen (Tewes 1994).

Das Konzept von g wird aber kontrovers diskutiert, inwieweit ein einzelner Faktor alle Formen der Intelligenz repräsentieren kann (Detterman 2000; Gardner 1983). Die Korrelation zwischen Gehirnstrukturen und g konnte aber bewiesen werden. G hat ein biologisches Substrat im Gehirn. Höchst signifikante Beziehungen sind in Untersuchungen zwischen „Spearman´s g“ und dem frontalem Volumen der grauen Substanz gefunden worden, wo das Arbeitsgedächtnis lokalisiert ist (Thompson et al. 2001).

Die fehlende Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen lässt sich in zwei weiteren Studien durch die Erkrankung ADHD erklären (im Gegensatz neuropsychiatrisch gesunde Probanden in unserer Untersuchung). Es wurde bei 124 Kindern mit ADHD keine Assoziation zwischen dem Genotyp des Val158Met Polymorphismus und mehreren neurokognitiven Tests [einschließlich des Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition UK (WISC-III UK)] festgestellt. Die Probanden waren brittisch-kaukasischen Ursprungs (einschließlich der Großeltern), zwischen 6-16 Jahren; 114 waren männlich und 10 weiblich (Mills et al. 2004). Keine Genotypeneffekte bezüglich des SNP rs4680 und 118 Kindern (zwischen 6 und 12 Jahren) mit ADHD wurden durch Taerk und Kollegen bei drei neurokognitiven Tests [WCST, Tower of London (TOL), Self-Ordered Pointing Task (SOPT)] festgestellt. Mehrere kognitive Funktionen, die bei Kindern mit ADHD unzureichend ausgebildet sind, werden über präfrontale Dopaminmechanismen gesteuert. Entgegen den früheren Untersuchungen zum WCST und dem COMT Polymorphismus bei gesunden und schizophrenen Erwachsenen scheint dieser SNP die exekutiven Funktionen bei Kindern mit ADHD nicht zu beeinflussen. Es existierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei IQ-Messungen mit dem WISC-III (Taerk et al. 2004).

Übereinstimmende Studienergebnisse

Die hier dargestellte Assoziation des COMT Val/Met-Polymorphismus mit Kognition, die Hinweise auf bessere Leistungen in Zusammenhang mit dem Met-Allel liefert, stimmt mit vielen bereits publizierten Studien überein (Bearden et al. 2004; Bilder et al. 2002; Bruder et al. 2005; de Frias et al. 2005; Diamond & Goldman-Rakic 1989; Egan et al. 2001; Fossella et al. 2002; Goldberg et al. 2003; Joobar et al. 2002; Malhotra et al. 2002; Nolan et al. 2004; Rosa et al. 2004; Shashi et al. 2006).

Egan et al. untersuchten die Beziehung des COMT-SNP Val108/158Met im Hinblick auf die präfrontal-vermittelte Kognition bei 175 Patienten mit Schizophrenie, 219 unbetroffenen Geschwistern und 55 Kontrollpersonen (Amerikaner europäischen Ursprungs). Es wurde der Genotyp zur Leistung beim Wisconsin Card Sorting Test der exekutiven Kognition in Beziehung gesetzt. Met-Allelträger machten weniger perseverative Fehler. Unsere Studie stimmt mit den Ergebnissen hinsichtlich besserer Resultate der Met-Allelträger bei Egan et al. überein (Egan et al. 2001). Wir haben 285 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Wichtig ist eine repräsentative Anzahl von Probanden. Außerdem kam ein anderer Intelligenztest zum Einsatz. Der WCST ist im Vergleich zum HAWIE-R aufgrund seiner Anwendung in

mehreren Studien in Bezug auf eine mögliche Assoziation von COMT und Kognition repräsentativer. Die Vergleichbarkeit beider Tests ist aber durch den elementaren Anteil der präfrontalen Kognition (gemessen mit dem WCST) an der allgemeinen Intelligenz (gemessen mit dem HAWIE-R) gegeben. In unserer Untersuchung gab es einen Zusammenhang mit dem Verbal-IQ. Egan und Kollegen haben nur den Gesamt-IQ untersucht, der separat betrachtet im Gegensatz zu den anderen signifikanten Ergebnissen bei uns auch keine Signifikanz mit Genotyp- und Allelfrequenz aufwies.

Unsere Untersuchung an gesunden Personen lieferte dieselben Ergebnisse wie die Studie von Bilder und Kollegen mit 58 Schizophrenen bezüglich besserer Resultate für die Met-Allelträger bei 15 neurokognitiven Tests (Bilder et al. 2002). Die 15 Tests lassen sich in vier neurokognitiv relevante Bereiche gliedern: Allgemeine Ausführung und Wahrnehmungsvermögen, deklaratives verbales Lernen und Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit. Der kognitive Effekt des Polymorphismus scheint unabhängig von der psychischen Erkrankung zu sein. Die Met-Allelträger zeigten bessere Leistungen in den Bereichen Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit. Im Vergleich zu unserer Studie ist eine Untersuchung an 58 Personen zwar nicht als repräsentativ anzusehen, gewinnt jedoch durch die Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen an Gewicht.

Diamond et al. fokussierten ihre Untersuchung auf Kindern mit einem Durchschnittsalter von neun Jahren. Von 39 gesunden Probanden schnitten die Met-Homozygoten besser ab bei einem Test (*dots-mixed task*) spezifisch für den dorsolateralen präfrontalen Kortex. Bei diesem Test wird das Arbeitsgedächtnis gefordert; der Proband muss auf einen optischen Stimulus, der auf der rechten oder linken Seite erscheint, durch Knopfdruck entweder auf derselben Seite des Stimulus oder auf der Gegenseite antworten. Bei drei weiteren Tests (*self-ordered pointing task*, *recall-memory*, *mental rotation*), die von der Physiologie und dem Dopamingehalt des dorsolateralen präfrontalen Kortex unabhängig sind, waren keine signifikanten Assoziationen nachzuweisen. Der Met-Polymorphismus des COMT-Gens hat einen selektiven Effekt auf das Dopaminsystem des präfrontalen Kortex. Genotypische Unterschiede können zu unterschiedlichen kognitiven Leistungen bei sich normal entwickelnden Kindern führen (Diamond et al. 2004). Wir haben Personen aller Altersklassen ab 18 Jahren untersucht. Unser Ergebnis korreliert mit dem Ergebnis bei Kindern. Die Beeinflussung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch den Dopamingehalt scheint unabhängig vom Alter zu sein. Die Probandenanzahl bei Diamond mit lediglich 39 Personen

ist zwar relativ gering, ihre Ergebnisse unterstützen jedoch unsere Resultate sowie weitere Studien.

Ähnlich verhält es sich bei einer Untersuchung von 44 Kindern (42 Kaukasier, 1 Schwarzer, 1 Asiate) mit velokardiofacialem Syndrom (*22q11.2 deletion syndrome*). Auch hier führten Met-Allelträger die Aufgaben eines zusammengesetzten neurokognitiven Tests besser aus als Val-Allelträger. Das durchschnittliche Alter lag bei 11,1 Jahren. Diese Tests beinhalteten Messungen der allgemeinen Intelligenz, des Gedächtnisses, der Sprache, der exekutiven Funktionen und der visomotorischen Geschicklichkeit (Bearden et al. 2004). Dasselbe Resultat mit besseren Ergebnissen für Met-Allelträger bei neurokognitiven Tests fanden Shashi et al. bei 21 Kindern (Durchschnittsalter 9,4 Jahre) mit *22q11.2 deletion syndrome* (Shashi et al. 2006). Dieser funktionelle Polymorphismus scheint die präfrontale Kognition bei Kindern mit velokardiofacialem Syndrom (einer der größten Risikofaktoren für Schizophrenie) gleichermaßen wie bei unseren neuropsychiatrisch gesunden Probanden zu beeinflussen.

Bruder et al. untersuchten die kognitiven Leistungen an 402 gesunden erwachsenen Individuen mit mehreren neurokognitiven Tests bezüglich einer Assoziation zum Val108/158Met-Genotyp. Die Teilnehmer waren unterschiedlicher ethnischer Herkunft (überwiegend Kaukasier). Bei einem Untertest des WAIS-III (*letter number sequencing*) und beim WCST (mit einer Untergruppe von 246 Probanden) waren Met-Homozygote besser als Val-Allelträger (Bruder et al. 2005). Die Studie wurde wie bei uns an einer größeren Gruppe gesunder erwachsener Personen durchgeführt mit identischem Gesamtergebnis.

Der Einfluss des funktionellen COMT-SNP auf die Enzymaktivität, den präfrontalen Dopamingehalt und Kognition ist wissenschaftlich bestätigt. Desweiteren scheint der Polymorphismus in Bezug auf eine Assoziation mit Kognition weitgehend unabhängig vom Alter der Probanden, von der Erkrankung Schizophrenie, vom verwendeten Test der präfrontalen Kognition und von der ethnischen Herkunft zu sein.

5.3 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen

Die Ergebnisse der Studien, die die Assoziation von COMT-Polymorphismen und Kognition untersucht haben, sind überwiegend konsistent hinsichtlich des besseren Abschneidens der Met-Allelträger. Der SNP rs4680 ist bezüglich einer Verbindung zu Kognition relativ gut untersucht worden. Ein ursächlicher molekularer Mechanismus im Dopaminstoffwechsel wurde analysiert. Das *low activity* Met-Allel führt zu einem verminderten Dopaminabbau und zu einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit im Gegensatz zum *high activity* Val-Allel. Um zu klären, ob der SNP rs165599 in signifikanter Relation zu Kognition steht, sind weitere Untersuchungen nötig.

Die Untersuchung von Polymorphismen des menschlichen Genoms bietet die Möglichkeit, die Signifikanz genetischer Variationen zu verstehen. Die SNP-Analyse ist eine Möglichkeit, gezielt menschliche Gene und deren Assoziation zu Krankheiten zu untersuchen.

Es sollten primär zusätzliche Studien in größeren Stichproben zwischen neuropsychologisch und neuropsychiatrisch gesunden Personen aus der allgemeinen Bevölkerung auf eine Assoziation zu den COMT-Polymorphismen mit Kognition durchgeführt werden. Die meisten bisherigen Studien dieser Kategorie sind bezüglich des Probandenstammes zu einseitig und daher nicht als aussagekräftige Kontrollgruppen anzusehen. Darauf aufbauend ist die Untersuchung der COMT-SNPs mit verschiedenen Erkrankungen (Schizophrenie, velokardiofaciales Syndrom, ADHD) mit einer repräsentativen Probandenzahl wichtig im Bemühen um das Verständnis, wie Gene diese Krankheiten und Kognition beeinflussen.

Mit Hilfe molekularbiologischer und klinischer Methoden sind die physiologischen und kausalen Zusammenhänge zwischen dem funktionellen Polymorphismus und Kognition relativ gut und übereinstimmend aufgezeigt worden. Dennoch zeigen einige klinische Studien keine signifikante Relation zwischen COMT und Kognition.

Die Identifikation spezifischer Gene, die die Variabilität bestimmter menschlicher Gedächtnisprozesse beeinflussen, bietet neue Einblicke in die molekulare Ursache dieser polygenen kognitiven Leistungen. Eine Vielzahl von Genen bildet diese Basis, das COMT-Gen ist nur ein Teil davon. Es müssen möglichst viele in der Natur vorkommende genetische Varianten identifiziert werden, die in signifikanter Korrelation mit diesen gedanklichen Operationen stehen. Die Entdeckung dieses und anderer Gene soll zum Verständnis der

Funktionsweise des menschlichen Gehirns beitragen. Diese Studie kann einen Beitrag leisten, neue Wege zur Behandlung kognitiver Störungen zu finden.

6 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
A	Adenin/Adenosin
Abb.	Abbildung
ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AL-Puffer	Aluminium-Puffer
ANOVA	(<i>analysis of variance</i>) Analyse der Varianz
ATP	Adenosintriphosphat
bp	(<i>base pairs</i>) Basenpaare
cAMP	Zyklisches-Adenosinmonophosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DA	Dopamin
DAT	Dopamin-Transporter
df	(<i>degrees of freedom</i>) Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOPA	Dioxyphenylalanin
DOPAC	Dihydrophenylelessigsäure
DRD4	Dopamin 4-Rezeptor
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)</i> der American Psychiatric Association
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FHAM	<i>Family History Assessment Module</i>
fMRI	(<i>functional magnetic resonance imaging</i>) Funktionelle Magnetresonanztomographie
G	Guanin/Guanosin
g	Generelle kognitive Fähigkeit
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
gDNA	Genomische Desoxyribonukleinsäure
G-Protein	Guaninnukleotid Bindungsprotein
H-Allel	Allel mit der hohen (<i>high</i>) Aktivität

Abkürzungen und Fachbegriffe

HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HCl	Salzsäure
HVA	Homovanillinsäure
Ionotrope Rezeptoren	Weiterleitung des Signals ohne second messenger
IQ	Intelligenzquotient
kb	Kilobasenpaare
L-Allel	Allel mit der niedrigen (<i>low</i>) Aktivität
LD	Kopplungsgleichgewicht (<i>linkage disequilibrium</i>)
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
Levo-	Von links, Rotation entgegen dem Uhrzeigersinn
MANOVA	(<i>multivariate analysis of variance</i>) Multivariate Analyse der Varianz
MAO	Monoaminoxidase
MB-COMT	Membrangebundene (<i>membrane bound</i>) Catechol-O-Methyltransferase
Met	Methionin
Metabotrope Rezeptoren	Weiterleitung des Signals über second messenger
ml	Milliliter
MMPI	<i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory</i>
MMST	<i>Mini-Mental-State-Test</i>
m-RNA	Messenger (Boten-) ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
MT	Methoxythyramin
n	Probandenzahl
ng	Nanogramm
N-Terminus	Amino-Ende
p	(<i>probability</i>) Signifikanz, p-Wert
PCR	Polymerasekettenreaktion
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
Primer	DNA-Oligonukleotid
q(Chromosom)	(<i>queue</i>) langer Arm eines Chromosoms
r	Reliabilität
RFLP	Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismus

Abkürzungen und Fachbegriffe

RNA	Ribonukleinsäure
rpm	(<i>rounds per minute</i>) Umdrehungen pro Minute
S-COMT	Lösliche (<i>soluble</i>) Catechol-O-Methyltransferase
SD	Standardabweichung
SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV AchseI
SKID II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV AchseII
SNP	Einzel (<i>single</i>)-Nukleotid-Polymorphismus
T	Thymidin
Tab.	Tabelle
TE	Tris-Ethylendiamintetraacetat Puffer
TH	Tyrosinhydroxylase
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Trometamol
Val	Valin
VAT	Vesikulärer Monoaminotransporter
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WISC	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem
µl	Mikroliter
µs	Mikrosekunden
°C	Grad Celsius
3'UTR	(<i>Three prime untranslated region</i>) 3' nichttranslatierte Region

7 Literaturverzeichnis

Akil, M.; Pierri, J. N.; Whitehead, R. E.; Edgar, C. L.; Mohila, C.; Sampson, A. R.; Lewis, D. A. 1999. Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *AmJPsychiat* 156: 1580-1589.

Amelang, M. & Bartussek, D. 1990. *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung* (3. überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.

Amelang, M. & Bartussek, D. 2001. *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung* (5. aktualisierte und erweiterte Auflage). Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.

Amthauer, R.; Brocke, B.; Liepmann, D.; Beauducel, A. 2001. *Intelligenz-Struktur-Test 2000 R (I-S-T 2000 R)*. Göttingen: Hogrefe.

Ando, J.; Ono, Y.; Wright, M. J. 2001. Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behavior Genetics* 31: 615-624.

Arnsten, A. F. 1997. Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *JPsychopharmacol* 11: 151-162.

Avramopoulos, D.; Stefanis, C. N.; Hantoumi, I.; Smyrnis, N.; Evdokimidis, I.; Stefanis, N. C. 2002. Higher scores of self reported schizotypie in healthy young males carrying the COMT high activity allele. *MolPsychiatry* 7: 706-711.

Axelrod, J. & Tomchick, R. 1958. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *JBiolChem* 233: 702-705.

Baddeley, A. D. 1986. *Working memory*. Oxford England: Clarendon Press.

Baddeley, A. D. 2001. Is working memory still working? *American Psychologist* 56: 864-878.

Baker, K.; Baldeweg, T.; Sivagnanasundaram, S.; Scambler, P.; Skuse, D. 2005. COMT Val108/158Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrom. *BiolPsychiat* 58: 23-31.

Bearden, C. E.; Jawad, A. F.; Lynch, D. R.; Sokol, S.; Kanes, S. J. e. al. 2004. Effects of a functional COMT polymorphism on prefrontal cognitive function in patients with 22q11,2 deletion syndrome. *AmJPsychiat* 161: 1700-1702.

Bellgrove, M. A.; Domschke, K.; Hawi, Z.; Kirley, A.; Mullins, C.; Robertson, I. H.; Gill, M. 2005. The methionine allele of the COMT polymorphism impairs prefrontal cognition in children and adolescents with ADHD. *ExpBrainRes*.

Benkert, O. & Hippus, H. 1980. Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.

Berman, K. F.; Ostrem, J. L.; Randolph, C.; Gold, J.; Goldberg, T. E.; Coppola, R. e. al. 1995. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologica* 33: 1027-1046.

Berr, C.; Richard, F.; Dufouil, C.; Amant, C.; Alperovitch, A.; Amouyel, P. 1998. Polymorphism of the prion protein is associated with cognitive impairment in the elderly: the EVA study. *Neurology* 51: 734-737.

Bilder, R. M.; Volavka, J.; Czobor, P.; Malhotra, A. K.; Kennedy, J. L.; Ni, X.; Goldman, R. S.; Hoptman, M. J.; Sheitman, B.; Lindenmayer, J.-P. 2002. Neurocognitive correlates of the COMT Val158Met polymorphism in chronic schizophrenia. *BiolPsychiat* 52: 701-707.

Binet, A. & Simon, T. 1905. Methodes nouvelles pour le diagnostique du nouveau intellectuel des anormaux. *Annee psychologique* 11: 191-244.

Blöink, R. 2006. Die Struktur der Intelligenz im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. HAWIE-III: Ein Beitrag zur Konstruktvalidität. Hamburg: Dr. Kovac.

Boomsma, D. I. 1993. Current status and future prospects in twin studies of the development of cognitive abilities, infancy to old age. In T. J. Bouchard and P. Propping (eds.), *Twins as a tool of behavioral genetics*. Chichester: Wiley & Sons.

Boring, E. G. 1923. Intelligence as the test tests it. *New Republic* 6: 35-37.

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

- Bouchard, T. J.; Lykken, D. T.; McGue, M.; Segal, N. L.; Tellegen, A. 1990. Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science* 250: 223-228.
- Bouchard, T. J. 1998. Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities. *HumBiol* 70: 257-279.
- Bouchard, T. J. & McGue, M. 2003. Genetic and environmental influences on human psychological differences. *JNeurobiol* 54: 4-45.
- Böddeker, I. & Ziegler, A. 2000. Assoziations- und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengen. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 125: 810-815.
- Braver, T. S.; Barch, D. M.; Cohen, J. D. 1999. Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *BiolPsychiat* 46: 312-328.
- Bray, N. J.; Buckland, P. R.; Williams, N. M.; Williams, H. J.; Norton, N.; Owen, M. J.; O'Donovan, M. C. 2003. A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain. *AmJHumGenet* 73: 152-161.
- Brocke, B. & Beauducel, A. 2001. Intelligenz als Konstrukt. In: Perspektiven der Intelligenzforschung/ Stern & Guthke (Hrsg.). Lengerich: Pabst.
- Brody, N. 1997. Intelligence, schooling, and society. *American Psychologist* 52: 1046-1050.
- Brown, D. R. 1999. Prion protein expression aids cellular uptake and veratridine-induced release of cooper. *JNeurosciRes* 58: 717-725.
- Brozoski, T. J.; Brown, R. M.; Rosvold, H. E.; Goldman, P. S. 1979. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205: 929-932.
- Bruder, G. E.; Keilp, J. G.; Xu, H.; Shikhman, M.; Schori, E.; Gorman, J. M.; Gilliam, T. C. 2005. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: Associations with differing cognitive operations. *BiolPsychiat* 58: 901-907.
- Buchsbaum, B. R.; Greer, S.; Chang, W.-L.; Berman, K. 2005. Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin Card-Sorting Task and component processes. *Human Brain Mapping* 25: 35-45.

- Buhot, M. C. 1997. Serotonin receptors in cognitive behaviors. *CurrOpinNeurobiol* 7: 243-254.
- Burik, T. E. 1950. Relative role of the learning and motor factors involved in the digit symbol test. *JPsychol* 30: 33-42.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. 2000. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *JCognNeurosci* 12: 1-47.
- Campbell, N. R. C.; Dunnette, J. H.; Mwaluko, G.; Van Loon, J.; Weinshilboum, R. M. 1984. Platelet phenol sulfotransferase and erythrocyte catechol-o-methyltransferase activities: correlation with methyl dopa metabolism in man. *ClinPharmacolTher* 35: 55-63.
- Carroll, J. B. 1993. Human cognitive abilities. A survey of factor-analytic studies. Cambridge: Cambridge University Press.
- Caselli, R. J.; Reiman, E. M.; Osborne, D.; Hentz, J. G.; Baxter, L. C.; Hernandez, J. L.; Alexander, G. G. 2004. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology* 62: 1990-1995.
- Cattell, R. B. 1963. Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of educational psychology* 54: 1-23.
- Cattell, R. B. 1971. Abilities: Their structure, growth, and action. Boston: Houghton Mifflin.
- Chan, R. C. K.; Chen, R. Y. L.; Chen, E. Y. H.; Hui, T. C. K.; Cheung, E. F. C. e. al. 2005. The differential clinical and neurocognitive profiles of COMT SNP rs165599 genotypes in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society* 11: 202-204.
- Chen(1), J.; Lipska, B. K.; Halim, N.; Ma, Q. D.; Matsumoto, M.; Melhem, S.; Kolachana, B. S.; Hyde, T. M.; Herman, M. M.; Apud, J.; Egan, M. F.; Kleinman, J. E.; Weinberger, D. R. 2004. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *AmJHumGenet* 75: 807-821.
- Chen(2), X.; Wang, X.; O'Neill, A. F.; Walsh, D.; Kendler, K. S. 2004. Variants in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene are associated with schizophrenia in Irish high-density families. *MolPsychiatry* 9: 962-967.

- Cohen, I. L.; Liu, X.; Schutz, C.; White, B. N.; Jenkins, E. C.; Brown, W. T.; Holden, J. J. 2003. Association of autism severity with a monoamino oxidase A functional polymorphism. *ClinGenet* 64: 190-197.
- Cohen, J. 1952. Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of three neuropsychiatric groups. *JAbnormSocPsychol* 47: 359-365.
- Cohen, R. M.; Small, C.; Lalonde, F.; Friz, J.; Sunderland, T. 2001. Effect of apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healtha women. *Neurology* 57: 2223-2228.
- Conrad, W. 1983. Intelligenzdiagnostik. In Michel, L. (Hrsg.), *Intelligenz und Leistungsdiagnostik*. Göttingen Toronto, Zürich: Hofgreffe Verlag für Psychologie.
- Costa, E. 1992. Building a bridge between neurobiology and mental illness. *JPsychiatrRes*. 26: 449-460.
- Croes, E. A.; Dermaut, B.; Houwing-Duistermaat, J. J.; van den Broeck, M.; Cruts, M. e. al. 2003. Early cognitive decline is associated with prion protein codon 129 polymorphism. *Annals of Neurology* 54: 275-276.
- Daneman, M. & Merikle, P. M. 1996. Working memory and language comprehension: A metaanalysis. *Psychonomic Bulletin & Review* 3: 422-433.
- Davis, L. J.; Hamlett, I. C.; Reitan, R. M. 1966. Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem-solving and experiential backgrounds of retardates. *PerceptMotorSkills* 22: 499-505.
- de Frias, C. M.; Annerbrink, K.; Westberg, L.; Eriksson, E.; Adolfsson, R.; Nilsson, L.-G. 2005. Catechol O-Methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with cognitive performance in nondemented adults. *JCognNeurosci* 17: 1018-1025.
- de Geus, E. J. C.; Wright, M. J.; Martin, N. G.; Boomsma, D. I. 2001. Genetics of brain function and cognition. *Behavior Genetics* 31: 489-495.
- de Geus, E. J. C. 2002. Introducing genetic psychophysiology. *Biological Psychology* 61: 1-10.
- De Mille, M. M. C.; Kidd, J. R.; Ruggeri, V.; Palmatier, M. A.; Goldman, D.; Odunsi, A.; Okonofua, F.; Grigorenko, E. e. al. 2002. Population variation in linkage disequilibrium

- across thr COMT gene considering promoter region and coding region variation. *HumGenet* 111: 521-537.
- de Quervain, D.; Henke, K.; Aerni, A.; Coluccia, D.; Wollmer, M. A.; Hock, Ch.; Nitsch, R. M.; Papassotiropoulos, A. 2003. A functional genetic variation of the 5-HT_{2a} receptor affects human memory. *NatNeurosci* 6: 1141-1142.
- Deary, I. J.; Whiteman, M. C.; Pattie, A.; Starr, J. M.; Hayward, C.; Wright, A. F.; Carothers, A.; Whalley, L. J. 2002. Cognitive change and the APOE epsilon-4 allele. *Nature* 418: 932.
- Deetjen, P. & Speckmann, E. J. 1999. Physiologie. München: Urban und Fischer.
- Derrfuß, J.; Krämer, S.; Kugele, O.; Kugler, R. 2000. Transmittersysteme und ihre Bedeutung für unser Verhalten. In: M. Pritzel, Dopamin und seine Bedeutung für unser Verhalten. Hamburg: Kovac.
- Detterman, D. K. 2000. General intelligence and the definition of phenotypes. *Novartis Found Symp.* 233: 136-144.
- Devlin, B.; Daniels, M.; Roeder, K. 1997. The heritability of IQ. *Nature* 388: 468-471.
- Diamond, A. & Goldman-Rakic, P. S. 1989. Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's A-not-B task: evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *ExpBrainRes* 74: 24-40.
- Diamond, A.; Briand, L.; Fossella, J.; Gehlbach, L. 2004. Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *AmJPsychiat* 161: 125-132.
- Diaz-Asper, C. M.; Weinberger, D. R.; Goldberg, T. E. 2006. Catechol-O-Methyltransferase polymorphisms and some implications for cognitive therapeutics. *NeuroRx* 3: 97-105.
- Doppelt, J. E. & Wallace, L. L. 1955. Standardization of the Wechsler Adult Intelligence Scale for older persons. *JAbnormSocPsychol* 51: 312-330.
- Duncan, J.; Burgess, P.; Emslie, H. 1995. Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologica* 33: 261-268.
- Edvinsson, L. & Krause, D. N. 2002. Cerebral blood flow and metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Egan, M. F.; Goldberg, T. E.; Kolachana, B. S.; Callicott, J. H.; Mazzanti, C. M.; Straub, R. E.; Goldman, D.; Weinberger, D. R. 2001. Effect of COMT val(108/158)met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *ProcNatAcadSci* 98: 6917-6922.
- Egan, M. F.; Kojima, M.; Callicott, J. H.; Goldberg, T. E.; Kolachana, B. S.; Bertolino, A.; Zaitsev, E. e. al. 2003. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112: 257-269.
- Egan, M. F.; Straub, R. E.; Goldberg, T. E.; Yakub, I.; Callicott, J. H.; Hariri, A. R.; Mattay, V. S. e. al. 2004. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *PNAS* 101: 12604-12609.
- Elbert, T. & Rockstroh, B. 1990. Psychopharmakologie. Berlin: Springer Verlag.
- Engle, R. W.; Tuholski, S. W.; Laughlin, J. E.; Conway, A. R. A. 1999. Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. *JExpPsycholGen* 128: 309-331.
- Evans, D. M.; Gillespie, N. A.; Martin, N. G. 2002. Biometrical genetics. *Biological Psychology* 61: 33-51.
- Eysenck, H. J. 1979. The structure and measurement of intelligence. New York: Springer.
- Fan, J.; Oliphant, A.; Shen, R.; Kermani, B. G.; Garcia, F.; Gunderson, K. L.; Hansen, M.; Steemers, F.; Butler, S. L. e. al. 2003. Highly parallel SNP Genotyping/ In: Cold Spring Harbor Symposia on quantitative biology Volume LXVIII. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Fan, J.; Zhang, C.-S.; Gu, N.-F.; Li, X.-W.; Sun, W.-W.; Wang, H. Y.; Feng, G. Y.; St.Clair, D.; He, L. 2005. Catechol-o-Methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *BiolPsychiat* 57: 139-144.
- Farlow, M. R.; He, Y.; Tekin, S.; Xu, J.; Lane, R.; Charles, H. C. 2004. Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology* 63: 1898-1901.
- Folstein, M. F.; Folstein, S. E.; Mc Hugh, P. R. 1975. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *JPsychiatrRes.* 12: 189-198.

- Fossella, J.; Sommer, T.; Fan, J.; Wu, Y.; Swanson, J. M.; Pfaff, D. W.; Posner, M. I. Assessing the molecular genetics of attention networks. <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/3/14> . 2002.
Ref Type: Internet Communication
- Furth, H. G. & Milgram, N. A. 1965. Verbal factors in performance on WISC similarities. *JClinPsychol* 21: 424-427.
- Galderisi, S.; Maj, M.; Kirkpatrick, B.; Piccardi, P.; Mucci, A.; Invernizzi, G.; Rossi, A. e. al. 2005. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: Associations with cognitive and motor impairment. *Neuropsychobiology* 52: 83-89.
- Gardner, H. 1983. Frames of mind: The theory of multiple intelligences. New York: Basic Books.
- Gasparini, M.; Fabrizio, E.; Bonifati, V.; Meco, G. 1997. Cognitive improvement during tolcapone treatment in Parkinson's disease. *JNeuralTransm* 104: 887-894.
- Gevins, A. S. & Cutillo, B. C. 1993. Neuroelectric evidence for distributed processing in human working memory. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 87: 128-143.
- Giros, B. & Caron, M. G. 1993. Molecular characterization of the dopamine transporter. *Trends in Pharmacological Sciences* 14: 43-49.
- Glaser, B.; Debbane, M.; Hinard, Ch.; Morris, M. A.; Dahoun, S. P.; Antonarakis, S. E.; Eliez, S. 2006. No evidence for an effect of COMT Val158Met genotype on executive function in patients with 22q11 deletion syndrome. *AmJPsychiat* 163: 537-539.
- Glatt, S. J.; Faraone, S. V.; Tsuang, M. T. 2003. Association between a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *AmJPsychiat* 160: 469-476.
- Gogos, J. A.; Morgan, M.; Luine, V.; Santha, M.; Ogawa, S.; Pfaff, D. e. al. 1998. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behaviour. *ProcNatAcadSci* 95: 9991-9996.
- Goldberg, T. E.; Egan, M. F.; Cappola, R.; Weickert, T.; Kalochana, B. S.; Goldman, D.; Weinberger, D. R. 2003. Executive subprocesses in working memory: Relationship to

catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *ArchGenPsychiat* 60: 889-896.

Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. 2004. Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences* 8: 325-335.

Goldman-Rakic, P. S. 1996. Regional and cellular fractionation of working memory. *ProcNatAcadSciUSA* 93: 13473-13480.

Goldstein, D. B. & Weale, M. E. 2001. Population genomics: Linkage disequilibrium holds the key. *Current Biology* 11: 576-579.

Gothelf, D.; Eliez, S.; Thompson, T.; Hinard, Ch.; Penniman, L.; Feinstein, C. e. al. 2005. COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *NatNeurosci* 8: 1500-1502.

Gottfredson, L. S. 1997. Why g matters: The complexity of everyday life. *Intelligence* 24: 79-132.

Grant, D. A. & Berg, E. A. 1948. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-Type card-sorting problem. *JExpPsychol* 38: 404-411.

Gray, J. R. & Thompson, P. M. 2004. Neurobiology of intelligence: Science and ethics. *Nature Reviews* 5: 471-482.

Greve, K. W.; Stickle, T. R.; Love, J. M.; Bianchini, K. J.; Stanford, M. S. 2005. Latent structure of the Wisconsin Card Sorting Test: a confirmatory factor analytic study. *Archives of Clinical Neuropsychology* 20: 355-364.

Groffmann, K. J. 1964. Die Entwicklung der Intelligenzmessung. In R. Heiss (Hrsg.) Handbuch der Physiologie in 12 Bänden: Bd 6. Psychologische Diagnostik. Göttingen: Hogrefe.

Groffmann, K. J. 1983. Die Entwicklung der Intelligenzmessung (In: Groffmann, K.J. & Michel, L. / Enzyklopädie der Psychologie). Göttingen: Hofgreffe.

Grossman, M. H.; Emanuel, B. S.; Budaf, M. L. 1992. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2. *Genomics* 12: 822-825.

- Guilford, J. P. 1967. The nature of human intelligence. New York: McGraw Hill.
- Halpern, D. E. 1992. Sex differences in cognitive abilities. Hillsdale (NY): Erlbaum.
- Harwood, D. G.; Barker, W. W.; Ownby, R. L.; Mullan, M.; Duara, R. 2002. Apolipoprotein E genotype and cognitive impairment in community-dwelling black older adults. *IntJPsychiatryMed* 32: 55-67.
- Heaton, S. K.; Chelune, G. J.; Talley, J. L.; Kay, G. G.; Curtiss, G. 1993. Wisconsin Card Sorting Test manual: revised and expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Hilger, E. & Kasper, S. 2002. Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 3: 17-22.
- Ho, B.-C.; Wassink, T. H.; O'Leary, D. S.; Sheffield, V. C.; Andreasen, N. C. 2005. Catechol-O-methyltransferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Molecular Psychiatry* doi:10.1038/sj.mp.4001616.
- Hofstätter, P. R. 1957. Psychologie. Frankfurt am Main: Fischer Lexikon.
- Inada, T.; Nakamura, A.; Iijima, Y. 2003. Relationship between catechol-O-methyltransferase polymorphism and treatment-resistant schizophrenia. *AmJMedGenet* 120: 35-39.
- International Human Genome Sequencing Consortium 2004. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431: 931-945.
- Jäger, A. O. 1982. Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostica* 23: 195-225.
- Jentsch, J. D.; Tran, A.; Le, D.; Youngren, K. D.; Roth, R. H. 1997. Subchronic phencyclidine administration reduces mesoprefrontal dopamine utilization and impairs prefrontal cortical-dependant cognition in the rat. *Neuropsychopharmacology* 17: 92-99.

- Joober, R.; Gauthier, J.; Lal, S.; Bloom, D.; Lalonde, P.; Rouleau, G. e. al. 2002. Catechol-o-methyltransferase val-108/158-met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *ArchGenPsychiatry* 59: 662-663.
- Just, M. A. & Carpenter, P. A. 1992. A capacity theory of comprehension: Individual differences in working memory. *Psychological Review* 99: 122-149.
- Kamin, L. J. & Goldberger, A. S. 2002. Twin studies in behavioral research:A skeptical view. *Theoretical Population Biology* 61: 83-95.
- Karoum, F.; Chrapusta, S. J.; Egan, M. F. 1994. 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *JNeurochem* 63: 972-979.
- Kaufman, A. S. & Lichtenberger, E. O. 1999. Essentials of WAIS-III assessment. New York: John Wiley & Sons.
- Kneavel, M.; Gogos, J. A.; Karayiorgou, K.; Luine, V. 2000. Interaction of COMT gene deletion and environment on cognition. *SocNeurosciAbstracts* 26: 1-2.
- Kostner, G. & März, W. 2001. Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In P. Schwandt, W.O. Richter, K.G. Parhofer (Hrsg.) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft.
- Kotler, M.; Barak, P.; Cohen, H.; Averbuch, I. E.; Grinshpoon, A.; Gritsenko, I. e. al. 1999. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol-O-methyltransferase (COMT) activity. *AmJMedGenet* 88: 628-633.
- Köhler, T. 2001. Biopsychologie-Ein Lehrbuch. Stuttgart: Kohlhammer.
- Lachman, H. M.; Papolos, D. F.; Saito, T.; Yu, Y. M.; Szumlanski, C. L.; Weinshilboum, R. 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6: 243-250.
- Lander, E. S.; Linton, L. M.; Birren, B. e. al. 2001. The International Human Genome Sequencing Consortium (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921.

Lewis, D. A.; Melchitzky, D. S.; Sesack, S. R.; Whitehead, R. E.; Sungyoung, A. U. H.; Sampson, A. 2001. Dopamin transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex. *JCompNeurol* 432: 119-136.

Li, T.; Ball, D.; Zhao, J.; Murray, R. M.; Liu, X.; Sham, P. C.; Collier, D. A. 2000. Family-based linkage disequilibrium mapping using SNP marker haplotypes: application to a potential locus for schizophrenia at chromosome 22q11. *MolPsychiatry* 5: 77-84.

Liljequist, R.; Haapalinna, H.; Ahlander, M.; Ying, H. L.; Mannisto, P. T. 1997. Catechol O-methyltransferase inhibitor tolcapone has minor influence on performance in experimental memory models in rats. *BehavBrainRes* 82: 195-202.

Loehlin, J. C.; Horn, J. M.; Willerman, L. 1989. Modeling IQ change: Evidence from the Texas Adoption Project. *Child Development* 60: 993-1004.

Lotta, T.; Vidgren, J.; Tilgmann, C.; Umanen, I.; Melen, K.; Julkunen, I.; Taskinen, J. 1995. Kinetics of human soluble and membrane bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 34: 4202-4210.

Lundstrom, K.; Tehunen, J.; Tilgmann, C.; Karhunen, T.; Panula, P.; Ulmanen, I. 1995. Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. *BiochimBiophysActa* 1251: 1-10.

Mahley, R. W. & Huang, Y. 1999. ApoE: from atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond. *CurrOpinLipidol* 10: 207-217.

Malhotra, A. K.; Kestler, L. J.; Mazzanti, C.; Bates, J. A.; Goldberg, T.; Goldman, D. 2002. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *AmJPsychiat* 159: 652-654.

Mannisto, P. T. & Kaakkola, S. 1999. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *PharmacolRev* 51: 593-628.

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

Matsumoto (1), M.; Weickert, C. S.; Akil, M.; Lipska, B. K.; Hyde, T. M.; Herman, M. M. 2003. Catechol-O-methyltransferase m-RNA expression in human and rat brain: Evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience* 116: 127-137.

Matsumoto, M.; Weickert, C. S.; Beltaifa, S.; Kolachana, B. S.; Chen, J.; Hyde, T. M.; Herman, M. M.; Weinberger, D. R.; Kleinman, J. E. 2003. Catechol-O-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schiziphenia. *Neuropsychopharmakology* 28: 1521-1530.

Mattay, V. S.; Goldberg, T. E.; Fera, F.; Hariri, A. R.; Tessitore, A.; Egan, M. F. e. al. 2003. Catechol o-methyltransferase val158met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Neuroscience* 100: 6186-6191.

McClearn, G. E.; Johansson, B.; Berg, S.; Pedersen, N. L.; Ahern, F.; Petrill, S.; Plomin, R. 1997. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276: 1560-1563.

McCourt, K.; Bouchard, T. J.; Lykken, D. T.; Tellegen, A. 1999. Authoritarianism revisited: Genetic and environmental influences examined in twins reared apart and together. *PersIndividDiffer* 27: 985-1014.

McGue, M. & Christensen, K. 2001. The heritability of cognitive functioning in very old adults: Evidence from Danish twins aged 75 years and older. *PsychAging* 16: 272-280.

Meador-Woodruff, J. H.; Haroutunian, V.; Powchik, P.; Davidson, M.; Davis, K. L.; Watson, S. J. 1997. Dopamine receptor transcript expression in striatum and prefrontal and occipital cortex: focal abnormalities in orbitofrontal cortex in schizophrenia. *Psychiatry* 54: 1089-1095.

Meyer-Lindenberg, A.; Kohn, P. D.; Kolachana, B.; Kippenhan, S.; McInerney-Leo, A. e. al. 2005. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *NatNeurosci* 8: 594-596.

Mills, S.; Langley, K.; Van den Bree, M.; Street, E.; Turic, D.; Owen, M. J. e. al. No evidence of association between Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met genotype and performance on neuropsychological tasks in children with ADHD: A case-control study. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/4/15> BMC Psychiatry 4:15. 2004.

Ref Type: Internet Communication

- Murstein, B. I. & Leibold, W. D. 1961. The role of learning and motor abilities in the Wechsler-Bellevue Digit-Symbol subtest. *EducPsycholMeasure* 21: 103-112.
- Napolitano, A.; Cesura, A. M.; Da Prada, M. 1995. The role of monoamino oxidase and catechol-O-methyltransferase in dopaminergic neurotransmission. *JNeuralTransm* 45: 35-45.
- Newman, D. L.; Tellegen, A.; Bouchard, T. J. 1998. Individual differences in adult ago development: Sources of influence in twins reared apart. *JPersSocialPsychol* 74: 985-995.
- Nolan, K. A.; Bilder, R. M.; Lachman, H. M.; Volavka, J. 2004. Catechol-O-methyltransferase Val158Met Polymorphism in Schizophrenia: Differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. *AmJPsychiat* 161: 359-361.
- Norton, N.; Williams, H. J.; Dwyer, S.; Ivanov, D.; Preece, A. C.; Gerrish, A.; Williams, N. M. e. al. No evidence for association between polymorphisms in GRM3 and schizophrenia. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/5/23> . 2005.
- Ref Type: Internet Communication
- Oberauer, K.; Schulze, R.; Wilhelm, O.; Suss, H. M. 2005. Working memory and intelligence--their correlation and their relation: comment on Ackermann, Beier, and Boyle. *PsycholBull* 131: 30-60.
- Ohmori, O.; Shinkai, T.; Kojima, H.; Terao, T.; Suzuki, T.; Mita, T. e. al. 1998. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Japanese schizophrenics. *NeurosciLett* 243: 109-112.
- Oliphant, A.; Barker, D. L.; Stuelpnagel, J. R.; Chee, M. S. 2002. BeadArray Technology: Enabling an accurate, cost-effective approach to high-throughput genotyping. *BioTechniques* 32: 56-61.
- Owen, A. M.; McMillan, K. M.; Laird, A. R.; Bullmore, E. 2005. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping* 25: 46-59.
- Palmatier, M. A.; Kang, A. M.; Kidd, K. K. 1999. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *BiolPsychiat* 46: 557-567.

- Palmatier, M. A.; Pakstis, A. J.; Speed, W.; Paschou, P.; Goldman, D.; Odunsi, A.; Okonofua, F.; Kajuna, S. e. al. 2004. COMT haplotypes suggest P2 promoter region relevance for schizophrenia. *Molecular Psychiatry* doi:10.1038/sj.mp.4001496.
- Pawlik, K. 1966. Concepts in human cognition and aptitudes. In R.B. Cattell (Hrsg.) *Handbook of multivariate experimental psychology*. Chicago: Rand McNally.
- Pedersen, N. L.; Plomin, R.; Nesselroade, J. R.; Mc Clearn, G. E. 1992. A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span. *Psychological Science* 3: 346-353.
- Plomin, R. & Petrill, S. 1997. Genetics and intelligence: what's new? *Intelligence* 24: 53-77.
- Plomin, R.; De Fries, J. C.; Mc Clearn, G. E. 1999. *Gene, Umwelt und Verhalten*. Bern: Hans Huber.
- Plomin, R. & Kosslyn, S. M. 2001. Genes, brain and cognition. *NatNeurosci* 4: 1153-1154.
- Plomin, R.; De Fries, J. C.; Mc Clearn, G. E.; Mc Guffin, P. 2001. *Behavioral Genetics* 4th edn. New York: Worth.
- Plomin, R.; Turic, D. M.; Hill, L.; Turic, D. E.; Stephens, M.; Williams, J.; Owen, M. J.; O'Donovan, M. C. 2004. A functional polymorphism in the succinate-semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase 5 family member A1) gene is associated with cognitive ability. *MolPsychiatry* 9: 582-586.
- Polymeropoulos, M. H.; Coon, H.; Byerley, W.; Gershon, E. S.; Goldin, L.; Crow, T. J.; Rubenstein, J.; Hoff, M.; Holik, J.; Smith, A. M. 1994. Search for a schizophrenia susceptibility locus on human chromosome 22. *AmJMedGenet* 54: 93-99.
- Posthuma, D.; Neale, M. C.; Boomsma, D. I.; de Geus, E. J. C. 2001. Are smarter brains running faster? heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation. *Behavior Genetics* 31: 567-579.
- Posthuma, D.; Luciano, M.; de Geus, E. J. C.; Wright, M. J.; Slagboom, P. E. e. al. 2005. A genomwide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p. *AmJHumGenet* 77: 318-326.
- Previc, F. H. 1999. Dopamine and the origins of human intelligence. *BrainCogn* 41: 299-350.

- Pschyrembel 2002. Klinisches Wörterbuch. Berlin, New York: Walter de Gruyter.
- Pulver, A. E.; Karayiorgou, M.; Wolynec, P. S.; Lassetter, V. K.; Kasch, L.; Nestadt, G.; Antonarakis, S.; Housman, D.; Kazazian, H. H.; Meyers, D. 1994. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: Report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1. Part 1. *AmJMedGenet* 54: 36-43.
- Putz, R. & Pabst, R. 1993. Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen Band1. München: Urban und Schwarzenberg.
- Rapaport, S. R. 1953. Intellectual deficit in organics and schizophrenics. *JConsultPsychol* 17: 389-395.
- Reilly, D. K.; Rivera-Calimlim, L.; Van Dyke, D. 1980. Catechol-O-methyltransferase activity: a determinant of levodopa response. *ClinPharmacolTher* 28: 278-286.
- Rice, J. P.; Reich, T.; Buchholz, K. K.; Neuman, R. J.; Fishman, R.; al. 1995. Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 19: 1018-1023.
- Richter, V. & Guthke, J. 1996. Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI); Handanweisung. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Risch, N. & Merikangas, K. 1996. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273: 1516-1517.
- Rivera-Calimlim, L. & Reilly, D. K. 1984. Differences in erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity between Orientals and Caucasians: difference in levodopa tolerance. *ClinPharmacolTher* 35: 804-809.
- Roest Crollius, H.; Jaillon, O.; Bernot, A.; Dasilva, C.; Bouneau, L.; Fischer, C. e. al. 2000. Estimate of human gene number provided by genomewide analysis using Tetraodon nigroviridis DNA sequence. *Nat.Genet.* 25: 235-238.
- Rohracher, H. 1965. Einführung in die Psychologie (9.Aufl.). Wien: Urban & Schwarzenberg.
- Rosa, A.; Peralta, V.; Cuesta, M. J.; Zarzuela, A.; Serrano, F.; Martinez-Larrea, A. e. al. 2004. New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive

function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *AmJPsychiat* 161: 1110-1112.

Rujescu, D.; Hartmann, A.; Gonnermann, C.; Möller, H.-J.; Giegling, I. 2003. M129V variation in the prion protein may influence cognitive performance. *MolPsychiatry* 8: 937-941.

Rybakowski, J. K.; Borkowska, A.; Czerski, P. M.; Skibinska, M.; Hauser, J. 2003. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord.* 5: 468-472.

Salthouse, T. A. 1990. Working memory as a processing resource in cognitive aging. *Developmental Review* 10: 101-124.

Sand, P.; Störtebecker, P.; Langguth, B.; Hajak, G.; Eichhammer, P. 2004. Keine Hinweise für geschlechtsspezifische COMT-Allelverteilung bei schizophrenen Erkrankungen. *PsychiatrPrax Suppl* 31: 58-60.

Sanders, A. R.; Rusu, I.; Duan, J.; Vander Molen, J. E.; Hou, C.; Schwab, S. G.; Wildenauer, D. B.; Martinez, M.; Gejman, P. V. 2005. Haplotypic association spanning the 22q11.21 genes COMT and ARVCF with schizophrenia. *MolPsychiatry* 10: 353-365.

Sawaguchi, T. & Goldman-Rakic, P. S. 1991. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 251: 947-950.

Schwarting, R. K. W. 1997. Zur Neurochemie des Verhaltens: Dopamin und Motivation. *Psychologische Rundschau* 48: 211-223.

Seamans, J. K.; Floresco, S. B.; Phillips, A. G. 1998. D1 receptor modulation of hippocampal-prefrontal cortical circuits integrating spatial memory with executive functions in the rat. *JNeurosci* 18: 1613-1621.

Sesack, S. R.; Hawrylak, V. A.; Matus, C.; Guido, M. A.; Levey, A. I. 1998. Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *JNeurosci* 18: 2697-2708.

Shashi, V.; Keshavan, M. S.; Howard, T. D.; Berry, M. N.; Basehore, M. J. e. al. 2006. Cognitive correlates of a functional COMT polymorphism in children with 22q11.2 deletion syndrom. *ClinGenet* 69: 234-238.

- Shifman, S.; Bronstein, M.; Sternfeld, M.; Pisante-Shalom, A.; Lev-Lehman, E.; Weizman, A.; Reznik, I.; Spivak, B. e. al. 2002. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *AmJHumGenet* 71: 1296-1302.
- Slagboom, P. E. & Meulenbelt, I. 2002. Organisation of the human genome and our tools for identifying disease genes. *Biological Psychology* 61: 11-31.
- Spearman, Ch. 1904. "General intelligence", objectively determined and measured. *American journal of Psychology* 15: 201-293.
- Steck, P. 1997. Psychologische Testverfahren in der Praxis - Ergebnisse einer Umfrage unter Testanwendern. *Diagnostica* 43: 267-284.
- Stefanis, N. C.; Van Os, J.; Avramopoulos, D.; Smyrnis, N.; Evdokimidis, I.; Hantoumi, I.; Stefanis, C. N. 2004. Variation in catechol-O-methyltransferase val158met genotype associated with schizotypy but not cognition: A population study in 543 young men. *BiolPsychiat* 56: 510-515.
- Stern, E. & Guthke, J. 2001. Perspektiven der Intelligenzforschung. Lengerich: Pabst.
- Stern, W. 1911. Intelligenzproblem und Schule. Leipzig: Teubner.
- Sternberg, R. J. & Powell, J. S. 1982. Theories of intelligence. In Sternberg, R.J. (Hrsg.), Handbook of human intelligence. Cambridge (UK): Cambridge University Press.
- Sternberg, R. J. 1985. Beyond IQ: A triarchic theory of human intelligence. New York: Cambridge University Press.
- Stoppe, G. 1997. Diagnose und Differentialdiagnose der Demenz und Demenzerkrankungen in: Claus Wächtler, Demenzen. Stuttgart: Thieme.
- Stroop, J. R. 1985. Farbe-Wort-Interferenz-Test FWIT. Göttingen: Hogrefe.
- Strous, R. D.; Nolan, K. A.; Lapidus, R.; Diaz, L.; Saito, T.; Lachman, H. M. 2003. Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. *AmJMedGenet* 120: 29-34.
- Süß, H.-M.; Oberauer, K.; Wittmann, W. W.; Wilhelm, O.; Schulze, R. 2002. Working-memory capacity explains reasoning ability and a little bit more. *Intelligence* 30: 261-288.

Syvänen, A.-C.; Tilgmann, C.; Rinne, J.; Ulmanen, I. 1997. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and parkinsonian patients in Finland. *Pharmacogenetics* 7: 65-71.

Taerk, E.; Grizenko, N.; Amor, L.; Lageix, P.; Mbekou, V.; Deguzman, R. e. al. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism does not modulate executive function in children with ADHD. <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/5/30> BMC Medical Genetics 5:30. 2004.

Ref Type: Internet Communication

Tenhunen, J.; Salminen, M.; Jalanko, A.; Ukkonen, S.; Ulmanen, I. 1993. Structure of the rat catechol-O-methyltransferase gene: separate promoters are used to produce mRNAs for soluble and membrane-bound forms of the enzyme. *DNACellBiol* 12: 253-263.

Tenhunen, J.; Salminen, M.; Lundstrom, K.; Kiviluoto, T.; Savolainen, R.; Ulmanen, I. 1994. Genomic organization of the human catechol-O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *EurJbiochem* 223: 1049-1059.

Tewes, U. 1994. HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.

Thompson, P. M.; Cannon, T. D.; Narr, K. L.; van Erp, T.; Poutanen, V.-P. 2001. Genetic influences on brain structure. *NatNeurosci* 4: 1253-1258.

Thurstone, L. L. 1938. Primary mental abilities (Voll). Chicago: Psychometr. Monogr.

Thurstone, L. L. & Thurstone, T. G. 1941. Factorial studies of intelligence. *The University of Chicago Press*.

Toga, A. W. & Thompson, P. M. 2005. Genetics of brain structure and intelligence. *AnnuRevNeurosci* 28: 1-23.

Tsai(1), S. J.; Hong, C.-J.; Liao, D.-L.; Lai, I.-C. 2004. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism with age of onset, cognitive function, symptomatology and prognosis in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiology* 49: 196-200.

Tsai(2), S. J.; Hong, C.-J.; Yu, Y. W.; Chen, T. J. 2004. Association study of a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females. *Neuropsychobiology* 49: 13-16.

Tsai, S. J.; Yu, W.-Y.; Lin, C.-H.; Chen, T. J.; Chen, P. C.; Hong, C.-J. 2002. Dopamine D2 receptor und N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit genetic variants and intelligence. *Neuropsychobiology* 45: 128-130.

Tsai, S. J.; Yu, Y. W.; Chen, T. J.; Chen, J. Y.; Liou, Y. J.; Chen, M. C. 2003. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *NeurosciLett* 338: 123-126.

Tunbridge, E. M.; Harrison, P. J.; Weinberger, D. R. Catechol-O-Methyltransferase, cognition and psychosis: Val158Met and beyond. *BiolPsychiat* . 2006.

Ref Type: Internet Communication

Turic, D.; Williams, H.; Langley, K.; Owen, M.; Thapar, A.; O'Donovan, M. C. 2005. A family based study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *AmJMedGenet* 133: 64-67.

Turkheimer, E.; Haley, A.; Waldron, M.; D'Onofrio, B.; Gottesman, I. I. 2003. Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol.Sci.* 14: 623-628.

Undheim, J. O. & Horn, J. L. 1977. Critical evaluation of Guilford's Structure-of-Intelligence-Theory. *Intelligence* 1: 65-81.

Venter, J. C.; Adams, M. D.; Myers, E. W. e. al. 2001. The sequence of the human genome. *Science* 291: 1304-1351.

Vernon, P. A.; Wickett, J. C.; Banzana, P. G.; Stelmack, R. M. 2000. The neuropsychology and psychophysiology of human intelligence. Cambridge: Sternberg, R.J.: Handbook of Intelligence, Cambridge University Press.

Vernon, P. E. 1950. The structure of human abilities. London: Methuen.

Vernon, P. E. 1965. Ability factors and environmental influences. *American Psychologist* 20: 723-733.

- Vink, J. M. & Boomsma, D. I. 2002. Gene finding strategies. *Biological Psychology* 61: 53-71.
- Wang, D. G.; Fan, J.-B.; Siao, C. J. e. al. 1998. Large-scale identification, mapping and genotyping of single nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 280: 1077-1082.
- Watanabe, M.; Kodama, T.; Hikosaka, K. 1997. Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task. *JNeurophysiol* 78: 2795-2798.
- Wechsler (1), D. 1997. WMS-III administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. 1964. Die Messung der Intelligenz Erwachsener (3.unveränderte Auflage). Bern: Huber.
- Wechsler, D. 1997. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Weickert, T. W.; Goldberg, T. E.; Mishara, A.; Apud, J. A.; Kolachana, B. S.; Egan, M. F.; Weinberger, D. R. 2004. Catechol-O-methyltransferase Val108/158Met Genotype predicts working memory response to antipsychotic medications. *BiolPsychiat* 56: 677-682.
- Weinberger, D. R.; Egan, M. F.; Bertolino, A.; Callicott, J. H.; Mattay, V. S.; Lipska, B. K. e. al. 2001. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *BiolPsychiat* 50: 825-844.
- Weinshilboum, R. M.; Otterness, D. M.; Szumlanski, C. L. 1999. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase and histamine N-methyltransferase. *AnnuRevPharmacolToxicol* 39: 19-52.
- Williams, G. V. & Goldman-Rakic, P. S. 1995. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 376: 572-575.
- Wilson, R. S.; Schneider, J. A.; Barnes, L. L.; Beckett, L. A.; Aggarwal, N. T.; Cochran, E. J.; Berry-Kravis, E. e. al. 2002. The apolipoprotein E epsilon-4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. *ArchNeurol* 59: 1154-1160.
- Winterer, G. & Goldman, D. 2003. Genetics of human prefrontal function. *Brain Research Reviews* 43: 134-163.

- Wittchen, H.-U.; Saß, H.; Zaudig, M. 1996. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychiatrie.
- Wittchen, H.-U.; Zaudig, M.; Fydrich, T. 1997. SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychiatrie.
- Wonodi, I.; Stine, O. C.; Mitchell, B. D.; Buchanan, R. W.; Thaker, G. K. 2003. Association between Val108/1598Met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia. *AmJMedGenet* 120: 47-50.
- Woodcock, R. W. 1990. Theoretical foundations of the WJ-R measures of cognitive ability. *JPsychoeducAssess* 8: 231-258.
- Wright, M. J.; de Geus, E. J. C.; Ando, J.; Luciano, M.; Posthuma, D.; Ono, Y. e. al. 2001. Genetics of cognition: Outline of a collaborative twin Study. *Twin Research* 4: 48-56.
- Yang, C. R. & Seamans, J. K. 1996. Dopamine D1 receptor actions in layers V-V1 rat prefrontal cortex neurons in vitro: modulation of dendritic-somatic signal integration. *JNeurosci* 16: 1922-1935.
- Yirmiya, N.; Pilowsky, T.; Tidhar, S.; Nemanov, L.; Altmann, L.; Ebstein, R. P. 2002. Family-based and population study of a functional promoter-region monoamine oxidase A polymorphism in autism: possible association with IQ. *AmJMedGenet* 114: 284-287.
- Yu, W.-Y.; Tsai, S. J.; Hong, C.-J.; Chen, M. C.; Chen, T. J. 2005. Association study of a functional MAOA-uVNTR gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neuropsychobiology* 52: 77-82.
- Zimbardo, P. G. & Gerrig, R. J. 1999. Psychologie. Berlin: Springer.
- Zimbardo, P. G. & Gerrig, R. J. 2004. Psychologie. München: Pearson Studium.
- Zimmerman, I. L.; Woo-Sam, J. W.; Glasser, A. J. 1973. Clinical Interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale. New York: Grune & Stratton.

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Möller möchte ich meinen Dank aussprechen, dass ich diese Promotionsarbeit an der von ihm geleiteten Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität absolvieren durfte.

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. med. Rujescu für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Forschungsgruppe als bereits praktizierender Zahnarzt.

Auch bedanke ich mich sehr bei Frau Diplompsychologin Ina Giegling für Betreuung, Korrekturlesen, Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse und Beantwortung all meiner Fragen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. biol. Annette Hartmann für die kompetente Unterstützung bei den labortechnischen, genetischen und abschließenden literarischen Angelegenheiten.

Frau Diplompsychologin Katrin Thierfelder hat mir dankenswerterweise immer meine Fragen zu statistischen, graphischen und organisatorischen Gegebenheiten beantwortet.

Herr Dr. med. Just Genius war bei medizinisch-psychiatrischen Angelegenheiten und medizinisch-praktischen Schwierigkeiten ein hilfsbereiter Ansprechpartner.

Ebenso gilt mein Dank allen Probanden, die sich als Teilnehmer für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Durch die gute Teamarbeit der Doktoranden ZA Johannes Stitzinger, ZÄ Nicola Thiess, ZA Tobias Schön, cand.med.dent. Monika Bestelmeyer und cand.med.dent. Niels Möller war es eine effiziente und schöne Zeit.

Durch meine Freundin Nicola habe ich von dieser Promotionsmöglichkeit erfahren und sie ergriffen. Ihr gilt der finale Dank.

9 Lebenslauf

9.1 Persönliche Daten

Name: Stitzinger
Vorname: Johannes
Geburtsdatum: 02.08.1976
Geburtsort: Tegernsee
Anschrift: Hafnerstraße 1
83607 Holzkirchen
E-Mailadresse: johannes.stitzinger@gmx.de

9.2 Schulausbildung

1983-1987 Grundschule Holzkirchen
1987-1996 Gymnasium Tegernsee
Juni 1996 Erlangen der allgemeinen Hochschulreife

9.3 Berufsausbildung

06/1996-04/1997 Grundwehrdienst Zahnarztgruppe Mittenwald Edelweißkaserne
05/1997-07/2002 Studium der Zahnheilkunde an der LMU-München
08/2002 Approbation als Zahnarzt
09/2002-09/2003 Vorbereitungsassistent in Unterschleißheim
10/2003-10/2004 Vorbereitungsassistent in München
11/2004-02/2005 Promotion an der Klinik für Psychiatrie der LMU (praktischer Teil)
seit 03/2005 Vorbereitungsassistent in München und Promotion (theoretischer Teil)

Holzkirchen, Juni 2006