

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

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

**Einfluß genetischer Polymorphismen im Interleukin-1 beta Gen auf
kognitive Phänotypen**

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

vorgelegt von
Veronika Reinisch

aus
München

2007

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

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

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. E. Holinski-Feder

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. med. D. Rujescu

Dekan: Prof. Dr. med. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2007

aurea mediocritas
der goldene Mittelweg

meiner Familie, besonders meiner Großmutter gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	2
2.1 Kognition und Intelligenz.....	2
2.1.1 Intelligenzdefinitionen	2
2.1.2 Strukturmodelle der Intelligenz.....	4
2.1.3 Intelligenzmessungen	7
2.2 Genetik und Intelligenz	10
2.2.1 Einflußfaktoren auf die Intelligenz	10
2.2.2 Adoptionsstudien	11
2.2.3 Zwillingsstudien.....	12
2.2.4 Allgemeine Aspekte der Molekulargenetik	14
2.2.5 Kopplungsstudien	15
2.2.6 Assoziationsstudien	16
2.2.7 Genetische Polymorphismen in Neurotransmittersystemen und Assoziationsstudien	17
2.3 Interleukine	21
2.3.1 Allgemeine Funktion und Definition der Interleukine	21
2.3.2 Interleukin-Familie.....	21
2.3.3 IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-1 Rezeptorantagonist.....	23
2.3.4 IL-1 Rezeptor Familie.....	23
2.3.5 Genetische Polymorphismen des IL-1 beta Gens.....	24
2.3.6 IL-1 beta Polymorphismus und IL-1 beta Produktion	24
2.3.7 Rolle der Interleukine in der Hirnentwicklung.....	25
2.3.8 IL-1 beta und Gedächtnis.....	26
2.3.9 Interleukine und psychiatrische Krankheiten.....	27
2.3.10 IL-1 beta Polymorphismus und kognitive Fähigkeiten.....	29
2.4 Fragestellung.....	30
3 Material und Methoden	33
3.1 Studienmodalitäten	33
3.1.1 Art der Studie	33
3.1.2 Ein- und Ausschlußkriterien	33
3.1.3 Rekrutierung	34
3.2 Neuropsychologische Testung	34
3.2.1 Körperlicher Befund	35
3.2.2 Anamnese I.....	35
3.2.3 Anamnese II.....	35
3.2.4 Mini Mental Status Test	36
3.2.5 Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991	36
3.2.6 SKID I und II (<i>Structured Clinical Interview for DSM IV</i>)	41
3.2.7 FHAM (<i>Family History Assesment Module</i>)	42
3.3 Analyse des -511C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen	43

Inhaltsverzeichnis

3.3.1	DNA-Extraktion	44
3.3.2	Photometrische DNA Konzentrationsbestimmung	45
3.3.3	Polymerasekettenreaktion	45
3.3.4	Restriktionsverdau	47
3.3.5	Gelelektrophorese.....	48
3.3.6	Gelauswertung.....	50
3.4	Statistische Auswertung	50
4	Ergebnisse.....	52
4.1	Allelfrequenz.....	52
4.2	Genotyp.....	58
4.3	Vorhandensein des Thymins und die Auswirkungen auf den HAWIE-R	64
4.4	Vorhandensein des Cytosins und die Auswirkungen auf den HAWIE-R	66
5	Diskussion	74
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	74
5.2	Inhaltliche Interpretation der Ergebnisse	75
5.3	Diskussion der Methoden	77
5.3.1	Ethnische Abstammung	77
5.3.2	Rekrutierungsverfahren und Einschlußkriterien	78
5.3.3	Intelligenzdiagnostik.....	80
5.4	Diskussion der Ergebnisse	83
5.4.1	Differierende Studienergebnisse	83
5.4.2	Übereinstimmende Studienergebnisse	83
5.5	Ausblick auf zukünftige Untersuchungen.....	84
6	Abkürzungen und Fachbegriffe.....	87
7	Literaturverzeichnis.....	89
8	Danksagung.....	101
9	Curriculum Vitae	102

1 Zusammenfassung

Die kognitiven Fähigkeiten eines Individuums sind sehr variabel. Sie werden auf der einen Seite durch genetische Faktoren, auf der anderen Seite durch Umweltfaktoren beeinflusst. In dieser Arbeit wurde eine natürlich auftretende Variation im Genom, ein Basenaustauschpolymorphismus, untersucht. Es handelte sich um den Interleukin-1 beta Polymorphismus -511, der in der Promotorregion des Interleukin-1 beta Gens liegt und einen Einfluß auf die Synthesekapazität von Interleukin-1 beta hat. Zwei Drittel der deutschen Bevölkerung haben an dieser Stelle Cytosin, bei einem Drittel ist dieses Cytosin durch Thymin ersetzt. Individuen mit Thymin an der Stelle -511 haben eine höhere Synthese-Kapazität für Interleukin-1 beta.

In dieser Arbeit wurden 350 neuropsychiatrisch gesunde Probanden auf Ihren Interleukin-1 beta Polymorphismus -511 untersucht. Parallel wurde eine Intelligenztestung (HAWIE-R, Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) durchgeführt.

Es konnte eine statistisch signifikante Assoziation mit dem C-Allel in den Subskalen Wortschatztest, Allgemeines Verständnis, Bilderergänzen und Zahlen-Symbol-Test gefunden werden. Probanden, die das C-Allel trugen, erreichten signifikant höhere Werte im Handlungs-Intelligenzquotienten und Gesamt-Intelligenzquotienten. Anschließend wurde die Assoziation zwischen den Genotypen C/C, C/T und T/T untersucht. Probanden mit dem Genotyp C/C erzielten in den Untertests Wortschatztest, Allgemeines Verständnis, Bilderergänzen, Bilderordnen und Zahlen-Symbol-Test signifikant bessere Ergebnisse und hatten einen höheren Handlungs-Intelligenzquotienten und Gesamt-Intelligenzquotienten.

Vergleichbare Studien, bei denen die kognitive Fähigkeiten und Polymorphismen im Interleukin-1 beta Gen untersucht wurden, gibt es nicht. Allerdings wird der Interleukin-1 beta Polymorphismus -511 als ein Kandidatengen für die Alzheimer-Erkrankung angesehen. Diese Studie gibt Hinweise darauf, daß es einen Zusammenhang zwischen kognitiven Fähigkeiten und dem Interleukin-1 beta Polymorphismus -511 gibt.

2 Einleitung

2.1 Kognition und Intelligenz

2.1.1 Intelligenzdefinitionen

Schon die Philosophen der Antike wie Platon waren fasziniert von der nur schwer faßbaren Maßgröße der Intelligenz und machten sich Gedanken über mögliche Definitionen, Meßgrößen und Einflußfaktoren für diese Eigenschaft (Sternberg 2000). Mindestens seit der damaligen Zeit ist bekannt, daß die Intelligenz eines Menschen eine wichtige Bedingung für Erfolg in der Schule, im Studium und Beruf darstellt. Intelligenz ist abgeleitet von dem lateinischen Wort „intelligentia“, das mit Einsicht, Verständnis oder Fassungsvermögen übersetzt werden kann (Petschenig 1969). Den ersten Versuch der Neuzeit, Intelligenz zu definieren, machten Binet und Simon im Jahre 1905. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Intelligenzdefinitionen des 20igsten Jahrhunderts. Besonders hervorheben sollte man hier die Intelligenzdefinition von Wechsler: „Intelligenz ist ein hypothetisches Konstrukt, ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zielgerichtet zu handeln, rational zu denken und sich wirkungsvoll mit seiner Umwelt auseinander zu setzen.“ (Tewes 1994). Wechsler entwickelte später den auch heute noch am häufigsten verwendeten Intelligenztest.

Tabelle 1: Intelligenzdefinitionen

Jahr	Autoren	Intelligenzdefinition
1905	Binet und Simon	Intelligenz ist, die Art der Bewältigung einer aktuellen Situation ...gut urteilen, gut verstehen und gut denken.
1911	Stern	Intelligenz ist, eine durchaus formale Eigenschaft: Sie bezieht sich auf eine Fähigkeit, die Geistesbewegung jeweiligen neuen Aufgaben anpassen zu können.
1923	Boring	Intelligenz ist das, was Intelligenztests messen.
1957	Hofstätter	Intelligenz ist das Ensemble von Fähigkeiten, das den innerhalb einer bestimmten Kultur Erfolgreichen gemeinsam ist.
1964	Wechsler	Intelligenz ist ein hypothetisches Konstrukt, ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zielgerichtet zu handeln, rational zu denken und sich wirkungsvoll mit seiner Umwelt auseinander zu setzen.
1965	Rohracher	Intelligenz ist der Leistungsgrad der psychischen Funktionen bei ihrem Zusammenwirken in der Bewältigung neuer Situationen.
1999	Zimbardo und Gering	Intelligenz umfasst die Fähigkeiten zur Anpassung an neue Situationen und sich verändernde Anforderungen, zum Lernen und zur optimalen Nutzung von Erfahrung oder Übung, zum abstrakten Denken und Gebrauch von Symbolen und Begriffen.
2001	Stern	Intelligenz kann als Potential eines Menschen verstanden werden, Lern- und Bildungsangebote zur Aneignung von Wissen zu nutzen.

Anhand dieser vielen verschiedenen Intelligenzdefinitionen kann gesehen werden, daß es nicht möglich ist, eine einheitliche und allgemeingültige Definition der Intelligenz aufzustellen. Heute betrachtet man Intelligenz als ein komplexes Konstrukt, das eine Vielzahl von kognitiven Fähigkeiten auf sich vereint und nicht durch eine allgemeingültige Explizitdefinition gefasst werden kann (Brocke et al. 2001). Ein weiterer Begriff, der in diesem Zusammenhang definiert werden sollte, ist die Kognition. Dieser allgemein gehaltene Begriff leitet sich von dem lateinischen „cognitio“, Kennenlernen, Erkennen, Erkenntnis ab und steht für alle Formen des Wissens und Erkennens (Petschenig 1969). Die Kognition beinhaltet viele höhere geistige Prozesse, wie die Wahrnehmung, die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis, die Sprache, das problemlösende Denken und die Intelligenz. Somit ist die Intelligenz ein grundlegender Baustein der Kognition (Zimbardo et al. 2004).

2.1.2 Strukturmodelle der Intelligenz

Es wurde begonnen, nach Verfahren und Modellen zu suchen, die diese schwer faßbare Größe der „Intelligenz“ auf irgendeine Art und Weise beschreiben könnten. Um Aussagen über den Aufbau der Intelligenz, die Intelligenzstruktur, machen zu können, werden in der korrelationsstatistischen Forschungsrichtung die Testresultate von großen Probandenstichproben miteinander korreliert und anschließend faktor analysiert (Fay et al. 1999). Dies bezeichnet die faktoranalytische Intelligenzforschung, auf der die folgenden Modelle aufgebaut sind (Pawlik 1968, 1982). Tabelle 2 zeigt einen historischen Überblick über die verschiedenen Strukturmodelle.

Tabelle 2: Strukturmodelle der Intelligenz

Jahr	Urheber	Strukturmodell
1904	Spearman	Zwei-Faktoren-Modell
1905	Binet und Simon	Ein-Faktoren-Modell
1938	Thurstone	Mehrfaktoren-Modell
1963	Catell	Hierarchisches Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz
1964	Wechsler	Hierarchisches Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz
1965	Vernon	Hierarchisches Modell
1967	Guilford	Structure of intellect-Modell
1982	Jäger	Berliner Intelligenzstrukturmodell

Im Jahre 1904 kam Charles Spearman zu dem Schluß, daß alle geistigen Leistungen einen gemeinsamen Faktor „g“ haben müßten. Die Testvarianzen der einzelnen Individuen erklärte er durch das Vorhandensein einer nicht näher bestimmten Anzahl von spezifischen Faktoren. Diese Theorie wurde als Zweifaktorenmodell bezeichnet. Für die Auswahl hilfsschulbedürftiger Kinder in Paris wurde der erste Intelligenztest von Binet und Simon entwickelt. Sie kamen zu dem Schluß, daß Intelligenz ein einheitliches Ganzes sein müßte, und daß durch die von Ihnen entwickelten Tests das Intelligenzalter von Kindern bestimmt wird. 1938 wurde von Louis Leon Thurstone die Mehrfaktorentheorie entwickelt. Er zog nicht ein zentrales g, sondern 7 primär voneinander unabhängige mentale Fähigkeiten, zur Berechnung der Intelligenz heran. Die sieben Faktoren waren Merkfähigkeit, Auffassungsgeschwindigkeit, schlussfolgendes Denken, räumliches Vorstellungsvermögen, Rechenfertigkeit,

Wortverständnis und Wortflüssigkeit (Fay et al. 1999; Thurstone et al. 1941). Es gab sowohl Anhänger der Mehrfaktorentheorie von Thurstone (Pawlik 1966), als auch des Zweifaktorenmodells von Spearman (Catell 1963; Eyenseck 1979). Durch diese beiden Modelle von Spearman und Thurstone, die im Widerspruch zueinander standen, kam es zur Entwicklung hierarchischer Modelle.

1963 entwickelte Cattell das erste hierarchische Intelligenzmodell. In diesem Modell werden kristalline und fluide Intelligenz unterschieden. Unter kristalliner Intelligenz verstand Cattell die kognitiven Fähigkeiten, die durch sich kumulierende Effekte vorangegangenen Lernens entstehen. Im Gegensatz dazu ist die fluide Intelligenz als eine Fähigkeit definiert, sich in neuen Situationen zurechtzufinden und neuartige Probleme lösen zu können, ohne daß es dazu wesentlicher früherer Lernerfahrungen bedarf (Catell 1963).

Ebenfalls ein hierarchisches Strukturmodell wurde 1964 von Wechsler entwickelt. Dieses Modell besteht aus drei Ebenen. Die allgemeine Intelligenz (g), die in der Neurowissenschaft als generelle kognitive Fähigkeit definiert wird, steht an der Spitze (Toga et al. 2005). Sie teilt sich nach Wechsler in Verbal-Intelligenz und Handlungs-Intelligenz auf. Der Verbal-Intelligenzquotient und der Handlungs-Intelligenzquotient setzen sich wiederum aus mehreren ihnen untergeordneten Fähigkeiten oder Faktoren zusammen (Tewes 1994). Abbildung 1 zeigt Wechslers Intelligenzmodell, das von besonderer Bedeutung ist, weil er den auch heute noch am häufigsten verwendeten Intelligenztest entwickelte (Fay et al. 1999).

Einleitung

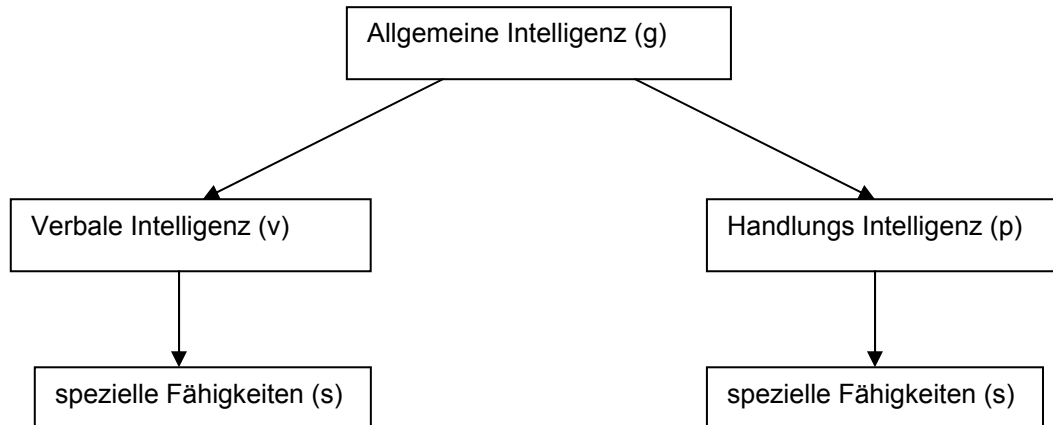


Abbildung 1 : Wechsler's Intelligenzmodell

Ein weiteres hierarchisches Modell der Intelligenzstruktur wurde 1965 von Vernon entwickelt. Bei diesem Modell gibt es vier Ebenen, die hierarchisch geordnet sind. An der Spitze steht der g-Faktor, die anderen Fähigkeiten bzw. Ebenen leiten sich daraus ab. Auf Ebene II stehen die drei Faktoren Sprachverständnis, motorische Fähigkeiten und räumliches Denken. Ebene III besteht aus Unterfaktoren, die den Faktoren der Ebene II zugeordnet werden können. Diese Unterfaktoren sind Räumliches Vorstellungsvermögen, mathematische, literarische, motorische oder linguistische Fähigkeiten. Auf Ebene IV stehen die den betreffenden Test kennzeichnenden Komponenten (Amthauer et al. 2001; Vernon 1950, 1965). Bei diesem Intelligenzmodell sind die Faktoren nicht unabhängig voneinander, wie es Thurstone 1938 postulierte, sondern es existiert ein g-Faktor mit mehr oder weniger untergeordneten Gruppenfaktoren (Amelang et al. 2001)

1967 entwickelte Guilford das *Structure of intellect* Modell. Bei diesem Modell sind drei Eigenschaften geistiger Aufgaben spezifiziert: der Inhalt, die Operation und das Produkt. Für die Art der gestellten Aufgabe steht der Inhalt (4 Bereiche: z. B. symbolisch). Der durch die Aufgabe ausgelöste Vorgang ist die Operation (5 Vorgänge: z.B. Gedächtnis). Das Produkt entsteht durch die Verarbeitung (6 Produkte: z. B. System). Aus sämtlichen Kombinationsfaktoren (4x5x6) ergeben sich 120 unabhängige Primärfaktoren. Da es in der Praxis wegen eines zu großen Zeitaufwandes und einer nicht realisierbaren Anzahl an Versuchspersonen nahezu unmöglich ist, die Unabhängigkeit von 120 Faktoren

nachzuweisen, konnte dieses Modell wissenschaftlich nicht bestätigt werden (Carroll 1993; Undheim et al. 1977).

1982 wurde von Jäger das Berliner Intelligenzstrukturmodell propagiert. In dieses Intelligenzstrukturmodell fließen Elemente von Spearman, Thurstone und Guilford mit ein. Des Weiteren wird die Kreativität als Intelligenzkomponente mit in das Modell einbezogen (Amelang et al. 2001). Der g-Faktor steht über allem Anderen. Eine Ebene darunter gibt es drei operative (figural-bildhaftes, numerisches und sprachliches Denken) und vier inhaltsgebundene Fähigkeiten (Bearbeitungsgeschwindigkeit, Merkfähigkeit, Einfallsreichtum und Verarbeitungskapazität). Somit hat das Modell zwei Ebenen (Jäger 1982).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die faktoranalytische Intelligenzforschung Folgendes erbracht hat: Intelligenz ist keine homogene Fähigkeit, sondern ein komplexes Fähigkeitsbündel, das wahrscheinlich hierarchisch gegliedert ist und einen allgemeinen g-Faktor beinhaltet (Fay et al. 1999). Die faktoranalytische Intelligenzforschung kann nur deskriptive Ordnungsvorschläge für Intelligenzstrukturen erarbeiten. Sie ändern sich in Abhängigkeit vom Alter oder anderen Merkmalen einer Person (Ananjew et al. 1974).

2.1.3 Intelligenzmessungen

Den ersten Intelligenztest entwarfen Binet und Simon im Jahre 1897 in Paris zur Intelligenzmessung bei Schulkindern. Sie stellten einen Test zusammen, bei dem die einfachsten Aufgaben dem niedrigsten Niveau und die schwersten Aufgaben dem höchsten Niveau entsprachen. Die Zahl der gelösten Aufgaben wurde zum Alter des Kindes in Relation gesetzt. Mit Hilfe des Durchschnittsniveaus der jeweiligen Altersstufe lassen sich die einzelnen Kinder als für ihr Alter überdurchschnittlich, durchschnittlich oder unterdurchschnittlich einstufen. Somit basiert die Auswertung des Testergebnisses auf dem Prinzip des Intelligenzalters. Je nach geistigem Entwicklungsstand kann das Intelligenzalter eines Kindes oberhalb oder unterhalb des Lebensalters sein (Fay et al. 1999).

1912 prägte William Stern den Begriff des klassischen Intelligenzquotienten. Er definierte den Intelligenzquotienten mit folgender Formel:

$$\text{Intelligenzquotient} = \frac{\text{Intelligenzalter}}{\text{Lebensalter}} * 100$$

Formel 1: Berechnung des Intelligenzquotienten nach Stern

Nach dieser Formel entspricht ein Intelligenzquotient von 100 einer für das jeweilige Alter durchschnittlichen Leistung. Im Unterschied zur Definition von Binet und Simon wird so eine allgemein vergleichbare Größe gewonnen (Fay et al. 1999). Da die Intelligenz nicht kontinuierlich mit dem Lebensalter ansteigt, ist mit diesem Konzept die Messung der Intelligenz älterer Menschen sowie ganz junger nicht möglich (Amelang et al. 2001).

1939 veröffentlichte Wechsler basierend auf seinem Intelligenzstrukturmodell und dem Konzept des Abweichungs-Intelligenzquotienten einen völlig neuartigen Intelligenztest, die *Wechsler-Bellevue Intelligence Scale*. 1955 publizierte er die *Wechsler-Adult-Intelligence-Scale (WAIS)*, 1981 folgte die Revision, die *WAIS-R*. 1997 wurde die dritte überarbeitete Auflage dieses Tests in den USA veröffentlicht, die *Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III)* (Fay et al. 1999; Wechsler 1997). Im Jahre 1956 wurde die erste deutsche Fassung dieses Intelligenzstrukturtests unter dem Namen Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) veröffentlicht. In dieser Arbeit wurde der HAWIE in seiner Revision von 1991 verwendet (Tewes 1994). Dieser Test wird heute allgemein am häufigsten verwendet (Fay et al. 1999). Zur Zeit arbeitet man an der Entwicklung eines HAWIE-III (Blöink 2006).

Der HAWIE-R ist ein Intelligenztest für die Individualdiagnostik vom 16zehnten bis zum 74igsten Lebensjahr (Tewes 1994). Der Grundgedanke bei der Entwicklung dieses Intelligenztests ist, für die jeweilige Person anzugeben, wie gut er oder sie im Verhältnis zu seinen Altersgenossen abschneidet. David Wechsler ging davon aus, daß die Intelligenz in der Bevölkerung normalverteilt ist. Somit folgt die Verteilung der Testwerte der Gaußschen Glockenkurve. Ein Wert von 100 bedeutet „durchschnittliche Intelligenz“. Innerhalb der ersten

Standardabweichung nach oben und nach unten liegen dann 34% der Werte. Des weiteren wurde von Wechsler definiert, daß jede Standardabweichung einer Änderung von 15 IQ-Punkten entsprechen sollte (Wechsler 1964). Mit folgender Formel läßt sich der Abweichung-Intelligenzquotient nach Wechsler berechnen:

$$\text{Intelligenzquotient} = 100 + \frac{15(\chi - \mu)}{\sigma}$$

Formel 2: Berechnung des Intelligenzquotienten:

χ steht für den gemessenen Wert (Anzahl der Punkte, die in einem Test erreicht wurden)

μ steht für den Durchschnitt der jeweiligen Altersgruppe

σ für die Standardabweichung

Mit 68% liegt der größte Teil der Bevölkerung zwischen den Messwerten 85 und 115 bei einem Durchschnitt von 100. Bei Werten über 130 spricht man von hochbegabt, bei Werten unter 86 von minderbegabt. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die dem Intelligenzquotienten zugeordneten Intelligenzgrade (Jäger et al. 1999).

Tabelle 3 : Definition der Intelligenzgrade durch den Intelligenzquotienten

Intelligenzquotient	Intelligenzgrad
ab 140	genial
130-139	hochbegabt
120-129	talentiert
110-119	intelligent
90-109	begabt
ab 86	minderbegabt

Zu beachten ist hierbei, daß der Messfehler umso größer wird, je weiter der Wert von 100 entfernt ist. Deshalb ist bei der Interpretation von sehr hohen und sehr niedrigen Werten Vorsicht geboten (Tewes 1994).

Heute hat die Messung des Intelligenzquotienten in vielen Bereichen eine große Bedeutung. Dazu zählt die Testung von Kindern zur Ermittlung von

Hochbegabung oder Minderbegabung. Mit Hilfe der Intelligenztestung kann dann die Auswahl der richtigen Schulbildung für solche Kinder erleichtert werden. Auch die Erkennung von Teilleistungsschwächen hilft, die Kinder richtig zu fördern. In der Psychiatrie ist die Intelligenztestung zur Ermittlung von krankheitsbedingtem kognitiven Defiziten oder zur Feststellung der Schuldfähigkeit in der Forensik von existentieller Wichtigkeit. Auch zur Verkehrseignungsdiagnostik können Intelligenztestungen eingesetzt werden (Fay et al. 1999).

2.2 Genetik und Intelligenz

2.2.1 Einflußfaktoren auf die Intelligenz

Genauso wie die Frage nach einer validen Intelligenztestung beschäftigte die Frage der Einflußfaktoren auf diese Eigenschaft Generationen von Menschen. Ob nun sozialdemographische Faktoren wie Schulbildung, Erziehung, soziale Herkunft, Geschlecht oder genetische Faktoren die Höhe des Intelligenzquotienten mehr beeinflussen, ist Gegenstand aktueller Forschung. Durch die Durchführung von Familien- Zwillings- und Adoptionsstudien weiß man heute, daß etwa die Hälfte der Varianz in den allgemeinen kognitiven Fähigkeiten durch die Genetik erklärt werden kann (Boomsma 1993; Devlin et al. 1997; McClearn et al. 1997; Plomin et al. 1999). In mehreren Studien konnte herausgefunden werden, daß die Erblichkeit des Faktors g zwischen 0,50 und 0,80 liegt (Bouchard et al. 2003; Plomin et al. 1997; Posthuma et al. 2001). Mit 33-49% fand man einen starken genetischen Einfluß auch bei der Funktion des Arbeitsgedächtnisses (Ando et al. 2001). Das Arbeitsgedächtnis ist die Fähigkeit, Informationen in einem System mit limitierter Kapazität aufrecht zu erhalten und zu bearbeiten. Diese Fähigkeit spielt eine große und bedeutende Rolle bei höheren kognitiven Fähigkeiten, wie Lernen, Planen, Verständnis und logischem Denken. Es konnte eine starke Korrelation zwischen dem Arbeitsgedächtnis und dem Intelligenzquotienten gefunden werden (Wright et al. 2000).

Des weiteren wurde in einer Arbeit gezeigt, daß etwa 10% der Variabilität im Intelligenzquotient in der Bevölkerung alleine durch das Hirnvolumen

vorausgesagt werden kann (Toga et al. 2005). Es konnte mit Hilfe der Magnetresonanztomographie dargestellt werden, daß die Intelligenz mit der Hirnstruktur korreliert und beides genetischen Ursprungs ist. Mit einer Zwillingsstudie konnte gezeigt werden, daß das Verhältnis von grauer Hirnsubstanz und g (general factor) durch ein gemeinsamen Satz von Genen bestimmt wird (Posthuma et al. 2002). Die stärkste Korrelation konnte zwischen dem Intelligenzquotienten und der grauen Hirnsubstanz im Frontallappen gefunden werden (Haier et al. 2004). Der Frontallappen spielt eine Schlüsselrolle bei der Kapazität des Arbeitsgedächtnisses, bei planenden Funktionen und der Aufmerksamkeit (Toga et al. 2005).

Man muß jedoch berücksichtigen, daß sich der Einfluß der Heritabilität auf die kognitiven Fähigkeiten im Laufe des Lebens verändert. Durch Zwillingsstudien und Studien von nicht verwandten Personen weiß man, daß Umweltfaktoren in der Kindheit einen größeren Einfluß auf den Intelligenzquotienten haben als im Erwachsenenalter. Diese Beeinflussung durch die Umweltfaktoren nimmt allerdings mit zunehmendem Alter ab und tendiert im Erwachsenenalter gegen null (Bouchard 1998). Mit ansteigendem Lebensalter wird der Phänotyp immer mehr durch den Genotyp bedingt (Toga et al. 2005). Der Einfluß der Erblichkeit auf g steigt fast linear mit 20% in der Kindheit, 40% im Erwachsenenalter und 60% im Seniorenalter an (McClearn et al. 1997)

2.2.2 Adoptionsstudien

Adoptionsstudien sind eine gute Möglichkeit, um den Einfluß von Umweltfaktoren auf die Intelligenz zu untersuchen. Adoptierte Kinder haben im Verhältnis zu Kindern, die bei ihren leiblichen Eltern aufwachsen, zwar ähnliche Erbanlagen, sie sind aber anderen Umweltfaktoren ausgesetzt. Man fand eine Korrelation von 0,24 für genetisch verwandte, aber in unterschiedlichen Familien aufgewachsene Geschwister (Plomin et al. 1999). Hier muß man wiederum berücksichtigen, daß der genetische Einfluß auf den Intelligenzquotienten in der Kindheit größer ist als im Erwachsenenalter (McClearn et al. 1997).

Mit einer Studie an 320 Zwillingspärchen, die über das National Collaborative Perinatal Projekt rekrutiert wurden, konnte gezeigt werden, daß der Einfluß von Umweltfaktoren bei Kindern, die in Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status leben, bis zu 60% beträgt und der Einfluß der Erbanlagen bei solchen Familien eher gering ist. Umgekehrt verhält es sich bei Familien mit hohem sozioökonomischem Status (Turkheimer et al. 2003).

In einer anderen Studie an Zwillingspärchen hat man ebenfalls festgestellt, daß der Einfluß der Bildung und anderer Umweltfaktoren bei Familien mit niedrigem sozialem Niveau stärker ist als bei Familien mit hohem sozialen Niveau und Bildungsstandard (Rowe et al. 1999).

2.2.3 Zwillingsstudien

Eine weitere Methode, um den genetischen Einfluß auf die Intelligenz festzustellen, sind Untersuchungen an Zwillingspärchen. Bei Zwillingsstudien wird die Konkordanz von monozygoten Zwillingen mit nahezu vollständig genetisch gleicher Identität mit der von zweieiigen Zwillingen, die nur etwa 50% ihrer Gene gemeinsam haben, untersucht (Tsuang et al. 2001).

Im Bezug auf g beträgt die Korrelation bei zweieiigen zusammen aufgewachsenen Zwillingen 0,6 und bei eineiigen zusammen aufgewachsenen Zwillingen durchschnittlich 0,86. Wenn man anschließend die Differenz zwischen dem Korrelationswert von monozygoten und dizygoten Zwillingen berechnet und diesen Wert verdoppelt, kommt man auf eine Erbllichkeitsschätzung von 52% (Bouchard et al. 1990; Bouchard et al. 2003; Loehlin et al. 1989; Pedersen et al. 1992; Plomin et al. 2001). Es gibt einige große Zwillingsstudien, in denen der genetische Einfluß auf kognitive Fähigkeiten untersucht wurde.

Die SASTA-Studie (*Swedish Adoption/Twin Study of Aging*) begann 1984. In dieser Studie wurden 351 Zwillingspärchen, die getrennt voneinander aufgewachsen sind, und 407 Zwillingspärchen, die zusammen aufgewachsen sind, untersucht. Es zeigte sich für allgemeine kognitive Fähigkeiten bei zusammen aufgewachsenen eineiigen Zwillingen eine Korrelation von 0,80. Für getrennt aufgewachsene eineiige Zwillingspärchen konnte eine Korrelation von

0,78 festgestellt werden. Bei zusammen aufgewachsenen zweieiigen Zwillingen betrug die Korrelation 0,22 und für getrennt aufgewachsene zweieiige Zwillinge 0,32. Anhand dieser Zahlen sieht man, daß der Effekt, der durch eine geteilte Umwelt hervorgerufen wird, eher gering ist und daß die Genetik bei kognitiven Fähigkeiten eine große Rolle zu spielen scheint (Pedersen et al. 1991; Pedersen et al. 1992).

Eine andere groß angelegte Zwillingsstudie war die MISTRA Studie (*Minnesota Study of Twins Reared Apart*). In diesem 1979 gestarteten Projekt wurden über 100 Zwillingspaare, die getrennt voneinander aufgewachsen sind, für eine Woche neuropsychologischen Tests unterzogen. Mit den Zwillingspärchen wurde der WAIS, die englische Version des HAWIE, durchgeführt. Man fand eine Korrelation von 0,69; insgesamt konnte eine Erblichkeit des Intelligenzquotienten von 70% festgestellt werden (Bouchard et al. 1990). In einer späteren Untersuchung, bei der nahezu dieselben Zwillingspärchen erneut mit dem WAIS getestet wurden, fand man eine Korrelation von 0,75 für getrennt aufgewachsene monozygote Zwillinge und eine Korrelation von 0,47 für getrennt aufgewachsene dizygote Zwillinge. Es konnte eine Heritabilität von 76% für den Gesamt-Intelligenzquotienten festgestellt werden (Newman et al. 1998).

Von Wright et al. wurde eine weitere große Studie an Zwillingspärchen in den Niederlanden, Australien und Japan durchgeführt. In den verschiedenen ethnischen Gruppen konnte eine Vererbung von 71-87% für den Gesamt-Intelligenzquotienten ermittelt werden. Für die Prozessgeschwindigkeit und das Arbeitsgedächtnis, zwei Schlüsselemente der Kognition, wurde eine Vererbung von 33-64% festgestellt (Wright et al. 2000).

In einer weiteren Studie wurden 110 identische, eineiige Zwillinge und 110 zweieiige gleichgeschlechtliche Zwillinge, die über 80 Jahre alt waren, untersucht. Es wurde eine Kurzform des WAIS durchgeführt. Der Hintergrund dieser Studie war, daß der genetische Einfluß von g im Alter größer zu sein scheint als in der Kindheit. Man konnte für g eine Erblichkeit von 62% feststellen (McClearn et al. 1997). McGue et al. führten 2001 eine ähnliche

Studie an 403 Zwillingspärchen, die älter als 75 Jahre waren, durch. Es konnte eine Erbllichkeit von bis zu 54% festgestellt werden (McGue et al. 2001).

Mit einer Zwillingsstudie, bei der mit den Probanden erst der WAIS-III, die englische Version des HAWIE-III, und anschließend eine Magnetresonanztomographie zur Feststellung des gesamten Hirnvolumens, des Volumens der grauen und weißen Hirnsubstanz durchgeführt wurde, konnte eine Assoziation des WAIS-III mit der Struktur des Gehirns festgestellt werden. Sowohl das Gesamt-Hirnvolumen als auch das Volumen der grauen und weißen Substanz waren mit dem Arbeitsgedächtnis und einem gemeinsamen genetischen Faktor assoziiert. Die Prozessgeschwindigkeit war mit der weißen Substanz, die Wahrnehmung war sowohl mit genetischen als auch mit Umweltfaktoren und dem Gesamt-Hirnvolumen assoziiert. Keines der drei Hirnvolumina war mit dem Sprachverständnis assoziiert (Posthuma et al. 2003). Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß eine Korrelation zwischen Genetik, Hirnstruktur und Intelligenz besteht, und daß mit hoher Wahrscheinlichkeit die Genetik sowohl die Hirnstruktur als auch die Intelligenz bedingt.

2.2.4 Allgemeine Aspekte der Molekulargenetik

Durch die beschriebenen Studien konnte gezeigt werden, daß genetische Faktoren Einfluß auf kognitive Fähigkeiten haben. Der Anteil der Variabilität bei kognitiven Fähigkeiten, der genetischen Ursprungs ist, muß nun genauer quantifiziert werden. Grundsätzlich sind die einzelnen menschlichen Individuen zu 99,9% genetisch identisch. Der Mensch hat etwa drei Milliarden Basenpaare. Die genetische Heterogenität beruht auf etwa drei Millionen Polymorphismen in diesen drei Milliarden Basenpaaren. Die meisten Polymorphismen kommen jedoch nicht in Exons, sondern in Introns und in anderen DNA Regionen, die nicht in m-RNA transkribiert werden, vor (Plomin et al. 1999). Exons werden in Proteine umgesetzt, während Introns eine nicht für ein Protein kodierende Region eines Gens darstellen.

Es gibt verschiedene variable Elemente des Genoms. Das eine sind SNP`s. Als *Single Nucleotide Polymorphism* bezeichnet man eine Änderung im Gen

bedingt durch einen einzigen Basenaustausch mit einer Häufigkeit größer 1% (Guttmacher et al. 2002) Diese SNP's bedingen ca. 90% der genetischen Heterogenität des Menschen. Heute sind bereits Millionen identifiziert und können genau chromosomalen Regionen zugeordnet werden (http://snp.cshl.org/linkage_maps/). Man muß berücksichtigen, daß die einzelnen SNP in verschiedenen ethnischen Gruppen mit unterschiedlicher Häufigkeit vorkommen (Serpia et al. 2005). Eine spezielle Kombination von SNP's auf einem Gen bezeichnet man als Haplotyp (Guttmacher et al. 2002). Der Austausch einer Base (SNP) kann auch dazu führen, daß eine Erkennungsstelle für ein Restriktionsenzym entsteht oder verloren geht. Diese Variante im Genom wird als *Restricted fragment length polymorphism* (RFLP, www.genome.gov/glossary.cfm) bezeichnet. Einen weiteren Markertyp im menschlichen Genom stellen die Mikrosatelliten dar (<http://www.cidr.jhmi.edu/markerset.html>). Das sind DNA Sequenzen, die im Genom mehrfach in gleicher Kopie vorkommen. Oft treten genetische Variationen gemeinsam auf. Sie sind folglich nicht unabhängig voneinander, es besteht eine Korrelation. Diese Korrelation wird als *Linkage Disequilibrium* (Kopplungsungleichgewicht) bezeichnet (Guttmacher et al. 2002). Es wurde herausgefunden, daß Segmentstücke im menschlichen Genom mit starkem Kopplungsungleichgewicht existieren. So kann man eine begrenzte Auswahl an SNP's zur Reduzierung der Gesamtanzahl der zu untersuchenden SNP's vornehmen, ohne den Informationsgehalt zu reduzieren (Nakamura et al. 2005). Es gibt zwei Methoden in der Molekulargenetik, die im Folgenden erklärt werden, um komplexe Verhaltensweisen und den Einfluß durch die Gene zu untersuchen: Kopplungsstudien und Assoziationsstudien (De Geus et al. 2001).

2.2.5 Kopplungsstudien

Mit dieser Art von Studie wird untersucht, ob innerhalb einer Familie ein Markerallel und ein Phänotyp also z. B. eine gewisse Eigenschaft oder eine Krankheit über den Zufall hinaus gemeinsam vererbt werden (Plomin et al. 1999). Die Grundlage hierfür ist, daß eine dem entsprechenden Phänotyp zugrunde liegende DNA-Sequenz und ein Marker mit umso geringerer Wahrscheinlichkeit voneinander getrennt werden, je näher sie auf einem Chromosom zusammen liegen (Vink et al. 2002). Deshalb werden diese

Studien an miteinander verwandten Personen durchgeführt. Posthuma et al. führte die erste Kopplungsstudie für die Vererbung der Intelligenz durch. In dieser Studie wurden 643 Geschwisterpaare, die australischen oder niederländischen Ursprungs waren, untersucht. Es wurden mit den Geschwistern etliche neuropsychologische Tests, unter anderem auch die englischsprachige Version des HAWIE-R, durchgeführt. Die Probanden wurden in einem genomweiten Scan genotypisiert. Ziel war es, eine chromosomale Region zu finden, die die Variabilität des Intelligenzquotienten erklärt. Es konnte an Stelle 6q25.3-6q22.3 und an Stelle 2q24.1-2q31.1 eine für die Intelligenzleistung signifikante Region nachgewiesen werden (Posthuma et al. 2005).

2.2.6 Assoziationsstudien

Es besteht eine Assoziation zwischen einem Gen und einem Merkmal oder einer Krankheit, wenn die Häufigkeit eines Allels zwischen Merkmalsträgern bzw. Erkrankten und nicht Merkmalsträgern bzw. Gesunden variiert (Böddeker et al. 2000). Das Ziel bei Assoziationsstudien für die Intelligenz ist, einen Zusammenhang zwischen funktionellen Genvarianten und der Intelligenz bzw. kognitiven Fähigkeiten zu finden. In Assoziationsstudien werden häufig Kandidatengene untersucht. Kandidatengene für die Intelligenz sind Gene, von denen man vermutet, daß sie die Neurotransmission im Hirn beeinflussen, weil sie für Proteine von Rezeptoren, Transportern, oder in die Synthese von Neurotransmittern involvierte Enzyme codieren. Idealerweise hat das Kandidatengen seine Funktionalität schon bewiesen. Es kann die Konzentration, Funktion oder Effizienz des Enzyms oder das Ansprechen auf Umweltfaktoren, die die Expression des Gens triggern, beeinflussen. Als genetischer Marker käme zum Beispiel ein *Single Nucleotide Polymorphism* in Betracht. Hier gibt es stille, in Introns gelegene SNP's und funktionelle, in Exons gelegene SNP's. Intronische SNP's können zu einer Veränderung des Spleißens führen, was einen Einschluß oder Ausschluß von alternativen Exons bewirken könnte. Exonische SNP's können zum Beispiel in der Promotorregion eines Gens liegen und so die Expression des Gens verändern. Beide können eine Veränderung in Proteinstruktur und Proteinfunktion, wie zum Beispiel auf

die Rezeptor- oder Ligandenbindungseigenschaften, bewirken. (De Geus et al. 2001).

2.2.7 Genetische Polymorphismen in Neurotransmittersystemen und Assoziationsstudien

Assoziationen mit der Kognition konnten bereits für eine Reihe von Genen aus verschiedenen Neurotransmittersystemen nachgewiesen werden.

Der *brain-derived neurotropic factor* (BDNF) ist ein Protein und gehört zur Familie der Nervenwachstumsfaktoren. Er spielt eine wichtige Rolle in der Hirnentwicklung und in der aktivitätsabhängigen synaptischen Plastizität, die Lernen und Gedächtnis zugrunde liegt. Des Weiteren kann dieser Faktor serotonerge Aktivitäten modulieren. Man konnte zeigen, daß BDNF eine wichtige Rolle in der Ausprägung von Persönlichkeitseigenschaften und kognitiven Funktionen hat. Im BDNF Gen auf Chromosom 11p13 gibt es einen Basenaustauschpolymorphismus von Guanin zu Adenosin an Stelle 169, der dann einen Austausch von Valin zu Methionin (val66met) bedingt (Hariri et al. 2003). In einer Studie wurden 114 junge, gesunde chinesische Frauen auf ihren Genotyp untersucht und einem Intelligenztest unterzogen. Frauen mit dem Genotyp Val/Val hatten einen signifikant höheren Handlungs-Intelligenzquotienten (Tsai et al. 2004). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, daß der Austausch von Valin zu Methionin im Gen des *human brain-derived neurotropic factor* (BDNF) mit einer schlechteren Gedächtnisfunktion und mit abnormaler Aktivierung im Hippocampus assoziiert ist (Egan et al. 2003). Insgesamt kommen die meisten Studien zu dem Ergebnis, daß Personen, die das Val-Allel tragen, bessere kognitive Leistungen erbringen als Personen, die das Met-Allel tragen.

Das COMT Gen, ein weiteres Gen, das als Kandidatengen für viele neuropsychiatrische Krankheiten angesehen wird, liegt auf Chromosom 22. Das Enzym Catechol-O-methyl Transferase (COMT) katalysiert die erste Stufe im Hauptabbauweg der Katecholamine, vor allem des Dopamins. Auf Exon 4 gibt es einen Basenaustauschpolymorphismus von Guanin zu Adenin, der zu einem Aminosäureaustausch von Valin zu Methionin führt (De Mille et al. 2002; Malhotra et al. 2002). Das Val-Allel hat eine höhere Enzymaktivität und führt zu

einer Erhöhung des präfrontalen Dopaminstoffwechsels. Somit ist der synaptische Dopamingehalt geringer, was mit einer schlechteren präfrontalen kognitiven Funktionen assoziiert ist (Chen et al. 2004). In einer Studie von Egan et al., bei der 175 Patienten mit Schizophrenie, 219 gesunde Geschwister und 55 gesunde Kontrollen mit dem *Wisconsin Card Sorting Test* untersucht wurden, konnte gezeigt werden, daß Probanden, die das Met-Allel tragen, eine bessere präfrontale Kognition und ein geringeres Risiko für Schizophrenie haben (Egan et al. 2001). In einer anderen Studie, bei der 246 gesunde junge Probanden mit dem *Wisconsin Card Sorting Test* untersucht wurden, konnte ebenfalls festgestellt werden, daß Probanden mit dem Genotyp Met/Met signifikant bessere Ergebnisse erzielten (Bruder et al. 2005). In einer anderen Untersuchung, in der 120 weibliche junge Probandinnen mit dem WAIS-R getestet und genotypisiert wurden, konnten keine signifikanten Assoziationen gefunden werden (Tsai et al. 2003).

In einem anderen Gen, dem Gen des 5-HT_{2A} Rezeptors, das auf dem Chromosom 13q14-q21 liegt, gibt es einen funktionellen Polymorphismus an Stelle -452, der einen Aminosäureaustausch von Histidin zu Tyrosin bewirkt. Das serotonerge System spielt eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisfunktionen, weil es mit cholinergen, glutaminergen, dopaminergen und GABAergen Systemen interagiert. Diese Wirkungen werden über spezifische Rezeptoren, wie beispielsweise die 5-HT_{2A} Rezeptoren, vermittelt (Buhot et al. 2000). In einer Studie von de Quervain et al. wurde mit 349 Personen ein Wörtermerkttest und eine Genotypisierung durchgeführt. Probanden mit der 452-His Variante schnitten in diesem Wörtermerkttest signifikant besser ab als Probanden mit der 452-Tyr Variante (de Quervain et al. 2003). Es muß jedoch angemerkt werden, daß der Einfluß des Polymorphismus auf Gedächtnisleistungen im Alter geringer wird, weil die Rezeptordichte im Hirn mit dem Alter stark abnimmt. Somit ist diese funktionelle Genvariante wahrscheinlich nur in jüngerem Alter für die Gedächtnisleistung relevant (Papassotiropoulos et al. 2005). Im 5HT_{2A} Gen gibt es an Stelle -1438 einen weiteren Basenaustauschpolymorphismus von G zu A. Probanden homozygot für G (Genotyp G/G) zeigten ein besseres räumliches Erinnerungsvermögen als Probanden mit dem Genotyp G/A oder A/A (Reynolds et al. 2006).

Auch einer der metabotropen Glutamatrezeptoren, der GRM3 Rezeptor, wird als Kandidatengenen für die Schizophrenie diskutiert und hat Einfluß auf kognitive Fähigkeiten. Die Aminosäure Glutamat ist ein wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter im Gehirn. Seine Wirkung wird über ionotrope und metabotrope Rezeptoren vermittelt (Schmidt et al. 2000). In diesem Gen gibt es einen Basenaustauschpolymorphismus an Stelle hCV11245618. Bei für das A-Allel homozygoten Probanden ist die Glutamat-Neurotransmission in den präfrontalen Hirnarealen geringer. Des weiteren schnitten Probanden mit dem A-Allel im Verhältnis zu den Probanden mit dem G-Allel in mehreren neuropsychologischen Tests schlechter ab und wiesen eine schlechtere präfrontale und hippocampale Funktion auf (Egan et al. 2004).

Ein anderes Gen, das als Kandidatengenen für kognitive Fähigkeiten diskutiert wird, ist das SSADH-Gen. Es befindet sich auf Chromosom 6q22 und weist Polymorphismen auf. Das Enzym *succinate semialdehyde dehydrogenase* (SSADH) ist das letzte Enzym im abbauenden Stoffwechselweg der gamma-Aminobuttersäure (GABA), einem inhibitorischen Neurotransmitter, und oxidiert *succinate semialdehyd* (SSA) zu *succinate* (Blasi et al. 2002). Ein Mangel an diesem Enzym führt durch die Anhäufung von GABA und 4-Hydroxybuttersäure beim Menschen zu einer schwerwiegenden Erkrankung des Nervensystems (Akaboshi et al. 2003). Ein Allel codiert für eine Version des Enzyms mit großer Aktivität (major-Allel), das andere Allel codiert für eine Version mit geringer Aktivität (minor-Allel). In einer Studie, bei der die kognitiven Fähigkeiten der Probanden mit der englischen Version des HAWIE-R getestet wurden, erreichten Probanden mit dem major-Allel signifikant höhere IQ-Werte (Plomin et al. 2004).

Das Prion Protein (PRNP) ist ein membranständiges Glykoprotein, das Kupfer bindet. Die Konversion zu einer abnormen Isoform ist mit neurodegenerativen Erkrankungen, die als Prion-Erkrankungen bekannt sind, verbunden (Haigh et al. 2006). Im Prion Protein Gen existiert auf Codon129 ein Polymorphismus der einen Aminosäureaustausch von Methionin zu Valin bewirkt. Probanden, die Valin trugen, schnitten in einer Studie in der 335 Probanden mit dem HAWIE-R

getestet und genotypisiert wurden in einem Untertest des HAWIE-R, dem Zahlen-Symbol-Test, signifikant besser ab (Rujescu et al. 2003).

Das Gen des Apolipoprotein E wird ebenfalls als Kandidatengen für kognitive Fähigkeiten angesehen. Im zentralen Nervensystem werden Wachstum und Differenzierung von Neuronen durch Apolipoproteine beeinflusst. Apolipoproteine sind die Proteinkomponenten der Lipoproteine. Sie dienen als Strukturproteine der Lipoproteine und sind an der Lipidresorption und Steuerung der Lipolyse beteiligt (Hildebrandt 1993). Das epsilon 4 Allel des Apolipoprotein E Gens (APOE-e4) ist mit einem schlechteren Arbeitsgedächtnis, schlechterem räumlichen Vorstellungsvermögen und schlechterer Prozessgeschwindigkeit vor allem im Senium, das zwischen dem sechzigsten und fünfundsechzigsten Lebensjahr beginnt, assoziiert (Farlow et al. 2004; Wilson et al. 2002). Des weiteren erfolgt bei dem Genotyp APOEe4/4 der Abbau der kognitiven Fähigkeiten im Alter schneller als bei den Trägern der anderen Genotypen (Casselli et al. 2004). Bei Vorhandensein des APOE-e4 Allels nimmt das Volumen des Hippocampus in der sechsten Lebensdekade statistisch schneller ab als bei Probanden, die dieses Allel nicht haben (Cohen et al. 2001). Für den Genotyp APOE epsilon3/epsilon4 besteht ein erhöhtes Risiko, eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln (Klages et al. 2003). In einer Studie, bei der 100 gesunde psychiatrisch unauffällige Probanden genotypisiert und mit der englischen Version des HAWIE-R neuropsychologisch getestet wurden, erlangten Probanden homozygot für APOEe4 signifikant schlechtere Ergebnisse in einem Subtest des HAWIE-R, dem Zahlennachsprechen (Casselli et al. 2001; Avital et al. 2003).

In den eben genannten Neurotransmittersystemen sind Kandidatengene für kognitive Fähigkeiten identifiziert worden. Wir vermuten, daß auch das IL-1 beta Gen ein Kandidatengen für die Kognition ist, weil gezeigt werden konnte, daß sich die höchste Dichte von IL-1 beta Rezeptoren im Hippocampus befindet, der eine zentrale Region für Gedächtnisfunktionen, die die Leistungen im HAWIE-R beeinflussen, darstellt (Avital et al. 2003; Schneider et al. 1998; Squire 1992). Auch eine Assoziation zwischen Polymorphismen im Interleukin-1 beta Gen sowie der Höhe der Interleukin-1 beta Spiegel und der Alzheimer-Erkrankung,

die mit einem Abbau von kognitiven Fähigkeiten einhergeht, wird vermutet (Grimaldi et al. 2002; Ma et al. 2003; Minster et al. 2000; Serpia et al. 2005; Wang et al. 2005; Yucesoy et al. 2006).

2.3 Interleukine

2.3.1 Allgemeine Funktion und Definition der Interleukine

Interleukine sind hochaktive, kleine Proteine, die zur Gruppe der Zytokine gehören. Zytokine werden von verschiedenen Zellen produziert und verursachen Änderungen im Zellstoffwechsel (Dinarello 1994). Sie sind nicht nur an Autoimmunprozessen und Entzündungsreaktionen beteiligt, sondern sie übertragen auch Informationen zwischen Zellen des ZNS (Hopkins et al. 1995). Zytokine, die von Lymphozyten, Monozyten oder Makrophagen freigesetzt werden und früher als Botenstoffe der interleukozytären Kommunikation bezeichnet wurden, nennt man Interleukine (Trotta 1991). Heute nimmt man eine Beteiligung von Interleukinen an vielen Effekten, wie Abwehrreaktionen bei Infektionen, Verletzungen und malignen Prozessen aber auch eine Beteiligung bei autokrinen und parakrinen Vorgängen von Zellen des Immunsystems und des Gehirns an (Rothwell et al. 1994). Des Weiteren spielen Zytokine bei akuten und chronischen neurodegenerativen Prozessen eine Rolle (Rothwell et al. 1995).

2.3.2 Interleukin-Familie

Die Interleukin Familie besteht aus IL-1 alpha, IL-1 beta, und IL-1 Rezeptorantagonist (IL-1 RA). Die klassischen drei Mitglieder dieser Familie sind alle auf dem langen Arm von Chromosom 2 (2q14-q21) lokalisiert. 2002 wurden von Nicklin et al. sechs neue Gene, die ebenfalls zur Interleukin-1 Genfamilie gehören, identifiziert (Nicklin et al. 2002). Über die Funktion dieser Gene ist noch nichts bekannt. Abbildung 2 zeigt eine schematische Zeichnung des Interleukin-1 Gen Clusters.

Einleitung

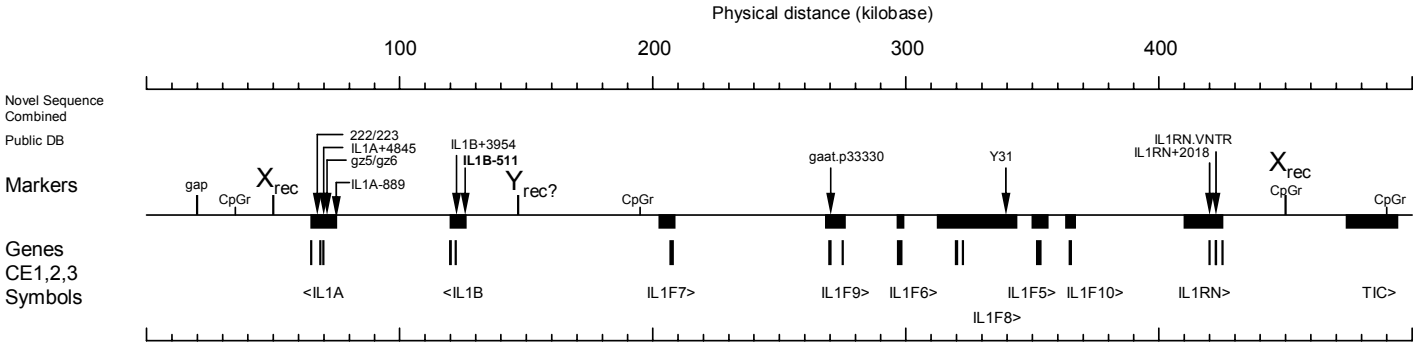


Abbildung 2: Zeichnung des IL-1 Gene Clusters (Nicklin et al. 2002)

2.3.3 IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-1 Rezeptorantagonist

Man vermutet, daß die drei klassischen Mitglieder der Interleukin-1 Familie von einem gemeinsamen Vorläufergen von vor 350 Millionen Jahren abstammen (Busfield et al. 2000). Obwohl die Aminosäuresequenzhomologie zwischen den drei Interleukinen relativ gering ist, haben alle die gleiche dreidimensionale beta-Faltblatt Struktur und binden an dieselben Rezeptoren (IL-1R1) (Auron 1998; Boraschi et al. 1995; Nicklin et al. 2002). IL-1 alpha und IL-1 beta sind zwar unterschiedliche Genprodukte, haben aber in weiten Teilen übereinstimmende biologische Aktivitäten (Dinarello 1991). IL-1 alpha und IL-1 beta sind proinflammatorische Zytokine, der IL-1 Rezeptorantagonist wirkt antiinflammatorisch (Nicklin et al. 2002). IL-1 RA bindet an denselben IL-1 Rezeptor, es entsteht aber keine intrinsische Aktivität, sondern er inhibiert die Bindung der beiden anderen Interleukine und wirkt hemmend auf das IL-1 Signal (Dinarello et al. 1991).

2.3.4 IL-1 Rezeptor Familie

Die Interleukin-1 Rezeptor Familie ist eine Gruppe von strukturell homologen Proteinen. Die Mitglieder sind charakterisiert durch die Präsenz einer intrazellulären Toll/IL-1 R (TIR) Domäne, die Signale von Stoffwechselfvorgängen überträgt, die bei Vertebraten und Nicht-Vertebraten gleich ist. Die Interleukin-Rezeptor Familie ist in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe sind die Transmembranproteine; die andere Gruppe sind die löslichen Proteine mit Immunglobulin-ähnlichen Domänen (Subramaniam et al. 2004). Im Wesentlichen besteht die Familie aus dem Typ I IL-1 Rezeptor und Typ II IL-1 Rezeptor. Nur der Typ I IL-1 Rezeptor induziert eine Signaltransduktion, die Funktion des Typ II IL-1 Rezeptors ist unbekannt (Colotta et al. 1993). Es konnte eine Untereinheit des Typ I IL-1 Rezeptors identifiziert werden, das *IL-1 receptor accessory protein* (IL-1 RACP). Dieses Protein ist ein Corezeptor Molekül für den Typ I IL-1 Rezeptor. Es hat eine ähnliche Struktur, besitzt aber keine intrinsische Aktivität für IL-1 (Greenfeder et al. 1995; Wesche et al. 1997). Ein weiteres Mitglied der Interleukin Rezeptor Familie ist das *IL-1 receptor accessory protein like gene (IL1RAPL)* (Bahi et al. 2003). Man vermutet, daß IL1 RAPL ein Kandidatengen für menschliche Kognition ist (Morley et al. 2001).

2.3.5 Genetische Polymorphismen des IL-1 beta Gens

IL-1 beta wird wie IL-1 alpha als Vorläuferprotein mit einem Molekulargewicht von 31 kDa synthetisiert (Dinarello 1994). Im Gegensatz zu IL-1 alpha, welches als Vorläuferprotein bereits voll aktiv ist, wird IL-1 beta erst durch proteolytische Spaltung durch das *IL-1 beta converting enzyme* (ICE) biologisch aktiv (Cerretti et al. 1992; Keane et al. 1995). Es sind viele SNP's im IL-1 beta Gen bekannt, die Anzahl nimmt ständig zu. Davon gibt es drei SNP's, die am häufigsten untersucht wurden. Die ersten beiden SNP's von Cytosin nach Thymin an den Stellen -511 und -31 befinden sich in der Promotorregion. Ein weiterer SNP von Cytosin nach Thymin befindet sich an Stelle +3953. Der Polymorphismus an Stelle -511 steht mit dem Polymorphismus an Stelle -31 fast im kompletten Kopplungsgleichgewicht (El Omar et al. 2000; Loughlin et al. 2002). Durch den T -31 Polymorphismus wird ein TATA-Box Motiv erzeugt. In dieser Arbeit geht es um den Basenaustauschpolymorphismus an der Stelle -511. 1992 wurde der Basenaustauschpolymorphismus an Stelle -511 von Cytosin nach Thymin erstmalig von dem Forschungskreis um di Giovine beschrieben (di Giovine et al. 1992). Das C-Allel an Stelle -511 ist das in der Allgemeinbevölkerung häufiger vorkommende Allel. In einer Studie, in der 653 Probanden untersucht wurden, konnte bei 78% das C-Allel und bei 22% das T-Allel festgestellt werden (Grimaldi et al. 2002). Abbildung 3 zeigt die Polymorphismen im IL-1 beta Gen.

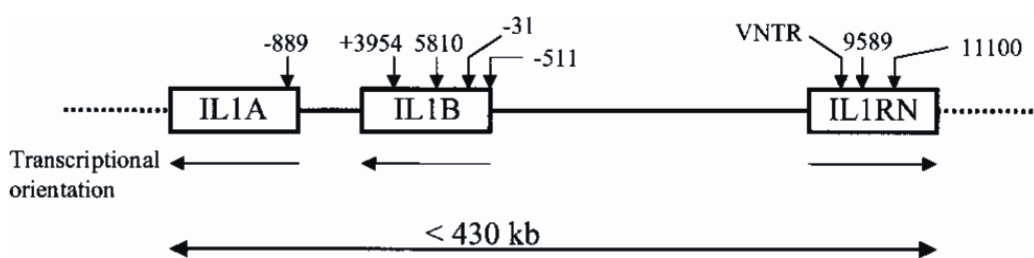


Abbildung 3: die 8 Polymorphismen in den drei Interleukin-1 Ligand Genen (Loughlin et al. 2002)

2.3.6 IL-1 beta Polymorphismus und IL-1 beta Produktion

In vitro konnte gezeigt werden, dass der Austausch von C zu T an der Stelle -511 in der Promotorregion mit einer erhöhten Synthesekapazität für IL-1 beta einhergeht, folglich haben Patienten mit dem Genotyp T/T eine höhere Synthesekapazität für IL-1 beta (Mattila et al. 2002). Bei Gabe von

Lipopolysacchariden, die einen inflammatorischen Stimulus darstellen, weisen Personen mit dem T-Allel an Stelle -511 und dem C-Allel an Stelle -31 die höchste Konzentration von IL-1 beta auf (Hall et al. 2004). Die Erklärung hierfür könnte sein, daß das T-Allel an Stelle -511 über das Kopplungsgleichgewicht mit dem TATA Box Motiv an Stelle -31 zu einer Beeinflussung der Transkriptionsrate mit erhöhter Expression des IL-1 beta Proteins führt (El Omar et al. 2000).

2.3.7 Rolle der Interleukine in der Hirnentwicklung

In der normalen und pathologischen Entwicklung des Gehirns wird über die Funktion der Interleukine diskutiert. Im Stadium der perinatalen Hirnentwicklung konnte IL-1 im cerebralen Kortex der Ratte während des Astrozytenwachstums nachgewiesen werden. Man vermutet deshalb, daß IL-1 beta ein Astrozytenwachstumsfaktor ist (Giulian, Vaca et al. 1988; Giulian, Young et al. 1988). Es konnte gezeigt werden, daß Zytokine schon im 1. Trimenon der Schwangerschaft im menschlichen Hirn exprimiert werden; die höchste Konzentration wurde für IL-1 beta gefunden (Mousa et al. 1999). Eine Funktion von IL-1 beta bei Migration, Proliferation, Differenzierung und Apoptose konnte nachgewiesen werden (Patterson et al. 1993). IL-1 kann *Nerve growth factor* (NGF), der die synaptische Übertragung und Plastizität beeinflussen kann, induzieren (Friedmann et al. 1996; Nawa et al. 2000; Spranger et al. 1990). Über diesen Weg konnte unter exzitatorischen Bedingungen ein neuroprotektiver Einfluß von IL-1 auf Neurone nachgewiesen werden (Strijbos et al. 1995). Als weiterer neuroprotektiver Mechanismus ist anzuführen, daß IL-1 die Aktivität des Neurotransmitters Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) an der Synapse verstärkt (Coogan et al. 1997). GABA ist ein Antagonist von NMDA und schützt auf diese Weise Neurone vor zu starker Aktivierung durch NMDA und der daraus folgenden exzitotoxischen intrazellulären Calciumkonzentration und neuronalem Zelltod (Beal 1992; Whetsell 1996).

Des Weiteren induziert IL-1 beta Insulin und *insulin-like growth factor* (Dinarello 1996; Frisbie et al. 2000; Mason et al. 2001). Diese beiden Stoffe regulieren die Proliferation und Differenzierung von Neuronen auf Transkriptions- und Translationsebene (Recio-Pinto et al. 1988).

2.3.8 IL-1 beta und Gedächtnis

Der Hippocampus ist die zentrale Hirnregion für Gedächtnisfunktionen (Squire 1992). IL-1 beta Rezeptoren sind über das ganze Hirn verteilt, die höchste Dichte von IL-1 beta Rezeptoren befindet sich jedoch im Hippocampus. Man vermutet, daß IL-1 beta eine starke neuromodulatorische Rolle im Hippocampus spielt (Schneider et al. 1998) und an der hippocampalen Gedächtnisfunktion sowie der synaptischen Plastizität beteiligt ist (Avital et al. 2003).

Es wurde die Vermutung aufgestellt, daß IL-1 mit der Regulation der Langzeit-Potenzierung und der Kurzzeit-Potenzierung im Hippocampus zusammenhängt (Avital et al. 2003). Unter Kurzzeit-Potenzierung versteht man die Änderung der Übertragungsstärke an der neuronalen Synapse für Millisekunden bis Minuten, unter Langzeit-Potenzierung für einige Stunden bis lebenslang. Die Langzeit-Potenzierung der synaptischen Transmission ist ein Prozess von dem man annimmt, daß er Formen von Lernen und Gedächtnis zugrunde liegt (Schneider et al. 1998). Die Rolle von IL-1 beta bei Gedächtnisfunktionen konnte noch nicht eindeutig geklärt werden. Es wurde festgestellt, daß die IL-1 beta Genexpression während der Langzeit-Potenzierung der synaptischen Transmission erhöht ist. Somit würde IL-1 beta Gedächtnisfunktionen verbessern. Mehrere andere Studien zeigten jedoch, daß die Verabreichung von IL-1 beta auch zu einer Verschlechterung von Gedächtnisfunktionen, vor allem auch der Langzeit-Potenzierung, führen kann (Bellinger et al. 1993; Cunningham et al. 1996).

Es konnten Zusammenhänge zwischen der IL-1 beta Konzentration im Hippocampus und dem Arbeitsgedächtnis, das mit dem Intelligenzquotienten korreliert, gefunden werden. Das Arbeitsgedächtnis beschreibt die Fähigkeit, Informationen in einem System mit limitierter Kapazität aufrecht zu erhalten und zu bearbeiten. Diese beiden Fähigkeiten spielen eine große und bedeutende Rolle bei höheren kognitiven Fähigkeiten, wie Lernen, Planen, Verständnis und logischem Denken (Wright et al. 2000). IL-1 beta, das im Tierversuch in den Hippocampus von Ratten injiziert wurde, führte zu einer Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses. Es wird vermutet, daß IL-1 beta Störungen in der

cholinergen und glutaminergen Informationsübertragung verursacht, die dann für die Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses verantwortlich sind (Matsumoto et al. 2001). Es konnte herausgefunden werden, daß IL-1 beta die Expression und Phosphorylation von einem Untertypen des ionotropen Glutamatrezeptors, dem *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA) vermindert (Lai et al. 2006). Des weiteren ist IL-1 beta in der Lage, die Arachidonsäure-Kaskade zu aktivieren. Injektionen von IL-1 beta in den Hippocampus von Raten führten zu einer erhöhten Produktion von Prostaglandin E2 im Hippocampus und über diesen Weg der proinflammatorischen Arachidonsäure-Kaskade-Aktivierung wiederum zu einer Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses. Wurden die Raten mit Diclofenac vorbehandelt, wurde das Arbeitsgedächtnis nicht so stark beeinträchtigt (Matsumoto et al. 2003). Es wurde festgestellt, daß IL-1 beta die neuronale Konzentration von Kortikosteroiden erhöht und auf diesem Wege ebenfalls das Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt. Wurden die Tiere vorher mit der Omega-3 Fettsäure *Ethyl-eicosapentaenoic acid* behandelt, konnten sowohl der Anstieg von Kortikosteroiden als auch die Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses verhindert werden (Song et al. 2004). Da das Arbeitsgedächtnis mit dem Intelligenzquotienten assoziiert ist (Wright et al. 2000) und die IL-1 beta Konzentration das Arbeitsgedächtnis beeinflusst, ist anzunehmen, daß auch der Polymorphismus im IL-1 beta Gen, der zu verschiedenen Sythesekapazitäten von IL-1 beta führt, die Intelligenz beeinflusst.

2.3.9 Interleukine und psychiatrische Krankheiten

Da die Zytokine Einfluß auf dopaminerge, noradrenerge, cholinerge und serotonerge Neurotransmission haben, vermutet man, daß sie eine Rolle bei dem Entstehen von psychiatrischen Krankheiten haben könnten (Müller et al. 1998). Besonders IL-1 zeigt wichtige neuromodulatorische Effekte, weil IL-1 die Freisetzung von Katecholaminen im Hypothalamus, Hippocampus, präfrontalen Kortex und Hirnstamm anregt (Akiyoshi et al. 1990). Ebenso konnte nach peripher-venöser und intracerebraler Injektion in diesen ZNS Regionen ein Anstieg von Dopamin, Serotonin, Tryptophan und Noradrenalin festgestellt werden (Dunn 1992; Shintani et al. 1993; Zalcmann et al. 1994).

Patienten mit Schizophrenie, bei denen die Negativ-Symptome vorherrschen, haben einen niedrigeren Gesamt-Intelligenzquotienten und Verbal-Intelligenzquotienten. Verbessern sich die Negativsymptome, werden auch die Werte des Gesamt-Intelligenzquotienten und des Verbal-Intelligenzquotienten wieder besser, während der Handlungs-Intelligenzquotient gleich blieb (Gold et al. 1999).

Man hat festgestellt, daß Patienten mit Schizophrenie höhere IL-1 beta Werte im Blut aufweisen, als gesunde Probanden (Katila et al. 1994). Deshalb wurde vermutet, das der IL-1 beta Polymorphismus -511, der Einfluß auf die Interleukin-1 beta Synthesekapazität hat, mit der Schizophrenie assoziiert ist (Katila et al. 1999; Mattila et al. 2002). In der Studie von Meisenzahl et al. wurden 44 männliche schizophrene und 48 gesunde Personen auf Ihren IL-1 beta Polymorphismus -511 und mit Hilfe der Magnetresonanztomographie untersucht. Es konnte zwar keine Assoziation zwischen dem IL-1 beta Polymorphismus -511 und der Schizophrenie festgestellt werden, aber man fand bifrontal-temporale Volumenverminderungen der grauen Substanz und generalisierte Volumenminderungen der weißen Substanz bei schizophrenen Patienten mit dem Genotyp T/T oder C/T. Das führt zu der Annahme, daß Unterschiede im IL-1 beta Gen die Hirnmorphologie bei der Schizophrenie beeinflussen (Meisenzahl et al. 2001).

Patienten mit Depression erzielen schlechtere Ergebnisse im HAWIE. Vor allem der Handlungs-Intelligenzquotienten ist bei Patienten mit affektiven Erkrankungen während depressiver Episoden im Vergleich zu Gesunden signifikant erniedrigt (Gorlyn et al. 2006). Erhöhte IL-1 beta Spiegel verursachten im Tierversuch bei Ratten depressionsähnliche Symptome wie z. B. Schlafstörungen oder Anhedonie (Conner et al. 1998). Manche Studien kommen zu dem Ergebnis, daß erhöhte IL-1 beta Spiegel im Liquor beim Menschen mit der Schwere, der Dauer und dem Alter des Auftretens von depressiven Episoden korrelieren (Anismann et al. 1999; Levine et al. 1999). Andere Studien konnten keine Änderung des IL-1 beta Spiegels feststellen (Rothermund et al. 2001). Wie genau IL-1 beta mit depressiven Symptomen zusammenhängt, konnte noch nicht eindeutig gekärt werden. Yu et al., die den

IL-1 beta Polymorphismus -511 und das Ansprechen auf Fluoxetin bei Patienten mit Depressiven untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, daß Depressive mit dem Genotyp T/T, die bekanntlich die höchste Synthesekapazität für IL-1 beta und somit höhere IL-1 beta Spiegel haben, eine geringere Schwere an depressiven Symptomen und ein besseres Ansprechen auf die Therapie mit Fluoxetin, einem selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitor, zeigten (Mattila et al. 2002; Yu et al. 2003).

Auch zwischen der Alzheimer-Erkrankung und dem IL-1 beta Polymorphismus -511 wird ein Zusammenhang vermutet. Es wurde festgestellt, daß Alzheimer Patienten mit einer hohen Konzentration von IL-1 beta im Blut sich im Mini Mental Status Test, der ein Maß für Kognition darstellt, stärker verschlechtern als Patienten mit niedriger Serum Konzentration von IL-1 beta (Holmes et al. 2003). Ein direkter Zusammenhang zwischen dem IL-1 beta Polymorphismus -511 und dem Auftreten der Alzheimer-Erkrankung konnte zwar nicht eindeutig gezeigt werden, aber man fand eine erhöhte Konzentration von beta Amyloid 42 im Liquor bei dem Genotyp C/C. Man vermutet, dass der Polymorphismus die Progression der Alzheimer-Erkrankung beeinflusst, indem er die beta Amyloid Last im Gehirn erhöht (Ehl et al. 2002). Es konnte gezeigt werden, dass Träger des T-Allels ein signifikant höheres Vorkommen von depressiven Symptomen bei der Alzheimer-Erkrankung haben. Homozygote im Bezug auf C litten seltener unter depressiven Syndromen (McCulley et al. 2003), aber am häufigsten unter psychotischen Symptomen (Craig et al. 2004). Wie genau die kognitiven Fähigkeiten, die bei der Alzheimer-Demenz langsam abnehmen, und der IL-1 beta Polymorphismus -511 zusammenhängen, wird im folgenden Abschnitt dargestellt.

2.3.10 IL-1 beta Polymorphismus und kognitive Fähigkeiten

Der in dieser Arbeit untersuchte Polymorphismus an Stelle -511 liegt in der Promotorregion des Gens und hat Einfluß auf die Synthesekapazität von IL-1 beta (di Giovine et al. 1992; Loughlin et al. 2002; Mattila et al. 2002). IL-1 beta ist an der synaptischen Plastizität des Gehirns sowohl während der Hirnentwicklung als auch später bei Lernprozessen beteiligt (Avital et al. 2003; Friedmann et al. 1996; Nawa et al. 2000; Schneider et al. 1998; Spranger et al.

1990). Welchen Einfluß der IL-1 beta Polymorphismus auf kognitive Fähigkeiten hat, wurde bisher bei gesunden Probanden noch nicht untersucht. Tabelle 4 gibt einen Überblick über Studien, in denen der IL-1 beta Polymorphismus bei Patienten mit Alzheimer-Demenz untersucht wurde. In einigen Studien konnte keine Assoziation zwischen der kognitiven Leistung, der Alzheimer-Demenz und dem IL-1 beta Polymorphismus gefunden werden (Ma et al. 2003; Minster et al. 2000; Serpia et al. 2005). In anderen Studien zeigte sich jedoch, daß bei Probanden, die das T-Allel besitzen, sich die kognitiven Leistungen stärker verschlechterten, und daß diese ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Demenzen haben (Grimaldi et al. 2002; Wang et al. 2005; Yucesoy et al. 2006).

Tabelle 4: Publikationen über den IL-1 beta Polymorphismus an Stelle -511 und Assoziationen mit der Alzheimer-Demenz

Autor	Probanden	Testung	Ergebnis
Minster et al., 2000	335 Patienten mit <i>late-onset</i> Alzheimer 88 Patienten mit <i>early-onset</i> Alzheimer 205 Kontrollen für <i>late-onset</i> Alzheimer 28 Kontrollen für <i>early-onset</i> Alzheimer	NINCDS/ADRDA	keine signifikante Assoziation
Serpia et al., 2005	346 Patienten mit Alzheimer 236 gesunde Kontrollen	NINCDS/ADRDA MMST	keine signifikante Assoziation
Yucesoy et al., 2006	124 <i>low cognitive score</i> 275 Patienten mit Alzheimer oder Vaskulärer Demenz 509 Kontrollen	verschiedene neurokognitive Tests	Genotyp T/T hat ein höheres Risiko für Alzheimer und Vaskuläre Demenz
Grimaldi et al., 2002	318 Patienten mit Alzheimer oder möglichem Alzheimer 335 gesunde Kontrollen	NINCDS/ADRDA MMST	Genotyp T/T hat ein höheres Risiko für das Auftreten einer Alzheimer Demenz
Ma et al., 2003	90 Patienten mit Alzheimer oder möglichem Alzheimer 100 Kontrollen	NINCDS/ADRDA MMST	keine signifikante Assoziation
Wang et al., 2005	46 Patienten mit <i>late-onset</i> Alzheimer 103 Kontrollen	NINCDS/ADRDA	Genotyp T/T wurde häufiger bei Alzheimer-Patienten gefunden als bei den gesunden Kontrollen

2.4 Fragestellung

Man weiß heute, daß die Intelligenz eines Menschen maßgeblich genetisch beeinflusst wird. Das Ausmaß der genetischen Komponente muß jedoch noch

genauer erforscht werden. Ziel ist es, auf molekulargenetischer Ebene Suszeptibilitätsgene mit kleinen Effekten auf komplexe Eigenschaften, wie zum Beispiel der Intelligenz, zu finden. Assoziationsstudien sind eine sensible Methode dafür.

Ein Zusammenhang von IL-1 beta mit verschiedenen neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen wie dem Morbus Alzheimer wird diskutiert. Es konnte gezeigt werden, daß IL-1 beta eine wichtige Rolle bei der Hirnentwicklung und bei Gedächtnisfunktionen spielt. Deshalb liegt es nahe, daß auch ein Polymorphismus in der Promotorregion des Gens, der nachweislich die Expression von IL-1 beta beeinflusst, einen Einfluß auf kognitive Fähigkeiten haben könnte. Studien darüber wurden bisher nur im Bezug auf den Verlust von kognitiven Fähigkeiten bei der Alzheimer-Demenz oder in Form von Gedächtnisfunktionstests im Tierversuch durchgeführt (Grimaldi et al. 2002; Ma et al. 2003; Matsumoto et al. 2003; Matsumoto et al. 2001; Minster et al. 2000; Serpia et al. 2005; Song et al. 2004; Wang et al. 2005; Yucesoy et al. 2006).

Das Ziel der vorliegenden Doktorarbeit ist es, eine Assoziation zwischen dem IL-1 beta Polymorphismus von C zu T an Stelle -511 und den kognitiven Leistungen in einer gesunden deutschen Population zu finden. Es wurde dazu mit den Probanden sowohl der Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene in seiner Revision von 1991, als auch eine genetische Untersuchung der Probanden mit Bestimmung der Allel- und Genotypenfrequenzen durchgeführt. Abbildung 4 zeigt das Studiendesign.

Einleitung

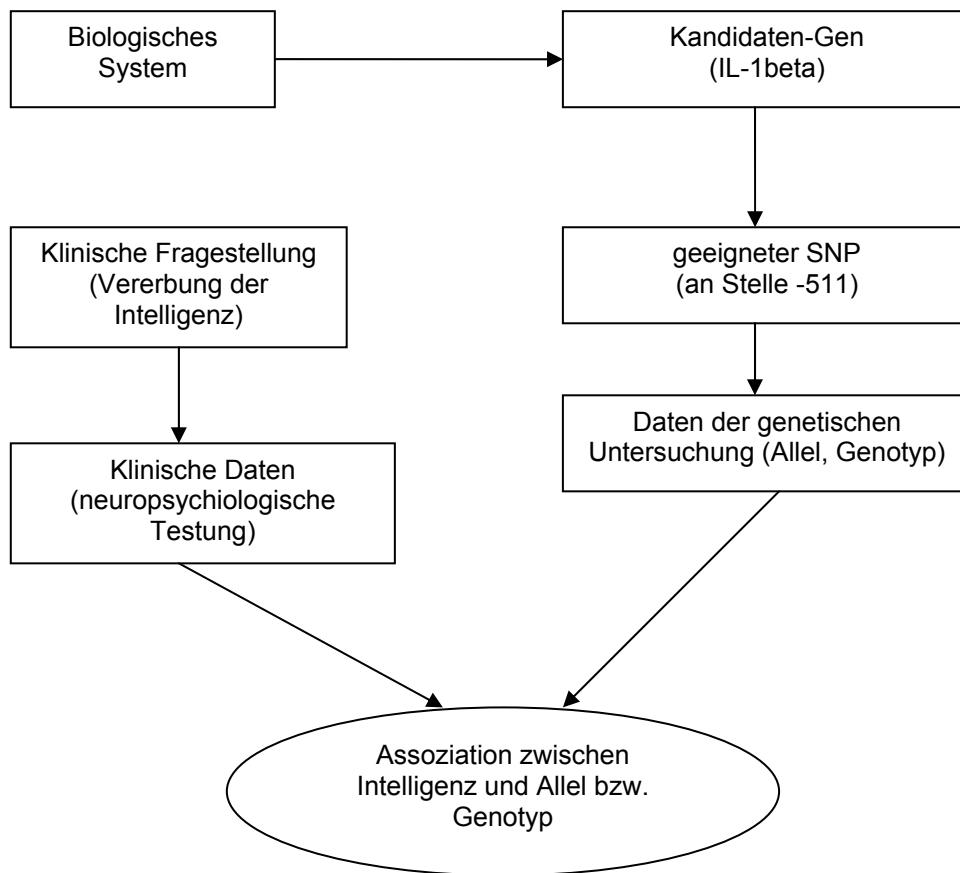


Abbildung 4: Studiendesign

3 Material und Methoden

3.1 Studienmodalitäten

Über die Zielsetzung der Studie und die anonymisierte Verwendung der gewonnenen Daten wurden alle Studienteilnehmer aufgeklärt. Die Studienteilnahme erfolgte freiwillig und es wurde von jedem Probanden eine Einverständniserklärung eingeholt.

3.1.1 Art der Studie

Es handelt sich um eine Assoziationsstudie. Der IL-1 beta -511 Polymorphismus wurde bei 154 männlichen und 196 weiblichen gesunden, nicht miteinander verwandten Probanden untersucht. Parallel wurde eine neuropsychologische Testung durchgeführt. Es wurde die Assoziation zwischen den verschiedenen Allelen bzw den verschiedenen Genotypen mit dem Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) untersucht.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Probanden sollten das 18zehnte Lebensjahr überschritten haben, höchstens aber 70 Jahre alt sein. Als weiteres Einschlusskriterium wurde die deutsche Herkunft beider Eltern der Testperson definiert. Ausschlusskriterien waren eigene psychiatrische Erkrankung, psychiatrische Erkrankungen in der Blutsverwandtschaft ersten Grades und körperliche Erkrankungen, welche die Psyche in hohem Maße beeinflussen könnten. Tabelle 5 zeigt einen Überblick über die eingeschlossenen Probanden, ihr Geschlecht und ihren Schulabschluss.

Tabelle 5: Überblick über Geschlecht und Schulabschluss der Probandengruppe

Gesamt n	Geschlecht	Schulabschluss
350	154 männliche Probanden (44%)	38 Hauptschule
		51 Realschule
		65 Gymnasium
	196 weibliche Probanden (56%)	49 Hauptschule
		64 Realschule
		83 Gymnasium

3.1.3 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über das Einwohnermeldeamt, indem per Zufallsauswahl Adressen aus der Bevölkerung Münchens herausgesucht wurden. Diese Leute wurden zuerst angeschrieben. Dem Anschreiben lag ein Formular bei, mit dem die potentiellen Probanden Ihr Interesse bekunden konnten. Mit Hilfe eines Telefonscreenings wurden die Probanden, die sich zur Teilnahme bereit erklärten, vorselektiert. In dem Telefonscreening wurden die Probanden zu täglicher Medikamenteneinnahme, Alkohol, Drogen sowie zu eigenen oder in der Blutsverwandtschaft ersten Grades vorliegenden psychiatrischen Erkrankungen befragt. Ergab sich hier eine psychiatrische Erkrankung der Testperson oder eines Blutsverwandten ersten Grades oder eine relevante körperliche Erkrankung wurde die Person ausgeschlossen. Die jetzt noch in Frage kommenden Personen wurden zu einem Interview eingeladen.

3.2 Neuropsychologische Testung

Alle Tests wurden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die Antworten wurden nach vorher genau normierten Richtlinien entsprechend der Handbücher für die jeweiligen Tests ausgewertet. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Tests in der Reihenfolge ihrer Durchführung.

Tabelle 6: Übersicht über die neuropsychologische Testung in der Reihenfolge der Durchführung

Übersicht über die neuropsychologische Testung
körperlicher Befund
Anamnese I
Anamnese II
Mini Mental Status Test
HAWIE-R
SKID I
SKID II
FHAM

3.2.1 Körperlicher Befund

Ein kurzer körperlicher Befundstatus wurde erhoben, um Probanden die eine somatische Erkrankung hatten, die die Psyche beeinflussen könnte, auszuschließen. Hier wurde ein neurologischer Befundstatus mit Prüfung der Hirnnerven, der Reflexe und der Koordination durchgeführt. Ergaben sich keine neurologischen Auffälligkeiten wurde die Person in die Studie eingeschlossen.

3.2.2 Anamnese I

Die Anamnese I besteht aus den Punkten Allgemeine Angaben, Lebensgeschichte, eigene Erkrankungen und Gesundheit der Familie. Der Unterpunkt Allgemeine Angaben enthält Fragen zum Geschlecht, Alter, Geburtsdatum und -ort, Größe, Gewicht, Händigkeit sowie zu Nationalität und ethnischer Zugehörigkeit der Probanden. Personen, die nicht deutscher Herkunft waren, wurden ausgeschlossen. Der nächste Punkt beschäftigte sich mit der Krankengeschichte der Probanden. Dort wurde nach Komplikationen bei der Geburt und Infektionskrankheiten in der Kindheit gefragt. In einem weiteren Unterpunkt wurde nach Erkrankungen des jeweiligen Probanden gefragt. Somit beinhaltet dieser Abschnitt eine kurze Zusammenfassung über sämtliche Krankheiten im Leben des Probanden, Medikamenteneinnahmen und Abhängigkeiten, Alkohol- und Drogenkonsum, stationäre Aufenthalte in psychiatrischen und nichtpsychiatrischen Einrichtungen und eventuell unternommene Suizidversuche. Probanden mit psychiatrischen Krankheiten wurden von der Studie ausgeschlossen. Als nächstes folgten Fragen zur Gesundheit der Familie. Hier wurde der Gesundheitsstatus der Kinder, der Geschwister, der Eltern und der Großeltern mütterlicher- und väterlicherseits eruiert.

3.2.3 Anamnese II

In der Anamnese II wurden einige allgemeine Fragen über Familienstand, Wohnort und Haushalt abgehandelt. Der Schulabschluß und der Beruf des jeweiligen Probanden wurde festgehalten. Anschließend wurde die Lebensgeschichte des Probanden rekapituliert. Es wurden Fragen zu Verhaltensweisen in Kindheit und Jugend, wie z.B. ob derjenige eher schüchtern oder kontaktfreudig war, zu Partnerschaften, wie z.B. erste feste

Partnerschaft im Leben des Probanden und zur familiären Situation gestellt. Zuletzt sollten die Probanden darüber Auskunft geben, ob sie mit der aktuellen beruflichen und finanziellen Situation zufrieden waren.

3.2.4 Mini Mental Status Test

War die Person über 60 Jahre alt, wurde der Mini Mental Status Test durchgeführt. Der Test dient dazu, kognitive Störungen wie Demenzen bei älteren Personen festzustellen (Folstein et al. 1975). Dieser Test besteht aus Aufgaben zu Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Richtigkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache. Insgesamt konnten 30 Punkte erreicht werden. Probanden, die weniger als 26 Punkte erreichten, wurden ausgeschlossen (Stoppe 1997).

3.2.5 Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991

Anschließend wurde der Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) durchgeführt. Dieses Intelligenztestverfahren ist eine Zusammenstellung von standardisierten Aufgaben und Fragen, die ein Maß für die kognitiven Fähigkeiten eines Individuums sind. Die Testdurchführung und Auswertung erfolgte entsprechend dem 1994 von Tewes erstellten Manual. Der Test besteht aus 11 Untertests, die jeweils einem Verbalteil oder einem Handlungsteil zugeordnet werden können. Der Verbal-Intelligenzquotient macht eine Aussage über die verbal-theoretische Begabung einer Person. Dieser Intelligenzquotient setzt sich aus den Untertests Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatz, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten finden zusammen. Der Handlungs-Intelligenzquotient soll die Fähigkeiten bei praktisch-anschaulichen Anforderungen wiedergeben. Der Handlungsteil beinhaltet die Unterpunkte Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaiktest, Figurenlegen und den Zahlen-Symbol-Test (Tewes 1994). Tabelle 7 gibt einen Überblick über die einzelnen HAWIE-Subskalen und die maximal zu erreichenden Rohpunkte.

Tabelle 7: HAWIE-R Untertests und der maximal zu erreichende Rohpunktwert

Untertest	maximaler Rohpunktwert
Verbal-Intelligenzquotient	
Allgemeines Wissen	24
Zahlennachsprechen	28
Wortschatztest	32
Rechnerisches Denken	19
Allgemeines Verständnis	26
Gemeinsamkeiten finden	32
Handlungs-Intelligenzquotient	
Bilderergänzen	17
Bilderordnen	56
Mosaik-Test	51
Figurenlegen	41
Zahlen-Symbol-Test	93

Allgemeines Wissen:

Der Test besteht aus 24 Sachfragen mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad. Nach fünf aufeinanderfolgenden, falsch beantworteten Fragen wird der Test abgebrochen. Frage 6 lautet zum Beispiel: „Wo geht die Sonne auf?“ Dieser Test soll ein Maß für die Allgemeinbildung sein, die von einem Individuum mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten erwartet werden kann. Bestandteil dieses Subtests soll nicht akademisches oder spezialisiertes Wissen sein (Blöink 2006).

Zahlennachsprechen:

Es stehen 7 Ziffernreihen mit je um eins ansteigender Ziffernzahl zur Verfügung. In der ersten Runde soll der Proband die Ziffern vorwärts nachsprechen, in der zweiten Runde sollen die Ziffernreihen in umgekehrter Reihenfolge nachgesprochen werden. Zweimaliges falsches Nachsprechen bei derselben Ziffernreihe führt zum Abruch des Tests. Die erste Ziffernreihe lautet zum Beispiel 5-8-2. Bis zur siebten Ziffernreihe kommt jeweils eine Zahl dazu. Hier soll das Zahlengedächtnis der Probanden überprüft werden. Für das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau hat dieser Subtest weniger Bedeutung, weil schlechte Ergebnisse auch durch erhöhte Testangst oder

Störungen der Aufmerksamkeit bedingt sein können (Tewes 1994). Eine schlechte Leistung kann ein Hinweis auf hirnorganische Erkrankungen sein (Matrazzo 1982).

Wortschatztest:

Von 32 Wörtern soll nacheinander die Bedeutung erklärt werden, die Bewertung erfolgt gemäß den verschiedenen Antwortmöglichkeiten im Handbuch. Nach 5 falsch erklärten Wörtern wird der Test abgebrochen. Das erste Wort heißt Apfel. Der Proband sollte dieses Wort mit Hilfe der Überbegriffe erklären. Dieser Test ist ein Maß für die allgemeine Intelligenz einer Person. Er ist weitgehend unabhängig vom Lebensalter. Die Lernfähigkeit und Informationsbreite wird durch das Reservoir an sprachlichen Kenntnissen überprüft (Matrazzo 1982). Der Subtest analysiert die Aufnahmefähigkeit von verbalen Stimuli und die verbale Ausdrucksstärke. Hier wird die kristalline Intelligenz gefordert (Kaufmann et al. 1999).

Rechnerisches Denken:

14 Rechenaufgaben müssen mit einer Zeitgrenze von 120 Sekunden im Kopf gelöst werden. Wenn drei Aufgaben nicht in der Zeitgrenze bewältigt werden, wird der Test abgebrochen. Aufgabe 7 lautet zum Beispiel: „Sie wollen 24 km weit wandern und schaffen 3 km in der Stunde. Wie viele Stunden benötigen sie für die gesamte Strecke?“ Hier wird versucht, eine Aussage über die allgemeine Intelligenz und das Arbeitsgedächtnis zu machen (Kaufmann et al. 1999). Der Test ist von schulischer und beruflicher Bildung abhängig, weil er die Beherrschung der Grundrechenarten voraussetzt (Matrazzo 1982). Des weiteren zeigt er das Konzentrationsvermögen einer Person an (Rapaport 1953). Deshalb können niedrige Werte auch auf vermindertes Konzentrationsvermögen oder mangelnde Schulbildung hinweisen.

Allgemeines Verständnis:

Dem Probanden werden 13 Fragen von unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad und aus verschiedenen Themen- und Lebensbereichen gestellt. Die Erklärung und Bewertung von Sprichwörtern fließt auch mit ein. Die Antworten werden gemäß dem Handbuch mit zwei, einem oder null Punkten bewertet. Nach vier

falsch beantworteten Fragen wird der Test abgebrochen. Ein Beispiel ist: „Warum wäscht man seine Kleidung? Es wird zwischen zwei Abstraktionsebenen unterschieden, den oberflächlichen und den differenzierten Antworten. Somit erfaßt dieser Test die Fähigkeit, Erfahrungen zu verwerten, in Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen zu denken und Dinge zu abstrahieren (Tewes 1994). Außerdem fließt der sprachliche Ausdruck bei der Bewertung der Fragen mit 1 oder 2 Punkten mit ein.

Gemeinsamkeiten finden:

Der Proband sollte zu zwei vorgegebenen Begriffen den Oberbegriff gemäß dem Handbuch nennen. Ein Beispiel für die Begriffe wäre Buch und Fernseher. Hier wird die logische Struktur des Denkprozesses erfasst (Matrazzo 1982). Des weiteren kann die Fähigkeit für assoziatives Denken mit beurteilt werden (Zimmermann et al. 1973). Die sprachliche Begabung und der Wortschatz des Einzelnen spielen hier eine Rolle, so daß man vor allem das sprachliche Abstraktionsvermögen erfasst (Furth et al. 1965).

Bilderergänzen:

Der Test besteht aus 17 Bildvorlagen, auf denen ein bedeutendes Teil fehlt. Bei drei aufeinanderfolgenden falsch oder nicht innerhalb von 20 Sekunden beantworteten Aufgaben wird der Test abgebrochen. Dieser Test macht eine Aussage über die Fähigkeit, bei einer visuellen Vorlage zwischen unwichtigen und wichtigen Details zu differenzieren. Das Testergebnis ist abhängig von der Vertrautheit mit dem entsprechenden Gegenstand und differenziert daher eher im unteren Intelligenzbereich. Zu diesem Test existieren nur wenige Validitätsstudien (Tewes 1994).

Bilderordnen:

Die Aufgabe besteht darin, zehn Serien von Bildern, die kleine Geschichten darstellen, in die richtige Reihenfolge zu bringen. Bei vier falsch gelösten Aufgaben in Folge wird der Test abgebrochen. Hier wird beurteilt, ob der Proband in der Lage ist, die Gesamtsituation zu verstehen und die Einzelbilder in ihrer Bedeutung richtig einzuschätzen. Komplexe Situationen müssen richtig erfasst werden. Dieser Test ist weitgehend unabhängig von kulturellen Einflüssen (Matrazzo 1982).

Mosaiktest:

Es stehen neun Würfel zur Verfügung, deren Seiten entweder einfarbig sind oder aus zwei farbigen Flächen bestehen, die durch die Diagonale der Eckpunkte voneinander getrennt sind. Dazu gibt es neun Kärtchen mit Mustern, die mit den vorhandenen Würfeln nachgebaut werden sollen. Der Schwierigkeitsgrad und die Zeitgrenzen der nachzubauenden Muster sind ansteigend. Nach drei aufeinanderfolgenden Fehlversuchen wird der Test abgebrochen. Der Test erfaßt die allgemeine Intelligenz, vor allem aber das problemlösende Denken (Davis et al. 1966). Der Proband muß Formen wahrnehmen, sie analysieren, in Komponenten zerlegen und eine Lösungsstrategie finden (Matrazzo 1982). Des weiteren gibt der Test Auskunft darüber, wie stark der Proband durch Zeitdruck belastet wird (Doppelt et al. 1955).

Figurenlegen:

Aus vier Puzzles mit asymmetrischen Teilen soll möglichst schnell eine Figur gelegt werden. Bei dieser Aufgabe zählt die gemessene Zeit. Es muß eine Beziehung zwischen mehreren Teilen und einem Ganzen hergestellt werden (Matrazzo 1982). Hier kann der Testleiter den Lösungsstil des Probanden beobachten (Tewes 1994). Er sieht, ob der Proband nach Versuch und Irrtum handelt oder zielgerichtet arbeitet. Der Untertest gibt Aufschluß über die non-verbale Organisation der Intelligenz (Cohen 1952).

Zahlen-Symbol-Test:

Jeweils ein Symbol wird den Zahlen von eins bis neun zugeordnet. Die Testperson lernt die Zuordnung und hat dann 90 Sekunden Zeit, 100 Ergänzungsfelder mit dem dazugehörigen Symbol auszufüllen. Mit Hilfe einer Schablone wird der Test ausgewertet. Dieser Test ist ein Maß für das Konzentrationsvermögen und die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit bei Routineaufgaben (Hilger et al. 2002). Das Ergebnis ist von der emotionalen Verfassung und vom Alter des Probanden abhängig (Tewes 1994) Emotional weniger belastbare Probanden erlangen hier häufig schlechtere Ergebnisse als gesunde Probanden (Matrazzo 1982).

Auswertung:

Für jeden der 11 Untertests wird die Gesamtzahl der Punkte ermittelt, die der Proband in dem jeweiligen Untertest erzielt hat. Diese Punkte werden als Rohwerte bezeichnet. Nun können die Rohwerte in verschiedene Wertepunkte transformiert werden. Die Wertepunkte A entsprechen den Abweichungswerten von den Erwartungswerten der Altersgruppe 20-34 Jahre und sind Voraussetzung für die Bestimmung des Intelligenzquotienten. Sie können der entsprechenden Tabelle des Handbuchs entnommen werden.

Um das Testergebnis besser interpretieren zu können, kann auch die Abweichung der Rohwerte von anderen Referenzgruppen bestimmt werden. Dazu dienen die Wertepunkte B. Mit diesen Wertepunkten kann z. B. die Abweichung von Altersnormen oder Bildungsstandard eingetragen werden. Entsprechende Tabellen für altersspezifische oder bildungsspezifische Wertepunkte sind dem Handbuch zu entnehmen.

Die IQ-Werte werden über die Wertepunkte A berechnet. Es werden drei Wertepunktsummen bestimmt: die Summe der Wertepunkte der 6 Verbaltests, die Summe der Wertepunkte der 5 Handlungstests und die Summe aller 11 Untertests. Nun werden diese drei Summenwerte in die Ergebnistabelle des Deckblatts eingetragen. Die Tabelle mit der Altersgruppe, welcher der Proband angehört, wird herausgesucht. Mit Hilfe dieser Tabellen können für die Wertepunktsummen der jeweils äquivalente Verbal-Intelligenzquotient, Handlungs-Intelligenzquotient und Gesamt-Intelligenzquotient ermittelt werden. Niedrige Leistungen sollten stets unter Berücksichtigung milieuspezifischer Einflüsse und krankheitsbedingter Leistungsverminderungen betrachtet werden (Tewes 1994).

3.2.6 SKID I und II (*Structured Clinical Interview for DSM IV*)

Zum Ausschluß von psychiatrischen Erkrankungen wurde die deutsche Version des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID) gemäß der Klassifikation des *Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders (DSM-IV)* der *American Psychiatric Association* in seiner vierten Revision durchgeführt (Wittchen et al. 1996; Wittchen et al. 1997). Dieser Test besteht aus der Achse 1 (SKID I), die psychiatrische Störungen und Erkrankungen aufdecken soll, und der Achse 2 (SKID II), die Persönlichkeitsstörungen diagnostizieren soll.

SKID I

Der Test beginnt mit einem Explorationsleitfaden, der einen Überblick über frühere oder derzeit vorhandene psychiatrische Symptome des Probanden geben soll. Der erfahrene Untersucher ist dann in der Lage, eine vorläufige Differentialdiagnose zu stellen. Danach wird mit vielen offenen Fragen das strukturierte Interview durchgeführt, um eventuelle Symptome genauer charakterisieren zu können. Das Interview enthält die Sektionen Affektive Syndrome, Psychotische Syndrome, Differentialdiagnose psychotischer Störungen, Differentialdiagnose affektiver Störungen, Mißbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen und Eßstörungen. Zusätzlich beinhaltet es eine Beurteilung der globalen Leistungsfähigkeit beruhend auf einem hypothetischen Kontinuum zwischen seelischer Gesundheit und Krankheit zum Untersuchungszeitpunkt und zur schlimmsten Zeit, die der Proband jemals erlebt hat.

SKID II

Es kann in diesem klinischen Interview zwischen selbstunsicherer, dependenter, zwanghafter, negativistischer, depressiver, paranoider, schizotypischer, schizoider, histrionischer, narzißtischer, Borderline bzw. antisozialer Persönlichkeitsstörung unterschieden werden. Lag weder eine psychiatrische Störung, noch eine Persönlichkeitsstörung vor, wurde der Proband in die Studie eingeschlossen.

3.2.7 FHAM (*Family History Assesment Module*)

Mit dem *Family History Assesment Modul (FHAM)* wurde eine Übersicht von psychiatrischen Erkrankungen in der Familiengeschichte der Blutsverwandten erstellt. Bei diesem Test wurden Blutsverwandte ersten Grades mit 1 (z.B. Mutter, Sohn, Bruder), zweiten Grades mit 2 (Großeltern, Tante...) und dritten Grades mit 3 (Cousin...) bewertet (Rice et al. 1995). Es wurden Fragen zu Alkohol, Drogen, Medikamenten, Depression, Manie, Schizophrenie, Antisozialen Tendenzen, Neurotischen Störungen, Aufsuchen von Ärzten, stationär psychiatrischen Aufenthalten, Selbstmordversuchen und vollendeten Suiziden gestellt. Probanden, bei denen in der Blutsverwandtschaft ersten

Grades psychiatrische Krankheiten nachgewiesen werden konnten, wurden ausgeschlossen.

3.3 Analyse des -511C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Tabelle 8: Überblick über die Geräte

Gerät	Typ	Hersteller
Inkubator	IR-1500	Flow Laboratories, Virginia, USA
Zentrifuge	Centrifuge 5804	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Hamburg
Mikrozentrifuge	Centrifuge 5415 C	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Hamburg
Thermocycler	Mastercycler	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Hamburg
Gelkammer	Wide Mini Sub Cell GT, Agarose Gel Electrophoresis Systems	Bio Rad Laboratories GmbH, München
Eagle Eye	Eagle Eye II Photosystem	Stratagene, La Jolla, USA
Photometer	Genequant	Pharmacia Biotech
Vortexer	Reax	Heidolph

Tabelle 9: Überblick über die verwendeten Chemikalien und ihre Hersteller

Chemikalien	Hersteller
Ethanol absolut	Carl Roth GmbH, Karlsruhe
QIAamp DNA Blood Maxi Kit	QIAGEN GmbH, Hilden Germany
Streptokinase	QIAGEN GmbH, Hilden Germany
H ₂ O	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deisenhofen
dNTP 10mM	Amersham Biosciences Europe GmbH, Freiburg
Primer	Fa. Life Technologies, Karlsruhe
Aval-Restriktionsenzym (10.000 U/ml)	New England Biolabs, Frankfurt
PCR-Puffer	Fa. Invitrogen, San Diego, USA
Taq-DNA-Polymerase (rekombinant) 1U/µl	MBI Fermentas GmbH, St. Leon-Roth
Agarose NEEO Ultra-Qualität	Carl Roth GmbH, Karlsruhe
NEB-Puffer 4	New England Biolabs, Frankfurt
Ethidiumbromid Solution 10 mg/ml	Bio Rad Laboratories GmbH, München
DNA-Ladder 100 bp, 0,5 mg DNA/ml	MBI Fermentas GmbH, St. Leon-Roth

3.3.1 DNA-Extraktion

Vorbereitung und Zellyse

Es wurde von allen Probanden venös Blut abgenommen. Die genomische DNA wurde mit dem Qia Amp DNA Maxi Kit extrahiert. Je 5-10 ml Blut wurden in ein 50 ml großes Zentrifugenröhrchen pipetiert. 500 µl Proteinase K und 12 ml AL-Puffer (Guanidin-HCL) wurden zum Vollblut gegeben und mit einem Vortexer für 2 min vermischt. Durch die Proteinase K werden Proteine, die später die PCR stören könnten, in kleinere Fragmente zerlegt. Diese können dann leichter von der DNA abgetrennt werden. Die 12 ml AL-Puffer (Guanidin-HCL) dienen dazu, um optimale Reaktionsbedingungen für die Proteinase K zu schaffen und der DNA die Hydrathülle zu entziehen. Zur Erzielung eines maximalen DNA-Ertrags wurde eine 30minütige Inkubation der Lösung im Wasserbad bei 70°C unter gleichzeitigem Schütteln durchgeführt.

Absorption der DNA an die Silikagel-Membran

Unter Zugabe von 10 ml Ethanol wurde die DNA auf das Säulenmaterial (Silikagel-Säule) gefällt und anschließend gemischt. Die Zentrifugation erfolgte drei Minuten lang bei Raumtemperatur mit 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm). Die DNA bindet an die Silikamembran; Nukleinsäure-bindende Proteine und RNA nicht.

Reinigung der DNA

5 ml Waschpuffer (Guanidin HCl) wurden auf den DNA-haltigen Filter gegeben und für eine Minute bei 5000 rpm und Raumtemperatur zentrifugiert. So werden ungebundene Proteine nochmals entfernt. Die Entfernung des Guanidiniumsalzes erfolgte durch Zugabe von 5 ml ethanolhaltigem Waschpuffer AW2 auf den Filter und 15minütiger Zentrifugation bei 5000 rpm und Raumtemperatur. Nach vollständiger Entfernung des Ethanols wurde die DNA im nächsten Schritt von der Säule eluiert.

Elution der DNA von der Silikamembran

Die Filter wurden in sterile Falcon-Röhrchen überführt. Unter Zugabe von 1,5 ml AE-Puffer (Tris-Puffer, ph > 9,0) wurde die Elution durchgeführt. Nach einer Inkubation mit dem AE-Puffer von 5 min wurde die DNA bei Raumtemperatur

für 5 Minuten und mit 5000 rpm zentrifugiert. Die DNA löst sich mit Hilfe des basischen Tris-Puffers von der Membran ab und bleibt im AE-Puffer, weil sie nur unter sauren Bedingungen an die Silikamembran bindet. Bis zur weiteren Verwendung wurde die DNA bei -80°C gelagert.

3.3.2 Photometrische DNA Konzentrationsbestimmung

Mit der UltraviolettabSORPTIONSSPEKTROMETRIE können Konzentration und Reinheit der zuvor isolierten DNA bestimmt werden. Die Menge der ultravioletten Strahlung, die von einer DNA Lösung absorbiert wird, ist direkt proportional zu ihrem DNA Gehalt. Mit dem Photometer Genequant wurden die Messungen in einer Quarzglasküvette durchgeführt. Das Gerät wurde zuerst mit einer Lösung aus 95 μl Aqua bidest. und 5 μl AE-Puffer geeicht. Die DNA wurde im Verhältnis 1:20 verdünnt. Für Nukleinsäuren liegt das Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 260 nm (λ_1), für Proteine bei 280 nm (λ_2). Der Quotient λ_1/λ_2 wurde als Reinheitskriterium herangezogen und sollte zwischen 1,7 und 1,9 liegen. Die DNA-Konzentration konnte mit Formel 3 berechnet werden:

$$\lambda_1 * \text{Verdünnungsfaktor} * 50 \mu\text{g} / \text{ml}$$

Formel 3: Berechnung der DNA Konzentration

Bei 260 nm Wellenlänge ergibt eine DNA Lösung von 50 $\mu\text{l}/\text{mg}$ eine Absorption von 1,0 (Sambook 1989). In den meisten Fällen lag die DNA-Konzentration bei ca. 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Nach einer Standardisierung der DNA Lösungen auf eine Konzentration von 25 $\text{ng}/\mu\text{l}$ wurden sie in 96 iger Mikrotiterplatten pipetiert.

3.3.3 Polymerasekettenreaktion

Mit dieser Methode können definierte DNA-Sequenzen aus dem Genom beliebig vervielfältigt werden (Strachan et al. 1996). Als erstes lagern sich die Primer, zwei kurze synthetische Oligonukleotide, an komplementäre Stellen der genomischen DNA an. Eine DNA-Polymerase kann am 3'-OH-Ende der Primer den Kettenaufbau durch den Einbau von Desoxynukleotidtriphosphaten (dNTPs) beginnen. Dazu benötigt man ein geeignetes Puffersystem, ausreichend dNTPs und DNA-Polymerase.

Der vollständige Reaktionsablauf besteht aus den drei Teilschritten Denaturierung, Annealing der Primer und Elongation, die bei verschiedenen Temperaturen zyklisch wiederholt werden.

Primerdesign

Mit Hilfe der Internetseite des „National Center for Biotechnology Information“ (NCBI; <http://ncbi.nlm.nih.gov/>) wurden die genomische Sequenz der Primer für die Bestimmung des IL-1 beta Polymorphismus ermittelt. Mit dem Programm Primer3 (http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi), das die günstigsten Primerkombinationen auf der Grundlage dieser Sequenz für eine bestimmte Sequenz bestimmt, wurde das Primerdesign vorgenommen. Die Primer und die zu amplifizierenden Sequenzen wurden in „BLAST“ (<http://ncbi.nlm.nih.gov:80/BLAST>) auf ihre Spezifität getestet. Der G/C Gehalt der gewählten Primer liegt bei 40-60%, sie bestehen aus 19-25 Nukleotiden und ihre Schmelztemperatur liegt in ähnlichen Bereichen. Komplementäre Basensequenzen werden vermieden, um keine Primer-Dimere zu erzeugen.

Reaktionsansatz der PCR

Mit Hilfe der PCR wurde die Region des IL-1 beta Gens, die den -511 C/T Polymorphismus enthält, amplifiziert. Abbildung 5 zeigt diese Zielsequenz des IL-1 beta Gens.

```

2302801 tggcattgatctggttcatccatgagattggctagggtaacagcacctggctcttgccagg
2302861 ttgtgtgagcttatctccagggttgccccaaactccgtcaggagcctgaaccctgcatacc
2302921 gtatgttctctgccccagccaagaaaggtaaatctctcctcagaggctcctgcaattga
2302981 cagagagct[c/t]ccgaggcagagaacagcacccaaggtagagacccacaccctcaata
2303037 cagacagggagggtattggcccttcattgtaccatttatccatctgtaagtgggaaga
2303097 ttc
    
```

Abbildung 5: Amplifizierte Zielsequenz des IL-1 beta Gens (*accession number NT_022135.13*)

Die Produktgröße der amplifizierten Zielsequenz beträgt 299 bp. Grau unterlegt ist der untersuchte Basenaustauschpolymorphismus. Die unterstrichenen und fettgedruckten Sequenzen veranschaulichen die verwendeten Primer.

Das Endvolumen der PCR lag bei 50 µl. Es wurden bei einem pH von 8,5 50 ng genomische DNA, 20 pmol von jedem Primer, 1 U Taq-Polymerase, 0,1 mM dNTP, 1,5 mM MgCl₂, 60 mM Tris-HCl und 15 mM Amoniumsulfat verwendet.

In Tabelle 10 sind die für die PCR eingesetzten Reagenzien und deren Volumina aufgeführt. Es lief pro Reaktionsansatz eine Negativkontrolle mit.

Tabelle 10: PCR Ansatz

PCR-Ansatz
20 pmol Sense Primer (1µl der Ausgangslösung)
20 pmol Antisense Primer (1µl der Ausgangslösung)
50 ng DNA (1 µl)
0.1 mM Desoxynukleotidtriphosphate (2 µl)
1 U Taq (1 µl)
1.5 mM Magnesiumchlorid
15 mM Ammoniumsulfat
60 mM Tris-HCl
PCR-Wasser ad 50 µl

PCR-Programm

Am Anfang wurde die DNA 2 min bei 95°C denaturiert. Es folgten 38 Zyklen mit je 1min bei 95°C, 1min bei 55°C und 1min bei 74°C. Danach schloß sich eine Extension von 4 min bei 74°C an.

3.3.4 Restriktionsverdau

Mit Restriktionsenzymen kann die DNA an spezifischen Stellen geschnitten werden. Die mit Hilfe der PCR vervielfältigte DNA wurde mit der entsprechenden Restriktionsendonuklease 10 Stunden lang bei 37°C inkubiert. Enthielt das Amplifikat die Erkennungssequenz für das Restriktionsenzym, wurde es geschnitten, sonst blieb es in ursprünglicher Länge. Tabelle 11 zeigt die Erkennungssequenz für die ermittelten Sense-Primer und Antisense-Primer.

Tabelle 11: Erkennungssequenz für das Restriktionsenzym Ava I

Recognition Sequence:
C[^]YCGRG



Auf diese Weise entstanden je nach Sequenz DNA-Fragmente unterschiedlicher Länge. Die Produktgröße der amplifizierten Zielsequenz betrug 299 bp. Die das C-Allel enthaltende Sequenz wird durch das Enzym Ava I in zwei Fragmente mit 190 bp und 109 bp Länge geschnitten. Das T-Allel innerhalb der Sequenz weist keine Restriktionsschnittstelle für Ava I auf und wird daher nicht geschnitten, die Länge bleibt unverändert bei 299 bp. Tabelle 12 zeigt einen Überblick über die Ausgangslösung und den Reaktionsatz für den Restriktionsverdau.

Tabelle 12: Ausgangslösung und Reaktionsansatz für den Restriktionsverdau.

Ausgangssubstanz	Konzentration	Reaktionsansatz
PCR-Produkt		35 µl
Ava I-Restriktionsenzym	10.000 U/ml	5 U Ava I (0,5 µl)
10 x NEB-Puffer 4	500 mM Kaliumacetat 200mM Tris-Acetat 100 mM Magnesiumacetat 10 mM DDT ph 7.9 bei 25°C	5 µl 10 x Puffer
PCR geeignetes Wasser		ad 50 µl

3.3.5 Gelelektrophorese

Die Agarose-Gelelektrophorese beruht auf der Migration geladener Partikel, wie z. B. DNA, in einem elektrischen Feld. Mit ihr kann man feststellen, ob ein PCR-Produkt entstanden ist und welche Länge dieses PCR-Produkt hat. Jedes Nukleotid in einem Nukleinsäuremolekül trägt eine negative Ladung. Das heißt, es wandert in einem elektrischen Feld Richtung Anode. Je kleiner das Fragment ist, desto schneller kann es sich durch das Gel bewegen, weil die Geschwindigkeit, mit der die DNA-Moleküle durch die Agarose-Matrix wandern, umgekehrt proportional zum Logarithmus der DNA Fragmente ist. Andere Einflußfaktoren auf die Migration sind Stromstärke, Pufferbedingungen und Agarosekonzentration. DNA-Fragmente in einer Größenordnung von 100 bp bis zu 50 bp lassen sich so auftrennen. Tabelle 13 zeigt die Reagenzien und ihre Zusammensetzung für die Durchführung der Gelelektrophorese.

Tabelle 13: Reagenzien für die Gelelektrophorese

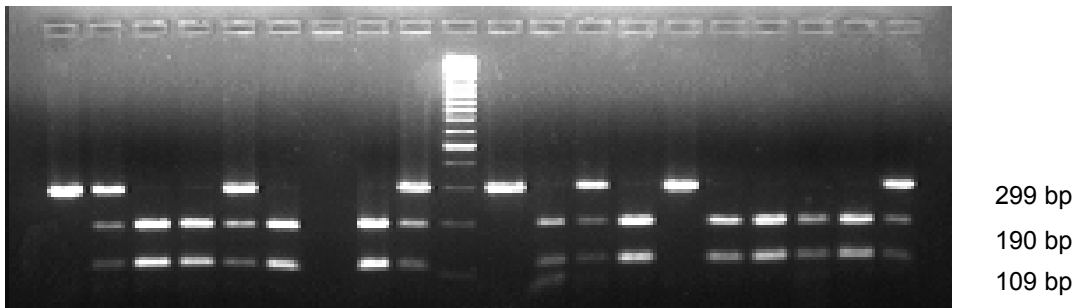
Der 5 x TBE-Puffer wurde zur Verwendung der Elektrophorese 1:10 verdünnt, so daß ein 0,5 x TBE-Puffer entstand. Vor dem Auftragen des PCR Produkts auf das Gel wurden 5 µl Ladepuffer mit 20 µl DNA-Produkt gemischt.

Reagenzien	Zusammensetzung
Agarose	gebrauchsfertiges Pulver
Ethidiumbromid	gebrauchsfertige Lösung
5 x TBE-Puffer	5,4% Trisbase
	2,75% Borsäure
	0,375% Na ₂ EDTA
6 x Ladepuffer	1,5 ml Bromphenolblau,
	3,0 ml 30% ige Glycerol-Lösung
	100 µl 0,5 M EDTA-Lösung
	5,4 ml H ₂ O
DNA-Leiter	100 µl Gene-Ruler Stammlösung (0,5 mg DNA/ml)
	166 µl 6 x Ladepuffer
	734 µl H ₂ O

Eine 2% Agaroselösung wurde mit 0,5 x TBE-Puffer für die Gelelektrophorese hergestellt und in der Mikrowelle geschmolzen bis eine klare, transparente Lösung entstand. Nach Abkühlung, Zugabe von 2 µl Ethidiumbromid-Lösung und 100 ml Agaroselösung wurde das Gel in die Gelkammer, die mit Seitenabdichtungen und Kämmen präpariert wurde, gegossen. Die Verbindung Ethidiumbromid interkaliert die DNA-Helix und fluoresziert bei Bestrahlung durch UV-Licht. Die Dichte der festgewordenen Agarose-Matrix wird durch die Agarosekonzentration bestimmt. Eine DNA Probe von 20 µl wurde mit 5 µl Ladepuffer, der die Dichte der PCR Probe erhöht, versetzt. Diese Mischung wurde dann in die Geltaschen eingefüllt. Auf das Gel wurde eine DNA-Leiter mit Plasmid-Fragmenten definierter Länge aufgetragen, um die Identifizierung der Produktlängen zu erleichtern. 0,5 x TBE-Puffer wurde in die Gelkammer eingefüllt und dannach eine Gleichspannung von 100 mV angelegt. Nach einer Stunde bei 90 mV war die Auftrennung abgeschlossen und das Gel wurde ausgewertet.

3.3.6 Gelauswertung

Das Gel wurde mit Hilfe des „Eagle Eye“ Geräts zuerst mit UV-Licht bestrahlt und dann fotografiert. Über das spezifische Bandenmuster der Probanden können die Allele direkt zugeordnet werden. Es konnten zwei Banden der Länge 190 bp und 109 bp sichtbar gemacht werden, die das C-Allel darstellen. Das T-Allel ist das unverdaute PCR-Produkt mit einer Länge von 299 bp. Abbildung 6 zeigt den IL-1 beta -511 C/T Polymorphismus nach Aval-Verdau auf Agarosegel dargestellt. Die Abbildung zeigt den Längenstandard (L), eine Blindprobe (B) und 18 der für den IL-1 beta Polymorphismus untersuchten Proben sowie die Banden des Allel 1 nach Verdau durch das Enzym Aval bei 190 bp und 109 bp. Die Bande bei 299 bp stellt das Allel 2 dar.



01,02,03,04,05,06, B,07,08, L09,10,11,12,13,14,15,16,17,18

Abbildung 6: -511 C/T Polymorphismus des IL-1 beta Gens nach Aval-Verdau auf Agarosegel dargestellt.

3.4 Statistische Auswertung

Erstellt wurde die Statistik mit Hilfe der *Software Statistical Package for Social Sciences*, (SPSS 11,0, SPSS Inc, Chigago 2001, <http://www.csub.edu/ssric-trd/SPSS/SPSfirst.html>) Die Verteilung der Genotypen wurden auf das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht überprüft. Es wurde die einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA, *analysis of variance*) für den Gesamt-Intelligenzquotienten durchgeführt. Integriert wurden die Faktoren Allel (C/T) bzw. Genotyp (C/C, C/T, T/T) und Geschlecht (männlich, weiblich), kontrolliert für den Bildungsstandard (gering, mittel und hoch). Im Gegensatz zu den HAWIE-Unterskalen ist der Gesamt-Intelligenzquotient alterskorrigiert und deshalb floß hier das Alter nicht mit ein. Gleiches wurde für den Handlungs- und Verbal-Intelligenzquotienten gemacht.

Anschließend wurden explorative mehrfaktorielle Varianzanalysen (MANOVA, *multivariate analysis of variance*) unter Integration der 11 Untereinheiten des HAWIE-R (Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten finden, Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figurenlegen, Zahlen-Symbol-Test), der Faktoren Genotyp bzw. Allel und Geschlecht, kontrolliert nach Alter und Bildungsstandard, durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt, $p < 0,1$ wurde als Trend gewertet.

4 Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde die Assoziation zwischen dem IL-1 beta Polymorphismus -511 C/T, der in der Promotorregion des Gens liegt, und die kognitiven Fähigkeiten von insgesamt 350 Probanden untersucht. Die kognitiven Leistungen wurden mit dem Intelligenztest HAWIE-R getestet. Alle Teilnehmer waren deutschen Ursprungs und kamen aus dem Großraum München. 44% (154) der Probanden waren weiblichen Geschlechts. 56% (196) der Teilnehmer waren männlichen Geschlechts. Innerhalb der unterschiedlichen Gruppen der Allele C oder T bzw. der drei Genotypen C/C, C/T und T/T gab es keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung (Allel: $\chi^2=0,253$, $df=1$, $p=0,122$, Genotyp: $\chi^2=2,961$, $df=2$, $p=0,228$) 25,42% (89) der freiwilligen Probanden absolvierten die Hauptschule, 32,57% (114) die Realschule und 42% (147) schlossen die Schullaufbahn mit dem Abitur ab. Die Schulbildung unterschied sich zwischen den drei Genotypen nicht ($\chi^2=2$, $df=4$, $p=0,711$).

4.1 Allelfrequenz

Es wurde die Assoziation zwischen den Allelen C und T und der kognitiven Leistung untersucht. Die kognitiven Fähigkeiten wurden mit dem HAWIE-R untersucht, betrachtet wurde der Gesamt-Intelligenzquotient, der Verbal-Intelligenzquotient, der Handlungs-Intelligenzquotient und die 11 Subskalen. Die Allelverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($\chi^2=0,273$, $df=2$, $p=0,873$) Etwa zwei Drittel der männlichen und weiblichen Studienpopulation besaßen das C-Allel. Tabelle 14 stellt die Allelverteilung dar.

Tabelle 14: Darstellung der Allelverteilung

Probanden	Allel C N(%)	Allel T N(%)	Gesamt N
männlich	214 (69,5%)	94 (30,4%)	308
weiblich	266 (67,9%)	126 (32,1%)	392
gesamt	480 (68,6%)	220 (31,4%)	700

Um die Assoziation zwischen den Allelen und der kognitiven Leistung zu testen, wurden der Gesamt-Intelligenzquotient, der Handlung-Intelligenzquotient, der

Verbal-Intelligenzquotient und die 11 Subskalen berechnet. Das Allel zeigte keinen Haupteffekt ($F=1,484$, $df=11/684$, $p=0,133$). Tabelle 15 und Tabelle 16 zeigen, wie die IL-1 beta Allelverteilung mit den Ergebnissen des HAWIE-R Intelligenztests assoziiert ist.

Der Verbal-Intelligenzquotient zeigte einen Trend ($F=3,676$, $df=1/695$, $p=0,056$). Die Ergebnisse erwiesen sich im Verbalteil in den Unterpunkten Wortschatztest ($F=5,312$, $df=1/694$, $p=0,021$) und Allgemeines Verständnis ($F=5,452$, $df=1/694$, $p=0,020$) als signifikant. Die Unterpunkte Allgemeines Wissen ($F=3,081$, $df=1/694$, $p=0,080$) und Rechnerisches Denken ($F=3,757$, $df=1/694$, $p=0,053$) zeigten einen Trend. Signifikante Unterschiede zeigten sich auch beim Handlungs-Intelligenzquotienten ($F=6,094$, $df=1/695$, $p=0,014$). Im Handlungsteil erwiesen sich die Ergebnisse in den Unterpunkten Bilderergänzen ($F=5,288$, $df=1/694$, $p=0,022$) und Zahlen-Symbol-Test ($F=6,225$, $df=1/694$, $p=0,013$) als signifikant. Der Mosaik-Test zeigte einen Trend ($F=3,644$, $df=1/694$, $p=0,057$). C-Allel Träger erlangten einen höheren Handlungs-Intelligenzquotienten und höhere Rohwerte in den Untertests Bilderergänzen und Zahlen-Symbol-Test. Es ergab sich eine Signifikanz im Bezug auf den Gesamt-Intelligenzquotienten ($F= 6, 164$, $df= 1/695$, $p= 0,013$)

Tabelle 15: Intelligenzquotient im HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung des IL-1 beta Gens

Intelligenz-quotient	C-Allel	T-Allel	F	P
Verbal-IQ	111,50 (13,16)	109,65 (14,16)	3,676	0,056
Handlungs-IQ	110,45 (14,53)	107,47 (16,10)	6,094	0,014
Gesamt-IQ	112,89 (14,28)	110,13 (15,66)	6,164	0,013

Tabelle 16: Rohwerte in den Subskalen des HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung im IL-1 beta Gen

Subskalen Rohwerte	C-Allel	T-Allel	F	P
Allgemeines Wissen	16,83 (3,61)	16,34 (4,16)	3,081	0,080
Zahlennachsprechen	13,99 (3,82)	13,76 (3,62)	0,406	0,524
Wortschatztest	22,99 (4,75)	22,23 (5,28)	5,312	0,021
Rechnerisches Denken	13,96 (3,20)	13,48 (3,43)	3,757	0,053
Allgemeines Verständnis	21,95 (2,69)	21,45 (3,13)	5,452	0,020
Gemeinsamkeiten finden	26,62 (3,44)	26,42 (3,99)	0,430	0,512
Bilderergänzen	13,35 (2,73)	12,75 (3,29)	5,288	0,022
Bilderordnen	28,30 (11,45)	27,37 (12,50)	0,239	0,625
Mosaik-Test	32,64 (9,56)	30,92 (9,93)	3,644	0,057
Figurenlegen	30,48 (5,72)	29,52 (6,92)	2,440	0,119
Zahlen-Symbol-Test	55,35 (12,57)	52,84 (13,27)	6,225	0,013

Abbildung 7 und Abbildung 8 stellen die signifikanten Ergebnisse bei zwei Untertests des Verbal-Intelligenzquotienten graphisch dar und verdeutlichen die besseren Leistungen der C-Allel Träger.

Wortschatztest

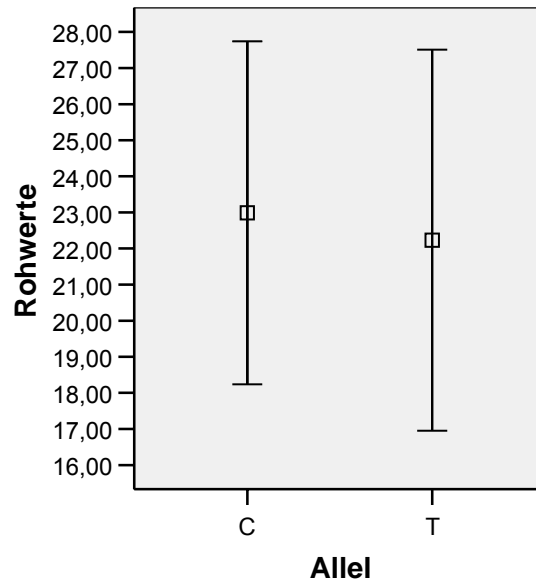


Abbildung 7: HAWIE-R Rohwerte Wortschatztest (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Allgemeines Verständnis

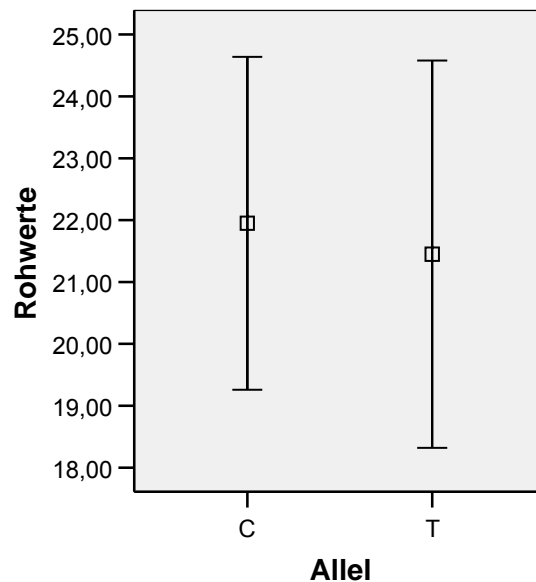


Abbildung 8: HAWIE-R Rohwerte Allgemeines Verständnis (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Ergebnisse

In Abbildung 9, Abbildung 10 und Abbildung 11 sieht man die Signifikanz des Handlungs-Intelligenzquotienten und zwei seiner Subskalen, dem Untertest Bilderergänzen und Zahlen-Symbol-Test. C-Allel Träger zeigten im Mittel bessere Ergebnisse als T-Allel Träger.

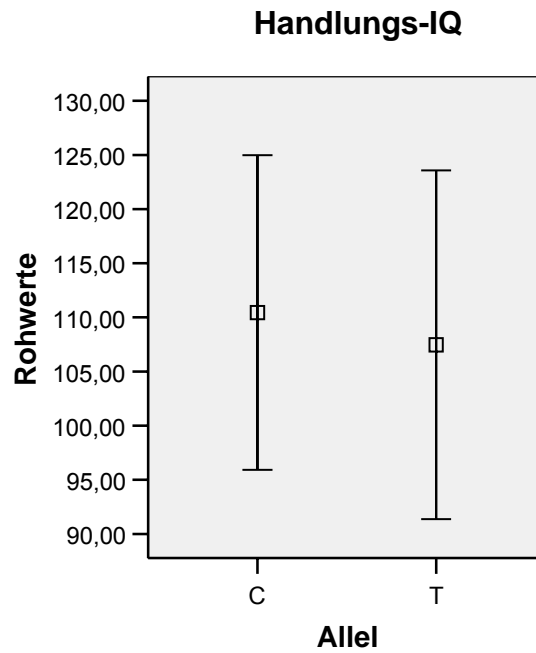


Abbildung 9: HAWIE-R Handlungs-IQ (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

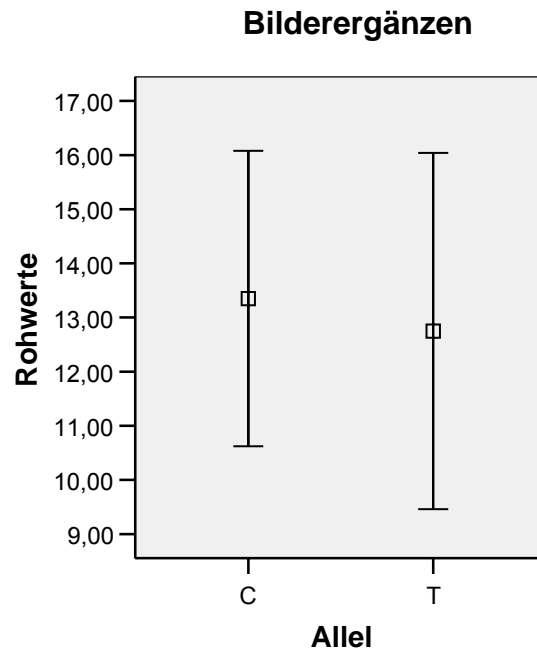


Abbildung 10: HAWIE-R Rohwerte Bilderergänzen (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

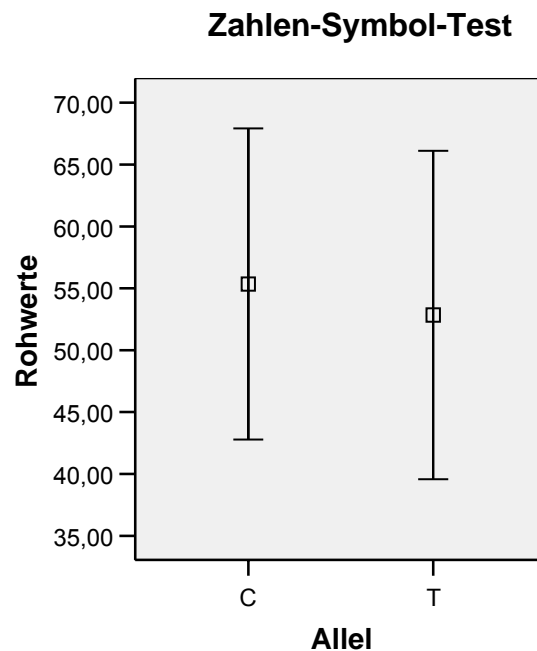


Abbildung 11: HAWIE-R Rohwerte Zahlen-Symbol-Test (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Abbildung 12 zeigt, daß Probanden mit C-Allel oft einen höheren Gesamt-Intelligenzquotienten haben.

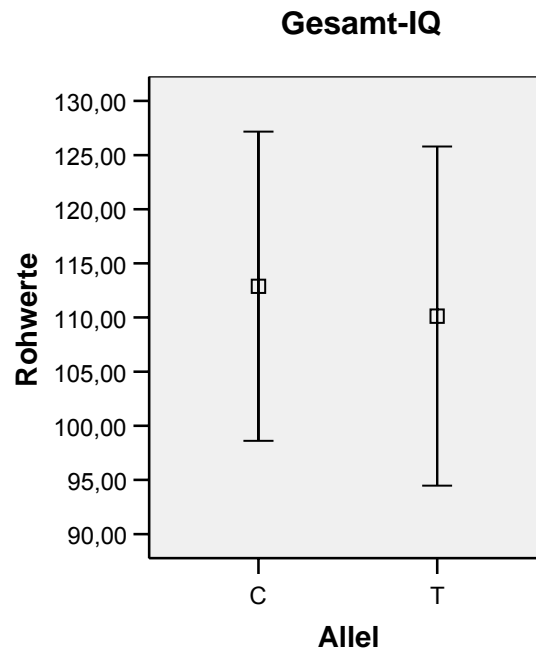


Abbildung 12: HAWIE-R Gesamt-IQ (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Allelverteilung des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

4.2 Genotyp

Es wurde die Assoziation zwischen der kognitiven Leistung und dem Genotyp des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen untersucht. Für den untersuchten Polymorphismus wurden die möglichen Genotypen folgendermaßen definiert:

Genotyp 1 = homozygot geschnitten = C/C

Genotyp 2 = heterozygot für C/T

Genotyp 3 = homozygot ungeschnitten = T/T

Die Verteilung der Genotypen war im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($\chi^2=2,961$, $df=2$, $p=0,873$) Der am seltensten vorkommende Genotyp war Genotyp T/T. Tabelle 17 zeigt die Genotypverteilung. Die Genotypen C/C und C/T waren mit 48% und 41% annähernd gleich häufig, der Genotyp T/T war mit 11% eher seltener.

Tabelle 17: Darstellung der Genotypenverteilung

Probanden	Genotyp (C/C) N(%)	Genotyp (C/T) N(%)	Genotyp (T/T) N(%)	Gesamt N
männlich	73 (47.4%)	68 (44.2%)	13 (8.4%)	154
weiblich	95 (48.5%)	76 (38.8%)	25 (12.8%)	196
gesamt	168 (48.0%)	144 (41.1%)	38 (10.9%)	350

Um Hinweise auf mögliche Assoziationen zwischen Genotyp und Intelligenzleistung zu finden, wurde der Gesamt-Intelligenzquotient, der Verbal-Intelligenzquotient der Handlung-Intelligenzquotient, und die 11 Untereinheiten des HAWIE-R berechnet. Der Genotyp zeigte einen Haupteffekt ($F=1,590$, $df=22/666$, $p=0,043$). Die Tabelle 18 und die Tabelle 19 zeigen die verschiedenen Genotypen und ihre Ergebnisse im HAWIE-R.

Für den Verbal-Intelligenzquotienten konnte keine Assoziation mit der Genotypenverteilung festgestellt werden. Es ergab sich ein signifikantes Ergebnis im Untertest Allgemeines Verständnis ($F=3,601$, $df=2/342$, $p=0,028$). Für den Wortschatztest zeigt sich ein Trend ($F=2,648$, $df=2/342$, $p=0,072$). Es konnte ein signifikantes Ergebnis im Bezug auf den Handlungs-Intelligenzquotienten festgestellt werden ($F=4,044$, $df=2/343$, $p=0,018$). In den Untertests Bilderergänzen ($F=4,246$, $df=2/342$, $p=0,015$), Bilderordnen ($F=5,554$, $df=2/342$, $p=0,040$) und Zahlen-Symbol-Test ($F=3,936$, $df=2/342$, $p=0,020$) zeigten sich signifikante Unterschiede. Für den Gesamt-Intelligenzquotienten konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. ($F=4,256$, $df=2/343$, $p=0,015$).

Ergebnisse

Tabelle 18: Intelligenzquotient im HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung des Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Intelligenz-quotient	Genotyp C/C	Genotyp C/T	Genotyp T/T	F	P
Verbal-IQ	111,59 (13,09)	111,28 (13,52)	106,55 (15,10)	2,023	0,134
Handlungs-IQ	110,48 (13,64)	110,37 (16,51)	101,97 (13,90)	4,044	0,018
Gesamt-IQ	112,77 (13,94)	112,92 (15,34)	105,70 (15,16)	4,256	0,015

Tabelle 19: Rohwerte in den Subskalen des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung des Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Subskalen	Genotyp C/C	Genotyp C/T	Genotyp T/T	F	P
Allgemeines Wissen	16,81 (3,51)	16,89 (3,85)	15,29 (4,57)	1,827	0,162
Zahlennachsprechen	13,90 (3,90)	14,17 (3,66)	12,97 (3,45)	1,053	0,350
Wortschatztest	23,07 (4,64)	22,81 (5,03)	21,13 (5,65)	2,648	0,072
Rechnerisches Denken	14,01 (3,33)	13,83 (2,92)	12,82 (4,20)	1,870	0,156
Allgemeines Verständnis	21,98 (2,61)	21,88 (2,87)	20,63 (3,48)	3,601	0,028
Gemeinsamkeiten finden	26,58 (3,47)	26,72 (3,39)	25,84 (4,93)	0,446	0,641
Bilderergänzen	13,35 (2,60)	13,38 (3,03)	11,58 (3,49)	4,246	0,015
Bilderordnen	27,40 (11,60)	30,41 (10,91)	21,61 (13,42)	5,554	0,004
Mosaik-Test	32,85 (9,38)	32,16 (10,03)	28,58 (9,42)	1,417	0,224
Figurenlegen	30,50 (5,60)	30,42 (6,02)	27,82 (8,17)	1,454	0,235
Zahlen-Symbol-Test	55,48 (12,84)	55,06 (12,00)	48,63 (14,65)	3,936	0,020

Die Abbildungen 13-17 verdeutlichen, daß Probanden mit dem Genotyp C/C in dem Untertest Allgemeines Verständnis des Verbal-Teils und im Handlungs-Intelligenzquotienten sowie in drei seiner Untertests bessere Ergebnisse erzielten als diejenigen, die homozygot für das T-Allel waren, während der heterozygote Genotyp C/T auf dem Niveau des Genotyps C/C anzusiedeln war.

Allgemeines Verständnis

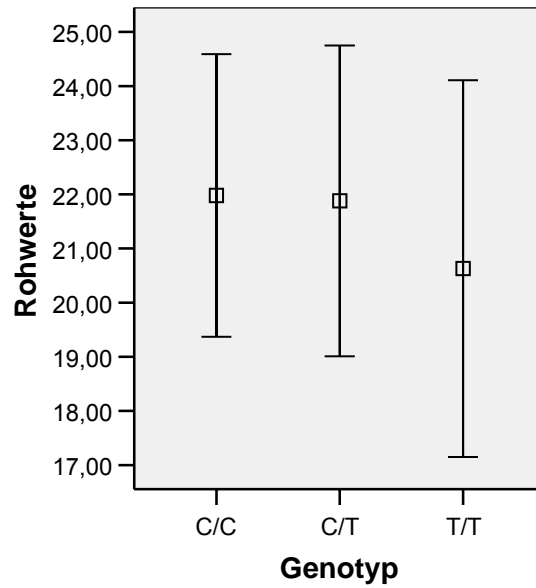


Abbildung 13: HAWIE-R Rohwerte Allgemeines Verständnis (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Handlungs-IQ

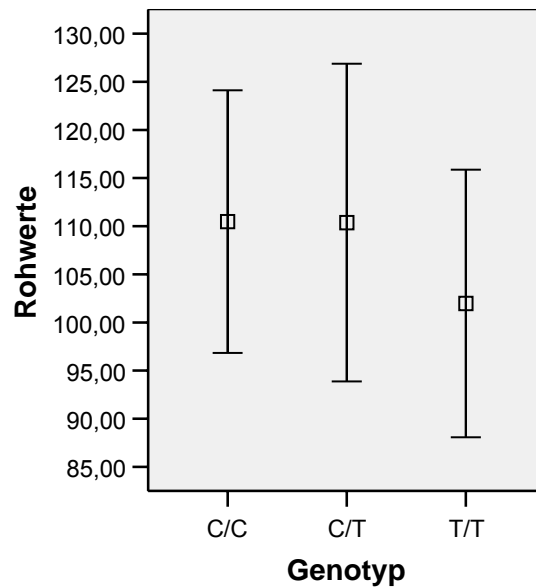


Abbildung 14: HAWIE-R Handlungs-IQ (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Bilderergänzen

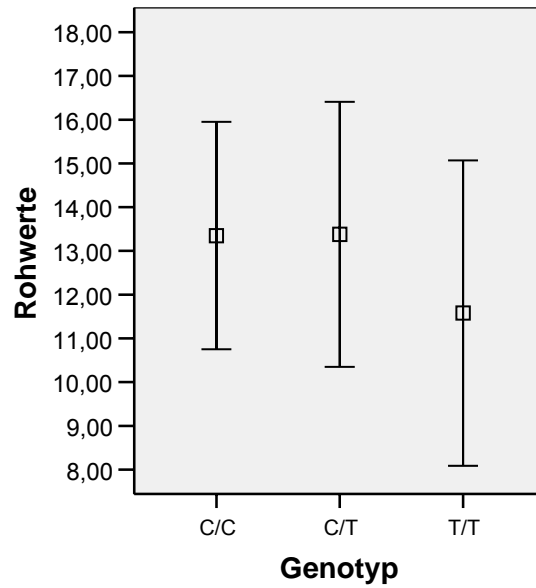


Abbildung 15: HAWIE-R Rohwerte Bilderergänzen (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Bilderordnen

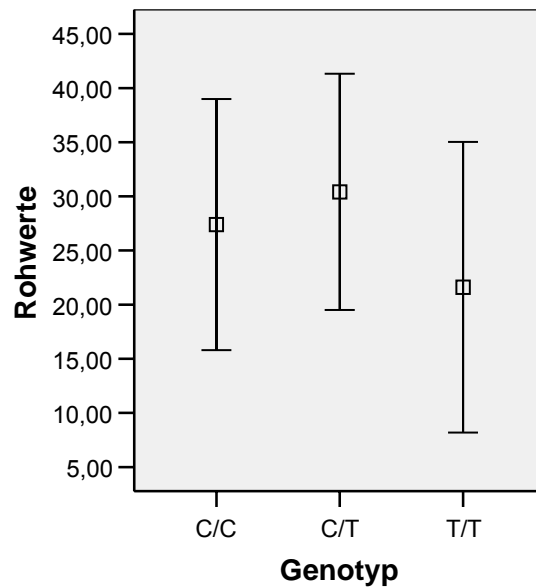


Abbildung 16: HAWIE-R Rohwerte Bilderordnen (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

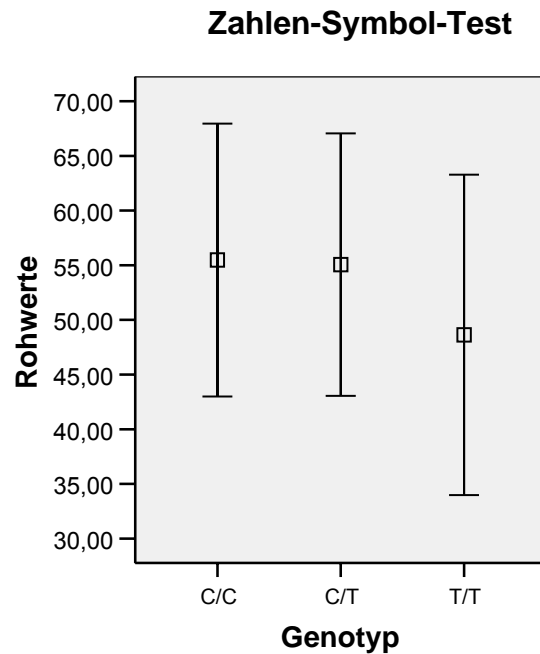


Abbildung 17: HAWIE-R Rohwerte Zahlen-Symbol-Test (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Abbildung 18 zeigt, daß Probanden mit dem Genotyp C/C und Genotyp C/T bessere Ergebnisse erzielten als Probanden mit dem Genotyp T/T. Der Genotyp C/T war dabei etwa auf dem Niveau des Genotypen C/C anzusiedeln, wohingegen der Genotyp T/T im Mittel deutlich schlechtere Leistungen erbrachte.

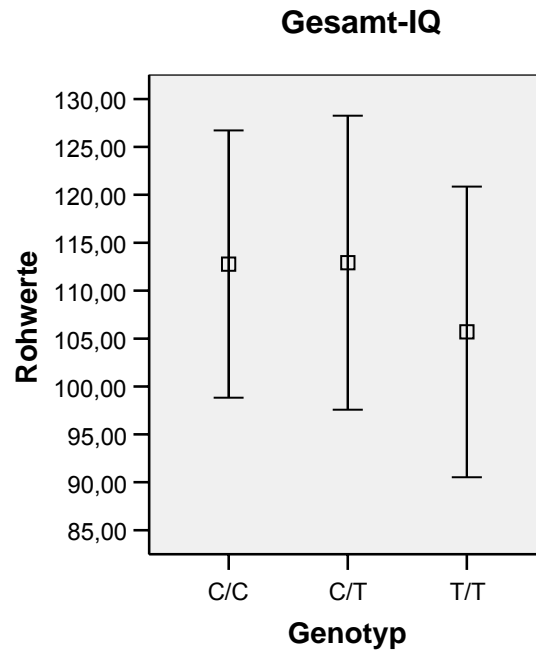


Abbildung 18: HAWIE-R Gesamt-IQ (MW ± Standardabweichung) assoziiert mit der Genotypenverteilung des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

4.3 Vorhandensein des Thymins und die Auswirkungen auf den HAWIE-R

In dieser Statistik wurden die T-Allel-Träger in eine Gruppe zusammengefasst und mit denjenigen, die homozygot für das Cytosin-Allel waren, verglichen; Genotyp C/T und Genotyp T/T wurde folglich mit Genotyp C/C verglichen. Genotyp C/C ist mit 48% der Probanden im Verhältnis zu Genotyp C/T und T/T mit 52% der Probanden relativ häufig. Tabelle 20 zeigt die Verteilung der T-Allel-Träger und derjenigen, welche homozygot im Bezug auf das C-Allel sind.

Tabelle 20: Darstellung der Häufigkeit der T-Allel-Träger (Genotyp C/T und T/T) im Vergleich mit den Homozygoten für das C-Allel

Probanden	Genotyp C/C N(%)	Genotyp C/T und T/T N(%)	Gesamt N
männlich	73 (47.4%)	81 (52.6%)	154
weiblich	95 (48.5%)	101 (51.5%)	196
gesamt	168 (48.0%)	182 (52.0%)	350

Um Assoziationen zwischen dem Genotyp C/C und den Genotypen C/T, T/T, die in eine Gruppe zusammengefasst wurden, und den kognitiven Fähigkeiten

der Probanden herauszufinden, wurden der Gesamt-Intelligenzquotient, der Verbal-Intelligenzquotient, der Handlungs-Intelligenzquotient sowie die 11 Subskalen des HAWIE-R betrachtet. Tabelle 21 und Tabelle 22 zeigen den Genotyp C/C und die Genotypen C/T, T/T und ihre Ergebnisse im HAWIE-R. Es zeigte sich kein Haupteffekt ($F=1,224$, $df=11/334$, $p=0,269$).

Weder für den Verbal-Intelligenzquotienten ($F=1,720$, $df=1/345$, $p=0,191$), noch für den Handlungs-Intelligenzquotienten ($F=1,809$, $df=1/345$, $p=0,180$), noch für den Gesamt-Intelligenzquotienten ($F=1,841$, $df=1/345$, $p=0,176$) oder für einen Subtest konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Lediglich für den Untertest Wortschatztest zeigte sich ein Trend ($p=0,091$) zu einer besseren Leistung der T-Allel Träger.

Tabelle 21: Intelligenzquotient im HAWIE-R assoziiert mit Genotyp C/C und Genotyp C/T und T/T

Intelligenz-quotient	Genotyp C/C	Genotyp C/T und T/T	F	P
Verbal-IQ	111,59 (13,09)	110,29 (13,96)	1,720	0,191
Handlungs-IQ	110,48 (13,64)	108,62 (16,32)	1,809	0,180
Gesamt-IQ	112,77 (13,94)	111,46 (15,54)	1,841	0,176

Tabelle 22: Rohwerte in den Subskalen des HAWIE-R assoziiert mit dem Genotyp C/C und den Genotypen C/T und T/T

Subskalen	Genotyp C/C	Genotyp C/T und T/T	F	P
Allgemeines Wissen	16,81 (3,51)	16,55 (4,05)	0,922	0,338
Zahlennachsprechen	13,90 (3,90)	13,92 (3,64)	0,000	0,991
Wortschatztest	23,07 (4,64)	22,46 (5,19)	2,868	0,091
Rechnerisches Denken	14,01 (3,33)	13,62 (3,24)	2,057	0,152
Allgemeines Verständnis	21,98 (2,61)	21,62 (3,04)	2,233	0,136
Gemeinsamkeiten finden	26,58 (3,47)	26,54 (3,76)	0,032	0,859
Bilderergänzen	13,35 (2,60)	13,00 (3,21)	1,336	0,249
Bilderordnen	27,40 (11,59)	28,57 (11,99)	1,120	0,291
Mosaik-Test	32,85 (9,38)	31,41 (9,98)	2,563	0,110
Figurenlegen	30,50 (5,60)	29,88 (6,60)	0,918	0,339
Zahlen-Symbol-Test	55,48 (12,84)	53,72 (12,83)	2,463	0,117

4.4 Vorhandensein des Cytosins und die Auswirkungen auf den HAWIE-R

Es wurden die C-Allel Träger zu einer Gruppe zusammengefaßt und mit denjenigen, die für das T-Allel homozygot sind, verglichen. Genotyp T/T ist mit 10,9% im Verhältnis zu Genotyp C/C und C/T mit 89,1% der Probanden eher selten. Tabelle 23 zeigt die Verteilung der C-Allel Träger und derjenigen, welche kein C-Allel haben.

Tabelle 23: Darstellung der Häufigkeit der C-Allel-Träger (Genotyp C/C und C/T) im Vergleich mit den Homozygoten für das T-Allel

Probanden	Genotyp C/C, C/T N(%)	Genotyp T/T N(%)	Gesamt N
männlich	141 (91.6%)	13 (8.4%)	154
weiblich	171 (87.2%)	25 (12.8%)	196
gesamt	312 (89.1%)	38 (10.9%)	350

Um Assoziationen zwischen den kognitiven Fähigkeiten und den C-Allel Trägern zu testen, wurden C-Allel Träger in eine Gruppe zusammengefasst und mit den homozygoten T-Allel Trägern verglichen. Für die Betrachtung der kognitiven Fähigkeiten wurde der Gesamt-Intelligenzquotient, der Verbal-Intelligenzquotient, der Handlungs-Intelligenzquotient sowie die 11 Subskalen berechnet. Die C-Allel Träger zeigten einen signifikanten Haupteffekt ($F=1,874$, $df=11/334$, $p=0,042$). Die Ergebnisse des HAWIE-R und ihre Assoziationen mit den Genotypen werden in Tabelle 24 und in Tabelle 25 dargestellt.

Der Verbal-Intelligenzquotient zeigte einen Trend ($F=3,574$, $df=1/345$, $p=0,060$). Bei den Verbaltests ergab sich für den Untertest Wortschatz ($F=4,225$, $df=1/344$, $p=0,040$) und für den Untertest Allgemeines Verständnis ($F=6,717$, $df=1/344$, $p=0,010$) ein signifikanter Unterschied. Trends zeigten sich bei den Subskalen Allgemeines Wissen ($F=2,975$, $df=1/344$, $p=0,058$) und Rechnerisches Denken ($F=2,975$, $df=1/344$, $p=0,085$). Es ergab sich ein signifikantes Ergebnis im Bezug auf den Handlungs-Intelligenzquotienten ($F=8,046$, $df=1/345$, $p=0,005$). Bei den Handlungstests konnte in den Untertests Bilderergänzen ($F=8,578$, $df=1/344$, $p=0,004$) Bilderordnen ($F=5,868$, $df=1/344$, $p=0,016$) und Zahlen-Symbol-Test ($F=7,447$, $df=1/344$, $p=0,007$) ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Ein Trend zeigte sich für den Untertest Figurenlegen ($F=2,785$, $df=1/344$, $p=0,096$). Es konnte ein signifikantes Ergebnis ($F=8,444$, $df=1/345$, $p=0,004$) im Bezug auf den Gesamt-Intelligenzquotienten festgestellt werden. Probanden mit dem Genotyp C/T oder mit dem Genotyp C/C hatten im Mittel einen höheren Intelligenzquotienten.

Tabelle 24: Intelligenzquotient im HAWIE-R assoziiert mit Genotyp T/T und den Genotypen C/T, T/T

Intelligenz-quotient	Genotyp T/T	Genotyp C/T und C/C	F	P
Verbal-IQ	106,55 (15,10)	111,45 (13,27)	3,574	0,060
Handlungs-IQ	101,97 (13,90)	110,43 (15,01)	8,046	0,005
Gesamt-IQ	105,70 (15,16)	112,84 (14,58)	8,444	0,004

Tabelle 25: Rohwerte in den Subskalen des HAWIE-R assoziiert mit dem Genotyp T/T und den Genotypen C/T, T/T

Subskalen	Genotyp T/T	Genotyp C/T und T/T	F	P
Allgemeines Wissen	15,29 (4,57)	16,85 (3,67)	3,620	0,058
Zahlennachsprechen	12,97 (3,45)	14,03 (3,79)	1,887	0,170
Wortschatztest	21,13 (5,65)	22,95 (4,81)	4,225	0,040
Rechnerisches Denken	12,82 (4,20)	13,93 (3,14)	2,975	0,085
Allgemeines Verständnis	20,63 (3,48)	21,94 (2,73)	6,717	0,010
Gemeinsamkeiten finden	25,84 (4,93)	26,65 (3,43)	0,869	0,352
Bilderergänzen	11,58 (3,49)	13,36 (2,80)	8,578	0,004
Bilderordnen	21,61 (13,42)	28,79 (11,37)	5,868	0,016
Mosaik-Test	28,58 (9,42)	32,53 (9,67)	1,495	0,222
Figurenlegen	27,82 (8,17)	30,46 (5,79)	2,785	0,096
Zahlen-Symbol-Test	48,63 (14,65)	55,29 (12,44)	7,447	0,007

Die Abbildung 19 und die Abbildung 20 zeigen, daß C Allel-Träger in den Untertests Wortschatztest und Allgemeines Verständnis des Verbal-Teils bessere Ergebnisse erzielten als Probanden, die homozygot im Bezug auf T waren.

Wortschatztest

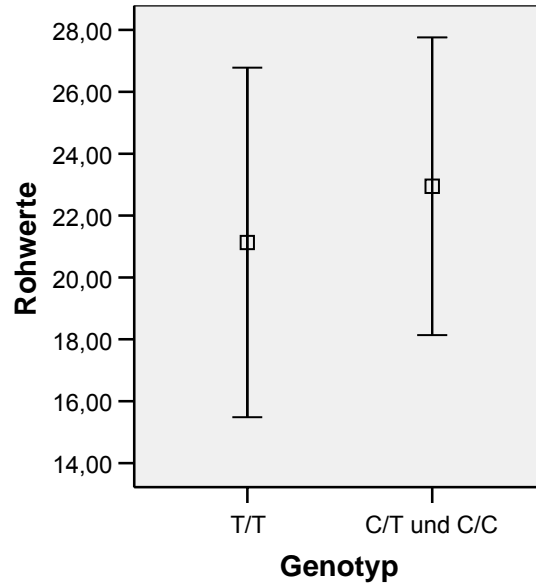


Abbildung 19: HAWIE-R Rohwerte Wortschatztest (MW ± Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen T/T und C/T, C/C des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Allgemeines Verständnis

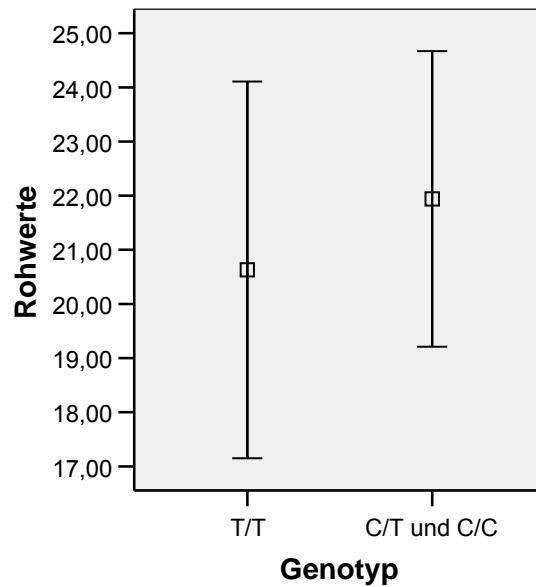


Abbildung 20: HAWIE-R Rohwerte Allgemeines Verständnis (MW ± Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen T/T und C/T, C/C des -511C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Ergebnisse

Die Abbildungen 21-24 stellen dar, daß Probanden mit dem Genotyp C/C und Probanden mit dem Genotyp C/T sowohl einen höheren Handlungs-Intelligenzquotienten hatten, als auch in den Untertests Bilderergänzen, Bilderordnen und Zahlen-Symbol-Test bessere Leistungen erbrachten.

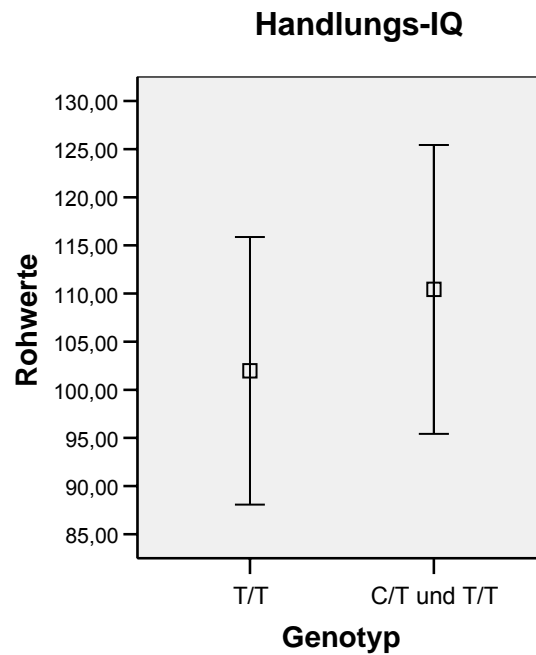


Abbildung 21: HAWIE-R Handlungs-IQ (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen T/T und C/T, T/T des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Bilderergänzen

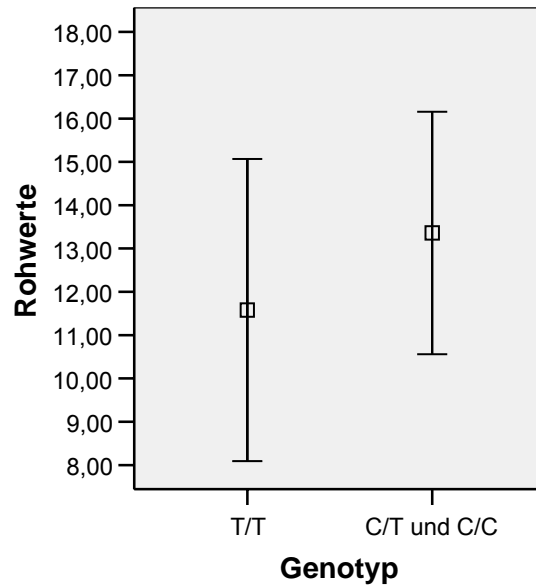


Abbildung 22: HAWIE-R Rohwerte Bilderergänzen (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen T/T und C/T, C/C des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Bilderordnen

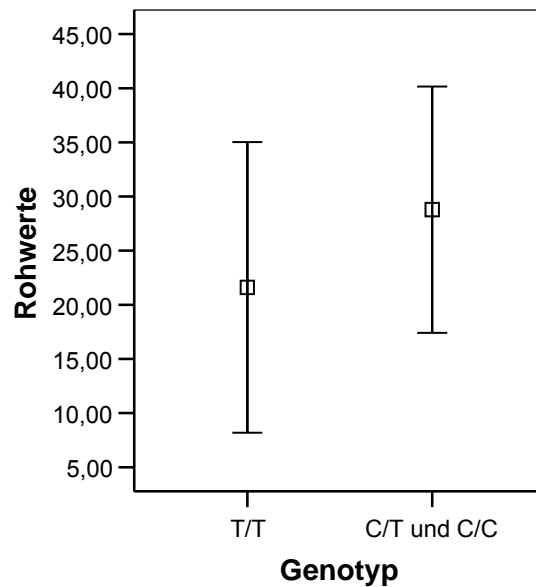


Abbildung 23: HAWIE-R Rohwerte Bilderordnen (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen T/T und C/T, C/C des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

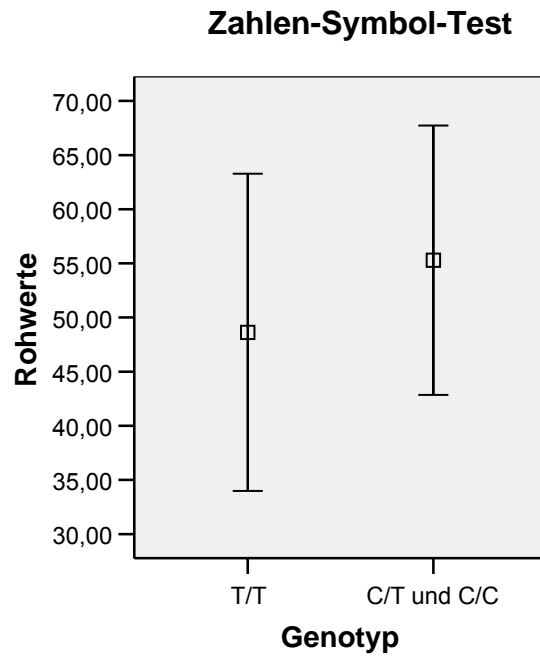


Abbildung 24: HAWIE-R Rohwerte Zahlen-Symbol-Test (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen T/T und C/T, C/C des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

Abbildung 25 verdeutlicht, daß der Genotyp T/T mit einem signifikant schlechteren Gesamt-Intelligenzquotienten assoziiert war.

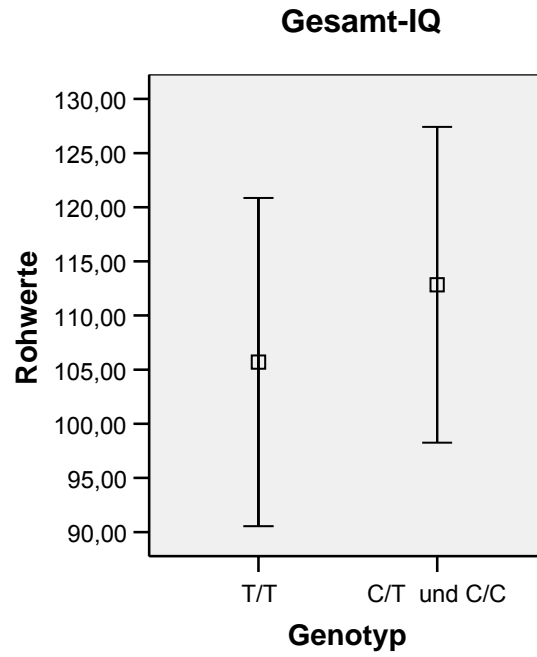


Abbildung 25: HAWIE-R Gesamt-IQ (MW \pm Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen T/T und C/T, C/C des -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde nach Assoziationen zwischen dem Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene und dem -511 C/T Polymorphismus des IL-1 beta Gens gesucht. Dazu wurden separat die Assoziationen mit Allelfrequenz und Genotypfrequenz berechnet, sowie die Allelträger des einen Allels den Homozygoten des anderen Allels gegenübergestellt. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse lassen sich nun die folgenden Aussagen treffen.

Der Polymorphismus wurde getrennt nach Allel- und Genotypfrequenz auf eine Assoziation mit den Rohpunktwerten der 11 Subskalen des HAWIE-R untersucht. Ebenso wurde der Polymorphismus auf eine Assoziation mit dem Verbal-, Handlungs- und Gesamt-Intelligenzquotienten untersucht. Das Allel zeigte keinen Haupteffekt. Es wurden in den Subskalen Wortschatztest, Allgemeines Verständnis, Bilderergänzen und Zahlen-Symbol-Test signifikante Unterschiede festgestellt. Es ergab sich eine Signifikanz in Bezug auf den Gesamt-Intelligenzquotienten und den Handlungs-Intelligenzquotienten. C-Allel Träger schnitten signifikant besser ab.

Die Untersuchung auf die drei Genotypen C/C, C/T und T/T zeigte einen signifikanten Haupteffekt. In dem Untertest Allgemeines Verständnis, Bilderergänzen, Bilderordnen und Zahlen-Symbol-Test schnitten Probanden, die das C-Allel tragen, signifikant besser ab. Signifikant waren auch die Ergebnisse im Bezug auf den Handlungs- und Gesamt-Intelligenzquotienten. Auch hier erzielten C-Allel Träger bessere Ergebnisse. Um diesen Effekt noch zu verdeutlichen, wurden die T-Allel Träger in eine Gruppe zusammengefaßt und mit dem Genotyp C/C verglichen. Hier zeigte sich kein Haupteffekt. Als nächstes wurden die C-Allel Träger in eine Gruppe zusammengefaßt und mit dem Genotyp T/T verglichen. Ein signifikanter Haupteffekt konnte festgestellt werden. Es ergaben sich signifikante Unterschiede in den Untertests Wortschatztest, Allgemeines Verständnis, Bilderergänzen, Bilderordnen und Zahlen-Symbol-Test. Der Gesamt- und der Handlungs-Intelligenzquotient waren

signifikant. Die Gruppe mit den Genotypen C/C und C/T erzielten signifikant bessere Ergebnisse. Abbildung 26 verdeutlicht dieses Ergebnis.

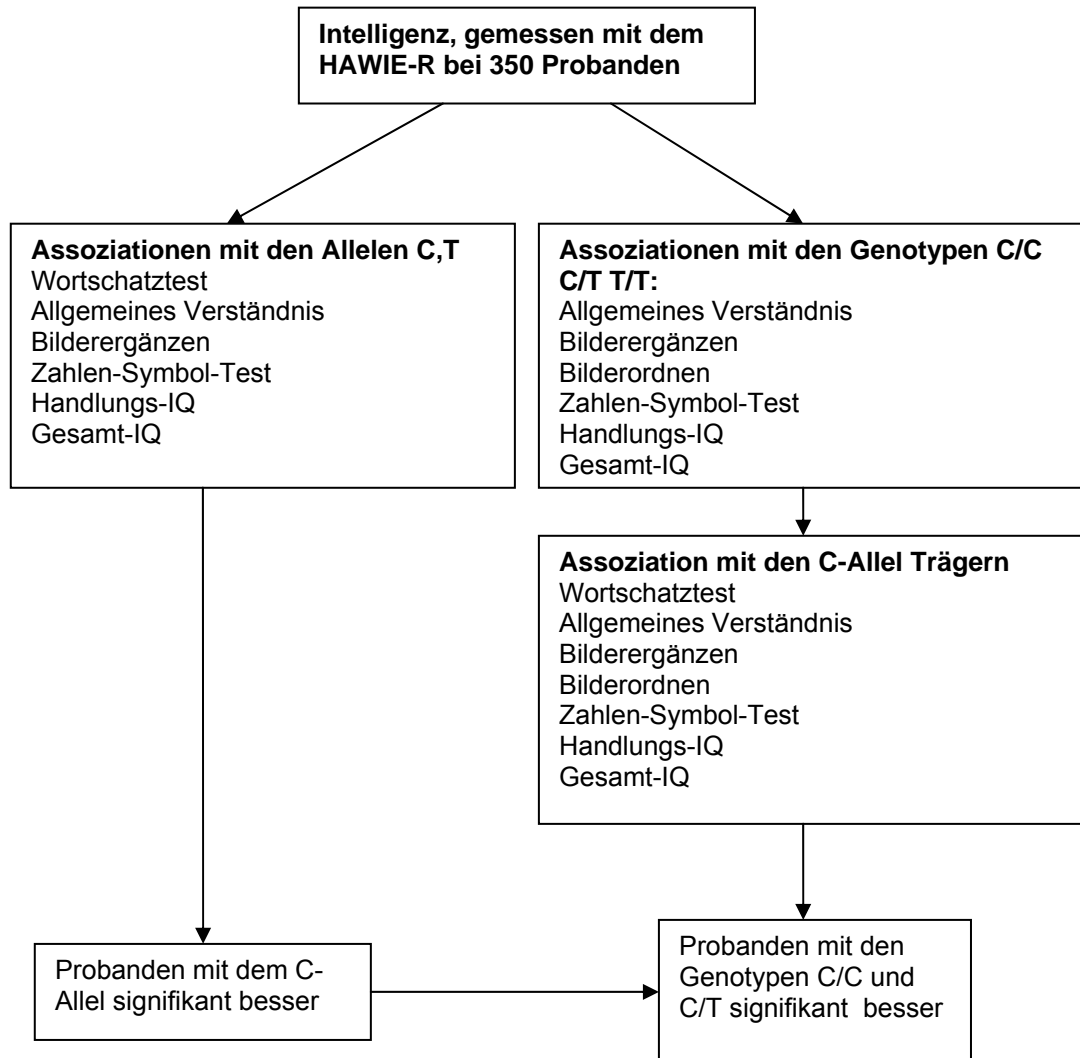


Abbildung 26: Übersicht über die Assoziationen des Allels und Genotyps mit dem HAWIE-R

Insgesamt konnte festgestellt werden, daß Probanden, die das C-Allel besitzen, im HAWIE-R bessere Ergebnisse erzielten als Probanden, die kein C-Allel hatten.

5.2 Inhaltliche Interpretation der Ergebnisse

Bei komplexen Eigenschaften wie der Intelligenz, die multifaktoriell bedingt sind, wird das Ziel, die Intelligenz zu messen, dadurch erschwert, daß sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Faktoren einen Einfluß auf die Ausprägung

dieser Eigenschaft haben. Eine gute Möglichkeit, um die Vererbung der Intelligenz aufzuschlüsseln, sind genetische Assoziationsstudien. Mit Hilfe von genetischen Markern, die entweder SNPs oder RFLPs sein können, werden Assoziationen zwischen der DNA Struktur und der Intelligenz gesucht. Hier wurde ein Basenaustauschpolymorphismus untersucht. Man muß jedoch bedenken, daß nicht nur ein einzelner SNP eine Veränderung einer komplexen Eigenschaft wie der Intelligenz bedingt, sondern daß mehrere SNP's in verschiedenen Genen und in Wechselwirkung mit den äußeren Einflüssen eine Eigenschaft ausmachen. Die richtige Auswahl der SNP's ist für die effiziente Durchführung einer Assoziationsstudie entscheidend. Der Polymorphismus an Stelle -511 im IL-1 beta Gen ist relevant, weil er im Promotorbereich des Gens liegt und Einfluß auf die Synthese von IL-1 beta hat. Bei in vitro Versuchen konnte gezeigt werden, daß der Austausch von C zu T an der Stelle -511 in der Promotorregion des IL-1 beta Gens mit einer erhöhten Synthesekapazität für IL-1 beta einhergeht. Personen mit dem Genotyp T/T haben die höchste Synthesekapazität für IL-1 beta (Mattila et al. 2002). Es ist bekannt, daß Entzündungsmechanismen, die durch proinflammatorische Zytokine wie IL-1 beta ausgelöst werden, eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Demenzen, vor allem der Alzheimer-Demenz spielen (Tarkowski et al. 2001). Die Alzheimer-Demenz ist charakterisiert durch einen progressiven Verfall von kognitiven Fähigkeiten, vor allem des Gedächtnisses, des sprachlichen Ausdrucks und der Orientierung. Hinzu kommt, daß es zwischen Demenz und Minderbegabung eine fließende Grenze gibt (Maccioni et al. 2004). Alzheimer-Demenz ist eine Ausschlußdiagnose, die sichere Diagnose „Alzheimer“ kann nur post mortem durch Biopsie gestellt werden (Möller et al. 2001). Es konnte nachgewiesen werden, daß Patienten mit hohen IL-1 beta Spiegel im Blut ihre kognitiven Fähigkeiten gemessen mit dem MMST in höherem Maße verlieren als Patienten, die niedrigere Spiegel für IL-1 beta haben (Holmes et al. 2003). Da bei Probanden mit dem Genotypen T/T die Synthesekapazität für IL-1 beta am höchsten ist, ist anzunehmen, daß der Polymorphismus -511 im IL-1 beta Gen ein Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz und den Abbau von kognitiven Fähigkeiten darstellt. Andererseits konnte festgestellt werden, daß Personen, mit dem Genotyp T/T niedrigere Plasmaspiegel für Homocystein haben (Ravaglia et al. 2006). Hohe Plasmaspiegel für Homocystein stellen einen

vaskulären und vor allem einen Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz dar (Morris 2003). Da es zu dieser Doktorarbeit keine Studien gibt, in denen gesunde Probanden auf ihren IL-1 beta Polymorphismus und auf ihre kognitiven Fähigkeiten untersucht wurden, können nur Studien als Vergleich herangezogen werden, bei denen an Alzheimer-Demenz erkrankte Personen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen auf ihren IL-1 beta Polymorphismus - 511 untersucht wurden.

5.3 Diskussion der Methoden

Es werden die ethnische Abstammung, die bei Assoziationsstudien eine große Rolle spielt, das Rekrutierungsverfahren für die Probanden und die Intelligenzdiagnostik diskutiert.

5.3.1 Ethnische Abstammung

Ein genereller Nachteil von Assoziationsstudien ist, daß positive oder negative Ergebnisse auch durch populationsbezogene genetische Faktoren bedingt sein können. Deshalb ist die ethnische Herkunft bei jeder genetischen Untersuchung zu berücksichtigen. Bei dieser Studie wurde versucht, diesen Effekt so klein wie möglich zu halten. Es wurden nur Studienteilnehmer eingeschlossen, die deutscher Abstammung waren, das heißt, beide Eltern und Großeltern sollten aus Deutschland stammen.

Bisher wurden nur Studien an Patienten mit Alzheimer-Demenz in verschiedenen ethnischen Gruppen durchgeführt. In der europäischen und amerikanischen Bevölkerung ist das T-Allel seltener als das C-Allel und somit der Genotyp T/T der am seltensten vorkommende Genotyp (Grimaldi et al. 2002; Minster et al. 2000; Serpia et al. 2005). In der chinesischen und asiatischen Bevölkerung kommt das T-Allel zwar immer noch seltener vor als das C-Allel, jedoch wesentlich häufiger als bei den Europäern (Ma et al. 2003; Yucesoy et al. 2006).

Serpia und Kollegen führten eine Studie mit Probanden unterschiedlicher Abstammung durch. Sie untersuchten sowohl eine Gruppe von 225 italienischen Alzheimer Patienten und 143 Kontrollen als auch eine Gruppe von 121 amerikanischen Alzheimer Patienten und 93 Kontrollen. Die beiden

Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich in ihren Allel- bzw. Genotypfrequenzen (Serpia et al. 2005). Die Häufigkeit der Allele war in diesen Populationen ähnlich wie in dieser Doktorarbeit. Es kann daher angenommen werden, daß die Ergebnisse dieser Doktorarbeit mit anderen ethnischen Gruppen in Europa und Amerika vergleichbar sind, da sich in Europa und Amerika die Allel- bzw. Genotypfrequenzen nicht wesentlich unterscheiden. Bei Vergleichen von ethnischen Gruppen der asiatischen oder chinesischen Bevölkerung sollte jedoch berücksichtigt werden, daß hier das T-Allel wesentlich häufiger ist als in der europäischen und amerikanischen Bevölkerung.

Genetische Grundlagen sind generell für den Intelligenzquotienten einer Person von Bedeutung. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, daß die Genetik nicht allein die Unterschiede in der Intelligenz von verschiedenen Gruppen erklären kann. Der Unterschied kann zum einen durch Umweltfaktoren in bestimmten ethnischen Gruppen erklärt werden, zum anderen sind manche Arten von Intelligenztests nicht mit den kulturellen Vorstellungen von Intelligenz in bestimmten ethnischen Gruppen vereinbar (Zimbardo et al. 2004).

5.3.2 Rekrutierungsverfahren und Einschlußkriterien

Unterschiede in den Diagnoseverfahren oder inkonsequente Anwendung der Einschlußkriterien könnten die Ergebnisse einer Assoziationsstudie zwischen Intelligenz und dem -511 C/T Polymorphismus im IL-1 beta Gen beeinflussen, da sich beispielsweise inkonsequent erfasste Psychopathologien auf kognitive Fähigkeiten auswirken. Die Probanden dieser Studie bildeten eine homogene Gruppe. Nur Personen, die sowohl selbst, als auch in der Blutsverwandschaft keine psychiatrischen Erkrankungen hatten, wurden eingeschlossen. Zur Diagnosestellung wurde das FHAM (*Family History Assessment Modul*) durchgeführt. Ebenso wurden Probanden mit relevanten körperlichen Erkrankungen, die die Kognition beeinflussen könnten, ausgeschlossen. Die Probanden wurden per Zufallsauswahl aus der Bevölkerung Münchens ausgewählt. Somit ergibt sich eine repräsentative Stichprobe für eine begrenzte geographische Lage. Als zweites muß berücksichtigt werden, daß die potentiell in Frage kommenden Probanden auch bereit sein mußten, an der Studie

teilzunehmen. Hierdurch hat man einen Bias, weil eventuell Personen, die an der Studie teilnehmen, andere Eigenschaften haben könnten als Personen, die nicht teilnehmen wollten. Leider gibt es keine vergleichbaren Studien mit gesunden Probanden. Lediglich Studien, in denen untersucht wurde, ob der IL-1 beta Polymorphismus an Stelle -511 ein genetischer Risikofaktor für das Auftreten einer Alzheimer Erkrankung bzw. einer vaskulären Demenz ist, wurden durchgeführt (Grimaldi et al. 2002; Ma et al. 2003; Minster et al. 2000; Serpia et al. 2005; Wang et al. 2005; Yucesoy et al. 2006).

Bei diesen Studien sind die Diagnose- und Einschlusskriterien unterschiedlich. Es wurden Probanden mit Alzheimer-Demenz eingeschlossen und mit einem gesunden Kontrollkollektiv verglichen. Manche Studien zeigten keine signifikante Assoziation zwischen einem bestimmten Genotyp und dem Auftreten einer Alzheimer-Demenz (Ma et al. 2003; Minster et al. 2000; Serpia et al. 2005). In drei Studien konnte jedoch eine Assoziation gefunden werden. In der Studie von Yucesoy et al., bei der 509 Kontrollen und 275 Probanden mit Alzheimer oder vaskulärer Demenz untersucht wurden, konnte nachgewiesen werden, daß Probanden mit dem Genotyp T/T sowohl ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Alzheimer-Demenz als auch einer vaskulären Demenz haben (Yucesoy et al. 2006). Grimaldi et al. untersuchte 318 italienische Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz im Vergleich zu 335 altersentsprechenden Kontrollen. Auch hier wurde festgestellt, daß Probanden mit dem Genotyp T/T ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines *early onset* Alzheimer haben (Grimaldi et al. 2002). In einer anderen Studie von Wang und Kollegen, bei der 46 Patienten aus der Chinesischen Bevölkerung mit *late-onset* Alzheimer und 103 altersentsprechende Kontrollen untersucht wurden, konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Der Genotyp T/T wurde in der Alzheimer Gruppe signifikant häufiger gefunden (Wang et al. 2005).

Obwohl hier die Kognition bei Patienten mit Alzheimer-Demenz untersucht wurde, unterstützen die Ergebnisse die in dieser Doktorarbeit gefundenen Resultate, da die Alzheimer-Erkrankung mit einem Abbau von kognitiven Fähigkeiten und somit einer Verschlechterung im HAWIE-R einhergeht.

5.3.3 Intelligenzdiagnostik

Neben einer ausführlichen Einzel- und Familienanamnese, einer kurzen körperlichen Untersuchung und dem strukturierten klinischen Interview nach DSM IV wurde der Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) bei den Probanden durchgeführt. Sowohl die verschiedenen Rohwerte der 11 Subskalen, als auch der sich daraus ergebende Verbal-Intelligenzquotient, Handlungs-Intelligenzquotient und Gesamt-Intelligenzquotient wurden statistisch analysiert. Mit dem HAWIE-R ist die Messung von g, dem Faktor der allgemeinen Intelligenz, möglich (Tewes 1994). Der Verbal-Intelligenzquotient ist ein Maß für die kristalline Intelligenz, der Handlungs-Intelligenzquotient für fluide und kristalline Intelligenz (Duncan et al. 1995; Woodcock 1990).

Obwohl der HAWIE-R ein valides Instrument zur Messung der Intelligenz darstellt, gibt es Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen könnten. Es sollte die Objektivität der Durchführung sichergestellt sein. Die Interviewer für diese Studie wurden angewiesen, die Vorgaben der Handanweisung streng einzuhalten. Alle Interviewer wurden durch die Studienleitung geprüft. Dennoch dürfte ein gewisser Ermessensspielraum des Einzelnen im Bezug auf die Punktevergabe nicht zu vermeiden sein, so daß die Ergebnisse einer Testperson bei verschiedenen Untersuchern variieren können. Eine Schwäche des HAWIE-R stellt der Verbal-Teil dar, weil hier bis auf den Untertest Zahlennachsprechen und Rechnerisches Denken die Auswerterobjektivität aufgrund der offenen Fragen nur schwer zu gewährleisten ist. Hier fließt die von Auswerter empfundene Qualität der Antworten in die Punktevergabe mit ein (Tewes 1994). Weitere Faktoren, die den Intelligenzquotienten eines Probanden beeinflussen könnten, sind Schulbildung und Geschlecht. Diese Faktoren flossen in dieser Studie als Covariablen mit in die Statistik ein.

Leider gibt es für den in dieser Doktorarbeit untersuchten SNP keine Studien, die mit ähnlichen, vergleichbaren Tests durchgeführt wurden. Lediglich Studien an Alzheimer Patienten, die mit dem Mini Mental Status Test und im Hinblick auf die NINCDS-ADRDA Kriterien untersucht wurden, sind bisher durchgeführt worden. Der MMST enthält Aufgaben zur Orientierung, zur Merkfähigkeit, zur

Aufmerksamkeit und zur Sprache. Er ist eine praktikable Methode, um den kognitiven Status eines Patienten festzustellen und als Screeningmethode für Demenzen entwickelt worden (Folstein et al. 1975; Rosselli et al. 2006; Tariq et al. 2006). Er kann nur begrenzt mit dem HAWIE-R verglichen werden, da er kaum komplexere Aufgaben enthält. Mit dem MMST kann nur teilweise eine Aussage zu komplexeren kognitiven Fähigkeiten wie der Verbal- oder Handlungs-Intelligenz gemacht werden (Jäger et al. 1999).

1984 wurden von der Gruppe um McKhann et al. die NINCDS-ADRDA (*Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) Kriterien für die Alzheimer Erkrankung festgelegt (McKhann et al. 1984). Diese Diagnosekriterien bestehen aus fünf Punkten: wahrscheinliche Alzheimer-Demenz, unterstützende Befunde für die Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz, klinische Befunde, die nach Ausschluß anderer Ursachen für die demenzielle Entwicklung mit einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz vereinbar sind, Ausschlußkriterien und mögliche Alzheimer-Demenz. Wichtig im Zusammenhang mit dieser Doktorarbeit ist vor allem Punkt I, weil hier eine neuropsychologische Testung durchgeführt wird. Häufig wird hier der MMST, die *Blessed Dementia Scale*, *Wisconsin Card Sorting Test* oder der HAWIE-R durchgeführt. Tabelle 26 gibt einen Überblick über die klinischen Diagnosekriterien für die „wahrscheinliche“ und „mögliche“ Alzheimer-Demenz.

Tabelle 26 NINCDS-ADRDA Kriterien

Klinische Diagnosekriterien NINCDS-ADRDA
wahrscheinliche AD
<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer Demenz in einer klinischen Untersuchung unter Einbeziehung neuropsychologischer Testverfahren • Defizite in mindestens zwei kognitiven Bereichen • Progrediente Störungen des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen • Keine Bewußtseinsstörungen • Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr, meistens nach dem 65. Lebensjahr • Kein Hinweis für andere ursächliche System- oder Hirnerkrankungen
unterstützende Befunde für die Diagnose einer wahrscheinlichen AD
<ul style="list-style-type: none"> • Zunehmende Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen, wie z.B. der Sprache (Aphasie), der Motorik (Apraxie) oder der Wahrnehmung (Agnosie) • Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und Auftreten von Verhaltensänderungen • Familienanamnese ähnlicher Erkrankungen (insbesondere, wenn neuropathologisch gesichert) • Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen <ul style="list-style-type: none"> ➢ Hinweise auf eine in Verlaufskontrollen zunehmende zerebrale Atrophie in bildgebenden Verfahren ➢ Normalbefund bzw. unspezifische Veränderungen im EEG ➢ Unauffälliger Liquorbefund (bei Standardprozeduren)
klinische Befunde, die nach Ausschluß anderer Ursachen für die dementielle Entwicklung mit einer wahrscheinlichen AD vereinbar sind
<ul style="list-style-type: none"> • Vorübergehender Stillstand im Verlauf der Erkrankung • Begleitbeschwerden wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Illusion, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, plötzliche aggressive Ausbrüche, sexuelle Dysfunktionen und Gewichtsverlust • Neurologische Auffälligkeiten wie erhöhter Muskeltonus, Myoklonien oder Gangstörungen • Epileptische Anfälle bei fortgeschrittener Erkrankung • Altersentsprechendes CT
Ausschlußkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Plötzlicher, apoplektischer Beginn • Fokale, neurologische Zeichen wie Hemiparese, sensorische Ausfälle, Gesichtsfelddefekte oder Koordinationsstörungen in frühen Krankheitsstadien • Epileptische Anfälle oder Gangstörungen zu Beginn oder in frühen Stadien der Erkrankung
mögliche AD
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose ist möglich bei Vorhandensein eines dementiellen Syndroms mit untypischer Symptomatik hinsichtlich Beginn, Verlauf und Defizitprofil, in Abwesenheit anderer neurologischer, psychiatrischer oder internistischer Erkrankungen, die ein demenzielles Syndrom verursachen könnten • Diagnose ist möglich bei Vorhandensein einer zweiten System- oder Hirnerkrankung, die eine Demenz verursachen könnte, aber nicht als wesentliche Ursache einer Demenz angesehen wird • Diagnose sollte in Forschungsstudien gestellt werden bei Vorhandensein eines einzelnen progredienten schwerwiegenden kognitiven Defizits ohne erkennbare andere Ursache

5.4 Diskussion der Ergebnisse

Vergleichbare Studien an einem gesunden Kontrollkollektiv existieren nicht. Jedoch wurden Patienten mit Alzheimer-Demenz, die mit einem Abbau von höheren kognitiven Fähigkeiten und damit einer Verschlechterung im HAWIE-R einhergeht, auf ihren IL-1 beta Polymorphismus -511 untersucht.

5.4.1 Differierende Studienergebnisse

In drei Studien konnte keine Assoziation zwischen dem IL-1 beta Polymorphismus -511 und der Alzheimer-Demenz, die mit einem Abbau von kognitiven Fähigkeiten einhergeht, gefunden werden.

In einer Studie von Minser et al., in der 335 Patienten mit und 203 gesunde Kontrollen untersucht wurden, konnte keine signifikante Assoziation mit dem IL-1 beta Polymorphismus -511 und der Alzheimer Erkrankung gefunden werden (Minster et al. 2000). Dieses Ergebnis wurde durch eine Studie von Serpia und Kollegen bestätigt. Auch hier wurden 346 Patienten mit Alzheimer-Demenz und 236 gesunde Kontrollen untersucht. Es konnte keine Assoziation zwischen dem IL-1 beta Polymorphismus -511 und dem Alter bei Erstmanifestation, der Krankheitsdauer und der Verschlechterung im MMST nachgewiesen werden (Serpia et al. 2005). Ma und Kollegen untersuchten 90 Patienten mit Alzheimer-Demenz und 100 Kontrollen. Ein erhöhtes Risiko des T/T Genotyps für das Auftreten einer Alzheimer-Demenz konnte nicht gefunden werden (Ma et al. 2003).

5.4.2 Übereinstimmende Studienergebnisse

In dieser Doktorarbeit erzielten Probanden mit dem C-Allel bzw. den Genotypen C/C oder C/T signifikant bessere Leistungen als Probanden mit dem Genotyp T/T. Dies steht im Einklang mit drei Studien, in denen eine Assoziation zwischen dem Abbau der kognitiven Fähigkeiten bei der Alzheimer-Demenz und dem Genotyp T/T gefunden werden konnte.

Grimaldi et al. untersuchte 318 Patienten mit Alzheimer-Demenz und 335 alterskontrollierte Kontrollen. Es konnte eine signifikante Assoziation zwischen dem Genotyp T/T und dem Auftreten der Alzheimer-Demenz nachgewiesen

werden (Grimaldi et al. 2002). In einer anderen Studie wurden 46 Patienten mit late-onset Alzheimer und 103 gesunde Kontrollen untersucht. Der Genotyp T/T wurde signifikant häufiger bei den Alzheimer Patienten gefunden als bei den gesunden Kontrollpersonen (Wang et al. 2005). Yucesoy und Kollegen, die 509 Kontrollen, 275 Patienten mit Demenz (Alzheimer und Vaskulärer Demenz) und 124 mit Probanden mit Minderbegabung untersuchten, konnten sowohl eine Assoziation des Genotyps T/T mit der Alzheimer-Demenz, als auch mit der Vaskulären Demenz finden (Yucesoy et al. 2006).

5.5 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen

Einige Studien, die Assoziationen des IL-1 beta Polymorphismus mit der Kognition bei der Alzheimer-Demenz untersucht haben, zeigen ebenfalls, daß der Genotyp T/T ein höheres Risiko für das Auftreten einer Demenz und den damit verbundenen Abbau der kognitiven Fähigkeiten hat. Allerdings gibt es viele Gründe für den Abbau von kognitiven Fähigkeiten im Alter, Demenzen sind nur eine Möglichkeit. In dieser Doktorarbeit zeigte der Genotyp T/T in vielen Bereichen des HAWIE-R die schlechtesten kognitiven Fähigkeiten. Dies läßt vermuten, daß der IL-1 beta Polymorphismus -511 in der Promotorregion des IL-1 beta Gens ein möglicher Einflußfaktor auf die kognitiven Fähigkeiten eines Individuums oder deren Abbau ist.

Genetische Untersuchungen sind eine Möglichkeit, die Signifikanz genetischer Variationen zwischen den einzelnen Individuen zu begreifen. Die Analyse von einzelnen SNP's bietet die Chance, einzelne Gene und die Assoziation dieser Gene mit Eigenschaften oder Krankheiten herauszufinden. Das in dieser Studie gefundene Ergebnis ist von großem Interesse, weil es einen klaren Zusammenhang zwischen Kognition und dem hier untersuchten Polymorphismus zeigt. Allerdings sollten weitere Studien mit größeren Stichproben sowohl an neuropsychiatrisch Gesunden als auch an neuropsychiatrisch Kranken durchgeführt werden, um dieses Ergebnis zu festigen. Es sollte die Anzahl der zu untersuchenden SNP erweitert werden. Es muß zum Ziel gemacht werden, eine möglichst informative Menge an SNP's für eine weiterführende Studie zur Untersuchung der genetischen Faktoren der Intelligenz zu verwenden. Hier gilt es zu beachten, daß man die Studie nicht mit

irgendeinem beliebigen SNP erweitern sollte, sondern daß der Informationsgewinn durch einen neuen SNP von der Entfernung und dem Kopplungsgleichgewicht zu dem anderen SNP, hier dem IL-1 beta Polymorphismus -511, abhängig ist (Hampe et al. 2003). Da man eine Assoziation zwischen dem hier untersuchten Polymorphismus und der Intelligenz gefunden hat, könnte man als weiterführende Studie mehrere SNP's untersuchen, die im Bezug auf die Entfernung und das Kopplungsgleichgewicht zu dem untersuchten SNP passen. Hier würde sich zum Beispiel der IL-1 beta Polymorphismus -31 anbieten, weil vermutet wird, daß er mit dem Polymorphismus -511 in einem Kopplungsgleichgewicht steht (El Omar et al. 2000).

Eine weitere Möglichkeit wäre, ein gesundes Kontrollkollektiv auf ihren IL-1 beta Polymorphismus -511 und anschließend auf ihre Gedächtnisfunktionen zu untersuchen, da der IL-1 beta Polymorphismus an Stelle -511 Einfluß auf die Syntesekapazität hat. Es wurde bisher leider nur im Tierversuch festgestellt, daß die IL-1 beta Konzentration eine Rolle bei der Kurzzeit- und Langzeit-Potenzierung an der Synapse im Hippocampus spielt und daß Zellen im Hippocampus IL-1 beta produzieren (Avital et al. 2003; Tonelli et al. 2005). Es wird angenommen, daß die Langzeit-Potenzierung verschiedenen Formen von Lernen und Gedächtnis zugrunde liegt (Schneider et al. 1998). Auch ein Zusammenhang zwischen dem Arbeitsgedächtnis und der IL-1 beta Konzentration wurde im Tierversuch nachgewiesen (Matsumoto et al. 2001). Das Arbeitsgedächtnis spielt eine bedeutende Rolle bei höheren kognitiven Fähigkeiten, wie Lernen, Planen, Verständnis und logischem Denken (Wright et al. 2000). Die Probanden könnten zum Beispiel unter anderem mit dem *Wisconsin Card Sorting Test* untersucht werden. Dieser Test ist entwickelt worden, um die Funktion des Frontallappens, die in entscheidendem Maße für das Arbeitsgedächtnis verantwortlich ist, zu untersuchen (Greve et al. 2005). Die frontale Kognition ist eine bedeutende Komponente der allgemeinen Intelligenz, die mit dem HAWIE-R gemessen wird (Süß et al. 2002).

Es ist bekannt, daß Zytokine in höhere kognitive Funktionen sowohl des gesunden als auch des neuropsychiatrisch kranken Gehirns involviert sind.

Zirkulierende Zytokine, die in gesunden Gehirnen durch die Gabe von Lipopolysacchariden ausgeschüttet wurden, haben bei diesen vorher psychiatrisch unauffälligen Probanden Ängste, gedrückte Stimmung und vor allem eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten ausgelöst. Ebenso verhielt es sich bei Patienten, die Zytokine als Immuntherapie bekommen haben (Boulanger et al. 2004). Auch ein Zusammenhang zwischen dem Zytokinen und depressiven Erkrankungen wird vermutet, konnte aber noch nicht eindeutig nachgewiesen werden (Anismann et al. 1999; Conner et al. 1998; Levine et al. 1999). Ebenso verhält es sich mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises. Bei diesen Erkrankungen wird angenommen, daß inflammatorische Prozesse, die mit höheren Zytokinspiegeln, vor allem höheren IL-1 beta Spiegeln, eine Rolle in der Pathogenese spielen (Katila et al. 1999). Dies läßt vermuten, daß Zusammenhänge zwischen Zytokinen wie IL-1 beta, psychiatrischen Krankheiten, die mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistung einhergehen, bestehen, die noch nicht im Detail bekannt sind. Noch viel weniger ist über den Einfluß der Zytokine und der genetischen Polymorphismen in den Genen, die für diese Zytokine kodieren und teilweise Einfluß auf die Synthesekapazitäten dieser Zytokine haben, auf höhere kognitive Fähigkeiten in neuropsychiatrisch gesunden Gehirnen bekannt. Der hier in dieser Doktorarbeit untersuchte IL-1 beta Polymorphismus -511 kann nur einen kleinen Beitrag zum Verständnis der genetischen Faktoren auf die Kognition beitragen. Es müssen viele weitere in der Natur vorkommende Polymorphismen identifiziert und untersucht werden, um den Einfluß von genetischen Variationen auf kognitive Fähigkeiten zu verstehen. Dennoch führt diese Studie vielleicht dazu, neue Wege zur Behandlung von kognitiven Störungen bei psychiatrischen Erkrankungen zu finden. Dies gilt es in den nächsten Jahren weiter zu erforschen.

6 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
A	Adenosin
Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer-Demenz
AL -Puffer	Aluminium-Puffer
AMPA	alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-epropionic
ANOVA	(<i>analysis of variance</i>) Varianzanalyse
BDNF	<i>brain neurotropic factor</i>
BLAST	<i>Basic Local Alignment Search Tool</i> Programm zur Analyse biologischer Sequenzdaten
bp	(<i>base pairs</i>) Basenpaare
C	Cytosin
COMT	Catechol-o-methyl-Transferase
C-Terminus	Carboxy-Ende
df	(<i>degrees of freedom</i>) Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphat
DSM IV	<i>Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders Fourth Edition</i>
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FHAM	<i>Family History Assesment Module</i>
G	Guanin
g	generelle kognitive Fähigkeit
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HAWIE-R	Hamburger Wechsler Intelligenztest Revision
HCL	Salzsäure
5-HT2A	5-Hydroxy-Tryptamin (Serotonin) Rezeptor
His	Histidin
ICD-10	International Classification of Diseases, Klassifikationssystem für Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation
IL	Interleukin
IL-1 alpha	Interleukin-1 alpha
IL-1 beta	Interleukin-1 beta
IL-1 RA	Rezeptorantagonist
IQ	Intelligenzquotient
kb	Kilobasenpaare
MANOVA	(<i>multivariate analysis of variance</i>) Multivarianzanalyse
Met	Methionin
MISTRA	Minnesota Study of Twins Reared Apart
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMST	Mini Mental Status Test
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
n	Probandenzahl
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NGF	<i>Nerve growth factor</i>
NINCDS/ADRDA	(<i>Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
N-Terminus	Amino-Ende
p	Handlungs-Intelligenz
p (Chromosom)	<i>petit</i> , kurzer Arm eines Chromosoms
PCR	Polymerasekettenreaktion
ph	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoff-Ionenkonzentration
Primer	DNA-Oligonukleotid
PRNP	Prion Protein
p-Wert	(<i>probability</i>) Signifikanz
q (Chromosom)	(<i>queue</i>) langer Arm eines Chromosoms
RFLP	Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismus
RNA	Ribonukleinsäure
rpm	(<i>rounds per minute</i>) Umdrehungen pro Minute
s	spezielle Fähigkeiten
SASTA	Swedish Adoption/Twin Study of Aging
SD	Standardabweichung
SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM VI, Achse I
SKID II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM VI, Achse II
SNP	(<i>single nucleotid polymorphism</i>) Basenaustausch-Polymorphismus
SSA	succinate semialdehyd
SSADH	succinate semialdehyd dehydrogenase
T	Thymin
Tab.	Tabellle
Taq	<i>Thermus aquaticus</i> , Bakterium, aus dem die Isolation der Taq-Polymerase für das PCR-Verfahren erfolgt
TATA-Box	DNA-Sequenz zur Genregulation der Traskription in der Promotor-Region eines Eukaryonten-Gens (5'-TATAAA-3')
Tyr	Tyrosin
v	verbale Intelligenz
Val	Valin
WAIS-R	<i>Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-Revision</i>
ZNS	zentrales Nervensystem
µl	Mikroliter
°C	Grad Celsius

7 Literaturverzeichnis

1. Akaboshi S, Hogema Bm, Novelletto A, Malasapina P, Salomons Gs, Maropoulos Gd, Jokobs C, Grompe M, and Gibson Km (2003) Mutational spectrum of the succinate semialdehyde dehydrogenase (ALDH5A1) gene and functional analysis of 27 novel disease-causing mutations in patients with SSADH deficiency. *Hum Mutat* 22 (6): 442-450.
2. Akiyoshi M, Shimizu Y, and Saito M (1990) Interleukin-1 increases norepinephrine turnover in the spleen and lung in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 173 (3): 1266-1270.
3. Amelang M and Bartussek D (2001) Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage ed. 2001, Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.
4. Amthauer R, Brocke B, Liepmann D, and Beauducel A (2001) Intelligenz-Struktur-Test 2000 R (I-S-T 2000 R). 2001, Göttingen: Hogrefe.
5. Ananjew Bg and Stepanowa Ji (1974) Die Entwicklung der psychophysiologischen Funktionen bei jüngeren Erwachsenen. 1974, Berlin: Deutscher Verlag der Wissenschaften.
6. Ando J, Ono Y, and Wright M (2001) Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behav Genet.* 31: 615-624.
7. Anismann H, Ravindran Av, Griffiths J, and Merali Z (1999) Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry* 4: 182-188.
8. Auron Pe (1998) The interleukin 1 receptor: ligand interactions and signal transduction. *Cytokine Growth Factor Rev.* 9 (3-4): 221-237.
9. Avital A, Goshen I, Kamsler A, Segal M, Iverfeldt K, Richter-Levin G, and Yirmiya R (2003) Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neuronal plasticity. *Hippocampus* 13 (7): 826-834.
10. Bahi N, Friocourt G, Carrie A, Graham Me, Weiss JI, Chafey P, Fauchereau F, Burgoyne Rd, and Chelly J (2003) IL1 receptor accessory protein like, a protein involved in X-linked mental retardation, interacts with Neuronal Calcium Sensor-1 and regulated exocytosis. *Hum Mol Genet* 12 (12): 1415-1425.
11. Beal Mf (1992) Mechanisms of excitotoxicity in neurologic diseases. *FASEB J* 6 (15): 3338-3344.
12. Bellinger Fp, Mabamba S, and Siggins Gr (1993) Interleukin-1 β inhibits synaptic strength and long term potentiation in the rat CA1 hippocampus. *Brain Res* 628: 227-234.
13. Blasi P, Boyl Pp, Ledda M, Novelletto A, Gibson Km, Jakobs C, Hogema B, Akaboshi S, Loreni F, and Malasapina P (2002) Structure of human succinic semialdehyde dehydrogenase gene: identification of promotor region and alternatively processes isoforms. *Mol Genet Metab* 74 (4): 348-362.
14. Blöink R (2006) Die Struktur der Intelligenz im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. in *Hawie-III: Ein Beitrag zur Konstruktvalidität.e*, KOVAC D, Editor. 2006: Hamburg.

15. Bøddecker A and Ziegler A (2000) Assoziations- und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengenenen. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (125): 810-815.
16. Boomsma Di (1993) Current status and future prospects in twin studies of the development of cognitive abilities, infancy to old age. *in Twins as a tool of behavioral genetics*, BOUCHARD TJ and PROPPING P, Editors. 1993, Wiley & Sons: Chichester.
17. Boraschi D, Bossu P, Ruggiero P, Tagliabue A, Bertini R, Maccia G, Gasbarro C, Pellegrini L, Melillo G, and Ulisse E (1995) Mapping of receptor binding sites on IL-1 beta by reconstruction of IL-1ra-like domains. *J Immunol* 155 (10): 4719-4725.
18. Bouchard Tjj (1998) Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities. *Hum Biol* 70 (2): 257-279.
19. Bouchard Tjj, Lykken Dt, Mc Gue M, Segal NI, and Tellegen A (1990) Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science* 250 (4978): 223-228.
20. Bouchard Tjj and McGue M (2003) Genetic and environmental influences on human psychological differences. *J Neurobiol* 54 (1): 4-45.
21. Boulanger Lm and Shatz Cj (2004) Immune signalling in neuronal development, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* 4: 521-531.
22. Brocke A and Beauducel A (2001) Intelligenz als Konstrukt. *in Perspektiven der Intelligenzforschung*, GUTHKE S, Editor. 2001, Pabst: Lengerich.
23. Bruder Ge, Keilp Jg, Shikhman M, Schori E, Gorman Jm, and Gilliam Tc (2005) Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol Psychiatry* 58 (11): 901-907.
24. Buhot Mc, Martin S, and Segu L (2000) Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med* 32 (3): 210-221.
25. Busfield Sj, Comrag Ca, Yu G, Chickering Tw, Smutko Js, Zhou H, Leiby Kr, Holmgren Lm, Gearing Dp, and Pan Y (2000) Identification and Gene organization of three novel members of the IL-1 family on human chromosome 2. *Genomics* 66 (2): 213-216.
26. Carrol Jb (1993) Human cognitive abilities. 1993, Cambridge: Cambridge University Press.
27. Casselli Rj, Osborne D, Reinman Em, Hentz Jg, Barbieri Cj, Saunders Am, Hardy J, Graff-Radford Nr, Hall Gr, and Alexander Ge (2001) Preclinical decline in late middle-aged asymptomatic apolipoprotein E-e4/e4 homozygotes: a replication study. *J Neurol Sci* 189 (1-2): 93-98.
28. Casselli Rj, Reinman Em, Osborne D, Hentz Jg, Baxter Lc, Hernandez Jl, and Alexander Gg (2004) Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology* 62 (11): 1990-1995.
29. Cattell Rb (1963) Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of educational psychology* 54: 1-23.
30. Cerretti Dp, Kozlosky Cj, Mosley B, Nelson N, Van Ness K, Greenstreet Ta, March Cj, Kronheim Sr, Druck T, and Cannizzaro La (1992) Molecular cloning of the interleukin-1 beta converting enzyme. *Science* 256 (5053): 97-100.

31. Chen J, Lipska Bk, Halim N, Ma Qd, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana Bs, Hyde Tm, Hermann Mm, Apud J, Egan Mf, Kleinmann Je, and Weinberger Dr (2004) Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75: 807-821.
32. Cohen J (1952) Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of the three neuropsychiatric groups. *J Abnorm Soc Psychol* 47: 359-365.
33. Cohen Rm, Small C, Lalonde F, Friz J, and Sunderland T (2001) Effect of an apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy woman. *Neurology* 57 (12): 2223-2228.
34. Colotta F, Re F, Muzio M, Bertini R, Polentarutti N, Sironi M, Giri Jg, Dower Sk, Sims Je, and Mantovoni A (1993) Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science* 261 (5120): 472-475.
35. Conner Tj and Leonard Be (1998) Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 62: 583-606.
36. Coogan A and O`Conner Jj (1997) Inhibition of NMDA receptor-mediated synaptic transmission in the rat dentate gyrus in vitro by IL-1 beta. *Neuroreport* 8 (9-10): 2107-2110.
37. Craig D, Hart Dj, Mccool K, Mcilroy Sp, and Passmore Ap (2004) The Interleukin 1 β Gene Promotor Polymorphism (-511) Acts as a Risk Factor for Psychosis in Alzheimer's Dementia. *Ann Neurol* 56: 121-124.
38. Cunningham Aj, Murray Ca, O`Neil Laj, Lynch Ma, and O`Conner Jj (1996) Interleukin-1 β (IL-1 β) and tumour necrosis factor (TNF) inhibit long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vitro. *Neurosci Lett* 203: 17-20.
39. Davis Lj, Hamlett Ic, and Reitan Rm (1966) Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem-solving and experiential backgrounds of retardates. *Percept Motor Skills* 22: 499-505.
40. De Geus Ejc, Wright Mj, Martin Ng, and Boomsma Di (2001) Genetics of Brain Function and Cognition. *Behav Genet.* 31 (6): 489-495.
41. De Mille Mm, Kidd Jr, Ruggeri V, Palmatier Ma, Goldman D, Odunsi A, Okonofua F, Grigorenko E, Schulz Lo, Bonne-Tamir B, Lu Rb, Parnas J, Pakstis Aj, and Kidd Kk (2002) Population variation in linkage disequilibrium across the COMT gene considering promotor region and coding region variation. *Hum Genet* 111 (6): 521-537.
42. De Quervain Dj, Henke K, Aerni A, Coluccia D, Wollmer Ma, Hock C, Nitsch Rm, and Papassotiropoulos A (2003) A functional genetic variation of the 5-HT_{2a} receptor affects in human memory. *Nat Neurosci* 6 (11): 1141-1142.
43. Devlin B, Daniels M, and Roeder K (1997) The heritability of IQ. *Nature* (388): 468-471.
44. Di Giovine Fs, Takhsh E, Blakemore Ai, and Duff Gw (1992) Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). *Hum Mol Genet* 1 (6): 450.
45. Dinarello Ca (1991) Interleukin-1 and Interleukin-1 antagonism. *Blood* 77 (8): 1627-1625.
46. Dinarello Ca (1994) The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB J* 8 (15): 1314-1325.

47. Dinarello Ca (1996) Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 87 (6): 2095-2147.
48. Dinarello Ca and Thompsen Rc (1991) Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol* 12 (11): 404-410.
49. Doppelt Je and Wallace Li (1955) Standardization of the Wechsler Adult Intelligence Scale for older persons. *J Abnorm Soc Psychol* 51: 312-330.
50. Duncan J, Burgess P, and Emslie H (1995) Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologica* 33: 261-268.
51. Dunn Aj (1992) Endotoxin-induced activation of cerebral catecholamine and serotonin metabolism: comparison with interleukin-1. *J Pharmacol Exp Ther* 261 (3): 964-969.
52. Egan Mf, Goldberg Te, Kolachana Bs, Callicott Jh, Mazzanti Cm, Straub Re, Goldman D, and Weinberger Dr (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (12): 6917-6922.
53. Egan Mf, Kojima M, Callicott Jh, Goldberg Te, and Kolachana Bs (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112: 257-269.
54. Egan Mf, Straub Re, Goldberg Te, Yakub I, Callicott Jh, Hariri Ar, Mattay Vs, Bertolino A, Hyde Tm, Shannon-Weickert C, Akil M, Crook J, Vakkalanka Rk, Balkissoon R, Gibbs Ra, Kleinmann Je, and Weinberger Dr (2004) Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (34): 12604-12609.
55. Ehl C, Kölsch H, Ptok U, Jessen F, Schmitz S, Frahnert C, Schlösser R, Rao Ml, Maier W, and Heun R (2002) Association of an interleukin-1 β gene polymorphism at position -511 with Alzheimer's disease. *Int J Mol Med*. 11 (2): 235-238.
56. El Omar Em, Carrington M, Chow Wh, Mccool Ke, Bream Jh, Young Ha, Herrera J, Lissowska J, Yuan Cc, Rothmann N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni Jf, and Rabkin Cs (2000) Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 404 (6776): 398-402.
57. Eyenseck Hj (1979) The structure and measurement of intelligence. 1979, New York: Springer.
58. Farlow Mr, He Y, Tekin S, Xu J, Lane R, and Charles Hc (2004) Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology* 63 (10): 1898-1901.
59. Fay E and Stumpf H (1999) Intelligenzdaten. in *Psychologische Diagnostik* 8.4: 396-412.e, JÄGER SR and PETERMANN F, Editors. 1999, Psychologie Verlags Union: Weinheim 396-412.
60. Folstein Mf, Folstein Se, and Mc Hugh Pr (1975) "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198.
61. Friedmann Wj, Thakur S, Seidmann L, and Rabson Ab (1996) Regulation of nerve growth factor mRNA by interleukin-1 in rat hippocampal astrocytes is mediated by NFkappaB.
62. Frisbie Dd, Sandler Ea, Trotter Gw, and Mciwraith Cw (2000) Metabolic and mitogenic activities of insulin-like growth factor-1 in interleukin-1 conditioned equine cartilage. *Am J Vet Res* 61 (4): 436-442.
63. Furth Hg and Milgram Na (1965) Verbal factors in performance on WISC similarities. *J Clin Psychol* 21: 424-427.

64. Giulian D, Vaca K, and Johnson B (1988) Secreted peptides as regulators of neuron-glia and glia-glia interactions in the developing nervous system. *J Neurosci Res* 21 (2-4): 487-500.
65. Giulian D, Young Dg, Woodward J, Brown Dc, and Lachmann Lb (1988) Interleukin-1 is an astroglial growth factor in the developing brain. *J Neurosci* 8 (2): 709-714.
66. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary Ds, and Andreason Nc (1999) Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156: 1342-1348.
67. Gorlyn M, Keilp Jg, Oquendo Ma, Burke Ak, Sackeim Ha, and John-Mann J (2006) The WAIS-III and major depression: absence of VIQ/PIQ differences. *J Clin Exp Neuropsychol* 28 (7): 1145-47.
68. Greenfeder Sa, Nunes P, Kwee L, Labow M, Chizzonite Ra, and Ju G (1995) Molecular cloning and characterization of a second subunit of the interleukin 1 receptor complex. *J Biol Chem* 270 (23): 13757-13765.
69. Greve Kw, Strickle Tr, Love Jm, Bianchini Kj, and Stanford Ms (2005) Latent structure of Wisconsin Card Sorting Test: a confirmatory factor analytic study. *Archives of Clinical Neuropsychology* 20: 355-364.
70. Grimaldi Lm, Casadei Vm, Ferri C, Veglia F, Licastro F, Annoni G, Biunno I, De Bellis G, Sorbi S, Mariani C, Canal N, Griffin Ws, and Franceschi M (2002) Association of early-onset Alzheimer's disease with an interleukin-1 alpha gene polymorphism. *Ann Neurol* 47 (3): 361-365.
71. Guttmacher Ae and Collins Fs (2002) Genomic Medicine - A Primer. *N Engl J Med* 347 (19): 1512-1520.
72. Haier Rj, Jung Re, Yeo Ra, Head K, and Alkire Mt (2004) Structural brain variation and general intelligence. *Neuro Image* 23 (1): 425-433.
73. Haigh Cl and Brown Dr (2006) Prion protein reduces both oxidative and non oxidative copper toxicity. *J Neurochem* 19.
74. Hall Sk, Perregaux Dg, Gabel Ca, Woodworth T, Durham Lk, Huizinga Twf, Breedveld Fc, and Seymour Ab (2004) Correlation of Polymorphic Variation in the Promotor Region of the Interleukin-1 β Gene With Secretion of Interleukin-1 beta Protein. *Arthritis and Rheumatism* 50 (6): 1976-1983.
75. Hampe J, Schreiber S, and Krawczak M (2003) Entropy-based SNP selection for genetic Association studies. *Mol Gen* 114: 36-43.
76. Hariri Ar, Goldberg Te, Mattay Vs, Kolachana Bs, Callicott Jh, Egan Mf, and Weinberger Dr (2003) Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphsim affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 23 (17): 6690-6694.
77. Hildebrandt H (1993) Psyrembel Medizinisches Wörterbuch. 1993, Berlin: Walter de Gruyter Verlag.
78. Hilger E and Kaspar S (2002) Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 3: 17-22.
79. Holmes C, El-Okf M, Williams Al, Cunningham C, Wilcockson D, and Perry Vh (2003) Systemic infection, interleukin 1 beta, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 788-789.
80. Hopkins Sj and Rothwell Nj (1995) Cytokines and the nervous systems: Expression and recognition. *Trends Neurosci* 18 (2): 83-88.

81. Jäger Ao (1982) Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostika* 23: 195-225.
82. Jäger Rs and Petermann F (1999) Psychologische Diagnostik. 1999, Weinheim: BELTZ, Psychologie VerlagsUnion.
83. Katila H, Appelberg B, Hurme M, and Rimon R (1994) Plasma levels of interleukin-1 β and interleukin-6 in schizophrenia, other psychosis, and affektive disorders. *Schizophr Res* 12: 29-34.
84. Katila H, Hänninen K, and Hurme M (1999) Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 4: 179-181.
85. Kaufmann As and Lichtenberger Eo (1999) Essentials of WAIS-III assessment. *in.e.* 1999, John Willey & Sons: New York.
86. Keane Km, Giegel Da, Lipinski Wj, Callahan Mj, and Shivers Bd (1995) Cloning, tissue expression and regulation of rat interleukin-1 beta converting enzyme. *Cytokine* 7 (2): 105-110.
87. Klages Jd, Fisk Jd, and Rockwood K (2003) APOE genotype, memory test performance, and risk for Alzheimer's disease in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15 (1): 1-5.
88. Lai Ay, Swayze Rd, El-Husseini A, and Song C (2006) Interleukin-1 beta modulates AMPA receptor expression and phosphorylation in hippocampal neurons. *J Neuroimmunol* 18: 1-10.
89. Levine J, Barak Y, Chengappa Kn, Rapoport A, Rebey M, and Barak V (1999) Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology* 40: 171-176.
90. Loehlin Jc, Horn Jm, and Willerman L (1989) Modelling IQ change: Evidence from the Texas Adoption Project. *Child Dev* 60: 993-1004.
91. Loughlin J, Dowling B, Mustafa Z, and Chpman K (2002) Association of the interleukin-1 gene cluster on chromosome 2q13 with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* 46 (6): 1519-1527.
92. Ma Sl, Tang Nl, Lam Lc, and Chiu Hf (2003) Lack of assoziation of the interleukin-1 beta gene polymorphsim with Alzheimer's disease in a Chinese population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 16 (4): 265-258.
93. Maccioni Rb, Lavados M, Mccioni Cb, and Mendoza-Naranjo A (2004) Biological Markers of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res* 1 (4): 307-14.
94. Malhotra Ak, Kestler Lj, Mazzanti C, Bates Ja, Goldberg Te, and Goldman D (2002) A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry* 159 (4): 652-654.
95. Mason Jl, Suzuki K, Chaplin Dd, and Matsushima Gk (2001) Interleukin-1 beta promotes repair of the CNS. *J. Neurosci* 21 (18): 7046-7052.
96. Matrazzo Jd (1982) Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler. 1982, Bern, Stuttgart, Wien: Hans Huber.
97. Matsumoto Y, Yamaguchi T, Watanabe S, and Yamamoto T (2003) Involvement of arachidonic acid cascade in working memory impairment induced by interleukin-1 beta. *Neuropharmacology* 46: 1195-1200.
98. Matsumoto Y, Yoshida M, Watanabe S, and Yamamoto T (2001) Involvement of cholingergic and glutamatergic functions in working memory impairment induced by interleukin-1 β in rats. *European Journal of Pharmacology* 430: 283-288.

99. Mattila Km, Rinne Jo, Lethimaki T, Royotta M, Ahonen Jp, and Hurme M (2002) Association of an interleukin 1 β gene polymorphism (-511) with Parkinson disease in Finnish patients. *J Med Genet* 39 (6): 400-402.
100. Mcclearn Ge, Johansson B, Berg S, Pedersen Ni, Ahern F, Petrill S, and Plomin R (1997) Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276: 1560-1563.
101. Mcculley M, Day Inm, and Holmes C (2003) Association Between Interleukin 1- β Promotor (-511) Polymorphism and Depressive Symptoms in Alzheimer's Disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 124 (1): 50-53.
102. Mcgue M and Christensen K (2001) The heritability of cognitive functioning in very old adults: evidence from Danish twins aged 75 years and older. *Psychol Aging* 16 (2): 272-280.
103. Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, and Stadlan Em (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34: 939-944.
104. Meisenzahl Em, Rujescu D, Kirner A, Giegling I, Kathmann N, Leinsinger G, Hegerl U, Hahn K, and Möller Hj (2001) Association of an Interleukin-1 β Genetic Polymorphism with Altered Brain Structure in Patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158 (8): 1316-1319.
105. Minster Ri, Dekosky St, Ganguli M, Belle S, and Kamboh Mi (2000) Genetic Association Studies of Interleukin-1 Receptor Antagonist Genes and the Risk of Alzheimer Disease. *Ann Neurol* 48 (5).
106. Möller Hj, Laux G, and Deister A (2001) *Psychiatrie und Psychotherapie*. 2001, Stuttgart: Thieme Verlag.
107. Morley Ki and Montgomery Gw (2001) The genetics of cognitive processes: candidate genes in humans and animals. *Behav Genet*. 31 (6): 511-513.
108. Morris Ms (2003) Homocystein and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2: 425-428.
109. Mousa A, Seiger A, Kjaeldgaard A, and Bakhiet M (1999) Human first trimester forebrain cells express genes for inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Cytokine* 11 (1): 55-60.
110. Müller N and Ackenheil M (1998) Psychoneuroimmunology and the cytokine actions in the CNS: implications for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 22 (1): 1-33.
111. Nakamura Y, Matsuda I, Bentley D, Donnelly P, Cardon L, Hudson T, Yang H, and Shen Y (2005) A haplotype map of the human genome. *Nature* 437 (7063): 1241-1242.
112. Nawa H, Takahashi M, and Patterson Ph (2000) Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia-support for the developmental model. *Mol Psychiatry* 5 (6): 594-603.
113. Newman Di, Tellegen A, and Bouchard Tjj (1998) Individual differences in adult ego development: sources of influence in twins reared apart. *J Pers Soc Psychol* 74 (4): 985-995.
114. Nicklin Mj, Barton JI, Nguyen M, Fitzgerald Mg, Duff Gw, and Kornmann K (2002) A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster. *Genomics* 79 (5): 718-725.

115. Papassotiropoulos A, Henke K, Aerni A, Coluccia D, Garcia E, Wollmer Ma, Huynh Kd, Monsch Au, Stähelin Hb, Hock C, Nitsch Rm, and De Quervain Dj (2005) Age-dependent-2a-receptor polymorphism (His452Tyr) on human memory. *Neuroreport* 16 (8): 839-842.
116. Patterson Ph and Nawa H (1993) Neuronal differentiation factors/cytokines and synaptic plasticity. *Cell Suppl* 72: 123-137.
117. Pawlik K (1966) Concepts in human cognition and aptitudes. in *Handbook of multivariate experimental psychology*, CATELL RB, Editor. 1966, Rand McNally: Chicago.
118. Pawlik K (1968) Dimension des Verhaltens. 1968, Stuttgart: Huber.
119. Pawlik K (1982) Multivariate Persönlichkeitsforschung. 1982, Bern, Stuttgart, Wien: Huber.
120. Pedersen NI, Mc Clearn Ge, Plomin R, Nesselroade Jr, Berg S, and Defaire U (1991) The Swedish Adoption Twin Study of Aging: an update. *Acta Genet Med Gemellol* 40 (1): 7-20.
121. Pedersen NI, Plomin R, Nesselroade Jr, and Mc Clearn Ge (1992) A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span. *Psychological Science* 3: 346-353.
122. Petschenig M (1969) Der kleine Stowasser, Lateinisch-deutsches Schulwörterbuch. 1969, München: S. Frentag Verlag.
123. Plomin R, De Fries Jc, McClearn Ge, and Rutter M (1999) Gene, Umwelt und Verhalten. 1999, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber.
124. Plomin R and Kosslyn Sm (2001) Genes, brain and cognition. *Nat Neurosci* 4 (12): 1253-1258.
125. Plomin R and Petrill S (1997) Genetics and intelligence: What's new? *Intelligence* 24: 53-77.
126. Plomin R, Turic Dm, Hill L, Turic De, Stephens M, Williams J, Owen Mj, and O'Donovan Mc (2004) A functional polymorphism in the succinate-semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase 5 family member A1) gene is associated with cognitive ability. *Mol Psychiatry* 9 (6): 582-586.
127. Posthuma D, Baare Wf, Hulshoff Pol He, Kahn Rs, Boomsma D, and De Geus E (2003) Genetic correlations between brain volumes and the WAIS-III dimensions of verbal comprehension, working memory, perceptual organization, and processing speed. *Twin Res* 6 (2): 131-139.
128. Posthuma D, De Geus Ej, Baare Wf, Hulshoff Pol He, Kahn Rs, and Boomsma Di (2002) The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. *Nat Neurosci* 5: 83-84.
129. Posthuma D, Luciano M, De Geus Ejc, Wrigth Mj, Slagboom Pe, Montgomery Gw, Boomsma Di, and Martin Ng (2005) A Genomewide Scan for Intelligence Identifies Quantitative Trait Loci on 2q and 6q. *Am J Hum Genet* 77: 318-326.
130. Posthuma D, Neale Mc, Boomsma Di, and De Geus Eij (2001) Are smarter brains running faster? heritability of alpha peak frequency, IQ and their interrelation. *Behav Genet.* 31: 567-579.
131. Rapaport Sr (1953) Intellectual deficit in organics and schizophrenics. *J Consult Psychol* 17: 389-395.
132. Ravaglia G, Paola F, Maioli F, Martelli M, Montesi F, Bastagli L, Bianchin M, Chiappelli M, Tumini E, Bolondi L, and Licastro F (2006) Interleukin-1

- beta and interleukin-6 gene polymorphisms as risk factors for AD: a prospective study. *Exp Gerontol* 41 (1): 85-92.
133. Recio-Pinto E and Ishii Dn (1988) Insulin and related growth factors: effects on the nervous system and mechanism for neurite growth and regeneration. *Neurochem Int* 12 (4): 397-414.
 134. Reynolds Ca, Jansson M, Gatz M, and Pedersen NI (2006) Longitudinal change in memory performance associated with HTR2A polymorphism. *Neurobiol Aging* 27 (1): 150-154.
 135. Rice Jp, Reich T, Buchholz Kk, Neumann Rj, and Fishman R (1995) Comparison of direct interview and family history diagnosis of alcohol dependence. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 19: 1018-1023.
 136. Rosselli M, Tappen R, Williams C, and Salvatierra J (2006) The relation of education and gender on the attention items of the Mini-Mental State Examination in Spanish speaking Hispanic elders. *Arch Clin Neuropsychol* 21 (7): 677-686.
 137. Rothermund M, Arolt V, Peters M, Gutbrodt H, Fenker J, and Kersting A (2001) Inflammatory markers in major depression and melancholia. *Affect Disord* 63: 93-102.
 138. Rothwell Nj and Hopkins Sj (1995) Cytokines and the nervous system: II: actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci* 18 (3): 130-136.
 139. Rothwell Nj and Luheshi G (1994) Pharmacology of interleukin-1 actions in the brain. *Adv Pharmacol* 25: 1-20.
 140. Rowe Dc, Jacobsen Kc, and Van Den Oord Ej (1999) Genetic and environmental influences on vocabulary IQ: parental education level as moderator. *Child Dev* 70 (5): 1151-1162.
 141. Rujescu D, Hartmann Am, Gonnermann C, Möller Hj, and Giegling I (2003) M129V in the prion protein may influence cognitive performance. *Mol Psychiatry* (8): 937-941.
 142. Sambok J (1989) Analysis and cloning of eukaryotic genomic DNA. *in Molecular cloning A laboratory manual 2.e.* 1989, Cold Spring Laboratory Press.
 143. Schmidt Rf, Thewes G, and Lang F (2000) Physiologie des Menschen. Nozizeption und Schmerz, ed. SCHAIBLE HG and SCHMIDT RF. 2000, Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag. 236-250.
 144. Schneider H, Pitossi F, Balschun D, Wagner A, Del Rey A, and Besedovsky Ho (1998) A neuromodulatory role of interleukin-1beta in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci* 95: 7778-7783.
 145. Serpia D, Matera Mg, Dal Forno G, Gravina C, Masullo C, Daniele A, Binetti G, Bonvicini C, Squitti R, Palermo Mt, Davis Dg, Antuono P, Wekstein Dr, Dobrina A, Gennarelli M, and Fazio Vm (2005) Genotypes and haplotypes in the IL-1 gene cluster: analysis of two genetically and diagnostically distinct groups of Alzheimer patients. *Neurobiol Aging* 26 (4): 455-465.
 146. Shintani F, Kanba S, Nakaki T, Nibuya M, Kinoshita N, Suzuki E, Yagi G, Kato R, and Asai M (1993) Interleukin-1 beta augments release of norepinephrine, dopamine and serotonin in the rat anterior hypothalamus. *J. Neurosci* 13 (8): 3574-3581.
 147. Song C, Phillips Ag, Leonard Be, and Horrobin Df (2004) Ethyl-eicosapentaenoic acid ingestion prevents corticosterone-mediated

- memory impairment induced by central administration of interleukin-1 β in rats. *Mol Psychiatry* 9 (630-638).
148. Spranger M, Lindholm D, Bandtlow C, Heumann R, Gnahn H, Naher-Noe M, and Thoenen H (1990) Regulation of Nerve Growth Factor (NGF) Synthesis in the Rat Central Nervous System: Comparison between the Effects of Interleukin-1 and Various Growth Factors in Astrocyte Cultures and in vivo. *Eur J Neurosci* 2 (1): 69-76.
 149. Squire Lr (1992) Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 99: 195-231.
 150. Sternberg Rj (2000) The Holey Grail of General Intelligence, in *Science's Compass*. 399-401.
 151. Stoppe G (1997) Demenzen. in *Diagnose und Differentialdiagnose der Demenz und Demenzerkrankungen.e*, WÄCHTLER C, Editor. 1997, Thieme: Stuttgart.
 152. Strachan T and Read Ap (1996) Molekulare Humangenetik. 1996, Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akad Verlag.
 153. Strijbos Pj and Rothwell Nj (1995) Interleukin-1 beta attenuates excitatory amino acid-induced neurodegeneration in vitro: involvement of nerve growth factor. *J. Neurosci* 15 (5 PT 1): 3468-3474.
 154. Subramaniam S, Stansberg C, and Cunningham C (2004) The interleukin-1 receptor family. *Dev Comp Immunol* 28 (5): 415-428.
 155. Süß Hm, Oberauer K, Wittmann Ww, Wilhelm O, and Schulze R (2002) Working memory capacity explains reasoning ability and a little bit more. *Intelligence* 30: 261-288.
 156. Tariq Sh, Tumosa N, Chibnall Jt, Perry Mh, and Morley Je (2006) Comparison of the saint louis university mental status examination and the mini-mental state examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder - a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry* 14 (11): 900-10.
 157. Tarkowski E, Liljeroth Am, Nilsson A, Minthon L, and Blennow K (2001) Decreased levels of intrathecal interleukin 1 receptor antagonist in Alzheimer`s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12 (5): 314-317.
 158. Tewes U (1994) Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991; Handbuch und Testanweisung. 2nd ed ed. 1994, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.
 159. Thurstone Ll and Thurstone Tg (1941) Factorial studies of intelligence. *The University of Chigago Press*.
 160. Toga Aw and Thompson Pm (2005) Genetics of Brain Structure and Intelligence. *Annu Rev Neurosci* 28: 1-23.
 161. Tonelli Lh and Postolache Tt (2005) Tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6 and major histocompatibility complex molecules in the normal brain after peripheral immune challenge. *Neurol Res* 27 (7): 679-684.
 162. Trotta Pp (1991) Cytokines: an overview. *Am J Reprod Immunol* 25 (3): 137-141.
 163. Tsai Sj, Hong Cj, Yu G, and Chen Tj (2004) Assoziation study of a brain-derived neurotropic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females. *Neuropsychobiology* 49 (1): 13-16.
 164. Tsai Sj, Yu Yw, Chen Jy, Liou Yj, Chen Mc, and Hong Cj (2003) Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene

- polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett* 338 (2): 123-126.
165. Tsuang Mt, Stone Ws, and Faraone Sv (2001) Genes, environment and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry Supplement* 40: 18-24.
 166. Turkheimer E, Haley A, Waldron M, D'Onofrio B, and Gottesman Ii (2003) Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol Sci* 14 (6): 623-628.
 167. Undheim Jo and Horn JI (1977) Critical evaluation of Guilford's Structure-of-Intelligence-Theory. *Intelligence* 1 1: 65-81.
 168. Vernon Pe (1950) The structure of human abilities. 1950, London: Methuen.
 169. Vernon Pe (1965) Ability factors and environmental abilities. *American Psychologist* 20: 723-733.
 170. Vink Jm and Boomsma Di (2002) Gene finding strategies. *Biological Psychology* 61: 53-71.
 171. Wang Wf, Liao Yc, Wu Sl, Tsai Fj, Lee Cc, and Hua Cs (2005) Association of interleukin-1 beta and receptor antagonist gene polymorphisms with late onset Alzheimer's disease in Taiwan Chinese. *Eur J Neurol* 12 (8): 609-613.
 172. Wechsler D (1964) Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Textband zum Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. 1964, Bern.
 173. Wechsler D (1997) Wechsler Adult Intelligence Scale-III. 1997, San Antonio: The Psychological Cooperation.
 174. Wesche H, Korherr C, Kracht M, Falk W, Resch K, and Martin Mu (1997) The interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1RAcP) is essential for IL-1-induced activation of interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK) and stress-activated protein kinases (SAP kinases). *J Biol Chem* 272 (12): 7727-7731.
 175. Whetsell Woj (1996) Current concepts of excitotoxicity. *J Neuropathol Exp Neurol* 55 (1).
 176. Wilson Rs, Bienias JI, Berry-Kravis E, Evans Da, and Bennett Da (2002) The apolipoprotein E epsilon 2 allele and decline in episodic memory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 (6): 672-677.
 177. Wittchen H-U, Saß H, and Zaudig M (1996) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM VI. *in.e.* 1996, Hogrefe Verlag für Psychiatrie: Göttingen, Bern Toronto, Seattle.
 178. Wittchen H-U, Zaudig M, and Feydrich T (1997) SKID Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II. *in.e.* 1997, Hogrefe Verlag für Psychiatrie: Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
 179. Woodcock Rw (1990) Theoretical foundations of the WJ-R measures of cognitive ability. *J Psychoeduc Assess* 8: 231-258.
 180. Wright M, De Geus E, Ando J, Luciano M, Posthuma D, Ono Y, Hansell N, Van Baal C, Hiraishi K, Hasegawa T, Smith G, Geffen G, Geffen L, Shigenobu K, Miyake A, Martin N, and Boomsma D (2000) Genetics of Cognition: Outline of a Collaborative Twin Study. *Twin Research* 4 (1): 48-56.
 181. Yu Yw, Chen Tj, Hong Cj, Chen Hm, and Tsai Sj (2003) Association study of the interleukin-1 beta (C-511T) genetic polymorphism with major depressive disorder, associated symptomatology, and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology* 28 (6): 1182-1185.

182. Yucesoy B, Peila R, White Lr, Wu Km, Johnson Vj, Kashon MI, Luster Mi, and Launer Lj (2006) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with dementia in a community-based sample: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 27 (2): 211-217.
183. Zalcman S, Green-Johnson Jm, Murray L, Nance Dm, Dyck D, Anismann H, and Greenberg Ah (1994) Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2, and -6. *Brain Res* 643 (1-2): 40-49.
184. Zimbardo Pg and Gerring Rj (2004) Psychologie. 2004, München: Pearson Studium.
185. Zimmermann Il, Woo-Sam Jw, and Glaser Aj (1973) Clinical Interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale. 1973, New York: Grune & Stratton.

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Möller für die Möglichkeit, diese Arbeit in der vom Ihm geleiteten Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchführen zu dürfen.

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. med. D. Rujescu für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Dissertationsarbeit in seiner Arbeitsgruppe für Molekulare und Klinische Neurobiologie.

In besonderem Maße möchte ich mich bei Frau Diplompsychologin Ina Giegling für die Beantwortung all meiner Fragen, die Betreuung bei der praktischen Durchführung dieser Arbeit, die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung und das Korrekturlesen bedanken.

Mein herzlichster Dank gilt Frau Dr. biol. Annette Hartmann für die kompetente Unterstützung bei labortechnischen und genetischen Fragestellungen und für das Korrekturlesen.

Ein herzlicher Dank gilt auch sämtlichen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Molekulare und klinische Neurobiologie. Besonders hervorheben möchte ich hier Herrn Dr. med. Just Genius und die Mitarbeiter des Labors.

Auch Herrn Dr. Ing. Peter Tabery und Herrn Dr. med. Christian Berchtenbreiter möchte ich für die Hilfestellungen bei technischen Problemen danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben und so die Arbeit erst ermöglicht haben.

9 Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Veronika Marianne Reinisch
Anschrift: Richard-Wagner-Str. 55
82152 Planegg
Tel.: 089/89356283 od. 0178/3572809
e-mail: veronika.reinisch@med.uni-muenchen.de
Geburtsdatum: 21.05.1980

Studium:

25.06.1999 Abitur am neusprachlichen Elsa – Brändström -
Gymnasium in München
29.11.1999 – 28.01.2000 Krankenpflegepraktikum an der Chirurgischen Klinik
des Klinikums Innenstadt
01.04.2000 Aufnahme des Medizinstudiums an der LMU -
München
03.04.2002 Physikum
22.07.2002 – 20.08.2002 Famulatur im Krankenhaus Dritter Orden München –
Nymphenburg in der Inneren Medizin bei Chefarzt
Dr. med. Dieter Lindner
16.04.2003 I. Staatsexamen
seit Juli 2003 Doktorarbeit im Fach Psychiatrie in der
Arbeitsgruppe Molekulare und Klinische
Neurobiologie bei PD. Dr. med. D. Rujescu mit dem
Thema „Einfluß genetischer Polymorphsimen im
Interleukin-1 beta Gen auf kognitive Phänotypen“
15.09.2003 – 14.10.2003 Famulatur am Universitätsklinikum der LMU in
München im Fach Psychiatrie
16.02.2004 – 16.03.2004 Praxisfamulatur in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
(Fachbereiche: funktionell-ästhetische Operationen,
Tinnitus- und Schwindel-Therapie) bei Dr. med. B.
Serr, Dr. med. J. Edelman und Dr. med. R.
Schuderer
01.09.2004 – 30.09.2004 Auslandsfamulatur im Emergency Department im
Fremantle Hospital (University of Western Australia)

- 08.04.2005 II. Staatsexamen
- 18.04.2005 -07.08.2005 Praktisches Jahr in der Chirurgie im Krankenhaus Dritter Orden
- 08.08.2005 – 27.11.05 Praktisches Jahr in der Neurologie im Klinikum Großhadern bei Prof. Dr. med. Dr. h. c. Thomas Brandt
- 28.11.05 – 19.03.2006 Praktisches Jahr in der Inneren Medizin (Fachbereich: Kardiologie und Internistische Intensivmedizin) im Kreiskrankenhaus Pasing bei Prof. Dr. med. Ralph Haberl
- 11.04.06 III. Staatsexamen (Gesamtnote: gut)

Facharztausbildung:

- seit Juni 2006 Assistentin in der Neurologie bei Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Brandt FRCP, Aufbau der Integrierten Versorgung Kopfschmerz, Forschungsprojekte: Rolle der Phosphodiesterasen in der Pathophysiologie primärer Kopfschmerzen, Voxel-based Morphometrie und Zytokin-Bestimmung (TNF-alpha, IL-6 und IL-1 beta) bei Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz

Publikationen:

Schankin C.J., U.Ferrari, **V.M. Reinisch**, T.Birnbaum, R.Goldbrunner and A.Straube. 2006. Characteristics of Brain Tumor-associated Headache. *Cephalalgia* accepted.

Abstracts:

Schankin C.J., U.Ferrari, **V.Reinisch**, T.Birnbaum, R.Goldbrunner and A.Straube. 2006. Charakteristika von hirntumorassoziierten Kopfschmerzen. *Der Schmerz [Suppl 1]* **20**:S76.

Reinisch V.M., C.J.Schankin, T.Birnbaum and A.Straube. 2006. Sekundärer Cluster-Kopfschmerz bedingt durch eine Meningeosis carcinomatosa bei bekanntem Prostata-Karzinom. *Der Schmerz [Suppl 1]* **20**:S75-S76.

WISSENSCHAFTSPREIS:

Posterpreis des Deutschen Schmerzkongresses 2006 für den Posterbeitrag *Charakteristika von hirntumorassoziierten Kopfschmerzen* an Schankin C.J., U.Ferrari, **V.Reinisch**, T.Birnbaum, R.Goldbrunner und A.Straube.