

**Aus der**

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie**

**der Ludwig-Maximilians-Universität München**

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

**Der Einfluss genetischer Variationen im TNF alpha-Gen  
auf kognitive Phänotypen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eva Danninger

aus

Gräfelfing Kreis München

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Priv.Doz. Dr. Elisabeth Frieß

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

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2010

*In lieber Erinnerung an meinen Vater*

*Für Mama, Herbert und Heike*

---

<b>Zusammenfassung</b> .....	3
<b>1. Einleitung</b> .....	5
1.1. Intelligenzbegriff .....	5
1.1.1. Definition.....	5
1.1.2. Entwicklung des Intelligenzbegriffes.....	5
1.2. Vorstellung verschiedener Intelligenzmodelle .....	7
1.2.1. Eindimensionale Intelligenztheorien .....	7
1.2.2. Mehrdimensionale Intelligenztheorien .....	7
1.2.3. Strukturmodelle .....	8
1.2.4. Faktorenmodelle.....	10
1.2.5. Kognitionspsychologische Intelligenztheorie .....	12
1.3. Intelligenzmessungen .....	13
1.3.1. Vorwissenschaftliche Diagnostik individueller Differenzen .....	13
1.3.2. Grundlagen der Intelligenzmessung .....	13
1.3.3. Entwicklung geeigneter Intelligenztests.....	14
1.4. Intelligenz und Vererbung .....	15
1.4.1. Koexistenz von Genetik und Umweltbeeinflussung.....	16
1.4.2. Identifizierung von Kandidaten-Genen .....	19
1.5. Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF alpha).....	23
1.5.1. Synthese und Struktur von TNF alpha.....	23
1.5.2. Gen und Proteinstruktur .....	24
1.5.3. Wirkungen und Funktionen von TNF alpha .....	26
1.5.4. Studienlage zu Assoziationen von TNF alpha mit kognitiven Leistungen	29
<b>2. Fragestellung</b> .....	32
<b>3. Methoden</b> .....	33
3.1. Probandeninterview .....	33
3.1.1. Probandenrekrutierung.....	33
3.1.2. Intelligenzmessung mittels HAWIE.....	37
3.1.3. Testaufbau.....	37
3.1.4. Anwendungsbereiche .....	44
3.1.5. Durchführung.....	44
3.1.6. Auswertung.....	45
3.1.7. Gütekriterien.....	45
3.1.8. Normen.....	46

3.2. Labormethoden .....	47
3.2.1. DNA-Extraktion .....	47
3.2.2. Photometrische Bestimmung der DNA-Konzentration .....	49
3.2.3. Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) .....	50
3.2.4. Optimierung der Polymerasekettenreaktion .....	52
3.2.5. Restriktionsverdau .....	57
3.2.6. Gelelektrophorese .....	58
3.3. Statistische Auswertung .....	60
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>61</b>
4.1. Analyse des TNF alpha-Polymorphismus rs1800629 .....	61
4.1.1. Analyse der Allelfrequenz des SNP rs1800629 .....	61
4.1.2. Analyse der Genotyp-Verteilung des Polymorphismus rs1800629 .....	65
4.1.3. Analyse der Allelträger des Polymorphismus rs1800629 .....	68
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>73</b>
<b>6. Abkürzungen und Fachbegriffe .....</b>	<b>87</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>107</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>108</b>

## Zusammenfassung

Die kognitiven Fähigkeiten des Menschen sind individuell sehr unterschiedlich und hängen sowohl von genetischen als auch von umweltbedingten Faktoren ab. Auch natürlich auftretende genetische Variationen (SNPs: single nucleotide polymorphisms) beeinflussen diese nachweislich.

Für viele inflammatorische Zytokine wie beispielsweise Interleukin-1 beta und Interleukin-6 hat sich der Einfluss auf kognitive Fähigkeiten bereits nachweisen lassen.

Da eine Assoziation zwischen dem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) alpha und der Alzheimer-Demenz besteht, liegt der Schluss nahe, dass auch dieses Zytokin ein Kandidatengenen für kognitive Fähigkeiten sein könnte.

Im Hinblick darauf wurde eine Variation des Tumor-Nekrose-Faktor alpha-Gens (rs1800629) an neurologisch und psychiatrisch unauffälligen Probanden aus dem Großraum München untersucht. Im Rahmen dieser Studie wurden die aus Blut gewonnene DNA der per Zufallsprinzip ausgewählten Probanden genotypisiert und die Probanden einer Intelligenztestung mittels HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) unterzogen.

Die Auswertung zeigte zum Teil statistisch signifikante Effekte bezüglich einer Assoziation zwischen dem Genotyp des TNF alpha SNP rs1800629 (-308 G/A) und kognitiver Leistung.

A-Allel-Träger schnitten im Vergleich zu G-Trägern sowohl im Verbalteil als auch im Handlungsteil des HAWIE-R besser ab. Dessen Untertests Wortschatz-Test und Bilderergänzen ergaben hierbei signifikante Ergebnisse.

Beim Vergleich der drei möglichen Genotypen AA, AG, GG zeichnete sich beim Untertest Bilderergänzen ein deutlicher Trend zu Gunsten der AA-Homozygoten ab.

Die Analyse der GG-Homozygoten versus A-Träger (heterozygote AG- und homozygote AA-Träger) ergab bessere Werte beim Handlungs-IQ für die A-Träger, wobei beim Untertest Bilderergänzen eine Signifikanz erreicht wurde.

Die Analyse der homozygoten AA-Träger versus G-Träger (heterozygote AG- und homozygote GG-Träger) ließ weder Trend noch Signifikanz erkennen.

Am schlechtesten schnitten jedoch bei der Testung die homozygoten GG-Träger ab.

Allerdings konnte bei keiner Analyse ein statistisch signifikanter Haupteffekt bei der Assoziation mit Gesamt-IQ-Werten aufgezeigt werden.

TNF alpha kann aufgrund der durchgeführten Assoziationsstudie mit großer Wahrscheinlichkeit als Kandidatengen für kognitive Leistungen angenommen werden. Auch zeigt die Studie nochmals die wesentliche genetische Komponente der Intelligenzausprägung auf.

# 1. Einleitung

## 1.1. Intelligenzbegriff

### 1.1.1. Definition

Der Begriff Intelligenz ist innerhalb der Psychologie einer der umstrittensten, was mit der hohen Wertigkeit in Zusammenhang stehen könnte, die allgemein in unserer Gesellschaft mit diesem Begriff verbunden wird.

Obwohl seit mehr als einem Jahrhundert intensive Forschung auf diesem komplexen Gebiet betrieben wird und es ebenso lange Messinstrumente zur Erfassung von Intelligenz gibt, existiert keine akzeptierte Einigkeit darüber, welche Fähigkeiten oder Leistungen unter dem Begriff zu subsumieren sind (Hany 2006).

Vielmehr hat sich die Aussage durchgesetzt, dass von Intelligenz als einem einzigen Faktor nicht gesprochen werden kann (Pöppel 1994).

### 1.1.2. Entwicklung des Intelligenzbegriffes

Etymologisch kommt der Begriff Intelligenz vom Lateinischen „intelligentia“ (von „inter legere“ = auswählen, durch kritische Beachtung der relevanten Merkmale, etwas richtig einordnen, einsehen) (Lat.-dt. Wörterbuch 2000).

In der Vergangenheit wurde häufig auf eine operationale Definition des Begriffes ausgewichen, um eine definitive konzeptuelle Klärung zu umgehen (Zimbardo 1988). So entstand der bekannte Ausspruch, Intelligenz sei das, was der Intelligenztest messe (Boring 1923), oder auch die Sichtweise, Intelligenztests messen die Fähigkeit, in einer speziellen Kultur erfolgreich zu sein (Hofstätter 1957).

Oft wird mit Intelligenz auch die Anpassungsfähigkeit an bestimmte Situationen oder Aufgaben assoziiert (Stern 1911, Binet & Simon 1905).

Zimbardo und Gerrig erweiterten diese Definition darüber hinaus noch um die Ansicht, Intelligenz sei die Fähigkeit zum Lernen und zur optimalen Nutzung von

Erfahrungen. Auch abstraktes Denken sowie der Umgang mit Symbolen und Begriffen spielten eine große Rolle (Zimbardo & Gerrig 1999).

Anhand dieser vielfältigen Definitionsversuche wird klar, dass der Intelligenzbegriff sich nicht durch eine allgemein anerkannte Definition umreißen läßt. Vielmehr wurde in den letzten Jahren die Komplexität des Begriffes in den Vordergrund gestellt, der in sich eine große Anzahl kognitiver Teilbereiche vereint (Brocke & Beauducel 2001).

So werden auch das gesamte Potential des Menschen, Probleme auf sehr unterschiedliche Weisen zu bewältigen, und alle dazu verwendeten kognitiven Fähigkeiten nach aktuelleren Diskussionen global unter dem Begriff „Intelligenz“ zusammengefasst (Zimbardo & Gerrig 2004).

Da die Definition somit immer dehnbarer, weiter gefasster wird, wird für viele Fragestellungen eher auf den Begriff Kognition oder kognitive Fähigkeiten ausgewichen, da Teilaspekte dieses Begriffes etwas klarer umrissen sind.

Auch der Begriff Kognition kommt aus dem Lateinischen („cognitio“= Erkennen) (Lat-dt. Wörterbuch 2000).

In den Begriff Kognition geht eine Vielzahl definierter Faktoren ein, wie zum Beispiel Sprache und Sprachverständnis, Gedächtnis und Erinnerung, Denken und Problemlösung, räumliches und bildliches Vorstellungsvermögen, Wahrnehmen, Mustererkennung und Aufmerksamkeit (Zimbardo & Gerrig 1999).

## 1.2. Vorstellung verschiedener Intelligenzmodelle

Im folgenden sollen kurz einige wichtige verschiedene Intelligenzmodelle dargestellt werden.

### 1.2.1. Eindimensionale Intelligenztheorien

Lange Zeit wurde Intelligenz als bereichsunspezifisches, individuelles Anlagepotential definiert, als die Fähigkeit, Situationen, die nicht durch Lernerfahrung vertraut waren, zu lösen. Spontane Einstellung und reaktive Anpassung standen bei diesen älteren Theorien im Vordergrund.

In diesem Zusammenhang definierte William Stern 1911 Intelligenz als die „allgemeine Fähigkeit eines Individuums, sein Denken bewusst auf neue Forderungen einzustellen“; also die „allgemeine geistige Anpassungsfähigkeit an neue Aufgaben und Bedingungen des Lebens“ (Stern 1911).

1964 erklärte Wechsler Intelligenz als die „zusammengesetzte und globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umwelt wirkungsvoll auseinanderzusetzen“ (Wechsler 1964).

### 1.2.2. Mehrdimensionale Intelligenztheorien

Erst allmählich wandelte sich die Annahme einer globalen, unspezifischen Intelligenz zur These der inhalts- und materialabhängigen Fähigkeiten, die ein Intelligenzmodell von mehreren gleichberechtigten Intelligenzen für verschiedene Anwendungsbereiche impliziert.

1983 definierte Groffmann Intelligenz als die „Fähigkeit eines Individuums, anschaulich oder abstrakt in sprachlichen, numerischen und raum-zeitlichen Beziehungen zu denken“; sie ermögliche „erfolgreiche Bewältigung vieler komplexer und mit Hilfe jeweils besonderer Fähigkeitsgruppen auch ganz spezifischer Situationen und Aufgaben“ (Groffmann 1983).

Bereits 1981 betrachteten Sternberg und Kollegen zwei Arten von Fähigkeiten als zentral für die Intelligenz; nämlich einerseits verbale Fähigkeiten und andererseits Problemlösen (Sternberg et al. 1981).

Nach Phares setzt sich Intelligenz zusammen aus 3 Arten von Fähigkeiten; und zwar aus der Anpassung an neue Situationen und sich verändernde Anforderungen, dem Lernen oder der optimaler Nutzung von Erfahrung und abstraktem Denken und dem Gebrauch von Symbolen und Begriffen (Phares 1984).

Ebenfalls zu diesen genannten mehrdimensionalen Theorien werden Gardners sieben Intelligenzen gezählt.

Gardner erstellte eine Liste, die sieben annehmbare Intelligenzbereiche des menschlichen Organismus aufzeigte. Er definiert Intelligenz anhand von sieben Möglichkeiten oder Bereichen, die Welt zu betrachten, die alle gleich wichtig sind. Der Wert einer jeden wird kulturell determiniert, je nachdem, was von einer bestimmten Gesellschaft für notwendig, nützlich und schätzenswert gehalten wird (Zimbardo 1995).

Unterschieden werden nach dieser Theorie: linguistische Fähigkeiten, logisch-mathematisches Denken, räumliches Wahrnehmungsvermögen, musikalische Begabung, körperlich-kinästhetische Fähigkeit, inter- und intrapersonale Fähigkeit (Verständnis für andere und für das eigene Selbst) (Gardner 1983).

### **1.2.3. Strukturmodelle**

Neben der Klärung des Begriffes Intelligenz stellte sich die Frage nach deren Struktur im menschlichen Bereich.

Die Intelligenzmodelle folgten dabei im wesentlichen den aktuellen Erkenntnissen im Bereich der Intelligenzdefinition.

#### 1.2.3.1. Morphologisches Intelligenz-Strukturmodell nach Guilford

Eines der bekanntesten Strukturmodelle entwarf Guilford, der die Intelligenz in einem Würfelmodell darstellte, dessen drei Kanten für die Intelligenzbereiche Denkoperationen, Denkprodukte und Denkinhalte stehen. Unterteilt in Subgruppen entsteht ein Quader, der aus insgesamt 120 Inhaltselementen besteht (Guilford 1973) (s. Abb.1).

Guilford klassifiziert die Faktoren der Intelligenz nach Inhalt, also der Art der Information, dem Produkt und der erforderlichen Operation (Zimbardo 1995).

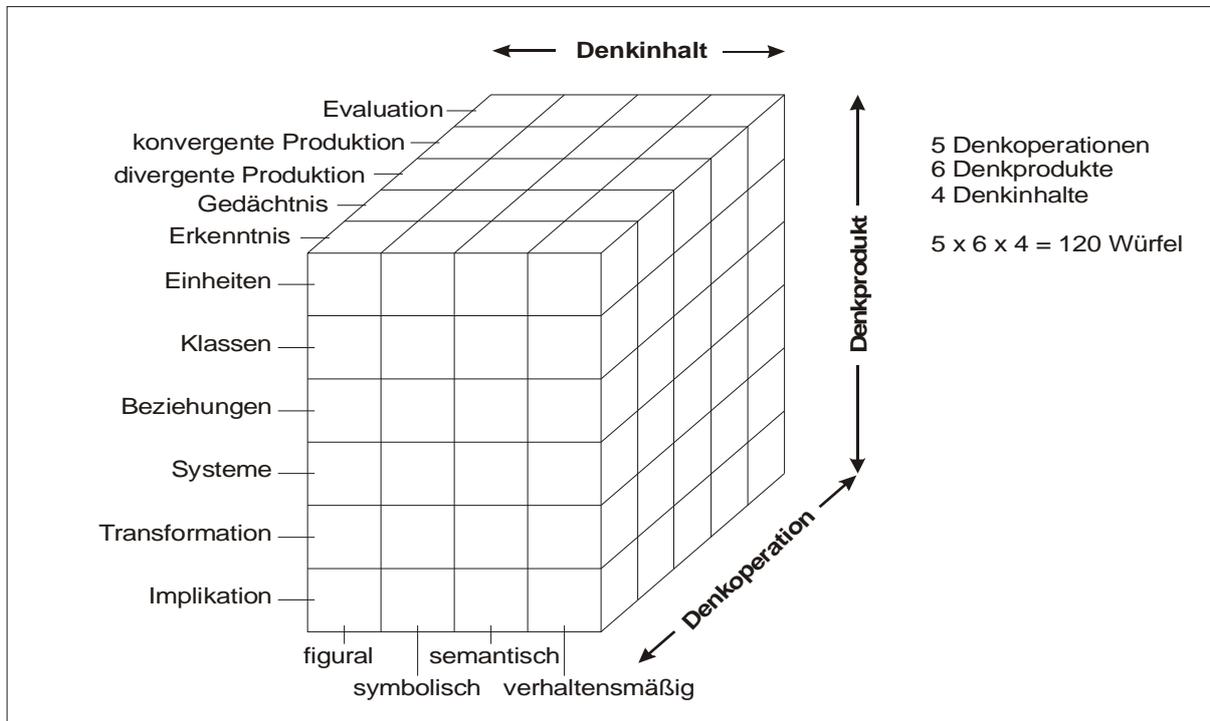


Abb.1: Würfelmodell nach Guilford

### 1.2.3.2. Modell der „fluid“ und „crystallized general intelligence“ nach Horn und Cattell

Ein weiteres Modell ist das Zweifaktorenmodell von Horn und Cattell, die Theorie der fluiden und kristallinen Intelligenz (Horn & Cattell 1966). Es basiert auf Faktorenanalysen höherer Ordnung. Es handelte sich dabei ursprünglich um eine 2-Faktoren-Theorie.

Die sogenannte „Fluide Intelligenz“ betrifft vor allem die Grundprozesse des Denkens und ist überwiegend genetisch determiniert. Sie lässt sich hauptsächlich mit induktiven und deduktiven Denkaufgaben erfassen, also Aufgaben, die das Erkennen von Regelmäßigkeiten erfordern (Horn & Cattell 1966).

„Kristalline Intelligenz“ ist nach Horn und Cattell dagegen die Fähigkeit, erworbenes Wissen zur Problemlösung anzuwenden. Sie ist kulturabhängig. Cattell präziserte 1987 das Verhältnis der fluiden und kristallinen Intelligenz zueinander in der Investmenttheorie.

In dieser wurde die Auffassung vertreten, dass die kulturelle, erfahrungs- und wissensbasierte kristalline Intelligenz das Produkt einer Investition der eher

biologischen, reifungs- und prozessbasierten fluiden Intelligenz in geeignete Lerngelegenheiten ist (Cattell 1987).

#### **1.2.4. Faktorenmodelle**

##### 1.2.4.1. Das hierarchische Faktorenmodell der englischen Schule nach Spearman, Burt und Vernon

In England entwickelte Spearman die Generalfaktorentheorie. Auch in diesem Modell wird von einer allgemeinen Intelligenz ausgegangen, die allerdings in einem hierarchischen System gegliedert wird. Aufgrund seiner Forschungsarbeiten definierte Spearman, dass jedes Maß für Intelligenz auf zwei Faktoren beruht. Der sogenannte g-factor repräsentiert dabei die „general intelligence“ (Spearman 1904). Diesem g-factor ordnet er eine Beteiligung an allen Intelligenzleistungen zu. Ergänzt wird diese „general intelligence“ durch die „specific intelligence“, wobei es sich laut Spearman um eine unbestimmte Zahl spezieller Leistungen handelt.

So müßten demnach in faktorenanalytischen Begriffen ausgedrückt alle Testaufgaben eines Intelligenztests miteinander korrelieren. Dabei sollte dann ebenfalls die Korrelation mit Hilfe eines Faktors erklärbar sein (Amelang & Bartussek 2001).

Gängigen Lehrmeinungen zufolge liegt dieses Konzept immer dann einer Testentwicklung zu Grunde, wenn der Test aus einer Reihe unterschiedlicher Aufgaben besteht, die zwar getrennt bewertet, aber zusätzlich auch noch zu einem Gesamt-IQ zusammengefasst werden (Amelang & Bartussek 2001).

Laut bekannten Lehrkonzepten kann als bekanntes Beispiel für ein solches Testverfahren der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest angesehen werden (Amelang & Bartussek 2001).

Die ursprüngliche Fassung Spearmans wurde im Laufe der Jahre mehrmals abgewandelt, so beispielsweise 1950 durch Vernon und Burt. Laut ihrer Erkenntnis soll der Faktor der Intelligenz in mehrere Bereiche geteilt sein. Sie postulierten neben dem g-factor und den s-Faktoren sogenannte „Gruppenfaktoren“ und konstruierten daraus ein hierarchisches Intelligenzmodell (Vernon 1950).

In diesem Modell bilden „specific factors“ die unterste Ebene. Sie kennzeichnen nur eine Aufgabengruppe. Übergeordnete Zusammenhänge einer Testuntergruppe bilden „minor group factors“, deren Überlappungsbereiche die „major group factors“. Die Verbindung aller Faktoren auf höchster Allgemeinheit stellt weiterhin der „general factor“ dar (Abb.2).

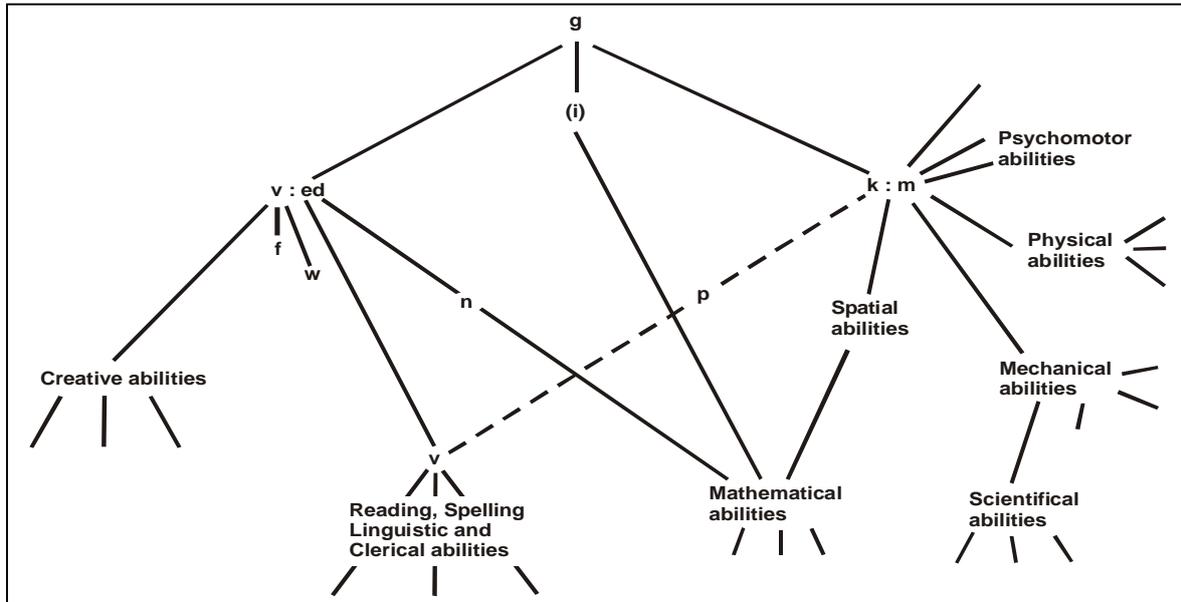


Abb.2: Hierarchisches Faktorenmodell nach Spearman

#### 1.2.4.2. Modell der Primärfähigkeiten nach Thurstone

Aufbauend auf Spearmans Intelligenzmodell entwarf Thurstone 1938 das Primärfaktorenmodell.

Thurstone untersuchte hierfür die nach der Extraktion des g-Faktors übriggebliebenen gemeinsamen Restvarianzen.

Er entdeckte eine Reihe von Grundfaktoren der Intelligenz, sogenannte „primary abilities“ (Thurstone 1938), die in seinem Modell als gleichberechtigte Gruppenfaktoren nebeneinander die Intelligenz ausmachen. Der allgemeine Intelligenzfaktor wurde in dieser Theorie durch sieben solcher „Primärfähigkeiten“ ersetzt, nämlich: das Wortverständnis, die Wortflüssigkeit, das Gedächtnis, das schlussfolgernde Denken, die Fähigkeit zu einfachen Rechenoperationen, das räumliche Vorstellungsvermögen und die Wahrnehmungsgeschwindigkeit.

Verfahren, die vor dem Hintergrund dieser Modellvorstellung von Intelligenz entwickelt wurden, sind der Intelligenz-Struktur-Test (IST) nach Amthauer, das Prüfsystem für Schul- und Bildungsberatung (PSB) von Horn oder die McCarthy Scales of Childrens´Abilities (MSCA) (Amelang & Bartussek 2001).

### **1.2.5. Kognitionspsychologische Intelligenztheorie**

1984 entwickelte Sternberg die triarchische Intelligenztheorie. Diese beinhaltet die drei Subtheorien, die kontextabhängige, erfahrungsbezogene und die komponentenbezogene Intelligenz (Sternberg 1985).

Sternbergs Theorie wird als Versuch betrachtet, die kognitiven Prozesse zu verstehen, über die der Mensch beim Problemlösen verfügt. Gleichzeitig versucht sie, den IQ-Begriff so zu erweitern, dass dieser Kreativität und die Fähigkeit, die Umwelt wirksam zu beeinflussen, miteinschließt (Zimbardo 1995).

Die Kontexttheorie umfasst die Kulturspezifität der Intelligenz, die sich im sozio-kulturellen Kontext als zielgerichtete Anpassung an die für das Individuum relevante Lebensumwelt sowie deren Gestaltung und selektive Integration definiert. Darüber hinaus beinhaltet kontextabhängige Intelligenz die effektive Handhabung des individuellen Lebens und die praktische Handhabung der Alltagsangelegenheiten (Zimbardo 1995).

Die erfahrungsbezogene Komponente dagegen bezieht sich auf das Zusammenspiel des Inneren eines Individuums mit äußeren Umwelteinflüssen. Hierbei geht es auch um die Frage, wie Intelligenz die Erfahrungen einer Person beeinflusst. Sternberg erweitert damit den Intelligenzbegriff um den Begriff Kreativität.

Die komponentenbezogene Analyse beschreibt die Wissenserwerbskomponenten als deklaratives und prozedurales Wissen.

Im Vordergrund dieser Theorie stehen die kognitiven Prozesse, welche bei der Problemlösung entscheidend sind.

Gegenstand dieser Theorie ist vor allem das induktive Denken; die experimentellen Untersuchungen beziehen sich vor allem auf selektive Informationsverarbeitungs-, Kombinations- und Vergleichsprozesse.

Besondere Bedeutung erlangte diese Theorie in der Hochbegabtenforschung. Hierbei wurde in Tests hinsichtlich der Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen festgestellt, dass Hochbegabte langsamer enkodieren als der Durchschnitt, was mit der erhöhten Hypothesenanzahl erklärt wurde, die diese aufstellen und die die Qualität der Aufgabenlösung heraufsetzt (Sternberg 1986).

### 1.3. Intelligenzmessungen

#### 1.3.1. Vorwissenschaftliche Diagnostik individueller Differenzen

Vor der eigentlichen Entwicklung der psychologischen Testdiagnostik, stehen sogenannte „vorwissenschaftliche diagnostische Versuche zur Erfassung individueller Differenzen“ (Groffmann 1983).

Diese hatten ihre ersten Ansätze bereits in der Antike oder fanden Verwendung in sogenannten primitiven Kulturen.

Aspekte dieses Untersuchungsansatzes sind beispielsweise die Physiognomik (d.i. die Erkenntnis der psychischen Eigenart aus der sichtbaren Körpergestalt) sowie die Pathognomik (die psychische Individualität aus den Ausdrucksbewegungen wie Mimik, Gang oder Sprechweise). Natürlich weisen diese Methoden nur einen schwachen Bezug zur Intelligenzmessung auf. Trotzdem läßt sich eine Verbindung zur Testpsychologie herstellen, die das Individuum anhand von Leistungen, bestimmter Verhaltensweisen und der Entwicklungsreife erkundet.

#### 1.3.2. Grundlagen der Intelligenzmessung

Die beschriebenen vorwissenschaftlichen Differenzierungsversuche bildeten also keine ausreichende Grundlage für Intelligenzmessungen.

In den Forschungsdisziplinen der Medizin und der Pädagogik wurden dagegen Grundvoraussetzungen für die Testentwicklung geschaffen, wobei viele Hindernisse aufgrund von veralteten Denkweisen zu überwinden waren.

Politische Veränderungen wie die Zeit der Aufklärung und die französische Revolution ermöglichten einen fortschrittlicheren Umgang mit der Thematik.

In der Zeit der Aufklärung wurde die Ursache für Intelligenz im Gehirn vermutet, das man sich als eine Art Maschine vorstellte. Ziel der Wissenschaftler dieser Zeit war es, zum Kern der Intelligenz vorzustoßen, anstatt Wissen und Bildung zu messen. Zu diesem Zwecke wurden beispielsweise auch Schädel vermessen.

### **1.3.3. Entwicklung geeigneter Intelligenztests**

Den ersten IQ-Test entwickelten Binet und Simon 1905 im Auftrag des französischen Erziehungsministeriums. Es sollte ein objektiver Test zur Früherkennung lernschwacher Kinder entwickelt werden, nach dem gerecht entschieden werden sollte, wer zur Sonderschule geschickt wurde.

Dieser Test wies bereits einige wichtige Merkmale heutiger Tests auf; so kam beispielsweise der Begriff „Intelligenzalter“ auf. Binets Test wurde bald in andere Sprachen übersetzt, war in der Version „Stanford-Binet“ bis in die 70er Jahre im praktischen Einsatz und ist auch heute noch erhältlich. Seit dem Erscheinen der Binet-Skala 1905 spricht man von Intelligenztests mit der heutigen Bedeutung (Binet & Simon 1905).

William Stern entwickelte dagegen 1911 als erster den Begriff des „Intelligenzquotienten“. Stern suchte ein altersunabhängiges Maß für die menschliche Intelligenz, teilte zu diesem Zweck Intelligenzalter durch Lebensalter und multiplizierte das Ergebnis mit 100 (Stern 1911).

Auf diesen Ansatz baute sich die Fragestellung auf, für jeden Menschen anzugeben, wie gut er im Verhältnis zu seinen Altersgenossen bei dem jeweiligen Test abschnitt. Hierzu war eine repräsentative Probe nötig. Kurz nachdem Raven diese durch Angabe von „Perzentilwerten“ für seine „Advanced Matrices“ das erste Mal in die Tat umgesetzt hatte, stellte Wechsler das Konzept auf eine allgemeine theoretische Grundlage und gab eine Formel an, nach der die gefundenen Perzentilwerte in einen IQ überführt werden sollten, der dem bisher gewohnten ähnlich war (Raven 1936, Wechsler 1939).

$$IQ = 100 + 15 \times \frac{X - M}{S_x}$$

Grundlage dieser Gleichung ist die empirisch festgelegte normalverteilte Leistungsstreuung jeder Altersgruppe um einen empirisch ermittelten Durchschnittswert, welcher auf 100 normiert wurde.

Abweichungen vom Durchschnitt ergeben sich durch Abweichungen der individuellen Testrohwerte ( $X$ ) vom Altersmittelwert ( $M$ ), der in Bezug zur empirischen Standardabweichung der Rohwerteverteilung ( $S_x$ ) gesetzt wird.

Dieser Term wird auch als Standardabweichung oder Z-Wert bezeichnet und spiegelt die individuelle Leistung wider.

Um den Abweichungs-IQ mit dem Binet-IQ vergleichbar zu machen, wird der Standardwert mit der Streuung 15 multipliziert.

Auch bei dem neuen IQ sollte 100 „durchschnittliche“ Intelligenz bedeuten, höhere Zahlen sollten höhere Intelligenz bedeuten.

Wechsler ging davon aus, dass die Intelligenz in der Bevölkerung normal verteilt ist, also einer Gauß-Glockenkurve folgt. Innerhalb der ersten Standardabweichung nach oben und unten liegen jeweils 34% aller Fälle. Wechsler definierte, dass jede Standardabweichung einer IQ-Änderung von 15 entsprechen solle (Wechsler 1964). Hieraus folgt, dass 68% aller Personen einer Population einen durchschnittlichen IQ zwischen 85 und 115 haben. 95% haben einen IQ zwischen 70 und 130.

Nur 0,13 % haben einen IQ von über 145. Um so hohe Intelligenzquotienten zu messen, werden jedoch besondere Tests mit schwierigeren Fragen benötigt, die dann in einer entsprechenden Testgruppe validiert werden.

Die meisten IQ-Tests sind nicht in der Lage, einen IQ von über 130 genau zu messen. Es werden zunächst noch Näherungswerte angegeben, ab 145 ist jedoch von einer extremen Hochbegabung auszugehen.

#### 1.4. Intelligenz und Vererbung

Die Fragestellung, ob Intelligenz ererbt, also ausschließlich abhängig von Genen und biologischer Ausstattung sei oder ob sie sich entwickle, während Menschen lernen, den Anforderungen ihrer jeweiligen Umwelt und den besonderen Erfahrungen, die ihre Kultur für sie bereithält, gerecht zu werden, ist für die Wissenschaft von ebenso großem Interesse wie die vorher beschriebene Definitionssuche um den Intelligenzbegriff selbst (Zimbardo 1995).

### 1.4.1. Koexistenz von Genetik und Umweltbeeinflussung

Nach Zimbardo ist die Interaktion von Erbe und Umwelt von sehr großer Bedeutung. Nach dieser determinieren genetische Anlagen die intellektuellen, kognitiven Fähigkeiten einer Person. Die Gene setzen möglicherweise die Grenzen für diese Fähigkeiten (Zimbardo 1995).

Breit vertreten ist mittlerweile die Ansicht, dass sowohl die genetischen Anlagen als auch die Umwelt die Intelligenzleistung beeinflussen, also eine Dynamik zwischen genetischer Disposition und Umweltfaktoren besteht (Zimbardo 1988).

Die maximale geistige Leistungsfähigkeit wäre demnach genetisch bedingt, die tatsächliche Ausprägung aber abhängig von individueller Förderung.

Nach Plomin und Kollegen ist eine generelle Aussage darüber, ob Unterschiede zwischen Kindern stärker genetisch oder umweltbedingt sind, auch deshalb schwierig, weil die Bedeutung von Anlage und Umwelt beim Zustandekommen von Merkmalsunterschieden von der Homogenität der Umwelt abhängig ist (Plomin et al. 1999).

Nach Stern und Guthke existieren innerhalb der Intelligenzforschung vier allgemein akzeptierte Annahmen:

1. Die hohen Langzeitstabilitäten in der Intelligenzleistung, die bereits in der frühen Kindheit um  $r=0,50$  betragen und ab der späten Kindheit auf über  $r=0,80$  ansteigen, sprechen für das Vorliegen eines stabilen Persönlichkeitsmerkmals.
2. In Kulturkreisen, in denen Kindern weitgehend alle Lerngelegenheiten offen stehen, können mindestens 50% der Varianz in der Intelligenzleistung durch genetische Unterschiede erklärt werden.
3. Unterschiede in der Intelligenz haben eine zerebrale Grundlage, die prinzipiell aufgeklärt werden kann.
4. Es hängt entscheidend vom kulturellen und individuellen Kontext ab, wie kognitive Kompetenzen die Aneignung von Wissen beeinflussen (Stern & Guthke 2001).

#### 1.4.1.1. Intelligenz und Umweltfaktoren

Es existieren in diesem Zusammenhang beispielsweise Theorien über Interaktionen zwischen Intelligenz, Familiengröße und Geburtenposition.

Studien in verschiedenen Ländern belegen, dass die Familiengröße mitentscheidend für ihre kognitiven Fähigkeiten sei: je größer eine Familie, um so kleiner ihre Durchschnittsintelligenz (Pöppel 1994).

Ebenso existieren Untersuchungen, die bestätigen, dass auch die Geburtenposition eine entscheidende Rolle zu spielen scheint: Je später die Geburtenposition eines Kindes in einer Geschwisterreihe, um so mehr steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das später geborene Kind geringere kognitive Fähigkeiten besitzt (Pöppel 1994).

Begründen lässt sich dieses Phänomen möglicherweise damit, dass die älteren Geschwister immer auch eine lehrende Position einnehmen, und sie somit beim Lehren lernen und intellektuelle Fähigkeiten einüben (Pöppel 1994).

Umweltfaktoren haben nach Bouchard und Kollegen entscheidende Auswirkungen auf kognitive Leistungen. Studien belegen, dass Erziehung und Milieu höhere IQ-Korrelationen ergeben als verwandtschaftliche Beziehungen (Bouchard et al. 1990).

#### Adoptionsstudien

Zur Erforschung von Umwelteinflüssen versus genetische Veranlagung eignen sich Adoptionsstudien sehr gut.

Das Genom der untersuchten Probanden ist nahezu identisch (monozygote Zwillinge) oder weist verwandtschaftsbedingte Korrelation auf; jedoch wachsen die Probanden in unterschiedlichen Familien auf und unterliegen damit einer anderen Umweltbeeinflussung.

Einer Untersuchung von Plomin und Kollegen zufolge können adoptierte Kinder durch ihre Adoptiveltern signifikant gefördert werden. Sie erzielten nach einiger Zeit, die sie bei den Adoptiveltern verbracht haben, höhere IQ-Werte im HAWIE als vor der Adoption. Die Korrelation bezüglich der allgemeinen Intelligenz von Kindern und ihren leiblichen Eltern, die durch eine Adoption getrennt wurden, liegt laut dieser Studie bei 0,24. Dieselbe Korrelation zeigen getrennt aufgewachsene, genetisch

verwandte Geschwister. Die Bedeutung der gemeinsamen Umwelt im Kindesalter wird dadurch bestätigt, dass die IQ-Werte ansteigen, wenn Kinder biologischer Eltern mit unterdurchschnittlichen IQ-Werten bei Adoptiveltern aufwachsen, deren IQ-Werte überdurchschnittlich sind (Plomin et al. 1999).

Jedoch scheint eine genetische Beeinflussung kognitiver Leistungen maßgeblich beteiligt zu sein, wie nachfolgende Studien zeigen.

#### 1.4.1.2. Studien über genetische Beeinflussung kognitiver Leistungen

Neuropsychologische Beobachtungen zeigten, dass im Gehirn bestimmte Leistungen präsentiert sind, welche auch in IQ-Tests geprüft werden.

Da die Gehirnanlage eines Individuums genetisch determiniert ist, existiert somit auch eine genetische Variation in den verschiedenen Gehirnbereichen (Pöppel 1994).

#### Zwillingsstudien

Eine häufig wissenschaftliche eingesetzte Untersuchungsmethode zur Erblichkeit stellen Zwillingsstudien dar. Da bei eineiigen Zwillingen genetische Identität vorliegt, ist der Vergleich mit zweieiigen Zwillingen, deren Genom sich ca zu 50% deckt, sehr aussagekräftig und damit ein probates Mittel zur Erfassung der erblichen Beeinflussung (Evans et al. 2002).

Bouchard und McGue stellten in den 80er Jahren eine 70%ige Heritabilität kognitiver Fähigkeiten, die mittels HAWIE getestet wurden, bei getrennt erzogenen eineiigen Zwillingen fest (Bouchard & McGue 1981).

Noch höhere Korrelationen von 75% ergaben sich bei einer Untersuchung von Newman und Kollegen. In dieser Studie zeigte sich in der Vergleichsgruppe der zweieiigen Zwillinge eine Erblichkeitskorrelation von 47% (Newman et al. 1998).

Neuere Studien rücken das Augenmerk wieder vermehrt auf die erbliche Komponente: Eine Zwillingsstudie in Großbritannien zeigte wesentlichen Einfluss von Genen auf individuelle Unterschiede bezüglich kognitiver Fähigkeiten.

In dieser Studie sollten Lehrer die Schulleistungen in Mathematik und Englisch bei mono- und dizygoten Zwillingen einschätzen. Im Ergebnis war die Übereinstimmung in der Beurteilung eineiiger Zwillinge fast doppelt so hoch wie bei den zweieiigen. Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass ein wesentlicher genetischer Einfluss auf Schulleistungen und damit auf kognitive Fähigkeiten besteht (Walker et al. 2004).

In diesem Zusammenhang ist auch eine weitere Zwillingsstudie über milde kognitive Störungen interessant:

Die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen bezüglich milder kognitiver Störungen lag bei 74%, was für einen wesentlichen genetischen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten spricht (Spinath et al. 2004).

#### **1.4.2. Identifizierung von Kandidaten-Genen**

Da die oben genannten Zwillingsstudien eine 75- bis 87%ige Korrelation mit IQ-Werten nachweisen konnten (Bouchard 1998, Wright et al. 2001), stellte sich die Frage, ob in Abhängigkeit von Genvariationen die intellektuellen Leistungen signifikant beeinflusst werden könnten. Das Interesse an der Identifizierung der entsprechenden spezifischen Gene (sog. Kandidatengene) nimmt seit einigen Jahren erheblich zu.

Seither wurden vor allem Testungen bezüglich einiger Neurotransmittersysteme sowie Zytokinen und anderen Botenstoffen, bei denen eine Korrelation mit Lern- und Gedächtnisprozessen nachgewiesen ist, durchgeführt.

##### 1.4.2.1. Aktuelle Studienlage zu Kandidatengenen bzw. ihrer Polymorphismen

###### 1.4.2.1.1. Codon 129 im Prion Protein PRNP

Einer Studie von Rujescu und Kollegen zufolge hat sich ebenfalls eine mögliche genetische Beeinflussung der kognitiven Leistung herauskristallisiert. Homozygote Anlage im Codon 129 des Prion Proteins, welches als Coprotein die Kupferaufnahme im ZNS beeinflusst, zeigt eine negative Korrelation mit der weißen Hirnmasse. Da die Annahme besteht, dass Hirnmasse und kognitive Fähigkeiten aufgrund genetischer

Einflüsse miteinander korrelieren, wurden IQ-Tests bei entsprechenden genetischen Konstellationen durchgeführt.

Dabei zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der Genvariation des Prionproteins und einiger Untertests des durchgeführten Hamburg-Wechsler-Tests, besonders im sogenannten Zahlen-Symbol-Untertest (Rujescu et al. 2003).

#### 1.4.2.1.2. Polymorphismen in Neurotransmittersystemen

##### 1.4.2.1.2.1. Polymorphismus der MAO

Im Rahmen einer Studie über mögliche Kandidatengene für kindlichen Autismus wurde ein funktioneller Polymorphismus in der Promotor-Region der Monoamin Oxidase (MAO A) entdeckt. Mao ist ein wichtiges Schlüsselenzym beim Abbau der Katecholamine im menschlichen Stoffwechsel.

Ein Zusammenhang mit Autismus konnte in der Studie nicht nachgewiesen werden, statt dessen zeigte sich eine Signifikanz bezüglich einer Assoziation des Polymorphismus mit IQ-Werten ( $F=3,5$  ;  $p=0,046$ ;  $n=28$ ) (Yirmiya et al. 2002).

##### 1.4.2.1.2.2. Funktioneller Polymorphismus in der Sequenz der SSADH

Plomin und Kollegen veröffentlichten im Jahr 2004 neue Ergebnisse zu einer Studie bezüglich eines funktionellen Polymorphismus in der Nukleinsäuresequenz der Succinat-Semialdehyd-Dehydrogenase (SSADH). Dieses Enzym ist entscheidend am Stoffwechsel des Neurotransmitters GABA beteiligt.

In 197 Fällen war der beschriebene Polymorphismus („major allele“) mit hohen IQ-Werten assoziiert. Im Vergleich dazu war das „minor allele“ weniger häufig bei Probanden mit hohen Intelligenzquotienten zu finden.

Ältere Studien belegen, dass das „minor allele“ auch niedrigere Aktivität im Vergleich zum „major allele“ aufweist. Somit könnte laut Plomin und Kollegen der Schluss gezogen werden, dass eine höhere Enzymaktivität der SSADH mit höheren IQ-Werten einhergeht (Plomin et al. 2004).

#### 1.4.2.1.2.3. Polymorphismus des Serotonin Transporter Gens SLC6A4

Dem Neurotransmitter Serotonin und seinen Rezeptoren wurde eine signifikante Rolle für Lern- und Gedächtnisfähigkeit zugeschrieben (De Quervain et al. 2003). Zwei funktionelle Polymorphismen des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTT), HTTLPR und VNTR2, wurden bereits in vielen Studien über psychiatrische Störungen ausführlich untersucht.

Payton und Kollegen untersuchten den Einfluss dieser Polymorphismen auf die Verminderung kognitiver Fähigkeiten erstmals innerhalb der gesunden Bevölkerung.

Homozygote Träger von VNTR2 wiesen dabei in allen durchgeführten Tests bezüglich kognitiver Fähigkeiten deutlich schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu heterozygoten Trägern auf. Signifikante Ergebnisse wurden dabei im sogenannten „novel problem solving“ (AH1  $p=0,002$ , AH2  $p=0,014$ ), im „semantic memory“ ( $p=0,010$ ) sowie in der allgemeinen kognitiven Fähigkeit ( $p=0,006$ ) aufgedeckt.

Da das Serotonin-Transporter-Gen offensichtlich an der Ausprägung kognitiver Fähigkeiten und Leistungen wesentlich beteiligt ist, ergibt sich mit ihm ein möglicher Ansatzpunkt für die Therapie von Intelligenzminderungen (Payton et al. 2005).

#### 1.4.2.1.3. Polymorphismen im inflammatorischen System

##### Variation im Interleukin-6-Gen

Besonders gut untersucht wurde im Jahr 2005 von Harding und Kollegen eine Variation im Interleukin-6-Gen.

Das Zytokin IL-6 spielt eine wesentliche Rolle bei inflammatorischen Reaktionen.

Der Austausch von Cytosin zu Guanin an Position -572 innerhalb des Interleukin-6-Gens geht mit gesteigerter Synthese des Zytokins einher.

Unter der Annahme, dass IL-6 mit zerebraler Verletzung assoziiert ist, wurde untersucht, ob das -572 C-Allel einen Zusammenhang mit beeinträchtigter frühkindlicher Entwicklung aufweist. Untersucht wurden zu diesem Zweck Frühgeborene (Gestationsalter vor der 32. Schwangerschaftswoche). Es ergaben

sich signifikante Zahlen, die nahelegen, dass IL-6 eine wichtige Rolle in der Genese neurologischer Störungen von Frühgeborenen spielt (Harding et al. 2005).

Somit liegt der Schluss nahe, dass IL-6 ein mögliches Kandidaten-Gen für kognitive Fähigkeiten ist, wobei seine unterschiedlichen Polymorphismen von erheblicher Bedeutung zu sein scheinen.

#### Variation im Interleukin-1 beta-Gen

Dass auch Interleukin-1 beta eine Rolle in der Entwicklung kognitiver Fähigkeiten zukommt, belegt die Dissertation von Reinisch, basierend auf einer Studie von Rujescu, die die Assoziation zwischen den Variationen des IL-1 beta-Gens (-511 C/T) und Intelligenz laut HAWIE-R untersucht.

In der Studie fanden sich sowohl beim Gesamt-IQ als auch beim Handlungs-IQ signifikante Assoziationen mit dem -511 C/T-Polymorphismus und beim Verbal-IQ ein Trend. Ferner waren Wortschatztest, Allgemeines Verständnis, Bilderergänzen und der Zahlen-Symbol-Test signifikant assoziiert. In allen Fällen zeigten C-Allel-Träger bessere Leistungen als T-Allel-Träger. Bezüglich der Genotypen waren die Ergebnisse sehr ähnlich. Auch hier waren die homozygoten C-Allel-Träger sowie die heterozygoten C/T-Genotypen dem TT-Genotyp überlegen, wobei ebenfalls die genannten kognitiven Bereiche (Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ sowie ferner die Teilfertigkeiten Wortschatz, Allgemeines Verständnis, Bilderergänzen, Bilderordnen und Zahlen-Symbol-Test) zu signifikanten Unterschieden bzw. Trends führten (Reinisch 2007).

Zu dem Ergebnis, dass Interleukin-6 und Interleukin-1 beta Kandidatengene für kognitive Fähigkeiten sein können, kommen auch Baune und Kollegen in ihrer Studie über die Assoziation zwischen den genetischen Variationen von u.a. IL-6- und IL-1 beta-Zytokinen und kognitiven Fähigkeiten in der älteren Bevölkerung (Baune et al. 2008).

Ein wichtiger Vertreter im inflammatorischen System ist das Zytokin Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) alpha, welches durch aktuelle Studien im Rahmen der Alzheimerforschung auffiel. Somit ist auch TNF alpha als mögliches Kandidatengen denkbar.

#### 1.4.2.2. TNF alpha als mögliches Kandidatengen

Durch einige aktuelle Studien im Rahmen der Alzheimerforschung fiel das Zytokin TNF alpha erstmals in einer bisher nicht bekannten Funktion auf. Möglicherweise spielt es eine nicht unerhebliche Rolle in dem großen Gebiet kognitiver Leistungen.

#### TNFalpha und Alzheimersche Krankheit

Dem Zytokin TNF alpha wird eine Rolle bei der Genese des Morbus Alzheimer zugeschrieben. Die Neurotoxizität wird dabei wahrscheinlich durch entzündliche Prozesse im ZNS beeinflusst.

Die Zytokine IL-1, IL-6 sowie TNF alpha scheinen dabei unter anderem vor allem den direkten Zelluntergang durch forcierte Apoptose zu steuern sowie hippocampale Neurogenese zu verhindern.

Durch eine genaue Kenntnis der zu Grunde liegenden Mechanismen könnten sich die Möglichkeiten einer sensitiveren Früherkennung des Morbus Alzheimer und effektiverer Therapieoptionen ergeben (Rosenberg 2005).

### 1.5. Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF alpha)

#### **1.5.1. Synthese und Struktur von TNF alpha**

Ursprünglich wurde der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) alpha Mitte der 70er Jahre als Serum-Faktor entdeckt, welcher durch Endotoxine ausgeschüttet wird. Der Name des Zytokins erklärt sich durch seine Fähigkeit, im Tierexperiment Zellen von transplantierten Tumoren zu nekrotisieren sowie den Zelluntergang von neoplastischen Zelllinien bei Experimenten *in vitro* zu induzieren (Carswell et al. 1975).

1985 gelang die Reinigung des Proteins sowie die Klonierung des menschlichen Gens für TNF alpha (Aggarwal et al. 1985, Shirai et al. 1985, Wang et al. 1985).

TNF alpha wird in verschiedenen Zellen des Immunsystems (zum Beispiel Mastzellen, Makrophagen, Lymphozyten) als auch in den Parenchymzellen vieler Organe wie beispielsweise Thymus, Niere, Darm, Milz, Herz etc. synthetisiert, wobei

unterschiedliche Stimuli eine Rolle spielen (Giroir et al. 1992, Galli et al. 1993, Diaconu et al. 2007). Auf Stimulation hin schütten auch Lymphozyten, Granulozyten, Chondrozyten, Osteoblasten, Mastzellen, Nervenzellen, Muskelzellen und Keratinozyten das Protein aus.

Auch Glioblasten können TNF alpha ausschütten, so dass das Zytokin auch im Liquor gefunden werden kann. Auch die Muttermilch enthält den Tumor-Nekrose-Faktor.

Die wichtigsten TNF-Produzenten sind aktivierte Makrophagen und Monozyten, im besonderen nach Stimulation mit Lipopolysacchariden (LPS) (Männel et al. 1980, Higuchi et al. 1990). Weitere relevante Produzenten sind Endothelzellen, neutrophile Granulozyten sowie Lymphozyten.

Große Mengen der biologisch aktiven Form werden als Antwort auf Lipopolysaccharide, andere bakterielle Produkte und Interleukin-1 beta freigesetzt. Die Bildung wird über Toll-like Rezeptoren und den MAP(mitogen-activated protein)-Kinase-Weg sowie NFkB (nuclear factor kappa B) angeregt (Hehlhans & Pfeffer 2005).

### **1.5.2. Gen und Proteinstruktur**

Das humane TNF-Gen ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 im Bereich des Haupthistokompatibilitätskomplexes lokalisiert. Es zählt etwa 3000 Basenpaare und wird durch drei Introns unterbrochen (Nedwin et al. 1985, Carroll et al. 1987, Spies et al. 1989).

Humaner Tumornekrosefaktor wird von einer 1,5 kb mRNA als membranständiges Molekül translatiert (Kriegler et al. 1988).

In dieser Form weist er 233 Aminosäuren auf und hat ein Molekulargewicht von 25 kDa.

Die Trimerisierung des membranständigen TNF erfolgt wahrscheinlich bereits intrazellulär (Tang et al. 1996).

Die membranständige Form von TNF ist nicht allein als Proform des löslichen Liganden zu sehen. Vielmehr ist sie ein biologisch aktiver Ligand, welcher seine Antworten im Zell-Zell-Kontakt vermittelt (Kriegler et al. 1988, Perez et al. 1990).

Einige Effekte, die durch den membranständigen Tumornekrose-Faktor vermittelt werden, sind zum Beispiel Zytotoxizität und B-Zellaktivierung (Luettig et al. 1989, Birkland et al. 1992, Aversa et al. 1993, Dinarello 2007).

Auch zeigten Studien an transgenen Tieren, dass die Expression der membranständigen Form ausreicht, um entzündliche Gelenkerkrankungen auszulösen (Keffer et al. 1991, Alexopoulou et al. 1997).

Membranständiger TNF kann durch Metalloproteasen der ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) -Familie zum löslichen Zytokin gespalten werden.

Nach Freisetzung aus der Membran ist das Molekül 157 Aminosäuren lang und sein Molekulargewicht beträgt 17 kDa.

Röntgenstrukturanalysen zeigen, dass TNF in biologischer aktiver löslicher Form als Homotrimer vorliegt, in dem TNF-Monomere nicht kovalent zusammengelagert sind.

Es bildet sich so eine pyramidale Struktur aus (Smith & Bagnoli, 1987, Eck et al. 1988, Eck & Sprang 1989, Jones et al. 1989, Hehlhans & Pfeffer 2005).

Sowohl die C- als auch die N-Termini der Monomere befinden sich nahe der Basis der Pyramide.

Die Rezeptorbindungsstellen befinden sich an der Basis des trimeren Liganden an den Kontaktstellen zwischen den einzelnen Monomeren (Banner et al. 1993).

Humaner TNF alpha ist nicht glykosyliert, in murinem TNF alpha hingegen sind Sialylsäure- sowie N-glycosidische Reste enthalten (Pennica et al. 1985, Jue et al. 1990).

Studien mit rekombinanten Rezeptoren bestätigten, dass ein TNF-Trimer bis zu drei Rezeptormoleküle binden kann (Loetscher et al. 1991). Dadurch kann eine Aggregation von Rezeptormolekülen erfolgen, die die Aktivierung der Rezeptorgekoppelten Signalwege induziert (Hehlhans & Pfeffer 2005, Berg et al. 2007). Dies wurde bereits zu Beginn der 90-er Jahre mittels agonistischer TNF-Rezeptorantikörper belegt (Engelmann et al. 1990).

Abbildung 3 zeigt die Kristallstruktur von TNF alpha.

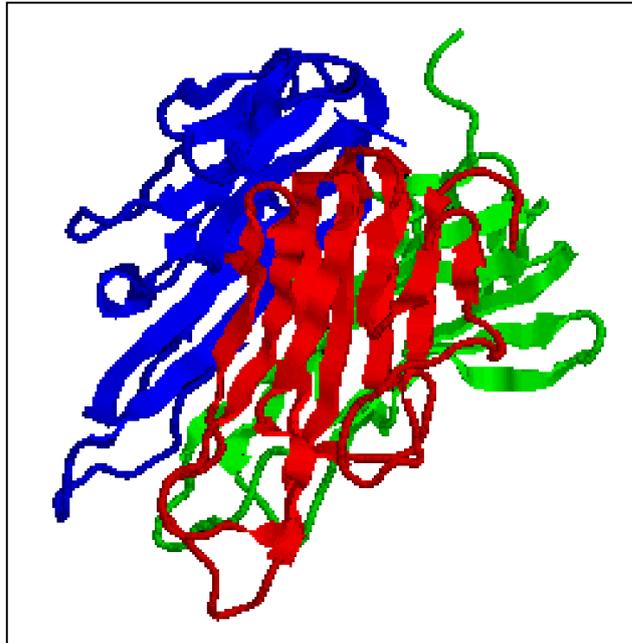


Abb.3: TNF alpha-Struktur

### 1.5.3. Wirkungen und Funktionen von TNF alpha

Das Zytokin TNF spielt eine wichtige Rolle im komplexen Netzwerk von Immunreaktionen. Zusammen mit den Interleukinen IL-1 alpha und beta sowie Interferon gamma ist der Tumornekrosefaktor ein zentraler Mediator bei der nicht-adaptiven Immunantwort.

Auch wird TNF eine Vielzahl weiterer immunregulatorischer, proinflammatorischer und pathophysiologischer Wirkungen zugeschrieben (Hehlgans & Pfeffer 2005).

Das Wirkspektrum von TNF umfasst eine Vielzahl verschiedener zellulärer Antworten, welche je nach Zelltyp und Aktivierungsstatus der jeweiligen Zelle variieren (Vassali 1992, Grell & Scheurich 1997, Abbas et al. 2005).

TNF alpha spielt eine Schlüsselrolle bei inflammatorischen Reaktionen.

Bei Entzündungsreaktionen kann der Tumornekrosefaktor mittels Prostaglandinfreisetzung als endogenes Pyrogen fungieren. In der Akutphase von Entzündungen wirkt TNF aktivierend auf neutrophile Granulozyten, welche daraufhin zur Adhärenz an Gefäßendothelzellen sowie zu einer vermehrten Sensitivität gegenüber anderen Entzündungsmediatoren (wie beispielsweise Interleukin-1 und 6) stimuliert werden. Das Zytokin induziert hierbei die Einwanderung und Aktivierung

neutrophiler Granulozyten und Monozyten im entzündeten Bereich (Koenig et al. 2003). Über andere Zytokine wie Interleukin-1 und Interleukin-6 steuert der Tumornekrosefaktor wesentliche lokale und systemische Entzündungsreaktionen. Insbesondere über IL-1 kommt es zur Aktivierung von synovialen Fibroblasten mit konsekutiver entzündlicher Zerstörung des Gelenkkörpers, was die hohe Bedeutung von TNF alpha in der Rheumatologie erklärt (Vilcek & Lee 1991, Pieringer et al. 2009).

Auch induziert TNF die verstärkte Expression weiterer proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-8, GM-CSF und Interleukin-6, wodurch die Immunantwort auf die Entzündungsreaktion stark beeinflusst wird. Nach Beseitigung des Entzündungsherdens scheint TNF auch für die Begrenzung der Immunantwort von Bedeutung zu sein. Im Gegensatz zu Kontrolltieren sterben TNF-defiziente Mäuse an den Spätfolgen einer Injektion abgetöteter Bakterien (Marino et al. 1997).

Neben diesen lokalen Wirkungen ist TNF alpha ebenso an systemischen Reaktionen wie Fieber, Appetitlosigkeit und Tumorkachexie beteiligt (Fearon et al. 2006). Bereits 1985 wurde TNF als Mediator der Kachexie identifiziert (Beutler et al. 1985).

Auch die Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber und Lymphozytenaktivierung werden durch ihn hervorgerufen. Bei diesen aufgezählten pleiotropen Reaktionen sind wiederum andere Cytokine maßgebend beteiligt: IL-6 ist ein wichtiges pro-inflammatorisches Zytokin, das vor allem die Produktion von Akute-Phase-Proteinen in der Leber anregt und somit die systemische Entzündungsreaktion vermittelt sowie die Bildung des C-reaktiven Proteins (Oloff et al. 1987).

Eine Reihe von Krankheiten geht möglicherweise mit einer Fehlregulation der TNF-Expression einher. Im akuten Krankheitsgeschehen beispielsweise einer Sepsis ließen sich erhöhte TNF-Plasmaspiegel nachweisen. Auch bei der Genese einiger Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Multiple Sklerose und rheumatoider Arthritis scheint TNF beteiligt zu sein (Grell & Scheurich 1997, Eigler et al. 1997).

Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass hohe Konzentrationen von TNF alpha intravaskuläre Thrombosen und Schock hervorrufen können (Parillo et al. 1990, Kumar et al. 1996, Hehlhans & Pfeffer, 2005).

Im Tierversuch führte extreme Überexpression von TNF alpha zu einer hypertrophen Kardiomyopathie und Myokarditis mit konsekutiver hoher Letalität (Kubota et al. 1997). Darüber hinaus konnten Westermann und Kollegen belegen, dass TNF alpha-Antagonisten vor Myokarditis und Kardiomyopathie schützen (Westermann et al. 2007). In diesem Zusammenhang ist es interessant zu sehen, dass Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten, hohe Serumspiegel des Cytokins aufwiesen (Marx et al. 1997, Calabrese et al. 2004). Auch nach Bypass-Operationen bei Arteriosklerose-Patienten wurde ein Anstieg von TNF alpha vermerkt (Massoudy et al. 2000).

Durch TNF alpha kommt es zur Induktion der Cyclooxygenase-2, die für die Schmerzvermittlung eine zentrale Rolle spielt.

Sugarman und Kollegen zeigten eine apoptotische Wirkung von TNF alpha auf Tumorzellen (Sugarman et al. 1985, Van Horssen et al. 2006).

Die apoptotische Wirkung spielt auch eine Rolle bei der Eliminierung virusinfizierter Zellen und beim aktivierungs-induzierten Zelltod über die CD 8 T-Zellen (Adolf et al. 1994, Zheng et al. 1995, Hehlhans & Pfeffer 2005).

Auf einige Tumorzell-Linien wirkt TNF allerdings nur dann zytotoxisch, wenn Transkriptions- bzw. Translationsinhibitoren wie beispielsweise Actinomycin D oder Cycloheximid die Proteinbiosynthese blockieren oder reduzieren.

Es wurden mehrere Proteine beschrieben, welche Zellen vor TNF-induzierter Apoptose schützen können wie z.B. Mangan-Superoxid-Dismutase (Wong & Goeddel 1988, Wong et al. 1989, Dasgupta et al. 2006), A20 (Opipari et al. 1992), heatshock protein (hsp) 27 (Mehlen et al. 1995, 1996).

Zahlreiche Tumorzell-Linien bilden selbst TNF alpha, und es ist bisher ungeklärt, ob die Bildung von TNF alpha diese Zellen möglicherweise vor der Antitumorwirkung dieses Proteins schützt.

Untersuchungen konzentrieren sich auf die Transkriptionsfaktoren NFkB (nuclear factor kappa B) und CREB (cAMP-responsive-element-binding), sowie die Beteiligung von Mikrotubuli-assoziierten Proteinkinasen (MAPK) an der Aktivierung dieser Transkriptionsfaktoren.

Albensi und Mattson zeigten eine bislang unerforschte Interaktion zwischen TNF alpha und Neuronenaktivierung auf. Über die Stimulation von neuronalen Rezeptoren vermittelt TNF alpha die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-kappaB.

Dieser Signalweg kann offensichtlich die neuronale Erregbarkeit und Vulnerabilität modulieren und somit in die synaptische Plastizität des Hippocampus eingreifen (Albensi & Mattson 2000).

Eine Studie von Czerski und Kollegen befasst sich eingehend mit der Assoziation zwischen dem TNF -308 G/A-Polymorphismus und biologischen Prozessen und Krankheiten. Aus dieser Studie resultiert, dass einige immunologisch bedeutsame Zytokine wie TNF alpha psychiatrische Krankheiten bedingen können wie z.B. Schizophrenie, Bipolare Störungen, Depressionen und Morbus Alzheimer (Czerski et al. 2008).

#### **1.5.4. Studienlage zu Assoziationen von TNF alpha mit kognitiven Leistungen**

Eine Studie, die eine direkte Assoziation des TNF alpha-Gens und dessen Polymorphismen mit IQ-Werten untersucht, existierte bisher noch nicht.

Allerdings existierten einige Studien bezüglich der Assoziation von TNF alpha und verschiedenen Polymorphismen mit der Alzheimerschen Erkrankung.

#### Bedeutung der Messung erniedrigter Serum-Spiegel an TNF alpha bei Alzheimer-Patienten

In dieser Studie wurden Patienten mit der Diagnose Morbus Alzheimer und Multi-Infarkt-Demenz untersucht.

Im Vergleich wurden bei diesen Demenz-Patienten und einer gesunden Konrollgruppe Veränderungen der Serum-Konzentration an TNF alpha gemessen.

Es ergaben sich bei Alzheimer-Patienten signifikant niedrigere Serum-Spiegel an TNF alpha als bei dem gesunden Kollektiv.

Allerdings ergab die Analyse hinsichtlich einer Assoziation zwischen der Höhe der Serum-Spiegel und der Gedächtnisleistung der Patienten keine signifikanten Werte.

Möglicherweise spiegeln die veränderten Serum-TNFalpha-Werte einen noch zu untersuchenden endogenen Immunregulationsprozess bei dementiellen Erkrankungen wider (Cacabelos et al. 1994).

Diese Studie belegt durch die genannte Korrelation einen indirekten, möglicherweise durch immunmodulatorische Wirkung hervorgerufenen, noch nicht untersuchten Einfluss von TNF alpha auf kognitive Funktionen.

### Assoziation immunmodulierender Cytokinwirkungen mit der Apoptoserate neuronaler Endothelzellen

Im Rahmen experimenteller Studien wurde eine Korrelation von inflammatorischen Proteinen wie TNF alpha, LPS, IL-1beta, IL-6 und INF gamma mit ansteigenden Apoptoseraten neuronaler Zellen gefunden.

Hierzu wurden endotheliale Gehirnzellen mit den oben genannten inflammatorischen Proteinen behandelt. Es resultierten signifikante Effekte hinsichtlich einer ansteigenden Apoptoserate der neuronalen Endothel-Zellen (Cristov et al. 2004).

Rosenberg und Kollegen stellten fest, dass durch Zytokine induzierte entzündliche Vorgänge im ZNS neurotoxische Wirkung bedingen.

Sehr wahrscheinlich setzen diese Zytokine durch die Erhöhung der Apoptoserate neurotoxische Prozesse in Gang.

Dadurch kam es auch zu Funktionseinschränkungen im neuronalen Netzwerk (Rosenberg et al. 2005).

Diese beiden Studien zeigen indirekte Auswirkungen von TNF alpha auf die Kognition.

### Molekulargenetische Untersuchungen zu TNF alpha-Polymorphismen und Morbus Alzheimer

Eine molekulargenetische Untersuchung zeigt die Assoziation zwischen dem TNF alpha -308 A/G-Polymorphismus und dem Manifestationsalter der Alzheimerschen Erkrankung auf.

Laut dieser Studie können Genvariationen von TNF alpha und beta möglicherweise das Risiko, an Morbus Alzheimer zu erkranken, erhöhen oder das Alter, in dem die Krankheit ausbricht, beeinflussen. So waren Träger des Haplotyps -308A im Durchschnitt drei Jahre früher erkrankt als Personen, die das Allel nicht aufwiesen (Alvarez et al. 2002).

## 2. Fragestellung

Auf Grundlage der aufgezeigten derzeitigen Studienlage zu möglichen Kandidatengen und ihren Polymorphismen ist es von Interesse, auch andere Genvariationen bezüglich eines Einflusses auf die Kognition zu testen.

Wie unter 1.5.4. erwähnt, existiert eine Studie von Cacabelos und Kollegen aus dem Jahre 1994, die signifikant erniedrigte Serumspiegel an TNF alpha bei Alzheimer-Patienten nachweist (Cacabelos et al. 1994).

Die unter 1.5.4. beschriebene molekulargenetische Untersuchung von Alvarez und Kollegen von 2002 belegt eine Assoziation zwischen dem TNF alpha -308 A/G-Polymorphismus und dem Manifestationsalter der Alzheimerschen Erkrankung (Alvarez et al. 2002).

Wie unter 1.4.2.2. und 1.5.4. ausgeführt, zeigt eine Studie von Rosenberg und Kollegen im Jahre 2005, dass der Tumor-Nekrose-Faktor wahrscheinlich durch Steuerung forcierter Apoptose eine erhebliche Rolle in der Genese des Morbus Alzheimer spielt (Rosenberg et al. 2005).

Auch eine Studie von Czerski und Kollegen von 2008 weist, wie unter 1.5.3. erwähnt, eine Assoziation zwischen dem TNF alpha-Polymorphismus -308 A/G und psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Schizophrenie, Bipolaren Störungen, Depressionen und Morbus Alzheimer auf (Czerski et al. 2008).

Somit liegt der Schluss nahe, dass eine Assoziation zwischen dem Tumor-Nekrose-Faktor und dementiellen Erkrankungen besteht.

Dies suggeriert auch eine mögliche Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten durch das Zytokin.

In dieser Arbeit sollen mittels einer klinischen Studie an 295 Probanden der TNF alpha-Polymorphismus rs1800629 und seine Auswirkungen auf kognitive Leistungen und Fähigkeiten untersucht werden. Im Rahmen dieser Studie wurden die aus Blut gewonnene DNA der zufällig ausgewählten Probanden genotypisiert und die Probanden einer Intelligenztestung mittels HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) unterzogen.

## **3. Methoden**

### **3.1. Probandeninterview**

#### **3.1.1. Probandenrekrutierung**

Per Zufallsprinzip wurden Probanden zwischen 18 und 65 Jahren ausgewählt und per Post mit einem standardisierten Brief angeschrieben. Dieser Brief enthielt Informationen in allgemeiner Form über die Möglichkeit, Proband für eine Studie zu werden. Durch ein Telefonscreening -ein vorgegebener Fragebogen mit 15 Unterpunkten- wurde die psychische und neurologische Anamnese der Probanden ermittelt.

Hierbei stellten psychiatrische Erkrankungen bei dem Probanden selbst sowie bei einem Angehörigen 1.Grades, neurologische Erkrankungen sowie Erkrankungen mit klarer ZNS-Beteiligung des Probanden ein Ausschlusskriterium dar. Auch Probanden mit monogenen Erkrankungen wurden ausgeschlossen.

Die auf diese Weise ausgewählten Probanden wurden dann zu einem ausführlichen Interview eingeladen, bei dem sie DMS-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), SKID I und SKID II (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV-Achse I und II) sowie (Family History Assessment Module) FHAM (s.3.1.1.4. und 3.1.1.5.) durchführten. Außerdem wurden sie körperlich umfassend untersucht sowie bei Probanden über 60 Jahren der Mini-Mental-State-Test (MMST) angewendet.

Nachträglich aus der Studie ausgeschlossen wurden Probanden, bei denen sich durch diese Testungen relevante körperliche oder psychiatrische Krankheiten ergaben, ebenso Probanden, die Angehörige 1.Grades hatten, die unter psychiatrischen Krankheiten litten.

### 3.1.1.1. Telefonscreening

Bei Probanden, die durch positive Rückantwort auf den zugesandten Brief Interesse an der Studie gezeigt hatten, wurde ein standardisiertes Telefonscreening zur Erfassung unserer definierten Ausschlusskriterien angewendet. Gezielt erfasst wurden derzeitige Medikamenteneinnahme, Hinweis auf depressive und/oder manische Störungen, Alkohol- und Drogenanamnese, Medikamentenabusus, Angst- und Essstörungen, bisherige neurologische und psychiatrische Therapien sowie Suizidversuche. Dieselben Daten wurden für die Verwandtschaft ermittelt.

Außerdem wurde die ethnische Zugehörigkeit erfragt.

### 3.1.1.2. Körperliche Untersuchung

Anamnestisch wurden studienrelevante Vorerkrankungen und Einschränkungen der Sinnesorgane erhoben. Weitergehend wurden Hörtest (Fingerraspeln) und Manumotorik (Händeschütteln, Fingerspreizen, Gegenhalten) durchgeführt. Die neurologische Untersuchung umfasste Überprüfung von Parkinsonzeichen, Gehirnnerventestung, Durchgängigkeit der Reflexe, sowie Koordinationsprüfungen (Finger/Nase-, Finger/Finger-Versuch, Romberg-Stehversuch, Seiltänzerengang).

### 3.1.1.3. MMST

Der MMST (Mini-Mental-State-Test) stellt ein Screening-Instrument zur Erfassung kognitiver Störungen dar.

Es handelt sich um ein Interview mit Handlungsaufgaben, das vor allem praxisnahe Fragen beinhaltet, die von kognitiv nicht beeinträchtigten Personen im Regelfall problemlos beantwortbar sind, von Personen mit kognitiver Beeinflussung 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.

Der Mini-Mental-Status-Test ist zur Ergänzung der neuropsychologischen Testung gedacht und kann sie keinesfalls ersetzen. Die Auswertung erfolgt als einfache

Addition der vergebenen Punkte. Die Probanden wurden bei Punktwerten kleiner gleich 24 von der Studie ausgeschlossen.

#### 3.1.1.4. SKID

Beim SKID (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV-Achse) handelt es sich um ein semistrukturiertes klinisches Interview, das zum Ziel hat, Symptome, Syndrome und Diagnosen (Saß et al. 1996, Wittchen et al. 1997) abzuleiten.

Der SKID läßt sich in Achse I und II einteilen, wobei SKID I den Kernpunkt darstellt. Von SKID existiert eine Forschungs- und Klinikversion. Die hier angewandte Klinikversion des SKID I wurde zur Qualitätssicherung einer standardisierten diagnostischen Beurteilung entwickelt.

SKID I berücksichtigt alle DSM-IV-Diagnosen, welche besonders häufig in der klinischen Praxis anzutreffen sind wie vor allem:

1. Affektive Störungen
2. Psychotische Störungen
3. Substanzmissbrauch und Substanzabhängigkeit
4. Angststörungen
5. Somatoforme Störungen
6. Essstörungen
7. Anpassungsstörungen

Begonnen wird mit einem kurzen sog. Explorationsleitfaden, der einen Überblick über momentane und frühere Beschwerden des Patienten ermöglicht und die Erstellung einer vorläufigen Differentialdiagnose gestattet.

Im Anschluss an diesen Kurzüberblick beginnt das strukturierte Interview, in welchem der Patient anhand offener Fragen die Möglichkeit zu einer ausführlicheren Symptombeschreibung erhält.

Codiert wird dann das diagnostische Kriterium, auch wenn es sich nicht mit der Einschätzung des Patienten deckt. Die klinische Entscheidung trifft also der Untersucher.

Im wesentlichen kann mit SKID I festgestellt werden, ob irgendwann im Leben eine Achse-I-Störung bestand, bzw. ob Symptome dieser Störung/en im letzten Monat

auftraten. Für einige Störungen erfolgen auch Einschätzungen über Dauer oder Schwere mittels eigener Skalen.

Durch jeweils eine Skala zur Beurteilung psychosozialer Beeinträchtigungen sowie eine Skala zur „Globalen Beurteilung der Leistungsfähigkeit“ wird die Codierung abgeschlossen.

SKID II bildet darüberhinaus ein eigenständiges Zusatzinterview zur Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen.

SKID I und II erlauben die Erhebung und Diagnostik ausgewählter psychischer Syndrome und Störungen gemäß der Definition des Statistischen Manual für Psychische Störungen.

Mittels SKID können ambulante und stationäre psychiatrische oder auch allgemeinmedizinische Patienten untersucht werden.

Darüber hinaus ist der Einsatz im Rahmen von Bevölkerungsuntersuchungen oder familiengenetischen Studien als Screening zulässig (Williams et al. 1992, Segal et al. 1993,1995, Strakowski et al. 1993,1995, Saß et al. 1996).

SKID ist geeignet für die Untersuchung Erwachsener und mit geringen Modifikationen auch für den Einsatz bei Heranwachsenden zwischen 14 und 18 Jahren. Studien zu Anwendbarkeit, Reliabilität und Effizienz liegen für SKID mit befriedigenden Resultaten vor (Williams et al. 1992, Segal et al. 1993,1995, Strakowski et al. 1993,1995).

#### 3.1.1.5. FHAM

FHAM, Family History Assessment Modules, ist ein standartisierter Fragebogen mit dem sich psychiatrische Erkrankungen in der Verwandtschaft 1. bis 3. Grades der Probanden erheben lassen. Erfragt werden: Alkoholkrankheit, Drogen- oder Medikamentenabusus, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische Störungen, psychiatrische Behandlungen sowohl ambulant als auch stationär, Suizidversuche sowie vollendete Suizide.

### **3.1.2. Intelligenzmessung mittels HAWIE**

Zur Testung der IQ-Werte des Probandenkollektivs wurde der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene angewendet.

Der nach dem Konzept von David Wechsler entwickelte HAWIE ist ein Intelligenztest für die Individualdiagnostik für die Altersstufen von 16 bis 74 Jahren. Er besteht aus 11 Untertests (6 Verbaltests und 5 Handlungstests), die den klassischen Wechsler-Skalen entsprechen. Der Test eignet sich zur Einschätzung des allgemeinen geistigen Entwicklungsstandes und der Untersuchung von alters-, milieu- oder krankheitsbedingten Leistungsbeeinträchtigungen in bestimmten Bereichen.

Der erste HAWIE erschien im Jahre 1956. Er wurde in den letzten Jahrzehnten mehrfach überarbeitet. Im Rahmen dieser Studie wurde eine Revision von HAWIE, der sogenannte HAWIE-R benutzt. Beim HAWIE-R handelt es sich um die Neubearbeitung (1991) des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene in Anlehnung an die Wechsler Adult Intelligence Scale-R von Wechsler. HAWIE-R orientiert sich am faktorenanalytischen Modell Spearman's. Mit seiner Hilfe wird der g-(general-)Faktor der Intelligenz gemessen, der als guter Indikator für die allgemeine Intelligenz gilt. Im Sinne dieses Intelligenzmodells werden auch nicht-intellektuelle, also praktische Intelligenzkomponenten geprüft (Tewes 1994).

HAWIE-R ermöglicht sowohl die Erhebung des Gesamt-IQ als auch eine Profilanalyse über alle Untertests (Indizes für verschiedene klinische Gruppen).

### **3.1.3. Testaufbau**

#### Allgemeine Beschreibung

HAWIE-R besteht aus insgesamt 11 Untertests, die sich aus 6 Verbaltests und 5 Handlungstests zusammensetzen.

Die Prüfung der sprachlichen Intelligenz (Verbalteil) erfolgt durch die Untertests Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis sowie Gemeinsamkeitenfinden.

Die praktische Intelligenz (Handlungsteil) dagegen wird durch die Untertests Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figuren-Legen und Zahlen-Symbol-Test erhoben.

Entsprechend ergeben sich bei der Auswertung immer ein Verbal-IQ, ein Handlungs-IQ und der Gesamt-IQ.

### 3.1.3.1. Untertests

#### 3.1.3.1.1. Verbalteil:

#### **Allgemeines Wissen (AW):**

Bei dem Untertest Allgemeines Wissen handelt es sich um insgesamt 24 Fragen mit ansteigender Schwierigkeit.

Der Test wird abgebrochen, wenn der Proband 5 aufeinanderfolgende Aufgaben nicht oder falsch beantwortet hat.

Dieser Untertest prüft dasjenige Wissen, das sich ein Mensch mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten selbst aneignen kann (Matarazzo 1982).

Die Leistung in diesem Untertest ist in beträchtlichem Maße von der Bildung und den kulturellen Erfahrungen des Probanden abhängig.

Trotzdem ist dieser Untertest ein recht guter Indikator seiner intellektuellen Kapazitäten.

Die Wissensbereiche, die durch diesen Untertest erfasst werden, sind bewusst sehr heterogen gehalten (Wechsler 1939).

Beispiel:

Frage 1: „Wieviele Monate hat ein Jahr?“

Frage 24: „Wieviele Planeten hat das Sonnensystem?“

### **Zahlennachsprechen (ZN):**

Bei dem Untertest Zahlennachsprechen müssen von dem Probanden 7 Ziffernreihen, deren Ziffernzahl um je eine ansteigt, nachgesprochen werden.

In einem zweiten Durchgang sollen Ziffernreihen in umgekehrter Reihenfolge nachgesprochen werden. Ist der Proband zweimal bei derselben Ziffernreihe erfolglos, wird der Testteil abgebrochen.

Erfasst werden akustische Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit beim Registrieren äußerer Reize. Es wird hierbei der Umgang mit Zahlen gefordert sowie die Fähigkeit, Beziehungen zwischen ihnen herzustellen.

Ein gutes Zahlengedächtnis scheint nur von geringer Bedeutung zu sein, doch sind Leistungsausfälle in diesem Untertest klinisch bedeutsam, da Probanden mit hirnorganischen Erkrankungen selten gute Leistungen erbringen (Matarazzo 1982).

Schlechte Leistungen können auch auf Aufmerksamkeitsstörungen oder erhöhte Testangst zurückzuführen sein (Wechsler 1939).

### **Wortschatztest (WT):**

Die Bedeutung von 32 Wörtern mit ansteigender Schwierigkeit sind bei diesem Untertest nacheinander vom Probanden mit eigenen Worten zu erklären.

Eine Liste mit verschiedenen Antwortmöglichkeiten im Handbuch erleichtert die Bewertung. Nach 5 falsch oder nicht beantworteten Fragen wird der Test abgebrochen.

Insbesondere der Bestand an sprachlichen Kenntnissen wird hiermit erfasst.

Geprüft werden verbale Begriffsbildung und sprachliches Ausdrucksvermögen.

Die Leistung im Wortschatztest gilt als exzellentes Maß der allgemeinen Intelligenz und als ein gutes Maß für die Lernfähigkeit und Informationsbreite einer Person, die auch weitgehend unabhängig vom Lebensalter ist (Matarazzo 1982).

### **Rechnerisches Denken (RD):**

Es handelt sich um 14 Aufgaben mit anwachsendem Schwierigkeitsgrad in Form von Schlussrechnungen.

Mit einer Zeitgrenze von 120 Sekunden müssen die Aufgaben im Kopf gelöst werden. Dieser Test wird abgebrochen, wenn 3 Aufgaben innerhalb der angegebenen Zeitgrenzen nicht gelöst wurden.

Hiermit wird die Fähigkeit geprüft, einfache numerische Operationen unter Verwendung der Grundrechenarten im Kopf durchzuführen.

Das Rechnerische Denken ist ein gutes Maß für die geistige Beweglichkeit (Wechsler 1939) und ein gutes allgemeines Intelligenzmaß (Matarazzo 1982).

Die Leistungen sind jedoch in starkem Maße abhängig von schulischer und beruflicher Erfahrung.

Niedrige Testwerte könnten auch auf ein gemindertes Konzentrationsvermögen und eine geringe Belastbarkeit zurückzuführen sein (Rapaport 1953).

Beispiel: „Sie wollen 24 km weit wandern und schaffen 3 km in der Stunde. Wieviele Stunden benötigen Sie für die ganze Strecke?“

### **Allgemeines Verständnis (AV):**

Bei diesem Untertest gibt es 13 Fragen mit ansteigender Schwierigkeit.

Richtige Antwortmöglichkeiten finden sich im Anhang des Handbuches definiert.

Nach 4 falsch- oder nichtbeantworteten Fragen in Folge wird der Test abgebrochen.

Getestet werden praktische Urteilsfähigkeit und das Herstellen von Ursache-Wirkung-Zusammenhängen.

Insbesondere erfasst er die generelle Fähigkeit, Erfahrungen zu verwerten (Matarazzo 1982).

Er erfasst weiterhin die Fähigkeit zum logischen Denken. Bei der Lösung der Aufgaben lassen sich Rückschlüsse ziehen auf das praktische Urteilsvermögen und auf die Fähigkeit, aus Erfahrung zu lernen und in Ursache-Wirkung-Zusammenhängen zu denken (Wechsler 1939).

Beispiel: „Warum wäscht man seine Kleidung?“ „Wenn Sie sich am Tag im Wald verirrt hätten, was würden Sie tun, um wieder herauszufinden?“

### **Gemeinsamkeitenfinden (GF):**

Hierbei ist zu zwei vorgegebenen Begriffen die Gemeinsamkeit, also ein Oberbegriff, der auf beide Begriffe zutrifft, zu benennen.

Auch hier sind mögliche Antworten im Handbuch festgelegt. Der Test wird nach 4 falsch oder nicht beantworteten Fragen in Folge abgebrochen.

Erfasst wird vor allem logisches und abstraktes Denken.

Dieser Untertest gibt Auskunft über die logische Struktur der Denkprozesse und erlaubt die Unterscheidung zwischen wesentlichen und oberflächlichen Denkprozessen.

Insgesamt ist zu vermuten, dass dieser Test vor allem das sprachliche Abstraktionsvermögen erfasst (Wechsler 1939).

Er läßt auch qualitative Deutungen bei klinisch auffälligen Probanden zu. So sind beispielsweise bei schizophrenen Patienten häufig übergeneralisierende Antworten zu beobachten (Matarazzo 1982).

Beispiel: Apfelsine-Banane, Zoo-Bücherei

#### 3.1.3.1.2. Handlungsteil:

### **Bilderergänzen (BE):**

Dem Probanden werden bei diesem Untertest 17 Bildvorlagen gezeigt, auf denen jeweils ein bedeutsames Teil fehlt.

Wenn der Proband drei aufeinanderfolgende Details innerhalb von 20 Sekunden nicht oder falsch bezeichnet hat, wird der Test abgebrochen.

Der Untertest Bilderergänzen erfasst im weitesten Sinne die Fähigkeit, zwischen wichtigen und unwichtigen Details bei visuellen Vorlagen zu unterscheiden (Wechsler 1939).

Das Bilderergänzen erfasst die der Wahrnehmung und Begriffsbildung zugrunde liegenden Fähigkeiten.

Im visuellen Bereich prüft es die Fähigkeit zur Identifikation bekannter Gegenstände und differenziert dabei in erster Linie im unteren Intelligenzbereich (Matarazzo 1982).

### **Bilderordnen (BO):**

10 Serien von Bildern (Kärtchen), die kleine Geschichten darstellen, sind bei diesem Untertest jeweils logisch richtig zu ordnen. Wenn 4 Aufgaben in Folge nicht gelöst wurden, wird dieser Test abgebrochen.

Das Bilderordnen erfasst die Fähigkeit des Probanden, die Gesamtsituation auf visuellem Weg zu verstehen und die Einzelaspekte hinsichtlich ihrer Bedeutung richtig einzuschätzen (Wechsler 1939).

Dieser Untertest misst die Fähigkeit, komplexe Situationen zu erfassen und zu bewältigen und Aspekte der sozialen Intelligenz.

Personen, die im Bilderordnen gute Ergebnisse erzielen, sind selten kognitiv beeinflusst, selbst wenn die übrigen Testergebnisse niedrig ausfallen (Matarazzo 1982).

### **Mosaik-Test (MT):**

Als Material dienen 9 mehrfarbige Würfel, deren Seiten entweder einfarbig sind oder aus zweifarbigen Flächen bestehen, die durch die Diagonale der Eckpunkte getrennt sind.

Ebenso erhält der Proband 9 Kärtchen mit Mustern, die mit den Würfeln nachgebaut werden sollen.

Die nachzubauenden Muster haben ansteigende Schwierigkeitsgrade und damit unterschiedliche Zeitgrenzen innerhalb derer die Aufgaben zu lösen sind. Nach 3 Fehlversuchen in Folge wird dieser Test abgebrochen.

Getestet wird vor allem räumliches Vorstellungsvermögen und Kombinationsfähigkeit.

Der Mosaiktest erfasst die Fähigkeit, Formen wahrzunehmen, sie zu analysieren und das Ganze in seine Komponenten zu zerlegen.

Auch für die klinische Diagnostik ist dieser Test valide, da Patienten mit geistigem Abbau schlechte Leistungen erbringen und Patienten mit Hirnverletzungen andere Lösungsstrategien wählen (Matarazzo 1982).

### **Figurenlegen (FL):**

Es handelt sich bei diesem Untertest um 4 einfache Puzzles mit asymmetrischen Teilen, die jeweils möglichst schnell zu einer Figur zusammengesetzt werden müssen.

Gemessen wird die benötigte Zeit.

Die Reproduktion bekannter Figuren wird durch diesen Untertest analysiert, wobei das Erkennen der Beziehung zwischen den Teilen von Bedeutung ist.

Dieser Untertest soll die Vertrautheit mit Formen und die Fähigkeit, Relationen zwischen Teil und Ganzem herzustellen, erfassen (Matarazzo 1982).

Dieser Untertest differenziert schlecht in den höheren Intelligenzbereichen, gibt aber gute qualitative Hinweise auf den Arbeitsstil des Probanden (Wechsler 1939).

### **Zahlen-Symbol-Test (ZS):**

Die Zahlen von 1-9 sind je einem bestimmten Symbol zugeordnet.

Der Proband lernt zunächst die Zuordnung und ergänzt dann in einer Tabelle von 100 Ergänzungsfeldern so schnell wie möglich das jeweils dazugehörige Symbol.

Nach 90 Sekunden wird der Test abgebrochen. Die Auswertung erfolgt mittels einer Schablone.

Der Zahlen-Symbol-Test erfasst die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit sowie das visuelle Kurzzeitgedächtnis.

Er ist ein gutes Maß für das Konzentrationsvermögen, wobei die Ergebnisse in starkem Maße altersabhängig sind (Wechsler 1939). Außerdem erzielen emotional wenig belastbare Probanden häufig schlechte Ergebnisse (Matarazzo 1982).

### **3.1.4. Anwendungsbereiche**

Der HAWIE-R ist geeignet bei Probanden in einem Alter von 16-74 Jahren.

Er wurde in erster Linie für die klinisch-psychologische Diagnostik entwickelt, bei der es eher um die Untersuchung von Ausfallserscheinungen geht.

Der Test differenziert zufriedenstellend bis zu zwei Standardabweichungen über dem Erwartungswert von 100 IQ-Punkten.

Der Test soll nicht der Untersuchung von Hochbegabten dienen.

IQ-Werte über 150 werden im Handbuch nicht mehr aufgeführt.

Im unteren Leistungsbereich differenziert der Test besser, so dass quantitative Vergleiche bis zu drei Standardabweichungen unter dem Erwartungswert, also bis zu einem IQ von 55 Punkten, möglich sind (Tewes 1994).

### **3.1.5. Durchführung**

Der HAWIE-R wird als Einzeltest durchgeführt.

Die Dauer beträgt 60-90 Minuten; das Testhandbuch enthält möglichst wörtlich wiederzugebende Testanweisungen.

Der verbesserte Protokollbogen enthält Angaben zu Abbruchkriterien und Bewertung der einzelnen Untertests.

Für mehrere Untertests sind die jeweiligen Zeitgrenzen angegeben.

Im Testhandbuch wird betont, dass ein hohes Maß an Einfühlungsvermögen vor allem bei älteren Probanden wichtig ist.

Die Testbedingungen sollen körperlich bequem sein, Störungen müssen vermieden werden. Der Untersucher sollte mit dem Material gut vertraut sein und die Anweisungen möglichst auswendig können.

Der Untersucher sollte eine Beziehung herstellen, die den Probanden eher ermutigt, ihn jedoch nicht unter Druck setzt. Der Proband sollte das Gefühl haben, dass ihm die Gelegenheit geboten wird, sein Leistungsvermögen unter guten Bedingungen unter Beweis zu stellen.

Die Zeitnahme verlangt besondere Konzentration. Falls der Untersucher hierbei den Eindruck hat, dass der Proband sich durch Zeitnahme sehr unter Druck fühlt, kann

man ihn darauf hinweisen, daß die Qualität der Lösung wesentlich wichtiger ist als die Geschwindigkeit (ausgenommen beim ZS) (Tewes 1994).

Durch den HAWIE-R lassen sich sowohl Verbal-IQ, Handlungs-IQ sowie der Gesamt-IQ nebst einer Profilanalyse aller Untertests ermitteln als auch ein Abbauquotient (mittels altersbeständiger vs. nicht-altersbeständiger Untertests).

### **3.1.6. Auswertung**

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgt nach festgelegten Kriterien, die sowohl in der Testanweisung als auch im Protokollbogen aufgeführt sind.

Die Leistungen in den verschiedenen Untertests werden zunächst als Rohpunkte auf Skalen verschiedener Länge quantifiziert und anschließend in Wertpunkte umgerechnet, wodurch die Vergleichbarkeit der einzelnen Untertests gewährleistet ist.

Der Mittelwert der Wertpunkteskala beträgt 10, die Standardabweichung 3 Punkte. Die Leistungen im Verbalteil, Handlungsteil und Gesamtttest sind auf einer Skala mit dem Mittelwert 100, Standardabweichung 15 festgelegt (Tewes 1994).

Der Gesamt-IQ spiegelt das geistige Leistungsvermögen des Probanden wider. Unterschiede zwischen Verbal- und Handlungsteil erlauben eine Aussage darüber, ob sprachliche oder verbal-theoretische Fähigkeiten dominieren.

Die Ergebnisse sollten jedoch stets unter Berücksichtigung milieuspezifischer sowie krankheitsbedingter Einflüsse interpretiert werden (Tewes 1994).

### **3.1.7. Gütekriterien**

Untersuchungen zur faktoriellen, kriteriumsbezogenen und diskriminanten Validität sowie zur Reliabilität liegen vor, wobei bei letzterer die inneren Konsistenzen der Untertests zwischen  $r = 71$  und  $r = 96$  lagen.

Für den Handlungsteil betragen sie  $r = 90$ , für Verbal- und Gesamtteil  $r = 96$  (Tewes 1994).

Die Objektivität wird beeinträchtigt, da es sich um einen Individualtest handelt, bei dem einzelne Probanden leicht bevorzugt bzw. benachteiligt werden können.

Um diese Schwäche auf ein Minimum zu begrenzen, werden Testleiter dazu angehalten, sich ein möglichst konstantes Verhalten bei der Durchführung anzueignen.

Dieses Verhalten sollte sich von dem anderer Testleiter nicht unterscheiden. Auch die detaillierte Handanweisung, nach denen sich die Interviewer dieser Studie möglichst genau richten mussten, trägt zur Erhaltung der Durchführungsobjektivität bei.

Um dies auch praktisch gut umzusetzen, wurden die Interviewer nach einer längeren Übungsphase durch die Studienleitung kontrolliert: der erste Proband wurde jeweils unter Aufsicht getestet.

Dies diente dem Ziel, Unterschiede bei der Durchführung weitgehendst zu vermeiden und somit die Objektivität so hoch wie möglich zu halten.

### **3.1.8. Normen**

Der HAWIE-R wurde an einer Stichprobe von  $n=2000$  Personen geeicht.

Die Stichprobe wurde in neun Altersgruppen unterteilt, die mit unterschiedlicher Häufigkeit besetzt waren.

Der Umfang der altersspezifischen Stichproben bewegte sich zwischen je 300 Probanden in den beiden Altersgruppen von 20 bis 24 und 25 bis 34 Jahren und 200 Probanden in den restlichen 7 Altersgruppen.

Die Zusammensetzung der Normierungsstichprobe orientierte sich an repräsentativen Angaben des Statistischen Bundesamtes zu Alter, Geschlecht und Schulbildung, die 1986 in den alten Bundesländern erhoben wurden.

## 3.2. Labormethoden

### 3.2.1. DNA-Extraktion

Im Rahmen der Testung des Polymorphismus rs1800629 auf eine mögliche Assoziation mit IQ-Werten wurden unserem gesunden Probandenkollektiv (n=295) venöse Blutproben entnommen.

Mit Hilfe des Qia amp DNA Blood Maxi Kits (Firma Qiagen) konnte aus 5-10 ml Blut die genomische DNA extrahiert werden. Abb.4 gibt die zugrunde liegenden Schritte hierfür wieder:

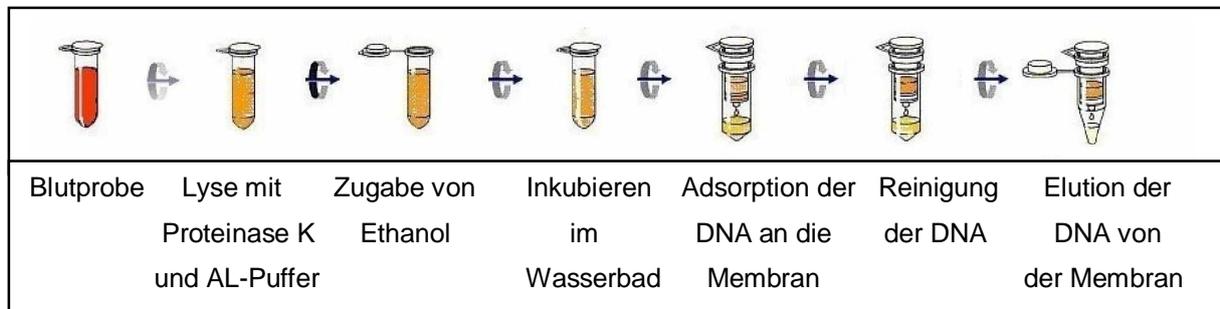


Abb. 4: DNA-Extraktion gemäß der Anleitung des QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbuchs

### Vorbereitung der Blutproben

Jeweils 5-10 ml Blut wurden mittels einer Pipette in ein 50 ml fassendes Zentrifugenröhrchen eingebracht.

### Zellyse

Zur Lysierung der Leukozyten und konsekutiven Freisetzung von Nukleinsäuren wurden 500 µl Proteinase K zum venösen Vollblut zugegeben. Danach erfolgte die Vermischung mit einem Vortexer. Proteinase K ist so in der Lage, Proteine, die später die PCR stören könnten, auszuschalten. Vor allem Hämoglobin, Nukleasen und Histone zählen zu den so verdauten Störfaktoren.

Zu dieser Lösung wurden 12 ml AI-Puffer (Guanidin-HCl) hinzugefügt.

Dieser AI-Puffer schafft optimale Reaktionsbedingungen (wie z.B. vor allem pH-Wert, Temperatur) für die beschriebene Wirkungsweise der Proteinkinase K.

Zudem wird mit Hilfe des Puffers die Hydrathülle von der DNA getrennt. Dies bietet die Voraussetzung zu deren späteren Bindung an die Silikagel-Säule. Um die Zell-Lyse zum vollständigen Abschluss zu bringen, wurde die Lösung 2 Minuten lang auf dem Vortexer durchmischt. Eine Inkubation (mind. 30 Minuten) der beschriebenen Lösung im Wasserbad bei 70°C sorgte für eine maximale DNA-Ausbeute.

### **Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran**

Um die DNA auf dem Säulenmaterial zur Ausfällung zu bringen, wurde das Gemisch mit 100%igem Ethanol (10ml) versetzt.

Nun erfolgte eine zweiminütige Vermischung auf dem Vortexer. Nach Übertragung von ca. einem Drittel der DNA-Lösung auf die Silikagel-Säule wurde die Flüssigkeit 3 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert.

Der pH-Wert garantiert, dass RNA- und Nukleinsäure-bindende Proteine, welche die PCR später stören könnten, nicht gebunden werden.

Die DNA dagegen bleibt an die Silikamembran gebunden.

### **Reinigung der DNA durch Waschen von Verunreinigungen**

5 ml Waschpuffer AW 1 mit Guanidin-HCl wurden auf den DNA-haltigen Filter aufgetragen. Anschließend wurde 1 Minute lang bei 5000 rpm zentrifugiert. So gelang noch eine weitere Protein-Elimination.

Dann wurden 5 ml ethanolhaltiger Waschpuffer AW 2 auf den Filter zugegeben. Bei 5000 rpm wurde eine 15-minütige Zentrifugation vorgenommen. Durch diese Vorgänge gelang es, Guanidiniumsalze zu entfernen.

### **Elution der DNA von der Silikamembran**

Die Filter wurden anschließend in sterile Falcon-Röhrchen gegeben. Die Elution wurde mittels 1 ml AE-Puffer (Tris-Puffer, pH > 9,0) durchgeführt. 5 Minuten lang wurde die DNA bei Raumtemperatur mit dem AE-Puffer inkubiert und anschließend weitere 5 Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert.

Der basische Tris-Puffer sorgt zuverlässig für die Ablösung der DNA von der Silikamembran (sie bleibt nur bei sauren pH-Werten an der Membran haften), die dann im AE-Puffer bleibt.

### 3.2.2. Photometrische Bestimmung der DNA-Konzentration

Konzentration und Reinheitsgrad der isolierten DNA können mittels Ultraviolettabsorptionsspektrometrie gemessen werden.

Die Eichung des Geräts wird mit einer Lösung aus 95 µl Aqua bidest. und 5 µl AE-Puffer vorgenommen.

Die Menge der ultravioletten (UV) Strahlung, die von einer DNA-Lösung absorbiert wird, ist ihrem DNA-Gehalt direkt proportional.

Bei einer Wellenlänge von 260 nm ( $A_{260}$ ) entspricht ein Absorptionswert einer Konzentration von 50 µg/ml doppelsträngiger DNA.

Die DNA wurde im Verhältnis 1:20 verdünnt (5 µl DNA-Lösung plus 95 µl Aqua bidest.). Die Messungen wurden in einer Quarzglasküvette mit dem Photometer Genequant® der Firma Pharmacia Biotech durchgeführt.

Das Absorptionsmaximum für Nukleinsäuren liegt bei einer Wellenlänge von 260 nm ( $=\lambda_1$ ), das für Proteine bei einer Wellenlänge von 280 nm ( $=\lambda_2$ ).

Als Reinheitskriterium wurde der Quotient  $\lambda_1/\lambda_2$  herangezogen. Dieser Quotient aus DNA/Protein sollte bei reiner DNA zwischen 1,7 und 1,9 liegen. Lag der Quotient  $\lambda_1/\lambda_2$  im zulässigen Bereich, ließ sich die DNA-Konzentration nach folgender Formel berechnen:

$$\lambda_1 \times \text{Verdünnungsfaktor} \times 50 \text{ µg/ml}$$

Eine DNA-Lösung von 50 µg/ml ergibt bei  $\lambda_1=260$  nm eine Absorption von 1,0 (Sambrook et al. 1989). Die DNA-Konzentration lag in der Regel bei ca. 100 µg/ml.

Anschließend wurden die DNA-Lösungen mit Wasser einheitlich auf eine Konzentration von 50 ng/μl standardisiert und bei -80°C bis zur weiteren Verwendung gelagert.

### **3.2.3. Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR)**

Kary Mullis entwickelte in den 80er Jahren die Polymerase-Kettenreaktion (PCR: polymerase chain reaction), mit der sich auch geringste Mengen spezifischer DNA nachweisen lassen.

Das Reaktionsprinzip der PCR ähnelt der Replikation der DNA in der Zelle. Ausgehend von einer DNA-Matrize und einem spezifischen Primerpaar, das an den sense- bzw. antisense-Strang hybridisiert, wird die von den Primern flankierte Sequenz exponentiell amplifiziert.

Die gesamte Reaktion basiert auf drei Teilschritten bei jeweils unterschiedlichen Temperaturen:

Der erste Schritt, die Denaturierung (ca. 94°C), hat das Ziel, die DNA in Einzelstränge aufzutrennen.

Beim Annealing, das den zweiten Schritt (ca. 55°C) darstellt, hybridisieren die Oligonukleotid-Primer mit den beiden Matrizensträngen. Sie stellen die Startmoleküle der DNA-Polymerase im dritten Schritt, der Elongation (ca. 70°C), dar. Dieser beschriebene Zyklus wird je nach Reaktion ca. 25–35 mal wiederholt. Während der PCR wird das gewünschte DNA-Fragment millionenfach amplifiziert (Abb.5).

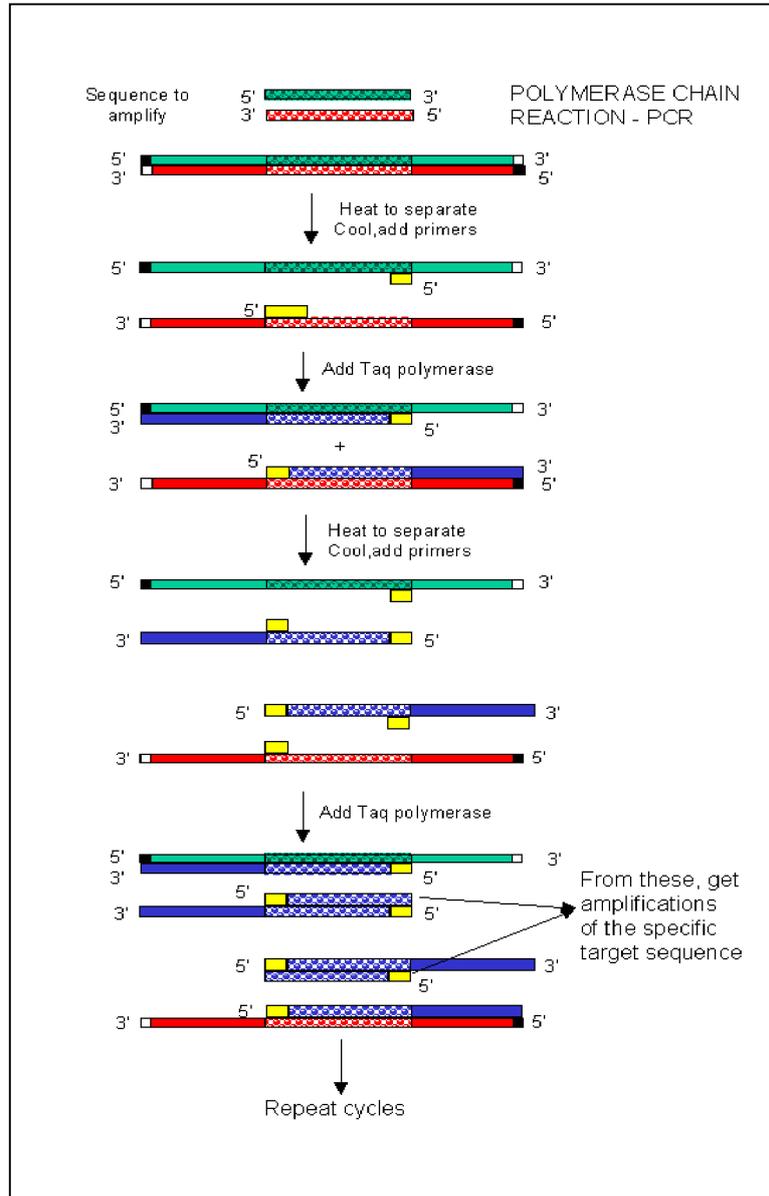


Abb.5: PCR-Reaktion

aus: Jakubowski 2005: *Nucleic acids. The Language of DNA.*

Die Taq-DNA-Polymerase stammt aus einem Escherichia coli-Stamm, der ein Plasmid mit dem klonierten Gen der Thermus aquaticus-DNA-Polymerase trägt. Diese DNA-Polymerase hat den Vorteil, hitzestabil zu sein (bis zu ca 94°C), wodurch die PCR sehr vereinfacht und verbessert werden konnte.

Die PCR ist eine relativ empfindliche Methode. Für eine optimale Reaktion mit maximaler DNA-Ausbeute müssen gewisse Voraussetzungen gewährleistet sein, die streng eingehalten werden sollten. Eine zu hohe Konzentration an Taq-Polymerase vermag z.B. wegen der sinkenden Substratspezifität des Enzyms die Bildung von Nebenprodukten zu verstärken. Auch die Primerkonzentrationen müssen entsprechend gewählt werden. Zu hohe Konzentrationen können zur gegenseitigen Hybridisierung der Primer führen, zu niedrige wiederum unterbinden den reibungslosen Ablauf der Reaktion, da zu wenig Oligonukleotide für die nacheinander ablaufenden Zyklen zur Verfügung stehen. Um einen stabilen Reaktionsablauf zu garantieren und damit eine optimale Ausbeute zu gewinnen, wurden die Parameter der PCR folgendermaßen optimiert:

#### **3.2.4. Optimierung der Polymerasekettenreaktion**

Für die zu amplifizierende Sequenz wurde die oben beschriebene PCR folgendermaßen modifiziert.

#### **Primerdesign**

Die den Polymorphismus flankierende genomische Sequenz wurde mit Hilfe der Internetseite des „National Center for Biotechnology Information“ (NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) ermittelt.

Hierzu wurde anhand der SNP Identitätsnummer (rs-Nummer) die flankierende Sequenz des zu bestimmenden SNPs als Grundlage für das Primerdesign verwendet.

Das Primerdesign wurde mit dem Programm „Primer3“ ([http://www.genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer/primer3\\_www.cgi](http://www.genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer/primer3_www.cgi)) im Internet vorgenommen.

In „BLAST“ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/BLAST>) wurden die Primer und die zu amplifizierenden Sequenzen auf ihre Spezifität überprüft.

Die verwendeten Primer (Tab.1) besitzen eine Länge von 19 und 20 Nukleotiden, die Schmelztemperatur der jeweiligen Primerpaare lagen in ähnlichen Bereichen. Um die Produktion von Primer-Dimeren einzuschränken, wurden komplementäre Basensequenzen vermieden. Um eine Restriktionsschnittstelle einzuführen, wurde im *forward primer* ein Nukleotid ausgetauscht. Statt des Guanins der genomischen Sequenz 5 Nukleotide 5' der polymorphen Stelle wurde ein Zytosin im Primer eingesetzt und so eine Nco I-Schnittstelle kreiert.

Tab.1: Primer und Primersequenzen

Primerbezeichnung	Sequenz (5'-3')
Tnfa 1 (forward primer)	AGGCAATAGGTTTTGAGGGcCAT
Tnfa 2 (reverse primer)	TCCTCCCTGCTCCGATTCCG

Die Primer wurden lyophilisiert geliefert (Invitrogen, Karlsruhe). Nach kurzem Zentrifugieren wurden sie in 1xTE so gelöst, dass die Lösung eine Konzentration von 100pmol/µl besaß.

Aus dieser Stammlösung wurden durch eine 1:10 Verdünnung Primer-Lösungen mit einer Konzentration von 10pmol/µl hergestellt und so im PCR-Ansatz eingesetzt.

## Puffer-Optimierung

Die Ermittlung des besten Puffers erfolgte über eine Testreihe mit Puffern unterschiedlicher  $MgCl_2$ -Konzentration und pH-Werte. Die  $MgCl_2$ -Konzentrationen variierten von 7,5mM bis 17,5mM, der pH-Wert von pH 8,5-pH 10 (Tab. 2).

Für TNF alpha stellte sich Puffer M mit einer  $MgCl_2$ -Konzentration von 7,5mM und dem pH10,0 als optimale Bedingung heraus.

Tab.2: Zusammensetzung der 10 PCR-Puffer

Puffer	pH-Wert	$MgCl_2$ -Konzentration
A	8.5	7.5 mM
B	8.5	10 mM
C	8.5	12.5 mM
D	8.5	17.5 mM
E	9.0	7.5 mM
F	9.0	10 mM
G	9.0	12.5 mM
H	9.0	17.5 mM
I	9.5	7.5 mM
J	9.5	10 mM
K	9.5	12.5 mM
L	9.5	17.5 mM
<b>M</b>	<b>10.0</b>	<b>7.5 mM</b>
N	10.0	10 mM
O	10.0	12.5 mM
P	10.0	17.5 mM

## Annealing-Temperatur

Hohe Annealing-Temperaturen führen zu einer sehr spezifischen Amplifikation, während niedrigere Temperaturen die Ausbeute steigern. Die günstigste Annealing-Temperatur wurde mit Hilfe eines über dem Heizblock programmierten Temperaturgradienten ermittelt. Die Temperatur stieg über dem Heizblock konstant von 55,0°C bis auf 61,0°C an. Für die Durchführung der PCR wurde für den Polymorphismus rs1800629 eine konstante Annealing-Temperatur von 56,0°C gewählt.

## PCR-Ansatz und -Programm

Die PCR wurde in einem Endvolumen von 50µl durchgeführt; es wurden 50ng genomische DNA, 5 pmol/µl von jedem Primer, 10 pmol dNTP bei einem pH von 9,0 verwendet(s. Tab.3).

Tab.3: PCR-Ansatz

	Konzentration	Menge
DNA	50 ng/ µl	1 µl
Puffer M	5 x	10 µl
dNTP	10 pmol	1 µl
Tnfa 1	10 pmol/ µl	0.5 µl
Tnfa 2	10 pmol/ µl	0.5 µl
H <sub>2</sub> O		37.0 µl

Auf eine anfängliche Denaturierungszeit von 5 Minuten bei 94°C folgten 29 Zyklen mit je 20 Minuten bei 94°C, 2 Minuten bei 60°C und 3 Minuten bei 72°C. Danach wurde eine Extension von 5 Minuten bei 72°C vorgenommen. Anschließend erfolgte eine Kühlung auf 4°C (s. Tab.4).

Tab. 4: PCR-Programm

94 °C	5 min	Denaturierung
94°C	20 min	x29
60°C	2 min	
72°C	3 min	
72°C	5 min Extension	Anschließende Kühlung auf 4°C

### Beschreibung der amplifizierten Zielsequenz

Nach Abschluss der eben beschriebenen Vorgänge liegt die angestrebte Zielsequenz amplifiziert vor.

Abb. 6 zeigt die flankierende Sequenz um den Polymorphismus rs1800629 im Chromosom 6 (31650810- 31651160) auf:

```

31650810 AGGGACCCAAACACAGGCCTCAGGACTCAACACAGCTTTTCCCTCCAACC
31650860 CCGTTTTCTCTCCCTCAAGGACTCAGCTTTCTGAAGCCCCTCCCAGTTCT
31650910 AGTTCTATCTTTTTCTGCATCCTGTCTGGAARTTAGAAGGAAACAGACC
31650960 ACAGACCTGGTCCCAAAAGAAATGGAGGCAATAGGTTTTGAGGGcCATG
      [A/G]
31651010 GGACGGGGTTCAGCCTCCAGGGTCTACACACAAATCAGTCAGTGGCCCA
31651060 GAAGACCCCCCCGGAATCGGAGCAGGGAGGATGGGGAGTGTGAGGGGTA
31651110 TCCTTGATGCTTGTGTGTCCCAACTTTCCAATCCCCGCCCCGCGATG
31651160 GAGAAGAAACCGAGACAGAAGGTGCAGGGCCCACTACCGCTTCTCCAGA

```

Abb.6: Amplifizierte Zielsequenz des Polymorphismus rs1800629

Die Produktgröße der amplifizierten Zielsequenz des Polymorphismus rs1800629 beträgt 107 bp. Die fett gedruckten Sequenzen zeigen die verwendeten Primer. Die grau unterlegte Klammer bezeichnet die zwei austauschbaren Basen G und A.

### **3.2.5. Restriktionsverdau**

Da sich durch Einführung einer Restriktionsstelle mittels PCR-Primer (Tnfa 2) der Polymorphismus rs1800629 als Restriktionslängenpolymorphismus bestimmen läßt, wurde die amplifizierte DNA mit dem Restriktionsenzym Nco I verdaut.

Falls das Amplifikat die Erkennungssequenz für das Restriktionsenzym enthielt, wurde es geschnitten, ansonsten blieb es unverdaut. Es entstanden somit je nach Sequenz DNA-Fragmente unterschiedlicher Länge.

#### **Nco I-Verdau**

Das verwendete Enzym Nco I schneidet spezifisch an der Schnittstelle der Basenfolge 3'-GGTAC/C-5' und 5'-C/CATGG-3'. Falls sich an Position -308 ein A befindet, erkennt Nco I die Schnittstelle und es erfolgt die Abspaltung des DNA-Fragments. Es resultieren dann zwei Fragmente. Sollte an Position -308 ein G lokalisiert sein, kann das Enzym nicht schneiden. Das DNA-Fragment bleibt in seiner gesamten Länge erhalten.

Für den Verdau wurden 25 µl PCR-Produkt mit 4 µl NEB4-Puffer (10x), 1 U Nco I ad 40 µl H<sub>2</sub>O versetzt, vorsichtig gemischt und für 10 Stunden bei 37°C verdaut.

### 3.2.6. Gelelektrophorese

#### Durchführung der Gelelektrophorese

Wie in Tab.5 dargestellt, wurde für die Gelelektrophorese zur Auftrennung der unterschiedlich langen DNA-Fragmente eine Agarose-Lösung mit 0,5xTBE-Puffer hergestellt und in der Mikrowelle auf Schmelztemperatur gebracht. Nach Zugabe von 2 µl/100 ml Ethidiumbromid-Lösung wurde das Gel in der Gelkammer gegossen. Ethidiumbromid ist eine farbige Verbindung, die in die DNA-Helix interkaliert und bei Beleuchtung mit UV-Licht fluoresziert. Als Laufpuffer wurde ebenfalls 0,5xTBE-Puffer verwendet. Den einzelnen Proben wurde 5 µl Loading Dye zugegeben. Loading Dye enthält Glycerin, das die Dichte der PCR-Probe erhöht und dadurch die DNA in die Geltaschen sinken lässt. 20 µl bzw. 50 µl des PCR-Produkts wurde in diese geladen. Zur Identifizierung der Produktlängen wird auf das Gel zusätzlich ein DNA-Leiter mit Fragmenten definierter Länge aufgetragen. Die Auftrennung der Proben erfolgte bei 100 V Gleichspannung für eine Zeit von 45 min.

Die auf das Gel aufgetragene negativ geladene DNA wandert von der negativen auf die positive Elektrode zu. Sie wird dabei von dem vernetzten Agarosegel ihrer Größe nach aufgetrennt.

Tabelle 5 auf der folgenden Seite zeigt die für die Durchführung der Gelelektrophorese verwendeten Reagenzien und deren Zusammensetzung.

Tab.5: Die für die Durchführung der Gelelektrophorese verwendeten Reagenzien und deren Zusammensetzung

Reagenzien	Zusammensetzung	
Agarose	gebrauchsfertiges Pulver	
Ethidiumbromid	2µl /100 ml	
0,5 x TBE-Puffer	0,54 %	Trisbase (Roth)
	0,275 %	Borsäure (Roth)
	0,0375 %	Na <sub>2</sub> EDTA (Roth)
6 x Loading Dye	1,5 ml	Bromphenolblau
	3,0 ml 30 %ige	Glycerol-Lösung
	100 µl 0,5	MEDTA-Lösung
	5,4 ml	H <sub>2</sub> O
DNA-Leiter	100 µl	Gene-Ruler Stammlösung (0,5 mg DNA/ml)
	166 µl 6 x	Loading Dye
	734 µl	H <sub>2</sub> O

### Auswertung der Gelelektrophorese

Das sogenannte „Eagle Eye“-Gerät (Firma Stratagene) ermöglichte die Ablichtung der DNA-Fragmente, indem das aufgetragene Agarosegel mit UV-Licht bestrahlt und im Anschluss fotografiert wurde.

Unter UV-Licht wurde nach erfolgtem Nco I-Verdau eine Bande der Länge 87 Basenpaare sichtbar. Die Bande mit der Länge von 20 Basenpaaren war aufgrund zu geringer Größe nicht mehr auf dem Gel erkennbar. Diese beiden Banden wurden als A-Allel bezeichnet. Das unverdaute PCR-Produkt hatte die Länge 107 Basenpaare und wurde als G-Allel gewertet. Abbildung 7 auf der folgenden Seite zeigt beispielhaft ein so erhaltenes Bild.

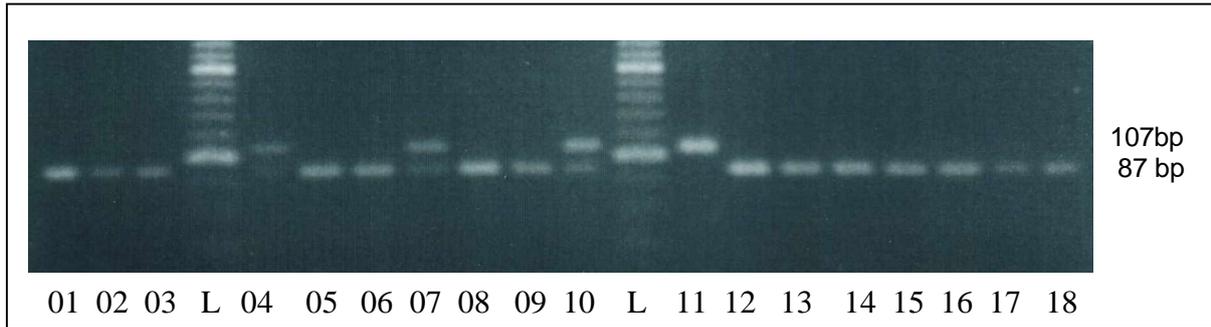


Abb.7: Auf Agarosegel dargestellter G-308A-Polymorphismus des TNF alpha-Gens nach Nco I-Verdau.

Die Abbildung 7 zeigt 18 der für den TNF alpha Nco I-RFLP untersuchten Proben sowie den Längenstandard (L). Sichtbar ist die Bande des A-Allels nach Verdau durch das Enzym bei 87 bp, die Bande bei 20 bp ist nicht erkennbar. Die Bande bei 107 bp stellt das G-Allel dar.

### 3.3. Statistische Auswertung

Die Statistik wurde mit Hilfe der SPSS 12,0 Software durchgeführt.

Die Verteilung der Genotypen und Unterschiede in der Häufigkeit der Allele wurde bezüglich des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts mittels des  $\chi^2$ -Tests überprüft.

Nach der Erstellung von Varianzanalysen mittels ANOVA für den Gesamt-IQ wurden 2 Zwei-Faktoren-MANOVAs (multivariate analysis of variance) berechnet und die 11 Untereinheiten des HAWIE-R (Allgemeines Wissen, Zahlen-Nachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten Finden, Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaiktest, Figurenlegen, Zahlen-Symbol-Test) integriert sowie die Faktoren Genotyp (AA, AG, GG) oder Allel (A, G) und Geschlecht (m, w) kontrolliert nach Alter und Bildungsgrad.

Dabei wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  festgelegt, während  $p < 0.1$  als Trend gewertet wurde.

## 4. Ergebnisse

Die dieser Dissertation zugrunde liegende Studie ist eine Assoziationsstudie, die das Ziel hat, die Auswirkungen des Polymorphismus rs1800629 im TNF alpha-Gen auf kognitive Fähigkeiten zu untersuchen.

In dieser Intention wurden der Intelligenztest HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) und eine Genotypisierung des genannten Polymorphismus durchgeführt.

Für diese Studie wurden 295 Probanden untersucht, davon waren 160 Frauen und 135 Männer. Die Art der Schulbildung (Hauptschule, Realschule, Gymnasium) wurde für die Auswertung berücksichtigt. Sie wurde als Covariable in die Berechnung aufgenommen.

### 4.1. Analyse des TNF alpha-Polymorphismus rs1800629

Zur Analyse des Polymorphismus rs1800629 wurden die Ergebnisse des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ, des Handlungs-IQ und der elf Untertests von HAWIE-R in Abhängigkeit von den Allelen (A/G) und den Genotypen (AA/AG/GG) ausgewertet. Die Genotypverteilung folgte dem Hardy-Weinberg-Gesetz ( $F=0,097$ ;  $df=1$ ;  $p=0,097$ ).

#### 4.1.1. Analyse der Allelfrequenz des SNP rs1800629

Die statistische Auswertung mit Hilfe der Varianzanalyse ergab folgende Allelverteilung in unserem Probandenkollektiv:

Tab.6: Allelverteilung

Allel		Gesamt
A	G	
150	503	653

Nach den absoluten Zahlen war das A-Allel mit 22,97% seltener vertreten als das G-Allel.

In nachfolgender Tab. 7 sind die in HAWIE-R ermittelten Werte für den Gesamt-IQ, den Verbal-IQ und den Handlungs-IQ sowie die Rohpunktverteilung der Untertests für Allel A und für Allel G dargestellt.

Tab.7: Analyse der Allelfrequenz

	Allelfrequenz TNF A		F	p
	n=150 A	n=503 G		
	MW (SD)	MW (SD)		
Gesamt-IQ**	113,3 (13,2)	111,4 (14,7)	2,566	<b>0,078</b>
Verbal-IQ**	112,4 (9,6)	110,6 (13,3)	2,735	<b>0,066</b>
Allgemeines Wissen	16,9 (3,0)	16,6 (3,9)	0,919	0,400
Zahlennachsprechen	14,2 (3,1)	13,8 (3,8)	1,421	0,242
Wortschatz-Test*	23,2 (4,0)	22,4 (4,9)	5,979	<b>0,003</b>
Rechnerisches Denken	14,5 (2,9)	13,8 (3,2)	1,91	0,149
Allgemeines Verständnis	22,1 (2,3)	21,7 (3,0)	1,573	0,208
Gemeinsamkeitenfinden	27,1 (3,4)	26,4 (3,6)	0,696	0,499
Handlungs-IQ	113,2 (13,5)	109,1 (14,9)	2,091	0,124
Bilderergänzen*	13,8 (2,3)	12,9 (3,2)	3,47	<b>0,032</b>
Bilderordnen	30,3 (10,8)	27,6 (11,6)	1,131	0,323
Mosaik-Test	34,5 (8,9)	31,6 (9,6)	2,143	0,118
Figurenlegen	31,3 (5,4)	30,2 (5,9)	0,747	0,474
Zahlen-Symbol-Test	56,7 (14,4)	54,1 (12,8)	0,343	0,710
*df=2/732. **df=2/733				

Für die Allelverteilung können keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamt-IQ ( $F=2,566$ ;  $df=2/733$ ;  $p=0,078$ ) aufgezeigt werden. Es zeichnet sich lediglich ein Trend ab (s. Abb. 8).

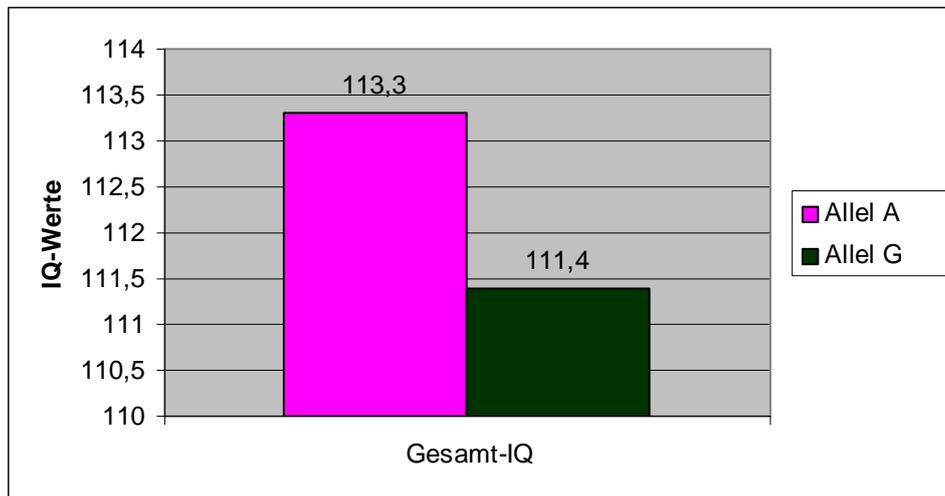


Abb.8: Darstellung der Assoziation der Allelfrequenz mit dem Gesamt-IQ.

Aus Tabelle 7 lässt sich ein Trend der Allelfrequenz bezüglich des Verbal-IQ ablesen ( $F=2,735$ ;  $df=2/733$ ;  $p=0,066$ )(Abb.9).

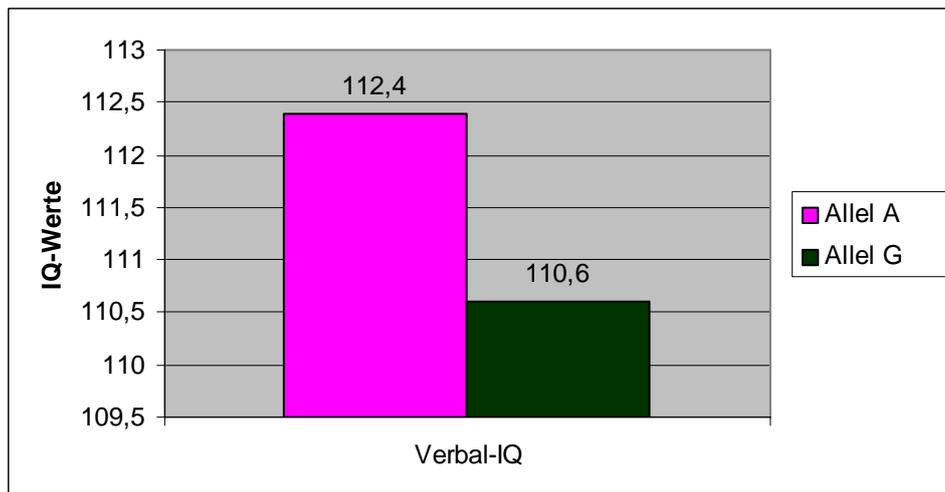


Abb.9: Darstellung der Assoziation der Allelfrequenz mit dem Verbal-IQ.

Der Wortschatztest weist hierbei als Untertest eine Signifikanz auf ( $F=5,979$ ;  $df=2/732$ ;  $p=0,003$ ). Die A-Träger erzielten hierbei durchschnittlich bessere Ergebnisse (s.Abb.10).

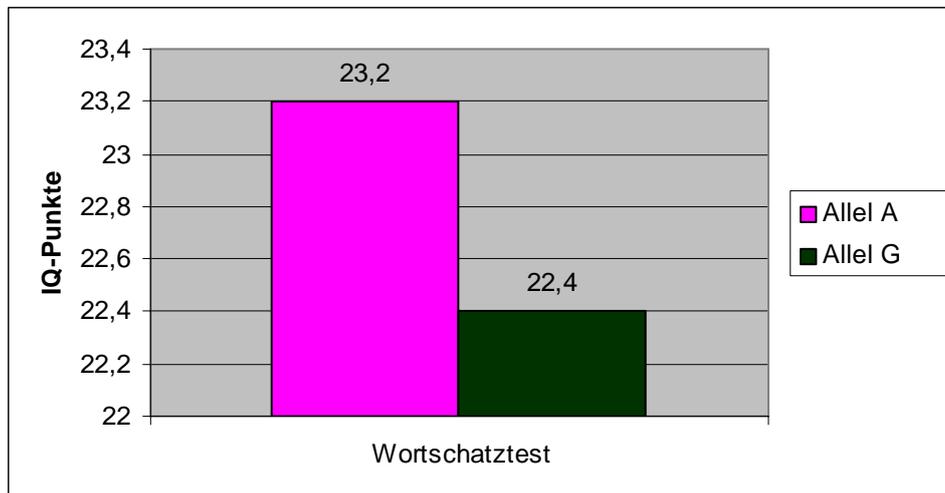


Abb.10: Darstellung der Assoziation der Allelfrequenz des Polymorphismus rs1800629 mit dem Untertest Wortschatztest

Beim Handlungs-IQ ist dagegen keine Assoziation zu erkennen, aber in der Untergruppe Bilderergänzen gibt es einen signifikanten Effekt ( $F=3,47$ ;  $df= 2/732$ ;  $p=0,032$ ). Auch hier schnitten die A-Träger besser ab (s.auch Abb.11).

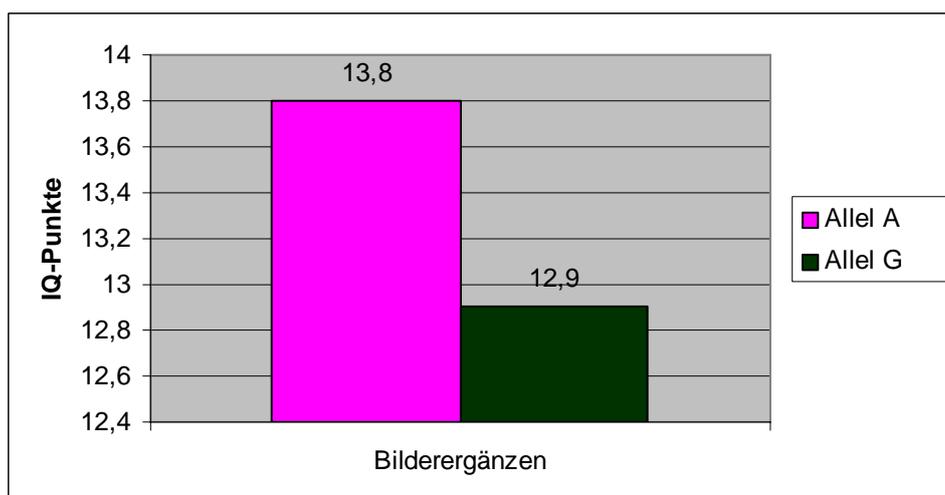


Abb.11: Darstellung der Assoziation von Allelfrequenz des Polymorphismus rs1800629 mit dem Untertest Bilderergänzen

---

#### 4.1.2. Analyse der Genotyp-Verteilung des Polymorphismus rs1800629

Die statistische Auswertung mittels Varianzanalyse ergab die nachfolgend wiedergegebene Genotypverteilung in unserem Probandenkollektiv.

Die Gruppe der GG-Homozygoten war mit 218 am häufigsten vertreten (s.Tab.8).

Tab.8: Darstellung der Genotypverteilung des Polymorphismus rs1800629:

Genotyp			Gesamt
AA	AG	GG	
10	67	218	295

Die nachfolgende Tabelle 9 stellt im Detail die Verteilung der Rohpunkt-Mittelwerte des HAWIE-R in Bezug auf den Polymorphismus rs1800629 dar.

Tab.9: Darstellung der Assoziation der HAWIE-R-Ergebnisse mit der Genotyp-Verteilung des Polymorphismus rs1800629

	TNFA Genotypen			F	p
	n=10 AA	n=67 AG	n=218 GG		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
Gesamt-IQ	111,7 (14,1)	119,0 (7,4)	111,4 (14,8)	0,922	0,399
Verbal-IQ**	111,3 (10,2)	116,2 (6,4)	110,5 (13,7)	2,74	<b>0,070</b>
Allgemeines Wissen	17,0 (3,2)	16,5 (2,5)	16,6 (3,9)	0,37	0,690
Zahlennachsprechen	13,9 (3,2)	15,3 (2,2)	13,8 (3,8)	0,19	0,830
Wortschatz-Test	22,9 (4,3)	24,2 (3,1)	22,4 (5,0)	0,16	0,860
Rechnerisches Denken	14,2 (2,9)	15,8 (2,4)	13,7 (3,3)	1,6	0,210
Allgemeines Verständnis	22,0 (2,6)	22,2 (1,3)	21,7 (3,0)	0,21	0,810
Gemeinsamkeitenfinden	26,7 (3,7)	28,5 (1,3)	26,4 (3,6)	0,69	0,500
Handlungs-IQ	112,3 (14,2)	116,2 (10,9)	108,6 (14,9)	2,09	0,120
Bilderergänzen*	13,9 (2,2)	13,4 (2,7)	12,8 (3,3)	2,99	<b>0,050</b>
Bilderordnen	29,7 (11,1)	32,6 (10,1)	27,3 (11,7)	1,02	0,360
Mosaik-Test	33,2 (8,9)	38,6 (8,1)	31,4 (9,7)	1,27	0,280
Figurenlegen	30,9 (5,9)	33,0 (2,9)	30,1 (6,0)	0,32	0,730
Zahlen-Symbol-Test	55,3 (14,3)	61,1 (14,5)	53,9 (12,6)	0,21	0,810
*df=2/287. **df=2/288					

Wie Tabelle 9 zeigt, kann zwischen den drei Genotypen des Polymorphismus rs1800629 kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamt-IQs ( $F=0,922$ ;  $df=2/288$ ;  $p=0,399$ ) festgestellt werden.

Auch bestehen keine signifikanten Assoziationen mit dem Verbal-IQ ( $F=2,74$ ;  $df=2/288$ ;  $p=0,07$ ) oder Handlungs-IQ ( $F=2,09$ ;  $df=2/288$ ;  $p=0,12$ ). Lediglich zeichnet sich beim Verbal-IQ ein Trend ab (s. Abb.12).

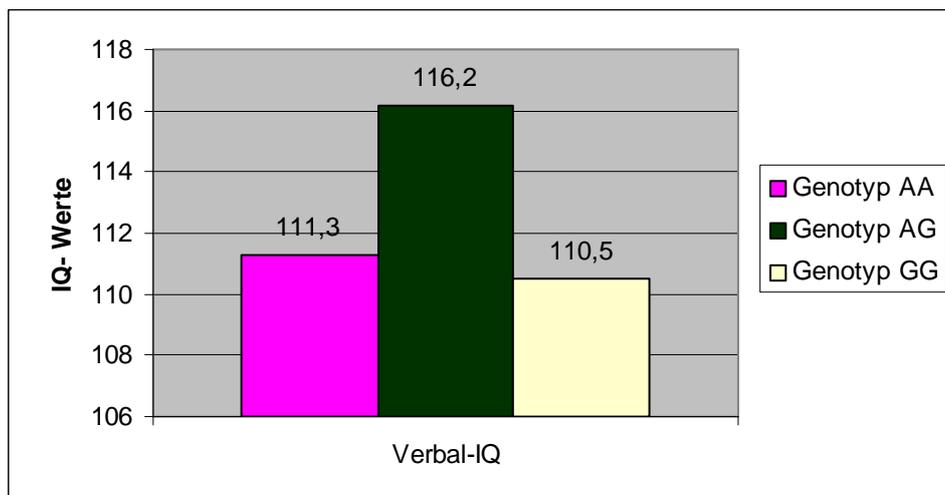


Abb.12: Darstellung der Verteilung der Rohpunkt-Mittelwerte des HAWIE-R in Bezug auf den Polymorphismus rs1800629 beim Verbal-IQ

Im Untertest Bilderergänzen zeichnet sich ein Trend ab, wonach bei den AA-Homozygoten bessere Leistungen nachgewiesen werden können ( $F=2,99$ ;  $df=2/287$ ;  $p=0,05$ ), wie Abbildung 13 auf der folgenden Seite zeigt.

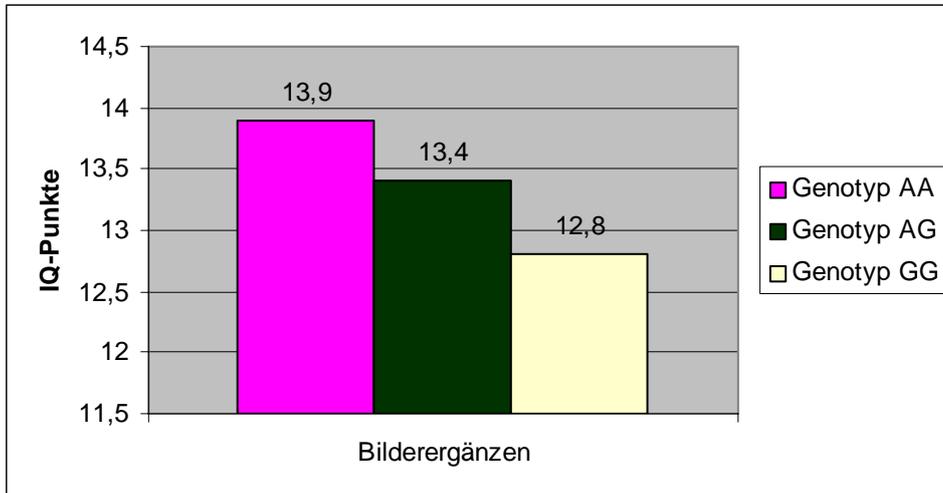


Abb.13: Darstellung der Genotypverteilung des Polymorphismus rs1800629 im Untertest Bilderergänzen.

### 4.1.3. Analyse der Allelträger des Polymorphismus rs1800629

#### 4.1.3.1. Analyse der homozygoten GG-Träger versus A-Träger

Tabelle 10 auf der folgenden Seite stellt die unterschiedlichen HAWIE-R-Ergebnisse (Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Rohpunkte für die Untereinheiten) zwischen den homozygoten G-Trägern versus A-Träger (heterozygote AG-Träger und homozygote AA-Träger) dar.

Tab.10: Darstellung der Assoziation der HAWIE-R Ergebnisse mit den GG-Homozygoten vs. A-Träger des TNFalpha-Polymorphismus rs1800629

	TNFA 11		F	p
	n=77 AA + AG	n=218 GG		
	MW (SD)	MW (SD)		
Gesamt-IQ**	112,6 (13,6)	111,4 (14,8)	1,720	0,191
Verbal-IQ**	111,9 (9,9)	110,5 (13,7)	0,233	0,629
Allgemeines Wissen	17,0 (3,1)	16,6 (4,0)	0,549	0,459
Zahlennachsprechen	14,1 (3,1)	13,8 (3,8)	0,054	0,816
Wortschatz-Test	23,0 (4,2)	22,4 (5,0)	0,39	0,533
Rechnerisches Denken	14,4 (2,9)	13,7 (3,3)	2,426	0,120
Allgemeines Verständnis	22,0 (2,4)	21,7 (3,0)	0,376	0,540
Gemeinsamkeitenfinden	26,9 (3,5)	26,4 (3,6)	0,583	0,446
Handlungs-IQ**	112,8 (13,9)	108,6 (14,9)	3,632	<b>0,058</b>
Bilderergänzen*	13,9 (2,3)	12,8 (3,3)	4,669	<b>0,032</b>
Bilderordnen	30,1 (10,9)	27,3 (11,7)	1,573	0,211
Mosaik-Test	33,9 (8,9)	31,4 (9,7)	1,946	0,164
Figurenlegen	31,1 (5,6)	30,12 (6,0)	0,546	0,461
Zahlen-Symbol-Test	56,1 (14,4)	53,9 (12,6)	0,133	0,715
*df=1/289. **df=1/290				

Tabelle 10 stellt die unterschiedlichen HAWIE-Ergebnisse (Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Rohpunkte für die Untereinheiten) zwischen den homozygoten GG-Trägern versus den heterozygoten AG-Trägern und homozygoten AA-Trägern dar.

Bezüglich des Gesamt-IQ sowie des Verbal-IQ lässt sich hierbei keine Assoziation vermerken ( $F=1,720$ ;  $df=1/290$ ;  $p=0,191$ ), ( $F=0,233$ ;  $df=1/290$ ;  $p=0,629$ ).

Im Gegensatz dazu lässt die Analyse der Handlungs-IQ-Werte einen Trend erkennen ( $F=3,632$ ;  $df=1/290$ ;  $p=0,058$ ): Die homozygoten GG-Träger schnitten innerhalb der Vergleichsgruppe schlechter ab (s Abb.14).

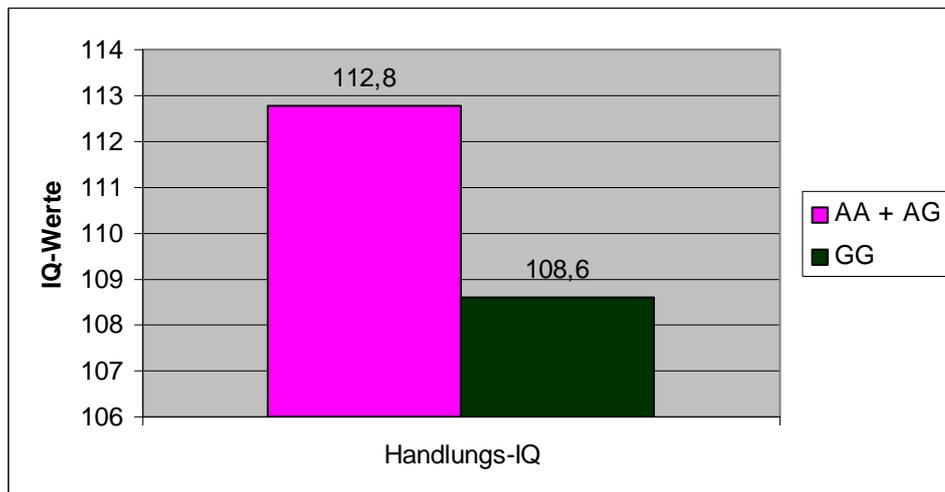


Abb.14: Darstellung der GG-Träger innerhalb der Kontrollgruppe.

Bei dem Untertest Bilderergänzen erreichen die Punktunterschiede signifikante Werte. Auch hierbei erzielten die homozygoten GG-Träger weniger gute Ergebnisse innerhalb der Kontrollgruppe (Abb.15).

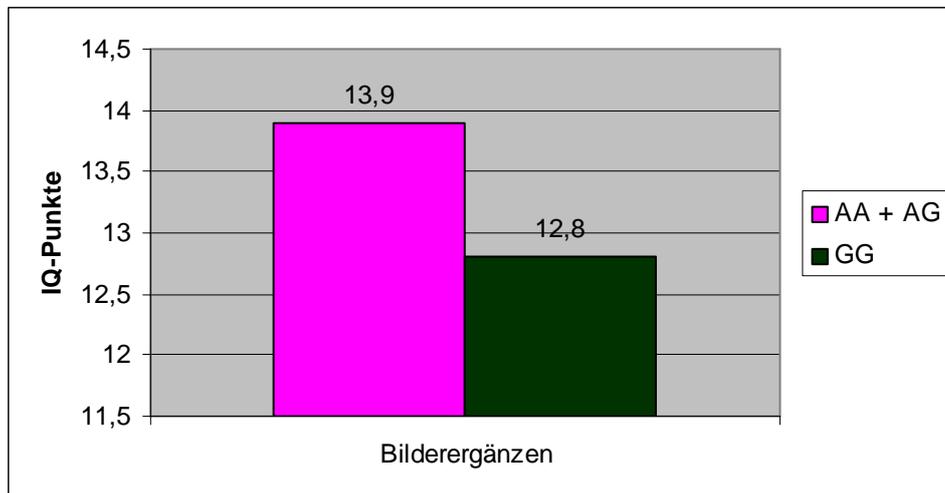


Abb.15: Darstellung der homozygoten GG-Träger versus Vergleichsgruppe bezüglich des Untertests Bilderergänzen.

#### 4.1.3.2. Analyse der homozygoten AA-Träger versus G-Träger

Wie Tabelle 11 auf der folgenden Seite zeigt, unterscheiden sich die HAWIE-R-Werte der Träger des Genotyps AA innerhalb der Kontrollgruppe in keinem Test oder Untertest signifikant von den Werten der G-Träger (heterozygote AG-Träger und homozygote GG-Träger) (Gesamt-IQ:  $F=0,777$ ;  $df=1/290$ ;  $p=0,379$ ; Verbal-IQ:  $F=0,51$ ;  $df=1/289$ ;  $p=0,476$ ; Handlungs-IQ:  $F=0,934$ ;  $df=1/289$ ;  $p=0,335$ ).

Tab. 11: Darstellung der Assoziation der HAWIE-R-Ergebnisse mit den AA-Trägern vs. AG-+ GG-Träger

	TNFA 22		F	p
	n=10 AA	n=285 AG + GG		
	MW (SD)	MW (SD)		
Gesamt-IQ**	119,0 (7,4)	111,4 (14,6)	0,777	0,379
Verbal-IQ*	116,2 (6,4)	110,7 (12,9)	0,51	0,476
Allgemeines Wissen	16,5 (2,5)	16,7 (3,8)	0,004	0,952
Zahlennachsprechen	15,3 (2,2)	13,8 (3,7)	0,371	0,543
Wortschatz-Test	24,2 (3,1)	22,5 (4,9)	0,038	0,845
Rechnerisches Denken	15,8 (2,4)	13,8 (3,2)	2,224	0,137
Allgemeines Verständnis	22,2 (1,3)	21,8 (2,9)	0,032	0,859
Gemeinsamkeitenfinden	28,5 (1,3)	26,4 (3,6)	1,198	0,275
Handlungs-IQ*	116,2 (10,9)	109,5 (14,8)	0,934	0,335
Bilderergänzen	13,4 (2,7)	13,1 (3,1)	0,076	0,783
Bilderordnen	32,6 (10,1)	27,9 (11,6)	0,95	0,33
Mosaik-Test	38,6 (8,1)	31,8 (9,5)	1,722	0,19
Figurenlegen	33,0 (2,9)	30,3 (5,9)	0,457	0,5
Zahlen-Symbol-Test	61,1 (14,5)	54,3 (13,0)	0,38	0,538
*df=1/289. **df=1/290				

---

## 5. Diskussion

Die methodischen Grundlagen zur Untersuchung der Beziehungen zwischen molekulargenetischen Strukturen und Intelligenz (bzw. psychischen Prozessen im Allgemeinen) bilden Assoziationsstudien und Kopplungsstudien. Um hierbei die möglichen Einflüsse weiterer Faktoren wie unterschiedliche genetische Ausstattungen verschiedener Populationen oder auch die möglichen Einflüsse neurologischer Erkrankungen kontrollieren zu können, wurden in dieser Studie zum einen Personen nichtdeutscher Herkunft und zum anderen Personen mit psychischen oder neurologischen Erkrankungen aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Die meisten verbreiteten Haplotypen treten in allen Völkern auf, jedoch nicht in gleicher Häufigkeit.

Interessant in diesem Zusammenhang sind die Daten des internationalen Projektes HapMap (haplotype map of the human genome). Ziel dieses Projektes ist die Kartographierung der Haplotypen des menschlichen Genoms. Diese sogenannte HapMap soll die Muster genetischer Variationen des Menschen beschreiben. Aus diesem Grunde ist zur Identifizierung der SNPs die Datenerhebung aus mehreren Gruppen notwendig. Die DNA-Proben stammen von insgesamt 270 Personen: jeweils 30 Elternpaare mit erwachsenem Kind von den Yoruba in Ibadan (Nigeria) und aus den USA (Personen europäischen Ursprungs) sowie jeweils 45 nicht verwandte Personen aus Japan und China. Mit dieser Auswahl ist es möglich, alle Haplotypen zu identifizieren, die mit mindestens 5% Häufigkeit vorkommen. Auf diesem Weg kann auch die Haplotyp-Häufigkeit einzelner Völker festgehalten und zwischen ihnen verglichen werden.

Auch die Verteilung des SNPs rs1800629 wurde in der Studie untersucht.

Bei der Allelverteilung war das Allel A bei den untersuchten Personen europäischer Herkunft mit 21,7% vertreten, das Allel G mit 78,3%. Die in der Stichprobe der vorliegenden Studie beobachtete Häufigkeit von 22,97% für das A-Allel und 77,03% für das G-Allel liegt damit in einer vergleichbaren Verteilung vor wie in der CEU Stichprobe des HapMap-Projekts.

Auch in der Studie von Czerski und Kollegen über die Assoziation des TNF alpha-Polymorphismus -308G/A mit Schizophrenie und Bipolaren Störungen in der polnischen Bevölkerung ergab sich eine ähnliche Allel-Verteilung mit 17,09% für das A-Allels und 82,91% für das G-Allel (Czerski et al. 2008).

In keiner der untersuchten Stichproben des HapMap-Projekts konnte der Genotyp AA detektiert werden. Es zeigte sich, dass bei Europäern der Genotyp AG mit 43,3% vorkam und der Genotyp GG mit 56,7%. Bei Personen asiatischer oder afrikanischer Herkunft dagegen war der Genotyp AG sehr viel seltener (ca. 6 % bzw. 12 %) als der Genotyp GG. In der vorliegenden Studie war die Genotyp-Verteilung für AA 3,3%, für AG 22,7% und für GG 74,0%.

Eine ähnliche Zahlenverteilung findet sich auch in einer Studie von Baune und Kollegen, die sich mit der Assoziation zwischen genetischen Variationen von unter anderem TNF alpha-Zytokinen und kognitiven Fähigkeiten in der älteren Bevölkerung befasst.

Hier liegt die Verteilung bei einer Gesamtzahl von n=369 bei AA=2,3%, AG=19,2% und GG=78,5% für Frauen und AA=2,5%, AG=23,9% und GG=73,6% bei Männern (Baune et al. 2008).

Eine mögliche Beeinflussung der Studienergebnisse durch die ethnische Zugehörigkeit wurde innerhalb dieser Studie ausgeschlossen, indem die deutsche Abstammung zur Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie gemacht wurde, wobei beide Eltern und Großeltern des jeweiligen Probanden aus Deutschland stammen mussten. Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung in den verschiedenen Populationen ist keine Aussage über die Allgemeingültigkeit möglich. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Validierungen in anderen ethnischen Gruppen zu differierenden Ergebnissen führen könnten.

Die Ergebnisse aus dem HapMap-Projekt, der Studie von Czerski und Kollegen, der Studie von Baune und Kollegen und der vorliegenden Studie lassen den Schluss zu, dass in Europa die Verteilung der Allele bzw. der Genotypen ausgewogen ist.

Nach Czerski und Kollegen gibt es eine sehr ähnliche Verteilung in Nordeuropa, die aber von der in Südeuropa und Brasilien differiert. Eine gänzlich andere Verteilung gibt es in der asiatischen Bevölkerung (Czerski et al. 2008).

Ebenso gehen die diversen Autoren von unterschiedlichen Studiengrundlagen betreffend Fall, Familie, Erziehung aus, so dass ein direkter Vergleich schwierig darzustellen ist. Bei der Frage von Kultuabhängigkeit von Intelligenz muss unterschieden werden zwischen dem möglichen „Bias“ von Tests und tatsächlichen kulturell bedingten Unterschieden in bestimmten kognitiven Fähigkeiten (Flynn 2007).

In der hier durchgeführten Studie wurden nur neuropsychiatrisch gesunde Probanden untersucht. Hirnschäden, Demenzerkrankungen, Alkohol- und Drogenmissbrauch und bestimmte operative Eingriffe können eine vorübergehende oder permanente Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit bewirken (Deary, 2000). Auch die Familienanamnese durfte keine Hinweise auf solche Erkrankungen enthalten. Um neurologische Erkrankungen auszuschließen, erfolgte die Rekrutierung in mehreren Schritten:

- Zuerst wurden die Probanden telefonisch bezüglich möglicher eigener Symptomatik und Krankheitsgeschichte sowie zu der ihrer Angehörigen befragt.
- In einem ausführlicheren Fragebogen (Anamnese 1), den daraufhin ausgewählte Personen ausfüllten, wurde nochmals eine ausführliche Anamnese (Anamnese 2) erhoben und schriftlich fixiert.
- Die zur Untersuchung geladenen Probanden wurden u.a. körperlich neurologisch untersucht, und mittels des unter Material und Methoden beschriebenen SKIDs wurden mögliche psychische Störungen erhoben. Mit FHAM wurde nochmals eine Familienanamnese durchgeführt.
- Schließlich mussten die Probanden nach dem Interview zu Hause einen ausführlichen Anamnese-Bogen bearbeiten, der mehrere Persönlichkeitstests beinhaltet.

---

Dieses mehrstufige Verfahren ließ auf die neuropsychiatrische Gesundheit der in die Studie aufgenommenen Probanden schließen. Eine Beeinflussung der Assoziationsergebnisse durch Erkrankungen, die Kognition oder Intelligenz betreffen könnten, lässt sich somit weitgehend ausschließen.

Insgesamt wurden in der Studie ethnischer Hintergrund sowie Erkrankungen als wesentliche Faktoren, die die Beziehung zwischen Polymorphismen im TNF alpha-Gen und Intelligenz beeinflussen könnten, versucht, gering zu halten. Eine möglichst starke Reduktion von „Störvarianz“ (im Sinne der Forschungsfragestellung) ist u.a. erforderlich, weil Untersuchungen genetischer Effekte auf Intelligenzleistungen auf der Ebene einzelner Gene bzw. von Genkonstellationen und ihren chromosomalen Regionen (quantitative trait loci - QTL) generell nur recht kleine Effekte ergeben (Plomin et al. 2006).

Im Rahmen der hier durchgeführten Studie wurden die Probanden dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R), unterzogen. HAWIE-R stellt die deutsche Fassung des Wechsler-Adult-Intelligence-Scale (WAISR) dar. Da dieser Test recht häufig eingesetzt wird, ergibt sich eine gute Grundlage für eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien, z.B. auch mit künftigen Replikationsstudien. Nach David Wechsler ermöglicht HAWIE-R über seine Untertests nicht nur eine differenzierte Profilerhebung, sondern er spiegelt auch den allgemeinen Faktor der Intelligenz  $g$  sehr gut wider (Wechsler 1964, Reinisch 2007); dieser wird im HAWIE-R als Kombinationswert über verschiedene Teilfähigkeiten gemessen. Die Hypothese, dass der HAWIE-R eine valide Messung von  $g$  darstellt, wird auch dadurch unterstützt, dass der HAWIE-R auf die Messung der präfrontalen Kognition ausgerichtet ist (Daneman & Merikle 1996). Nach Oberauer und Kollegen sowie nach Süß und Kollegen korreliert die präfrontale Leistungsfähigkeit signifikant mit der allgemeinen Intelligenz  $g$  (Süß et al. 2002, Oberauer et al. 2005). Andererseits ist der präfrontale Bereich nur als Schwerpunkt der allgemeinen Intelligenz  $g$  zu verstehen, die allgemeine Intelligenz  $g$  dürfte nicht auf den präfrontalen Bereich beschränkt sein (Newman & Just, 2005).

Eine oft kritisierte Schwäche des HAWIE-R stellt die geringe Auswerteobjektivität dar.

Besonders der Verbal-Teil mit seinen offenen Fragen ist dieser Kritik ausgesetzt, da der Interviewer hierbei z.T. beträchtliche Ermessensspielräume hat, etwa beim Wortschatztest oder beim Test des allgemeinen Verständnisses.

Andererseits ermöglichen die Antworten der Probanden auf die offenen Fragen auch einen breiteren Zugang zu dem Probanden und die Ableitung auch qualitativer Informationen (Tewes 1994). Um das Problem dieser zu großen Ermessensspielräume möglichst gering zu halten, sind in der Handanweisung des HAWIE-R Antwortmöglichkeiten zu den offenen Fragen vorgegeben und die hierfür jeweils zu vergebenden Punkte festgelegt.

Im Rahmen der Studiendurchführung wurde streng darauf geachtet, dass sich der Interviewer genau an die Angaben der Handanweisung hielt. Auch wurde das Interview mehrfach vor Studiendurchführung eingeübt. Zudem wurden die Interviewer erst nach einer Kontrolle durch die Forschungsleitung zur Untersuchung der Probanden ermächtigt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, dass der HAWIE-R eine gute Messung von g (Faktor der allgemeinen Intelligenz) (Tewes 1994) liefert. Sowohl fluide als auch kristalline Intelligenz werden durch Handlungsteil und Wortschatztest repräsentiert (Woodcock 1990, Duncan et al. 1995). Das geregelte Vorgehen nach der Handanweisung sowie die den Tests vorausgehende Prüfung des Interviewers durch die Studienleitung sicherten die Durchführungsobjektivität. Da der Verbalteil ein Individualtest ist, ergibt sich hieraus eine bekannte Schwäche des HAWIE-R, welche bei den Untertests Zahlennachsprechen und Rechnerisches Denken nicht zum Tragen kommt. Ein geringer Ermessensspielraum ist deshalb nicht vermeidbar, daher kann die Punkteverteilung bei einem Probanden in einem gewissen Bereich variieren. Vorteil dieser individuellen Befragung jedoch ist, dass das Lösungsverhalten des Probanden durch den Interviewer analysierbar ist. Sowohl quantitative als auch qualitative Angaben sind möglich (Tewes 1994), wobei die Qualität der Antworten sich direkt auf die Punktevergabe auswirkt. Dies ist bei anderen Intelligenztests nicht in dieser Form gewährleistet. Der Ablauf des Tests in Form eines Interviews erleichtert dem Testleiter den Zugang zu seinem Probanden;

er kann ein Urteil über Gesundheits- oder Krankheitszustand leichter fällen. Da neuropsychiatrische Unauffälligkeit für die dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie eine Voraussetzung war, hatte der HAWIE-R hierbei den Vorteil, dieses Kriterium im Interview nochmals zu überprüfen.

Diese Arbeit geht der Frage nach, ob der Polymorphismus rs1800629 im TNF alpha-Gen mit kognitiven Fähigkeiten gemäß durch HAWIE-R ermittelten IQ-Werten assoziiert ist. Die Untersuchung wurde getrennt nach Allelfrequenz und Genotyp vorgenommen.

- Bei der Untersuchung der Allelfrequenz konnten ein Trend für den Gesamt-IQ sowie für den Verbal-IQ gefunden werden. Ferner wurden signifikante Ergebnisse für den Wortschatz-Test und den Untertest Bilderergänzen innerhalb des Handlungsteils festgestellt. Alle anderen Untertest-Ergebnisse sowie auch das Ergebnis zum Handlungs-IQ waren nicht signifikant. In allen genannten Fällen schnitten die Allel-A-Träger besser ab als die Allel-G-Träger (Abb.16).
- Die Analyse des Genotyps ergab keinen Haupteffekt bezüglich der IQ-Werte. Beim Verbal-IQ ergab sich jedoch ein Trend; hier schnitt der Genotyp AG am besten ab. Darüber hinaus lieferte auch hier der Untertest Bilderergänzen ein signifikantes Ergebnis. Hier schnitten AA-Homozygote am besten, GG-Homozygote am schlechtesten ab (Abb.16).
- Bei der Gegenüberstellung der AA-Homozygoten und der G-Träger (AG+GG) ergaben sich nur Trends, nicht so beim Vergleich der GG-Homozygoten und der A-Träger (GA+AA), wo sich eine Signifikanz beim Untertest Bilderergänzen zu Gunsten der A-Träger ergab (Abb.16).

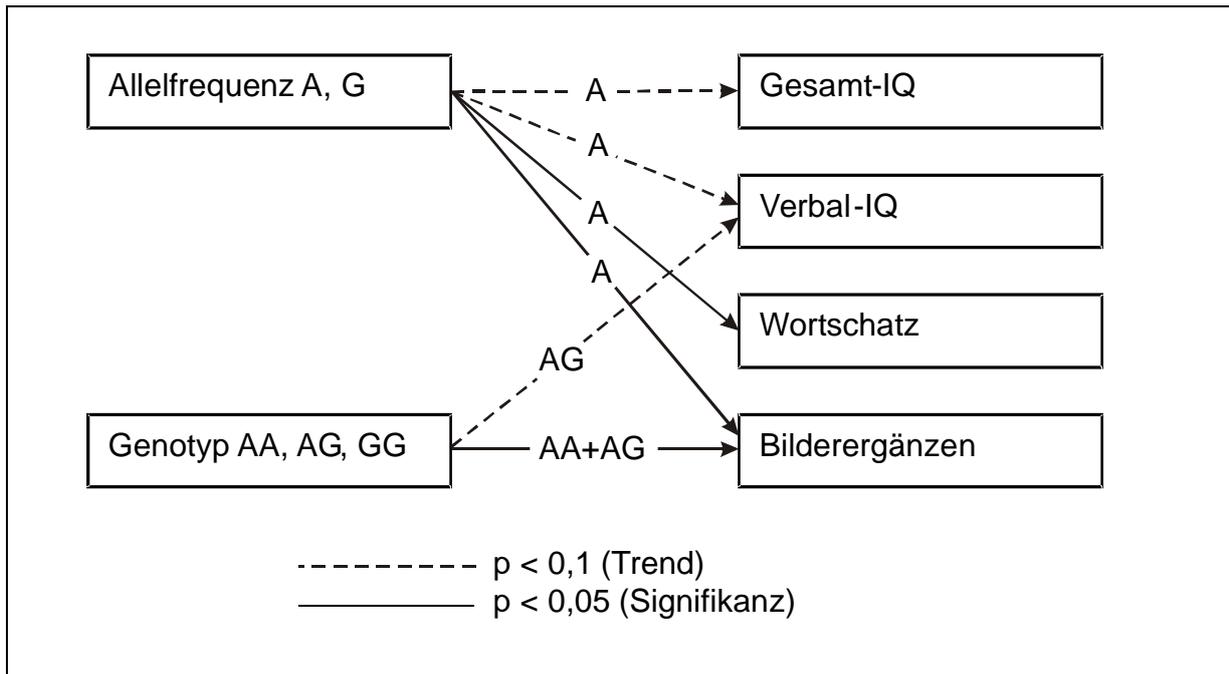


Abb. 16: Schematische Zusammenfassung der Ergebnisse: Die angegebenen Allele bzw. Genotypen weisen auf das bessere Abschneiden hin.

Intelligenz ist ein überaus komplexes Merkmal. Mit Ausnahme schwerer geistiger Behinderungen, die -soweit genetisch bedingt- auf Änderungen in einem einzelnen Gen zurückzuführen sind, entstehen die Ausprägungen der Intelligenz durch Polymorphismen vieler Gene oder vieler QTLs, die auch die nicht translatierten bzw. nicht transkribierten Bereiche des Genoms umfassen können. Diese können zudem mit Umweltfaktoren sowie auch untereinander zusammenwirken (Rowe 1997). Aus der Abhängigkeit der Intelligenz von den kleinen Anteilen vieler Gene bzw. QTLs folgt, dass der Effekt eines einzelnen Gens im Mittel sehr gering sein wird. Es ist denkbar, dass die Beiträge einzelner Gene bzw. QTLs zur Varianzaufklärung so gering sind, dass sie kaum identifiziert werden können (Plomin 2003). Die Effektstärken liegen bei maximal etwa 1%, oft noch deutlich darunter (Plomin et al. 2006), d.h. ein Gen wird wahrscheinlich etwa 1% der Populationsvarianz der Intelligenz erklären.

An der vorliegenden Studie nahmen 295 Probanden teil. Diese Anzahl war möglicherweise nicht ausreichend, um tatsächlich vorhandene Effekte zu ermitteln.

Es scheint jedoch sinnvoll, zunächst zu prüfen, ob sich überhaupt Trends und Tendenzen feststellen lassen, bevor diese dann in einer größer angelegten Studie repliziert werden.

Es wurde in der vorliegenden Studie in Bezug auf den allgemeinen IQ kein signifikantes Ergebnis gefunden. Stattdessen wurden ein Trend im Zusammenhang von Allelfrequenz bzw. Genotyp mit Verbal-IQ sowie signifikante Beziehungen zu Wortschatz und Bilderergänzen festgestellt. Es gibt daher folgende Thesen:

- Bei den gefundenen Zusammenhängen handelt es sich um Artefakte bzw. zufällige Zusammenhänge, also Falsch-Positive (statistischer Alpha-Fehler).
- Es liegt eine Beziehung zwischen Polymorphismen des TNF alpha-Gens und allgemeiner Intelligenz vor. Diese Beziehung hat sich auch in einigen Untertests (Wortschatz, Bilderergänzen) ausgewirkt.
- Es liegt eine Beziehung zwischen Polymorphismen des TNF alpha-Gens und bestimmten Teilfertigkeiten (Wortschatz, Bilderergänzen) vor.
- Es liegt eine indirekte Beziehung zwischen Polymorphismen des TNF alpha-Gens und kognitiven Fähigkeiten vor, vermittelt über mindestens ein anderes, hier nicht untersuchtes Allel („linkage disequilibrium“, z.B. Malhotra et al. 2002, Goldberg & Weinberger, 2004).

Es gibt Studien, die die Relevanz des TNF alpha-Gens für kognitive Prozesse, insbesondere im Zusammenhang mit dem Abbau kognitiver Funktionen (Demenz), belegen. Zum anderen sind Studien von Bedeutung, die sich mit den Beziehungen anderer Gene zu kognitiven Funktionen befassen, insbesondere mit Genen, die für Immunfunktionen und inflammatorische Mechanismen verantwortlich sind.

Wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit beschrieben, kodiert das TNF alpha-Gen das TNF alpha-Zytokin, das funktional den proinflammatorischen Zytokinen zuzurechnen ist (Dinarello 2007). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine Variation des TNF alpha-Gens im Zusammenhang mit Autoimmun-, Infektions-

und Krebserkrankungen steht (Gaudet et al. 2007). Es gibt jedoch auch einige Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen inflammatorischen Mechanismen und kognitiven Dysfunktionen belegen (Plomin et al. 2006), wobei allerdings die Wirkungsmechanismen nicht abschließend geklärt sind. Eine Vergleichbarkeit dieser Untersuchungen mit der vorliegenden ist allerdings nicht oder nur indirekt möglich, da an der vorliegenden Studie neuropsychiatrisch unauffällige Probanden teilnahmen. Dennoch können sich aus Studien an kognitiv beeinträchtigten Personen wichtige Anhaltspunkte zu den Wirkmechanismen ergeben, die auch für die Frage nach Einflüssen des TNF alpha-Gens auf die kognitiven Fähigkeiten von Gesunden relevant sein können.

Es existieren mehrere Studien, die eine Beziehung zwischen dem TNF alpha Zytokin und Morbus Alzheimer zeigen. Bei dieser Krankheit liegt ein Abbau kognitiver Fähigkeiten vor. Es wurden Zusammenhänge zwischen der Serum-Konzentration von TNF alpha und Morbus Alzheimer sowie weiteren dementiellen Erkrankungen gefunden. Die TNF alpha-Serum-Spiegel waren bei den Demenz-Patienten signifikant niedriger als in einer Kontrollgruppe gesunder Probanden. Allerdings war der Zusammenhang zwischen der TNF alpha-Konzentration und den kognitiven Leistungen bzw. der kognitiven Dysfunktion sehr schwach (Cacabelos et al.1994). Möglicherweise übt TNF alpha einen noch zu untersuchenden dämpfenden Effekt aus oder ist an einen endogenen Immunregulationsprozess bei den dementiellen Erkrankungen beteiligt (Cacabelos et al. 1994). Somit könnte TNF alpha eine immunomodulierende Wirkung entfalten, die im Zusammenhang auch mit kognitiven Leistungen bzw. Beeinträchtigungen stehen könnte.

Czerski und Kollegen untersuchten die Assoziation des TNF alpha-Polymorphismus –308G/A mit Schizophrenie und Bipolaren Störungen in der polnischen Bevölkerung.

Dabei wurden 348 Patienten mit Schizophrenie, 361 mit bipolaren Störungen und 351 Probanden einer gesunden Kontrollgruppe genotypisiert. Die Analyse zeigte, dass sowohl das G-Allel ( $p=0,008$ ) als auch der GG-Genotyp ( $p=0,018$ ) signifikant häufiger mit Schizophrenie-Patienten assoziiert ist als in der Kontrollgruppe.

Bei Patienten mit positiver Familien-Anamnese für Verwandte 1. oder 2. Grades ergab sich eine Signifikanz von  $p=0,048$  für das G-Allel, und für GG-Homozygote ein Trend ( $p=0,095$ ) gegenüber der Kontrollgruppe.

Für Patienten mit Bipolarer Störung zeigte sich eine Signifikanz von  $p=0,039$  für das G-Allel, bei GG-Homozygoten dagegen mit  $p=0,070$  nur einen Trend gegenüber der Kontrollgruppe.

In der Untergruppe der Patienten mit positiver Familien-Anamnese ergab sich eine Signifikanz von  $p=0,027$  beim G-Allel und ein Trend bei GG-Homozygoten gegenüber der Vergleichsgruppe ( $p=0,077$ ).

Bei Probanden ohne positive Familien-Anamnese zeigte sich ein höheres Risiko für Schizophrenie und Bipolare Störung für das G-Allel als auch für die GG-Homozygoten, während die AA-Homozygoten das geringste Risiko aufwiesen.

In derselben Studie wird ein Zusammenhang festgestellt zwischen dem TNF alpha Polymorphismus -308G/A und anderen Erkrankungen wie z.B. Morbus Alzheimer (Czerski et al. 2008).

Das Ergebnis wird gestützt durch eine Studie von Bruunsgard und Kollegen, aus der sich ergibt, dass der GA-Genotyp assoziiert ist mit einer niedrigeren Demenz-Häufigkeit als der GG-Genotyp (Bruunsgard et al. 2004).

Zusammenfassend legt die vorliegende Assoziationsstudie den Schluss nahe, dass TNF alpha auch bei kognitiven Prozessen eine wichtige Rolle spielen könnte:

In der hier vorliegenden Studie ist das G-Allel assoziiert mit schlechteren Leistungen beim HAWIE-R. In der Studie von Czerski und Kollegen ist das G-Allel bei Schizophrenie-Patienten eventuell in dort auftretende kognitive Defizite involviert.

Zu den Mechanismen und Wirkungsweisen des TNF alpha-Zytokins in Bezug auf kognitive Prozesse liegen ebenfalls einige Ergebnisse vor.

So können gefäßentzündliche, oxidative und Protease-abhängige Prozesse zum Tod neuronaler Zellen beitragen, wie durch Behandlung endothelialer Gehirnzellen mit inflammatorischen Proteinen wie TNF alpha, LPS, IL-1beta, IL-6 und INF gamma

gezeigt werden konnte (Cristov et al. 2004). Es resultierten signifikante Effekte hinsichtlich einer ansteigenden Apoptoserate der Endothel-Zellen. Rosenberg und Kollegen fanden 2005 heraus, dass entzündliche Vorgänge im ZNS neurotoxische Wirkung haben. Die entzündlichen Vorgänge üben durch das beta-Amyloid stimulierende Effekte auf die Mikroglia aus und führen zur vermehrten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie zum Beispiel IL-1-beta, IL-6 und TNF alpha. Es kann vermutet werden, dass diese Zytokine durch die Erhöhung der Apoptoserate neurotoxische Prozesse in Gang setzen. Die Synapsenfunktion wurde dadurch beeinträchtigt, was sich besonders bei der Entstehung neuer neuronaler Verbindungen im Hippocampus zeigte (Rosenberg et al. 2005).

Die aufgezählten Studien zeigen einen Einfluss auf apoptotische Vorgänge durch TNF alpha auf, der in dieser Form indirekte Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten aufweisen könnte. Allerdings stehen die hier vermuteten Einflüsse von u.a. TNF alpha auf neurotoxische Vorgänge im Gegensatz zu den oben referierten Ergebnissen von Cacabelos und Kollegen (1994), die bei Demenz-Patienten eine verringerte TNF alpha-Zytokin-Konzentration gefunden hatten (Cacabelos et al. 1994).

Daher wäre in Folgeuntersuchungen u.a. die Frage zu klären, ob Genvariationen im TNF alpha-Gen bei Alzheimer-Patienten gefunden werden können und diese mit der Konzentration von TNF alpha-Zytokinen einerseits sowie mit der Gedächtnisleistung andererseits in Beziehung gesetzt werden können.

In der Studie von Baune und Kollegen über die Assoziation von genetischen Varianten von TNF alpha-Zytokinen und kognitiven Fähigkeiten in der älteren Bevölkerung zeigte sich als Resultat, dass AA/AG-Genotypen signifikant bessere Ergebnisse aufwiesen gegenüber den homozygoten GG-Trägern im Test Arbeitstempo („processing speed“) mit  $p=0,004$ , während die weiteren Tests Motorik und Gedächtnisleistung weder eine Signifikanz noch einen Trend zeigten ( $p=0,84/p=0,49$ ) (Baune et al. 2008).

Der sich in der hier vorliegenden Studie ergebende deutliche Trend ( $p=0,05$ ) beim Handlungs-Teil Untertest Bilderergänzen für den GG-Genotyp weist somit eine

---

Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Studie von Baune und Kollegen auf, da beim Test Bilderergänzen die Zeit, in der die Fähigkeiten geprüft werden, eine wesentliche Rolle spielt.

Neben Kandidatengen, die für Immunfunktionen eine Rolle spielen, sind die Beziehungen von Genen im Bereich der synaptischen Funktionen (z.B. COMT) sowie der Hirnentwicklung (z.B. APOE) zu kognitiven Leistungen z.T. bereits recht gut untersucht (Plomin et al. 2006). Trotz der teilweise deutlich breiteren Befundlage besonders etwa bezüglich des COMT-Gens treten hier ähnlich inkonsistente Befunde in Hinblick auf die Assoziation einer bestimmten Genvariante mit einer besseren kognitiven Leistung auf wie bei den Studien zum TNF alpha-Gen (Malhotra et al. 2002, Tsai et al. 2003, Chen et al. 2004, Stitzinger 2006).

Angesichts der Schwierigkeiten und der Unterschiedlichkeit der Ergebnisse bei der Identifizierung von Beziehungen zwischen Gen-Polymorphismen und intellektueller Leistungsfähigkeit auch bei bereits relativ gut untersuchten Genen wie dem COMT stellt sich auf die Frage nach der am besten geeigneten Forschungsstrategie (Plomin 2003). Die Notwendigkeit, hierüber nachzudenken, wird auch daran deutlich, dass die Gene des menschlichen Genoms mit ihren Polymorphismen bereits eine überaus große Vielfalt an Ansatzpunkten für Studien darstellen. Doch nichtkodierende DNA, die 98% des menschlichen Genoms umfasst, stellt ebenfalls eine Quelle für Genvariationen dar (Plomin et al. 2006).

Die Untersuchung einer Assoziation zwischen dem Polymorphismus rs1800629 (-308 A/G) des TNF alpha-Gens und kognitiven Leistungen an einem gesunden Probandenkollektiv ist an unserer Studie neu. Die Wahl von TNF alpha als Kandidatengen beruhte auf Hinweisen, dass der TNF alpha-Polymorphismus mit Krankheitsbildern der Demenz, und so mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen zusammenhängt (Rosenberg 2005, Cacabelos 1994).

Zum anderen lassen Ergebnisse zu Zytokinen aus derselben funktionalen Klasse bzw. zu den diesen zugrunde liegenden Genen (insbesondere Interleukin-1) den

Schluss zu, dass hier ähnliche oder gar gemeinsam zugrunde liegende Prinzipien wirksam sein könnten.

Insofern hat die vorliegende Studie nicht nur versucht, einen Zusammenhang zwischen TNF alpha und kognitiven Fähigkeiten festzustellen, sondern auch zu der allgemeineren Frage nach Beziehungen proinflammatorischer Gene zu kognitiven Leistungen beizutragen. Diese Studie hatte einen explorativen Charakter, und die gefundenen Ergebnisse müssen in Replikationsstudien überprüft werden. Es fanden sich einige signifikante Ergebnisse. Aufgrund der recht geringen Effektstärken der Einflüsse einzelner Gene bzw. SNPs ist dies zunächst nicht überraschend. Interessant ist jedoch, dass mit Befunden zum Zusammenhang des Interleukin-1 beta-Gens mit kognitiven Fähigkeiten Ergebnisse vorliegen.

In der auf einer Studie von Rujescu aufbauenden Dissertation von Reinisch 2007 wird die Assoziation zwischen Variationen des Interleukin-1 beta-Gens (-511 C/T) und Intelligenz laut HAWIE-R untersucht.

Es fanden sich zum Teil signifikante Unterschiede und Trends.

Diese weisen darauf hin, dass inflammatorische Prozesse an kognitiven Leistungen beteiligt sein könnten (Reinisch 2007).

Die hier vorliegende Dissertation legt den Schluss nahe, dass TNF alpha ein Kandidaten-Gen für kognitive Fähigkeiten ist. Weitere Studien sind jedoch notwendig, die Rolle dieses Gens in kognitiven Prozessen näher aufzuklären. Diese Studien sollten zum einen umfangreich genug sein, um Effekte auch bei geringen Effektstärken und multiplen Tests erkennbar zu machen. Ein weiterer Ansatz kann darin bestehen, die Wirkungsmechanismen des TNF alpha-Gens (bzw. des entsprechenden Zytokins) in Bezug auf kognitive Funktionen weiter aufzuklären. Hierüber lassen sich u.U. spezifische Hypothesen und Prozessmodelle zur Beeinflussung kognitiver Leistungen durch TNF alpha formulieren und überprüfen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Entschlüsselung genetischer Variationen, die in die unterschiedlichen kognitiven Prozesse des menschlichen Gehirns eingreifen, neue Möglichkeiten in der Forschung bieten: Auf molekularer Basis wird

ein Weg für das Verständnis und eventuell auch für die Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten geebnet. Eine Vielzahl bereits entschlüsselter Kandidatengene bildet diese Basis; der Polymorphismus rs1800629 im TNF alpha-Gen stellt hiervon nur einen kleinen Anteil dar. Eine möglichst vollständige Identifizierung der Genvariationen mit Effekten auf die Kognition wäre ein großer wissenschaftlicher Erfolg auf dem Gebiet sowohl der Intelligenzforschung als auch auf dem weiten Sektor kognitiver Störungen. Das hierdurch gewonnene bessere Verständnis des menschlichen Gehirns könnte in der Zukunft auch die Möglichkeit eines Therapieansatzes für kognitive Störungen bieten.

## 6. Abkürzungen und Fachbegriffe

<u>Abkürzung</u>	<u>Erklärung</u>
A	Adenin/Adenosin
Abb.	Abbildung
Al-Puffer	Aluminium-Puffer
ANOVA	(analysis of variance) Analyse der Varianz
AP-1	activator-protein1
ATP	Adenosintriphosphat
bp	(base pairs) Basenpaare
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CREB	cAMP-responsive-element-binding
DA	Dopamin
DAT	Dopamin-Transporter
df	(degrees of freedom) Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure (-acid)
DOPA	Dioxyphenylalanin
DOPAC	Dihydrophenylelessigsäure
dNTP	Desoxynukleotid-Triphosphat
DRD4	Dopamin 4-Rezeptor
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition) der American Psychiatric Association
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FADD	Fas-associated death domain
FHAM	Family History Assessment Module
fMRI	(functional magnetic resonance imaging) Funktionelle Magnetresonanztomographie
g	Generelle kognitive Fähigkeit
G	Guanin/Guanosin
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
gDNA	Genomische Desoxyribonukleinsäure

<u>Abkürzung</u>	<u>Erklärung</u>
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
G-Protein	Guaninnukleotid-Bindungsprotein
H-Allel	Allel mit der hohen (high) Aktivität
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HCl	Salzsäure
HVA	Homovanillinsäure
IKKalpha	inhibitor-kB kinase alpha
IL	Interleukin
INF	Interferon
Ionotrope Rezeptoren	Weiterleitung des Signals ohne second messenger
IQ	Intelligenzquotient
IST	Intelligenz-Struktur-Test
JNK	Jun-N-terminal kinase
kb	Kilobasenpaare
kDa	Kilodalton
$\lambda$	Wellenlänge
L-Allel	Allel mit der niedrigen (low) Aktivität
LD	Kopplungsgleichgewicht (linkage disequilibrium)
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LPS	Lipopolysaccharide
MANOVA	(multivariate analysis of variance) Multivariate Analyse der Varianz
MAO	Monoaminoxidase
MAPK	mitogen-activated protein kinase
MB-COMT	Membrangebundene (membrane bound) Catechol-O-Methyltransferase
MEKK	mitogen activated protein kinase kinase
Met	Methionin
Metabotrope Rezeptoren	Weiterleitung des Signals über second messenger
MgCl <sub>2</sub>	Magnesiumchlorid
ml	Milliliter

---

<u>Abkürzung</u>	<u>Erklärung</u>
µl	Mikroliter
µs	Mikrosekunden
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MMST	Mini-Mental-State-Test
m-RNA	Messenger (Boten-) Ribonukleinsäure
MSCA	McCarthy Scales of Children´s Abilities
MT	Methoxythyramin
MW	Mittelwert
n	Probandenzahl
NEB	New England Biolabs
NFκB	nuclear factor kappaB
ng	Nanogramm
NIK	NFκB-inducing kinase
N-Terminus	Amino-Ende
p	(probability) Signifikanz, p-Wert
PAK	p21/Cdc42/rac1-activated kinase
PCR	Polymerasekettenreaktion
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoff-Ionen-Konzentration
Primer	DNA-Oligonukleotid
PRNP	Prion Protein
PSB	Prüfsystem für Schul- und Bildungsberatung
q(Chromosom)	(queue) langer Arm eines Chromosoms
r	Reliabilität
RFLP	Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismus
RIP	receptor-interacting protein
RNA	Ribonukleinsäure (-acid)
rpm	(rounds per minute) Umdrehungen pro Minute
SAPK	stress-activated protein kinase
S-COMT	Lösliche (soluble) Catechol-O-Methyltransferase
SD	Standardabweichung

---

<u>Abkürzung</u>	<u>Erklärung</u>
SKID I/II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I/II
SNP	Einzel (single)-Nukleotid-Polymorphismus
SSADH	Succinat-Semialdehyd-Dehydrogenase
T	Thymin
Tab.	Tabelle
TE	Tris-Ethylendiamintetraacetat Puffer
TH	Tyrosinhydroxylase
TNF alpha	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
TNF-R(I/II)	Tumor- Nekrose- Faktor- Rezeptor
TRADD	TNF-receptor-associated death domain
TRAF	TNF-receptor-associated factor
TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Trometamol
Val	Valin
VAT	Vesikulärer Monoaminotransporter
VNTR	Variable number tandem repeat
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 7. Literaturverzeichnis

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S. 2005. Cellular and Molecular Immunology. 5<sup>th</sup> Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
- Adolf, R.A., Grell, M., Scheurich, P. 1994. Tumor necrosis factor. In "Epidermal Growth Factors and Cytokines". Luger, T.A., Schwarz, T., eds., Marcel Dekker Inc., New York, pp.63-88.
- Aggarwal, B.B., Kohr, W.J., Hass, P.E., Moffat, B., Spencer, S.A., Henzel, W.J., Bringman, T.S., Nedwin, G.E., Goeddel, D.V., Harkins, R.N. 1985. Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *J Biol Chem* 260: 2345-2354.
- Albensi, B.C., Mattson, M.P. 2000. Evidence for the involvement of TNF and NF-kappaB in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse* 35: 151-159.
- Alexopoulou, L., Pasparakis, M., Kollias, G. 1997. A murine transmembrane tumor necrosis factor (TNF) transgene induces arthritis by cooperative p55/p75 TNF receptor signalling. *Eur J Immunol* 27:2588-25920.
- Alvarez, V., Mata, I.F., Gonzales, P., Lahoz, C.H., Martinez, C., Pena, J., Guisasola, L.M., Coto, E. 2002. Association between the TNFalpha-308 A/G polymorphism and the onset-age of Alzheimer disease. *Am J Med Genet* 114: 574-577.
- Amelang, M. & Bartussek, D. 2001. Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung (5. Aktualisierte und erweiterte Auflage). Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.
- Aversa, G., Punnonen, J., de Vries, J.E. 1993. The 26-kD transmembrane form of tumor necrosis factor alpha on activated CD4 T cell clones provides a costimulatory signal for human B cell activation. *J Exp Med* 177: 1575-1585.

Banner, D.W., Arcy, A.D., Janes, W., Gentz, R., Schoenfeld, H.J., Broger, C., Loetscher, H., Lesslauer, W. 1991. Crystal structure of the soluble human 55 kD TNF receptor-human TNF $\beta$  complex: Implications for TNF receptor activation. *Cell* 73: 431-445.

Baune, B.T., Ponath, G., Rothermundt, M., Riess, O., Funke, H., Berger, K. 2008. Assoziation between genetic variants of IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha cytokines and cognitive performance in the elderly population of the MEMO-study. *Psychoneuroendocrinology* 33: 68-76.

Berg, D., Lehne, M., Müller, N., Siegmund, D., Münkler, S., Sebald, W., Pfizenmaier, K., Wajant, H. 2007. Enforced covalent trimerization increases the activity of TNF ligand family members TRAIL and CD95L. *Cell Death Differ* 14: 2021-2034.

Beutler, B., Greenwald, D., Hulmes, J.D., Chang, M., Pan, Y., Mathison J., Ulvetich, R., Cerami, A. 1985. Identity of tumor necrosis factor and the macrophage secreted factor cachectin. *Nature* 316: 584-588.

Beutler, B., Mahoney, J., Le Trang, N., Pekala, P., Cerami, A. 1985. Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264,7 cells. *J Exp Med* 161: 984-995.

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

Birkland, T.P., Sypek, J.P., Wyler, D.J. 1992. Soluble TNF and membrane TNF expressed on CD4 T lymphocytes differ in their ability to activate macrophage anti-leishmanial defense. *J Leukocyte Biol* 51: 296-299.

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

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

Bouchard, T. J. 1998. Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities. *Hum Biol* 70: 257-279.

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

Brocke, B., Beauducel, A. 2001. Intelligenz als Konstrukt. In: Perspektiven der Intelligenzforschung/Stern & Guthke (Hrsg.). Lengerich: Pabst.

Bruunsgard, H., Benfield, T.L., Andersen-Ranberg, K., Hjelmberg, J.B., Pedersen, A.N. 2004. The Tumor necrosis factor alpha -308 G/A polymorphism is associated with dementia in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 52: 1361-1366.

Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Franco- Maside, A., Fernandez-Novoa, L., Caamano, J. 1994. Serum tumor necrosis factor (TNF) in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 16: 29-35.

Calabrese, F., Carturan, E., Chimenti, C., Pieroni, M., Agostini, C., Angelini, A., Crosato, M., Valente, M., Boffa, G.M., Frustaci, A., Thiene, G. 2004. Overexpression of TNF alpha and TNF alpha receptor I in human viral myocarditis: clinicopathologic correlations. *Mod Pathol* 17(9): 1108-1118.

Carroll, M.C., Katzman, P., Alicot, E.M., Koller, B.H., Geraghty, D.E., Orr, H.T., Strominger, J.L., Spies, T. 1987. Linkage map of the human major histocompatibility complex including the tumor necrosis factor genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 85350-85359.

Carswell, E.A., Old, L.J., Kassel, R.L., Green, S., Fiore, N., Williamson, B. 1975. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 3666-3670.

Cattell, R.B. 1957. Personality and motivation; Structure and measurement. New York.

Cattell, R.B. 1987. *Intelligence: Its structure, growth and action*. New York: Elsevier Science Pub. Co.

Chen, J., Lipska, B.K., Halim, M., Ma, Q.D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B.S., Hyde, T.M., Herman, M.M., Apud, J., Egan, M.F., Kleinman, J.E., Weinberger, D.R. 2004. Functional analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *Am J Hum Genet* 75: 807-821.

Cristov, A., Ottman, J.T., Grammas, P. 2004. Vascular inflammatory, oxidative and protease-based processes: Implications for neuronal cell death in Alzheimer's disease. *Neurol Res* 26: 540-546.

Czerski, P.M., Rybakowski F., Kapelski, P. Rybakowski, J.K., Dmitrzak-Weglarz, M., Leszczynska-Rodziewicz, A., Slopien, A., Skibinska, M. Kaczmarkiewicz-Fass, M., Hauser, J. 2008. Association of Tumor Necrosis Factor  $-308G/A$  Promoter Polymorphism with Schizophrenia and Bipolar Affective Disorder in a Polish Population. *Neuropsychobiology* 57: 88-94.

Daneman, M., Merikle, P.M. 1996. Working memory and language comprehension: A metaanalysis. *Psychonomic Bulletin & Review* 3: 422-433.

Dasgupta, J., Subbaram, S., Connor, K.M., Rodriguez, A.M., Tirosh, O., Beckman, J.S., Jourdain, D., Melendez, J.A. 2006. Manganese superoxide dismutase protects from TNF alpha-induced apoptosis by increasing steady-state production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Antioxidants and Redox Signaling* 8: 1295-1305.

Deary, I.J. 2000. *Looking Down on Human Intelligence*. Oxford University Press.

De Quervain, D., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Wollmer, M.A., Hock, C., Nitsch, R.M., Papassotiropoulos, A. 2003. A functional genetic variation of the 5-HT<sub>2a</sub> receptor affects human memory. *Nat Neurosci* 6: 1141-1142.

Diaconu, N.C., Kaminska, R., Naukkarinen, A., Harvima, R.J., Nilsson, G., Harvima, I.T. 2007. Increase in CD30 ligand/CD 153 and TNF alpha expressing mast cells in basal carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 56(9): 1407-1415.

Dinareello, C.A. 2007. Historical insight into cytokines. *Eur Immunology* 37: S34-45.

Duncan, J., Burgess, P., Emslie, H. 1995. Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologica* 33: 261-268.

Eck, M.J., Beutler, B., Kuo, G., Merryweather, J.P., Sprang, S.R. 1988. Crystallization of trimeric recombinant human tumor necrosis factor (cachectin). *J Biol Chem* 263: 12816-12890.

Eck, M.J., Sprang, S.R. 1989. The structure of tumor necrosis factor alpha at 2,6 A resolution: implications for receptor binding. *J Biol Chem* 264: 17595-17605.

Eigler, A., Sinha, G., Hartmann, G., Endres, S. 1997. Taming TNF-strategies to restrain this proinflammatory cytokine. *ImmunolToday* 18: 487-492.

Engelmann, H., Holtmann, H., Brakebusch, C., Avni, S.Y., Sarov, I., Nophar, Y., Hadas, E., Leitner, O., Wallach, D. 1990. Antibodies to a soluble form of a tumor necrosis factor (TNF) receptor have TNF like activity. *J Biol Chem* 265: 14497-14504.

Evans, D.M., Gillespie, N.A., Martin, N.G. 2002. Biometrical genetics. *Biological Psychology* 61: 33-51.

Fearon K.C., Voss, A.C. Hustead, D.S. 2006. Cancer Cachexia: Effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 83: 1345-1350.

Flynn, J.R. 2007. What is Intelligence? Cambridge University Press

Galli, S.J., Gordon, J.R., Wershil, BK. 1993. Mast cell cytokines in allergy and inflammation. *Agents Actions Suppl* 43: 209-220.

Gardner, H. 1983. Frames of mind: The theory of multiple intelligences. New York: Basic Books.

Gaudet, M.M., Egan, K.M., Lissowska, J., Newcomb, P.A., Brinton, L.A., Titus-Ernstoff, L., Yeager, M., Chanock, S., Welch, R., Peplonska, B, Trentham-Dietz, A., Garcia-Closas, M. 2007. Genetic variation in tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha (TNF-LTA) and breast cancer risk. *Hum Genet* 121: 483-490.

Giroir, B.P., Brown, T., Beutler B. 1992. Constitutive synthesis of tumor necrosis factor in the thymus. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4864-4868.

Giroir, B.P., Johnson, J.H., Brown, T., Allen, G.L., Beutler, B. 1992. The tissue distribution of tumor necrosis factor biosynthesis during endotoxemia. *J Clin Invest* 90: 693-698.

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

Grell, M., Scheurich, P. 1997. Tumor necrosis factor. In „Growth factors and cytokines in health and disease“, Vol. 2B. *JAI Press Inc*: 669-726.

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

Guilford, J.P. 1973. Theories of intelligence. In: B.B. Wolman (Hrsg.) Handbook of general psychology. Englewood Cliffs, N.J: Prentice Hall.

Hany, E.A. 2006. Gehirn, Geist und Genie. Perspektiven der Hochbegabtenforschung. Interview für das Forum Wissenschaft. Bayrisches Fernsehen: 15.02.2006.

Harding, D., Brull, D., Humphries, S.E., Whitelaw, A., Montgomery, H., Marlow, N. 2005. Variation in the Interleukin-6 gene is associated with impaired cognitive development in children born prematurely: A preliminary study. *Pediatr Res* 58: 117-120.

Hehlgans, T., Pfeffer, K. 2005. The intriguing biology of the TNF/TNF receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 115(1):1-20.

Higuchi, M., Higashi, N., Taki, N., Osawa, T. 1990. Cytolytic mechanism of activated macrophages. Tumor necrosis factor and L-arginine dependent mechanisms act synergistically as the major cytolytic mechanisms of activated macrophages. *J Immunol* 144: 1425-1431.

Hofstätter, P. R. 1957. Psychologie. Frankfurt am Main: Fischer Lexikon.

Horn, J.L., Cattell, R.B. 1966. Refinement and test of the theory of fluid and crystallized intelligence. *Journal of Educational Psychology* 57: 53-270.

Jakubowski, H. 2005. Nucleic acids: The Language of DNA. Kapitel 5.

Jones, E.Y., Stuart, D.I., Walker, N.P.C. 1989. Structure of tumor necrosis factor. *Nature* 338: 225-228.

Jue, D.M., Sherry, B., Luedke, C. et al. 1990. Processing of newly synthesized cachectin/tumor necrosis factor in endotoxin-stimulated macrophages. *Biochemistry* 29: 8371-8377.

Keffer, J., Probert, L., Cazlaris, H., Georgopoulos, S., Kaslaris, E., Kioussis, D., Kollias, G. 1991. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 10: 4025-4031.

Koenig W., Hoffmeister, A., Khuseyinova, N., Imhof, A. 2003. Atherosklerose als inflammatorischer Prozess. *Deutsches Ärzteblatt* 2003: Heft 3: 117-126.

Kriegler, M., Perez, C., Defay, K., Albert, K., Albert, T., Lu, S.D. 1988. A novel form TNF-cachectin in a cell-surface cytotoxic transmembrane protein. Ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell* 53: 45-53.

Kubota, T., McTiernan, C.F., Frye, C.S., Slawson, S.E., Lemster, B.H., Koretsky, A.P., Demetris, A.J., Feldman, A.M. 1997. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res* 81: 627-635.

Kumar, A., Thota, V., Dee, L., Olson, J., Uretz, E., Parrillo, J.E. 1996. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 183: 949-958.

Langenscheidt Universal-Wörterbuch Latein (W. Löffler). 4. Dezember 2000.

Loetscher, H., Gentz, R., Zulauf, M., Lustig, A., Tabuchi, H., Schlaeger, E.J., Brockhaus, M., Gallati, H., Manneberg, M., Lesslauer, W. 1991. Recombinant 55-kDa. tumor necrosis factor (TNF) receptor. Stoichiometry of binding to TNF alpha and TNF beta and inhibition of TNF activity. *J Biol Chem* 266: 18324-18329.

Luettig, B., Decker, T., Lohmann-Matthes, M.L. 1989. Evidence for the existence of two forms of membrane tumor necrosis factor: an integral protein and a molecule attached to its receptor. *J Immunol* 143: 4034-4038.

Männel, D.N., Moore, R.N., Mergenhagen, S.E. 1980. Macrophages as a source of tumoricidal activity (tumor-necrotizing factor). *Infect Imm* 30: 523-530.

Malhotra, A.K., Kestler, L.J., Mazzanti, C., Bates, J.A., Goldberg, T., Goldman, D. 2002. A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition. *Am J Psychiatry* 159: 652-654.

Marino, M.W., Dunn, D., Grail, M., Inglese, Y., Noguchi, E., Richards, A., Jungbluth, H., Wada, M., Moore, B., Williamson, S., Old, L.J. 1997. Characterization of tumor necrosis factor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 8093-8098.

Marx, N., Neumann, F.J., Ott, I., Gawaz, M., Koch, W., Pinkau, T., Schomig, A. 1997. Introduction of cytokine expression in leucocytes in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 30: 165-170.

Massoudy, P., Zahler, S., Freyholdt, T., Henze, R., Barankay, A., Becker, B.F., Braun, S.L., Meisner, H. 2000. Sodium nitroprusside in patients with compromised left ventricular function undergoing coronary bypass: reduction of cardiac proinflammatory substances. *J Thorac Cardiovasc surg* 119: 566-574.

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

Mehlen, P., Mehlen, A., Guillet, D., Preville, X., Arrigo, A.P. 1995. Tumor necrosis factor alpha induces changes in the phosphorylation, cellular localization, and oligomerization of human hsp27, a stress protein that confers cellular resistance to this cytokine. *J Cell Biochem* 58: 248-259.

Mehlen, P., Schulze-Osthoff, K., Arrigo, A.P. 1996. Small stress proteins as novel regulators of apoptosis. *J Biol Chem* 271: 16510-16514.

Nedwin, G.E., Naylor, S.L., Sakaguchi, A.Y., Smith, D., Jarett-Nedwin, J., Pennica, D., Goeddel, D.V., Gray, P. 1985. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure homology and chromosomal location. *Nucleic Acids Res* 13: 6361-6373.

Newman, D.L., Tellegen, A., Bouchard, T.J. 1998. Individual differences in adult age development: Sources of influence in twins reared apart. *J Pers Social Psychol* 74: 985-995.

Newman, S., Just, M.A. 2005. The Neural Bases of Intelligence. A Perspective Based on Functional Neuroimaging. In: Sternberg, R.J., Pretz, J.E. (eds): *Cognition & Intelligence*. Cambridge University Press: 88-103

Oberauer, K., Schulze R., Wilhelm, O., Süß H.-M. 2005. Working memory and intelligence-their correlation and their relation: comment on Ackermann, Beier and Boyle. *Psychol Bull* 131: 30-60.

Oliff, A., Defeo-Jones, D., Boyer, M., Martinez, D., Kiefer, D., Vuocolo, G., Wolfe, A., Socher, S.H. 1987. Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. *Cell* 50: 555-563.

Opirari, A.W.Jr., Hu, H.M., Yabkowitz, R., Dixit, V.M. 1992. The A20 zinc finger protein protect cells from tumor necrosis factor cytotoxicity. *J Biol Chem* 267: 12424-12427.

Parillo, J.E., Parker, M.M., Natanson, C., Suffredini, A.F., Danner, R.L., Cunnion, R.E., Ognibene, F.P. 1990. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 113: 227-242.

Payton, A., Gibbons, L., Davidson, Y., Ollier, W., Rabbitt, P., Worthington, J., Pickles, A., Pendleton, N., Horan, M. 2005. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population. *Mol Psychiatry* 10: 1133-1139.

Pennica, D., Hayflick, J.S., Bringman, T.S. Palladino, M.A., Goeddel, D.V. 1985. Cloning and expression in escherichia coli of the cDNA for murine tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 82(18): 6060-6064.

Perez, C., Albert, I., DeFay, K., Zachariades, N., Gooding, L., Kriegler, M. 1990. A nonsecretable cell surface mutant of tumor necrosis factor (TNF) kills by cell-to-cell contact. *Cell* 63: 251-258.

Phares, E.J. 1984. Clinical psychology: Concepts, methods, and professionals. (rev.ed.). Homewood, IL: Dorsey.

Pieringer, H., Stuby, U., Biesenbach, B. 2009. TNF alpha-Blocker bei rheumatoider Arthritis. *Journal für Mineralstoffwechsel* 16(1): 7-16.

Plomin, R., Turic, D.M., Hill, L., Turic, D.E., Stephens, M., Williams, J., Owen, M.J., O'Donovan, M.C. 2004. A functional polymorphism in the succinate-semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase5 family member A1) gene is associated with cognitive ability. *Mol Psychiatry* 9: 582-586.

Plomin, R., DeFries, J. C., McClearn G.E. 1999. Gene, Umwelt und Verhalten. Bern: Hans Huber.

Plomin, R. 2003. Genetics, genes, genomics, and g. *Mol Psychiatr* 8: 1-5.

Plomin, R., Kennedy, J.K.J., Craig, I.W. 2006. The quest for quantitative trait loci associated with intelligence. *Intelligence* 34: 513-526.

Pöppel, E. 1994. Medizinische Psychologie und Soziologie.(Neuaufgabe). London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras: Chapman & Hall.

Rapaport, S.R. 1953. Intellectual deficit in organics and schizophrenics. *J consult Psychol* 17: 389-395.

Raven, J.C. 1936. Mental Tests used in genetic Studies. The performance of related individuals on tests mainly educative and mainly reproductive. MSc Thesis, University of London.

Reinisch, V. 2007. Einfluss genetischer Polymorphismen im Interleukin-1 beta Gen auf kognitive Phänotypen. Dissertation. LMU München: Medizinische Fakultät.

Rosenberg, P.B. 2005. Clinical aspects of inflammation in Alzheimer's disease. *Int Rev Psychiatry* 17: 503-514.

Rowe, D.C. 1997. Genetik und Sozialisation. Beltz Weinheim.

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

Sambrook, K., Fritsch, E.F., Maniatis, T. 1989. Molecular cloning: A laboratory manual. Cold Spring Harbour Press, New York.

Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. 1996. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen. Göttingen: Hogrefe.

Segal, D.L., Hersen, M., Van Hasselt, V.B., Kabacoff, R.I., Roth, L. 1993. Reliability of Diagnosis in Older Psychiatric Patients Using the Structured Clinical Interview for DSM-III-R. *J of Psychopathology and Behavioral Assessment* 15: 374-356.

Segal, D.L., Kabacoff, R.I., Hersen, M., Van Hasselt, V.B., Ryan, C.F. 1995. Update on the Reliability of Diagnosis in Older Psychiatric Outpatients Using the Structured Clinical Interview for DSM-III-R. *J of Clinical Geropsychology* 1: 313-321.

Shirai, T., Yamaguchi, H., Ito, H., Todd, C.W., Wallace, R.B. 1985. Cloning and expression in *Escherichia coli* of the gene for human tumor necrosis factor. *Nature* 313: 803-806.

Smith, R.A., Baglioni, C. 1987. The active form of tumor necrosis factor is a trimer. *J Biol Chem* 262: 6951-6954.

Spearman, C. 1904. "General intelligence", objectively determined and measured. *American Journal of Psychology* 15: 201-293.

Spies, T., Blanck, G., Bresnahan, M., Sands, J., Strominger, J.L. 1989. A new cluster of genes within the human major histocompatibility complex. *Science* 243: 214-217.

Spinath, F.M., Harlaar, N., Ronald, A., Plomin, R. 2004. Substantial genetic influence on mild mental impairment in early childhood. *Am J Ment Retard* 109: 34-43.

Stern, E. Guthke, J. 2001. Perspektiven der Intelligenzforschung. Lengerich: Pabst.

Stern, W. 1911. Intelligenzproblem und Schule. Leipzig: Teubner.

Sternberg, R.J. 1985. Beyond IQ. Cambridge, MA: Cambridge University Press.

Sternberg, R.J., Conway, B.E., Ketron, J.L., Bernstein, M. 1981. People's conceptions of intelligence. *Journal of personality and Social Psychology* 41:37-55.

Sternberg, R.J. 1986. Intelligence applied. San Diego, CA: Harcourt Brace Jovanovich.

Stitzinger, J. 2006. Der Einfluss genetischer Variationen im COMT Gen auf kognitive Phänotypen. Dissertation. LMU München: Medizinische Fakultät.

Strakowski, S.M., Keck, P.E., McElroy, S.L., Lonczak, H.S., West, S.A. 1995: Chronology of Comorbid and Principal Syndromes in First-Episode Psychosis. *Comprehensive Psychiatry* 36: 106-112.

Strakowski, S.M., Tohen, M., Stoll, A.L., Faedda, G.L., Mayer, P.V., Kolbrener, M.L., Goodwin, D.C. 1993. Comorbidity in Psychosis at First Hospitalisation. *Am J Psychiatry* 150: 752-757.

Sugarman, B.J., Aggarwal, B.B., Hass, P.E., Figari, I.S., Palladino, M.A.Jr., Shepard, H.M. 1985. Recombinant human tumor necrosis factor-alpha: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. *Science* 230: 943-945.

Süß, H.-M., Oberauer, K., Wittmann, W.W., Wilhelm, O., Schulze R. 2002. Working – memory capacity explains reasoning ability and a little bit more. *Intelligence* 30: 261-288.

Tang, P., Hung, M.C., Klostergaard, J. 1996. Human pro-tumor necrosis factor is a homotrimer. *Biochemistry* 35(25): 8216-8225.

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

Thurstone, L.L. 1938. Primary mental abilities (Vol1). Chicago: Psychometr. Monogr.

Tsai, S.-J., Younger, W.-Y., Chen, T.-J., Chen, J.-Y., Liou, Y.-J., Chen, M.-C., Hong, C.-J. 2003. Association stud of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett* 338: 123-126

Vassali, P. 1992. The pathophysiology of tumor necrosis factor. *Annu Rev Immunol* 10: 411-452.

Van Horssen, R., Ten Hagen, T.L., Eggermont, A.M. 2006. TNF alpha in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility. *Oncologist* 11(4): 397-408.

Vernon, P.E. 1950. The Structure of Human Abilities. London: Methuen.

Vilcek, J., Lee, T.H. 1991. Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem* 266: 7313-7316.

Walker, S.O., Petrill, S.A., Spinath, F.M. & Plomin, R. 2004. Nature, nurture and academic achievement: a twin study of teacher assessments of 7-year-olds. *Br J Educ Psychol* 74: 323-342.

Wang, A.M., Creasey, A.A., Ladner, M.B., Lin, L.S., Strickler, J., Van Arsdell, J.N., Yamamoto, R., Mark, D.F. 1985. Molecular cloning of the complementary DNA for human tumor necrosis factor. *Science* 228: 149-154.

Wechsler, D. 1939. The measurement of adult intelligence. Baltimore: Williams & Wilkins.

Wechsler, D. 1964. Die Messung Intelligenz Erwachsener (3.unveränderte Auflage). Bern: Huber.

Westermann, D., Van Linthout, S., Dhayat, S., Dhayat, N., Schmidt, A., Noutsias, M., Song, X.Y., Spillmann, F., Riad, A., Schultheiss, H.P., Tschöpe, C. 2007. TNF alpha antagonism protects from myocardial inflammation and fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy. *Basic research in cardiology* 102(6): 500-507.

Williams, J.B.W., Gibbon, M., First, M.B., Spitzer, R.L., Davis, M., Borus, J., Howes, M.J., Kane, J., Pope, H.G., Rounsaville, B., Wittchen, H.-U. 1992. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) II. Multi-site test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 49: 630-636.

Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Fydrich, T. 1997. SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV Achse I und II. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychiatrie.

Woodcock, R.W. 1990. Theoretical foundations of the WJ-R measures of cognitive ability. *J Psychoeduc Assess* 8: 231-258.

Wong, G.H.W., Elwell, J.H., Oberley, L.W., Goeddel, D.V. 1989. Manganous superoxide dismutase is essential for cellular resistance to cytotoxicity of tumor necrosis factor. *Cell* 58: 923-931.

Wong, G.H.W., Goeddel, D.V., 1988. Induction of manganous superoxide dismutase by tumor necrosis factor: possible protective mechanism. *Science* 242: 941-944.

Wright, M.J., de Geus, E.J.C., Ando J., Lugano, M., Posthuma, T., Ono Y., Hansell, N.K., Van Baal, G.C.M., Hiraishi, K., Hasegawa, T., Smith, G., Geffen, G., Geffen, L., Kanba, S., Miyake, A., Martin, N.G., Boomsma, D.I. 2001. Genetics of cognition: Outline of collaborative twin Study. *Twin Research* 4: 48-56.

Yirmiya, N., Pilowsky T., Tidhar, S., Nemanov, L., Altmark, L., Ebstein, R.P. 2002. Family-based and population study of a functional promotor-region monoamine oxidase A polymorphism in autism: possible association with IQ. *Am J Med Genet* 114: 284-287.

Zheng, L., Fisher, G., Miller, R.E., Peschon, J., Lynch, D.H., Lenardo, M.J. 1995. Induction of apoptosis in mature T cells by tumor necrosis factor. *Nature* 377: 348-351.

Zimbardo, P.G. 1988. Psychologie. Wien: Springer.

Zimbardo, P. G. 1995. Psychologie. (6., neu bearbeitete und erweiterte Auflage.). Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Tokyo: Springer.

Zimbardo, P.G., Gerrig, R.J. 2004. Psychologie. München: Pearson Studium.

Zimbardo, P.G., Gerrig, R.J. 1999. Psychologie. Berlin: Springer.

## **8. Danksagung**

Meinen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Möller aussprechen, dass ich diese Arbeit an der von ihm geleiteten Psychiatrischen Universitätsklinik der LMU München absolvieren durfte.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Rujescu für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit in seiner Forschungsgruppe.

Ebenso geht mein Dank an Frau Diplompsychologin Ina Giegling für ihre konstante Betreuung, Unterstützung und Hilfsbereitschaft, sowie für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. biol. Annette Hartmann für ihre Geduld, Hilfsbereitschaft und kompetente Beantwortung all meiner Fragen.

Auch möchte ich mich bei allen Probanden, die sich freiwillig als Teilnehmer für diese Studie bereit erklärten, herzlich bedanken.

Meiner Freundin, der Ärztin Frau Sonja Forster gilt ebenfalls ein ganz besonderer Dank für die effiziente und gute Zusammenarbeit während dieser ganzen Zeit.

Meiner Freundin, der Ärztin Frau Margret Kilian gilt mein spezieller Dank für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Herrn Herbert Pettinger und meiner Mutter möchte ich ebenfalls herzlich danken für die Beantwortung meiner Fragen in PC-technischen Angelegenheiten sowie für ihre grenzenlose Geduld.

## 9. Lebenslauf

### I. Persönliche Daten

Name: Eva Danninger  
Geburtsdatum/-ort: 04.08.1978 in Gräfelfing/Kreis München  
Anschrift: Sailerstr. 22 80809 München

### II. Schullaufbahn:

1984-1988 Grundschule in München  
1988-1997 Sophie-Scholl-Gymnasium München  
Juni 1997 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife

### III. Studium:

1997-1998 Studium der Chemie, LMU München  
1998-2000 Studium der Tiermedizin, LMU München  
2000-2006 Studium der Humanmedizin, LMU München  
04/2006 Approbation als Ärztin  
  
08/2003-12/2004 Promotion an der Klinik für Psychiatrie, LMU München  
(praktischer Teil)  
seit 01/2005 Promotion an der Klinik für Psychiatrie, LMU München  
(theoretischer Teil)

### IV. Assistenzarztzeit:

11/2006-09/2007 Assistenzärztin in der Frauenklinik des Klinikums  
Deggendorf  
Seit 10/2007 Assistenzärztin in der Frauenklinik des Krankenhauses  
Landshut-Achdorf

München, im Juli 2009