

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

**Auswirkungen des Polymorphismus rs3176921 im CRH-Gen  
auf kognitive Phänotypen**

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

vorgelegt von  
Christof Strohner

aus  
Erding

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatterin: Priv. Doz. Dr. K. Anslinger

Mitbetreuerin: Dr. I. Giegling

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

Tag der mündlichen Prüfung: 03.03.2011



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

Auswirkungen des Polymorphismus rs3176921 im CRH-Gen auf  
kognitive Phänotypen

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

vorgelegt von  
Christof Strohner

aus  
Erding

2011

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| 1 Zusammenfassung.....  | 1  |
| 2 Einleitung.....   | 3  |
| 2.1 Kognition und Intelligenz.....                                | 3  |
| 2.1.1 Definitionen.....   | 3  |
| 2.1.2 Intelligenzstrukturmodelle.....                             | 5  |
| 2.1.3 Intelligenzdiagnostik.....                                  | 13 |
| 2.1.4 Kritik am Begriff der Intelligenz.....                      | 14 |
| 2.2 Kognition und Genetik.....                                    | 17 |
| 2.2.1 Heritabilität kognitiver Fähigkeiten.....                   | 17 |
| 2.2.2 Familienstudien.....  | 29 |
| 2.2.3 Adoptionstudien.....  | 20 |
| 2.2.4 Zwillingsstudien.....                                       | 21 |
| 2.2.5 Kopplungs- und Assoziationsstudien.....                     | 22 |
| 2.2.6 Kandidatengene und Neurotransmittersysteme.....             | 24 |
| 2.3 Das Corticotropin Releasing Hormon.....                       | 27 |
| 2.3.1 Rezeptoren und Signaltransduktion.....                      | 27 |
| 2.3.2 Vorkommen und Funktion des CRH-Proteins.....                | 28 |
| 2.3.2.1 Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System..... | 28 |
| 2.3.2.2 CRH und Reproduktion.....                                 | 30 |
| 2.3.2.3 CRH in Haut und Fettgewebe.....                           | 32 |
| 2.3.2.4 CRH und neuropsychiatrische Erkrankungen.....             | 32 |
| 2.3.2.5 Zytoprotektive Effekte.....                               | 35 |
| 2.3.3 CRH-Gen und Polymorphismus rs3176921.....                   | 37 |
| 2.3.4 CRH-Gen und Kognition.....                                  | 39 |
| 2.4 Fragestellung.....  | 41 |
| 3 Material und Methoden.....                                      | 43 |
| 3.1 Studiendurchführung.....                                      | 43 |
| 3.1.1 Art der Studie.....   | 43 |
| 3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....                           | 43 |
| 3.2 Studienteilnehmer.....  | 43 |
| 3.2.1 Telefonscreening.....                                       | 44 |
| 3.2.2 Anamnese-I-Fragebogen.....                                  | 44 |

## Inhaltsverzeichnis

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| 3.3     | Klinisches Interview.....   | 45  |
| 3.3.1   | Mini-Mental-State-Test.....   | 45  |
| 3.3.2   | Wortschatztest.....   | 46  |
| 3.3.3   | Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991..... | 46  |
| 3.3.3.1 | Verbaltests.....  | 47  |
| 3.3.3.2 | Handlungstests.....   | 49  |
| 3.3.4   | Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV.....                 | 52  |
| 3.3.5   | Family History Assessment Module.....                               | 52  |
| 3.3.6   | Anamnese-II-Fragebogen.....   | 53  |
| 3.4     | Laborverfahren.....   | 53  |
| 3.4.1   | DNA-Extraktion.....   | 53  |
| 3.4.2   | Bestimmung der DNA-Konzentration.....                               | 55  |
| 3.4.3   | Genotypisierung.....  | 57  |
| 3.5     | Statistische Auswertung.....  | 64  |
| 4       | Ergebnisse.....   | 65  |
| 4.1     | Analyse des CRH Polymorphismus rs3176921.....                       | 65  |
| 4.1.1   | Der Genotyp rs3176921.....  | 66  |
| 4.1.2   | Das Allel rs3176921.....  | 75  |
| 5       | Diskussion.....   | 80  |
| 5.1     | Zusammenfassung der Ergebnisse.....                                 | 80  |
| 5.2     | Diskussion der Methoden.....  | 81  |
| 5.3     | Diskussion der Ergebnisse.....                                      | 86  |
| 5.4     | Ausblick auf zukünftige Studien.....                                | 90  |
| 6       | Abkürzungen und Fachbegriffe.....                                   | 92  |
| 7       | Literaturverzeichnis.....   | 95  |
| 8       | Danksagung.....   | 115 |

## 1 Zusammenfassung

Die individuelle Ausprägung komplexer Eigenschaften wie Intelligenz und Kognition wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Neben Umwelteinflüssen spielt auch die genetische Prädisposition eine entscheidende Rolle.

Diese Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen einer Variation im Promoterbereich des Gens des Corticotropin Releasing Hormons (CRH) und den Ergebnissen im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R). Hierzu wurden die gemessenen Intelligenzquotienten (IQ) sowie die Ergebnisse der Subtests mit den natürlich auftretenden Allelen Cytosin (C) und Thymin (T) des Einzelnukleotidaustausches (SNP) rs3176921 assoziiert. Während die Funktion dieses Polymorphismus und seine phänotypischen Auswirkungen bisher weitgehend unbekannt sind, konnte ein Zusammenhang zwischen CRH und kognitiven Fähigkeiten bereits in verschiedenen Studien gezeigt werden.

In physiologischer Konzentration stabilisiert CRH den Zellstoffwechsel im zentralen Nervensystem und wirkt damit zytoprotektiv. Störungen im CRH-Regelkreislauf zeigten eine Beteiligung an der Entwicklung und Ausprägung neuropsychiatrischer Erkrankungen, in deren Folge auch die kognitiven Fähigkeiten der Patienten beeinträchtigt waren. Im Tiermodell konnte der Zusammenhang von zerebralen intraventrikulären Injektionen von CRH und einer verbesserten Gedächtnisleistung belegt werden.

In dieser Assoziationsstudie wurden 1201 gesunde Probanden bezüglich des SNP rs3176921 genotypisiert sowie einer Intelligenztestung mittels HAWIE-R unterzogen. Hierbei zeigten sich statistisch signifikante Assoziationen des C-Allels mit den verbalen Fähigkeiten ihrer Träger. Probanden mit Genotyp C/C erreichten durchschnittlich die höchsten Werte im Verbal-IQ und im verbalen Untertest Zahlennachsprechen.

Wurden die Genotypen gruppiert nach Allelen verglichen (C/C+C/T gegen T/T), ergaben sich auch hier signifikante Ergebnisse zugunsten der homozygoten bzw. heterozygoten Träger des C-Allels im Verbal-IQ und drei seiner Untertests. Auch die isolierte Betrachtung der Allele C bzw. T erbrachte ein signifikant besseres Abschneiden der C-Allel Träger im verbalen Bereich des Tests. Sie erzielten bei Verbal-IQ und den verbalen Subtests Allgemeines Wissen, Zahlen-

## Zusammenfassung

nachsprechen und Gemeinsamkeiten finden statistisch signifikant bessere Resultate als die Träger des T-Allels.

Die vorliegende Arbeit liefert damit weitere Hinweise auf den Einfluss des Corticotropin-Releasing-Hormons und seines Gens auf Kognition und Intelligenz.

## 2 Einleitung

### 2.1 Kognition und Intelligenz

#### 2.1.1 Definitionen

Intelligenz ist eine sehr allgemeine geistige Fähigkeit, die mitunter die Fähigkeit zum schlussfolgernden Denken, zum problemlösenden Denken, zum Planen und Problemlösen, zum abstrakten Denken, zum Verstehen komplexer Ideen, zum raschen Auffassen und zum Lernen aus Erfahrung einschließt (Gottfredson, 1997). Aus dieser Definition wird deutlich, dass sich das Konstrukt der Intelligenz aus vielen verschiedenen kognitiven Fähigkeiten zusammensetzt.

Der Versuch einer genauen Definition sowie der Versuch, Intelligenz zu messen, bereiten daher schon seit der Antike große Schwierigkeiten, und waren stets dem Wandel der Zeit unterworfen (Sternberg, 2000). Bis Ende des 19. Jahrhunderts wurde Intelligenz nicht von Seele, menschlichem Wesen, Empfinden, Assoziieren, Wahrnehmung, Willen und Bewusstsein unterschieden (Matarazzo, 1982).

Erst in der Zeit um 1900 wurde der Begriff der Intelligenz als Fachbegriff der Psychometrie geprägt, wobei der inhaltliche Impuls aus dem französischen (Alfred Binet) und englischen Sprachraum kam (Louis Leon Thurstone, Charles Spearman). Im Laufe des 20. Jahrhunderts gab es dann viele Ansätze, den Begriff der Intelligenz zu definieren, jedoch standen oftmals unterschiedliche Aspekte im Vordergrund. Binet und Simon definierten im Jahr 1905 Intelligenz als „die Art der Bewältigung einer aktuellen Situation...gut urteilen, gut verstehen und gut denken.“

Der deutsche Psychologe William Stern veröffentlichte 1911 das Fachbuch „Differentielle Psychologie“ und gilt als Gründer dieser Fachrichtung. Er beschäftigte sich mit Fragen der Intelligenzforschung und benutzte dazu die von Alfred Binet entwickelten Testverfahren. Im Jahr 1912 modifizierte Stern die von Binet praktizierte Berechnung von Intelligenz bei Kindern und prägte so den Begriff des Intelligenzquotienten (IQ). Er betrachtete Intelligenz dabei als formale Eigenschaft mit der Aufgabe die Geistesbewegungen jeweiligen neuen Aufgaben anpassen zu können (Stern, 1911).

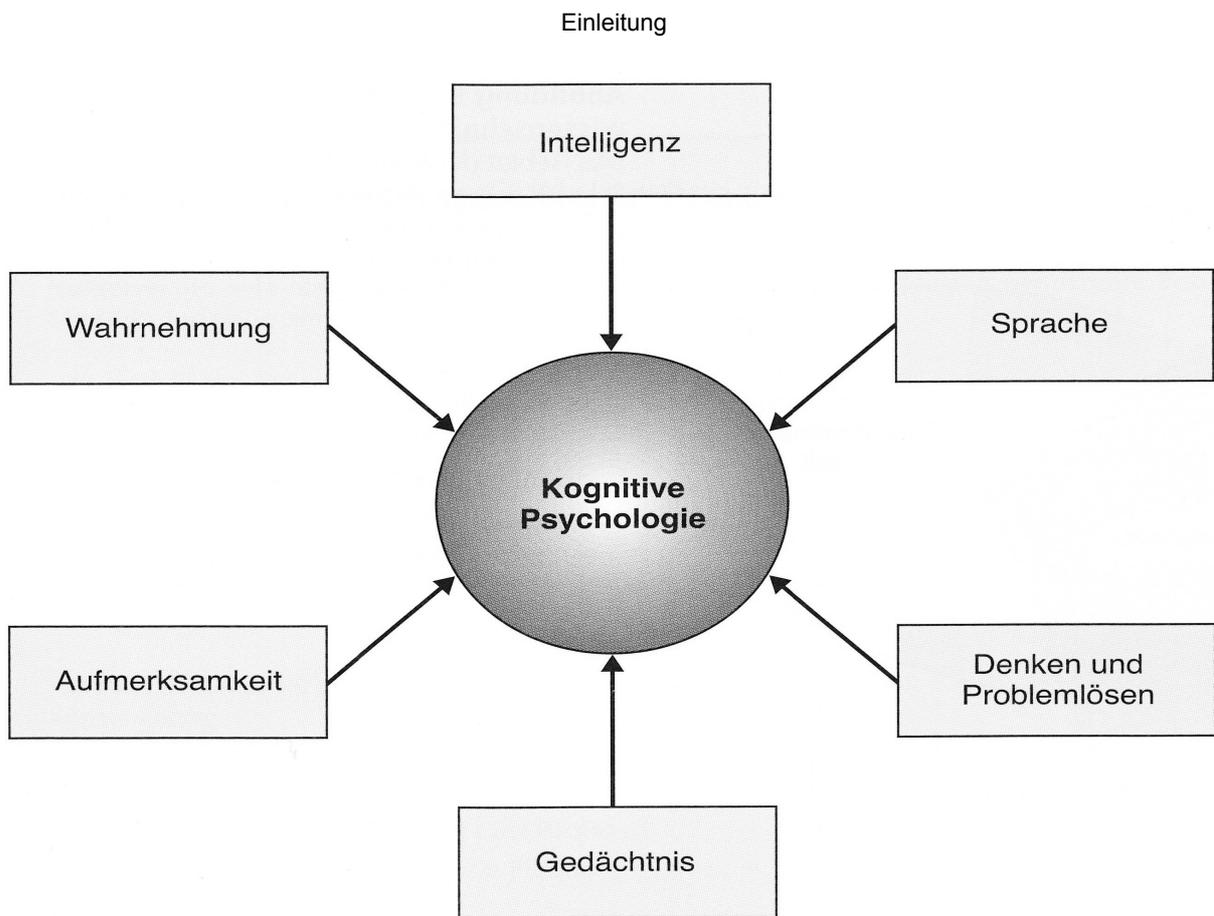
Das Messen von Intelligenz mittels Tests, beeinflusste aber auch ihre Definition. So definierte der amerikanische Psychologe Edwin Boring Intelligenz als das, was Intelligenztests messen (Boring, 1923).

Hofstetter bezeichnete 1957 Intelligenz als „das Ensemble von Fähigkeiten, das den innerhalb einer bestimmten Kultur Erfolgreichen gemeinsam ist.“ Für Groffmann standen 1964 „die Fähigkeit des Individuums, anschaulich oder abstrakt in sprachlichen, numerischen oder raumzeitlichen Beziehungen zu denken“ im Vordergrund (Groffman, 1964).

Es zeigt sich, dass Intelligenz als komplexes Konstrukt interpretiert werden muss, welches sich nur schwer mit Explizitdefinitionen beschreiben lässt (Brocke & Beauducel, 2001). Dieser Erkenntnis versuchen neuere Ansätze zur Definition von Intelligenz gerecht zu werden, indem sie Intelligenz in einem allgemeineren Sinn interpretieren. So umfasst Intelligenz nach Stern & Guthke das „Potential eines Menschen, Lern- und Bildungsangebote zur Aneignung von Wissen zu nutzen“ (Stern & Guthke, 2001).

Zimbardo und Gerrig erweiterten diese Definition noch einmal, und bezeichneten Intelligenz als „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“ (Zimbardo & Gerrig, 2004).

Eng verknüpft mit dem Begriff der Intelligenz ist der Begriff der Kognition. Er stammt aus dem lateinischen (cognoscere: „erkennen, erfahren, kennen lernen“) und überschneidet sich in seiner Definition häufig mit dem Begriff der Intelligenz. Kognition wird meist als Oberbegriff für die höheren geistigen Funktionen eines Individuums verwendet, zu denen auch die Intelligenz zählt. Darunter fallen auch die Prozesse des Wahrnehmens, Schlussfolgerns, Erinnerns, Denkens und Entscheidens und die Strukturen des Gedächtnisses. Der Begriff der Kognition ist so an die Stelle der traditionellen Bezeichnung des 'Geistigen' getreten (Zimbardo & Gerrig, 1999). Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 2-1 dargestellt.



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

In der Psychologie bezeichnet Kognition die mentalen Prozesse eines Individuums wie Gedanken, Meinungen, Einstellungen, Wünsche, Absichten. So können Kognitionen auch als Informationsverarbeitungsprozesse verstanden werden, in dem Neues gelernt und Wissen verarbeitet wird. Kognition beschreibt also diejenigen Fähigkeiten des Menschen, die es ihm ermöglichen, sich in der Welt zu orientieren und sich an seine Umwelt anzupassen.

### 2.1.2 Intelligenzstrukturmodelle

Die Anfänge der Intelligenzforschung setzten sich mit der Frage auseinander, ob Intelligenz überhaupt ein einzelnes Merkmal sei oder ob sie nicht eher als Summe vieler unabhängiger Einzelfähigkeiten verstanden werden müsse.

Im Jahr 1889 wirkte Alfred Binet an der Gründung des ersten psychologischen Forschungs-

laboratoriums in Frankreich mit. Er versuchte experimentelle Methoden zur Messung von Intelligenz und logischer Denkfähigkeit zu entwickeln. Zusammen mit dem Arzt Théodore Simon veröffentlichte er 1905 einen Intelligenztest für Kinder, den sie im Auftrag des französischen Bildungs- und Erziehungsministers entwickelt hatten (Zimbardo & Gerrig, 2004).

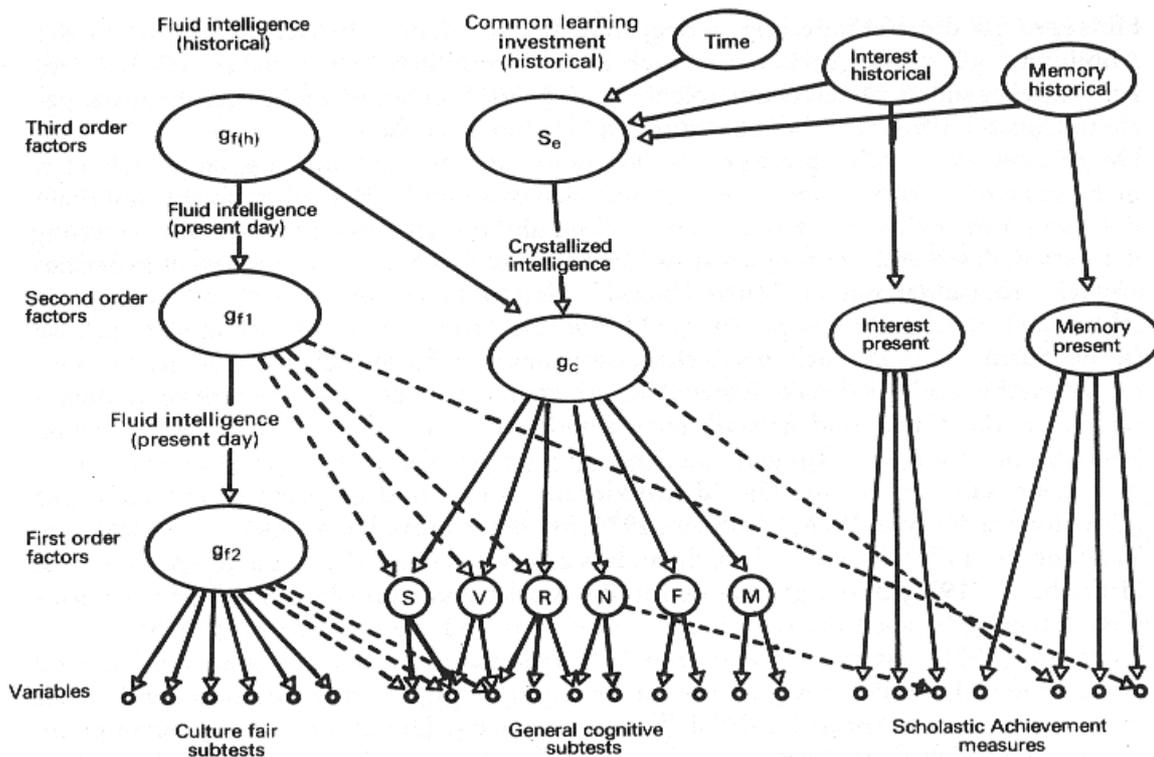
Der Binet-Simon-Test interpretierte das Ergebnis als gegenwärtige Leistung, nicht als Maß für angeborene Intelligenz. Seine Ergebnisse sollten für die betroffenen Kinder nicht stigmatisierend wirken. Er basierte auf einer von Binet & Simon entworfenen Definition von Intelligenz, nach der sie als Art der Bewältigung einer aktuellen Situation verstanden werden muss. Sie interpretierten Intelligenz also als einheitliches Ganzes (Binet & Simon, 1904).

Der britische Psychologe Charles Spearman erweiterte diese Vorstellung, indem er 1904 die Zwei-Faktoren-Theorie der Intelligenz entwickelte. Er verglich die Ergebnisse von Probanden unterschiedlicher Leistungstest und stellte fest, dass überdurchschnittliche Ergebnisse in einem Test häufig auch bedeuteten, dass die Betroffenen in anderen Tests gut abschnitten. Dies erklärte Spearman mit einem allgemeinem Faktor der Intelligenz (genannt „Generalfaktor“ oder „g-Faktor“), der allen intellektuellen Leistungen zugrunde liegt. Ergänzt wird dieser durch weitere spezifische Faktoren, die er s-Faktoren nannte. Diese stellen besondere Fähigkeiten dar, die voneinander unabhängig auftreten, wie zum Beispiel verbale Fähigkeiten oder räumliche Vorstellungskraft (Spearman, 1904). Die Vorstellung eines g-Faktors oder Generalfaktors der Intelligenz liegt heute noch vielen Intelligenzuntersuchungen zugrunde und ist auch aufgrund ihrer Plausibilität und Einfachheit bekannt geworden (Amelang & Bartussek, 2001).

Spearman benutzte als einer der Ersten die Technik der Faktorenanalyse um die grundlegenden psychologischen Dimensionen der Intelligenz zu identifizieren (Zimbardo & Gerrig, 2004). Aufgrund dieser Tatsache wurde die Theorie Spearmans von einigen Wissenschaftlern abgelehnt. Der amerikanische Ingenieur und Psychologe Louis Leon Thurstone (1887-1955) kritisierte die hierarchisch gegliederte Zwei-Faktoren-Theorie der Intelligenz Spearmans mit Hilfe einer von ihm entwickelten multiplen Faktorenanalyse. Er bezeichnete das Intelligenzverständnis Spearmans als Artefakt seiner faktorenanalytischen Methode und setzte sieben Primärfaktoren (primary mental abilities) dagegen, welche die Grundlage menschlicher Intelligenz darstellen sollten. Dazu zählten das Wortverständnis (verbal comprehension), der Wortfluß (word fluency), mathematische Aufgaben (number), räumliche Aufgaben (space), das Paar-Assoziation-Gedächtnis (memory), die visuelle Geschwindigkeit (perceptual speed) sowie das schlussfolgernde Denken (induction/reasoning). Diese Faktoren

stellte er als gleichberechtigt nebeneinander und widersprach damit der hierarchischen Gliederung Spearman's (Thurstone & Thurstone, 1941).

Der amerikanische Psychologe Raymond Cattell griff die Überlegungen Spearman's auf und postulierte 1963 zwei übergeordnete Faktoren zur Beschreibung menschlicher Intelligenz (Abbildung 2-3). Einerseits die genetisch bedingte „fluide Intelligenz“ ("general-fluid-ability"), sie stellt die Fähigkeiten dar, sich neuen Situationen anzupassen und neuartige Probleme zu lösen, ohne dass gelerntes Wissen eine bedeutsame Rolle spielt. Catell nahm an, dass die "fluide Intelligenz" weitgehend von Geburt an angelegt und dadurch unabhängig von kulturellen und gesellschaftlichen Einflüssen sei. Andererseits die erworbene „kristalline Intelligenz“ ("crystallized-ability"), die die im Laufe des Lebens gesammelte kognitive Fertigkeiten, wie erworbenes Wissen oder den Wortschatz umfasst (Holling, 2004).

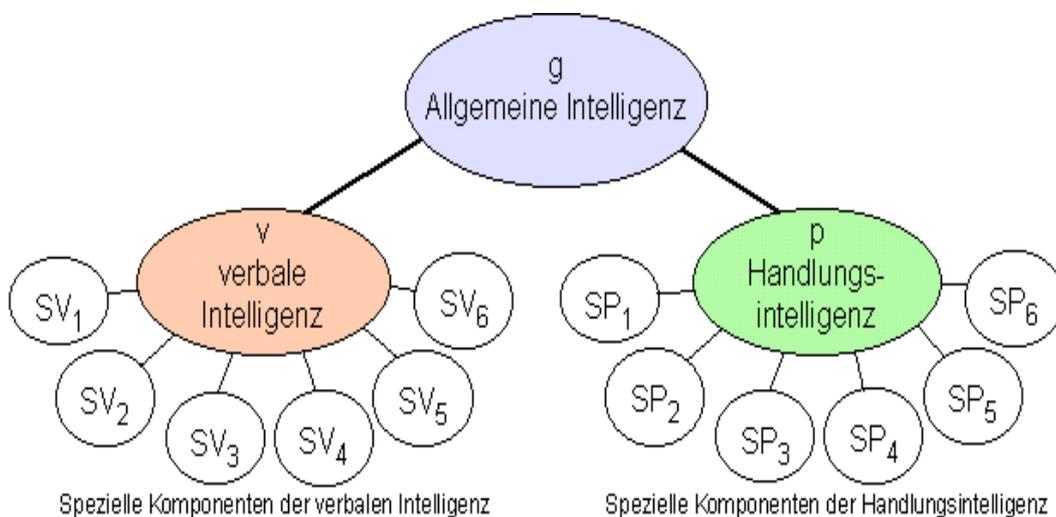


**Abbildung 2-3:** Intelligenzmodell nach Catell (Amelang & Bartussek, 1990). Die Pfeile zeigen die Richtung einer Wirkung dar. Durchgezogene Linien stehen hierbei für stärkeren Einfluss. gf steht für general fluid ability factor, gc für general crystallized ability factor, gf(h) für fluid intelligence (historical) und se für schulische und erzieherische Erfahrungen.

Während die fluide Intelligenz also neuartige Informationen verarbeitet, beschäftigt sich die kristalline Intelligenz mit der Verarbeitung vertrauter Informationen und der Anwendung von Wissen (Berg, 2000). Da sich diese beiden Faktoren in Studien aber nicht als unabhängig voneinander darstellten, erweiterte Cattell 1971 sein Modell um einen zusätzlichen übergeordneten Faktor, den Faktor gf(h) (fluid intelligence – historical).

Im Jahr 1964 veröffentlichte der amerikanische Psychologe David Wechsler sein Intelligenzmodell. Er interpretierte Intelligenz als "die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinanderzusetzen."

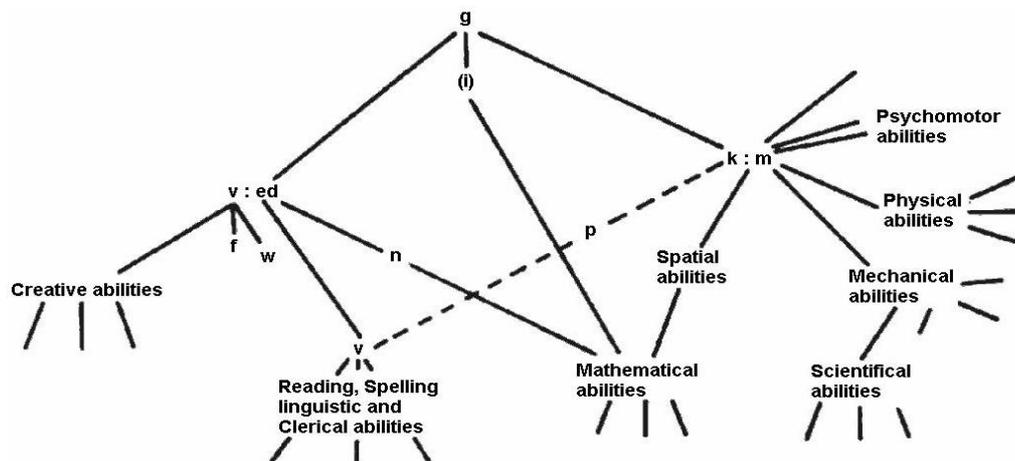
Sein hierarchisch gegliedertes Strukturmodell beinhaltet drei Ebenen mit der allgemeinen Intelligenz g an der Spitze (Tewes, 1994). Sie lässt sich in verbale Intelligenz und Handlungsintelligenz unterteilen. Diese setzen sich jeweils aus verschiedenen spezifischen Fähigkeiten zusammen (Conrad, 1983). Mit seiner Definition hielt Wechsler an der von Spearman postulierten Existenz eines übergeordneten Generalfaktors fest (Abbildung 2-4).



**Abbildung 2-4:** Intelligenzmodell nach Wechsler (Weiss & Klews, 2003)

Phillip E. Vernon versuchte 1950 ebenso die Zwei-Faktoren-Theorie von Spearman mit multifaktoriellen Konzepten zu vereinigen. Er legte die Existenz des g-Faktors und der s-Faktoren zugrunde und erweiterte sie um sogenannte Gruppenfaktoren. Das daraus entstandene, ebenfalls hierarchisch gegliederte Intelligenzmodell, zeigt Abbildung 2-5. Die

Gruppenfaktoren stellen übergeordnete Zusammenhänge dar. Zusammenhänge kleinerer Gruppen werden „minor group factors“ genannt, deren Gemeinsamkeiten bezeichnet Vernon als „major group factors“. Allen Faktoren auf höchster Ebene übergeordnet, steht der „general factor“ (g-Faktor).

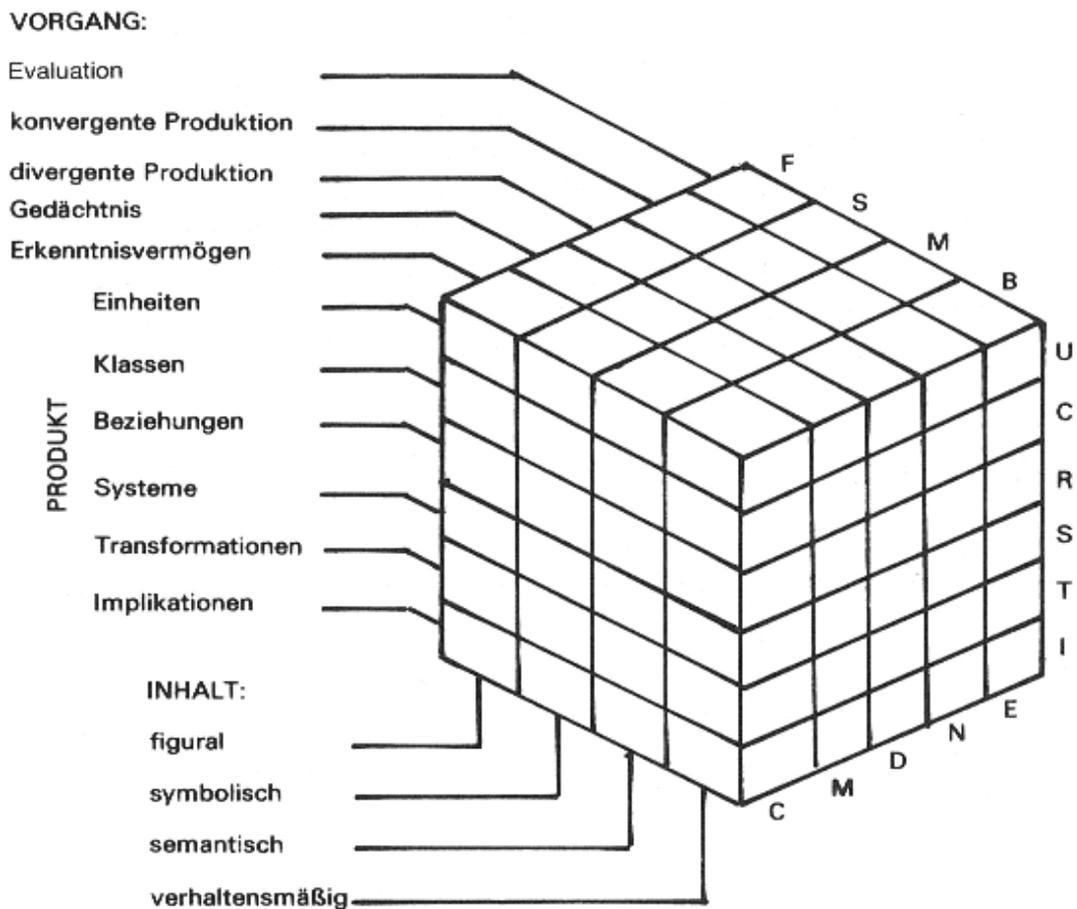


**Abbildung 2-5:** Intelligenzmodell nach Vernon . v:ed (verbal-educational) und k:m (spatial and motor abilities) sind major group factors, g steht für general factor (Vernon, 1965).

Trotz der Aufteilung in unterschiedliche Gruppenfaktoren, nahm Vernon fließende Übergänge und Überschneidungen zwischen den einzelnen Ebenen an (Amthauer et al., 2001). Es liegt also eher ein dynamisches Modell vor, "das eine flexible Anpassung an die empirisch-operational (faktorenanalytisch) gewonnenen Befunde erlaubt" (Heller, 1976).

Eines der bekanntesten Strukturmodelle entwarf Joy Paul Guilford, der die Intelligenz in einem Würfelmodell darstellte, dessen drei Kanten für die Intelligenzbereiche Denkopoperationen, Denkprodukte und Denkinhalte stehen (Abbildung 2-6). Im Jahr 1961 veröffentlichte er seine Theorie unter dem Titel „Structure of Intellect“ und wendete sich damit gegen eine hierarchische Organisation von Intelligenz. Er beschreibt darin 120 Faktoren, die er „cluster“ nennt. Sie setzen sich ohne hierarchische Struktur und ohne Generalfaktor aus je drei Dimensionen (Inhalt, Vorgang, Produkt) zusammen (Guilford, 1967).

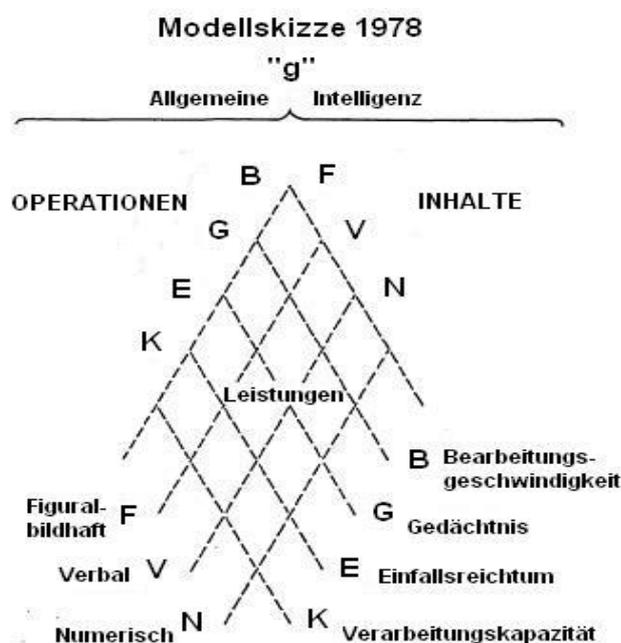
## Einleitung



**Abbildung 2-6:** Intelligenzmodell nach Guilford (Amelang & Bartussek, 2001).

Die Dimension der Inhalte beschreibt die grundlegende Art der Information. Sie kann in vier Variablen unterteilt werden: figural, semantisch, symbolisch, verhaltensmäßig. Die Vorgänge sind als Hauptarten intellektueller Prozesse zu verstehen und lassen sich in Kognition, Gedächtnis, divergente Produktion, konvergente Produktion und Evaluation untergliedern. Die Produkte stellen schließlich die Formen der Informationen dar, die sie annehmen, wenn sie vom Organismus verarbeitet werden. Hier können Einheiten, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformationen und Implikationen unterschieden werden (Guilford & Höpfner, 1976). Die Kombination von vier Variablen, die dem Inhalt zugeordnet werden können, mit fünf Variablen des Vorgangs und sechs Produktvariablen ergibt 120 mögliche unterschiedliche Prozesse der Informationsverarbeitung. Jedem einzelnen Prozess lässt sich im Modell ein Würfelstein zuordnen. Als Guilford sein Modell 1961 aufstellte, waren etwa 40 geistige Aktivitäten bekannt. Mittlerweile wurden bereits über 100 dieser Aktivitäten nachgewiesen, was die prädiktive Validität seines Intelligenzkonzeptes belegt (Zimbardo & Gerrig, 2004).

Eine Unterteilung der allgemeinen Intelligenz in Operations- und Inhaltsklassen formulierte auch der deutsche Psychologe Adolf Otto Jäger 1978 in seinem Berliner Intelligenzstrukturmodell. An der Spitze der Fähigkeitshierarchie steht als Integral aller Fähigkeiten die Allgemeine Intelligenz (Jäger, 1982). Darunter befinden sich die Modalitäten Operationen, die sich aus Bearbeitungs-geschwindigkeit, Gedächtnis, Einfallsreichtum und Verarbeitungskapazität zusammensetzen und die Modalitäten Inhalte, bestehend aus den Fähigkeitsbündeln figuralbildhaft, verbal und numerisch (Abbildung 2-7).



**Abbildung 2-7:** Intelligenzmodell nach Jäger (Jäger, 1984).

Mit seinem Modell versuchte Jäger die damals wichtigsten Intelligenzstrukturmodelle zu vereinen. Dazu zählen auch Elemente der oben genannten Theorien von Spearman, Thurstone und Guilford (Jäger, 1984). Somit stellt das Berliner Modell Jägers ein integratives, hierarchisches und bimodales Strukturmodell der Intelligenz dar und gehört zu den neueren Ansätzen der Intelligenzforschung.

Der amerikanische Professor für Erziehungswissenschaften, Howard Gardner, veröffentlichte 1983 seine Theorie der multiplen Intelligenzen. Er kritisiert darin die Auffassung, es gäbe nur eine einzige Intelligenz, die mit psychometrischen Standardinstrumenten gemessen werden könnte. Vielmehr identifizierte Gardner die in Tabelle 2-1 dargestellten neun Intelligenzen, welche einen ganzen Bereich menschlicher Erfahrung abdecken (Zimbardo & Gerrig, 2004).

**Tabelle 2-1:** Gardners neun Intelligenzen

| Intelligenz                           | Eigenschaften   | Beispiele                                 |
|---------------------------------------|---|---|
| Sprachliche Intelligenz               | Sprache treffsicher einsetzen, andere verstehen                                       | Schriftsteller, Journalisten              |
| Musikalische Intelligenz              | Besonderes Gespür für Intonation, Rhythmik und Klang, gutes Gehör                     | Musiker, Dirigenten                       |
| Logisch-mathematische Intelligenz     | Gute Fähigkeiten mit Zahlen, Mengen und mentalen Operationen umzugehen                | Informatiker, Philosophen                 |
| Räumliche Intelligenz                 | Wahrnehmungsergebnisse transformieren und abwandeln                                   | Architekten, Schachspieler                |
| Körperlich-kinästhetische Intelligenz | Beherrschung, Kontrolle und Koordination des Körpers                                  | Sportler, Tänzer                          |
| Intrapersonale Intelligenz            | Impulse kontrollieren, eigene Grenzen kennen, mit eigenen Gefühlen klug umgehen       | Künstler, Schauspieler                    |
| Interpersonale Intelligenz            | die Fähigkeit, andere Menschen zu verstehen und mit ihnen einfühlsam zu kommunizieren | Therapeuten, Lehrer                       |
| Naturalistische Intelligenz           | Sensibilität für Naturphänomene, beobachten von Leben                                 | Biologen, Förster                         |
| Existenzielle Intelligenz             | Erfassen und Durchdenken von grundlegenden Fragen der Existenz                        | philosophische Denker, spirituelle Führer |

Die existenzielle Intelligenz nimmt hier eine Sonderstellung ein, da Gardner sie bisher nur als potentielle weitere Intelligenz betrachtete. Er interpretierte zwar das Erfassen und Durchdenken von existenziellen Fragen als grundlegend, forderte jedoch zugleich weitere Untersuchungen, um die Eigenständigkeit der existenziellen Intelligenz zu bestätigen (Gardner, 2002). Je nach Nutzen variiert die Wertschätzung dieser Fähigkeiten zwischen verschiedenen Gesellschaften. Gardner nahm an, dass in westlich geprägten Gesellschaften eher die logisch-mathematischen und die linguistischen Fähigkeiten gefordert würden, während in nicht-westlichen Gesellschaften oft andere Intelligenzen einen höheren Stellenwert besäßen (Zimbardo & Gerrig, 2004).

### 2.1.3 Intelligenzdiagnostik

Alfred Binet und sein Kollege Theodore Simon veröffentlichten im Jahr 1905 den ersten funktionierenden Intelligenztest. Sie folgten damit einem Aufruf des französischen Bildungs- und Erziehungsministers, der die Entwicklung effektiverer Lehrmethoden für Kinder mit Entwicklungsstörungen gefordert hatte (Zimbardo & Gerrig, 2004). Um dies zu bewerkstelligen, war aus ihrer Sicht zunächst eine eindeutige Trennung normaler Kinder und solcher mit Lernstörung notwendig. Sie berechneten dazu das sogenannte Intelligenzalter, indem sie die Ergebnisse des Binet-Simon-Tests jedes Kindes mit dem Durchschnitt von Kindern gleichen Alters verglichen. Das dem Lebensalter entsprechende Intelligenz-Grundalter einer Altersstufe korrelierte dabei mit der Lösung einer bestimmten Anzahl von Aufgaben. Das Intelligenzalter kann also je nach geistiger Entwicklung über oder unterhalb des Lebensalters liegen (Amelang & Bartussek, 1990). Mit diesem einfachen Verfahren legte Binet den Grundstein für die Intelligenzmessung (Groffmann, 1964).

Der Psychologe Lewis Terman entwickelte 1916 den Test Binets weiter, indem er den Vergleich zwischen Lebensalter und Intelligenzalter durch den von Stern definierten Begriff des Intelligenzquotienten ersetzte. Der so entstandene Stanford-Binet-Test wurde mit zahlreichen Neuauflagen für viele Jahre zum Standardinstrument in der klinischen Psychologie, Psychiatrie und Schulberatung.

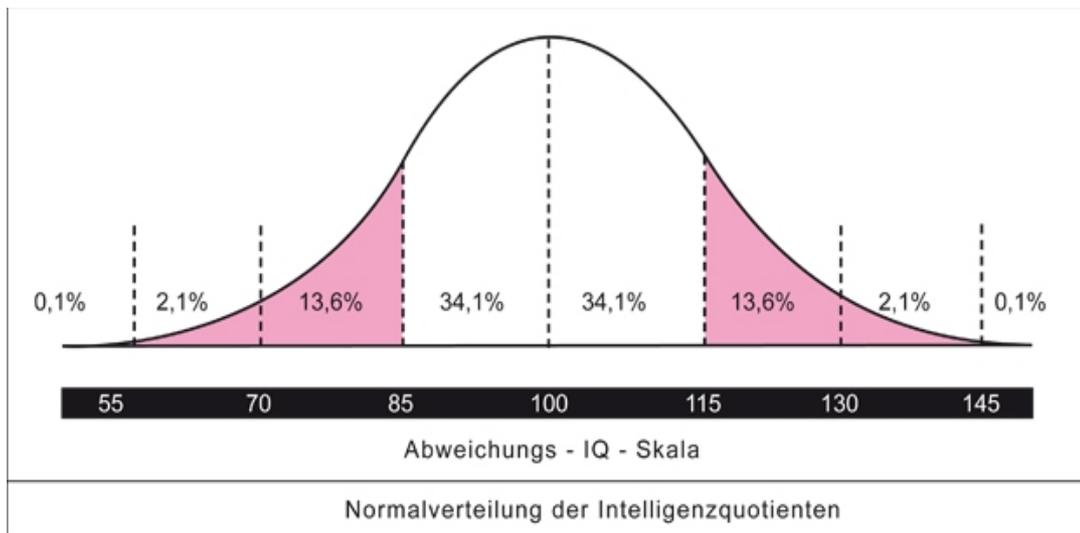
Um den Einfluß verbaler Items bei der Intelligenzmessung Erwachsener zu verringern, veröffentlichte David Wechsler 1939 die Wechsler-Bellevue-Intelligence-Scale (WBIS). Er kombinierte hier erstmals verbale Untertests mit handlungsbezogenen Aufgaben.

1955 wurde der Test in Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) umbenannt, seine Revision erschien im Jahr 1981 unter dem Namen Wechsler Adult Intelligence Scale- Revision (WAIS-R).

Als weitere Revision des Tests erschien 1997 in den USA die Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III) (Wechsler, 1997). Die deutsche Adaption des WAIS erschien unter dem Namen Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) und wurde im Jahr 1991 revidiert (HAWIE-R). Er folgt inhaltlich dem WAIS-R und ist als Standard zur Erfassung der allgemeinen Intelligenz von Erwachsenen anzusehen (Tewes, 1994). Mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Version III (HAWIE-III) wurde 2006 eine neue, vollständig überarbeitete Version dieses Instruments veröffentlicht. Sowohl inhaltlich als auch strukturell gibt es darin Unterschiede zu den Vorgängerversionen. Mit dem HAWIE-III lassen

sich neben den etablierten Maßen des IQ sowie des Verbal-IQ und des Handlungs-IQ die vier Intelligenzaspekte ‚Verbales Verständnis‘, ‚Wahrnehmungsorganisation‘, ‚Arbeitsgedächtnis‘ und ‚Arbeitsgeschwindigkeit‘ messen. Mit den beiden letztgenannten sind zwei Intelligenzkomponenten enthalten, die in neueren Forschungsbefunden vermehrt Beachtung gefunden haben (Blöink, 2006).

Wechslers Konzept geht davon aus, dass Intelligenz in einer Bevölkerung normalverteilt ist und damit der Gauß-Verteilung entspricht (Abbildung 2-8). Der IQ ist hierbei als die individuelle Abweichung vom Mittelwert 100 der Bezugsgruppe definiert. Die Standardabweichung beträgt 15 IQ-Punkte (Wechsler, 1964). Bei sehr hohen, aber auch bei sehr niedrigen IQ-Ergebnissen ist zu beachten, dass der Messfehler umso größer ist, je weiter der Wert von 100 entfernt (Tewes, 1994).



**Abbildung 2-8:** Normalverteilung der Intelligenzquotienten.

#### 2.1.4 Kritik am Begriff der Intelligenz

Die genannten Intelligenzmodelle und einige ihrer Verfasser müssen aber auch kritisch betrachtet werden. Es darf nicht unerwähnt bleiben, dass der Begriff der Intelligenz häufig auch dazu benutzt wurde, negative Behauptungen über ethnische Gruppen aufzustellen oder bestehende Ressentiments zu bestätigen. Einige der damals entworfenen Intelligenzkonzepte wurden später in die Rassenideologie des Nationalsozialismus integriert oder trugen zu ihrer Entwicklung bei.

So schrieb Raymond Cattell in seinem 1937 erschienenen Buch „The Fight for our National Intelligence“ über die drohende "Abenddämmerung der westlichen Zivilisation" und die Gefahr, die von "Untermenschen" ausgehe, die "heimtückisch die zentralen Wurzeln des nationalen Lebens" angriffen. Auch plädierte Cattell dafür, Armut "innerhalb einer Generation" auszumerzen, "indem man die Bevölkerungsteile mit einer sehr niedrigen geistigen Kapazität, die zum zivilisierten Leben ungeeignet sind" entferne (Cattell, 1937).

Auch Charles Spearman folgt rassistischen Theorien, indem er in seinem Buch "The Abilities of Man: their Nature and Measurements" anmerkt, dass „die von nahezu jedem Forscher hervorgehobene allgemeine Schlußfolgerung so aussieht, daß, im Hinblick auf ‚Intelligenz‘, die germanische Rasse im Durchschnitt einen klaren Vorsprung vor den Südeuropäern hat.“ (Spearman, 1927). Dem Psychologe Lewis Terman, der 1916 den Intelligenztest Binets weiterentwickelte, wird folgendes Zitat zugeschrieben: "Ihre Blödheit scheint rassistisch bedingt (...). Es scheint gegenwärtig keine Möglichkeit zu geben, die Gesellschaft davon zu überzeugen, dass ihnen die Fortpflanzung nicht erlaubt werden sollte, obwohl sie aufgrund ihrer ungewöhnlich fruchtbaren Vermehrung vom eugenischen Standpunkt ein schwerwiegendes Problem darstellen" (Terman, 1916). Als Mitglied der Human Betterment Foundation sah er "die Schwachsinnigkeit in den spanisch-indianischen Familien, sowie bei den Negern stark verbreitet." Er schlug deshalb vor, diese Gruppen zu sterilisieren (Terman, 1917).

An dieser Stelle sei angemerkt, dass gerade die frühere Entwicklung des Intelligenzbegriffes und seine Testung immer wieder gefährliche Berührungspunkte zu rassistischen Theorien und Konzepten aufwiesen, die im Nationalsozialismus ihren Höhepunkt erlangten. Nach wie vor werden einige diese Konzepte von rechtsextremistischen Gruppierungen zur Begründung ihrer menschenverachtenden Ideologien herangezogen. Dazu werden einige Autoren bewusst fehlinterpretiert und instrumentalisiert, andere Wissenschaftler konstruierten ihre Theorien auch zum Zweck der Diskriminierung.

Aufgrund der komplexen Verstrickungen zwischen Wissenschaft, Gesellschaft und Politik, kann die Bedeutung dieser Problematik hier nicht umfassend bearbeitet werden. Eine kritische Betrachtung mancher Intelligenzkonzepte und ihrer Autoren sowie der vorsichtige Umgang mit dem Begriff der Intelligenz im Rahmen der differentiellen Psychologie sind daher erforderlich.

Auch heute wird das Konstrukt der Intelligenz von verschiedenen Seiten kritisiert. Häufig wird bemängelt, dass die allgemein verwendete Konzeption von Intelligenz als eine Reihe

verschiedener kognitiver Fähigkeiten zu sehen ist, die besonders Kinder aus niedrigen sozialen Schichten sowie einige Minderheiten benachteiligt. Tatsächlich zeigt sich, dass Angehörige der unteren Sozialschichten sowie ihre Kinder in den heute verwendeten Testverfahren schlechtere Ergebnisse erzielen, als Personen aus höheren sozialen Schichten (Zimbardo & Gerrig, 2004). Als mögliche Ursache dessen wird diskutiert, ob traditionelle Intelligenztests gegenüber Angehörigen niedriger sozialer Schichten unfair seien (Bourdieu, 1993). Der Soziologe Pierre Bourdieu kritisiert die Anwendung des Simon-Binet-Tests im Rahmen der Einführung der allgemeinen Schulpflicht in Frankreich am Ende des 19. Jahrhunderts. Erstmals kamen Schüler aus bildungsfernen Schichten ins Schulsystem, die nicht „mit jenen Prädispositionen ausgestattet waren, welche die Voraussetzung für das normale Funktionieren des Schulsystems sind: Kulturelles Kapital und guter Wille in Bezug auf die Schulabschlüsse. Diese Tests, die die von der Schule verlangten sozialen Prädispositionen messen, sind genau dazu da, jene schulischen Verdikte im Voraus zu legitimieren, durch die sie legitimiert werden; daher auch ihre Aussagekraft in Bezug auf den Schulerfolg“ (Bourdieu, 1993).

Andere erheben den Vorwurf, dass die meisten gebräuchlichen Intelligenztests zu sehr in der nordamerikanischen und europäischen Kultur verwurzelt seien. Angehörige anderer Kulturen würden dadurch benachteiligt. Der amerikanische Psychologe John R. Anderson führt an, dass einige afrikanische Kulturgemeinschaften „die Art, wie in der westlichen Kultur Exemplare Kategorien zugeteilt werden (worauf einige Items in Intelligenztests beruhen) für widersinnig halten.(...) Es ist eine ausgesprochen schwierige Frage zu beurteilen, was überwiegt: dass Intelligenztests einen wertvollen Dienst bei der Zuweisung von Schülern leisten oder dass sie lediglich willkürliche kulturelle Überzeugungen durchsetzen“ (Anderson, 2007).

Der amerikanische Paläontologe Stephen J. Gould kritisiert den bestehenden Intelligenzbegriff grundsätzlich. Er vertritt die Ansicht, dass Intelligenz nicht als eine einheitliche Größe gemessen werden kann, da die gemessene Intelligenz nur eine wahllose Zusammenstellung kognitiver Fähigkeiten darstellt, die sich zudem aus einer komplexen Interaktion von sozialen und biologischen Faktoren ergeben (Gould, 1981).

Auch die Tatsache, dass sich durch regelmäßiges Üben viele Aufgaben trainieren lassen, wird häufig bemängelt. Vorbereitete Personen erzielen so oftmals bessere Ergebnisse als Teilnehmer, die solche Tests unvorbereitet absolvieren. Kritiker sprechen daher Intelligenztests die Fähigkeit ab, die kognitiven Fähigkeiten eines Menschen objektiv darzustellen und führen den Begriff der „Testintelligenz“ ein (Anastasi, 1976).

Einen weiteren Kritikpunkt stellt die mangelnde Einbeziehung von emotionaler Intelligenz dar. Der 1990 durch Salovey und Mayer eingeführte Begriff beinhaltet eine Vielzahl von Fähigkeiten, die den Umgang mit eigenen und fremden Gefühlen betreffen, unter anderem Mitgefühl, Kommunikationsfähigkeit, Menschlichkeit, Takt oder Höflichkeit (Goleman, 1996). Aber auch das Konzept der emotionalen Intelligenz sowie ihre Bedeutung gelten als umstritten und sind Gegenstand der aktuellen Diskussion.

Neben den Testinhalten beeinflusst aber auch der Testkontext die Ergebnisse der Probanden. Dabei können gruppeneigene Stereotype die Resultate des Tests verzerren. Claude Steele zeigte 1995, dass durch negative Stereotype bedrohte Personen in Tests schlechter abschnitten, wenn sie befürchteten diese Stereotype durch ihr Abschneiden zu bestätigen (Steele & Aronson, 1995). So ergab ein Test zur Mathematikbegabung von Frauen nur dann relevante Unterschiede zwischen den Geschlechtern, wenn den Probandinnen im Vorfeld mitgeteilt wurde, dass Frauen in diesem Test in der Regel schlechter abschnitten würden als Männer. Ohne diese Information waren die Ergebnisse für beide Geschlechter vergleichbar. Diese Logik der Bedrohung durch Stereotype gilt für jede Personengruppe, für die ein Stereotyp schlechterer Leistung existiert (Steele, 1997).

## **2.2 Genetik und Kognition**

### **2.2.1 Heritabilität kognitiver Fähigkeiten**

Dass sowohl Genetik als auch Umwelteinflüsse bei der Entwicklung von Intelligenz eine wichtige Rolle spielen, konnte in Studien bereits gezeigt werden. Lediglich über das Ausmaß herrscht weiterhin Unklarheit (Bouchard & McGue, 1981, Deary et al., 2006, Plomin & Spinath, 2004).

Francis Galton versuchte bereits im Jahr 1869 einen Zusammenhang zwischen Intelligenz und Vererbung aufzuzeigen. Er identifizierte etwa 1000 gesellschaftlich exponierte („eminente“) Männer und fand heraus, dass diese aus nur 300 Familien stammten. Dann untersuchte Galton die nächsten Verwandten der Betroffenen und kam zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit erneut eine eminente Person vorzufinden umso höher war, je enger der Verwandtschaftsgrad zu einem der bereits bekannten eminenten Männer war. Er deutete dies

als Hinweis für eine vererbliche Komponente von „Eminenz“ (Plomin et al., 1999). Da es sich hier um eine Familienstudie handelt, die Beteiligten also innerhalb einzelner Familien lebten, lässt sich die Korrelation nicht eindeutig auf genetische Einflüsse zurückführen, da auch die Umweltbedingungen geteilt wurden.

Um diesem Problem gerecht zu werden, wurde später vorwiegend auf Zwillings- und Adoptionsstudien zurückgegriffen, mit deren Hilfe zwischen genetischen- und umweltbedingten Einflüssen unterschieden werden kann. Heute wird davon ausgegangen, dass etwa die Hälfte der Varianz in den allgemeinen kognitiven Fähigkeiten genetisch bedingt ist (Boomsma, 1993, Devlin et al., 1997, McClearn et al., 1997, Plomin et al., 1999). Verschiedene Studien zeigten, dass die Erblichkeit des Faktors der allgemeinen Intelligenz  $g$  zwischen 0,40 und 0,80 liegt (Bouchard & McGue, 1981, Deary et al., 2006, Plomin & Spinath, 2004, Butcher et al., 2008). Die Erblichkeit von Intelligenz spiegelt sich dabei vor allem in dem allgemeinen Faktor  $g$  wieder. Dies hat zur Folge, dass Gene, die den Faktor  $g$  beeinflussen, an allen kognitiven Fähigkeiten eines Individuums beteiligt sind, denen  $g$  zugrunde liegt (Deary et al., 2006, Butcher et al., 2008).

Auch die Ausprägung des Arbeitsgedächtnisses wird genetisch beeinflusst. Hier werden mehrere Einzelheiten einer Information kurzzeitig gespeichert, während sie oder andere bearbeitet werden (Baddeley, 1987). Das Arbeitsgedächtnis hat damit einen engen Bezug zur fluiden Intelligenz (Engle et al., 1999). Es konnte gezeigt werden, dass Ausprägung und Funktion des Arbeitsgedächtnisses in wesentlichen Teilen vererbt werden und somit genetisch determiniert sind (Ando et al., 2001).

Das Volumen des Gehirns steht ebenso in Zusammenhang mit einigen kognitiven Fähigkeiten, die in Tests gemessen werden können. So konnte gezeigt werden, dass die sprachliche Intelligenz bei Frauen und bei rechtshändigen Männern mit dem Gehirnvolumen korreliert. Die räumliche Vorstellungskraft wurde bei Frauen ebenfalls von der Gehirngröße beeinflusst. Bei Männern konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden (Witelson, 2005).

Einige Studien legen einen Zusammenhang zwischen grauer Hirnsubstanz und dem Intelligenzquotienten nahe, der möglicherweise in einem gemeinsamen Satz von Genen begründet ist (Posthuma et al., 2002). So scheint nicht nur das Volumen bestimmter Hirnteile, sondern insbesondere die Verteilung der grauen Substanz die Intelligenz zu beeinflussen. Demnach wäre nicht das Volumen des Gesamtorgans für unterschiedliche Testergebnisse verantwortlich, sondern nur die Ausprägung bestimmter Areale (Haier et al., 2004). Hulshoff Pol et al. stellten dies anhand von weißer und grauer Substanz, Corpus callosum, frontalem und

temporalem Kortex und weiteren Strukturen des Großhirns dar, deren Struktur sich mit einer Varianz von 70 bis 90 Prozent genetisch bedingt zeigte (Hulshoff Pol et al., 2006). Einige dieser Strukturen werden mit der allgemeine Intelligenz  $g$  in Verbindung gebracht (Peper, 2008).

Des Weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen Lebensalter und Heritabilität von Intelligenz. Bei Vier- bis Sechsjährigen beträgt die Erblichkeit ungefähr 40 Prozent, steigt mit zunehmenden Lebensalter fast linear an und beträgt bei Senioren etwa 80 Prozent (Zimbardo & Gerrig, 2004). Umweltfaktoren haben in der Kindheit somit einen größeren Einfluss auf den Intelligenzquotienten als im Erwachsenenalter (Bouchard, 1998). Mit zunehmendem Alter reflektiert der Phänotyp den Genotyp damit enger (Gray & Thompson, 2004). Neuere Studien legen nahe, dass auch hier zwischen verbalen und praktischen Fähigkeiten unterschieden werden muss. So zeigten Hoekstra et al., dass die Erblichkeit verbaler Fähigkeiten im Verlauf von Kindheit und Jugend von 48 Prozent auf 84 Prozent stetig zunimmt, während die Heritabilität nonverbaler Begabung von 64 Prozent auf 74 Prozent nur geringfügig steigt. Dies lässt einen stärkeren Einfluss der Gene bei der Entwicklung nonverbaler Fähigkeiten vermuten, als dies bei verbalen Eigenschaften der Fall ist (Hoekstra et al., 2007).

Wie sich gezeigt hat, spielen sowohl die genetischen Eigenschaften eines Individuums, als auch die Umweltbedingungen eine entscheidende Rolle bei der Ausprägung von Intelligenz. Dies kann mit Hilfe von Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien belegt werden.

### **2.2.2 Familienstudien**

In Familienstudien wird Intelligenz innerhalb einer Familie untersucht. Da hier neben den genetischen Übereinstimmungen auch die Umweltfaktoren geteilt werden, kann nicht zwischen dem Einfluss von Genetik und Umwelt als Ursache für Intelligenzentwicklung unterschieden werden. Familienuntersuchungen können also lediglich Hinweise auf Erbfaktoren geben. Gemeinsam lebende Verwandte ersten Grades zeigen in Bezug auf allgemeine Intelligenz  $g$  moderate Korrelationen von etwa 0,45 (Plomin et al., 1999). Dass der IQ von Familienmitgliedern eine stärkere Korrelation aufweist, wenn sie auch zusammen lebten, deutet auf den Einfluss von Umweltfaktoren hin (Bouchard et al., 1990, Tabelle 2-2).

**Tabelle 2-2:** Intelligenzquotient und genetische Verwandtschaft (Plomin et al., 1999)

|               | genetische Verwandtschaft (%) | geteilte Umgebung | Korrelation der IQ-Werte |
|---------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------|
| Zwillinge     | ~100 (monozygot)              | ja                | 0,86                     |
|               |                               | nein              | 0,72                     |
|               | ~50 (dizygot)                 | ja                | 0,60                     |
| Geschwister   | ~50                           | ja                | 0,47                     |
|               |                               | nein              | 0,24                     |
|               | keine (adoptiert)             | ja                | 0,32                     |
| Eltern/Kinder | ~50                           | ja                | 0,42                     |
|               |                               | nein              | 0,24                     |
|               | keine (adoptiert)             | ja                | 0,19                     |

### 2.2.3 Adoptionsstudien

In Adoptionsstudien können genetische und umweltbedingte Einflüsse voneinander getrennt werden, da adoptierte Kinder zwar genetisch den leiblichen Eltern gleichen, aber nicht deren Umwelt teilen. Ähnlichkeiten zwischen dem adoptierten Kind und seinen leiblichen Eltern sprechen so für einen genetischen Einfluß, während eine Annäherung der IQ-Werte zwischen Kind und den genetisch nicht verwandten Adoptiveltern den Einfluss der Umwelt belegen. Wachsen leibliche Geschwister getrennt voneinander auf und sind damit unterschiedlichen Umweltbedingungen ausgesetzt, korreliert ihr Intelligenzquotient mit einem Faktor von 0,24.

Teilen sie jedoch auch die Umweltbedingungen und wachsen zusammen auf, erhöht sich dieser Wert auf 0,47. Besonders deutlich wird der Effekt der geteilten Umwelt, indem man adoptierte, also genetisch nicht verwandte Geschwister betrachtet. Ihre IQ-Werte korrelieren mit  $r = 0,32$ . Dies lässt den Schluss zu, dass etwa ein Drittel der Gesamtvarianz durch Effekte der geteilten Umwelt erklärt werden kann (Plomin et al., 1999).

Beeinflusst wird der Effekt von Umwelt und Genen aber auch durch den sozioökonomischen Status. Eric Turkheimer zeigte in einer 2003 vorgelegten Studie, dass ein nicht linearer Zusammenhang zwischen den Einflussfaktoren der Intelligenz und dem sozioökonomischen Status der Eltern besteht. Demnach beträgt der Einfluss der Umwelt bei Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status etwa 60 Prozent, während der Einfluss der Erbanlagen mit zehn

Prozent eher gering ist. Bei Familien mit höherem Einkommen zeigte sich jedoch eine IQ-Heritabilität von 72 Prozent. Dieser Studie verdeutlicht, dass Umwelt und Gene nicht als unabhängige Faktoren die Entwicklung von Intelligenz beeinflussen, sondern sich vielmehr in komplexer Interaktion gegenseitig beeinflussen (Turkheimer et al., 2003).

#### **2.2.4 Zwillingsstudien**

Zwillingsstudien machen sich die Tatsache zunutze, dass sich die Erbanlagen zweieiiger Zwillinge zu etwa 50 Prozent gleichen, die genetische Ausstattung eineiiger Zwillinge sogar zu beinahe 100 Prozent identisch ist (Evans et al., 2002). Tabelle 2-2 zeigt, dass die allgemeine Intelligenz monozygoter Zwillinge mit  $r = 0,72$  korreliert, wachsen sie darüber hinaus unter gleichen Umweltbedingungen auf, erhöht sich der Wert auf  $r = 0,86$ . Dizygote Zwillinge korrelieren bei geteilter Umwelt immer noch mit einem Wert von  $r = 0,60$ . Der Vergleich der Variabilität dieser Testwerte führt zu einer Erblichkeitsschätzung von 0,52 (Bouchard et al., 1990). Diese hohen Werte für genetisch bedingte Erblichkeit von IQ-Werten, konnten durch Studien bereits mehrfach belegt werden.

Beispielhaft sei hier die 1984 begonnene Swedish Adoption/Twin Study of Aging (SATSA) erwähnt. Bei der SATSA-Stichprobe handelt es sich um eine definierte Teilgruppe des schwedischen Zwillingsregisters, die alle getrennt aufgewachsenen Zwillinge sowie eine passende Stichprobe zusammen aufgewachsener Zwillinge enthält. Es wurden 407 zusammen aufgewachsene Zwillingspärchen und 351 Zwillingspärchen, die nach der Geburt getrennt wurden, in die Studie eingeschlossen. Die allgemeine Intelligenz korrelierte bei getrennt erzogene Zwillingen mit  $r = 0,78$ , bei zusammen aufgewachsenen Zwillingen mit  $r = 0,80$ . Deutlich geringer zeigte sich die Korrelation der IQ-Werte von dizygoten Zwillingspärchen. Gemeinsam erzogene Zwillinge erreichten hier einen Wert von  $r = 0,22$ , waren sie getrennt aufgewachsen korrelierte ihr IQ mit  $r = 0,32$  (Pedersen et al., 1992).

Finkel et al. konnten diesen starken genetischen Einfluss in einem Vergleich der SATSA-Studie mit einer 1979 in Minnesota durchgeführten Zwillingsstudie (MISTRA) erneut belegen. Sie ermittelten für den Faktor allgemeine Intelligenz im Erwachsenenalter eine Heritabilität von 81 Prozent. Ältere Zwillingspaare zwischen 65 und 85 Jahren zeigten nur eine niedrigere Erblichkeitsschätzung ihrer allgemeinen kognitiven Fähigkeiten von 54 Prozent (Finkel et al., 1995).

### 2.2.5 Kopplungs- und Assoziationsstudien

Nachdem mit Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien der Zusammenhang zwischen Intelligenz und Genetik gezeigt werden kann, versuchen Kopplungs- und Assoziationsstudien die daran beteiligte Gene zu identifizieren (DeGeus et al., 2001).

Das menschliche Genom besteht aus ca. 3,1 Milliarden Nukleotidbasen, die den genetischen Code für 20.000 bis 25.000 Gene enthalten. Weniger als zwei Prozent des Genoms kodieren damit für Proteine. Die Anzahl der enthaltenen Gene variiert von Chromosom zu Chromosom. Die Eckpunkte stellen hierbei Chromosom 1 mit 2968 Genen und das Y-Chromosom mit nur 231 bekannten Genen dar. Auch die Länge einzelner Gene sowie ihre Verteilung auf den Chromosomen unterscheiden sich. Die durchschnittliche Länge eines Gens beträgt ca. 3000 Basenpaare, das längste bekannte Gen umfasst ca. 2,4 Millionen Basenpaare. Es kodiert für Dystrophin, einem in der Muskelfaser enthaltenem Protein. Etwa die Hälfte aller heute bekannten Gene sind in ihrer Funktion noch nicht verstanden (Human Genome Project Information, 2009).

Das Genom zweier Menschen ist zu 99,9 Prozent identisch und unterscheidet sich damit in nur ca. drei Millionen Basenpaaren, die für interindividuelle genetische Unterschiede verantwortlich sind (Plomin et al., 2000). Diese stellen sich häufig in Form von Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) dar (Wang et al., 1998). Als SNP wird der Austausch einzelner Nukleotidbasen im Genom bezeichnet. Nur ein geringer Teil dieser SNPs tritt in kodierenden Regionen der DNA auf und kann damit direkt die Aminosäuresequenz einer mRNA beeinflussen. Wesentlich häufiger befinden sie sich in Introns oder Regionen der DNA, die nicht transkribiert werden (Plomin et al., 1999).

In Kopplungsstudien können SNPs abhängig von ihrer Lage als biologische Marker verwendet werden, um den genauen Ort eines Gens auf einem Chromosom zu identifizieren. Umso näher ein Marker an einem den Phänotyp beeinflussenden Gen liegt, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass Marker und Gen miteinander vererbt werden. Es besteht eine Beziehung zwischen DNA-Marker und Gen, die als Kopplung bezeichnet wird. Abschnitte der DNA, die auf dem Chromosom weit voneinander entfernt liegen, haben dagegen eine höhere Wahrscheinlichkeit durch Rekombination getrennt zu werden. Bei verwandten Personen, die bezüglich eines phänotypischen Merkmals ähnlich sind, kann über eine abweichend häufige Vererbung eines SNP auf dessen Nähe zum gesuchten Gen geschlossen werden (Plomin et al., 1999).

Mit diesem Verfahren untersuchten Posthuma et al. in einer Kopplungsstudie 643 Geschwisterpaare. Bei den Teilnehmern wurde neben der Bestimmung des Intelligenzquotienten auch eine Genotypisierung des gesamten Genoms durchgeführt. Durch das Auswerten von Markern konnten die Regionen 2q24.1-2q31.1 und 6p25.3-6p22.3 mit den individuellen Ergebnissen des Intelligenztests in Verbindung gebracht werden (Posthuma et al., 2005).

Auch Buyske und Kollegen führten 2005 eine genomweite Kopplungsanalyse durch, bei der sie versuchten chromosomale Regionen zu identifizieren, die Ergebnisse verschiedener Untertests des Wechsler Adult Intelligence Scale-R (WAIS-R) beeinflussen. Sie untersuchten dazu bei 1579 Probanden der Collaborative Study on Genetics of Alcoholism 390 Marker, die über das gesamte Genom verteilt waren. Der Vergleich mit den Ergebnissen des *Digit Symbol Substitution Tests* des WAIS-R zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der Region 14q11.2 und eine mögliche Verbindung mit 14q24.2. Für den *Digit Span Test*, der Kurzzeitgedächtnis und mentale Flexibilität erfordert, konnte eine mögliche Beziehung zur chromosomalen Region 11q25 dargestellt werden (Buyske et al., 2006).

Assoziationsstudien untersuchen den Zusammenhang von Phänotypen und Allelen aus Kandidatengenen. Als Phänotypen dienen hier häufig Erkrankungen. Dabei wird die Sequenz von Markern und Kandidatengenen einer Gruppe erkrankter Personen bestimmt und mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe verglichen. Besteht kein Zusammenhang zwischen dem Allel und der Erkrankung, wird von einer vergleichbaren Ausprägung aller möglichen Allele ausgegangen. Tritt jedoch ein spezifischer Marker in der erkrankten Gruppe signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe, wird dies als Hinweis einer Assoziation gewertet (Böddeker & Ziegler, 2000). Auch hier gilt, dass die Wahrscheinlichkeit einer gemeinsamen Vererbung steigt, je näher das untersuchte Allel und ein Marker auf einem Chromosom zusammenliegen.

Auf das Merkmal der Intelligenz übertragen bedeutet dies, dass genotypische Varianten mit Ergebnissen in Intelligenztests verglichen werden. Zeigt sich hier eine Korrelation zwischen genetischer Ausprägung und Intelligenzleistung, ist eine Beteiligung des Gens wahrscheinlich. Gene, die Intelligenz und Kognition beeinflussen, kodieren oftmals für Proteine, die an der Signalübertragung im Gehirn beteiligt sind. Da hier eine Vielzahl von Strukturen und Vorgängen, wie Rezeptoren, Transporter oder die Synthese von Neurotransmittern beteiligt ist, muss auch eine entsprechende Anzahl von möglichen Fehlerquellen zu Grunde gelegt werden.

### 2.2.6 Kandidatengene und Neurotransmittersysteme in Assoziationsstudien

Viele Gene sind an der Entwicklung des ererbten Anteils von Intelligenz beteiligt. Einige Assoziationen konnten in den vergangenen Jahren in Studien identifiziert werden.

Das Enzym Katechol-O-Methyltransferase (COMT) ist am Abbau verschiedener Katecholamine und Arzneimittel durch Methylierung beteiligt. Es besteht aus 271 Aminosäuren und liegt in einer membrangebundenen und einer löslichen zytoplasmatischen Isoform vor. Vorwiegend wird es in Gehirn, Leber, Plazenta, Lymphozyten und Erythrozyten exprimiert (Universal Protein Resource, 2009). Das für die Katechol-O-Methyltransferase kodierende Gen liegt auf Chromo-

som 22. Durch den SNP rs4680 im Exon 4 des Gens kann das Enzym an Position 158 entweder die Aminosäuren Valin (Val) oder Methionin (Met) enthalten (DeMille et al., 2002). Beide Allele unterscheiden sich in der Enzymaktivität der Katechol-O-Methyltransferase. Homozygote Träger des Val-Allels zeigten eine 35% - 50% höhere zerebrale COMT- Aktivität als homozygote Träger des Met- Allels. Heterozygote Allelträger wiesen eine mittlere Enzymaktivität auf (Chen, 2004). Da die Katechol-O-Methyltransferase vor allem den Abbau von Dopamin katalysiert, führen unterschiedliche Enzymaktivitäten zu differierenden Dopamin-spiegeln in den betroffenen Regionen (Li et al., 2003, Matsumoto et al., 2003). Chen et al. zeigten, dass ein verringerter Dopamingehalt im präfrontalen Kortex zu einer reduzierten kognitiven Leistung führt (Chen et al., 2004). Andere Assoziationsstudien belegten ein schlechteres Abschneiden von Val-Allel Trägern bei Aufgaben, die mit dem präfrontalen Kortex oder dem medialen Temporallappen in Verbindung gebracht werden (Bruder et al., 2005, de Frias et al., 2004).

Diese Resultate werden aktuell kontrovers diskutiert. Dennis und Kollegen konnten keine Assoziation des COMT val108/158met Genotyps mit kognitiven Fähigkeiten darstellen (Dennis et al., 2009). Sie bestätigten damit Ergebnisse anderer Studien, die ebenfalls keinen oder nur einen geringen Zusammenhang zwischen COMT und Kognition aufzeigen konnten (e.g. Barnett et al., 2008, Schott et al., 2006, Winterer et al., 2006).

Der Neurotransmitter *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) und das zugehörige Gen werden ebenso mit Kognition in Verbindung gebracht. Das Polypeptid BDNF gehört zur Gruppe der Neurotrophine und beeinflusst als Wachstumsfaktor die Entwicklung von Nerven im zentralen- und peripheren Nervensystem (Tuszynski, 1994). Tsai et al. zeigten in einer Studie

an 114 gesunden chinesischen Frauen einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs6265 (196 G-A) im BDNF Gen und individueller Intelligenzausprägung. Dieser SNP hat den Austausch der Aminosäure Valin zu Methionin an Position 66 (Val66Met) im pro-BDNF Protein zur Folge (Gong, 2009). Homozygote Trägerinnen des Val-Allels zeigten beim durchgeführten Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R) signifikant bessere Durchschnittsleistungen. Besonders im Subtest *Object Assembly* des Handlungsteils erzielten sie höhere Ergebnisse als heterozygote oder homozygote Met/Met Trägerinnen (Tsai, 2004). Für die ebenso durchgeführte chinesische Version des *Tridimensional Personality Questionnaire* konnte keine signifikante Assoziation dargestellt werden. Gong et al. zeigten eine Assoziation des SNP rs6265 mit Teilen des Arbeitsgedächtnisses. Homozygote Träger des GG-Genotyps schnitten signifikant besser ab, als homozygote Träger des AA-Genotyps (Gong, 2009). Des Weiteren schnitten Träger des Methionin Allels bei Test des episodischen Gedächtnisses schlechter ab. Sie zeigten außerdem ein verändertes Aktivitätsmuster im Hippocampus, das möglicherweise durch eine abnorme Sekretion des BDNF ausgelöst wurde (Egan et al., 2003).

Auch das Prion-Protein (PRNP) beeinflusst möglicherweise kognitive Leistungen. Es wird im zentralen Nervensystem gebildet und beeinflusst dort die regionale Aufnahme von Kupfer. Obwohl die genaue Funktion des PRNPs noch unbekannt ist, wird vermutet, dass es neuroprotektive Wirkung besitzt, indem es reaktive Sauerstoffverbindungen aus Neuronen entfernt (Brown, 1999). Es konnte bereits gezeigt werden, dass ein Austausch der Aminosäure Methionin zu Valin an Position des Kodons 129 (M129V) zu einer Verringerung der weißen Substanz im zentralen Nervensystem führt (Rujescu et al., 2003). Eine Folgestudie zeigt außerdem Assoziationen dieser genetischen Variante mit dem Phänotyp Kognition. Es wurde bei 335 gesunden Probanden die Intelligenzquotienten mit Hilfe des HAWIE-R bestimmt sowie eine Analyse der Genotypen durchgeführt. Bei Gesamt-IQ und Zahlen-Symbol-Test erreichten die Träger des für Valin kodierenden Allels signifikant bessere Ergebnisse als alle anderen Teilnehmer (Rujescu et al., 2003). Kachiwala et al. konnten ebenso einen Zusammenhang zwischen dem PRNP M129V Polymorphismus und kognitiven Leistungen zeigen. Homozygote Träger des Methionin Allels erreichten höhere IQ-Werte als heterozygote Probanden (Kachiwala et al., 2005).

Bereits in mehreren Studien konnte eine Beteiligung des Apolipoproteins-E (APOE) an der Entwicklung kognitiver Fähigkeiten gezeigt werden. APOE wird in Leber, Nieren, Milz und Gehirn exprimiert, und trägt als Apoprotein von Chylomikronen zum Fettstoffwechsel und zum Wachstum und Differenzierung von Neuronen bei (Greenwood & Parasuraman, 2003). Es

existieren mehrere Allele des Gens, wobei besonders für das Allel Epsilon4 eine Assoziation zur Kognition dargestellt werden konnte. In einer Meta-Analyse bestehender Studien zeigten Träger des APOE-Epsilon4 Allels Beeinträchtigungen bei allgemeiner kognitiver Funktion, episodischem Gedächtnis und Prozessgeschwindigkeit (Small et al., 2004). Eine 2009 veröffentlichte Meta-Analyse von Wisdom und Kollegen bestätigte dieses Ergebnis. Hier wurden insgesamt 77 Studien mit 40.942 gesunden Teilnehmern integriert. Träger des APOE-Epsilon4 Allels wiesen schlechtere kognitive Leistungen auf als die Probanden mit anderen Allelvarianten (Wisdom et al., 2009).

Das Gen des Proteins Plexin B3 wird ebenfalls als Kandidatengen für kognitive Fähigkeiten angesehen. Plexin B3 stellt einen spezifischen Rezeptor des transmembranen Proteins Semaphorin 5A dar (Artigiani, 2004). Damit spielt Plexin B3 eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Steuerung neuraler Axone und beeinflusst auch deren invasives Wachstum (EntrezGene, 2009). Das Plexin B3 Gen enthält mehrere Single Nucleotide Polymorphismen, von denen drei zum Austausch einzelner Aminosäuren führen (V598I, E1156D, V1596E). Rujescu et al. bestimmten nach einer Genotypisierung von 303 gesunden und 42 an Schizophrenie erkrankten Probanden die häufigsten Haplotypen des Plexin B3 Gens. Zusätzlich führten alle Probanden den Wortschatztest (WST) aus. Träger des Haplotyps A schnitten dabei signifikant besser ab als Träger des Haplotyps B und C. Dieser Effekt konnte sowohl bei gesunden Frauen und Männern als auch bei schizophrenen Männern gezeigt werden (Rujescu et al., 2007).

Abschließend sei darauf hingewiesen, dass es sich bei obiger Darstellung möglicher Kandidatengene nur um einige exemplarisch ausgewählte Gene handelt. Da sich die Frage der genetischen Manifestation von Kognition derzeit im Fokus der Wissenschaft befindet, ist die Liste möglicher Kandidatengene mittlerweile sehr umfangreich und wird kontrovers diskutiert (Deary et al., 2009). Für viele bekannte Varianten von Kandidatengenen konnten Studien einen Zusammenhang mit der allgemeinen Intelligenz  $g$  zeigen. Problematisch erscheint jedoch die Tatsache, dass sich viele dieser Ergebnisse in Folgestudien nicht reproduzieren ließen (Butcher et al., 2008). In einer aktuellen Studie konnten Houlihan et al. für viele der bereits akzeptierten Kandidatengene keine Assoziationen mit Kognition darstellen, darunter die Gene von COMT, BDNF, PRNP und Plexin B3 (Houlihan et al., 2009).

Die wenigen bisher durchgeführten genomweiten Assoziationsstudien konnten ebenso keine eindeutigen Ergebnisse erzielen. Butcher und Kollegen untersuchten dazu 500.000 genomweite

autosomale SNPs auf ihre Assoziation mit dem Faktor der allgemeinen Intelligenz  $g$ . Nur sechs dieser Polymorphismen zeigten eine signifikante Assoziation. Allerdings beeinflusste keiner der SNPs die Varianz von  $g$  mit mehr als 0,4 Prozent. Da Studien dieser Art größere Effekte einzelner Gene mit hoher Wahrscheinlichkeit identifiziert hätten, lässt sich annehmen, dass einzelne Gene den allgemeinen Faktor  $g$  nur in sehr geringem Maße beeinflussen (Sham et al., 2000, Butcher et al., 2008). Butcher et al. folgerten daraus, dass zukünftige Studien eine möglichst hohe Anzahl an SNPs einschließen sollten, um mögliche genetische Risikovarianten erkennen und vorhersagen zu können.

## 2.3 Das Corticotropin Releasing Hormon

Das *Corticotropin Releasing Hormon* (CRH, *Corticotropin Releasing Factor* (CRF), Corticoliberin) ist ein Polypeptid aus 41 Aminosäuren und wird in verschiedenen Organen des Körpers produziert. Es ist an zahlreichen endokrinen und immunogenen Vorgängen beteiligt (Vale et al., 1981). Mittels enzymatischer Spaltung wird es aus einem 196 Aminosäuren umfassenden Präprohormon freigesetzt (Shibahara et al., 1983) und in weiten Teilen des ZNS sowie in peripheren Organen wie dem Gastrointestinaltrakt, der Lunge, den Nebennieren und der Plazenta synthetisiert (Klinke et al., 2005). Das *Corticotropin Releasing Hormon* wurde erstmals im Jahr 1981 von Vale et al. im Hypothalamus von Schafen nachgewiesen und beschrieben (Vale et al., 1981).

### 2.3.1 Rezeptoren und Signaltransduktion

Das CRH entfaltet seine Wirkung über spezifische CRH-Rezeptoren, von denen bisher zwei durch eigene Gene kodierte Varianten nachgewiesen werden konnten. CRH-Rezeptor 1 (CRH-R1) und CRH-Rezeptor 2 (CRH-R2) besitzen je sieben Transmembrandomänen und sind zu etwa 70 Prozent homolog. Beide sind G-Protein assoziiert und aktivieren nach Bindung des Liganden eine Adenylatzyklase-abhängige Signalkaskade. Von CRH-R2 existieren drei Isoformen, CRH-R2 $\alpha$ , CRH-R2 $\beta$  und CRH-R2 $\gamma$ , deren Struktur sich nach alternativem Spleißen am N-terminalen Ende unterscheidet. Von CRH-R1 sind die Spleißvarianten CRH-R1 $\alpha$ , CRH-R1 $\beta$  und CRH-R1c-h bekannt (Markovic et al., 2006).

CRH-R1 Rezeptoren befinden sich in Nebenniere, Haut, Fortpflanzungsorganen und im Bereich des zentralen Nervensystems (Chen et al., 1993) und sind maßgeblich an der Aktivierung und

Steuerung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HPA-System) beteiligt. Die CRH-R2 Rezeptoren werden ebenso in unterschiedlichen Geweben exprimiert und können sowohl im Gehirn als auch in der Peripherie nachgewiesen werden. Die Verteilung der CRH-Rezeptoren legt nahe, dass sie neben CRH weitere Liganden besitzen. Es konnte gezeigt werden, dass neben CRH auch Stresscopin und die Familie der Urocortine an CRH-Rezeptoren binden und dort sogar stärkere Effekte auslösen als CRH. Die genaue physiologische Bedeutung dieser Vorgänge ist bisher ungeklärt (Perrin et al., 1999).

Zum CRH-Wirksamkeit muss auch das CRH-Bindeprotein (CRH-BP) gezählt werden. Dieses Glykoprotein gilt als Inaktivator von CRH. CRH-BP bindet mit hoher Affinität an CRH, wodurch dieses seine physiologische Wirkung verliert (Westphal et al., 2006). Behan et al. wiesen die Existenz von CRH-BP in Gehirn, Leber und Plazenta nach. Im Gehirn isolierten sie CRH-BP im Bereich des Cortex, in subcorticalen limbischen Strukturen und im Bereich der Hypophyse. Dies legt den Schluss nahe, dass CRH-BP regulierend in den CRH Stoffwechsel eingreift, indem es die Bioverfügbarkeit von CRH reduziert (Behan et al., 1995).

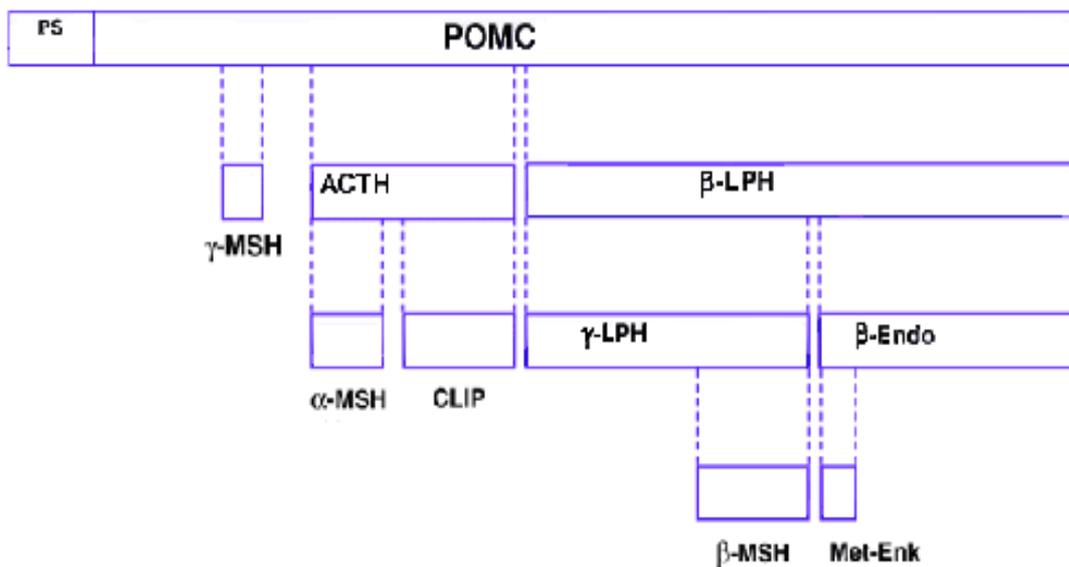
### **2.3.2 Vorkommen und Funktion des CRH-Proteins**

#### 2.3.2.1 Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-System)

Der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreislauf dient der Anpassung des Organismus an Stresssituationen, indem er die Bereitstellung von Cortisol reguliert. Cortisol induziert eine ganze Reihe von Stoffwechselfvorgängen, die der akuten Bewältigung stressreicher Situationen dienen. Diese können durch körperliche Arbeit, durch emotionale und mentale Belastung oder bei Krankheiten hervorgerufen werden (Klinke et al., 2005).

Im Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus wird dazu das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) biosynthetisiert. Es gelangt über ein weitgehend geschlossenes Gefäßsystem (Pfortadersystem) zum Hypophysenvorderlappen und stimuliert dort die Proopiomelanokortin-zellen (POMC-Zellen). Bei anhaltendem Stress wird dieser Effekt durch die zusätzliche Produktion und Freisetzung von Vasopressin (AVP) aus Neuronen im Hypothalamus verstärkt (Keck et al., 2001). Daneben existieren zahlreiche neuronale Verknüpfungen mit Gehirnregionen, die die Adaption des Organismus an Stress vermitteln, aber auch bei durch Stress ausgelösten Erkrankungen wie der Depression eine Rolle spielen (Holsboer & Ising,

2010). In den POMC-Zellen der Hypophyse wird daraufhin ein Vorläufermolekül (Precursor) produziert, das die Aminosäuresequenzen mehrerer Peptidhormone unterschiedlicher Funktion beinhaltet. Neben Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) können aus dem Precursor auch das alpha-Melanozyten stimulierende Hormon ( $\alpha$ -MSH), das endogene Opiatpeptid beta-Endorphin ( $\beta$ -Endo) sowie weitere Peptide synthetisiert werden (Abb. 2-9). Dieser als posttranslationale Prozessierung bezeichnete Vorgang findet in den Sekretgranula des Golgi-Apparates statt und variiert in unterschiedlichen Gewebearten (Klinke et al., 2005).



**Abbildung 2-9:** Prozessierungsprodukte von POMC (Mescher & Neff, 2004). Die durchgezogenen Linien zeigen die Aminosäuresequenzen der einzelnen Peptidhormone. Die gestrichelten Linien markieren die Schnittstellen der posttranslationalen Prozessierung. Abkürzungen: POMC: Proopiomelanokortin; ACTH: Adrenocorticotropes Hormon;  $\beta$ -( $\gamma$ -) LPH: beta-(gamma-) Lipotropin;  $\alpha$ -( $\beta$ -, $\gamma$ -) MSH: alpha- (beta-,gamma-) Melanozyten stimulierendes Hormon;  $\beta$ -Endo: beta-Endorphin; CLIP: corticotropin-like intermediate lobe peptide; Met-Enk: Met-Enkephalin; PS: Signalsequenz.

In den POMC-Zellen der Adenohypophyse ist ACTH das wichtigste Genprodukt. Die Sekretion von ACTH unterliegt einer ausgeprägten endogenen zirkadianen Rhythmik, die an die Tageszeit gekoppelt ist. ACTH gelangt über den Blutkreislauf zur Nebennierenrinde (NNR) und bindet dort an spezifische membranständige Rezeptoren. Es regelt Synthese und Sekretion aller NNR-

Steroide, insbesondere aber der Glucocorticoide aus der Zona fasciculata, deren wichtigster Vertreter Cortisol ist (Klinke et al., 2005). Die Blutkonzentration von Cortisol ist analog zur ACTH-Sekretion in den frühen Morgenstunden am höchsten. Danach fällt sie kontinuierlich ab und erreicht gegen Mitternacht ihren Tiefpunkt (Dörner et al., 2003). Daneben wird auch die Freisetzung des Mineralcorticoids Aldosteron vermittelt, das zur Regulation des Elektrolyt-haushaltes in Stresssituationen beiträgt (Holsboer & Ising, 2010).

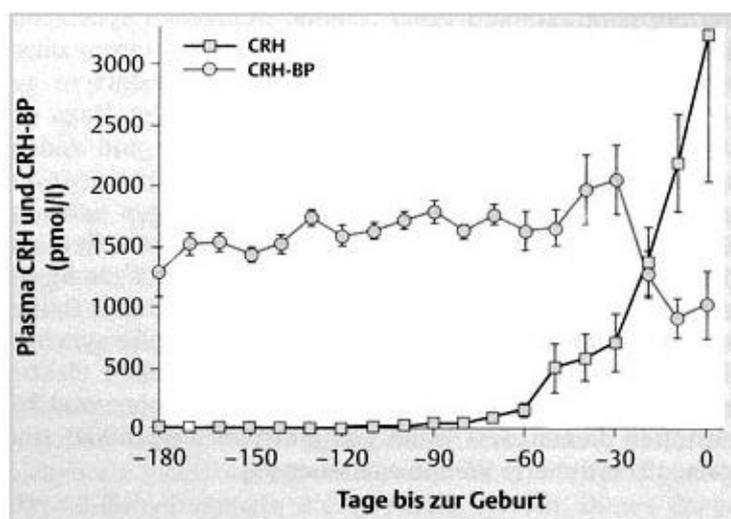
Der gesamte Vorgang der Cortisol-Synthese und Freisetzung erfolgt pulsativ und unterliegt einer ausgeprägten negativen Rückkopplung. Hohe Blutcortisolspiegel hemmen direkt die CRH-Ausschüttung aus terminalen Axonen im Hypothalamus sowie die ACTH-Synthese der Hypophyse. So kann eine überschießende Produktion von Cortisol verhindert werden (Wuttke, 2000). Freigesetzte Steroidhormone binden intrazellulär an spezifische Rezeptoren, die entweder direkt als ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren an die DNA binden, oder die Transkription indirekt durch Interaktion mit verschiedenen Proteinen beeinflussen (de Kloet et al., 2005, Holsboer & Ising, 2010).

Eine besondere Bedeutung für die Aktivität von CRH freisetzenden Neuronen haben Projektionen aus dem limbischen System, dem eine Beteiligung an vielen assoziativen ZNS-Funktionen wie Lernen, Gedächtnis und Emotionen zugeschrieben werden (Klinke et al., 2005). Eine zentrale Funktion der HPA-Achse besteht auch in Steuerung und Kontrolle von entzündlichen Reaktionen im Organismus (Baerwald et al., 1999, Ericsson et al., 1994), indem es entzündungshemmende Glucocorticoide aus der Nebenniere freisetzt (Owens & Nemeroff, 1991). Besteht eine Störung dieses Kontrollmechanismus, kann es zu einem exzessiven Ablauf von inflammatorischen Prozessen kommen, die die Entwicklung von autoimmunen Erkrankungen begünstigt (Janeway & Travers, 1994, Panayi, 1995, Baerwald et al., 1999).

### 2.3.2.2 CRH und Reproduktion

Neben dem zentralen Nervensystem wird CRH auch in der Plazenta produziert (Grino et al., 1987). Goland et al. beschrieben, dass die Konzentration von CRH im Blut von Schwangeren kurz vor der Geburt stark ansteigt und legten damit einen Zusammenhang von CRH und Geburtsverlauf nahe (Goland et al., 1986). In den fetalen Nebennieren induziert CRH die Produktion von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) und Cortisol. Dies führt zu einem Anstieg der placentaren Estrogen-Synthese, die maßgeblich für den Zeitpunkt der Geburtseinleitung verantwortlich ist (Smith et al., 1998).

So entwickelten McLean et al. bereits 1995 die These, dass die Schwangerschaftsdauer, entscheidend beeinflusst vom CRH-Plasmaspiegel, bereits zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft festgelegt wird. Sie beobachteten dazu die Plasmakonzentrationen von CRH und seinem Bindeprotein (CRH-BP). Es zeigte sich ein Anstieg der CRH-Konzentration über die gesamte Schwangerschaft, mit exponentiellem Anstieg unmittelbar vor der Geburt. Entsprechend dazu fiel das CRH-BP im Plasma stark ab (McLean, 1995). Als Bindeprotein gilt CRH-BP als Inaktivator von CRH und verhindert in der Frühschwangerschaft ein zu hohes Ansteigen der CRH-Konzentration. Durch seinen starken Abfall am Ende der Gestation trägt es damit zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von CRH bei (Potter et al., 1991). Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 2-10 verdeutlicht.



**Abbildung 2-10:** Plasmakonzentrationen von CRH und CRH-BP im Verlauf der Schwangerschaft (McLean et al., 1995)

Als Konsequenz dieser Ergebnisse versuchten Inder und Kollegen mit Hilfe der CRH-Plasmakonzentration Vorhersagen zu möglichen Frühgeburten zu treffen. In einer prospektiven Longitudinalstudie an 297 schwangeren Frauen wurden ab der 16. bis 20. Schwangerschaftswoche (SSW) alle vier Wochen der Plasmaspiegel von CRH und CRH-BP gemessen, um den besten Zeitpunkt einer zukünftigen Einzelmessung bestimmen zu können. Mit dieser Methode konnten aber nur 46,7 Prozent der späteren Frühgeburten korrekt vorhergesagt werden (Inder et al., 2001).

Weiter wird angenommen, dass CRH an der Regulation des Uterustonius beteiligt ist. Zunächst an einer über zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) induzierten Ruhigstellung der glatten

Muskulatur während der Schwangerschaft (Hillhouse et al., 1993), dann über ein Entkoppeln der Adenylatzyklase zu einer Zunahme des Uterustonius zum Ende der Schwangerschaft (Grammatopoulos et al. 1998). Mastorakos et al. isolierten CRH schließlich auch in Myometrium, Endometrium und Ovarien nicht-schwangerer Frauen (Mastorakis et al., 1994, 1996).

### 2.3.2.3 CRH in Haut und Fettgewebe

Slominski et al. zeigten, dass CRH sowie seine Rezeptoren CRH-R1 und CRH-R2 auch in der Haut exprimiert werden. Über den Rezeptor CRH-R1 führt die Bindung von CRH in Hautzellen zu einer Konzentrationserhöhung von cAMP, Inositol Triphosphat (IP3) oder Calcium und beeinflusst dadurch verschiedene Wege der Signaltransduktion. Die zelluläre Funktion von CRH variiert bei unterschiedlichen Hautzellen und kann sowohl die Differenzierung und Proliferation einzelner Zellen, als auch deren immunologische Funktion beeinflussen (Slominski et al., 2006). Daher wird ein Zusammenhang zwischen CRH und verschiedenen entzündlichen bzw. autoimmunen Hauterkrankungen wie Psoriasis, Alopezia areata oder Akne vulgaris postuliert (O’Kane et al., 2006, Ganceviciene et al., 2009). Auch in der Pathogenese der androgenetischen Alopezie, der Seborrhö und beim Prozess der Hautalterung scheint das CRH beteiligt zu sein (Zouboulis et al., 2002). Die immunmodulierende Wirkung von CRH belegten Lee et al., indem sie einen direkten Einfluss auf humane dendritische Zellen der Haut nachwiesen (Lee et al., 2009).

Des Weiteren beeinflusst CRH die Regulation des menschlichen Fettstoffwechsels. CRH-Rezeptoren konnten in subkutanem und viszeralem Fettgewebe nachgewiesen werden (Seres et al., 2004). Mittels indirekter Kalorimetrie zeigten Smith et al., dass sich durch Infusion von humanem CRH eine Steigerung des Energieumsatzes herbeiführen ließ. Es zeigte sich eine gesteigerte Fettverbrennung gegenüber der Placebogruppe. Eine Zunahme des peripheren Katecholaminspiegels fand nicht statt (Smith et al., 2001). Chong et al. erzeugten ebenso einen gesteigerten Energieumsatz nach CRH-Gabe, führten dies aber auch auf eine gesteigerte sympathische Aktivierung zurück, da sich parallel ein erhöhter Noradrenalinpiegel zeigte (Chong et al., 1992).

### 2.3.2.4 CRH und neuropsychiatrische Erkrankungen

Bei zahlreichen neuropsychiatrischen Erkrankungen konnte inzwischen eine Beteiligung des

Corticotropin Releasing Hormons gezeigt werden. Störungen im CRH Regelkreislauf werden unter anderem mit der Entwicklung und dem Verlauf von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer in Verbindung gebracht (Bayatti et al., 2005). Dabei kommt es zur pathologischen Ablagerungen von Amyloid- $\beta$ -Peptid und Bildung intrazellulärer neurofibrillärer Bündel im Gehirn des Betroffenen. Dies führt zum Absterben der Neurone und zur Gehirnatrophie (Deckert et al., 2004). Pedersen et al. zeigten eine schützende Wirkung des CRH gegen toxisches  $\beta$ -Amyloid, durch Stabilisierung des neuronalen Kalziumhaushaltes (Pedersen et al., 2001). Bei Alzheimer Patienten konnte eine signifikante Verminderung der CRH Konzentration im frontalen und temporalen Kortex sowie im Nucleus caudatus dargestellt werden (Bayatti et al., 2005). Erniedrigte CRH Konzentrationen zeigten sich auch im cerebrospinalen Liquor. Möglicherweise korreliert dieser Wert sogar mit der Stärke der neuropsychologischen Beeinträchtigung der Betroffenen (Pomara et al., 1989).

Die Überaktivierung der Glycogen-Synthase-Kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) trägt ebenso zur Pathophysiologie von Alzheimer bei. GSK-3 $\beta$  inaktiviert das Protein Glykogensynthase durch Phosphorylierung. Hu et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen einer dysregulierten GSK3 $\beta$  und verschiedenen zellschädigenden Enzymen bei der Pathogenese von Alzheimer (Hu et al., 2009). Tonelli et al. zeigten das CRH in der Lage ist GSK3 $\beta$  zu inaktivieren und so möglicherweise die schädigende Wirkung von GSK3 $\beta$  reduziert (Tonelli et al., 2001). Als möglicher Therapieansatz neurodegenerativer Erkrankungen wird daher eine kompetitive Hemmung des CRH-Bindeproteins mit konsekutiver Steigerung der freien CRH-Konzentration diskutiert (Bayatti et al., 2005). Behan et al. zeigten schon 1995, dass die medikamentöse Dissoziation des CRH vom CRH-Bindeprotein die kognitive Leistung von Alzheimer Patienten steigern kann, ohne den typischen Stresseffekt eines CRH-Agonisten auszulösen (Behan et al., 1995).

Ähnliche Mechanismen wie bei der Alzheimer Erkrankung beeinflussen möglicherweise auch die Entwicklung einer Demenz bei an Parkinson erkrankten Personen. De Souza et al. berichteten von reduzierten CRH-Konzentrationen im ZNS bei Parkinson-Patienten, wenngleich diese nicht in allen Gehirnregionen zu finden war (De Souza et al., 1987).

Auch affektive Erkrankungen werden wesentlich vom Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Regelkreislauf beeinflusst. Patienten mit Major Depression weisen eine verstärkte Aktivierung CRH produzierender Neuronen auf, die zu einer ständigen Überproduktion von Stresshormonen

durch das HPA-Systems führt. Dabei scheint die Dysregulation der HPA-Achse nicht die Folge, sondern die Ursache der Depression zu sein (Holsboer, 1989).

Raadsheer et al. konnten eine gesteigerte Anzahl CRH produzierender Neuronen im Gehirn depressiver Patienten nachweisen (Raadsheer et al., 1994). Auch die CRH-Konzentration im Liquor zeigte sich erhöht (Nemeroff et al., 1984). Als Reaktion darauf wird die Anzahl der CRH-Rezeptoren im frontalen Kortex reduziert, um die Auswirkungen der gesteigerten CRH-Sekretion zumindest teilweise zu kompensieren (Nemeroff et al., 1988, Merali et al., 2004). Depressive Patienten zeigten außerdem ein reduziertes Ansprechen der Glukokortikoid-Rezeptoren im Hippocampus, was möglicherweise die negative Rückkopplung des HPA-Systems beeinflusst (Heim et al., 1997).

Zobel et al. setzten daher den CRH-Rezeptor-1 Antagonisten R121919 zur Behandlung depressiver Patienten ein. Sie erreichten damit einen signifikanten Rückgang depressiver und ängstlicher Symptome der Betroffenen. Das therapeutische Potential dieser Wirkstoffklasse wird derzeit mittels weiterer Studien untersucht (Zobel et al., 2000, Valdez, 2009).

Neben den bereits erwähnten, trägt ein gestörtes HPA -System aber wahrscheinlich zu weiteren Erkrankungen der Psyche bei. Schreiber et al. postulierten eine mögliche Überfunktion auch bei der Pathogenese von Angsterkrankungen (Schreiber et al., 1996). Auch Erhardt und Kollegen bestätigten einen möglichen Zusammenhang in der Pathophysiologie von Depression und Angsterkrankungen, wiesen aber auch auf unterschiedliche biologische Mechanismen bei der Beeinträchtigung des HPA-Systems hin (Erhardt et al., 2006). Die gesteigerte Konzentration von CRH in der Amygdala und die Anzahl der zugehörigen Rezeptoren sind dabei Mediatoren von ängstlichem Verhalten (Davis, 1999, Smoller et al., 2005). Sie spielen auch eine zentrale Rolle in der Entwicklung und Ausprägung von Angsterkrankungen (Gorman et al., 2000). Dies konnte im Tiermodell durch die Gabe eines CRH-Rezeptor-1 Antagonisten bestätigt werden. Bei direkter Infusion des Medikamentes in die Amygdala, zeigte sich ein deutlicher anxiolytischer Effekt (Takahashi, 2001). Die direkte Applikation von CRH hingegen steigerte die Angst der Tiere (Sajdyk et al., 1999).

Lilenfeld et al. diskutierten eine mögliche Assoziation von Depression und Anorexia nervosa (Lilenfeld et al., 1998). Auch hier zeigte sich eine verstärkte Aktivierung der HPA -Achse (Hotta et al., 1986, Kaye et al., 1987, Licinio et al., 1996). In Folgestudien konnte die Hypothese einer gemeinsamen Pathogenese depressiver Erkrankungen und Anorexie jedoch nicht bestätigt werden (Connan et al., 2007).

Neuere Studien legen außerdem einen Zusammenhang zwischen funktionellen gastro-intestinalen Beschwerden wie dem Reizdarmsyndrom und CRH nahe. Die Aktivierung des CRH-Rezeptors-R1 durch CRH oder Stress hatte ein häufigeres Auftreten von Diarrhoe, Hyperalgesie des Abdomens und ähnlichen Symptomen zur Folge. Diese konnten durch Gabe eines CRH-R1 Antagonisten vermindert werden. Eine mögliche Behandlung mit dieser Wirkstoffklasse wird von den Autoren der Studie zur Diskussion gestellt (Taché et al., 2009).

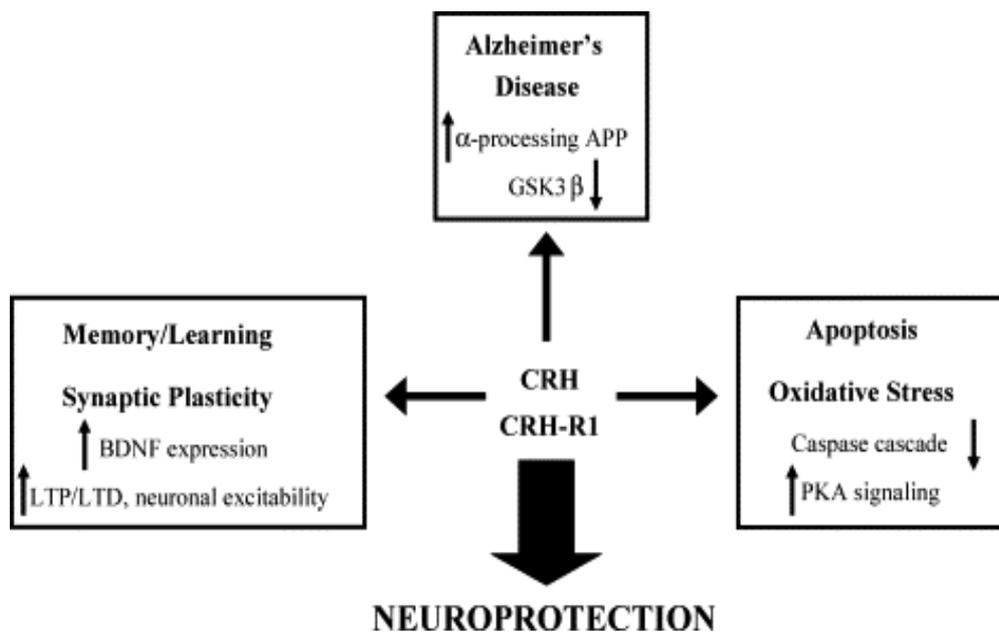
#### 2.3.2.5 Zytoprotektive Effekte von CRH

Neben dem Schutz vor toxischen Stoffwechselprodukten wie bei an Alzheimer erkrankten Personen, stellten Bayatti et al. auch einen möglichen Schutzeffekt von CRH über verstärkte Expression neurotropher Faktoren in Aussicht (Bayatti et al., 2005, Abb 2-11).

CRH beeinflusst durch Phosphorylierung die Aktivität des Transkriptionsfaktors CREB (*Cyclic AMP Response Element Binding Protein*). In Tierversuchen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen gestörtem CREB-Stoffwechsel und neuronaler Apoptose gezeigt werden (Lonze et al., 2002).

Des Weiteren reguliert CREB die Transkription des *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) (West et al., 2001). BDNF wirkt protektiv auf periphere Neurone (Lewin & Barde, 1996) und ist im ZNS an Lernprozessen und Gedächtnisbildung beteiligt (Laske & Eschweiler, 2006).

Radulovic et al. untersuchten die zytoprotektive Rolle des CRH anhand von humanen Retinoblastomzellen. Sie konnten dabei eine CRH abhängige Suppression proteolytischer Prozesse sowie eine reduzierte Aktivierung der Procaspase-3 darstellen. Procaspase-3 spielt eine zentrale Rolle bei der Aktivierung von Signalkaskaden, die zur Apoptose von Zellen führen. Diese Effekte wurden vorwiegend durch den CRH-Rezeptor CRH-R1 induziert. Damit konnte erstmals eine zytoprotektive Wirkung des Corticotropin-Releasing-Hormons durch Hemmung apoptotischer Enzymkaskaden belegt werden (Radulovic et al., 2003).



**Abbildung 2-11:** Neuroprotektive Wirkung von CRH durch Aktivierung des Rezeptors CRH-R1 (aus: Bayatti et al., 2005)

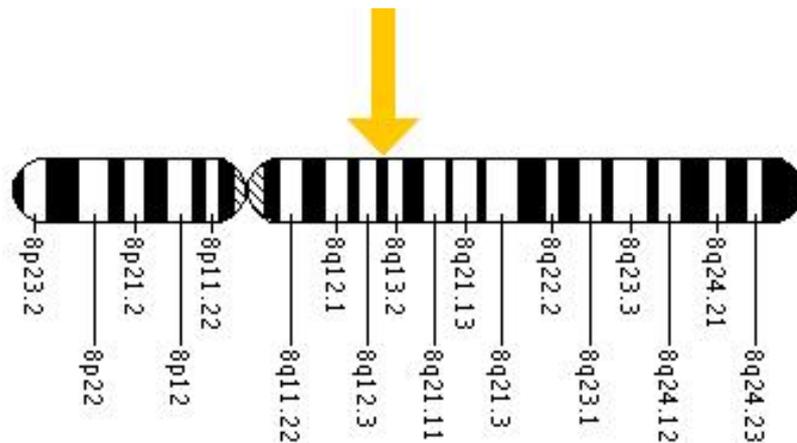
Elliott-Hunt et al. untersuchten den Einfluss von CRH auf toxische Effekte des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat. Glutamat schädigt bei zerebraler Ischämie und anderen zerebralen Erkrankungen das Gehirn und unterstützt den neuronalen Zelluntergang. In physiologischer Konzentration verhinderte CRH *in vitro* die neurotoxische Wirkung von Glutamat. Im Tierversuch ließ sich dieser Effekt bis zu zwölf Stunden nach Beginn der Zellschädigung nachweisen. Es ist daher wahrscheinlich, dass CRH auch in späteren Stadien ischämischer Erkrankungen den Zellstoffwechsel schützend beeinflusst (Elliott-Hunt et al., 2002).

Unklar ist weiterhin die Rolle von NF- $\kappa$ B (*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*). *In vitro* zeigte der Transkriptionsfaktor in besonders stressresistenten Zellen hohe Konzentrationen, die mit einer besonderen Widerstandsfähigkeit gegenüber oxidativem Stress assoziiert waren (Lezoualc'h et al., 1998, Braun et al. 2000). Auch Mattson & Camandola postulierten eine neuroprotektive Wirkung von NF- $\kappa$ B (Mattson & Camandola, 2001). Andere Studien zeigten neben situationsabhängigen protektiven Effekten auch eine Apoptose fördernde Wirkung von NF- $\kappa$ B (Lipton, 1997). CRH ist in der Lage, die Aktivität von Nf- $\kappa$ B zu supprimieren (Lezoualc'h et al. 2000). Die genaue Bedeutung dieses Zusammenhangs bedarf aber weiterer Untersuchungen.

Neuroprotektive Wirkung vermittelt auch die durch CRH induzierte Steigerung des Proteins Connexin 43 (Cx43). Connexin 43 ist wesentlich an der Verbindung benachbarter Zellen durch *gap junctions* beteiligt. Bei oxidativem Stress vermittelt CRH eine Steigerung der Cx43 Expression und damit der interzellulären Kommunikation. Zellen mit erhöhter Cx43 Konzentration zeigten sich dabei resistenter gegen oxidative Schäden und Zelltod, als Zellen mit normaler Cx43 Konzentration (Hanstein et al., 2009).

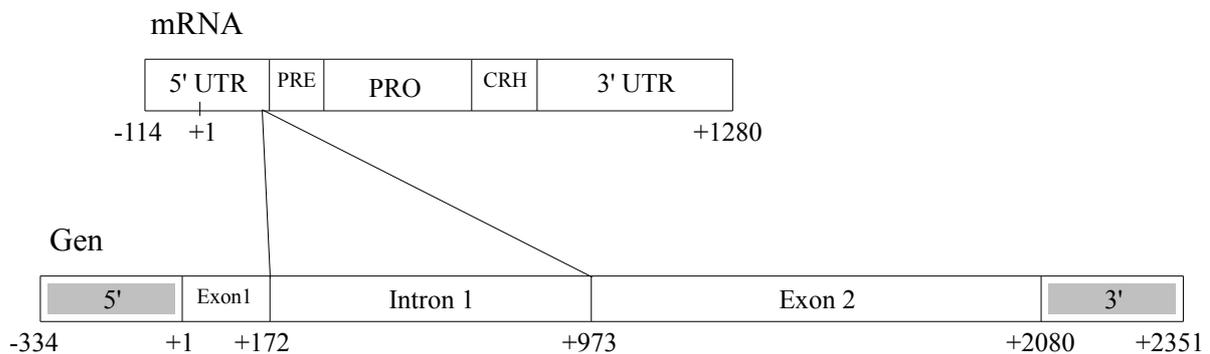
### 2.3.3 CRH-Gen und Polymorphismus rs3176921

Das Gen des Corticotropin-Releasing-Hormon-Precursors liegt auf dem langen Arm von Chromosom 8, an Position 8q13 (Arbiser et al., 1988). Es kodiert für das 196 Aminosäuren umfassende Präprohormon von CRH und umfasst ca. 2 kB. Abbildung 2-12 zeigt die Lage des CRH-Gens auf Chromosom 8.



**Abbildung 2-12:** Lage des CRH-Gens auf Chromosom 8 an Position 8q13 (GeneticsHomeReference, 2010)

Das Gen enthält ein ca. 800 Basenpaare umfassendes Intron innerhalb des nicht-translatierten 5'-Bereichs der mRNA sowie zwei Exons. Das Präpro-CRH wird dabei von Exon 2 kodiert, das direkt in den nicht-translatierten 3'-Bereich der mRNA übergeht. Die Aminosäuresequenz von menschlichem CRH unterscheidet sich nur durch sieben Aminosäuren zu der von Schafen (Shibahara et al., 1983). Abbildung 2-13 stellt das humane CRH-Gen in Relation zur placentaren CRH cDNA dar. cDNA (complementary DNA) wird durch das Enzym Reverse Transkriptase aus bereits prozessierter RNA hergestellt und beinhaltet deshalb keine Introns.



**Abbildung 2-13:** Struktur der placentaren CRH cDNA in Relation zum CRH-Gen. Grau markierte Abschnitte stellen die 5' und 3' flankierenden Regionen des Gens dar. Der Haupt-initiationspunkt der Transkription ist mit +1 dargestellt. Abkürzungen: UTR: nicht-translatierte Region, PRE: Signalpeptid, PRO: Propeptid. (modifiziert nach Robinson et al., 1989)

Der Single Nukleotid Polymorphismus (SNP) rs3176921 liegt ca. 680 Einzelbasen in 5'-Richtung vom CRH-Gen und damit in der potentiellen Promoterregion des Gens. Seine klinische Bedeutung konnte bisher nicht geklärt werden. Er führt zum Basenaustausch von Cytosin (C) und Thymin (T) an Position 67253933 auf Chromosom 8, wobei Cytosin das ursprüngliche Allel darstellt.

Das internationale HapMap Projekt ermittelte für die Gruppe der Nordamerikaner mit europäischen Vorfahren eine Genotypenverteilung von 86,7 Prozent mit dem Genotyp T/T, zu 13,3 Prozent mit dem Genotyp C/T. Der homozygote Genotyp C/C wurde in dieser Gruppe nicht erfasst. Entsprechend ergab sich eine Allelverteilung von 93,3 Prozent der Probanden mit dem Allel T, während nur 6,7 Prozent das Allel C zeigten (National Center for Biotechnology Information, 2009).

Dass Polymorphismen im Bereich des Promoters die Genexpression des CRH-Gens *in vitro* beeinflussen können, zeigten Wagner et al. im Tiermodell. Drei bekannte Promotervarianten wurden dazu in Zellen des Hypophysenvorderlappens von Mäusen, bzw. in phäochromozytäre Zellen (PC12) eingebracht. Nach alleiniger Inkubation mit 8-Bromo-cyclic Adenosin Monophosphat (8-Br-cAMP) oder in Kombination mit verschiedenen Zytokinen zeigte sich eine Erhöhung der Aktivität des CRH-Promoters in beiden Zelllinien (Wagner et al.(1), 2006). In einer Folgestudie untersuchten Wagner und Kollegen mögliche Ursachen dieses Effekts. Mittels

*electric mobility shift assay* (EMSA) stellten sie veränderte Bindungseigenschaften der verschiedenen Haplotypen für regulatorische Kernproteine fest. Sie konnten ein allelabhängiges Bindungsverhalten eines spezifischen Proteinkomplexes nachweisen, der aufgrund seiner Lage im Bereich des CRH-Promoters möglicherweise die Bindung des aktivierenden Transkriptionsfaktors ATF6 (*activation transcription factor 6*) beeinflusste. Als Folge wäre eine Änderung der Transkriptionsrate denkbar (Wagner et al.(2), 2006).

### **2.3.4 CRH-Gen und Kognition**

Die Rolle verschiedener Neuropeptide in Assoziation zur Kognition wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht. Dazu gehört neben Beispielen wie Vasopressin, Somatostatin und *Thyreotropin-Releasing-Hormon* (TRH) auch das *Corticotropin-Releasing-Hormon* (Benett et al., 1997).

Der Einfluss von CRH auf kognitive Fähigkeiten im Rahmen neuropsychiatrischer Erkrankungen und seiner zytoprotektiven Wirkung wurde bereits in den Kapiteln 2.3.2.4 und 2.3.2.5 dargestellt. Daneben werden das Gedächtnis und die Fähigkeit zu lernen möglicherweise auch direkt durch CRH beeinflusst. In Tiermodellen konnte der Zusammenhang von zerebralen intraventrikulären Injektionen von CRH oder dessen Konzentrationssteigerung durch Dissoziation vom CRH-Bindeprotein und einer verbesserten Gedächtnisleistung belegt werden (Koob & Bloom, 1985, Liang & Lee, 1988, Behan et al., 1995, Heinrichs et al., 1997).

Radulovic et al. injizierten CRH in verschiedene Gehirnregionen von Mäusen und ließen diese ein spezielles Training absolvieren. Dabei zeigten sich je nach Region und des dort exprimierten Rezeptorentyps (CRH-R1 bzw. CRH-R2) signifikante Effekte auf Lernfähigkeit und Gedächtnisbildung. Wurde den Tieren vor dem Training CRH in den dorsalen Hippocampus injiziert, zeigten sie eine verbesserte Fähigkeit zu lernen. Verursacht wurde dieser Effekt durch Bindung des CRHs an den lokalen CRH-Rezeptor CRH-R1. Dies konnte durch die zusätzliche Gabe des unspezifische CRH-Rezeptor Antagonisten Astressin nachgewiesen werden. Nach dessen Applikation zeigten die Tiere keine signifikant verbesserten Leistungen im Training. Wurde jedoch zusätzlich zum CRH der spezifische CRH-R2-Antagonist Antisauvagine-30 (anti-Svg-30) verabreicht, waren die kognitiven Leistungen der Mäuse gesteigert (Radulovic et al., 1999). Im Gegensatz dazu führte die Injektion von CRH in das laterale intermediäre Septum zu einer Reduzierung der Lernfähigkeit. Dieser Effekt wurde durch den Rezeptor CRH-R2 vermittelt und

konnte mit Antisauvagine-30 verhindert werden. Eine alleinige Gabe des CRH-R2-Antagonisten Antisauvagine-30 verbesserte die kognitiven Fähigkeiten der Tiere (Radulovic et al., 1999).

Heinrichs et al. zeigten ebenso einen Einfluss von CRH auf Lernen und Gedächtnis im Tiermodell. Sie benutzten dazu einen CRH-BP Liganden Inhibitor, der die Inaktivierung von CRH durch Bindung an CRH-BP verhindert und damit die Konzentration von freiem CRH im ZNS erhöht. Ratten, die mit einem CRH-BP Liganden Inhibitor behandelt wurden, wiesen ein verbessertes Lernverhalten auf, ohne dabei die unspezifischen Verhaltensweisen von Tieren zu zeigen, die mit CRH-Rezeptor Agonisten behandelt wurden (Heinrichs et al., 1997).

In einer Studie mit Alzheimer Patienten konnten Behan und Kollegen ähnliche Beobachtungen machen. Patienten, die mit einem CRH-BP Liganden Inhibitor behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Kontrollprobanden *postmortal* eine erhöhte Konzentration von freiem CRH im ZNS (Behan et al., 1995). Im Tiermodell führte diese Behandlung zu vergleichbaren Ergebnissen. Zusätzlich konnte an den noch lebenden Tieren verbesserte kognitive Fähigkeiten in Bezug auf Lernen und Gedächtnis dargestellt werden (Behan et al., 1995).

Bei transgenen Mäusen mit zentraler Überexpression von CRH war das Gedächtnis und die Fähigkeit zu lernen jedoch reduziert. Heinrichs et al. berichteten von einem ausgeprägten Lerndefizit bei diesen Tieren. Durch anxiolytische Vorbehandlung konnte dieser Effekt teilweise reduziert werden. Die Autoren vermuteten einen Zusammenhang zwischen einer Überproduktion von CRH und konsekutiver Hyperemotionalität, die die kognitiven Fähigkeiten der Mäuse beeinträchtigte (Heinrichs et al., 1996).

Eine Überfunktion der HPA-Achse kann damit negative Auswirkungen auf kognitive Prozesse haben. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 konnte ein erhöhter Cortisolspiegel im Blut nachgewiesen werden. Dies ging mit Defiziten im deklarativen Gedächtnis einher. Die Autoren vermuteten hinter den Veränderungen die unzureichende Blutzuckerkontrolle und damit verbundene Schäden im Organismus (Bruehl et al., 2007).

Den komplexen Zusammenhang zwischen CRH und seinen Rezeptoren beschrieben Contarino und Kollegen. Sie unterzogen CRH-Rezeptor-1 *knockout* Mäuse verschiedenen Verhaltens-tests. Dabei zeigten Tiere ohne CRH-R1 Rezeptor Gen ein schlechteres räumliches Gedächtnis und waren weniger ängstlich als Tiere mit funktionierendem CRH-R1 Rezeptor (Contarino et al., 1999).

Mit dem Zusammenspiel von Stress und Kognition beschäftigte sich auch eine 2009 veröffentlichte Review-Studie von de Kloet. Der Autor untersuchte die Rolle des HPA-Systems in Bezug auf die neurobiologischen Veränderungen bei Stress. Das als Folge einer Aktivierung der HPA-Achse freigesetzte Cortisol beeinflusst die Transkription einzelner Gene im Gehirn. Dies geschieht über die Bindung an intrazellulären Mineralkortikoidrezeptoren (MR) und Glucokortikoidrezeptoren (GR). Vorallem in Regionen, die für Emotion und Kognition zuständig sind (Hippocampus, Amygdala, präfrontaler Cortex), ist die Dichte dieser Rezeptoren besonders hoch. Innerhalb einer komplexen Reaktion vermitteln die Mineralkortikoidrezeptoren dabei die Voraussetzungen für den Organismus, sich mit dem Stressor auseinanderzusetzen, während Glucokortikoidrezeptoren an Erinnerung und Speicherung stressassoziierter Informationen beteiligt sind. De Kloet kam zu dem Ergebnis, dass eine gestörte Balance zwischen einer Aktivierung von Mineralkortikoidrezeptoren und der Suppression von Glucokortikoidrezeptoren dabei zu einer gesteigerten Anfälligkeit für stressinduzierte Erkrankungen führt (de Kloet 2009).

Diese Studie demonstriert die Bedeutung des Zusammenspiels von Stress und Kognition. Stressauslösende und damit potentiell gefährliche Situationen müssen erkannt und bewältigt werden. Dazu bedarf es einer besonders genauen Erinnerung möglicher Gefahrensituationen, um ihr Auftreten entweder zu vermeiden oder bereits erfolgreich eingesetzte Bewältigungsstrategien erneut anwenden zu können.

Anhand dieser Studien lässt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen CRH, der HPA-Achse und kognitiven Fähigkeiten darstellen. Die vermittelnden Mechanismen scheinen jedoch komplex. CRH kann die Fähigkeit zu lernen unterstützen, bei Überexpression aber auch gegenteilig wirken. Im Tiermodell konnte auch eine zeitlich versetzte Wirkung von früh erlebtem Stress gezeigt werden. Bei Ratten, die nach ihrer Geburt regelmäßigen stressreichen Erfahrungen ausgesetzt waren, zeigten sich teilweise erst im Alter Lern- und Gedächtnisdefizite. Im Hippocampus dieser Tiere war die Plastizität der Neuronen und ihrer Synapsen schlechter entwickelt, als bei anderen Tieren (Brunson et al., 2005).

## **2.4 Fragestellung**

Obwohl zum Begriff der Intelligenz bereits zahlreiche Modelle und Studien vorliegen, ist eine genaue Definition nach wie vor umstritten. Einigkeit besteht in der Annahme, dass die

Intelligenz eines Individuums auch genetisch bedingt ist. Das genaue Ausmaß bleibt jedoch unklar. Assoziationsstudien sind eine der Methoden, mit deren Hilfe versucht wird, komplexe Vererbungsvorgänge, wie bei Intelligenz und Kognition, zu verstehen. Sie sind in der Lage, auch kleinere Effekte einzelner Gene darzustellen.

Der Einfluss des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) und seines Gens auf die Ausprägung individueller kognitiver Leistungen konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden. Polymorphismen solcher Kandidatengene können so direkten Einfluss auf deren Funktion ausüben (Wagner et al., 2006, Bayatti et al., 2005, Pedersen et al., 2001, Pomara et al., 1989, Hu et al., 2009, Behan et al., 1995, De Souza et al., 1987, Holsboer, 1989, Raadsheer et al., 1994, Nemeroff et al., 1984, Bennett et al., 1997, Koob & Bloom, 1985, Liang & Lee, 1988, Behan et al., 1995, Heinrichs et al., 1997, Radulovic et al., 1999, Contarino et al., 1999).

Die vorliegende Studie untersucht den Zusammenhang zwischen dem Single Nucleotide Polymorphismus rs3176921 im potentiellen Promotorbereich des CRH-Gens und den Leistungen von 1201 gesunden Probanden beim Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (Revision 1991). Die durch Zufallsstichprobe aus der Münchener Bevölkerung ausgewählten Teilnehmer waren zwischen 19 und 79 Jahre alt und durchliefen zum Ausschluss neuropsychiatrischer Vorerkrankungen ein intensives Screening. Bei allen Probanden wurde aus venös entnommenem Blut genomische DNA extrahiert und zur Genotypisierung verwendet. Die Allel - bzw. Genotypenfrequenzen wurden bestimmt.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendurchführung**

Vor Teilnahme an der Studie wurden alle Probanden über Inhalt und Zielsetzung der Studie aufgeklärt. Es wurde eine anonymisierte Verwendung der erhobenen Daten und der gewonnenen Blutproben zugesichert. Jeder Proband bestätigte die Freiwilligkeit der Teilnahme durch Unterzeichnung einer Einverständniserklärung.

#### **3.1.1 Art der Studie**

Es handelt sich um eine Assoziationsstudie. Mögliche Effekte unterschiedlicher Varianten des SNP rs3176821 in Bezug auf die Testergebnisse im Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) wurden untersucht.

#### **3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Teilnehmer mussten das achtzehnte Lebensjahr vollendet haben sowie deutscher Abstammung sein. Dies beinhaltete die deutsche Herkunft beider Elternteile und der Großeltern. Personen die an psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen litten oder in deren Blutsverwandtschaft solche Erkrankungen auftraten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Die regelmäßige Teilnahme an psychologischen oder psychiatrischen Behandlungen führte ebenso zum Ausschluss.

### **3.2 Studienteilnehmer**

Die Probanden der Studie wurden per Zufallsstichprobe aus der Bevölkerung Münchens ausgewählt. Nach Erhalt allgemeiner Informationen auf dem Postweg, meldeten sich interessierte Personen durch Rücksendung eines beiliegenden Antwortschreibens. Diese wurden in ein mehrstufiges Auswahlverfahren aufgenommen. Tabelle 3-1 zeigt die endgültige

Zusammensetzung der Studienteilnehmer nach Geschlecht und Schulabschluss. 54,4 Prozent der Teilnehmer waren weiblich, Probanden mit höheren Schulabschlüssen waren häufiger vertreten als Probanden mit mittleren und niedrigeren Abschlüssen.

**Tabelle 3-1:** Darstellung der Teilnehmer nach Geschlecht und Schulabschluss

| Geschlecht n (%) |            | Schulabschluss n (%) |            |            | Gesamt n |
|------------------|------------|----------------------|------------|------------|----------|
| männlich         | weiblich   | Hauptschule          | Realschule | Gymnasium  |          |
| 547 (45,5)       | 654 (54,5) | 284 (23,6)           | 399 (33,2) | 518 (43,1) | 1201     |

### 3.2.1 Telefonscreening

Zunächst wurde mit den Probanden ein standardisiertes Telefonscreening durchgeführt. Darin wurden sie zu psychiatrischen oder hirnorganischen Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Alkohol- bzw Drogenabusus sowie allgemeinen Erkrankungen befragt. Jede Art von neurologischer oder psychologischer Behandlung sollte angegeben werden. Diese Befragung erfolgte auch in Bezug auf die Blutsverwandtschaft.

Gab es weder bei dem Probanden noch bei dessen Verwandten Hinweise auf eine vorliegende oder stattgehabte psychiatrische oder relevante somatische Erkrankung, wurde dem Studienteilnehmer der Anamnese-I-Fragebogen zugeschickt.

### 3.2.2 Anamnese-I-Fragebogen

In diesem Fragebogen, den die Teilnehmer zu Hause bearbeiteten, wurde eine erneute, ausführlichere psychiatrische und somatische Anamnese der Testpersonen und deren Verwandter erhoben. Es sollten Gemütskrankungen (Depression, Manie), Suchtprobleme (Medikamente, Alkohol, Drogen) und alle Arten psychischer Schwierigkeiten (Zwänge, Ängste, Essstörungen) angegeben werden. Eine Raucher-Anamnese war enthalten. Auch bisherige Krankenhausaufenthalte und die aktuelle Medikation, einschließlich der Dosierung wurden erfasst.

Des Weiteren wurden verschiedene soziodemographische Daten erhoben. Die Probanden mussten über Alter, Gewicht, Körpergröße und Händigkeit Auskunft geben. Auch die eigene

Herkunft sowie die der Verwandten sollten erneut dargestellt werden, da nur Personen mit deutscher Abstammung zur Studie zugelassen wurden.

Die Anamnese-I-Fragebögen der Teilnehmer wurden nach Rückerhalt sorgfältig auf Vollständigkeit und mögliche Ausschlusskriterien überprüft. Bei bestehenden Zweifeln oder unvollständig ausgefüllten Fragebögen wurden die Probanden erneut telefonisch kontaktiert. Zeigten sich auch hierbei keine relevanten Ausschlusskriterien, erfolgte die Einladung der Probanden in die Psychiatrische Klinik zum klinischen Interview. Die hier durchgeführten psychiatrischen und psychologischen Tests sind in Tabelle 3-2 aufgeführt.

**Tabelle 3-2:** Aufbau des klinischen Interviews

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

### 3.3 Klinisches Interview

Nachdem die Teilnehmer die Freiwilligkeit der Teilnahme durch Unterschrift bestätigt hatten, wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Besonderer Wert wurde hierbei auf das Erkennen möglicher neuropsychiatrischer Erkrankungen gelegt. Es wurden Hörfähigkeit, Geruchssinn, Sehvermögen, Manumotorik, Koordination, Reflexe und Funktion der Hirnnerven überprüft. Alle Befunde wurden dokumentiert. Bei Auftreten von Untersuchungsergebnissen, die psychiatrische oder andere relevante Erkrankungen vermuten ließen, wurde die betroffene Person nach Rücksprache mit Psychologen und Ärzten von der Studie ausgeschlossen.

#### 3.3.1 Mini-Mental-State-Test

Der Mini-Mental-State-Test (MMST) wurde 1975 von Folstein et al. entwickelt. Er dient zur

klinischen Erfassung von Demenzerkrankungen und deren Verlaufsbeurteilung. Alle Probanden die zum Zeitpunkt des Interviews 60 Jahre oder älter waren, wurden dem Test unterzogen.

Geprüft werden unterschiedliche Bereiche der Kognition wie Orientierung, Merkfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Sprache. Die Auswertung erfolgt anhand einer Punkteskala die maximal 30 Punkte umfasst. Ein Testergebnis von 26 Punkten oder weniger weist möglicherweise auf ein pathologisches kognitives Defizit hin (Cockrell & Folstein 1988, Folstein et al., 1975). Diese Teilnehmer wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **3.3.2 Wortschatztest**

Der Wortschatztest (WST) ermöglicht eine schnelle Einschätzung von Sprachverständnis und verbaler Intelligenz. Er kann ebenso zur Verlaufskontrolle von Demenzen und zur Darstellung des ursprünglichen Intelligenzniveaus eingesetzt werden. Bei diesem Test muss der Teilnehmer je ein Zielwort aus einer Gruppe von fünf Distraktoren erkennen und markieren. Dabei nimmt der Schwierigkeitsgrad stetig zu. Die Testergebnisse gelten als weitgehend altersunabhängig (Herzfeld, 1994) und steigen bei höherem Bildungsgrad an.

### **3.3.3 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991**

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) wurde entworfen, um den allgemeinen geistigen Entwicklungsstand einer Testperson zu ermitteln und Leistungsbeeinträchtigungen sichtbar zu machen. Er entspricht der deutschen Fassung der 1955 von David Wechsler entwickelten Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), die 1991 überarbeitet wurde (WAIS-R).

Es müssen insgesamt elf Untertests bearbeitet werden, die sich in fünf Verbaltests und sechs handlungsorientierte Aufgaben unterteilen lassen (Tabelle 3-3). Die Ergebnisse der Untertests werden zunächst in Rohpunkten festgehalten und anschließend mit Hilfe altersbezogener Wertpunkt-Normen in IQ-Werte umgerechnet. Die Testdauer beträgt dabei in der Regel zwischen 60 und 90 Minuten.

**Tabelle 3-3:** Untertests des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene

| <b>Verbaltests</b>      | <b>Handlungstests</b> |
|-------------------------|-----------------------|
| Allgemeines Wissen      | Bilderergänzen        |
| Zahlennachsprechen      | Bilderordnen          |
| Wortschatztest          | Mosaik-Test           |
| Rechnerisches Denken    | Figurenlegen          |
| Allgemeines Verständnis | Zahlen-Symbol-Test    |
| Gemeinsamkeitenfinden   |                       |

Neben dem Gesamt-IQ lassen sich beim HAWIE-R auch Verbal- und Handlungs-IQ bestimmen. Er erlaubt außerdem eine Profilanalyse über alle Untertests (Indizes für verschiedene klinische Gruppen).

### 3.3.3.1 Verbaltests

#### *Allgemeines Wissen:*

Hier werden 24 Fragen zur Allgemeinbildung mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad gestellt. Für jede richtige Antwort erhält der Proband einen Punkt. Hier soll das Wissen geprüft werden, das sich ein Durchschnittsmensch mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten selbst aneignen kann (Matarazzo, 1982). Dabei entstammen die einzelnen Fragen unterschiedlichen Themengebieten. Die Wortwahl der Fragestellung ist bewusst einfach gehalten, um ein vom Wortschatz unabhängiges Ergebnis zu erhalten (Tewes, 1994).

Wenn die Testperson fünf aufeinanderfolgende Aufgaben nicht oder falsch beantwortet hat, erfolgt der Testabbruch. Exemplarisch für diesen Test lautet eine der Fragen: "Wo geht die Sonne auf?"

#### *Zahlennachsprechen:*

Dem Probanden werden hier Ziffernfolgen vorgelesen, die direkt im Anschluss mündlich wiederholt werden sollen. Zunächst vorwärts später auch rückwärts. Die Länge der vorgetragenen Ziffernfolgen erhöht sich dabei nach jedem Durchgang. Für jede richtig wiederholte Ziffernreihe wird ein Punkt vergeben. Ist der Teilnehmer zweimal nicht in der Lage dieselbe Anzahl von

Ziffern korrekt wiederzugeben, wird der Test abgebrochen. Die maximale Rohpunktzahl ist 28. Dieser Test besitzt insgesamt geringe Aussagekraft für das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau. Ein schlechtes Abschneiden kann auch durch Aufmerksamkeitsstörungen oder erhöhte Prüfungsangst verursacht werden (Tewes, 1994).

*Wortschatztest:*

Mit diesem Subtest lässt sich die allgemeine Intelligenz einer Person darstellen. Dem Teilnehmer werden nacheinander 32 Wörter genannt, deren Bedeutung er anhand von Überbegriffen erklären soll. Die Bewertung erfolgt mit Hilfe einer im Handbuch vorgegebenen Liste. Nach fünf falsch oder nicht beantworteten Fragen erfolgt der Testabbruch. Es können maximal 32 Punkte erreicht werden. Exemplarisch lautet die erste Frage: "Was bedeutet Apfel?". Die hier erzielte Leistung gibt Auskunft über die Lernfähigkeit und die verbale Informationsbreite der Person und ist weitgehend unabhängig vom Lebensalter (Matarazzo, 1982).

*Rechnerisches Denken:*

Hier werden dem Probanden 14 Rechenaufgaben mit steigendem Schwierigkeitsgrad vorgelesen. Die Textaufgaben müssen innerhalb einer bestimmten zeitlichen Vorgabe ohne Hilfsmittel im Kopf gelöst werden, wobei je nach Schwierigkeit ein bis maximal zwei Punkte zu erreichen sind. Wenn drei Fragen innerhalb der vorgegebenen Zeitspanne nicht oder falsch gelöst werden erfolgt der Testabbruch. Dieser Subtest beansprucht die allgemeine Intelligenz und das Arbeitsgedächtnis (Kaufmann & Lichtenberger, 1999) sowie das Konzentrationsvermögen (Rapaport, 1953). Die Leistungen bei diesem Test sind allerdings stark abhängig von schulischer und beruflicher Vorbildung, da die Grundrechenarten vorausgesetzt werden (Matarazzo, 1982). Eine der Fragen lautet exemplarisch: "Sie wollen 24 km weit wandern und schaffen drei Kilometer in der Stunde. Wie viele Stunden benötigen Sie für die gesamte Strecke?"

*Allgemeines Verständnis:*

In diesem Testabschnitt werden nacheinander 13 unterschiedlich schwere Fragen zum allgemeinen Verständnis gestellt. Die Themenbereiche variieren hierbei stark. Je nach Qualität der gegebenen Antwort können null, ein oder zwei Punkte erteilt werden. Das Handbuch gibt

hierzu Antworten unterschiedlicher Qualität vor, nach denen bewertet werden soll. Kann der Proband vier Fragen in Folge gar nicht oder nur falsch beantworten, wird der Test abgebrochen. Dieser Test erfordert die Fähigkeit abstrakt zu denken und Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge zu erkennen. Bedeutsame Korrelationen mit anderen Intelligenztests bestehen nicht (Tewes, 1994). Der Bereich der sozialen Intelligenz wird durch das Abfragen konventioneller Verhaltensregeln analysiert (Kaufman & Lichtenberger, 1999). Auch hier wurde auf eine möglichst einfache Fragenformulierung geachtet (Blöink, 2006). Eine der gestellten Fragen lautet zum Beispiel: "Warum müssen bestimmte Nahrungsmittel gekocht werden?"

#### *Gemeinsamkeitenfinden:*

Dem Probanden werden jeweils zwei Begriffe genannt, zu denen er die jeweilige Gemeinsamkeit oder den Oberbegriff nennen soll. Dazu gibt das Testhandbuch unterschiedliche Lösungsmöglichkeiten vor, die je nach Qualität der Antwort mit bis zu zwei Rohpunkten bewertet werden. Bei 16 gestellten Wortpaaren mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad, ergibt sich eine maximale Gesamtpunktzahl von 32 Rohpunkten. Bei diesem Test werden Wortschatzkenntnisse und sprachliches Ausdrucksvermögen des Teilnehmers gefordert (Furth & Milgram, 1965). Auch das logische Denkvermögen wird geprüft (Matarazzo, 1982). Als Beispiel wird in Frage drei nach der Gemeinsamkeit von Mantel und Anzug gefragt.

#### 3.3.3.2 Handlungstests

##### *Bilderergänzen:*

Bei diesem Test werden dem Teilnehmer nacheinander 17 Bildvorlagen vom Testleiter vorgelegt, bei denen jeweils ein wichtiges Detail fehlt. Dieses soll vom Probanden erkannt und benannt werden. Zur Lösung der Aufgabe besteht ein Zeitlimit von 20 Sekunden pro Bild. Kann bei drei aufeinanderfolgenden Bildern das fehlende Detail nicht erkannt werden, oder wird das Zeitlimit nicht eingehalten, erfolgt der Testabbruch. Es können 17 Rohpunkte erreicht werden. Um das fehlende Detail zu erkennen, muss der Proband in der Lage sein Wichtiges von Unwichtigem zu differenzieren. Das Testergebnis ist abhängig von der Vertrautheit mit dem gezeigten Gegenstand, da weniger bekannte Dinge schwieriger auf Vollständigkeit überprüft werden können. Zu diesem Test existieren nur wenige Validitätsstudien (Tewes, 1994).

### *Bilderordnen:*

Es werden nacheinander zehn Bilderserien vorgelegt, die jeweils eine kurze Geschichte erzählen. Die Aufgabe der Teilnehmer besteht darin, die in falscher Reihenfolge vorgelegten Bilder so zu ordnen, dass die dargestellte Geschichte chronologisch sinnvoll ist. Um den Schwierigkeitsgrad der Aufgabe nicht zu beeinflussen, muss der Testleiter die Bilder immer in einer vorgegebenen Reihenfolge anordnen. Der Test wird abgebrochen, wenn die Aufgabe innerhalb eines bestimmten Zeitlimits viermal nicht, oder nur falsch gelöst werden kann. In diesem Subtest wird die Fähigkeit geprüft, komplexe Situationen zu erfassen und Einzelbilder in ihrer Bedeutung korrekt einzuschätzen. Unterschiedliche kulturelle Einflüsse wirken sich nur wenig auf das Abschneiden der Probanden aus. Der Test ist auch ein Indikator der sozialen Intelligenz (Matarazzo, 1982).

### *Mosaiktest:*

Mit neun mehrfarbigen Würfeln müssen im Mosaiktest auf Kärtchen vorgegebene Muster nachgebaut werden. Der Schwierigkeitsgrad steigt auch hier mit jedem neu vorgelegten Kärtchen an. Je nach benötigter Zeit und Schwierigkeitsgrad können unterschiedlich viele Punkte erreicht werden. Die Maximalpunktzahl liegt bei 51 Rohpunkten. Dieser Abschnitt zeigt die Fähigkeit unter Zeitdruck zu arbeiten (Doppelt & Wallace, 1955). Er stellt außerdem ein gutes Indiz für die Fähigkeit zum problemlösenden Denken dar (Davis et al., 1966).

### *Figurenlegen:*

Die Testperson soll möglichst schnell aus asymmetrischen Puzzleteilen eine Figur zusammenlegen. Nacheinander sollen so vier Bilder entstehen. Dabei ist die benötigte Zeit ausschlaggebend. Die einzelnen Figuren bestehen aus einer unterschiedlichen Anzahl von Teilen und sind verschieden schwer. Die innerhalb der vorgegebenen Zeit richtig angelegten Teile ergeben Rohpunkte. Es können 41 Rohpunkte erreicht werden.

Um diese Aufgabe zu lösen, muss eine Beziehung zwischen mehreren Teilen und dem Ganzen hergestellt werden (Matrazzo, 1982). Die Vorgehensweise kann hierbei qualitativ vom Testleiter beobachtet werden (Tewes, 1994). Damit stellt sich hier in gutem Maße die nonverbale Organisation der Intelligenz dar (Cohen, 1952).

*Zahlen-Symbol-Test:*

Den Ziffern von null bis neun sind in diesem Test unterschiedliche Strichsymbole zugeordnet. Der Proband muss einer willkürlichen Zahlenreihe die entsprechenden Symbole zuordnen. In 90 Sekunden soll er so viele korrekte Zuteilungen wie möglich vornehmen. Für jede richtige Zuteilung innerhalb des Zeitfensters erhält er einen Punkt.

Dieser Subtest erfasst das Konzentrationsvermögen bei Routineaufgaben (Tewes, 1994) sowie die psychomotorische Geschwindigkeit (Hilger & Kasper, 2002). Diese steht eng im Zusammenhang mit der motorischen Geschwindigkeit (Burik, 1950, Murstein & Leipold, 1961).

*Auswertung:*

Die in den einzelnen Subtests erreichten Rohpunkte werden zu einer Gesamtrohpunktezahl addiert. Mit Hilfe von im Handbuch vorgegebener Tabellen lassen sich zwei verschiedene Punktwerte ableiten, die Wertepunkte A und B. Die Wertepunkte A entsprechen den Abweichungswerten von den Erwartungswerten der Altersgruppe 20-34 Jahre. Es gilt ein Mittelwert von 10 Punkten. Sie dienen zur Bestimmung der Intelligenzquotienten.

Durch die Darstellung der Wertpunkte B wird ein Vergleich der Testergebnisse mit anderen Referenzgruppen möglich. Es können zum Beispiel die Wertpunkte für die Abweichung von den Altersnormen eingetragen werden. Altersunabhängige Effekte lassen sich so verdeutlichen.

Grundsätzlich lassen sich zu jedem Probanden jeweils drei IQ-Werte berechnen. Der Verbal-IQ (Summe der Wertpunkte der sechs Verbaltests), der Handlungs-IQ (Summe der Wertpunkte der fünf Handlungstests) sowie der Gesamt-IQ (Summe aller elf Subtests). Der Gesamt-IQ stellt hierbei ein gutes Maß für die allgemeine Intelligenz dar. Das Auftreten stark differierender Ergebnisse bei Verbal-IQ und Handlungs-IQ kann als Hinweis auf unterschiedliche Begabungen in praktischer oder verbal-theoretischer Hinsicht verstanden werden. Verminderte Leistungen sollten stets vor dem Hintergrund milieuspezifischer Einflüsse und möglicher krankheits- oder verletzungsbedingter Behinderungen analysiert werden (Tewes, 1994). Die Berechnung von Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ wird durch nahezu alle faktorenanalytischen Studien gerechtfertigt (Blöink, 2006).

### **3.3.4 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV**

Das Strukturierte Klinische Interview (SKID) ist ein Verfahren zur Diagnostik psychischer Störungen nach DSM-IV. Das SKID liegt in zwei getrennten Fassungen vor. Als SKID-1 für psychische Störungen (Achse I-Störungen des DSM-IV) sowie als SKID-II für Persönlichkeitsstörungen (Achse II-Störungen des DSM-IV).

Im SKID-I werden allgemeine Informationen über den Patienten erhoben. Mittels eines kurzen Explorationsleitfadens wird ein Überblick über derzeitige und frühere Beschwerden bzw. Symptome des Patienten gewonnen. Dies trägt zum besseren Verständnis der in den folgenden Teilen erhobenen Informationen bei.

Folgende DSM-IV Diagnosen können im SKID-I (Achse I) beurteilt werden: Affektive Störungen, Psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen.

Das SKID-II ist ein Verfahren zur Diagnostik der zehn auf Achse-II, sowie der zwei im Anhang des DSM-IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen. In diesem klinischen Interview kann zwischen selbstunsicherer, dependenter, zwanghafter, negativistischer, depressiver, paranoider, schizotypischer, schizoider, histrionischer, narzisstischer, Borderline bzw. antisozialer Persönlichkeitsstörung unterschieden werden.

Probanden, bei denen sich im Verlauf Hinweise auf ein Vorliegen einer der angegebenen Persönlichkeitsstrukturen ergaben, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

### **3.3.5 Family History Assessment Module (FHAM)**

Dieser Test dient zum Nachweis von psychiatrischen Erkrankungen bei Angehörigen des Teilnehmers. Einbezogen wurde die Verwandtschaft ersten, zweiten und dritten Grades. Es wurde das Vorliegen von Alkoholproblemen, Drogen- und Medikamentenabusus, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische Störung, sowie das Aufsuchen psychiatrischer Hilfe bzw. psychiatrisch stationäre Aufenthalte aufgezeichnet. Waren Familienmitglieder der Blutsverwandtschaft bis einschließlich dritten Grades von relevanten psychiatrischen Erkrankungen betroffen, führte dies zum Ausschluss aus der Studie.

### 3.3.6 Anamnese-II-Fragebogen

Am Ende des klinischen Interviews wurden die Probanden aufgefordert, einen weiteren Fragebogen in Heimarbeit auszufüllen und dann zurückzusenden. Neben Fragen zu Schulabschluss und Beruf wurden hier auch Familienstand, Wohnort und Haushalt sowie die Lebensgeschichte des Probanden kurz erfasst. Desweiteren enthielt die Anamnese II das *Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2* (MMPI-2). Es erfolgte eine ausführliche Einweisung in die zu bearbeitenden Fragebögen.

Das MMPI-2 ist eine überarbeitete und neu normierte Version des 1943 von Hathaway und McKinley veröffentlichten Minnesota Multiphasic Personality Inventoriums. Die heutige Standardversion für Erwachsene wurde 2000 in einer deutschsprachigen Version herausgegeben. Sie besteht aus 567 kurzen Feststellungen, sogenannten Items, die mit "Trifft zu" oder "Trifft nicht zu" beantwortet werden sollen. Mit Hilfe des MMPI-2 kann man in ökonomischer Weise ein relativ vollständiges Bild von Persönlichkeit und Beschwerden eines Probanden erhalten. Die Testergebnisse sollen dabei eine objektive, von der Person des Untersuchers und seiner theoretischen Orientierung und Vorbildung unabhängige Diagnose psychischer Störungen ermöglichen.

## 3.4 Laborverfahren

### 3.4.1 DNA-Extraktion

Allen Probanden wurde venöses Blut entnommen. Um eine vorzeitige Gerinnung zu verhindern, enthielten die verwendeten Monovetten EDTA. Mit einem anonymisierten Strichcode versehen, wurden sie bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert. Aus 10ml Blut erfolgte mit dem *QiaAmp DNA Blood Maxi Kit* (Firma Quiagen, Hilden, Germany, 2005) gemäß der vorgegebenen Anleitung die Extraktion der genomischen DNA.

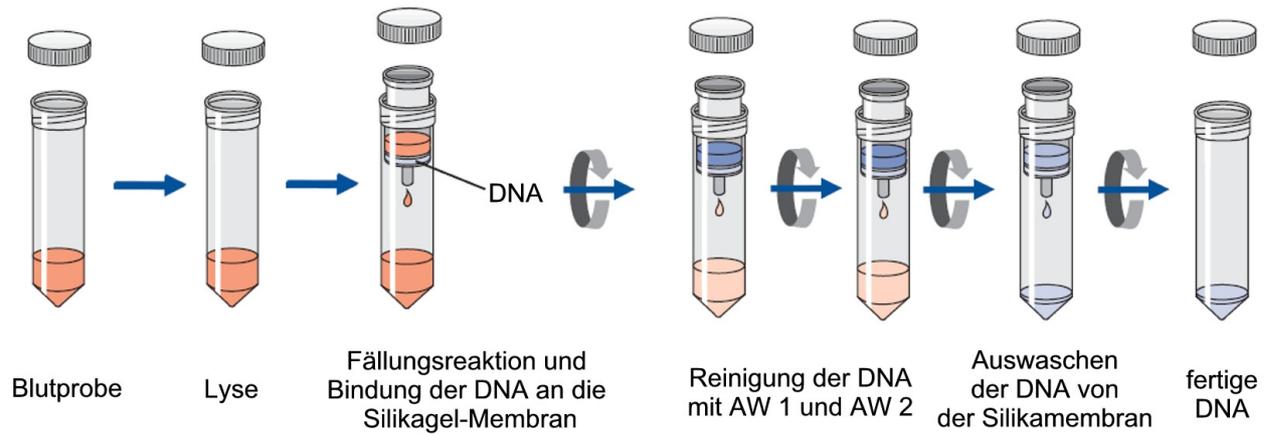
#### *Vorbereitung und Lyse:*

Das zunächst tiefgefrorene Blut wurde bei Raumtemperatur aufgetaut. Bei zu geringem Volumen wurde bis zu einem Zielvolumen von 10ml mit PBS-Pufferlösung (*phosphate buffered saline*) verdünnt.

Um die DNA aus den Leukozyten freizusetzen wurde 500µl QIAGEN Protease hinzugefügt und mit einem Vortexer vermischt. Durch Zugabe eines Guanidin-HCl-haltigen AL-Puffers (12ml) wurde der DNA die Hydrathülle entzogen, was der DNA später eine leichteren Bindung an die Silicagel-Säule ermöglichte. Danach musste die Lösung mit Hilfe eines Vortexers zwei Minuten lang gemischt werden, um homogene Verhältnisse zu erreichen. Zur Maximierung des DNA-Ertrags erfolgte anschließend eine dreißigminütige Inkubation im Wasserbad bei 70°C unter ständigem Schütteln.

Zur Fällung der DNA wurden 10ml Ethanol (96-100%) hinzugefügt und das Lysat nach zweiminütigem Vortexen auf die Silicamembran übertragen. Um das Binden der DNA an die Silicagel-Säule einzuleiten, wurde die Lösung für drei Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert. Die im Lysat vorherrschenden pH- und Salzbedingungen ermöglichten hierbei eine selektive Bindung der DNA, so dass die später störende RNA sowie andere Proteine ungebunden blieben. Bei Bedarf wurde dieser Vorgang mehrfach wiederholt. Um die erhaltene Säule zu reinigen, erfolgten nun zwei Waschvorgänge. Zunächst wurden unter Zugabe von 5ml Guanidin-HCl-haltigem Puffer (AW 1) nicht-gebundene RNA- bzw. Proteinresten entfernt. Dann wurden 5ml eines ethanolhaltiger Puffers (AW 2) hinzu gegeben, um Guanidiumsätze auszuwaschen. Beide Waschvorgänge erfolgten in der Zentrifuge bei 5000 rpm für eine bzw. fünfzehn Minuten.

Zur Elution der nun gereinigten DNA von der Silicamembran war es erforderlich den pH-Wert der Lösung durch zufügen von 1ml AE-Puffer ( Tris-Puffer) anzuheben, da die DNA nur unter sauren Bedingungen an die Membran binden kann. Nach Inkubation (fünf Minuten bei Raumtemperatur) und Zentrifugation (15 Minuten bei 5000rpm) konnte die so erhaltene DNA zur PCR eingesetzt werden. Nicht benötigte DNA wurde bei -80°C gelagert.



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

### 3.4.2 Bestimmung der DNA-Konzentration

Für die Polymerase-Kettenreaktion musste der genaue DNA-Gehalt einer Probe bestimmt werden. Hierzu wurde die PicoGreen-Methode durchgeführt. Bei PicoGreen handelt es sich um ein ultraspezifisches fluoreszierendes Färbemittel, das nur in doppelsträngiger DNA interkaliert. So können kleinste Mengen DNA quantifiziert werden. Die benutzten Materialien stellt Tabelle 3-4 dar.

**Tabelle 3-4:** Material

| <b>Verbrauchsmaterialien</b>         | <b>Hersteller</b>          |
|--------------------------------------|----------------------------|
| lichtundurchlässige Aluminiumfolie   | Eppendorf                  |
| 96 well flat bottom plate, black     | Greiner                    |
| 50 ml konische PP- Röhren            | Sarstedt                   |
| <b>Geräte</b>                        |                            |
| Vortexer Reax                        | Heidolph                   |
| Tecan GENios Workstation 150         | Applied Biosystems         |
| PC Optiplex GX620 Pentium 4 HT       | Dell                       |
| Janus Automated Workstation          | Perkin Elmer               |
| <b>Reagenzien</b>                    |                            |
| Clontech Human Genomic DNA 100ng/μl  | Clontech                   |
| PicoGreen dsDNA quantitation reagent | PicoGreen Molecular Probes |

*Herstellung des gDNA-Standards*

Zur Herstellung der gDNA-Standard Verdünnungsreihe wurde eine definierte Menge von humaner genomischer DNA mit bekannter Konzentration (100ng/μl, Clontech) im Verhältnis 1:1 mit H<sub>2</sub>O (bidest.) verdünnt. Dieser Schritt wurde mehrfach wiederholt, so dass mit jeder weiteren Verdünnung eine Halbierung der Konzentration stattfand. Tabelle 3-5 stellt die sich daraus ergebenden Konzentrationen dar. Reihe H war hiervon ausgenommen, da sie zur Bestimmung des Referenzwertes verwendet wurde.

**Tabelle 3-5:** Konzentrationen der Verdünnungsreihe

|   | <b>Konzentration<br/>(ng/μl)</b> |
|---|----------------------------------|
| A | 100                              |
| B | 50                               |
| C | 25                               |
| D | 12,5                             |
| E | 6,25                             |
| F | 3,13                             |
| G | 1,56                             |
| H | 0                                |

Anschließend wurde die DNA-Stammlösung im Verhältnis 1:10 vorverdünnt, um eine im Messbereich liegende Konzentration zu erhalten. Ein Roboter (*Janus Automated Workstation, Perkin Elmer*) pipettierte dazu auf eine ABgene 96 well Platte je Probe 5µl DNA (Stammlösung) und 45µl H<sub>2</sub>O (bidest.).

Auf einer Messplatte (*96 well flat bottom plate, black, Greiner*) wurden nun mit Hilfe des Roboters in den Spalten 1 und 2 Standard DNA Verdünnungsreihen entsprechend Tabelle 3-5, erzeugt.

Der Roboter übertrug nun die vorverdünnte DNA mit einem Volumen von je 5µl in Duplikaten auf die Messplatte. Begonnen wurde in Spalte 3 neben der Standardverdünnungsreihe.

In jede Vertiefung (*well*) wurden dann 145µl Picogreen-Gemisch pipettiert und die Messplatte durch einen Gripper in das Fluoreszenzmessgerät transportiert. Die Messung der DNA Konzentration wurde im Victor<sup>3</sup> 1420 Multilabelcounter durchgeführt. Dazu wurde die Messplatte für 30s in Doppelkreisen geschüttelt um eine ausreichende Vermischung zu erhalten.

Zur Bestimmung der Fluoreszenz wurde eine Anregungswellenlänge von 485nm verwendet und die Emission bei 535nm gemessen. Die Messzeit betrug dabei 0,1s pro well.

Die Messergebnisse wurden dabei direkt an einen Computer (Optiplex GX620 Pentium 4 HT, Dell) übertragen, der den Mittelwert der Duplikate berechnete. Mit Hilfe der so ermittelten Konzentrationen wurde durch den Roboter unter Zugabe einer berechneten Menge von H<sub>2</sub>O (bidest.) eine Anpassung der Konzentrationen auf 50ng/µl vorgenommen. Für jeden Probanden wurden 500µl Arbeitslösung mit identischer Konzentration erstellt.

### **3.4.3 Genotypisierung**

#### *iPLEX-Verfahren*

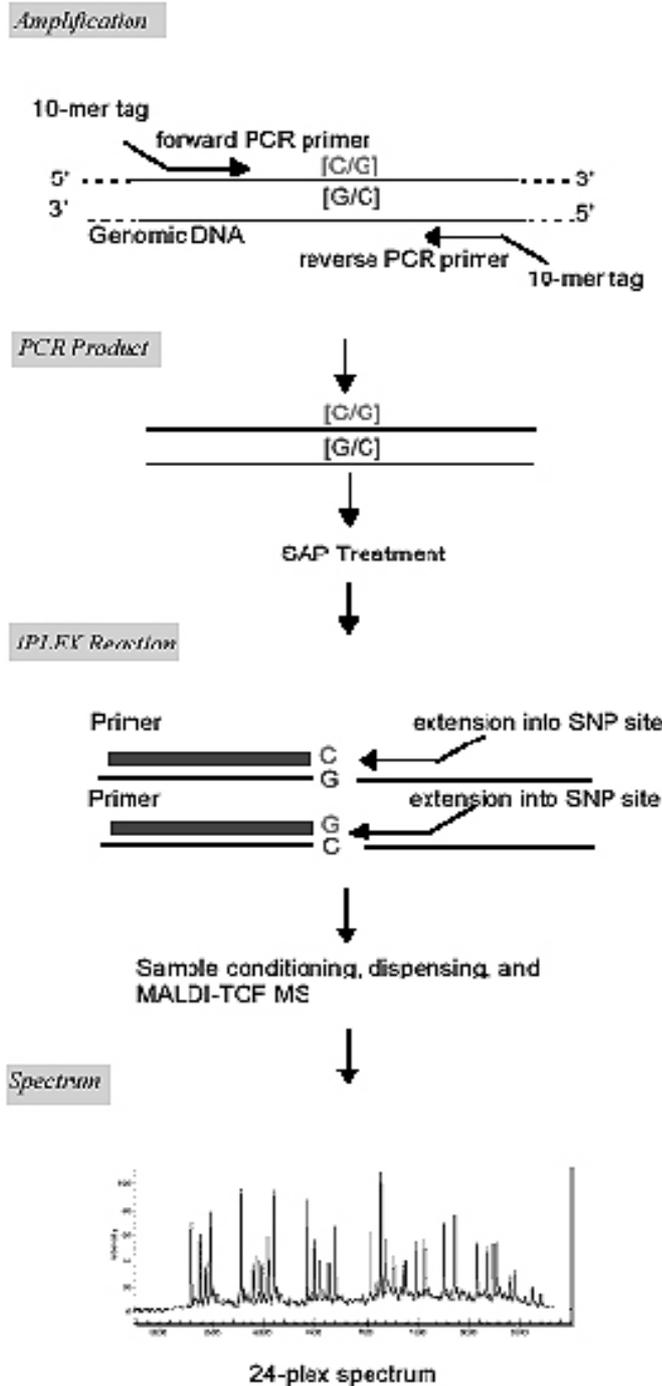
Die Genotypisierung des SNP rs3176921 (Tabelle 3-6) wurde mit Hilfe des iPLEX-Verfahrens (*increased Plexing Efficiency and Flexibility for MassARRAY® System through Single Base Primer Extension with Mass-Modified Terminators*) durchgeführt. Dieses verläuft in drei Schritten. Zunächst wurde eine konventionelle PCR der Region um den SNP rs3176921 auf Chromosom 8 durchgeführt. Anschließend erfolgte eine weitere spezielle PCR, bei der der

eingesetzte Extensionsprimer direkt neben dem zu bestimmenden SNP zum liegen kommt und der nur um genau eine Base verlängert wird. Da sich die Basen in ihrer Masse unterscheiden, entsteht für jedes Allel ein massenspezifisches Produkt.

Schließlich wurden die unterschiedlichen Genotypen mit Hilfe der MALDI TOF MS (*matrix assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry*) differenziert und bestimmt. Dieses Verfahren ist auf die Analyse von SNPs spezialisiert und erlaubt bei sehr hoher Sensitivität und Genauigkeit eine automatisierte Genotypisierung im Hochdurchsatz. Abbildung 3-2 zeigt den schematischen Ablauf des iPLEX-Verfahrens.

**Tabelle 3-6:** Beschreibung des SNP rs3176921

| <b>ID/Accession No.</b> | <b>Gen</b> | <b>Sequenz</b>  | <b>Chromosom Position</b> | <b>Allel</b> | <b>Funktion</b> |
|-------------------------|------------|---|---------------------------|--------------|-----------------|
| rs3176921               | CRH        | AAAACCTTGAACCTGCAT<br>TTTGAGAGA[C/T]TTAT<br>TGGCCTTGCTTCTGCA<br>GGCTC | 67253933                  | C/T          | 5' locus        |



**Abbildung 3-2:** Schematischer Ablauf des iPLEX-Verfahrens. Nach konventioneller PCR des zu untersuchenden SNP erfolgt das Einfügen einer zum SNP komplementären massenspezifischen Didesoxynucleotids. Die nachfolgende Messung im Massenspektrographen (MALDI-TOF) ermöglicht die Bestimmung der Basensequenz (aus: Sequenom® Application Note).

*PCR- Protokoll*

Die benötigten Primer zur Durchführung einer *Polymerase Chain Reaction* (PCR) entlang des hier untersuchten Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP) rs3176921 wurden mit Hilfe der Spectrodesigner Software der Firma Sequenom entworfen. Dabei wurde darauf geachtet, dass bestimmte Kompositionskriterien erfüllt wurden: Die PCR- Primer wurden so geplant, dass sie mindestens 10 bp entfernt von dem SNP rs3176921 ansetzten, eine Mischung aller vier Basen sowie maximal vier Wiederholungen derselben Base in Folge enthielten.

Die entsprechenden Sequenzen werden in Tabelle 3-7 dargestellt. Es wurde sichergestellt, dass jeder Primer nur einmal im Genom bindet und nicht mit anderen Primern interagiert.

**Tabelle 3-7:** Primersequenzen

| <b>ID/Accession No.</b> | <b>Primer 1</b>                        | <b>Primer 2</b>                        | <b>Fragmentlänge</b> |
|-------------------------|--|--|----------------------|
| rs3176921               | ACGTTGGATGCT<br>ATGGGAGTAGCT<br>CTTGTC | ACGTTGGATGTA<br>TGAGCCTGCAGA<br>AGCAAG | 103                  |

Die PCR wurde nun nach Schema der Sequenom iPLEX Application note durchgeführt. Hierbei wurden die in Tabelle 3-8 gezeigten Reagenzien verwendet.

**Tabelle 3-8:** Reagenzien der initialen PCR

| <b>Reagenzien</b>               | <b>Volumen</b> | <b>Hersteller</b>   |
|---------------------------------|----------------|---------------------|
| H <sub>2</sub> O (autoklaviert) | 1.850µl        | Purelab ultra, ELGA |
| Puffer mit MgCl <sub>2</sub>    | 0.625µl        | Qiagen              |
| MgCl <sub>2</sub> (25 mM)       | 0.325µl        | Qiagen              |
| dNTP Mix ( 25 mM)               | 0.100µl        | ABgene              |
| Primer Mix (jeweils 500 nM)     | 1.000µl        | Qiagen              |
| DNA (5-10ng/µl)                 | 1.000µl        |                     |
| Hotstar Taq (5U/µl)             | 0.100µl        | Qiagen              |

Nach durchgeführter PCR wurden die Proben auf 4°C gekühlt und gelagert.

*Dephosphorylierung*

Um Verfälschungen der Ergebnisse im Massenspektrographen vorzubeugen, mussten die bei der initialen PCR nicht eingebauten Nukleotide inaktiviert werden. Dies erfolgte durch Zugabe eines Cocktails auf Basis des Enzyms SAP (*shrimp alkaline phosphatase*). Dieses Enzym katalysiert die Entfernung von 5'- und 3'-Phosphatgruppen an DNA, RNA und Nukleotiden. Überzählige Nukleotide werden so dephosphoryliert und können nicht weiter in DNA eingebaut werden.

*Extensionsreaktion*

Der Extensionsprimer wurde so gewählt, dass er direkt neben dem zu betrachtenden SNP zum liegen kam. Seine Sequenz zeigt Tabelle 3-9.

**Tabelle 3-9:** Sequenz des Extensionsprimers

| <b>ID/Accession No.</b> | <b>Extensionsprimer</b> |
|-------------------------|-------------------------|
| rs3176921               | AGAAGCAAGGCCAATAA       |

Die PCR der Extensionsreaktion wird mit Didesoxynukleotiden durchgeführt. Diese besitzen am 3'-Ende keine OH-Gruppe und können so nach ihrem Einbau an den Extensionsprimer nicht weiter verlängert werden. Dadurch erhält man ein PCR-Produkt, das sich von der Länge des Primers nur um ein Nukleotid unterscheidet. Die benutzten Reagenzien sind in Tabelle 3-10 dargestellt.

**Tabelle 3-10:** Reagenzien der Extensionsreaktion

| Reagenzien                      | Volumen | Hersteller |
|---------------------------------|---------|------------|
| H <sub>2</sub> O (autoklaviert) | 0.755µl | Sequenom   |
| iPLEX Puffer 10x                | 0.200µl | Sequenom   |
| iPLEX Abbruch-Mix               | 0.200µl | Sequenom   |
| Primer Mix (7µM:14 µM)          | 0.800µl | Sequenom   |
| iPLEX Enzyme                    | 0.041µl | Sequenom   |

Die PCR wird in einem Thermocycler durchgeführt. Das verwendete Programm benutzt zwei Durchlaufschleifen.

Zunächst wird die Probe bei 94°C denaturiert, dann lagert sich bei 52°C der Extensionsprimer an (*Annealing*). Bei 80°C für 5s folgt die Verlängerung des Primers um ein Didesoxynukleotid (*Extension*). *Annealing* und *Extension* werden in einer Schleife fünfmal wiederholt. Daraufhin wird erneut bei 94°C denaturiert, wiederum gefolgt von fünf *Annealing* und *Extension* Vorgängen. Die äußere Schleife wird dabei 40mal ausgeführt, so dass insgesamt 200 Wiederholungen des *Annealing/Extension* Ablaufs entstehen. Abschließend erfolgt eine finale *Extension* für drei Minuten bei 72°C nach der die Proben auf 4°C herabgekühlt werden.

### *MALDI-TOF-Verfahren*

Das Verfahren MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation-Time Of Flight*) dient zur Massenanalyse von chemischen Verbindungen. Hierzu werden die zu untersuchende Analyten mittels Laserbeschuss verdampft und ionisiert. Die entstandenen Ionen werden in einem elektrischen Feld beschleunigt und von einem Detektor aufgefangen. Dieser wandelt jedes ankommende Ion in ein elektrisches Signal um.

Es gilt folgender Zusammenhang:

$$tof \propto \sqrt{\frac{m}{z}}$$

Wobei *tof* der Flugzeit (*time of flight*), *m* der Masse des Moleküls und *z* der Ladungszahl entspricht.

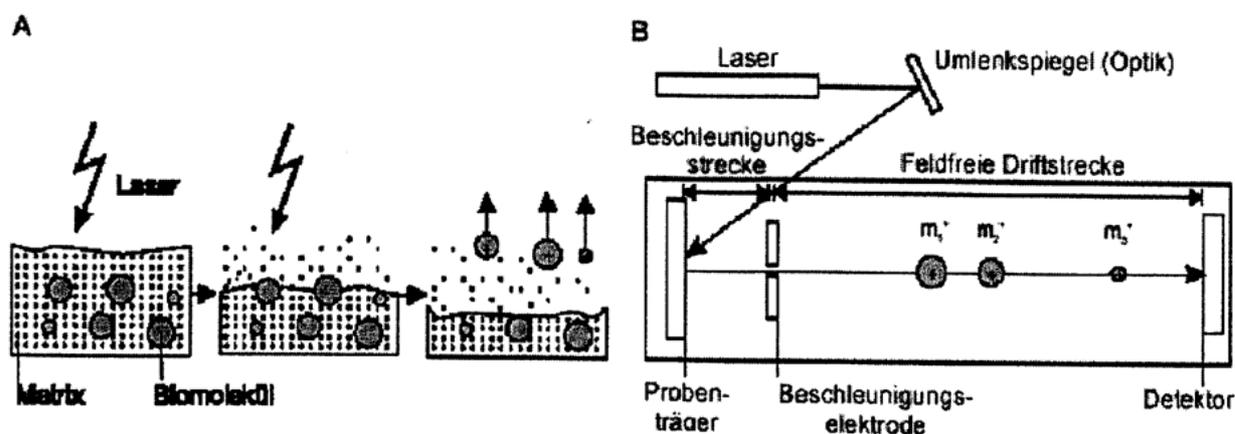
Um die Allele des SNP rs3176921 besser differenzieren zu können, wurden die bei der *Extension*reaktion benutzten Didesoxynukleotide (Terminatoren) in ihrer Masse modifiziert. Diese sind so gewählt, dass zwischen den einzelnen Allelen mindestens ein Massenunterschied von 15 Dalton (Da) liegt. Die im MALDI-TOF-MS erzeugten Messungen lassen sich so eindeutiger interpretieren. Tabelle 3-11 zeigt die Massenunterschiede der Terminatoren.

**Tabelle 3-11:** Massenunterschiede der Terminatoren in Dalton (Da)

| Terminator | A     | C     | G     | T    |
|------------|-------|-------|-------|------|
| A          | 0     | -24   | 16    | 55,9 |
| C          | 24    | 0     | 40    | 79,9 |
| G          | -16   | -40   | 0     | 39,9 |
| T          | -55,9 | -79,9 | -39,9 | 0    |

Für unsere Studie wurde das Analytengemisch mit Hilfe des MassARRAY Nanodispenser (Firma Sequenom) auf einen Siliziumchip (SpectroCHIP®bioarray) übertragen. Dieser wurde durch eine Vakuumschleuse in das Massenspektrometer eingesetzt und im Vakuum einem Laserimpuls ausgesetzt. Die erzeugten ionisierten Moleküle erreichen nach Durchlaufen einer Beschleunigungsstrecke ein feldfreies Flugrohr. Abhängig von Masse und Ladung bewegen sie sich dort mit unterschiedlicher Geschwindigkeit in Richtung Messelektrode weiter. Moleküle mit hoher Masse und niedriger Ladung bewegen sich langsamer, Moleküle mit niedriger Masse und hoher Ladung schneller (Abb.3-3).

Da die unterschiedlichen Allele durch Einbringen von Didesoxynucleotiden mit spezifischen Massen charakteristische Flugzeiten erzielen, kann mit Hilfe der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Firma Sequenom) der entsprechende Genotyp zugeordnet werden.



**Abbildung 3-3:** Schematischer Aufbau des MALDI-TOF-Massenspektrometers. Abschnitt A zeigt die Ionisation der Proben mittels Laserverdampfung. Abschnitt B zeigt Beschleunigungskammer, Flugrohr und Detektor. Die Zeit bis zum Auftreffen der Teilchen am Detektor unterscheidet sich je nach Masse und Ladung des Moleküls.

### 3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS 14.0 (*Statistical Package for Social Sciences; Inc Chicago, 2005*).

Das Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts wurde mittels  $\chi^2$ -Test geprüft. Für den Gesamt-IQ, den Handlungs-IQ sowie den Verbal-IQ wurden Varianzanalysen mittels ANOVA (*analysis of variance*) berechnet. Hierzu wurden die Faktoren Genotyp bzw. Allel und Geschlecht miteinbezogen. Der Faktor Alter ist in allen drei IQ-Berechnungen bereits enthalten und wurde deshalb nicht integriert.

Außerdem wurde eine MANOVA (*multivariate analysis of variance*) erstellt. Hier wurden alle elf Untertests des HAWIE-R, die Faktoren Genotyp bzw. Allel sowie das Geschlecht integriert. Die Ergebnisse wurden nach Alter und Bildungsgrad kontrolliert. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt,  $p < 0,1$  wurde als Trend gewertet.

## 4 Ergebnisse

Um Assoziationen zwischen kognitiven Leistungen und dem Polymorphismus rs3176921 im CRH Gen nachzuweisen, wurde in vorliegender Studie bei 1201 Probanden der Intelligenztest HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) sowie eine Genotypisierung durchgeführt. In Tabelle 4-1 wird die Zusammensetzung der Teilnehmer nach Alter und Geschlecht dargestellt.

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

| Alter<br>MW (SD) | Geschlecht        |                   | Gesamt n |
|------------------|-------------------|-------------------|----------|
|                  | männlich<br>n (%) | weiblich<br>n (%) |          |
| 45,5 (15,6)      | 547 (45,5)        | 654 (54,5)        | 1201     |

Der Anteil weiblicher Probanden zeigt sich mit 54,5% gegen 45,5% männlicher Probanden erhöht. Die Teilnehmer waren zwischen 19 und 79 Jahren alt, wobei das Durchschnittsalter 45,5 Jahre betrug. 23,6 % der Studienteilnehmer hatten einen Hauptschulabschluss, 33,2 % einen Realschulabschluss und 43,1 % Abitur. Schulbildung und Geschlecht wurden als statistische Covariablen in die Berechnung integriert.

### 4.1 Die Analyse des Polymorphismus rs3176921

Um eine mögliche Assoziation zwischen dem Polymorphismus rs3176921 und der erreichten Leistung beim HAWIE-R darzustellen, wurde eine Gruppe von 1201 gesunden Menschen deutschen Ursprungs aus dem Münchener Raum untersucht. Die Ergebnisse von Handlungs-IQ, Verbal-IQ, Gesamt-IQ sowie die Rohwerte der elf Untertests wurden dazu in Verbindung mit den Genotypen (C/C, C/T und T/T) und den Allelen (C und T) untersucht. Die Genotypverteilung war im Hardy-Weinberg-Equilibrium ( $\chi^2=0,003$ ,  $df=1$ ,  $p=0,541$ ).

#### 4.1.1 Der Genotyp rs3176921

Die durchgeführte Varianzanalyse ergab innerhalb der Probanden die in Tabelle 4-2 dargestellte Genotypenverteilung.

**Tabelle 4-2:** Darstellung der Genotypverteilung des CRH Polymorphismus rs3176921

| <b>Genotyp</b>                   |                                  |                                  | <b>Gesamt n</b> |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| <b>Genotyp<br/>C/C<br/>n (%)</b> | <b>Genotyp<br/>C/T<br/>n (%)</b> | <b>Genotyp<br/>T/T<br/>n (%)</b> |                 |
| 9 (0,8)                          | 210 (17,5)                       | 982 (81,8)                       | 1201            |

Es zeigte sich das Genotyp T/T mit 81,8% am häufigsten vertreten war. Genotyp C/C konnte nur bei 0,8% der Teilnehmer nachgewiesen werden. 17,5% der Probanden hatten Genotyp C/T.

Um Hinweise auf mögliche Zusammenhänge zwischen unterschiedlicher Intelligenzleistung und differierenden Genotypen zu erhalten, wurden diese mit den Ergebnissen des HAWIE-R und seinen Untertests verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Ergebnisse

**Tabelle 4-3:** Resultate des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung C/C, C/T und T/T des CRH-Polymorphismus rs3176921.

|  | Genotyp               |                         |                         | F     | p            |
|--|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------|--------------|
|  | Genotyp<br>C/C<br>n=9 | Genotyp<br>C/T<br>n=210 | Genotyp<br>T/T<br>n=982 |       |              |
|  | MW<br>(SD)            | MW<br>(SD)              | MW<br>(SD)              |       |              |
| <b>HAWIE-R<sup>1</sup></b>                   |                       |                         |                         |       |              |
| Gesamt-IQ                                    | 118,33<br>(7,280)     | 116,21<br>(14,428)      | 113,53<br>(15,091)      | 1,606 | 0,201        |
| Verbal-IQ                                    | 117,44<br>(6,186)     | 114,53<br>(13,376)      | 111,43<br>(14,386)      | 3,356 | <b>0,035</b> |
| Handlungs-IQ                                 | 114,33<br>(11,391)    | 112,23<br>(14,666)      | 111,67<br>(14,701)      | 0,167 | 0,846        |
| <b>Verbaltests (Rohwerte)<sup>2</sup></b>    |                       |                         |                         |       |              |
| Allgemeines Wissen                           | 18,22<br>(1,481)      | 17,67<br>(3,866)        | 16,92<br>(3,921)        | 2,175 | 0,114        |
| Zahlennachsprechen                           | 15,22<br>(1,986)      | 15,41<br>(4,059)        | 14,50<br>(3,963)        | 3,369 | <b>0,035</b> |
| Wortschatz-Test                              | 24,89<br>(5,011)      | 23,34<br>(5,075)        | 22,60<br>(5,134)        | 1,399 | 0,247        |
| Rechnerisches Denken                         | 15,22<br>(3,598)      | 14,20<br>(3,209)        | 13,67<br>(3,383)        | 1,771 | 0,171        |
| Allgemeines<br>Verständnis                   | 21,11<br>(2,892)      | 21,89<br>(3,005)        | 21,418<br>(3,255)       | 1,892 | 0,151        |
| Gemeinsamkeiten<br>finden                    | 27,44<br>(2,651)      | 27,02<br>(3,356)        | 26,26<br>(4,238)        | 2,251 | 0,106        |
| <b>Handlungstests (Rohwerte)<sup>2</sup></b> |                       |                         |                         |       |              |
| Bilderergänzen                               | 14,11<br>(1,537)      | 13,72<br>(2,540)        | 13,40<br>(2,857)        | 0,155 | 0,856        |
| Bilderordnen                                 | 30,11<br>(8,781)      | 28,75<br>(11,400)       | 27,73<br>(11,935)       | 0,022 | 0,978        |
| Mosaik-Test                                  | 34,78<br>(7,855)      | 34,10<br>(9,376)        | 32,44<br>(9,556)        | 0,878 | 0,416        |
| Figurenlegen                                 | 30,67<br>(5,701)      | 31,04<br>(6,130)        | 30,97<br>(5,990)        | 1,098 | 0,334        |
| Zahlen-Symbol-Test                           | 59,44<br>(9,863)      | 55,70<br>(13,001)       | 54,905<br>(13,493)      | 0,204 | 0,815        |

<sup>1,2</sup>df=2/1193

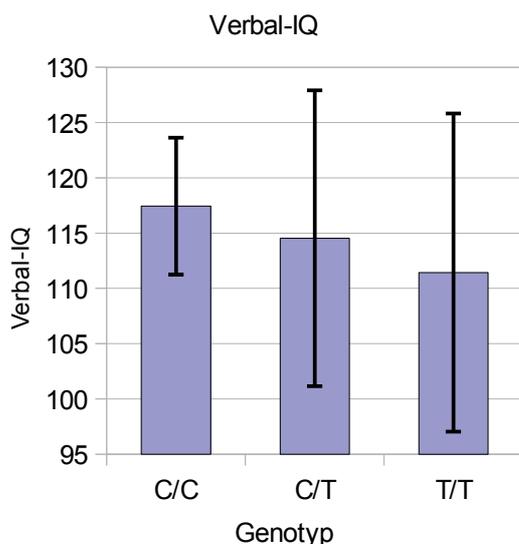
## Ergebnisse

Der Genotyp zeigte keinen Haupteffekt ( $F=1,181$ ;  $df=22/2368$ ;  $p=0,253$ ).

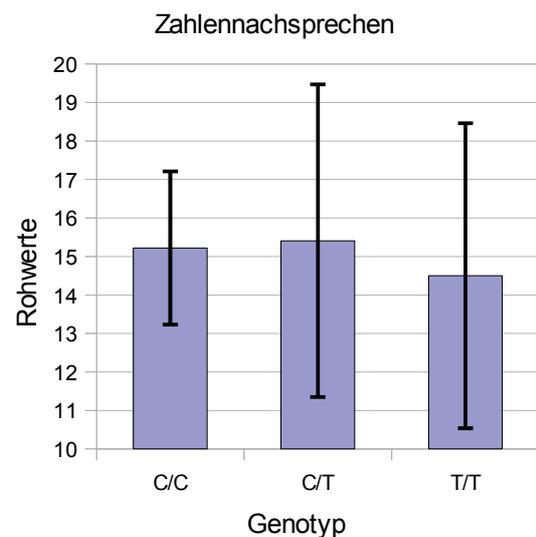
Die Assoziation der Genotypenverteilung mit dem Verbal-IQ zeigte signifikante Werte ( $F=3,356$ ;  $df=2/1193$ ;  $p=0,035$ ). Hier erreichten die Träger des Genotyps C/C bessere Ergebnisse als die Träger des Genotyps C/T. Am schlechtesten schnitten die Träger von Genotyp T/T ab (Abb.4-1).

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

Desweiteren zeigten sich beim Untertest Zahlennachsprechen signifikante Werte ( $F=3,396$ ;  $df=2/1193$ ;  $p=0,035$ ). Die Träger der Genotypen C/C und C/T schnitten hier besser ab als die Träger von Genotyp T/T (Abb.4-2).



**Abbildung 4-1:** Verbal-IQ (Mittelwert +/- Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen C/C, C/T und T/T des SNP rs3176921.



**Abbildung 4-2:** Rohwerte (Mittelwert +/- Standardabweichung) des Subtests *Zahlennachsprechen* assoziiert mit den Genotypen C/C, C/T und T/T des SNP rs3176921.

**Tabelle 4-4:** Darstellung der Anzahl der T-Allel-Träger (C/T+T/T) im Vergleich mit den homozygoten Trägern für das C-Allel (C/C) des Polymorphismus rs3176921.

| <b>Genotyp</b>                   |  | <b>Gesamt n</b> |
|----------------------------------|--|-----------------|
| <b>Genotyp<br/>C/C<br/>n (%)</b> | <b>Genotyp<br/>C/T und T/T<br/>n (%)</b> |                 |
| 9 (0,75)                         | 1192 (99,25)                             | 1201            |

Nur neun Probanden waren homozygote Träger des C-Allels. Die heterozygoten und homozygoten Träger des T-Allels waren mit 1192 Personen deutlich in der Überzahl (Tab.4-4).

In Tabelle 4-5 werden die Ergebnisse von homozygoten Trägern des C-Allels mit den Resultaten der übrigen Teilnehmer verglichen. Diese waren heterozygot bzw. homozygot bezüglich des T-Allels.

Ergebnisse

**Tabelle 4-5:** Resultate des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung der Genotypen T/T mit C/T und des Genotyps C/C des CRH Polymorphismus rs3176921.

|  | Genotyp            |                               |       |       |
|--|--------------------|-------------------------------|-------|-------|
|  | Genotyp C/C<br>n=9 | Genotyp C/T und T/T<br>n=1192 |       |       |
|  | MW<br>(SD)         | MW<br>(SD)                    | F     | p     |
| <b>HAWIE-R<sup>1</sup></b>                   |                    |                               |       |       |
| Gesamt-IQ                                    | 118,33<br>(7,280)  | 114,00<br>(15,005)            | 0,136 | 0,713 |
| Verbal-IQ                                    | 117,44<br>(6,187)  | 111,98<br>(14,257)            | 0,000 | 0,994 |
| Handlungs-IQ                                 | 114,33<br>(11,391) | 111,77<br>(14,690)            | 0,291 | 0,590 |
| <b>Verbaltests (Rohwerte)<sup>1</sup></b>    |                    |                               |       |       |
| Allgemeines Wissen                           | 18,22<br>(1,481)   | 17,05<br>(3,920)              | 0,019 | 0,891 |
| Zahlennachsprechen                           | 15,22<br>(1,986)   | 14,66<br>(3,993)              | 0,107 | 0,744 |
| Wortschatz-Test                              | 24,89<br>(5,011)   | 22,73<br>(5,130)              | 0,425 | 0,515 |
| Rechnerisches Denken                         | 15,22<br>(3,598)   | 13,77<br>(3,358)              | 0,859 | 0,354 |
| Allgemeines Verständnis                      | 21,11<br>(2,892)   | 21,50<br>(3,216)              | 1,841 | 0,175 |
| Gemeinsamkeiten finden                       | 27,44<br>(2,651)   | 26,39<br>(4,105)              | 0,067 | 0,795 |
| <b>Handlungstests (Rohwerte)<sup>1</sup></b> |                    |                               |       |       |
| Bilderergänzen                               | 14,11<br>(1,537)   | 13,46<br>(2,805)              | 0,000 | 0,996 |
| Bilderordnen                                 | 30,11<br>(8,781)   | 27,91<br>(11,842)             | 0,003 | 0,954 |
| Mosaik-Test                                  | 34,78<br>(7,855)   | 32,73<br>(9,542)              | 0,063 | 0,802 |
| Figurenlegen                                 | 30,67<br>(5,701)   | 30,98<br>(6,008)              | 1,365 | 0,243 |
| Zahlen-Symbol-Test                           | 59,44<br>(9,863)   | 55,05<br>(13,407)             | 0,413 | 0,521 |

<sup>1</sup>df=1/1195

## Ergebnisse

Der homozygote Genotyp C/C zeigte gegenüber den T-Trägern C/T und T/T keinen Haupteffekt ( $F=0,771$ ,  $df=1/1195$ ,  $p=0,670$ ).

Zwischen den Trägern des homozygoten Genotyps C/C und den übrigen Probanden konnte weder bei den Ergebnissen des Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ noch bei den elf Untertests des HAWIE-R signifikante Werte ermittelt werden.

Tabelle 4-7 stellt nun die Ergebnisse homozygoter T/T Träger den Resultaten heterozygoter und homozygoter Träger des C-Allels gegenüber.

Die Träger des homozygoten T-Allels waren hier mit 982 Probanden zu 219 homozygoten oder heterozygoten Trägern des C-Allels vermehrt (Tab. 4-6).

**Tabelle 4-6:** Darstellung der Anzahl der C-Allelträger (C/C + C/T) im Vergleich mit den homozygoten Trägern für das T-Allel (T/T) des Polymorphismus rs3176921.

| <b>Genotyp</b>                           |                                  | <b>Gesamt n</b> |
|--|----------------------------------|-----------------|
| <b>Genotyp<br/>C/C und C/T<br/>n (%)</b> | <b>Genotyp<br/>T/T<br/>n (%)</b> |                 |
| 219 (18,23)                              | 982 (81,77)                      | 1201            |

Ergebnisse

**Tabelle 4-7:** Resultate des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung der Genotypen C/C mit C/T und des Genotyps T/T des CRH Polymorphismus rs3176921.

|  | <b>Genotyp</b>                       |                              |       |              |
|--|--------------------------------------|------------------------------|-------|--------------|
|  | <b>Genotyp C/C und C/T<br/>n=219</b> | <b>Genotyp T/T<br/>n=982</b> |       |              |
|  | MW<br>(SD)                           | MW<br>(SD)                   | F     | p            |
| <b>HAWIE-R<sup>1</sup></b>                   |                                      |                              |       |              |
| Gesamt-IQ                                    | 116,30<br>(14,202)                   | 113,53<br>(15,091)           | 3,196 | <b>0,074</b> |
| Verbal-IQ                                    | 114,65<br>(13,163)                   | 111,43<br>(14,386)           | 7,140 | <b>0,008</b> |
| Handlungs-IQ                                 | 112,32<br>(14,531)                   | 111,67<br>(14,701)           | 0,035 | 0,851        |
| <b>Verbaltests (Rohwerte)<sup>1</sup></b>    |                                      |                              |       |              |
| Allgemeines Wissen                           | 17,69<br>(3,798)                     | 16,92<br>(3,920)             | 4,768 | <b>0,029</b> |
| Zahlennachsprechen                           | 15,40<br>(3,992)                     | 14,50<br>(3,963)             | 6,424 | <b>0,011</b> |
| Wortschatz-Test                              | 23,41<br>(5,071)                     | 22,60<br>(5,134)             | 2,663 | 0,103        |
| Rechnerisches Denken                         | 14,24<br>(3,223)                     | 13,67<br>(3,383)             | 3,294 | <b>0,070</b> |
| Allgemeines Verständnis                      | 21,85<br>(2,998)                     | 21,42<br>(3,255)             | 1,377 | 0,241        |
| Gemeinsamkeiten finden                       | 27,04<br>(3,326)                     | 26,26<br>(4,238)             | 4,429 | <b>0,036</b> |
| <b>Handlungstests (Rohwerte)<sup>1</sup></b> |                                      |                              |       |              |
| Bilderergänzen                               | 13,74<br>(2,505)                     | 13,40<br>(2,857)             | 0,399 | 0,527        |
| Bilderordnen                                 | 28,80<br>(11,288)                    | 27,73<br>(11,935)            | 0,019 | 0,890        |
| Mosaik-Test                                  | 34,13<br>(9,304)                     | 32,44<br>(9,556)             | 1,817 | 0,178        |
| Figurenlegen                                 | 31,03<br>(6,098)                     | 30,97<br>(5,986)             | 0,977 | 0,323        |
| Zahlen-Symbol-Test                           | 55,86<br>(12,897)                    | 54,91<br>(13,493)            | 0,003 | 0,954        |

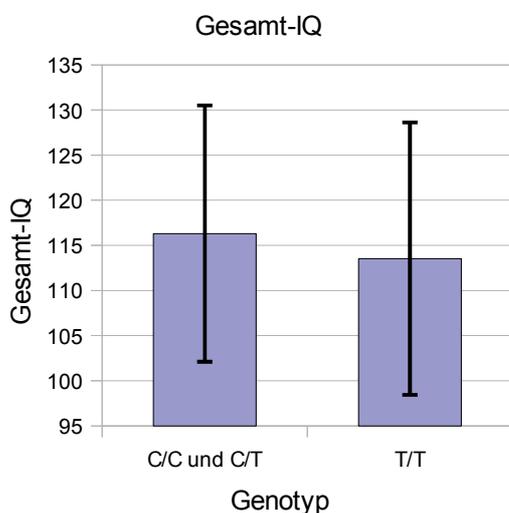
<sup>1</sup>df=1/1195

Hierbei zeigten die homozygoten Träger des T-Allels einen Trend für einen Haupteffekt gegenüber den homozygoten und heterozygoten Trägern des C-Allels ( $F=1,684$ ;  $df=1/1195$ ;  $p=0,080$ ).

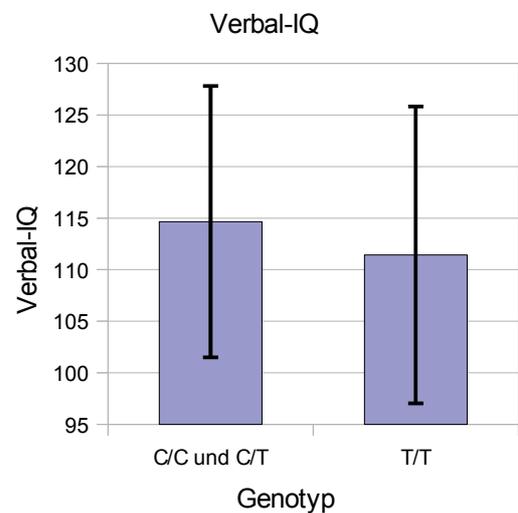
Der Gesamt-IQ zeigte einen Trend, mit höheren Werten der Probanden aus der Gruppe der Genotypen C/C mit C/T ( $F=3,196$ ;  $df=1/1195$ ;  $p=0,074$ ), (Abb.4-3).

Beim Verbal-IQ erreichten die Gruppe der Genotypen C/C mit C/T signifikant höhere Werte als die Gruppe der Probanden mit Genotyp T/T ( $F=7,140$ ;  $df=1/1195$ ;  $p=0,008$ ), (Abb.4-4).

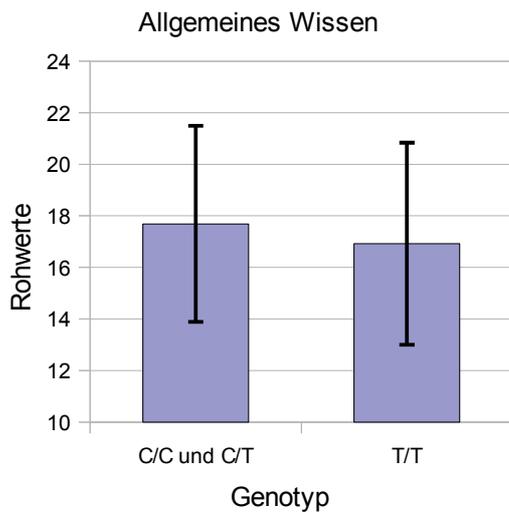
Im verbalen Teil der elf Untertests des Hawie-R konnten signifikant unterschiedliche Ergebnisse in den Bereichen allgemeines Wissen ( $F=4,768$ ;  $df=1/1195$ ;  $p=0,029$ ), (Abb.4-5), Zahlen-nachsprechen ( $F=6,424$ ;  $df=1/1195$ ;  $p=0,011$ ), (Abb.4-6), sowie Gemeinsamkeiten finden ( $F=4,429$ ;  $df=1/1195$ ;  $p=0,036$ ), (Abb.4-8), berechnet werden. In allen drei Subtests konnte die Gruppe der Probanden mit Genotyp C/C mit C/T bessere Ergebnisse erzielen. Desweiteren konnte im Untertest Rechnerisches Denken ein statistischer Trend mit höheren Rohwerten der Genotypen C/C mit C/T gezeigt werden ( $F=3,294$ ;  $df=1/1195$ ;  $p=0,070$ ), (Abb.4-7).



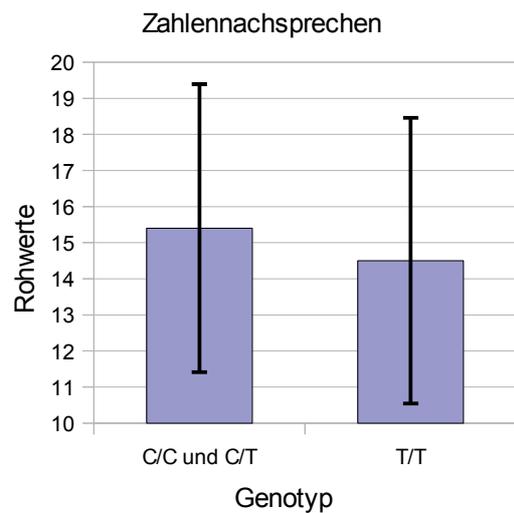
**Abbildung 4-3:** Gesamt-IQ (MW+/-SD) assoziiert mit der Genotypengruppe C/C und C/T im Vergleich zu Genotyp T/T



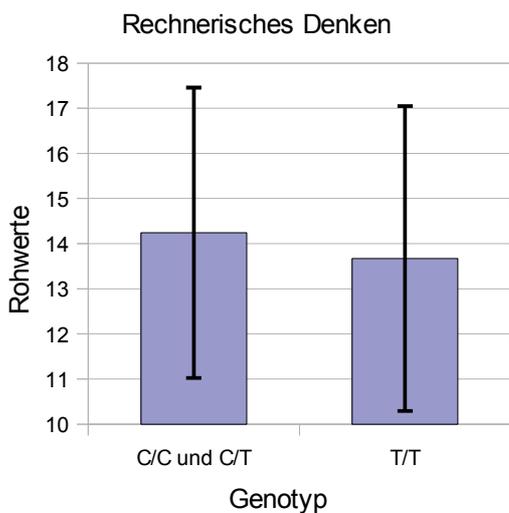
**Abbildung 4-4:** Verbal-IQ (MW+/-SD) assoziiert mit der Genotypengruppe C/C und C/T im Vergleich zu Genotyp T/T



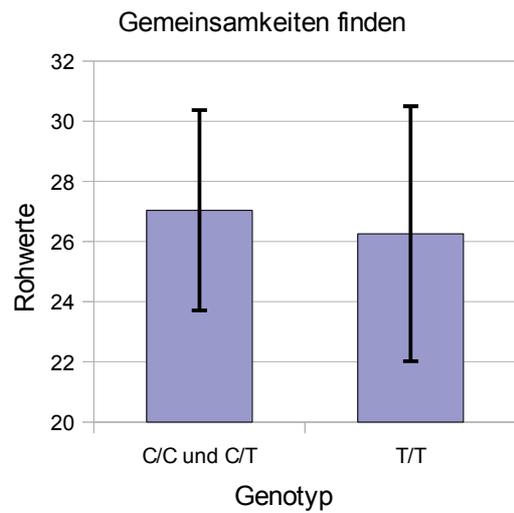
**Abbildung 4-5:** Rohwerte (MW $\pm$ SD) des Subtests *Allgemeines Wissen* assoziiert mit der Genotypengruppe C/C und C/T im Vergleich zu Genotyp T/T.



**Abbildung 4-6:** Rohwerte (MW $\pm$ SD) des Subtests *Zahlennachsprechen* assoziiert mit der Genotypengruppe C/C und C/T im Vergleich zu Genotyp T/T.



**Abbildung 4-7:** Rohwerte (MW $\pm$ SD) des Subtests *Rechnerisches Denken* assoziiert mit der Genotypengruppe C/C und C/T im Vergleich zu Genotyp T/T.



**Abbildung 4-8:** Rohwerte (MW $\pm$ SD) des Subtests *Gemeinsamkeiten finden* assoziiert mit der Genotypengruppe C/C und C/T im Vergleich zu Genotyp T/T.

#### 4.1.2 Das Allel rs3176921

In Tabelle 4-8 wird die Allelverteilung des Polymorphismus rs3176921 dargestellt.

**Tabelle 4-8:** Allelverteilung des CRH Polymorphismus rs3176921

| <b>Allel</b>            |                         | <b>Gesamt n</b> |
|-------------------------|-------------------------|-----------------|
| <b>Allel C</b><br>n (%) | <b>Allel T</b><br>n (%) |                 |
| 228 (9,49)              | 2174 (90,51)            | 2402            |

Es zeigt sich eine deutliche Häufung des Allels T mit über 90%. Allel C konnte nur bei ca. neun Prozent der Probanden nachgewiesen werden.

Die Testergebnisse und IQ-Werte für die Allele C und T sind in Tabelle 4-9 aufgeführt.

Ergebnisse

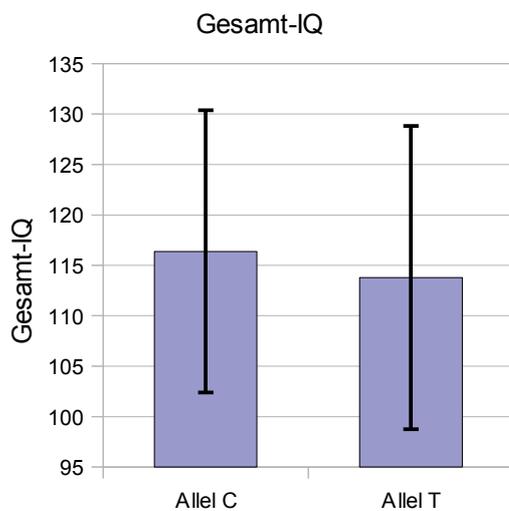
**Tabelle 4-9:** Resultate des HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung des CRH Polymorphismus rs3176921.

|  | Allel              |                    | F     | p            |
|--|--------------------|--------------------|-------|--------------|
|  | C<br>n=228         | T<br>n=2174        |       |              |
|  | MW<br>(SD)         | MW<br>(SD)         |       |              |
| <b>HAWIE-R<sup>1</sup></b>                   |                    |                    |       |              |
| Gesamt-IQ                                    | 116,38<br>(13,991) | 113,79<br>(15,043) | 3,000 | <b>0,083</b> |
| Verbal-IQ                                    | 114,76<br>(12,963) | 111,73<br>(14,315) | 6,898 | <b>0,009</b> |
| Handlungs-IQ                                 | 112,40<br>(14,405) | 111,72<br>(14,692) | 0,025 | 0,874        |
| <b>Verbaltests (Rohwerte)<sup>1</sup></b>    |                    |                    |       |              |
| Allgemeines Wissen                           | 17,71<br>(3,734)   | 16,99<br>(3,920)   | 4,655 | <b>0,031</b> |
| Zahlennachsprechen                           | 15,39<br>(3,930)   | 14,59<br>(3,979)   | 5,565 | <b>0,018</b> |
| Wortschatz-Test                              | 23,46<br>(5,066)   | 22,67<br>(5,131)   | 2,758 | <b>0,097</b> |
| Rechnerisches Denken                         | 14,28<br>(3,235)   | 13,72<br>(3,369)   | 3,667 | <b>0,056</b> |
| Allgemeines<br>Verständnis                   | 21,82<br>(2,991)   | 21,46<br>(3,233)   | 0,835 | 0,361        |
| Gemeinsamkeiten<br>finden                    | 27,05<br>(3,298)   | 26,33<br>(4,165)   | 4,034 | <b>0,045</b> |
| <b>Handlungstests (Rohwerte)<sup>1</sup></b> |                    |                    |       |              |
| Bilderergänzen                               | 13,75<br>(2,473)   | 13,43<br>(2,828)   | 0,469 | 0,493        |
| Bilderordnen                                 | 28,86<br>(11,187)  | 27,83<br>(11,882)  | 0,007 | 0,933        |
| Mosaik-Test                                  | 34,15<br>(9,237)   | 32,60<br>(9,547)   | 1,738 | 0,188        |
| Figurenlegen                                 | 31,01<br>(6,071)   | 30,98<br>(5,997)   | 1,060 | 0,303        |
| Zahlen-Symbol-Test                           | 56,00<br>(12,793)  | 54,98<br>(13,443)  | 0,033 | 0,855        |

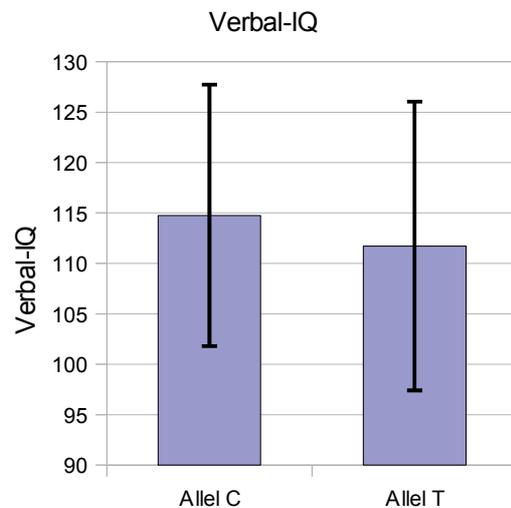
<sup>1</sup>df=1/2396

Das Allel zeigte keinen Haupteffekt jedoch einen Trend ( $F=6,898$ ;  $df=1/2396$ ;  $p=0,099$ ).

Träger des Allels C zeigten beim Verbal-IQ signifikant bessere Werte als Träger des Allels T ( $F=6,898$ ;  $df=1/2396$ ;  $p=0,009$ ), (Abb.4-10). Beim Gesamt-IQ konnte ein Trend festgestellt werden, die Träger des Allels C erzielten ebenso höhere Werte ( $F=3,000$ ;  $df=1/2396$ ;  $p=0,083$ ), (Abb.4-9).

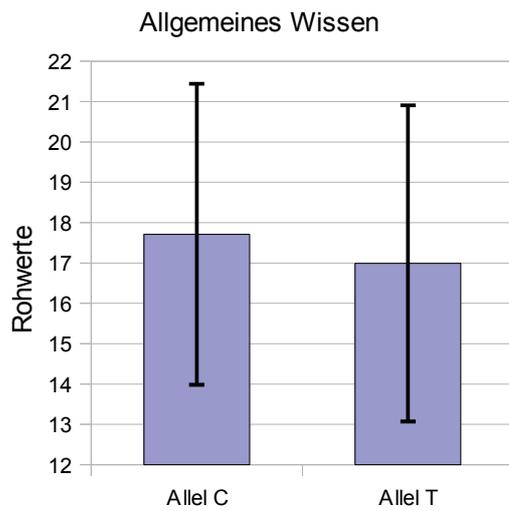


**Abbildung 4-9:** Gesamt-IQ (MW+/-SD) assoziiert mit der Allelverteilung des CRH Polymorphismus rs3176921.

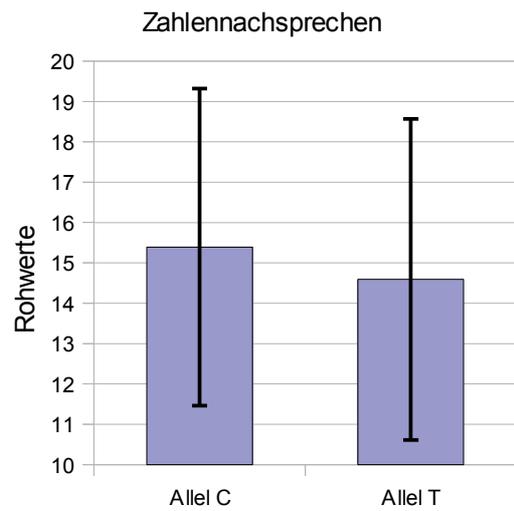


**Abbildung 4-10:** Verbal-IQ (MW+/-SD) assoziiert mit der Allelverteilung des CRH Polymorphismus rs3176921.

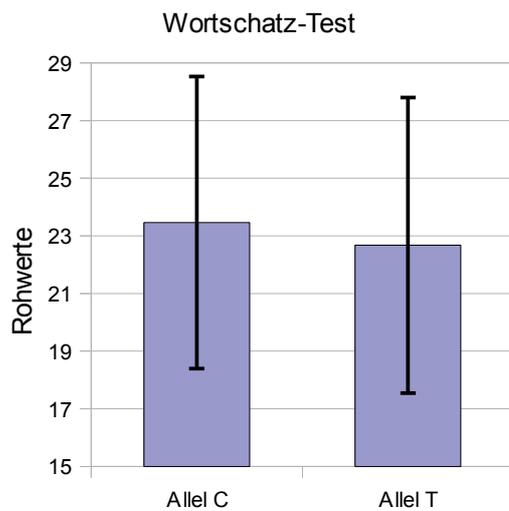
Desweiteren ließen sich bei Trägern des Allel C auch in den verbalen Untertests Allgemeines Wissen ( $F=4,655$ ;  $df=1/2396$ ;  $p=0,031$ ), (Abb.4-11), Zahlennachsprechen ( $F=5,565$ ;  $df=1/2396$ ;  $p=0,018$ ), (Abb.4-12) und Gemeinsamkeiten finden ( $F=4,034$ ;  $df=1/2396$ ;  $p=0,045$ ), (Abb.4-15) signifikant bessere Leistungen darstellen. In den Untertests Wortschatz-Test ( $F=2,758$ ;  $df=1/2396$ ;  $p=0,097$ ), (Abb.4-13) und Rechnerisches Denken ( $F=3,667$ ;  $df=1/2396$ ;  $p=0,056$ ), (Abb.4-14) zeigte sich ein Trend. Bei den Handlungstests konnten keine signifikanten Ergebnisse ermittelt werden.



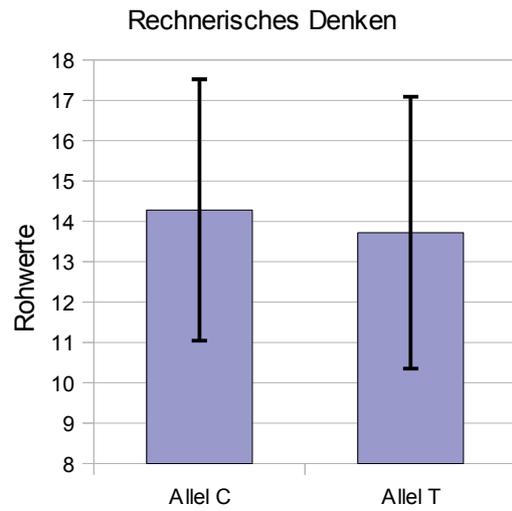
**Abbildung 4-11:** Rohwerte (MW+/-SD) des Subtests *Allgemeines Wissen* assoziiert mit der Allelverteilung des CRH Polymorphismus rs3176921.



**Abbildung 4-12:** Rohwerte (MW+/-SD) des Subtests *Zahlennachsprechen* assoziiert mit der Allelverteilung des CRH Polymorphismus rs3176921.

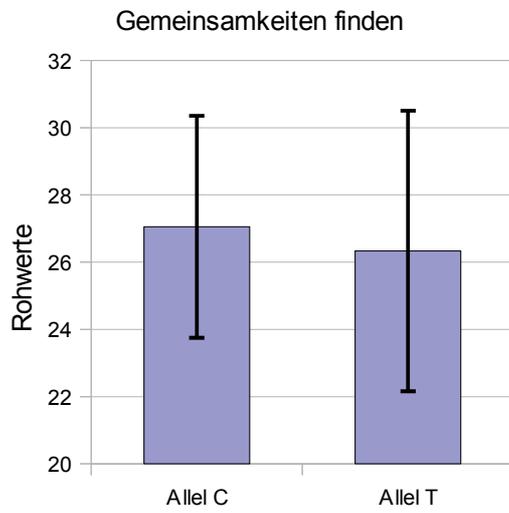


**Abbildung 4-13:** Rohwerte (MW+/-SD) des Subtests *Wortschatz-Test* assoziiert mit der Allelverteilung des CRH Polymorphismus rs3176921.



**Abbildung 4-14:** Rohwerte (MW+/-SD) des Subtests *Rechnerisches Denken* assoziiert mit der Allelverteilung des CRH Polymorphismus rs3176921.

## Ergebnisse



**Abbildung 4-15:** Rohwerte (MW $\pm$ SD) des Subtests *Gemeinsamkeiten finden* assoziiert mit der Allelverteilung des CRH Polymorphismus rs3176921.

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs3176921 und den Ergebnissen erwachsener Probanden beim Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, Revision 1991 (HAWIE-R). Der SNP rs3176921 besteht aus einem Austausch der Basen Cytosin gegen Thymin in der Region 8q13 von Chromosom 8 und liegt damit im potentiellen Promotorenbereich des CRH-Gens. Neben der Auswertung nach Genotypen und Allelen wurden auch die jeweils homozygoten Allelträger mit der übrigen Studienpopulation bezüglich ihrer Testleistungen verglichen. Ziel der Untersuchung war es, signifikante Abweichungen einzelner Untergruppen in Hinblick auf die ermittelten Intelligenzquotienten oder einzelner Untertests des HAWIE-R darzustellen. Als Intelligenzquotienten wurden Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ berechnet. Der Gesamt-IQ beinhaltet die Ergebnisse aller elf Subtests des HAWIE-R, während Verbal- und Handlungs-IQ nur die entsprechenden Untertests zugeordnet wurden.

Bei der Betrachtung der Genotypen C/C, C/T und T/T zeigte sich bei Verbal-IQ und dem Untertest Zahlennachsprechen ein signifikantes Ergebnis. Träger des Genotyps T/T erreichten in beiden Kategorien die niedrigsten Werte, während homozygote Träger des C-Allels am besten abschnitten. Ein Haupteffekt zeigte sich nicht. Wurden die Genotypen nun gruppiert nach Allelen verglichen (C/C+C/T gegen T/T) ergaben sich auch hier signifikante Ergebnisse zugunsten der homozygoten und heterozygoten Träger des C-Allels. Bei Verbal-IQ und drei seiner Untertests (Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen und Gemeinsamkeiten finden) zeigten sich signifikante Ergebnisse. Für Gesamt-IQ und den verbalen Untertest Rechnerisches Denken wurde ein Trend ermittelt. Hier zeigte sich ein Trend für einen Haupteffekt. Der Vergleich der homozygoten Träger des C-Allels mit der übrigen Studienpopulation (C/C gegen C/T+T/T) erbrachte keine signifikanten Ergebnisse.

Auch die isolierte Betrachtung der Allele (C gegen T) bestätigte ein signifikant besseres Abschneiden von Trägern des C-Allels, gegenüber Trägern des T-Allels im verbalen Bereich. Sowohl bei Verbal-IQ als auch bei den verbalen Subtests Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen und Gemeinsamkeiten finden, wurden bessere Testergebnisse bei

Trägern des C-Allels ermittelt. Der Gesamt-IQ und die ebenso der verbalen Untergruppe zuzuordnenden Einzeltests Wortschatz und Rechnerisches Denken wurden als Trend zugunsten der Träger des C-Allels gewertet. Auch der isolierte Vergleich der Allele ergab einen Trend für einen Haupteffekt, wobei dieser als grenzwertig eingestuft wurde ( $p=0,099$ ). Zusammenfassend finden sich bessere verbale Ergebnisse der Testteilnehmer in Assoziation mit dem C-Allel des Polymorphismus rs3176921. In keiner Kategorie konnten signifikante Ergebnisse bezüglich Handlungstests oder des Handlungs-IQs ermittelt werden.

## 5.2 Diskussion der Methoden

### *Ethnische Abstammung der Testteilnehmer*

Da sich die Genotypenfrequenzen von SNPs verschiedener Ethnien erheblich voneinander unterscheiden können, muss die genetische Abstammung der Teilnehmer in Studien berücksichtigt werden. Populationsbedingte Unterschiede können das Ergebnis einer Assoziationsstudie beeinflussen.

Um das Risiko von Fehlinterpretationen zu minimieren, wurden zu der vorliegenden Studie nur Personen deutscher Abstammung zugelassen. Auch Eltern und Großeltern mussten deutscher Herkunft sein.

Verschiedene Projekte befassen sich mit den unterschiedlichen Verteilungen von Allel- bzw. Genotypfrequenzen und lassen sich zum Vergleich eigener Probandenkollektive heranziehen. Das internationale HapMap Projekt macht sich die Identifizierung und Kartographierung der verschiedenen Haplotypen des menschlichen Genoms zur Aufgabe und stellt die gewonnenen Daten der Öffentlichkeit zur Verfügung (International HapMap Project, 2010). Dabei zeigen sich bezüglich des *Single Nucleotide Polymorphism* rs3176921 erhebliche Unterschiede zwischen europäischer und afrikanischer Genotypenfrequenz. Tabelle 5-1 zeigt die Verteilung von Allelen und Genotypen unterschiedlicher Ethnien, wie sie durch das HapMap-Programm erhoben wurden.

**Tabelle 5-1:** Allel- und Genotypenfrequenz des Polymorphismus rs3176921 unterschiedlicher Ethnien in Prozent.

| %          | C/C  | C/T  | T/T  | Allel C | Allel T |
|------------|------|------|------|---------|---------|
| HapMap-CEU | -    | 13,3 | 86,7 | 6,7     | 93,3    |
| HapMap-HCB | -    | -    | 100  | -       | 100     |
| HapMap-JPT | -    | -    | 100  | -       | 100     |
| HapMap-YRI | 38,3 | 50,0 | 11,7 | 63,3    | 36,7    |

Abkürzungen: CEU: Einwohner Utahs mit Nord- oder Westeuropäischen Vorfahren, HCB: Han Chinesen aus Peking (China), JPT: Japaner aus Tokio (Japan), Yoruba aus Ibadan (Nigeria), (NCBI, 2009).

Auffallend sind hier die deutlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die Gruppe YRI (Afrikaner, südlich der Sahara) weist im Vergleich zu Europäern und Asiaten mit 38,3 % als einzige den Genotyp C/C auf. Das Allel T ist mit 36,7 % unterrepräsentiert. Die beiden asiatischen Gruppen HCB und JPT bestehen zu 100% aus dem Genotyp T/T. Die Gruppe der Amerikaner mit europäischer Abstammung (CEU) zeigt ebenfalls deutlich mehr Träger des T-Allels, nur 6,7 % besitzen hier das Allel C.

Im Vergleich dazu setzt sich die Allel- und Genotypenfrequenz des SNP rs3176921 in der hier vorliegenden Studie wie in Tabelle 5-2 dargestellt zusammen.

**Tabelle 5-2:** Allel- und Genotypenfrequenz des Polymorphismus rs3176921 in dieser Studie (in Prozent).

| %              | C/C | C/T  | T/T  | Allel C | Allel T |
|----------------|-----|------|------|---------|---------|
| deutschstämmig | 0,7 | 17,5 | 81,8 | 9,5     | 90,5    |

Die HapMap Gruppe CEU entspricht durch ihre europäischen Vorfahren am ehesten dem vorliegendem Probandenkollektiv. Dies wird auch durch die Verteilung der Allel- und Genotypenfrequenzen wiedergegeben, die unserer Erhebung in etwa entspricht. Anhand der unterschiedlichen Verteilung der Allel- und Genotypenfrequenz wird deutlich, dass die ethnische Abstammung der Probanden in Studien als wichtiges Einflussmerkmal betrachtet werden muss. Differierende Studienergebnisse müssen deshalb auf Art und Zusammensetzung der Studienpopulation überprüft werden, um Fehlinterpretationen der Ergebnisse zu vermeiden und mögliche Fehlerquellen identifizieren zu können.

Durch ein restriktives Vorgehen bei der Auswahl unserer Probanden wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, das Maß der abstammungsbedingten Effekte zu minimieren. Da alle Probanden deutscher Abstammung waren und fast ausschließlich dem Großraum München entstammten, kann eine populationsbedingte Beeinflussung der Ergebnisse nahezu ausgeschlossen werden. Die Aussagekraft der Studie bleibt damit aber auf eine regional begrenzte Population beschränkt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Studienpopulationen muss von Fall zu Fall geprüft werden.

### *Auswahlverfahren und Zusammensetzung der Teilnehmer*

Insgesamt wurden 1201 Probanden in die Studie eingeschlossen. Davon waren 54,5 % weiblich und 45,5 % männlich. Alle Teilnehmer waren volljährig, eine Altersobergrenze gab es nicht. Wie im Testhandbuch vorgesehen, erfolgte die Auswertung altersabhängig. Das Alter hatte somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie.

Die Aufgabe des Auswahlverfahrens war, Probanden die durch neuropsychiatrische Erkrankungen möglicherweise kognitiv beeinflusst waren, zu erkennen und aus der Studie auszuschließen. Exemplarisch sei hier die Parkinsonsche Erkrankung genannt, bei der sich ein Zusammenhang zwischen Ausprägung und eingeschränkten kognitiven Leistungen zeigen lässt (e.g. Rodriguez-Oroz et al. 2009, Foltynie et al. 2004, Muslimovic et al. 2005, Elgh et al. 2009, Owen et al. 1992).

Auch pathologischer Alkoholkonsum und die Einnahme bestimmter Medikamente oder anderer Drogen können die Leistungsfähigkeit einzelner Probanden beeinträchtigen. Um solche Personen schon im Vorfeld der Studie identifizieren und ausschließen zu können, wurde ein intensives mehrstufiges Screening durchgeführt. Dieses schloss auch die Verwandtschaft des Probanden (bis einschließlich dritten Grades) ein, um eventuell vorliegende genetische Prädispositionen gesunder Probanden erkennen zu können. Es sollte ein Probandenkollektiv erzeugt werden, das nach gegenwärtigen Diagnosestandards psychologisch und neurologisch als gesund zu betrachten war.

Da die Probanden von unterschiedlichen Testleitern befragt und untersucht wurden, können trotz intensiver Schulung subjektiv differierende Einschätzungen der Interviewer nicht

vollständig ausgeschlossen werden. Durch ein standardisiertes Vorgehen und den Einsatz diagnostischer Hilfsmittel (Strukturiertes klinisches Interview I und II, Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar, Family History Assessment Modul) wurde versucht, diesen Effekt so gering wie möglich zu halten.

Die anamnestischen Erhebungen bezüglich eigener Krankheitsgeschichte und der der Verwandten, hängen stark von Wissen und Motivation des Teilnehmers ab. Gerade Suchtprobleme und gesellschaftlich stigmatisierte Erkrankungen werden trotz Zusicherung von Anonymität und Schweigepflicht häufig nicht angegeben. So können durch unvollständige oder falsche Angaben der Probanden Studienergebnisse beeinflusst werden. Da zu dieser Studie jedoch bisher keine direkten Vergleichsstudien vorliegen, können über Vorliegen und Ausmaß dieses Effektes keine gesicherten Angaben gemacht werden.

Alle Teilnehmer wurden mittels Zufallprinzip aus der Münchener Bevölkerung ausgewählt und zur Studie eingeladen. Nur Probanden die sich daraufhin freiwillig per Rückantwortschreiben meldeten, wurden in das mehrstufige Auswahlverfahren übernommen. Die überproportionale Teilnahme von Probanden mit Abitur (43,1%) legt nahe, dass nicht alle Bevölkerungsschichten mit gleichem Interesse auf die Einladung reagiert haben. Da die Teilnehmer nur eine vergleichsweise geringe Aufwandsentschädigung erhielten, muss ein gewisses Maß an inhaltlichem Interesse vorausgesetzt werden, das auch durch Bildungsstand und persönlichen Bezug zur Thematik beeinflusst wird. Dieses ist möglicherweise nicht in allen Bevölkerungsteilen gleich vorhanden. Es wird so eine Vorauswahl getroffen, die nicht idealerweise die Zusammensetzung der Münchener Bevölkerung widerspiegelt. Da Bildungsgrad und Schulabschluss aber in hohem Maße mit den Ergebnissen von Intelligenztests korrelieren und damit durch genetische Veranlagung beeinflusst werden, muss angenommen werden, dass sich dies auch im Genpool der Studie abzeichnet (Stern & Hardy, 2004). Die Stichprobe wurde deshalb auf diese Variablen überprüft. Bei der Testauswertung wurden sie als Kovariablen miteinbezogen.

### *Intelligenzdiagnostik*

Nach Durchlaufen des intensiven Screenings wurden geeignete Personen zum klinischen Interview eingeladen. Hier erfolgte die Durchführung des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991 (HAWIE-R) zur Intelligenzdiagnostik. Dazu wurden aus den elf Subtests des HAWIE-R Gesamt-IQ, Handlungs-IQ und Verbal-IQ berechnet. In der

Testdurchführung wechseln sich Aufgaben die dem Handlungs-IQ zugeordnet werden mit Aufgaben der verbalen Intelligenz ab. Mithilfe von Umrechnungstabellen des Testhandbuchs wurden die Rohpunktwerte der einzelnen Aufgaben alterskorrigiert in Intelligenzquotienten umgerechnet. Die Durchführung des Test erfordert in der Regel 70 bis 90 Minuten. Dabei kann der Test nur im Einzelgespräch zwischen Proband und Testleiter durchgeführt werden. Eine Durchführung in Gruppen ist nicht möglich (Rauchfleisch, 2001).

Neben einem Maß für die allgemeine Intelligenz  $g$ , stellen Verbal-IQ und Handlungs-IQ des HAWIE-R gute Richtwerte für die kristalline bzw. fluide Intelligenz dar (Duncan et al., 1995, Woodcock, 1990). Bei wiederholter Durchführung erlauben die vergleichbaren Untertests auch eine konstante Beobachtung spezifischer kognitiver Fähigkeiten über einen längeren Zeitraum hinweg (Zimbardo & Gerrig, 2004).

Die Testdurchführung erfolgte ausschließlich in ruhiger Atmosphäre in Räumen der Universität München. Es wurde versucht, die äußeren Einflüsse während der Testdurchführung so gering wie möglich zu halten. Aufgrund der hohen Anzahl von Probanden wurden die Tests von unterschiedlichen Testleitern durchgeführt. Diese wurden intensiv geschult, auf eine einheitliche, dem Testhandbuch entsprechende Umsetzung wurde großer Wert gelegt. Alle Testleiter wurden vor Zulassung zur Studie von der Studienleitung auf objektive Durchführung und Einhaltung der Testvorgaben geprüft. Trotz dieser Maßnahmen können unterschiedliche Faktoren die Durchführung und damit die Testergebnisse beeinflussen. Tageszeit, Ermüdung von Proband oder Testleiter sowie verschiedene emotionale Reaktionen des Probanden wie Prüfungsangst, entziehen sich häufig einer Kontrolle und können so Ergebnisse von Intelligenztests beeinträchtigen. Auch das Verhältnis zwischen Prüfer und Probanden kann die Motivation der Testperson beeinflussen und so Auswirkungen auf die erzielten Testergebnisse haben. Diese Faktoren sind trotz des Versuchs ihre Konsequenzen über exakte Handlungsanweisungen für die Durchführung zu minimieren, nur sehr schwer zu standardisieren und müssen bei abweichenden Studienergebnissen in Betracht gezogen werden.

Besondere Bedeutung erlangt die subjektive Bewertung des Testleiters in den Untertests, die zur Errechnung des Verbal-IQ herangezogen werden. Trotz spezifischer Vorgaben und Antwortbeispielen durch das Testhandbuch sind hier durch eine relativ offene Fragestellung multiple Antwortmöglichkeiten denkbar. Dies erschwert eine objektive Punktevergabe durch den Testleiter. Durch standardisierte Nachfragen muss versucht werden den Grundgedanken der Lösung zu erfassen und grenzwertige Aussagen der richtigen Kategorie zuzuordnen. Hier ergibt

sich ein gewisser Ermessensspielraum, da nicht alle möglichen Antworten vorausgesehen werden können (Brickenkamp et al., 2002). Um die Objektivität der Auswertung dennoch weitestgehend zu gewährleisten, wurden strittige Lösungsversuche notiert und unter Einbeziehung der Studienleitung bewertet.

Diese Form der Intelligenztestung bietet aber auch Vorteile. So erlangt der Interviewer Einblick in die Vorgehensweise des Probanden, bei der Lösung der gestellten Aufgaben. Dabei unterscheidet sich die individuelle Herangehensweise oft erheblich. Der Testleiter erhält so einen guten Gesamteindruck des Probanden, der über die Aussagen eines vollständig objektiven Testverfahrens hinausgeht. Dies ermöglicht neben der rein quantitativen Aussage auch eine qualitative Beurteilung der Testperson (Tewes, 1994).

Obwohl der HAWIE-R momentan sicher zu den Standardverfahren der klinischen Einzelfall-diagnostik zu zählen ist, gibt es auch Kritik. Es wird bemängelt, dass der Test lediglich eine globale Abschätzung des Intelligenzstatus durch Vorgabe möglichst unterschiedlicher Aufgaben erlaubt, die nach der Theorie von Wechsler eine Vorhersage intelligenten Alltagsverhaltens ermöglichen soll. Der überzeugende Beweis für diese Behauptung ist aber noch immer nicht erbracht. Desweiteren wird die ungenügende kognitions-psychologische Fundierung der Itempool-Konstruktion und des Testaufbaus, die Orientierung nur auf das Denkresultat, nicht auf den Denkprozess, sowie die Vernachlässigung der kreativen Komponente kritisiert (Guthke & Herzberg, 1997).

### **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

Ein Assoziation zwischen dem Allel C des SNP rs3176921 mit gesteigerten verbalen Fähigkeiten im HAWIE-R wurde nach aktueller Studienlage bisher nicht gezeigt.

Der in dieser Arbeit untersuchte *Single Nucleotide Polymorphismus* rs3176921 liegt 684 Einzelbasen vor dem Transkriptionsbeginn des CRH-Gens und damit in der Promoterregion (Vamvakopoulos et al., 1993, Wagner et al., 2006). Verschiedene Faktoren beeinflussen die Aktivität des Gens. Die Zytokine Interleukin-1, -2, -6 sowie TNF $\alpha$  sind in der Lage diese zu stimulieren, während Glukocorticoide hemmend wirken (Koob et al., 1993, Plotsky et al., 1993, Roche et al., 1988, Baerwald et al., 1999). Die Promoterregion des Gens ist dabei auch bei unterschiedlichen Spezies sehr ähnlich. Dies spricht für einen hohen bestehenden

Selektionsdruck zur Konservierung dieser Region (Baerwald et al., 1999). Inwieweit genetische Variationen die Funktion des Gens und damit die HPA-Achse beeinflussen ist bisher unklar.

Die mögliche Beteiligung des CRH-Gens an der individuellen Entwicklung und Ausprägung von Intelligenz und Kognition gilt als wahrscheinlich. Der kausale Mechanismus dieses Effekts bleibt aber weitgehend unverstanden. Dabei muss bedacht werden, dass komplexe Eigenschaften wie Intelligenz neben Umweltbedingungen von einer Vielzahl von Genen beeinflusst werden. Die Bedeutung einzelner Gene ist somit eher als gering einzuschätzen. Dagegen konnten Auswirkungen des Genproduktes, des *Corticotropin-Releasing-Hormons*, auf kognitive Fähigkeiten von neuropsychiatrisch Erkrankten und am Tiermodell gezeigt werden.

Studien belegen die zytoprotektive Wirkung des Hormons bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen, die mit einer deutlichen Reduzierung der kognitiven Fähigkeiten einhergehen. Bei Alzheimer Patienten konnte eine signifikante Verminderung der CRH-Konzentration im frontalen und temporalen Kortex sowie im Nucleus caudatus beobachtet werden. Pedersen und Kollegen vermuteten dadurch einen verringerten Schutz der Neuronen gegen die Ablagerung von zellschädigendem  $\beta$ -Amyloid (Pedersen et al., 2001). Desweiteren war CRH in der Lage, das Enzym Glycogen-Synthase-Kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) zu inaktivieren. Die exzessive Produktion von GSK3 $\beta$  trägt über die Entstehung zellschädigender Enzyme zur Pathogenese der Alzheimerschen Erkrankung bei (Hu et al., 2009). Auch bei Parkinson-Patienten konnte eine verringerte CRH-Konzentration in einigen Gehirnregionen nachgewiesen werden (De Souza et al., 1987). Beide Erkrankungen gehen mit der Entwicklung einer ausgeprägten Demenz und der damit verbundenen Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten einher.

Aber auch eine Dysregulation der CRH-Freisetzung im ZNS mit erhöhten CRH-Konzentrationen begünstigt wahrscheinlich die Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen. Patienten mit Major-Depression wiesen eine verstärkte Aktivität CRH produzierender Neurone auf, die zu einer ständigen Überproduktion von Stresshormonen durch das HPA-System führte. Holsboer et al. betrachteten die CRH-Überproduktion dabei nicht als Folge der Erkrankung, sondern als deren Auslöser (Holsboer, 1989). Dies entsprach den Ergebnissen von Raadsheer et al., die eine gesteigerte Anzahl CRH produzierender Neuronen im Gehirn depressiver Patienten nachwiesen (Raadsheer et al., 1994). Die Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit zählt zu den zentralen Symptomen der Major-Depression (Hindmarch, 2010).

Der Einfluss des *Corticotropin-Releasing-Hormons* auf kognitive Prozesse konnte auch am Tiermodell nachgewiesen werden. Bei Injektion von CRH in den Hippocampus von Mäusen, einer Gehirnregion mit hoher CRH-Rezeptor-1 Dichte, zeigten die Tiere eine signifikant höhere Lernfähigkeit sowie eine gesteigerte Gedächtnisleistung als ihre unbehandelten Artgenossen. Dies konnte anhand von Verhaltenstests demonstriert werden. Bei spezifischer Stimulation der CRH-2-Rezeptoren im lateralen intermediären Septum nahm die Lernfähigkeit der Tiere ab (Radulovic et al. 1999). Bei Ratten führte eine Behandlung mit einem CRH-Bindeprotein-Liganden-Inhibitor ebenso zu einer verbesserten kognitiven Leistung. Heinrichs et al. führten dies auf eine erhöhte Konzentration von freiem CRH im Gehirn der Tiere zurück (Heinrichs et al., 1997).

Bei transgenen Mäusen mit zentraler Überexpression von CRH zeigte sich jedoch ein gegenteiliger Effekt. Die Tiere wiesen ein deutliches Lerndefizit auf. Als mögliche Ursache wurde eine durch CRH ausgelöste Überemotionalität diskutiert, die den Lernerfolg der Tiere beeinträchtigte. Nach anxiolytischer Vorbehandlung konnte das Lerndefizit der transgenen Mäuse teilweise reduziert werden (Heinrichs et al., 1996).

Nach Einsatz eines CRH-Bindeprotein-Liganden-Inhibitor konnte auch bei Alzheimer Patienten *postmortal* eine gesteigerte Konzentration von freiem CRH im ZNS gemessen werden. Ob diese bereits zu Lebzeiten mit verbesserten kognitiven Fähigkeiten der Betroffenen einherging wurde nicht untersucht (Behan et al., 1995). Die Übertragbarkeit der im Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen muss aber in weiteren Studien überprüft werden.

Es zeigt sich, dass die phänotypischen Auswirkungen von CRH komplexen Zusammenhängen folgen. Die Bedeutung von CRH muss demnach im Kontext der betrachteten Gehirnstruktur und des dort vorwiegenden Rezeptortyps erfasst werden. Auch der Aktivität des Gens und der damit verbundenen Transkriptionsrate kommt vermutlich entscheidende Bedeutung zu. Sowohl Überproduktion als auch eine zu geringe Konzentration von CRH scheint pathologische Prozesse im ZNS mit Beeinträchtigung der Kognition zu begünstigen.

Welche Rolle dabei der SNP rs3176921 spielt, ist unklar. Es existieren nur sehr wenige Studien, die sich mit der Relevanz dieses Polymorphismus befassen. Aufgrund seiner Lage im Promoterbereich des Gens wäre es denkbar, dass er die Transkriptionsrate des Gens beeinflusst. Wagner et al. untersuchten dazu vier SNPs innerhalb der 3,7 Kilobasen (kb) umfassenden Regulatorregion des humanen CRH-Gens (hCRH). Neben dem in dieser Studie betrachteten SNP rs3176921 an Position – 684 (T/C), wurden die SNPs der Positionen -3531

(C/G), -3371 (T/G), -2353 (T/C) in die Studie integriert. Mittels *electric mobility shift assay* (EMSA) versuchten die Autoren ein verändertes Bindungsverhalten regulatorischer Kernproteine in der 5' Region des hCRH-Gens für verschiedene Allele nachzuweisen. Drei der untersuchten Polymorphismen standen hierbei im absoluten *linkage disequilibrium* (-3531(C/G), -2353 (T/C), -684 (T/C)). Zwischen diesen Polymorphismen besteht eine überdurchschnittlich häufige gemeinsame Vererbung, die nicht durch Zufall erklärt werden kann. Der Polymorphismus -3371 (T/G) zeigte dagegen eine unabhängige Vererbungswahrscheinlichkeit.

Wagner und Kollegen zeigten, dass unterschiedliche Haplotypen des CRH-Promoters in der Lage waren, die Transkriptionsrate des Gens zu beeinflussen. Die Allelvariante A1B1(- 3531(C), -2353 (T), -684(T), -3371(T)) verstärkte die Genexpression abhängig von den vorherrschenden Reaktionsbedingungen (Wagner et al.(1), 2006). Als möglichen Auslöser diskutierten die Autoren einen spezifischen Proteinkomplex, der sich bei vorliegendem T-Allel im Bereich des SNP -2353 (T/C) bildete und damit möglicherweise eine Bindungsstelle des aktivierenden Transkriptionsfaktors ATF6 (*activation transcription factor 6*) beeinflusste. Die Allele (C/T) des in dieser Arbeit untersuchte SNP rs3176921 zeigten dabei keine Unterschiede in ihren Bindungseigenschaften für Kernproteine. Unabhängig vom vorliegenden Allel zeigten sich im Bereich dieses SNPs aber Veränderungen der quantitativen Proteinbindung, die je nach vorherrschenden Reaktionsbedingungen variierten. Die Zugabe von cAMP verstärkte im Gegensatz zur Zugabe von verschiedenen Zytokinen (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) die Proteinbindung in diesem Bereich. Die Komplexbildung konnte durch exzessive Zugabe von entsprechenden Oligonukleotiden kompetitiv gehemmt werden. Die Bedeutung dieser Beobachtung in Bezug auf die Transkriptionsrate der hCRH bleibt aber unverstanden und muss weiter erforscht werden. Die anderen SNPs zeigten keinen Einfluss auf das Bindungsverhalten des Promoters (Wagner et al.(2), 2006).

Grundsätzlich muss bedacht werden, dass Single Nucleotide Polymorphismen sowohl direkt als auch durch nachfolgende funktionelle Veränderungen wirksam werden können. Nur selten sind jedoch einzelne SNPs für die phänotypische Ausprägung komplexer Eigenschaften verantwortlich. Dazu zählen auch Intelligenz und Kognition. Diese werden meist durch ein komplexes Zusammenspiel individueller genetischer Variationen und den Einfluss verschiedener Umweltfaktoren bedingt.

In Assoziationsstudien kommt der Auswahl der untersuchten Polymorphismen somit entscheidende Bedeutung zu. Befinden sich mehrere SNPs in regulatorischen Regionen des

Gens ist es möglich, dass sie sich gegenseitig beeinflussen. Es besteht die Möglichkeit, dass positive Assoziationen zwischen einem Allel und dem zugehörigen Phänotyp nicht ursächlich sind, sondern durch die Verbindung zu einem nicht untersuchten Allel entstehen. Die Analyse einzelner Polymorphismen muss deshalb auch im Kontext mit anderen SNPs erfolgen (Goldberg & Weinberger, 2004).

Der Polymorphismus rs3176921 an Position -684 befindet sich nach Wagner et al. im absoluten Kopplungsungleichgewicht (*linkage disequilibrium*) mit zwei weiteren Polymorphismen dieser Region: Darunter der Basenaustausch Thymin gegen Cytosin an Position -2353, welcher nachweislich das Bindungsverhalten von regulatorischen Kernproteinen an der DNA beeinflusst (Wagner et al.(1), 2006). Obwohl der genaue Effekt dieser Proteine unklar ist, wäre eine Beeinflussung der Transkription des hCRH-Gens denkbar. Kognitive Fähigkeiten wie auch individuelle pathologische Vorgänge könnten so beeinflusst werden. Auch das in dieser Arbeit ermittelte geringfügig bessere Abschneiden von Trägern des Cytosin-Allels an Position -684 bei Verbaltests des HAWIE-R könnte so erklärt werden. Dies bedarf jedoch weiterer Studien und bleibt bis dahin spekulativ.

Auch über mögliche Auswirkungen des Austausches von Cytosin zu Thymin an Position -684 des CRH-Promoters auf die Sekundärstruktur der DNS gibt es bisher keine Erkenntnisse. Die Bindung von regulatorischen Proteinen an entsprechende Stellen der DNS könnte so erschwert oder verhindert werden. Eine Veränderung der Transkriptionsrate des Gens und die damit einhergehenden metabolischen Veränderungen wären die Folge.

#### **5.4 Ausblick auf zukünftige Studien**

Die Ergebnisse vieler Studien zeigen, dass an der Entwicklung und Ausprägung der komplexen Eigenschaft Intelligenz neben Umweltfaktoren auch zahlreiche Gene und ihre Variationen beteiligt sind. Assoziationen zwischen Polymorphismen einzelner Gene und den Ergebnissen in Intelligenztests konnten bereits mehrfach nachgewiesen werden.

Dennoch besteht innerhalb der Vielzahl an Kandidatengenem noch erheblicher Forschungsbedarf. Die genaue Bedeutung dieser Gene und ihrer Variationen sowie der Mechanismus zur Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten bleibt häufig unverstanden. Nur wenige wurden bisher mit Hilfe von Assoziationsstudien auf ihre kognitive Bedeutung untersucht. Die

weitere Suche und Identifikation von Genen, die Intelligenz und Kognition beeinflussen, ist daher notwendig. Parallel dazu muss aber auch das Konzept der Intelligenz fortlaufend überarbeitet werden. Neue Erkenntnisse aus der Genetik müssen berücksichtigt werden, ohne dabei die gesellschaftlichen Auswirkungen der Definition von Intelligenz außer Acht zu lassen.

Die vorliegende Arbeit zeigt einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs3176921 und gesteigerten verbalen kognitiven Fähigkeiten im HAWIE-R. Da vergleichbare Studien zu dieser genetischen Variation bisher nicht vorliegen, bleibt die Aussagekraft unserer Ergebnisse begrenzt. Eine unabhängige Reproduktion mit vergleichbarem Studiendesign, aber auch mit anderen Methoden zur verbalen Intelligenzmessung wäre demnach wünschenswert. Viele der bisher durchgeführten Studien befassen sich mit dem Zusammenspiel von Kognition und unterschiedlichen Erkrankungen. Diese Ergebnisse können jedoch nicht einfach auf gesunde Menschen übertragen werden, da viele neurologische oder psychische Erkrankungen die kognitiven Fähigkeiten der Betroffenen beeinflussen. Die Resultate dieser Studie können daher nur mit Ergebnissen von Studien verglichen werden, die ebenfalls gesunde Teilnehmer zum Gegenstand ihrer Untersuchung machen.

Da es bisher keine gesicherten Aussagen über die Bedeutung des hier untersuchten Polymorphismus gibt, muss geprüft werden in welcher Art er funktionell wirksam wird. Über seinen Einfluss auf die Transkriptionsrate des CRH-Gens kann bisher nur spekuliert werden. Da er im absoluten Kopplungsungleichgewicht zu anderen Polymorphismen steht, muss in Betracht gezogen werden, dass der SNP rs3176921 allein keine Funktionalität aufweist. Er hätte somit lediglich eine Markerfunktion. Ebenso kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich der SNP rs3176921 im *linkage disequilibrium* mit bisher unbekanntem funktionellen SNPs befindet. Eine Assoziation mit den gesteigerten verbalen Fähigkeiten unserer Probanden könnte so erklärt werden. Diese Zusammenhänge bedürfen aber weiterer Untersuchungen.

Zusammenfassend kann die hier vorliegende Arbeit nur erste Hinweise auf die Auswirkungen des Polymorphismus rs3176921 geben. Eine genaue Beschreibung der biochemischen Zusammenhänge kann im Rahmen dieser Untersuchung nicht erfolgen. Dennoch trägt sie einen kleinen Beitrag zum Gesamtverständnis der komplexen Eigenschaften Intelligenz und Kognition, und den zugrunde liegenden genetischen Mechanismen bei.

## 6 Abkürzungen und Fachbegriffe

| <b>Abkürzung</b> | <b>Erklärung</b>   |
|------------------|--|
| µl               | Mikroliter   |
| °C               | Grad Celsius   |
| 3'               | bezogen auf das dritte Kohlenstoffatom der Ribose eines Nukleotids |
| 3'-UTR           | 3'-untranslated region   |
| 5'               | bezogen auf das fünfte Kohlenstoffatom der Ribose eines Nukleotids |
| 5-HT2A           | 5-Hydroxy-Tryptamin-(Serotonin-)Rezeptor                           |
| 5'-UTR           | 5'-untranslated region   |
| 8-Br-cAMP        | 8-Bromo-cyclic Adenosin Monophosphat                               |
| A                | Adenin   |
| ACTH             | Adrenocorticotropes Hormon   |
| AE-Puffer        | Adams-Evans-Puffer   |
| AL-Puffer        | Lysepuffer   |
| ANOVA            | analysis of variance   |
| anti-Svg-30      | Antisauvagine-30   |
| APOE             | Apolipoprotein E   |
| ATF-6            | activation transcription factor 6                                  |
| ATP              | Adenosintriphosphat  |
| AVP              | Vasopressin  |
| BDNF             | brain derived neurotrophic factor                                  |
| bp               | Basenpaare   |
| bzw.             | beziehungsweise  |
| C                | Cytosin (Nukleinbase)  |
| ca.              | circa  |
| Ca <sup>2+</sup> | Kalziumionen   |
| cAMP             | zyklisches Adenosinmonophosphat                                    |
| cDNA             | complementary DNA, aus RNA hergestellt                             |
| CHN              | China  |
| CO <sub>2</sub>  | Kohlendioxid   |
| CoA              | Koenzym A  |
| COMT             | Catechol-O-Methyltransferase                                       |
| COOH-            | Carboxyl-  |
| CRH              | Corticotropin Releasing Hormon                                     |
| CRH-BP           | Corticotropin Releasing Hormon Bindeprotein                        |
| CRH-R1           | Corticotropin Releasing Hormon Rezeptor Typ 1                      |
| CRH-R2           | Corticotropin Releasing Hormon Rezeptor Typ 2                      |
| CREB             | Cyclic AMP Response Element Binding Protein                        |
| Cx43             | Connexin 43  |
| Da               | Dalton   |
| df               | Freiheitsgrad (degrees of freedom)                                 |
| DHEAS            | Dehydroepiandrosteronsulfat  |
| DNA/DNS          | Desoxyribonukleinsäure   |
| DSM-IV           | Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders, 4.Revision |
| EDTA             | Ethylendiamintetraessigsäure                                       |
| EMSA             | electric mobility shift assay                                      |
| engl.            | englisch   |
| F                | F-Verteilung (Fisher-Verteilung)                                   |
| FHAM             | Family History Assessment Module                                   |
| G                | Guanin (Nukleinbase)   |
| g                | general intelligence (nach Charles Spearman, 1904)                 |
| GABA             | γ-Aminobuttersäure   |

## Abkürzungen und Fachbegriffe

|                |   |
|----------------|---|
| GB             | Großbritannien  |
| gc             | crystallized general intelligence   |
| gDNA           | genomische DNA  |
| gf             | fluid general intelligence  |
| GR             | Glucokortikoidrezeptoren  |
| GSK3 $\beta$   | Glycogen-Synthase-Kinase 3 $\beta$  |
| HAWIE          | Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene   |
| HAWIE-R        | Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991  |
| HAWIK-IV       | Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder – IV  |
| HPA-Achse      | Hypothalamus-Pituitary-Adrenaline Glands-Achse  |
| IP3            | Inositoltriphosphat   |
| iPLEX          | Increased Plexing Efficiency and Flexibility for MassARRAY® System through Single Base Primer Extension |
| IQ             | Intelligenzquotient   |
| JPN            | Japan   |
| kB             | Kilobasenpaare  |
| kDa            | Kilodalton (Masseinheit)  |
| l              | Liter   |
| lat.           | Lateinisch  |
| LD             | Linkage Disequilibrium  |
| LEBI           | Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar  |
| MALDI-TOF      | Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation-Time Of Flight  |
| MANOVA         | multivariate analysis of variance   |
| Met            | Methionin   |
| MISTRA         | Minnesota Study of Twins Reared Apart   |
| ml             | Milliliter  |
| mM             | millimolar  |
| MMST           | Mini Mental State Test  |
| MR             | Mineralkortikoidrezeptoren  |
| mRNA           | messenger RNA   |
| MSH            | Melanozyten-stimulierendes Hormon   |
| MW             | Mittelwert  |
| n              | Anzahl  |
| NCBI           | National Center for Biotechnology Information   |
| NF- $\kappa$ B | nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells  |
| ng             | Nanogramm   |
| NGR            | Nigeria   |
| NJ             | New Jersey  |
| nm             | Nanometer   |
| NMDA           | N-Methyl-D-Aspartat   |
| NNR            | Nebennierenrinde  |
| p              | statistische Wahrscheinlichkeit, p-Wert   |
| PBS            | Phosphatgepufferte Salzlösung (phosphate buffered saline)   |
| pChr8          | kurzer Arm von Chromosom 8  |
| qChr8          | langer Arm von Chromosom 8  |
| PCR            | Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)   |
| PLP            | Pyridoxal-5'-Phosphat   |
| POMC           | Proopiomelanokortin   |
| PRNP           | Prion-Protein   |
| PRE            | Signalpeptid  |
| PRO            | Propeptid   |
| PVN            | Nucleus paraventricularis   |
| QTL            | quantitative trait locus  |
| RNA            | Ribonukleinsäure  |
| SATSA          | Swedish Adoption/Twin Study of Aging  |
| SAP            | Shrimp alkaline phosphatase   |
| SD             | Standardabweichung  |
| SKID I         | Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV, Achse I  |

## Abkürzungen und Fachbegriffe

|           |   |
|-----------|---|
| SKID II   | Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV, Achse II |
| SNP       | single nucleotide polymorphism                            |
| SPSS      | Statistical Package for Social Sciences                   |
| SSADH     | Succinatsemialdehyd-Dehydrogenase                         |
| T         | Thymin  |
| Tab.      | Tabelle   |
| TE-Puffer | Tris-EDTA-Puffer  |
| tof       | time of flight  |
| tPA       | Gewebe-Plasminogen-Aktivator                              |
| TRH       | Thyrotropin-Releasing-Hormon                              |
| Tyr       | Tyrosin   |
| Val       | Valin   |
| WAIS      | Wechsler Adult Intelligence Scale                         |
| WAIS-R    | Wechsler Adult Intelligence Scale-Revision                |
| WBIS      | Wechsler Bellevue Intelligence Scale                      |
| WST       | Wortschatztest  |
| ZNS       | zentrales Nervensystems                                   |

## 7 Literaturverzeichnis

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

Amthauer R, Brocke B, Liepmann D, Beauducel A (2001). "Intelligenz-Struktur-Test 2000 R (I-S-T 2000 R)." 2. erweiterte und überarbeitete Auflage. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

Anastasi A (1976). "Differentielle Psychologie: Unterschiede im Verhalten von Individuen und Gruppen 2. Band." Weinheim, Basel: Beltz,.: 554.

Anderson JR (2007). "Kognitive Psychologie, 6. Auflage." Deutsche Ausgabe v. Joachim Funke (Hrsg.), Berlin/Heidelberg: Spektrum akademischer Verlag.: 517-518.

Ando J, Ono Y, Wright MJ (2001). "Genetic structure of spatial and verbal working memory." Behav Genet 31(6): 615-624.

Arbiser JL, Morton CC, Bruns GA, Majzoub JA. (1988). "Human corticotropin releasing hormone gene is located on the long arm of chromosome 8." Cytogenet Cell Genet. 47(3): 113-116.

Artigiani S, Conrotto P, Fazzari P, Gilestro GF, Barberis D, Giordano S, Comoglio PM, Tamagnone L (2004). "Plexin-B3 is a functional receptor for semaphorin 5A." EMBO Rep. 5(7): 710-714.

Baddeley AD (1987). "Working memory." Oxford: Oxford University Press.

Baerwald CG, Mok CC, Fife MS, Tikly M, Lau CS, Wordsworth BP, Ollier B, Panayi GS, Lanchbury JS (1999). "Distribution of corticotropin-releasing hormone promoter polymorphism in different ethnic groups: evidence for natural selection in human populations." Immunogenetics. 49(10): 894-899.

Baerwald CG, Mok CC, Tikly M, Lau CS, Wordsworth BP, Ollier B, Panayi GS, Lanchbury JS (2000). "Corticotropin releasing hormone (CRH) promoter polymorphisms in various ethnic groups of patients with rheumatoid arthritis." Z Rheumatol. 59(1): 29-34.

Barnett JH, Scoriels L, Munafò MR (2008). "Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism." Biol Psychiatry. 64(2): 137-144.

## Literaturverzeichnis

- Bayatti N, Behl C (2005). "The neuroprotective actions of corticotropin releasing hormone." *Ageing Res Rev* 4(2): 258-270.
- Behan DP, De Souza EB, Lowry PJ, Potter E, Sawchenko P, Vale WW (1995). "Corticotropin releasing factor (CRF) binding protein: a novel regulator of CRF and related peptides." *Front Neuroendocrinol.* 16(4): 362-382.
- Behan DP, Heinrichs SC, Troncoso JC, Liu XJ, Kawas CH, Ling N, De Souza EB (1995). "Displacement of corticotropin releasing factor from its binding protein as a possible treatment for Alzheimer's disease." *Nature.* 378(6554): 284-287.
- Bennett GW, Ballard TM, Watson CD, Fone KC (1997). "Effect of neuropeptides on cognitive function." *Exp Gerontol.* 32(4-5): 451-469.
- Berg CA (2000). "Intellectual development in adulthood." In: Sternberg RJ (Hrsg.), *Handbook of intelligence*, Cambridge, England: Cambridge University Press.: 117-137.
- Binet A, Simon T (1904). "Methodes nouvelles pour le diagnostique du nouveau intellectuel des anormaux." *Annee psychol* 11: 191-244.
- Blöink R (2006). "Die Struktur der Intelligenz im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene HAWIE-III: Ein Beitrag zur Konstruktvalidität." *Schriften zur medizinischen Psychologie*, Bd. 15.
- Böddeker I, Ziegler A (2000). "Assoziations- und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengeneten." *Dtsch Med Wochenschr* 125 (25-26): 810-815.
- Boomsma DI (1993). "Current status and future prospects in twin studies of the development of cognitive abilities, infancy to old age." In: Bouchard TJ, Propping P (Hrsg.), *Twins as a tool of behavioral genetics*. Chichester: Wiley & Sons.
- Boring EG (1923). "Intelligence as the test tests it." *New Republic* 6: 35-37.
- Bouchard TJ (1998). "Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities." *Hum Biol* 70 (2): 257-279.
- Bouchard TJ Jr, McGue M (1981). "Familial studies of intelligence: a review." *Science* 212(4498): 1051059.

## Literaturverzeichnis

- Bouchard TJ, Lykken DT, McGue M, Segal NI, Tellegen A (1990). "Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart." *Science* 250 (4978): 223-228.
- Bouchard TJ, McGue M (2003). "Genetic and environmental influences on human psychological differences." *Neurobiol Aging*. 54: 4-45.
- Bourdieu P (1993). "Soziologische Fragen." Edition Suhrkamp, S. 254f.
- Braun S, Liebetrau W, Berning B, Behl C (2000). "Dexamethasone-enhanced sensitivity of mouse hippocampal HT22 cells for oxidative stress is associated with the suppression of nuclear factor-kappaB." *Neurosci Lett*. 295(3): 101-104.
- Brickenkamp R (2002). "Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests (Band 1), Brähler E, Holling H, Leutner D, Petermann F (Hrsg.), 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Aufl. 2002, Hogrefe-Verlag."
- Brocke B, Beauducel A (2001). "Intelligenz als Konstrukt." In: Stern E, Guthke J (Hrsg.), *Perspektiven der Intelligenzforschung*. Lengerich: Pabst.
- Brown DR (1999). "Prion protein expression aids cellular uptake and veratridine-induced release of cooper." *J Neurosci Res* 58: 717-725.
- Bruder GE, Keilp JG, Xu H, Shikhman M, Schori E, Gorman JM, Gilliam TC (2005). "Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations." *Biol Psychiatry* 58: 901–907.
- Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Javier E, Arentoft A, Wolf OT, Convit A (2007). "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes." *J Clin Endocrinol Metab*. 92(7): 2439-2445.
- Brunson KL, Kramár E, Lin B, Chen Y, Colgin LL, Yanagihara TK, Lynch G, Baram TZ (2005). "Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress." *J Neurosci*. 25(41): 9328-9338.
- Burik TE (1950). "Relative role of the learning and motor factors involved in the digit symbol test." *JPsychol* 30: 33-42.
- Butcher LM, Davis OS, Craig IW, Plomin R (2008). "Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays." *Genes Brain Behav*. 7(4): 435-446.

Buyske S, Bates ME, Gharani N, Matise TC, Tischfield JA, Manowitz P (2006). "Cognitive traits link to human chromosomal regions." *Behav Genet* 36(1): 65-76.

Catell R (1937). "The Fight for our National Intelligence, London. In: Billig M (1981): Die rassistische Internationale. Zur Renaissance der Rassenlehre in der modernen Psychologie. Frankfurt: Neue Kritik; ."

Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR (2004). "Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain." *Am J Hum Genet* 75(5): 807-821.

Chen R, Lewis KA, Perrin MH, Vale WW (1993). "Expression cloning of a human corticotropin-releasing-factor receptor." *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 8967-8971.

Chong PK, Jung RT, Bartlett WA, Browning MC (1992). "The acute effects of corticotropin-releasing factor on energy expenditure in lean and obese women." *Int J Obes Relat Metab Disord.* 16(7): 529-534.

Cockrell JR, Folstein MF (1988). "Mini Mental State Examination (MMSE)." *Psychopharmacol Bull.* 24: 689-692.

Cohen J (1952). "Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of three neuropsychiatric groups." *J Abnorm Soc Psychol* 47: 359-365.

Connan F, Lightman SL, Landau S, Wheeler M, Treasure J, Campbell IC (2007). "An investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity in anorexia nervosa: The role of CRH and AVP." *J Psychiatr Res.* 41(1-2): 131-143.

Conrad W (1983). "Intelligenzdiagnostik." In Michel, L. (Hrsg.), *Intelligenz und Leistungsdiagnostik.* Göttingen Toronto, Zürich: Hofgrete Verlag für Psychologie.

Contarino A, Dellu F, Koob GF, Smith GW, Lee KF, Vale W, Gold LH (1999). "Reduced anxiety-like and cognitive performance in mice lacking the corticotropin-releasing factor receptor 1." *Brain Res* 835(1): 1-9.

Davis LJ, Hamlett IC, Reitan RM (1966). "Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem-solving and experiential backgrounds of retardates." *Percept Motor Skills* 22: 499-505.

Davis M (1999). "Functional neuroanatomy of anxiety and fear: a focus on the amygdala." In Charney D, Nestler E, Bunney B (eds), *Neurobiology of mental illness.* New York: Oxford University Press, Inc.: 463-474.

## Literaturverzeichnis

De Frias CM, Annerbrink K, Westberg L, Eriksson E, Adolfsson R (2004). "COMT gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age." *Behav Genet* 34: 533--539.

De Kloet ER (2009). "[Stress: a neurobiological perspective]." *Tijdschr Psychiatr.* 51(8): 541-550.

De Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005). "Stress and the brain: from adaptation to disease." *Nat. Rev. Neurosci.* 6(6): 463--475.

De Souza EB, Whitehouse PJ, Price DL, Vale WW (1987). "Abnormalities in corticotropin-releasing hormone (CRH) in Alzheimer's disease and other human disorders." *Ann N Y Acad Sci.* 512: 237-247.

Deary IJ, Johnson W, Houlihan LM (2009). "Genetic foundations of human intelligence." *Hum Genet* 126(1): 215-232.

Deary IJ, Spinath FM, Bates TC (2006). "Genetics of intelligence." *Eur J Hum Genet* 14: 690-700.

Deckert M, Reifenberger G, Riede UN, Schlote W, Thal DR, Wiestler OD (2004). "Das Nervensystem." In: Riede UN, Werner M, Schäfer HE (Hrsg.), *Allgemeine und spezielle Pathologie*, Thieme-Verlag 5.Auflage: 1040-1112.

DeGeus EJC, Wright MJ, Martin NG, Boomsma DI (2001). "Genetics of brain function and cognition." *Behav Genet* 31 (6): 489-495.

DeMille MM, Kidd JR, Ruggeri V, Palmatier MA, Goldman D, Odunsi A, Okonofua F, Grigorenko E, Schulz LO, Bonne-Tamir B, Lu RB, Parnas J, Pakstis AJ, Kidd KK (2002). "Population variation in linkage disequilibrium across the COMT gene considering promotor region and coding region variation." *Hum Genet* 111 (6): 521-537.

Dennis NA, Need AC, Labar KS, Waters-Metenier S, Cirulli ET, Kragel J, Goldstein DB, Cabeza R (2009). "COMT Val108/158 Met Genotype Affects Neural but not Cognitive Processing in Healthy Individuals." *Cereb Cortex.*

Devlin B, Daniels M, Roeder K (1997). "The heritability of IQ." *Nature* 388: 468-471.

Doppelt JE, Wallace LL (1955). "Standardization of the Wechsler Adult Intelligence Scale for older persons." *J Abnorm Soc Psychol* 51: 312-330.

Dörner K (2003). "Klinische Chemie und Hämatologie " Stuttgart: 5., komplett überarbeitete Auflage, Georg Thieme-Verlag 5. Auflage: Seite 205.

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

Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS (2003). "The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function." *Cell* 112: 257-269.

Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L (2009). "Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study." *Eur J Neurol.* 16(12): 1278-1284.

Elliott-Hunt CR, Kazlauskaitė J, Wilde GJ, Grammatopoulos DK, Hillhouse EW (2002). "Potential signalling pathways underlying corticotrophin-releasing hormone-mediated neuroprotection from excitotoxicity in rat hippocampus." *J Neurochem.* 80(3): 416-425.

Engle RW, Tuholski SW, Laughlin JE, Conway ARA (1999). "Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach." *J Exp Psychol Gen* 128(3): 309-331.

EntrezGene, URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5365>, Zugriff vom 05.11.2009.

Erhardt A, Ising M, Unschuld PG, Kern N, Lucae S, Pütz B, Uhr M, Binder EB, Holsboer F, Keck ME (2006). "Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in patients with panic disorder." *Neuropsychopharmacology.* 31(11): 2515-2522.

Ericsson A, Kovacs KJ, Sawchenko PE (1994). "A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons." *Neurosci* 14(897–913).

Evans DM, Gillespie NA, Martin NG (2002). "Biometrical genetics." *Biol Psychol* 61: 33-51.

Finkel D, Pedersen NL, McGue M, McClearn GE (1995). "Heritability of cognitive abilities in adult twins: comparison of Minnesota and Swedish data." *Behav Genet* 25: 421–431.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." *JPsychiatrRes* 12: 189-198.

Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. (2004). "The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study." *Brain Res* 127(Pt 3): 550-560.

Furth HG, Milgram NA. (1965). "Verbal factors in performance on WISC similarities." *J Clin Psychol.* 21(4): 424-427.

## Literaturverzeichnis

Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC (2009). "Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris." *Br J Dermatol.* 160(2): 345-352.

Gardner H (2002). "Intelligenzen: die Vielfalt des menschlichen Geistes." Stuttgart: Klett-Cotta.

Genetics Home Reference, URL: <http://ghr.nlm.nih.gov/>, Zugriff vom 17.11.2009.

Goland RS, Wardlaw SL, Stark RI, Brown LS, Frantz AG (1986). "High levels of corticotropin-releasing hormone immunoactivity in maternal and fetal plasma during pregnancy." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 63: 1199-1203.

Goldberg TE, Weinberger DR (2004). "Genes and the parsing of cognitive processes." *Trends Cogn Sci* 8: 325-335.

Goleman D (1996). "Emotionale Intelligenz." Hanser-Verlag München.

Gong P, Zheng A, Chen D, Ge W, Lv C, Zhang K, Gao X, Zhang F (2009). "Effect of BDNF Val66Met polymorphism on digital working memory and spatial localization in a healthy Chinese Han population." *J Mol Neurosci* 38(3): 250-256.

Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD (2000). "Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised." *Am J Psychiatry* 157: 493–505.

Gottfredson LS (1997). "Why g matters: The complexity of everyday life." *Intelligence* 24: 79-132.

Gould SJ (1983). "Der falsch vermessene Mensch." Frankfurt: Suhrkamp Verlag.

Grammatopoulos D, Thompson S, Hillhouse EW (1995). "The human myometrium expresses multiple isoforms of the corticotropin-releasing hormone receptor." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 80: 2388-2393.

Gray JR, Thompson PM (2004). "Neurobiology of intelligence: Science and ethics." *Nat Rev Neurosci* 5: 471-482.

Greenwood PM, Parasuraman R (2003). "Normal Genetic Variation, Cognition, and Aging." *Behav Cogn Neurosci* 2: 278-306.

## Literaturverzeichnis

- Grino M, Chrousos GP, Margioris AN (1987). "The corticotrophin releasing hormone gene is expressed in human placenta." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 148: 1208-1214.
- Groffmann KJ (1964). "Die Entwicklung der Intelligenzmessung." In: Heiss R (Hrsg.), *Handbuch der Physiologie in 12 Bänden: Band 6: Psychologische Diagnostik*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Guilford JP (1967). "The nature of human intelligence." New York: McGraw Hill.
- Guilford JP, Hoepfner R (1976). "Analyse der Intelligenz. (Weinheim)." Aus: Breitenbach, E., & Lenhard, W. (2005). *Psychologie im Zusammenhang mit Lernbehinderung und geistiger Behinderung*. In S. Ellinger & R. Stein (Hrsg.), *Grundstudium Sonderpädagogik (232-254)*. Oberhausen: Athena-Verlag.
- Guthke J, Herzberg PY (1997). "Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (HAWIE-R)." *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 18(1-2): 39-42.
- Haier RJ, Jung RE, Yeo RA, Head K, Alkire MT (2004). "Structural brain variation and general intelligence." *Neuroimage* 23 (1): 425-433.
- Hanstein R, Trotter J, Behl C, Clement AB (2009). "Increased connexin 43 expression as a potential mediator of the neuroprotective activity of the corticotropin-releasing hormone." *Mol Endocrinol.* 23(9): 1479-1493.
- Hindmarch I, Hashimoto K (2010). "Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered." *Hum Psychopharmacol.*;25(3): 193-200.
- International HapMap Project, URL: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/thehapmap.html.en>, Zugriff vom 12.04.2010
- Heim C, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB (1997). "Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder." *Psychopharmacol Bull* 33(2): 185-192.
- Heinrichs SC, Stenzel-Poore MP, Gold LH, Battenberg E, Bloom FE, Koob GF, Vale WW, Pich EM (1996). "Learning impairment in transgenic mice with central overexpression of corticotropin-releasing factor." *Neuroscience.* 74(2): 303-311.

Heinrichs SC, Vale EA, Lapsansky J, Behan DP, McClure LV, Ling N, De Souza EB, Schulteis G (1997). "Enhancement of performance in multiple learning tasks by corticotropin-releasing factor-binding protein ligand inhibitors." *Peptides*. 18(5): 711-716.

Heinz Holling, Franzis Preckel, Miriam Vock (2004). "Intelligenzdiagnostik." Hogrefe-Verlag.

Heller K, Nickel H (1976). "Psychologie in der Erziehungswissenschaft. ." (Hrsg.) Band I: Verhalten und Lernen.

Herzfeld HD (1994). "WST-Wortschatztest. Karl-Heinz Schmidt und Peter Metzler. Weinheim: Beltz Test GmbH, 1992." *Diagnostica* 40(3): 293-297.

Hilger E, Kasper S (2002). "Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie." *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 3: 17-22.

Hillhouse EW, Grammatopoulos D, Milton NGN, Quateros HWP (1993). "The identification of a human myometrial corticotropin-releasing hormone receptor that increases in affinity during pregnancy." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76.

Hoekstra RA, Bartels M, Hudziak JJ, Van Beijsterveldt TC, Boomsma DI (2007). "Genetic and environmental covariation between autistic traits and behavioral problems." *Twin Res Hum Genet*. 10(6): 853-860.

Holling H, Preckel F, Vock M (2004). "Intelligenzdiagnostik." *Theorie der fluiden und kristallinen Intelligenz von Cattell*, Hogrefe-Verlag: 22 ff.

Holsboer F (1989). "Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity." *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 238(5-6): 302-322.

Holsboer F, Ising M (2010). "Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy." *Annu Rev Psychol*. 61: 81-109.

Hotta M, Shibasaki T, Masuda A, Imaki T, Demura H, Ling N (1986). "The responses of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin-releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients." *J Clin Endocrinol Metab* 62: 319-324.

Houlihan LM, Harris SE, Luciano M, Gow AJ, Starr JM, Visscher PM, Deary IJ (2009). "Replication study of candidate genes for cognitive abilities: the Lothian Birth Cohort 1936." *Genes Brain Behav*. 8(2): 238-247.

## Literaturverzeichnis

Hu S, Begum AN, Jones MR, Oh MS, Beech WK, Beech BH, Yang F, Chen P, Ubeda OJ, Kim PC, Davies P, Ma Q, Cole GM, Frautschy SA. (2009). "GSK3 inhibitors show benefits in an Alzheimer's disease (AD) model of neurodegeneration but adverse effects in control animals." *Neurobiol Dis.* 33(2): 193-206.

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Posthuma D, Mandl RCW, Baare WF, van Oel C, van Haren NE, Collins DL, Evans AC, Amunts K (2006). "Genetic contributions to human brain morphology and intelligence." *J Neurosci* 26: 10235–10242.

Human Genome Project Information, URL: [www.ornl.gov/hgmis](http://www.ornl.gov/hgmis), Zugriff vom 26.10.2009.

Inder WJ, Prickett TC, Ellis MJ, Hull L, Reid R, Benny PS, Livesey JH, Donald RA (2001). "The utility of plasma CRH as a predictor of preterm delivery." *J Clin Endocrinol Metab.* 86(12): 5706-5710.

Jäger AO (1982). "Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells." *Diagnostika* 23: 195-225.

Jäger AO (1984). "Intelligenzstrukturforschung: Konkurrierende Modelle, neue Entwicklungen, Perspektiven." *Psychologische Rundschau* 35: 21-55.

Janeway CA Jr, Travers P (1994). "Immunobiology: the immune system in health and disease." Garland Publishing Inc., London, New York., 1994.

Kachiwala SJ, Harris SE, Wright AF, Hayward C, Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ (2005). "Genetic influences on oxidative stress and their association with normal cognitive ageing." *Neurosci Lett.* 386(2): 116-120.

Kaufmann AS, Lichtenberger EO (1999). "Essentials of WAIS-III Assessment." New York: John Wiley & Sons Inc.

Kaye WH, Gwirtsman HE, George DT, Ebert M, Jimerson DC, Tomai TP (1987). "Elevated cerebrospinal fluid levels of immunoreactive corticotrophin-releasing hormone in anorexia nervosa: relation to state of nutrition, adrenal function and intensity of depression." *J Clin Endocrinol Metab.* 64: 203–208.

Keck ME, Holsboer F (2001). "Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders." *Peptides.* 22(5): 835-844.

Klinke R, Pape HC, Silbernagl S (2005). "Endokrines System." *Physiologie*, 5., komplett überarbeitete Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag: 535ff.

## Literaturverzeichnis

- Koob GF, Bloom FE (1985). "Corticotropin-releasing factor and behavior." *Fed Proc* 44: 259–263.
- Koob GF, Heinrichs SC, Pich EM, Menzaghi F, Baldwin H, Miczek K, Britton KT (1993). "The role of corticotropin-releasing factor in behavioural responses to stress." *Ciba Found Symp* 172: 277–289.
- Laske C, Eschweiler GW (2005). "Brain-derived neurotrophic factor. Vom Nervenwachstumsfaktor zum Plastizitätsmodulator bei kognitiven Prozessen und psychischen Erkrankungen." *Nervenarzt* 77(5): 523-537.
- Lee HJ, Kwon YS, Park CO, Oh SH, Lee JH, Wu WH, Chang NS, Lee MG, Lee KH (2009). "Corticotropin-releasing factor decreases IL-18 in the monocyte-derived dendritic cell." *Exp Dermatol.* 18(3): 199-204.
- Lewin GR, Barde YA (1996). "Physiology of the neurotrophins." *Annu. Rev. Neurosci.* 19: 289–317.
- Lezoualc'h F, Engert S, Berning B, Behl C (2000). "Corticotropin-releasing hormone-mediated neuroprotection against oxidative stress is associated with the increased release of non-amyloidogenic amyloid beta precursor protein and with the suppression of nuclear factor-kappaB." *Mol Endocrinol.* 14(1): 147-159.
- Lezoualc'h F, Sagara Y, Holsboer F, Behl C (1998). "High constitutive NF-kappaB activity mediates resistance to oxidative stress in neuronal cells." *J Neurosci.* 18(9): 3224-3232.
- Li S, Cullen WK, Anwyl R, Rowan MJ (2003). "Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty." *Nat Neurosci.* 6: 526-531.
- Liang KC, Lee EHY (1988). "Intra-amygdala injections of corticotropinreleasing factor facilitate inhibitory avoidance learning and reduce exploratory behavior in mice." *Psychopharmacology* 96: 232–236.
- Licinio J, Wong ML, Gold PW (1996). "The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa." *Psychiat Res* 62: 75–83.
- Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KR, Plotnicov K, Pollice C (1998). "A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity." *Arch Gen Psychiatry* 55: 603–610.
- Lipton SA (1997). "Janus faces of NF-kappa B: neurodestruction versus neuroprotection." *Nat Med.* 3(1): 20-22.

## Literaturverzeichnis

Lonze BE, Riccio A, Cohen S, Ginty DD (2002). "Apoptosis, axonal growth defects, and degeneration of peripheral neurons in mice lacking CREB." *Neuron*. 34(3): 371-385.

Markovic D, Papadopoulou N, Teli T, Randeva H, Levine MA, Hillhouse EW, Grammatopoulos DK (2006). "Differential responses of corticotropin-releasing hormone receptor type 1 variants to protein kinase C phosphorylation." *J Pharmacol Exp Ther*. 319(3): 1032-1042.

Mastorakos G, Scopa CD, Kao LC, Vryonidou A, Friedmann TC, Kattis D, Rabin D, Chrousos GP (1996). "Presence of immunoreactive corticotrophinreleasing hormone in human endometrium." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81: 1046-1050.

Mastorakos G, Scopa CD, Vryonidou A, Friedmann TC, Kattis D, Phenekos C, Merino MJ, Chrousos GP (1994). "Presence of immunoreactive corticotrophinreleasing hormone in normal and polycystic human ovaries." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 79: 1191-1197.

Matarazzo JD (1982). "Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler." Bern, Stuttgart, Wien: Hans Huber.

Matsumoto M, Weickert CS, Akil M, Lipska BK, Hyde TM, Herman MM (2003). "Catechol-O-methyltransferase m-RNA expression in human and rat brain: Evidence for a role in cortical neuronal function." *Neuroscience*. 116: 127-137.

Matsumoto M, Weickert CS, Beltaifa S, Kolachana BS, Chen J, Hyde TM, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE (2003). "Catechol-O-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schiziphenia." *Neuropsychopharmakology* 28: 1521-1530.

Mattson MP, Camandola S (2001). "NF-kappaB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders." *J Clin Invest*. 107(3): 247-254.

McClearn GE, Johansson B, Berg S, Pedersen NL, Ahern F, Petrill S, Plomin R (1997). "Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old." *Science* 276 (5318): 1560-1563.

McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R (1995). "A placental clock controlling the length of human pregnancy." *Nature Medicine* 1: 460-463.

Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, Anisman H (2004). "Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region." *J Neurosci*. 24(6): 1478-1485.

Mescher AL, Neff AW (2004). "Loss of Regenerative Capacity: A Trade-off for Immune Specificity?" Center for Regenerative Biology and Medicine, Department of Anatomy and Cell Biology, Indiana University; URL: [http://www.cellscience.com/reviews2/Organ\\_Regeneration\\_Immune\\_Involvement.html](http://www.cellscience.com/reviews2/Organ_Regeneration_Immune_Involvement.html); Zugriff vom 08.04.2010.

Murstein BI, Leipold WD (1961). "The role of learning and motor abilities in the Wechsler-Bellevue Digit-Symbol subtest." *EducPsycholMeasure* 21: 103-112.

Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. (2005). "Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease." *Neurology*. 65(8): 1239-1245.

National Center for Biotechnology Information (NCBI), U.S. National Library of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, Maryland, NCBI/SingleNucleotidePolymorphism, URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>, Zugriff vom 30.11.2009.

NCBI, National Center for Biotechnology Information, URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?searchType=adhoc\\_search&type=rs&rs=rs3176921](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?searchType=adhoc_search&type=rs&rs=rs3176921), Bethesda, Maryland, Zugriff vom 14.12.2009.

Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M (1988). "Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims." *Arch Gen Psychiatry* 45: 377–379.

Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts DC, Loosen PT, Vale W (1984). "Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients." *Science* 226: 1342–1344.

O’Kane M, Murphy EP, Kirby B (2006). "The role of corticotropin-releasing hormone in immune mediated cutaneous inflammatory disease." *Exp Dermatol* 15: 143–153.

Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW (1992). "Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease." *Brain*. 115 ( Pt 6): 1727-1751.

Owens MJ, Nemeroff CB (1991). "Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor." *Pharmacol Rev* 43: 425–473.

Panayi GS (1995). "Hormonal control of rheumatoid inflammation." *Br Med Bull* 51: 462–471.

Pedersen NI, Plomin R, Nesselroade JR, McClearn GE (1992). "A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span." *Psychological Science* 3 (6): 346-353.

## Literaturverzeichnis

- Pedersen WA, McCullers D, Culmsee C, Haughey NJ, Herman JP, Mattson MP. (2001). "Corticotropin-releasing hormone protects neurons against insults relevant to the pathogenesis of Alzheimer's disease." *Neurobiol Dis.* 8(3): 492-503.
- Peper JS, Brouwer RM, Boomsma DI, Kahn RS, Poll HEH (2007). "Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins." *Hum Brain Mapp* 28: 464–473.
- Perrin MH, Vale WW (1999). "Corticotropin releasing factor receptors and their ligand family." *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 885: 312-328.
- Plomin R, DeFries JC, McClearn GE (1999). "Gene, Umwelt und Verhalten." Bern: Hans Huber.
- Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, McGuffin P (2000). "Behavioral Genetics, 4. Ausgabe." New York: Worth.
- Plomin R, Kosslyn SM (2001). "Genes, brain and cognition." *Nat Neurosci.* 4(12): 1253-1258.
- Plomin R, Petrill S (1997). "Genetics and intelligence: what's new?" *Intelligence* 24 (1): 53-77.
- Plomin R, Spinath FM (2004). "Intelligence: genetics, genes and genomics." *J Pers Soc Psychol.* 86: 112-129.
- Plotsky PM, Thrivikraman KV, Meaney MJ (1993). "Central and feedback regulation of hypothalamic corticotropin-releasing factor secretion." *Ciba Found Symp* 172: 59–75.
- Pomara N, Singh RR, Deptula D, LeWitt PA, Bissette G, Stanley M, Nemeroff CB (1989). "CSF corticotropin-releasing factor (CRF) in Alzheimer's disease: its relationship to severity of dementia and monoamine metabolites." *Biol Psychiatry* 26(5): 500-504.
- Posthuma D, DeGeus EJC, Baaré WFC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Boomsma DI (2002). "The association between brain volume and intelligence is of genetic origin." *Nat Neurosci.* 5: 83-84.
- Posthuma D, Luciano M, DeGeus EJC, Wrigth MJ, Slagboom PE, Montgomery GW, Boomsma DI, Martin NG (2005). "A Genomewide Scan for Intelligence Identifies Quantitative Trait Loci on 2q and 6q." *Am J Hum Genet* 77: 318-326.
- Posthuma D, Neale MC, Boomsma DI, DeGeus EJC (2001). "Are smarter brains running faster? heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation." *Behav Genet* 31: 567-579.

Potter E, Behan DP, Fischer WH, Linton EA, Lowry PJ, Vale WW (1991). "Cloning and characterization of the cDNAs for human and rat corticotropin releasing factor-binding proteins." *Nature* 349(6308): 423-426.

Raadsheer FC, Hoogendijk WJG, Stam FC, Tilders FHJ, Swaab DF (1994). "Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients." *Neuroendocrinology* 60: 433-436.

Radulovic J, Rühmann A, Liepold T, Spiess J (1999). "Modulation of learning and anxiety by corticotropin-releasing factor (CRF) and stress: differential roles of CRF receptors 1 and 2." *J Neurosci.* 19(12): 5016-5025.

Radulovic M, Hippel C, Spiess J. (2003). "Corticotropin-releasing factor (CRF) rapidly suppresses apoptosis by acting upstream of the activation of caspases." *J Neurochem.* 84(5): 1074-1085.

Rapaport SR (1953). "Intellectual deficit in organics and schizophrenics." *Consult Psychol* 17: 389-395.

Rauchfleisch U (2001). "Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (Tewes, 1994)" In: *Kinderpsychologische Tests: Ein Kompendium für Kinderärzte*; 3. Auflage, Seite 63, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart

Robinson BG, D'Angio LA Jr, Pasiaka KB, Majzoub JA (1989). "Preprocorticotropin releasing hormone: cDNA sequence and in vitro processing." *Mol Cell Endocrinol.* 61(2): 175-180.

Roche PJ, Crawford RJ, Fernley RT, Tregear GW, Coghlan JP (1988). "Nucleotide sequence of the gene coding for ovine corticotropin releasing factor and regulation of its mRNA levels by glucocorticoids." *Genes Brain Behav.* 71: 421-431.

Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, Obeso JA (2009). "Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms." *Lancet Neurol.* 8(12): 1128-1139.

Rujescu D, Hartmann AM, Gonnermann C, Möller HJ, Giegling I (2003). "M129V variation in the prion protein may influence cognitive performance." *Mol Psychiatry* 8: 937-941.

Rujescu D, Meisenzahl EM, Krejcová S, Giegling I, Zetzsche T, Reiser M, Born CM, Möller HJ, Veske A, Gal A, Finckh U. (2007). "Plexin B3 is genetically associated with verbal performance and white matter volume in human brain." *Mol Psychiatry* 12(2): 190-194.

Sajdyk TJ, Schober DA, Gehlert DR, Shekhar A (1999). "Role of corticotropin-releasing factor and urocortin within the basolateral amygdala of rats in anxiety and panic responses." *Behav Brain Res* 100: 207–215.

Schott BH, Seidenbecher CI, Fenker DB, Lauer CJ, Bunzeck N., Bernstein HG, Tischmeyer W, Gundelfinger ED, Heinze HJ (2006). "The dopaminergic midbrain participates in human episodic memory formation: evidence from genetic imaging." *Neurosci* 26: 1407-1417.

Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC (1996). "Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder." *Neuropsychopharmacology*. 15(1): 7-15.

Seres J, Bornstein SR, Seres P, Willenberg HS, Schulte KM, Scherbaum WA, Ehrhart-Bornstein M (2004). "Corticotropin-releasing hormone system in human adipose tissue." *J Clin Endocrinol Metab*. 89(2): 965-970.

Sham PC, Cherny SS, Purcell S, Hewitt JK (2000). "Power of linkage versus association analysis of quantitative traits, by use of variance-components models, for sibship data." *Am J Hum Genet*. 66(5): 1616-1630.

Shibahara S, Morimoto Y, Furutani Y, Notake M, Takahashi H, Shimizu S, Horikawa S, Numa S (1983). "Isolation and sequence analysis of the human corticotropin-releasing factor precursor gene." *EMBO J*. 2(5): 775-779.

Slominski A, Zbytek B, Zmijewski M, Slominski RM, Kauser S, Wortsman J, Tobin DJ (2006). "Corticotropin releasing hormone and the skin." *Front Biosci*. 11: 2230-2248.

Small BJ, Rosnick CB, Fratiglioni L, Bäckman L. (2004). "Apolipoprotein E and cognitive performance: a meta-analysis." *Psychol Aging*. 19(4): 592-600.

Smith R, Mesiano S, Chan EC, Brown S, Jaffe RB (1998). "Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulphate secretion by human fetal adrenal cortical cells." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83: 2916-2920.

Smith SR, de Jonge L, Pellymounter M, Nguyen T, Harris R, York D, Redmann S, Rood J, Bray GA (2001). "Peripheral administration of human corticotropin-releasing hormone: a novel method to increase energy expenditure and fat oxidation in man." *J Clin Endocrinol Metab*. 86(5): 1991-1998.

## Literaturverzeichnis

Smoller JW, Yamaki LH, Fagerness JA, Biederman J, Racette S, Laird NM, Kagan J, Snidman N, Faraone SV, Hirshfeld-Becker D, Tsuang MT, Slaugenhaupt SA, Rosenbaum JF, Sklar PB (2005). "The corticotropin-releasing hormone gene and behavioral inhibition in children at risk for panic disorder." *Biol Psychiatry*. 57(12): 1485-1492.

Spearman C (1904). "'General intelligence", objectively determined and measured." *Am J Psychol* 15: 201-293.

Spearman C (1927). "The Abilities of Man: their Nature and Measurements. London 1927. In: Billig M: Die rassistische Internationale. Zur Renaissance der Rassenlehre in der modernen Psychologie. (1981) Frankfurt: Neue Kritik; Seite 49."

Steele CM (1997). "A threat in the air. How stereotypes shape intellectual identity and performance." *Am Psychol*. 52(6): 613-629.

Steele CM, Aronson J (1995). "Stereotype threat and the intellectual test performance of African Americans." *J Pers Soc Psychol*. 69(5): 797-811.

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

Stern E, Hardy I (2004). "Differentielle Psychologie des Lernens in Schule und Ausbildung." In Birbaumer et al.: *Enzyklopädie der Psychologie - Themenbereich C: Theorie und Forschung - Serie VIII: Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung - Band 5 Theorien und Anwendungsfelder*. Hogrefe Verlag, S. 595.

Stern W (1911). "Intelligenzproblem und Schule." Leipzig: Teubner.

Sternberg RJ (2000). "Cognition: The Holey Grail of General Intelligence." *Science* 289 (5478): 399-401.

Taché Y, Kiank C, Stengel A (2009). "A role for corticotropin-releasing factor in functional gastrointestinal disorders." *Curr Gastroenterol Rep*. 11(4): 270-277.

Takahashi LK (2001). "Role of CRF(1) and CRF(2) receptors in fear and anxiety." *Neurosci Biobehav Rev* 25: 627– 636.

Terman LM (1916). "The measurement of intelligence." Boston: Houghton Mifflin S. 91f; Aus: Zimbardo PG, Gerrig RJ (2008), "Psychologie", 18., aktualisierte Auflage, S.345, Pearson Studium.

Terman L (1917). "Feeble minded Children in the Public Schools of California." In: School and Society 5, 1917

Tewes U (1994). "Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991." 2. korrigierte Auflage. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag.

Thurstone LL, Thurstone TG (1941). "Factorial studies of intelligence." The University of Chicago Press.

Tonelli LH, Paglini MG, Sternberg E (2001). "Corticotropin releasing hormone downregulates cdk5 kinase activity in cultured hippocampal neurons." Soc. Neurosci. Abstr. 27: 657.652.

Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Chen TJ (2004). "Association study of a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females." Neuropsychobiology 49(1): 13-16.

Turkheimer E, Haley A, Waldron M, D'Onofrio B, Gottesman II (2003). "Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children." Psychol Sci 14 (6): 623-628.

Tuszynski MH, Gage FH (1994). "Neurotrophic factors and diseases of the nervous system." Ann Neurol 35: 9-12.

Universal Protein Resource (UniProt), URL: <http://www.uniprot.org/uniprot/P21964>, Zugriff vom 30.10.2009

Valdez GR (2009). "CRF receptors as a potential target in the development of novel pharmacotherapies for depression." Curr Pharm Des. 15(14): 1587-1594.

Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J (1981). "Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin." Science 213(4514): 1394-1397.

Vamvakopoulos NC, Chrousos GP (1993). "Structural organization of the 5' flanking region of the human corticotropin-releasing hormone gene." DNA Seq. 4: 197-206.

Vernon PE (1965). "Ability factors and environmental influences." Am Psychol 20: 723-733.

Wagner (2) U, Wahle M, Malysheva O, Wagner U, Häntzschel H, Baerwald C (2006). "Sequence variants of the CRH 5'-flanking region: effects on DNA-protein interactions studied by EMSA in PC12 cells." Ann N Y Acad Sci. 1069: 20-33.

Wagner (1) U, Wahle M, Moritz F, Wagner U, Häntzschel H, Baerwald CG (2006). "Promoter polymorphisms regulating corticotrophin-releasing hormone transcription in vitro." *Horm Metab Res.* 38(2): 69-75.

Wang DG, Fan JB, Siao CJ, Berno A, Young P, Sapolsky R, Ghandour G, Perkins N, Winchester E, Spencer J, Kruglyak L, Stein L, Hsie L, Topaloglou T, Hubbell E, Robinson E, Mittmann M, Morris MS, Shen N, Kilburn D, Rioux J, Nusbaum C, Rozen S, Hudson TJ, Lipshutz R, Chee M, Lander ES (1998). "Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome." *Science.* 280(5366): 1077-1082.

Wechsler D (1964). "Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Textband zum Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene." Bern: Huber.

Wechsler D (1997). "Wechsler Adult Intelligence Scale-III." San Antonio: The Psychological Cooperation.

Weiss A, Klews M (2003). "Der Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder." [http://dtserv1.compsy.uni-jena.de/ss2003/fsujena/psych/entwpsy\\_uj/datenerhebung/content.nsf/Pages/140B38B328E37623C1256D3500364F42/\\$FILE/aktuelle\\_Pr%C3%A4sentation\\_%C3%BCr\\_die\\_Stundel.ppt](http://dtserv1.compsy.uni-jena.de/ss2003/fsujena/psych/entwpsy_uj/datenerhebung/content.nsf/Pages/140B38B328E37623C1256D3500364F42/$FILE/aktuelle_Pr%C3%A4sentation_%C3%BCr_die_Stundel.ppt). (Zugriff v. 07.04.2010)

West AE, Chen WG, Dalva MB, Dolmetsch RE, Kornhauser JM, Shaywitz AJ, Takasu MA, Tao X, Greenberg ME. (2001). "Calcium regulation of neuronal gene expression." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98(20): 11024-11031.

Westphal NJ, Seasholtz AF (2006). "CRH-BP: the regulation and function of a phylogenetically conserved binding protein." *Front Biosci.* 11: 1878-1891.

Winterer G, Musso F, Vucurevic G, Stoeter P, Konrad A, Seker B, Gallinat J, Dahmen N, Weinberger DR (2006). "COMT genotype predicts BOLD signal and noise characteristics in prefrontal circuits." *Neuroimage* 32: 1722-1732.

Wisdom NM, Callahan JL, Hawkins KA. (2009). "The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: A meta-analysis." *Neurobiol Aging.*

Witelson SF, Beresh H, Kigar DL (2005). "Intelligence and brain size in 100 postmortem brains: sex, lateralization and age factors." *Brain, a journal of Neurology.*

Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T (1997). "Strukturiertes Klinisches Interview für DSM- IV (SKID- I und SKID- II)." Hogrefe Verlag, Göttingen.

## Literaturverzeichnis

Woodcock RW (1990). "Theoretical foundations of the WJ-R measures of cognitive ability." *Journal of Psychoeducational Assessment* 8: 231-258.

Wuttke W (2000). "Endokrinologie." In: Schmidt RF, Thews G, Lang F, 28. korrigierte und überarbeitete Auflage, *Physiologie des Menschen*, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 28. Auflage: 370ff.

Zimbardo PG, Gerrig RJ (1999). "Psychologie." 7. Auflage, Berlin: Springer.

Zimbardo PG, Gerrig RJ (2004). "Psychologie." 16. aktualisierte Auflage, München: Pearson Studium

Zobel AW, Nickel T, Künzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F (2000). "Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated." *J Psychiatr Res.* 34(3): 171-181.

Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, Scherbaum WA, Orfanos CE, McCann SM, Bornstein SR (2002). "Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99(10): 7148-7153.

## 8 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Möller, dass ich die vorliegende Arbeit an der von ihm geleiteten Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München verwirklichen durfte.

Ebenso gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Dissertation in der Arbeitsgruppe für Molekulare Neurobiologie und Frau Dr. Ina Giegling für die Betreuung während der praktischen Umsetzung dieser Arbeit sowie das Korrekturlesen und die Beantwortung zahlloser E-mails im Rahmen der Probandeninterviews.

Sehr herzlich möchte ich mich auch bei Frau Dr. biol. hum. Annette Hartmann und Frau Dipl.-Psych. Heike Konnerth bedanken, die durch präzise Einarbeitung, ständige Betreuung während der Durchführung, geduldige Beratung bei fachlichen Problemen sowie durch Korrekturlesen die Umsetzung erst ermöglicht haben.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern und Doktoranden der Arbeitsgruppe, die mich oft in der praktischen Umsetzung unterstützt haben. Mein Dank gilt auch allen Probanden, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Freundin Verena Illner, die durch Korrekturlesen und unermüdliche mentale Unterstützung in allen Lebenslagen entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei Judith Illner bedanken, die durch ihr Korrekturlesen Großes geleistet hat.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Familie, bei meinem Mitstreiter Klaus Westenthanner, bei meinem EDV-Spezialisten Thomas Becker und allen meinen Freunden, die diese Arbeit in kritischem Diskurs begleitet und bereichert haben.

