

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie der Universität München**

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

**Einflüsse genetischer Polymorphismen auf die
Hirnmorphologie schizophrener Patienten und gesunder
Probanden**

Dissertation

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

vorgelegt von
André Kirner

aus
Ingolstadt

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H.-J. Möller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Lange

Prof. Dr. J. Herms

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dan Rujescu

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 9.12.2004

Erklärung

Diese Doktorarbeit wurde von mir selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln durchgeführt.

München, den 19.07.2004

André Kirner

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	8
1.1. Mögliche Einflussfaktoren auf die Hirnmorphologie.....	8
1.1.1. Die Hirnentwicklung.....	8
1.1.2. Genetische Faktoren mit Einfluss auf die Hirnentwicklung.....	9
1.1.2.1. Genetische Steuerungsmechanismen bei der Entstehung des ZNS.....	10
1.1.2.2. Genetische Polymorphismen mit subtilen Einflüssen auf die Hirnmorphologie.....	10
1.1.3. Umweltfaktoren	11
1.2. Die Schizophrenie als Erkrankung mit multifaktorieller Genese	11
1.2.1. Hirnmorphologische Veränderungen bei schizophrenen Patienten	12
1.2.2. Die genetische Komponente bei schizophrenen Patienten	14
1.2.3. Hirnentwicklungsstörungen als mögliche Ursachen der Schizophrenie	16
1.3. Die mögliche Rolle genetischer Polymorphismen bei hirmor- phologischen Veränderungen schizophrener Patienten	17
1.4. Fragestellung und Auswahl der Kandidatengene für diese Arbeit.	18
1.4.1. Der Interleukin 1-Komplex	19
1.4.2. Das Prion-Gen	21
1.5. Zusammenfassung der Einleitung	23
2. Material und Methoden	24
2.1. Rekrutierung der Patienten- und Probandengruppe	24
2.2. Magnetresonanztomographie	25
2.3. Segmentierung der MRT-Aufnahmen	25
2.4. Genotypisierung	27
2.4.1. Der Interleukin 1β (-511)-Polymorphismus.....	27

2.4.2. Der Tandem-Repeatpolymorphismus des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten	28
2.4.3. Der Prion-Polymorphismus bei Codon 129	29
2.5. Statistische Analyse	30
2.5.1. Analyse der soziodemographischen Daten	30
2.5.2. Die Assoziation der Genotypen mit der Diagnose Schizophrenie..	31
2.5.3. Analyse der hirmorphologischen Datensätze bezüglich der Genotypen	31
3. Ergebnisse	33
3.1. Analyse der Daten bezüglich der Interleukin 1 β -Genotypen	33
3.1.1. Analyse der Interleukin 1 β -Genotypenverteilung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe	33
3.1.2. Auswertung der hirmorphologischen Daten bezüglich des Interleukin 1 β -Polymorphismus	33
3.1.2.1. Effekte des Interleukin 1 β -Polymorphismus in der grauen Substanz	34
3.1.2.2. Effekte des Interleukin 1 β -Polymorphismus in der weissen Substanz	40
3.1.2.3. Effekte des Interleukin 1 β -Polymorphismus in den Liquorräumen	43
3.1.3. Der Interleukin 1 β -Polymorphismus und die soziodemographischen und klinischen Daten	46
3.2. Analyse der Daten bezüglich der Genotypen des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten	46
3.2.1. Analyse der Genotypenverteilung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe	46
3.2.2. Auswertung der hirmorphologischen Daten bezüglich der Genotypen des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten	47
3.2.2.1. Effekte des Interleukin 1-RA-Polymorphismus in der grauen Substanz	48
3.2.2.2. Effekte des Interleukin 1-RA-Polymorphismus in der grauen Substanz	52

3.2.2.3. Effekte des Interleukin 1-RA-Polymorphismus in den Liquorräumen	55
3.2.3. Auswertung der soziodemographischen und klinischen Daten zum Polymorphismus des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten	56
3.3. Analyse der Daten bezüglich des Prion-Polymorphismus	57
3.3.1. Analyse der Genotypenverteilung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe	57
3.3.2. Auswertung der hirnmorphologischen Daten bezüglich des Prion-Polymorphismus	57
3.3.2.1. Effekte des Prion-Polymorphismus in der grauen Substanz.....	58
3.3.2.2. Effekte der Prion-Genotypen in der weissen Substanz	59
3.3.2.3. Effekte des Prion-Polymorphismus in den Liquorräumen	61
3.3.3. Der Prion-Polymorphismus und die soziodemographischen und klinischen Daten	65
4. Diskussion	66
4.1. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	66
4.1.1. Zusammenfassung der Geneffekte des Interleukin 1 β -Polymorphismus	66
4.1.1.1. Mögliche Mechanismen bei der durch das Interleukin 1 β -Allel 2 vermittelten Substanzminderung	67
4.1.1.2. Mögliche Ursachen für die stärker ausgeprägten Substanzminderungen assoziiert mit dem Interleukin 1 β -Allel 2 in der Patientengruppe	72
4.1.1.3. Kritische Betrachtung der Ergebnisse zum Interleukin 1 β -Polymorphismus	77
4.1.1.4. Abschliessende Bewertung der Ergebnisse zum (-511)-Polymorphismus des Interleukin 1 β	78
4.1.2. Zusammenfassung der Ergebnisse des Interleukin 1RA-Polymorphismus	80
4.1.2.1. Interpretation der Ergebnisse	80
4.1.2.2. Kritische Betrachtung der Ergebnisse zum Interleukin 1-RA-Polymorphismus	83

4.1.2.3.	Abschliessende Beurteilung der Ergebnisse aus dem Interleukin 1-Komplex	84
4.1.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Prion-Polymorphismus .	85
4.1.3.1.	Interpretation der Ergebnisse	86
4.1.3.2.	Kritische Betrachtung der Ergebnisse	87
4.1.3.3.	Abschliessende Beurteilung der Effekte des Prion-Polymorphismus	88
4.2.	Allgemeine Betrachtungen zu Design, Methodik und Aussagekraft dieser Studie	89
4.3.	Ausblick	90
5.	Zusammenfassung	92
6.	Abkürzungs-und Fachbegriffsverzeichnis	93
7.	Literaturverzeichnis	95
8.	Danksagung	116
9.	Lebenslauf	117

1. Einleitung

1.1. Mögliche Einflussfaktoren auf die Hirnmorphologie

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Einflüssen genetischer Polymorphismen auf die Hirnmorphologie. Die individuelle strukturelle Ausprägung des Gehirns resultiert aus einem komplexen Zusammenspiel von erblichen Anlagen und Einflüssen aus der Umwelt, in der die Hirnentwicklung stattfindet, die bis heute bei weitem noch nicht vollständig verstanden werden. In dieser Arbeit wird die Rolle des Interleukin 1-Komplexes und des Prion-Gens im Vordergrund stehen.

1.1.1. Die Hirnentwicklung

Die Entwicklung der menschlichen Grosshirnrinde aus dem einschichtigen Neuropil bis zu ihrer vollständigen sechsschichtigen Struktur, die erst im 2. Lebensjahr abgeschlossen ist, resultiert aus einem komplexen räumlich-zeitlichen Muster von Mitose, zellulärer Differenzierung und Migration. Diese Vorgänge werden durch eine Vielzahl molekularer Mechanismen gesteuert. Interaktionen von Adhäsionsmolekülen mit extrazellulären und zellulären Substraten bilden sich aus, Ionenkanäle und intrazelluläre Signalkaskaden werden aktiviert, die letztendlich die Motilität der Zellen veranlassen (Rakic et al., 1994).

Als weiterer wichtiger Vorgang im Verlauf der Entwicklung des Gehirns soll hier die Apoptose, der natürliche Zelltod, erwähnt werden. Die Bedeutung der Apoptose konnte eindrucksvoll durch Barres et al. (1992) nachgewiesen werden: mehr als 50% aller während der Entwicklung entstandenen Zellen sterben durch Apoptose. Der Grund dafür scheint hauptsächlich in einer nur begrenzt vorhandenen Menge trophischer Faktoren zu liegen, um die gleichartig differenzierte Zellen konkurrieren (Barres et al., 1992).

Gene von Molekülen, die in der neuronalen Migration oder in den molekularen Mechanismen der Apoptose eine Rolle spielen, sind also von grossem Interesse bei der Erforschung genetischer Einflüsse auf die Hirnmorphologie.

1.1.2. Genetische Faktoren mit Einfluss auf die Hirnentwicklung

Es existieren starke Hinweise, dass die genetischen Anlagen einen ausserordentlich grossen Einfluss auf die Morphologie des Gehirns ausüben. So bleibt bis ins fortgeschrittene Lebensalter die Hirnstruktur von eineiigen Zwillingspaaren in hohem Masse gleich, es wurden Zahlenwerte für die Erbllichkeit des intrakraniellen Volumens von 81% und die der Seitenventrikelgrössen von 79% ermittelt (Pfefferbaum et al., 2000). Mittlerweile konnte das Ausmass der genetischen Einflüsse auf gewisse Hirnregionen kartiert werden (Thompson et al., 2001), Abbildung 1 zeigt die ermittelten Ergebnisse. Anhand des Vergleichs von MRI-Bildern von nicht verwandten Individuen, zweieiigen und eineiigen Zwillingen konnte nachgewiesen werden, dass vor allem die Verteilung der grauen Substanz im Frontallappen und Temporallappen signifikant erblich ist. In gewissen Regionen um die Areale 9 und 46 nach Brodmann konnten Werte für die Heritabilität von 90% bis 95% gemessen werden.

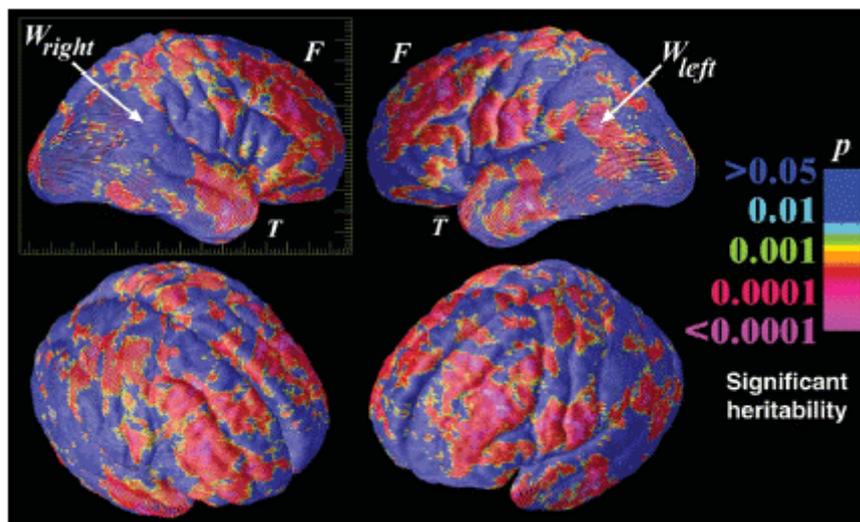


Abbildung 1 (Kartierung des Anteils erblicher Einflüsse auf die Areale des Cortex):

Die von Thompson et al. (2001) kartierten Grade der Heritabilität einzelner Hirnregionen. Die violett gefärbten Areale zeigen die Bereiche mit dem höchsten erblichen Einfluss, die sich hauptsächlich im frontalen und temporalen Bereich befinden.

1.1.2.1. Genetische Steuerungsmechanismen bei der Entstehung des ZNS

Die neurobiologische Forschung der letzten Jahre konnte eine Reihe von genetischen Steuerungsmechanismen aufklären, die über wichtige Schritte der Hirnentwicklung bestimmen. Defekte der entsprechenden Gene ziehen schwerwiegende Fehlentwicklungen cerebraler Strukturen nach sich. Anhand von Tierexperimenten konnte zum Beispiel das Reeler-Gen als wichtiger Faktor bei der Herausbildung der kortikalen Schichtbildung identifiziert werden. Mäuse mit Mutationen im Bereich des Reeler-Lokus, bekannt als „Reeler-Mäuse“, hatten deutliche Abweichungen in der Schichtstruktur von Grosshirn- und Kleinhirnrinde sowie Hippocampus (Caviness & Rakic, 1978). Das Reeler-Gen konnte mittlerweile in seiner Struktur und Funktion weiter aufgeklärt werden (Royaux et al., 1997).

1.1.2.2. Genetische Polymorphismen mit subtilen Einflüssen auf die Hirnmorphologie

Aber auch natürliche interindividuelle Unterschiede bzw. Übereinstimmungen der Hirnmorphologie könnten von genetischen Faktoren beeinflusst werden. So ist es tierexperimentiell an Mäusen gelungen, Genregionen mit erheblichem Effekt auf die Anzahl der retinalen Ganglionzellen zu lokalisieren, innerhalb derer wiederum eine Reihe von Kandidatengenen als mögliche Ursache dieser Variationen in Frage kommen (Williams et al., 1996). Möglicherweise spielen Polymorphismen von derartigen Genen auch beim Menschen eine Rolle bei der Entstehung der natürlichen Variabilität der Hirnmorphologie. Somit wäre die Aufklärung solcher Polymorphismen und ihrer Effekte auch hilfreich für das Verständnis von Erkrankungen, bei denen subtile Veränderungen der Hirnmorphologie beschrieben wurden.

Diese Arbeit beschäftigt sich speziell mit den möglichen Auswirkungen potentiell bedeutsamer genetischer Polymorphismen auf die Morphologie der Gehirne schizophrener Patienten.

1.1.3. Umweltfaktoren

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass nichtgenetische Faktoren die Hirnmorphologie ebenfalls beeinflussen. Sehr aufschlussreich sind dabei Untersuchungen an eineiigen Zwillingen, an denen trotz der kompletten genetischen Übereinstimmung dennoch gewisse morphologische Unterschiede gefunden werden konnten, die somit wahrscheinlich auf Umwelteinflüsse zurückzuführen sind. So wurde anhand von Ultraschalluntersuchungen *in utero* von eineiigen Zwillingsschwangerschaften gezeigt, dass die Hirnentwicklung innerhalb eines Zwillingspaars nicht identisch ist, was sich beispielsweise in unterschiedlichen Weiten der Seitenventrikel widerspiegelte (Gilmore et al., 1996). Hinweise auf potentielle Einflüsse von Umweltfaktoren, vor allem auf die Mikrostruktur des Hirngewebes, wurden anhand von histologischen Untersuchungen von post mortem-Präparaten aus dem Gyrus Temporalis Superior gefunden. Dabei korrelierte der Grad der dendritischen Verzweigung mit individuellen Faktoren wie dem Ausbildungsniveau oder der sozialen Aktivität der betroffenen Menschen (Jacobs et al., 1993).

Insgesamt scheinen also sowohl Umwelt- als auch genetische Einflüsse die Morphogenese des Gehirns im Rahmen eines komplexen Zusammenspiels zu beeinflussen.

1.2. Die Schizophrenie als Erkrankung mit multifaktorieller Genese

Die Schizophrenie ist eine heterogene Erkrankung, die charakterisiert ist durch einen breiten Rahmen von Syndromen und klinischen Verläufen, wahrscheinlich aufgrund verschiedener Ätiologien. Häufig vorkommende Symptome sind Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen, Ich-Störungen, Affektstörungen und psychomotorische Störungen. Weltweit wird die Prävalenz schizophrener Störungen mit 0,5 bis 1% beziffert, unabhängig von ethnischen, soziokulturellen oder geographischen Faktoren (Sartorius et al., 1986). Die Heterogenität der Erkrankung veranlasste zu Versuchen, verschiedene Subtypen zu definieren und Kriterien für deren Differenzierung zu formulieren. Als solche Kriterien wurden das Ansprechen auf Neuroleptikatherapie und die Art des Auftretens der psychopathologischen

Symptome, ob akut oder chronisch, herangezogen (Crow, 1985). Es werden je nach Verlauf und vorherrschender Symptomatik Subtypen wie die Hebephrenie, die paranoid-halluzinatorische Schizophrenie oder die katatone Schizophrenie beschrieben. Die Symptome der Schizophrenie werden auch in Positiv-Symptome wie Wahn, Halluzinationen oder Ich-Störungen und Negativ-Symptome wie Alogie, Affektverflachung oder sozialer Rückzug eingeteilt, was prognostische und therapeutische Konsequenzen impliziert (Andreasen & Olsen, 1982, Andreasen et al., 1990). Pathogenese und Pathophysiologie dieser komplexen psychiatrischen Störung konnten bislang nicht geklärt werden, wohl aber gab es in den letzten Jahren beachtliche Erfolge, wie z.B die Einführung der atypischen Neuroleptika, was mit einer erheblichen Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten und der Lebensqualität für die an Schizophrenie erkrankten Patienten einherging.

1.2.1. Hirnmorphologische Veränderungen bei schizophrenen Patienten

Anhand von Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren konnten Erkenntnisse darüber gewonnen werden, dass schizophrene Psychosen mit Auffälligkeiten von gewissen Hirnstrukturen assoziiert sind. Dies konnte im Rahmen einer Meta-Analyse, in welcher die Daten von 1588 schizophrenen Individuen ausgewertet wurden, bestätigt werden (Wright et al., 2000). Verglichen mit gesunden Kontrollprobanden war das Gesamthirnvolumen leicht verringert, wobei sich die deutlichsten Unterschiede im Bereich der Amygdala, des Hippocampus und Parahippocampus zeigten. Die Ventrikelräume waren in der Patientengruppe erweitert (126%), vor allem im Bereich der rechten und linken Seitenventrikel. Obwohl morphometrische Untersuchungen mit Verwandten von Erkrankten weniger aussagekräftig sind, zeigten sich in den vorhandenen Ergebnissen ähnliche Veränderungen bei erkrankten und nichterkrankten Verwandten. Dies galt im Vergleich zu äquivalenten Kontrollprobanden sowohl für die Reduktion der kortikalen grauen Substanz (Cannon et al., 1998b) und des Thalamus (Staal et al., 1998) als auch für die erweiterten Sulcus- und Ventrikelvolumina (Cannon et al., 1998b, Staal et al., 1998). Daraus lässt sich folgern, dass gemeinsame genetische Faktoren eine Rolle bei der Krankheitsentstehung im Sinne einer Vulnerabilitätsentwicklung spielen.

In diesem Zusammenhang stellt sich nun die Frage, ob diese gefundenen Veränderungen im Sinne einer Hirnentwicklungsstörung zu verstehen sind oder auf degenerative Vorgänge hindeuten und als solche progressiver Natur sind. Neue prospektiv ausgerichtete Studien geben Hinweise auf eine leichte progressive Hirnatrophie, verursacht durch neurodegenerative Vorgänge. Die Datenlage ist diesbezüglich zwar noch nicht ausreichend, jedoch konnte ein progressiver Volumenverlust bezüglich des gesamten Gehirns bei schizophrenen Erstmanifestationen beobachtet werden (DeLisi et al., 1995, DeLisi et al., 1997). Ebenso konnten in den Temporallappen progressive Volumenreduktionen festgestellt werden, sowohl bei in der Kindheit Erkrankten (Rapoport et al., 1999, Jacobsen et al., 1998), als auch bei Erwachsenen mit Erstmanifestation (DeLisi et al., 1995, Gur et al., 1998) und chronisch kranken schizophrenen Patienten (Mathalon et al., 2001). Dies galt weiterhin auch für die Frontallappen von in der Kindheit Erkrankten (Rapoport et al., 1999), von Erstmanifestationen (Gur et al., 1998) und chronisch kranken (Gur et al., 1998, Mathalon et al., 2001) schizophrenen Patienten.

Diese subtilen strukturellen Veränderungen im makroskopischen Bereich setzten sich im mikroskopischen Bereich fort. Allerdings konnten in neuropathologischen Studien im Allgemeinen keine Zeichen einer Gliose in den post-mortem Gehirnen schizophrener Patienten gefunden werden, was gegen abgelaufene schwerwiegendere degenerative Veränderungen im Krankheitsverlauf spricht (Arnold et al., 1996, Casanova et al., 1990). Andererseits fanden sich eine Reihe mikrostruktureller Veränderungen, die allerdings nur zum Teil repliziert werden konnten und in ihrer Gesamtheit inkonsistent und widersprüchlich erscheinen (Harrison, 1999). Die auffälligen Befunde konzentrieren sich jedoch auf Strukturen des limbischen Systems wie den präfrontalen Cortex, den Gyrus Cinguli und den Hippocampus. In diesen Strukturen schizophrener Patienten fanden sich beispielsweise verminderte Zahlen GABAerger Interneurone, wobei die Zahl der Pyramidenzellen nicht verändert war (Benes et al., 1998, Benes et al., 1991a). Die Grösse der Pyramidenzellen in Hippocampus und präfrontalem Cortex war andererseits vermindert (Benes et al., 1991b, Rajkowska et al., 1998).

Es wurde über Störungen der Cytoarchitektur der kortikalen Schichten berichtet; die Neuronen aus der *subplate* seien bei schizophrenen Patienten tiefer in der weissen Substanz des Frontal- und Temporallappens verteilt als bei einer Kontrollpopulation

(Akbarian et al., 1993). An anderer Stelle konnte dies zwar nicht repliziert werden, jedoch wurde eine höhere Dichte von Neuronen in der oberflächlichen weissen Substanz schizophrener Patienten gefunden (Anderson et al., 1996).

Zusammenfassend spricht der derzeitige Stand der Erkenntnis über die neuropathologisch und morphologisch fassbaren Erscheinungen der Schizophrenie für die Existenz von Normabweichungen hirnstruktureller Parameter, die jedoch eine grosse Überlappung mit den Werten psychiatrisch unauffälliger Menschen zeigen sowie eine grosse Schwankungsbreite der Befunde. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Parenchymverluste und cytopathologische Veränderungen in limbischen Strukturen, der Frontal- und Temporallappen. Des Weiteren scheinen diese Veränderungen Folgen einer frühen Hirnentwicklungsstörung zu sein (Bogerts, 1999)

1.2.2. Die genetische Komponente bei schizophrenen Patienten

Die deutliche familiäre Häufung schizophrener Störungen deutet auf eine erhebliche Bedeutung genetischer Faktoren bei ihrer Entstehung hin. In einer dänischen Adoptionsstudie wird die Prävalenz von schizophrenen Störungen unter biologischen Verwandten von schizophrenen Patienten mit 5,0% beziffert, im Gegensatz zu einer Prävalenz von lediglich 0,4% in einer Kontrollgruppe. In selbiger Studie waren auch Verwandte ersten Grades von schizophrenen Patienten deutlich häufiger von der Erkrankung betroffen (12,5%) als Verwandte zweiten Grades (2,2%), ein familiäres Muster also mit dem deutlichen Charakter einer genetischen Komponente (Kety et al., 1994). In verschiedenen Studien konnte auch wiederholt eine Konkordanzrate für Schizophrenie unter eineiigen Zwillingen von etwa 46% (Cannon et al., 1998a) bzw. 48% (Onstad et al., 1991b) repliziert werden, ein weiteres Indiz für die starke genetische Komponente in der Ätiologie dieser Störung.

Da es sich jedoch lediglich um eine Teilkonkordanz handelt, müssen ebenso nicht-genetische Ursachen eine Rolle spielen. Die Diskordanz bei eineiigen Zwillingen scheint wiederum zumindest teilweise Ausdruck einer unterschiedlichen genetischen Penetranz zu sein. Nachkommen eines gesunden Zwillings aus einem diskordanten eineiigen Zwillingpaar haben das gleiche Erkrankungsrisiko wie die Nachkommen des an Schizophrenie Erkrankten (Gottesman & Bertelsen, 1989). Eine weitere

interessante Frage ist, inwiefern die unterschiedlichen Subtypen der schizophrenen Psychosen mit einer unterschiedlich starken genetischen Komponente einhergehen. Bemerkenswert ist, dass wahrscheinlich unter konkordanten eineiigen Zwillingen meist auch der Subtyp der Erkrankung übereinstimmt (Onstad et al., 1991a). Differenziert nach paranoiden und nicht-paranoiden Subtypen wurde Schizophrenie öfter bei eineiigen Zwillingen von nicht-paranoiden als von paranoiden schizophrenen Patienten beobachtet (Onstad et al., 1991a), was für eine stärkere genetische Beteiligung an den nicht-paranoiden Symptomen sprechen würde. Differenziert nach Positiv- und Negativsymptomatik waren in einer anderen Zwillingsstudie die untersuchten Individuen aus konkordanten Zwillingspaaren deutlich häufiger mit vermehrten Negativsymptomen, schlechter prämorbidem Anpassung, weniger paranoider Symptomatik und frühem Krankheitsbeginn belastet als die diskordanten Paare. Bezüglich der Positivsymptome konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Dworkin et al., 1988).

Obwohl es also überzeugende Hinweise auf die beträchtliche Rolle genetischer Mechanismen in der Pathogenese schizophrener Psychosen gibt, konnten bisher keine grösseren Erfolge bei der Identifikation von genetischen Risikofaktoren erzielt werden. Zwar konnten wiederholt bei genetischen Kopplungsstudien einige Genorte mit erhöhtem *lod-score* für Schizophrenie bestimmt werden, keines dieser Ergebnisse konnte jedoch bisher ausreichend repliziert werden. Aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese und des polygenen Erbganges wird der wahrscheinlich relativ geringe Effekt einzelner Gene sowie deren komplexes Zusammenspiel mit Umweltfaktoren als Ursache angesehen. Mögliche Lokalisationen für Kandidatengene wurden unter anderem auf Chromosom 22q (Pulver et al., 1994, Coon et al., 1994), 6p (Straub et al., 1995), 6q (Cao et al., 1997), 5q (Schwab et al., 1997, Straub et al., 1997), 13q (Brzustowicz et al., 1999) und 2q (DeLisi et al., 2002) gefunden. Assoziationsstudien, die versuchen, Polymorphismen von Genen, deren Genprodukte bei der Entstehung der Schizophrenie eine mögliche Rolle zugeschrieben werden, mit einem höheren Erkrankungsrisiko in Zusammenhang zu bringen, brachten vereinzelt positive Ergebnisse hervor: so zum Beispiel die Untersuchung von Polymorphismen im Bereich der Dopaminrezeptoren D2 (Breen et al., 1999, Hori et al., 2001), D3 (Jonsson et al., 1999) und D5 (Muir et al., 2001), des Serotonin-2A-Rezeptors (Williams et al., 1997), oder der Catecholamin-O-

Methyltransferase (Glatt et al., 2003). Chumakov et al. (2002) fand eine Assoziation von Polymorphismen des Gens G72 und des D-Aminosäureoxidase (DAAO)-Gens mit Schizophrenie, wobei zusätzlich eine Interaktion der beiden Genprodukte sowie ein synergistischer Effekt der Kombination von Genotypen dieser Gene bezüglich des Risikos für die Entwicklung einer Schizophrenie festgestellt wurde. Eine weitere Assoziation mit Schizophrenie wurde bei der Untersuchung von Polymorphismen des Dysbindin (DTMBP1)-Gens gefunden (Straub et al., 2002), was auch teilweise repliziert werden konnte (Schwab et al., 2003).

1.2.3. Hirnentwicklungsstörungen als mögliche Ursachen der Schizophrenie

Aufgrund der erwähnten Bildgebungs- und neuropathologischen Befunde sowie der genetischen Komponente der Erkrankung wird bei der Pathogenese der Schizophrenie heute vorrangig von einer Hirnentwicklungsstörung ausgegangen (Bassett et al., 2001). Neben den erwähnten Erkenntnissen über genetische Faktoren und familiäre Erkrankungshäufungen sowie hirmorphologische Veränderungen, die auch bei Verwandten von schizophrenen Patienten noch nachweisbar scheinen, kommen noch gewisse diskrete neuropsychologische Veränderungen hinzu, die sich ebenfalls durch eine Häufung in den Familien betroffener auszeichnen. Hierzu zählen eine verminderte Wortmerkfähigkeit, Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit und motorischer Fähigkeiten, wie sie bei Kindern mit hohem Erkrankungsrisiko (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000) und auch bei für Schizophrenie diskordanten Verwandten (Cannon et al., 1994) beobachtet wurden, weiterhin Erkenntnisse über Veränderungen in den langsamen Augenfolgebewegungen bei schizophrenen Patienten und deren Verwandten (Karoumi et al., 2001). Schliesslich wären hier noch die im EEG messbaren elektrophysiologischen Veränderungen zu nennen. So wurden bei akustisch evozierten Potentialen Latenzzeitverlängerungen und Amplitudenminderungen in der P300-Komponente sowohl bei schizophrenen Patienten (Mathalon et al., 2000) als auch bei deren gesunden Angehörigen (Roxborough et al., 1993) gefunden. Es scheint hier also ein Spektrum an subtilen Veränderungen vorzuliegen, das auch in den Familien schizophrener Patienten bei nicht Erkrankten nachzuvollziehen ist. Hier liegen möglicherweise erbliche Faktoren vor, die eine leichte Veränderung der

Hirnentwicklung hervorrufen, jedoch nur bei einem Teil der so veranlagten zum Ausbruch einer Psychose führt.

Eine Synthese dieser bisherigen Erkenntnisse über die schizophrenen Störungen bietet die „Two-Hit“ Hypothese (Bayer et al., 1999, Maynard et al., 2001). Diesem Modell zufolge liegt der Ursprung der Erkrankung in einer abnormen Entwicklung des Gehirns während der Embryonalzeit. Dieser „first hit“, der genetische und Umweltfaktoren miteinbeziehen kann, hinterlässt eine Vulnerabilität, die das neuronale Netzwerk dann anfällig macht, später bei einem „second hit“ pathologisch zu reagieren, worauf es zum Ausbruch der psychotischen Symptomatik kommt. Es handelt sich demnach um ein komplexes Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren.

1.3. Die mögliche Rolle genetischer Polymorphismen bei hirmorphologischen Veränderungen schizophrener Patienten

Die bisher erzielten Ergebnisse bei der Suche nach genetischen Vulnerabilitätsfaktoren für die Schizophrenie sind bislang grösstenteils noch als vorläufig zu betrachten und ihre Bedeutung bei der Pathogenese der Schizophrenie ist noch nicht ausreichend verstanden. Viele Ergebnisse sind inkonsistent und können nur teilweise repliziert werden. Eine mögliche Ursache hierfür ist die Vielfalt und Komplexität der einzelnen Einflussfaktoren, wobei wahrscheinlich auch nichtadditive Geninteraktionen, verschiedene Effekte eines einzelnen Gens und Modifikationen durch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen. Es wurde daher postuliert, dass bei Kopplungsstudien möglicherweise sogar sehr grosse Fallzahlen nicht genügen, um entsprechende Kandidatengene zu identifizieren (Risch & Merikangas, 1996). Hinzu kommt noch die Komplexität und Heterogenität der schizophrenen Symptomatik an sich. Einer weiteren Hypothese zufolge tragen verschiedene genetische Faktoren zu jeweils verschiedenen klinischen Erscheinungen und Dimensionen der schizophrenen Störungen bei (Kendler et al., 1997). Besteht also die Möglichkeit, diese Komplexität zu reduzieren durch eine Konzentration auf die Beziehung verschiedener Genotypen zu gewissen phänotypischen Ausprägungen? Verschiedene Phänomene, die sowohl bei Erkrankten als auch bei ihren Verwandten nachweisbar sind, könnten die Effekte einzelner Vulnerabilitätsgene darstellen, die in

verschiedenen Kombinationen und Umweltmodifikationen dann bei den Erkrankten den Ausbruch der psychotischen Symptomatik verursachen (Weinberger et al., 2001). In den vergangenen Jahren gab es bereits einige Versuche, derartige Endophänotypen zu untersuchen und zu beschreiben. So konnte beispielsweise bereits eine Assoziation von veränderten P50-Komponenten bei akustisch evozierten Potentialen schizophrener Patienten und deren Verwandten zu einem Genlocus auf Chromosom 15q14 nachgewiesen werden (Freedman et al., 1997). Auch die hirnmorphologischen Veränderungen schizophrener Patienten stellen möglicherweise einen solchen Endophänotyp dar.

1.4. Fragestellung und Auswahl der Kandidatengene für diese Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Zusammenhänge morphologischer Erscheinungen mit Polymorphismen von Kandidatengenen zu untersuchen und weiterhin allgemeine Zusammenhänge zwischen genetischen Polymorphismen und der Hirnmorphologie herauszufinden.

Zu untersuchen war,

1. ob die untersuchten Polymorphismen Einfluss auf die Hirnmorphologie der gesamten untersuchten Fälle haben
2. ob die Effekte der untersuchten Polymorphismen sich zwischen den beiden untersuchten Gruppen, den schizophrenen Patienten und den Kontrollprobanden, unterscheiden
3. welche Hirnregionen beziehungsweise welche Messgrößen von den jeweiligen Polymorphismen beeinflusst werden
4. ob es sonstige Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen je nach vorhandenem Allel gibt, wie z.B. Unterschiede in den klinischen Symptomen der Patientengruppe

Entsprechend der Hypothesen zur Entstehung der Schizophrenie kamen dabei Gene in Frage, deren Genprodukte einerseits bei der interzellulären Signaltransduktion eine Rolle spielen, also beispielsweise bei der Entwicklung des ZNS die Neuronenmigration steuern oder im gereiften Nervensystem die Konnektivität des neuronalen Netzwerkes beeinflussen. Weiterhin galt das Interesse Mechanismen, die wichtig für die Regulation der Apoptose einerseits sowie der Neuroprotektion

andererseits sind, also genetische Faktoren, die bei der Reaktion auf schädigende Einflüsse und dem Erhalt der Integrität des Nervensystems eine Rolle spielen.

1.4.1. Der Interleukin 1-Komplex

Wiederholt wurden Veränderungen immunologischer Parameter beispielsweise von Cytokinspiegeln im peripheren Blut und im Liquor schizophrener Patienten berichtet (Katila et al., 1994, Barak et al., 1995). Ob es sich dabei um ein Epiphenomen der Erkrankung oder einen direkten Pathomechanismus handelt ist bisher allerdings noch nicht geklärt (Müller & Ackenheil, 1998). Jedoch konnte gezeigt werden, dass einige Cytokine bereits im ersten Trimester in den Neuronen im Vorderhirn konstitutiv exprimiert werden, die höchste Konzentration wurde für Interleukin 1 β gefunden, was eine Beteiligung an Vorgängen der Hirnentwicklung nahelegt (Mousa et al., 1999). Die Rolle von Interleukin 1 als neuroprotektiver Faktor auf calziumvermittelte Exzitotoxizität konnte nachgewiesen werden (Carlson et al., 1999), weiterhin wurde eine mögliche Rolle von Interleukin 1 β bei Migration, Proliferation, Differenzierung und Apoptose von Neuronen diskutiert (Merrill, 1992). Auch bei akuten und chronischen neurodegenerativen Vorgängen ist Interleukin 1 in seiner Eigenschaft als proinflammatorisches Cytokin beteiligt, beispielsweise wurden in post-mortem Gehirnen von Alzheimer-Patienten hohe Immunoreaktivitäten nachgewiesen (Griffin et al., 1989), am Mausmodell konnte eine erhöhte Expression von Interleukin 1 infolge ischämischer Insulte festgestellt werden (Hill et al., 1999, Zhang et al., 1998) und nach intracerebraler Applikation von Interleukin 1 β bei Ratten wurde die Induktion von Apoptosevorgängen in ZNS-Zellen gefunden (Holmin & Mathiesen, 2000). Interleukin 1 β wird dabei aus einem Vorläufer-Protein hergestellt. Für die Aktivierung des Proteins ist die Cysteinprotease Caspase-1 notwendig (Thornberry et al., 1992).

Der Interleukin 1-Komplex, lokalisiert auf dem langen Arm vom Chromosom 2, setzt sich aus 3 Genen zusammen, die für 3 strukturell ähnliche Proteine, Interleukin 1 γ , Interleukin 1 β und Interleukin 1-Rezeptorantagonist (Interleukin 1-RA) codieren (Nicklin et al., 2002). Interleukin 1 γ und 1 β binden an Rezeptoren, die ein intrazelluläres Signal induzieren, während der Interleukin 1-RA an denselben Rezeptor bindet, dort jedoch keine intrinsische Aktivität besitzt, sondern die Wirkung

der beiden anderen Proteine inhibiert. Dabei fungiert Interleukin 1 β als die eher sekretorische Form und ist die im Gehirn hauptsächlich vorkommende Form während Interleukin 1 γ die membranassoziierte Form darstellt (Dinarello, 1996). Im Bereich des Interleukin 1 β -Gens wurden Basenaustauschpolymorphismen an den Stellen –511 (diGiovine et al., 1992) , -31 (El-Omar et al., 2000) und +3953 (Pociot et al., 1992) bezüglich des Startpunktes für die Transkription beschrieben. Der Polymorphismus an Stelle –511 ist mit dem neubeschriebenem Polymorphismus an Stelle –31 im beinahe kompletten Kopplungsungleichgewicht (El-Omar et al., 2000). Die Stelle –31 liegt im Bereich der TATA-Box und beeinflusst die Transkriptionsrate *in vitro* (El-Omar et al., 2000), das korrespondierende Allel an Stelle –511 mit der höheren Expressionsrate ist Allel 2 (El-Omar et al., 2000, Hurme & Santtila, 1998).

Das Interleukin 1-RA-Gen besitzt einen Polymorphismus aus einer variablen Anzahl einer 86bp langen Tandem Repeat Sequenz im Intron 2 (Tarlow et al., 1993): 4 Repeats werden als Allel 1, 2 Repeats als Allel 2, 3 Repeats als Allel 3, 5 Repeats als Allel 4 und 6 Repeats als Allel 5 bezeichnet. Es gibt Hinweise, dass Träger des Interleukin 1-RA-Allels 2 auch häufiger Träger des Interleukin 1 β -Allels 2 sind (Hurme & Santtila, 1998) und *in vitro*-Studien haben gezeigt, dass dieses Allel mit einer erhöhten Produktion von Interleukin 1-RA einhergeht (Danis et al., 1995). Das Interleukin 1-RA-Allel 2 wurde ausserdem wiederholt mit verschiedenen entzündlichen und Autoimmunerkrankungen assoziiert (Mansfield et al., 1994, Crusius et al., 1995, Tarlow et al., 1994).

Die Frequenzen der Allele des Interleukin 1-Komplexes wurden in einer finnischen Studie mit 200 Probanden ermittelt: für das Interleukin 1 β (-511)-Allel 1 (4 Repeats) wurde ein Wert von 57%, für das Allel 2 (2 Repeats) ein Wert von 43% ermittelt. Beim Interleukin 1-RA wurden die Allelhäufigkeiten mit 72% für das Allel 1 (4 Repeats), 28% für das Allel 2 (2 Repeats) und <1% für das Allel 3 (3 Repeats) beziffert; die übrigen Allele 4 (5 Repeats) und 5 (6 Repeats) finden sich extrem selten (Hurme & Santtila, 1998).

Wegen der oben beschriebenen immunologischen Veränderungen bei schizophrenen Patienten und dem möglicherweise bedeutsamen Einfluss des Interleukin 1 auf Neuroprotektion, Apoptose und Hirnentwicklung wurden Polymorphismen des Interleukin 1-Gens schon mehrfach auf eventuelle Assoziationen mit der Schizophrenie untersucht. Während einige Studien keine

Assoziationen finden konnten (Tatsumi et al., 1997, Laurent et al., 1997), erzielten andere Studien positive Ergebnisse, wobei jeweils die Allele 1 der hier besprochenen Polymorphismen des Interleukin 1 β und des Interleukin 1-RA mit der Schizophrenie assoziiert waren (Katila et al., 1999, Zanardini R. et al., 2003). Für die Vermutung eines derartigen Zusammenhanges spricht auch, dass für die chromosomale Region 2q13, auf der das Interleukin 1- Gencluster lokalisiert ist, ein erhöhter *lod-score* im Rahmen einer Kopplungsstudie mit schizophrenen Patienten festgestellt werden konnte (DeLisi et al., 2002).

1.4.2. Das Prion-Gen

Das Prion-Protein (PrP) ist ein kupferbindendes Sialoglycoprotein, das im ZNS exprimiert wird, hauptsächlich in Neuronen, aber auch in extraneuronalem Gewebe (Lemaire-Vieille et al., 2000). In den Neuronen konnte das Protein hauptsächlich präsynaptisch lokalisiert werden (Herms et al., 1999). Dies ist gut vereinbar mit Befunden, nach denen Knockout-Mäuse für das PrP Defizite bei der Langzeitpotenzierung aufweisen (Collinge et al., 1994). Obwohl die genaue Funktion des PrP bislang noch nicht ausreichend geklärt ist, weisen viele Ergebnisse darauf hin, dass es an der Beseitigung reaktiver Sauerstoffverbindungen in den Neuronen beteiligt ist, folglich eine Aufgabe im Bereich der Neuroprotektion besitzt. Es wurde gezeigt, dass das PrP die Aufnahme von Kupfer in die Neuronen beeinflusst, wo es für die synaptische Freisetzung (Brown, 1999) oder in Enzymen wie der Cu/Zn-Superoxiddismutase verwendet werden kann (Brown & Besinger, 1998). Andererseits könnte das PrP selbst als Superoxiddismutase wirken (Wong et al., 2000b). Des Weiteren wird das Protein stark während der Differenzierung neuronaler Zelllinien exprimiert (Mouillet-Richard et al., 1999). Dies weist auf eine Rolle bei der Entwicklung des ZNS hin. Mittels DNS-arrays konnte gezeigt werden, dass ein Knockout des Prion-Gens zu einer Veränderung der Regulation von Genen, die für Proliferation, Differenzierung und Überleben der Zellen wichtig sind, führt (Sato et al., 2000).

Ein Polymorphismus bei Codon 129 des Prion-Gens veranlasst die Translation von Methionin (Met) oder Valin (Val) in einer β -Faltblattregion der C-Terminalen Domäne des Proteins. Die Häufigkeiten der zugehörigen Genotypen in einer grossen

mitteleuropäischen Bevölkerungsstichprobe betragen 43% Homozygote für Methionin, 48,7% Heterozygote und 8,3% Homozygote für Valin (Zimmermann et al., 1999). Ungeklärt ist bisher, ob dieser Polymorphismus funktionell relevant ist. Obwohl die Bindungskapazität für Kupfer und die Superoxiddismutaseaktivität nicht verändert scheinen, induziert die Kupferbindung verschiedene Konformationen, die ihrerseits wieder allelabhängig variabel sind (Wong et al., 2000a). Dies legt nahe, dass dieser Polymorphismus wahrscheinlich bisher nicht identifizierte Eigenschaften des Proteins verändert.

Obwohl in diesem Zusammenhang also bisher keine eindeutigen Hinweise auf eine Funktionalität dieses Polymorphismus gefunden wurden, deuten einige Ergebnisse darauf hin, dass dieser Polymorphismus durchaus unterschiedliche Effekte induzieren kann. Er führt beispielsweise bei der durch abnorm gefaltete Prion-Proteine verursachten sporadischen Form der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung zu unterschiedlichen Krankheitsverläufen und unterschiedlichen Mustern der Hirnläsionen. Bei Homozygoten für Valin wird die Produktion der proteinaseresistenten Form des Proteins verstärkt, die Heterozygoten weisen die grösste Zahl an Aggregationen amyloider Plaques auf. Bei den für Methionin homozygoten sind keine amyloiden Plaques vorhanden und die Krankheitsverläufe sind am kürzesten (Hauw et al., 2000). Auch bei anderen Prionenerkrankungen spielt der Met/Val-Polymorphismus eine Rolle: Die Fatale Familiäre Insomnie, eine Erkrankung, die unter anderem zu einer Dysregulation des Schlaf-Wach-Rhythmus führt, hat ihre Ursache in einer Mutation des Prion-Gens bei Codon 178. Für die Ausbildung des Krankheitsbildes ist aber bei Codon 129, der Stelle des Met/Val-Polymorphismus, Methionin notwendig (Reder et al., 1995). Ausserdem variiert wiederum Krankheitsdauer und Verlauf mit kurzem Verlauf bei Met/Met-homozygoten und längerem Verlauf bei Met/Val-heterozygoten (Montagna et al., 1998).

Die Hypothese, die Schizophrenie, vor allem aber die schweren, mit Symptomen einer Demenz einhergehenden Verläufe der Psychose, habe abnorme Prion-Proteine als Ursache, konnte nicht belegt werden; in den post-mortem Gehirnen schizophrener Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf konnte die proteaseresistente Form des Prion-Proteins nicht gefunden werden (Arnold et al., 1999). Jedoch rechtfertigen die bislang erforschten Erkenntnisse über die bereits

erwähnte Funktion des Prion-Proteins beim Schutz von Zellen vor schädigendem oxidativem Stress, seine mögliche Rolle in Synapsen bei der Langzeitpotenzierung und seinen möglichen Einfluss auf die Hirnentwicklung, den Polymorphismus des Prion-Gens im Bezug auf Schizophrenie zu untersuchen. Eine grössere Assoziationsstudie mit 234 schizophrenen Patienten und 100 Kontrollprobanden konnte keine Korrelation des Met/Val-Polymorphismus mit Schizophrenie feststellen (Tsai et al., 2001). Eine weitere Studie fand allerdings eine Korrelation des Valin-Allels mit kognitiven Beeinträchtigungen älterer Menschen. Vor allem Valin-Homozygote erzielten schlechtere Ergebnisse bei Prüfungen des Wortgedächtnisses, der psychomotorischen Schnelligkeit oder auditiven Aufmerksamkeit (Berr et al., 1998). Die sich daraus ableitende Rolle des Prion-Proteins bei degenerativen Vorgängen bzw. der Neuroprotektion macht den Met/Val-Polymorphismus des Gens im Rahmen einer Studie der Hirnmorphologie interessant. Im Lichte der oben erwähnten kognitiven und neuropsychologischen Veränderungen bei schizophrenen Patienten ist diese Untersuchung schliesslich insbesondere interessant zur Klärung möglicher Einflüsse dieses Polymorphismus auf die Hirnmorphologie schizophrener Patienten.

1.5. Zusammenfassung der Einleitung

Zusammenfassend sollen im Folgenden 2 Polymorphismen aus dem Interleukin 1-Komplex und ein Polymorphismus des Prion-Gens auf Auswirkungen bezüglich hirmorphologischer Parameter untersucht werden. Dies geschieht einerseits, um eine mögliche Rolle dieser Polymorphismen bei Pathomechanismen der Schizophrenie zu prüfen, andererseits aber auch, um Aufschluss über die Auswirkungen genetischer Polymorphismen und mögliche Mechanismen bei der Ausprägung der individuellen Hirnmorphologie eines Individuums zu erhalten.

2. Material und Methoden

2.1. Rekrutierung der Patienten- und Probandengruppe

Die Studie wurde in Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen für Bildgebende Verfahren von Dr. Meisenzahl und für Molekulare und Klinische Neurobiologie von Dr. Rujescu an der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt. Beteiligt war weiterhin die Radiologische Abteilung der Medizinischen Klinik der Universität München, wo die MRT- Untersuchungen durchgeführt wurden.

Die Gruppe der Patienten bestand aus 44 männlichen rechtshändigen schizophrenen Patienten, die sich zum Untersuchungszeitpunkt in stationärer Behandlung befanden. Sie waren zwischen 18 und 50 Jahre alt, das mittlere Alter betrug 30,4 Jahre (SD 8,9). Die psychiatrischen Diagnosen wurden von mindestens 2 Psychiatern nach Kriterien des ICD-10 und DSM-IV erhoben. Die soziodemographischen Daten sowie frühere und aktuelle Krankheitssymptome wurden im Rahmen eines halbstrukturierten Gesprächs festgehalten. Dies beinhaltete Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Alkoholkonsum, Krankheitsdauer, die Zahl der stationären Aufenthalte, Ausbildungsniveau, Medikation und ein psychopathologisches Rating gemäss BPRS (*brief psychiatric rating scale*) (Overall & Gorham, 1962) sowie der Skala für Negativ- und Positivsyndrome (PANSS) (Kay et al., 1987).

Die Gruppe der Kontrollprobanden bestand aus 48 gesunden rechtshändigen männlichen Freiwilligen, die aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert wurden. Sie wurden nach Ausbildungsstand und Alter gegenüber den Patienten äquivalent rekrutiert. Sie waren zwischen 18 und 52 Jahren alt, das mittlere Alter betrug 30,5 Jahre (SD 8,9). Die soziodemographischen Daten Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Alkoholkonsum wurden im Rahmen eines halbstrukturierten Gesprächs festgehalten. Weder die gesunden Kontrollprobanden noch Verwandte 1. oder 2. Grades hatten in der Vergangenheit neurologische oder psychiatrische Erkrankungen.

Ausschlusskriterium für beide Gruppen waren Kopfverletzungen, insbesondere Schädelhirntraumen, neurologische Erkrankungen in der Vergangenheit oder schwere internistische Krankheiten sowie die Einnahme von Tranquillantien oder Steroiden innerhalb der letzten 3 Monate. Weiterhin galten als Ausschlusskriterium

für die Patientengruppe Comorbidität mit einer anderen psychiatrischen Störung und frühere Elektrokrampftherapien.

Von allen beteiligten Probanden wurde nach detaillierter und ausgiebiger Information über Art, Inhalt und Intention der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung gegeben. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission geprüft und genehmigt und entsprach den ethischen Anforderungen der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 1964.

2.2. Magnetresonanztomographie

Bei den gesunden Probanden und den Patienten wurden identische MRT-Bildgebungsserien an einem MR-Gerät vom Typ *Magnetom Vision* der Firma Siemens (Erlangen) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und einer maximalen Gradientenstärke von 25mT/m durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte in der radiologischen Abteilung der medizinischen Klinik der LMU München.

Die Studienteilnehmer wurden mit coronaren T2 und Protonen-gewichteten Dual-Echo-Sequenzen mit 3mm Schichtdicke und einer T1-gewichteten 3D-MPRAGE-Sequenz mit 1,5mm Schichtdicke untersucht (3D-MPRAGE: FOV 230mm, Matrix 512x512, 146 Schichten, T2/PD TSE: FOV 230mm, Matrix 256x242, TR/TE 3200/91).

2.3. Segmentierung der MRT-Aufnahmen

In der Arbeitsgruppe für bildgebende Verfahren wurde die Segmentierung des auf diese Weise gewonnenen Bildmaterials gemäss etablierter Verfahren der strukturellen Hirnanalyse (Toga & Mazziotta, 1996) am lebenden Menschen durchgeführt. Ausgangspunkt des Verfahrens sind die Graustufen, aus denen sich ein MRI-Bild zusammensetzt. Aus dem MRI-Bild sind anhand bestimmter Graustufen, welche unter bestimmten formalen Kriterien homogen sind, die unterschiedlichen Strukturen der grauen und weissen Substanz ersichtlich. Diese homogenen Graustufen lassen es zu, bestimmte Regionen quantitativ zu bestimmen. Das mathematische Verfahren der Segmentierung basiert auf der binären bzw. der fuzzy-Logik, nach der die einzelnen Voxel mit ihrer Graustufe einer Region wie der grauen oder der weissen Substanz zugeordnet werden (Toga & Mazziotta, 1996). Das hier

angewandte Verfahren ist gut etabliert und seine Validität wurde ausführlich dargelegt (Andreasen et al., 1992, Andreasen et al., 1993, Magnotta et al., 1999, Harris et al., 1999).

Vor der Anwendung eines ersten automatisierten Segmentierungslogarithmus auf den jeweiligen Datensatz wurde durch die jeweiligen Rater interaktiv eine Anpassung jedes Datensatzes in allen 3 Ebenen in das stereotaktische Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux vorgenommen. Anschliessend erfolgte durch die Rater die manuelle Definition von Beispielveixel für die Bereiche „*left venous blood*“, „*right venous blood*“, „*basal grey*“, und „*basal white*“, um dem Segmentierungslogarithmus für erschwerte klassifizierbare Teilbereiche des Datensatzes Klassifikatoren zu bieten. In einem ersten Segmentierungsschritt wurde der Logarithmus auf die Datensätze angewandt.

Durch die erste Segmentierung wurden berechnete „Masken“ zur Trennung des Hirngewebes von der Schädelkalotte ausgegeben und diejenigen weiterbearbeitet, welche visuell sichtbar die genaueste Trennung des Hirngewebes errechnet hatten. Diese „Maske“ wurde anschliessend manuell kontrolliert und über 192 Schichten des jeweiligen Datensatzes gegebenenfalls nachkorrigiert, um eine genauere Eingrenzung einer zweiten Berechnung des Hirngewebes durch den Segmentierungslogarithmus zu garantieren. In der zweiten Segmentierungsberechnung durch den Algorithmus wurden die Voxellemente in den durch die letzte Segmentierung bestimmten Substanzklassen „graue Substanz“, „weisse Substanz“, „CSF“ (Liquor), „Blut“ und „nicht klassifiziert“ ausgezählt. Die Güte der Klassifikation eines Datensatzes ist anhand des ausgegebenen Kappa-Wertes überprüfbar.

Zusammenfassend erfolgte auf der Grundlage von Intensitätswerten der MRT-Datensätze anhand der T1, T2 und Protonen-gewichteten Sequenzen eine Substanzklassenzuteilung, die gleichzeitig – auf der Grundlage der stereotaktischen Talairach-Koordinaten – anatomische Zusammenhänge über das Gehirn verwendet. Relevante „Regions of interest“ (ROI) wurden durch zwei Rater anhand von verblindeten Datensätzen manuell in coronarer Schnittführung und unter Zuhilfenahme von 3D-Rekonstruktionen nach den jeweiligen anatomischen Kriterien von mindestens 2 Mitarbeitern der Arbeitsgruppe unter Berücksichtigung der Interrater- und individuellen Intraraterreliabilität bearbeitet. Die Berechnung der

Substanzklassen aus den Voxelelementen der ROIs erfolgte automatisiert nach gleichen beschriebenen Prinzipien des Segmentierungsalgorithmus.

2.4. Genotypisierung

Von allen Probanden wurden je vier EDTA-Bluttröhrchen a 7,5ml venös abgenommen und bei -80°C gelagert. Die genomische DNS wurde mit dem QIAamp DNA Blood Maxi Kit der Firma Quiagen gemäss der gegebenen Anleitung (Quiagen, 2001) extrahiert. Die gewonnenen DNA-Proben wurden in TE-Puffer gelöst und auf die einheitliche Konzentration $50\text{ng}/\mu\text{l}$ gebracht. Die PCR wurde an einem Mastercycler Gradient der Firma Eppendorf durchgeführt. Als PCR-Puffer und dNTP-Lösung wurden Reagenzien aus dem Optimized Buffer Kit von Invitrogen verwendet. Die Taq-Polymerase und alle Primer-Oligonukleotide wurden von Life Technologies hergestellt. Die Primer wurden in TE-Puffer gelöst, auf $5\text{pmol}/\mu\text{l}$ verdünnt und aliquotiert.

Die Enzyme für den Verdau der PCR-Produkte mit Basenaustauschpolymorphismus sowie die beim Verdau verwendeten Puffer waren hergestellt von New England BioLabs. Die PCR-Produkte wurden zur Elektrophorese auf Agarosegele aufgetragen, denen Ethidiumbromid der Firma BioRad beigemischt war. Die verwendeten Elektrophoresekammern sowie Stromspannungsgeräte waren ebenfalls von der Firma BioRad. Die Elektrophoresegele wurden an einem Eageleeye-Gerät der Firma Stratagene unter UV-Licht analysiert und die erhaltenen Bilder als Photos oder Graphikdateien dokumentiert.

2.4.1. Der Interleukin 1 β (-511)-Polymorphismus

Die Region des Interleukin 1 β -Gens, die den Polymorphismus an Stelle -511 enthält, wurde mittels PCR amplifiziert. Als Primer wurden die Oligonukleotide $5'\text{TGG CAT TGA TCT GGT TCA TC}3'$ und $5'\text{GTT TAG GAA TCT TCC CAC TT}3'$ benutzt. Die PCR wurde in einem Endvolumen von $50\mu\text{l}$ durchgeführt, es wurden 50ng genomische DNS, 10pmol von jedem Primer, 1U Taq-Polymerase, $400\mu\text{M}$ dNTP, $2,5\text{mM}$ MgCl_2 , 60mM Tris-HCl und 15mM Ammoniumsulfat bei einem pH von 9,0 verwendet. Auf eine anfängliche zweiminütige Denaturierungszeit bei 95°C folgten 38 Zyklen mit je 1min bei 95°C , 1min bei 53°C und 1min bei 74°C . Danach schloss sich

eine Extension von 4min bei 74°C an. Die erhaltenen PCR-Produkte wurden mit dem Enzym AvaI 10 Stunden lang bei 37°C verdaut. Danach folgte die Analyse durch eine Elektrophorese auf einem 1,5%igem ethidiumbromidhaltigem Agarosegel. Unter UV-Licht wurden bei erfolgtem AvaI-Verdau zwei Banden der Länge 190 Basenpaare und 114 Basenpaare sichtbar, was als Allel 1 bezeichnet wurde. Das unverdaute PCR-Produkt hatte die Länge 304 Basenpaare und wurde als Allel 2 gewertet. Abbildung 2 zeigt beispielhaft ein so erhaltenes Bild.

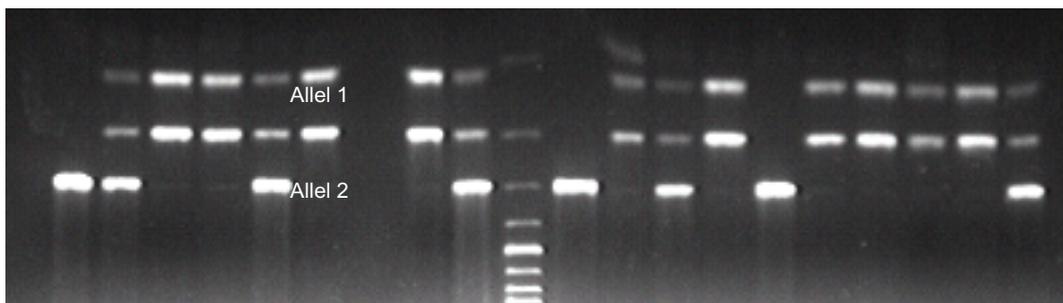


Abbildung 2 (Der (-511)-Polymorphismus des Interleukin 1β-Gens auf Agarosegel):

Auf Agarosegel dargestellter (-511)-Polymorphismus des Interleukin 1β-Gens nach AvaI-Verdau. Sichtbar sind die Banden des Allels 1 nach Verdau durch das Enzym bei 190bp und 114bp. Die Bande bei 304 bp stellt das Allel 2 dar.

2.4.2. Der Tandem- Repeatpolymorphismus des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten

Die Region des Intron 2 des Interleukin 1-RA-Gens, die den Tandem-Repeatpolymorphismus enthält, wurde mit einer PCR-Reaktion amplifiziert, die Oligonukleotide 5'CTC AGC AAC ACT CCT AT3' und 5'TCC TGG TCT GCA GGT AA3' dienten als Primer. Die PCR wurde in einem Endvolumen von 50µl durchgeführt, es wurden 50ng genomische DNS, pmol von jedem Primer, 1U Taq-Polymerase, 400µM dNTP, 3,5mM MgCl₂, 60mM Tris-HCL und 15mM Ammoniumsulfat bei einem pH von 8,5 verwendet. Auf eine anfängliche zweiminütige Denaturierungszeit bei 96°C folgten 35 Zyklen mit je 1min bei 94°C, 1min bei 57°C und 1min bei 70°C. Danach schloss sich eine Extension von 5min bei 72°C an. Die PCR-Produkte wurden zur Analyse auf ein 1,5%iges ethidiumbromidhaltiges Agarosegel aufgetragen und die unter UV-Licht sichtbaren Banden ausgewertet. Abbildung 3 zeigt ein Beispiel eines so erhaltenen Bildes. Allel 1 mit 4 Repeats war

410 Basenpaare lang, Allel 2 mit 2 Repeats 240 Basenpaare, Allel 3 mit 3 Repeats 325 Basenpaare, Allel 4 mit 5 Repeats 500 Basenpaare und Allel 5 mit 6 Repeats 595 Basenpaare.

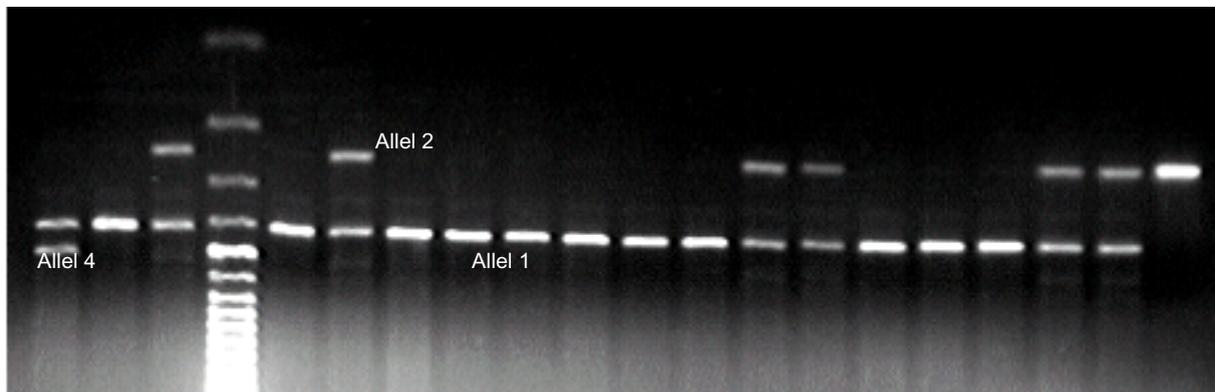


Abbildung 3 (Der Polymorphismus des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten auf Agarosegel):

Auf Agarosegel dargestellter Tandem-Repeatpolymorphismus aus dem Exon 2 des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten. Sichtbar sind Banden des Allels 1 mit 410bp, des Alleles 2 mit 240bp und des seltenen Allels 4 mit 500bp.

2.4.3. Der Prion-Polymorphismus bei Codon 129

Eine 339 Basenpaare umfassende Region des Prion-Gens, die den biallelischen Polymorphismus bei Codon 129 beinhaltet, wurde mittels PCR amplifiziert. Dabei wurden als Primerpaar die Sequenzen 5' AAC GTC GGT CTC GGT GAA GT3' und 5' TCA AGG AGG TGG CAC CCA CA3' benutzt. Die PCR wurde in einem Endvolumen von 50µl durchgeführt, es wurden 50ng genomische DNS, 15pmol von jedem Primer, 1U Taq-Polymerase, 400µM dNTP, 2mM MgCl₂, 60mM Tris-HCl und 15mM Ammoniumsulfat bei einem pH von 9,5 verwendet. Auf eine anfängliche zweiminütige Denaturierungszeit bei 94°C folgten 40 Zyklen mit je 1min bei 94°C, 1min bei 60°C und 1min bei 72°C. Danach schloss sich eine Extension von 6min bei 72°C an. Die erhaltenen PCR-Produkte wurden mit 5U des Enzyms BsaAI bei 37°C 10 Stunden verdaut. Anschliessend wurden sie auf ein 1,5%iges ethidiumbromidhaltiges Agarosegel aufgetragen, anhand einer Elektrophorese aufgetrennt und unter UV-Licht analysiert. Der Verdau ergab 2 Fragmente mit 226 und 113 Basenpaaren Länge, was auf das Vorhandensein des Val-Allels schliessen liess. Bei nicht erfolgtem BsaAI-Verdau wurde das gesamte 339 Basenpaare lange

PCR-Produkt sichtbar, was auf das Met-Allel schliessen liess. Abbildung 4 zeigt ein auf diese Weise erhaltenes Foto eines Agarosegels mit Banden des Prion-Polymorphismus.

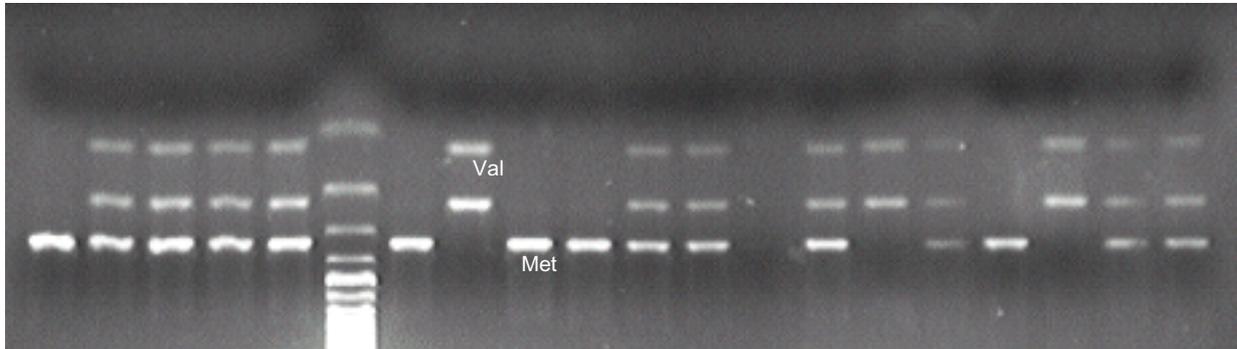


Abbildung 4 (Der Prion-Polymorphismus bei Codon 129 auf Agarosegel):

Auf Agarosegel dargestellte Banden des Prion-Polymorphismus bei Codon 129. Nach BsaAI-Verdau ist das Met-Allel sichtbar als unverdaute Bande bei 339bp, das Val-Allel als je 2 Verdaute Fragmente bei 226bp und 113bp.

2.5. Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde SPSS 10.0 Software (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, 1999) verwendet. Alle ermittelten Ergebnisse aus Bildgebung, klinischen Ratingskalen, Genotypisierungen sowie die soziodemographischen Daten der Teilnehmer wurden in einer Datei zusammengeführt, die dann zur weiteren Analyse herangezogen wurde. Für das Signifikanzniveau bei der Datenauswertung wurde $p < 0,05$ gefordert, im Bereich $0,1 > p > 0,05$ wurde jeweils ein nichtsignifikanter Trend vermerkt. Zur Auswertung gelangten 44 Patienten und 48 Kontrollprobanden.

Bei der Untersuchung des Prion-Polymorphismus wurden wegen Nichtbestimmbarkeit bei der Genotypenanalyse jeweils ein Patient und ein Proband aus der Untersuchung herausgenommen.

2.5.1. Analyse der soziodemographischen Daten

Zur Analyse der soziodemographischen Daten Alter, Körpergrösse, Körpergewicht und Alkoholkonsum wurden T-Tests verwendet. Alle Daten wurden zunächst auf Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten und Probanden untersucht. Die

Gruppen der Patienten und der Kontrollprobanden unterschieden sich nicht bezüglich Alter ($T=0,44$; $df=90$; $P=0,965$) und Körpergrösse ($T=1,146$; $df=90$; $P=0,255$). Im Bezug auf das Körpergewicht waren die Patienten schwerer als die Probanden ($T=-2,497$; $df=90$; $P=0,014$). Beim Alkoholkonsum waren wiederum keine Unterschiede feststellbar ($T=1,615$; $df=90$; $P=0,110$).

Danach wurden die untersuchten Genpolymorphismen im Einzelnen auf Unterschiede in den soziodemographischen Daten untersucht, in der Patientengruppe wurden zusätzlich die erhobenen klinischen Ratingskalen BPRS und PANSS auf Assoziationen zu den Genotypen geprüft. Bei der Untersuchung des Interleukin 1 β -Polymorphismus wurden dabei die drei Gruppen der Genotypenträger 1/1, 1/2 und 2/2 mittels ANOVA-Tests auf Einflüsse der jeweiligen Grössen getestet. Bei der Analyse des Polymorphismus des Interleukin 1-RA wurden ebenso verfahren. Die Träger der seltenen Genotypen 1/3 und 1/4 wurden nicht berücksichtigt und von der Analyse ausgeschlossen. Bei der Analyse des Prion-Polymorphismus wurden die Val-Träger für die Rechnung in einer Gruppe zusammengefasst, die beiden Gruppen wurden danach mittels T-Tests miteinander verglichen.

2.5.2. Die Assoziation der Genotypen mit der Diagnose Schizophrenie

Die Genotypen aller Polymorphismen wurden auf Assoziationen mit der Diagnose Schizophrenie und auf ihre Verteilung bezüglich des Hardy-Weinberg-Equilibriums mittels χ^2 -Tests geprüft.

2.5.3. Analyse der hirnmorphologischen Datensätze bezüglich der Genotypen

Zunächst wurden jeweils mittels einer MANCOVA (Allgemeines lineares Modell) mit Messwertwiederholung die Haupt- und Interaktionseffekte der Innersubjektfaktoren Hirnregion (frontal, temporal, parietal, occipital für weisse und graue Substanz, bei den Liquorräumen wurden auch die Seitenventrikel hinzugezählt) und Hemisphäre (links/rechts) sowie die Zwischensubjektfaktoren Diagnose (Patient/Kontrollproband) und Genotyp geprüft. Bei der Untersuchung des Prion-Polymorphismus wurden ausserdem das Alter und das intrakranielle Volumen als zusätzliche Covariablen hinzugezogen. Bezüglich der Genotypen wurden bei der Untersuchung des

Interleukin 1 β -Polymorphismus die drei möglichen Genotypen 1/1, 1/2 und 2/2 jeweils als separate Gruppe behandelt. Bei dem Polymorphismus des Interleukin 1-RA handelt es sich um einen Tandem-Repeatpolymorphismus mit 5 möglichen Allelen, wobei die Allele 3, 4 und 5 ausgesprochen selten vorliegen (bei der vorliegenden Stichprobe waren 5 Träger des Genotyps 1/4 sowie ein Träger des Genotyps 1/3 vertreten), so dass eine separate Analyse dieser Genotypenträger als eigene Gruppe nicht sinnvoll erschien. Bei der Analyse des Interleukin 1-RA wurden diese Individuen deshalb ausgeschlossen, dies betraf 4 Patienten und 2 Probanden, die Fallzahl verringerte sich somit auf 40 Patienten versus 46 Probanden. Die verbleibenden Individuen wurden wieder in 3 Gruppen mit den Genotypen 1/1, 1/2 und 2/2 zusammengefasst. Bei der Untersuchung des Prion-Polymorphismus schliesslich wurden die heterozygoten und die homozygoten Val-Allelträger zusammengefasst und als eine Gruppe gegen die homozygoten Met-Allelträger getestet.

Auf diese Weise wurden Effekte und Interaktionen der einzelnen Covariablen errechnet. Auch die Einflüsse der Genotypen auf verschiedene gemessene Grössen der Hirnmorphologie sowie Covariablen wie z. B. die Diagnose, die dabei eventuell als Faktoren eine Rolle spielen, konnten so festgestellt werden. Falls bei diesem Verfahren Einflüsse der Genotypen nachgewiesen wurden, folgte danach eine Analyse der einzelnen Hirnregionen in beiden Hemisphären. Wenn zuvor die Covariable Diagnose als unterscheidender Faktor in Erscheinung getreten war, wurde die Diagnose anschliessend auch hier als Covariable einbezogen. So konnten auch in den einzelnen Hirnregionen diagnosespezifische Effekte der untersuchten Polymorphismen aufgedeckt werden.

3. Ergebnisse

3.1. Analyse der Daten bezüglich der Interleukin 1 β -Genotypen

3.1.1. Analyse der Interleukin 1 β -Genotypenverteilung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 1) gibt die Verteilung der Genotypen innerhalb der Gruppe der Patienten und der Kontrollprobanden wieder.

Tab. 1 (Verteilung der Genotypen in der Patienten- und Kontrollgruppe):

	1/1		1/2		2/2	
	N	%	N	%	N	%
Schizophrene Patienten (N=44)	21	(47,7)	18	(40,9)	5	(11,4)
Kontrollprobanden (N=48)	20	(41,7)	20	(41,7)	8	(16,6)

Es fand sich keine Assoziation der Genotypen 1/1, 1/2 und 2/2 mit der Diagnose Schizophrenie ($X^2=0,65$; $df=2$; $P=0,72$). In beiden Gruppen waren die Genotypen innerhalb des Hardy-Weinberg-Equilibriums verteilt (Patienten: $X^2=0,138$; $df=2$; $P=0,933$, Kontrollgruppe: $X^2=0,188$; $df=2$; $P=0,910$).

3.1.2. Auswertung der hirmorphologischen Daten bezüglich des Interleukin 1 β -Polymorphismus

Untersucht wurden die Regionen Frontalhirn, Temporallappen, Parietallappen und Okzipitallappen jeweils in beiden Hemisphären. Graue und weisse Substanz wurden separat gemessen, zusätzlich wurden die zugehörigen Liquorkompartimente der jeweiligen Hirnregionen bestimmt, wobei die Seitenventrikel als zusätzliche Region eingeführt wurden. Um maßgebliche Effekte und Interaktionen festzustellen, wurden die Daten nach dem allgemeinen linearen Modell mit Messwertwiederholung analysiert. Sodann wurden die signifikanten Effekte einzeln für jede Hirnregion untersucht.

3.1.2.1. Effekte des Interleukin 1 β -Polymorphismus in der grauen Substanz

Folgende Tabelle (Tab. 2) stellt zunächst die Ergebnisse für die graue Substanz dar. Die Variablen Diagnose (D) und Genotyp (G) sowie die Hirnregion (R) und die Hemisphäre (H) wurden auf Effekte in der grauen Hirnsubstanz untersucht.

Tab.2 (Einflüsse des Interleukin 1 β -Polymorphismus auf die graue Hirnsubstanz):

	F	df	P
Diagnose (D)	1,94	1/86	0,17
Genotyp (G)	1,63	2/86	0,20
D x G	2,60	2/86	0,080
Hirnregion (R)	5291,11	3/84	0,0001
R x D	1,95	3/84	0,157
R x G	0,52	6/170	0,67
R x D x G	2,73	6/170	0,047
Hemisphäre (H)	35,60	1/86	0,0001
H x D	1.044	1/86	0,31
H x G	0,78	2/86	0,46
H x D x G	1,19	2/86	0,31
R x H	92,37	3/84	0,0001
R x H x D	0,43	3/84	0,60
R x H x G	2,26	6/84	0,083
R x H x D x G	1,37	6/170	0,26

Der Genotyp des Interleukin 1 β -Polymorphismus hatte keinen Einfluss auf die graue Substanz (F=1,63; df=2/86; P=0,20), aber in der Interaktion der Variablen Diagnose, Genotyp und Hirnregion zeigte sich ein signifikanter Effekt (F=2,73; df=6/170; P=0,047) auf die hirnvolumetrischen Grössen. Es zeigte sich ein Trend bei der Interaktion des Genotyps mit der Diagnose (F=2,60; df=2/86; P=0,080) sowie ebenfalls ein Trend bei der Interaktion des Genotyps mit der Hirnregion und der Hemisphäre (F=2,26; df=6/84; P=0,083).

In einem weiteren Schritt wurden die einzelnen Hirnregionen separat betrachtet. Dabei sollten Einflüsse des Interleukin 1 β -Genotyps auf einzelne Hirnregionen näher untersucht werden. Des weiteren sollten dabei eventuelle diagnosespezifische und hirnrregionspezifische Effekte festgestellt werden. Im Folgenden werden die gemessenen Volumenwerte mit der zugehörigen statistischen Berechnung ihrer Signifikanz bezüglich eines Einflusses des Genotyps wiedergegeben.

Folgende Diagramme zeigen die bei Kontrollprobanden (Kon) und Patienten (Pat) bzw. bei der gemeinsamen Analyse der gesamten Studienteilnehmer (Ges) gemessenen Volumina bei Trägern der 3 Interleukin 1 β -Genotypen im Vergleich.

Frontallappen links

Zunächst wurde die Auswirkung der Variable Genotyp bezüglich ihres Einflusses auf die graue Substanz im linken Frontallappen in der gesamten Gruppe aller Studienteilnehmer (Ges) untersucht. Statistisch war hierbei kein Effekt zu verzeichnen ($F=1,05$; $df=2/86$; $P=0,36$).

Allerdings zeigte die Untersuchung unter Einbeziehung der Diagnose auf Effekte der Interleukin 1 β -Genotypen einen nichtsignifikanten Trend ($F=2,51$; $df=2/86$; $P=0,088$), demzufolge hier ein diagnosespezifischer Einfluss auf die graue Substanz im linken Frontallappen vorhanden sein könnte. Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die hierbei gemessenen Werte in der Patienten (Pat)- und der Kontrollgruppe (Kon).

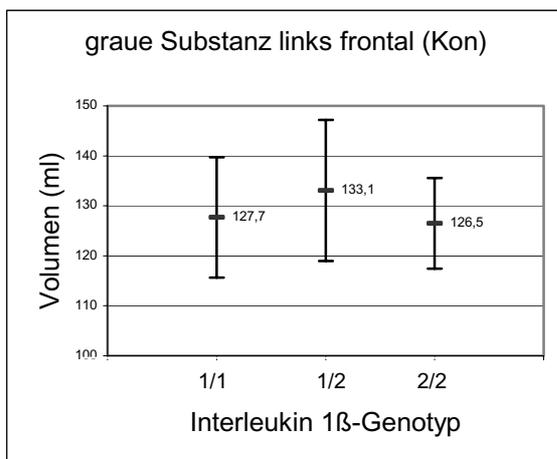


Abbildung 5 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die graue Substanz des linken Frontallappen, Kontrollgruppe):
Messwerte: 1/1: 127,7ml (SD=12,0), 1/2: 133,1ml (SD=14,1), 2/2: 126,5ml (SD=9,0)

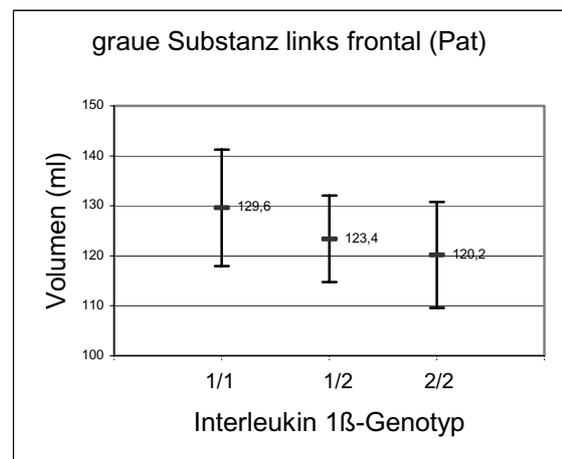


Abbildung 6 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die graue Substanz des linker Frontallappen, Patientengruppe):
Messwerte: 1/1: 129,6ml (SD=11,7), 1/2: 123,4ml (SD=8,7), 2/2: 120,2ml (SD=10,6)

Der Einfluss der Interleukin 1 β -Genotypen äussert sich hier offenbar im Sinne einer möglichen Substanzminderungen bei Trägern des Allels 2 in der Patientengruppe.

Frontallappen rechts

Es folgt die Analyse des rechten Frontallappens. Zunächst wurde wieder die Gesamtgruppe untersucht. Ein Einfluss der Genotypen auf die graue Substanz konnte hier nicht ausgemacht werden ($F=0,58$; $df=2/86$; $P=0,56$).

Kontrollprobanden und Patienten wurden danach wieder unter Berücksichtigung der Diagnose betrachtet. Hier konnte ein signifikanter diagnosespezifischer Einfluss der Interleukin 1 β -Genotypen auf die graue Substanz gemessen werden ($F=4,10$; $df=2/86$; $P=0,020$). Die in Abbildung 7 und 8 dargestellten Messergebnisse weisen wieder auf verminderte graue Substanz, assoziiert mit dem Interleukin 1 β -Allel 2 in der Patientengruppe hin.

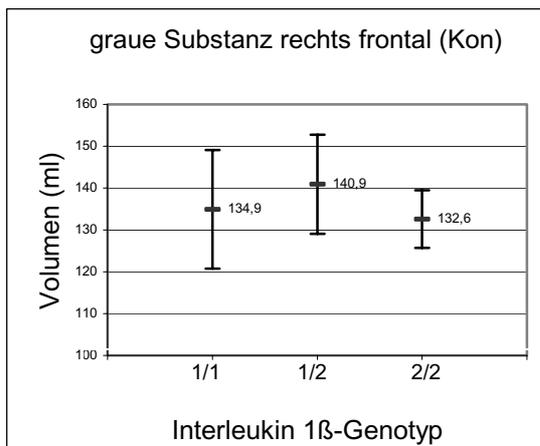


Abbildung 7 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Polymorphismus auf die graue Substanz im rechten Frontallappen, Kontrollgruppe): Messwerte: 1/1: 134,9ml (SD=14,2), 1/2: 140,9ml (SD=11,8), 2/2: 132,6ml (SD=6,9)

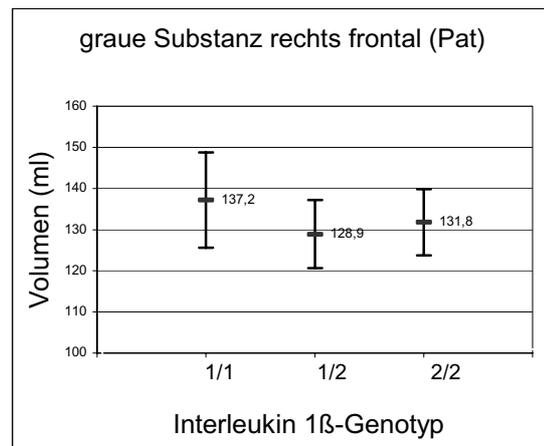


Abbildung 8 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Polymorphismus auf die graue Substanz im rechten Frontallappen, Patientengruppe): Messwerte: 1/1: 137,2ml (SD=11,6), 1/2: 128,9ml (SD=8,3), 2/2: 131,8ml (SD=8,0)

Temporallappen links

Als nächstes sollen die Ergebnisse der Untersuchung bezüglich des Temporallappens präsentiert werden. Die diagnoseunabhängige Betrachtung der potentiellen Geneffekte in der Gesamtgruppe offenbarte hier signifikante Einflüsse der Genotypen ($F=3,35$; $df=2/86$; $P=0,040$). Der substanzmindernde Effekt des Interleukin 1 β -Allels 2 scheint hier also unabhängig von der Diagnose ausgeprägt zu sein (Abbildung 9).

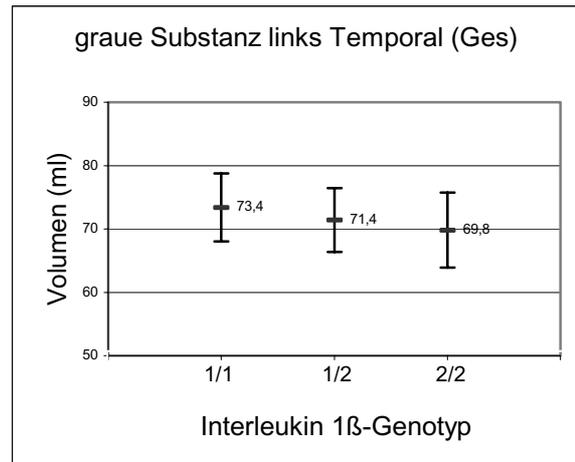


Abbildung 9 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die graue Substanz im linken Temporallappen, Gesamtgruppe):
Messwerte: 1/1: 73,4ml (SD=5,4), 1/2: 71,4ml (SD=5,0), 2/2: 69,8ml (SD=5,9)

Unter Berücksichtigung der Diagnose wurde sodann wieder eine Analyse des linken Temporallappens durchgeführt. Der substanzmindernde Effekt des Allels 2 war hier wieder erkennbar, allerdings war auch ein beinahe signifikanter Trend ($F=2,94$; $df=2/86$; $P=0,058$) erkennbar, demzufolge dieser Effekt in den beiden Gruppe unterschiedlich stark ausgeprägt war. Die Messwerte sind in Abbildung 10 und 11 dargestellt.

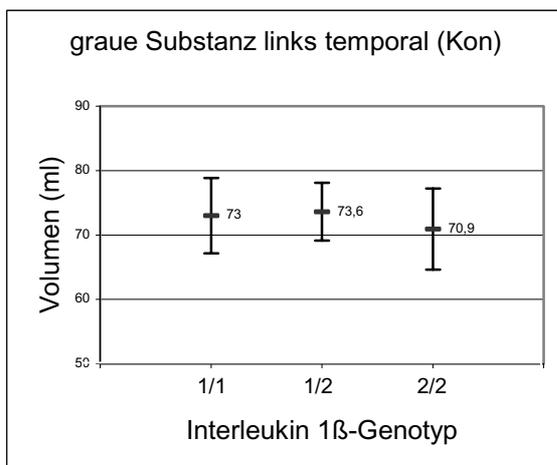


Abbildung 10 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die graue Substanz im linken Temporallappen, Kontrollgruppe):
Messwerte: 1/1: 73,0ml (SD=5,9), 1/2: 73,6ml (SD=4,5), 2/2: 72,9ml (SD=5,4)

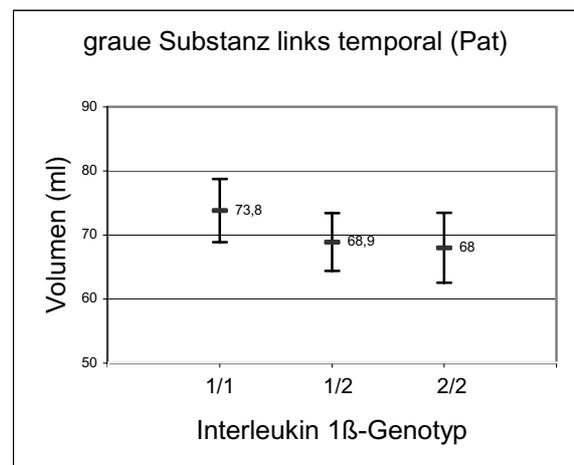


Abbildung 11 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die graue Substanz im linken Temporallappen, Patientengruppe):
Messwerte: 1/1: 73,8ml (SD=4,9), 1/2: 68,9ml (SD=4,5), 2/2: 68,0ml (SD=5,5)

Temporal rechts

Ein substanzmindernder Effekt bei Allel 2-Trägern war in der grauen Substanz des rechten Temporallappens diagnoseunabhängig signifikant ausgeprägt ($F=3,72$; $df=2/86$; $P=0,028$). Abbildung 12 zeigt die dabei gemessenen Ergebnisse.

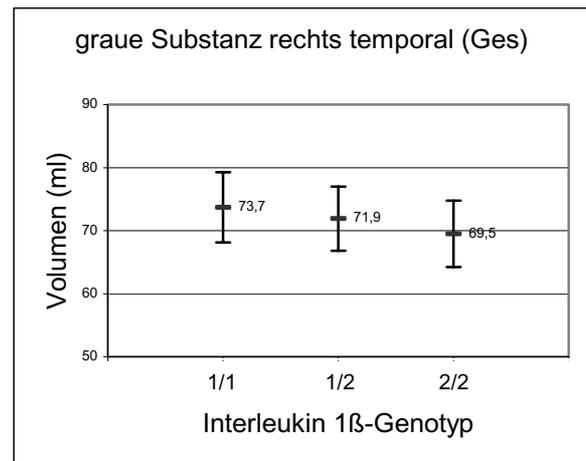


Abbildung 12 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die graue Substanz im rechten Temporallappen, Gesamtgruppe):
Messwerte: 1/1: 73,7ml (SD=5,6), 1/2: 71,9ml (SD=5,1), 2/2: 69,5ml (SD=5,3)

Unter Berücksichtigung der Diagnose konnten keine diagnosespezifischen Effekte nachgewiesen werden ($F=2,05$; $df=/86$; $P=0,14$). Die Messwerte sind in den Abbildung 13 und 14 dargestellt.

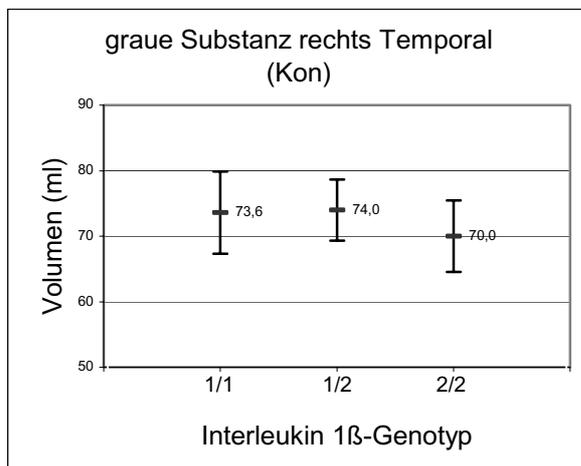


Abbildung 13 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die graue Substanz im rechten Temporallappen, Kontrollgruppe):
Messwerte: 1/1: 73,6ml (SD=6,3), 1/2: 74,0ml (SD=4,7), 2/2: 70,0ml (SD=5,5)

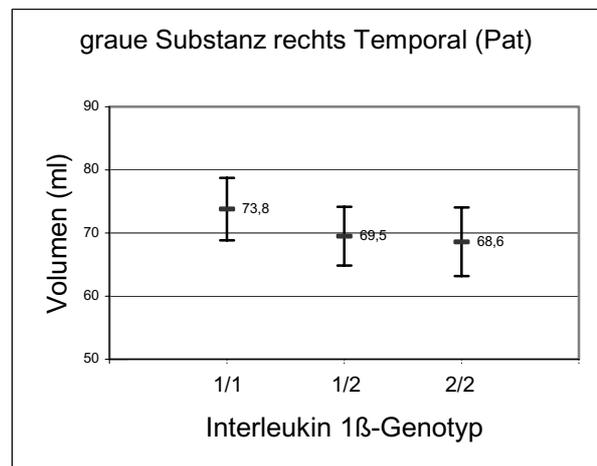


Abbildung 14 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die graue Substanz im rechten Temporallappen, Patientengruppe):
Messwerte: 1/1: 73,8ml (SD=4,9), 1/2: 69,5ml (SD=4,6), 2/2: 68,6ml (SD=5,4)

Parietallappen und Okzipitallappen

Im Parietallappen konnten weder diagnoseunabhängige (links: $F=0,75$; $df=2/86$; $P=0,48$, rechts: $F=1,68$; $df=2/86$; $P=0,19$), noch diagnoseabhängige (links: $F=1,22$; $df=2/86$; $P=0,30$, rechts: $F=1,51$; $df=2/86$; $P=0,23$) Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die graue Substanz gemessen werden.

Die Analyse des linken Okzipitallappens in der Gesamtgruppe bot keine Auffälligkeiten ($F=0,23$; $df=2/86$; $P=0,80$), auch diagnosespezifische Effekte waren nicht messbar ($F=0,58$; $df=2/86$; $P=0,56$).

Bei der gemeinsamen Betrachtung von Patienten und Kontrollprobanden war im rechten Okzipitallappen hingegen ein substanzmindernder Trend bei Individuen mit dem Genotyp 2/2 zu vermelden ($F=2,80$; $df=2/86$; $P=0,066$), Abbildung 15 zeigt die Messwerte. Diagnosespezifische Unterschiede gab es hierbei nicht ($F=0,27$; $df=2/86$; $P=0,77$).

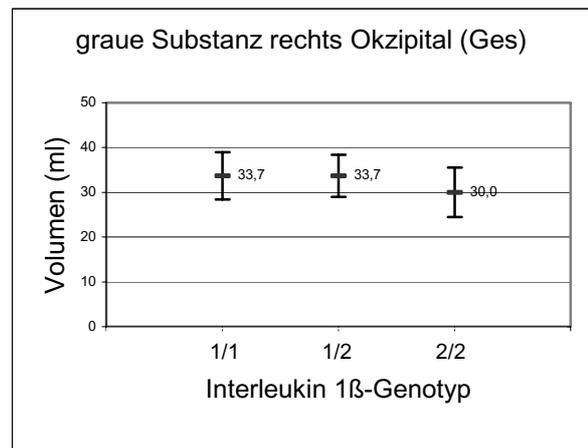


Abbildung 15 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die graue Substanz im rechten Okzipitallappen, Gesamtgruppe):
Messwerte: 1/1: 33,7ml (SD=5,3), 1/2: 33,7ml (SD=4,7), 2/2: 30,0ml (SD=5,5)

3.1.2.2. Effekte des Interleukin 1 β -Polymorphismus in der weissen Substanz

Nach der gleichen Prozedur wurde nun die weisse Substanz betrachtet. Die diesbezüglichen Ergebnisse werden wieder tabellarisch (Tab. 3) abgebildet.

Dieser Berechnung zufolge zeigte sich kein Haupteffekt des Genotyps auf in der weissen Substanz ($F=0,51$; $df=2/86$; $P=0,60$). Die Interaktion von Hirnregion, Hemisphäre und Genotyp zeigte allerdings einen signifikanten gemeinsamen Effekt ($F=3,29$; $df=6/84$; $P=0,018$) dieser Variablen auf die Volumina der weissen Substanz. Nachdem die Interaktion der Covariablen Hemisphäre, Diagnose und Genotyp einen Trend ($F=2,33$; $df=2/86$; $P=0,10$) diesbezüglich aufwiesen, gab dies im Folgenden Anlass dazu, bei der Analyse der einzelnen Hirnregionen auch die Covariable Diagnose zu berücksichtigen, um mögliche diagnosespezifische Einflüsse aufzudecken.

Tab.3 (Einflüsse des Interleukin 1 β -Polymorphismus auf die weisse Hirnsubstanz):

	F	df	P
Diagnose (D)	487,39	1/86	0,12
Genotyp (G)	0,51	2/86	0,60
D x G	1,85	2/86	0,16
Hirnregion (R)	2359,98	3/84	0,0001
R x D	1,39	3/84	0,25
R x G	1,12	6/170	0,342
R x D x G	0,44	6/170	0,71
Hemisphäre (H)	4,13	1/86	0,045
H x D	1,94	1/86	0,17
H x G	1,50	2/86	0,23
H x D x G	2,33	2/86	0,10
R x H	97,45	3/84	0,0001
R x H x D	1,07	3/84	0,34
R x H x G	3,29	6/84	0,018
R x H x D x G	1,90	6/170	0,13

Von den dabei auffälligen Ergebnisse werden die Werte der volumetrischen Messungen graphisch dargestellt, zusammen mit der statistischen Berechnung der Signifikanz der Einflüsse, verursacht durch die Interleukin 1 β -Genotypen.

Frontallappen

Im Bereich der Frontallappen waren in beiden Hemisphären keine Auswirkungen der Genotypen auf die weisse Substanz nachzuweisen. Dies galt sowohl bei diagnoseunabhängiger Betrachtung (links: $F=1,47$; $df=2/86$; $P=0,24$, rechts: $F=0,43$; $df=2/86$; $P=0,66$), als auch unter Einbeziehung der Diagnose (links: $F=0,92$; $df=2/86$; $P=0,40$, rechts: $F=1,24$; $df=2/86$; $P=0,29$).

Temporallappen links

In der weissen Substanz des linken Temporallappen konnten zunächst keine Effekte der Genotypen in der Gesamtgruppe gefunden werden ($F=1,180$; $df=2/86$; $P=0,312$). Bei Berücksichtigung der Diagnose hingegen waren Auswirkungen der Genotypen nachweisbar. Die in Abbildung 16 und 17 dargestellten Messwerte zeigen den signifikanten diagnosespezifischen Effekt ($F=3,22$; $df=2/86$; $P=0,045$) der Interleukin 1 β -Genotypen.

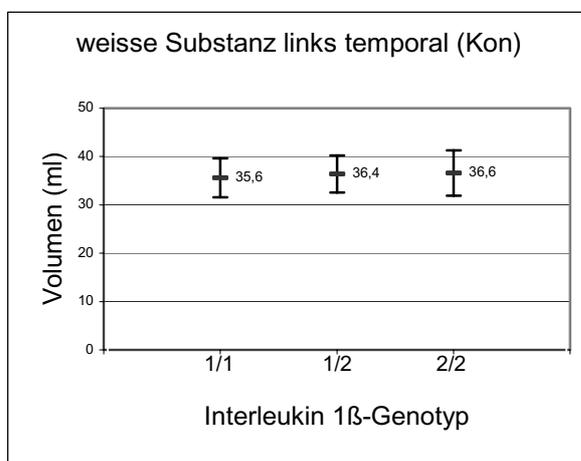


Abbildung 16 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die weisse Substanz im linken Temporallappen, Kontrollgruppe):
Messwerte: 1/1: 35,6ml (SD=4,1), 1/2: 36,4ml (SD=3,8), 2/2: 36,6ml (SD=4,7)

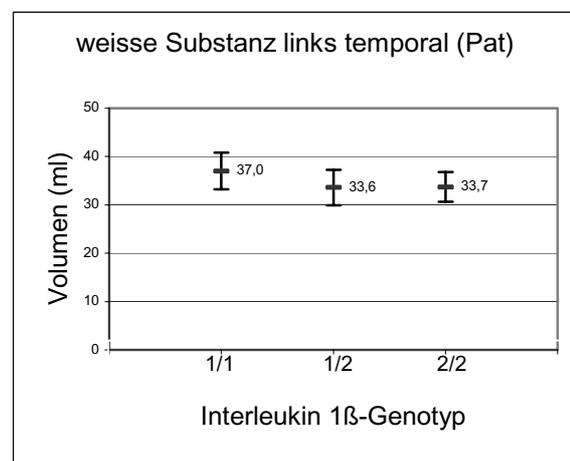


Abbildung 17 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die weisse Substanz im linken Temporallappen, Patientengruppe):
Messwerte: 1/1: 37,0ml (SD=3,8), 1/2: 33,6ml (SD=3,6), 2/2: 33,7ml (SD=3,1)

Temporallappen rechts

Ähnliche Verhältnisse wurden im rechten Temporallappen aufgefunden: Bei der gemeinsamen Analyse der Gesamtgruppe konnte kein Effekt der Interleukin 1 β -Genotypen in der weissen Substanz nachgewiesen werden ($F=0,36$; $df=2/86$; $P=0,70$).

Bei der nach Diagnose aufgeschlüsselten Betrachtung des rechten Temporallappens konnte ein Trend ($F=3,09$; $df=2/86$; $P=0,051$) bezüglich eines diagnosespezifischen Einflusses der Genotypen auf die weisse Hirnsubstanz festgestellt werden (Abbildung 18 und 19).

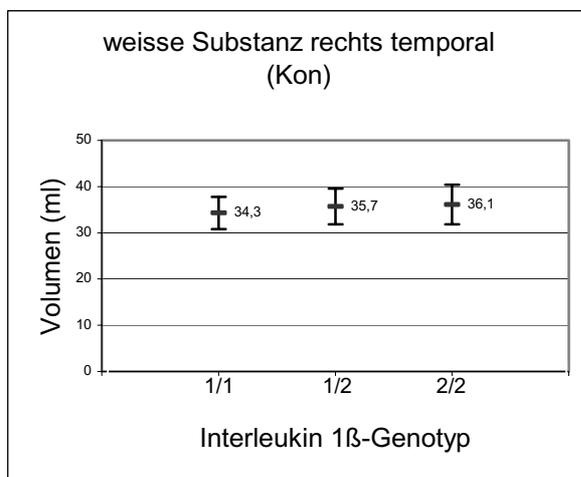


Abbildung 18 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die weisse Substanz im rechten Temporallappen, Kontrollgruppe):
Messwerte: 1/1: 34,3ml (SD=3,5), 1/2: 35,7ml (SD=3,9), 2/2: 36,1ml (SD=4,3)

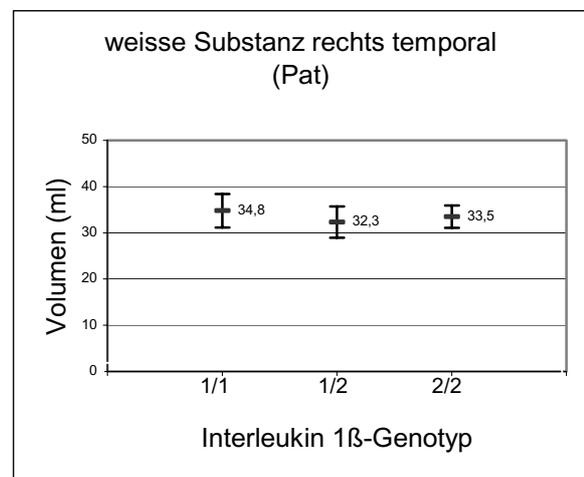


Abbildung 19 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die weisse Substanz im rechten Temporallappen, Patientengruppe):
Messwerte: 1/1: 34,8ml (SD=3,6), 1/2: 32,3ml (SD=3,4), 2/2: 33,5ml (SD=2,4)

Parietallappen und Okzipitallappen

Im Parietallappen waren weder bei der diagnoseunabhängigen Betrachtung (links: $F=0,46$; $df=2/86$; $P=0,63$, rechts: $F=0,39$; $df=2/86$; $P=0,68$), noch unter Einbeziehung der Diagnose Effekte der Genotypen nachweisbar (links: $F=1,22$; $df=2/86$; $P=0,30$, rechts: $F=1,74$; $df=2/86$; $P=0,18$). Das gleiche galt für den Okzipitallappen: sowohl in der gemeinsamen Analyse (links: $F=0,52$; $df=2/86$; $P=0,60$, rechts: $F=1,61$; $df=2/86$; $P=0,21$), als auch unter Berücksichtigung der Diagnose (links: $F=1,72$; $df=2/86$; $P=0,19$, rechts: $F=0,25$; $df=2/86$; $P=0,78$), konnten keinerlei Auswirkungen der Interleukin 1 β -Genotypen auf die weisse Substanz gemessen werden.

3.1.2.3. Effekte des Interleukin 1 β -Polymorphismus in den Liquorräumen

Zuletzt wurden die Liquorräume in analoger Weise untersucht, die Ergebnisse zeigt Tabelle 4 (Tab. 4).

Tab. 4 (Einflüsse des Interleukin 1 β -Polymorphismus auf die Liquorkompartimente):

	F	df	P
Diagnose (D)	5,08	1/86	0,027
Genotyp (G)	1,36	2/86	0,26
D x G	0,99	2/86	0,38
Hirnregion (R)	513,95	4/83	0,0001
R x D	2,26	4/83	0,13
R x G	1,07	8/168	0,36
R x D x G	0,54	8/168	0,64
Hemisphäre (H)	0,10	1/86	0,75
H x D	0,33	1/86	0,57
H x G	2,71	2/86	0,072
H x D x G	2,11	2/86	0,13
R x H	21,12	4/83	0,0001
R x H x D	0,34	4/83	0,75
R x H x G	2,69	8/168	0,026
R x H x D x G	1,36	8/168	0,25

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Interaktion aus Hirnregion, Hemisphäre und Genotyp in den Liquorkompartimenten (F=2,69; df=8/344; P=0,026). Ausserdem war ein Trend (F=2,71; df=2/86; P=0,072) bezüglich eines Effektes der Interaktion aus Hemisphäre und Genotyp auszumachen. Unabhängig von den Genotypen war hier ausserdem ein signifikanter Einfluss der Diagnose auf die Liquorkompartimente zu vermerken (F=5,08; df=1/86; P=0,027).

Nun wurden die einzelnen Hirnregionen wieder einzeln untersucht.

Frontallappen

Weder linkshemisphärisch noch rechtshemisphärisch konnte im Frontallappen ein diagnoseunabhängiger Effekt der Genotypen ausgemacht werden (links: $F=0,66$; $df=2/86$; $P=0,52$, rechts: $F=2,00$; $df=2/86$; $P=0,14$). Auch nachdem die Diagnose in die Berechnung einbezogen wurde konnten keinerlei Auswirkungen gefunden werden (links: $F=0,33$; $df=2/86$; $P=0,72$, rechts: $F=0,98$; $df=2/86$; $P=0,38$).

Temporallappen

Zwar konnten im Temporallappen keine Effekte auf die Gesamtstichprobe gemessen werden (links: $F=0,021$; $df=2/86$; $P=0,98$, rechts: $F=1,93$; $df=2/86$; $P=0,15$), bei der Analyse unter Berücksichtigung der Diagnose konnten allerdings signifikante Einflüsse auf die Liquorkompartimente des linken Temporallappen gemessen werden ($F=4,14$; $df=2/86$; $P=0,019$). Die in der Kontroll- und Patientengruppe gemessenen Volumina der Liquorkompartimente sind in den Abbildungen 20 und 21 dargestellt.

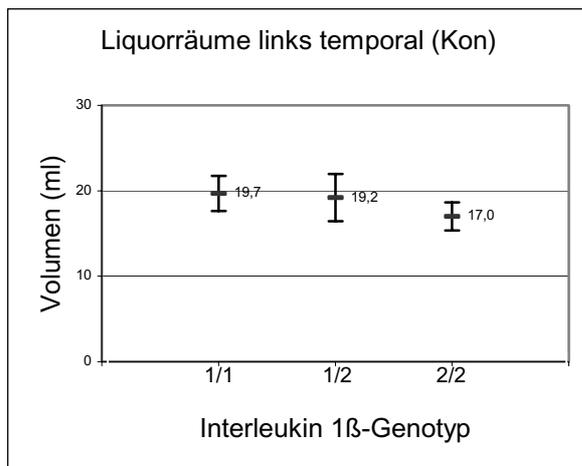


Abbildung 20 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die Liquorräume links Temporal, Kontrollgruppe):
Messwerte: 1/1: 19,7ml (SD=2,1), 1/2: 19,2ml (SD=2,8), 2/2: 17,0ml (SD=1,7)

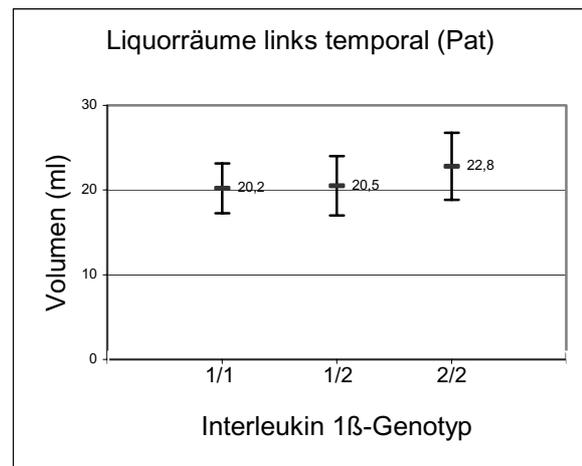


Abbildung 21 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die Liquorräume links Temporal, Patientengruppe):
Messwerte: 1/1: 20,2ml (SD=2,9), 1/2: 20,5ml (SD=3,5), 2/2: 22,8ml (SD=4,0)

Die diagnoseabhängige Analyse des rechten Temporallappens war wiederum unauffällig ($F=1,03$; $df=2/86$; $P=0,36$).

Parietallappen und Okzipitallappen

Im Parietallappen konnten weder diagnoseunabhängige (links: $F=2,01$; $df=2/86$; $P=0,14$, rechts: $F=1,10$; $df=2/86$; $P=0,34$) noch diagnoseabhängige (links: $F=0,92$; $df=2/86$; $P=0,40$, rechts: $F=0,33$; $df=2/86$; $P=0,72$) Einflüsse der Interleukin 1 β -

Genotypen auf die Liquorkompartimente gemessen werden. Auch im Okzipitallappen waren bei der diagnoseunabhängigen Analyse keine Auswirkungen nachweisbar (links: $F=1,61$; $df=2/86$; $P=0,21$, rechts: $F=0,29$; $df=2/86$; $P=0,75$), ebenso in der nach Diagnose aufgeschlüsselten Analyse (links: $F=1,72$; $df=2/86$; $P=0,19$, rechts: $F=0,25$; $df=2/86$; $P=0,78$).

Seitenventrikel

Bei der gemeinsamen Analyse der beiden untersuchten Gruppen waren im Bereich der Seitenventrikel beidseits abermals keine Einflüsse der Genotypen feststellbar (links: $F=0,177$; $df=2/86$; $P=0,84$, rechts: $F=1,31$; $df=2/86$; $P=0,28$). Ein anderes Bild zeigte sich bei der Untersuchung nach Berücksichtigung der jeweiligen Diagnose, deren Ergebnisse die Abbildungen 22 und 23 darstellen:

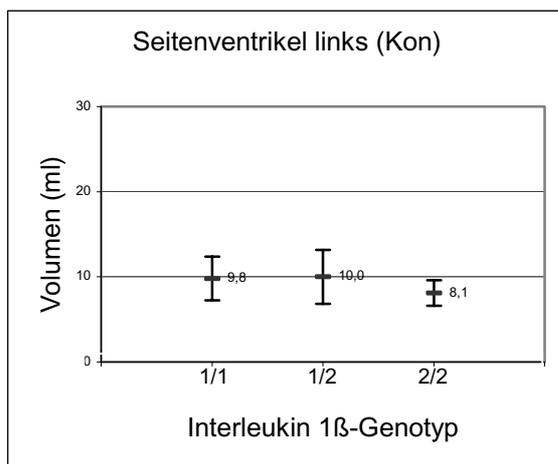


Abbildung 22 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die Volumina im linken Seitenventrikel, Kontrollgruppe):
Messwerte: 1/1: 9,8ml (SD=2,6), 1/2: 10,0ml (SD=3,2), 2/2: 8,1ml (SD=1,5)

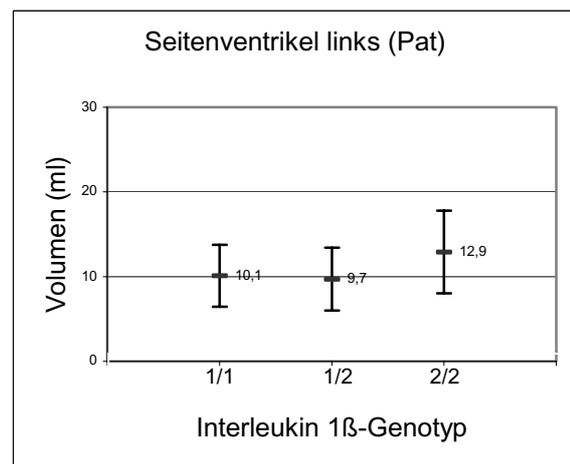


Abbildung 23 (Einflüsse der Interleukin 1 β -Genotypen auf die Volumina im linken Seitenventrikel, Patientengruppe):
Messwerte: 1/1: 10,1ml (SD=3,7), 1/2: 9,7ml (SD=3,7), 2/2: 12,9ml (SD=4,9)

Linksseitig zeigte sich hier ein Trend ($F=2,78$; $df=2/86$; $P=0,068$) bezüglich eines diagnoseabhängigen Einflusses auf die Ventrikelvolumina.

Dagegen war dieser Effekt in den Seitenventrikeln der rechten Hemisphäre nicht vorhanden ($F=0,70$; $df=2/86$; $P=0,50$).

3.1.3. Der Interleukin 1 β -Polymorphismus und die soziodemographischen und klinischen Daten

Um zu überprüfen, dass die gemessenen Effekte auf die Genotypen zurückzuführen sind und mögliche sonstige Einflussgrößen auf die Ergebnisse ausfindig zu machen, wurden die erhobenen soziodemographischen und klinischen Daten mit der Genotypenverteilung korreliert. Wie bei der Analyse der hirmorphologischen Parameter wurden wieder mögliche Zusammenhänge zwischen den Genotypen 1/1, 1/2 und 2/2 mit den fraglichen Größen untersucht. Die Träger der verschiedenen Genotypen unterschieden sich voneinander weder bezüglich ihres Alters ($F=0,976$; $df=1/2$; $P=0,381$), noch bezüglich ihrer Körpergröße ($F=0,405$; $df=1/2$; $P=0,668$), ihres Gewichts ($F=0,127$; $df=1/2$; $P=0,881$) oder in ihrem Alkoholkonsum ($F=0,050$; $df=1/2$; $P=0,951$).

In der Patientengruppe gab es keine Unterschiede der drei verglichenen Gruppen mit den Genotypen 1/1, 1/2 und 2/2 für die Krankheitsdauer ($F=0,422$; $df=1/2$; $P=0,658$), die Zahl der Hospitalisationen ($F=0,661$; $df=1/2$; $P=0,522$), die BPRS-Werte ($F=1,285$; $df=1/2$; $P=0,288$) sowie die Skalen für Positiv- und Negativsymptome, aufgeteilt in die Gesamtskala ($F=2,092$; $df=1/2$; $P=0,136$), die Werte für Positivsymptome ($F=1,662$; $df=1/2$; $P=0,202$) und Negativsymptome ($F=1,560$; $df=1/2$; $P=0,222$).

3.2. Analyse der Daten bezüglich der Genotypen des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten

3.2.1. Analyse der Genotypenverteilung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe

Bei der Analyse der Daten zum Interleukin 1-RA-Polymorphismus wurde zunächst wieder die Verteilung der Genotypen innerhalb der Patienten- und Kontrollgruppe untersucht, die in Tabelle (Tab. 5) wiedergegeben wird.

Tab. 5 (Verteilung der Genotypen des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten in der Patienten- und Kontrollgruppe):

	1/1		1/2		2/2		1/3		1/4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Kontrollprobanden (N=48)	17	(35,4)	21	(43,8)	8	(16,7)	0	(0)	2	(4,2)
Schizophrene Patienten (N=44)	24	(54,5)	11	(25,0)	5	(11,4)	1	(2,3)	3	(6,8)

Für die Analyse der Häufigkeitsverteilung wurden zunächst die seltenen Genotypen 1/3 sowie 1/4 von der Analyse ausgeschlossen. Die verbleibenden 40 Patienten wurden mit der Gruppe der verbleibenden 46 Probanden verglichen. Hierbei zeigte sich ein Trend hinsichtlich eines Einflusses der Genotypenverteilung auf die Verteilung der Diagnose Schizophrenie ($X^2=4,616$; $df=2$; $P=0,099$), wobei der Genotyp 1/1 häufiger in der Gruppe der Patienten auftrat. In beiden Gruppen waren die Genotypen innerhalb des Hardy-Weinberg-Equilibriums verteilt (Schizophrene Patienten: $X^2=1,20$; $df=1/2$; $P=0,548$, Kontrollgruppe: $X^2=0,05$; $df=1/2$; $P=0,974$).

3.2.2. Auswertung der hirmorphologischen Daten bezüglich der Genotypen des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten

Untersucht wurden wieder die Regionen Frontalhirn, Temporallappen, Parietallappen und Okzipitallappen jeweils in beiden Hemisphären. Graue und weiße Substanz wurden separat gemessen, zusätzlich wurden die zugehörigen Liquorkompartimente der jeweiligen Hirnregionen bestimmt, wobei die Seitenventrikel als zusätzliche Region eingeführt wurden. Maßgebliche Effekte und Interaktionen wurden abermals durch eine Analyse nach dem allgemeinen linearen Modell mit Messwertwiederholung berechnet. Die signifikanten Effekte wurden danach wieder für einzelne Hirnregion untersucht.

3.2.2.1. Effekte des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten-Polymorphismus in der grauen Substanz

Die untersuchten Covariablen wurden wieder auf massgebliche Effekte und Interaktionen getestet. Die folgende Tabelle (Tab. 6) stellt die Ergebnisse dieser Analyse dar.

Tab. 6 (Einflüsse des Interleukin 1-RA-Polymorphismus auf die graue Substanz):

	F	df	P
Diagnose (D)	1,85	1/80	0,18
Genotyp (G)	3,89	2/80	0,025
D x G	0,91	2/80	0,41
Hirnregion (R)	4815,98	3/78	0,0001
R x D	1,99	3/87	0,153
R x G	2,53	6/158	0,061
R x D x G	1,23	6/158	0,30
Hemisphäre (H)	33,26	1/80	0,0001
H x D	0,35	1/80	0,55
H x G	0,51	2/80	0,60
H x D x G	0,17	2/80	0,80
R x H	90,15	3/78	0,0001
R x H x D	0,33	3/78	0,67
R x H x G	4,30	6/158	0,006
R x H x D x G	1,42	6/158	0,24

Es zeigte sich ein Haupteffekt des Interleukin 1-RA-Genotyps auf die Volumina der grauen Substanz (F=3,89; df=2/80; P=0,025). Einen signifikanten Effekt hatte auch die Interaktion aus Hemisphäre, Hirnregion und Genotyp (F=4,30; df=6/158; P=0,006). Ein Trend diesbezüglich (F=2,53; df=6/158; P=0,061) war auch ohne Berücksichtigung der Hemisphäre, bei Einbeziehung der Covariablen Hirnregion und Genotyp vorhanden.

Nun wurden die auf diese Weise ermittelten Effekte in den einzelnen Hirnregionen untersucht. Dabei sollten die genauen Zusammenhänge der Hirnvolumina mit den jeweiligen Genotypen und hirnregionspezifische Unterschiede zu Tage treten. Von den hierbei auffälligen Regionen werden im Folgenden die gemessenen Volumenwerte in Graphiken dargestellt und die zugehörigen statistischen Signifikanzwerte bezüglich eines Einflusses der Interleukin 1RA-Genotypen wiedergegeben.

Diagnosespezifisch waren keinerlei Auswirkungen der 3 untersuchten Genotypen nachweisbar. Die hirnregionspezifische Untersuchung erfolgte deshalb ausschließlich anhand der gesamten Studienstichprobe, also Patienten und Kontrollprobanden gemeinsam.

Frontallappen

Im linken Frontallappen zeigten sich signifikante Auswirkungen ($F=5,16$; $df=2/80$; $P=0,008$) der Genotypen auf die graue Hirnsubstanz. Die gemessenen Volumenwerte sind in nebenstehenden Graphik (Abbildung 24) dargestellt.

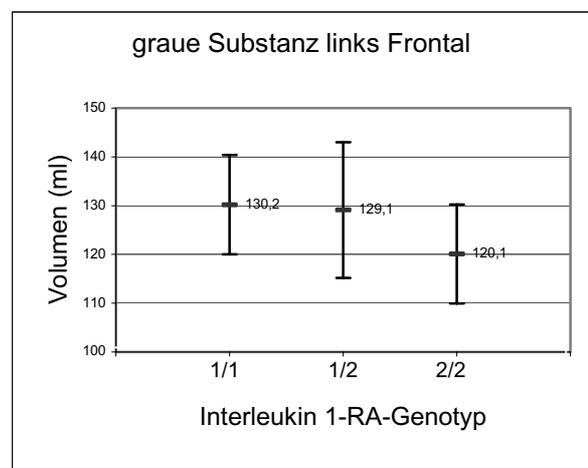


Abbildung 24 (Einflüsse der Interleukin 1-RA-Genotypen auf die graue Substanz im linken Frontallappen, Gesamtgruppe):
Messwerte: 1/1: 130,2ml (SD=10,2), 1/2: 129,1ml (SD=13,9), 2/2: 120,1ml (SD=10,1)

Ähnliche Verhältnisse konnten im Bereich des rechten Frontallappens nachgewiesen werden. Allerdings war hier lediglich ein Trend ($F= 2,51$; $df=2/80$; $P=0,088$) in diesem Sinne vorhanden (Abbildung 25).

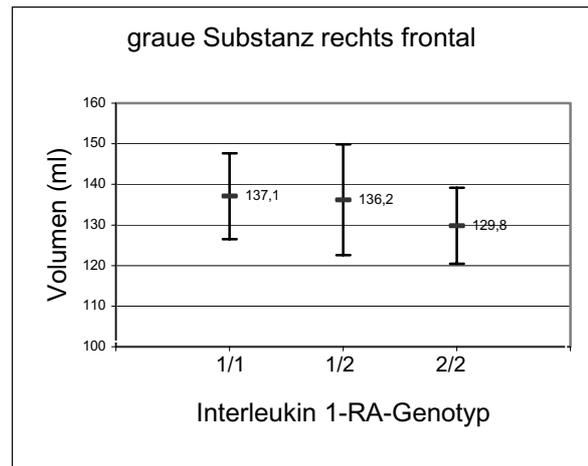


Abbildung 25 (Einflüsse der Interleukin 1-RA_Genotypen auf die graue Substanz im rechten Frontallappen, Gesamtgruppe):
Messwerte: 1/1: 137,1ml (SD=10,6), 1/2: 136,2ml (SD=13,6), 2/2: 129,8ml (SD=9,4)

Temporallappen

Auch im Temporallappen war ein Einfluss der Genotypen auf die graue Substanz festzustellen. Wie aus Abbildung 26 ersichtlich, war dieser linkshemisphärisch zunächst knapp signifikant ausgeprägt ($F=3,11$; $df=2/80$; $P=0,050$).

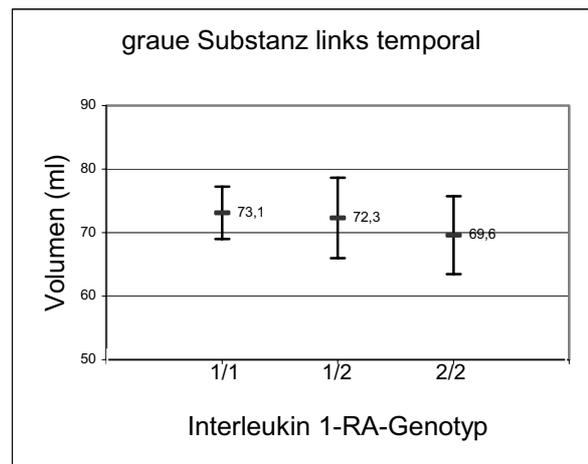


Abbildung 26 (Einflüsse der Interleukin 1-RA-Genotypen auf die graue Substanz im linken Temporallappen, Gesamtgruppe):
Messwerte: 1/1: 73,1ml (SD=4,1), 1/2: 72,3ml (SD=6,3), 2/2: 69,6ml (SD=6,1)

Rechtshemisphärisch konnte ein signifikanter Effekt ($F=3,22$; $df=2/80$; $P=0,045$) der Genotypen nachgewiesen werden, demzufolge sich die Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit vom jeweiligen Interleukin 1-RA-Genotyp unterscheiden (Abbildung 27).

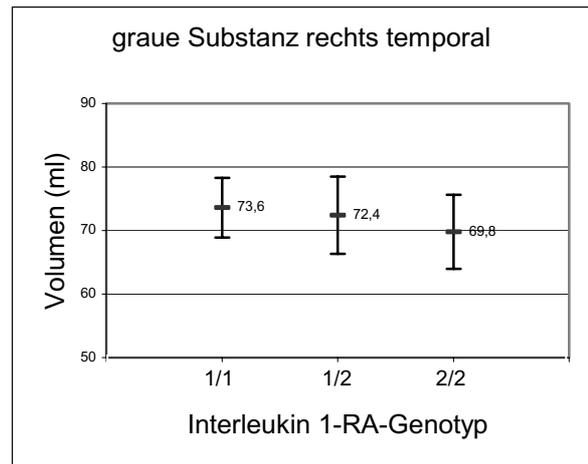


Abbildung 27 (Einflüsse der Interleukin 1-RA-Genotypen auf die graue Substanz im rechten Temporallappen, Gesamtgruppe): Messwerte: 1/1: 73,6ml (SD=4,7), 1/2: 72,4ml (SD=6,1), 2/2: 69,8ml (SD=5,8)

Parietallappen

Während im linksseitigen Parietallappen keine derartigen Auswirkungen der Genotypen nachgewiesen werden konnten ($F=1,70$; $df=2/80$; $P=0,19$), war im rechten Parietallappen (Abbildung 28) ein Trend diesbezüglich vorhanden ($F=2,88$; $df=2/80$; $P=0,062$).

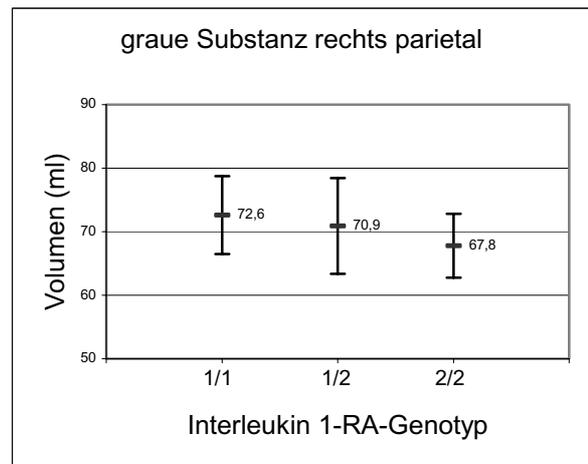


Abbildung 28 (Einflüsse der Interleukin 1-RA-Genotypen auf die graue Substanz im rechten Parietallappen, Gesamtgruppe): Messwerte: 1/1: 72,6ml (SD=6,1), 1/2: 70,9ml (SD=7,5), 2/2: 67,8ml (SD=5,0)

Okzipitallappen

Ähnliche Verhältnisse fanden sich im Okzipitallappen. Während links-hemisphärisch keine Zusammenhänge zwischen den Genotypen und den Volumina der grauen Substanz hergestellt werden konnten ($F=0,42$; $df=2/80$; $P=0,66$), war im rechten Okzipitallappen (Abbildung 29) ein deutlich signifikanter Effekt messbar ($F=5,38$; $df=2/80$; $P=0,006$)

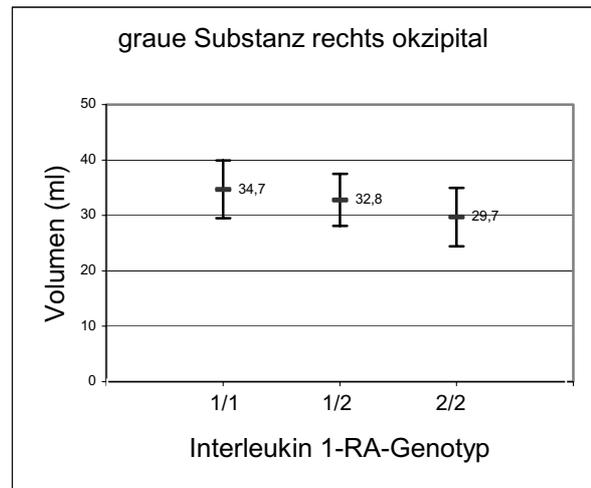


Abbildung 29 (Einflüsse der Interleukin 1-RA-Genotypen auf die graue Substanz im rechten Parietallappen, Gesamtgruppe):
Messwerte: 1/1: 34,7ml (SD=5,2), 1/2: 32,8ml (SD=4,7), 2/2: 29,7ml (SD=5,3)

3.2.2.2. Effekte des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten-Polymorphismus in der weissen Substanz

Auch die weisse Substanz wurde zunächst wieder auf Effekte und Interaktionen der Variablen getestet, die in der nachfolgenden Tabelle (Tab. 7) dargestellt werden.

Hier konnte ein signifikanter Effekt der Interaktion aus Hirnregion, Hemisphäre und Genotyp gefunden werden ($F=4,86$; $df=6/158$; $P=0,002$); ebenso ein signifikanter Effekt der Interaktion aus Hemisphäre, Diagnose und Genotyp ($F=3,12$; $df=2/80$; $P=0,050$). Weiterhin ist anzumerken, dass offenbar ein Trend in einzelnen Hirnregionen bestand, demzufolge die Diagnose unabhängig vom Genotyp Auswirkungen auf die weisse Substanz hatte.

Tab. 7 (Einflüsse des Interleukin 1-RA-Polymorphismus auf die weisse Substanz):

	F	df	P
Diagnose (D)	2,52	1/80	0,117
Genotyp (G)	1,81	2/80	0,17
D x G	0,41	2/80	0,67
Hirnregion (R)	2214,93	3/78	0,0001
R x D	2,79	3/78	0,086
R x G	1,77	6/158	0,16
R x D x G	0,36	6/158	0,758
Hemisphäre (H)	3,93	1/80	0,051
H x D	1,56	1/80	0,215
H x G	0,46	2/80	0,635
H x D x G	3,12	2/80	0,050
R x H	93,20	3/78	0,0001
R x H x D	1,15	3/78	0,314
R x H x G	4,86	6/158	0,002
R x H x D x G	1,43	6/158	0,234

Die einzelnen Hirnregionen wurden sodann separat auf Effekte der Genotypen des Interleukin 1-RA untersucht. Bei Berücksichtigung der Covariablen Diagnose ergaben sich dabei keinerlei auffällige Auswirkungen, weshalb im Folgenden Patienten und Probanden als gemeinsame Gruppe analysiert wurden.

Frontallappen

Im linken Frontallappen war ein signifikanter Effekt ($F=3,28$; $df=2/80$; $P=0,043$) der Genotypen auf die Volumina der weissen Substanz messbar (Abbildung 30). Rechtsseitig konnte im Frontallappen keine derartige Assoziation gefunden werden ($F=1,20$; $df=2/80$; $P=0,306$).

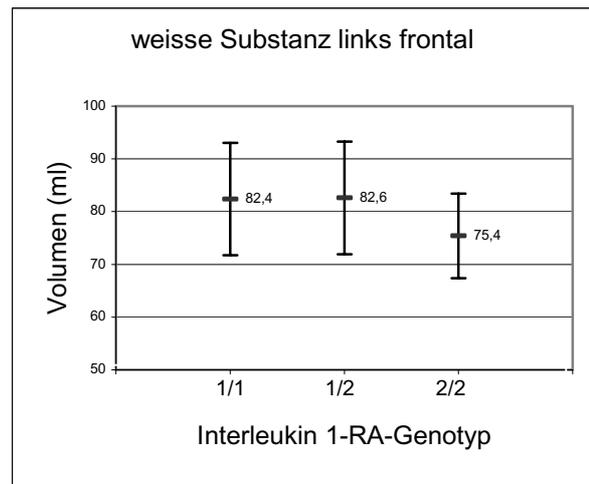


Abbildung 30 (Einflüsse der Interleukin 1-RA-Genotypen auf die weisse Substanz im linken Frontallappen, Gesamtgruppe):
Messwerte: 1/1: 82,4ml (SD=10,7), 1/2: 82,6ml (SD=10,7), 2/2: 75,4ml (SD=8,0)

Temporallappen und Parietallappen

Auswirkungen der Genotypen auf die weisse Hirnsubstanz konnten weder im Temporallappen (links: $F=1,69$; $df=2/80$; $P=0,192$, rechts: $F=0,153$; $df=2/80$; $P=0,858$) noch im Parietallappen (links: $F=0,99$; $df=2/80$; $P=0,377$, rechts: $F=1,52$; $df=2/80$; $P=0,226$) nachgewiesen werden.

Okzipitallappen

Auffälligkeiten bot hingegen wieder der Okzipitallappen. Während zunächst linkshemisphärisch keine Auswirkungen der Genotypen vorhanden waren ($F=0,044$; $df=2/80$; $P=0,957$), konnten rechtsseitig ein signifikanter Effekt ($F=4,64$; $df=2/80$; $P=0,012$) gemessen werden (Abbildung 31).

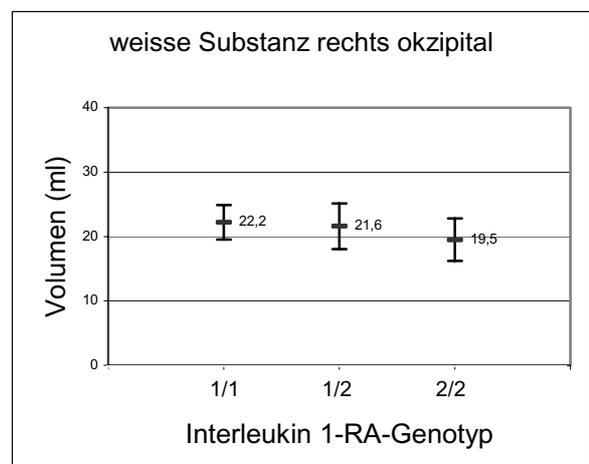


Abbildung 31 (Einflüsse der Interleukin 1-RA-Genotypen auf die weisse Substanz im rechten Okzipitallappen, Gesamtgruppe):
Messwert: 1/1: 22,2ml (SD=2,7), 1/2: 21,6ml (SD=3,5), 2/2: 19,5ml (SD=3,3)

3.2.2.3. Effekte des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten-Polymorphismus in den Liquorräumen

Zuletzt wurden die Liquorräume auf gleiche Weise untersucht. Die Ergebnisse des multivariaten Testverfahrens werden wieder als Tabelle (Tab. 8) präsentiert.

Signifikante Effekte der Genotypen auf die Volumina der Liquorkompartimente konnten nicht ausgemacht werden. Allerdings war ein hemisphärenspezifischer Trend zu vermelden ($F=2,95$; $df=2/80$; $0,058$). Ausserdem hatte die Diagnose unabhängig vom Genotyp signifikanten Einfluss auf die Liquorkompartimente ($F=4,50$; $df=1/80$; $P=0,037$).

Tab. 8 (Einflüsse des Interleukin 1-RA-Polymorphismus auf die Liquorkompartimente):

	F	df	P
Diagnose (D)	4,50	1/80	0,037
Genotyp (G)	0,31	2/80	0,733
D x G	0,23	2/80	0,792
Hirnregion (R)	484,30	4/77	0,0001
R x D	2,31	4/77	0,121
R x G	0,12	8/156	0,941
R x D x G	0,29	8/156	0,817
Hemisphäre (H)	0,20	1/80	0,655
H x D	0,16	1/80	0,695
H x G	2,95	2/80	0,058
H x D x G	0,69	2/80	0,503
R x H	18,04	4/77	0,0001
R x H x D	0,27	4/77	0,783
R x H x G	1,25	8/156	0,289
R x H x D x G	0,87	8/156	0,491

Die Patienten und Probanden wurden nun wieder als eine Gruppe auf Effekte der Genotypen in den einzelnen Hirnregionen getestet. Auffällige Ergebnisse wurden dabei jedoch nicht erzielt.

3.2.3. Auswertung der soziodemographischen und klinischen Daten zum Polymorphismus des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten

Wie oben wurden die Genotypen 1/1, 1/2 und 2/2 gegeneinander hinsichtlich Einflüsse der fraglichen Messgrößen auf die Genotypenverteilung getestet. Aufgrund ihrer geringen Zahl wurden die Träger der seltenen Genotypen 1/3 und 1/4 nicht berücksichtigt. Die Träger der drei Genotypen unterschieden sich im Alter signifikant ($F=5,348$, $df=1/2$, $P=0,007$), wobei die Träger des Genotyps 1/1 jünger waren. Signifikante Unterschiede gab es auch bei der Körpergröße ($F=3,574$, $df=1/2$, $P=0,032$), wobei die Träger des Genotyps 2/2 kleiner waren. Keinerlei Unterschiede in der Verteilung der drei Genotypen gab es hinsichtlich des Körpergewichtes ($F=2,129$, $df=1/2$, $P=0,125$) und des Alkoholgenusses ($F=1,984$, $df=1/2$, $P=0,144$).

In der Patientengruppe war bei den Trägern der Genotypen 1/2 und 2/2 eine tendenziell längere Krankheitsdauer ($F=2,543$; $df=1/2$; $P=0,092$) zu verzeichnen. Die Zahl der Hospitalisationen ($F=0,440$; $df=1/2$; $P=0,647$), die BPRS-Werte ($F=0,072$; $df=1/2$; $P=0,931$) sowie die Skalen für Positiv- und Negativsymptome, aufgeteilt in die Gesamtskala ($F=0,311$; $df=1/2$; $P=0,734$), die Werte für Positivsymptome ($F=0,131$; $df=1/2$; $P=0,877$) und Negativsymptome ($F=1,062$; $df=1/2$; $P=0,356$) unterschieden sich nicht zwischen den beiden verglichenen Gruppen mit den Genotypen 1/1, 1/2 sowie 2/2.

3.3. Analyse der Daten bezüglich des Prion-Polymorphismus

3.3.1. Analyse der Genotypenverteilung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe

In der folgenden Tabelle (Tab. 10) ist die Verteilung der Genotypen innerhalb der Patienten- und der Probandengruppe wiedergegeben.

Tab. 9 (Verteilung der Genotypen des Prion-Polymorphismus in der Patienten- und Kontrollgruppe):

Gruppe	Met/Met		Met/Val		Val/Val	
	N	%	N	%	N	%
Schizophrene Patienten (N=43)	18	(41,9)	21	(48,8)	4	(9,3)
Kontrollprobanden (N=47)	15	(31,9)	28	(59,6)	4	(8,5)

Eine Assoziation zwischen den für Methionin homozygoten Individuen gegenüber den Trägern mindestens eines Valin-Allels und der Diagnose Schizophrenie war nicht vorhanden ($X^2=0,956$; $df=1$; $P=0,384$). In beiden Gruppen waren die Genotypen innerhalb des Hardy-Weinberg-Equilibriums verteilt (Schizophrene Patienten: $X^2=0,238$; $df=2$; $P=0,888$, Kontrollgruppe: $X^2=1,81$; $df=2$; $P=0,404$).

3.3.2. Auswertung der hirnmorphologischen Daten bezüglich des Prion-Polymorphismus

Untersucht wurden wieder die Regionen Frontalhirn, Temporallappen, Parietallappen und Okzipitallappen in jeweils beiden Hemisphären. Graue und weiße Substanz wurden separat gemessen. Zusätzlich wurden die zugehörigen Liquorkompartimente der jeweiligen Hirnregionen bestimmt, wobei die Seitenventrikel als zusätzliche Region eingeführt wurden. Zusätzlich wurden hier die Variablen Alter (A) und Intrakranielles Volumen (C) hinzugezogen. Die Val-Allel-Träger wurden zu einer Gruppe zusammengefasst, so dass alle Met-homozygoten Individuen mit den Trägern der Genotypen Met/Val bzw. Val/Val verglichen werden konnten. Maßgebliche Effekte und Interaktionen wurden abermals durch eine Analyse nach dem allgemeinen linearen Modell mit Messwertwiederholung berechnet. Die signifikanten Effekte wurden danach wieder für einzelne Hirnregion untersucht.

3.3.2.1. Effekte des Prion-Polymorphismus in der grauen Substanz

Die Inter-subjektvariablen Diagnose, Genotyp und Alter und intrakranielles Volumen sowie die Intra-subjektvariablen Hirnregion und Hemisphäre wurden zunächst auf massgebliche Effekte auf die graue Hirnsubstanz oder Interaktionen geprüft. Die Ergebnisse finden sich in der nachstehenden Tabelle (Tab. 11).

Tab. 10 (Einflüsse des Prion-Polymorphismus auf die graue Substanz):

	F	df	P
Diagnose (D)	0,197	1/84	0,658
Genotyp (G)	1,843	1/84	0,178
D x G	2,380	1/84	0,820
Alter (A)	4,986	1/84	0,028
Intrakran. Vol. (C)	18066,825	1/84	0,0001
Hirnregion (R)	2,558	3/82	0,061
R x A	4,779	3/82	0,004
R x C	20,394	3/82	0,0001
R x D	0,144	3/82	0,934
R x G	0,380	3/82	0,768
R x D x G	0,819	3/82	0,487
Hemisphäre (H)	0,062	1/84	0,803
H x A	0,013	1/84	0,909
H x C	0,663	1/84	0,418
H x D	0,363	1/84	0,548
H x G	1,106	1/84	0,296
H x D x G	0,230	1/84	0,633
R x H	0,810	3/82	0,492
R x H x A	0,984	3/82	0,404
R x H x C	0,391	3/82	0,760
R x H x D	0,698	3/82	0,556
R x H x G	0,395	3/82	0,757
R x H x D x G	1,875	3/82	0,140

Effekte dieses Polymorphismus auf die graue Hirnsubstanz waren also nicht feststellbar, weshalb auch eine Analyse einzelner Hirnregionen in diesem Falle unterbleiben kann. Bemerkenswert bei dieser Berechnung ist allerdings der deutliche Einfluss von Alter ($F=4,986$; $df=1/84$; $P=0,028$) und intrakraniellm Volumen ($F=18066,825$; $df=1/84$; $P=0,0001$) auf die Volumina der grauen Substanz.

3.3.2.2. Effekte der Prion-Genotypen in der weissen Substanz

Tab. 11 (Einflüsse des Prion-Polymorphismus auf die weisse Substanz):

	F	df	P
Diagnose (D)	0,178	1/84	0,674
Genotyp (G)	5,285	1/84	0,024
D x G	0,901	1/84	0,345
Alter (A)	11,653	1/84	0,001
Intrakran. Vol. (C)	13456,985	1/84	0,0001
Hirnregion (R)	2,268	3/82	0,087
R x A	7,968	3/82	0,0001
R x C	34,626	3/82	0,0001
R x D	0,696	3/82	0,557
R x G	0,696	3/82	0,557
R x D x G	0,757	3/82	0,522
Hemisphäre (H)	1,171	1/84	0,282
H x A	0,829	1/84	0,365
H x C	1,410	1/84	0,238
H x D	0,525	1/84	0,471
H x G	0,002	1/84	0,965
H x D x G	3,438	1/84	0,067
R x H	0,161	3/82	0,922
R x H x A	1,367	3/82	0,259
R x H x C	0,546	3/82	0,652
R x H x D	2,182	3/82	0,096
R x H x G	0,668	3/82	0,574
R x H x D x G	1,101	3/82	0,354

Auch die weisse Substanz wurde wieder auf Effekte der verschiedenen Covariablen getestet, die Ergebnisse in einer Tabelle (Tab. 12) zusammengefasst.

Die Genotypen üben demnach also signifikanten Einfluss ($F=5,285$; $df=1/84$; $P=0,024$) auf die gemessenen Volumenwerte der weissen Substanz aus. Es zeigte sich allerdings auch bei der Interaktion der Covariablen Hemisphäre, Diagnose und Genotyp ein Trend ($F=3,438$; $df=1/84$; $P=0,067$) bezüglich eines Effektes auf die weisse Substanz, was Anlass dazu gab, bei der Analyse der Einzelregionen auch die Diagnose zu berücksichtigen. Alter ($F=11,653$; $df=1/84$; $P=0,001$) und intrakranielles Volumen ($F=13456,985$; $df=1/84$; $P=0,0001$) hatten auch hier massgebliche Effekte, weswegen beide Faktoren in den Folgerechnungen als Covariablen mitberücksichtigt wurden.

Frontallappen

Bei der gemeinsamen Analyse von Patienten und Kontrollgruppe waren keine Effekte der Genotypen in der weissen Substanz zu vermelden (links: $F=0,926$; $df=1/84$; $P=0,339$, rechts: $F=2,498$; $df=1/84$; $F=0,118$). Bei Berücksichtigung der Diagnose wurde ebenfalls kein Einfluss festgestellt (links: $F=0,132$; $df=1/86$; $P=0,718$, rechts: $F=1,445$; $df=1/84$; $P=0,233$).

Temporallappen

Im Temporallappen waren sowohl bei der gemeinsamen Untersuchung von Patienten und Kontrollprobanden keine Effekte der Genotypen nachweisbar (links: $F=0,912$; $df=1/84$; $P=0,342$, rechts: $F=0,409$; $df=1/84$; $P=0,524$), als auch bei der nach Diagnose aufgeschlüsselten Analyse (links: $F=0,067$; $df=1/84$; $P=0,796$, rechts: $F=0,065$; $df=1/84$; $P=0,799$).

Parietallappen

Im Parietallappen waren bei der gemeinsamen Analyse von Patienten und Kontrollgruppe linksseitig ein signifikanter Effekt der Genotypen auf die Volumina der weissen Substanz messbar ($F=5,511$; $df=1/84$; $P=0,021$), rechtsseitig ein Trend ($F=3,755$; $df=1/84$; $P=0,056$) diesbezüglich (Abbildung 34 und 35). Bei der nach Diagnose aufgeschlüsselten Analyse zeigten sich keine Einflüsse der Genotypen (links: $F=0,408$; $df=1/84$; $P=0,525$, rechts: $F=2,326$; $df=1/84$; $P=0,131$).

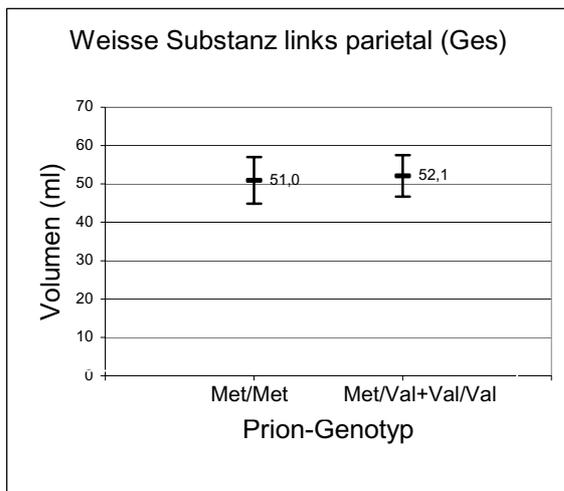


Abbildung 32 (Einflüsse der Prion-Genotypen auf die weisse Substanz im linken Parietallappen, Gesamtgruppe):
Messwerte: Met/Met: 51,0ml (SD=6,1), Met/Val + Val/Val: 52,1ml (SD=5,4)

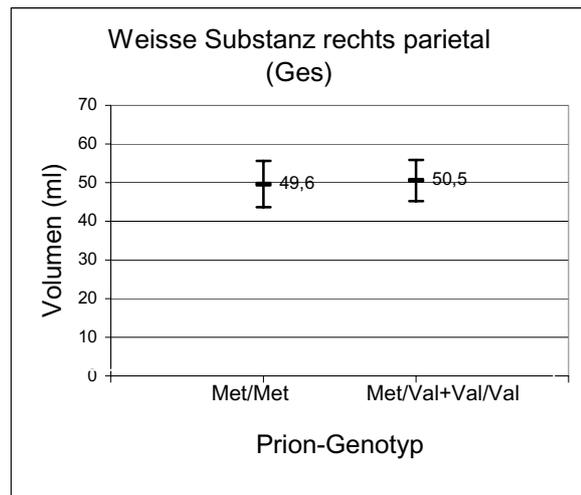


Abbildung 33 (Einflüsse der Prion-Genotypen auf die weisse Substanz im rechten Parietallappen, Gesamtgruppe):
Messwerte: Met/Met: 49,6ml (SD=6,0), Met/Val + Val/Val: 50,5ml (SD=5,3)

Okzipitallappen

Schliesslich waren im Okzipitallappen weder bei der gemeinsamen Untersuchung von Patienten und Kontrollprobanden Effekte der Genotypen nachweisbar (links: $F=1,935$; $df=1/84$; $P=0,168$, rechts: $F=1,348$; $df=1/84$; $P=0,249$), noch bei der Analyse unter Berücksichtigung der Diagnose (links: $F=0,473$; $df=1/84$; $P=0,493$, rechts: $F=0,274$; $df=1/84$; $P=0,602$).

3.3.2.3. Effekte des Prion-Polymorphismus in den Liquorräumen

Zunächst wurden die Liquorkompartimente ebenfalls auf Effekte einzelner Variablen und ihrer wechselseitigen Interaktionen untersucht. Es folgt wieder eine Tabelle (Tab. 13) mit der Zusammenfassung der Ergebnisse.

Es zeigte sich hier also ein signifikanter allgemeiner Effekt der Genotypen in den Liquorkompartimenten ($F=4,400$; $df=1/84$; $P=0,039$). Bei der Interaktion der Covariablen Hemisphäre, Diagnose, Hirnregion und Genotyp war diesbezüglich ein Trend festzustellen ($F=2,252$; $df=4,81$; $P=0,071$).

Weiterhin war, unabhängig von den Genotypen, ein signifikanter Einfluss der Diagnose auf die Liquorräume auszumachen ($F=6,001$; $df=1/84$; $P=0,016$). Auch das Alter hatte wieder Auswirkungen auf die gemessenen Volumina ($F=10,915$; $df=1/84$; $P=0,001$), was in den folgenden Rechnungen wieder als Covariable berücksichtigt wurde.

Tab. 12 (Einflüsse des Prion-Polymorphismus auf die Liquorkompartimente):

	F	df	P
Diagnose (D)	6,001	1/84	0,016
Genotyp (G)	4,400	1/84	0,039
D x G	0,620	1/84	0,433
Alter (A)	10,915	1/84	0,001
Intrakran. Vol. (C)	301,318	1/84	0,145
Hirnregion (R)	2,084	4/81	0,090
R x A	2,478	4/81	0,051
R x C	0,307	4/81	0,873
R x D	2,966	4/81	0,024
R x G	1,772	4/81	0,143
R x D x G	0,330	4/81	0,857
Hemisphäre (H)	1,817	1/84	0,181
H x A	0,190	1/84	0,664
H x C	2,146	1/84	0,147
H x D	0,222	1/84	0,639
H x G	1,832	1/84	0,180
H x D x G	1,516	1/84	0,222
R x H	3,536	4/81	0,010
R x H x A	1,694	4/81	0,159
R x H x C	3,411	4/81	0,012
R x H x D	0,471	4/81	0,757
R x H x G	0,833	4/81	0,508
R x H x D x G	2,252	4/81	0,071

Frontallappen

Bei gemeinsamer Untersuchung von Patienten- und Probandengruppe gab es keinerlei Auswirkungen des Prion-Polymorphismus auf die Volumina der Liquorräume (links: $F=2,378$; $df=1/84$; $P=0,127$, rechts: $F=1,494$; $df=1/84$; $P=0,225$). Auch getrennt nach Diagnose untersucht waren keine Effekte nachweisbar (links: $F=0,912$; $df=1/84$; $P=0,342$, rechts: $F=0,107$; $df=1/84$; $P=0,745$).

Temporallappen

Im Temporallappen waren ebenfalls keine Effekte des Prion-Polymorphismus auf die Liquorräume feststellbar, weder in der Gesamtgruppe (links: $F=2,439$; $df=1/84$; $P=0,122$, rechts: $F=0,925$; $df=1/84$; $P=0,339$), noch unter Berücksichtigung der Diagnose (links: $F=0,460$; $df=1/84$; $P=0,500$, rechts: $F=0,018$; $df=1/84$; $P=0,892$).

Parietallappen

Diagnoseunabhängig war im linken Parietallappen ein signifikanter Effekt ($F=5,054$; $df=1/84$; $P=0,027$) des Prion-Polymorphismus auf die gemessenen Volumina der dortigen Liquorkompartimente nachzuweisen (Abbildung 39). Unter Berücksichtigung der Diagnosen ergaben sich keine Auffälligkeiten ($F=0,392$; $df=1/84$; $P=0,533$).

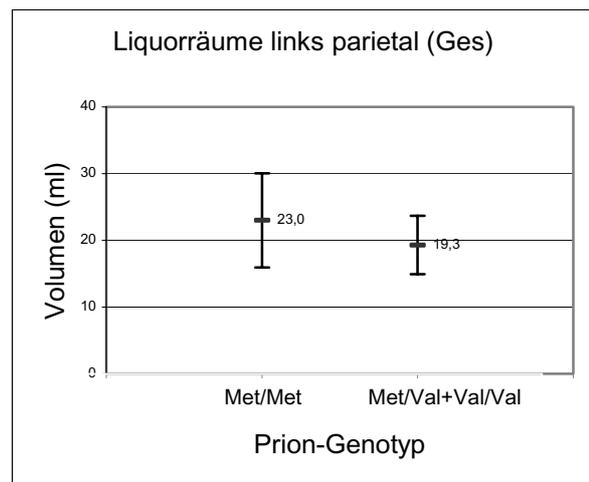


Abbildung 34 (Einflüsse der Prion-Genotypen auf die Liquorräume links parietal, Gesamtgruppe):
Messwerte: Met/Met: 23,0ml (SD=7,1), Met/Val + Val/Val: 19,3ml (SD=4,4)

Im gleichen Sinne war auch rechtsseitig diagnoseunabhängig ein signifikanter Effekt ($F=4,358$; $df=1/84$; $P=0,040$) der Prion-Genotypen im Parietallappen vorhanden (Abbildung 40), der wieder bei Einbeziehung der Covariablen Diagnose nicht messbar war ($F=0,469$; $df=1/84$; $P=0,495$).

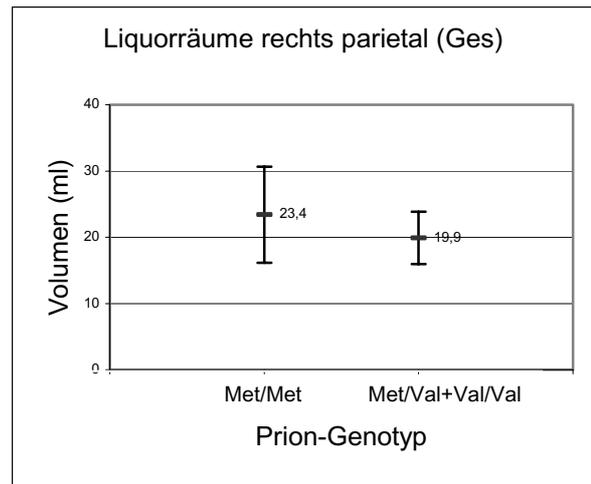


Abbildung 35 (Einflüsse der Prion-Genotypen auf die Liquorräume rechts parietal, Gesamtgruppe):
Messwerte: Met/Met: 23,4ml (SD=7,3), Met/Val + Val/Val: 19,9ml (SD=4,0)

Okzipitallappen

Im Okzipitallappen waren sowohl bei diagnoseunabhängiger Betrachtung (links: $F=1,644$; $df=1/84$; $P=0,203$, rechts: $F=0,986$; $df=1/84$; $P=0,324$), als auch bei Berücksichtigung der Diagnose (links: $F=0,208$; $df=1/84$; $P=0,650$, rechts: $F=0,144$; $df=1/84$; $P=0,705$) keine Effekte des Polymorphismus auf die Volumenwerte nachzuweisen.

Seitenventrikel

Einen signifikanten Effekt ($F=6,108$; $df=1/84$; $P=0,015$) übte der jeweilige Genotyp des Prion-Polymorphismus auf die Volumina der links-hemisphärischen Seitenventrikel aus (Abbildung 42).

Unterschiede in Abhängigkeit von der Diagnose wurden dabei nicht nachgewiesen ($F=1,994$; $df=1/84$; $P=0,162$).

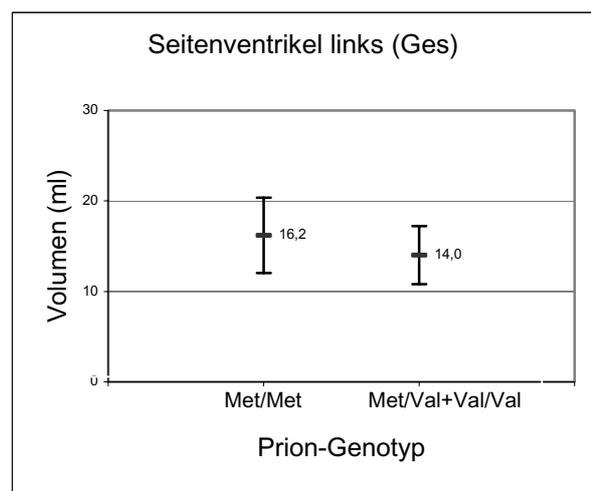


Abbildung 36 (Einflüsse der Prion-Genotypen auf die Volumina des linken Seitenventrikel, Gesamtgruppe):
Messwerte: Met/Met: 16,2ml (SD=4,2), Met/Val + Val/Val: 14,0ml (SD=3,2)

In den Seitenventrikeln der rechten Hemisphäre war dieser Effekt des Prion-Polymorphismus wiederum nicht nachweisbar; weder in der Gesamtgruppe ($F=2,060$; $df=1/84$; $P=0,155$), noch unter Berücksichtigung der Diagnose ($F=0,068$; $df=1/84$; $P=0,795$).

3.3.3. Der Prion-Polymorphismus und die soziodemographischen und klinischen Daten

Für die Analyse der soziodemographischen Daten wurden die Träger der Genotypen Met/Val und Val/Val als eine Gruppe gegen die homozygoten Met-Träger getestet. Die Met/Met-Träger waren etwas älter ($T=2,067$; $df=1/88$; $P=0,042$), und hatten ein höheres Körpergewicht ($T=2,223$; $df=1/88$; $P=0,029$). Die Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Körpergrösse ($T=1,039$; $df=1/88$; $P=0,302$) und des Alkoholkonsums ($T=1,233$; $df=1/88$; $P=0,221$).

Zuletzt wurden die bei den Patienten erhobenen klinischen Daten noch mit der Verteilung der Prion-Genotypen korreliert. Es gab keine Unterschiede der beiden verglichenen Gruppen mit den Genotypen Met/Met bzw. Met/Val und Val/Val für die Krankheitsdauer ($T=1,436$; $df=1/41$; $P=0,159$), die Zahl der Hospitalisationen ($T=0,497$; $df=1/41$; $P=0,622$), die BPRS-Werte ($T=1,488$; $df=1/41$; $P=0,144$) sowie die Skalen für Positiv- und Negativsymptome, aufgeteilt in die Gesamtskala ($T=-0,502$; $df=1/41$; $P=0,618$), die Werte für Positivsymptome ($T=0,321$, $df=1/41$, $P=0,750$) und Negativsymptome ($T=0,471$; $df=1/41$; $P=0,640$).

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Die Allele waren stets innerhalb des Hardy-Weinberg-Equilibriums verteilt. Bei dem Polymorphismus des Interleukin 1-RA war eine Assoziation mit der Diagnose Schizophrenie nachweisbar, andere derartige Zusammenhänge konnten nicht gefunden werden. Auch gab es in keinem Fall Assoziationen mit klinischen Parametern der Patienten, die einen eventuellen Zusammenhang eines Genotyps mit einem klinischen Subtyp der Schizophrenie nahegelegt hätten. Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf unterschiedliche Auswirkungen der untersuchten Genpolymorphismen auf die Hirnmorphologie hin.

4.1.1. Zusammenfassung der Geneffekte des Interleukin 1 β -Polymorphismus

Festzustellen war also ein substanzmindernder Effekt des Interleukin 1 β -Allels 2, der vor allem frontotemporal ausgeprägt war. Dieser Effekt war in der Gruppe der Patienten stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe, was sich vor allem darin äusserte, dass in der Patientengruppe der substanzmindernde Effekt des Allels 2 auch in der Gruppe der heterozygoten Individuen nachvollziehbar war, im Gegensatz zur Kontrollgruppe. In der weissen Substanz war der Effekt auf die Patientengruppe beschränkt und war dort nur in den Tempallappen beidseits nachweisbar. Entsprechend des substanzmindernden Effektes des Allels 2 waren in der Patientengruppe linkstemporal weitere Liquorräume sowie weitere linksseitige Seitenventrikel, assoziiert mit dem Allel 2 nachweisbar. Interessant hierbei ist, dass es sich bei allen gefundenen Effekten um Allel 2-assoziierte Substanzminderungen handelte und es keine entgegengesetzten Ausreisser gab.

4.1.1.1. Mögliche Mechanismen bei der durch das Interleukin 1 β -Allel 2 vermittelten Substanzminderung

Wie lässt sich dieser Fund jedoch interpretieren? Dem derzeitigen Kenntnisstand zufolge gibt es eine Reihe von Erklärungsmöglichkeiten für einen derartigen Einfluss dieses Genpolymorphismus auf die Hirnmorphologie. Dabei ist zunächst festzustellen, dass dem Allel 2, das in diesem Falle mit den Substanzminderungen assoziiert wurde, in anderen Untersuchungen die höhere Expressionsrate für Interleukin 1 β zugeschrieben wurde (El-Omar et al., 2000).

Das Akutphaseprotein Interleukin 1 wird zusammen mit anderen Cytokinen des Immunsystems in Nervenzellen und Glia des ZNS exprimiert, wo ihnen Funktionen sowohl bei der Entwicklung des gesunden Hirnes als auch bei pathologischen Vorgängen zugeschrieben werden (Merrill, 1992, Vitkovic et al., 2000). In den Vorderhirnen menschlicher Embryonen konnte während des ersten Trimesters eine konstitutive Interleukin 1 β -Expression nachgewiesen werden (Mousa et al., 1999), was auf eine Rolle bei der Hirnentwicklung, beispielsweise als neurotropher Faktor, hindeutet. Die exakten Mechanismen, über die Interleukin 1 β seine Wirkung entfaltet, konnten bislang jedoch nicht vollständig aufgeklärt werden. Eine Reihe von Befunden kann dabei aber wertvolle Hinweise geben. Das örtliche und zeitliche Verteilungsmuster von Interleukin 1 β konnte in den sich entwickelnden Gehirnen von Schafen gezeigt werden (Dziegielewska et al., 2000). Das Cytokin war dort ab dem 36. Tag nachweisbar. Es konnte in der Marginalzone und der tiefen Kortikalplatte sowie der darunterliegenden weissen Substanz lokalisiert werden, wobei das örtlich-zeitliche Verteilungsmuster am ehesten auf eine Beteiligung an der postmitotischen neuronalen Differenzierung hindeutete. Selbstverständlich kann daraus nicht eine identische Funktion in anderen Spezies, insbesondere dem Menschen gefolgert werden. Auch deuten frühere Studien eher auf eine Funktion des Interleukin 1 β bei der Stimulation der Astroglia im sich entwickelnden Gehirn hin (Giulian et al., 1988). Andererseits wurde das Cytokin als wichtiger Induktor der Differenzierung mesenzephaler Vorläuferzellen zu Neuronen mit dopaminergem Phänotyp identifiziert (Ling et al., 1998). Vieles spricht also für eine Rolle des Interleukin 1 bei der Morphogenese des Gehirns und Vorgängen zellulärer Differenzierung. Eine unterschiedliche Kapazität zur Expression des Genproduktes

Interleukin 1 β , wie sie für die beiden Allele beschrieben wurde (El-Omar et al., 2000), ist somit eine der möglichen Ursachen für die hier festgestellten Alterationen der Hirnsubstanz abhängig von den Interleukin 1 β -Genotypen, die während der Hirnentwicklung die Differenzierung oder das Überleben bestimmter Neuronenpopulationen unterschiedlich beeinflusst haben könnten. Die genauen Mechanismen, die dazu geführt haben könnten, bedürfen jedoch noch weiterer Aufklärung.

Seine Wirkungen entfaltet Interleukin 1 β über verschiedene Mediatoren. Einige dieser Mechanismen wurden bereits ausführlich untersucht und offenbaren ein komplexes Bild vielfältiger Auswirkungen auf neuroprotektive Vorgänge, aber auch Apoptose und Neurodegeneration, also durchaus gegenläufige Wirkungen, die sich unter verschiedenen Bedingungen manifestieren, die abermals weiterer Klärung bedürfen. Interleukin 1 β entfaltet seine neuroprotektive Wirkung wahrscheinlich hauptsächlich über die Induktion von NGF (*Nerve Growth Factor*). Die Überlebensrate von Neuronen unter exzitatorischem Stress konnte über diesen Mechanismus gesteigert werden (Strijbos & Rothwell, 1995; Friedman et al., 1996). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die Aktivität an GABAergen Synapsen durch Interleukin 1 gesteigert wird (Miller et al., 1991). Es handelt sich hierbei um einen Mechanismus, der Neurone vor exzessiver Aktivierung glutamaterger Rezeptoren und damit verbundener toxischer intrazellulärer Calciumkonzentrationen (Simon et al., 1984, Tymianski et al., 1993) schützt, wie sie beispielsweise unter ischämischen Bedingungen und anderen schädlichen Einflüssen auf Neurone vorkommen (Kristian & Siesjö, 1998). Ein weiterer Mediator, dessen neuroprotektive Aktivität von einer Induktion durch Interleukin 1 β abhängig zu sein scheint, ist IGF-1 (*Insulin-like-growth-factor-1*). Durch Interleukin 1 β induziertes IGF-1 führt zu Remyelinisierungsvorgängen nach Läsionen durch die Differenzierung von Vorläuferzellen in reife Oligodendrozyten (Mason et al., 2001).

Im Gegensatz dazu kann Interleukin 1 β jedoch in vielen Fällen entgegengesetzte Wirkungen im Sinne einer Begünstigung apoptotischen Geschehens bzw. einer Verstärkung exzitotoxischer Vorgänge entfalten. Verschiedenste neuronale Läsionen können sich durch den Einfluss von Interleukin 1 β ausweiten. *In vitro* konnten Apoptosevorgänge von Neuronen unter oxidativem Stress durch das Cytokin

verstärkt werden (Troy et al., 1996). Auch *in vivo* wurden ähnliche Effekte eindrucksvoll demonstriert. Durch eine Blockade der Interleukin 1 β -Wirkung konnten posttraumatische Hirnschäden bei Mäusen reduziert werden (Fink et al., 1999), ischämische Läsionen bei Ratten fielen geringer aus (Relton & Rothwell, 1992) und unter exzitatorischem Stress kam es unter Einfluss von Interleukin 1 β zu schwereren Schädigungen in den Hirnen von Ratten (Lawrence et al., 1998). Auch bei der Vermittlung der neurotoxischen Effekte spielen wieder Mediatorsubstanzen, die durch das Cytokin induziert werden, eine wichtige Rolle. Von hervorragender Bedeutung scheint dabei NO zu sein, dessen Produktion von Interleukin 1 β angeregt wird (Lee et al., 1993) und das maßgeblich an der durch Interleukin 1 β induzierten Apoptose von Nervenzellen in Kulturen aus menschlichen fetalen Hirnen beteiligt ist (Hu et al., 1997). Ein weiterer Faktor potentiell neurotoxischer Wirkungen ist das CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*), dessen Ausschüttung unter anderem von Interleukin 1 β induziert wird (Harbuz et al., 1992). CRH wiederum wurde mit einer Verstärkung neuronaler Läsionen, verursacht durch Ischämie oder pharmakologische Überstimulation von NMDA-Rezeptoren, in Zusammenhang gebracht. Seine Inhibition verminderte in diesen Fällen bei Ratten die entstandenen Gehirnschädigungen (Strijbos et al., 1994). Ein weiterer Mechanismus, der an dieser Stelle angesprochen werden soll, ist die Rolle des Interleukin 1 β bei der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse, die ebenfalls über diesen Mechanismus beeinflusst wird. Interleukin 1 β trägt somit durch die Stimulation der CRH-Ausschüttung zu einer Erhöhung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) und der daraus resultierenden Steigerung des Cortisolspiegels bei (Rivier et al., 1989, Harbuz et al., 1992, Turnbull & Rivier, 1995). Auch hier besteht eine Möglichkeit, auf die sich entwickelnden neuronalen Gewebe des Gehirns Einfluss zu nehmen, da gezeigt werden konnte, dass die Aktivierung von Corticosteroidrezeptoren von Neuronen die Balance zwischen pro- und antiapoptotischen Faktoren zugunsten der Apoptose beeinflussen kann (Almeida et al., 2000).

Die Produktion von Interleukin 1 β im Gehirn wird durch eine Vielzahl von Vorgängen angeregt, die seine Integrität bedrohen, sowohl im Sinne einer akuten Gefährdung als auch chronisch degenerativer Prozesse. Erhöhte Interleukin 1 β -Konzentrationen wurden im Gehirn beispielsweise im Rahmen von traumatischen Hirnverletzungen

(Taupin et al., 1993), Status Epilepticus (De Simoni et al., 2000), Multipler Sklerose (Cannella & Raine, 1995), Morbus Alzheimer (Royston et al., 1999) und Morbus Parkinson (Blum-Degen et al., 1995) nachgewiesen. Daraus wurde eine direkte Beteiligung des Cytokins an dem Absterben von Neuronen, verursacht von verschiedenartigen Schädigungen oder Krankheiten, gefolgert (Rothwell, 1999).

Insgesamt ist der derzeitige Kenntnisstand von zum Teil gegensätzlichen Ergebnissen bezüglich der Wirkung von Interleukin 1 β auf das Gehirn geprägt. Es gibt widersprüchliche Ergebnisse, die es bisher nicht ermöglicht haben, zu bewerten, ob diese Substanz letztlich eher als neuroprotektiv oder neurotoxisch zu beurteilen ist, bzw. unter welchen Umständen sich welche spezifischen Effekte bemerkbar machen. Im vorliegenden Fall war nun ein Allel, das für eine erhöhte Expression von Interleukin 1 β steht, mit Substanzminderungen, auch bei gesunden Probanden, assoziiert. Hierbei stellt sich die Frage, wie die aufgezeigte Kenntnislage sich in diesem Befund spiegeln könnte.

Während seiner Entwicklung ist das Gehirn einer nicht unbedeutenden Anzahl von Umwelteinflüssen ausgesetzt, die potentiell bestimmte Schritte der Entwicklung des Organs beeinträchtigen können. Hierbei kann es sich um Einflüsse völlig unterschiedlicher Natur handeln, wie zum Beispiel Exposition von Neurotoxinen in utero, zum Beispiel Alkohol (Liesi, 1997) oder Pestiziden wie Chlorpyrifos (Roy et al., 1998), die fördernd auf Apoptosevorgänge wirken, pränatale virale Infektionen wie Influenza und andere Viren, deren schädigende Wirkung auf das sich entwickelnde ZNS ebenfalls gezeigt werden konnte (Fatemi et al., 2002; Dommergues et al., 1996), Geburtskomplikationen wie perinatale Asphyxie (de Haan & Hasaart, 1995), mütterlicher psychischer Stress während der Schwangerschaft mit konsekutiver Aktivierung der HPA-Achse (Welberg & Seckl, 2001) und viele andere, möglicherweise subklinische Ereignisse, die nicht mehr zurückverfolgt werden können bzw. deren Bedeutung bislang noch nicht erkannt wurde. Treffen derartige schädigende Ereignisse das Gehirn nun in einer besonders vulnerablen Phase an, so kann dies Vorgänge wie die zelluläre Proliferation, Migration, Differenzierung und Apoptose, die während der Entwicklung stattfinden, erheblich beeinträchtigen (Rice & Barone, 2000). Wie in der Einleitung bereits angesprochen, stirbt ein bedeutender Teil der entstandenen Zellen im Gehirn während der weiteren Entwicklung durch

Apoptose wieder ab (Barres et al., 1992). Exposition gegenüber schädigenden Umweltfaktoren könnte die Balance neurotropher Signale, die das Apoptoseverhalten regulieren, beeinträchtigen (Rice & Barone, 2000) und so zu Veränderungen in der Neuronenpopulation und der resultierenden Hirnmorphologie führen.

Dem Interleukin 1 β könnte hierbei als bedeutender Faktor der Neuroprotektion oder Apoptoseinduktion eine besondere Rolle zufallen. Interleukin 1 β scheint, fasst man die oben erwähnten Erkenntnisse über seine Funktionen zusammen, vor allem in vorgeschädigten, durch andere Läsionen vulnerablen Zellen seine neurotoxische Wirkung zu entfalten und Apoptose zu induzieren in Form eines starken negativen Selektionsdruckes. In Abbildung 44 findet sich eine Zusammenstellung der besprochenen möglichen Wirkmechanismen des Interleukin 1 β .

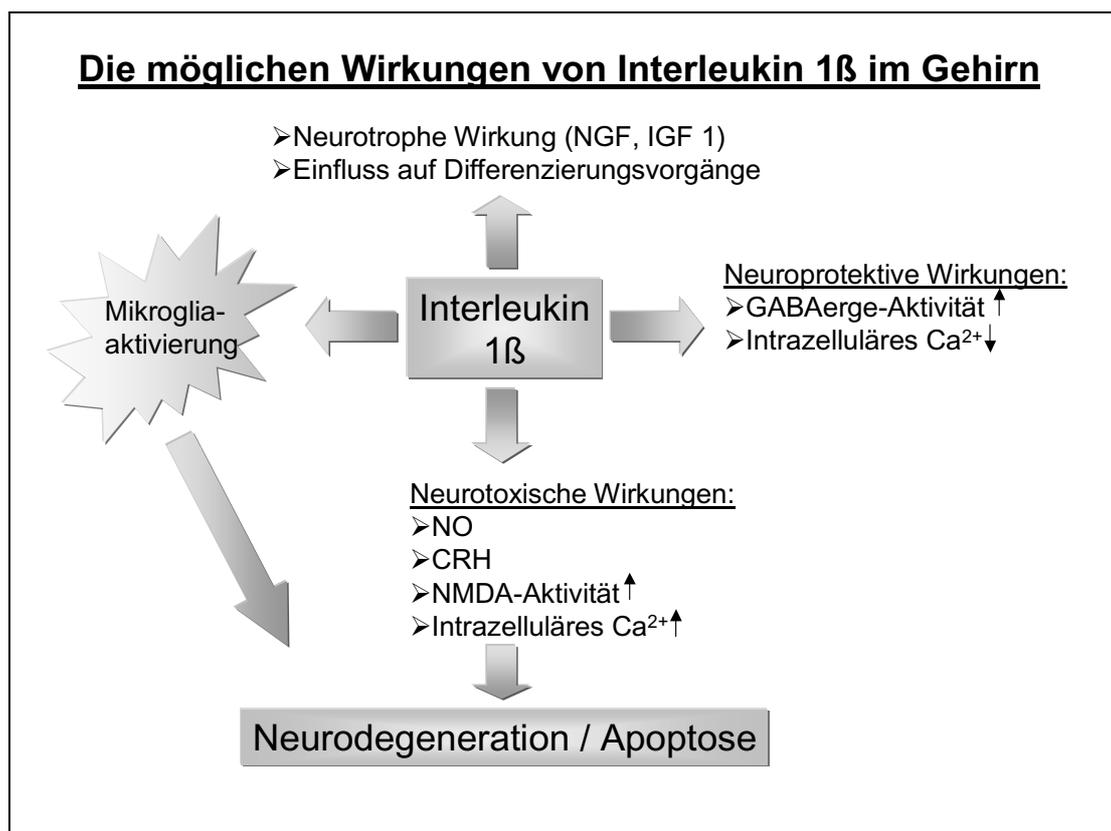


Abbildung 37 (Zusammenstellung der möglichen Wirkungen von Interleukin 1 β im Gehirn): Dargestellt ist seine potentiell neurotrophe Wirkung, die Mechanismen Interleukin 1 β -vermittelter Neuroprotektion sowie Interleukin 1 β -vermittelter Apoptoseinduktion bzw. Neurodegeneration.

Es gibt zudem Hinweise darauf, dass die Wirkung des Cytokins im Sinne der Neuroprotektion oder der Neurotoxizität von seiner Konzentration abhängt. Demnach könnten höhere Konzentrationen des Cytokins die Vulnerabilität des neuronalen Gewebes für exzitotoxische Vorgänge steigern, während im Bereich niedriger Dosen die neuroprotektiven Wirkungen überwiegen (Campbell et al., 1998; Rothwell & Strijbos, 1995). In diesem Sinne könnte das vorliegende Ergebnis mit den Substanzminderungen, assoziiert mit dem „aggressiveren“ Genotyp des Interleukin 1 β , der zur gesteigerten Expression des Cytokins führt, interpretiert werden. Die Hirnsubstanzminderungen wären demnach Folge einer gesteigerten Apoptoseinduktion als Reaktion auf diverse schädigende Einflüsse, die im Laufe der Entwicklung potentiell auf das Gehirn eingewirkt haben.

4.1.1.2. Mögliche Ursachen für die stärker ausgeprägten Substanzminderungen assoziiert mit dem Interleukin 1 β -Allel 2 in der Patientengruppe

Die Substanzminderungen, assoziiert mit dem Interleukin 1 β -Allel 2 waren in der Gruppe der schizophrenen Patienten stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Die frontotemporal betonte Lokalisation dieser Veränderungen ist dabei insofern interessant, da es sich hierbei einerseits um Hirnregionen handelt, denen in der Pathophysiologie der Schizophrenie eine massgebliche Rolle zugewiesen wird (Ragland et al., 2001, Lawrie et al., 2002). Andererseits stehen diese Hirnregionen als Lokalisation der Substanzminderungen auch im Einklang mit bisherigen Befunden aus reinen Bildgebungsstudien (Wible et al., 2001, Hirayasu et al., 1998). Die hier gefundenen Ergebnisse sind also mit bisherigen Erkenntnissen zur Schizophrenie durchaus vereinbar.

Der substanzmindernde Effekt des Interleukin 1 β -Allels 2 scheint diesen Ergebnissen zufolge nun zwar nicht spezifisch für Schizophrenie zu sein, da er auch in der Kontrollgruppe nachweisbar war. Bei den an Schizophrenie erkrankten Individuen schien er sich jedoch deutlich stärker auszuwirken. Als Erklärung dafür könnten zunächst wieder die oben schon angesprochenen potentiell neurotoxischen Wirkungen des Cytokins in Zusammenhang mit diversen Noxen dienen. Interessanterweise gibt es im Zusammenhang mit Schizophrenie eine Reihe von

Befunden, die eine derartige Hypothese bestärken könnten. Neben der in der Einleitung erwähnten erblichen Komponente wurde diese Erkrankung auch mit einigen nachteiligen Ereignissen bezüglich Schwangerschaft und Geburt assoziiert, die das Gehirn in seiner Entwicklung beeinträchtigen könnten. Als Risikofaktoren für die spätere Erkrankung an einer schizophrenen Psychose konnten im Rahmen einer gross angelegten schwedischen Studie Blutungen während der Schwangerschaft, Geburt im späten Winter und, speziell bei Männern, niedriges Geburtsgewicht identifiziert werden (Hultman et al., 1999). Es handelt sich hierbei um Indikatoren, die auf schädigende Einflüsse während der Schwangerschaft hindeuten. So sind beispielsweise Blutungen während einer Schwangerschaft und niedriges Geburtsgewicht häufige Zeichen einer Plazentainsuffizienz, die das intrauterine Wachstum beeinträchtigen können (Kramer et al., 1997). Dabei auftretende Beeinträchtigungen des sich entwickelnden Gehirnes durch eine Sauerstoffminderversorgung könnten wiederum durch unterschiedliche Kapazitäten, Interleukin 1 β auszuschütten zu verschiedenen Resultaten bezüglich der Hirnmorphologie führen. Die bereits erwähnte Fähigkeit des Interleukin 1 β , ischämiebedingte exzitotoxische Vorgänge zu verstärken und somit zu vermehrtem Zelluntergang zu führen (Relton & Rothwell, 1992; Lawrence et al., 1998) kann somit als mögliche Ursache für die beobachteten hirnmorphologischen Unterschiede zwischen den Genotypen in der Patientengruppe angesehen werden. Für diese Vermutung spricht auch eine vergleichende Bildgebungsstudie, im Rahmen derer die Gehirne von schizophrenen Patienten mit Schwangerschafts- bzw. Geburtskomplikationen mit Gehirnen von Patienten ohne derartige Vorkommnisse verglichen wurden. Dabei waren Substanzreduktionen im Bereich des linken Hippokampus lediglich bei der Gruppe mit den Komplikationen in der Vorgeschichte nachweisbar (Stefanis et al., 1999).

Geburt im späten Winter als Risikofaktor für die Schizophrenieentwicklung weist auf ein weiteres Ereignis hin, das bei dem hier beschriebenen Befund als Faktor mitgewirkt haben könnte und das wiederholt mit Schizophrenie in Verbindung gebracht wurde. Da die Schwangerschaft bei diesem Geburtszeitpunkt zu der Jahreszeit mit dem höchsten Risiko für Infektionskrankheiten stattgefunden hat, wurden Infektionen in utero bereits mehrmals auf eine Assoziation mit Schizophrenie geprüft. Am besten untersucht ist, aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung, hierbei der Zusammenhang mit Influenza. Mehrere Studien konnten einen Zusammenhang

dieser Virusinfektion während einer Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko des Kindes, später an Schizophrenie zu erkranken, herstellen (Mednick et al., 1988, Barr et al., 1990). Bemerkenswert dabei ist die Steigerung des Erkrankungsrisikos, wenn die Infektion während dem 2. Trimenon der Schwangerschaft stattgefunden hat (Barr et al., 1990). Dort läge demnach ein besonders vulnerabler Zeitraum des sich entwickelnden Gehirns für derartige Umwelttoxine vor. Interessanterweise konnte in diesem Zusammenhang in vitro die spezielle Empfindlichkeit von Neuronen von Ratten aus dem entsprechenden Entwicklungsstadium auf Interleukin 1 gezeigt werden (Marx et al., 2001). Die gemischten Kulturen aus dem frontalen Kortex in diesem Stadium zeigten einen deutlich dosisabhängigen Rückgang der Neuronenzahl bei Exposition gegenüber Interleukin 1 β . Dies könnte darauf hindeuten, dass Neuronen gerade in dieser Phase bei einer durch Influenzainfektion bedingten Interleukinausschüttung verstärkt mit Apoptose reagieren. Die Dosisabhängigkeit dieses Befundes zeigt auch, dass eine unterschiedliche Kapazität, das Cytokin auszuschütten, wie sie durch die Genotypen des Interleukin 1 β bedingt wird, diesen Effekt verstärken oder abmildern könnte.

Auch für andere pränatale Infektionen konnte ein erhöhtes Risiko, eine schizophrene Psychose zu entwickeln, nachgewiesen werden. Der Rötelnvirus beispielsweise, von dem bekannt ist, dass er Mitosevorgänge behindert und so zu vermindertem Wachstum des Gehirns führt (South & Sever, 1985) war in einer Kohorte pränatal exponierter Individuen mit einer späteren Häufung von Psychosen aus dem schizophrenen Spektrum assoziiert (Brown et al., 2001). Aber auch allgemeine maternale respiratorische Infekte während der Schwangerschaft, von deren Wirkung keine primäre Teratogenität auf das ZNS ausgeht, scheinen mit einem erhöhtem Risiko einer späteren Schizophrenie behaftet zu sein, wobei auch dort spezifisch das Risiko bei Exposition während des 2. Trimenons erhöht ist (Brown et al., 2000). Eine exzessive Cytokinantwort in diesem scheinbar besonders vulnerablen Zeitraum könnte hier wiederum der Hauptgrund für Störungen der Hirnentwicklung mit einer folglich verstärkten Apoptoseinduktion sein.

Die Rolle des Interleukin 1 β bei den Vorgängen, die im Zuge exzitotoxischer Vorgänge im Gehirn zu verstärktem Zelltod führen können, wurde bereits angesprochen. Nun wurde jedoch auch bei der Erörterung der Pathogenese der Schizophrenie Exzitotoxizität als möglicher Faktor diskutiert. Dieser Mechanismus,

der zum neuronalem Zelluntergang aufgrund exzessiver glutamaterger exzitatorischer Stimulation und daraus resultierender cytotoxischer intrazellulärer Calciumkonzentrationen führt, sowie der Fund, dass der nonkompetitive NMDA-Rezeptorantagonist Phencyclidine (PCP) ein Symptombild erzeugen kann, das dem einer Schizophrenie entspricht (Luby et al., 1959), führten zur Erstellung der Glutamat-Hypothese (Deutsch et al., 1989, Coyle, 1996). Demzufolge wurde für die Pathophysiologie der Schizophrenie eine Hypofunktion der NMDA-Rezeptoren postuliert, die ihrerseits in einer niedrigeren Aktivität der von ihnen innervierten inhibitorischen GABA-Rezeptoren und daraus folgend schliesslich in einer Disinhibition exzitatorischer AMPA und KA-Rezeptoren resultiert, was zu exzitatorischem Stress führt (Deutsch et al., 2001). Abbildung 45 stellt diesen Sachverhalt nochmal bildlich als „Schaltkreis“ mit den beteiligten Elementen dar.

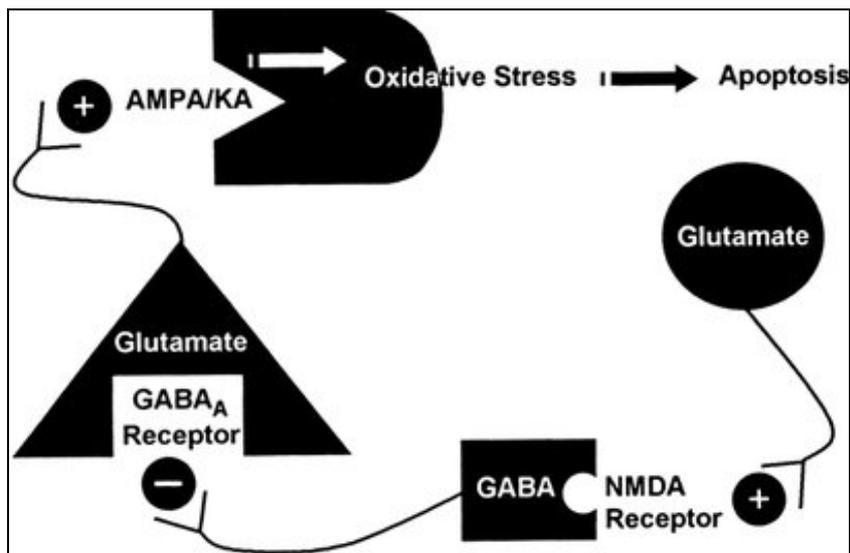


Abbildung 38 (Der „Schaltkreis“ des glutamatergen Systems):

Darstellung der Mechanismen bei der Glutamat-Hypothese zur Schizophrenie (Deutsch et al., 2001): Eine Unterfunktion an glutamatergen NMDA-Rezeptoren führt zu einer verminderten inhibitorischen Funktion GABAerger Neurone, was wiederum zu einer Überfunktion der ebenfalls glutamatergen AMPA bzw. KA-Rezeptoren mit resultierendem oxidativem Stress und möglicher Apoptose der jeweiligen Neurone führt.

Aus dieser Hypothese wurde gefolgert, dass das Einsetzen einer psychotischen Symptomatik auf die Störung des Gleichgewichts zwischen GABAergen und glutamatergen Mechanismen zurückgeführt werden kann (Deutsch et al., 2001).

Ursache einer derartigen Störung könnten nun Veränderungen in dabei bedeutenden Zellpopulationen oder Veränderungen auf Ebene der beteiligten Rezeptoren sein. Eine Reihe von gewonnenen Erkenntnissen gibt weitere Aufschlüsse über die Relevanz dieser Hypothese. Die in der Einleitung bereits angeführten leichten Auffälligkeiten in der Cytoarchitektur von post-mortem Hirnen schizophrener Patienten mit beispielsweise verminderten Zahlen GABAerger Interneurone (Benes et al., 1998, Benes et al., 1991a) weist auf die erste Möglichkeit hin. Doch auch für Veränderungen auf Rezeptorebene wurden Anhaltspunkte gefunden. So konnte ein im Vergleich zu Gesunden verändertes Verhältnis der Mengen verschiedener alternativ gespleisster Untereinheiten des GABA_A-Rezeptors im präfrontalen Kortex nachgewiesen werden, die eine niedrigere Aktivität dieser Rezeptoren verursachen (Huntsman et al., 1998). Auffälligkeiten gab es auch bei der Untersuchung von NMDA-Rezeptoren zu vermelden. Bei einer Gruppe von Patienten mit schwereren kognitiven Beeinträchtigungen wurde eine verminderte Expression der NR-1-Untereinheit dieses Rezeptors im Gyrus temporalis superior nachgewiesen (Humphries et al., 1996). Bemerkenswert bei diesen Befunden ist auch, dass sie wieder in den Regionen des Gehirns gefunden wurden, die in den hier erzielten Ergebnissen am stärksten von den Substanzreduktionen betroffen waren: dem frontalen und dem temporalen Kortex.

In der Endstrecke dieses Pathomechanismus, der zu verstärkten exzitotoxischen Zelluntergängen in den Gehirnen schizophrener Patienten führt, könnte nun auch wiederum die Ursache für die stärker ausgeprägten Substanzreduktionen bei den Patienten mit dem "aggressiveren" Allel des Interleukin 1 β liegen, das in dieser Situation dem derzeitigen Kenntnisstand zufolge ausgeschüttet wird und massiv an der Apoptoseinduktion der unter oxidativem Stress stehenden Neuronen beteiligt ist. Zahlreiche Mechanismen und Faktoren, die zur Entstehung der Schizophrenie führen, die sowohl genetisch bedingt als auch durch das Einwirken von Umweltfaktoren verursacht sein können, die sowohl die Cytoarchitektur des Kortex als auch die Konnektivität und neurochemische Vorgänge des neuronalen Netzwerks verändert haben, könnten die Ursache für die hier beschriebenen Vorgänge sein. Die

mit dem Allel 2 des Interleukin 1 β -Gens assoziierten stärkeren Substanzreduktionen wären demzufolge ein Epiphänomen dieser Ereignisse, verursacht durch eine Tendenz zur aggressiveren Apoptoseinduktion dieses Alleles. In den hier dargestellten Ergebnissen war dementsprechend kein Allel des Interleukin 1 β -Gens gehäuft in der Gruppe der Patienten nachweisbar. Vereinbar wäre dieses Ergebnis auch mit den neuerlich gefundenen Hinweisen auf leichte progressive Substanzreduktionen im Verlauf der Krankheit (DeLisi et al., 1995, Gur et al., 1998), da die während akuter Phasen auftretenden exzitotoxischen Vorgänge demnach zu einer fortwährenden Schädigung und einer leichten Degeneration führen müssten. Erwähnt sei hierbei auch noch der Befund höherer Plasmakonzentrationen von Interleukin 1 β bei schizophrenen Patienten, allerdings nur bei Patienten mit akutem psychotischem Schub und nicht solchen mit chronischem Krankheitsbild (Katila et al., 1994), was einen weiteren Hinweis auf die oben genannte mögliche Bedeutung dieses Cytokins in derartigen Krankheitsphasen unterstreicht.

4.1.1.3. Kritische Betrachtung der Ergebnisse zum Interleukin 1 β -Polymorphismus

Die hier präsentierten Ergebnisse sind in sich stimmig, der Trend zu Substanzminderungen assoziiert mit dem Allel 2 war allgemein feststellbar, vor allem gab es keinerlei Abweichungen in entgegengesetzte Richtung in einer der gemessenen Gruppen, was einen Zufallsbefund unwahrscheinlicher macht. Auch die in den Liquorräumen gefundenen vereinzelt Assoziationen mit dem Polymorphismus in der Patientengruppe waren stimmig: hier war das substanzmindernde Allel 2 mit erweiterten Liquorkompartimenten assoziiert. Hierbei ist selbstverständlich dennoch anzumerken, dass dieses Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl trotzdem als fehleranfällig betrachtet werden muss und der Replikation anhand grösserer Studienkohorten bedarf. Beispielsweise ist der Trend zur Allel 2-assoziierten Substanzminderung im rechten Okzipitallappen als einzige Auffälligkeit im parietookzipitalen Bereich möglicherweise ein derartiges Zufallsergebnis, da es sich bei diesen Hirnregionen auch um diejenigen mit dem geringsten heritablen Anteil handelt (Thompson et al., 2001). Andererseits könnte dies darauf hinweisen, dass ein allgemeiner Trend hin zu verminderter grauer Substanz bei Allel 2-Trägern im parietookzipitalen Bereichen auch vorhanden war,

dieser jedoch in der hier untersuchten Gruppe aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht feststellbar war. Das Alter unterschied sich zwischen den Gruppen der Genotypen 1/1 sowie den Allel 2-Trägern nicht, so dass ein verfälschender Effekt diesbezüglich unwahrscheinlich ist. Plausibel anhand des gegebenen Kenntnisstandes wäre auch eine Assoziation des Interleukin 1 β -Allels 2 mit klinischen Parametern der Patientengruppe, da dieses Allel eine mögliche Subgruppe von Patienten mit stärkeren Substanzminderungen darstellt. In der vorliegenden Probe war eine derartige Assoziation nicht zu verzeichnen, was wiederum an der zu geringen Fallzahl liegen könnte. Möglicherweise übt der Interleukin 1 β -Genotyp auch tatsächlich keinerlei Einfluss auf die klinischen Symptome oder Subtypen der Krankheit aus. Ähnliches gilt auch für die fehlende Assoziation der Interleukin 1 β -Allele mit der Erkrankungshäufigkeit der Schizophrenie in der vorliegenden Gruppe. Selbstverständlich darf dies aufgrund der kleinen Fallzahl nicht überbewertet werden. Wenn der gemessene Effekt jedoch lediglich, wie zuvor postuliert, ein Epiphenomen von schizophrenieassoziierten Pathomechanismen ist, wäre dieser Sachverhalt durchaus plausibel. Dem entgegen steht der Fund einer Assoziation des Allels 1 mit einer Häufung von schizophrenen Erkrankungen in dieser Gruppe von Katila et al. (1999). Dieses Ergebnis basiert allerdings ebenfalls auf einer relativ niedrigen Fallzahl (n=50) von Patienten versus 400 Kontrollen und konnte in weiteren Studien noch nicht repliziert werden (Tatsumi et al., 1997). Des Weiteren besteht auch noch die Möglichkeit von 2 verschiedenen Effekten des Gens, einerseits als Risikofaktor für Schizophrenie für das Allel 1, andererseits als Verstärker von Hirnsubstanzminderungen bei Allel 2.

4.1.1.4. Abschliessende Bewertung der Ergebnisse zum (-511)-Polymorphismus des Interleukin 1 β

Den vorliegenden Ergebnissen zufolge könnte der Interleukin 1 β -Polymorphismus also über verschiedenste mögliche Wege die Hirnmorphologie beeinflussen. Diese könnten von der Beeinflussung der Differenzierung neuronaler Zelllinien über eine mögliche Rolle als tropher Faktor bis hin zur Regulation von Apoptose bzw. dem Überleben von Neuronen unter dem Einfluss schädigender Noxen reichen. Die hier gemessenen Substanzminderungen der Allel 2-Träger sind also möglicherweise das Ergebnis eines Zusammenspiels diverser genetischer Faktoren und

Umwelteinflüssen. Die stärkeren Substanzreduktionen bei den schizophrenen Patienten könnten dabei auf eine durchschnittlich stärkere Exposition gegenüber nachteiligen Umweltfaktoren während der Hirnentwicklung sowie durch andere genetische Risikofaktoren bedingt sein, die zur Entwicklung der Krankheit führen. Im Zuge dieser Vorgänge könnte das Allel 2 des Interleukin 1 β -Gens für eine Verstärkung dabei ablaufender neurotoxischer Vorgänge führen und so die deutlicheren Substanzreduktionen in dieser Gruppe der Patienten verursachen. Dabei ist hervorzuheben, dass es sich hierbei um Alterationen der Hirnmorphologie handelt, die innerhalb der normalen Variabilität der Grösse dieses Organs angesiedelt sind. Der vorliegende Befund könnte jedoch einen möglichen Mechanismus der genetischen Determination dieser natürlichen Variabilität im Zusammenspiel mit diversen Umweltfaktoren aufzeigen. Abbildung 46 gibt eine modellhafte Darstellung wieder, die viele der angesprochenen Mechanismen nochmals wiedergibt und die Zusammenhänge, wie sie zur Entstehung der Schizophrenie bzw. zu den Interleukin 1 β (-511)-Allel 2-assoziierten stärkeren Substanzminderungen bei schizophrenen Patienten führen können.

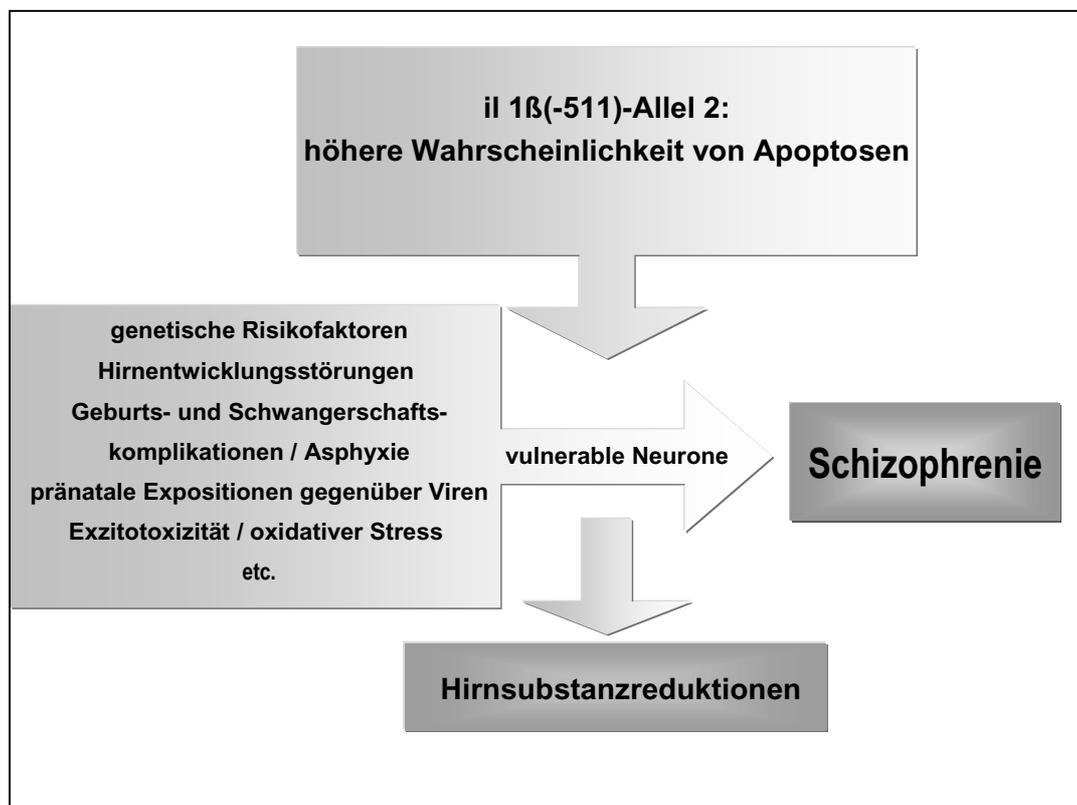


Abbildung 39 (Hirnschubstanzreduktionen und Schizophrenie):

Zusammenfassung von beispielhaften Mechanismen, die bei der Entstehung der Schizophrenie bzw. den stärkeren Substanzminderungen, assoziiert mit Interleukin 1 β -Allel 2, beteiligt sein können.

4.1.2. Zusammenfassung der Ergebnisse des Interleukin 1-Rezeptorantagonisten-Polymorphismus

Im Gegensatz zu dem Polymorphismus des Interleukin 1 β waren bei der Untersuchung des Rezeptorantagonisten weitgehend keine Unterschiede zwischen den Gruppen von Patienten und Kontrollprobanden nachweisbar. Alle gemessenen Effekte der Allele des Interleukin 1-RA waren in beiden Gruppen gleichermaßen ausgeprägt. Es fanden sich Hirnsubstanzminderungen vor allem bei den Individuen mit dem Genotyp 2/2. Dieser Effekt war tendentiell eher generalisiert ausgeprägt und in der grauen Substanz frontal vor allem links, bitemporal sowie parietal und okzipital jeweils rechtsseitig vorhanden. Weniger auffällig war die weisse Substanz: hier waren lediglich frontal links und okzipital rechts Effekte messbar, wobei hier ein diagnosespezifischer Effekt hemisphärenspezifisch messbar war, der jedoch in den Einzelregionen nicht nachweisbar war. Bei den Liquorräumen zeigten sich keinerlei Beeinflussungen durch diesen Polymorphismus in einzelnen Regionen.

4.1.2.1. Interpretation der Ergebnisse

Der Interleukin 1-RA besitzt als endogener Antagonist des Interleukin 1 β die Fähigkeit, sämtliche Wirkungen des Cytokins zu antagonisieren. Er wurde so eingesetzt, um beispielsweise ischämisch induzierte Zelluntergänge bei Ratten drastisch zu reduzieren (Relton & Rothwell, 1992) und wirkte in diesem Falle also neuroprotektiv. Als Bestandteil des Interleukin 1-Komplexes und Antagonist des Interleukin 1 β ist der Interleukin 1-RA möglicherweise auch in der Hirnentwicklung involviert. Genauere Untersuchungen diesbezüglich sind allerdings bislang nicht bekannt. Auf eine allgemeine Bedeutung des Gens weisen allerdings Experimente mit *knockout*-Mäusen für das Interleukin 1-RA-Gen hin: die *knockout*-Mäuse zeichneten sich im Vergleich zu den Wildtypen durch niedrigeres Körpergewicht aus (Hirsch et al., 1996). Interessant in diesem Zusammenhang ist auch, dass bei Menschen das Interleukin 1-RA-Allel 2 bei Feten mit einem erhöhten Risiko von Frühgeburten assoziiert ist (Genc et al., 2002). Das selbe Allel, das also mit einer Form einer Geburtskomplikation assoziiert wurde, ist in den vorliegenden Ergebnissen mit Hirnsubstanzminderungen assoziiert. Die mögliche Rolle von Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen bei Beeinträchtigungen der

Hirnentwicklung sowie die mögliche Rolle des Interleukin 1 β wurden bereits ausführlich besprochen. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass auch der intrinsische Antagonist dieses Gens dabei eine Rolle spielt und dass der Polymorphismus im Intron 2 des Interleukin 1-RA-Gens ein modulierender Einflussfaktor ist.

Eine besondere Rolle wurde für den Interleukin 1-RA in diesem Zuge mehrfach im Rahmen entzündlicher Vorgänge diskutiert. Untersuchungen ergaben, dass die Unterschiede in der Interleukin 1-RA-Produktion von Monozyten mit dem hier untersuchten Polymorphismus im Intron 2 des Gens assoziiert sind. Individuen mit dem Allel 2 zeichnen sich demnach durch eine höhere Produktion von Interleukin 1-RA aus (Danis et al., 1995). Die entzündliche neurologische Erkrankungen Multiple Sklerose (Crusius et al., 1995) wurden neben anderen Erkrankungen wie beispielsweise Colitis Ulcerosa (Mansfield et al., 1994) mit diesem Allel assoziiert. Eine Verschiebung der Balance innerhalb des Interleukin 1-Komplexes wurde als möglicher Faktor in der Pathogenese dieser Erkrankungen gesehen, deren Ursache auch genetisch durch Polymorphismen der Interleukin 1-Gene determiniert sein könnte (Andus et al., 1997). Der Polymorphismus des Interleukin 1-RA-Gens darf also keinesfalls alleine betrachtet werden, vielmehr sollte er als Teil des Interleukin 1-Systems gesehen werden. Innerhalb dieses Systems scheinen Regulationsmechanismen zu existieren, die die Expression von Interleukin 1 und seinem Antagonisten koordinieren. So ging bei Mäusen eine höhere Produktion von Interleukin 1-RA auch mit einer erhöhten Interleukin 1-Produktion einher (Hirsch et al., 1996), ein Zusammenhang, der auch bei Menschen zu existieren scheint. In vitro produzieren stimulierte Leukozyten mit dem Allele 2 des Rezeptorantagonisten nicht nur höhere Mengen des Interleukin 1-RA, sondern auch grössere Mengen Interleukin 1 β (Santtila et al., 1998). Hier kann auch die Erklärung des scheinbaren Widerspruches liegen, dass eine hohe Produktion des primär antiinflammatorischen Interleukin 1-RA allgemein mit aggressiveren und länger anhaltenden Entzündungsreaktionen assoziiert ist. Interleukin 1-RA-Allel 2-Träger zeichnen sich nämlich zugleich durch ein niedrigeres Verhältnis von Interleukin 1-RA zu Interleukin 1 β aus (Witkin et al., 2002). Ausserdem konnte nachgewiesen werden dass Menschen, die Träger des Interleukin 1-RA-Allels 2 sind, also des Allels für die höhere Produktion des Cytokinantagonisten, auch häufiger Träger des Interleukin 1 β

(-511)-Allels 2 sind, das seinerseits mit einer höheren Produktion von Interleukin 1 β assoziiert ist (Hurme & Santtila, 1998).

Dieser Beziehung zwischen den beiden Genpolymorphismen des Interleukin 1-Komplexes zufolge wäre nun zu erwarten, dass im Falle eines Effektes der Interleukin 1-RA-Allele, dieser gleichsinnig zum gefundenen Effekt des Interleukin 1 β -Polymorphismus ist. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen dies. Das Allel 2 des Interleukin 1-RA ist mit einer Reduktion der Hirnsubstanz assoziiert, wobei der Effekt wieder am stärksten in der grauen Substanz temporal ausgeprägt ist, wo auch der Interleukin 1 β -Polymorphismus den grössten Effekt aufwies. Die hier präsentierten Einflüsse des Interleukin 1-RA auf die Hirnsubstanz könnten als Folge dieser Kopplung und somit Folge einer Tendenz zur höheren Interleukin 1 β -Ausschüttung, auch bei den Trägern des Interleukin 1-RA-Allel 2 sein.

Interessanterweise gibt es jedoch gerade bezüglich des Interleukin 1-RA eine Reihe von Befunden, die seine mögliche Rolle bei schizophrenen Psychosen einerseits, andererseits allgemein die Rolle von immunologischen Alterationen bei dieser Störung beleuchten. Von Patienten mit paranoider und residualer Schizophrenie wurde eine Aktivierung des monozytisch/neutrophilen Arms des Immunsystems berichtet (Wilke et al., 1996), auch konnte im Liquor von Patienten mit akuter Schizophrenie eine veränderte Verteilung von CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten gezeigt werden (Nikkila et al., 1995). Im Serum schizophrener Patienten wurden auch im Vergleich zu Kontrollen höhere Konzentrationen des Interleukin 1-RA gefunden (Akiyama, 1999), eine andere Studie bestätigte dies, allerdings ausschliesslich bei einer auf typische Neuroleptika behandlungsresistenten Subgruppe (Maes et al., 2000). Allerdings sollten derartige Befunde mit Vorbehalt diskutiert werden, da die Plasmakonzentrationen des Interleukin 1-RA anfällig für die Einflüsse von Störfaktoren ist. Als solche konnten das Geschlecht und der BMI (*body-mass-index*) identifiziert werden (Haack et al., 1999). Bemerkenswert ist andererseits jedoch der Effekt, den Neuroleptikabehandlungen auf die Produktion des Interleukin 1-RA haben können. Da Haloperidol und Clozapin in vitro zu einer erhöhten Produktion des Interleukin 1-RA führen (Song et al., 2000), wurde ein immunmodulatorischer Effekt postuliert. Auch in vivo konnte die gesteigerte Produktion des Interleukin 1-RA bei schizophrenen Patienten nach Behandlung mit

Clozapin nachgewiesen werden (Maes et al., 1997). Diese Erkenntnisse sprechen offensichtlich für die Hypothese, dass immunologische Alterationen bei dieser Störung involviert sind. Interessanterweise konnten auch in einigen Studien Anzeichen für Autoimmunvorgänge bei schizophrenen Patienten gefunden werden (Henneberg et al., 1994, Schwarz et al., 1999), deren genauere Bedeutung bislang jedoch bislang unklar ist.

Vor diesem Hintergrund muss an dieser Stelle allerdings eingeräumt werden, dass eine schizophreniespezifische Wirkung des Interleukin 1-RA-Polymorphismus in den hier präsentierten Ergebnissen weitgehend fehlt. Lediglich in der weissen Substanz, in der die Geneffekte allgemein schwächer ausgeprägt waren, konnten leichte diagnosespezifische Unterschiede nachgewiesen werden, nicht aber in der grauen Substanz. Dies kann einerseits wiederum an einer zu kleinen Fallzahl liegen, die einen eventuellen diagnosespezifischen Effekt noch verschleiert. Sollte der Polymorphismus des Interleukin 1-RA eine Wirkung im Zusammenspiel mit dem Interleukin 1 β (-511)-Polymorphismus entfalten und in diesem Rahmen eine Verschiebung des Verhältnisses der Interleukin 1 β -Produktion zu der seines Antagonisten herbeigeführt werden, wäre ein solcher spezifischer Effekt an dieser Stelle auch nicht unbedingt zu erwarten. Interessant wäre in diesem Zusammenhang eine Analyse der Wirkungen verschiedener Haplotypen des Interleukin 1-Systems auf die Hirnsubstanz, beispielsweise die Kombination des Allels 2 des Interleukin 1 β -Gens (hohe Interleukin 1 β -Produktion) mit dem Allel 1 des Rezeptorantagonisten (niedrige Interleukin 1-RA-Produktion). Eine Haplotypenanalyse war allerdings aufgrund der zu kleinen Fallzahl in der vorliegenden Untersuchung leider nicht möglich.

4.1.2.2. Kritische Betrachtung der Ergebnisse zum Interleukin 1-Rezeptorantagonisten-Polymorphismus

Die vorliegenden Ergebnisse bezüglich dem Interleukin 1-RA sind allerdings mit Vorbehalt zu betrachten, da die Träger des Allels 2, das mit den Substanzminderungen assoziiert ist, auch signifikant älter waren. Dies könnte eine weitere Erklärung für die gefundene Assoziation sein. Allerdings ist hierbei nochmals anzumerken, dass die gefundene Assoziation des Allels 2 des Rezeptorantagonisten

sich zusammen mit den Befunden der Allel 2-assoziierten Substanzminderungen des Interleukin 1 β -Gens durchaus in das Gesamtbild der Wirkung des Interleukin 1-Komplexes einbettet. Die Möglichkeit eines solchen Zusammenhanges ist also nicht von vorne herein von der Hand zu weisen. Bis auf einen leichten Hinweis in der weissen Substanz konnten keine diagnosespezifischen Effekte gefunden werden. Die bei den Patienten leicht verstärkten Reduktionen der weissen Substanz könnten allerdings auf die Existenz eines solchen hinweisen. Aufgrund der geringen Fallzahl ist eine Aussage hierzu nicht abschliessend möglich. Wieder konnte kein Einfluss des Polymorphismus auf klinische Merkmale in der Gruppe der schizophrenen Patienten gefunden werden, möglicherweise aufgrund einer zu kleinen Fallzahl. Bemerkenswert ist allerdings der Trend hinsichtlich einer Assoziation des Genotyps 1/1 des Interleukin 1-RA mit der Diagnose Schizophrenie. Auch hier muss die kleine Fallzahl natürlich wieder einschränkend erwähnt werden, allerdings steht der Befund im Einklang mit Ergebnissen einer anderer Studie, die ebenfalls zu diesem Ergebnis kam (Katila et al., 1999).

4.1.2.3. Abschliessende Beurteilung der Ergebnisse aus dem Interleukin 1-Komplex

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen also dafür, dass der Polymorphismus des Interleukin 1-RA einen eher diagnoseunspezifischen Effekt auf die Hirnsubstanz ausübt und wahrscheinlich innerhalb des Interleukin 1 β -Komplexes im Zusammenspiel mit dem Polymorphismus des Interleukin 1 β -Gens wirkt. Die „*high activity*“-Allele beider Gene, die für eine vermehrte Expression ihrer Genprodukte zu sorgen scheinen, wirken sich demnach substanzmindernd aus, wobei nachgewiesen ist, dass die beiden „*high activity*“-Allele auch signifikant häufiger gemeinsam vererbt werden (Hurme & Santtila, 1998). Dieser Befunde, vor allem jedoch die bezüglich dem Interleukin 1 β (-511)-Polymorphismus, bekräftigen die Hypothese, dass immunologische Alterationen in der Pathogenese der Schizophrenie eine Rolle spielen, weisen aber auch auf die mögliche Rolle dieser Cytokine in der normalen Hirnentwicklung und der Entstehung natürlicher interindividueller Unterschiede der Hirnmorphologie hin.

Sollten sich nun die hier gefundenen Ergebnisse über Assoziationen der jeweiligen Allele 2 des Interleukin 1 β und des Interleukin 1-RA mit Hirnsubstanzminderungen bestätigen samt der schizophreniespezifischen Steigerung dieses Effekts beim Interleukin 1 β , andererseits die hier und von Katila et al. (1999) gefundenen Assoziation des Allel 1 des Interleukin 1-RA mit Schizophrenie repliziert werden können, so stellt dies keineswegs einen Widerspruch dar. Eine gesteigerte Produktion des Interleukin 1-Systems, wie sie für die Allele 2 des Interleukin 1 β sowie des Interleukin 1-RA berichtet wurden, äussert sich bei der Einwirkung schädigender Noxen auf das Gehirn in einem stärkerem Selektionsdruck auf vorgeschädigte Neurone, was nicht von vorne herein ein negativ behafteter Vorgang sein muss. Durch eine gesteigerte Apoptoseinduktion könnten auch vorgeschädigte Zellen effektiver beseitigt werden und so der Entstehung dysfunktionaler neuronaler Netzwerke, wie sie bei der Schizophrenie gehäuft auftreten, vorgebeugt werden. Der Preis dafür wäre demnach die leichte Tendenz zu verminderter Hirnsubstanz innerhalb der normalen Schwankungsbreite. Bei den schizophrenen Trägern des Allels 2 des Interleukin 1 β , die sich hier durch gesteigerte Substanzreduktionen auszeichneten, könnte es sich um eine Subgruppe handeln, deren Substanzreduktionen auf eine häufigere Exposition gegenüber schädigenden Noxen im Vergleich zur übrigen Population während der Hirnentwicklung hinweisen.

4.1.3. Zusammenfassung der Ergebnisse zum Prion-Polymorphismus

Die vorliegenden Ergebnisse zu dem untersuchten Met/Val-Polymorphismus des Prion-Gens weisen auf einen Einfluss dieses Polymorphismus auf die weisse Hirnsubstanz sowie äussere und innere Liquorkompartimente hin, der diagnoseunabhängig sowohl bei den schizophrenen Patienten als auch in der Kontrollgruppe vorhanden war. In der vorliegenden Stichprobe trat der Effekt parietal betont auftrat. Dabei war der Methionin-homozygote Genotyp im Vergleich zur Gruppe der Val-Allelträger mit Reduktionen der weissen Substanz und weiteren Liquorräumen assoziiert.

Eine Assoziation dieses Polymorphismus mit der Diagnose Schizophrenie wurde nicht gefunden, auch keine Einflüsse auf klinische Parameter in der Patientengruppe.

4.1.3.1. Interpretation der Ergebnisse

Sowohl die Abwesenheit einer Assoziation dieses Polymorphismus des Prion-Gens mit der Schizophrenie, als das Fehlen diagnosespezifischer Effekt bei den festgestellten Einflüssen dieses Polymorphismus auf die Hirnmorphologie legen nahe, dass dieser keine Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie spielt. Auch in einer früheren Studie konnte kein Zusammenhang dieses Polymorphismus mit einem erhöhtem Schizophrenie-Risiko ausgemacht werden (Tsai et al., 2001). Der Hauptbefund ist hier eine Assoziation bei Methionin-homozygoten Menschen mit weiteren Liquorräumen und reduzierter weisser Substanz im Bereich der Parietallappen, sowohl bei schizophrenen Patienten als auch der Kontrollgruppe. Demnach ist dieser Polymorphismus des Prion-Gens vor allem bei der natürlichen, nichtpathologischen Variabilität dieser Hirnkompartimente ein möglicher Einflussfaktor. In der grauen Substanz waren keinerlei Effekte zu messen, was nahe legt, dass der Polymorphismus keine bedeutende Rolle bei der interindividuellen Variabilität der grauen Substanz spielt.

Die eventuelle funktionelle Relevanz dieses Polymorphismus, die einen derartigen Effekt erklären könnte, ist bislang noch unklar. Spekuliert wurde über verschiedene allelabhängige Konformationen des Prion-Proteins (Wong et al., 2000a), die bisher unerkannte Eigenschaften des Proteins verändern könnten. Möglich auch, dass der hier behandelte Polymorphismus im *linkage disequilibrium* zu einem Polymorphismus eines nahe benachbarten Gens mit seinerseits funktioneller Relevanz steht, der die hier nachgewiesene Assoziation verursacht.

Da das Prion-Protein mit seiner bekannten Funktion bei der Beseitigung zellschädigender Radikale (Wong et al., 2000b, Brown & Besinger, 1998) durchaus als Faktor der Neuroprotektion gesehen werden kann, wäre der Einfluss eines Polymorphismus dieses Gens auf die Hirnmorphologie allerdings plausibel. Unterschiedliche Reaktionen auf oxidativen Stress, deren Möglichkeit bereits bei der Diskussion der Interleukin 1-Polymorphismen angesprochen wurde, könnten auch hier eine Ursache sein. Allerdings muss hierbei nochmals erwähnt werden, dass eine Änderung der Superoxiddismutaseaktivität durch diesen Polymorphismus bisher nicht festgestellt wurde (Wong et al., 2000a).

Eine weitere Möglichkeit der Einflussnahme dieses Prion-Polymorphismus ergibt sich in der mutmasslichen Rolle des Gens in der Hirnentwicklung, worauf verschiedene Experimente hindeuten. Bei Mäusen wurde eine hohe Expression des Proteins während der Phase der neuronalen Differenzierung beobachtet (Mouillet-Richard et al., 1999). Ausserdem konnte in den Neuronen von Hamstern nachgewiesen werden, dass das Prion-Protein eine weitere Funktion als hauptsächlich zellulärer Rezeptor für Laminin besitzt (Graner et al., 2000). Das Glykoprotein Laminin spielt seinerseits eine wichtige Rolle bei der Formation und Extension von Neuriten (Tomaselli & Reichardt, 1988), der Migration von Neuronen (Liesi et al., 1995) und der Vermittlung neuronaler sowie axonaler Regenerationsvorgänge (Salonen et al., 1987). Die Ergebnisse von Graner et al. (2000) deuten darauf hin, dass das Prion-Protein bei der Vermittlung des Neuritenwachstums durch Laminin beteiligt ist. Die Möglichkeit besteht, dass der Met129Val-Polymorphismus des Prion-Gens die Bindungseigenschaften des Proteins, z.B. an Laminin verändert und so neuronale Entwicklungsvorgänge, die auf diesem Prion-Laminin-Pfad gesteuert werden, beeinflusst. Allerdings liegen noch keine Erkenntnisse über ein solches möglicherweise allelabhängig unterschiedliches Verhalten der Prion-Laminin-Bindung vor. An Hamstern konnte weiterhin gezeigt werden, dass das Prion-Gen während der Entwicklung hauptsächlich in Fasertrakten wie der anterioren Kommissur oder dem Corpus Callosum während des Auswachsens der Axone exprimiert wird. Axone wiesen während ihres Wachstums generell Immunoreaktivität für das Prion-Protein auf, die in gereiften Hirnstrukturen zurückging (Salès et al., 2002). Vor dem Hintergrund der hier präsentierten Ergebnisse sind diese Erkenntnisse insofern interessant, da es sich hierbei um Vorgänge handelt, die vor allem zur Formierung der weissen Substanz beitragen, deren Volumina hier mit dem Prion-Polymorphismus assoziiert waren.

4.1.3.2. Kritische Betrachtung der Ergebnisse

Es muss natürlich angemerkt werden, dass diese Hypothesen über eine funktionelle Relevanz des Prion Met129Val-Polymorphismus bezüglich der Laminin-Bindung bisher nicht untersucht wurde und deshalb als spekulativ zu betrachten ist. Eine funktionelle Relevanz konnte bisher ebenfalls nicht bezüglich der Superoxiddismutase-Funktion nachgewiesen werden (Wong et al., 2000a). Auch

sollte in Betracht gezogen werden, dass die Substanzminderungen in der Gruppe der Methionin-Homozygoten Individuen zugleich mit einem höheren Alter assoziiert waren, was allerdings bei der Datenauswertung berücksichtigt wurde. Eine Korrektur bezüglich des Alters wurde bei der Rechnung einbezogen. Der substanzmindernde Effekt des homozygoten Methionin-Genotyps in der weissen Substanz ist bei der Analyse der einzelnen Hirnregionen Bereich der Parietallappen beidseits nachzuweisen. Die vorausgegangene Multivariatenanalyse hatte hier einen diagnosespezifischen Trend ausgemacht, der jedoch in den einzelnen Regionen nicht weiter auffällig wurde. Aufgrund der geringen Fallzahl kann hierüber noch keine aussagekräftige Schlussfolgerung gezogen werden. Die fehlende Assoziation des Polymorphismus mit der Diagnose Schizophrenie ist aufgrund der relativ geringen Fallzahl mit Vorbehalt zu betrachten, da die bisher einzige weitere bekannte Assoziationsstudie zwar zum selben Ergebnis kam (Tsai et al., 2001), allerdings in einer anderen ethnischen Gruppe durchgeführt wurde.

4.1.3.3. Abschliessende Beurteilung der Effekte des Prion-Polymorphismus

Die hier gefundenen weiteren inneren und äusseren Liquorräume und der damit verbundenen parietalbetonten Reduktion der weissen Substanz, assoziiert mit dem homozygoten Methionin-Genotyp des Prion-Polymorphismus bei Codon 129 ist bei den gegebenen Limitationen als vorläufiges Ergebnis zu betrachten. Allerdings sind bisherige Erkenntnisse zur physiologischen Funktion des Prion-Proteins während der Hirnentwicklung durchaus mit den hier ermittelten Ergebnissen vereinbar. Eine weitere Aufklärung möglicher allelabhängiger funktioneller Unterschiede dieses Polymorphismus und der Versuch einer Replikation dieses Ergebnisses anhand einer unabhängigen und grösseren Probandenzahl könnte zu weiteren Erkenntnissen über genetische Einflüsse auf die natürliche, nichtpathologische Variabilität der Hirnmorphologie führen. Die vorliegenden Ergebnisse geben keinen Hinweis auf eine Beteiligung dieses Prion-Polymorphismus in der Pathogenese der Schizophrenie.

4.2. Allgemeine Betrachtungen zu Design, Methodik und Aussagekraft dieser Studie

Bisher sind keine weiteren Studien bekannt, die Einflüsse von genetischen Polymorphismen auf die natürliche, nichtpathologische Variabilität der Hirnmorphologie untersuchen. Auch gibt es eine nur begrenzte Zahl derartiger Studien bezüglich Einflüssen polymorpher Kandidatengene auf die Hirnmorphologie schizophrener Patienten. Die erste Studie, die eine Beziehung zwischen hirnvolumetrischen Parametern und genetischen Variablen suchte, wurde an 11 Verwandten eines Stammbaumes, der für *linkage*-Studien verwendet worden war, durchgeführt. Ein Marker für Schizophrenie auf Chromosom 5p14.1-13.1 war mit durch Computertomographie ermittelten geweiteten Ventrikeln und frontotemporaler Atrophie assoziiert (Shihabuddin et al., 1996). Eine weitere Studie untersuchte einen Dinucleotidpolymorphismus des Neurotrophin-3 Gens bei Patienten mit Psychosen. Grössenminderungen des rechten Hippocampus waren bei 12 schizophrenen Patienten, aber nicht bei 10 bipolaren Patienten mit dem Allel 3 assoziiert (Kunugi et al., 1999). Beide Befunde müssen mit Vorbehalt betrachtet werden, da sie anhand sehr kleiner Fallzahlen durchgeführt wurden. Zwei weitere Studien mit grösseren Fallzahlen wurden durchgeführt. Dabei war bei schizophrenen Patienten ein Allel des BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) mit grösseren Parietallappen assoziiert (Wassink et al., 1999) und die homozygoten Individuen eines biallelischen Polymorphismus des Tumor-Nekrosefaktor (TNF)-Rezeptor-II hatten vergrösserte Ventrikel und verkleinerte Frontallappen (Wassink et al., 2000). Die Aussagekraft dieser Untersuchung, wie auch die der erwähnten übrigen Studien mit einer Kombination von bildgebenden Verfahren und Genetik, wird limitiert durch die begrenzte Fallzahl, die für eine genetische Studie nicht optimal, wohl aber noch ausreichend ist. Dagegen ist die hier zur Verfügung stehende Fallzahl bei Studien mit bildgebenden Verfahren durchaus üblich und ausreichend. Alle Ergebnisse bedürfen einer Replikation anhand von anderen Patienten- und Probandengruppen, um mögliche Störfaktoren oder eventuelle Stichprobenfehler zu bereinigen. Im Zuge der Rekrutierung stand die Absicht im Vordergrund, möglichst viele mögliche Störfaktoren auszuschliessen, was andererseits die Aussagekraft weiter einschränkt. Da nur männliche Patienten und Probanden rekrutiert wurden, kann hier auf ähnliche Effekte bei Frauen nicht zwingend geschlossen werden. Auch waren alle

untersuchten Individuen Rechtshänder, um eventuelle Effekte der Händigkeit auf die Lateralität der Hemisphären zu vermeiden, was die Aussage der Studie andererseits auf Rechtshänder limitiert.

4.3. Ausblick

Die hier präsentierten Ergebnisse sind das Resultat einer interdisziplinären Zusammenarbeit zweier Zweige der psychiatrischen Forschung, die bisher beide eine Vielzahl an interessanten Ergebnissen und möglichen pathophysiologischen Hypothesen zur Pathogenese der Schizophrenie und der Hirnentwicklung geliefert haben. Ziel dieser Studie war, das Potential der Forschungsbereiche Bildgebung und Genetik zu kombinieren, um so einen neuen Weg der Erkenntnisgewinnung zu eröffnen. Durch das Zusammenführen von Ergebnissen aus der Bildgebung und der Genetik ergeben sich so neue Möglichkeiten, Hypothesen aus beiden Feldern zu integrieren und beispielsweise eine bessere Vorstellung davon zu erhalten, welche Prozesse bei der natürlichen Variabilität der Hirnmorphologie, die andererseits unter starkem genetischen Einfluss steht, eine Rolle spielen. Letztlich ist ein solches Verständnis der normalen, nichtpathologischen Hirnentwicklung und ihrer möglichen Einflussfaktoren auch für die weitere Erforschung einer Erkrankung wie der Schizophrenie, für die eine Störung dieser Entwicklung postuliert wird, aufschlussreich. Gerade ein solcher Ansatz mit der Kombination zweier Verfahren könnte eine Möglichkeit bieten, bei der verwirrenden Vielzahl aus Befunden und Erkenntnissen, die aus allen Teilbereichen der psychiatrischen Forschung gewonnen wurden, diese Fülle an Teilergebnissen zu einem integrierten Modell zu Pathogenese und Pathophysiologie dieser Störung zusammenzuführen. Das Fehlen eines solchen integrativen Denkansatzes wurde in der Vergangenheit wohl zu recht beklagt (Tandon, 1999). Dabei handelt es sich bei der Schizophrenie wahrscheinlich um ein derart komplexes und heterogenes Störungsbild, dass eine Kombination der Erkenntnisse aus verschiedensten Teilbereichen der psychiatrischen Forschung unumgänglich ist. Kombinierte Studien aus den Bereichen Bildgebung, funktioneller Bildgebung, Neuropathologie, Elektrophysiologie, klinisch-pharmakologischer Forschung und Genetik sollten in Zukunft auf jeden Fall verstärkt angestrebt werden. So könnte möglicherweise ein Beitrag zur Lösung des Rätsels dieser Störung geleistet werden, die sich einerseits in einem derart heterogenen Syndromkomplex

äussert, andererseits wahrscheinlich auch auf einen ebenso heterogenen Ursachenkomplex zurückzuführen ist (Andreasen, 2000), dessen gemeinsamer Kern von Kraepelin als Beeinträchtigung des klaren, logischen Gedankenflusses, als eine Fragmentierung kognitiver Prozesse beschrieben wurde (Kraepelin, 1919). Nach gängiger Vorstellung ist eine schizophrene Psychose also die pathologische Endstrecke, in der eine Vielzahl möglicher ursächlicher Faktoren und deren Zusammenspiel letztlich zum Ausbruch der Erkrankung führen. Diese Sicht der Pathogenese kann mit derjenigen zur Entstehung von Karzinomen verglichen werden, wo ebenfalls eine Vielzahl von Faktoren (Toxine, Radioaktivität, genetische Disposition, Viren u.s.w.) letztlich zur unkontrollierten Proliferation eines Zellklons führen (Andreasen, 2000). Da es jedoch z.B. in der Genetik unter Umständen sehr schwer ist, bei den üblichen Fallzahlen Risikogene zu identifizieren, andererseits die Ergebnisse aus der Bildgebung zwar statistisch auffällige Ergebnisse liefern, die jedoch dennoch in der Regel innerhalb der normalen Variabilität angesiedelt sind, könnte eine Kombination dieser und anderer Bereiche bei der besseren Definition von einzelnen Risikofaktoren behilflich sein. Die Aufklärung einzelner Teilphänomene und ihre Rolle bei der Pathogenese der Schizophrenie, z.B. der Versuch, genetische Ursachen für elektrophysiologische Parameter, die gehäuft bei schizophrenen Patienten und deren Verwandten messbar sind, zu finden (Freedman et al., 1997), oder wie in diesem Falle, genetische Zusammenhänge mit hirnmorphologischen Alterationen, wie sie ebenfalls sowohl bei Patienten als auch deren Verwandten gehäuft sind, könnte hierbei einen Ausweg bieten. Die so gewonnenen Erkenntnisse könnten einerseits Möglichkeiten bei der Primärprävention dieser Erkrankung durch Minimierung potentieller Risikofaktoren eröffnen, andererseits auch bei gefährdeten Individuen ein individuelles Erkrankungsrisiko besser einschätzen zu können, um so eine frühestmögliche Symptomerkenkung und Behandlung zu ermöglichen. Dies könnte zur Verminderung von langwierigen Krankheitsverläufen mit schlechterer Prognose beitragen und vielen Patienten einen langjährigen chronischen Leidensweg ersparen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit präsentiert 3 genetische Polymorphismen mit möglichen Einflüssen auf die Hirnmorphologie. Die „*high-activity*“-Allele des Interleukin 1 β und seines Rezeptorantagonisten scheinen zu frontotemporal betonten Hirnsubstanzminderungen, vor allem der grauen Substanz, zu führen, wobei dieser Effekt beim Interleukin 1 β bei schizophrenen Patienten stärker als bei gesunden Probanden ausgeprägt zu sein scheint. Ursache dafür könnte die Rolle des Interleukin 1 β in der Hirnentwicklung, vor allem seine Rolle bei der Neuroprotektion bzw. Apoptoseinduktion bei der Reaktion auf neuronenschädigende Vorgänge sein. Da derartige Vorgänge während der Hirnentwicklung schizophrener Patienten möglicherweise häufiger aufgetreten sind, könnte dies der Grund für die verstärkten Substanzminderungen in dieser Gruppe der „*high-activity*“-Allelträger sein.

Erweiterte Liquorräume und Hinweise auf eine Reduktion der weissen Substanz im Bereich des Parietallappens wurden bei homozygoten Trägern des Methionin-Allels des Prion-Proteins gefunden. Dies legt eine Rolle dieses Polymorphismus bei der normalen interindividuellen Variabilität der weissen Substanz nahe, die neurobiologischen Ursachen dieser möglichen Assoziation sind bisher jedoch nicht geklärt.

Interdisziplinäre Studienansätze wie dieser könnten einen interessanten Beitrag zur Aufklärung von genetischen Einflüssen auf die natürliche interindividuelle Variabilität der Hirnmorphologie liefern und zusätzlich dabei behilflich sein, Erkenntnisse aus den Bereichen Bildgebung und Genetik zur Pathogenese der Schizophrenie besser zusammen zu fügen.

6. Abkürzungsverzeichnis

A	Alter
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-isoxazol
BDNF	Brain-Derived-Neurotrophic-Factor
BMI	Body-Mass-Index
bp	Basenpaare
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
C	intrakranielles Volumen
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone (Corticoliberin)
CSF	Cerebrospinal fluid (Liquor)
Cu	Kupfer
D	Diagnose
DNS/DNS	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleotide
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
DSM IV	Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders, Version vier
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EEG	Elektroenzephalografie
G	Genotyp
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
Ges	Gesamtgruppe aller Studienteilnehmer
H	Hemisphäre
HCl	Salzsäure
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD-10	International Classification of Diseases, Version 10
IGF-1	Insulin-like-growth-factor-1
Interleukin 1RA	Interleukin 1-Rezeptorantagonist
KA	Kainat
Kon	Kontrollgruppe
M	Molar

MANCOVA	Multiple Analysis of Covariance
Met	Methionin
MPRAGE	Magnetization-Prepared-Rapid-Gradientenecho
mRNA	Boten-RNA
MRT/MRI	Magnetresonanztomographie
NGF	Nerve-Growth Factor
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickoxid
PANSS	Positiv- und Negativsymptomskala
Pat	Patientengruppe
PCP	Phencyclidine
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase Kettenreaktion)
PrP	Prion-Protein
R	Hirnregion
RNA	Ribonukleinsäure
ROI	Region of Interest (die für eine Untersuchung relevante Region)
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TBE	Tris-Borat-Na ₂ EDTA Puffer
TE	Tris-EDTA Puffer
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
U	Unit
UV	Ultraviolett
Val	Valin
Zn	Zink
ZNS	Zentralnervensystem

7. Literaturverzeichnis

1. Akbarian S., Bunney W.E. Jr., Potkin S.G., Wigal S.B., Hagman J.O., Sandman C.A., Jones E.G.: Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development, *Archives of General Psychiatry* 50(3): 169-177, 1993
2. Akiyama K.: Serum levels of soluble IL-2 receptor alpha, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration, *Schizophrenia Research* 37(1): 97-106, 1999
3. Almeida O.F., Conde G.L., Crochemore C., Demeneix B.A., Fischer D., Hassan A.H., Meyer M., Holsboer F., Michaelidis T.M.: Subtle shifts in the ratio between pro- and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuronal fate, *FASEB Journal* 14(5): 779-790, 2000
4. Anderson S.A., Volk D.W., Lewis D.A.: Increased density of microtubule associated protein 2-immunoreactive neurons in the prefrontal white matter of schizophrenic subjects, *Schizophrenia Research* 19(2-3): 111-119, 1996
5. Andreasen N.C. & Olsen S.: Negative v positive schizophrenia. Definition and validation, *Archives of General Psychiatry* 39(7): 789-794, 1982
6. Andreasen N.C., Cizadlo T., Harris G., Swayze V. 2nd, O'Leary D.S., Cohen G., Ehrhardt J., Yuh W.T.: Voxel processing techniques for the antemortem study of neuroanatomy and neuropathology using magnetic resonance imaging, *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 5(2): 121-130, 1993
7. Andreasen N.C., Cohen G., Harris G., Cizadlo T., Parkkinen J., Rezai K., Swayze V.W. 2nd.: Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs, *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 4(2): 125-133, 1992
8. Andreasen N.C., Flaum M., Swayze V.W. 2nd, Tyrrell G., Arndt S.: Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal, *Archives of General Psychiatry* 47(7):615-621, 1990
9. Andreasen N.C.: Schizophrenia: the fundamental questions, *Brain Research Reviews* 31(2-3): 106-112, 2000

10. Andus T., Daig R., Vogl D., Aschenbrenner E., Lock G., Hollerbach S., Kollinger M., Scholmerich J., Gross V.: Imbalance of the interleukin 1 system in colonic mucosa--association with intestinal inflammation and interleukin 1 receptor antagonist [corrected] genotype 2, *Gut* 41(5): 651-657, 1997
11. Arnold S.E., Franz B.R., Trojanowski J.Q., Moberg P.J., Gur R.E.: Glial fibrillary acidic protein-immunoreactive astrocytosis in elderly patients with schizophrenia and dementia, *Acta Neuropathologia* 91(3): 269-277, 1996
12. Arnold S.E., Trojanowski J.Q., Parchi P.: Protease resistant prion proteins are not present in sporadic "poor outcome" schizophrenia, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 66(1): 90, 1999
13. Barak V., Barak Y., Levine J., Nisman B., Roisman I.: Changes in interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor levels in CSF and serum of schizophrenic patients, *Journal of Basic Clinical and Physiological Pharmacology* 6(1): 61-69, 1995
14. Barr C.E., Mednick S.A., Munk-Jorgensen P.: Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study, *Archives of General Psychiatry* 47(9): 869-874, 1990
15. Barres B.A., Hart I.K., Coles H.S., Burne J.F., Voyvodic J.T., Richardson W.D., Raff M.C.: Cell death and control of cell survival in the oligodendrocyte lineage, *Cell* 70(1): 31-46, 1992
16. Bassett A.S., Chow E.W., O'Neill S., Brzustowicz L.M.: Genetic Insights into the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin* 27(3): 417-430, 2001
17. Bayer T.A., Falkai P., Maier W.: Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the „Two hit hypothesis“, *Journal of Psychiatric Research* 33(6): 543-548, 1999
18. Benes F.M., Kwok E.W., Vincent S.L., Todtenkopf M.S.: A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives, *Biological Psychiatry* 44(2): 88-97, 1998
19. Benes F.M., McSparren J., Bird E.D., SanGiovanni J.P., Vincent S.L.: Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients, *Archives of General Psychiatry* 48(11): 996-1001, 1991a

20. Benes F.M., Sorensen I., Bird E.D.: Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients, *Schizophrenia Bulletin* 17(4): 597-608, 1991b
21. Berr C., Richard F., Dufouil C., Amant C., Alperovitch A., Amouyel P.: Polymorphism of the prion protein is associated with cognitive impairment in the elderly, *Neurology*, 51(3): 734-737, 1998
22. Blum-Degen D., Müller T., Kuhn W., Gerlach M., Przuntek H., Riederer P.: Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients, *Neuroscience Letters* 202(1-2): 17-20, 1995
23. Bogerts B.: The neuropathology of schizophrenic diseases: historical aspects and present knowledge, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 249 Supplement 4: 2-13, 1999
24. Breen G., Brown J., Maude S., Fox H., Collier D., Li T., Arranz M., Shaw D., StClair D.: -141C del/ins polymorphism of dopamine receptor 2 gene is associated with schizophrenia in a British population, *American Journal of Medical Genetics* 88(4): 407-410, 1999
25. Brown A.S., Cohen P., Harkavy-Friedman J., Babulas V., Malaspina D., Gorman J.M., Susser E.S.: A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia, *Biological Psychiatry* 49(6): 473-486, 2001
26. Brown A.S., Schaefer C.A., Wyatt R.J., Goetz R., Begg M.D., Gorman J.M., Susser E.S.: Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study, *Schizophrenia Bulletin* 26(2): 287-295, 2000
27. Brown D.R. & Besinger A.: Prion protein expression and superoxide dismutase activity, *Biochemical Journal* 334 (2): 423-429, 1998
28. Brown D.R.: Prion protein expression aids cellular uptake and veratridine-induced release of copper, *Journal of Neuroscience Research* 58(5): 717-725, 1999
29. Brzustowicz L.M., Honer W.G., Chow E.W., Little D., Hogan J., Hodgkinson K., Bassett A.S.: Linkage of familial schizophrenia to chromosome 13q32, *American Journal of Human Genetics* 65(4): 1096-1103, 1999

30. Campbell V.A., Segurado R., Lynch M.A.: Regulation of Ca²⁺ Concentration by Interleukin-1 β in Rat Cortical Synaptosomes: An Age-related Study, *Neurobiology of Aging* 19(6): 575-579, 1998
31. Cannella B. & Raine C.S.: The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions, *Annals of Neurology* 37(4): 424-435, 1995
32. Cannon T.D., Kaprio J., Lonqvist J., Huttunen M., Koskenvuo M.: The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort, *Archives of General Psychiatry* 55(1): 67-74, 1998a
33. Cannon T.D., van Erp T.G., Huttunen M., Lonqvist J., Salonen O., Valanne L., Poutanen V.P., Standertskjold-Nordenstam C.G., Gur R.E., Yan M.: Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls, *Archives of General Psychiatry* 55(12): 1084-1091, 1998b
34. Cannon T.D., Zorrilla L.E., Shtasel D., Gur R.E., Gur R.C., Marco E.J., Moberg P., Price R.A.: Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers, *Archives of General Psychiatry* 51(8): 651-661, 1994
35. Cao Q., Martinez M., Zhang J., Sanders A.R., Badner J.A., Cravchik A., Markey C.J., Beshah E., Guroff J.J., Maxwell M.E., Kazuba D.M., Whiten R., Goldin L.R., Gershon E.S., Gejman P.V.: Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and confirmation in an independent series of pedigrees, *Genomics* 43(1): 1-8, 1997
36. Carlson N.G., Wieggl W.A., Chen J., Bacchi A., Rogers S.W., Gahring L.C.: Inflammatory cytokines IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways, *Journal of Immunology* 163(7): 3963-3968, 1999
37. Casanova M.F., Stevens J.R., Kleinman J.E.: Astrocytosis in the molecular layer of the dentate gyrus: a study in Alzheimer's disease and schizophrenia, *Psychiatry Research* 35(2): 149-166, 1990
38. Caviness V.S. & Rakic, P.: Mechanisms of cortical development: a view from mutations in mice, *Annual Review of Neuroscience* 1: 297-326, 1978
39. Chumakov I., Blumenfeld M., Guerassimenko O., Cavarec L., Palicio M., Abderrahim H., Bougueleret L., Barry C., Tanaka H., La Rosa P., Puech A., Tahri N., Cohen-Akenine A., Delabrosse S., Lissarrague S., Picard F.P.,

- Maurice K., Essioux L., Millasseau P., Grel P., Debailleul V., Simon A.M., Caterina D., Dufaure I., Malekzadeh K., Belova M., Luan J.J., Bouillot M., Sambucy J.L., Primas G., Saumier M., Boubkiri N., Martin-Saumier S., Nasroune M., Peixoto H., Delaye A., Pinchot V., Bastucci M., Guillou S., Chevillon M., Sainz-Fuertes R., Meguenni S., Aurich-Costa J., Cherif D., Gimalac A., Van Duijn C., Gauvreau D., Ouellette G., Fortier I., Raelson J., Sherbatich T., Riazanskaia N., Rogaev E., Raeymaekers P., Aerssens J., Konings F., Luyten W., Macciardi F., Sham P.C., Straub R.E., Weinberger D.R., Cohen N., Cohen D., Ouelette G., Realson J.: Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia, *Proceedings of the National Academy Sciences* 99(21): 13675-13680, 2002
40. Collinge J., Whittington M.A., Sidle K.C., Smith C.J., Palmer M.S., Clarke A.R., Jefferys J.G.: Prion protein is necessary for normal synaptic function, *Nature* 370(6487): 295-297, 1994
41. Coon H., Holik J., Hoff M., Reimherr F., Wender P., Myles-Worsley M., Waldo M., Freedman R., Byerley W.: Analysis of chromosome 22 markers in nine schizophrenia pedigrees, *American Journal of Medical Genetics* 54(1): 72-79, 1994
42. Coyle J.T.: The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia, *Harvard Review of Psychiatry* 3(5): 241-253, 1996
43. Crow T.J.: The two syndrome concept: origins and current status, *Schizophrenia Bulletin* 11(3): 471-486, 1985
44. Crusius J.B., Pena A.S., Van Oosten B.W., Bioque G., Garcia A., Dijkstra C.D., Polman C.H.: Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multiple sclerosis, *Lancet* 346(8980): 979, 1995
45. Danis V.A., Millington M., Hyland V.J., Grennan D.: Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism, *Clinical and Experimental Immunology* 99(2): 303-310, 1995
46. de Haan H.H. & Hasaart T.H.: Neuronal death after perinatal asphyxia, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 61(2): 123-127, 1995

47. De Simoni M.G., Perego C., Ravizza T., Moneta D., Conti M., Marchesi F., De Luigi A., Garattini S., Vezzani A.: Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus, *European Journal of Neuroscience* 12(7): 2623-2633, 2000
48. DeLisi L.E., Mesen A., Rodriguez C., Bertheau A., LaPrade B., Llach M., Riondet S., Razi K., Relja M., Byerley W., Sherrington R.: Genome-wide scan for linkage to schizophrenia in a Spanish-origin cohort from Costa Rica, *American Journal of Medical Genetics* 114(5): 497-508, 2002
49. DeLisi L.E., Sakuma M., Tew W., Kushner M., Hoff A.L., Grimson R.: Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia, *Psychiatry Research* 74(3): 129-140, 1997
50. DeLisi L.E., Tew W., Xie S., Hoff A.L., Sakuma M., Kushner M., Lee G., Shedlack K., Smith A.M., Grimson R.: A prospective follow-up-study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings, *Biological Psychiatry* 38(6): 394-360, 1995
51. Deutsch S.I., Mastropaolo J., Schwartz B.L., Rosse R.B., Morihisa J.M.: A "glutamatergic hypothesis" of schizophrenia. Rationale for pharmacotherapy with glycine, *Clinical Neuropharmacology* 12(1): 1-13, 1989
52. Deutsch S.I., Rosse R.B., Schwartz B.L., Mastropaolo J.: A revised excitotoxic hypothesis of schizophrenia: therapeutic implications, *Clinical Neuropharmacology* 24(1): 43-49, 2001
53. di Giovine F.S., Takhsh E., Blakemore A.I., Duff G.W.: Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 β gene, *Human Molecular Genetics* 1(6): 450, 1992
54. Dinarello C.A.: Biological basis for interleukin-1 in disease, *Blood* 87(6): 2095-2147, 1996
55. Dommergues M., Mahieu-Caputo D., Fallet-Bianco C., Mirlesse V., Aubry M.C., Delezoide A.L., Dumez Y., Lebon P.: Fetal serum interferon-alpha suggests viral infection as the aetiology of unexplained lateral cerebral ventriculomegaly, *Prenatal Diagnosis* 16(10): 883-892, 1996
56. Dworkin R.H., Lenzenweger M.F., Moldin S.O., Skillings G.F., Levick S.E.: A Multidimensional Approach to the Genetics of Schizophrenia, *American Journal of Psychiatry* 145(9): 1077-1083, 1988

57. Dziegielewska K.M., Moller J.E., Potter A.M., Ek J., Lane M.A., Saunders N.R.: Acute-phase cytokines IL-1beta and TNF-alpha in brain development, *Cell Tissue Research*, 299(3): 335-345, 2000
58. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., McColl K.E., Bream J.H., Young H.A., Herrera J., Lissowska J., Yuan C.C., Rothman N., Lanyon G., Martin M., Fraumeni J.F. Jr., Rabkin C.S.: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer, *Nature* 404(6776): 398-402, 2000
59. Erlenmeyer-Kimling L., Rock D., Roberts S.A., Janal M., Kestenbaum C., Cornblatt B., Adamo U.H., Gottesman I.I.: Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project, *American Journal of Psychiatry* 157(9): 1416-1422, 2000
60. Fatemi S.H., Earle J., Kanodia R., Kist D., Emamian E.S., Patterson P.H., Shi L., Sidwell R.: Prenatal viral infection leads to pyramidal cell atrophy and macrocephaly in adulthood: implications for genesis of autism and schizophrenia, *Cellular and Molecular Neurobiology* 22(1): 25-33, 2002
61. Fink K.B., Andrews L.J., Butler W.E., Ona V.O., Li M., Bogdanov M., Endres M., Khan S.Q., Namura S., Stieg P.E., Beal M.F., Moskowitz M.A., Yuan J., Friedlander R.M.: Reduction of Post-Traumatic Brain Injury and Free Radical Production by Inhibition of Caspase-1 Cascade, *Neuroscience*, 94(4): 1213-1218, 1999
62. Freedman R., Coon H., Myles-Worsley M., Orr-Urtreger A., Olincy A., Davis A., Polymeropoulos M., Holik J., Hopkins J., Hoff M., Rosenthal J., Waldo M.C., Reimherr F., Wender P., Yaw J., Young D.A., Breese C.R., Adams C., Patterson D., Adler L.E., Kruglyak L., Leonard S., Byerley W.: Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus, *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA* 94(2): 587-592, 1997
63. Friedman W.J., Thakur S., Seidman L., Rabson A.B.: Regulation of nerve growth factor mRNA by interleukin-1 in rat hippocampal astrocytes is mediated by NFkappaB, *Journal of Biological Chemistry*, 271(49): 31115-31120, 1996
64. Genc M.R., Gerber S., Nesin M., Witkin S.S.: Polymorphism in the interleukin-1 gene complex and spontaneous preterm delivery, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 187(1): 157-163, 2002
65. Gilmore J.H., Perkins D.O., Kliever M.A., Hage M.L., Silva S.G., Chescheir N.C., Hertzberg B.S., Sears C.A.: Fetal brain development of twins assessed

- in utero by ultrasound: implications for schizophrenia, *Schizophrenia Research* 19(2-3): 141-149, 1996
66. Giulian D., Young D.G., Woodward J., Brown D.C., Lachman L.B.: Interleukin-1 is an astroglial growth factor in the developing brain, *Journal of Neuroscience*, 8(2): 709-714, 1988
 67. Glatt S.J., Faraone S.V., Tsuang M.T.: Association between a functional catechol o-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies, *American Journal of Psychiatry* 160(3): 469-476, 2003
 68. Gottesman II. & Bertelsen A.: Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins, *Archives of General Psychiatry* 46(10): 867-872, 1989
 69. Graner E., Mercadante A.F., Zanata S.M., Forlenza O.V., Cabral A.L., Veiga S.S., Juliano M.A., Roesler R., Walz R., Minetti A., Izquierdo I., Martins V.R., Brentani R.R.: Cellular prion protein binds laminin and mediates neuritogenesis, *Molecular Brain Research* 76(1): 85-92, 2000
 70. Griffin W.S., Stanley L.C., Ling C., White L., MacLeod V., Perrot L.J., White C.L. 3rd., Araoz C.: Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease, *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA* 86(19): 7611-7615, 1989
 71. Gur R.E., Cowell P., Turetsky B.I., Gallacher F., Cannon T., Bilker W., Gur R.C.: A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures, *Archives of General Psychiatry* 55(2): 145-152, 1998
 72. Haack M., Hinze-Selch D., Fenzel T., Kraus T., Kuhn M., Schuld A., Pollmacher T.: Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis, *Journal of Psychiatric Research* 33(5): 407-418, 1999
 73. Harbuz M.S., Stephanou A., Sarlis N., Lightman S.L.: The effects of recombinant human interleukin (IL)-1 alpha, IL-1 beta or IL-6 on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activation, *Journal of Endocrinology* 133(3): 349-355, 1992
 74. Harris G., Andreasen N.C., Cizadlo T., Bailey J.M., Bockholt H.J., Magnotta V.A., Arndt S.: Improving tissue classification in MRI: a three-dimensional

- multispectral discriminant analysis method with automated training class selection, *Journal of Computer Assisted Tomography* 23(1): 144-154, 1999
75. Harrison P.J.: The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation, *Brain* 122(4): 593-624, 1999
 76. Hauw J.J., Sazdovitch V., Laplanche J.L., Peoc'h K., Kopp N., Kemeny J., Privat N., Delasnerie-Laupretre N., Brandel J.P., Deslys J.P., Dormont D., Alperovitch A.: Neuropathologic variants of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and codon 129 of PrP gene, *Neurology* 54(8): 1641-1646, 2000
 77. Henneberg A.E., Horter S., Ruffert S.: Increased prevalence of anti-brain antibodies in the sera from schizophrenic patients, *Schizophrenia Research* 14(1): 15-22, 1994
 78. Herms J., Tings T., Gall S., Madlung A., Giese A., Siebert H., Schürmann P., Windl O., Brose N., Kretschmar H.: Evidence of presynaptic localisation and function of the prion protein, *Journal of Neuroscience* 19(20): 8866-8875, 1999
 79. Hill J.K., Gunion-Rinker L., Kulhanek D., Lessov N., Kim S., Clark W.M., Dixon M.P., Nishi R., Stenzel-Poore M.P., Eckenstein F.P.: Temporal modulation of cytokine expression following focal cerebral ischemia in mice, *Brain Research* 820(1-2): 45-54, 1999
 80. Hirayasu Y., Shenton M.E., Salisbury D.F., Dickey C.C., Fischer I.A., Mazzoni P., Kislak T., Arakaki H., Kwon J.S., Anderson J.E., Yurgelun-Todd D., Tohen M., McCarley R.W.: Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects, *American Journal of Psychiatry* 155(10): 1384-1391, 1998
 81. Hirsch E., Irikura V.M., Paul S.M., Hirsh D.: Functions of interleukin 1 receptor antagonist in gene knockout and overproducing mice, *Proceedings of the National Academy of Sciences. U S A* 93(20): 11008-11013, 1996
 82. Holmin S. & Mathiesen T.: Intracerebral administration of interleukin-1beta and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic edema, *Journal of Neurosurgery* 92(1): 108-20, 2000
 83. Hori H., Ohmori O., Shinkai T., Kojima H., Nakamura J.: Association analysis between two functional dopamine D2 receptor gene polymorphisms and schizophrenia, *American Journal of Medical Genetics* 105(2): 176-178, 2001

84. Hu S., Peterson P.K., Chao C.C.: Cytokine-Mediated Neuronal Apoptosis, *Neurochemistry International* 30(4-5): 427-431, 1997
85. Hultman C.M. Sparen P., Takei N., Murray R.M., Cnattingius S.: Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study, *BMJ* 318(7181): 421-426, 1999
86. Humphries C., Mortimer A., Hirsch S., de Belleruche J.: NMDA receptor mRNA correlation with antemortem cognitive impairment in schizophrenia, *Neuroreport* 7(12): 2051-2055, 1996
87. Huntsman M.M., Tran B.V., Potkin S.G., Bunney W.E. Jr., Jones E.G.: Altered ratios of alternatively spliced long and short gamma2 subunit mRNAs of the gamma-amino butyrate type A receptor in prefrontal cortex of schizophrenics, *Proceedings of the National Academy of Science. U S A* 95(25): 15066-15071, 1998
88. Hurme M. & Santtila M.: IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes, *European Journal of Immunology* 28(8): 2598-2602, 1998
89. Jacobs B., Schall M., Scheibel A.B.: A Quantitative Dendritic Analysis of Wernicke`s Area in Humans. II. Gender, Hemispheric, and Environmental Factors, *The Journal of Comparative Neurology* 327(1): 97-111, 1993
90. Jacobsen L.K., Giedd J.N., Castellanos F.X., Vaituzis A.C., Hamburger S.D., Kumra S., Lenane M.C., Rapoport J.L.: Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia, *American Journal of Psychiatry* 155(5): 678-685, 1998
91. Jonsson E.G., Nimgaonkar V.L., Zhang X.R., Shaw S.H., Burgert E., Crocq M.A., Chakravarti A., Sedvall G.C.: Trend for an association between schizophrenia and D3S1310, a marker in proximity to the dopamine D3 receptor gene, *American Journal of Medical Genetics* 88(4): 352-357, 1999
92. Karoumi B., Saoud M., d'Amato T., Rosenfeld F., Denise P., Gutknecht C., Gaveau V., Beaulieu F.E., Dalery J., Rochet T.: Poor performance in smooth pursuit and antisaccadic eye-movement tasks in healthy siblings of patients with schizophrenia, *Psychiatry Research* 101(3): 209-219, 2001
93. Katila H., Appelberg B., Hurme M., Rimon R.: Plasma levels of interleukin-1 β and interleukin-6 in schizophrenia, other psychoses, and affective disorders, *Schizophrenia Research* 12(1): 29-34, 1994

94. Katila H., Hanninen K., Hurme M.: Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia, *Molecular Psychiatry* 4(2): 179-181, 1999
95. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A.: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin* 13(2): 261-276, 1987
96. Kendler K.S., Karkowski-Shuman L., O'Neill F.A., Straub R.E., MacLean C.J., Walsh D.: Resemblance of psychotic symptoms and syndromes in affected sibling pairs from the Irish Study of High-Density Schizophrenia Families: evidence for possible etiologic heterogeneity, *American Journal of Psychiatry* 154(2): 191-198, 1997
97. Kety S.S., Wender P.H., Jacobsen B., Ingraham L.J., Jansson L., Faber B., Kinney D.K.: Mental Illness in the Biological and Adoptive Relatives of Schizophrenic Adoptees, *Archives of General Psychiatry* 51(6): 442-455, 1994
98. Kraepelin E.: *Dementia Praecox and Paraphrenia*, Edinburgh: E. & S. Livingstone, 1919
99. Kramer M.S., Usher R.H., Pollack R., Boyd M., Usher S.: Etiologic determinants of abruptio placentae, *Obstetrics & Gynecology* 89(2): 221-226, 1997
100. Kristian T. & Siesjo B.K.: Calcium in ischemic cell death, *Stroke*, 29(3): 705-718, 1998
101. Kunugi H., Hattori M., Nanko S., Fujii K., Kato T., Nanko S.: Dinucleotide repeat polymorphism in the neurotrophin-3 gene and hippocampal volume in psychoses, *Schizophrenia Research* 37(3): 271-273, 1999
102. Laurent C., Thibaut F., Ravassard P., Champion D., Samolyk D., Lafargue C., Petit M., Martinez M., Mallet J.: Detection of two new polymorphic sites in the human interleukin-1 beta gene: lack of association with schizophrenia in a French population, *Psychiatric Genetics* 7(3): 103-105, 1997
103. Lawrence C.B., Allan S.M., Rothwell N.J.: Interleukin-1beta and the interleukin-1 receptor antagonist act in the striatum to modify excitotoxic brain damage in the rat, *European Journal of Neuroscience* 10(3): 1188-1195, 1998
104. Lawrie S.M., Buechel C., Whalley H.C., Frith C.D., Friston K.J., Johnstone E.C.: Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations, *Biological Psychiatry* 51(12): 1008-1011, 2002

105. Lee S.C., Dickson D.W., Liu W., Brosnan C.F.: Induction of nitric oxide synthase activity in human astrocytes by interleukin-1 beta and interferon-gamma, *Journal of Neuroimmunology* 46(1-2): 19-24, 1993
106. Lemaire-Vieille C., Schulze T., Podevin-Dimster V., Follet J., Bailly Y., Blanquet-Grossard F., Decavel J.P., Heinen E., Cesbron J.Y.: Epithelial and endothelial expression of the green fluorescent protein reporter gene under the control of bovine prion protein (PrP) gene regulatory sequences in transgenic mice, *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA* 97(10): 5422-5427, 2000
107. Liesi P., Hager G., Dodt H.U., Seppala I., Zieglgansberger W.: Domain-specific antibodies against the B2 chain of laminin inhibit neuronal migration in the neonatal rat cerebellum, *Journal of Neuroscience Research* 40(2): 199-206, 1995
108. Liesi P.: Ethanol-exposed central neurons fail to migrate and undergo apoptosis, *Journal of Neuroscience Research* 48(5): 439-448, 1997
109. Ling Z.D., Potter E.D., Lipton J.W., Carvey P.M.: Differentiation of Mesencephalic Progenitor Cells into Dopaminergic Neurons by Cytokines, *Experimental Neurology* 149(2): 411-423, 1998
110. Luby E.D., Cohen B.D., Rosenbaum G., Gottlieb J.S., Kelly R.: Study of a new schizophrenomimetic drug-Sernyl, *Archives of Neurological Psychiatry* 81: 363-369, 1959
111. Maes M., Bocchio Chiavetto L., Bignotti S., Battisa Tura G., Pioli R., Boin F., Kenis G., Bosmans E., de Jongh R., Lin A., Racagni G., Altamura C.A.: Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics, *European Neuropsychopharmacology* 10(2): 119-124, 2000
112. Maes M., Bosmans E., Kenis G., De Jong R., Smith R.S., Meltzer H.Y.: In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia, *Schizophrenia Research* 26(2-3): 221-225, 1997
113. Magnotta V.A., Heckel D., Andreasen N.C., Cizadlo T., Corson P.W., Ehrhardt J.C., Yuh W.T.: Measurement of brain structures with artificial neural networks: two- and three-dimensional applications, *Radiology* 211(3): 781-790, 1999
114. Mansfield J.C., Holden H., Tarlow J.K., Di Giovine F.S., McDowell T.L., Wilson A.G., Holdsworth C.D., Duff G.W.: Novel genetic association between

- ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist, *Gastroenterology* 106(3): 637-642, 1994
115. Marx C.E., Jarskog L.F., Lauder J.M., Lieberman J.A., Gilmore J.H.: Cytokine effects on cortical neuron MAP-2 immunoreactivity: implications for schizophrenia, *Biological Psychiatry* 50(10): 743-749, 2001
 116. Mason J.L., Suzuki K., Chaplin D.D., Matsushima G.K.: Interleukin-1 β Promotes Repair of the CNS, *Journal of Neuroscience*, 21(18): 7046-7052, 2001
 117. Mathalon D.H., Ford J.M., Rosenbloom M., Pfefferbaum A.: P300 Reduction and Prolongation with Illness Duration in Schizophrenia, *Biological Psychiatry* 47(5): 413-427, 2000
 118. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim K.O., Pfefferbaum A.: Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study, *Archives of General Psychiatry* 58(2): 148-157, 2001
 119. Maynard T.M., Sikich L., Lieberman J.A., LaMantia A.S.: Neuronal Development, Cell-Cell Signaling and the „Two-Hit“ Hypothesis of Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin* 27(3): 457-476, 2001
 120. Mednick S.A., Machon R.A., Huttunen M.O., Bonett D.: Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic, *Archives of General Psychiatry* 45(2): 189-192, 1988
 121. Merrill J.E.: Tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 and related cytokines in brain development: normal and pathological, *Developmental Neuroscience* 14(1): 1-10 1992
 122. Miller L.G., Galpern W.R., Dunlap K., Dinarello C.A., Turner T.J.: Interleukin-1 augments gamma-aminobutyric acidA receptor function in brain, *Molecular Pharmacology*, 39(2): 105-108, 1991
 123. Montagna P., Cortelli P., Avoni P., Tinuper P., Plazzi G., Gallassi R., Portaluppi F., Julien J., Vital C., Delisle M.B., Gambetti P., Lugaresi E.: Clinical features of fatal familial insomnia: phenotypic variability in relation to a polymorphism at codon 129 of the prion protein gene, *Brain Pathology* 8(3): 515-520, 1998
 124. Mouillet-Richard S., Laurendeau I., Vidaud M., Kellermann O., Laplanche J.L.: Prion protein and neuronal differentiation: quantitative analysis of prnp gene

- expression in a murine inducible neuroectodermal progenitor, *Microbes and Infection* 1(12): 969-976, 1999
125. Mousa A., Seiger A., Kjaeldgaard A., Bakhiet M.: Human first trimester forebrain cells express genes for inflammatory and anti-inflammatory cytokines, *Cytokine* 11(1): 55-60, 1999
 126. Muir W.J., Thomson M.L., McKeon P., Mynett-Johnson L., Whitton C., Evans K.L., Porteous D.J., Blackwood D.H.: Markers close to the dopamine D5 receptor gene (DRD5) show significant association with schizophrenia but not bipolar disorder, *American Journal of Medical Genetics* 105(2): 152-158, 2001
 127. Müller N. & Ackenheil M.: Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders, *Progressions in Neuropsychopharmacological and Biological Psychiatry* 22(1): 1-33, 1998
 128. Nicklin M.J., Barton J.L., Nguyen M., FitzGerald M.G., Duff G.W., Kornman K.: A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster, *Genomics* 79(5): 18-25, 2002
 129. Nikkila H., Muller K., Ahokas A., Miettinen K., Andersson L.C., Rimon R.: Abnormal distributions of T-lymphocyte subsets in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia, *Schizophrenia Research* 14(3): 215-221, 1995
 130. Onstad S., Skre I., Torgersen S., Kringlen E.: Subtypes of schizophrenia – evidence from a twin-family study, *Acta Psychiatrica Scandinavia* 84(2): 203-206, 1991a
 131. Onstad S., Skre I., Torgersen S., Kringlen E.: Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia, *Acta Psychiatrica Scandinavia* 83(5): 395-402, 1991b
 132. Overall J.E., Gorham D.R.: The Brief Psychiatric Rating Scale, *Psychology Report*, 10: 799-812, 1962
 133. Pfefferbaum A., Sullivan E.V., Swan G.E., Carmelli D.: Brain structure in men remains highly heritable in the seventh and eighth decades of life, *Neurobiology of Aging* 21(1): 63-74, 2000
 134. Pociot F., Molvig J., Wogensen L., Worsaae H., Nerup J.: A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro, *European Journal of Clinical Investigation* 22(6): 396-402, 1992

135. Pulver A.E., Karayiorgou M., Wolyniec P.S., Lasseter V.K., Kasch L., Nestadt G., Antonarakis S., Housman D., Kazazian H.H., Meyers D., et al.: Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: a report of potential linkage on chromosome 22q12-q13: Part 1, *American Journal of Medical Genetics* 54(1): 36-43, 1994
136. Quiagen: QIA amp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbook, 09/2001
137. Ragland J.D., Gur R.C., Raz J., Schroeder L., Kohler C.G., Smith R.J., Alavi A., Gur R.E.: Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study, *American Journal of Psychiatry* 158(7): 1114-1125, 2001
138. Rajkowska G., Selemon L.D., Goldman-Rakic P.S.: Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease, *Archives of General Psychiatry* 55(3): 215-224, 1998
139. Rakic P., Cameron R.S., Komuro H.: Recognition, adhesion, transmembrane signaling and cell motility in guided neuronal migration, *Current Opinion in Neurobiology* 4(1): 63-69, 1994
140. Rapoport J.L., Giedd J.N., Blumenthal J., Hamburger S., Jeffries N., Fernandez T., Nicolson R., Bedwell J., Lenane M., Zijdenbos A., Paus T., Evans A.: Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study, *Archives of General Psychiatry* 56(7): 649-654, 1999
141. Reder A.T., Mednick A.S., Brown P., Spire J.P., Van Cauter E., Wollmann R.L., Cervenakova L., Goldfarb L.G., Garay A., Ovsiew F., Gajdusek D.C., Roos R.P.: Clinical and genetic studies of fatal familial insomnia, *Neurology* 45(6): 1068-1075, 1995
142. Relton J.K. & Rothwell N.J.: Interleukin-1 receptor antagonist inhibits ischaemic and excitotoxic neuronal damage in the rat, *Brain Research Bulletin* 29(2): 243-246, 1992
143. Rice R. & Barone S.: Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Humans and Animal Models, *Environmental Health Perspectives* 108 Supplement 3: 511-533, 2000
144. Risch N. & Merikangas K.: The future of genetic studies of complex human diseases, *Science* 273(5281): 1516-1517, 1996

145. Rivier C., Chizzonite R., Vale W.: In the mouse, the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by a lipopolysaccharide (endotoxin) is mediated through interleukin-1, *Endocrinology* 125(6): 2800-2805, 1989
146. Rothwell N.J. & Strijbos P.J.: Cytokines in neurodegeneration and repair, *International Journal of Developmental Neuroscience* 13(3-4): 179-185 1995
147. Rothwell N.J.: Cytokines – killers in the brain?, *Journal of Physiology* 514(1): 3-17, 1999
148. Roxborough H., Muir W.J., Blackwood D.H., Walker M.T., Blackburn I.M.: Neuropsychological and P300 abnormalities in schizophrenics and their relatives, *Psychological Medicine* 23(2): 305-314, 1993
149. Roy T.S., Andrews J.E., Seidler F.J., Slotkin T.A.: Chlorpyrifos elicits mitotic abnormalities and apoptosis in neuroepithelium of cultured rat embryos, *Teratology* 58(2): 62-68, 1998
150. Royaux I., Lambert de Rouvroit C., D'Arcangelo G., Demirov D., Goffinet A.M.: Genomic Organization of the Mouse Reelin Gene, *Genomics* 46(2), 240-250, 1997
151. Royston M.C., McKenzie J.E., Gentleman S.M., Sheng J.G., Mann D.M., Griffin W.S., Mrak R.E.: Overexpression of s100beta in Down's syndrome: correlation with patient age and with beta-amyloid deposition, *Neuropathology & Applied Neurobiology* 25(5): 387-393, 1999
152. Salès N., Hassig R., Rodolfo K., Di Giamberardino L., Traiffort E., Ruat M., Fretier P., Moya K.L.: Developmental expression of the cellular prion protein in elongating axons, *European Journal of Neuroscience* 15(7): 1163-1177, 2002
153. Salonen V., Peltonen J., Roytta M., Virtanen I.: Laminin in traumatized peripheral nerve: basement membrane changes during degeneration and regeneration, *Journal of Neurocytology* 16(5): 713-720, 1987
154. Santtila S., Savinainen K., Hurme M.: Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro, *Scandinavian Journal of Immunology* 47(3): 195-198, 1998
155. Sartorius N., Jablensky A., Korten A., Ernberg G., Anker M., Cooper J.E., Day R.: Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders, *Psychological Medicine* 16(4): 909-928, 1986

156. Satoh J., Kuroda Y., Katamine S.: Gene expression profile in prion protein-deficient fibroblasts in culture, *American Journal of Pathology* 157(1): 59-68, 2000
157. Schwab S.G., Eckstein G.N., Hallmayer J., Lerer B., Albus M., Borrmann M., Lichtermann D., Ertl M.A., Maier W., Wildenauer D.B.: Evidence suggestive of a locus on chromosome 5q31 contributing to susceptibility for schizophrenia in German and Israeli families by multipoint affected sib-pair linkage analysis, *Molecular Psychiatry* 2(2): 156-160, 1997
158. Schwab S.G., Knapp M., Mondabon S., Hallmayer J., Borrmann-Hassenbach M., Albus M., Lerer B., Rietschel M., Trixler M., Maier W., Wildenauer D.B.: Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, *dysbindin*, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families, *American Journal of Human Genetics*, 72(1): 185-190, 2003
159. Schwarz M.J., Riedel M., Gruber R., Ackenheil M., Muller N.: Antibodies to heat shock proteins in schizophrenic patients: implications for the mechanism of the disease, *American Journal of Psychiatry* 156(7): 1103-1104, 1999
160. Shihabuddin L., Silverman J.M., Buchsbaum M.S., Seiver L.J., Luu C., Germans M.K., Metzger M., Mohs R.C., Smith C.J., Spiegel-Cohen J., Davis K.L.: Ventricular enlargement associated with linkage marker for schizophrenia-related disorders in one pedigree, *Molecular Psychiatry* 1(3): 215-222, 1996
161. Simon R.P., Swan J.H., Griffiths T., Meldrum B.S.: Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors may protect against ischemic damage in the brain, *Science*, 226(4676): 850-852, 1984
162. Song C., Lin A., Kenis G., Bosmans E., Maes M.: Immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol: enhanced production of the interleukin-1 receptor antagonist, *Schizophrenia Research* 42(2): 157-164, 2000
163. South M.A. & Sever J.L.: Teratogen update: the congenital rubella syndrome, *Teratology* 31(2): 297-307, 1985
164. Staal W.G., Hulshoff Pol H.E., Schnack H., van der Schot A.C., Kahn R.S.: Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia, *American Journal of Psychiatry* 155(12): 1784-1786, 1998
165. Stefanis N., Frangou S., Yakeley J., Sharma T., O'Connell P., Morgan K., Sigmudsson T., Taylor M., Murray R.: Hippocampal volume reduction in

- schizophrenia: effects of genetic risk and pregnancy and birth complications, *Biological Psychiatry* 46(5): 697-702, 1999
166. Straub R.E., Jiang Y., MacLean C.J., Ma Y., Webb B.T., Myakishev M.V., Harris-Kerr C., Wormley B., Sadek H., Kadambi B., Cesare A.J., Gibberman A., Wang X., O'Neill F.A., Walsh D., Kendler K.S.: Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia, *American Journal of Human Genetics* 71(2): 337-348, 2002
 167. Straub R.E., MacLean C.J., O'Neill F.A., Burke J., Murphy B., Duke F., Shinkwin R., Webb B.T., Zhang J., Walsh D., et al.: A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity, *Nature Genetics* 11(3): 287 - 293, 1995
 168. Straub R.E., MacLean C.J., O'Neill F.A., Walsh D., Kendler K.S.: Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22-31 in Irish families, *Molecular Psychiatry* 2(2): 148-155, 1997
 169. Strijbos P.J. & Rothwell. N.J.: Interleukin-1 beta attenuates excitatory amino acid-induced neurodegeneration in vitro: involvement of nerve growth factor, *Journal of Neuroscience*, 15 (5 Pt 1): 3468-3474, 1995
 170. Strijbos P.J., Relton J.K., Rothwell N.J.: Corticotropin-releasing factor antagonist inhibits neuronal damage induced by focal cerebral ischaemia or activation of NMDA receptors in the rat brain, *Brain Research* 656(2): 405-408, 1994
 171. Tandon R.: Moving beyond findings: concepts and model-building in schizophrenia, *Journal of Psychiatric Research* 33(6): 467-471, 1999
 172. Tarlow J.K., Blakemore A.I., Lennard A., Solari R., Hughes H.N., Steinkasserer A., Duff G.W.: Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat, *Human Genetics* 91(4): 403-404, 1993
 173. Tarlow J.K., Clay F.E., Cork M.J., Blakemore A.I., McDonagh A.J., Messenger A.G., Duff G.W.: Severity of alopecia areata is associated with a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene, *Journal of Investigative Dermatology* 103(3): 387-390, 1994
 174. Tatsumi M., Sasaki T., Sakai T., Kamijima K., Fukuda R., Kunugi H., Hattori M., Nanko S.: Genes for interleukin-2 receptor beta chain, interleukin-1 beta,

- and schizophrenia: no evidence for the association or linkage, *American Journal of Medical Genetics* 74(3): 338-341, 1997
175. Taupin V., Toulmond S., Serrano A., Benavides J., Zavala F.: Increase in IL-6, IL-1 and TNF levels in rat brain following traumatic lesion. Influence of pre- and post-traumatic treatment with Ro5 4864, a peripheral-type (p site) benzodiazepine ligand, *Journal of Neuroimmunology* 42(2): 177-185, 1993
 176. Thompson P.M., Cannon T.D., Narr K.L., van Erp T., Poutanen V.P., Huttunen M., Lonnqvist J., Standertskjold-Nordenstam C.G., Kaprio J., Khaledy M., Dail R., Zoumalan C.I., Toga A.W.: Genetic influences on brain structure, *Nature Neuroscience* 4(12): 1253-1258, 2001
 177. Thornberry N.A., Bull H.G., Calaycay J.R., Chapman K.T., Howard A.D., Kostura M.J., Miller D.K., Molineaux S.M., Weidner J.R., Aunins J. et al.: A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes, *Nature* 356(6372): 768-774, 1992
 178. Toga A.W. & Mazziotta J.C.: *Brain Mapping: The Methods*, Academic Press, 1996
 179. Tomaselli K.J. & Reichardt L.F.: Peripheral motoneuron interactions with laminin and Schwann cell-derived neurite-promoting molecules: developmental regulation of laminin receptor function, *Journal of Neuroscience Research* 21(2-4): 275-285, 1988
 180. Troy C.M., Stefanis L., Prochiantz A., Greene L.A., Shelanski M.L.: The contrasting roles of ICE family proteases and interleukin-1beta in apoptosis induced by trophic factor withdrawal and by copper/zinc superoxide dismutase down-regulation, *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA* 93(11): 5635-5640, 1996
 181. Tsai M.T., Su Y.C., Chen Y.H., Chen C.H.: Lack of evidence to support the association of the human prion gene with schizophrenia, *Molecular Psychiatry* 6(1): 74-78, 2001
 182. Turnbull A.V. & Rivier C.: Regulation of the HPA Axis by Cytokines, *Brain, Behaviour and Immunity* 9(4): 253-275, 1995
 183. Tymianski M., Wallace M.C., Spigelman I., Uno M., Carlen P.L., Tator C.H., Charlton M.P.: Cell-permeant Ca²⁺ chelators reduce early excitotoxic and ischemic neuronal injury in vitro and in vivo, *Neuron*, 11(2): 221-235, 1993

184. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C.: "Inflammatory" cytokines: neuromodulators in normal brain?, *Journal of Neurochemistry*, 74(2): 457-471, 2000
185. Wassink T.H., Crowe R.R., Andreasen N.C.: Tumor necrosis factor receptor-II: heritability and effect on brain morphology in schizophrenia, *Molecular Psychiatry* 5(6): 678-682, 2000
186. Wassink T.H., Nelson J.J., Crowe R.R., Andreasen N.C.: Heritability of BDNF alleles and their effect on brain morphology in schizophrenia, *American Journal of Medical Genetics* 88(6): 724-728, 1999
187. Weinberger D.R., Egan M.F., Bertolino A., Callicott J.H., Mattay V.S., Lipska B.K., Berman K.F., Goldberg T.E.: Prefrontal Neurons and the Genetics of Schizophrenia, *Biological Psychiatry* 50(11): 825-844, 2001
188. Welberg L.A.M. & Seckl J.R.: Prenatal Stress, Glucocorticoids and the Programming of the Brain, *Journal of Neuroendocrinology* 13(2): 113-128, 2001
189. Wible C.G., Anderson J., Shenton M.E., Kricun A., Hirayasu Y., Tanaka S., Levitt J.J., O'Donnell B.F., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W.: Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study, *Psychiatry Research* 108(2): 65-78, 2001
190. Wilke I., Arolt V., Rothermundt M., Weitzsch C., Hornberg M., Kirchner H.: Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 246(5): 279-284, 1996
191. Williams J., McGuffin P., Nothen M., Owen M.J.: Meta-analysis of association between the 5-HT_{2a} receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMAS Collaborative Group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia., *Lancet* 349(9060): 1221, 1997
192. Williams R.W., Strom R.C., Rice D.S., Goldowitz D.: Genetic and environmental control of variation in retinal ganglion cell number in mice, *Journal of Neuroscience* 16(22): 7193-7205, 1996
193. Witkin S.S., Gerber S., Ledger W.J.: Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease, *Clinical Infectious Diseases* 34(2): 204-109, 2002
194. Wong B.S., Clive C., Haswell S.J., Williamson R.A., Burton D.R., Gambetti P., Sy M.S., Jones I.M., Brown D.R.: Copper has differential effect on prion

- protein with polymorphism of position 129, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 269(3): 726-731, 2000a
195. Wong B.S., Pan T., Liu T., Li R., Gambetti P., Sy M.S.: Differential contribution of superoxide dismutase activity by prion protein in vivo, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 273(1): 136-139, 2000b
 196. Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W., David A.S., Murray R.M., Bullmore E.T.: Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia, *American Journal of Psychiatry* 157(1): 16-25, 2000
 197. Zanardini R., Bocchio-Chiavetto L., Scassellati C., Bonvicini C., Tura G.B., Rossi G., Perez J., Gennarelli M.: Association between IL-1beta -511C/T and IL-1RA (86bp)n repeats polymorphisms and schizophrenia, *Journal of Psychiatric Research* 37(6): 457-462, 2003
 198. Zhang Z., Chopp M., Goussev A., Powers C.: Cerebral vessels express interleukin 1beta after focal cerebral ischemia, *Brain Research* 784(1-2): 210-217, 1998
 199. Zimmermann K., Turecek P.L., Schwarz H.P.: Genotyping of the prion protein gene at codon 129, *Acta Neuropathologica (Berlin)* 97(4):355-358, 1999

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. D. Rujescu für die Möglichkeit zur Durchführung der vorliegenden Arbeit in seiner Forschungsgruppe und vor allem für die freundschaftliche Unterstützung und Förderung auch über die wissenschaftliche Tätigkeit hinaus. Er war zu jeder Zeit ein hilfsbereiter und kompetenter Ansprechpartner, der mich in meinem Interesse an dem faszinierenden Gebiet der molekularen Neurobiologie bestärkt und gefördert hat.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. E. Meisenzahl und ihrer gesamten Arbeitsgruppe für Bildgebende Verfahren für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bedanken, insbesondere bei Dr. T. Zetzsche, Dr. J. Holder und A. Peters für die angenehme Teamarbeit bei den morgendlichen NMR-Terminen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Möller dafür, dass ich diese Arbeit in der von ihm geleiteten Psychiatrischen Klinik der Ludwig- Maximilians- Universität München durchführen durfte.

Ein herzliche Danksagung geht an Ina Giegling, deren Unterstützung bei der statistische Auswertung für meine Ergebnisse unerlässlich war.

Natürlich nicht zu vergessen sind all meine Arbeitskollegen, die mir mit vielen konstruktiven Gesprächen und Aufmunterungsbemühungen die Arbeit erleichtert haben, wobei ich mich hier ganz besonders herzlich bei Annette Hartmann, Chris Murgatroyd, Anton Gietl, Claudia Gonnermann und Gabi Scheerer bedanken möchte. Zu guter Letzt möchte ich Marlis Friedl für ihre Geduld, Unterstützung und Freundschaft danken, mit der sie mich begleitet und so auch zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

9. Lebenslauf

Name: André Kirner
Geburtsdatum: 5. November 1975
Geburtsort: Ingolstadt

Schulbildung:

1982 – 1986: Grundschule in Ingolstadt
1986 – 1995: Christoph-Scheiner-Gymnasium, Ingolstadt
1995: Abitur

Zivildienst:

August 1995 – September 1996 im Klinikum Ingolstadt auf einer geschlossenen Psychiatrischen Pflegestation, anschließend einmonatige Tätigkeit als bezahlter Praktikant in der selben Abteilung

Universität:

November 1996: Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-Universität München im Fach Humanmedizin
September 1998: Physikum
September 2001: Zweites Staatsexamen
Seit Oktober 2001: Praktisches Jahr
Oktober 2002: 3. Staatsexamen, Abschluss des Studiums der Humanmedizin
Seit März 2003: Tätigkeit als Arzt im Praktikum an der psychiatrischen Klinik der Universität München in der Arbeitsgruppe für Molekulare und Klinische Neurobiologie, Teilnahme an einem Forschungsprojekt über die Genetik schizophrener Psychosen, klinische Tätigkeit auf einer Spezialstation für depressive Störungen

Doktorarbeit:

Seit 1999 experimentelle Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe für Molekulare und Klinische Neurobiologie von Dr. Rujescu an der Psychiatrischen Klinik des Klinikums Innenstadt, München

Sprachkenntnisse:

Englisch (fließend in Wort und Schrift), Russisch, Latein

Sonstiges:

Begeisterter Hobbymusiker, Tätigkeit als Kirchenorganist, Mitwirkung in der Amateurtheatergruppe „Weißenburger Bühne e.V. (Klavierspiel, Bühnenmusik)