

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Herr Prof. Dr. med. H.- J. Möller

Variationen im BDNF-Gen im Zusammenhang mit kognitiven Phänotypen

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

vorgelegt von
Oliver Breitkopf
aus
Gräfelfing

München, 2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. U. Hartl

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2008

Es genügt nicht, gute geistige Anlagen zu besitzen.

Die Hauptsache ist, sie gut anzuwenden.

René Descartes (1596-1650)

Denen gewidmet, die immer zu mir stehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung.....	3
2.1	Kognitive Fähigkeiten	3
2.1.1	Definition der Intelligenz und Kognition	3
2.1.2	Intelligenzstrukturmodelle.....	5
2.1.3	Intelligenztestung	11
2.2	Das Arbeitsgedächtnis	13
2.3	Genetik und Intelligenz.....	15
2.3.1	Einflussfaktoren der Intelligenz	15
2.3.2	Familien- und Adoptionsstudien	16
2.3.3	Zwillingsstudien.....	17
2.3.4	Allgemeine Gesichtspunkte der Molekulargenetik.....	19
2.3.5	Kopplungsstudien.....	20
2.3.6	Assoziationsstudien	21
2.3.7	Genetische Polymorphismen in Neurotransmittersystemen und Assoziationsstudien.....	22
2.4	Der <i>brain-derived neurotrophic factor</i> (BDNF).....	24
2.4.1	Aufbau und Struktur des BDNF-Proteins	24
2.4.2	Transport, Sekretion und Signaltransduktion des BDNF-Proteins.....	25
2.4.3	Vorkommen und Funktion des BDNF-Proteins	27
2.4.4	Das BDNF-Gen	29
2.4.5	Der BDNF und psychiatrische Erkrankungen.....	30
2.4.6	Der funktionelle Val ⁶⁶ Met-Polymorphismus des BDNF-Gens (rs6265)	32
2.4.7	Das BDNF-Gen und Kognition	33
2.4.8	Der funktionelle Val ⁶⁶ Met-Polymorphismus des BDNF-Gens und kognitive Fähigkeiten.....	34
2.5	Fragestellung.....	36
3	Material und Methoden.....	37
3.1	Vorbedingungen der Studiendurchführung.....	37
3.1.1	Studienmodalitäten	37
3.1.2	Art der Studie	37
3.1.3	Ausschlusskriterien	37

3.2	Auswahl der Studienteilnehmer.....	37
3.2.1	Rekrutierung.....	37
3.2.2	Telefonscreening.....	38
3.2.3	Anamnese-I-Fragebogen	38
3.3	Klinisches Interview	39
3.3.1	Körperliche Untersuchung.....	39
3.3.2	Mini-Mental-State-Test.....	40
3.3.3	Wortschatztest	41
3.3.4	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991	41
3.3.5	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV.....	47
3.3.6	Family History Assessment Modules	48
3.3.7	Anamnese-II-Fragebogen	49
3.4	DNA-Extraktion.....	49
3.5	Bestimmung der DNA-Konzentration	51
3.5.1	Materialien und Geräte zur DNA-Konzentrationsbestimmung.....	51
3.5.2	Vorbereitung der gDNA-Standards	51
3.5.3	Vorbereitung der Messplatte	53
3.5.4	Durchführung der Messung.....	53
3.6	Genotypisierung mittels SNP-Microarrays.....	53
3.6.1	Extension und Amplifikation	54
3.6.2	Aufbau der Perlen	55
3.6.3	Aufbau der Arraymatrix	55
3.6.4	Detektion der Allele	56
3.6.5	Der <i>single-nucleotide polymorphism</i> rs6265	58
3.7	Statistische Auswertung	58
4	Ergebnisse	60
4.1	Die Analyse des BDNF Polymorphismus rs6265	60
4.1.1	Der Genotyp rs6265.....	61
4.1.2	Das Allel rs6265.....	68
5	Diskussion	72
6	Abkürzungen und Fachbegriffe	85
7	Literaturverzeichnis	89
8	Danksagung	111
9	Lebenslauf.....	113

1 Zusammenfassung

Kognitive Fähigkeiten des Menschen sind von Individuum zu Individuum sehr verschieden. Inwieweit einerseits genetische Faktoren und andererseits Umweltfaktoren die Intelligenzleistung beeinflussen, ist Gegenstand der aktuellen Forschung. In dieser Arbeit wurde eine natürlich auftretende Variation im Genom, der funktionelle *single-nucleotide polymorphism* (SNP) rs6265, in Bezug auf Kognition untersucht. Dieser SNP ist ein Basenaustauschpolymorphismus zwischen den Basen Guanin und Adenin und bewirkt einen Valin66-zu-Methionin-Austausch. Er liegt im BDNF-Gen auf dem neunten Exon. In früheren Arbeiten konnte bereits gezeigt werden, dass der *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) einen signifikanten Einfluss auf die Hirnmorphologie und kognitive Fähigkeiten hat und eine wichtige Rolle bei der Pathologie psychiatrischer Erkrankungen spielen kann.

In dieser Assoziationsstudie wurden 284 neuropsychologisch und neuropsychiatrisch gesunde Probanden deutscher Abstammung zwischen dem 19. und 79. Lebensjahr auf den SNP rs6265 hin untersucht. Anschließend wurde eine Intelligenztestung mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R), durchgeführt.

Es konnte eine statistisch signifikante Assoziation des Methionin-Allels mit einem höheren Intelligenzquotienten (IQ) gezeigt werden. Zusätzlich zeigte sich bei den Met-Allel-Trägern eine Assoziation mit drei Subtests des Handlungsteils des HAWIE. Probanden, die das Met-Allel trugen, erreichten signifikant höhere Werte im Gesamt-IQ und in den Untertests Gemeinsamkeitenfinden, Bilderergänzen und dem Mosaik-Test.

Vergleichbare Studien, bei denen kognitive Fähigkeiten in Bezug zum SNP rs6265 untersucht wurden, zeigten überwiegend bessere kognitive Leistungen bei homozygoten Val-Allel-Trägern. Die Anwesenheit des Met-Allels zeigte sich in vorausgegangen hirnmorphologischen Untersuchungen verantwortlich für eine Volumenverminderung im Hippocampus.

Diese Studien nutzten andere neuropsychiatrische Tests, um das Intelligenzniveau zu bestimmen, und definierten andere Einschlusskriterien als die vorliegende Arbeit. Diese Voraussetzungen könnten als Ursache für die divergenten Ergebnisse zu sehen sein.

Die Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse in den einzelnen Studien müssen kritisch betrachtet und diskutiert werden.

2 Einleitung

2.1 Kognitive Fähigkeiten

2.1.1 Definition der Intelligenz und Kognition

Intelligenz ist die Bezeichnung für kognitiv psychische Fähigkeiten (z.B. Konzentration, Vorstellung, Gedächtnis, Denken, Lernen, Sprache, Fähigkeit zum Umgang mit Zahlen und Symbolen), im eigentlichen Sinne die geistige Begabung und Beweglichkeit, die Menschen befähigt, sich schnell in neuen Situationen zurecht zu finden, Sinn- und Beziehungszusammenhänge zu erfassen, sowie den neuen Gegebenheiten und Anforderungen durch Denkleistungen sinnvoll zu entsprechen (Pschyrembel, 2001).

Intelligenz ist für fast alle Lebensbereiche von Bedeutung und zählt gerade deshalb zu den besonders kontrovers diskutierten Konzepten (Funke & Vaterrodt-Plünnecke, 2004).

Das Wort Intelligenz hat seine Wurzeln im Lateinischen und kann mit Einsicht oder Erkenntnisvermögen übersetzt werden. Was Intelligenz genau bedeutet und wie sie gemessen werden kann, beschäftigt die Menschheit seit der Antike (Sternberg, 2000). Im zwanzigsten Jahrhundert machte sich eine Reihe von Autoren Gedanken zu diesem Thema und entwickelte eigene Intelligenzdefinitionen (Tabelle 2-1).

Einige Autoren beschreiben Intelligenz als die Fähigkeit, wie auf Alltagssituationen reagiert wird, unbekannte und neue Situationen bewältigt werden und auf welche Art mit Umweltreizen interagiert wird (Binet & Simon, 1904; Stern, 1911; Wechsler, 1964; Rohracher, 1965; Zimbardo & Gerring, 2004). Andere definieren Intelligenz als das, was Intelligenztests messen (Boring, 1923) und beziehen Intelligenz auf sprachliche, numerische und raum-zeitliche Leistungen (Groffmann, 1964). Ein weiterer Ansatz erklärt Intelligenz anhand der Fähigkeit, wie Lern- und Bildungsangebote zur Aneignung von Wissen umgesetzt werden (Stern & Guthke, 2001).

Von besonderer Bedeutung ist das Intelligenzkonzept von Wechsler. Dieses Konzept beschreibt Intelligenz als zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinanderzusetzen (Tewes, 1994).

Wie an den verschiedenen Definitionen zu sehen ist, existiert keine einheitliche Intelligenzdefinition. Daher wird in heutiger Zeit Intelligenz als komplexes Konstrukt

betrachtet, 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 begehrenden Probleme einsetzt (Zimbardo & Gerrig, 2004).

Tabelle 2-1: Intelligenzdefinitionen des 20. Jahrhunderts.

Autor, Jahr	Definition
Binet & Simon, 1904	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.
Wechsler, 1964	Intelligenz ist ein hypothetisches Konstrukt, ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zielgerichtet zu handeln, rational zu denken und sich wirkungsvoll mit seiner Umwelt auseinander zu setzen.
Rohracher, 1965	Intelligenz ist der Leistungsgrad der psychischen Funktionen bei ihrem Zusammenwirken in der Bewältigung neuer Situationen.
Zimbardo & Gerrig, 2004	Intelligenz umfasst die Fähigkeiten zur Anpassung an neue Situationen und sich verändernde Anforderungen, zum Lernen und zur optimalen Nutzung von Erfahrung oder Übung, zum abstrakten Denken und Gebrauch von Symbolen und Begriffen.
Stern & Guthke, 2001	Intelligenz kann als Potential eines Menschen verstanden werden, Lern- und Bildungsangebote zur Aneignung von Wissen zu nutzen.

Ein weiterer Begriff, der im Zusammenhang mit der Intelligenz genannt werden muss, ist die Kognition. Das Wort Kognition leitet sich ebenfalls aus dem Lateinischen ab und bedeutet so viel wie Erkennen, Erkenntnis oder Kennenlernen. Die Kognition vereint höhere geistige Prozesse wie z.B. Sprache, Aufmerksamkeit und Gedächtnis, wobei die Intelligenz als ein zentraler Baustein davon zu sehen ist (Abbildung 2-1).

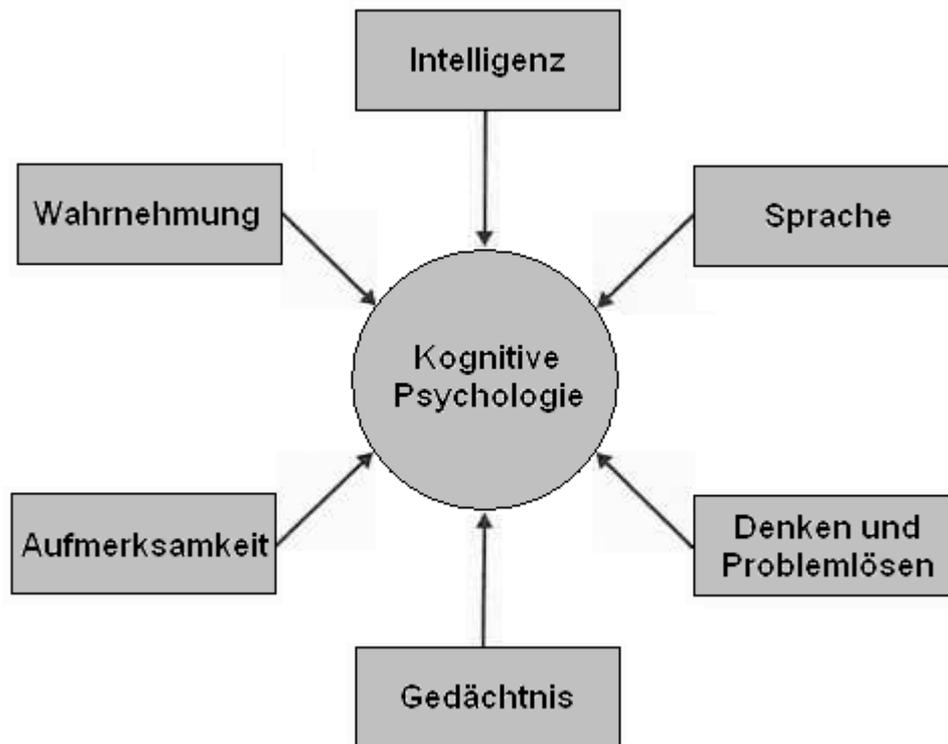


Abbildung 2-1: Kognitive Psychologie (Zimbardo & Gerrig, 2004).

2.1.2 Intelligenzstrukturmodelle

Um Intelligenz begreifbar und beschreibbar zu machen, wurden im Laufe der Zeit verschiedene Modelle entwickelt (Tabelle 2-2). Bei den Strukturmodellen der Intelligenz bildet die Methode der Faktorenanalyse die Grundlage. Viele wechselseitig korrelierte Variablen werden hierbei in einer unterschiedlichen Anzahl von Faktoren zusammengefasst (Sternberg & Powell, 1982).

Tabelle 2-2: Strukturmodelle der Intelligenz.

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

Erste Modellvorstellungen im Hinblick auf die Struktur der Intelligenz entwickelte Charles Spearman (Spearman, 1904). Spearman vertritt eine Zwei-Faktoren-Theorie aus dem generellen Faktor der Intelligenz (g-Faktor) und mehreren speziellen Faktoren (s-Faktoren). Dem g-Faktor wird eine Beteiligung an allen Intelligenzleistungen zugesprochen. Bei der Verwendung verschiedener Intelligenztests erklärt sich ein bedeutender Teil der Ergebnisse aller Tests durch den g-Faktor. Der s-Faktor steht für eine unbestimmte Zahl spezifischer Faktoren, die jeweilige Besonderheiten spezieller Leistungen repräsentieren (Spearman, 1904).

Im Gegensatz dazu postulierten Binet und Simon die allgemeine Intelligenz als einheitliches Ganzes, da durch ihre Tests als alleiniger Kennwert das Intelligenzalter ermittelt wird (Binet & Simon, 1904).

Mit Hilfe der von Spearman entwickelten Technik der multiplen Faktorenanalyse entwickelte Thurstone dagegen eine Multi-Faktoren-Theorie bestehend aus sieben Grundfaktoren (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, die in ihrer Anzahl begrenzt sind und als Primärfaktoren der Intelligenz bezeichnet werden (Thurstone, 1983; Thurstone & Thurstone, 1941).

Raymond Cattell griff 1963 Spearmans Modell auf und modifizierte es nach seinen Vorstellungen zu einem hierarchischen Intelligenzmodell. Die allgemeine Intelligenz besteht hierbei aus zwei Hauptfaktoren. Zum einen existiert die fluide Intelligenz (*general fluid ability factor*) als Fähigkeit, neuen Situationen oder Problemen gerecht zu werden, ohne dass es dazu im wesentlichen Ausmaß früherer Lernerfahrungen bedarf. Diese Fähigkeiten und Verhaltensweisen lassen sich relativ kulturfrei (*culture fair* oder *culture reduced*) erfassen. Zum anderen gibt es die kristalline Intelligenz (*general crystallized ability factor*), die kognitive Fähigkeiten umfasst, in denen sich die kumulierten Effekte vorangegangenen Lernens verfestigt haben (Cattell, 1963; Cattell, 1971). Die Abhängigkeit der fluiden und kristallinen Intelligenz von mehreren Primärfaktoren (Abbildung 2-2) führt dazu, einen weiteren Faktor mit noch größerem Allgemeinheitsgrad zu fordern, den Faktor $g_{f(h)}$ (*fluid intelligence - historical*). Dieser

Faktor könnte als Entsprechung zu Spearmans g-Faktor gesehen werden. Cattells Intelligenzmodell sieht zusätzlich noch Interessenfaktoren (*interest historical, interest present*) und Gedächtnisfaktoren (*memory historical, memory present*) vor.

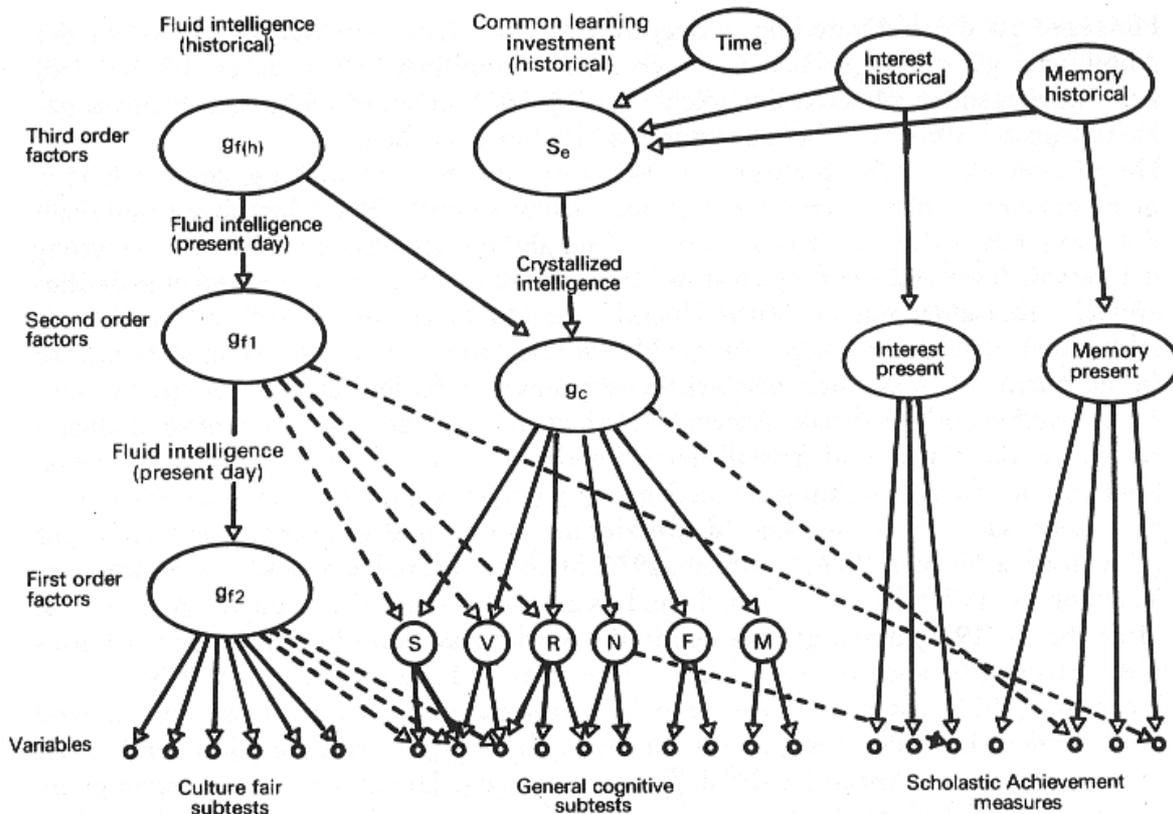


Abbildung 2-2: Cattells Intelligenzmodell (Amelang & Bartussek, 1990). Die Pfeile veranschaulichen die Richtung einer Wirkung. Durchgezogene Linien stehen für stärkeren Einfluss. (g_f = *general fluid ability factor*, g_c = *general crystallized ability factor*, $g_{f(h)}$ = *fluid intelligence - historical*, s_e = schulische und erzieherische Erfahrungen).

Wechslers hierarchisches Intelligenzstrukturmodell (Abbildung 2-3) geht von der allgemeinen Intelligenz (g-Faktor) aus, die sich in zwei Intelligenzfaktoren aufspalten lässt. Zum einen in die verbale Intelligenz (v-Faktor) und zum anderen in die Handlungsintelligenz (p-Faktor). Zur Erfassung dieser beiden Gruppenfaktoren werden Untertests verwendet, die jeweils eine Teilkomponente der verbalen oder der praktischen Intelligenz messen sollen (Tewes, 1994).

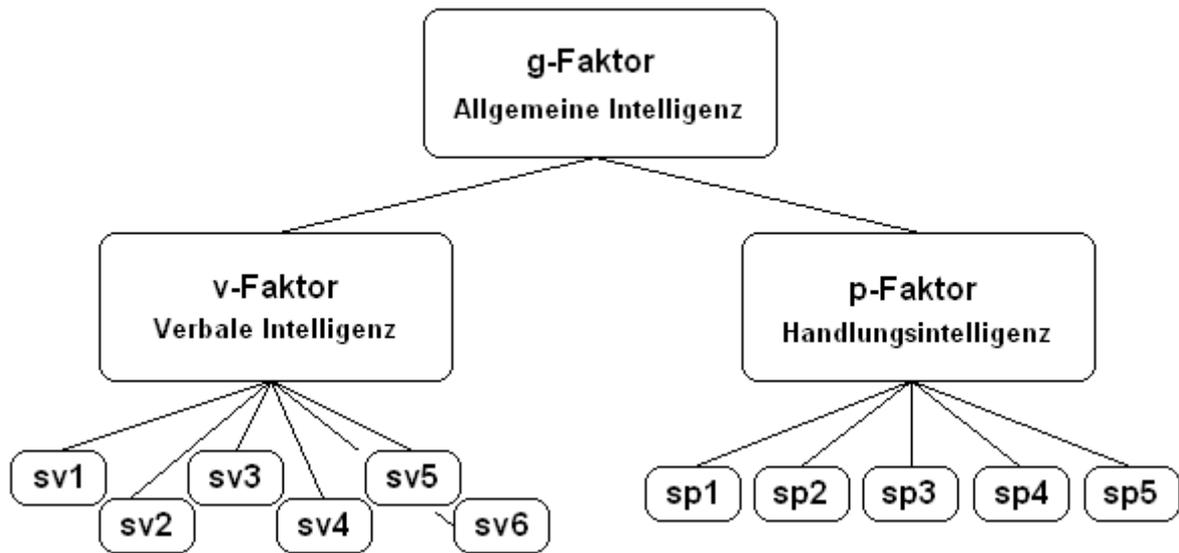


Abbildung 2-3: Wechslers hierarchisches Intelligenzstrukturmodell.

Vernon griff ebenfalls das Modell Spearman's auf und führte 1965, neben dem g-Faktor und den s-Faktoren, so genannte Gruppenfaktoren ein und konstruierte daraus ein hierarchisches Intelligenzmodell (Abbildung 2-4). Die spezifischen Faktoren befinden sich hier auf unterster Ebene und kennzeichnen einen Test oder eine Aufgabengruppe.

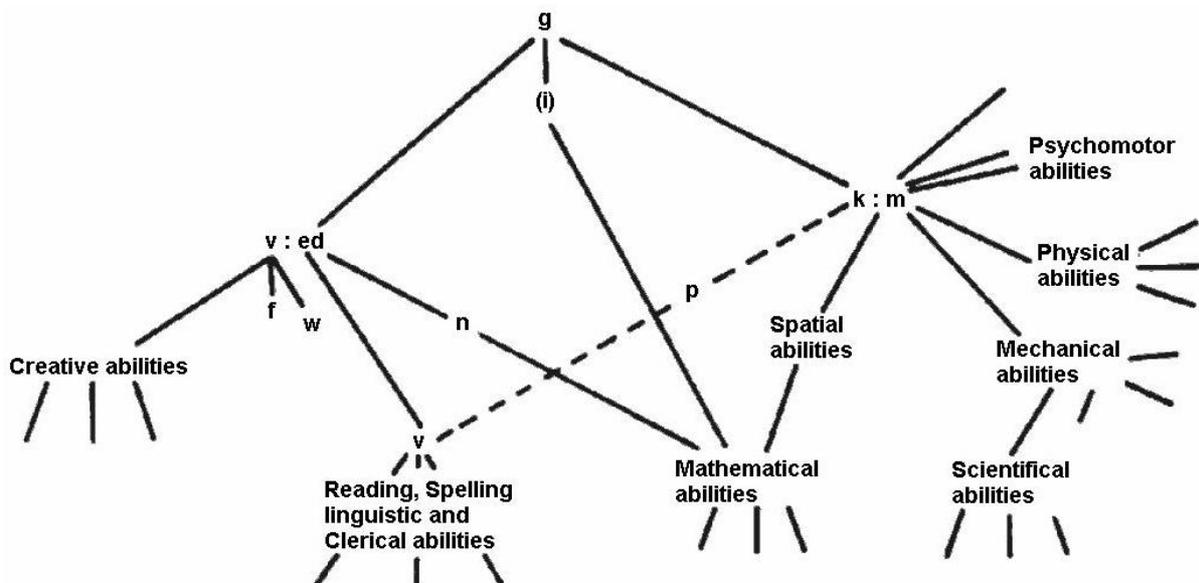


Abbildung 2-4: Hierarchisches Intelligenzmodell (Vernon, 1965). Allgemeine Intelligenz gliedert sich in zwei Gruppenfaktoren (*major group factors*), die als *v:ed* (*verbal-educational*) und *k:m* (*spatial and motor abilities*) bezeichnet werden.

Mehrere Aufgabengruppen werden zu *minor group factors* zusammengefasst, deren Überlappungsbereiche wiederum auf *major group factors* zurückgeführt werden. Die Verbindung aller Faktoren stellt dann der g-Faktor dar. Es werden fließende Übergänge und Überschneidungen zwischen den einzelnen Ebenen angenommen (Amthauer et al, 2001; Vernon, 1950; Vernon, 1965).

Beim dreidimensionalen Matrixmodell *structure of intellect* nach Guilford existieren 120 Faktoren ohne hierarchische Struktur und ohne Generalfaktor (Guilford, 1967). Dieses Modell lässt sich als Informationsverarbeitungsmodell verstehen, das zwischen Input-, Operations- und Outputvariablen unterscheidet. Die Inhalte, die in figuraler (F), symbolischer (S), semantischer (M) oder verhaltensmäßiger (B) Form vorliegen können, entsprechen dabei dem Input (Abbildung 2-5).

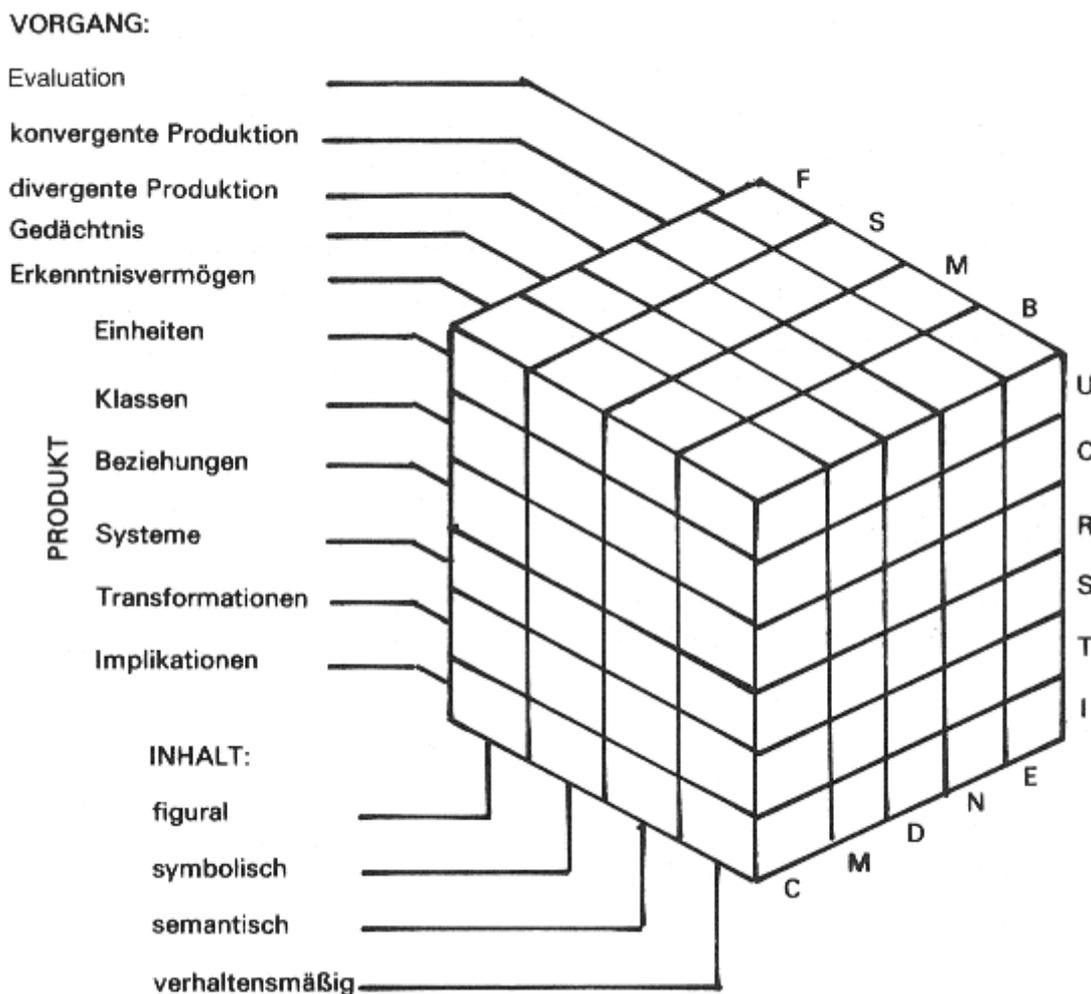


Abbildung 2-5: Matrixmodell *structure of intellect* nach Guilford (Amelang & Bartussek, 1990).

Als Output sind die Produkte Einheiten (U), Klassen (C), Beziehungen (R), Systeme (S), Transformationen (T) und Implikationen (I) zu sehen. Als Operationsprozesse, die im Modell den Input auf der einen mit dem Output auf der anderen Seite verbinden, werden die Operationen Kognition (C), Gedächtnis (M), Divergente Produktion (D), Konvergente Produktion (N) und Evaluation (E) angesehen. Die Kombination von vier Inputvariablen mit fünf Operationsvariablen und sechs Outputvariablen ergibt 120 unterschiedliche Informationsverarbeitungsprozesse. Jeder einzelne Prozess lässt sich somit im Modell einem Quaderstein zuordnen.

Das Berliner Intelligenzstrukturmodell von Otto Jäger gehört zu den neueren Ansätzen (Abbildung 2-6). Es handelt sich hier um ein deskriptives Modell, das hierarchisch und bimodal strukturiert ist (Jäger, 1984).

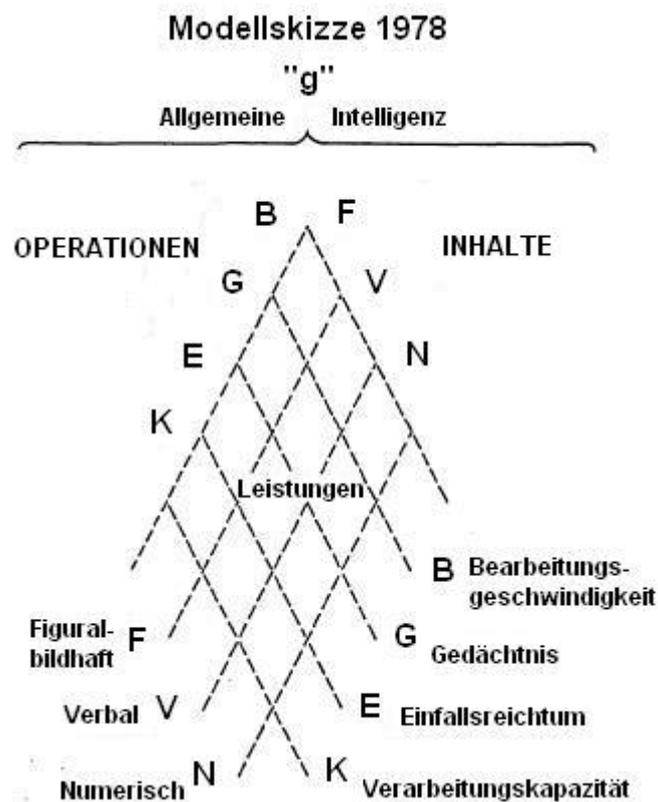


Abbildung 2-6: Berliner Modell von Jäger (Jäger, 1984).

Das Modell akzentuiert sieben hochgradig generelle Hauptkomponenten, die in den beiden Modalitäten Operationen und Inhalte angesiedelt und als Fähigkeitsbündel anzusehen sind. In der Modalität Operationen werden die vier Fähigkeitsbündel

Bearbeitungsgeschwindigkeit (B), Gedächtnis (D), Einfallsreichtum (E), Verarbeitungskapazität (K) und in der Modalität Inhalte die Fähigkeitsbündel Figural-bildhaft (F), Verbal (V) und Numerisch (N) unterschieden. Als Integral aller Komponenten ist die allgemeine Intelligenz entsprechend dem g-Faktor vorgesehen (Jäger, 1982).

2.1.3 Intelligenztestung

Um Intelligenz quantitativ darzustellen, beschäftigten man sich seit dem neunzehnten Jahrhundert mit der Messung der Intelligenz. Die Intelligenztestung begann 1897 mit den Arbeiten des französischen Psychologen Alfred Binet, welcher zusammen mit Theodore Simon Tests entwarf, um Kinder zu identifizieren, die speziellen Förderunterricht benötigten (Toga & Thompson, 2005). Bei diesem Stufentest wird eine Reihe von Aufgaben entsprechend ihrer Schwierigkeit gegliedert. Die einfachsten Aufgaben entsprechen dem niedrigsten und die schwersten Aufgaben dem normalen Niveau. Anhand des Durchschnittsniveaus der jeweiligen Altersstufen lassen sich die einzelnen Werte von Kindern als überdurchschnittlich, unterdurchschnittlich oder durchschnittlich einstufen. Das dem Lebensalter entsprechende Intelligenz-Grundalter einer Altersstufe korreliert dabei mit der Lösung einer bestimmten Anzahl von Aufgaben. Da jedoch ein Entwicklungsrückstand von einem Jahr bei einem Fünfjährigen viel gravierender als bei einem Zehnjährigen ist, entwickelte William Stern 1912, anlehnend an die Untersuchungen von Binet, den klassischen Intelligenz-Quotienten laut der Formel $Intelligenz - Quotient = IA/LA * 100$, wobei IA für das Intelligenzalter und LA für das Lebensalter steht.

Es wird so eine allgemein vergleichbare Größe gewonnen (Fay & Stumpf, 1999). Ein Intelligenzquotient (IQ) von 100 bedeutet demzufolge eine altersdurchschnittliche Leistung. Hierbei ist aber keine Konstanz der Intelligenzleistung über die Jahre gegeben (Amelang & Bartussek, 1990).

Basierend auf seinem Intelligenzstrukturmodell veröffentlichte David Wechsler 1939 in den USA einen Intelligenztest, die *Wechsler Bellevue Intelligence Scale* (WBIS). 1955 folgte die *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) und 1981 deren Revision, die WAIS-R. In den Vereinigten Staaten wurde von Wechsler 1997 die dritte

überarbeitete Auflage dieses Tests herausgegeben, die *Wechsler Adult Intelligence Scale III* (WAIS-III) (Fay & Stumpf, 1999; Wechsler, 1997).

In Deutschland erschien die erste Fassung des Wechsler Intelligenzstrukturtests im Jahre 1956 unter dem Namen *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene* (HAWIE). Im deutschsprachigen Raum wird der HAWIE heute in seiner Revision von 1991 (Tewes, 1994) am häufigsten verwendet (Fay & Stumpf, 1999).

Beim HAWIE-R wird ein Abweichungs-Intelligenzquotient bestimmt. Er besteht aus mehreren Subtests, die Allgemeinwissen, Wortschatz, rechnerisches Denken, audiovisuelle Aufnahmefähigkeit und Abstraktionsvermögen prüfen. Die in den Untertests erreichten Rohwerte werden dabei über eine Tabelle mit den Normwerten aus einer repräsentativen Vergleichsgruppe verglichen. Es soll ermittelt werden, wie gut eine Person im Verhältnis zu ihren Altersgenossen abschneidet. Wechsler ging davon aus, dass die Intelligenz in der Bevölkerung normalverteilt ist und die Verteilung der Messwerte der Gauß-Verteilung entspricht (Abbildung 2-7).

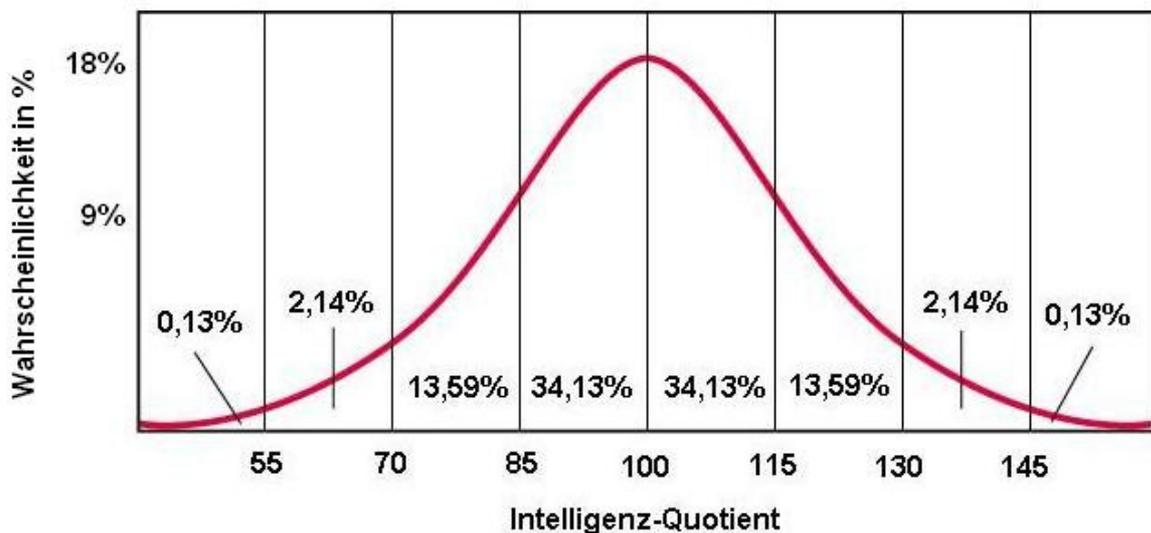


Abbildung 2-7: Intelligenzverteilung.

Der IQ ist hierbei als die individuelle Abweichung vom Mittelwert 100 der Bezugsgruppe mit einer Standardabweichung von 15 IQ-Punkten definiert (Wechsler, 1964). Damit liegen rund 68% der Bevölkerung bei einem IQ zwischen 85 und 115. Mit der Formel $Intelligenz-Quotient = 100 + 15(\chi - \mu)/\sigma$ lässt sich der Abweichungs-Intelligenzquotient berechnen, wobei χ für den gemessenen Wert, μ für den

Durchschnitt der jeweiligen Altersgruppe und σ für die Standardabweichung steht. Bei der Beurteilung von sehr hohen bzw. sehr niedrigen IQ-Werten ist darauf zu achten, dass der Messfehler umso größer ist, je weiter der Wert von 100 entfernt ist (Tewes, 1994).

Tabelle 2-3 gibt einen Überblick über die Intelligenzgrade, die einem bestimmten Intelligenzquotienten zugeordnet werden (Wechsler, 1964).

Tabelle 2-3: Intelligenzgrade nach Wechsler.

Intelligenzquotient	Intelligenzgrad
60 – 65	extrem niedrige Intelligenz
65 – 75	sehr niedrige Intelligenz
75 – 90	niedrige Intelligenz
90 – 105	durchschnittliche Intelligenz
105 – 115	hohe Intelligenz
115 – 125	sehr hohe Intelligenz
125 – 140	extrem hohe Intelligenz

Heute hat die Quantifizierung der Intelligenz in vielen Bereichen eine große öffentliche Bedeutung. Bereits bei der Einschulung wird untersucht, ob das Kind eine ausreichende Eignung besitzt, um dem normalen Schulunterricht zu folgen. Der Eintritt in die Berufswelt oder die Zulassung zum Studium sind heute oftmals an Tests geknüpft. Auch der berufliche Aufstieg kann von entsprechenden Einschätzungen abhängig gemacht werden (Funke & Vaterrodt-Plünnecke, 2004).

2.2 Das Arbeitsgedächtnis

Die Funktion des Arbeitsgedächtnisses wird als ausschlaggebender Faktor für die Leistungsfähigkeit bei IQ-Tests angesehen (Daneman & Merikle, 1996; Süß et al, 2002; Oberauer et al, 2005). Anatomisch gesehen liegt das Arbeitsgedächtnis im Frontallappen (Goldman-Rakic, 1996). Zum präfrontalen Kortex (Abbildung 2-8) werden diejenigen Abschnitte des Lobus frontalis gezählt, die anatomisch rostral der prämotorischen Areale liegen. Der präfrontale Kortex wird dem Isokortex zugeordnet und gliedert sich in den dorso-lateralen Präfrontalkortex, den ventro-lateralen Präfrontalkortex und den medialen Präfrontalkortex. Es finden sich dort beim Menschen die Brodmann-Areale 9-12 und 46-47 (Putz & Papst, 2000).

Einleitung

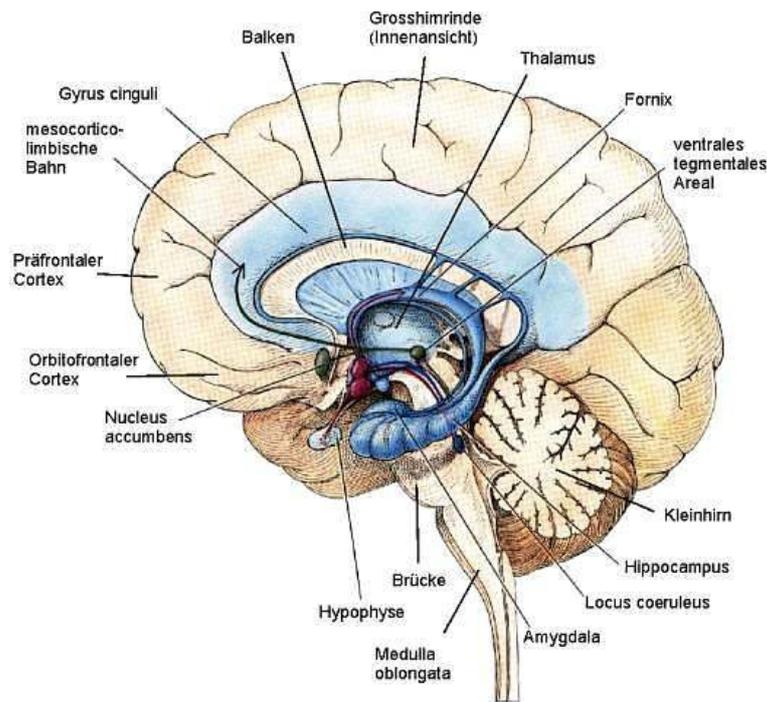


Abbildung 2-8: Medianansicht des menschlichen Gehirns mit den wichtigsten limbischen Zentren (Roth, 2001).

Das Arbeitsgedächtnis wird als ein System angesehen, das fähig ist, mehrere Einzelheiten einer Information im Kurzzeitgedächtnis zu speichern, während diese oder andere Informationen bearbeitet werden können (Baddeley, 1987; Baddeley, 2001; Just & Carpenter, 1992; Salthouse, 1990). Baddeley unterteilt das Arbeitsgedächtnis in mehrere Komponenten. Es besteht aus einer zentralen Exekutive (*central executive*), welche die Verteilung der Prioritäten der einzelnen Arbeitsvorgänge regelt. Der zentralen Exekutive unterstehen drei Speichermodule. Die phonologische Schleife (*phonological loop*), welche sprachliche Informationen speichert und verändert, der räumlich-visuelle Notizblock (*visuospatial sketchpad*), der für das Speichern von räumlichen und visuellen Informationen verantwortlich ist, und der episodische Puffer (*episodic buffer*), der als Speichersystem für sowohl visuelle als auch phonologische Informationen genutzt wird. Zu den wesentlichen Funktionen der zentralen Exekutive gehört auch, eine Verbindung zum Langzeitgedächtnis herzustellen und Aufmerksamkeit zu fokussieren, zu bewegen und zu teilen (Baddeley, 2002).

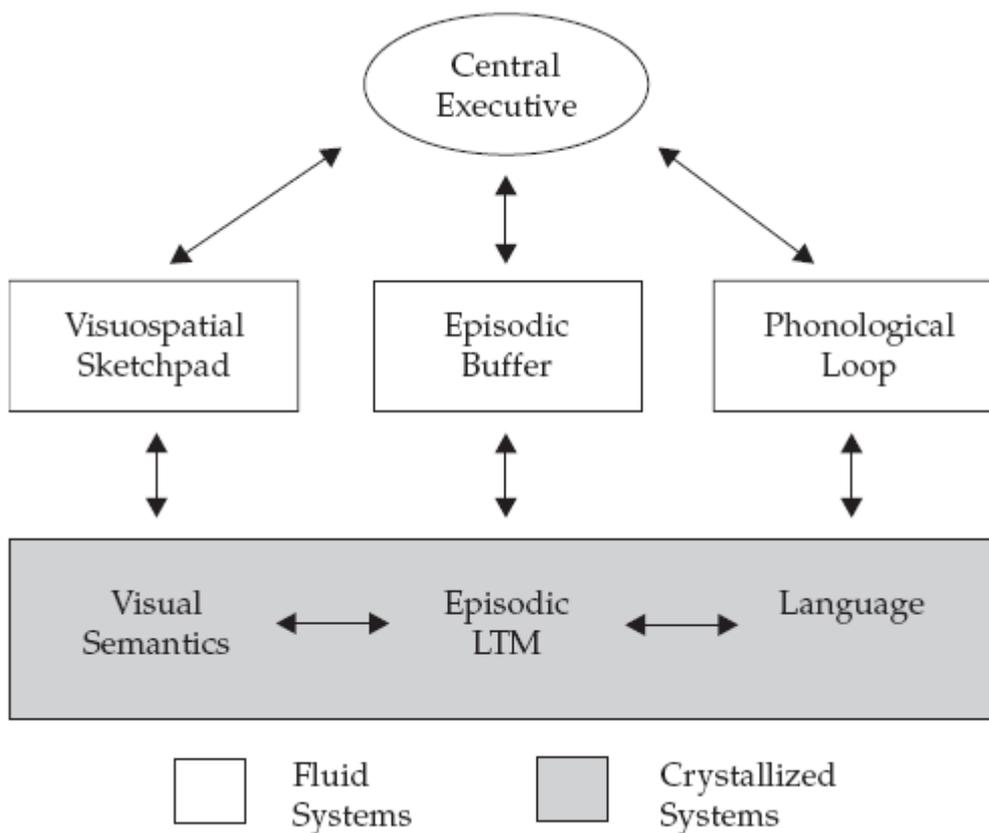


Abbildung 2-9: Modell des Arbeitsgedächtnisses (Baddeley, 2002).

Wenn die Aufgabenstellungen über alleinige Speicherfunktionen hinausgehen, dann spiegeln Arbeitsgedächtnisaufgaben die allgemeine Intelligenz besser wider, als alleinige Messungen des Kurzzeitgedächtnisses. Das Arbeitsgedächtnis hat einen engen Bezug zur fluiden Intelligenz (Engle et al, 1999).

2.3 Genetik und Intelligenz

2.3.1 Einflussfaktoren der Intelligenz

Gegenstand der aktuellen Forschung ist u.a., inwieweit genetische Faktoren die individuelle Intelligenzleistung beeinflussen. Im Gegensatz dazu stehen andere Faktoren wie z.B. Schulbildung, Erziehung, soziale Herkunft oder Geschlecht. Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien zeigen, dass etwa die Hälfte der Varianz in den allgemeinen kognitiven Fähigkeiten durch genetische Faktoren begründet werden kann (Boomsma, 1993; Devlin et al, 1997; McClearn et al, 1997; Plomin et al, 1999). Es wurde gezeigt, dass die Heritabilität des Intelligenzfaktors g zwischen 50%

und 80% liegt (Bouchard & McGue, 2003; Plomin & Petrill, 1997; Posthuma et al, 2001). Beim Arbeitsgedächtnis liegt der Einfluss der Genetik zwischen 43% und 49% (Ando et al, 2001). Das Arbeitsgedächtnis ist ein System mit limitierter Kapazität, in dem Informationen gespeichert und bearbeitet werden. Es besteht eine große Beziehung zwischen dem Arbeitsgedächtnis und der Intelligenzleistung (Wright et al, 2001).

Ein weiterer Faktor, der die Intelligenz beeinflusst, ist das Hirnvolumen. Etwa 10% der Variabilität im Intelligenzquotienten in der Bevölkerung kann alleine durch diesen Faktor vorausgesagt werden (Toga & Thompson, 2005). Das Verhältnis von grauer Hirnsubstanz und dem Intelligenzquotienten wird möglicherweise durch einen gemeinsamen Satz von Genen bestimmt (Posthuma et al, 2002). Eine besonders starke Korrelation zwischen dem Intelligenzquotienten und der grauen Hirnsubstanz ist im Frontallappen anzutreffen (Haier et al, 2004). Die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses und des Frontallappens stehen bei planenden Funktionen und bei der Aufmerksamkeit in einem engen Zusammenhang (Toga & Thompson, 2005). Die Entwicklung und die Organisation des Gedächtnisses resultieren aus einer Interaktion zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen (Toga & Thompson, 2005). Die 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 (McClearn et al, 1997). Umweltfaktoren haben in der Kindheit einen größeren Einfluss auf den Intelligenzquotienten als im Erwachsenenalter (Bouchard, 1998). Mit zunehmendem Alter reflektiert der Phänotyp den Genotyp enger (Gray & Thompson, 2004).

Mit Hilfe von Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien kann die starke genetische Komponente der allgemeinen Intelligenz belegt werden. Mittels Erblichkeitsschätzungen werden Ähnlichkeiten zwischen Individuen unterschiedlicher genetischer Verwandtschaft in Bezug auf eine bestimmte Eigenschaft oder Verhaltensweise untersucht (Zimbardo & Gerrig, 2004).

2.3.2 Familien- und Adoptionsstudien

Bei Familienstudien werden gemeinsam lebende Verwandte ersten Grades in Bezug auf Intelligenz untersucht. In Bezug auf den Intelligenzfaktor g sind bei Familienstudien nur moderate Korrelationen von etwa 0,45 festzustellen (Plomin et al, 1999). Das personelle Umfeld, in dem ein Kind aufwächst, hat einen großen

Einfluss auf die intellektuellen Fähigkeiten. In einer Familienstudie der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts konnte gezeigt werden, dass die individuellen IQ-Werte von Kindern stärker beim gemeinsamen Aufwachsen mit ihren eineiigen Zwillingen, Geschwistern und Eltern korrelierten als beim getrennten Aufwachsen von ihren Verwandten (Bouchard et al, 1990).

In Adoptionsstudien werden umweltbedingte und genetische Faktoren voneinander getrennt beobachtet und zeigen neben der starken genetischen Komponente auch den umweltbedingten Einfluss auf die Intelligenz.

Adoptierte Kinder sind im Vergleich zu ihren Geschwistern, die bei ihren leiblichen Eltern aufwachsen, anderen Umweltfaktoren ausgesetzt, haben aber ähnliche Erbanlagen. Eine Korrelation von 0,24 in Bezug auf g bei getrennt lebenden, aber genetisch verwandten Geschwistern konnte nachgewiesen werden. Von großer Bedeutung ist auch die Umgebung, in der ein Kind aufwächst. Die IQ-Werte der Kinder steigen an, wenn Kinder biologischer Eltern mit unterdurchschnittlichen IQ-Werten bei Adoptiveltern aufwachsen, deren IQ-Werte über dem Durchschnitt liegen (Plomin et al, 1999).

Turkheimer und Kollegen gelang es an 320 siebenjährigen Zwillingspaaren zu zeigen, dass bei Familien mit niedrigem sozioökonomischem Status die Umweltfaktoren auf die Intelligenz einen Einfluss von etwa 60% haben, hingegen die Erbanlagen sich eher gering auswirken. Bei wohlhabenden Familien zeigte sich ein umgekehrtes Ergebnis. Die IQ-Heritabilität lag bei den sozial schwächeren Familien bei 10% und bei den wohlhabenden Familien bei 72% (Turkheimer et al, 2003).

Mit Adoptionsstudien kann gezeigt werden, dass sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren Einfluss auf die Intelligenz haben.

2.3.3 Zwillingsstudien

Bei Zwillingsstudien wird die Konkordanz von eineiigen Zwillingen mit nahezu vollständig gleicher genetischer Identität mit der von zweieiigen Zwillingen verglichen, die nur etwa 50% ihrer Gene gemeinsam haben (Evans et al, 2002; Tsuang et al, 2001). Bei der Untersuchung von Zwillingspärchen betragen die durchschnittlichen Korrelationen in Bezug auf die allgemeine Intelligenz bei homozygoten zusammen aufgewachsenen Zwillingen 0,86 und bei dizygoten zusammen aufgewachsenen Zwillingen 0,60. Eine Verdopplung der Differenz zwischen beiden Korrelationen führt zu einer Erblichkeitsschätzung von 0,52 (Bouchard et al, 1990; Bouchard & McGue,

2003; Loehlin et al, 1989; Pedersen et al, 1992; Plomin et al, 1999; Plomin & Kosslyn, 2001). Die Essenz jeder Erblichkeitsschätzung liefert die Subtraktion der Korrelation der monozygoten Zwillinge von der Korrelation der dizygoten Zwillinge und die anschließende Verdopplung der Differenz (Kamin & Goldberger, 2002).

In der Vergangenheit wurden mehrere Zwillingsstudien durchgeführt, mit denen der genetische Effekt auf die Intelligenz untersucht wurde.

Eine Zwillingsstudie mit über 100 Zwillingspaaren, die MISTRA-Studie (*Minnesota Study of Twins Reared Apart*), begann 1979. Diese ergab eine Erblichkeit des IQ von 70%. Hier wurde gezeigt, dass bezüglich des WAIS, der englischen Version des HAWIE, ein Korrelation von 0,69 bei getrennt aufgewachsenen monozygoten Zwillingen vorliegt (Bouchard et al, 1990). Bei einer späteren Nachuntersuchung innerhalb der MISTRA-Studie mit den selben Probanden und dem gleichen Intelligenztest konnte bezüglich der Intelligenz eine Korrelation von 0,75 für getrennt aufgewachsene monozygote Zwillinge und 0,47 für getrennt lebende dizygote Zwillinge angegeben werden. Es wurde hier die Erblichkeit des IQ mit einer Korrelation von $r=0,76$ bestimmt (Newman et al, 1998).

1984 startete die SASTA-Studie (*Swedish Adoption/Twin Study of Aging*) mit der 351 Zwillingspärchen, die getrennt voneinander aufgewachsen sind, und 407 Zwillingspärchen, die zusammen aufgewachsen sind, untersucht wurden. Es zeigte sich eine Korrelation von 0,80 für allgemeine kognitive Fähigkeiten bei zusammen aufgewachsenen eineiigen Zwillingen. Für getrennt aufgewachsene eineiige Zwillingspärchen konnte eine Korrelation von 0,78 ermittelt werden. Bei zusammen aufgewachsenen zweieiigen Zwillingen betrug die Korrelation 0,22 und für getrennt aufgewachsene zweieiige Zwillinge 0,32. Es konnte somit kein Effekt einer geteilten Umwelt festgestellt werden (Pedersen et al, 1992).

Eine weitere große Studie an Zwillingspärchen wurde in den Niederlanden, Australien und Japan durchgeführt. In den verschiedenen ethnischen Gruppen konnte eine Heritabilität von 71% bis 87% für den Gesamt-IQ ermittelt werden (Wright et al, 2001).

Da der genetische Einfluß von g im Alter größer zu sein scheint als in der Kindheit, wurden zwei Studien an älteren Probanden durchgeführt. In der ersten Studie wurden 110 identische, eineiige Zwillinge und 110 zweieiige, gleichgeschlechtliche Zwillinge untersucht. Die Probanden waren 80 Jahre alt und es wurde eine Kurzform des WAIS durchgeführt. Eine Erblichkeit von 62% konnte hier für die allgemeine

Intelligenz festgestellt werden (McClearn et al, 1997). In der zweiten Studie wurden 403 Zwillingspärchen untersucht, die älter als 75 Jahre waren. Es konnte eine Erbllichkeit von bis zu 54% festgestellt werden (McGue & Christensen, 2001).

Mit einer weiteren Zwillingsstudie wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen Hirnvolumen und allgemeiner Intelligenz gibt. Hier wurde bei den Probanden ein Intelligenztest und anschließend eine Magnetresonanztomographie zur Feststellung des gesamten Hirnvolumens durchgeführt. So konnte eine Assoziation zwischen Hirnstruktur und dem Ergebnis des Intelligenztests hergestellt werden. Sowohl das Gesamt-Hirnvolumen als auch das Volumen der grauen und weißen Substanz waren mit dem Arbeitsgedächtnis und einem gemeinsamen genetischen Faktor assoziiert. Die Prozessgeschwindigkeit war mit der weißen Substanz, die Wahrnehmung war sowohl mit genetischen als auch mit Umweltfaktoren und dem Gesamt-Hirnvolumen assoziiert (Posthuma et al, 2003). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Genetik und die Struktur des Gehirns die Intelligenz eines Individuums beeinflussen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit hat die Genetik einen Einfluss auf die Hirnstruktur.

2.3.4 Allgemeine Gesichtspunkte der Molekulargenetik

Das menschliche Genom besteht aus ungefähr 2,85 Milliarden Nukleotiden und beinhaltet etwa 20.000 – 30.000 proteinkodierende Gene (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004; Roest Crollius et al, 2000; Slagboom & Meulenbelt, 2002). Nur etwa 2% der DNA-Sequenz werden in Proteine übersetzt (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001; Venter et al, 2001). Etwa 99,9% der genomischen DNA sind bei allen Menschen identisch. Nachdem die Sequenzierung des menschlichen Genoms weitgehend abgeschlossen ist, wird gegenwärtig mit großem Aufwand die Variabilität des Genoms untersucht (Freudenberg et al, 2002). Es unterscheiden sich lediglich drei Millionen Basenpaare, die für interindividuelle genetische Unterschiede, einschließlich der kognitiven Fähigkeiten, verantwortlich sind (Plomin et al, 2000). Diese drei Millionen Polymorphismen treten nur zu einem geringen Teil in Exons auf. Der größte Teil befindet sich in Introns, und somit in DNA-Regionen, die nicht für eine Polypeptidsequenz kodieren (Plomin et al, 1999). Am häufigsten treten die Variationen im menschlichen Genom als *single-nucleotide polymorphism* (SNP) auf (Wang et al, 1998). Als SNPs werden Mutationen von einzelnen Basenpaaren im

DNA-Strang bezeichnet, die bei mindestens 1% der jeweiligen Population vorkommen (Guttmacher & Collins, 2002). Diese SNPs machen ca. 90% der menschlichen genetischen Heterogenität aus (Cichon et al, 2002) und weisen auch ethnische Besonderheiten auf. Die Häufigkeit einer Variation ist bei verschiedenen ethnischen Gruppen heterogen (Serpia et al, 2005).

Dass Genetik und kognitive Fähigkeiten in einem engen Zusammenhang stehen, wurde durch oben erwähnte Studien beschrieben. Um nun einzelne Gene zu identifizieren, die für kognitive Fähigkeiten verantwortlich sind, werden molekulargenetische Untersuchungen herangezogen. Hierbei wird nach so genannten Kandidatengenen gesucht (Goldberg & Weinberger, 2004). Es kann sich hierzu beispielsweise der genetischen Variabilität in Form von einzelnen SNPs bedienen werden.

Im Folgenden werden zwei Methoden beschrieben, die es ermöglichen menschliche Gene zu identifizieren, die für komplexe Verhaltensweisen verantwortlich sind: Kopplungs- und Assoziationsstudien (DeGeus et al, 2001).

2.3.5 Kopplungsstudien

Kopplungsstudien untersuchen die Abhängigkeit des Auftretens eines Merkmals in Bezug zu einem DNA-Marker (Plomin et al, 1999). DNA-Marker sind Sequenzvariationen der genomischen DNA. Sie dienen bei Kopplungsstudien als Wegweiser auf den Chromosomen. Wenn ein DNA-Marker in der gleichen chromosomalen Region wie das Gen liegt, das ein bestimmtes phänotypisches Merkmal beeinflusst, dann treten Marker und das Merkmal abhängig voneinander auf. Es wird hierbei von einer Kopplung gesprochen. Je näher das phänotyp-kodierende Gen und der Marker auf dem Gen zusammen liegen, desto geringer ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass sie durch eine Rekombination getrennt werden. Solche Untersuchungen werden unter Verwandten durchgeführt (Vink & Boomsma, 2002). Es wird untersucht, ob ein Marker und ein Gen häufiger gemeinsam vererbt werden, als das rein zufällig geschehen wäre (Plomin et al, 1999).

Die erste große Kopplungsstudie wurde an 643 Geschwisterpaaren niederländischen und australischen Ursprungs durchgeführt. Bei den Probanden wurde der Intelligenzquotient unter anderem mit der englischen Version des HAWIE bestimmt. Die gesamte DNA wurde mit einem genomweiten Scan genotypisiert. Es wurde nach bestimmten Regionen auf den Chromosomen gesucht, die die Variabilität des

Intelligenzquotienten begründen. Es zeigen sich zwei signifikante Regionen bei 2q24.1-2q31.1 und bei 6p25.3-6p22.3, die mit der Intelligenzleistung in Verbindung zu bringen waren (Posthuma et al, 2005).

2.3.6 Assoziationsstudien

In Assoziationsstudien wird untersucht, ob ein Phänotyp mit bestimmten Allelen in Zusammenhang gebracht werden kann. Die Allele liegen z.B. in Kandidatengenomen. In der Regel handelt es sich bei den Phänotypen um Erkrankungen. Hierbei wird eine Patientenstichprobe mit einer Kontrollgruppe aus gesunden Probanden verglichen. Es liegt eine Assoziation vor, wenn bei der Patientenstichprobe bestimmte Veränderungen in der DNA-Sequenz signifikant häufiger oder seltener auftreten, als bei der gesunden Kontrollgruppe (Böddeker & Ziegler, 2000). Damit wird das überzufällig häufige gemeinsame Auftreten von genetischem Marker und Krankheitsgenort erklärt (Goldstein & Weale, 2001).

Als Phänotyp kann anstatt einer komplexen Erkrankung auch die Kognition herangezogen werden. Wenn eine bestimmte Variante eines Allels mit dem Ergebnis eines Intelligenztestes in Zusammenhang gebracht werden kann, dann bezieht sich dieses Ergebnis möglicherweise auf den genetischen Ursprung (Goldberg & Weinberger, 2004).

Assoziationsstudien haben das statistische Vermögen, geringe Geneffekte in kleinen Stichproben aufzudecken (Risch & Merikangas, 1996). Kandidatengene in Bezug auf Kognition sind häufig Gene, die Neurotransmitter auf cerebraler Ebene beeinflussen. Sie kodieren meist Proteine von Rezeptoren und Transportern oder greifen in die Synthese von Neurotransmittern ein.

Zu erwähnen ist hierbei noch, dass die meisten Verhaltensmerkmale multifaktoriell sind. Verschiedene Gene (Polygene), Umweltfaktoren und mögliche Interaktionen haben Einfluss auf ein Merkmal (Vink & Boomsma, 2002). Unter Polygenie wird die Abhängigkeit eines Erbmerkmals von mehreren Genen verstanden. Die hierbei beteiligten Gene werden als Polygene bezeichnet (Pschyrembel, 2002).

2.3.7 Genetische Polymorphismen in Neurotransmittersystemen und Assoziationsstudien

In einer Vielzahl von Studien konnte bereits ein Zusammenhang zwischen Kognition und Genetik hergestellt werden.

Ein Gen, das als Kandidatengen für neuropsychiatrische Krankheiten und Kognition angesehen wird, ist das COMT-Gen. Dieses Gen liegt auf Chromosom 22. Das Enzym Catechol-O-methyl-Transferase (COMT) katalysiert den ersten Schritt beim Abbau der Katecholamine. Hierbei ist vor allem Dopamin betroffen. Es existiert im Exon 4 ein Basenaustauschpolymorphismus, der zu einem Austausch der Aminosäure Valin zu Methionin führt (DeMille et al, 2002; Malhotra et al, 2002). Da das Val-Allel eine höhere Enzymaktivität besitzt, kommt es im präfrontalen Kortex zu einer Erhöhung des Dopaminstoffwechsels. Dadurch ist der Dopamingehalt im synaptischen Spalt geringer, was zu einer schlechteren kognitiven Funktion führt (Chen(2) et al, 2004). Es konnte andererseits gezeigt werden, dass Probanden, die das Met-Allel tragen, eine bessere präfrontale Kognition aufweisen (Egan et al, 2001). In einer weiteren Studie mit 246 jungen Probanden konnte im *Wisconsin Card Sorting Test* gezeigt werden, dass Probanden mit dem Genotyp Met/Met signifikant bessere Ergebnisse erzielten (Bruder et al, 2005). In einer Untersuchung, bei der 120 junge, weibliche Probandinnen mit dem WAIS-R auf Intelligenz getestet wurden und eine Genotypisierung durchgeführt wurde, konnte dagegen keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden (Tsai et al, 2003).

Ein weiteres Gen, das die Aufmerksamkeit der Wissenschaft in Bezug auf Kognition auf sich lenkt, ist das Gen des 5-HT_{2A}-Rezeptors. Bei Lern- und Gedächtnisfunktionen spielen Neurotransmitter eine wichtige Rolle. Hierbei sind vor allem serotonerge, cholinerge, glutaminerge, dopaminerge und GABAerge Systeme und deren Interaktionen untereinander von Bedeutung. Diese Interaktionen und Wirkungen werden unter anderem auch über den serotonergen 5-HT_{2A}-Rezeptor vermittelt (Buhot et al, 2000). Hier existiert ein funktioneller Polymorphismus an der Stelle 452, der einen Aminosäureaustausch von Histidin zu Tyrosin bewirkt. In einer Studie mit 349 Probanden wurden ein Wörtermerkttest und eine Genotypisierung durchgeführt. Probanden, die die Aminosäure Histidin an der Stelle 452 besaßen, schnitten im Intelligenztest signifikant besser ab als die Tyrosin-Träger (DeQuervain et al, 2003). Hierbei ist aber anzumerken, dass diese funktionelle Genvariante wahrscheinlich nur im jüngeren Alter für die Gedächtnisleistung relevant ist, da die

Rezeptordichte im Alter geringer wird (Papassotiropoulos et al, 2005). Eine weitere Untersuchung richtet sich auf die Stelle 1438 im 5-HT_{2A}-Gen. Hier gibt es einen Basenaustauschpolymorphismus von Guanin zu Adenin. Homozygote G-Träger wiesen ein besseres räumliches Erinnerungsvermögen auf als die Träger der restlichen Genotypen (Reynolds et al, 2006).

Als ein weiteres Kandidatengen für kognitive Fähigkeiten wird das SSADH-Gen diskutiert, welches sich auf dem Chromosom 6q22 befindet. Das Enzym *succinate semialdehyde dehydrogenase* (SSADH) spielt im Stoffwechselweg der γ -Aminobuttersäure (GABA), einem inhibierenden Neurotransmitter, eine wichtige Rolle (Blasi et al, 2002). Ein SSADH-Mangel führt zu einem verminderten Abbau von GABA und sekundär zu einer Erhöhung von γ -Hydroxybuttersäure (GHB), was beim Menschen zu einer schwerwiegenden Erkrankung des Nervensystems führt (Akaboshi et al, 2003). Ein autosomal rezessiv vererbtes SSADH-Defizit verursacht im Tierversuch mit Mäusen eine schwere psychomotorische Entwicklungsstörung, bei der ca. 50% der Betroffenen eine Epilepsie erleiden (Gibson et al, 2005). In einer Studie zu einem funktionellen Polymorphismus im SSADH-Gen wurden die Probanden mit der englischen Version des HAWIE-R getestet. Ein Allel kodiert für eine Variante des Enzyms mit hoher Aktivität, das andere Allel kodiert für eine Variante mit geringerer Aktivität. Eine höhere SSADH-Aktivität ist signifikant mit höherer Intelligenz assoziiert (Plomin et al, 2004).

Durch das Prion-Protein (PRNP) wird im ZNS die Kupferaufnahme in Neurone beeinflusst (Brown, 1999). Die Expression dieses Proteins kann den Zelltod, der durch oxidative Einflüsse bedingt wird, verhindern. Die Umformung des Prion-Proteins in eine abnormale Isoform wird mit neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht (Haigh & Brown, 2006). Es gibt in diesem Protein im Codon 129 einen Polymorphismus, der einen Aminosäureaustausch von Methionin gegen Valin bedingt. In einer Studie wurden diesbezüglich 335 Probanden mit dem HAWIE-R auf Intelligenz getestet und genotypisiert. Die Probanden, die Valin trugen, schnitten im Zahlen-Symbol-Test, einem Untertest des HAWIE-R, signifikant besser ab (Rujescu et al, 2003).

Als ein weiteres Kandidatengen für kognitive Fähigkeiten wird das Gen angesehen, welches das Apolipoprotein E exprimiert. Apolipoproteine beeinflussen im ZNS Wachstum und Differenzierung von Neuronen. Das ϵ 4-Allel des Apolipoprotein-E-Gens (APOE- ϵ 4) korrelierte in Untersuchungen mit kognitiv schwächeren Leistungen

(Farlow et al, 2004; Harwood et al, 2002; Wilson et al, 2002). Zugleich wurde eine Assoziation des APOE- ϵ 4-Allels zu stärkerer kognitiver Leistungsverminderung mit zunehmendem Alter nachgewiesen (Caselli et al, 2004; Deary et al, 2002). In einer Untersuchung an gesunden Frauen in der sechsten Lebensdekade konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein des APOE- ϵ 4-Allels zu einer schnelleren Abnahme des Hirnvolumens im Hippocampus führte als bei Frauen, die dieses Allel nicht trugen (Cohen et al, 2001). Für Träger des Genotyps APOE- ϵ 3 und APOE- ϵ 4 besteht ein erhohotes Risiko, eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln (Klages et al, 2003). Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass homozygote Träger des APOE- ϵ 4 signifikant schlechtere Ergebnisse im Untertest Zahlennachsprechen des HAWIE-R erlangten als Probanden, die nicht Träger des ϵ 4-Allels waren (Caselli et al, 2001).

2.4 Der *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF)

2.4.1 Aufbau und Struktur des BDNF-Proteins

Der *brain-derived neurotrophic factor* gehört zur Gruppe der Neurotrophine und wurde im Jahr 1982 als ein Wachstumsfaktor mit neurotropher Aktivität aus Schweinehirnen extrahiert, weshalb er als *brain-derived neurotrophic factor* bezeichnet wurde (Barde et al, 1982).

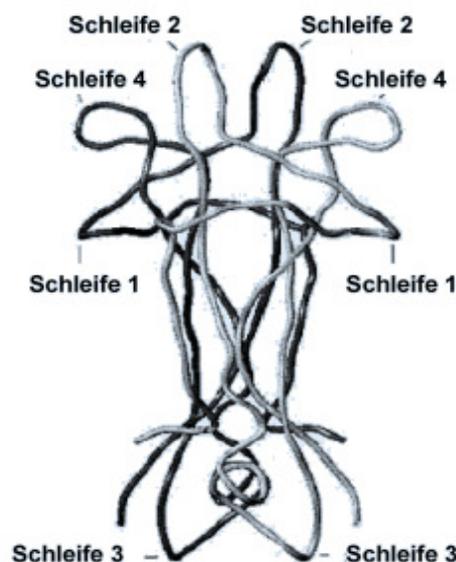


Abbildung 2-10: Molekularstruktur eines BDNF-Moleküls (Laske & Eschweiler, 2006).

Neurotrophine sind Nervenwachstumsfaktoren im ZNS und der Peripherie des Nervensystems. Zu dieser Gruppe gehören noch NGF (*nerve growth factor*) sowie NT3 bis NT6 (Neurotrophine 3-6). BDNF ist strukturell ein Homodimer, bestehend aus 2 Monomeren mit ungefähr 240 Aminosäuren (Abbildung 2-10). Jedes Monomer besteht aus 7 β -Strängen, die mit drei lösungsexponierten Haarnadelschleifen (Schleifen 1, 2 und 4) und einer längeren Schleife (Schleife 3) verbunden sind und drei Disulfidbrücken zwischen den Cystein-Aminosäuren enthalten. Die Dimere liegen parallel und werden nichtkovalent (hydrophob) zusammengehalten (Laske & Eschweiler, 2006).

Alle Neurotrophine zeigen eine starke strukturelle Ähnlichkeit. Ihre Aminosäuresequenzen sind zu über 50% identisch. Eine besondere Ähnlichkeit ist in den Regionen zu finden, die für die dreidimensionale Struktur verantwortlich sind (Leibrock et al, 1989).

2.4.2 Transport, Sekretion und Signaltransduktion des BDNF-Proteins

Die Genfamilie der Neurotrophine ist mit den Tyrosinkinase-Rezeptoren assoziiert (Chen(3) et al, 2007), die sowohl während der pränatalen Entwicklungsphase, als auch im adulten Nervensystem zu finden sind (Muragaki et al, 1995). Nach Bindung an diese Rezeptoren und Ablaufen einer komplexen intrazellulären Signalkaskade (Chen(3) et al, 2007) wird die Aktivierung der Proteinbiosynthese und eine vermehrte Kalziumpermeabilität der Zellmembran vermittelt (Reichardt & Farinas, 1997).

Das Vorläuferprotein von BDNF (proBDNF) ist ein aus 382 Aminosäuren bestehendes und 32 kD schweres Protein. Es wird selektiv an Mikrotubuli mit Hilfe von Huntingtin transportiert, in Vesikel verpackt und aktivitätsabhängig ausgeschüttet (Mowla et al, 2001). Das größere proBDNF ist intrazellulär stabiler als BDNF. Die pro-Region enthält wahrscheinlich eine Differenzierungssequenz und ist für die zielgenaue Sortierung von BDNF verantwortlich. ProBDNF wird aktivitätsabhängig ausgeschüttet und bindet überwiegend an den niedrigaffinen p75-Neurotrophin-Rezeptor (p75^{NTR}-Rezeptor), während BDNF an den hochaffinen Tyrosin-Kinase-B-Rezeptor (TrkB-Rezeptor) bindet (Lee et al, 2001). Bei der Bindung an den TrkB-Rezeptor werden Signalkaskaden ausgelöst, welche die Gentranskription und zelluläre Proteinsynthese beeinflussen (Li et al, 1998). Eine Anzahl neuer Arbeiten zeigt, dass Pro-Neurotrophine nach Bindung an den p75^{NTR}-Rezeptor im peripheren Nervensystem Apoptose auslösen können (Lee et al, 2001; Teng et al, 2005). Das

steht in deutlichem Gegensatz zur Wirkung der Neurotrophine, welche eine antiapoptotische und differenzierende Wirkung haben. Viele Neurone besitzen aber Bindungsstellen beider Rezeptorklassen (TrkB und p75NT). Deshalb wird angenommen, dass Pro-Neurotrophine und reife Neurotrophine über unterschiedliche Signalkaskaden gegensätzliche Signalantworten auslösen können. Der p75NT-Rezeptor kann die Bindung der Liganden an die TrkB-Rezeptoren erleichtern und die intrazelluläre Signaltransduktion unabhängig von TrkB initiieren (Chao & Hempstead, 1995). ProBDNF wird extrazellulär im synaptischen Spalt von Proteasen wie Plasmin zu BDNF gespalten (Lee et al, 2001). Plasmin, ein wichtiger Modulator der BDNF-Aktivität, entsteht seinerseits durch Spaltung von Plasminogen durch den Gewebe-Plasminogen-Aktivator (tPA) (Calabresi et al, 2000). Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass die Umwandlung von proBDNF zu BDNF eine Langzeitpotenzierung (LTP) hippocampaler Neuronen bewirkt, was als Zellmodell für die Bildung von Langzeitgedächtnis gilt (Pang et al, 2004).

Die intrazelluläre Signaltransduktion durch die Bindung von BDNF an seinen TrkB-Rezeptor führt als erstes zur Trk-Dimerisierung und Aktivierung der Tyrosinkinase-Aktivität. Durch die ligandenvermittelte Aggregation der Rezeptoren kommt es zur Autophosphorylierung intrazellulärer Domänen, die eine Aktivierung von Signalmolekülen, wie der Phospholipase C (PLC- γ), der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3-Kinase) und des Adapterproteins Shc, zur Folge haben. Die weitere Signalkaskade beeinflusst letztendlich die zelluläre Genexpression und Proteinsynthese (Greene & Kaplan, 1995). Während dieser Mechanismus der Neurotrophinwirkung Stunden bis Tage andauern kann, sind auch Neurotrophinwirkungen bekannt, die innerhalb von Minuten auftreten, nur kurz anhalten und Auswirkungen auf die synaptische Transmission haben (Levine et al, 1996). Es ist anzunehmen, dass es in diesem Falle nicht zu Änderungen in der Genexpression kommt (Henneberger et al, 2002). Der schnelle PLC- γ -vermittelte Anstieg von Diacylglycerol (DAG) und Inositoltriphosphat (IP3) und die damit verbundene Steigerung der Kalziumkonzentration wird als wahrscheinlicher Signalweg angenommen.

Zusätzlich zu diesem Konzept wurde eine weitere, schnelle Wirkung nach Aktivierung der TrkB-Rezeptoren beschrieben. Diese Wirkung weist Neurotrophinen erstmals ähnliche funktionelle Eigenschaften wie konventionellen erregenden Transmittern zu (Kafitz et al, 1999). Für diesen Effekt wird als mögliche Ursache eine direkte

Interaktion des TrkB-Rezeptors mit einem Natriumkanal angenommen (Blum et al, 2002). BDNF kann auf diese Weise mit Hilfe von Natriumkanälen, die an TrkB-Rezeptoren gekoppelt sind, die postsynaptische Membran depolarisieren (Korte, 2004).

2.4.3 Vorkommen und Funktion des BDNF-Proteins

Neurotrophine stimulieren die Proliferation, die Kollateralisierung, das Axonwachstum und die dendritische Arborisation der Neurone. Sie greifen in die verschiedenen Synthesevorgänge von Peptiden, Transmittern (Green & Tischler, 1976) und kalziumbindenden Proteinen ein (Cheng & Mattson, 1994).

In der Peripherie des Nervensystems wird BDNF vor allem in Neuronen (Zafra et al, 1991) aber auch in Schwannzellen peripherer Motoneurone gebildet (Acheson et al, 1991). Im ZNS wird BDNF unter anderem von den Gliazellen produziert (Leibrock et al, 1998) und ist im zentralen Nervensystem ubiquitär verteilt. BDNF ist in Neuronen des embryonalen, postpartalen und adulten ZNS zu finden. Die höchste BDNF-Konzentration findet sich im Hippocampus. Inzwischen ist bekannt, dass BDNF auch in Herz, Lunge, Thrombozyten (Rosenthal et al, 1991), Lymphozyten, Monozyten, Muskelzellen und Fibroblasten gebildet wird (Cartwright et al, 1994). Zusätzlich wird BDNF in den Epithelien des Gastrointestinaltraktes (Zunge, Ösophagus, Duodenum und Kolon) sowie des Urogenitaltraktes (Niere, Urothel, Blasenepithel, Eileiter und Uterusendothel) produziert (Lommatzsch et al, 1999). In den Epithelien sind keine hochaffinen TrkB-Rezeptoren vorhanden, dagegen in den zugehörigen viszeralen Ganglien, so dass das Epithel nur als BDNF-Quelle und die Neurone als Ziel dienen. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass das Überleben und Aussprossen der Epithelzellen unter anderem vom trophischen Effekt des BDNF abhängt (Lommatzsch et al, 1999). BDNF wird im Zungenepithel besonders in den Geschmacksrezeptoren gebildet und retrograd axonal in die Ganglien nodosum und petrosus transportiert. Im Tierversuch konnte dargestellt werden, dass BDNF hier einen positiven Effekt auf das Aussprossen von sensorischen Neuronen hat (Nosrat et al, 2000).

BDNF wirkt bei der Hirnentwicklung mit (Chen(3) et al, 2007) und hat einen Einfluss auf die aktivitätsabhängige, synaptische Plastizität und eine Langzeitpotenzierung (Laske & Eschweiler, 2005), der Lernen und Gedächtnis zugrunde liegt.

Die BDNF-Konzentration im Gehirn und im Serum wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Stress vermindert diese Konzentration; Lernprozesse, verschiedene antidepressive Therapiemodalitäten, körperliche Aktivität und Diät erhöhen sie. Die Bestimmung des BDNF-Serumspiegels könnte in Zukunft diagnostische Bedeutung erlangen und auch therapeutische Relevanz bei z.B. psychiatrischen Krankheitsbildern besitzen (Laske & Eschweiler, 2005).

Die BDNF-mRNA-Konzentration im dorsolateralen präfrontalen Kortex steigt von der Kindheit zum jungen Erwachsenenalter an und geht mit der strukturellen und funktionellen Entwicklung des frontalen Kortex einher (Webster et al, 2002).

Im Tierversuch an Mäusen konnte gezeigt werden, dass Tiere, bei denen das BDNF-Gen oder postpartal der Rezeptor für BDNF (TrkB-Rezeptor) ausgeschaltet wurde, ein stark eingeschränktes Lernverhalten zeigten. Dieses stark eingeschränkte Lernverhalten deutet auf eine Rolle von BDNF und dem TrkB-Rezeptor bei aktivitätsabhängiger synaptischer Plastizität hin, bei der bestimmte Lernvorgänge entscheidend moduliert werden. Auffällig ist auch, dass bei genetisch veränderten Mäusen mit ausgeschaltetem BDNF-Gen oder ohne den TrkB-Rezeptor auch die Langzeitpotenzierung, welche als Voraussetzung für das Langzeitgedächtnis angesehen wird, stark eingeschränkt ist (Korte, 2004).

Signale, die durch den TrkB-Rezeptor vermittelt werden, erscheinen als wichtiges Verbindungsglied zwischen der neuronalen Aktivität und der Regulation der Proteinexpression im Zusammenhang mit Plastizitätsphänomenen wie der Langzeitpotenzierung (Lu & Gottschalk, 2000; Woo et al, 2005). Nach dem Untergang neuronaler Zellen ist die Expression von BDNF und TrkB-Rezeptor in den betroffenen Gebieten erhöht. Es konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass nach künstlich induzierten Krämpfen im Hippocampus der Ratte und nach zerebraler Ischämie bzw. hypoglykämischem Koma im Gyrus dentatus der Ratte TrkB-mRNA und TrkB-Protein vermehrt vorkommen (Merlio et al, 1993). Gleichzeitig zeigte sich eine Erhöhung der BDNF-mRNA in diesen Hirnregionen. Umgekehrt zeigte sich nach lokaler Applikation von BDNF nach fokaler ischämischer Hirnläsion eine reduzierte reaktive Astroglie und ein verbessertes funktionelles Resultat (Schäbitz et al, 2004).

Neben der Autoregulation serotonerger Neurone durch Serotonin ist BDNF in der Lage, die Entwicklung und Differenzierung von serotonergen Neuronen zu beeinflussen. Morphologisch betrachtet, beschleunigt BDNF die Ausbildung der

GABAergen Synapsen und Neurone (Huang et al, 1999; Yamada et al, 2002). Zum einen induziert BDNF in vitro die Zunahme des Somadurchmessers GABAerger Neurone (Yamada et al, 2002), zum anderen regt BDNF in hippocampalen Kulturen die Ausbildung GABAerger Verbindungen durch vermehrtes Aussprossen von Dendriten und Verlängerung der Axone GABAerger Neurone an (Vicario-Abejón et al, 1998). BDNF konnte als steuernder Faktor sowohl auf der Ebene der Transkription als auch der Translation von GABA-Rezeptor-Untereinheiten ausgemacht werden (Yamada et al, 2002).

Die Entwicklung und die Instandhaltung cholinergener Neurone im Septum werden ebenfalls durch BDNF beeinflusst. An Rattengehirnkulturen konnte bei cholinergen Zellen ein positiver Einfluss von BDNF auf den Anstieg der neuronalen Überlebensrate und eine Steigerung der Aktivität der Cholinacetyltransferase (ChAT) gezeigt werden (Alderson et al, 1990; Nonomura & Hatanaka, 1992).

Im Tierexperiment kann BDNF in Abhängigkeit von seinem TrkB-Rezeptor die Freisetzung von GABA, Dopamin, Acetylcholin (ACh), Glutamat und Serotonin verstärken (Sala et al, 1998; Goggi et al, 2002; Yamada et al, 2002). BDNF beeinflusst so regulatorisch die neuronalen Transmittersysteme.

2.4.4 Das BDNF-Gen

Das Gen für den *brain-derived neurotrophic factor* liegt auf dem Chromosom 11p13 und bildet als Translationsprodukt das BDNF-Protein. Neue Erkenntnisse zeigen, dass das BDNF-Gen sich über ca. 70 kB erstreckt (Abbildung 2-11).

Es besteht aus elf teilweise alternativen Exons und neun funktionalen Promotern, die je nach Gewebe- und Gehirnregion spezifisch genutzt werden können. Es konnte gezeigt werden, dass die Translation des BDNF-Gens sich auf das letzte Exon (Exon IX) beschränkt. Zwei Exons werden nur selten benutzt (Exon VIII und Exon VIIIh) und wenn, dann nur in Kombination mit Exon V. Exons II, III, IV, V, Vh und VI sind Exons, die nicht in ein Translationsprodukt übersetzt werden. Das Translationsprodukt enthält diejenigen Exons beginnend vom ATG-Codon in Exon IX (Pruunsild et al, 2007).

Das 2005 neu entdeckte Gen BDNFOS wirkt im komplexen Transkriptionsvorgang des BDNF-Gens mit, indem es alternativ gespleißte natürliche Antisensetranskripte (*alternatively spliced natural antisense transcripts*) produziert. Ein Exon des BDNFOS überlappt physikalisch mit einem Exon des BDNF (Liu et al, 2006). Es besteht aus

zehn Exons und erstreckt sich über 191 kb. Eine wichtige Aufgabe des BDNFOS scheint je nach Gewebeart die Regulation des Transkriptionsproduktes des BDNF-Gens zu sein (Pruunsild et al, 2007).

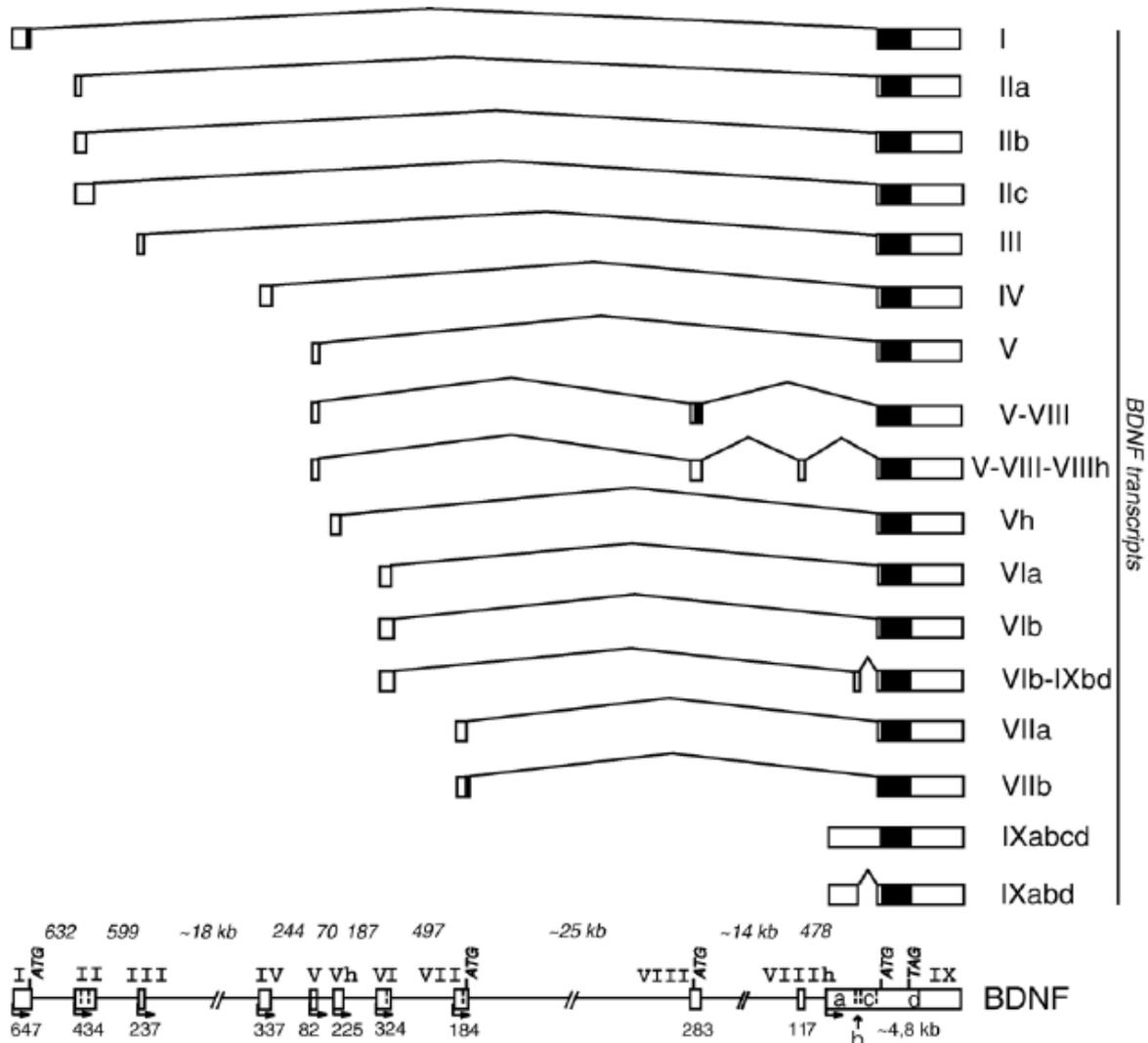


Abbildung 2-11: Struktur des menschlichen BDNF-Gens. Exons werden als Rechtecke dargestellt, Introns als Linien. Ausgefüllte Rechtecke kennzeichnen die Translationsregion. Die Zahlen unter den Exons bezeichnen die Größe in Basenpaaren. Pfeile markieren die Startpunkte der Transkription. ATG und TAG markieren die Position der Start- und Stopcodons (Pruunsild et al, 2007).

2.4.5 Der BDNF und psychiatrische Erkrankungen

Ein Mangel an spezifischen Neurotrophinen könnte ein ursächlicher Faktor für die Degeneration von Neuronen sein. Neurotrophe Faktoren werden in Zusammenhang mit der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson,

Morbus Alzheimer sowie amyotrophischer Lateralsklerose diskutiert (Schulte-Herbrüggen et al, 2007). Neuere Untersuchungsergebnisse deuten auf eine Beteiligung des BDNF und dessen genetischer funktioneller Polymorphismen bei der Pathogenese verschiedener psychischer Erkrankungen wie z.B. Depression, Manie, Schizophrenie, Essstörungen, Demenz und Huntington-Erkrankung hin (Laske & Eschweiler, 2005).

Eine Verminderung von BDNF könnte eine Rolle in der Pathogenese der Parkinsonerkrankung spielen, wenn ein erniedrigtes Level an BDNF-Protein die Lebenszeit dopaminergener Neurone des Striatum herabsetzt (Chen(1) et al, 2007).

In einer Studie mit 220 an Alzheimer erkrankten Patienten und einer Kontrollgruppe aus 128 Probanden konnte gezeigt werden, dass drei SNPs (rs6265, rs11030104 und rs2049045) des BDNF-Gens eng mit der Alzheimerkrankheit assoziiert sind (Huang et al, 2007). In einer weiteren Studie an 513 chinesischen Patienten, die an Alzheimer erkrankt waren, konnte jedoch der Bezug zum SNP rs6265 nicht bestätigt werden (He et al, 2007). Es ist aber anzumerken, dass BDNF-Effekte im Hippocampus eine wichtige Rolle bei Lernprozessen und der Gedächtnisbildung spielen, insbesondere wenn die Neurogenese induzierende Wirkung von BDNF auf den Hippocampus berücksichtigt wird. Bei der Alzheimererkrankung ist der Hippocampus in die atrophischen Prozesse miteinbezogen und die Expression von BDNF-mRNA in hippocampalen und kortikalen Neuronen vermindert (Laske & Eschweiler, 2006).

Autoimmunerkrankungen wie die multiple Sklerose stehen in direktem Zusammenhang mit der zellulären Immunantwort. Immunzellen schütten bei Entzündungsprozessen das BDNF-Protein aus. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der BDNF-Sekretion der Immunzellen und höherer inflammatorischer Aktivität bei Patienten mit multipler Sklerose nachgewiesen werden. Ebenfalls hat BDNF einen positiven Einfluss auf die weiße Hirnsubstanz (Weinstock-Guttman et al, 2007).

In einer Studie wurden vier SNPs des BDNF-Gens (rs6265, C270T, rs7103411 rs11030104) auf eine mögliche Assoziation zur Huntington-Erkrankung untersucht. Ein direkter Zusammenhang zwischen den vier SNPs des BDNF-Gens und der Pathogenese der Huntington-Erkrankung konnte nicht gezeigt werden (Kishikawa et al, 2006). In vitro konnte aber in Bezug auf die Huntington-Erkrankung eine Störung des anterograden Transports von BDNF nachgewiesen werden. Diese

Transportstörung könnte für die affektiven Auffälligkeiten, die dem Zelltod der GABAergen Neurone im Striatum vorausgehen, verantwortlich sein (Laske & Eschweiler, 2006).

2.4.6 Der funktionelle Val⁶⁶Met-Polymorphismus des BDNF-Gens (rs6265)

Der *single-nucleotide polymorphism* rs6265 ist ein Basenaustauschpolymorphismus zwischen den Basen Guanin und Adenin und bewirkt einen Valin66-zu-Methionin-Austausch. Er liegt im BDNF-Gen (Abbildung 2-12) auf dem neunten Exon (Huang et al, 2007).

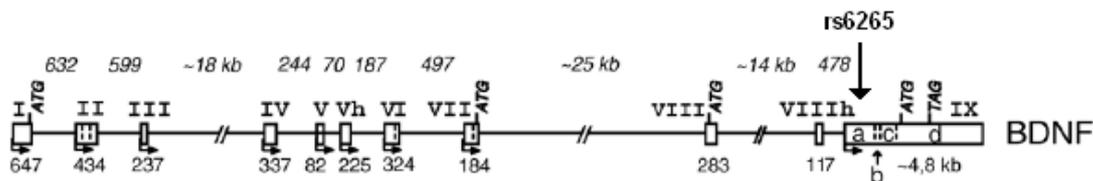


Abbildung 2-12: Lage des SNP Val⁶⁶Met (rs6265) auf dem Exon IX des BDNF-Gens (Pruunsild et al, 2007).

Die Val⁶⁶Met-Variante des BDNF-Gens wurde in Bezug auf Schizophrenie untersucht, aber auch in Verbindung mit der Morphologie des Gehirns, kognitiven Funktionen oder psychiatrischen Erkrankungen gebracht (Chao et al, 2007).

In einer Untersuchung wurde der SNP rs6265 mit zwei anderen Polymorphismen (rs11030104 und rs2049046) des BDNF-Gens in Bezug auf das ADHS-Syndrom untersucht. In dieser Studie an 266 Familien, in der ein Kind an ADHS litt, konnte gezeigt werden, dass ein sehr seltener Haplotyp eine signifikante Assoziation mit dieser Erkrankung zeigte. Die Autoren fordern aber auch, dass in dieser Hinsicht weitere Untersuchungen durchgeführt werden müssen, um sichere Aussagen treffen zu können (Lee et al, 2007). In einer anderen Untersuchung an 468 deutschen, an ADHS erkrankten Kindern konnte ein Zusammenhang zwischen der Pathogenese der ADHS-Erkrankung und dem Val⁶⁶Met Polymorphismus des BDNF-Gens widerlegt werden (Schimmelmann et al, 2007).

In einer weiteren aktuellen Untersuchung wurde der Val⁶⁶Met Polymorphismus in Bezug auf die Anfälligkeit untersucht, an einer Depression zu erkranken. Die

Ergebnisse zeigten eindeutig eine Assoziation zwischen den homozygoten Trägern des G-Allels und der Prädisposition für eine Major-Depression (Ribeiro et al, 2007).

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass zwischen dem SNP rs6265 und dem Auftreten einer Schizophrenie kein eindeutiger Zusammenhang besteht (Watanabe et al, 2006). Eine andere große Untersuchung an 617 chinesischen Schizophrenie-Patienten und 672 Kontrollen konnte ebenfalls zeigen, dass der SNP rs6265 alleine keine Assoziation zu der Erkrankungswahrscheinlichkeit aufweist. Die Autoren kommen aber zum Schluss, dass das BDNF-Gen eine große Rolle bei der Entstehung einer Schizophrenie spielen könnte (Qian et al, 2007). Es wird gefordert, eine größere Anzahl von Polymorphismen zu untersuchen, um eindeutigere Aussagen machen zu können, ob das BDNF-Gen einen Einfluss auf die Entstehung von Schizophrenie oder Psychosen hat (Kanazawa et al, 2007).

Eine Studie aus den letzten Monaten beschäftigte sich mit der Frage, ob beim Polymorphismus rs6265 eine Assoziation mit der Hirnmorphologie und neurokognitiven Tests bei Patienten mit multipler Sklerose besteht. Hierbei wurden bei 208 Personen die Hirnmorphologie mittels Magnetresonanztomografie bestimmt und bei einer Untergruppe von 108 Personen noch neurokognitive Tests durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass es keine positive Assoziation zwischen Met-Allel-Trägern und den neurokognitiven Testverfahren gibt. Die Patienten, die Träger des Met-Allels waren, wiesen aber in der grauen Hirnsubstanz weniger krankheitsbedingte Substanzschäden auf (Zivadinov et al, 2007).

Es konnte in verschiedenen Studien dargestellt werden, dass Träger des Alleltyps Val/Val am Codon 66 ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Depression haben (Ribeiro et al, 2007). Sie zeigen aber im Krankheitsfall bessere exekutive Funktionen und bessere Gedächtnisfunktionen als Val/Met-Träger. Val/Met-Träger hingegen sind emotional stabiler und zeigen geringere Gedächtnisleistungen. (Laske & Eschweiler, 2006). Eine Assoziation des SNP rs6265 mit anderen psychiatrischen Erkrankungen konnte nicht eindeutig gezeigt werden.

2.4.7 Das BDNF-Gen und Kognition

BDNF-Effekte sind verantwortlich für Lernprozesse und Gedächtnisbildung (Laske & Eschweiler, 2006). Es konnte gezeigt werden, dass der NMDA-Rezeptor bei der Veränderung der synaptischen Plastizität mitwirkt. Durch die Ausschüttung des BDNF-Proteins wird die Aktivierung des NMDA-Rezeptors positiv beeinflusst. Es wird

dadurch ein direkter Effekt des BDNF-Gens auf kognitive Prozesse beschrieben (Wu et al, 2005). BDNF kann die Wirksamkeit der Ausschüttung von Neurotransmittern regulieren (Bolton et al, 2000) und die Transkription weiterer Faktoren regeln (Finkbeiner et al, 1997), die Einfluss auf die Kognition haben. Im Hippocampus ist BDNF fähig eine schnelle Potenzierung der glutamatvermittelten, synaptischen Übertragung vorzunehmen (Lessmann & Heumann, 1998). Bei Lernvorgängen ist nachweislich BDNF-mRNA im Hippocampus erhöht (Patterson et al, 2001). Klinische Studien unterstützen die Wichtigkeit des *brain-derived neurotrophic factors* bei kognitiven Prozessen (Vaynman & Gomez-Pinilla, 2006). Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf den funktionellen SNP Val⁶⁶Met gelegt.

2.4.8 Der funktionelle Val⁶⁶Met-Polymorphismus des BDNF-Gens und kognitive Fähigkeiten

Der BDNF-Polymorphismus Val⁶⁶Met mit Substitution von Valin durch Methionin am Codon 66 in Exon 9 des BDNF-Gens hat einen Einfluss auf den intrazellulären Transport und die Sekretion von BDNF in Neuronen. Im Tier-Modell wurde nachgewiesen, dass die Met-BDNF-Variante in Hippocampusneuronen mit einem gestörten intrazellulären Transport und einer beeinträchtigten aktivitätsabhängigen Sekretion von BDNF in Vesikeln assoziiert ist, was zu einer verminderten Langzeitpotenzierung führt (Egan et al, 2003; Hariri et al, 2003) und kognitive Funktionen beeinflusst (Savitz et al, 2006).

Es wurde eine Studie mit 114 jungen, gesunden chinesischen Frauen durchgeführt, die einem kognitiven Test, dem *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* (WAIS-R), und der chinesischen Version des *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ) unterzogen wurden. Diese Probandinnen wurden auf den Val⁶⁶Met-Polymorphismus des BDNF-Gens hin untersucht. In Bezug auf den TPQ ergab sich keine positive Assoziation. Homozygote Frauen mit dem Genotyp Val/Val hatten aber im WAIS-R einen signifikant höheren Handlungs-IQ, insbesondere im Untertest Bilderordnen, als die Trägerinnen des Val/Met- und Met/Met-Genotyps (Tsai et al, 2004).

In einer anderen Untersuchung, in der mittels Magnetresonanztomografie an 214 gesunden Probanden aus verschiedenen ethnischen Gruppen (163 weiße Amerikaner, 26 Schwarze, 14 Lateinamerikaner, acht Asiaten und ein Amerikaner indianischer Herkunft) konnte durch Hirnvolumenmessung folgendes nachgewiesen werden: Bei gesunden Trägern des Met-Allels zeigte sich zusätzlich im Vergleich zu

homozygoten Val/Val-Trägern eine kortikale Volumenminderung beidseits im Hippocampus sowie im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Pezawas et al, 2004).

In einer weiteren Untersuchung wurden 722 ältere, gesunde Probanden, in Bezug auf den gleichen SNP, kognitiven Tests unterzogen, die die fluide Intelligenz, mathematische Rechengeschwindigkeit und das Erinnerungsvermögen maßen. Hier konnte auch gezeigt werden, dass die Anwesenheit des Met-Allels die Leistung in allen durchgeführten Tests reduziert. In dieser Untersuchung konnte ebenfalls noch einmal durch die Magnetresonanztomografie nachgewiesen werden, dass bei Met-Allel-Trägern der Hippocampus um 3,9% bis 5% kleiner ist als bei Nicht-Met-Allel-Trägern (Miyajima et al, 2007).

In einer Studie mit gesunden, älteren Probanden, die zwischen 64 und 79 Jahren alt waren, wurden zur Messung des logischen Denkens die *Raven's Standard Progressive Matrices* herangezogen. Hier zeigten dagegen die homozygoten Met-Allel-Träger signifikant höhere Punktwerte im *Raven's Score* als die heterozygoten und die homozygoten Val-Allel-Träger (Harris et al, 2006).

Bei 54 Patienten mit bipolarer Störung schnitten Val-Homozygote beim *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) signifikant besser ab als Patienten mit dem Val/Met- und Met/Met-Genotyp (Rybakowski et al, 2003).

In einer weiteren Studie wurde ebenfalls an 641 Personen die Auswirkung des Austausches von Valin gegen Methionin untersucht. Hierbei wurden schizophrene Patienten, deren symptomfreie Geschwister und gesunde Kontrollen als Probanden in die Studie eingeschlossen. Die Probanden stammten aus verschiedenen ethnischen Gruppen (6,3% Afroamerikaner, 89,9% Amerikaner europäischer Abstammung und 3,9% andere ethnische Gruppen). Als Test wurde die *Wechsler Memory Scale* (WMS-R) herangezogen. Schizophreniepatienten schnitten bei dieser Testung durchschnittlich schlechter ab als die gesunden Kontrollen. Die Geschwister der schizophrenen Probanden lagen mit den erreichten Werten dazwischen. In der gesamten Gruppe der Probanden hatte aber der Val⁶⁶Met-Polymorphismus einen signifikanten Effekt auf die erbrachte Leistung. Homozygote Träger des Methionin-Allels zeigten schlechtere Gedächtnisfunktionen. Es konnte zusätzlich noch mittels Magnetresonanztomografie gezeigt werden, dass homozygote Träger des Methionin-Allels eine abnormale Aktivierung der Hippocampusregion vorwiesen (Egan et al, 2003).

In einer ähnlichen Studie an 19 Schizophrenen und 25 gesunden Probanden konnte auch eine Volumenverminderung im Hippocampus bei Met-Allel-Trägern gezeigt werden (Szeszko et al, 2005).

Fast alle dargestellten Studien stimmen hinsichtlich einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit von Val-Allel-Trägern gegenüber Met-Allel-Trägern überein. In einer Untersuchung an gesunden, älteren Probanden zeigte sich dagegen, dass die homozygoten Met-Allel-Träger signifikant höhere Punktwerte im *Raven's Score* erzielten als die Heterozygoten und die homozygoten Val-Allel-Träger (Harris et al, 2006).

2.5 Fragestellung

In vielen vorausgegangenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Intelligenz eines Menschen maßgeblich genetisch beeinflusst wird. Der Einfluss der genetischen Komponente sollte jedoch noch genauer erforscht werden. Ziel ist es, auf molekulargenetischer Ebene bestimmte Gene oder Polymorphismen mit kleinen Effekten auf komplexe Eigenschaften, wie zum Beispiel der Intelligenz, zu finden. Assoziationsstudien sind eine sensible Methode dafür.

Das BDNF-Gen wurde im Literaturüberblick als interessantes Kandidatengen im Rahmen der Kognition ausgewiesen. Für den SNP rs6265 konnten signifikante Assoziationen bei Intelligenztests nachgewiesen werden. Auch in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen wird eine Assoziation mit dem SNP rs6265 vermutet.

Bisherige Studien, die sich mit der Assoziation des SNPs rs6265 in Bezug auf Kognition beschäftigten, fanden in anderen ethnischen Gruppen statt, untersuchten ältere Probanden oder schlossen psychiatrisch Kranke in die Studien mit ein. Auch wurde zur Intelligenztestung kein einheitlicher Test herangezogen.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, Zusammenhänge zwischen dem untersuchten Polymorphismus des BDNF-Gens rs6265 und den Leistungen im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in seiner Revision von 1991 an einer gesunden, deutschen Population zu erfassen. Das Alter der Probanden lag zwischen 19 und 79 Jahren. Dazu wurden Allel- und Genotypfrequenzen bestimmt.

3 Material und Methoden

3.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung

3.1.1 Studienmodalitäten

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

3.1.2 Art der Studie

Es handelt sich um eine Assoziationsstudie. Die verschiedenen Allele bzw. Genotypen des SNPs rs6265 wurden in Assoziation mit den erbrachten Leistungen des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) untersucht.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Die Probanden sollten mindestens 18 Jahre aber höchstens 79 Jahre alt sein. Voraussetzung war die deutsche Herkunft beider Eltern der Testpersonen. Ausschlusskriterien waren eigene psychiatrische Erkrankung, psychiatrische Erkrankungen in der Blutsverwandtschaft ersten Grades und körperliche Erkrankungen, welche die Psyche in hohem Maße beeinflussen könnten.

3.2 Auswahl der Studienteilnehmer

3.2.1 Rekrutierung

Per Post wurden allgemeine Informationen über unsere Studie mit der Bitte um Teilnahme an zufällig ausgewählte Personen der Münchner Bevölkerung verschickt. Interessierte meldeten sich per Rückantwortschreiben oder telefonisch. Um eigene neuropsychiatrische Störungen oder solche bei Verwandten ersten Grades auszuschließen, wurden vor Studieneinschluss mehrere Untersuchungen durchgeführt. Als Studienteilnehmer wurde eine Gruppe von 284 nicht verwandten,

gesunden Freiwilligen mit deutscher Abstammung (Eltern und Großeltern stammen aus Deutschland) untersucht. Ihr Alter lag zwischen 19 und 79 Jahren (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Beschreibung der Studienteilnehmer nach Alter und Geschlecht.

Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht		Gesamt n
	männlich n (%)	weiblich n (%)	
46 (15)	121 (42,6)	163 (57,4)	284

3.2.2 Telefonscreening

Im Telefonscreening wurde im Vorfeld versucht, psychiatrische Erkrankungen der potentiellen Studienteilnehmer und derer Blutsverwandte ersten Grades zu erfassen. Testpersonen mit relevanten somatischen Krankheiten oder Achse I/II–Störungen (*lifetime*) wurden ausgeschlossen. Ebenso erfolgte ein Ausschluss bei positiver psychiatrischer Familienanamnese.

Hierzu wurden dem Kandidaten fernmündlich Fragen zur aktuellen Medikamenteneinnahme, Alkoholkonsum und Drogenmissbrauch gestellt. Ebenso wurde eine kurze psychiatrische Anamnese erfasst und eventuelle Aufenthalte in psychiatrischen und neurologischen Einrichtungen aufgezeichnet.

Ergaben sich hier keine Hinweise auf eigene psychiatrische Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen in der Blutsverwandtschaft ersten Grades und körperliche Erkrankungen beim Probanden, wurde dem Studienteilnehmer der Anamnese-I-Fragebogen zugeschickt.

3.2.3 Anamnese-I-Fragebogen

Mit dem Anamnese-I-Fragebogen wurden soziodemographische Daten wie Geschlecht, Alter, Geburtsdaten, Familienstand, Nationalität, ethnische Zugehörigkeit, Größe, Gewicht und Händigkeit erfasst. Besonders wichtig war die Nationalität, da nur Probanden akzeptiert wurden, die deutschstämmig sind, d.h. Eltern und Großeltern sollten aus Deutschland stammen. Es wurden Fragen zur Lebensgeschichte und zu Kinderkrankheiten gestellt. Die Probanden mussten chronologisch darlegen, ob sie an internistischen oder psychiatrischen Erkrankungen

leiden. Hier wurde vor allem nach studienrelevanten Erkrankungen wie Gemütskrankungen (Depression, Manie), Schizophrenie, Abhängigkeiten (Alkohol, Drogen, Medikamente) und anderen psychischen Erkrankungen (Essprobleme, Ängste, Zwänge) gefragt. Ebenso wurden die aktuellen Medikamente mit Dosierungen erfasst. Chronologisch wurden alle psychiatrischen und internistischen Krankenhausaufenthalte fixiert. Eine Raucher-Anamnese und die aktuelle Zufriedenheit mit der derzeitigen Gesundheit wurden aufgezeichnet.

Danach folgten Fragen zur internistischen und psychiatrischen Gesundheit der Kinder, Geschwister, der Eltern und Großeltern des Probanden.

Nach Rückerhalt des vom Probanden bearbeiteten Anamnese-I-Fragebogens wurde der Proband, falls sich auch hier keine relevanten Ausschlusskriterien zeigten, in die Psychiatrische Klinik zum klinischen Interview (Tabelle 3-2) eingeladen. Hier wurde der Proband weiteren psychiatrischen und psychologischen Tests unterzogen.

Tabelle 3-2: Elemente des klinischen Interviews.

Körperliche Untersuchung
<i>Mini-Mental-State-Test (MMST)</i>
Wortschatztest (WST)
Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R)
Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II)
<i>Family History Assessment Modul (FHAM)</i>
Anamnese-II-Fragebogen

3.3 Klinisches Interview

3.3.1 Körperliche Untersuchung

Nach einer kurzen allgemeinen Anamnese zu relevanten neurologischen und internistischen Vorerkrankungen wurden eine körperliche internistische Untersuchung und eine ausführliche neurologische Untersuchung durchgeführt. Besonderer Wert wurde auf Hinweise für neuropsychiatrische Erkrankungen gelegt. Es wurden die Hörfähigkeit, der Geruchssinn, das Sehvermögen, die Manumotorik, die Koordination und die Hirnnerven überprüft. Es wurde auf Parkinsonzeichen geprüft. Die Reflexe, mögliche Gefühlsstörungen und Bewegungsauffälligkeiten

wurden aufgezeichnet. Die Befunde wurden auf einem Anamnese-Bogen dokumentiert. Zeigten sich hier relevante psychiatrische oder internistische Erkrankungen, wurde der Proband aus der Studie ausgeschlossen.

3.3.2 Mini-Mental-State-Test

Probanden, die das sechzigste Lebensjahr vollendet hatten, wurden dem *Mini-Mental-State-Test* (Folstein et al, 1975) unterzogen, um Demenzerkrankungen zu erkennen.

Der *Mini-Mental-State-Test* (MMST) stellt ein gutes Screening-Instrument zur Erfassung kognitiver Störungen bei älteren Personen dar (Kafonek et al, 1989).

Es handelt sich um ein Interview mit Handlungsaufgaben, das vor allem praxisnahe Fragen beinhaltet, die von kognitiv nicht beeinträchtigten Personen im Regelfall problemlos zu beantworten sind, von Personen mit Demenzverdacht dagegen nur zum Teil bewältigt werden. Erfasst werden kognitive, nicht jedoch emotionale Aspekte (Orientierung, Aufnahmefähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechnen, Gedächtnis, Sprache, Ausführung einer Anweisung, Lesen, Schreiben und konstruktive Praxis).

In der Praxis ist der MMST zur Ergänzung der neuro-psychologischen Testung gedacht und kann sie keinesfalls ersetzen (Wegener, 2003). Allgemein bietet der MMST einen kurzen Screening-Test, um quantitativ den Schweregrad einer kognitiven Beeinträchtigung abschätzen zu können und kognitive Veränderungen im Verlauf darzustellen (Tombaugh & McIntyre, 1992).

Die Auswertung erfolgt als einfache Addition der vergebenen Punkte. Ein maximaler Testwert von 30 Punkten kann erreicht werden, wobei ein niedriger Testwert eine schlechte Leistung beschreibt. Laut den Autoren erreichen kognitiv gesunde Personen Ergebnisse zwischen 30 und 24 Punkten, kognitiv beeinträchtigte Patienten Werte kleiner 23 Punkten, wobei unter 20 Punkten von einer Demenz ausgegangen werden kann. Die Bearbeitungsdauer liegt zwischen fünf und zehn Minuten.

Probanden, die weniger als 27 Punkte erreichten, wurden aus unserer Studie ausgeschlossen, da bei diesen Patienten mit einer kognitiven Beeinträchtigung zu rechnen war.

3.3.3 Wortschatztest

Der Wortschatztest (Schmidt & Metzler, 1992) wurde nach Angaben der Verfasser für die Diagnostik in der klinischen Psychologie, der Psychiatrie und der Neurologie entwickelt und dient der schnellen Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus bei leichten bis mittelschweren hirnrnorganischen Beeinträchtigungen, sowie einer ökonomischen Abschätzung des allgemeinen Intelligenzniveaus und des Sprachverständnisses als Voraussetzung für weitere diagnostische Maßnahmen. Ferner soll der Wortschatztest (WST) zur Verlaufsbeurteilung von Demenzen höherer Schweregrade und zur Stichprobencharakterisierung bezüglich der verbalen Intelligenz bei klinischen und epidemiologischen Studien einsetzbar sein.

Der WST ist ab dem sechzehnten Lebensjahr möglich, besteht aus 40 Aufgaben zur Wiedererkennung von Wörtern und ist als Einzel- und Gruppentest durchführbar. Eine Testaufgabe enthält je ein Zielwort und fünf Distraktoren. Die Aufgaben sind zeilenweise nach steigender Schwierigkeit angeordnet. Der Proband hat die Aufgabe, das Zielwort in jeder Zeile herauszufinden und durchzustreichen.

Die Testleistungen können als altersbeständig gelten (Herzfeld, 1994) und steigen bei höheren Schul- und Berufsabschlüssen an.

Der Test ist einfach handhabbar, belastet den Probanden sehr wenig und ist zudem schnell durchführ- und auswertbar (Stephan, 1995). Es ist mit dem WST daher möglich, sehr schnell Informationen über die verbale Intelligenz und den Wortschatz einer Testperson zu bekommen (Karner, 1994). Die Testdurchführung dauert circa zehn Minuten, die Auswertung circa fünf Minuten.

3.3.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (Tewes, 1994) eignet sich für Probanden zwischen dem sechzehnten und vierundsiebzigsten Lebensjahr zur Einschätzung des allgemeinen geistigen Entwicklungsstandes und zur Untersuchung von Leistungsbeeinträchtigungen. Die Bearbeitungsdauer liegt zwischen sechzig und neunzig Minuten.

Beim Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) handelt es sich um die Neubearbeitung aus dem Jahre 1991 des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene in Anlehnung an die *Wechsler Adult Intelligence Scale-R* (WAIS-R) von Wechsler. Nach wie vor liegt beim HAWIE-R Wechslers Definition von Intelligenz

zugrunde als der zusammengesetzten oder globalen Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umwelt wirkungsvoll auseinanderzusetzen (Wechsler, 1964). Er misst, orientiert am faktorenanalytischen Modell Spearman's, den g-(general-)Faktor der Intelligenz, der als *allgemeine Intelligenz* nach Wechsler das Verhalten des Individuums als Ganzes bestimmt. Im Sinne dieses Intelligenzmodells werden auch nicht-intellektuelle, praktische Intelligenzkomponenten geprüft. Niedrige Leistungen sollten stets unter Berücksichtigung milieuspezifischer Einflüsse und krankheitsbedingter Leistungsverminderungen betrachtet werden (Tewes, 1994). Der HAWIE-R besteht wie der HAWIE aus 11 Untertests (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Untertests des HAWIE-R.

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

Die sprachliche Intelligenz wird dabei über den Verbalteil geprüft, die praktische Intelligenz über den Handlungsteil. Neben der Erhebung des Gesamt-IQs erlaubt der HAWIE-R eine Profilanalyse über alle Untertests (Indizes für verschiedene klinische Gruppen).

Allgemeines Wissen:

Der Test besteht aus 24 Sachfragen mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad und erfasst die Breite des Allgemeinwissens, kulturelle Erfahrungen und die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt (Zimmerman et al, 1973). Für jede richtige Antwort gibt es einen Punkt. Bei den 24 Fragen sind maximal 24 Rohpunkte zu erzielen. Frage 16 lautet z.B. *Wer schrieb Hamlet?* Die Wissensbereiche sind sehr verschiedenartig. Es wurde Wert darauf gelegt, keine schwierigen Wörter bei der Aufgabenkonstruktion zu verwenden, damit ein vom Wortschatz unabhängiger

Wissensaspekt hervorgehoben wird (Tewes, 1994). Akademisches und spezialisiertes Wissen sollten nicht Bestandteil dieses Subtests sein (Blöink, 2006).

Zahlennachsprechen:

Es stehen sieben Ziffernreihen zur Verfügung. Die erste Reihe besteht aus drei Ziffern, in jeder weiteren Reihe kommt eine Ziffer hinzu. In der ersten Runde soll der Proband die Ziffern vorwärts nachsprechen, in der zweiten Runde werden die Ziffernreihen rückwärts nachgesprochen. Zweimaliges falsches Nachsprechen der selben Ziffernreihe führt zum Abbruch des Tests. Für jede korrekt nachgesprochene Zahlenreihe nach einmaliger akustischer Darbietung gibt es einen Punkt. Somit ist die maximale Rohpunktzahl 28. Hier soll das Zahlengedächtnis der Probanden überprüft werden. Für das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau hat dieser Subtest wenig Bedeutung, weil schlechte Ergebnisse auch durch erhöhte Testangst oder Störungen der Aufmerksamkeit bedingt sein können (Tewes, 1994). Eine schlechte Leistung kann aber ein Hinweis auf hirnorganische Erkrankungen sein (Matrazzo, 1982).

Wortschatz-Test:

Dem Probanden werden 32 Begriffe, nach aufsteigender Schwierigkeit angeordnet, genannt, deren Bedeutung er umschreiben soll. Jede richtige Antwort wird mit einem Punkt bewertet. Es gibt maximal 32 Rohpunkte. Bei der ersten Frage wird nach der Bedeutung von *Apfel* verlangt, bei der 32. Frage wird nach der Erklärung des Wortes *Geoid* gesucht. Der Untertest gilt als gutes Maß für die allgemeine Intelligenz und ist weitgehend unabhängig vom Lebensalter. Lernfähigkeit und Informationsbreite des Probanden werden an dem Bestand an sprachlichen Kenntnissen überprüft (Matarazzo, 1982).

Rechnerisches Denken:

14 Rechenaufgaben sollen innerhalb von zwei Minuten im Kopf gelöst werden. Wenn drei Aufgaben nicht innerhalb der zeitlichen Vorgabe bewältigt werden, wird der Test abgebrochen. In den ersten neun Aufgaben gibt es jeweils einen Punkt bei richtiger Beantwortung. In den letzten fünf Aufgaben kann es abhängig von der Beantwortungszeit bis zu zwei Punkte geben. Die Maximalrohpunktzahl liegt bei 19. Aufgabe 7 lautet zum Beispiel: *Sie wollen 24 km weit wandern und schaffen 3 km in*

der Stunde. Wie viele Stunden benötigen sie für die gesamte Strecke? Hier wird versucht, eine Aussage über die allgemeine Intelligenz und das Arbeitsgedächtnis zu machen (Kaufmann & Lichtenberger, 1999). Weil die Beherrschung der Grundrechenarten vorausgesetzt wird, ist dieser Untertest von schulischer und beruflicher Bildung abhängig (Matrazzo, 1982). Des weiteren wird hier das Konzentrationsvermögen angezeigt (Rapaport, 1953). Niedrige Werte können auf vermindertes Konzentrationsvermögen oder mangelnde Schulbildung hinweisen.

Allgemeines Verständnis:

Hier werden 13 Fragen unterschiedlichen Schwierigkeitsgrades und aus verschiedenen Themenbereichen gestellt. Jede Frage kann, je nach der Qualität der Antwort, mit maximal zwei Punkten bewertet werden. 26 Rohwertpunkte sind möglich. Nach vier falsch beantworteten Fragen wird der Test abgebrochen. Ein Beispiel ist: *Warum bekommt man bestimmte Medikamente nur auf Rezept?* Es wird zwischen zwei Abstraktionsebenen unterschieden, den oberflächlichen und den differenzierten Antworten. Somit erfasst dieser Test die Fähigkeit, Erfahrungen zu verwerten, in Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen zu denken und Dinge zu abstrahieren (Tewes, 1994). Der sprachliche Ausdruck bei der Bewertung der Fragen wird ebenfalls berücksichtigt.

Gemeinsamkeitenfinden:

Hier sollte der Proband zu zwei vorgegebenen Begriffen den Oberbegriff nennen. 16 Wortpaare werden genannt. Je nach der Qualität der Antwort sind bis zu zwei Punkte möglich. 32 Rohpunkte sind maximal zu erreichen. Beispiele für die Begriffe wären *Norden und Westen* oder *Auge und Ohr*. Hier wird die logische Struktur des Denkprozesses erfasst (Matrazzo, 1982). Desweiteren kann die Fähigkeit für assoziatives Denken mitbeurteilt werden (Zimmerman et al, 1973). Wortschatzkenntnisse und sprachliches Ausdrucksvermögen kommen hier zur Geltung (Furth & Milgram, 1965).

Bilderergänzen:

Zu diesem Test gibt es 17 Bildvorlagen, bei denen jeweils ein fehlendes Detail benannt werden muss. Bei drei aufeinander folgenden falsch oder nicht innerhalb von 20 Sekunden beantworteten Aufgaben wird der Test abgebrochen. Maximal sind

17 Rohpunkte zu erreichen. Dieser Test gibt Aussagen über die Fähigkeit, bei einer visuellen Vorlage zwischen unwichtigen und wichtigen Details zu unterscheiden. Das Testergebnis ist abhängig von der Vertrautheit mit dem entsprechenden Gegenstand und differenziert daher eher im unteren Intelligenzbereich (Tewes, 1994). Hier wird die Realitätswahrnehmung erfasst (Zimmerman et al, 1973).

Bilderordnen:

Hier sollen Serien von zehn Bildern, die kleine Geschichten erzählen, in die richtige Reihenfolge gebracht werden. Bei vier falsch gelösten Aufgaben in Folge wird der Test abgebrochen. Je nach Lösungszeit und Reihenfolge sind bei der ersten Serie höchstens zwei Punkte zu erreichen, bei den folgenden neun Serien bis zu sechs Punkte. Die Maximalrohpunktzahl ist 56. Hier wird beurteilt, ob der Proband in der Lage ist, die Gesamtsituation zu verstehen und die Einzelbilder in ihrer Bedeutung richtig einzuschätzen. Dieser Test ist weitgehend unabhängig von kulturellen Einflüssen und ist auch ein Indikator der sozialen Intelligenz (Matrazzo, 1982).

Mosaik-Test:

Es gibt hier neun mehrfarbige Würfel und neun Kärtchen mit Mustern, die mit den Würfeln nachgebaut werden müssen. 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. Das Vermögen, Formen wahrzunehmen, sie zu analysieren und alles in die einzelnen Bausteine zu trennen, ist hier von Bedeutung (Matarazzo, 1982). Dieser Abschnitt ist ein guter Hinweis auf die Fähigkeit zum problemlösenden Denken (Davis et al, 1966) und reflektiert, wie gut der Proband unter Zeitdruck handelt (Doppelt & Wallace, 1955).

Figurenlegen:

Dieser Test besteht aus vier Puzzles. Hier soll möglichst schnell aus asymmetrischen Teilen je eine Figur gelegt werden. Die dabei benötigte Zeit ist ausschlaggebend. Bei Figur eins sind maximal acht Punkte, bei Figur zwei zwölf Punkte, bei Figur drei zehn Punkte und bei Figur vier elf Punkte zu erreichen. Dies ergibt maximal 41 Rohpunktswerte. Es muss eine Beziehung zwischen mehreren Teilen und einem Ganzen hergestellt werden (Matrazzo, 1982) und der Lösungsstil des Probanden

kann qualitativ vom Testleiter beobachtet werden (Tewes, 1994). Der Untertest spiegelt die nonverbale Organisation der Intelligenz wider (Cohen, 1952).

Zahlen-Symbol-Test:

Willkürlich aufeinander folgende Zahlen von eins bis neun müssen schriftlich Strichsymbolen innerhalb von 90 Sekunden zugeordnet werden. Pro richtiger Zuordnung eines Symbols zu einer Zahl wird ein Punkt vergeben. Es sind 93 Rohwertpunkte zu erzielen. Diese Leistung ist abhängig vom Grad der emotionalen Belastbarkeit (Matarazzo, 1982) und dem Alter (Tewes, 1994). Dieser Untertest erfasst bei Routineaufgaben die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit und das Konzentrationsvermögen (Hilger & Kasper, 2002).

Auswertung:

Für jeden Untertest wird die Gesamtrohpunktezahl ermittelt. Die Rohwerte werden in verschiedene Wertepunkte transformiert. Die Wertepunkte A entsprechen den Abweichungswerten von den Erwartungswerten der Altersgruppe 20-34 Jahre. Sie sind Voraussetzung für die Bestimmung des Intelligenzquotienten und werden der entsprechenden Tabelle des Handbuchs entnommen. Die Wertepunkte B dienen dazu, eine bessere Interpretationsmöglichkeit des Testergebnisses zu erhalten. Damit kann die Abweichung der Rohwerte von anderen Referenzgruppen ermittelt werden. Mit entsprechenden Tabellen aus dem Handbuch kann so z.B. die Abweichung von Altersnormen oder Bildungsstandards eingetragen werden.

Der eigentliche IQ-Wert wird über die Wertepunkte A bestimmt. Es werden drei Wertepunktsummen errechnet. Erstens die Summe der Wertepunkte der sechs Verbaltests, zweitens die Summe der Wertepunkte der fünf Handlungstests und drittens die Summe aller elf Untertests. Anschließend kann mit Hilfe altersentsprechender Tabellen für die Wertepunktsummen der jeweils äquivalente Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ ermittelt werden.

Der traditionsreiche und heute wohl noch als Prototyp der gängigen Intelligenzdiagnostik geltende Test widerspiegelt alle Mängel der herkömmlichen Intelligenztestung wie ungenügende kognitionspsychologische Fundierung der Itempoolkonstruktion und des Testaufbaus, Orientierung nur auf das Denkresultat, nicht auf den Denkprozess, Vernachlässigung der kreativen Komponente und

Unterschätzung der Intelligenz von kulturellen Minoritäten (Guthke & Herzberg, 1997). Viele Testrezensenten (Fay, 1993; Kubinger, 1993) bemängeln, wie wenig der HAWIE-R bisher auf seine Validität hin untersucht wurde. Aber trotz aller Mängel stellt der HAWIE-R gegenüber dem HAWIE eine Verbesserung eines praktisch bewährten Tests dar und bleibt für die klinische Einzelfalluntersuchung Erwachsener gegenwärtig konkurrenzlos (Guthke & Herzberg, 1997).

3.3.5 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV

Das deutschsprachige Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (Wittchen et al, 1997) besteht aus mehreren Modulen (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Module des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV.

SKID-I (DSM-IV Achse I Störungen)	SKID-II (Persönlichkeitsstörungen)
<ul style="list-style-type: none"> • Affektive Störungen • Psychotische Störungen • Störungen durch psychotrope Substanzen • Angststörungen • Somatoforme Störungen • Essstörungen • Anpassungsstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Selbstunsichere Persönlichkeitsstörung • Dependente Persönlichkeitsstörung • Zwanghafte Persönlichkeitsstörung • Negativistische Persönlichkeitsstörung • Depressive Persönlichkeitsstörung • Paranoide Persönlichkeitsstörung • Schizotypische Persönlichkeitsstörung • Schizoide Persönlichkeitsstörung • Histrionische Persönlichkeitsstörung • Narzistische Persönlichkeitsstörung • Borderline-Persönlichkeitsstörung • Antisoziale Persönlichkeitsstörung

SKID-I und SKID-II können bei ambulanten und stationär behandelten Patienten mit psychischen Störungen im psychiatrischen und psychotherapeutischen Bereich eingesetzt werden.

Das SKID-I dient der Erfassung und Diagnostik ausgewählter psychischer Syndrome und Störungen, wie sie im DSM-IV auf Achse I definiert werden. Alle Diagnosen

werden im Längs- und Querschnitt sowie mit Zusatzinformationen über Beginn und Verlauf erhoben.

Das SKID-II ist ein Verfahren zur Diagnostik der zehn auf Achse II sowie der zwei im Anhang des DSM-IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen. Das SKID-II ist ein zweistufiges Verfahren, bestehend aus einem Fragebogen, dessen Items die Kriterien des DSM-IV repräsentieren, das als Screening für die Merkmale der zwölf erfassten Persönlichkeitsstörungen dient. Im nachfolgenden Interview brauchen dann nur noch diejenigen Fragen gestellt zu werden, für die im Fragebogen eine Frage mit „Ja“ beantwortet wurde. Durch dieses zweistufige Verfahren wird eine vergleichsweise geringe Durchführungszeit für das Interview erreicht.

Die Einschätzung der psychosozialen Beeinträchtigung des Patienten (Achse IV) sowie die globale Beeinträchtigung seiner Leistungsfähigkeit (Achse V) erfolgen auf gesonderten Formblättern.

Das SKID-I und SKID-II ermöglichen dem Interviewer eine schnelle und valide Diagnosestellung nach DSM-IV und eignen sich nicht nur für die standardisierte Befunderhebung in Forschung und Versorgung, sondern können in der Ausbildung den raschen Überblick über die diagnostischen Kriterien nach DSM-IV erleichtern (Demmel, 1999).

Durch die Angabe von Sprungregeln hält sich der Interviewer nicht bei Fragen nach Symptomen auf, die diagnostisch irrelevant sind. Die Durchführungszeit von SKID-I beträgt etwa sechzig Minuten und teilt sich in einen freien (etwa zehn Minuten Dauer) und einen strukturierten Interviewteil. Die durchschnittliche Durchführungszeit von SKID-II liegt bei etwa dreißig Minuten.

Zeigten sich im SKID-I für DSM-IV relevante psychiatrische Erkrankungen, so wurden die Probanden aus dieser Studie ausgeschlossen.

3.3.6 Family History Assessment Modules

Psychiatrische Diagnosen unter Verwandten wurden mit Hilfe des *Family History Assessment Modules* (FHAM) (Rice et al, 1995) beurteilt. Hierbei wurden Alkoholprobleme, Drogen- und Medikamentenabusus, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische Störung, Aufsuchen psychiatrischer Hilfe und psychiatrisch stationäre Aufenthalte bei Verwandten ersten, zweiten und dritten Grades aufgezeichnet.

Zeigten sich in den *Family History Assessment Modules* relevante psychiatrische Erkrankungen bei Blutsverwandten ersten Grades, so wurden die Probanden aus dieser Studie ausgeschlossen.

3.3.7 Anamnese-II-Fragebogen

In der Anamnese II wurden Fragen über Familienstand, Wohnort und Haushalt erörtert. Der Schulabschluß und der Beruf des jeweiligen Probanden wurden dokumentiert. Die Lebensgeschichte des Probanden wurde chronologisch erfasst. Es wurden Fragen zu Verhaltensweisen und sozialen Kontakten in Kindheit und Jugend gestellt. Ebenso wurden Angaben über Partnerschaften und zur jetzigen familiären Situation aufgezeichnet. Die Probanden sollten Auskunft darüber geben, ob sie mit ihrer aktuellen beruflichen und finanziellen Situation zufrieden waren.

3.4 DNA-Extraktion

Von allen Probanden wurde Blut venös abgenommen und bei -80°C gelagert. Durch Zugabe von EDTA wurde die Gerinnung des gewonnenen Blutes verhindert. Mit Hilfe des QiaAmp DNA Blood Maxi Kits der Firma QIAGEN erfolgte die Extraktion der DNA aus 4-10ml des EDTA-Blutes (Abbildung 3-1).

1. Vorbereitung der Blutproben

Das bei -80°C tiefgefrorene Blut wurde bei Raumtemperatur aufgetaut. Dann wurden mindestens 4ml in ein 50ml großes Zentrifugenröhrchen pipettiert. Bei einem Volumen unterhalb von 7ml wurde das Blut auf ein Endvolumen von 10ml mit PBS-Pufferlösung verdünnt.

2. Lyse

Um die Leukozyten zu lysieren und die DNA freizusetzen, wurden dem EDTA-Blut 500 μl QIAGEN Protease hinzugefügt und kurz mit einem Vortexer vermischt. Zu dieser Lösung erfolgte nun eine Zugabe von 12ml AL-Puffer, um optimale Reaktionsbedingungen zu schaffen. Daraufhin wurde die Lösung zwei Minuten lang auf dem Vortexer durchgemischt, um die Zell-Lyse zu vervollständigen.

Für einen maximalen DNA-Ertrag erfolgte dann eine mindestens dreißigminütige Inkubation der Lösung im Wasserbad bei 70°C unter gleichzeitigem Schütteln.

3. Fällungsreaktion und Bindung der DNA an die Silikagel-Membran

Dem Ansatz wurde 10ml Ethanol (96% – 100%) hinzugegeben, um die DNA auszufällen. Anschließend erfolgte eine zwei Minuten lange Vermischung auf dem Vortexer. Die DNA-Lösung wurde dann auf die Silikagel-Säule überführt und für drei Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert. Je nach anfänglicher Blutmenge musste dieser Vorgang öfter wiederholt werden, da eine Säule nicht in der Lage ist, die gesamte DNA-Lösung auf einmal aufzunehmen. Die DNA band nun an die Membran und wurde so von RNA und Proteinen, die die PCR später hätten stören können, getrennt.

4. Reinigung der DNA

Um nochmals störende Proteine zu entfernen, wurden 5ml Waschpuffer AW 1 auf den DNA-haltigen Filter gegeben und für 1 Minute bei 5000rpm zentrifugiert. Dann erfolgte die Zugabe von 5ml ethanolhaltigem Waschpuffer AW 2 auf den Filter und eine fünfzehn Minuten lange Zentrifugation bei 5000rpm, um Guanidiniumsalze und das Ethanol zu entfernen.

5. Auswaschen der DNA von der Silikamembran

Anschließend erfolgte die Überführung der Filter in sterile Falcon-Röhrchen. Mit Hilfe von 1ml AE-Puffer, anschließender Inkubation und fünfminütiger Zentrifugation bei 5000rpm wurde die DNA von der Silikamembran getrennt. Da die DNA nur unter sauren Bedingungen an die Silikamembran bindet, löste sie sich nun mittels des basischen Tris-Puffers von der Membran ab und verblieb im AE-Puffer. Die so gewonnene DNA konnte dann für die PCR verwendet werden.

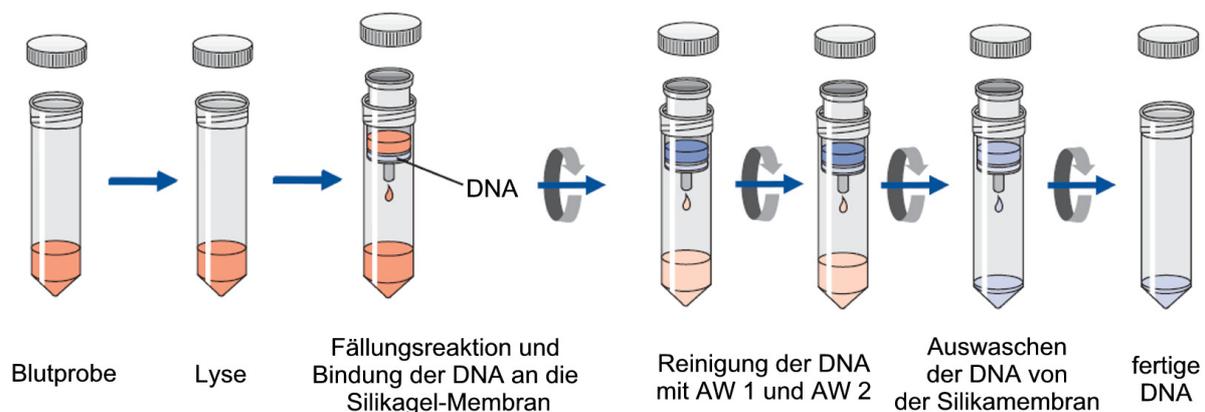


Abbildung 3-1: DNA-Extraktion gemäß der Anleitung des QiaAmp® DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbook (Second Edition, Januar 2005)

3.5 Bestimmung der DNA-Konzentration

Die DNA-Quantifizierung wurde mit der PicoGreen-Methode durchgeführt. Die DNA-Proben wurden im Verhältnis 1:50 mit PicoGreen Lösung 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 +/- 10% als hinreichend angesehen.

3.5.1 Materialien und Geräte zur DNA-Konzentrationsbestimmung

Tabelle 3-5: Verbrauchsmaterialien

Material	Hersteller
96-well-black-flat-bottom-Platte	Greiner
Selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf
Konische 50ml-Röhrchen	Sarstedt
Serologische 50ml-Pipette	Sarstedt

Tabelle 3-6: Reagenzien

Reagenzien	Hersteller
PicoGreen dsDNA quantitation reagent	Molecular Probes (Cat# P-7581)
1x TE, pH 7,4	Tris Base, EDTA (Roth)
Clontech Human genomic DNA 100 ng/μl	Clontech (Cat# 6550-1)

Tabelle 3-7: Geräte

Geräte	Hersteller
Tecan GENios Workstation 150	Applied Biosystems
Vortexer Reax	Heidolph

3.5.2 Vorbereitung der gDNA-Standards

Zunächst wurden je 100μl Tris-EDTA-Puffer (TE) in die Spalten B bis H der ersten zwei Reihen einer 96-well-Platte pipettiert. Als nächstes wurden 200μl der humanen genomischen DNA (Clontech human gDNA 100ng/μl) in die ersten zwei Reihen der Spalte A pipettiert. Im Anschluss wurde mit Spalte A beginnend eine

Verdünnungsreihe hergestellt. Hierbei wurden der Spalte A 100µl entnommen und in Spalte B pipettiert. Nach fünfmaligem Umrühren mit der Pipettenspitze wurden 100µl von Spalte B in Spalte C transferiert. Ebenso wurde mit den Spalten D - G verfahren. Die Spalte H wurde zur Bestimmung des Referenzwertes (1xTE: 0ng/µl gDNA) verwendet (Abbildung 3-2).

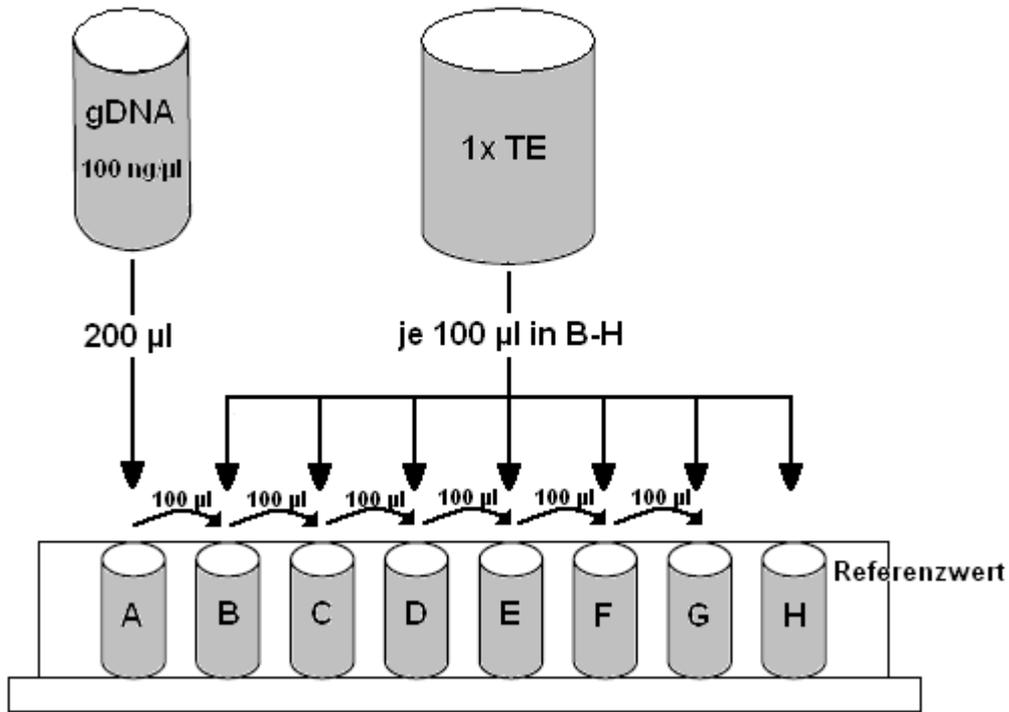


Abbildung 3-2: Herstellung der Verdünnungsreihe.

Die Platte wurde versiegelt und mit „Standard gDNA“ beschriftet bei 4°C gekühlt gelagert. Tabelle 3-8 zeigt die sich ergebenden Konzentrationen.

Tabelle 3-8: Konzentration der gDNA in den einzelnen Spalten.

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

3.5.3 Vorbereitung der Messplatte

Duplikate von 5µl der gDNA-Standard-Verdünnungsreihe wurden in die ersten beiden Reihen der Messplatte pipettiert. Die restlichen Vertiefungen wurden mit Duplikaten von 5µl der zu bestimmenden DNA aufgefüllt.

Das gefrorene PicoGreen-Reagenz wurde circa sechzig Minuten bei Raumtemperatur in einem lichtundurchlässigen Behälter aufgetaut. In einem mit Aluminiumfolie umhüllten 50ml-Röhrchen (Lichtschutz) wurde eine Verdünnung von 1:200 PicoGreen mit 1xTE hergestellt. Die Reagenzien wurden mit Hilfe des Vortexers gemischt und auf eine Dispenser-Pipette aufgezogen.

Mit Hilfe der Dispenser-Pipette wurden jeweils 195µl PicoGreen-Verdünnung auf die Messplatte pipettiert und mit selbstklebender Aluminiumfolie verschlossen.

3.5.4 Durchführung der Messung

Die Fluoreszenz wurde nach einer Reaktionszeit von fünf bis zehn Minuten mittels Photometer gemessen, da es bereits nach fünfzehn Minuten zu einem deutlichen Abfall der Fluoreszenz kommt. Zur Bestimmung der Fluoreszenz wurde eine Anregungswellenlänge von 485nm verwendet und die Emission bei 540nm gemessen. Weitere Einstellungen des verwendeten Tecan-GENios-Gerätes waren die Messung von zehn Lichtblitzen bei einer optimalen Steigerung und Verzögerung mit einer Integrationszeit von 40µs.

Die ermittelten Werte wurden bezüglich der Standardkurve kalibriert (8-Punkt-Kalibrierung). Eine Überprüfung der Qualität der Standardkurve sollte mindestens einen Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von 0,99 ergeben. Der optimale Messbereich dieser Methode liegt bei Konzentrationen zwischen 20ng/µl und 200ng/µl. Bei Über- oder Unterschreiten dieses Bereiches wurde eine neue Messung in anderer Verdünnung verlangt. Alle Proben wurden sorgfältig auf dieselbe Konzentration von 100ng/µl eingestellt.

3.6 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. 284 dieser DNA-Proben gehörten

zu den Probanden der gesunden Kontrollgruppe und waren daher für diese Doktorarbeit relevant. 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. Der für diese Doktorarbeit relevante *single-nucleotide polymorphism* war der SNP rs6265. Nach der Amplifikation wurden die Proben an 96-sample-high-density-Sentrix®-micro-Array-Matrizen (Illumina) hybridisiert (komplementäre Basenpaarung). Diese Matrizen basieren auf sogenannten *beadbased-capture-probe*-Sequenzen.

3.6.1 Extension und Amplifikation

Die DNA wurde aktiviert, indem sie an paramagnetische Teilchen gebunden wurde. Die entsprechenden Oligonukleotide (spezifische Primer) banden im Hybridisierungsschritt an die aktivierte DNA.

Es existieren je drei spezifische Oligonukleotide für jeden einzelnen SNP. Zwei Oligonukleotide (ASO = Allel-Spezifisches Oligo) sind zu je einer Allel-Seite komplementär. Ein drittes Oligonukleotid (LSO = Locus-Spezifisches Oligo) hybridisiert an mehrere Basen abwärts der zu untersuchenden SNP-Stelle. Das LSO besitzt eine eindeutige *Address*-Sequenz, die zu einer Nukleotidsequenz komplementär ist, die kovalent an eine Perle (*bead*) gebunden ist. Die Verbindung (*Extension*) des adäquaten ASO mit dem LSO ergibt nun ein Produkt, mit dem sich ein bestimmter SNP in der zu untersuchenden DNA identifizieren lässt.

Es folgten mehre Waschschrte, um überschüssige Primer zu entfernen. Das ASO-LSO-Produkt diente nun also Vorlage für eine folgende PCR.

Die so vermehrten Einzelstränge konnten nun mit der eindeutigen *Address*-Sequenz durch komplementäre Basenpaarung an die Perlen hybridisieren (Abbildung 3-3).

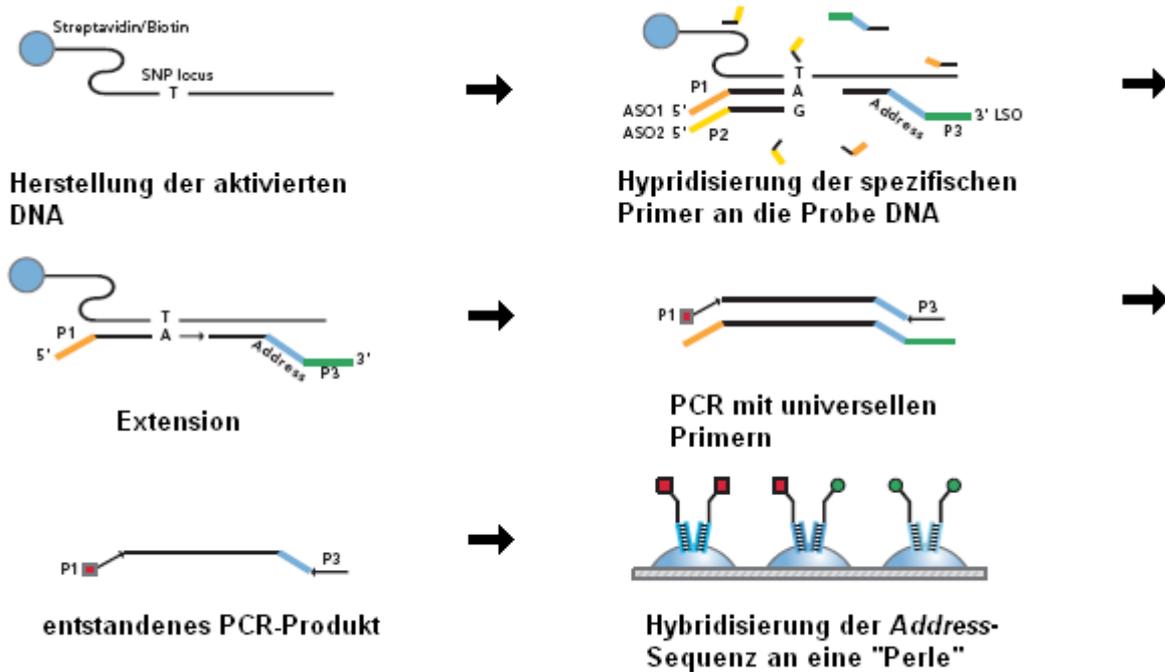


Abbildung 3-3: Schema der allelspezifischen Extension und Hybridisierung. ASO bedeutet Allelspezifisches Oligonukleotid, LSO bedeutet Locus-spezifisches Oligonukleotid. P1, P2 und P3 sind universelle PCR Primer. Address ist die eindeutige Sequenz, die durch komplementäre Basenpaarung an eine Perle binden kann (GoldenGate Assay Workflow).

3.6.2 Aufbau der Perlen

Die Perlen (*beads*) bestehen aus einzelnen Fasern mit zu Sensoren (*Address-Sequenz* des LSO) komplementären Nukleotidsequenzen, anhand derer die einzelnen SNP-Genotypisierungen dekodiert werden können. 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.

3.6.3 Aufbau der Arraymatrix

Die oligonukleotidspezifischen Perlen wurden gemischt und mit einem fiberoptischen Faserbündel, welches aus ca. 50.000 einzelnen Fasern besteht, in Berührung gebracht (Abbildung 3-4). An das angeätzte Ende einer einzelnen Faser heftete sich

jeweils eine Glasperle mit dem entsprechenden Oligonukleotid, so dass sich pro Faserbündel ca. 50.000 Signale ergaben.

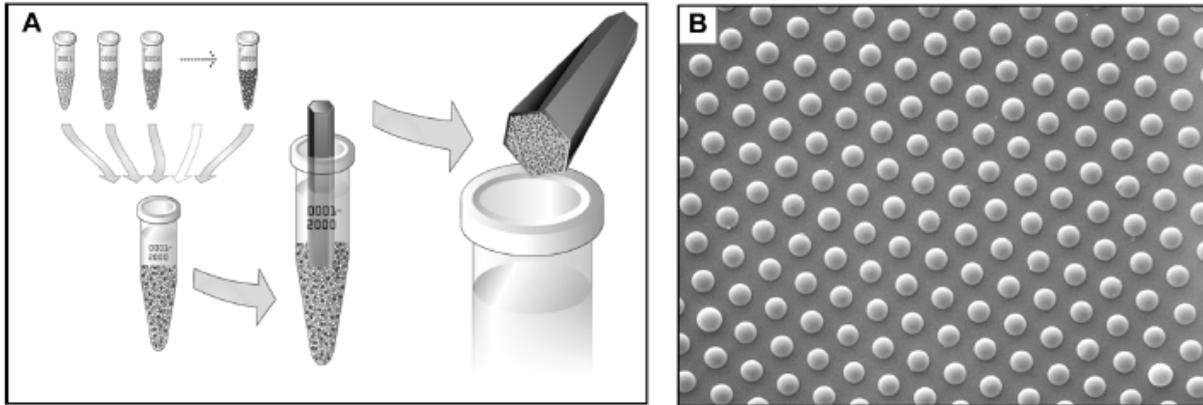


Abbildung 3-4: Darstellung eines fiberoptischen Faserbündels mit zufälliger Anordnung der Glasperlen. (A) Eine Mischung verschiedener Glasperlentypen, jede mit einer bestimmten Oligonukleotidprobe. Ein hexagonales fiberoptisches Faserbündel, dessen einzelne Fasern am Ende angeätzt wurden, wird dem Perlenpool ausgesetzt, wodurch die Perlen sich in den Mulden am Ende der Faser in zufälliger Verteilung ansammeln. (B) Elektronenmikroskopische Abbildung einer Anordnung von *beads* mit 3 µm Durchmesser (Oliphant et al, 2002).

Da jedes Glasfaserbündel nur ca. 1,4 mm Durchmesser hat, kann es problemlos in einer *96-array*-Matrix angeordnet werden (Abbildung 3-5).

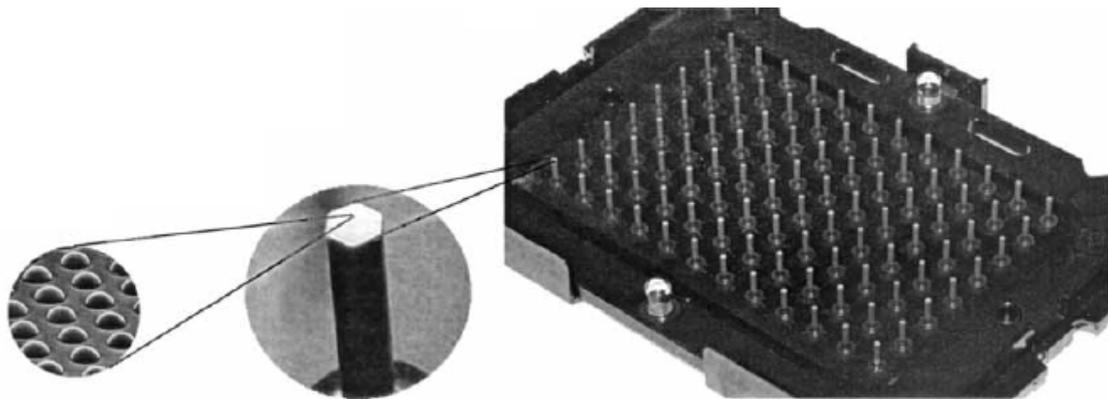


Abbildung 3-5: Anordnung der Arrays in einer *96-array*-Matrix (Gunderson et al, 2004).

3.6.4 Detektion der Allele

Nach der oben beschriebenen Extension und Amplifikation wurden die Proben an *96-sample-high-density-Sentrix®*-Microarray-Matrizen (Illumina) hybridisiert. Es wurde

ein Anregungsstrahl durch das Bündel zur Glasperle geleitet. Die emittierte Fluoreszenz wurde durch die Faser zurückgeführt, wodurch die Anordnung auf der Gegenseite des faseroptischen Bündels dargestellt wurde (Abbildung 3-6).

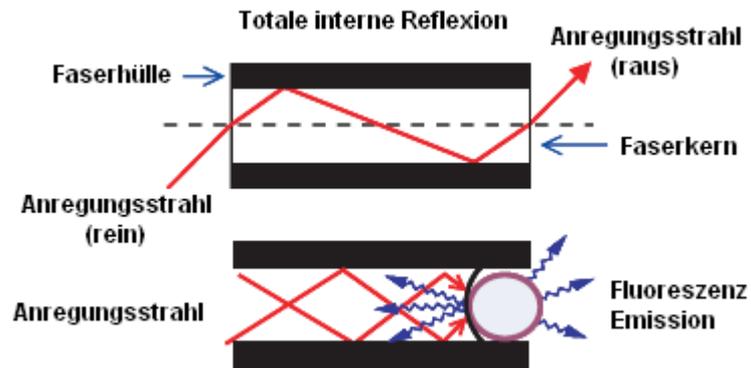


Abbildung 3-6: Struktur und Bestandteile einer optischen Faser. Jede Faser hat einen lichtführenden inneren Kern, der von einer lichtbrechenden Faserhülle umgeben ist. Der Faserkern wird an einer Seite so chemisch angeätzt, dass eine Perle in die so entstandene kleine Vertiefung passt (Oliphant et al, 2002).

Die anschließende Detektion der spezifischen Allele erfolgte mit einem Zwei-Farben Fluoreszenz-Scanner. Fasern, die den Anregungsstrahl rot oder grün emittieren, sind hier Indikatoren für homozygote Genotypen, gelb signalisiert heterozygote Genotypen (Abbildung 3-7).

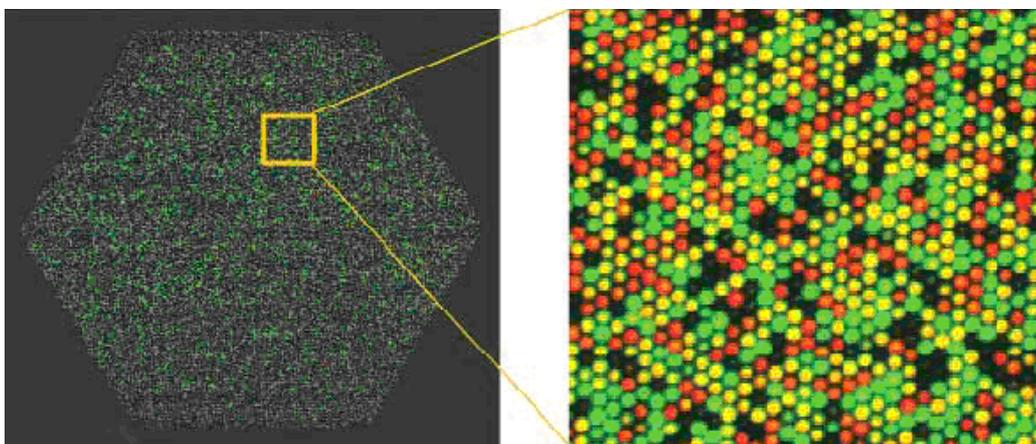


Abbildung 3-7: Bild eines ganzen Faserbündels (links), daneben ein vergrößertes Bild einer Bündelsektion (Fan et al, 2003).

Genotypen und Qualitätsbestimmung wurden dann automatisch ermittelt und protokolliert. Weil ein Primer beispielsweise mit dem Adenosin-Allel assoziiert ist und ein anderer Primer mit dem Guanin-Allel, identifiziert das Verhältnis der zwei primerspezifischen Fluoreszenzsignale die Genotypen AA, AG oder GG (Abbildung 3-8).

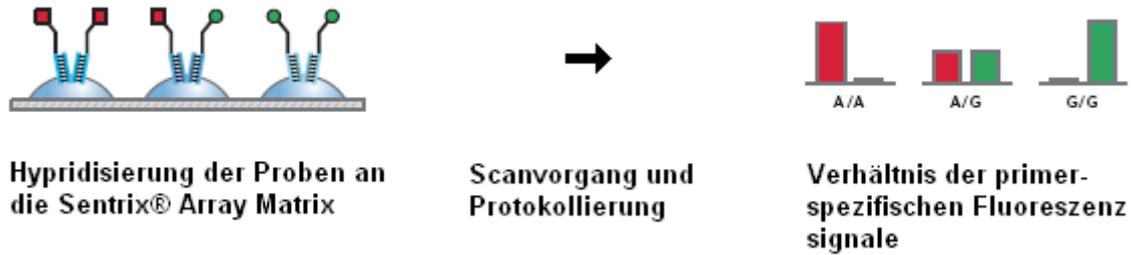


Abbildung 3-8: Identifikation der primerspezifischen Fluoreszenzsignale.

3.6.5 Der *single-nucleotide polymorphism* rs6265

Für unsere Untersuchungen wurde das Augenmerk auf den SNP rs6265 (Tabelle 3-9) gerichtet. Dieser SNP ist ein Basenaustauschpolymorphismus zwischen den Basen Guanin und Adenin und bewirkt einen Valin66-zu-Methionin-Austausch. Er liegt im BDNF-Gen auf dem neunten Exon in der Promotorregion (Huang et al, 2007) an der chromosomalen Position 26467157.

Tabelle 3-9: SNP rs6265.

ID	Gen	Chromosom	Chromosomale Position	Position im Gen	Allel	Funktion
rs6265	BDNF	11p13	26467157	Exon IX	A/G	Basenaustausch Val → Met

3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 14.0, SPSS Inc., Chicago, 2001, <http://www.csub.edu/ssr-ictrd/SPSS/SPSfirst.htm>).

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

Zuerst wurden Varianzanalysen mittels ANOVA (*analysis of variance*) für den Gesamt-IQ, den Handlungs-IQ sowie den Verbal-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 sowie der Handlungs- und Verbal-IQ sind im Gegensatz zu den Unterskalen alterskorrigiert, und deshalb wurde das Alter nicht integriert. Danach wurde eine explorative MANOVA (*multivariate analysis of variance*) berechnet unter Integration der elf Untereinheiten des HAWIE-R (Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatz-Test, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeitenfinden, 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 eines Polymorphismus im BDNF-Gen mit kognitiven Phänotypen wurden der Intelligenztest HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) und eine Genotypisierung eines Polymorphismus durchgeführt. Bei 284 gesunden Probanden wurde der SNP rs6265 genotypisiert. Das Geschlecht der Probanden setzte sich wie in Tabelle 4-1 dargestellt zusammen. Alle Probanden waren zwischen 19 und 79 Jahre, im Durchschnitt 46 Jahre alt.

Tabelle 4-1: Zusammensetzung der Studienteilnehmer nach Alter und Geschlecht.

Alter MW (SD)	Geschlecht		Gesamt n
	männlich n (%)	weiblich n (%)	
46 (15)	121 (42,6)	163 (57,4)	284

Der männliche Anteil ist mit rund 43% der Teilnehmer erniedrigt. 25% der Probanden hatten einen Hauptschulabschluss, 30% einen Realschulabschluss und 45% das Abitur. Somit waren vermehrt Teilnehmer mit einem höheren Schulabschluss vertreten.

Die Schulbildung und das Geschlecht wurden als Co-Variable in die Berechnung aufgenommen.

4.1 Die Analyse des BDNF Polymorphismus rs6265

Es wurde auf eine mögliche Assoziation der funktionellen Variation des BDNF-Gens mit der erreichten Leistung beim HAWIE-R bei einer Gruppe von 284 gesunden Menschen deutschen Ursprungs aus dem Münchener Raum untersucht. Der Gesamt-IQ, der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und die Rohwerte der elf Untertests des HAWIE-R wurden dabei in Verbindung mit den Genotypen (A/A, A/G und G/G) und den Allelen (A und G) untersucht. Die Genotypverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($X^2=0,003$, $df=2$, $P=0,999$).

4.1.1 Der Genotyp rs6265

Den möglichen Genotypen wurden folgende Bezeichnungen wie in Tabelle 4-2 dargestellt zugewiesen.

Tabelle 4-2: Bezeichnung der Genotypen.

Genotyp	Allel	Aminosäuren
1	Adenin/Adenin (homozygot)	Methionin/Methionin
2	Adenin/Guanin (heterozygot)	Methionin/Valin
3	Guanin/Guanin (homozygot)	Valin/Valin

Die statistische Auswertung mittels Varianzanalyse ergab die in Tabelle 4-3 zusammengestellte Verteilung der drei Genotypen.

Tabelle 4-3: Verteilung der drei verschiedenen Genotypen des BDNF Polymorphismus rs6265.

Genotyp			Gesamt n
Genotyp 1 A/A (Met/Met) n (%)	Genotyp 2 A/G (Met/Val) n (%)	Genotyp 3 G/G (Val/Val) n (%)	
22 (7,7)	84 (29,6)	178 (62,7)	284

Um Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Intelligenzleistung und Genotyp zu erhalten, wurden der Gesamt-IQ, der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und die Rohwerte der elf HAWIE-Subtests in Tabelle 4-4 zusammengefasst.

Der Genotyp zeigte keinen Haupteffekt ($F=0,967$, $df=22/534$, $P=0,506$).

Die Genotypen A/A, A/G und G/G zeigten in Assoziation mit dem Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ keine signifikanten Werte.

Die Assoziation der Genotypen mit dem Untertest Bilderergänzen ($F=2,983$, $df=2/276$, $P=0,052$) zeigte signifikante Unterschiede (Abbildung 4-1, Seite 59). Die homo- und heterozygoten Träger des A-Allels schnitten bei diesem Untertest des Handlungsteils signifikant besser ab als die homozygoten Träger des G-Allels.

Die Verknüpfung der Genotypen mit der Untereinheit Mosaik-Test ($F=2,398$, $df=2/276$, $P=0,093$) zeigte einen Trend (Abbildung 4-2). Hier ist zu erkennen, dass der homozygote Genotyp A/A bessere Ergebnisse im Mosaik-Test lieferte, als die Genotypen A/G und G/G.

Tabelle 4-4: Resultate des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung A/A, A/G und G/G des BDNF Polymorphismus rs6265.

	Genotyp			F	P
	Genotyp 1 A/A n=22	Genotyp 2 A/G n=84	Genotyp 3 G/G n=178		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
HAWIE-R¹					
Gesamt-IQ	114,30 (15,080)	112,44 (14,144)	110,97 (15,451)	2,060	0,129
Verbal-IQ	109,96 (14,011)	110,99 (13,692)	109,72 (14,504)	0,424	0,655
Handlungs-IQ	111,48 (19,621)	109,67 (15,277)	108,03 (16,240)	1,558	0,212
Verbaltests (Rohwerte)²					
Allgemeines Wissen	15,86 (3,956)	16,75 (3,546)	16,71 (3,816)	0,025	0,975
Zahlennachsprechen	14,00 (3,532)	13,68 (3,468)	13,92 (3,845)	0,226	0,797
Wortschatztest	22,86 (5,008)	22,88 (5,138)	22,50 (4,832)	0,641	0,527
Rechnerisches Denken	13,64 (3,430)	13,62 (3,181)	13,73 (3,404)	0,044	0,957
Allgemeines Verständnis	21,27 (3,089)	22,31 (2,671)	21,62 (3,219)	2,156	0,118
Gemeinsamkeitenfinden	27,05 (2,734)	26,69 (3,344)	26,09 (3,948)	1,709	0,183
Handlungstests (Rohwerte)²					
Bilderergänzen	13,50 (3,556)	13,38 (2,434)	12,89 (3,269)	2,983	0,052
Bilderordnen	28,14 (11,482)	27,35 (11,012)	28,31 (12,394)	0,214	0,807
Mosaik-Test	34,36 (10,353)	31,99 (9,475)	31,44 (9,898)	2,398	0,093
Figurenlegen	30,50 (6,045)	30,40 (6,215)	30,01 (6,235)	0,912	0,403
Zahlen-Symbol-Test	56,68 (12,426)	54,42 (11,799)	54,39 (13,575)	1,495	0,226

¹⁺²df=2/276

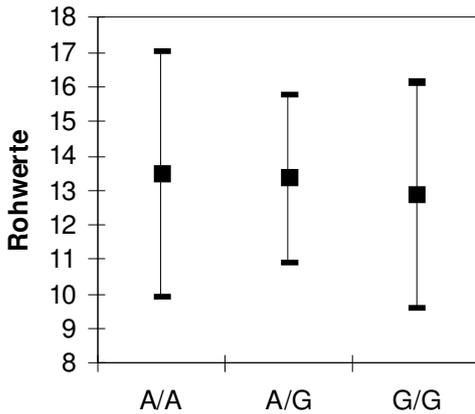


Abbildung 4-1: Rohwerte in der Untereinheit Bilderergänzen des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Genotypenverteilung A/A, A/G und G/G des BDNF Polymorphismus rs6265.

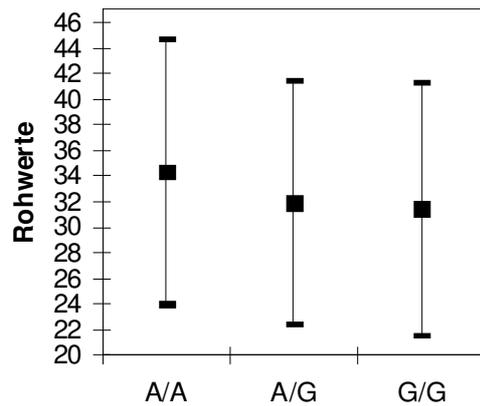


Abbildung 4-2: Rohwerte in der Untereinheit Mosaik-Test des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Genotypenverteilung A/A, A/G und G/G des BDNF Polymorphismus rs6265.

Tabelle 4-5 zeigt eine Zusammenstellung der homozygoten Träger des A-Allels gegenüber der homo- und heterozygoten Träger des G-Allels. Mit 7,7% war der Genotyp A/A wesentlich seltener vertreten als die Genotypen A/G und G/G.

Tabelle 4-5: Darstellung der Häufigkeit der G-Träger (Genotypen 2 und 3) im Vergleich mit den homozygoten Trägern für das A-Allel (Genotyp 1) des Polymorphismus rs6265.

Genotyp		Gesamt n
Genotyp 1 A/A n (%)	Genotyp 2 und 3 A/G und G/G n (%)	
22 (7,7)	262 (92,3)	284

In Tabelle 4-6 sind der Gesamt-IQ, der Handlungs-IQ, der Verbal-IQ und die Rohwerte der elf Untereinheiten des HAWIE-R in Assoziation mit dem Genotyp A/A und den Genotypen A/G mit G/G dargestellt.

Der homozygote Genotyp A/A zeigte gegenüber den G-Trägern A/G und G/G keinen Haupteffekt ($F=0,938$, $df=11/268$, $P=0,504$).

Tabelle 4-6: Resultate des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung des Genotyp A/A und der Genotypen A/G mit G/G des BDNF Polymorphismus rs6265.

	Genotyp			
	Genotyp 1 A/A n=22	Genotyp 2 und 3 A/G und G/G n=262		
	MW (SD)	MW (SD)	F	P
HAWIE-R¹				
Gesamt-IQ	114,30 (15,080)	111,47 (14,989)	3,081	0,080
Verbal-IQ	109,96 (14,011)	110,05 (14,385)	0,447	0,504
Handlungs-IQ	111,48 (19,621)	108,29 (16,258)	2,272	0,133
Verbaltests (Rohwerte)²				
Allgemeines Wissen	15,86 (3,956)	16,72 (3,752)	0,044	0,833
Zahlennachsprechen	14,00 (3,532)	13,84 (3,723)	0,142	0,707
Wortschatztest	22,86 (5,008)	22,62 (4,925)	0,669	0,414
Rechnerisches Denken	13,64 (3,430)	13,69 (3,328)	0,100	0,752
Allgemeines Verständnis	21,27 (3,089)	21,84 (3,066)	0,146	0,703
Gemeinsamkeitenfinden	27,05 (2,734)	26,28 (3,769)	1,945	0,164
Handlungstests (Rohwerte)²				
Bilderergänzen	13,50 (3,556)	13,05 (3,030)	2,646	0,105
Bilderordnen	28,14 (11,482)	28,00 (11,956)	0,265	0,607
Mosaik Test	34,36 (10,353)	31,62 (9,749)	3,646	0,057
Figurenlegen	30,50 (6,045)	30,14 (6,220)	0,421	0,517
Zahlen-Symbol-Test	56,68 (12,426)	54,40 (13,009)	2,516	0,114

¹df=1/274²df=1/278

Die homozygoten Träger des A-Allels verglichen mit den G-Trägern A/G und G/G zeigten in Assoziation mit dem Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ keine signifikanten Werte.

Beim Gesamt-IQ ist hierbei ($F=3,081$, $df=1/274$, $p=0,080$) aber ein Trend zu erkennen (Abbildung 4-3). Hier ist erkennbar, dass homozygote Träger des A-Allels im HAWIE-R einen höheren Gesamt-IQ erreicht haben, als die Träger des G-Allels.

Die Assoziation der Genotypen A/G mit G/G und des Genotyps A/A mit dem Untertest Mosaik-Test ($F=2,983$, $df=2/276$, $P=0,057$) zeigte ebenfalls einen Trend (Abbildung 4-4). Die homozygoten Träger des A-Allels schnitten beim Mosaik-Test besser ab als die Träger des G-Allels.

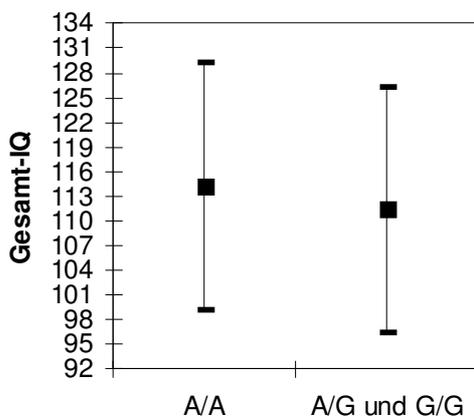


Abbildung 4-3: Gesamt-IQ des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Genotypenverteilung A/A und A/G mit G/G des BDNF Polymorphismus rs6265.

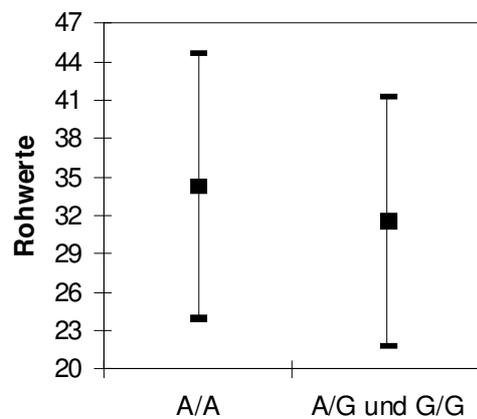


Abbildung 4-4: Rohwerte des Mosaik-Tests des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Genotypenverteilung A/A und A/G mit G/G des BDNF Polymorphismus rs6265.

Tabelle 4-7 zeigt eine Zusammenstellung der homozygoten Träger des G-Allels gegenüber der homo- und heterozygoten Träger des A-Allels. Mit 62,7% war der Genotyp G/G häufiger vertreten als die Genotypen A/A und A/G.

Tabelle 4-7: Darstellung der Häufigkeit der A-Träger (Genotypen 1 und 2) im Vergleich mit den homozygoten Trägern für das G-Allel (Genotyp 3) des Polymorphismus rs6265.

Genotyp		Gesamt n
Genotyp 1 und 2 A/A und A/G n (%)	Genotyp 3 G/G n (%)	
106 (37,3)	178 (62,7)	284

In Tabelle 4-8 sind der Gesamt-IQ, der Handlungs-IQ, der Verbal-IQ und die Rohwerte der elf Untereinheiten des HAWIE-R in Assoziation mit dem Genotyp G/G und den Genotypen A/A mit A/G dargestellt.

Tabelle 4-8: Resultate des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung der Genotypen A/A mit A/G und des Genotyps G/G des BDNF Polymorphismus rs6265.

	Genotyp		F	P
	Genotyp 1 und 2 A/A und A/G n=106	Genotyp 3 G/G n=178		
	MW (SD)	MW (SD)		
HAWIE-R¹				
Gesamt-IQ	112,92 (14,359)	110,97 (15,451)	1,712	0,192
Verbal-IQ	111,01 (13,949)	109,72 (14,504)	1,431	0,233
Handlungs-IQ	109,94 (16,181)	108,03 (16,240)	1,429	0,233
Verbaltests (Rohwerte)²				
Allgemeines Wissen	16,57 (3,633)	16,71 (3,816)	0,003	0,956
Zahlennachsprechen	13,75 (3,467)	13,92 (3,845)	0,138	0,710
Wortschatztest	22,88 (5,087)	22,50 (4,832)	1,139	0,287
Rechnerisches Denken	13,62 (3,217)	13,73 3,404	0,004	0,947
Allgemeines Verständnis	22,09 (2,779)	21,62 (3,219)	3,017	0,084
Gemeinsamkeitenfinden	26,76 (3,218)	26,09 (3,948)	2,791	0,096
Handlungstests (Rohwerte)²				
Bilderergänzen	13,41 (2,686)	12,89 (3,269)	5,254	0,023
Bilderordnen	27,51 (11,060)	28,31 (12,394)	0,019	0,890
Mosaik Test	32,48 (9,661)	31,44 (9,898)	2,966	0,086
Figurenlegen	30,42 (6,152)	30,01 (6,235)	1,833	0,177
Zahlen-Symbol-Test	54,89 (11,907)	54,39 (13,575)	1,618	0,204

¹df=1/274

²df=1/278

Der homozygote Genotyp G/G zeigte gegenüber den A-Trägern A/G und A/A keinen Haupteffekt ($F=1,278$, $df=11/268$, $P=0,237$).

Die homozygoten Träger des G-Allels verglichen mit den A-Trägern A/G und A/A zeigten in Assoziation mit dem Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ keine signifikanten Werte.

Die Assoziation der Genotypen A/A mit A/G und des Genotyps G/G mit dem Untertest Bilderergänzen ($F=5,254$, $df=1/278$, $P=0,023$) zeigte signifikante Unterschiede (Abbildung 4-5). Die homozygoten Träger des G-Allels schnitten beim Bilderergänzen signifikant schlechter ab als die homo- und heterozygoten Träger des A-Allels.

Bei der Verknüpfung der Genotypen 1 und 2 und des Genotyps 3 zeigte sich bei den Untertests Allgemeines Verständnis ($F=3,017$, $df=1/278$, $P=0,084$), Gemeinsamkeitenfinden ($F=2,791$, $df=1/278$, $P=0,096$) und dem Mosaik-Test ($F=2,966$, $df=1/278$, $P=0,086$) ein Trend (Abbildung 4-6; Abbildung 4-7; Abbildung 4-8). Homozygote Träger des G-Allels schnitten bei diesen drei Untertests des HAWIE-R schlechter ab als die homo- und heterozygoten Träger des A-Allels.

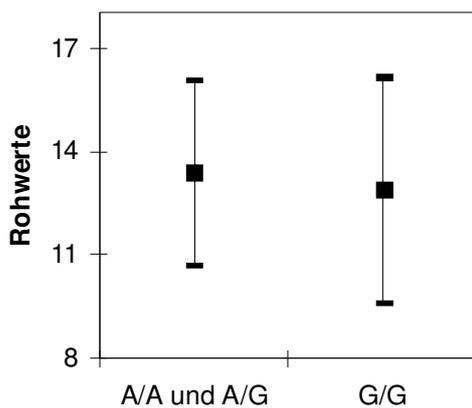


Abbildung 4-5: Rohwerte in der Untereinheit Bilderergänzen des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Genotypenverteilung A/A mit A/G und G/G des BDNF Polymorphismus rs6265.

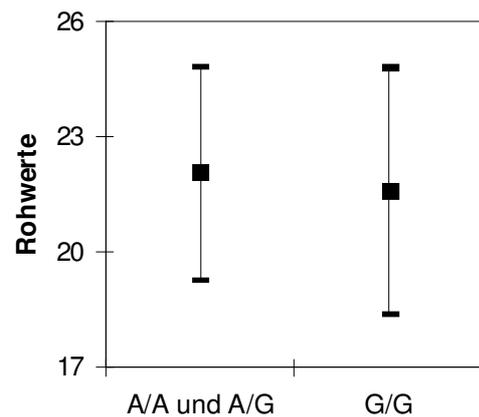


Abbildung 4-6: Rohwerte in der Untereinheit Allgemeines Verständnis des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Genotypenverteilung A/A mit A/G und G/G des BDNF Polymorphismus rs6265.

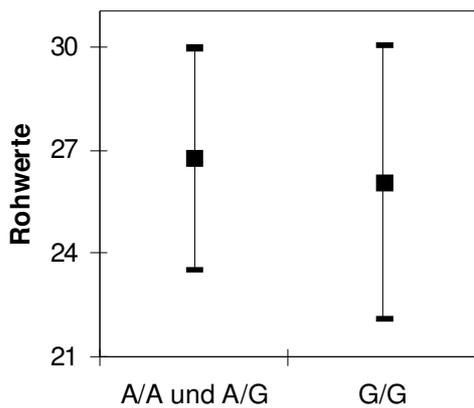


Abbildung 4-7: Rohwerte in der Untereinheit Gemeinsamkeitenfinden des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Genotypenverteilung A/A mit A/G und G/G des BDNF Polymorphismus rs6265.

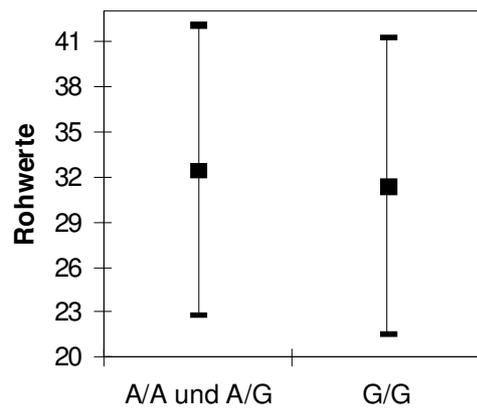


Abbildung 4-8: Rohwerte in der Untereinheit Mosaik-Test des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Genotypenverteilung A/A mit A/G und G/G des BDNF Polymorphismus rs6265.

4.1.2 Das Allel rs6265

Die statistische Auswertung mittels Varianzanalyse ergab die in Tabelle 4-9 dargestellte Allelverteilung. Mit 77,5% war das G-Allel wesentlich häufiger vertreten als das A-Allel.

Tabelle 4-9: Allelverteilung des BDNF Polymorphismus rs6265.

Allel		Gesamt n
A (Met) n (%)	G (Val) n (%)	
128 (22,5)	440 (77,5)	568

In Tabelle 4-10 sind der Gesamt-IQ, der Handlungs-IQ, der Verbal-IQ und die Rohwerte der elf Untereinheiten des HAWIE-R in Assoziation mit den Allelen aufgeführt.

Tabelle 4-10: Resultate des HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung des BDNF Polymorphismus rs6265.

	Allel		F	P
	A n=128	G n=440		
	MW (SD)	MW (SD)		
HAWIE-R¹				
Gesamt-IQ	113,09 (14,389)	111,25 (15,183)	4,333	0,038
Verbal-IQ	110,63 (13,705)	109,96 (14,327)	1,085	0,298
Handlungs-IQ	110,31 (16,789)	108,35 (16,034)	3,315	0,069
Verbaltests (Rohwerte)²				
Allgemeines Wissen	16,45 (3,684)	16,72 (3,757)	0,021	0,884
Zahlennachsprechen	13,79 (3,466)	13,87 (3,769)	0,017	0,898
Wortschatztest	22,88 (5,054)	22,57 (4,883)	1,658	0,198
Rechnerisches Denken	13,62 (3,241)	13,71 (3,355)	0,055	0,815
Allgemeines Verständnis	21,95 (2,839)	21,75 (3,127)	1,585	0,209
Gemeinsamkeitenfinden	26,81 (3,132)	26,20 (3,839)	4,089	0,044
Handlungstests (Rohwerte)²				
Bilderergänzen	13,42 (2,838)	12,99 (3,126)	6,862	0,009
Bilderordnen	27,62 (11,090)	28,13 (12,122)	0,008	0,931
Mosaik Test	32,80 (9,767)	31,55 (9,799)	5,189	0,023
Figurenlegen	30,44 (6,110)	30,09 (6,219)	2,033	0,154
Zahlen-Symbol-Test	55,20 (11,967)	54,40 (13,226)	3,181	0,075

¹⁺²df=1/562

Das Allel zeigte keinen Haupteffekt, jedoch einen Trend (F=1,613, df=11/552, P=0,091).

Die Allele zeigten in Abhängigkeit vom Gesamt-IQ (F=4,333, df=1/562, P=0,038) signifikante Werte (Abbildung 4-9). Träger des A-Allels erzielten beim HAWIE-R signifikant höhere Werte des Gesamt-IQs als Träger des G-Allels.

Die Allele zeigten in Assoziation mit dem Verbal-IQ und Handlungs-IQ keine signifikanten Werte, beim Handlungs-IQ ist jedoch ein Trend ($F=3,315$, $df=1/562$, $P=0,069$) zu beobachten (Abbildung 4-10). Hier ist zu erkennen, dass Träger des A-Allels beim Handlungs-IQ des HAWIE-R höhere Werte erzielten als Träger des G-Allels.

Die Assoziation der Allelverteilung mit den Untereinheiten Gemeinsamkeitenfinden ($F=4,089$, $df=1/562$, $P=0,044$), Bilderergänzen ($F=6,862$, $df=1/562$, $P=0,009$) und Mosaik-Test ($F=5,189$, $df=1/562$, $P=0,023$) zeigte signifikante Unterschiede (Abbildung 4-11; Abbildung 4-12; Abbildung 4-13). Träger des A-Allels schnitten bei diesen drei Untertests des HAWIE-R besser ab als G-Allel-Träger.

Die Verknüpfung der Allele mit der Untereinheit Zahlen-Symbol-Test ($F=3,181$, $df=1/562$, $P=0,075$) zeigte einen Trend (Abbildung 4-14). Träger des A-Allels schnitten beim Zahlen-Symbol-Test des HAWIE-R besser ab als G-Allel Träger.

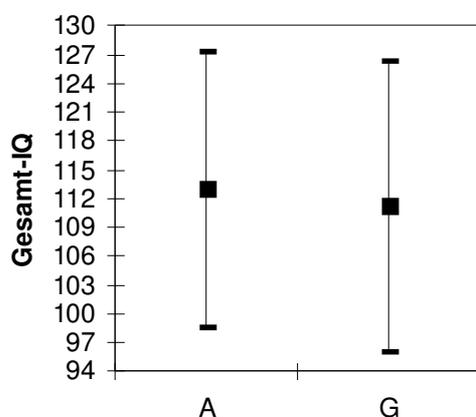


Abbildung 4-9: Gesamt-IQ des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Allelverteilung des BDNF Polymorphismus rs6265.

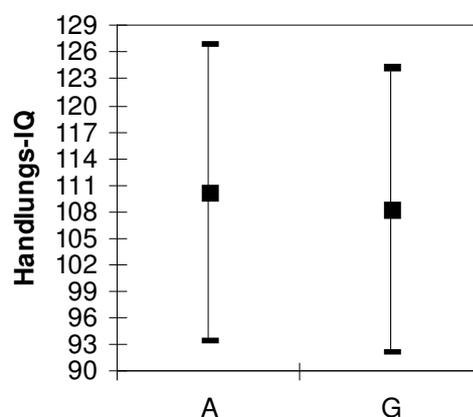


Abbildung 4-10: Handlungs-IQ des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Allelverteilung des BDNF Polymorphismus rs6265.

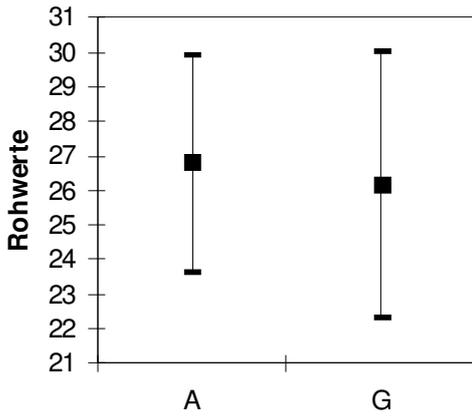


Abbildung 4-11: Rohwerte in der Untereinheit Gemeinsamkeitenfinden des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Allelverteilung des BDNF Polymorphismus rs6265.

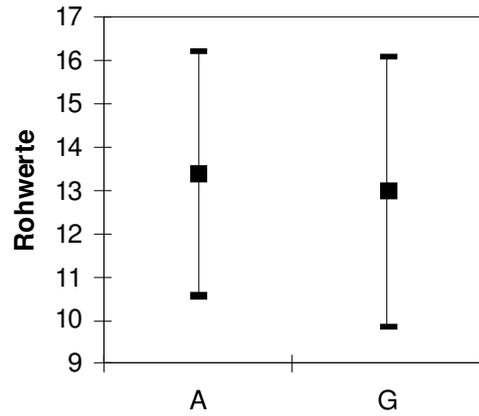


Abbildung 4-12: Rohwerte in der Untereinheit Bilderergänzen des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Allelverteilung des BDNF Polymorphismus rs6265.

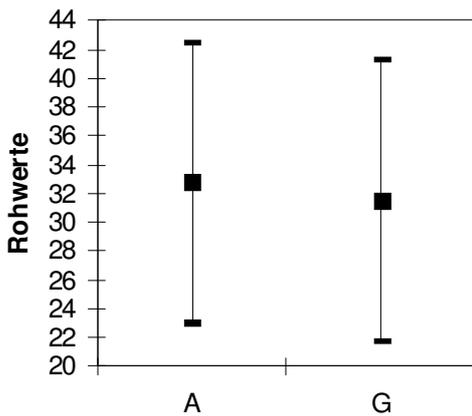


Abbildung 4-13: Rohwerte in der Untereinheit Mosaik-Test des HAWIE-R (MW +/- SD) assoziiert mit der Allelverteilung des BDNF Polymorphismus rs6265.

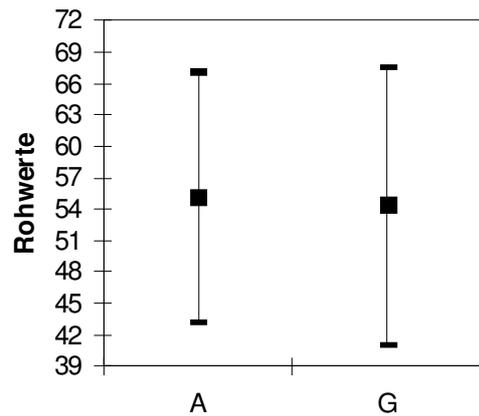


Abbildung 4-14: Rohwerte in der Untereinheit des HAWIE-R Zahlen-Symbol-Tests (MW +/- SD) assoziiert mit der Allelverteilung des BDNF Polymorphismus rs6265.

5 Diskussion

In dieser Doktorarbeit wurde nach Assoziationen zwischen dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene und dem Met⁶⁶Val-Polymorphismus (rs6265) des BDNF-Gens gesucht. Dazu wurden separat die Assoziationen mit Genotypfrequenz und Allelfrequenz berechnet, sowie die Allel-Träger des einen Allels den homozygoten des anderen Allels gegenübergestellt.

Hierzu wurde der Polymorphismus getrennt nach Genotyp- und Allelfrequenz auf eine Assoziation mit den Rohpunktwerten der 11 Subskalen des HAWIE-R untersucht. Ebenso wurde der Polymorphismus auf eine Assoziation mit dem Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ geprüft.

In Bezug auf die Untersuchung des Genotyps zeigte sich, dass die homozygoten Träger des Guanin-Allels (Valin-Allels) im Untertest Bilderergänzen signifikant schlechter abschnitten als die homo- und heterozygoten Träger des Adenin-Allels (Methionin-Allels). Der Genotyp zeigte aber keinen Haupteffekt. Beim direkten Vergleich der Allele zeigten sich in Assoziation zum Gesamt-IQ signifikante Werte. Träger des A-Allels erlangten hier signifikant höhere Werte. Es konnte ebenfalls ermittelt werden, dass A-Allel-Träger in den Untertests Bilderergänzen, Gemeinsamkeitenfinden und im Mosaik-Test signifikant höhere Werte erreichten. Das Allel zeigte aber keinen Haupteffekt. Es fällt auf, dass im Gegensatz zu den meisten existierenden Studien (Hariri et al, 2003; Tsai et al, 2004; Egan et al, 2003; Miyajima et al, 2007; Szeszko et al, 2005) in unseren Untersuchungen Met-Allel-Träger eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit aufweisen als Träger des Val-Alleles. Jedoch konnten in einer weiteren Untersuchung bessere kognitive Leistungen der Met-Allel-Träger dargestellt werden (Harris et al, 2006).

Die Messung multifaktoriell bedingter Eigenschaften wie der Intelligenz ist eine komplexe Angelegenheit. Sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Faktoren haben einen Einfluss auf die Ausprägung dieser Eigenschaft. Es ist möglich, dass der SNP rs6265 einen direkten Einfluß auf die Kognition hat, es ist aber auch denkbar, dass diese genetische Variation einen Effekt durch andere nachfolgende funktionelle Veränderungen vermittelt oder regulatorisch in andere Gene eingreift (Bath & Lee, 2006).

Assoziationsstudien bieten ein gutes Werkzeug, um den erblichen Anteil der Intelligenz aufzuschlüsseln. Mit Hilfe von SNPs können Assoziationen zwischen Phänotypen und DNA-Struktur erörtert werden. Zu bedenken ist jedoch, dass nicht nur ein einzelner SNP eine Veränderung einer komplexen Eigenschaft wie der Intelligenz bedingt, sondern dass mehrere genetische Variationen auch in verschiedenen Genen und in Wechselwirkung mit den äußeren Einflüssen eine Eigenschaft ausmachen. Die richtige Auswahl der genetischen Variationen ist für die effiziente Durchführung einer Assoziationsstudie entscheidend. Neuere Studien, die verschiedene Phänotypen wie z.B. neuropsychiatrische Erkrankungen in Bezug auf das BDNF-Gen untersuchen, richten ihr Augenmerk auf mehrere SNPs. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass das Zusammenspiel der drei SNPs (rs6265, rs11030104 und rs2049045) des BDNF-Gens eng mit der Alzheimerkrankheit assoziiert ist (Huang et al, 2007). In einer Schizophrenie-Studie wurde das Zusammenspiel dreier SNPs (rs6265, rs2030324 und rs2883187) untersucht (Qian et al, 2007). Diese Untersuchung zeigte, dass der SNP rs6265 alleine keine Assoziation zu der Erkrankungswahrscheinlichkeit aufweist. Die Autoren kommen aber zum Schluss, dass das BDNF-Gen eine große Rolle bei der Entstehung einer Schizophrenie spielen könnte. Um in Assoziation mit Kognition und Intelligenz einheitlichere Aussagen treffen zu können, sind Studien des SNPs rs6265 im Zusammenspiel mit anderen SNPs des BDNF-Gens oder auch in Zusammenhang mit anderen Genen notwendig. Der SNP rs6265 alleine liefert aber erste Hinweise.

Ein weiteres Kriterium, das Einfluss auf die Studienergebnisse nehmen könnte, ist die ethnische Abstammung. Bei Assoziationsstudien spielt die ethnische Abstammung eine entscheidende Rolle. Daher muss das Rekrutierungsverfahren für Probanden in der Intelligenzdiagnostik diskutiert werden. Ein genereller Nachteil ist, dass bestimmte Phänotypen durch populationsbezogene genetische Faktoren bedingt sein können. Deshalb ist die ethnische Herkunft bei jeder genetischen Untersuchung zu berücksichtigen. Bei dieser Studie wurde versucht, diesen Effekt so klein wie möglich zu halten. Es wurden nur Studienteilnehmer eingeschlossen, die deutscher Abstammung waren, das heißt, beide Eltern und Großeltern sollten aus Deutschland stammen. Die bisher durchgeführten Studien zur Kognition in Verbindung mit dem SNP rs6265 fanden in verschiedenen Populationen statt. Fast alle dargestellten Studien stimmen hinsichtlich einer besseren kognitiven

Leistungsfähigkeit von homozygoten Val-Allel-Trägern gegenüber homo- und heterozygoten Met-Allel-Trägern überein (Tsai et al, 2004; Rybakowski et al, 2003, Miyajima et al, 2007; Egan et al, 2003). In einer dieser Studien wurden Probanden untersucht, die verschiedenen ethnischen Gruppen angehören. Hierbei wurden 641 Personen eingeschlossen, wobei 6,3% Afroamerikaner, 89,9% Amerikaner europäischer Abstammung und 3,9% Angehörige anderer ethnischer Gruppen waren. Auch hier zeigte sich eine Dominanz der Val-Allel-Träger in Bezug auf eine bessere kognitive Leistung in allen unterschiedlichen ethnischen Gruppen (Egan et al, 2003). In einer weiteren Studie wurden 214 Probanden aus verschiedenen ethnischen Gruppen in Bezug zu ihrem Hirnvolumen mittels Magnetresonanztomografie untersucht. Darunter waren 163 weiße Amerikaner, 26 Afroamerikaner, 14 Lateinamerikaner, 8 Asiaten und ein Amerikaner indianischer Abstammung. Hier zeigten sich ebenfalls einheitliche Ergebnisse über alle ethnischen Gruppen. Met-Allel-Träger wiesen eine Volumenverminderung im Hippocampus auf, was mit einer schlechteren Gedächtnisleistung assoziiert sein kann (Pezawas et al, 2004).

In Beziehung zum hier behandelten SNP sind weltweit betrachtet 30% - 50% der Bevölkerung entweder heterozygote Val/Met-Allel-Träger oder homozygote Met-Allel-Träger (Shimizu et al, 2004). Es muss angemerkt werden, dass diese prozentuale Verteilung je nach Region und ethnischer Abstammung variiert (Bath & Lee, 2006). In den Vereinigten Staaten machen die Met-Allel-Träger 30% der Bevölkerung, die gewöhnlich aus Menschen europäischer und indianischer Abstammung besteht, aus. In Japan hingegen sind 51% Träger des Met-Allels (Shimizu et al, 2004). Kognitive Effekte, die mit diesem SNP in Verbindung gebracht wurden, zeigten bei Menschen der amerikanischen Bevölkerung eine stärkere Auswirkung (Bath & Lee, 2006). Es ist denkbar, dass in den anderen ethnischen Gruppen kompensatorische Mechanismen bestehen, die den negativen Effekt der Anwesenheit des Met-Allels eliminieren. Solche Effekte könnten dafür verantwortlich sein, dass es diese großen Unterschiede in der Allelfrequenz zwischen der amerikanischen und asiatischen Bevölkerung gibt (Bath & Lee, 2006).

Es kann daher angenommen werden, dass die Ergebnisse dieser Doktorarbeit mit anderen ethnischen Gruppen in Europa und Amerika vergleichbar sind, da sich in Europa und Amerika die Allel- bzw. Genotypfrequenzen nicht wesentlich unterscheiden. Bei Vergleichen von ethnischen Gruppen der asiatischen

Bevölkerung sollte jedoch berücksichtigt werden, dass hier das Met-Allel wesentlich häufiger ist als in der europäischen und amerikanischen Bevölkerung.

Auffällig ist auch, dass in denjenigen Studien, in denen mehrere ethnische Gruppen untersucht wurden, der Anteil an asiatischen Probanden sehr klein ist.

Ethnische Effekte in Bezug auf den Val⁶⁶Met-SNP scheinen demnach nicht für die divergenten Ergebnisse verantwortlich zu sein. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass diese eine Rolle in anderen Genen spielen, die in die durch BDNF vermittelte Wirkung eingreifen und so in unterschiedlichen Populationen zu kompensatorischen Mechanismen führen, die den Effekt der Variation des Val⁶⁶Met-SNPs überdecken.

In unserer Untersuchung waren 7,7% homozygot in Bezug auf das Met-Allel, 29,6% Heterozygote und 62,7% homozygot in Bezug auf das Val-Allel. In der amerikanischen Bevölkerung zeigt sich eine ähnliche Verteilung. Die homozygoten Met-Allel-Träger sind mit nur 4% vertreten (Shimizu et al, 2004). Trotz der hohen Fallzahlen in den bisherigen Untersuchungen zum Val⁶⁶Met-Polymorphismus sind die homozygoten Met-Allel-Träger nur gering vertreten. In diesem Umstand könnte ebenfalls die Ursache für die verschiedenen Ergebnisse in den unterschiedlichen Studien gesucht werden. Zu diskutieren bleibt, ob noch größere Fallzahlen zu einheitlichen Studienergebnissen führen würden.

Genetische Grundlagen können für den Intelligenzquotienten einer Person von Bedeutung sein. Es sollte jedoch andererseits berücksichtigt werden, dass die genetischen Anlagen nicht allein die Variabilität in der Intelligenz von verschiedenen Gruppen erklären können. Der Unterschied kann zum Einen durch Umweltfaktoren in bestimmten ethnischen Gruppen erklärt werden, zum Anderen sind manche Arten von Intelligenztests nicht mit den kulturellen Vorstellungen von Intelligenz in bestimmten ethnischen Gruppen vereinbar (Zimbardo et al, 2004). Diese unterschiedlichen Ergebnisse in verschiedenen ethnischen Gruppen müssen auch im Hinblick auf weitere Kriterien kritisch betrachtet werden.

Unterschiedliche Diagnoseverfahren und Einschlusskriterien können die Studienergebnisse in Bezug auf den SNP rs6265 und Intelligenz beeinflussen. Mögliche psychiatrische Erkrankungen könnten sich auf den Phänotyp auswirken. Daher wurden in diese Studie nur Personen eingeschlossen, die sowohl selbst, als

auch in der Blutsverwandtschaft keine psychiatrischen Störungen aufwiesen. Zum Ausschluss einer Demenz wurde der *Mini-Mental-State-Test* (MMST) (Folstein et al, 1975) bei Patienten eingesetzt, die das 60. Lebensjahr vollendet hatten. Allgemein bietet der MMST einen kurzen Screening-Test, um quantitativ den Schweregrad einer kognitiven Beeinträchtigung abzuschätzen (Tombaugh & McIntyre, 1992; Kafonek et al, 1989). Um psychische Störungen und Persönlichkeitsstörungen auszuschließen, wurde mit den Probanden das *Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV* durchgeführt (Wittchen et al, 1997). Dieses Interview ermöglicht eine schnelle und valide Diagnosestellung nach DSM-IV und kann den raschen Überblick über die diagnostischen Kriterien nach DSM-IV erleichtern (Demmel, 1999). Zur Diagnosestellung einer familiären Belastung wurde das *Family History Assessment Modul* (FAHM) durchgeführt (Rice et al, 1995). Relevante körperliche Erkrankungen, die die Kognition beeinflussen könnten, wurden mittels einer körperlichen Untersuchung erfasst. Um eine repräsentative Stichprobe in einer geografisch begrenzten Lage zu untersuchen, wurden die Probanden per Zufall aus der Bevölkerung Münchens ausgewählt. Es musste ebenfalls berücksichtigt werden, dass die Probanden auch bereit waren, an dieser Studie teilzunehmen. Hierdurch könnte eine Befangenheit entstanden sein, da Probanden, die an einer Studie teilnehmen wollen, andere Eigenschaften aufweisen könnten als Personen, die nicht teilnehmen wollen. Die Probanden in der vorliegenden Doktorarbeit bilden in Assoziation mit den Einschlusskriterien und dem Rekrutierungsverfahren eine homogene Gruppe.

Für den SNP rs6265 existieren sowohl Studien, die gesunde Probanden in Hinblick auf Kognition untersucht haben, als auch Untersuchungen, die sich auf die Intelligenzleistung bei psychiatrischen Patienten beziehen. Gesunde Probandinnen, die Träger des Val/Val-Allels waren, hatten einen signifikant höheren Handlungs-IQ im WAIS-R als die Trägerinnen der restlichen Genotypen (Tsai et al, 2004). In einer weiteren Studie wurden gesunde Personen, schizophrene Personen und deren symptomlose Geschwister untersucht. Es zeigte sich hier, dass schizophrene Probanden insgesamt eine geringere Intelligenzleistung hatten als die gesunden Kontrollen. Die Geschwister lagen mit den erreichten IQ-Werten dazwischen. Insgesamt konnte aber dargestellt werden, dass in allen Gruppen Träger des Val-Allels bessere Intelligenzleistungen zeigten als die homozygoten Met-Allel-Träger (Egan et al, 2003). In einer weiteren Untersuchung an 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). Bei 19 Schizophrenen und 25 gesunden Probanden zeigten sich die gleichen hirmorphologischen Veränderungen (Szeszko et al, 2005).

Trotz tendenzieller Übereinstimmung der Studienergebnisse bei psychiatrisch-kranken und psychiatrisch-gesunden Probanden in Bezug auf die bessere Intelligenzleistung bei Valin-Allel-Trägern können die Ergebnisse neuropsychiatrischer Tests durch psychiatrische Erkrankungen beeinflusst werden (Egan et al, 2003). Daher ist eine sorgsame Evaluierung der Psychopathologie notwendig. Unterschiede in den einzelnen Untersuchungen könnten auch daher rühren, dass Psychopathologien nicht erkannt werden und daher psychisch Kranke als Gesunde in die Studie mit integriert werden.

Ein weiterer wichtiger Faktor, der das Ergebnis eines Intelligenztests und das Ergebnis einer Studie beeinflussen kann, ist das Geschlecht. Dieser Faktor wurde von uns als Co-Variable mit in die Statistik aufgenommen. Generell erzielten Frauen bessere Werte bei verbalen Anforderungen und Männer bei Aufgaben zum räumlichen Vorstellungsvermögen (Halpern, 1992). In einer Studie, bei der gesunde Probanden im Handlungsteil des HAWIE höhere Punktwerte als die homozygote Träger des Val-Allels erzielten, waren nur Studienteilnehmer weiblichen Geschlechts eingeschlossen (Tsai et al, 2004). Die Unterschiede in den Studienergebnissen könnten durch die unterschiedliche Geschlechterverteilung bedingt sein. Um letztendlich allgemeingültige Aussagen treffen zu können, sollten hierzu Studien durchgeführt werden, bei denen repräsentative Gruppen beider Geschlechter untersucht werden.

Auch könnte die Altersverteilung die Ergebnisse der verschiedenen Studien beeinflussen. Das Alter sollte bei den Einschlusskriterien eine Rolle spielen, da demenzielle Prozesse im Alter zunehmen. In einer aktuellen Studie wurden ältere Probanden auf den Val⁶⁶Met-Polymorphismus und kognitive Leistungsfähigkeit untersucht. Die Ergebnisse zeigten auch hier einen kognitiven Vorteil der homozygoten Valin-Allel-Träger (Miyajima et al, 2007). In einer weiteren Studie mit gesunden, älteren Probanden, die zwischen 64 und 79 Jahre alt waren, zeigten dagegen die homozygoten Met-Allel-Träger signifikant höhere Punktwerte im *Raven's Score* als die Heterozygoten und die homozygoten Val-Allel-Träger (Harris

et al, 2006). Auch in dieser Arbeit wurden Met-Allel-Trägern bessere kognitive Leistungen zugesprochen. Wir untersuchten einen Querschnitt aus allen Altersstufen. In der vorliegenden Doktorarbeit waren die Probanden zwischen 19 und 79 Jahre alt. In einer Untersuchung, bei der Val-Allel-Trägern bessere kognitive Leistungen zugesprochen wurden, wurden junge Probandinnen im Alter zwischen 19 und 21 Jahren untersucht (Tsai et al, 2004). In einer anderen Studie, bei der ebenfalls Val-Allel-Träger bessere kognitive Leistungen zeigten, waren die Probanden jedoch zwischen 18 und 60 Jahre alt (Egan et al, 2003).

Die konträren Ergebnisse in den durchgeführten Studien könnten Folge unterschiedlicher Einschlusskriterien in Bezug auf das Alter sein.

Ein weiterer Faktor, der für die Variabilität der Ergebnisse in der Intelligenzdiagnostik steht, ist die Schulbildung. Im Gegensatz zu den anderen durchgeführten Studien wurde in der vorliegenden Doktorarbeit die Schulbildung als Co-Variable in die Berechnung aufgenommen. In dieser Doktorarbeit hatten 25% der Probanden einen Hauptschulabschluss, 30% einen Realschulabschluss und 45% das Abitur. Somit waren vermehrt Teilnehmer mit einem höheren Schulabschluss vertreten, was nicht der tatsächlichen Verteilung der Bevölkerung entspricht. In diesem Umstand könnte eine Ursache für die divergenten Studienergebnisse liegen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung in Bezug auf den SNP rs6265 und Kognition zeigen, im Gegensatz zu den anderen Studien (Egan et al, 2003; Rybakowski et al, 2003; Miyajima et al, 2007; Tsai et al, 2004), dass Methionin-Allel-Träger bessere kognitive Leistungen aufwiesen. Diese Unterschiede in den Studienergebnissen könnten durch unterschiedliche Einschlusskriterien oder Rekrutierungsverfahren bedingt sein. Um letztendlich die einzelnen Ergebnisse vergleichen zu können, sollten hierzu einheitliche Kriterien definiert werden.

Für die Bestimmung des Intelligenzquotienten wurde bei den Probanden der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) durchgeführt. Die verschiedenen Rohwerte der 11 Subskalen und auch der sich daraus ergebende Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ wurden statistisch analysiert. Der HAWIE misst den g-Faktor der Intelligenz, der als *allgemeine Intelligenz* nach Wechsler das Verhalten des Individuums als Ganzes bestimmt

(Tewes, 1994). Der Verbal-IQ ist ein Maß für die kristalline Intelligenz, der Handlungs-IQ für fluide und kristalline Intelligenz (Duncan et al, 1995).

Der HAWIE-R stellt ein valides Instrument zur Messung der Intelligenz dar. Dieser Test spiegelt aber alle Mängel der herkömmlichen Intelligenztestung wider (Guthke & Herzberg, 1997).

Auf der einen Seite muss die Objektivität bei der Durchführung des Tests gewährleistet sein. Bei der Testdurchführung können Probanden leicht benachteiligt oder bevorzugt werden. Es kann von der Sicherstellung der Durchführungsobjektivität im Allgemeinen ausgegangen werden (Fay, 1993). Um in dieser Studie die Durchführungsobjektivität zu gewährleisten, wurden die Interviewer angewiesen, sich streng an die Vorgaben der Handanweisung des HAWIE-R zu halten. Alle Interviewer wurden durch die Studienleitung auf korrekte Durchführung des Tests geprüft. Ein gewisser Ermessensspielraum bei der Punktevergabe dürfte aber trotzdem nicht gänzlich auszuschließen sein. Da es sich hier um einen Individualtest ohne Multiple-Choice-Aufgaben handelt, ist die bekannte Schwäche des Wechsler-Tests die geringe Auswertobjektivität im Verbalteil, außer im Zahlennachsprechen und Rechnerischen Denken. Der Auswertende könnte bei der Punktevergabe die empfundene Qualität der Antworten mitbewerten. 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). Durch die offene Form eines Interviews kann der Untersucher viele Informationen über ein mögliches Krankheitsbild und den Gesamteindruck des Probanden gewinnen, bzw. die in unserer Studie eingeschlossenen neuropsychiatrisch gesunden Personen ohne offensichtlich pathologischen Hintergrund hinsichtlich dieses Ausschlusskriteriums überprüfen. Als ein weiterer Nachteil des HAWIEs wird diskutiert, dass dieser Test sich nur auf das Denkresultat konzentriert, nicht auf den Denkprozess, die kreative Komponente vernachlässigt wird und die Intelligenz von kulturellen Minoritäten unterschätzt wird (Guthke & Herzberg, 1997). Einige Testrezensenten (Fay, 1993; Kubinger, 1993) bemängeln, wie wenig der HAWIE-R bisher auf seine Validität hin untersucht wurde.

In einer Studie wurde, wie in der vorliegenden Doktorarbeit, der HAWIE zur Intelligenzdiagnostik herangezogen. In dieser Untersuchung erzielten die gesunden

Probanden im Handlungsteil höhere Punktwerte, die homozygote Träger des Val-Allels waren (Tsai et al, 2004). Im Gegensatz dazu zeigten unsere gesunden Probanden, die Träger des Met-Allels waren, einen höheren Gesamt-IQ und in drei Untertests des Handlungsteils bessere kognitive Leistungen. Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse könnte eine uneinheitliche Durchführung des HAWIEs sein. Trotz aller Mängel stellt der HAWIE-R einen praktisch bewährten Test dar und bleibt für die klinische Einzelfalluntersuchung Erwachsener gegenwärtig konkurrenzlos (Guthke & Herzberg, 1997).

In den verschiedenen Studien zum Thema Kognition in Verbindung mit dem SNP rs6265 wurden unterschiedliche Intelligenztests herangezogen. In einer Untersuchung zeigten die homozygoten Met-Allel-Träger signifikant bessere Leistungen in den *Standard Progressive Matrices* (SPM) als die Heterozygoten und die homozygoten Val-Allel-Träger (Harris et al, 2006). Die SPM wurden zur sprachfreien Erfassung des allgemeinen Intelligenzpotenzials entwickelt. Die Aufgaben bestehen aus geometrischen Figuren oder Mustern, die aus jeweils 6 dargebotenen Antwortalternativen ergänzt werden sollen (Raven, 1958). Ein Problem der *Standard Progressive Matrices* ist jedoch die Erfassung von nur sehr begrenzten Intelligenzbereichen. Eine Übereinstimmung besteht auf Grund faktorenanalytischer Untersuchungen jedoch darin, dass die SPM den Faktor der allgemeinen Intelligenz erfassen (Carroll, 1993). In dieser Doktorarbeit zeigten ebenfalls Träger des Met-Allels signifikant bessere Leistungen in den drei Untertests des HAWIE Gemeinsamkeitenfinden, Bilderergänzen und dem Mosaik-Test. Studien, die die Vergleichbarkeit der einzelnen Untertests des HAWIE mit den SPM untersuchen, liegen derzeit nicht vor. Zu diskutieren ist, ob die einheitlichen Ergebnisse miteinander vergleichbar sind.

In einer weiteren Studie, die homozygoten Val-Allel-Trägern bessere Leistungen zugesprochen hatte, wurde der *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) angewendet (Rybakowski et al, 2003). Der WCST kann dafür genutzt werden, Läsionen im Frontallappen und abstraktes Denken zu beurteilen. Es müssen hier Karten anhand der darauf gezeigten Objekte, die in Form, Farbe und Anzahl variieren, sortiert werden. Personen mit Läsionen des Frontallappens zeigen hier perseveratives Verhalten, d.h. sie halten an zuvor korrekten Antwortalternativen fest. (Grant & Berg, 1993). Die Ergebnisse des WCST korrelieren nur moderat mit Schulabschluss und IQ

(Heaton, 1981). In einer anderen Untersuchung, bei der homozygote Met-Allel-Träger schlechtere Intelligenzleistung aufwiesen, wurde zur Intelligenzdiagnostik die englische Version des Wechsler-Gedächtnis-Tests (WMS-R) verwendet (Egan et al, 2003). Dieser Test bewertet fünf Leistungsaspekte: Die Allgemeine Gedächtnisleistung, die sich in modalitätsspezifische verbale und visuelle Gedächtnisleistungen unterteilt, die verzögerte Gedächtnisleistung und die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung, die sich im Wesentlichen aus Kurzzeitgedächtnisaufgaben zusammensetzt. Der Test besteht aus insgesamt 14 Untertests und wird als Einzeluntersuchung durchgeführt. Das Ergebnis des WMS-R erlaubt den Vergleich mit dem Intelligenzquotienten (Härting et al, 2000).

Alle drei Intelligenztests können mit Spearman's g-Faktor verglichen werden oder korrelieren mit dem Faktor der allgemeinen Intelligenz. Der Faktor g wird aber kritisch betrachtet. Die Frage ist, inwieweit ein einzelner Faktor alle Formen der Intelligenz repräsentieren kann (Detterman, 2000). Eine Korrelation zwischen der Hirnmorphologie und g konnte aber gezeigt werden. Signifikante Beziehungen sind in Untersuchungen zwischen Spearman's g-Faktor und dem frontalen Volumen der grauen Substanz gefunden worden, wo das Arbeitsgedächtnis lokalisiert ist (Thompson et al, 2001).

Die vorliegende Doktorarbeit, bei der der HAWIE-R zur Intelligenzdiagnostik eingesetzt wurde, weist, im Gegensatz zu den anderen Studien, Met-Allel-Trägern bessere kognitive Leistungen zu. Die Gründe der uneinheitlichen Ergebnisse könnten in der uneinheitlichen Intelligenzdiagnostik liegen. Um hier vergleichbare Ergebnisse zu haben, sollte eine gleichförmige Bestimmung des Intelligenzniveaus gefordert werden. Da in dieser Doktorarbeit Träger des Met-Allels signifikant bessere Leistungen in den drei Untertests des HAWIE Gemeinsamkeitenfinden, Bilderergänzen und dem Mosaik-Test zeigten, wäre für zukünftige Untersuchungen auch ein Vergleich der einzelnen Subtests des HAWIE mit anderen Intelligenztests sinnvoll. Eine Übereinstimmung wäre in diesem Fall wahrscheinlicher, da die Wahrscheinlichkeit, dass ein SNP oder Gen die gesamte Intelligenzleistung erklärt, sehr gering ist.

Ein Effekt, der bei Trägern des Met-Allels festgestellt wurde, ist der Unterschied der Morphologie im Kortex und Hippocampus. In Studien, in denen die Hirnmorphologie mittels MRT-Untersuchungen festgestellt wurde, haben homozygote und

heterozygote Met-Allel-Träger ein kleineres Hippocampusvolumen als homozygote Val-Allel-Träger (Pezawas et al, 2004; Szeszko et al, 2005). Der SNP rs6265 könnte für diese signifikanten Unterschiede mitverantwortlich sein, da das BDNF-Gen eine Rolle bei der Ausbildung von Rezeptoren und der neuronalen Plastizität spielt (Huang & Reichard, 2001; Lu et al, 2005) und somit auch das Hirnvolumen beeinflussen könnte. Zur Diskussion steht, ob die Ursache für das geringere Hippocampusvolumen bei Met-Allel-Trägern an einer Minderleistung der dendritischen Komplexität, weniger neuronalen Zellen und einer Zunahme des neuronalen Zelltodes zu sehen ist (Bath & Lee, 2006). Zu diskutieren ist ebenfalls, ob das Hirnvolumen in direktem Zusammenhang zur kognitiven Leistungsfähigkeit steht. Bezüglich der Hirnmorphologie wurden in unserer Studie keine vergleichbaren Untersuchungen durchgeführt. Es kann hierzu unsererseits keine Aussage darüber getroffen werden, ob Probanden, die Träger des Val-Allels sind und schlechtere kognitive Leistungen zeigten, das entsprechende hirmorphologische Korrelat aufweisen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der funktionelle Polymorphismus Val⁶⁶Met ein Beispiel einer Variation im BDNF-Gen repräsentiert, der einen nachweisbaren Einfluss auf höhere kognitive Prozesse beim Menschen hat (Bath & Lee, 2006). Es ist auffällig, dass Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen in der Intelligenzleistung bestehen. Die Mehrzahl der Studien geht von besseren kognitiven Fähigkeiten der Val-Allel-Träger aus (Tabelle 5-1). Diese Behauptung steht mit beobachteten hirmorphologischen Veränderungen im Einklang. Unsere Untersuchungen zeigten einen höheren Gesamt-IQ und ein besseres Abschneiden in drei Untertests des HAWIE im Handlungsteil bei Trägern des Met-Allels.

Eine positive Assoziation zwischen einem Allel und dem Phänotyp kann auf drei Dinge zurückgeführt werden: Erstens, das Allel ist der ursächliche Faktor im Phänotyp, zweitens, diese Assoziation resultiert aus einer Verbindung zu einem anderen nicht untersuchten Allel (*linkage disequilibrium*), oder drittens, diese Assoziation ist ein Artefakt (Goldberg & Weinberger 2004). Eine dieser drei Ursachen könnte für die unterschiedlichen Ergebnisse in den verschiedenen Studien verantwortlich sein.

Tabelle 5-1: Überblick über Studien zu Kognition in Bezug auf den SNP rs6265.

	Diagnostik	Studienteilnehmer	Ergebnis
Tsai et al, 2004	WAIS-R	114 gesunde, chinesische Frauen	Höherer Handlungs-IQ (vor allem im Bilderordnen) der Val/Val-Träger gegenüber den Met/Met- und Val/Met-Trägern
Rybakowski et al, 2003	WCST	54 Patienten mit bipolarer Störung, 18 Männer, 36 Frauen, 18-72 Jahre	Bessere Leistungen der Val/Val-Träger gegenüber den Met/Met- und Val/Met-Trägern
Egan et al, 2003	WMS-R, MRT	203 schizophrene Patienten, 305 symptomfreien Geschwister und 133 gesunde Kontrollen, 6,3% Afroamerikaner, 89,9% Amerikaner europäischer Abstammung und 3,9% andere ethnische Gruppen	Schlechtere Ergebnisse im WMS-R und abnormale Aktivierung der Hippocampusregion der Met/Met-Träger gegenüber der Val/Met- und Val/Val-Träger
Szeszko et al, 2005	MRT	19 schizophrene Patienten, 25 gesunde Probanden	größeres Volumen des Hippocampus bei Val/Val im Vergleich zu Val/Met und Met/Met
Pezawas et al, 2004	MRT	214 gesunden Probanden, 163 weiße Amerikaner, 26 Schwarze, 14 Lateinamerikaner, 8 Asiaten und ein eingeborener Amerikaner, 18-60 Jahre	Volumenminderung im Hippocampus beidseits sowie im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Met/Met und Val/Met im Vergleich zu Val/Val
Miyajima et al, 2007	Messung der fluide Intelligenz, der mathematische Rechengeschwindigkeit und des Erinnerungsvermögens, MRT	722 ältere, gesunde Probanden	Insgesamt schlechtere Intelligenzleistungen und kleineres Hippocampusvolumen bei Met/Met und Val/Met im Vergleich zu Val/Val
Harris et al, 2006	<i>Raven's Standard Progressive Matrices</i>	gesunden Probanden im Alter zwischen 64 und 79 Jahren	Insgesamt bessere Leistungen bei Met/Met im Vergleich zu Val/Met und Val/Val
Vorliegende Doktorarbeit	HAWIE-R	284 gesunde, deutschstämmige Probanden, 42,6% Männer, 57,4% Frauen	Bessere Leistung im Bilderergänzen bei Met/Met und Met/Val im Vergleich zu Val/Val; Träger der Met-Allels haben höheren Gesamt-IQ; Träger des Met-Allels bessere Leistungen in drei Untertests (Gemeinsamkeitenfinden, Bilderergänzen, Mosaik-Test)

Die in dieser Studie und anderen Studien gefundenen Ergebnisse zeigen, dass es einen klaren Zusammenhang zwischen Kognition und dem hier untersuchten Polymorphismus gibt.

Allerdings sollten weitere Studien mit größeren Stichproben, einheitlichen Einschlusskriterien, einheitlicher Intelligenzdiagnostik und an einem Querschnitt aller ethnischer Gruppen neuropsychiatrisch Gesunder durchgeführt werden, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Es könnte noch die Anzahl der zu untersuchenden SNPs erweitert werden und somit genetische Interaktionen

aufgedeckt werden. Ziel ist es, eine möglichst informative und umfassende Menge an SNPs zur Untersuchung heranzuziehen, die den genetischen Einfluss auf die Intelligenz beschreiben. Der Informationsgewinn durch einen weiteren SNP ist von der Entfernung und dem Kopplungsgleichgewicht zu dem anderen SNP abhängig. (Hampe et al, 2003). Da eine Auswirkung des SNP rs6265 auf die kognitiven Fähigkeiten gezeigt werden konnte, wäre ein weiterer Schritt, mehrere SNPs in Bezug auf Intelligenz zu untersuchen.

Gene, die ebenfalls mit einem Einfluss auf kognitive Prozesse in Zusammenhang gebracht werden, oder Gene, die in Signaltransduktionswege sowie Auf- und Abbauprozesse von BDNF involviert sind, bieten sich als weitere Kandidaten für Assoziationsstudien an. Ein interessantes Gen wäre das BDNFOS, welches im komplexen Transkriptionsvorgang des BDNF-Gens mitwirkt (Liu et al, 2006) und die Regulation des Transkriptionsproduktes des BDNF-Gens beeinflusst (Pruunsild et al, 2007).

Die divergenten Ergebnisse verschiedener Assoziationsstudien im Hinblick auf den SNP rs6265 und Kognition legen den Schluss nahe, in Zukunft einheitlichere Untersuchungsmethoden bei der Intelligenzdiagnostik zu fordern, um entweder einheitlichere Untersuchungsergebnisse zu erzielen oder um die einzelnen Ergebnisse besser miteinander vergleichen zu können.

Das Augenmerk der Wissenschaft sollte in den nächsten Jahren auf diese Umstände gerichtet sein, da die Quantifizierung der Intelligenz in vielen Bereichen eine große öffentliche Bedeutung hat (Funke & Vaterrodt-Plünnecke, 2004).

6 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung / Fachbegriff	Erklärung
°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
5-HT _{2A}	5-Hydroxy-Tryptamin-(Serotonin-)Rezeptor
A	Adenin, Adenosin
ACh	Acetylcholin
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AL-Puffer	Aluminium-Puffer
APOE	Apolipoprotein E
ASO	Allel-Spezifisches Oligonukleotid
ATG-Codon	Start-Codon
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
bp	Basenpaare
C	Cytosin
ca.	circa
ChAT	Cholinacetyltransferase
COMT	Catechol-O-methyl-Transferase
DAG	Diacylglycerol
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)</i> der American Psychiatric Association
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Exon	Teil eines Gens, das in eine Aminosäuresequenz übersetzt wird
FHAM	<i>Family History Assessment Module</i>
G	Guanin
g	generelle kognitive Fähigkeiten
GABA	γ -Aminobuttersäure
GHB	γ -Hydroxybuttersäure
gDNA	Genomische Desoxyribonukleinsäure

Abkürzung / Fachbegriff	Erklärung
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991
Intron	Teil eines Gens, das beim Spleißen herausgeschnitten wird und nicht in eine Aminosäuresequenz übersetzt wird
IP3	Inositoltriphosphat
IQ	Intelligenzquotient
kB	Kilobasenpaare
<i>linkage disequilibrium</i>	Kopplungsungleichgewicht
Lobus frontalis	Frontallappen
LSO	Locus-Spezifisches Oligonukleotid
LTP	Langzeitpotenzierung
MANOVA	(<i>multivariate analysis of variance</i>) Multivariate Analyse der Varianz
Met	Methionin
MISTRA	<i>Minnesota Study of Twins Reared Apart</i>
ml	Milliliter
MMST	<i>Mini-Mental-State-Test</i>
mRNA	<i>messenger-Ribonukleinsäure</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
n	Probandenzahl
ng	Nanogramm
NGF	<i>nerve growth factor</i>
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NT	Neutrophin
p	Signifikanz
p(Chromosom)	(<i>petit</i>) kurzer Arm eines Chromosoms
p75NT-Rezeptor	p75-Neurotrophin-Rezeptor
PBS-Pufferlösung	Phosphat-gepufferte Salzlösung (engl.: <i>phosphate buffered saline</i>)
PCR	Polymerasekettenreaktion

Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung / Fachbegriff	Erklärung
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PI3-Kinase	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PLC- γ	Phospholipase C
Primer	DNA-Oligonukleotid
PRNP	Prion Protein
proBDNF	Vorläuferprotein des BDNF
q(Chromosom)	(<i>queue</i>) langer Arm eines Chromosoms
r	Reliabilität
RNA	Ribonukleinsäure
rostral	zum vorderen Körperende hin gelegen
rpm	(<i>revolutions per minute</i>) Umdrehungen pro Minute
SASTA	<i>Swedish Adoption/Twin Study of Aging</i>
SD	Standardabweichung
SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I
SKID II	SKID II Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse II
SNP	<i>single-nucleotide polymorphism</i>
SPM	<i>Standard Progressive Matrices</i>
SSADH	<i>succinate semialdehyd dehydrogenase</i>
T	Thymin
TE	Tris-Ethylendiamintetraacetat-Puffer
tPA	Gewebe-Plasminogen-Aktivator (engl.: <i>tissue-type plasminogen activator</i>)
TPQ	<i>Tridimensional Personality Questionnaire</i>
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Trometamol
TrkB-Rezeptor	Tyrosin-Kinase-B-Rezeptor
Val	Valin
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WBIS	<i>Wechsler Bellevue Intelligence Scale</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung / Fachbegriff	Erklärung
WMS	<i>Wechsler Memory Scale</i>
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

7 Literaturverzeichnis

- 1 Acheson A, Barker PA, Alderson RF, Miller FD, Murphy RA (1991) Detection of brain-derived neurotrophic factor-like activity in fibroblasts and Schwann cells: Inhibition by antibodies to NGF. *Neuron* 7 (2): 265-275.
- 2 Akaboshi S, Hogema BM, Novelletto A, Malasapina P, Salomons GS, Maropoulos GD, Jokobs C, Grompe M, Gibson KM (2003) Mutational spectrum of the succinate semialdehyde dehydrogenase (ALDH5A1) gene and functional analysis of 27 novel disease-causing mutations in patients with SSADH deficiency. *Hum Mutat* 22 (6): 442-450.
- 3 Alderson RF, Alterman AL, Barde YA, Lindsay RM (1990) Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron* 5 (3): 297-306.
- 4 Amelang M, Bartussek D (1990) Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung, 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.
- 5 Amthauer R, Brocke B, Liepmann D, Beauducel A (2001) Intelligenz-Struktur-Test 2000 R (I-S-T 2000 R), 2., erweiterte und überarbeitete Auflage. . Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- 6 Ando J, Ono Y, Wright MJ (2001) Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behav Genet* 31 (6): 615-624.
- 7 Baddeley AD (1987) Working memory. Oxford: Oxford University Press.
- 8 Baddeley AD (2001) Is working memory still working? *Am Psychol* 56 (11): 851-864.
- 9 Baddeley AD (2002) Is working memory still working? *European Psychologist* 7 (2): 85-97.
- 10 Barde YA, Edgar D, Thoenen H (1982) Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J* 1 (5): 549-553.

- 11 Bath KG, Lee FS (2006) Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci* 6 (1): 79-85.
- 12 Binet A, Simon T (1904) Methodes nouvelles pour le diagnostique du nouveau intellectuel des anormaux. *Annee psychol* 11:191-244.
- 13 Blasi P, Boyl PP, Ledda M, Novelletto A, Gibson KM, Jakobs C, Hogema B, Akaboshi S, Loreni F, Malasapina P (2002) Structure of human succinic semialdehyde dehydrogenase gene: identification of promotor region and alternatively processes isoforms. *Mol Genet Metab* 76 (4): 348-362.
- 14 Blöink, R (2006) Die Struktur der Intelligenz im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. HAWIE-III: Ein Beitrag zur Konstruktvalidität. Hamburg: Kovac.
- 15 Blum R, Kafitz KW, Konnerth A (2002) Neurotrophin-evoked depolarization requires the sodium channel Na(V)1.9. *Nature* 419 (6908): 687-693.
- 16 Böddeker I, Ziegler A (2000) Assoziations- und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengenen. *Dtsch Med Wochenschr* 125 (25-26): 810-815.
- 17 Bolton MM, Pittman AJ, Lo DC (2000) Brain-Derived Neurotrophic Factor Differentially Regulates Excitatory and Inhibitory Synaptic Transmission in Hippocampal Cultures *J Neurosci* 20 (9): 3221-3232.
- 18 Boomsma DI (1993) Current status and future prospects in twin studies of the development of cognitive abilities, infancy to old age. In: Bouchard TJ, Propping P (Hrsg.), *Twins as a tool of behavioral genetics*. Chichester: Wiley & Sons.
- 19 Boring EG (1923) Intelligence as the test tests it. *New Republic* 6: 35-37.
- 20 Bouchard TJ (1998) Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities. *Hum Biol* 70 (2): 257-279.
- 21 Bouchard TJ, Lykken DT, McGue M, Segal NI, and Tellegen A (1990) Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science* 250 (4978): 223-228.

- 22 Bouchard TJ, McGue M (2003) Genetic and environmental influences on human psychological differences. *J Neurobiol* 54: 4-45.
- 23 Brocke B, Beauducel A (2001) Intelligenz als Konstrukt. In: Stern E, Guthke J (Hrsg.), *Perspektiven der Intelligenzforschung*. Lengerich: Pabst.
- 24 Brown DR (1999) Prion protein expression aids cellular uptake and veratridine-induced release of cooper. *J Neurosci Res* 58: 717-725.
- 25 Bruder GE, Keilp JG, Shikhman M, Schori E, Gorman Jm, Gilliam TC (2005) Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol Psychiatry* 58 (11): 901-907.
- 26 Buhot MC, Martin S, and Segu L (2000) Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med* 32 (3): 210-221.
- 27 Calabresi P, Napolitano M, Centonze D, Marfia GA, Gubellini P, Teule MA, Berretta N, Bernardi G, Frati L, Tolu M, Gulino A (2000). Tissue plasminogen activator controls multiple forms of synaptic plasticity and memory. *Eur J Neurosci* 12 (3): 1002-1012.
- 28 Carroll JB (1993) *Human cognitive abilities: A survey of factoranalytic studies*. Cambridge: Cambridge Univesity Press.
- 29 Cartwright M, Mikheev AM, Heinrich G (1994) Expression of neurotrophin genes in human fibroblasts: differential regulation of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Int J Dev Neurosci* 12 (8): 685-693.
- 30 Caselli RJ, Osborne D, Reinman EM, Hentz JG, Barbieri CJ, Saunders AM, Hardy J, Graff-Radford NR, Hall GR, Alexander GE (2001) Preclinical decline in late middle-aged asymptomatic apolipoprotein E-e4/4 homozygotes: a replication study. *J Neurol Sci* 189 (1-2): 93-98.
- 31 Caselli RJ, Reinman EM, Osborne D, Hentz JG, Baxter LC, Hernandez JL, Alexander GG (2004) Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology* 62 (11): 1990-1995.

- 32 Cattell RB (1963) Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *J Educ Psychol* 54 (1): 1-22.
- 33 Cattell RB (1971) Abilities: Their structure, growth, and action. Boston: Houghton Mifflin.
- 34 Chao HM, Kao HAT, Porton B (2007) BDNF Val66Met variant and age of onset in schizophrenia. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 147B (4): 505-506. [Epub ahead of print]
- 35 Chao MV, Hempstead BL (1995) p75 and Trk: a two-receptor system. *Trends Neurosci* 18 (7): 321-326.
- 36 Chen(1) CM, Chen IC, Chang KH, Chen YC, Lyu RK, Liu YT, Hu FJ, Chao CY, Lee-Chen GJ, Wu YR (2007) Nuclear receptor NR4A2 IVS6 +18insG and brain derived neurotrophic factor (BDNF) V66M polymorphisms and risk of Taiwanese Parkinson's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144 (4): 458-462.
- 37 Chen(2) J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Hermann MM, Apud J, Egan MF, Kleinmann JE, Weinberger DR (2004) Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75: 807-821.
- 38 Chen(3) Z, Simmons MS, Perry RT, Wiener HW, Harrell LE, Go RC (2007) Genetic Association of Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor Type 2 (NTRK2) With Alzheimer's Disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147 (3): 363-369.
- 39 Cheng B, Mattson MP (1994) NT3 and BDNF protect CNS neurons against metabolic/excitotoxic insults. *Brain Res* 640 (1-2): 56-67.
- 40 Cichon S, Freudenberg J, Propping P, Nöthen MM (2002) Variabilität im menschlichen Genom – Bedeutung für die Krankheitsforschung. *Deutsches Ärzteblatt* 99 (46): 2615-2621.
- 41 Cohen J (1952) Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of three neuropsychiatric groups. *J Abnorm Soc Psychol* 47: 359-365.

- 42 Cohen RM, Small C, Lalonde F, Friz J, Sunderland T (2001) Effect of an apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy woman. *Neurology* 57 (12): 2223-2228.
- 43 Daneman M, Merikle PM (1996) Working memory and language comprehension: A meta-analysis. *Psychon Bull Rev* 3 (4): 422-433.
- 44 Davis LJ, Hamlett IC, Reitan RM (1966) Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem-solving and experiential backgrounds of retardates. *Percept Motor Skills* 22: 499-505.
- 45 Deary IJ, Whiteman MC, Pattie A, Starr JM, Hayward C, Wright AF, Carothers A, Whalley LJ (2002) Cognitive change and the APOE epsilon-4 allele. *Nature* 418: 932.
- 46 DeGeus EJC, Wright MJ, Martin NG, Boomsma D I (2001) Genetics of brain function and cognition. *Behav Genet* 31 (6): 489-495.
- 47 DeMille MM, Kidd JR, Ruggeri V, Palmatier MA, Goldman D, Odunsi A, Okonofua F, Grigorenko E, Schulz LO, Bonne-Tamir B, Lu RB, Parnas J, Pakstis AJ, Kidd KK (2002) Population variation in linkage disequilibrium across the COMT gene considering promotor region and coding region variation. *Hum Genet* 111 (6): 521-537.
- 48 Demmel R (1999) Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Hiller, W., Zaudig, M. & Mombour, W. (1997). IDCL International Diagnosen Checklisten für DSM-IV und ICD-10. *Zeitschrift für Klinische Psychologie* 28 (1): 68-70.
- 49 DeQuervain DJ, Henke K, Aerni A, Coluccia D, Wollmer MA, Hock C, Nitsch RM, and Papassotiropoulos A (2003) A functional genetic variation of the 5-HT_{2a} receptor affects in human memory. *Nat Neurosci* 6 (11): 1141-1142.
- 50 Detterman DK (2000) General intelligence and the definition of phenotypes. *Novartis Found Symp.* 233: 136-144.
- 51 Devlin B, Daniels M, Roeder K (1997) The heritability of IQ. *Nature* 388: 468-471.

- 52 Doppelt JE, Wallace LL (1955) Standardization of the Wechsler Adult Intelligence Scale for older persons. *J Abnorm Soc Psychol* 51: 312-330.
- 53 Duncan J, Burgess P, Emslie H (1995) Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 33 (3): 261-268.
- 54 Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (12): 6917-6922.
- 55 Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112: 257-269.
- 56 Engle RW, Tuholski SW, Laughlin JE, Conway ARA (1999) Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. *J Exp Psychol Gen* 128 (3): 309-331.
- 57 Evans DM, Gillespie NA, Martin NG (2002) Biometrical genetics. *Biol Psychol* 61: 33-51.
- 58 Fan JB, Oliphant A, Shen R, Kermani BG, Garcia F, Gunderson KL, Hansen M, Steemers F, Butler SL, Deloukas P, Galver L, Hunt S, McBride C, Bibikova M, Rubano T, Chen J, Wickham E, Doucet D, Chang W, Campbell D, Zhang B, Kruglyak S, Bentley D, Haas J, Rigault P, Zhou L, Stuelpnagel J, Chee MS (2003) Highly parallel SNP Genotyping. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 68: 69-78.
- 59 Farlow MR, He Y, Tekin S, Xu J, Lane R, Charles HC (2004) Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology* 63 (10): 1898-1901.
- 60 Fay E (1993) HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991. U. Tewes (Herausgeber). *Diagnostica* 39(3):271-279.
- 61 Fay E, Stumpf H (1999) Intelligenzdaten. In: Jäger SR, Petermann F (Autoren) *Psychologische Diagnostik*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.

- 62 Finkbeiner S, Tavazoie SF, Maloratsky A, Jacobs KM, Harris KM, Greenberg ME (1997) CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron* 19 (5): 1031-1047.
- 63 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) „Mini-mental state“ A practical method for grading the cognitiv state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12 (3): 189-98.
- 64 Freudenberg J, Cichon S, Nöthen MM, Propping P (2002) Blockstruktur des menschlichen Genoms – Ein Organisationsprinzip der genetischen Variabilität. *Deutsches Ärzteblatt* 99 (47): 2691-2694.
- 65 Funke J, Vaterrodt-Plünnecke B (2004) Was ist Intelligenz? 2., überarbeitete Auflage. München: C.H. Beck Verlag.
- 66 Furth HG, Milgram NA (1965) Verbal factors in performance on WISC similarities. *J Clin Psychol* 21: 424-427.
- 67 Gibson KM, Jakobs C, Pearl PL, Snead OC (2005) Murine succinate semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency, a heritable disorder of GABA metabolism with epileptic phenotype. *IUBMB Life* 57 (9): 639-44.
- 68 Goggi J, Pullar IA, Carney SL, Bradford HF (2002) Modulation of neurotransmitter release induced by brain-derived neurotrophic factor in rat brain striatal slices in vitro. *Brain Res* 941 (1-2): 34-42.
- 69 Goldberg TE, Weinberger DR (2004) Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends Cogn Sci* 8: 325-335.
- 70 Goldman-Rakic PS (1996) Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 13473-13480.
- 71 Goldstein DB, Weale ME (2001) Population genomics: Linkage disequilibrium holds the key. *Curr Biol* 11: 576-579.
- 72 Grant DA, Berg EA (1993) Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources.
- 73 Gray JR & Thompson PM (2004) Neurobiology of intelligence: Science and ethics. *Nat Rev Neurosci* 5: 471-482.

- 74 Green LA, Tischler AS (1976) Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 73 (7): 2424-2428.
- 75 Greene LA, Kaplan DR (1995) Early events in neurotrophin signalling via Trk and p75 receptors. *Curr Opin Neurobiol* 5 (5): 579-587.
- 76 Groffmann KJ (1964) Die Entwicklung der Intelligenzmessung. In: Heiss R (Hrsg.), Handbuch der Physiologie in 12 Bänden: Band 6. Psychologische Diagnostik. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- 77 Guilford JP (1967) Nature of human intelligence. New York: McGraw Hill.
- 78 Gunderson KL, Kruglyak S, Graige MS, Garcia F, Kermani B, Zhao C, Che D, Dickinson T, Wickham E, Bierle J, Doucet D, Miewski M, Yang R, Siegmund C, Haas J, Zhou L, Oliphant A, Fan JB, Bernard S, Chee MS (2004) Decoding Randomly Ordered DNA Arrays. *Genome Res* 14: 870-877.
- 79 Guthke J, Herzberg PY (1997) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (HAWIE-R). *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 18 (1-2): 39-42.
- 80 Guttmacher AE, Collins FS (2002) Genomic Medicine - A Primer. *N Engl J Med* 347 (19): 1512-1520.
- 81 Haier RJ, Jung RE, Yeo RA, Head K, Alkire MT (2004) Structural brain variation and general intelligence. *Neuroimage* 23 (1): 425-433.
- 82 Haigh CL, Brown DR (2006) Prion protein reduces both oxidative and non oxidative copper toxicity. *J Neurochem* 98: 677-689.
- 83 Halpern DE (1992) Sex differences in cognitive abilities. Hillsdale (NY): Erlbaum.
- 84 Hampe J, Schreiber S, Krawczak M (2003) Entropy-based SNP selection for genetic association studies. *Hum Genet* 114 (1): 36-43.

- 85 Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR (2003) Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 23 (17): 6690-6694.
- 86 Harris SE, Fox H, Wright AF, Hayward C, Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ (2006) The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is associated with age-related change in reasoning skills. *Mol Psychiatry* 11 (5): 505-513.
- 87 Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K (2000) WMS-R Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler-Memory-Scale, 1. Auflage. Göttingen: Hogrefe.
- 88 Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Mullan M, Duara R (2002) Apolipoprotein E genotype and cognitive impairment in community-dwelling black older adults. *Int J Psychiatry Med* 32 (1): 55-67.
- 89 He XM, Zhang ZX, Zhang JW, Zhou YT, Tang MN, Wu CB, Hong Z (2007) Lack of association between the BDNF gene Val66Met polymorphism and Alzheimer disease in a Chinese Han population. *Neuropsychobiology* 55 (3-4): 151-155.
- 90 Heaton RK (1981) Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources.
- 91 Henneberger C, Jüttner R, Rothe T, Grantyn R (2002) Postsynaptic action of BDNF on GABAergic synaptic transmission in the superficial layers of the mouse superior colliculus. *J Neurophysiol* 88 (2): 595-603.
- 92 Herzfeld HD (1994) WST-Wortschatztest. Karl-Heinz Schmidt und Peter Metzler. *Diagnostica* 40 (3): 293-297.
- 93 Hilger E, Kasper S (2002) Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 3: 17-22.
- 94 Hofstätter PR (1957) Psychologie. Frankfurt am Main: Fischer Lexikon.

- 95 Huang EJ, Reichardt LF (2001) Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 24: 677-736.
- 96 Huang R, Huang J, Cathcart H, Smith S, Poduslo SE (2007) Genetic variants in brain-derived neurotrophic factor associated with Alzheimer's disease. *J Med Genet* 44 (2): e66.
- 97 Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, Maffei L, Tonegawa S (1999) BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell* 98 (6): 739-755.
- 98 International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921.
- 99 International Human Genome Sequencing Consortium (2004) Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431: 931-945.
- 100 Jäger AO (1982) Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostika* 23: 195-225.
- 101 Jäger AO (1984) Intelligenzstrukturforschung: Konkurrierende Modelle, neue Entwicklungen, Perspektiven. *Psychologische Rundschau* 35:21-55.
- 102 Just MA, Carpenter PA (1992) A capacity theory of comprehension: Individual differences in working memory. *Psychol Rev* 99 (1): 122-149.
- 103 Kafitz KW, Rose CR, Thoenen H, Konnerth A (1999) Neurotrophin-evoked rapid excitation through TrkB receptors. *Nature* 401 (6756): 918-921.
- 104 Kafonek S, Ettinger WH, Roca R, Kittner S, Taylor N, German PS (1989) Instruments for screening for depression and dementia in a long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* 37 (1): 29-34.
- 105 Kamin LJ, Goldberger AS (2002) Twin studies in behavioral research:A skeptical view. *Theor Popul Biol* 61: 83-95.

- 106 Kanazawa T, Glatt SJ, Kia-Keating B, Yoneda H, Tsuang MT (2007) Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 17 (3): 165-170.
- 107 Karner T (1994) Wortschatztest (WST). K.-H. Schmidt & Peter Metzler. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 15 (1): 63-64.
- 108 Kaufmann AS, Lichtenberger EO (1999) Essentials of WAIS-III assessment. John Willey & Sons: New York.
- 109 Kishikawa S, Li JL, Gillis T, Hakky MM, Warby S, Hayden M, MacDonald ME, Myers RH, Gusella JF (2006) Brain-derived neurotrophic factor does not influence age at neurologic onset of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 24 (2): 280-285.
- 110 Klages JD, Fisk JD, Rockwood K (2003) APOE genotype, memory test performance, and risk for Alzheimer's disease in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15 (1): 1-5.
- 111 Korte M (2004) Zelluläre Grundlagen von Lern- und Gedächtnisvorgängen, Tätigkeitsbericht 2004, MPI für Neurologie, Abteilung Zelluläre und Systemneurobiologie.
- 112 Kubinger KD (1993) „Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991“ (HAWIE-R). U. Tewes. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 14 (4): 282-285.
- 113 Laske C, Eschweiler GW (2005) Brain-derived neurotrophic factor. Vom Nervenwachstumsfaktor zum Plastizitätsmodulator bei kognitiven Prozessen und psychischen Erkrankungen. *Nervenarzt* 77 (5): 523-537.
- 114 Lee J, Laurin N, Crosbie J, Ickowicz A, Pathare T, Malone M, Tannock R, Kennedy JL, Schachar R, Barr CL (2007) Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144 (8): 976-981.
- 115 Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL (2001) Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins *Science* 294 (5548): 1945-1948.

- 116 Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, Hofer M, Hengerer B, Masiakowski P, Thoenen H, Barde YA (1989) Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature* 341: 149-152.
- 117 Lessmann V, Heumann R (1998) Modulation of unitary glutamatergic synapses by neurotrophin-4/5 or brain-derived neurotrophic factor in hippocampal microcultures: presynaptic enhancement depends on pre-established paired-pulse facilitation. *Neuroscience* 86 (2): 399-413.
- 118 Levine ES, Dreyfus CF, Black IB, Plummer MR (1996) Selective role for trkB neurotrophin receptors in rapid modulation of hippocampal synaptic transmission. *Brain Res Mol Brain Res* 38 (2): 300-303.
- 119 Li YX, Xu Y, Ju D, Lester HA, Davidson N, Schuman EM (1998) Expression of a dominant negative TrkB receptor, T1, reveals a requirement for presynaptic signaling in BDNF-induced synaptic potentiation in cultured hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (18): 10884-10889.
- 120 Liu QR, Lu L, Zhu XG, Gong JP, Shaham Y, Uhl GR (2006) Rodent BDNF genes, novel promoters, novel splice variants, and regulation by cocaine. *Brain Res* 1067 (1): 1-12.
- 121 Loehlin JC, Horn JM, Willerman L (1989) Modeling IQ change: Evidence from the Texas Adoption Project. *Child Dev* 60 (4): 993-1004.
- 122 Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Paus R, Fischer A, Lewin GR, Renz H (1999) Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *Am J Pathol* 155 (4): 1183-1193.
- 123 Lu B, Gottschalk W (2000) Modulation of hippocampal synaptic transmission and plasticity by neurotrophins. *Prog Brain Res* 128 :231-241.
- 124 Lu B, Pang PT, Woo NH (2005) The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 6(8): 603-614.

- 125 Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg TE, Goldman D (2002) A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry* 159 (4): 652-654.
- 126 Matrazzo JD (1982) Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler. Bern, Stuttgart, Wien: Hans Huber.
- 127 McClearn GE, Johansson B, Berg S, Pedersen NL, Ahern F, Pettrill S, Plomin R (1997) Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276 (5318): 1560-1563.
- 128 McGue M and Christensen K (2001) The heritability of cognitive functioning in very old adults: evidence from Danish twins aged 75 years and older. *Psychol Aging* 16 (2): 272-280.
- 129 Merlio JP, Ernfors P, Kokaia Z, Middlemas DS, Bengzon J, Kokaia M, Smith ML, Siesjö BK, Hunter T, Lindvall O, et al (1993) Increased production of the TrkB protein tyrosine kinase receptor after brain insults. *Neuron* 10 (2): 151-164.
- 130 Miyajima F, Ollier W, Mayes A, Jackson A, Thacker N, Rabbitt P, Pendleton N, Horan M, Payton A (2007) Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes Brain Behav* [Epub ahead of print]
- 131 Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG, Murphy RA (2001) Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem* 276 (16):12660-12666.
- 132 Muragaki Y, Timothy N, Leight S, Hempstead BL, Chao MV, Trojanowski JQ, Lee VMY (1995) Expression of trk receptors in the developing and adult human central and peripheral nervous system. *J Comp Neurol* 356 (3): 387-397.
- 133 Newman DL, Tellegen A, Bouchard TJ (1998) Individual differences in adult ego development: Sources of influence in twins reared apart. *J Pers Social Psychol* 74 (4): 985-995.

- 134 Nonomura T, Hatanaka H (1992) Neurotrophic effect of brain-derived neurotrophic factor on basal forebrain cholinergic neurons in culture from postnatal rats. *Neurosci Res* 14 (3): 226-233.
- 135 Nosrat IV, Lindskog S, Seiger A, Nosrat CA (2000) Lingual BDNF and NT-3 mRNA expression patterns and their relation to innervation in the human tongue: similarities and differences compared with rodents. *J Comp Neurol* 417 (2): 133-52.
- 136 Oberauer K, Schulze R, Wilhelm O, Süß HM (2005) Working Memory and Intelligence – Their Correlation and Their Relation: Comment on Ackermann, Beier, and Boyle (2005). *Psychol Bull* 131: 61-65.
- 137 Oliphant A, Barker DL, Stuelpnagel JR, Chee MS (2002) BeadArray Technologie: Enabling an Accurate, Cost-Effective Approach to High-Throughput Genotyping. *Biotechniques* 32: 56-61.
- 138 Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, Teng KK, Yung WH, Hempstead BL, Lu B (2004) Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science* 306 (5695): 487-491.
- 139 Papassotiropoulos A, Henke K, Aerni A, Coluccia D, Garcia E, Wollmer MA, Huynh KD, Monsch AU, Stähelin HB, Hock C, Nitsch RM, DeQuervain DJ (2005) Age-dependent-2a-receptor polymorphism (His452Tyr) on human memory. *Neuroreport* 16 (8): 839-842.
- 140 Patterson SL, Pittenger C, Morozov A, Martin KC, Scanlin H, Drake C, Kandel ER (2001) Some forms of cAMP-mediated long-lasting potentiation are associated with release of BDNF and nuclear translocation of phospho-MAP kinase. *Neuron* 32 (1): 123-140.
- 141 Pedersen NI, Plomin R, Nesselroade JR, McClearn GE (1992) A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span. *Psychological Science* 3 (6): 346-353.

- 142 Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR (2004) The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci* 24 (45):10099-10102.
- 143 Plomin R, DeFries JC, McClearn GE (1999) Gene, Umwelt und Verhalten. Bern: Hans Huber.
- 144 Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, McGuffin P (2000) Behavioral Genetics, 4., Ausgabe. New York: Worth.
- 145 Plomin R, Kosslyn SM (2001) Genes, brain and cognition. *Nat Neurosci* 4 (12): 1253-1258.
- 146 Plomin R, Petrill S (1997) Genetics and intelligence: what's new? *Intelligence* 24 (1): 53-77.
- 147 Plomin R, Turic DM, Hill L, Turic DE, Stephens M, Williams J, Owen MJ, O'Donovan MC (2004) A functional polymorphism in the succinate-semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1) gene is associated with cognitive ability. *Mol Psychiatry* 9 (6): 582-586.
- 148 Posthuma D, Baaré WFC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Boomsma D, DeGeus E (2003) Genetic correlations between brain volumes and the WAIS-III dimensions of verbal comprehension, working memory, perceptual organization, and processing speed. *Twin Res* 6 (2): 131-139.
- 149 Posthuma D, DeGeus EJC, Baaré WFC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Boomsma DI (2002) The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. *Nat Neurosci* 5:83-84.
- 150 Posthuma D, Luciano M, DeGeus EJC, Wrigth MJ, Slagboom PE, Montgomery GW, Boomsma DI, Martin NG (2005) A Genomewide Scan for Intelligence Identifies Quantitative Trait Loci on 2q and 6q. *Am J Hum Genet* 77: 318-326.
- 151 Posthuma D, Neale MC, Boomsma DI, DeGeus EJC (2001) Are smarter brains running faster? heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation. *Behav Genet* 31: 567-579.

- 152 Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T (2007) Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics* 90 (3): 397-406.
- 153 Pschyrembel (2002) *Klinisches Wörterbuch*. Berlin, New York: Walter de Gruyter.
- 154 Putz R, Pabst R (2000) *Sobotta - Atlas der Anatomie des Menschen*. München, Jena: Urban & Fischer.
- 155 Qian L, Zhao J, Shi Y, Zhao X, Feng G, Xu F, Zhu S, He L (2007) Brain-derived neurotrophic factor and risk of schizophrenia: an association study and meta-analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 353 (3): 738-743.
- 156 Rapaport SR (1953) Intellectual deficit in organics and schizophrenics. *J Consult Psychol* 17: 389-395.
- 157 Raven JC (1958) *Standard Progressive matrices*. London: Lewis & Co.
- 158 Reichardt LF, Farinas I (1997) Neurotrophic factors and their receptors: roles in neuronal development and function. In: Cowan WM, Jessell TM, Zipursky SL (Hrsg.) *Molecular and cellular approaches to neuronal development*. New York: Oxford Univ. Press, 220-2363.
- 159 Reynolds CA, Jansson M, Gatz M, Pedersen NL (2006) Longitudinal change in memory performance associated with HTR2A polymorphism. *Neurobiol Aging* 27 (1): 150-154.
- 160 Ribeiro L, Busnello JV, Cantor RM, Whelan F, Whittaker P, Deloukas P, Wong ML, Licinio J (2007) The brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism and depression in Mexican-Americans. *Neuroreport* 18 (12): 1291-1293.
- 161 Rice JP, Reich T, Bucholz KK, Neumann RJ, Fishman R, Rochberg N, Hesselbrock VM, Nurnberger JI Jr, Schuckit MA, Begleiter H (1995) Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 19 (4): 1018-1023.

- 162 Risch N, Merikangas K (1996) The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273 (5281): 1516-1517.
- 163 Roest Crollius H, Jaillon O, Bernot A, Dasilva C, Bouneau L, Fischer C, Fizames C, Winckler P, Brottier P, Quétier F, Saurin W, Weissenbach J (2000) Estimate of human gene number provided by genomewide analysis using *Tetraodon nigroviridis* DNA sequence. *Nat Genet* 25: 235-238.
- 164 Rohracher H (1965) Einführung in die Psychologie, 9., unveränderte Auflage. Wien: Urban & Schwarzenberg.
- 165 Rosenthal A, Goeddel DV, Nguyen T, Martin E, Burton LE, Shih A, Laramée GR, Wurm F, Mason A, Nikolics K (1991) Primary structure and biological activity of human brain-derived neurotrophic factor. *Endocrinology* 129: 1289-1294.
- 166 Roth G (2001) Fühlen, Denken, Handeln. Wie das Gehirn unser Verhalten steuert. Frankfurt : Suhrkamp.
- 167 Rujescu D, Hartmann AM, Gonnermann C, Möller HJ, Giegling I (2003) M129V variation in the prion protein may influence cognitive performance. *Mol Psychiatry* 8: 937-941.
- 168 Rybakowski JK, Borkowska A, Czernski PM, Skibińska 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 (6): 468-472.
- 169 Sala R, Viegi A, Rossi FM, Pizzorusso T, Bonanno G, Raiteri M, Maffei L (1998) Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor increase neurotransmitter release in the rat visual cortex. *Eur J Neurosci* 10 (6): 2185-2191.
- 170 Salthouse TA (1990) Working memory as a processing resource in cognitive aging. *Dev Rev* 10 (1): 101-124.
- 171 Savitz J, Solms M, Ramesar R (2006) The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain Behav* 5 (4): 311-328.

- 172 Schäbitz WR, Berger C, Kollmar R, Seitz M, Tanay E, Kiessling M, Schwab S, Sommer C (2004) Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm use on functional motor recovery after small cortical ischemia. *Stroke* 35 (4): 992-997.
- 173 Schimmelmann BG, Friedel S, Dempfle A, Warnke A, Lesch KP, Walitza S, Renner TJ, Romanos M, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Schäfer H, Seitz C, Palmason H, Freitag C, Meyer J, Konrad K, Hinney A, Hebebrand J (2007) No evidence for preferential transmission of common valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) in ADHD. *J Neural Transm* 114 (4): 523-526.
- 174 Schmidt KH, Metzler P (1992) WST-Wortschatztest. Weinheim: Beltz.
- 175 Schulte-Herbrüggen O, Braun A, Rochlitzer S, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R (2007) Neurotrophic factors—a tool for therapeutic strategies in neurological, neuropsychiatric and neuroimmunological diseases? *Curr Med Chem* 14 (22): 2318-2329.
- 176 Serpia D, Matera Mg, Dal Forno G, Gravina C, Masullo C, Daniele A, Binetti G, Bonvicini C, Squitti R, Palermo MT, Davis DG, Antuono P, Wekstein DR, Dobrina A, Gennarelli M, and Fazio VM (2005) Genotypes and haplotypes in the IL-1 gene cluster: analysis of two genetically and diagnostically distinct groups of Alzheimer patients. *Neurobiol Aging* 26 (4): 455-465.
- 177 Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M (2004) Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: The possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 126 (1): 122-123.
- 178 Slagboom PE, Meulenbelt I (2002) Organisation of the human genome and our tools for identifying disease genes. *Biol Psychol* 61: 11-31.
- 179 Spearman C (1904) "General intelligence", objectively determined and measured. *Am J Psychol* 15: 201-293.
- 180 Stephan P (1995) Aus der Arbeit des Testkuratoriums. Wortschatztest (WST). *Diagnostica* 41 (3): 297-301.

- 181 Stern E, Guthke J (2001) Perspektiven der Intelligenzforschung. Lengerich: Pabst.
- 182 Stern W (1911) Intelligenzproblem und Schule. Leipzig: Teubner.
- 183 Sternberg RJ (2000) Cognition: The Holy Grail of General Intelligence. *Science* 289 (5478): 399-401.
- 184 Sternberg RJ, Powell JS (1982) Theories of intelligence. In Sternberg RJ (Hrsg.), Handbook of human intelligence. Cambridge (UK): Cambridge University Press.
- 185 Süß HM, Oberauer K, Wittmann WW, Wilhelm O, Schulze R (2002) Working-memory capacity explains reasoning ability – and a little bit more. *Intelligence* 30: 261-288.
- 186 Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S, Ashtari M, Napolitano B, Bilder RM, Kane JM, Goldman D, Malhotra AK (2005) Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry* 10: 631-636.
- 187 Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD, Kermani P, Torkin R, Chen ZY, Lee FS, Kraemer RT, Nykjaer A, Hempstead BL (2005) ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci* 25 (22): 5455-63.
- 188 Tewes U (1994) Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991, 2., korrigierte Auflage. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- 189 Thompson PM, Cannon TD, Narr KL, van Erp T, Poutanen VP, Huttunen M, Lönqvist J, Standertskjöld-Nordenstam CG, Kaprio J, Khaledy M, Dail R, Zoumalan CI, Toga AW (2001) Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci* 4(12):1253-8.
- 190 Thurstone LL (1938) Primary mental abilities (Vol1). Chicago: Psychometr. Monogr.

- 191 Thurstone LL, Thurstone TG (1941) Factorial studies of intelligence. *The University of Chicago Press*.
- 192 Toga W, Thompson PM (2005) Genetics of Brain Structure and Intelligence. *Annu Rev Neurosci* 28: 1-23.
- 193 Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992) The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatric Society* 40 (9): 922-935.
- 194 Tsai SJ, Hong CJ, Yu G, Chen TJ (2004) Association study of a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females. *Neuropsychobiology* 49 (1): 13-16.
- 195 Tsai SJ, Yu YW, Chen JY, Liou YJ, Chen MC, Hong CJ (2003) Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett* 338 (2): 123-126.
- 196 Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV (2001) Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 40: 18-24.
- 197 Turkheimer E, Haley A, Waldron M, D'Onofrio B, Gottesman II (2003) Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol Sci* 14 (6): 623-628.
- 198 Vaynman S, Gomez-Pinilla F (2006) Revenge of the "sit": how lifestyle impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity. *J Neurosci Res* 84 (4): 699-715.
- 199 Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al (2001) The sequence of the human genome. *Science* 291: 1304-1351.
- 200 Vernon PE (1950) The structure of human abilities. London: Methuen.
- 201 Vernon PE (1965) Ability factors and environmental influences. *Am Psychol* 20: 723-733.
- 202 Vicario-Abejón C, Collin C, McKay RD, Segal M (1998) Neurotrophins induce formation of functional excitatory and inhibitory synapses between cultured hippocampal neurons. *J Neurosci* 18 (18): 7256-7271.

- 203 Vink JM, Boomsma DI (2002) Gene finding strategies. *Biolo Psychol* 61: 53-71.
- 204 Wang DG, Fan JB, Siao CJ, et al (1998). Large-scale identification, mapping and genotyping of single nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 280 (5366): 1077-1082.
- 205 Watanabe Y, Muratake T, Kaneko N, Nunokawa A, Someya T (2006) No association between the brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res* 84 (1): 29-35.
- 206 Webster MJ, Weickert CS, Herman MM, Kleinman JE (2002) BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex. *Brain Res Dev Brain Res* 139 (2): 139-50.
- 207 Wechsler D (1964) Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Textband zum Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. Bern: Huber.
- 208 Wechsler D (1997) Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio: The Psychological Cooperation.
- 209 Wegener B (2003) Zur Diskussion: Kritische Anmerkungen zur Anwendung des Mini-Mental-Status-Test. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie* 16 (4): 153-157.
- 210 Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Tamaño-Blanco M, Abdelrahman N, Badgett D, Durfee J, Hussein S, Feichter J, Patrick K, Benedict R, Ramanathan M (2007) Immune cell BDNF secretion is associated with white matter volume in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 188 (1-2): 167-174.
- 211 Wilson RS, Bienias JL, Berry-Kravis E, Evans DA, Bennett DA (2002) The apolipoprotein E epsilon2 allele and decline in episodic memory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 (6): 672-677.
- 212 Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T (1997) SKID-I und SKID-II Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, 1. Auflage. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

- 213 Woo NH, Teng HK, Siao CJ, Chiaruttini C, Pang PT, Milner TA, Hempstead BL, Lu B (2005) Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci* 8 (8): 1069-1077.
- 214 Wright M, DeGeus E, Ando J, Luciano M, Posthuma D, Ono Y, Hansell N, Van Baal C, Hiraishi K, Hasegawa T, Smith G, Geffen G, Geffen L, Kanba S, Miyake A, Martin N, Boomsma D (2001) Genetics of cognition: Outline of a collaborative twin Study. *Twin Res* 4 (1): 48-56.
- 215 Wu X, Jiang X, Marini AM, Lipsky RH (2005) Delineating and understanding cerebellar neuroprotective pathways: potential implication for protecting the cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1053: 39-47.
- 216 Yamada J, Okabe A, Toyoda H, Kilb W, Luhmann HJ, Fukuda A (2004) Cl⁻ uptake promoting depolarizing GABA actions in immature rat neocortical neurones is mediated by NKCC1. *J Physiol* 557(Pt 3): 829-841.
- 217 Zafra F, Castren E, Thoenen H, Lindholm D (1991) Interplay between glutamate and γ -aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *PNAS U S A* 88: 10037-10041.
- 218 Zimbardo PG, Gerrig RJ (2004) Psychologie. Eine Einführung, 16., aktualisierte Auflage. München: Pearson Studium.
- 219 Zimmerman IL, Woo-Sam JW, Glasser AJ (1973) Clinical Interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale. New York: Grune & Stratton.
- 220 Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Benedict R, Tamaño-Blanco M, Hussein S, Abdelrahman N, Durfee J, Ramanathan M (2007) Preservation of gray matter volume in multiple sclerosis patients with the Met allele of the rs6265 (Val66Met) SNP of brain-derived neurotrophic factor. *Hum Mol Genet* 16 (22): 2659-2668.

8 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. H.- J. Möller, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit in der vom ihm geleiteten Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchführen zu dürfen.

Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. med. D. Rujescu für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Dissertationsarbeit in seiner Arbeitsgruppe für Molekulare und Klinische Neurobiologie.

In außerordentlichem Maße möchte ich mich bei Frau Dipl. Psych. Ina Giegling für die Beantwortung meiner unzähligen Fragen, die sehr kompetente Hilfestellung bei der statistischen Auswertung, das Korrekturlesen und die Betreuung bei der praktischen Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Mein herzlichster Dank gilt Frau Dr. biol. hum. Annette Hartmann für die fachkundige Unterstützung bei labortechnischen und genetischen Fragestellungen, für die geduldige und kompetente Beratung bei der Niederschrift dieser Arbeit und für das Korrekturlesen.

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

Besonders herzlich und liebevoll möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, dass sie mir ermöglicht haben, Medizin zu studieren und immer für mich da sind. Ohne sie wäre diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt meinen besten Freunden Patrick Prill und Dr. Florian Gerbl fürs Korrekturlesen und für die freundschaftliche Unterstützung während der Entstehungsphase dieser Arbeit.

Ein besonderer und liebevoller Dank gilt meiner Ehefrau Frau Ulrike Breitkopf für die Unterstützung bei dieser Arbeit in allen Lebensbereichen und für das Korrekturlesen.

Danksagung

Durch die gute Teamarbeit mit allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für Molekulare und Klinische Neurobiologie war es eine schöne und lehrreiche Zeit.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtsdaten	15.09.1977 in Gräfelfing
Familienstand	verheiratet
Eltern	Gabriele Breitkopf, Lehrerin Klaus Breitkopf, Dipl.-Ing.
Geschwister	Susanne Breitkopf, Biologin

Schulbildung / Wehrdienst:

1988-1997	Gymnasium Olching – naturwissenschaftlicher Zweig Leistungskurse: Mathematik, Biologie Abiturabschlussnote: 2,2
07/1997-04/1998	Grundwehrdienst Dillingen / Stabsdienstsoldat im Kraftfahr- ausbildungszentrum, Fürst-Wrede-Kaserne München

Studium:

10/1998-11/1999	Technomathematikstudium TU München
05/2000-06/2006	Medizinstudium LMU München
03/2002	Ärztliche Vorprüfung
04/2003	1. Abschnitt Ärztliche Prüfung
03/2005	2. Abschnitt Ärztliche Prüfung

Famulaturen:

09/2002-10/2002	Kreiskrankenhaus Fürstenfeldbruck, Abteilung für Innere Medizin, Gastroenterologie und Onkologie, Prof. Dr. med. R. Eissele
07/2003-08/2003	Psychiatrische Klinik der LMU München, Station mit Schwerpunkt für Depression (Stat. C1)
03/2004-04/2004	Psychiatrische Klinik der LMU München, Offene Station mit Schwerpunkt für Angsterkrankungen (Stat. B3)
08/2004-09/2004	Praxisfamulatur Intern. Gemeinschaftspraxis Wilhelm/Landry/Bourgeois, Dachau

Praktisches Jahr:

Innere Medizin

04/2005-05/2005 Klinikum Großhadern, Medizinischen Poliklinik II,
Gastroenterologische Privatstation, Prof. Dr. med. Göke

06/2005-07/2005 Klinikum Großhadern, Medizinischen Poliklinik III,
Hämatologisch/Onkologische Tagesklinik

Chirurgie

08/2005-09/2005 Kreiskrankenhaus Fürstenfeldbruck,
Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie

10/2005-11/2005 Kreiskrankenhaus Fürstenfeldbruck,
Abteilung für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie

Anästhesiologie

12/2005-03/2006 Kreiskrankenhaus Fürstenfeldbruck,
Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin

Promotion:

seit 05/2003 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

- Forschungsgruppe Molekulare und klinische Neurobiologie
- Thema: "Variationen im BDNF-Gen im Zusammenhang mit kognitiven Phänotypen"

Praktische Tätigkeiten:

05/1998-09/1998 Werkstudent, AGIS (Allianz Gesellschaft für Informatik Service mbH)

08/1999-12/1999 Aushilfstätigkeit, comeb@ck Computer Vertriebs- und Service GmbH in Fürstenfeldbruck

12/1999-01/2000 Kreiskrankenhaus Fürstenfeldbruck, Krankenpflegepraktikum

01/2000-04/2000 Kreiskrankenhaus Fürstenfeldbruck, Pflegedienst

08/2000-10/2001 Praxislabor Dr. Mehringer München, Laborassistentz

seit 05/2006 Assistenzarzt am Krankenhaus Friedberg in der Inneren Abteilung, Chefarzt Dr. med. Alexander Stiebens

Sonstiges:

EDV	Microsoft Office, SPSS Konfiguration von MS Windows 98, 2000 und XP PC-Systemen, Hardwarekenntnisse, Netzwerkkennnisse
Sprachen	Englisch, Latein
Führerschein	Klasse 3

Gröbenzell im November 2008