

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

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Der Einfluss genetischer Polymorphismen im
CREB1-Gen auf kognitive Phänotypen**

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

vorgelegt von
Marc Ludwig Auerbacher

aus Ottobeuren

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Ortrud Steinlein

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2018

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
2	EINLEITUNG	3
2.1	INTELLIGENZ UND KOGNITION	3
2.1.1	DEFINITION.....	3
2.1.2	STRUKTURMODELLE DER INTELLIGENZ.....	5
2.1.3	PLURALISTISCHE INTELLIGENZKONZEPTE.....	12
2.1.4	MESSUNG DER INTELLIGENZ.....	14
2.1.5	KOGNITION.....	16
2.2	GENETIK UND KOGNITION	16
2.2.1	FAMILIENSTUDIEN	17
2.2.2	ZWILLINGSSTUDIEN	17
2.2.3	ADOPTIONSSTUDIEN.....	19
2.2.4	MOLEKULARGENETISCHE UNTERSUCHUNGEN	20
2.3	CREB1.....	25
2.3.1	GENSTRUKTUR UND ISOFORMEN	28
2.3.2	DIE FAMILIE DER CREB-ATF-TRANSKRIPTIONSFAKTOREN.....	29
2.3.3	DIE AKTIVIERUNG VON CREB1 ÜBER DIE PROTEINKINASE A.....	30
2.3.4	AKTIVIERUNG VON CREB1 ÜBER DEN N-METHYL-D-ASPARTAT-REZEPTOR	31
2.3.5	DIE AKTIVIERUNG VON CREB1 ÜBER CRTG	32
2.4	CREB1 UND LANGZEITGEDÄCHTNIS	33
2.5	CREB1 UND KOGNITIVE BEEINTRÄCHTIGUNG BEI SYNDROMALEN ERKRANKUNGEN.....	35
2.5.1	CREB1 UND DAS RUBINSTEIN-TAYBI-SYNDROM	35
2.5.2	CREB1 UND DAS COFFIN-LOWRY-SYNDROM.....	35
2.6	CREB1 UND KOGNITIVE BEEINTRÄCHTIGUNG BEI NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN	36
2.6.1	CREB1 UND CHOREA HUNTINGTON	36
2.6.2	CREB1 UND MORBUS ALZHEIMER	37
2.6.3	CREB1 UND SCHIZOPHRENIE	38
2.6.4	CREB1 UND DIE MAJORE DEPRESSION.....	39
2.7	CREB1 UND KOGNITIVE FÄHIGKEITEN	40
3	MATERIAL UND METHODEN.....	42

3.1	VORBEDINGUNGEN DER STUDIENDURCHFÜHRUNG	42
3.2	GEWINNUNG DER DATEN	42
3.3	STUDIEN-TEILNEHMER	43
3.4	KLINISCHES INTERVIEW	44
3.4.1	KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG	44
3.4.2	MINI-MENTAL-STATE-TEST	44
3.4.3	SKID I UND II	44
3.4.4	FAMILY HISTORY ASSESSMENT MODUL (FHAM)	45
3.4.5	LEIPZIGER EREIGNIS- UND BELASTUNGSINVENTAR (LEBI)	45
3.4.6	HAMBURG-WECHSLER-INTELLIGENZTEST FÜR ERWACHSENE, REVISION 1991 (HAWIE-R)	46
3.4.7	LABORVERFAHREN	51
3.4.8	BESTIMMUNG DER DNA-KONZENTRATION	53
3.5	GENOTYPISIERUNG	55
3.5.1	MULTIPLEX ASSAY DESIGN	55
3.5.2	PCR AMPLIFIKATION	56
3.5.3	MALDI-TOF MASSENSPEKTROMETER ANALYSE	59
3.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG	60
4	ERGEBNISSE	61
4.1	STICHPROBENBESCHREIBUNG	61
4.2	ANALYSE DER 11 CREB1-POLYMORPHISMEN	61
4.3	ASSOZIATION DER POLYMORPHISMEN MIT DEM HAWIE-R	62
4.3.1	ASSOZIATION MIT DEN SUMMENSKALEN DES HAWIE-R	62
4.3.2	ASSOZIATION MIT DEN SUBSKALEN DES HAWIE-R	65
5	DISKUSSION	71
5.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	71
5.2	DISKUSSION DER METHODEN	72
5.2.1	ETHNISCHE ABSTAMMUNG	72
5.2.2	REKRUTIERUNGSVERFAHREN UND ZUSAMMENSETZUNG DER STICHPROBE	73
5.2.3	INTELLIGENZDIAGNOSTIK	75
5.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	77
5.4	AUSBLICK AUF ZUKÜNFTIGE STUDIEN	81

6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	83
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	85
8	TABELLENVERZEICHNIS	86
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	87
10	DANKSAGUNG	106
11	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	107

1 ZUSAMMENFASSUNG

Kognitive Fähigkeiten unterliegen sowohl Einflüssen aus der Umwelt als auch genetischen Faktoren. Genetische Variationen innerhalb von Kandidatengenen, sogenannte SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) können Auswirkungen auf die Intelligenz und bestimmte kognitive Fähigkeiten haben. CREB1 (*cyclic AMP-responsive element-binding protein 1*) kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der zu der Familie der Leucin-Zipper-Proteine gehört. Über eine bZIP-Domäne (*basic Leucine Zipper Domain*) bildet es ein Homodimer. Die so entstandene Gabelstruktur bindet spezifisch an die DNA-Sequenz CRE (*cAMP-Response-Element*). Es wird von mehreren Proteinkinasen phosphoryliert und induziert die Transkription von Genen in Abhängigkeit von der cAMP- (*cyclic Adenosin-3'-5'-Monophosphate*) Konzentration. Alternatives Splicing von CREB1 führt zu verschiedenen Isoformen, die funktionell unterschiedliche CREB-verwandte Proteine hervorrufen, die entweder die Genexpression aktivieren oder unterdrücken. Die Bedeutung von CREB1 für die neuronale Plastizität und damit für Lern- und Gedächtnisvorgänge konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden. Der Transkriptionsfaktor gilt als Schlüsselmolekül beim Übergang vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis und spielt eine tragende Rolle in der Gedächtniskonsolidierung. Veränderungen im cAMP-PKA-CREB Signalweg treten im Zusammenhang mit Erkrankungen auf, die mit einem Verlust von Gedächtnisleistungen, wie z.B. bei Demenzerkrankungen vom Typ Morbus Alzheimer, einhergehen. Bei mehreren genetischen Erkrankungen, wie z.B. dem Rubinstein-Taybi Syndrom, dem Coffin-Lowry-Syndrom und bei Chorea Huntington, zu deren Leitsymptomen auch die kognitive Beeinträchtigung zählt, findet sich eine veränderte CREB-Aktivität. Ebenfalls konnte in verschiedenen Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen CREB1 und psychiatrischen Erkrankungen, die mit neurokognitiven Störungen assoziiert sind, wie z.B. der Schizophrenie festgestellt werden. In der vorliegenden Studie wurden elf Polymorphismen des CREB1-Gens, auf eine mögliche Assoziation mit kognitiven Fähigkeiten hin untersucht. Zu diesem Zweck wurde die genomische DNA eines Studienkollektivs von 1150 deutschstämmigen Probanden genotypisiert und die Allel- und Genotypfrequenzen bestimmt. Die Teilnehmer wiesen ein neuropsychologisch und psychiatrisch unauffälliges Profil auf, das durch ein aufwendiges Testverfahren im Vorfeld sichergestellt wurde. Zusätzlich wurde mit allen Probanden ein allgemeiner Intelligenztest, der HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) durchgeführt. Für fünf der betrachteten SNPs konnten signifikante Assoziationen zu kognitiven Parametern beschrieben werden. So zeigten die Polymorphismen rs2709376 und rs2551922 jeweils signifikante Werte in Bezug auf den Gesamt-IQ, den Verbal-IQ, den Untertest Rechnerisches Denken, der dem Verbalteil

zugeordnet ist, und den Untertest Mosaiktest, der dem Handlungsteil zugeordnet ist. Die besseren Leistungen erzielten hierbei Genotyp TT für rs2709376 und Genotyp GG für rs2551922. Ebenfalls signifikante Unterschiede ergaben sich im Untertest Rechnerisches Denken für den Polymorphismus rs2551921, mit einer besseren Leistung der homozygoten Träger des C-Allels, sowie für rs2709392 und rs2464978, mit jeweils besseren Leistungen der homozygoten Träger des A-Allels. Ein Trend zur Assoziation konnte im Verbalteil für rs2551922 (Subtest Gemeinsamkeiten finden) und für rs2551640 und rs2551942 (Subtest Rechnerisches Denken) nachgewiesen werden. Hier schnitten Genotyp GG für rs2551922 und rs2551640 und für Genotyp AA rs2551942 besser ab.

Die vorliegende Arbeit unterstützt vorangegangene Forschungsergebnisse, dass CREB1 als Kandidatengen für kognitive Leistungen betrachtet werden kann und verdeutlicht den genetischen Anteil einzelner SNPs an der allgemeinen Intelligenz (g).

2 EINLEITUNG

2.1 Intelligenz und Kognition

2.1.1 Definition

Der Begriff Intelligenz stammt, etymologisch betrachtet von dem Lateinischen „*intelligentia*“ (Einsicht, Erkenntnisvermögen) bzw. „*intellegere*“ (einsehen, verstehen) ab (Löffler, 2002). Im angelsächsischen Raum sind uns Begriffe wie schlau, klug, begabt oder gescheit geläufig. Vielfach werden Eigenschaften wie Selbstsicherheit, Erfolg und Redegewandtheit als Prädikator für Intelligenz in unserer Gesellschaft gesehen (Sternberg et al., 1981). Wie viel von menschlichem Verhalten bereits bei der Geburt angelegt ist und was erst später erlernt wird, kann die Wissenschaft bis heute nicht eindeutig beantworten. Unbestritten ist, dass es individuelle Unterschiede in der messbaren Intelligenz gibt. Bevor jedoch dem nachgegangen wird, welchen Einfluss das Erbgut daran hat, stellt sich die Frage nach der Definition und Messbarkeit der Intelligenz, für die es bis heute keine einheitliche Antwort gibt. Aus einer großen Anzahl von Definitionen hat sich der Begriff der *general intelligence* etabliert, der von dem britischen Psychologen Charles Spearman geprägt wurde. In seinen Theorien existieren neben einem Generalfaktor der Intelligenz (g), auch spezifische Faktoren (s), die Einfluss auf die Intelligenz nehmen (Bartholomew et al., 2009). In heutzutage verwendeten Intelligenztests wird der Faktor (g) anhand verschiedener Aufgaben gemessen. Dem nahe kommt eine frühe Definition, die auf den amerikanischen Psychologen Boring zurückgeht: „Intelligenz ist das, was der betreffende Intelligenztest misst“ (Deary et al., 2010). Im Jahr 1997 haben sich 52 Forscher, die sich mit dem Begriff der Intelligenz auseinandergesetzt haben, darauf geeinigt, dass es sich bei Intelligenz um „eine sehr allgemeine geistige Fähigkeit, die unter anderem die Fähigkeiten zum schlussfolgerndem Denken, zum Planen, zum Problemlösen, zum abstrakten Denken, zum Verstehen komplexer Ideen, zum raschen Auffassen und zum Lernen aus Erfahrung einschließt“, handelt (Gottfredson, 1997). Aus einer Anzahl von 70 Definitionsversuchen, arbeiteten Legg und Hutter drei wesentliche Gesichtspunkte heraus: a) die Fähigkeit eines Individuums mit seiner Umwelt oder seinen Umwelten zu interagieren, b) die Fähigkeit, Ziele erfolgreich zu verfolgen und c) die Fähigkeit, sich erfolgreich auf verschiedene Zielsetzungen und Umwelten einzustellen (Legg und Hutter, 2007). Trotz zahlreicher Versuche (Tabelle 1), konnte bis heute keine Definition gefunden werden, die die gesamte Komplexität des Begriffs der Intelligenz erfasst und als allgemeingültig betrachtet werden kann. Sternberg hat hierzu treffend formuliert: „Es gibt fast genauso viele Definitionen von Intelligenz, wie

Autoren, die darüber schreiben (Gregory, 1998).

Tabelle 1: Intelligenzdefinitionen

Autor	Jahr	Definition
Kray und Schaefer	2012	Intelligenz ist die „Fähigkeit, sich schnell und flexibel an neue Gegebenheiten der Umwelt anzupassen und diese zu verändern sowie Neues zu lernen.“
Schweizer	2006	„Intelligenz ist der Überbegriff oder die Klammer für vernetztes Wissen, das im Rahmen der wissenschaftlichen Bearbeitung von Fragestellungen zu intellektuellen Leistungen erzielt wurde.“
Sternberg	2005	„Intelligenz ist das Ergebnis basaler, mentaler Prozesse, die sich in unterschiedlichen Kontexten auch verschieden manifestieren.“
Zimbardo und Gerrig	2004	Intelligenz ist die „Fähigkeit, Lösungen für ein Problem zu finden.“
Asendorpf	2004	Intelligenz ist eine „relativ einheitliche Fähigkeit, kognitive Leistungen zu vollbringen.“
Gardner	2002	Intelligenz ist „das biopsychologische Potential zur Verarbeitung von Informationen, das in einem kulturellen Umfeld aktiviert werden kann, um Probleme zu lösen und geistige oder materielle Güter zu schaffen, die in einer Kultur hohe Wertschätzung genießen.“
Brocke und Beauducel	2001	„Intelligenz ist ein komplexes Konstrukt, es ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl von Teilfähigkeiten oder Fähigkeitsbereichen.“
Stern	2001	„Intelligenz kann als das Potential eines Menschen verstanden werden, Lern- und Bildungsangebote zur Aneignung von Wissen zu nutzen.“
Zimbardo und Gerrig	1999	„Intelligenz umfasst die Fähigkeit zur Anpassung an neue Situationen und sich verändernde Anforderungen, zum Lernen und zur optimalen Nutzung von Erfahrungen oder Übungen, zum abstrakten Denken und Gebrauch von Symbolen und Begriffen.“
Baltes	1983	„Intelligenz ist nicht nur die Fähigkeit der Informationsverarbeitung und des logischen Denkens, sondern auch die Fähigkeit des Aneignens, Organisierens und Gebrauchs von Kulturwissen.“
Wechsler	1964	„Intelligenz ist ein hypothetisches Konstrukt, ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zielgerichtet zu handeln, rational zu denken und sich wirkungsvoll mit seiner Umwelt auseinander zu setzen.“
Rohracher	1965	„Intelligenz ist der Leistungsgrad der psychischen Funktionen bei ihrer Zusammenwirkung in der Bewältigung neuer Situationen.“
Groffmann	1964	„Intelligenz ist die Fähigkeit des Individuums, anschaulich oder abstrakt in sprachlichen, numerischen oder raum-zeitlichen Beziehungen zu denken.“
Wenzel	1957	Intelligenz ist die „Fähigkeit zur Erfassung und Herstellung von Bedeutung, Beziehung und Sinneszusammenhängen.“
Hofstätter	1957	Intelligenz sind jene „Fähigkeiten, über die innerhalb einer bestimmten Kultur die Erfolgreichen gemeinsam verfügen.“

Fortführung Tabelle 1: Intelligenzdefinitionen

Autor	Jahr	Definition
Wechsler	1956	„Intelligenz ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinander zu setzen.“
Boring	1923	„Intelligenz, als eine messbare Fähigkeit, muss zunächst als die Fähigkeit definiert werden, einen IQ-Test gut zu bestehen. Intelligenz ist das, was die Tests testen.“
Dearborn	1921	Intelligenz ist die „Kapazität zum Lernen oder von der Erfahrung zu profitieren.“
Colvin	1921	Intelligenz ist die „Fähigkeit, sich an die Umwelt anzupassen.“
Terman	1921	Intelligenz ist die „Fähigkeit zum abstrakten Denken.“
Stern	1911	„Intelligenz ist eine durchaus formale Eigenschaft: sie bezieht sich auf eine Fähigkeit, die Geistesbewegung jeweiligen neuen Aufgaben anpassen zu können.“
Binet und Simon	1905	Intelligenz ist die „Art der Bewältigung einer aktuellen Situation,..., gut urteilen, gut verstehen und gut denken.“

Somit gilt innerhalb der Psychologie Intelligenz nach wie vor als eines der umstrittensten Konstrukte, „das eine Vielzahl von kognitiven Teilfähigkeiten subsumiert und nicht gänzlich durch explizite Definitionen gefasst werden kann“ (Brocke und Beaducel 2001).

2.1.2 Strukturmodelle der Intelligenz

Besondere Bedeutung hat in diesem Zusammenhang die Faktorenanalyse, deren Methoden zu verschiedenen Faktorenthorien oder Faktorenmodellen der Intelligenz geführt haben. (Tabelle 2). Im Rahmen der Faktorenanalyse werden aus Testresultaten großer Probandenstichproben wechselseitig korrelierende Variablen in einer unterschiedlichen Faktorenzahl zusammengefasst (Sternberg et al., 1982).

Tabelle 2: Strukturmodelle der Intelligenz

Autor	Jahr	Strukturmodell
Amthauer, Brocke, Liepmann und Beaducel	1999	Hierarchisches Rahmen bzw. Protomodell der Intelligenzstrukturforschung
Caroll	1993	Drei-Schichten-Modell der Intelligenz
Anderson	1992	Modell der kognitiven Entwicklung und Intelligenz
Jäger	1982	Berliner Intelligenzstrukturmodell
Gardner	1983	Theorie der multiplen Intelligenzen
Guilford	1967	Structur of Intelligence-Modell

Fortführung Tabelle 2: Strukturmodelle der Intelligenz

Autor	Jahr	Strukturmodell
Vernon	1965	Hierarchisches Modell
Wechsler	1964	Hierarchisches Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz
Catell	1963	Hierarchisches Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz
Thurstone	1939	Mehrfaktoren-Modell
Binet und Simon	1905	Ein-Faktoren-Modell
Spearman	1904	Zwei-Faktoren-Modell

2.1.2.1 Zwei-Faktoren-Theorie nach Spearman

Spearman ging aufgrund seiner Forschungsarbeiten davon aus, dass jedes Maß für Intelligenz auf zwei Faktoren basiert. Er konnte herausfinden, dass die Leistungen von Personen, die in einem Test gut abschnitten, auch in anderen Leistungstests tendenziell bessere Ergebnisse zeigten. Die *general intelligence* wird durch den allgemeinen Faktor (g) repräsentiert. Ihm wird eine Beteiligung an allen Intelligenzleistungen zugesprochen. Ergänzt wird die *general intelligence* durch die *specific intelligence* (Abbildung 1). Es handelt sich dabei um eine unbestimmte Zahl spezifischer oder „s“-Faktoren. Sie repräsentieren die jeweilige Besonderheit spezieller Leistungen, wie z.B. verbale Fertigkeiten und räumliche Vorstellungskraft. Diese Theorie wird als Zwei-Faktoren-Modell bezeichnet (Spearman, 1904). Obwohl dieses Modell in seiner ursprünglichen Form nicht mehr verwendet wird, ist der allgemeine Intelligenzfaktor (g) Gegenstand vieler neuerer Intelligenztheorien (Huldi, 1997).

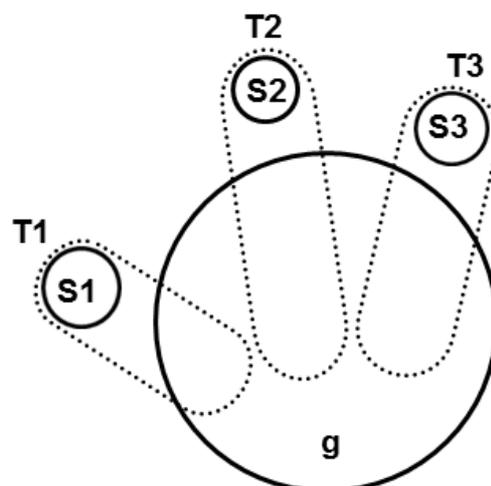


Abbildung 1: Beispiel für das Zwei-Faktoren-Modell von Spearman (modifiziert nach Hofstätter, 1957). G = Generalfaktor, S = spezifische Begabungsfaktoren, T = Aufgaben einer Testserie.

2.1.2.2 Ein-Faktoren-Modell nach Binet und Simon

Ein weiteres Modell geht auf Binet und Simon zurück. Sie entwickelten in Frankreich 1905 den ersten Intelligenztest, der in der Psychologie zum Einsatz kam. Der Test sollte eine bessere Möglichkeit bei der Auswahl und Einstufung von Vorschulkindern mit Behinderungen anhand ihrer vorhandenen kognitiven Fähigkeiten schaffen. Im Rahmen der modernen Intelligenzforschung stellt ihr Modell das ursprünglichste dar. Ihre Annahme, dass zur Erfassung von Intelligenz ein globales Maß verwendet werden kann, wird als Ein-Faktoren-Modell titulierte (Binet und Simon, 1905).

2.1.2.3 Mehrfaktoren-Modell nach Thurstone

Dagegen verwarf Thurstone in seinem Mehrfaktoren-Modell die Vorstellung eines generellen, übergeordneten Intelligenzfaktors und hob die bereichsspezifische Organisation der Intelligenz hervor. Er sah diese als Zusammensetzung von verschiedenen Einzelfähigkeiten an und zog zur Berechnung der Intelligenz sieben primär voneinander unabhängige Intelligenzbereiche heran. Hierzu zählte er Sprachverständnis, Wortflüssigkeit, Gedächtnis, Schlussfolgerndes Denken, Rechengewandtheit, Räumliches Denken und Auffassungsgeschwindigkeit (Thurstone, 1969).

2.1.2.4 Theorie der flüssigen und kristallinen Intelligenz nach Catell

Eine Differenzierung in flüssige und kristalline Intelligenz trifft Cattell in seinem hierarchischen Modell. Er beschreibt darin eine Art flüssige Intelligenz (GF-Faktor), im Sinne einer allgemeinen, weitgehend angeborenen Leistungskapazität, welche sich an allen kognitiven Leistungsprozessen beteiligt. Nach Cattells Verständnis benötigt der Organismus für eine hohe Leistungsfähigkeit noch die kristalline Intelligenz (GC-Faktor). Dieser begreift sich als Summe aller Einzelfähigkeiten in speziellen Leistungsbereichen. Zwischen flüssiger und kristalliner Intelligenz besteht ein Abhängigkeitsverhältnis, wobei nur das Vorhandensein und Zusammenspiel beider in Leistung mündet (Cattell, 1963, 1971).

2.1.2.5 Strukturmodell der Intelligenz nach Wechsler

Wechsler schlägt eine Differenzierung in verbale und praktische Intelligenz vor (Abbildung 2). Diesem aus drei Ebenen bestehenden Strukturmodell ist die allgemeine Intelligenz (g) übergeordnet, die in der Neurowissenschaft als generelle kognitive Fähigkeit bezeichnet wird (Toga et al., 2005). Das Modell liegt dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK) und für Erwachsene (HAWIE) zugrunde. Beide Tests sind Adaptionen der von Wechsler in den USA entwickelten Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) bzw. Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Fay et al., 1999).

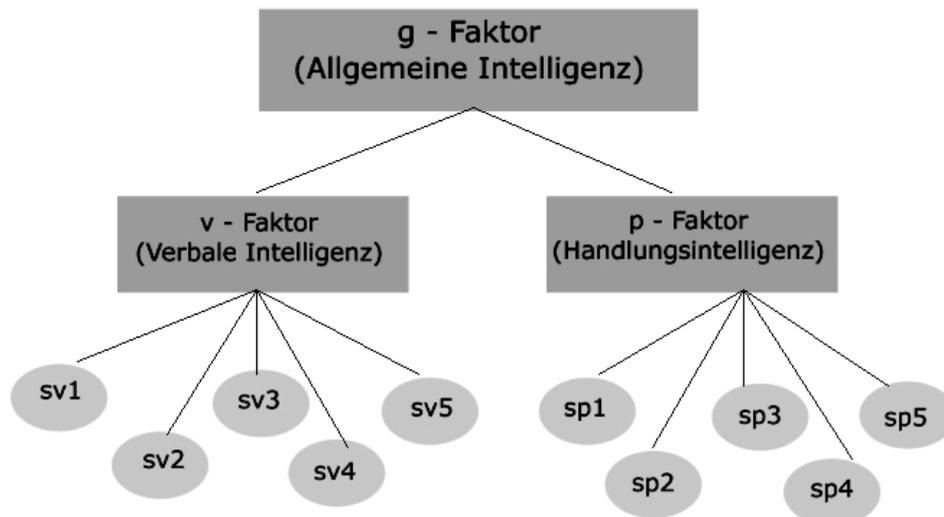


Abbildung 2: Beispiel für das Intelligenzmodell nach Wechsler (modifiziert nach Fay und Stumpf, 1999). Auf der obersten Hierarchieebene steht die allgemeine Intelligenz (g), die in der darunterliegenden Ebene in eine Verbal- und Handlungsintelligenz untergliedert wird. Diese bestehen wiederum aus mehreren speziellen Fähigkeiten.

2.1.2.6 Hierarchisches Modell nach Vernon

Ebenfalls einen g-Faktor konnte Vernon nachweisen. Er war der Meinung, dass sich beide Modellvorstellungen vom Aufbau der Intelligenz, also das Zwei-Faktoren-Modell nach Spearman und das Mehrfaktoren-Modell von Thurstone, in einem sogenannten hierarchischen Modell des Intelligenzaufbaus vereinigen lassen. Sein Modell besteht aus vier Ebenen, dabei stellt der g-Faktor die höchste Ebene dar (Abbildung 3). Darunter liegen in absteigender Reihenfolge die beiden Hauptfaktoren (*major group factors*), v:ed (*verbal education*) und k:m (*kinesthetic-mechanical*) und auf Ebene III die Nebengruppenfaktoren (*minor group factors*). Letztere sind eine Aufgliederung der Hauptfaktoren in Subfaktoren, haben aber nur einen geringen Geltungsbereich. Auf Ebene IV befinden sich die den entsprechenden Tests zugeordneten Faktoren. Unter v:ed werden Faktoren wie Kreative Fähigkeiten, Flüssigkeit des Denkens, Wortflüssigkeit, sprachliche Fähigkeiten und Fähigkeiten im Umgang mit Zahlen zusammengefasst. Der Faktor k:m teilt sich auf in die Subfaktoren Wahrnehmungsgeschwindigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen, technisches Verständnis und physikalische Kenntnisse. Das Modell gilt als erweiterbar, da es neben den beiden übergeordneten Gruppenfaktoren noch untergeordnete Gruppenfaktoren und spezifische Faktoren zulässt (Vernon, 1950, 1965). Durch die Existenz eines Generalfaktors mit hierarchischer Struktur sind die Faktoren im Gegensatz zu dem Modell von Thurstone nicht unabhängig voneinander (Amelang und Bartussek, 2001).

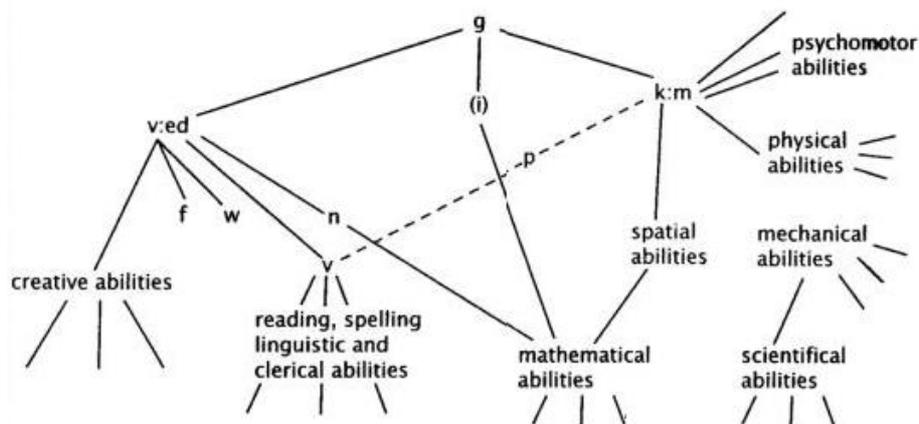


Abbildung 3: Graphische Darstellung des hierarchischen Modells nach Vernon: Die allgemeine Intelligenz (g) steht an der Spitze. Auf der zweiten Ebene finden sich die beiden Hauptfaktoren Sprachverständnis (v:ed, *verbal-educational*) und motorische Fähigkeit mit räumlichem Denken (k:m, *spatial and motor abilities*). Darunter liegen die Untergruppenfaktoren (f = Flüssigkeit des Denkens, w = Wortflüssigkeit, v = sprachliche Fähigkeit, n = Fähigkeit zum Operieren mit Zahlen, p = Wahrnehmungsgeschwindigkeit). Auf der untersten Ebene befinden sich jene Fähigkeiten, die in Bezug zu einem einzelnen Test stehen (Vernon, 1965).

2.1.2.7 “Structure-of intellect-Modell” nach Guilford

1967 präsentierte Guilford sein *Structure-of-Intellect-Modell*. Darin stellt er sich vehement gegen eine Hierarchie in der Strukturierung der Intelligenz. Entsprechend beinhaltet sein dreidimensionales Matrixmodell 120 Faktoren, die keiner hierarchischen Strukturierung unterliegen und auch keinen Generalfaktor aufweisen (Guilford, 1967). Vielmehr sieht er die Intelligenz als eine Zusammensetzung verschiedener „Cluster“, die sich aus drei Eigenschaften geistiger Fähigkeiten ergeben: den Inhalt, die Operation und das Produkt. Dabei steht der Inhalt für die Art der gestellten Aufgaben mit vier Bereichen (figural, symbolisch, semantisch und verhaltensmäßig). Der dadurch erzeugte Vorgang wird als Operation bezeichnet. Es werden fünf Vorgänge dargestellt: Erkenntnisvermögen, Gedächtnis, divergente Produktion, konvergente Produktion und Evaluation. Durch die Verarbeitung entsteht schließlich das Produkt. Hierbei können sich sechs Produkte ergeben: Einheiten, Klassen, Beziehung, Systeme, Transformationen und Implikationen. Durch Kombination (4x5x6) ergibt sich eine Anzahl von 120 unabhängigen Primärfaktoren. Da die Untersuchung der 120 Faktoren auf ihre Unabhängigkeit wegen des erforderlichen Zeitfaktors und der enormen Anzahl an benötigten Testpersonen nicht möglich ist, konnte dieses Modell wissenschaftlich nicht bestätigt werden (Undheim et al., 1977; Carrol, 1993).

2.1.2.8 Berliner Intelligenzmodell nach Jäger

Das von Guilford entwickelte Modell ist, neben denen von Thurstone und Spearman, eines, das die Grundlagen zu den Forschungen von Jäger im Jahre 1972 bildet. Sein Berliner

Intelligenzmodell definiert ein Modell, welches sowohl der Gruppe derer, die einen g-Faktor annehmen, als auch derer, die mehrere gemeinsame Faktoren annehmen, übergeordnet ist. Im Gegensatz zu Guilfords Intelligenzmodell sind die Faktoren nicht unabhängig. Eines der Kernannahmen des Modells ist, dass an jeder Intelligenzleistung alle intellektuellen Fähigkeiten beteiligt sind, jedoch mit unterschiedlicher Gewichtung (Amelang et al., 2001). An oberster Stelle der Fähigkeitshierarchie steht der g-Faktor (allgemeine Intelligenz). Auf der darunterliegenden Ebene sind sieben generelle Fähigkeitskonstrukte unter den zwei Begriffen Operationen (figural-bildhaftes, numerisches und sprachliches Denken) und Inhalte (Bearbeitungsgeschwindigkeit, Merkfähigkeit, Verarbeitungskapazität und Einfallsreichtum) angeordnet. Auf einer dritten Ebene resultieren zwölf Zellen, die als spezifischere Fähigkeiten gedeutet werden können (Abbildung 4).

Eine Besonderheit des Berliner Intelligenzstrukturmodells ist das Miteinbeziehen von Kreativität. In ihrer Gesamtheit bilden alle Fähigkeiten die Grundlage für die allgemeine Intelligenz (Jäger, 1982).

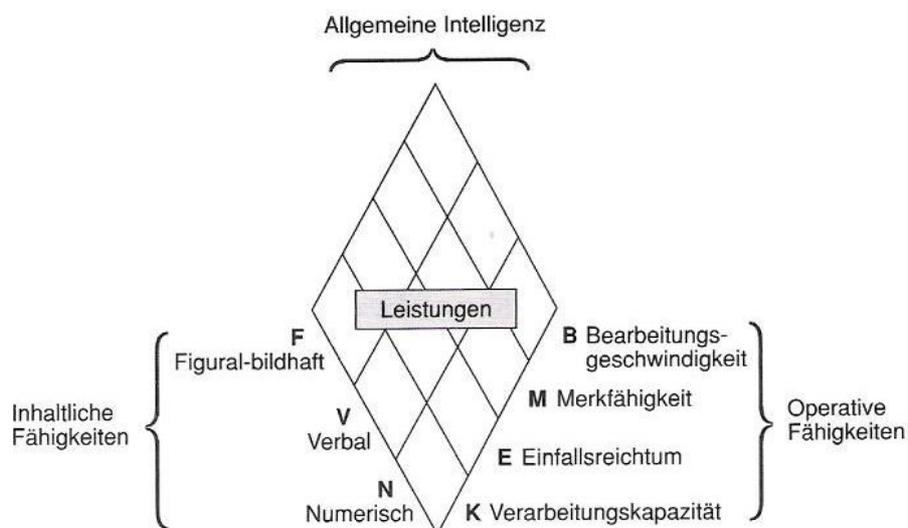


Abbildung 4: Das Berliner Intelligenzstrukturmodell nach Jäger (Holling, et al., 2004).

2.1.2.9 Modell der kognitiven Entwicklung und Intelligenz nach Anderson

Anderson vertritt in seinem Modell die Hypothese, dass kognitive Fähigkeiten kein unveränderliches Konstrukt sind, sondern trainiert und verbessert werden können (Anderson, 1993). So führt Anderson eine Zunahme des kognitiven Leistungsvermögens im Kindes- und Adoleszentenalter auf den Erwerb von Wissen zurück. Für diesen Wissenserwerb gibt es seiner Ansicht nach zwei unterschiedliche Wege (Abbildung 5). Im ersten Weg erfolgt die Aneignung von Wissen über Denken. Zwei Prozessoren generieren das Wissen. Der erste Prozessor umfasst Sprache und mathematische Begriffe, der zweite Prozessor beinhaltet visuelles und räumliches Denken. Der Erfolg des Denkprozesses wird durch den

Verarbeitungsmechanismus bestimmt. Je schneller dieser funktioniert, umso effektiver erfolgt der Erwerb von Wissen. Ein langsamer Verarbeitungsmechanismus führt demnach zu einer verminderten Intelligenz. Im zweiten Weg erfolgt der Wissenserwerb über Module, die unabhängig von der Geschwindigkeitsbegrenzung des Verarbeitungsmechanismus arbeiten. Anderson führt hier drei verschiedene Module an. Typ 1 ist verantwortlich für die Ausführung komplexer Operationen. Für die Übertragung von Speicherinhalten in das Langzeitgedächtnis ist Typ 2a zuständig. Dagegen ist Typ 2b für das Automatisieren immer wiederkehrender Prozesse verantwortlich und im Gegensatz zu Typ 1 nicht genetisch vorprogrammiert. Intraindividuelle Entwicklungsveränderungen sind dem zweiten Weg des Wissenserwerbs zuzuschreiben (Weinert und Helmke, 1997).

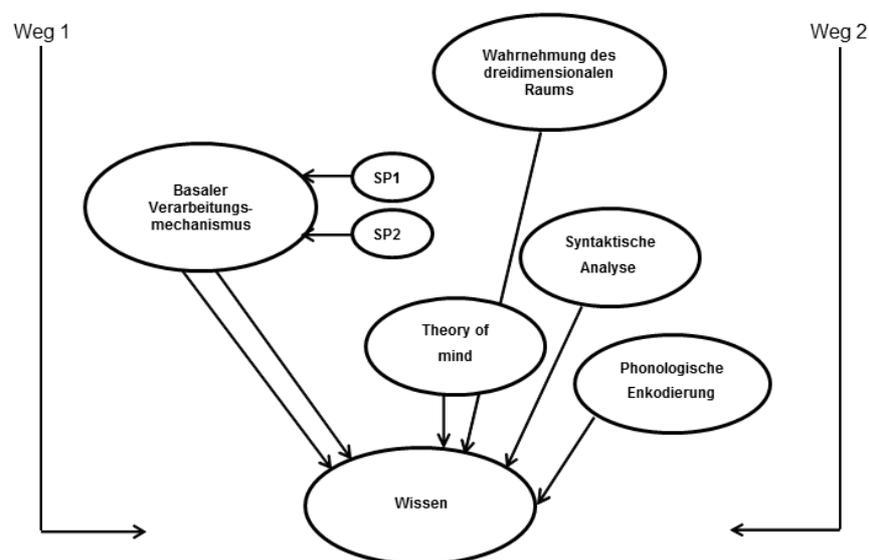


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Theorie der „minimalen kognitiven Architektur“ (modifiziert nach Anderson, 1997). Weg 1: Der Erwerb von Wissen erfolgt durch Denken. Zwei spezifische Prozessoren generieren das Wissen. Der basale Verarbeitungsmechanismus bestimmt die Geschwindigkeit der allgemeinen Intelligenz. Weg 2: Module in unterschiedlichen Kategorien wie z.B. der visuellen Wahrnehmung oder der Sprachwahrnehmung versorgen den Menschen mit Wissen. Dies geschieht unabhängig von einer Geschwindigkeitsbegrenzung.

2.1.2.10 Drei-Schichten-Modell der Intelligenz nach Carroll

Ein weiteres Modell, das aus mehreren Ebenen besteht, geht auf Carroll zurück. Ähnlich dem g-Faktor von Spearman, steht auf der obersten Ebene die allgemeine Intelligenz. Diese beeinflusst die darunterliegende Ebene, zu der Carroll umfassende Fähigkeiten, wie kristalline und fluide Intelligenzanteile, Lernen und Gedächtnis, visuelle und auditive Wahrnehmung und Verarbeitungsgeschwindigkeit zählt. Die dritte Ebene enthält schließlich mindestens 70 spezifische Fähigkeiten und wird wiederum von der darüber liegenden Ebene beeinflusst (Abbildung 6). Entsprechend bezeichnet Carroll dieses Modell als Drei-Schichten-Modell der Intelligenz (Carroll, 1993).

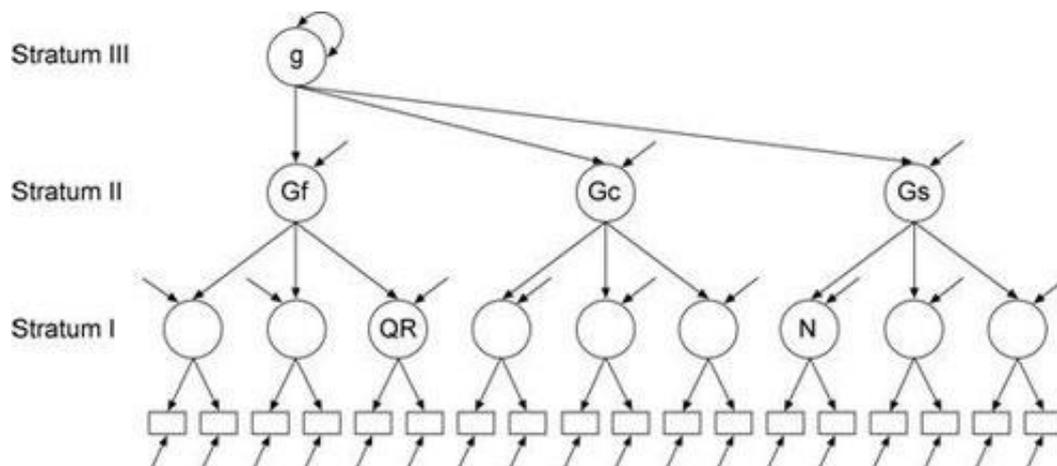


Abbildung 6: Drei-Schichten-Modell der Intelligenz von Carroll (modifiziert nach Alfonso et al., 2005). G = allgemeine kognitive Fähigkeit, Gf = fluide Fähigkeit, Gc = kristalline Fähigkeit, Gs = Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, QR = quantitatives Reasoning, N = Rechenfertigkeit.

2.1.2.11 Hierarchisches Rahmen bzw. Protomodell der Intelligenzstrukturforschung

Ein weiteres Strukturmodell der Intelligenz ist das hierarchische Rahmen- bzw. Protomodell der Intelligenzstrukturforschung (HPI). Dieses Modell verfolgt die Annahme, dass Intelligenzleistungen stets von mehr als einer Fähigkeit abhängen. Es bildet die Grundlage für den Intelligenz-Struktur-Test 2000, der von Amthauer, Brocke, Liepmann und Beauducel entwickelt wurde (Amthauer et al., 1999). Das HPI subsumiert unterschiedliche Intelligenztheorien, wie beispielsweise Thurstones sieben Primärfähigkeiten der Intelligenz mit Cattells Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz. Die Primärfaktoren befinden sich auf der unteren Ebene der Hierarchie, die Generalfaktoren der Intelligenz auf der oberen. Als weitere spezielle Formen des HPI gelten laut Liepmann das Radex-Modell von Guttman, sowie das Facettenmodell der Intelligenz von Jäger (Liepmann et al., 2007). In einer Testrezession zum Intelligenz-Struktur-Test 2000 R kritisiert Schmidt-Atzert (2002), dass HPI sei: „mindestens so schwer zu verstehen wie sein Name vermuten lässt“.

2.1.3 Pluralistische Intelligenzkonzepte

Vertreter pluralistischer Ansätze fassen unter dem Begriff Intelligenz eine große Anzahl menschlicher Fähigkeiten zusammen. Dabei soll die Bandbreite menschlicher Intelligenz möglichst komplett abgebildet werden (Stern und Guthke, 2001). Zum Teil bedingen sich diese Fähigkeiten gegenseitig oder bauen aufeinander auf (Weber und Westmeyer, 2001).

2.1.3.1 Triarchisches Modell von Sternberg

Eine triarchische, dreiteilige Theorie beschreibt Sternberg in seinem Modell von 1985.

Dieses basiert auf einer komponentiellen, erfahrungsbasierten und kontextuellen Intelligenz. Die komponentielle Intelligenz basiert auf geistigen Prozessen, die dem Denken und Problemlösen zugrunde liegen. Der Fähigkeit, sich mit neuen Aufgaben und Routineaufgaben auseinanderzusetzen, liegt die erfahrungsbasierte Intelligenz zugrunde. Die kontextuelle Intelligenz findet sich in der praktischen Koordination von Alltagsanforderungen wieder (Sternberg, 1985, 1988).

2.1.3.2 Multiple Intelligenzen von Gardner

Gardner verfolgt die Idee der multiplen Intelligenzen. In seinem Modell definiert er Intelligenz als einen Satz von Fähigkeiten oder Techniken des Problemlösens, mit denen der Einzelne echte Probleme oder Schwierigkeiten bewerkstelligen, oder ein wirksames Produkt oder Instrument hervorbringen kann (Gardner, 1985). Er schließt aus Ergebnissen der Neuropsychologie, dass, wenn eine bestimmte Fähigkeit durch eine Hirnläsion zerstört oder isoliert werden kann, ihre relative Unabhängigkeit von anderen Fähigkeiten wahrscheinlich ist (Gardner, 1983). Auf dieser Erkenntnis beruhend, zeigt Gardner acht Formen der Intelligenz auf, von denen einige nicht in den herkömmlichen Intelligenzmodellen der Strukturtheorien vorkommen: sprachliche, musikalische, logisch-mathematische, räumliche, körperlich-kinästhetische, intrapersonale, interpersonale, naturalistische Intelligenz (Tabelle 3). Eine weitere Form der Intelligenz, die existenzielle Intelligenz, ist noch nicht definitiv und wird als potentielle Intelligenz bezeichnet (Gardner, 2002).

Tabelle 3: Multiple Intelligenzen nach Gardner

Intelligenzform	Merkmale	Berufsbilder
1. sprachliche	<ul style="list-style-type: none"> • Vorliebe für Laute, Rhythmen und Bedeutungen von Wörtern • Sprachinteresse 	Dichter, Journalist
2. musikalische	Fähigkeit/Interesse an Wahrnehmung und Hervorbringung von Tonmustern	Komponist, Violinist
3. logisch-mathematisch	<ul style="list-style-type: none"> • Vorliebe/Fähigkeit zur Untersuchung logischer und numerischer Sequenzen • Befähigung zur Analyse langer Argumentationsketten 	Wissenschaftler, Mathematiker
4. räumliche	<ul style="list-style-type: none"> • Zurechtfinden im Raum • Formenbildung und – Veränderung sowie Gebrauch mentaler Bilder 	Steuermann, Bildhauer
5. Körperlich-kinästhetische	Fertigkeiten der motorischen Bewegung und Koordination	Tänzer, Athlet
6. intrapersonale	<ul style="list-style-type: none"> • Verstehen des eigenen Selbst • Entwicklung eines Identitätsbewusstseins 	Personen mit detailliertem und zutreffendem Wissen über die eigene Person
7. interpersonale	Verstehen von Stimmungen, Temperamenten und Motiven anderer Menschen	Therapeut, Verkäufer
8. naturalistische	<ul style="list-style-type: none"> • Gespür für die Unterschiede zwischen verschiedenen Spezies • Fähigkeiten im diskreten Umgang mit Lebewesen 	Biologe, Umweltforscher

2.1.4 Messung der Intelligenz

Den ersten Test zur Messung der Intelligenz entwickelten Binet und Simon 1905 in Frankreich (Binet und Simon, 1904). Er sollte dazu dienen, Schulkinder hinsichtlich ihrer geistigen Leistungsfähigkeit objektiv einzustufen und ein bei unterdurchschnittlich eingestuften Kindern vorhandenes Leistungsdefizit durch entsprechende Förderung zu verringern (Zimbardo und Gerrig, 2007). Hierfür wurde den Kindern eine bestimmte Anzahl von Testfragen vorgelegt, die von den Lebensumwelten der Kinder unabhängig waren und zudem nicht auf auswendig gelerntes Wissen, sondern auch logisches Denken ausgerichtet waren. Für jedes der Kinder entwickelten sie einen Durchschnittswert und stufen dann die Kinder unabhängig von ihrem tatsächlichen Alter in ein sogenanntes Intelligenzalter ein. Aus

diesem ließ sich dann erkennen, welches durchschnittliche Niveau der Intelligenz in einem Lebensalter schon erreicht ist. Das Intelligenzalter konnte je nach geistigem Entwicklungsstand oberhalb oder unterhalb des Lebensalters liegen (Fay et al., 1999). Dabei hatte ein Entwicklungsdefizit von einem Jahr bei einem Kleinkind drastischere Konsequenzen als ein einjähriger Rückstand bei einem Jugendlichen (Toga et al., 2005). In Anlehnung an die Untersuchungen von Binet setzte William Stern das Intelligenzalter in Verhältnis zu dem Lebensalter und führte so den Intelligenzquotienten (IQ) als standardisiertes, numerisches Maß ein (Stern, 1911). Er definiert diesen mit folgender Formel:

$$\text{IQ} = \text{Intelligenzalter} / \text{Lebensalter} \times 100.$$

Nach dieser Formel repräsentiert ein Intelligenzquotient von 100 eine dem Altersdurchschnitt entsprechende Leistung (Toga et al., 2005). Der Intelligenzquotient älterer oder jüngerer Menschen kann mit dieser Methode nicht bestimmt werden, da das Intelligenzalter nicht stetig mit dem Lebensalter zunimmt (Amelang und Bartussek, 2001). Im Gegensatz zur Definition von Binet und Simon wird jedoch eine allgemein vergleichbare Größe gewonnen (Fay et al., 1999). Ein völlig neuartiger Intelligenztest wurde 1939 von Wechsler veröffentlicht. Er konzipierte diesen auf der Grundlage seines Intelligenzstrukturmodells und dem Konzept des Abweichungs-Intelligenzquotienten. Die sogenannte Wechsler-Bellevue Intelligence Scale testete sowohl die sprachlichen, als auch die praktischen Fähigkeiten von Erwachsenen. Es konnte somit neben einem Gesamt-IQ, auch ein Verbal- und Handlungs-IQ ermittelt werden (Zimbardo und Gerrig, 2008). Dabei ging Wechsler von der Annahme aus, dass die Intelligenz in der Bevölkerung normalverteilt ist. Bei einem Wert von 100 liegt eine durchschnittliche Intelligenz vor. Wird von diesem Standard abgewichen, so entspricht dies nach Wechsler einer Änderung von 15 IQ-Punkten (Wechsler, 1964). Eine Umbenennung des Tests in WAIS erfolgte 1955. Eine deutsche Version wurde ein Jahr später von Hardesty und Lauber mit der Bezeichnung Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) publiziert (Tewes, 1991). Dieser orientiert sich hinsichtlich seiner Aufgabeninhalte hauptsächlich an einer Revision des Tests aus dem Jahr 1991 (Tewes, 1994). Mit dem HAWIE-III liegt eine neue, vollständig überarbeitete Version vor, die sich sowohl inhaltlich, als auch strukturell von seinen Vorgängerversionen unterscheidet (Blöink, 2006).

2.1.5 Kognition

Im Zusammenhang mit Intelligenz tritt auch der Begriff der Kognition in Erscheinung als Oberbegriff für höhere geistige Funktionen, insbesondere Denken, Wahrnehmung, Erkennen und Verstand (Tewes und Wildgrube, 1992). Dabei bezieht sich Kognition auf alle Prozesse, durch die Wahrnehmungen transformiert, reduziert, verarbeitet, gespeichert, reaktiviert und verwendet werden (Zimbardo und Floyd, 1978). Ursprünglich kommt der Begriff aus dem Lateinischen „cognoscere“ und bedeutet so viel wie erkennen oder kennenlernen. Er gilt allgemein für alle Formen des Erkennens und Wissens. Dazu gehören Aufmerksam sein, Erinnern, Urteilen, Vorstellen, Antizipieren, Planen, Entscheiden, Problemlösen und das Mitteilen von Ideen (Zimbardo, 1995). Kognition ist somit eine Wissenstätigkeit, die den Erwerb, die Organisation und den Gebrauch des Wissens vereint (Neisser, 1976). Der Mensch erhält dadurch Kenntnis von einem Objekt oder wird sich seiner Umwelt bewusst (Wagenknecht, 1980). Damit umfasst Kognition höhere geistige Prozesse und hat die traditionelle Bezeichnung des „Geistigen“ abgelöst (Zimbardo und Gerrig, 1999). Intelligenz gilt dabei als ein Baustein der Kognition (Abbildung 7).

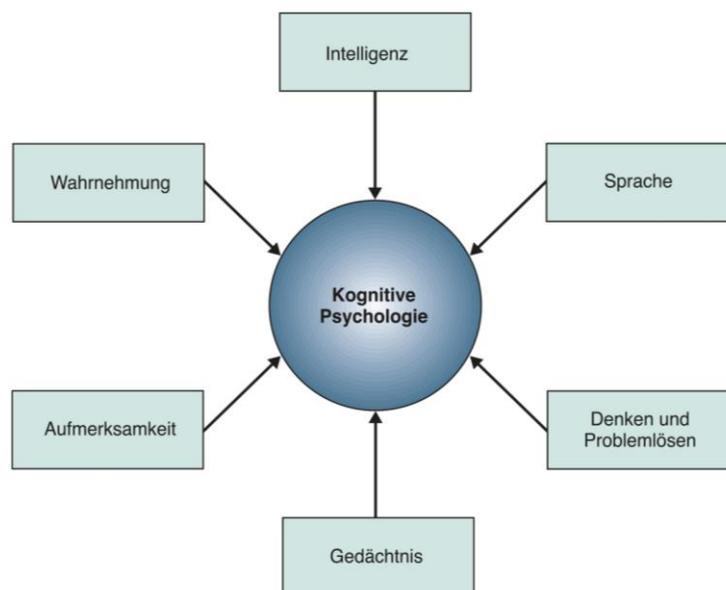


Abbildung 7: Kognitionspsychologie nach Zimbardo und Gerrig (Gerrig, 2016).

2.2 Genetik und Kognition

Dass bei der Entwicklung der Intelligenz nicht nur Einflüsse aus der Umwelt eine Rolle spielen, sondern auch erbliche Komponenten zum Tragen kommen ist unumstritten (Amelang und Bartussek, 2001; Asendorpf, 2004). Aussagen zum Einfluss der Genetik auf die Intelligenz finden sich bereits im 19. Jahrhundert. Der britische Forscher Francis Galton veröffentlichte zwei Schriften, in denen er postulierte, dass geistige Fähigkeiten durch

Vererbung von einer Generation zur nächsten weitergegeben werden (Deary et al., 2010). Welchen Anteil dabei der genetische Einfluss hat und welche Gewichtung andere Einflussfaktoren wie Geschlecht, soziale Herkunft, Erziehung und Schulbildung haben, ist nach wie vor Bestandteil der gegenwärtigen Forschung. Aufwendige Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien wurden durchgeführt, um vor allem die Erblchkeitskomponente zu klären. Durch diese Studien wurde belegt, dass ungefähr die Hälfte in der Variabilität kognitiver Leistungen auf genetische Faktoren zurückzuführen ist (Boomsma, 1993; Devlin et al., 1997; McClearn et al., 1997; Plomin et al., 1999). Aussagekräftige Forschungsergebnisse liegen für den g-Faktor vor. Diverse Studien haben gezeigt, dass hier die Erblchkeit zwischen 0,50 und 0,80 liegt (Plomin und Petrill, 1997; Bouchard, 1998; Posthuma et al., 2001; Bouchard und McGue, 2003). Ein genetischer Einfluss konnte auch beim Arbeitsgedächtnis nachgewiesen werden. Die Heritabilitätsrate wird hier mit 33-49% angegeben (Johansson et al., 1999; Ando et al., 2001). Während die Heritabilität von (g) im Kindesalter (20%) bis hin zum Seniorenalter (60%) nahezu linear ansteigt (McClearn et al., 1997), ist der Einfluss der Umwelt in der Kindheit ein größerer, als der im Erwachsenenalter (Bouchard, 1998). Somit erfährt der Phänotyp mit zunehmenden Alter eine Beeinflussung durch den Genotyp (Gray und Thompson 2004; Toga und Thompson, 2005).

2.2.1 Familienstudien

Im Rahmen von Familienstudien werden die in einem Haushalt lebenden Verwandten ersten Grades hinsichtlich ihrer Intelligenz untersucht. Die ersten systematischen Familienstudien wurden von dem Briten Sir Francis Galton durchgeführt (Plomin et al., 1999). In seinem Buch „Hereditary Genius“ („Genie und Vererbung“) publizierte er 1869 seine Studien zur Vererbung von geistigen Fähigkeiten. In seinen zum Teil umstrittenen Thesen propagierte er, dass alle Unterschiede zwischen den Völkern zwangsläufig genetischer Natur seien. In späteren Studien konnte in Bezug auf den allgemeinen Intelligenzfaktor (g) eine moderate Korrelation von 0,45 festgestellt werden (Plomin et al., 1999). Einen großen Einfluss auf die intellektuellen Fähigkeiten haben die Umweltfaktoren denen ein Kind ausgesetzt ist. Wächst ein Kind in seiner Familie oder bei Verwandten ersten Grades auf, führt dies zu größeren Übereinstimmungen im IQ (Plomin et al., 1999). Das Aufwachsen von Kindern zusammen mit ihren monozygoten Zwillingen, beziehungsweise Geschwistern sowie den Eltern führt zu einer stärkeren Korrelation der individuellen IQ-Werte im Gegensatz zu denjenigen, die außerhalb der Familie großgezogen werden (Bouchard et al., 1990).

2.2.2 Zwillingsstudien

Durch Zwillingsstudien kann die Übereinstimmung von monozygoten Zwillingen, die eine

beinahe vollständige Übereinstimmung der Erbanlagen aufweisen, verglichen werden mit der von dizygoten Zwillingen, bei denen die Gene zu 50% konform sind. In mehreren umfangreichen Zwillingsstudien wurde der genetische Einfluss auf kognitive Fähigkeiten untersucht.

2.2.2.1 MISTRA-Studie

Die Minnesota Study of Twins Reared Apart (MISTRA-Studie), bei der über 150 Zwillingspaare im Alter von 19 bis 68 Jahre untersucht wurden, begann 1979 in Minnesota. Die Probanden wuchsen während ihrer Kindheit und Jugendzeit getrennt voneinander auf und trafen sich erst wieder im Erwachsenenalter. Als Besonderheit ist zu verzeichnen, dass die Adoptiveltern der Minnesota-Zwillinge im Gegensatz zu anderen Studien mit Zwillingen durchschnittlich eine geringere Ausbildungsqualifikation aufwiesen. Die Probanden mussten sich neben einer medizinischen Untersuchung auch einem einwöchigen neurologischen Test unterziehen (Bouchard et al., 1990). Es konnte festgestellt werden, dass die Heredität beim Intelligenzquotienten etwa 70% betrug. Bei Zwillingen, die getrennt voneinander aufwuchsen, waren die Werte annähernd ähnlich (Korrelation von 0,69) zu jenen, die zusammen aufwuchsen (Bouchard et. al, 1990).

In einer weiteren Studie wurden 1988 die Zwillingspaare mit dem WAIS, der englischen Version des HAWIE, untersucht. Dabei konnte eine Korrelation von 0,75 hinsichtlich der Intelligenz monozygoter Zwillinge, die getrennt voneinander aufwuchsen, sowie eine Korrelation von 0,47 bei ebenfalls getrennt aufgewachsenen dizygoten Zwillingen festgestellt werden. Es ergab sich somit eine geschätzte Heredität des Intelligenzquotienten von 76% (Newman et al., 1998). Bei McCourt et al. (1999) betrug die Korrelation in Bezug auf kognitive Fähigkeiten für getrennt aufgewachsene monozygote Zwillinge 0,74, die für getrennt aufgewachsene dizygote Zwillinge 0,53. Eine Erblichkeit von 42% für allgemeine kognitive Fähigkeiten ergibt sich bei einer Verzweifachung der Differenz der Korrelationen zwischen getrennt aufgewachsenen monozygoten Zwillingen und getrennt aufgewachsenen dizygoten Zwillingen (Kamin und Goldberg, 2002).

2.2.2.2 SATSA-Studie

Die Swedish Adoption/Twin Study of Aging (SATSA-Studie) wurde 1984 in Schweden begonnen. Im Rahmen dieser Studie fand eine Untersuchung von 407 Zwillingspaaren, welche gemeinsam und von 351, die getrennt voneinander aufwuchsen, statt. Es ergab sich eine Korrelation von 0,80 bezogen auf allgemeine kognitive Fähigkeiten bei gemeinsam aufgewachsenen monozygoten Zwillingen. Die Korrelation bei getrennt aufgewachsenen Zwillingen betrug 0,78. Bei den dizygoten Zwillingen, die gemeinsam aufwuchsen, lag der ermittelte Korrelationswert bei 0,22 und bei den getrennt lebenden bei 0,32. Die getrennten Umwelten hatten in dieser Studie keinen Einfluss auf die Ergebnisse (Pedersen et al., 1991).

2.2.2.3 Studie in den Niederlanden, Australien und Japan

Eine weitere Zwillingsstudie über Kognition wurde 2000 von Wright durchgeführt. Die umfangreiche Studie, die in den Niederlanden, Australien und in Japan stattfand, ermittelte eine Heredität des Intelligenzquotienten von 71-87 % (Wright et al., 2000).

2.2.2.4 Studie an älteren Zwillingen

Die in Schweden durchgeführte Studie, schloss 110 homozygote und 130 dizygoten gleichgeschlechtliche Zwillingspaare im Alter von über 80 Jahren ein. Die Untersuchung, die unter Verwendung einer Kurzversion des WAIS stattfand, ergab eine Erblichkeit von 62% (McClearn et al., 1997). Eine Erblichkeit der allgemeinen kognitiven Fähigkeiten von 54% wurde 2001 in Dänemark bei einer ähnlichen Studie ermittelt. Daran nahmen 403 Zwillingspaare teil, die älter als 75 Jahre waren (McGue und Christensen, 2001).

2.2.2.5 Studie über den Zusammenhang zwischen Hirnvolumen und Intelligenz

Eine Assoziation des WAIS-III mit der Gehirnstruktur konnte in einer weiteren Zwillingsstudie festgestellt werden. Neben dem WAIS-III unterzogen sich die Teilnehmer auch einer Magnetresonanztomographie, um das Gesamt-Hirnvolumen, sowie das Volumen der grauen und weißen Hirnsubstanz darzustellen. Alle drei Volumina waren mit dem Arbeitsgedächtnis und einem gemeinsamen genetischen Faktor assoziiert. Die stärkste Verbindung ergab sich zwischen grauer Substanz im Frontalbereich und dem IQ (Posthuma et al., 2002).

2.2.3 Adoptionsstudien

Zusammenhänge zwischen Genetik und menschlicher Intelligenz lassen sich besonders gut im Rahmen von Adoptionsstudien erforschen. Hier werden umweltbedingte und genetische Faktoren getrennt voneinander beobachtet. Neben einer starken genetischen Komponente werden auch Umwelteinflüsse auf die Intelligenz aufgezeigt. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder in ihren allgemeinen kognitiven Fähigkeiten in zunehmendem Maße ihren Eltern ähneln, von frühester Kindheit an bis ins Jugendalter. Hingegen sind adoptierte Kinder ihren Adoptiveltern in der frühen Kindheit nur wenig und im Jugendalter gar nicht mehr ähnlich. Dabei beträgt die Korrelation zwischen Adoptivkindern und deren genetischen Eltern, sowie von getrennt aufwachsenden, genetisch verwandten Geschwistern 0,24 (Plomin et al., 1999). Wie bedeutsam die geteilte Umwelt im Kindesalter ist, zeigt sich im Anstieg der IQ-Werte, wenn Kinder biologischer Eltern mit unterdurchschnittlichen IQ-Werten bei Adoptiveltern aufwachsen, deren IQ-Werte über dem Mittelmaß liegen (Plomin et al., 1999). Der amerikanische Psychologe Eric Turkheimer konnte einen Zusammenhang zwischen Genen und Intelligenz in unterschiedlichen sozialen Schichten feststellen. Bei Kindern, die in Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status aufwuchsen, hatten die Erbanlagen kaum

eine Auswirkung auf den Intelligenzquotienten. Hingegen betrug der Einfluss der Umweltfaktoren auf die Intelligenz etwa 60%. Eine IQ-Erblichkeit von 72% konnte dagegen bei Kindern aus sozial besser gestellten Familien nachgewiesen werden (Turkheimer et al., 2003).

2.2.4 Molekulargenetische Untersuchungen

Aus den vorgenannten Studien wird ersichtlich, dass genetische Faktoren die kognitiven Fähigkeiten beeinflussen. Mit Hilfe von molekulargenetischen Untersuchungen lassen sich jene Gene identifizieren, die mit Kognitionen einhergehen und Einfluss auf diese haben (Goldberg und Weinberger, 2004). Im Rahmen der genetischen Homogenität weisen alle Menschen eine gemeinsame genetische Identität von etwa 99,9% auf. Der Unterschied wird durch circa drei Millionen Polymorphismen bestimmt. Dabei tritt etwa eine von 250–1000 Basen im menschlichen Genom als abweichendes Allel auf, am häufigsten als Einzelbasenaustausch (*single nucleotide polymorphism*, SNP) (Wang et al., 1998). Dies bezeichnet eine Änderung im Gen, die aufgrund des Austausches von nur einer Base zustande kommt (Guttmacher und Collins, 2002). Durch diese SNPs kommt die genetische Heterogenität zustande, die jedoch hinsichtlich ihrer Variationshäufigkeit eine ethnische Stratifikation aufweist (Seripa et al., 2005). Nur ein kleiner Teil der SNPs kommt in Exons vor. Der Großteil der Polymorphismen tritt in Introns auf oder Intergenbereichen auf (Plomin et al., 1999). Es gibt unterschiedliche Typen von genetischen Varianten im Genom, wie *Copy Number Variations*, Mikrosatelliten, Insertions- oder Deletionspolymorphismen. Um krankheitsassoziierte Gene auf Chromosomen durch Kopplungsstudien zu kartieren, werden Mikrosatelliten als Marker eingesetzt (Murray et al., 1994). Welche menschlichen Gene im Zusammenhang mit Verhalten und weiteren komplexen Phänotypen stehen, wird mittels zwei verschiedenen Vorgehensweisen erforscht: die Untersuchung von selektiven Genen bzw. des ganzen Genoms in Assoziationsstudien oder die Analyse des gesamten Genoms durch Linkage-(Kopplungs-)Untersuchungen (de Geus et al., 2001).

2.2.4.1 Kopplungsstudien

Linkage- oder Kopplungsanalysen basieren auf Studien an Familien mit erkrankten Mitgliedern (meist die Eltern oder Geschwister der Erkrankten). Dabei wird das gesamte Genom auf Variabilitäten mittels Mikrosatelliten untersucht. Abweichungen von der normalen Häufigkeit der Transmission bestimmter Allele lassen Rückschlüsse auf einen Zusammenhang mit der Erkrankung zu. Linkage-Studien sollen mögliche Kandidatengene oder zumindest chromosomale Abschnitte, die mit der Krankheit assoziiert sein könnten, erkennen. Dabei gilt, je näher sich die einem Phänotyp zugrunde liegende DNA-Sequenz und ein Marker auf einem Chromosom befinden, desto unwahrscheinlicher ist es, dass sie

durch Rekombination voneinander getrennt werden (Vink et al., 2002). Befindet sich ein DNA-Marker am selben Locus wie ein Gen, das für eine Verhaltensauffälligkeit verantwortlich ist, so deutet dies auf eine Assoziation hin (Boddeker und Ziegler, 2000). Bei einer 2005 durchgeführten Kopplungsstudie, wurden 475 australische und 159 niederländische Geschwisterpaare hinsichtlich ihrer kognitiven Fähigkeiten untersucht. Bei den Probanden wurde der Intelligenzquotient (WAIS) ermittelt. Außerdem wurde das gesamte Genom mit DNA-Markern gescannt, um jene chromosomalen Abschnitte zu erkennen, die für die unterschiedlichen Intelligenzquotienten verantwortlich sein können. Mit 2q24.1 – 2q31.1 und 6p25.3 – 6p22.3 konnten zwei bedeutsame Regionen gefunden werden (Posthuma et al., 2005). Während Kopplungsanalysen nur bei erstgradigen Verwandten und Geschwistern möglich sind, ist die Durchführung von Assoziationsstudien auch in Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien möglich (Boddeker und Ziegler, 2000).

2.2.4.2 Assoziationsstudien

Mit Hilfe von Assoziationsstudien lassen sich sogenannte Suszeptibilitätsgene, also Gene, die die Empfindlichkeit für eine genetische Schädigung erhöhen können, ermitteln. In Allel-Assoziationsstudien kann beurteilt werden, ob ein Allel eines Kandidatengens mit einem bestimmten Phänotyp, z.B. einer Erkrankung assoziiert ist. Somit lässt sich auch das Erkrankungsrisiko für den Träger einschätzen. In Bezug auf kognitive Fähigkeiten gelten vor allem jene Gene als Kandidatengene, bei denen ein Einfluss auf die Neurotransmissionen im Gehirn vermutet wird. Sie codieren für Transportproteine, Rezeptoren oder Enzyme, welche die Synthese von Neurotransmitter beeinflussen (de Geus et al., 2001). Um eine Veränderung in der DNA-Sequenz zu erkennen, die möglicherweise im Zusammenhang mit einer Erkrankung steht, bedient man sich einer Stichprobe aus einem Patientenkollektiv und einer gesunden Kontrollgruppe. Treten im Vergleich zu dieser Kontrollgruppe spezifische genetische Marker bei der untersuchten Patientstichprobe häufiger auf, so deutet dies auf eine Assoziation hin (Boddeker und Ziegler, 2000). Inwieweit die Varianten eines spezifischen Gens mit dem Phänotyp Kognition korrelieren, kann in entsprechenden Assoziationsstudien untersucht werden. Bestätigt sich ein statistischer Zusammenhang zwischen einem Allel und der Veränderung bei einem quantitativen Phänotyp, beispielsweise dem Ergebnis aus einem Intelligenztest, so ist diese einzelne Sequenzvariante (Allel) mit dem Phänotyp Kognition assoziiert. Ein Zusammenhang mit dem genetischen Ursprung jenes Erscheinungsbildes ist möglich (Goldberg und Weinberger, 2004).

In unterschiedlichen Studien konnte eine Assoziation zwischen Genen, die an der Hirnentwicklung beteiligt bzw. für die Synapsenfunktion und den Neurotransmitter-Stoffwechsel verantwortlich sind, und Kognition festgestellt werden. So zeigten Val/Val-Genotypträger des Brain-Derived-Neurotrophic-Factors (BDNF) einen signifikant höheren

Intelligenzquotienten (Tsai et al., 2004). Ein Polymorphismus auf Chromosom 20pter-p12 des Prion-Protein-Gens (PRNP) assoziierte signifikant mit einem höheren Gesamt-IQ des HAWIE-R und den Ergebnissen aus dem Subtest Zahlen-Symbol-Test. Im Vergleich zu den Methionin-Träger, erzielten Valin-Träger besser Ergebnisse (Rujescu et al., 2003). Negativen Einfluss auf das Erinnerungsvermögen bei Probanden mit dem Genotyp G/A oder A/A hatte ein Polymorphismus des Serotonin-2a-Rezeptor-Gens (Reynolds et al., 2006). Signifikant schlechtere Resultate im Untertest Zahlennachsprechen des HAWIE-R, hatten die homozygoten Träger des Apolipoproteins E (APO-E4). Beim Glutamatrezeptor (GRM3) schnitt das G-Allel in mehreren kognitiven Tests besser ab, als das A-Allel (Egan et al., 2004).

In den zahlreichen, unabhängigen Kandidatengen-Studien finden sich auch Polymorphismen des CREB1-Gens, die Gegenstand in der vorliegenden Arbeit sind. Einige dieser Genvarianten treten in Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Parkinson auf. Eine Studie aus Australien untersuchte einen möglichen Zusammenhang zwischen dem CREB1-Polymorphismus rs2253206 und dem prospektiven Gedächtnis (Avgan et al., 2017). Das Studienkollektiv umfasste 619 Personen zwischen 16 und 65 Jahren, die eine psychiatrisch und neurologisch unauffällige Anamnese aufwiesen. Um die verschiedenen Komponenten der prospektiven Gedächtnisleistung zu erfassen, mussten sich die Probanden mehreren Tests unterziehen, die in der Diagnostik von Gedächtnisstörungen Anwendung finden. Avgan et al. konnte in dieser Studie zeigen, dass das prospektive Gedächtnis bei den seltener vorkommenden homozygoten A-Allelträgern des SNP rs2253206 signifikant bessere Ergebnisse aufwies. Im Gegensatz dazu, schnitten die homozygoten Träger des G-Allels schlechter ab. Eine japanische Studie befasste sich mit dem Polymorphismus rs2952768, der in Nähe des CREB1-Gens liegt. Ziel der Studie von Nishizawa et al. (2014) war herauszufinden, ob dieser SNP im Zusammenhang mit intellektuellen Fähigkeiten beim Menschen steht. In einer vorangegangenen Kandidatengen-Studie konnte der Autor bereits eine Assoziation zwischen diesem SNP und der Wirksamkeit opioidhaltiger Schmerzmittel, sowie einer Neigung zum Drogenmissbrauch feststellen. Zum Ausschluss substanzbezogener Störungen und psychiatrischer Erkrankungen bei den Studienteilnehmern und deren Angehörigen, wurden die vierte Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) und das Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I/NP) angewendet. Probanden mit einer neurologischen Symptomatik wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Um die intellektuellen Fähigkeiten zu bestimmen, wurde mit Hilfe der Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) der verbale Intelligenzquotient ermittelt. Es konnte ein signifikanter Einfluss des rs2952768 SNPs auf den Intelligenzquotienten erkannt werden. Die Anzahl homozygoter Träger des C-Allels korrelierte mit höheren IQ-Werten

(Nishizawa et al., 2014). Studien, die gezielt Kandidatengene auf ihren Zusammenhang zu kognitiven Phänotypen untersuchen, werden häufig in einzelnen Zentren mit relativ kleinen Stichproben durchgeführt. Um Aussagen über komplexe Erkrankungen treffen zu können, deren genetischer Hintergrund weitgehend unbekannt ist, bedarf es Untersuchungen, die möglichst das gesamte Genom abdecken. Dies wird mit Hilfe sogenannter genomweiter Assoziationsstudien möglich. Durch Zusammenschluss in Konsortien werden hierbei weitaus größere Populationen untersucht, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Effekte der einzelnen Loci meist sehr gering sind (Kriebel et al., 2012).

2.2.4.3 Genomweite Assoziationsstudien und Kandidatengene der Intelligenz

Die Möglichkeit mehr als 10 Millionen Polymorphismen im menschlichen Genom auf eine mögliche Assoziation mit einer bestimmten Erkrankung zu testen, wurde 1996 erstmalig veröffentlicht (Merikangas und Risch, 2003). Hauptanliegen genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) ist es, neueste Erkenntnisse um das menschliche Genom in Verbindung mit modernen Genotypisierungstechnologien zu erlangen, um die Identifizierung von Suszeptibilitätsloci auf ökonomische Weise voranzutreiben (Wang et al., 2005). Ermöglicht wurde dies vor allem durch die Entwicklung von Hochdurchsatzgenotypisierungsverfahren zur SNP-Genotypisierung (Bickeböller und Fischer, 2007). Dies trug auch zur Entstehung des International HapMap Projects bei, das die Kartographierung der Haplotypen des menschlichen Genoms zum Ziel hatte und eine wichtige Grundlage für GWAS darstellte (Buchanan, 2012). Mit Hilfe von GWAS konnte das Verständnis für häufig auftretende Erkrankungen wie Diabetes, Herzerkrankungen, Morbus Crohn etc. erweitert werden (Manolio et al., 2008). Auch zahlreiche Kandidatengene für Intelligenz und Kognition wurden mit Hilfe von GWAS aufgedeckt. Als Quantitativ Trait Locus wird ein chromosomaler Abschnitt bezeichnet, der eine signifikante Kopplung mit der Ausprägung eines Merkmals aufweist (Doerge, 2002). Welche Quantitativ Trait Loci (QTL) Einfluss auf die Vererbung kognitiver Fähigkeiten haben, wurde in der ersten genomweiten Assoziationsstudie untersucht. Anhand einer Stichprobe von 7000 7-jährigen Kindern wurden 500.000 SNPs untersucht. Die Überprüfung der QTL fand anhand zweier Gruppen statt, die unterschiedliche kognitive Niveaus aufwiesen. Dabei zeigten nur sechs SNPs eine auffallende Assoziation zur Kognition. Trotz der hohen Erblichkeit kognitiver Fähigkeiten, konnte bei keinem dieser SNPs eine phänotypische Abweichung von mehr als 0,4% nachgewiesen werden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die QTL-Effekte für die Vererbbarkeit kognitiver Fähigkeiten geringer sind, als bisher angenommen wurde (Butcher et al., 2008). Eine Metaanalyse genomweiter Assoziationsstudien von insgesamt 78308 Erwachsenen und Kindern europäischer Abstammung konnte 40 Gene identifizieren, die mit Intelligenz in Verbindung stehen (Snieder et al., 2017). Ein Großteil der 336

genomweit signifikanten SNPs war intronisch (162/336). Die stärkste Assoziation zu Intelligenz ergab rs2490272 (6q21) in einer intronischen Region des *Forkhead-Box-Proteins* O3 (FOXO3) und benachbarten SNPs in der Promoterregion desselben Gens. Diesem Gen wird unter anderem eine Funktion beim durch oxidativen Stress induzierten neuronalen Zelltod zugeschrieben. Außerdem wurde es als „Langlebigkeitsgen“ bekannt (Morris et al., 2015). Das Gen mit der stärksten Assoziation in der GWAS war das Chromosom segregation 1-like protein (CSE1L), dem ebenfalls eine Beteiligung bei der Apoptose und Zellproliferation nachgewiesen wurde. Viele der in der Studie beteiligten Gene sind in neurologische Abläufe involviert. Bei sieben Genen konnte zudem ein Zusammenhang mit Schizophrenie festgestellt werden, zwei der Gene wurden mit Morbus Alzheimer in Verbindung gebracht. Eine GWAS von Trampush et al., (2017) untersuchte 35298 gesunde Personen europäischer Abstammung aus insgesamt 24 Studien. In dieser Metaanalyse wurden etwa acht Millionen SNPs auf eine mögliche Assoziation zu allgemeinen kognitiven Funktionen analysiert. Die kognitiven Leistungen in den einzelnen Studien wurden mit unterschiedlichen neuropsychologischen Tests erfasst. Im Fokus standen dabei unter anderem das Kurzzeitgedächtnis, das logische Gedächtnis und die Verarbeitungsgeschwindigkeit. Zu den am häufigsten durchgeführten Tests gehörten beispielsweise ein Wortflüssigkeitstest, ein Wortschatztest, der Zahlen-Symbol-Test oder der Trail-Making-Test. Es konnten zwei bisher unbekannte SNPs identifiziert werden, die hochsignifikant mit kognitiven Leistungen einhergehen. Einer davon ist rs76114856 des CENPO Gens auf Chromosom 2. Ebenfalls eine genomweite Signifikanz konnte für rs6669072 gefunden werden. Dieser stellt ein Cluster von sechs SNPs innerhalb nicht-kodierender RNA mit bisher unbekannter Funktion dar. Es wurden sieben weitere Gene gefunden, die Signifikanzen zu Kognitionen aufweisen: WNT3, PLEKHM1 und ARHGAP27 an Position 17q21.31; TP53 und WRAP53 an Position 17p13.1; und ATXN7L2 und CYB561D1 an Position 1p13.3. Die Analyse der genetischen Beziehungen zwischen kognitiven Fähigkeiten und verschiedenen anderen Phänotypen ergab, dass bessere kognitive Leistungen stärker korrelierten mit einer längeren Schulausbildung, einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Nikotinabusus und dem Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen, sowie einem erhöhten Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen. Das Persönlichkeitsmerkmal „Offenheit für Erfahrungen“, eine Dimension des Fünf-Faktoren-Modells der Persönlichkeitspsychologie („Big Five“), war positiv mit kognitiven Fähigkeiten assoziiert. Dies konnte auch in einer früheren Studie bei Zwillingen und Geschwisterpaaren von Wainwright et al. (2008) aufgezeigt werden, in der eine Beziehung zwischen verschiedenen Aspekten des Persönlichkeitsmerkmals Offenheit und Intelligenz nachgewiesen werden konnte. Eine britische Forschergruppe um Davies et al. (2016) untersuchte kognitive Funktionen und das Bildungsniveau. Für diese GWAS standen die

Daten von 1112151 Probanden mit einem mittleren Alter von 56,91 Jahren zur Verfügung. Diese enthielten Ergebnisse aus kognitiven Tests zu Reaktionszeit, Gedächtnis, sowie Sprach- und Zahlenverständnis, ebenso wie Angaben zum Schulabschluss. Es konnten genomweite Signifikanzen für SNPs in 20 genomischen Regionen und signifikante genbasierte Gene in 46 Regionen identifiziert werden. Chen et al. (2017) konnte in einer GWAS unter chinesischen Grundschulkindern mehrere SNPs identifizieren, die Signifikanzen zu mathematischen Fähigkeiten aufzeigen. Zwei verschiedenen Kohorten von insgesamt 998 Probanden wurde DNA aus Blutproben entnommen und über eine Million SNPs analysiert. Davon konnten vier SNPs (rs1012694, rs11743006, rs17778739 und rs17777541) des SPOCK1-Gens auf Chromosom 5q31.2 mit genomweiter signifikanter Assoziation zu mathematischen Fähigkeiten bei chinesischen Kindern identifiziert werden.

2.3 CREB1

CREB1 (cAMP response element binding protein) gilt als gut untersuchter Transkriptionsfaktor. Seit Jahrzehnten bildet er den Gegenstand zahlreicher Studien, insbesondere auf dem Gebiet der Gedächtnisforschung. CREB1 kann als Kandidatengen für kognitive Fähigkeiten gesehen werden, da es eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis spielt (Chen et al., 2010). Kognitive Einbußen bei Patienten mit Alzheimer werden in Verbindung mit einer verminderten CREB-Konzentration im post-mortem Gehirn von Patienten mit Alzheimer gebracht (Liang et al., 2007). Bei der leichten geistigen Behinderung (*mild mental impairment*, MMI) wurden vier Genloci identifiziert, die im Zusammenhang mit MMI stehen. Einer davon wurde in direkter Nähe zu CREB1 lokalisiert (Butcher et al., 2005). Bereits 1963 erforschten Kandel und Tauc neuronale Mechanismen einfacher Formen des Lernens (Kandel und Tauc, 1963). In den darauffolgenden Jahren wurden verschiedene tierische Modellsysteme entwickelt (Tabelle 4), um mit einfachen Formen des Lernens, wie beispielsweise Habituation, Sensibilisierung und Klassisches Konditionieren die neuronalen Mechanismen von Lern- und Gedächtnisprozessen zu erforschen (Mayford et al., 2012).

Tabelle 4: Tierische Modellsysteme zur Erforschung von Lern- und Gedächtnisprozessen

Jahr	Reflexsysteme	Versuchstiere	Autoren
1963	Rückzugsreflex	Aplysia	Kandel und Tauc
1966	Beugereflex	Katzen	Spencer et al.
1969	Fluchtreflex	Tritonia	Willows und Hoyle
1969	Fluchtreflex	Flusskrebse	Krasne
1973	Rückzugsreflex	Pleurobranchaea	Mpitsos und Davis
1974	Vestibulookulärer Reflex	Hermisenda	Alkon
1975	Vermeidungsreflex	Limax	Gelperin
1978	Rüsselreflex	Honigbienen	Menzel und Erber
1983	Lidschlagreflex	Hasen	Thompson et al.

(Zusammenfassung aus Mayford et al., 2012).

Im Mittelpunkt von Kandels Untersuchungen stand der kalifornische Seehase, eine Meeresschnecke der Gattung *Aplysia*. Bei diesem Weichtier ist die Fähigkeit zur Habituation, Sensitivierung und zum assoziativen Lernen beobachtbar. Wurde der Fühler (*gill*) bzw. das Saugrohr (*siphon*) berührt, trat eine Rückzugreflex auf, bei wiederholter Darbietung des Reizes eine Habituation. Entsprechend wird dieser Reflex als Kiemenrückzugreflex bzw. *gill and siphon withdrawal reflex* bezeichnet (Kandel et al., 2000). Im Jahr 1987 beschrieben Montminy und Bilezikjian CREB als zellulären Transkriptionsfaktor, der das cAMP Response Element (CRE) bindet, wodurch die Transkription der Somatostatin-Gene zunimmt (Montminy und Bilezikjian, 1987). Mehr als ein Jahrzehnt später fanden Dash et al. heraus, dass die Proteinkinase A für langfristige Lernvorgänge in *Aplysia* die Genexpression mit Hilfe von CREB aktiviert (Dash et al., 1990). Die Bedeutung von CREB für das Langzeitgedächtnis konnte neben *Aplysia* (Dash et al., 1990, Martin et al., 1997), auch in der Taufliede *Drosophila* (Yin et al., 1994, 1995), in Mäusen (Bourtchuladze et al., 1994; Zhou et al., 2009) und in der Honigbiene *Apis mellifera* (Felsenberg et al., 2015) nachgewiesen werden. Humanes CREB1 (auch als CREB bezeichnet) wird in verschiedenen Gehirngeweben exprimiert, wobei die Expressionsrate im Kleinhirn am höchsten ist, jedoch geringer ausfällt im Vergleich zu anderen Körpergeweben, wie z.B. Hoden oder transformierten Lymphozyten, die mit die höchste Ausschüttung an CREB1 aufweisen (Abbildung 8 und Abbildung 9).

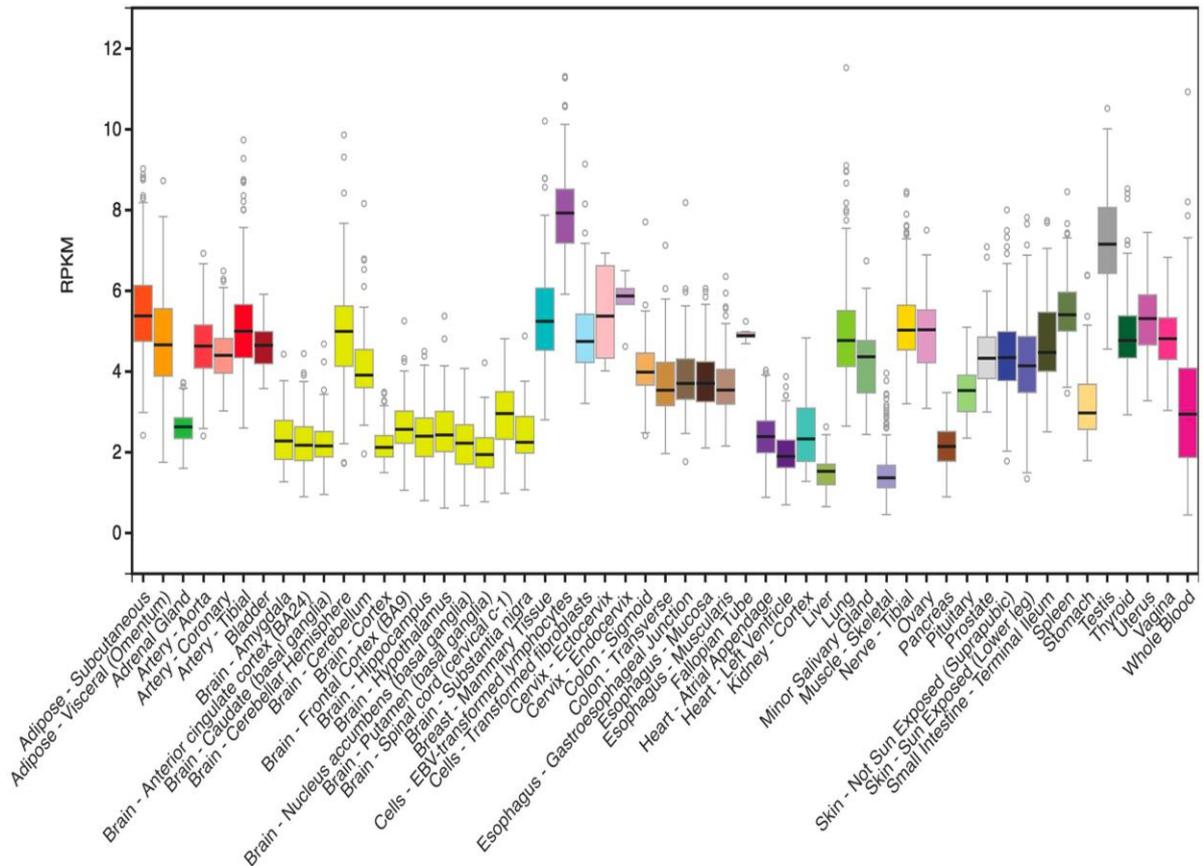


Abbildung 8: Differenzielle Expression von CREB1 im Gewebe. Die höchste Expressionsrate zeigt sich im Hoden und in transformierten Lymphozyten. (Genotype-Tissue Expression project, 2017).

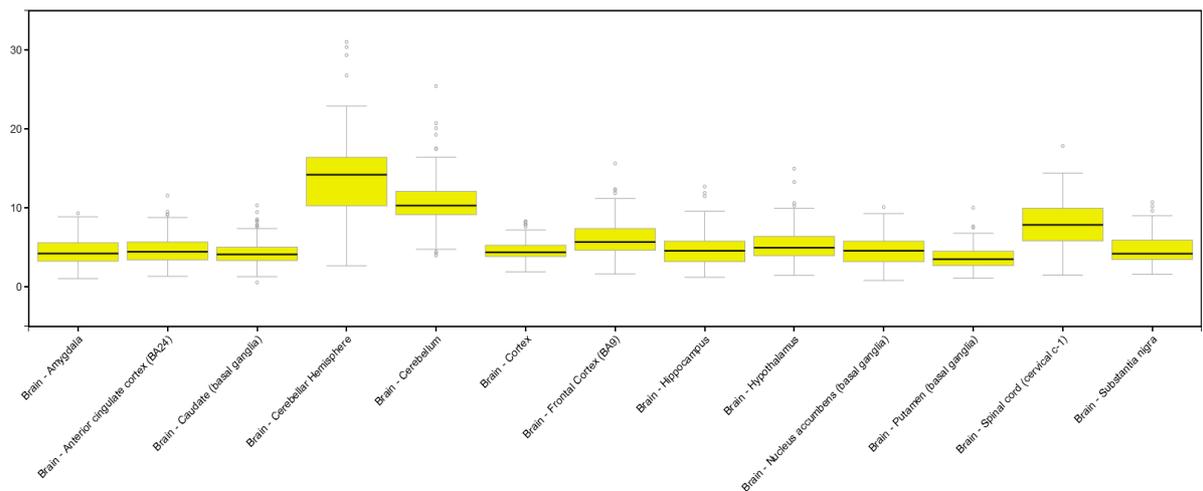


Abbildung 9: Expressionsmuster von CREB1 im Gehirn. Die Ausschüttung ist in den Kleinhirnhemisphären am höchsten (Genotype Tissue Expression project, 2017).

2.3.1 Genstruktur und Isoformen

Das humane CREB1-Gen wurde auf Chromosom 2 (2q32.3-q34) lokalisiert (Taylor et al., 1990). Es besteht aus mindestens 12 Exons (Walker et al., 1996) und umfasst einen Genombereich von 75.67 kB (AceView, 2012). Es sind drei funktionelle Isoformen von CREB1 bekannt, die durch alternatives Spleißen entstehen: CREB α , CREB Δ und CREB β . Von den genannten Isoformen kommt CREB Δ am häufigsten vor und wird ubiquitär im menschlichen Gewebe exprimiert. Es umfasst in etwa 60% bis 70% des gesamten CREB in einem Gewebe. Das Transaktivierungspotential von CREB α und Δ ist ungefähr gleich, während das von CREB β signifikant geringer ist. CREB β , das zusammen mit CREB Δ exprimiert wird, hat keinen signifikanten Einfluss auf die Promoteraktivität. Folglich wird CREB β nur eine untergeordnete Rolle in der innerhalb der CREB-abhängigen Genexpression zuteil (Blendy et al., 1996). Deletionen dieser drei Spleißvarianten von CREB1 sind nicht mit menschlichem Leben vereinbar (Blendy et al., 1996, Rudolph et al., 1998). Bei Mäusen kam es durch globale Deletion des Exons 2 des CREB Gens zu einem Verlust der Isoformen CREB α und CREB Δ , während die Bildung von CREB β aufrechterhalten blieb. Die Tiere blieben lebensfähig und hatten einen weitgehend normalen Phänotyp (Hummler et al., 1994), jedoch konnten Beeinträchtigungen des Langzeitgedächtnisses beobachtet werden (Bourtchuladze et al., 1994). Mit 341 Aminosäuren ist CREB α die längste Isoform. CREB Δ fehlen dagegen 14 Aminosäuren am C-Terminus der Aktivierungsdomäne. CREB β ist am N-terminalen Bereich um 40 Aminosäuren kürzer (Abbildung 10). Es existieren noch weitere gewebsspezifische, jedoch weniger häufig auftretende Spleißformen von CREB (Waeber und Habener, 1991; Ruppert et al., 1992). Aufgrund der Sequenzhomologie erfolgt eine Zuordnung von CREB1 in die CREB-ATF-Unterfamilie.

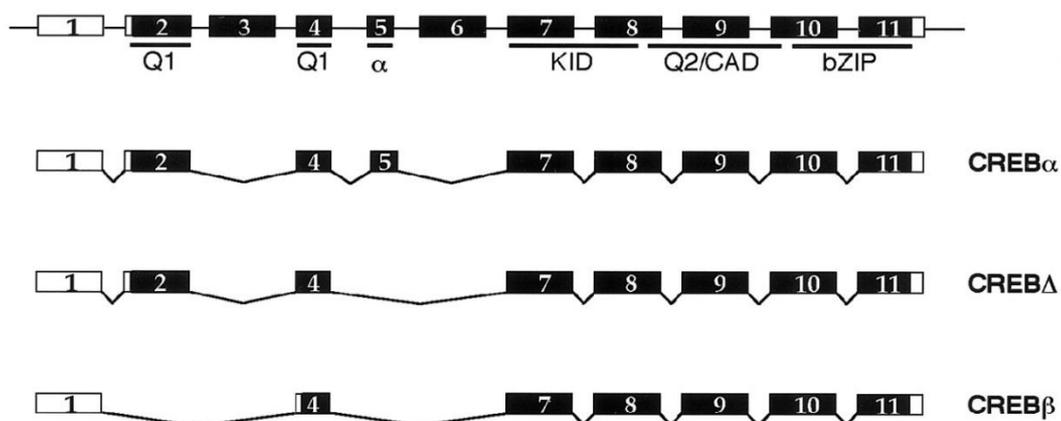


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Domänenstruktur (Q1, Q2, α , KID, Q2/CAD und bZIP) und Isoformen von CREB1 im Mausmodell (modifiziert nach Blendy et al., 1996).

2.3.2 Die Familie der CREB-ATF-Transkriptionsfaktoren

Neben CREB1 gehört auch das cAMP Response Element Modulatory Protein (CREM) und der Activating Transcription Factor 1 (ATF-1) zur CREB/ATF-Subfamilie (Ruppert et al., 1992). Eine Übersicht der Untergruppen zeigen Tabelle 5 und Abbildung 11.

Tabelle 5: Mitglieder der CREB-ATF-Unterfamilie (modifiziert nach Hai et al., 1999).

Untergruppe	Korrespondierende Transkriptionsfaktoren
CREB-1	CREB-1 CREM ATF-1
ATF-2 (CRE-BP1)	ATF-2 (CRE-BP1) ATFa CRE-BPa
ATF-3	ATF-3 JDP2
CREB-2 (ATF-4)	CREB-2 (ATF-4) ATFx ATF-6
ATF-6	ATF-6 CREB-RP
B-ATF	B-ATF JDP-1

CREB1 und ATF-1 werden beide ubiquitär im Organismus exprimiert, während CREM im neuroendokrinen Gewebe die höchste Expressionsrate zeigte (Mayr und Montminy, 2001). Bei allen drei Transkriptionsfaktoren zeigt sich eine ähnliche genomische Struktur (Abbildung 11). Diese setzt sich je nach Isoform aus einer zentral gelegenen 60 Aminosäuren umfassenden kinaseinduzierten Domäne (KID) und zwei glutaminreichen Aktivierungsdomänen, Q1 und Q2, zusammen (Quinn, 1993). Der Grad der Aminosäure-Identität liegt für CREB1 und ATF-1 bei 75%. Am deutlichsten ist die Übereinstimmung im Bereich der basischen Region und der basischen Leucin-Zipper-(bZIP) Domäne (Hurst et al., 1991). Trotzdem sind innerhalb Struktur und Funktion zwischen CREB1 und ATF-1 deutliche Unterschiede erkennbar. So fehlt beispielsweise die Q1-Domäne im ATF-1 Protein. Der 27 Aminosäuren lange aminoterminal Bereich (NTR) von ATF-1 unterscheidet sich ebenfalls stark vom N-Terminus von CREB1 (Hurst et al., 1991). Um an der Ausbildung eines Langzeitgedächtnisses mitwirken zu können, muss CREB1 zunächst aktiviert werden. Dies kann über unterschiedliche Signalwege erfolgen, z.B. über den cAMP Signalweg unter Vermittlung durch den N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA) Rezeptor oder den CREB regulierenden transkriptionellen Koaktivator (CRTC).

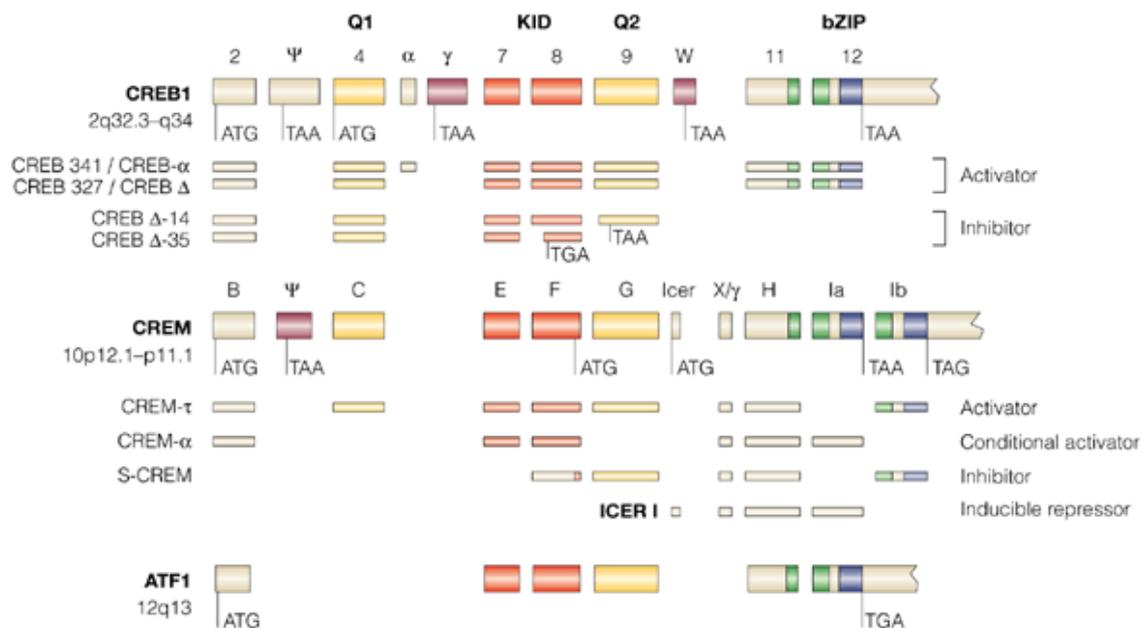


Abbildung 11: Mitglieder der CREB/CREM/ATF-1 Familie (nach Mayr und Montminy, 2001). Es herrscht eine große Übereinstimmung hinsichtlich der genomischen Struktur von CREB, CREM und ATF-1. Die N-terminal gelegene Kinase-Domäne (KID) wird von zwei glutaminreichen Domänen, Q1 (CREB1 und CREM) und Q2 (CREB1, CREM und ATF-1) flankiert. Die DNA-bindende Domäne, welche aus einem basischen Leucin-Zipper (bZIP) besteht, befindet sich am C-Terminus.

2.3.3 Die Aktivierung von CREB1 über die Proteinkinase A

Der cAMP-Signalweg ist eine sehr gut charakterisierte Signaltransduktionskaskade, die die meisten ihrer zellulären Effekte über die Aktivierung der cAMP abhängigen Proteinkinase A (PKA) vermittelt (Johnson et al., 2001a). Im nicht aktivierten Zustand liegt PKA als inaktives Holoenzym vor, das sich aus zwei katalytischen (C) und einem Dimer aus zwei regulatorischen (R) Untereinheiten zusammensetzt (Hansson et al., 2000). Verschiedene Isoformen von beiden C-Untereinheiten ($C\alpha$, $C\beta$ und $C\gamma$) und R-Untereinheiten ($R1\alpha$, $R1\beta$, $R2\alpha$ und $R2\beta$) wurden im Gewebe von Säugetieren gefunden. Die $C\alpha$ -Isoform wird ubiquitär exprimiert in den meisten Geweben, während die Expression der $C\beta$ -Isoform im Gehirn sehr hoch ist (Cadd und McKnight, 1989). PKA- $C\gamma$ wird nur im Hoden ausgeschüttet (Foss et al., 1992). Alle vier Isoformen der R-Untereinheit werden im menschlichen Gehirn exprimiert (Chang et al., 2003). Die R-Untereinheit kontrolliert nicht nur die PKA-Aktivität, sondern lokalisiert auch die Kinase im Inneren der Zelle. Bindet der *second messenger* cAMP an die regulatorischen Untereinheiten, werden die C-Untereinheiten frei und translozieren in den Nukleus (Abbildung 12). Dort übertragen sie eine Phosphatgruppe auf einen Serylrest des CRE-Bindeproteins, das sog. CREB1, welches dadurch aktiviert wird. (Dettmer et al., 2006). CREB1 konnte als einer der ersten Faktoren identifiziert werden, der die transkriptionelle Antwort auf einen erhöhten cAMP-Spiegel vermittelt (Gonzalez et al., 1989).

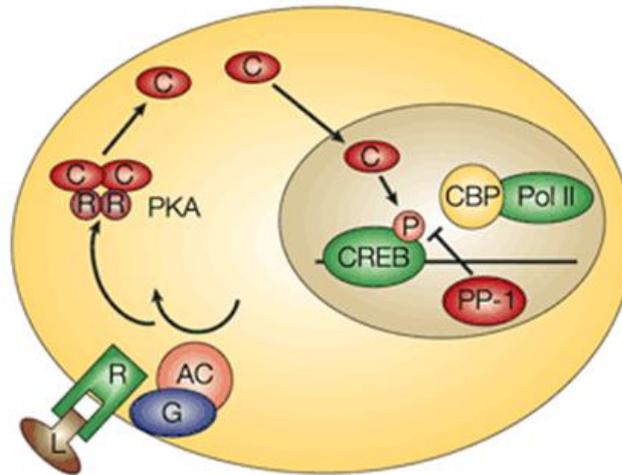


Abbildung 12: Aktivierung des Transkriptionsfaktors CREB durch cAMP (Beavo und Brunton, 2002). Sobald ein Ligand (L) an seinen Rezeptor (R) gebunden hat, wird die α -Untereinheit des rezeptorgekoppelten G-Proteins, die die Adenylatcyclasen (AC) stimulieren kann, abgespalten. Hieraus resultiert eine erhöhte Produktion von cAMP. Dieses bindet an die regulatorischen Untereinheiten (R) der Proteinkinase A (PKA), die daraufhin die katalytischen Untereinheiten (C) in das Cytosol entlässt. Nach Diffusion der katalytischen Untereinheiten in den Nucleus, phosphorylieren diese CREB. Durch die Phosphorylierung von CREB wird der Koaktivator CREB Binding Protein (CBP) rekrutiert. Dieser interagiert mit RNA-Polymerase II (POL II) und aktiviert auf diesem Weg die Transkription. Nachdem CREB durch Phosphatase (PP)-1 dephosphoryliert wird, endet die Genaktivierung (Beavo and Brunton, 2002).

2.3.4 Aktivierung von CREB1 über den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor

N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA) Rezeptoren nehmen eine wichtige Funktion bei Lernprozessen, Gedächtnisbildung und synaptischer Plastizität ein (Collingridge und Bliss, 1995; Yashiro und Philpot, 2008). Es handelt sich um heteromere Rezeptoren, die aus vier funktionell unterschiedlichen Regionen aufgebaut sind. Jede dieser Untereinheiten besteht wiederum aus weiteren Subtypen (Traynelis et al., 2010; Flores-Soto et al., 2012). NMDA-Rezeptoren sind im aktivierten Zustand insbesondere für Kalziumionen permeabel. Der hohe Einstrom von Kalziumionen ist erforderlich für die synaptische Plastizität im Rahmen von Lern- und Gedächtnisprozessen (Flores-Soto et al., 2012). Damit die Rezeptoren aktiviert werden können, benötigen sie neben einer Bindung der Agonisten Glutamat und Glycin (Johnson und Ascher, 1987), eine gleichzeitige Depolarisation der Nervenzellmembran. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass der Ionenkanal eines NMDA-Rezeptors spannungsabhängig beim Ruhemembranpotential durch ein Mg^{2+} -Ion blockiert wird. Nur eine gleichzeitige Depolarisation und Ligandenbindung führt zur Ablösung von Mg^{2+} und zur Öffnung des Rezeptorkanals (Mayer und Westbrook 1987; Ascher und Nowak, 1988). Diese Ionenkanäle besitzen eine hohe Durchlässigkeit für Na^+ , K^+ und Ca^{2+} -Ionen (Monaghan et al., 1989). NMDA-Rezeptoren verfügen zudem über die Fähigkeit, die Stärke der synaptischen Verbindung über den Ca^{2+} -Spiegel zu regulieren: ein hoher Einstrom führt zur

Aktivierung von Proteinkinasen und Langzeitpotenzierung (LTP), während ein nur mäßiger Ca^{2+} -Einstrom zur Aktivierung von Proteinphosphatasen und einer langfristigen Abschwächung führt (Citri und Malenka, 2008). Nach der Membrandepolarisation wird CREB1 durch die Kalzium/Calmodulin-abhängige Kinase (CaMK) phosphoryliert und aktiviert (Thompson et al., 1995). Veränderte NMDA-Rezeptor-Expressionen konnten auch in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Alzheimer-Demenz beobachtet werden (Jiang und Jia, 2009). Abbildung 13 zeigt die Phosphorylierung von CREB1 über den NMDA-Rezeptor.

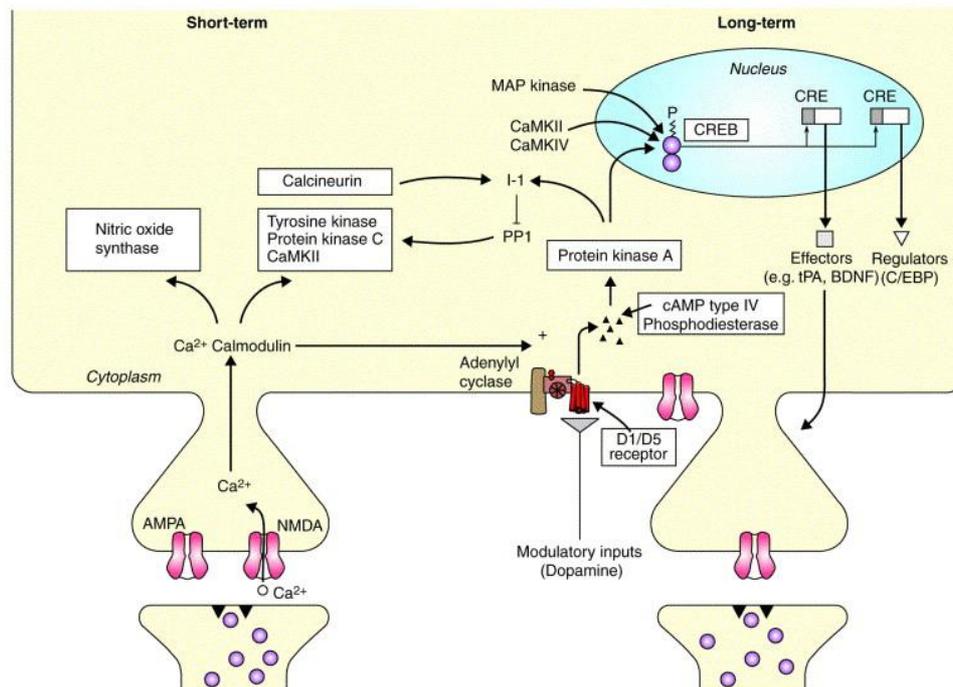


Abbildung 13: Aktivierung von CREB1 über NMDA (Abel und Lattal, 2001). Nach NMDA Rezeptorstimulation kommt es zum Einstrom von Ca^{2+} in die Zelle. Über die Bindung von Kalzium an Calmodulin kommt es zu einer Aktivierung verschiedener Kinasen. Eine Langzeit-Potenzierung entsteht, wenn durch den Ca-Calmodulin-Komplex die Adenylatcyclase aktiviert wird. Diese katalysiert die Umwandlung ATP in cAMP, welches wiederum PKA aktiviert. Zusammen mit CamKII, CamKIV und Mitogen-aktivierten Protein-(MAP)-Kinasen aktiviert PKA schließlich CREB.

2.3.5 Die Aktivierung von CREB1 über CRTC

Ein weiterer Koaktivator von CREB1 ist CRTC (CREB regulierender transkriptioneller Koaktivator), auch TORC (transducer of regulated CREB) genannt. Unabhängig von einer Phosphorylierung von CREB1, treten vier Moleküle von CRTC mit der DNA-bindenden Domäne von CREB1 in Wechselwirkung und können ebenfalls die Gentranskription stimulieren (Phu et al., 2011). Neben CRTC1 wurden auch noch die Koaktivatoren CRTC 2 und CRTC 3 identifiziert, wobei nur CRTC1 überwiegend im Gehirn und die beiden anderen ubiquitär exprimiert werden (Conkright et al., 2003). Alle drei CRTCs haben eine ähnliche modulare Struktur, die sich aus einer N-terminalen Domäne, einer zentralen

Regulationsdomäne, einer Spleißdomäne und einer Transaktivierungsdomäne zusammensetzt (Luo et al., 2012). Es hat sich gezeigt, dass nicht nur die Phosphorylierung von CREB1 mittels Kinasen bei der Ausbildung eines Langzeitgedächtnisses eine Rolle spielt, sondern auch die synergistische Aktivierung durch CRT1C1 dazu beiträgt (Kovacs et al., 2007).

2.4 CREB1 und Langzeitgedächtnis

Die Differenzierung des Gedächtnisses in Kurz- und Langzeitgedächtnis wurde erstmals durch den amerikanischen Philosophen William James beschrieben. Dabei unterschied er zwischen einem Kurzzeitgedächtnis, welches nur wenige Sekunden bis Minuten andauert und einem mehrere Wochen, Monate oder auch ein ganzes Leben andauerndem Langzeitgedächtnis, welchem er die Bezeichnung „sekundäres Gedächtnis“ gab (Vianna et al., 2000). In den folgenden Jahrzehnten fanden weitere, präzisere Einteilungen der Gedächtnisformen statt. Der Inhalt des unmittelbaren Gedächtnisses (*immediate memory*), von manchen Autoren auch als Ultrakurzzeitgedächtnis bezeichnet, mit einer Wiederabrufbarkeit von nur wenigen Sekunden, kann in ein Arbeitsgedächtnis übergehen, vorausgesetzt es findet eine aktive Wiederholung des zuvor Aufgenommen statt (Baddeley und Hitch, 1974). Inhalte des Kurzzeitgedächtnisses können jedoch auch über eine längere Dauer bis hin zu einem Zeitpunkt, in dem sich das Langzeitgedächtnis konsolidiert, bestehen bleiben (Squire und Kandel, 1999). Die Phase der Konsolidierung bezeichnet den Übergang von einer instabilen, temporär nur kurz existierenden Form in eine stabile langlebige Form und gehört neben der Kodierung (Aufnahme der Information in ein frühes Kurzzeitgedächtnis), Speicherung und dem Wiederabruf der Informationen zu den vier Phasen der Gedächtnisverarbeitung (Kandel et al., 2000). Welche Bedeutung CREB1 für das Langzeitgedächtnis hat, wurde 1990 durch Eric Kandel erforscht. Er nahm vor allem Untersuchungen an der Meerschnecke *Aplysia* vor, die mit ihren circa 20.000 Nervenzellen die Fähigkeit zur Habituation, Sensitivierung und assoziativem Lernen besitzt (Squire und Kandel, 1999; Kandel et al., 2000). Mit *Aplysia* wurden auch die molekularen Zusammenhänge des Langzeitgedächtnisses erforscht. Die Sensitivierung von *Aplysia* führt zur Aktivierung einer Gruppe von Interneuronen. Diese bilden zusammen mit sensorischen Neuronen axoaxonische Synapsen und verursachen eine erhöhte Freisetzung von Serotonin (Kandel und Schwartz, 1982). Die Menge an cAMP in den sensorischen Neuronen nimmt zu. Dies geschieht durch die Bindung von Serotonin an einen metabotropen Rezeptor, welcher die Aktivität der Adenylatzyklase über ein G-Protein steuert (Bernier et al., 1982). Das cAMP aktiviert wiederum die PKA dessen katalytische Komponente CREB1 phosphoryliert, wie bereits oben beschrieben wurde. Das CREB1-Protein ist bei *Aplysia*, *Drosophila* und Wirbeltieren direkt mit der Anlage eines Langzeitgedächtnisses verbunden (Bailey et al.,

1994). Untersuchungen in anderen Systemen, wie z.B. bei der Maus, implizieren die Bedeutung von CREB1 für das Langzeitgedächtnis auch bei Säugetieren (Bourtchuladze et al., 1994; Pittenger et al. 2002). Durch CREB1 werden sogenannte unmittelbare frühe Gene (*immediate early genes*) aktiviert, wovon eines der Gene für das Enzym Ubiquitinhydrolase kodiert (Alberini et al., 1994), ein anderes kodiert für den Transkriptionsfaktor C/EBP (Hedge et al., 1997). Ubiquitinhydrolase führt zum Abbau der hemmenden regulatorischen Untereinheit der PKA. Die dadurch aktivierte PKA kann nun wieder im Kern CREB1 aktivieren, wodurch ein Rückkopplungsmechanismus entsteht. Eine dauerhafte Aktivierung der PKA wird durch Phosphodiesterasen vermieden, die cAMP abbauen (Rybalkin und Beavo, 1996). Abbildung 14 zeigt die Bedeutung von CREB1 bei der Ausbildung des Langzeitgedächtnisses.

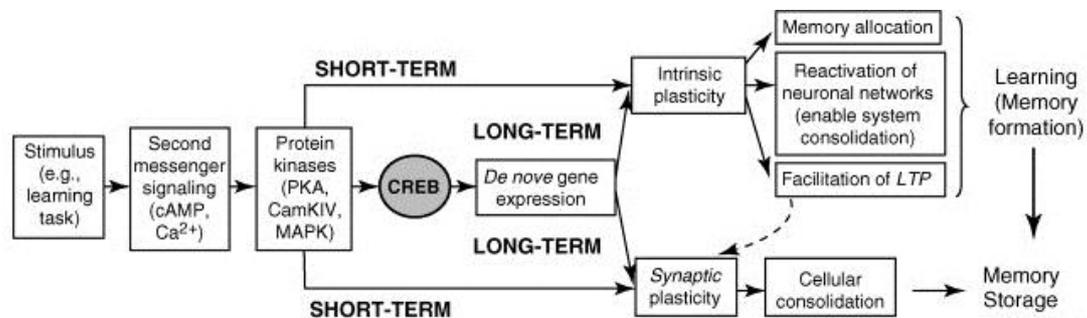


Abbildung 14: CREB1 und seine Rolle in Bezug auf Lernen und Gedächtnis (Benito und Barco, 2010). Ein ankommender Reiz führt über Second Messenger zur Aktivierung von Proteinkinasen und löst eine frühe Phase der Langzeitpotenzierung (E-LTP) aus. Bei länger anhaltender Protein-Kinase-Aktivität wird die CREB-abhängige Genexpression induziert. CREB-regulierte Gene haben sowohl die Fähigkeit zur synaptischen Remodellierung (strukturell und funktionell), wie auch zur intrinsischen Erregbarkeit. Beide Eigenschaften interagieren und tragen so zu Lern- und Gedächtnisprozessen bei. Während die Verstärkung der synaptischen Übertragung als einer der wesentlichen Bestandteile des Gedächtnisses gesehen wird, kommt der Modulation der intrinsischen Erregbarkeit eher eine indirekte Rolle zu: Sie kann zum Ort der Informationsspeicherung beitragen, das Auftreten synaptischer Veränderungen unterstützen oder sie ermöglicht die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten auf der Netzwerk- oder Systemebene, indem sie die Neuronen in einem angeregtem Zustand behält. Diese drei Phänomene scheinen eher mit der Gedächtnisbildung durch Lernprozesse in Verbindung zu stehen, als mit der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten.

Neben der bedeutenden Funktion von CREB1 in Bezug auf die Langzeitplastizität und Erinnerung gibt es auch Hinweise auf eine veränderte Funktion von CREB1 und seinen Koaktivatoren im Rahmen verschiedener Erkrankungen, die mit einer Störung der Kognitionen einhergehen.

2.5 CREB1 und kognitive Beeinträchtigung bei syndromalen Erkrankungen

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl neuer Gene für die vererbte Intelligenzminderung identifiziert. Bei einigen von ihnen konnte ein direkter Einfluss auf den cAMP-CREB-Signalweg nachgewiesen werden (Tabelle 6).

2.5.1 CREB1 und das Rubinstein-Taybi-Syndrom

Das Rubinstein-Taybi-Syndrom (RSTS) tritt klinisch vor allem durch faziale und dentale Anomalien, breite Daumen und Großzehen, sowie einer Wachstumsverzögerung in Erscheinung (Rubinstein und Taybi, 1963). In vielen Fällen zeigen sich zusätzlich eine mentale Retardierung und Lernschwierigkeiten. Betroffene haben einen durchschnittlichen IQ-Wert zwischen 35 und 50, wobei es auch dokumentierte Abweichungen gibt. Ein Großteil aller Fälle ist auf heterozygote de novo Mutationen zurückzuführen und betrifft neben dem EP300-Gen (Roelfsema et al., 2005; van Belzen et al., 2011) insbesondere das CREB-bindende Protein (CBP), den Koaktivator von CREB (Petrij et al., 1995). Während bei 5% Mutationen im EP-300 Gen auftraten, konnten bei 50% bis 60% aller Erkrankten Mutationen im CBP-Gen nachgewiesen werden (Roelfsema et al., 2005; Hennekam, 2006). Mutationen im CBP-Gen sind mit einer schwerwiegenderen Symptomatik verknüpft (Lopez-Atalaya et al., 2014). So konnten schwere kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit einer großen Deletion im CBP-Gen beobachtet werden (Schorry et al., 2008). Dies kann auf eine Beteiligung der CREB1-abhängigen Gentranskription bei der Ausbildung des Langzeitgedächtnisses zurückzuführen sein (Hallam et al., 2006). Die Bedeutung von Mutationen im CBP-Gen auf die Ausbildung des Langezeitgedächtnisses wird im Tiermodell durch Versuche mit $Cbp^{+/-}$ mutanten Mäusen hervorgehoben, bei denen eine Beeinträchtigung bestimmter Formen des Lernens zu beobachten war. Durch Gabe von Phosphodiesterase 4 (PDE 4)-Inhibitoren, kam es zu einer Zunahme der Creb-abhängigen Genexpression und infolge dessen zu einer Verbesserung der kognitiven Symptomatik (Bourtchouladze et. al, 2003).

2.5.2 CREB1 und das Coffin-Lowry-Syndrom

Bei dem Coffin-Lowry-Syndrom (CLS), das erstmals von Coffin (Coffin et al., 1966) und Lowry (Lowry et al., 1971) unabhängig voneinander beschrieben wurde, handelt es sich um einen Symptomkomplex, der neben körperlichen Auffälligkeiten auch eine Einschränkung der geistigen Entwicklung zeigt. Klinisch zeigt sich bei einem Großteil der Betroffenen eine mentale Retardierung mit IQ-Werten zwischen 15 und 60 (Pereira et al., 2010), jedoch gibt

es geschlechtsspezifische Unterschiede. Während bei den meisten männlichen Patienten eine schwere Intelligenzminderung vorliegt, variiert bei den Frauen der Grad des Intelligenzniveaus und kann sogar Normalwerte erreichen (Hanauer und Young, 2002). So betrug der durchschnittliche IQ-Wert in einer Studie von Simensen bei männlichen Betroffenen 43,2, bei den weiblichen Überträgerinnen 65,0 und 90,8 bei einer normalen Kontrollgruppe (Simensen et al., 2002). Bei Patienten mit CLS wurde eine Vielzahl von Mutationen an einem Gen an Xp22.2 identifiziert. Dieses Gen kodiert für die ribosomale S6 Kinase-2 (RSK2) (Trivier et al., 1996), eine Proteinkinase, die durch Phosphorylierung von CREB1 an Serin-133 zu dessen Aktivierung führt (Ginty et al. 1994; Xing et al. 1996). In einer in-vitro-Studie zeigte sich, dass die Fähigkeit von RSK2, CREB1 zu phosphorylieren, im direkten Zusammenhang mit dem Intelligenzniveau von Patienten mit CLS stand (Harum et al., 2001).

2.6 CREB1 und kognitive Beeinträchtigung bei neurodegenerativen Erkrankungen

2.6.1 CREB1 und Chorea Huntington

Die kognitive Beeinträchtigung gilt als frühes klinisches Merkmal der Huntington Krankheit. Um die Gedächtnisfunktionen bei Chorea Huntington zu untersuchen, analysierten Giralt et al. (2012) das räumliche Gedächtnis, sowie das Wiedererkennungsgedächtnis bei einem Knock-in Mausmodell (HdH Q¹¹¹ und Q⁷). Seine Untersuchungen konnten darlegen, dass HdH^{Q¹¹¹/Q⁷} mutante Mäuse ein normales Kurzzeitgedächtnis, jedoch eine altersspezifische, signifikante Beeinträchtigung im Langzeit-Wiedererkennungsgedächtnis aufwiesen. Weiter wurde die Menge des Gesamt-Creb, von Serin-133-phosphoryliertem Creb und von Cbp aus Hippocampus-Proben von achtmonatigen HdH^{Q⁷/Q⁷} Wildtypmäusen und HdH^{Q¹¹¹/Q⁷} mutanten Mäusen untersucht. Eine Western Blot Analyse offenbarte eine ähnliche Menge an phosphorylierten und Gesamt-Creb, allerdings war die Menge an Cbp in den mutanten Mäusen signifikant geringer im Vergleich zu den Wildtypmäusen. Dagegen blieb die Menge an Cbp zwischen HdH^{Q⁷/Q⁷} Wildtypmäusen und HdH^{Q¹¹¹/Q⁷} mutanten Mäusen im Alter von vier Monaten unverändert. Zu diesem Zeitpunkt konnten auch keine kognitiven Beeinträchtigungen bei den mutanten Mäusen festgestellt werden. Eine geringere Menge von Cbp ging auch mit einer Dysregulation verschiedener Zielgene (c-fos, Nr4a und Arc) von Creb/Cbp einher, die allesamt mit synaptischer Plastizität und Gedächtnis in Verbindung stehen. Hippocampus-Proben von Patienten mit Huntington Krankheit ergaben im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe ebenfalls erniedrigte Werte für CBP, jedoch nicht signifikant (Giralt et al., 2012). Eine verminderte Cre-abhängige Genexpression infolge

geringerer Mengen an Cbp ist auch mit kognitiven Beeinträchtigungen im Mausmodell der Alzheimer Krankheit verbunden (Espana et al., 2010).

Tabelle 6: Effekte der veränderten CREB-Aktivität bei Erkrankungen mit kognitiven Störungen (Saura und Valero, 2011)

Erkrankung	CREB-Effektor	Physiologischer Effekt
Morbus Alzheimer	CREB	↓ CREB Phosphorylierung ↓ CREB Transkription ↓ synaptische Plastizität, Synapsenverlust
	CBP	↓ CREB/CBP Transkription ↑ kognitive Defizite
	CRTC1	↓ CREB Transkription, Gedächtnis
Chorea Huntington	CREB	↓ CREB Transkription ↓ Energiestoffwechsel ↓ motorische Defizite, Zelltod
	CBP	↓ CBP Transkription, striatale Neuronen ↓ Lebenserwartung
Rubinstein-Taybi-Syndrom	CBP	skelettale Anomalien ↓ CREB Transkription ↑ kognitive Defizite
Coffin-Lowry-Syndrom	RSK2	↓ CREB Transkription ↑ kognitive Defizite

2.6.2 CREB1 und Morbus Alzheimer

Alzheimer ist klinisch charakterisiert durch eine langsame, progrediente Störung des Erinnerungsvermögens, Denkens und des Verhaltens, die mit Demenz und einem tödlichen Verlauf einhergeht. Was den Mechanismus dieser Erkrankung betrifft, wurden in den letzten zwei Jahrzehnten viele Fortschritte gemacht, besonders bei der Prozessierung von Amyloid-Vorläufer-Protein, Aβ, und Tau-Anomalien. Nichtsdestotrotz bleibt der Mechanismus, welcher zu einer Beeinträchtigung der Kognition und des Erinnerungsvermögens bei Patienten mit Alzheimer führt, nur schwer zu verstehen (Liang et. al, 2007). Es gibt starke Hinweise, dass CREB als Schlüsselmolekül für Lernen und Gedächtnis zählt und als Kernkomponente des molekularen Schalters beim Übergang vom Kurzzeit- zum Langzeitgedächtnis fungiert (Barco et al., 2003). Störungen der Kognitionen und des Erinnerungsvermögens bei

Alzheimer werden in Zusammenhang mit einer Herabregulierung der CREB-Aktivität gebracht (Matsuzaki et al., 2006), jedoch ist der Mechanismus, der dazu führt, nicht eindeutig erforscht. Die Aktivität von CREB wird hauptsächlich durch den cAMP-PKA-CREB Signalweg reguliert. Im Rahmen einer post-mortem-Studie wurde eine verminderte Aktivität von PKA im Gehirn von Patienten mit Alzheimer festgestellt (Kim et al., 2001). Es konnte gezeigt werden, dass die RII α - und RII β -Untereinheit von PKA selektiv von Calpain abgebaut wird – beide in-vitro und in-vivo und dieser Abbau im Zusammenhang mit der Aktivität von Calpain im menschlichen Gehirn stand. Basierend auf diesen Beobachtungen wurde folgender Mechanismus postuliert, der zu einer Unterregulierung von PKA und CREB im Gehirn von Alzheimer Patienten führt. Zunächst führt eine Überaktivierung von Calpain aufgrund einer Kalzium-Dysregulation zu einem zunehmenden Abbau und somit zu einem abnehmenden Spiegel von PKA-RII im Alzheimer Gehirn. Da wenig PKA-RII unter basalen Bedingungen zur Verfügung steht, um PKA-C vor einem Abbau zu schützen, werden die C-Untereinheiten von PKA, insbesondere C β , ebenfalls im Gehirn von Patienten mit Alzheimer abgebaut (Liang et al., 2007). Diese Erkenntnisse stimmen überein mit dem Ergebnis, dass C β im Gehirn von Alzheimer Patienten mehr von einem Abbau betroffen ist als C α , da es viel weniger Affinität hat, um an die R-Untereinheiten zu binden (Gamm et al., 1996), und es viel anfälliger für einen Abbau durch den mangelnden Schutz von ausreichend PKA-R ist. Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass im Gehirn von Patienten, die an Alzheimer erkrankt sind, eine gesteigerte Aktivierung von Calpain, die durch eine Dysregulation von Kalzium hervorgerufen wird, zu einem zunehmenden Abbau und folglich einer abnehmenden Aktivität von PKA führt. Dies führt folglich zu einer Unterdrückung von CREB und beeinträchtigt die Kognition und das Gedächtnis (Liang et al., 2007). Es konnte gezeigt werden, dass der PKA-CREB Signalweg für synaptische Plastizität und Kognition unerlässlich ist (Liang et al., 2007). Tieren, welchen es entweder an PKA-C β oder CREB mangelt, zeigen drastische Veränderungen ihrer synaptischen Plastizität und Langzeit-Potenzierung (Pittenger et al., 2006).

2.6.3 CREB1 und Schizophrenie

Die Schizophrenie gilt als multifaktorielles Krankheitsgeschehen, das mit einer Vielzahl von Symptomen einhergeht. Bei einem Großteil der Betroffenen zeigen sich kognitive Funktionseinschränkungen. So können Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigungen des Lernens und Gedächtnis, des Problemlösungsvermögens, der Sprache und/oder der sensomotorischen Fähigkeiten auftreten (Saykin et al., 1991; Heinrichs und Zakzanis, 1998;). Diese kognitiven Funktionsstörungen gelten zwischenzeitlich als zuverlässiger Prädiktor bei der Diagnosestellung (Mohamed et al., 1999). Polymorphismen in der Promoterregion von CREB1 können über eine Veränderung der Genexpression die

Pathophysiologie der Schizophrenie beeinflussen (Crisafulli et al., 2012). In der amerikanischen CATIE-Studie (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) konnten Zusammenhänge verschiedener Varianten von CREB und Schizophrenie festgestellt werden (Need et al., 2009). In einer anderen Studie wurde der Proteingehalt von drei Transkriptionsfaktoren, darunter auch von CREB1 in den Zellkernfraktionen obduzierter Kleinhirne von Patienten mit Schizophrenie und 13 Kontrollpersonen gemessen. Dabei konnte ein signifikanter Anstieg der Proteinexpression von CREB1 im Vermis des Cerebellums schizophrener Patienten festgestellt werden (Kyosseva et al., 2000). 80 nicht verwandte Schizophrenie-Patienten und eine Kontrollgruppe von 100 gesunden Personen wurden im Rahmen einer Studie auf genetische Varianten von CREB1 mittels SSCP (*single strand conformation polymorphism*) untersucht, gefolgt von einer direkten Sequenzierung von PCR Produkten. Zwei Varianten (-933T>C und -413>A) wurden nur bei Patienten mit Schizophrenie gefunden. Ein Patient mit der -933T>C Variante hatte ungewohnte klinische Merkmale zusätzlich zu typischen Symptomen der Schizophrenie (Kawanishi et al., 1999).

2.6.4 CREB1 und die Majore Depression

Die Majore Depression ist eine verbreitete psychische Erkrankung, die mit kognitiven Defiziten einhergeht. Diese Störungen betreffen Gehirnregionen mit unterschiedlichen kognitiven Kompetenzen, wie z.B. exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit und Gedächtnis (Hammar et al., 2009). Während das Alter und die ethnische Herkunft keinen Einfluss haben (Bauer et al., 2002), spielt im Rahmen der Pathogenese die Vererblichkeit eine Rolle. So erkranken Kinder mit einer positiven Familienanamnese häufiger und zu einem früheren Zeitpunkt, als Kinder, deren Eltern nicht an Depressionen erkrankt sind (Weissman et al., 1997). Im Zusammenhang mit Depressionen zählt CREB 1 zu den am besten untersuchten Transkriptionsfaktoren (Marsden, 2013). Postmortale Untersuchungen deuten auf eine eingeschränkte Funktion von CREB1 im präfrontalen Kortex (Dwivedi et al., 2003; Yamada et al., 2003; Pandey et al., 2007) und im Hippocampus bei Patienten mit einer Majoren Depression (Duric et al., 2010) hin. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die CREB1 Aktivität im präfrontalen Kortex und im Hippocampus durch die chronische Gabe von Antidepressiva zunahm (Thome et al., 2000; Pinnock et al., 2010). Guo et al., (2014), untersuchte in seiner Studie den Einfluss von fünf Polymorphismen des CREB1-Gens auf kognitive Funktionen bei Patienten mit einer Majoren Depression. Mit Hilfe verschiedener neuropsychologischer Testverfahren, wurden die kognitiven Leistungen in der Untersuchungsgruppe erfasst. Alle Genotypengruppen zeigten im Wortflüssigkeitstest (Verbal Fluency Test) signifikante Unterschiede. Beim SNP rs2551640 erzielten die Probanden mit der Genotypengruppe G/G geringere Werte im Vergleich zu den anderen Gruppen ($t=2.683$, $p=0.008$). Ebenfalls konnte eine deutliche Assoziation dieses SNPs dem

Farb-Wort-Interferenz-Test (Stroop Color and Word Test) festgestellt werden. Hier schnitt die Gruppe der G/G-Träger signifikant schlechter ab ($t=2.687$, $p=0.008$), als die A/A- und A/G-Träger. Keinen Einfluss nahm CREB1 auf das verbale und visuelle Kurzzeitgedächtnis. Guo sieht darin einen direkten Hinweis auf die Bedeutung von CREB1 für das Langzeitgedächtnis, nicht jedoch für das Kurzzeitgedächtnis bei Patienten mit einer Major Depression (Guo et al., 2014).

2.7 CREB1 und kognitive Fähigkeiten

Ein erster Hinweis, dass Proteine, welche an CRE binden, für das Langzeitgedächtnis benötigt werden, lieferten Studien bei Meeresschnecken der Gattung *Aplysia californica* (Dash et al., 1990). Dash verwendete in-vitro-Präparate, welche Veränderungen reproduzierten, die in-vivo während einer einfachen Erinnerungsform - bekannt als Sensibilisierung des *gill and siphon withdrawal reflex* (GSWR), auftraten. Man fand heraus, dass wenn körpereigenes CREB1 mit einem Überschuss von rekombinanten Oligodeoxynucleotiden (ODNs) konkurriert, die synaptische LTP, welche mit der Gedächtnisbildung in Verbindung steht, gestört ist. Anschließend wurden CREB1-Isoformen vom ZNS der *Aplysia* geklont und als entscheidend für die synaptische Langzeitplastizität in Verbindung mit Gedächtnisbildung befunden (Bartsch et al., 1995; Bartsch et al., 1998). Elektrophysiologische Studien in *Aplysia* haben gezeigt, dass eine abnehmende CREB1 Funktion langfristige, nicht jedoch kurzfristige Veränderungen in der Funktion der Synapsen hervorruft. Fasst man die Beobachtungen zusammen, so deutet dies darauf hin, dass für eine neuronale Plastizität, oder verbesserte Effektivität existierender Verbindungen, bekannt als *long-term potentiation/ long term facilitation* ein oder mehrere CREB1-Transkriptionsaktivatoren erforderlich sind (Dash et al., 1990). Veränderungen der synaptischen Funktionen (z.B. neuronale Plastizität) sind notwendig für Lernen und Gedächtnis (Lee et al., 2009). Entsprechend zeigt eine Reihe von Mäusen mit einer gezielten Störung der α - und δ -Isoformen von CREB1 ein intaktes Kurzzeitgedächtnis, wohingegen das Langzeitgedächtnis Störungen in mehreren, verhaltensbezogenen Aufgaben aufweist, einschließlich kontextabhängiger Konditionierung und räumliches Lernen im Wasserlabyrinth – beides hippocampusabhängige Lernaufgaben. Demzufolge haben elektrophysiologische Untersuchungen des Hippocampus offenbart, dass die Mutation in CREB1 einen störenden Einfluss auf die Beständigkeit der synaptischen Plastizität hat (Bourtchuladze et al., 1994). Genetische Studien in *Drosophila* konnten ebenfalls die Bedeutung von CREB1 für das Gedächtnis, sowie seine evolutionsgeschichtlich wichtige Rolle im Rahmen von Erinnerungsprozessen hervorheben (Yin et al., 1994). In einer anderen Studie wurde untersucht, ob die CREB1 vermittelte Transkription im hinteren Teil des Hippocampus einen entscheidenden Einfluss auf die Konsolidierung des Langzeitgedächtnisses hat. Hierzu

wurde das räumliche Vorstellungsvermögen von Ratten im Wasserlabyrinth geschult, das von der Funktion im hinteren Hippocampus abhängt. Vor den Übungen infundierte Antisense-Oligonukleotide (ODN), welche sich gegen Creb1 mRNA richten, wurden verwendet, um die Menge an Creb1 im Hippocampus bei erwachsenen Ratten zu beeinflussen. Kontrollgruppen wurden zuvor ODN mit der gleichen Grundzusammensetzung infundiert, jedoch in einer zufälligen Reihenfolge (gemischte ODN) oder ein Puffer. Die erfassten Daten und das Erinnerungsvermögen nach vier Stunden (Kurzzeitgedächtnis) waren in CREB Antisense-ODN und der Kontrollgruppe ähnlich. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei CREB Antisense-ODN, welche den Ratten infundiert wurde, ein deutlich beeinträchtigtes Erinnerungsvermögen nach 48 Stunden (Langzeitgedächtnis). Ferner hatte die Gabe von Antisense-ODN einen Tag nach dem Training keine weiteren Auswirkungen auf die Merkleistung. Diese Ergebnisse zeigten, dass die Creb1 vermittelte Transkription ein wesentlicher Bestandteil bei der hippocampusabhängigen Konsolidierung von Gedächtnisabläufen ist (Guzowski und McGaugh, 1997). Um die Bedeutung von Creb1 in unterschiedlichen Gedächtnisprozessen zu definieren, wurden in einer anderen Studie transgene Mausmutanten mit einem induzierbaren und reversiblen Creb1 Repressor verwendet, indem Creb1^{S133A} an die mutierte Ligandenbindungsdomäne (LBD) eines Östrogenrezeptors fusioniert wurde. Hierbei wurde herausgefunden, dass Creb1 entscheidend für die Konsolidierung eines dauerhaft konditionierten Angstgedächtnisses ist, jedoch nicht für die Codierung, Speicherung oder den Abruf dieser Eindrücke. Die besondere Form der Bindung an die LBD, um die Creb1 Proteinfunktion während des Trainings zu unterbinden, führte zu einem Defizit im Langzeitgedächtnis, nicht jedoch im Kurzzeitgedächtnis. Die im Test beeinträchtigte Creb1-Funktion hatte keinen Einfluss auf die Abrufbarkeit des konsolidierten Gedächtnisses (Kida et al., 2002).

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung

Die Freiwilligkeit zur Teilnahme an der Studie wurde durch eine schriftliche Einverständniserklärung der Studienteilnehmer bestätigt. Ein Widerruf der Einverständniserklärung war zu jedem Zeitpunkt der Studie und ohne Angaben von Gründen möglich. Die Teilnehmer wurden eingehend über die Zielsetzung und den Inhalt der Studie, die Anonymisierung der erhobenen Daten und der gewonnenen Blutproben, sowie über die Risiken einer Blutentnahme aufgeklärt. Eine Überprüfung des Studiendesigns fand im Vorfeld durch die lokale Ethikkommission statt. Von dieser wurde auch die Studie zugelassen.

3.2 Gewinnung der Daten

Die vorliegende Dissertation ist Teil einer genomweiten Assoziationsstudie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, die in der Abteilung Molekulare und Klinische Neurobiologie unter der Leitung von Prof. Dr. Dan Rujescu durchgeführt wurde. Insgesamt wurden über 1150 gesunde Testpersonen rekrutiert, die als Kontrollgruppe für die Studie dienten. Die generierten Daten wurden in einen großen Pool eingespeist. Dadurch war zum einen eine hohe Repräsentativität der Studie durch die große Anzahl an Probanden gegeben, zum anderen standen die Daten für weitere Arbeiten zur Verfügung, die beispielsweise einen Vergleich zwischen gesunden und erkrankten Personen vornahmen. Der praktische Teil dieser Arbeit erstreckte sich über sechs Monate in Vollzeit. Zu den wesentlichen Aufgaben während dieser Zeit gehörte die Durchführung einer umfangreichen, mehrstündigen Testbatterie. Diese beinhaltete unter anderem eine ausführliche Anamnese, ein neuropsychologisches Testverfahren (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) (Tewes, 1991), ein psychologisch-diagnostisches Interview (Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar) (Richter und Guthke, 1996) und ein strukturiertes klinisches Interview (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) (Wittchen et al., 1996; Wittchen et al., 1997). Zusätzlich wurde jedem der circa 100 Probanden Blut für die molekulargenetischen Untersuchungen abgenommen. Die laufende telefonische Rekrutierung und Aufklärung weiterer Teilnehmer, die Digitalisierung der erhobenen Daten, sowie die Aktualisierung und Auswertung der bestehenden Datenbanken zählte zu den weiteren Aufgaben im Rahmen dieser Arbeit.

3.3 Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer wurden aus der allgemeinen Bevölkerung Münchens rekrutiert. Das Verfahren zur Rekrutierung setzte sich dabei aus mehreren Stufen zusammen. Ein Einladungsschreiben, welches über den Inhalt der Studie aufklärte, wurde per Zufallsprinzip an Personen in München versendet, wobei die Adressen für die Anschreiben vom Einwohnermeldeamt stammten. Nach Eingang einer positiven Rückantwort wurden die an der Studienteilnahme interessierten Personen im Rahmen eines standardisierten Telefonscreenings befragt. Da bis zu diesem Zeitpunkt, außer Anschrift und Telefonnummer, keine weiteren Auskünfte zu den potentiellen Teilnehmern vorlagen, diente das Telefongespräch dazu, weitere Teilnahmebedingungen zu überprüfen. Voraussetzung war ein Mindestalter von 18 Jahren, höchstens aber 79 Jahren. Des Weiteren mussten beide Elternteile der Testperson, sowie die Großeltern deutscher Herkunft sein. Gaben die angerufenen Personen eine neuropsychiatrische oder eine körperliche Erkrankungen an, welche die Psyche erheblich beeinträchtigen konnte, so führte dies, ebenso wie das Vorkommen neuropsychiatrischer Erkrankungen in der Blutsverwandtschaft ersten Grades zum Ausschluss von der Studie. Neben der Frage nach der Einnahme von Medikamenten, dem Konsum von Alkohol oder Drogen, einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, galt es auch, die Anamnese hinsichtlich depressiver und manischer Phasen, Angstproblemen, Essproblemen und Suizidversuchen zu erstellen. Weiter wurde die Frage nach Konsultation eines Psychiaters oder Neurologen und Aufhalten in psychiatrischen Kliniken gestellt. Führte das Telefoninterview zu keinem Ausschluss aus der Studie, so erhielt der Teilnehmer auf postalischem Weg einen 15 Seiten umfassenden Fragebogen. Dieser diente neben dem Erfassen soziodemographischer Daten vor allem dazu, jene studienrelevanten Erkrankungen wie Gemüteskrankungen (Depression, Manie), Abusus (Alkohol, Medikamente, Drogen) und psychische Probleme (Essprobleme, Zwänge, Ängste) zu erfragen, die zu einem Ausschluss aus der Studie geführt hätten. Daneben sollten weitere Angaben zu internistischen Erkrankungen gemacht werden. Eine Medikamentenanamnese der letzten vier Wochen, sowie die Frage nach früheren neuropsychiatrischen ambulanten und stationären Behandlungen oder internistischen Krankenhausaufhalten waren ebenfalls Bestandteil des Fragebogens. Eigene Suizidversuche sollten angegeben werden, ebenso jene von Verwandten. Weiter galt es für die Teilnehmer, Auskunft über den Konsum von Alkohol, Drogen oder Nikotin zu geben. Sozialanamnestische Angaben zu den Verwandten sollten gelistet werden, ebenso neuropsychiatrische und internistische Erkrankungen innerhalb der Verwandtschaft. Der schulische und berufliche Werdegang, die Lebensgeschichte in der Kinder- und Jugendzeit sowie die familiäre und soziale Situation wurden in einem weiteren Anamnesebogen erfragt.

3.4 Klinisches Interview

Fand sich nach Durchsicht des vollständig ausgefüllten Fragebogens kein Anhaltspunkt für einen Ausschluss aus der Studie, so wurden die Teilnehmer zu einem ausführlichen Interview in die Klinik eingeladen. Das klinische Interview beinhaltete folgende Abschnitte:

- Körperliche Untersuchung
- Mini-Mental-State-Test (MMST) ab 60 Jahren
- Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II)
- Family History Assessment Module (FHAM)
- Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)
- Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R)

3.4.1 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung zu Beginn jedes Interviews diente dazu, studienrelevante Vorerkrankungen auszuschließen. Bestandteil dieser war auch eine neurologische Testung. Eine Überprüfung des Gehörs und der manuellen Motorik wurden durchgeführt, um auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen bzw. feinmotorische Koordinationsstörungen aufzudecken, da das Vorliegen einer solchen Störung die Testergebnisse hätte negativ beeinflussen können.

3.4.2 Mini-Mental-State-Test

Hatte die Testperson das sechzigste Lebensjahr vollendet, wurde der MMST durchgeführt. Dieser diente zum Ausschluss kognitiver Leistungsstörungen bei älteren Menschen (Folstein et al., 1975). Zentrale kognitive Funktionen werden anhand von 9 Aufgabenkomplexen überprüft. Dabei setzt sich der Test aus 30 Einzelaufgaben zusammen, für die es bei korrekter Bearbeitung jeweils einen Punkt gibt. Enthalten sind zentrale kognitive Funktionen wie Orientierung, Erinnerungs- und Merkfähigkeit, Rechnen und Buchstabieren, ein Handlungsteil, sowie ein visuell-konstruktiver Teil. Der Test dauerte im Durchschnitt fünf Minuten und erforderte eine Mindestpunktzahl von 24 Punkten.

3.4.3 SKID I und II

Beim nächsten Test handelte es sich um die deutsche Fassung des Strukturierten klinischen Interviews (SKID) in seiner vierten Revision von 1994 (Wittchen et al., 1996, 1997). SKID-I und SKID-II können bei Patienten mit psychischen Störungen im psychiatrischen und psychotherapeutischen Bereich eingesetzt werden. Dabei dient das SKID-I der Erfassung

und Diagnostik ausgewählter psychischer Syndrome und Störungen, wie sie von der Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders der American Psychiatric Association auf Achse I definiert werden. Außerdem werden Kodierungsmöglichkeiten für die Beurteilung von Achse III (körperliche Störungen) und Achse V (Psychosoziales Funktionsniveau) angeboten. Im SKID-I können folgende DSM-IV-Diagnosen bewertet werden: Affektive Störungen, Psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen. Das Verfahren im SKID-II ist zweistufig und besteht aus einem Fragebogen, dessen Items die Kriterien des DSM-IV repräsentieren und der als Screening für die Merkmale der erfassten Persönlichkeitsstörungen (paranoid, schizoid, antisozial, Borderline, histrionisch, narzisstisch vermeidend, abhängig, zwanghaft) dient. Die Durchführungszeit von SKID-I beträgt circa 60 Minuten, die von SKID-II etwa 30 Minuten. Die Beurteilung der aktuellen sozialen und beruflichen Beeinträchtigung erfolgte im Anschluss an das strukturierte Interview anhand einer Skala zur globalen Erfassung des Funktionsniveaus (Achse V). Wurde bei einem Probanden eine psychiatrische Störung und/oder Persönlichkeitsstörung ermittelt, führte dies zum Ausschluss aus der Studie.

3.4.4 Family History Assessment Modul (FHAM)

Um psychiatrische Erkrankung bei erst-, zweit- und drittgradig Verwandten auszuschließen, fand eine Befragung mit Hilfe des FHAM statt (Rice et al., 1995). Erfragt wurden folgende Kategorien: Alkoholismus, Drogen- und Medikamentenabusus, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen oder neurotische Störungen, psychiatrische Behandlung oder Psychiatrieaufenthalt, Suizidversuch oder Suizid. Eine positive Anamnese eines leiblichen Verwandten in einem der erwähnten Bereiche, führte zum Ausschluss des Probanden aus der Studie.

3.4.5 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)

Der LEBI (Richter und Guthke, 1996) ist ein strukturiertes Interview, das der Erfassung kritischer Lebensereignisse und der damit einhergehenden individuellen Belastung des Betroffenen dient. In einem ersten Teil bewertet der Proband 50 Lebensereignisse und Belastungen, für Studenten sind 10 weitere Items angeführt. Es erfolgt eine Einordnung in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens, der erlebten subjektiven Belastung, der Kontrollierbarkeit und Vorhersagbarkeit des Erlebten und etwaiger Unterstützung, die der Befragte aus dem sozialen Umfeld erhalten hat. In einem zweiten Teil werden 16 Lebensziele bzw. Werte erfasst. Um den Belastungsgrad zu eruieren, ordnet der Proband in einem weiteren Schritt den jeweiligen Ereignissen jenes Lebensziel zu, welches dadurch am

stärksten betroffen war. Die Auswertung erfolgte mittels eines standardisierten Bewertungsprotokolls. Ergaben sich dabei Rückschlüsse auf eine ungewöhnliche Persönlichkeitsstruktur, war eine weitere Teilnahme an der Studie nicht mehr möglich.

3.4.6 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R)

Jeder Proband musste sich einem Intelligenztest unterziehen. Hierfür wurde der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (Tewes, 1994) herangezogen. Der nach dem Konzept von David Wechsler entwickelte HAWIE-R ist ein Intelligenztest für die Individualdiagnostik in den Altersgruppen von 16 bis 74 Jahren. Dem Test liegt die ursprüngliche Intelligenzdefinition von Wechsler zugrunde, der die Intelligenz als ein hypothetisches Konstrukt bezeichnet und „die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zielgerichtet zu handeln, rational zu denken und sich wirkungsvoll mit seiner Umwelt auseinanderzusetzen“ (Wechsler, 1964). Der Test besteht aus 11 Subtests, die in einen Verbalteil und einen Handlungsteil eingeteilt werden. Der Verbalteil besteht wiederum aus sechs, der Handlungsteil aus fünf Untertests (Tabelle 7). Die Aufgaben des Verbal- und Handlungsteils wechseln sich in der Testdurchführung ab. Die Testergebnisse sind altersspezifisch und werden deshalb anhand von Umrechnungstabellen normiert. Hauptergebnis des Tests ist der IQ des Probanden. Daneben wird die erreichte Punktzahl in den verschiedenen Aufgabentypen profilähnlich ausgewertet und auch die Ermittlung des pathologischen Intelligenzabbaus, z.B. bei degenerativen Erkrankungen des Nervensystems, ist mit Hilfe eines Abbau-Index möglich.

Tabelle 7: Die Untertests des HAWIE-R

Verbalteil	Handlungsteil
Allgemeines Wissen	Bilder ergänzen
Zahlennachsprechen	Bilder ordnen
Wortschatz-Test	Mosaik-Test
Rechnerisches Denken	Figurenlegen
Allgemeines Verständnis	Zahlen-Symbol-Test
Gemeinsamkeiten finden	

3.4.6.1 Verbalteil

Im Verbalteil werden erworbenes Wissen, schlussfolgerndes verbales Denken und die Aufmerksamkeit für sprachliche Inhalte gemessen.

3.4.6.1.1 Allgemeines Wissen

Es werden 24 Fragen mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad gestellt. Der Test wird

abgebrochen, wenn der Proband fünf Aufgaben in Folge nicht oder falsch beantwortet hat. Für jede korrekte Antwort gibt es einen Punkt. Dieser Untertest erfasst die Breite des Allgemeinwissens, kulturelle Erfahrungen und die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt (Zimmermann et al., 1973). Es soll das Wissen überprüft werden, „das sich ein Durchschnittsmensch mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten selbst aneignen kann“ (Matarazzo, 1982). Bestandteil dieses Subtests ist somit kein akademisches oder spezialisiertes Wissen (Blöink, 2006).

3.4.6.1.2 Zahlennachsprechen

Der Testperson wird eine Zahlenreihe vorgelesen, die anschließend vorwärts oder in umgekehrter Reihenfolge verbal wiedergegeben werden muss. Die Zahlenreihe wird nach zwei Durchgängen jeweils um eine Ziffer verlängert. Beim ersten Durchgang des vorwärts Nachsprechens besteht die erste Zahlenreihe aus drei Zahlen; bis zur siebten Zahlenreihe kommt jeweils eine Zahl hinzu. Für jede richtig reproduzierte Zahlenreihe gibt es einen Punkt. Die maximale Rohpunktzahl beträgt 28. Abbruchkriterium ist, wenn der Proband zwei verschiedene Zahlenreihen gleicher Länge nicht richtig reproduzieren kann. Nach Lezak sind verbale Aufmerksamkeitsspannen von sechs wiedergegebenen Ziffern oder besser im normalen Bereich, ein Wert von fünf liegt im unteren normalen Bereich, ein Wert von vier ist grenzwertig, ein Wert von drei zeigt deutlich eine Störung an. Die Werte für rückwärts wiedergegebenes Material liegen etwas niedriger (Lezak, 1995). Dieser Subtest weist eine geringe Aussagekraft für das allgemeine intellektuelle Leistungsniveau auf, weil schlechte Leistungen auch mit Aufmerksamkeitsstörungen oder erhöhter Testangst in Verbindung stehen können (Wechsler, 1939b). Leistungsausfälle in diesem Untertest haben eher klinische Bedeutsamkeit, da Probanden mit speziellen Defekten und hirnrorganischen Erkrankungen selten gute Leistungen erbringen (Matarazzo, 1982).

3.4.6.1.3 Wortschatztest

Im Wortschatztest sollen nacheinander 32 Wörter mit ansteigender Schwierigkeit erläutert bzw. in ihrer Bedeutung geklärt werden. Dabei ist eine Liste mit unterschiedlichen Antwortmöglichkeiten im Handbuch Grundlage der Bewertung. Jede korrekte Antwort wird mit einem Punkt bewertet. Maximal sind 32 Rohpunkte zu erreichen. Ein Testabbruch erfolgt nach fünf falsch oder nicht richtig beantworteten Fragen. Die Aufgabenbewältigung ist weitgehend unabhängig vom Lebensalter, nicht jedoch von familiären und kulturellen Einflüssen. Der Untertest gilt als guter Indikator für die allgemeine Intelligenz, insbesondere für die kristalline Intelligenz (Kaufman und Lichtenberger, 2004) Die Lernfähigkeit und Informationsbreite des Probanden wird an dem Vorhandensein sprachlicher Kenntnisse überprüft (Matarazzo, 1982).

3.4.6.1.4 Rechnerisches Denken

Die Testperson löst eine Serie von 14 mündlich vorgegebenen Aufgaben mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad in Form von Schlussrechnungen. Bei richtiger Antwort können in den ersten neun Aufgaben jeweils ein Punkt, bei den letzten fünf Aufgaben jeweils maximal zwei Punkte (je nach Bearbeitungsdauer) erzielt werden. Die maximal erreichbare Rohpunktzahl liegt bei 19. Dieser Test wird abgebrochen, wenn drei Aufgaben innerhalb der vorgegebenen Zeitgrenzen nicht gelöst wurden. Die Aufgaben müssen im Kopf gelöst werden. Neben der reinen Rechenfertigkeit fließen somit auch die Merkfähigkeit im Kurzzeitbereich und das Konzentrationsvermögen in die Leistung ein. Rechnerisches Denken ist ein gutes Maß für die geistige Beweglichkeit. Dabei ist zu beachten, dass die Leistungen von schulischer und beruflicher Erfahrung abhängig sind (Wechsler, 1956). Erfasst wird beim Rechnerischen Denken eher das Konzentrationsvermögen (Rapaport, 1953). Rechnerisches Denken ist nach Wechsler (1939b) ein Zeichen intellektueller Beweglichkeit und nach Matarazzo (1982) ein gutes allgemeines Intelligenzmaß. Ermittelt wird die Fähigkeit, numerische Operationen leichter Art im Kopf auszuführen. Die gestellten Aufgaben beschäftigen sich mit lebensnahen Situationen und verlangen nur die Beherrschung der Grundrechenarten (Matarazzo, 1982). Das Arbeitsgedächtnis und die fluide Intelligenz werden hierbei getestet (Kaufman und Lichtenberger, 1999).

3.4.6.1.5 Allgemeines Verständnis

Es werden dem Probanden eine Serie mündlicher Fragen gestellt, in welchen ihm Alltagsprobleme geschildert werden. Insgesamt sind 13 Fragen zum allgemeinen Verständnis aufgeführt. Je nach Qualität der Antwort kann jede Frage mit maximal zwei Punkten bewertet werden. Möglich sind 26 Rohpunktwerte. Die Testperson soll versuchen, soziale Regeln zu erkennen und Konzepte zu bilden, mittels welcher sie die Fragestellung bewältigen kann. Dieser Test eignet sich dazu, den gesunden Menschenverstand zu prüfen (Tewes, 1994). Er erfasst das praktische Urteilsvermögen, sowie die Fähigkeit, von Erfahrungen Gebrauch zu machen (Matarazzo, 1982). Weiter lässt dieser Untertest Rückschlüsse auf die Fähigkeit zum logischen Denken zu, wobei zwischen oberflächlichen und differenzierten Antworten unterschieden wird (Wechsler, 1939b). Eine Beeinflussung des Testergebnisses durch Übungseffekte ist hier gering, da bei der Beantwortung der Fragen sowohl das praktische Urteilsvermögen, als auch die Fähigkeit, aus Erfahrungen zu lernen und in Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen zu denken, eine Rolle spielt. Eine besondere Bedeutung kommt dabei dem Sprachverständnis und dem sprachlichen Ausdrucksvermögen zu, insbesondere hinsichtlich der Unterscheidung in Zwei-Punkt- und Ein-Punkt-Antworten. Aus diesem Grund wurde eine möglichst einfache Formulierung der Fragen gewählt (Blöink, 2006).

3.4.6.1.6 Gemeinsamkeiten finden

Hier gilt es, zu zwei vorgegebenen Begriffen einen gemeinsamen Oberbegriff zu benennen. Dem Probanden werden 16 Wortpaare vorgegeben. Bis zu zwei Punkte pro Wortpaar können erreicht werden, wobei die Qualität der Antwort eine Rolle spielt. Auch hier wird zwischen oberflächlichen und wesentlichen Denkprozessen unterschieden. Der Untertest gibt Hinweise auf logische Strukturen der Denkprozesse (Wechsler, 1939b; Matarazzo, 1982). Von großer Bedeutung sind die sprachlichen Fähigkeiten und der Wortschatz (Furth und Milgram, 1965). Die Qualität der Antwort kann auch Hinweise auf eine psychische Erkrankung geben. So können beispielsweise bei Patienten mit Schizophrenie häufig übergeneralisierende Antworten beobachtet werden (Matarazzo, 1982).

3.4.6.2 Handlungsteil

Im Handlungsteil werden kognitive Fähigkeiten wie schlussfolgerndes Denken, räumliche Wahrnehmung, Aufmerksamkeit für Details und die visuo-motorische Integration gemessen.

3.4.6.2.1 Bilderergänzen

Der Proband erhält 17 Bildvorlagen, auf denen jeweils ein wesentliches Detail fehlt. Für jedes richtig erkannte und benannte Detail erhält er einen Punkt. Insgesamt sind 17 Rohpunkte erreichbar. Das Bilderergänzen ermittelt im weitesten Sinne die Gabe, zwischen wichtigen und unwichtigen Details bei visuellen Vorlagen zu differenzieren (Wechsler, 1939b). Nach Cohen (1952) erfasst dieser Untertest sehr unterschiedliche Fähigkeiten und auch die Fähigkeit zum Umgang mit Mehrdeutigkeiten spielt bei der Lösung der Aufgaben eine Rolle. Dabei kann der individuelle Bekanntheitsgrad des dargestellten Gegenstandes das Testergebnis in nicht unerheblichem Maße beeinflussen (Matarazzo, 1982).

3.4.6.2.2 Bilderordnen

Zehn Serien von Bildern, die kleine Geschichten erzählen, gilt es jeweils logisch zu ordnen. Dem Proband wird je eine Bilderreihe in vorgegebener, jedoch unlogischer Reihenfolge vorgelegt. Dieser muss nun unter Zeitvorgabe die Bilder in einer sinnvollen Anordnung präsentieren. Abhängig von der Zeit und der Reihenfolge, in der die Aufgaben gelöst wurden, sind bei der ersten Bilderfolge maximal zwei Punkte und bei allen weiteren bis zu sechs Punkte zu erzielen. Die Gesamtpunktzahl beträgt somit 56. Ein Testabbruch erfolgt, wenn vier Aufgaben in Folge nicht gelöst wurden. Das Bilderordnen erfasst die Fähigkeit, die Gesamtsituation zu verstehen und die Einzelaspekte hinsichtlich ihrer Bedeutung richtig zu interpretieren (Wechsler, 1939b). Etwas konkreter meint Matarazzo, dass dieser Untertest die Fähigkeit ermittle, komplexe Situationen zu begreifen und zu bewältigen, gleichzeitig messe er auch Aspekte der sozialen Intelligenz (Matarazzo, 1982).

3.4.6.2.3 Mosaik-Test

Dem Probanden werden neun mehrfarbige Würfel vorgelegt. Die Seiten der Würfel sind entweder einfarbig oder bestehen aus zwei farbigen Flächen, die durch die Diagonale der Eckpunkte getrennt sind, und neun Kärtchen mit Mustern, die mit den Würfeln nachgebaut werden sollen. Die nachzubauenden Muster haben einen ansteigenden Schwierigkeitsgrad und damit unterschiedliche Zeitlimits, innerhalb derer die Aufgaben zu lösen sind. Für die ersten zwei Muster können je nach Zeit höchstens zwei Punkte erreicht werden, für das dritte und vierte Muster maximal sechs Punkte und für das siebte bis neunte Muster höchstens sieben Punkte. Somit sind insgesamt 51 Rohpunkte zu erreichen. Nach drei Fehlversuchen wird der Test abgebrochen. Beim Mosaik-Test wird die Fähigkeit erfasst, Formen wahrzunehmen, sie zu analysieren und das Ganze in seine Komponenten zu zerlegen (Matarazzo, 1982). Nach Davis (1966) erfasst dieser Untertest am ehesten die Fähigkeit zum problemlösenden Denken. Auch lässt sich das Arbeitsverhalten der Probanden unter Zeitdruck erkennen (Doppelt und Wallace, 1955).

3.4.6.2.4 Figurenlegen

Die Aufgabe lautet, vier einfache Puzzles mit asymmetrischen Teilen möglichst schnell zu einer Figur zusammzusetzen. Die Einzelteile werden dem Probanden in einer vorgegebenen Anordnung vorgelegt. Gemessen wird die benötigte Zeit. Je nach Richtigkeit der Lösung können bei der ersten Figur maximal acht, bei der zweiten bis zu zwölf, bei der dritten bis zu zehn und bei der vierten Figur maximal elf Punkte erreicht werden. Es ergibt sich damit ein maximaler Rohpunktwert von 41. Nach Tewes (1994) lässt sich hier besonders gut beobachten, ob der Proband systematisch oder nach Versuch und Irrtum arbeitet, wie seine Wahrnehmung strukturiert ist und welches Verhalten er bei Misserfolgen zeigt. Auch Rückschlüsse auf die Intelligenz können gezogen werden, die sich hier in Form von nonverbaler Organisation zeigt (Cohen, 1952).

3.4.6.2.5 Zahlen-Symbol-Test

Im letzten Test sind Zahlen von eins bis neun je einem Symbol zugeordnet. Der Teilnehmer lernt zunächst die Zuordnung und ordnet dann aus einer Tabelle von 100 Ergänzungsfeldern so schnell wie möglich das jeweils entsprechende Symbol zu. Nach 90 Sekunden wird der Test abgebrochen. Für jede richtige Zuordnung gibt es einen Punkt. Es können hier insgesamt 93 Punkte erreicht werden. Dieser Untertest erfordert neben der Fähigkeit zur motorischen Koordination, auch das Kurzzeitgedächtnis, visuelle Wahrnehmung und Genauigkeit (Kaplan, 1995). Die Ergebnisse sind in starkem Maße altersabhängig (Tewes, 1994).

3.4.6.3 Testauswertung

Die Auswertung erfolgt auf Grundlage des Manuals von Tewes (1994). Die Summe der Punkte in den einzelnen Tests ergibt den Rohwert für die jeweiligen Subtests. Die maximal zu erreichende Punktezahl kann der Beschreibung der einzelnen Subtests entnommen werden. Anhand einer Umrechnungstabelle erfolgt eine Umwandlung der Rohwerte in äquivalente Wertepunkte. Diese verteilen sich um einen Mittelwert von zehn Punkten mit einer Standardabweichung von drei Punkten. Zur Bestimmung des Intelligenzquotienten werden die Wertepunkte A benötigt. Hierbei handelt es sich um die Abweichungswerte von den Erwartungswerten der Altersgruppe 20-34 Jahren (Tewes, 1994). Ein Wert von 10 Punkten entspricht somit dem Erwartungswert der Altersgruppe, in die der Proband einzuordnen ist. Die spezifischen IQ-Werte weisen einen Mittelwert von 100 Punkten auf und eine Standardabweichung von 15 Punkten. Um die Rohwerte mit anderen Referenzgruppen in Beziehung zu bringen, werden die Wertepunkte B benötigt. So können beispielsweise Unterschiede der Testperson zu Personen mit höherem Bildungsabschluss oder Abweichungen von der Altersnorm untersucht und festgestellt werden. Als Maß für das allgemeine intellektuelle Leistungsvermögen (g-Faktor der Intelligenz) des Probanden gilt der Gesamt-IQ. Dieser setzt sich aus dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ zusammen. Unterschiedliche Leistungen zwischen dem Handlungs- und Verbal-IQ lassen entweder auf eine eher praktische oder eine eher verbal-theoretische Begabung schließen. Das Vorliegen verminderter Leistungen sollte stets unter dem Hintergrund milieuspezifischer Einflüsse und potentieller krankheits- oder verletzungsbedingter Behinderungen betrachtet werden (Tewes, 1994). Eine Berechnung von Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ wird durch nahezu alle faktorenanalytischen Studien begründet (Blöink, 2006). Weitere wichtige Komponenten der Intelligenz, wie beispielsweise Denkprozesse oder Kreativität werden im HAWIE nicht abgebildet (Guthke und Herzberg, 1997).

3.4.7 Laborverfahren

3.4.7.1 DNA - Extraktion

Zu Beginn des klinischen Interviews wurde jedem Studienteilnehmer venöses Blut abgenommen. In den Monovetten befand sich Ethylendiaminessäure (EDTA), welche durch Bildung eines Kalzium-EDTA-Komplexes die Gerinnung des Blutpräparates verhindern soll. Um die in der Studie propagierte Anonymität sicherzustellen, wurden die Blutentnahmeröhrchen mit einem Code versehen. Über diesen erfolgte auch die Zuordnung zu allen anderen Testergebnissen, die ebenfalls mit einem Code versehen waren. Eine namentliche Zuordnung der Blutprobe war somit nicht mehr möglich. Mit Hilfe des QIAamp DNA *Blood Maxi Kits* (Qiagen, Hilden) konnte aus circa 5 bis 10 ml Blut die genomische

Desoxyribonukleinsäure (DNA) extrahiert werden (Abbildung 15). Die hierfür verwendeten Materialien sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 8: Materialien zur DNA - Extraktion

Material	Menge	Hersteller
QIAamp Maxi Spin Röhrchen	1 Stück	Qiagen, Hilden
Sammelröhrchen	2 Stück	Qiagen, Hilden
Qiagen Protease	500 µl	Qiagen, Hilden
Lysepuffer	12 ml	Qiagen, Hilden
Ethanol (96-100%)	10 ml	Roth, Karlsruhe
Puffer (Guanidin-HCL)	5 ml	Qiagen, Hilden
Waschpuffer (ethanolhaltig)	5 ml	Qiagen, Hilden
Puffer AE (Tris-Puffer, >9,0)	1 ml	Qiagen, Hilden



Abbildung 15: DNA-Extraktion gemäß der Anleitung des QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbuch (Qiagen, Hilden).

3.4.7.1.1 Leukozytenlyse

Der erste Schritt zur Gewinnung von DNA erforderte die Lyse der Leukozytenmembran. Hierfür wurden 5-10 ml Blut mit 500 µl Proteinase K versehen. Dadurch lassen sich die Proteine in kleinere Fragmente zerlegen und können später leichter von der DNA abgespalten werden, ohne die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zu stören. Um geeignete Reaktionsbedingungen für die Proteinase K zu ermöglichen, wurden 12 ml eines Guaninidin-HCL haltigen Lysepuffers zugegeben. Dieser Puffer dient auch dazu, DNA-bindende Proteine zu denaturieren, wodurch die Freisetzung der genomischen DNA erleichtert wird. Um eine vollständige Zellyse, sowie eine homogene Mischung zu erreichen, wurde die Lösung für zwei Minuten auf einem Vortexer gemischt. Anschließend folgte unter andauerndem Schütteln eine circa 30 Minuten lange Inkubierung der Lösung im Wasserbad bei 70°C, um eine maximale DNA-Ausbeute anzustreben.

3.4.7.1.2 Silica Adsorptionsverfahren

Damit die DNA in reiner Form vorliegt, wurden Verunreinigungen mit dem Silica Adsorptionsverfahren entfernt. Eine Membran aus Silikagel fängt hierfür die DNA auf. Dass nur die DNA adsorbiert wird, Fremdstoffe dagegen in Lösung bleiben und ausgewaschen werden, gewährleisten Puffer im Lyse-Prozess. Um der DNA die Bindung an die Silikagelmembran zu erleichtern, wurde der Probe 10ml Ethanol beigefügt, da bei einer

Konzentration von 96%igem Ethanol DNA-Moleküle nicht in gelöster Form existieren und ausfallen. Im Vortexer wurde die Probe für zwei Minuten durchgemischt und anschließend auf eine Silikagelmembran pipettiert. Nach einer dreiminütigen Zentrifugation bei 3.000 Umdrehungen pro Minute konnte das Eluat verworfen werden.

3.4.7.1.3 DNA-Reinigung

Die Reinigung der an die Silikagel-Membran gebundenen DNA fand unter Zuhilfenahme zweier verschiedener Waschpuffer statt. Dadurch nimmt der Reinigungsgrad der eluierten DNA deutlich zu. Zuerst wurden ein Guanidin-HCL-haltiger Puffer (5ml) hinzugefügt und bei 5.000 Umdrehungen pro Minute für eine Minute zentrifugiert. Die Zugabe von ethanolhaltigem Waschpuffer (5ml) und erneute Zentrifugierung diente zur Entfernung der Guanidinsalze.

3.4.7.1.4 Elution der DNA von der Silikamembran

Um die DNA zu gewinnen, müssen die Wechselwirkungen zwischen DNA-Molekülen und dem Silica destabilisiert werden. Hierfür wurden sogenannte Elutionspuffer AE auf eine Silikamembran pipettiert. Nach Zugabe von 0,75 ml AE – Puffer (Tris Puffer, >9,0) wurde die Säule für fünf Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und im Anschluss daran fünf Minuten bei 5.000 Umdrehungen zentrifugiert. Dieser Vorgang wurde ein zweites Mal wiederholt. Der basische Tris-Puffer sorgte dafür, dass sich die ausschließlich unter sauren Bedingungen an die Membran gebundene DNA lösen kann. Zur weiteren Verwendung wurde die gewonnene DNA bei -80° C gelagert.

3.4.8 Bestimmung der DNA-Konzentration

Tabelle 9: Benötigtes Material, Reagenzien und Geräte zur DNA-Konzentrationsbestimmung

Verbrauchsmaterial	Hersteller
96 well Flat Bottom Plate Black	Greiner, Bio.one, Frickenhausen
Selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf, Hamburg
50 ml konische PP-Röhrchen	Sarstedt, Nürnbrecht
Reagenzien	
PicoGreen® dsDNA <i>quantitation reagent</i>	Invitrogen GmbH, Karlsruhe
1x TE (ph 7,4), Tris Base, EDTA	Roth, Hamburg
Human Genomic DNA 100ng/µl	Clontech, Mountain View, USA
Geräte	
Victor ³ 1420 <i>Multilabel Counter</i>	Perkin Elmer, Inc., Massachusetts, USA
Vortexer Reax	Heidolph, Nürnberg

Zur Konzentrationsbestimmung der DNA wurde die PicoGreen® Methode verwendet. Es handelt sich hierbei um einen ultrasensitiven, fluoreszierenden Nukleinfarbstoff, der ausschließlich doppelsträngige DNA bindet und die Quantifizierung sehr kleiner Mengen

DNA ermöglicht. Die Konzentration der DNA, von deren Menge auch die Fluoreszenzintensität abhängt, wird mittels einer Eichkurve aus genomischer DNA bekannter Konzentration bestimmt. Mit destilliertem Wasser erfolgt die Herstellung einer Verdünnungsreihe (100ng/μl; 50ng/μl; 12ng/μl; 6,25ng/μl; 3,125ng/μl; 1,5625ng/μl; 0ng/μl). Dabei gilt eine Genauigkeit der DNA-Konzentration von ungefähr +/- 10% als ausreichend. Die verwendeten Utensilien für die DNA-Konzentrationsbestimmung sind in Tabelle 9 aufgelistet.

3.4.8.1.1 Vorbereitung der gDNA Standards

Auf die beiden oberen Reihen einer 96 well Platte wurden zunächst 100μl von 1x Tris-EDTA-Puffer (1x TE) pipettiert. Weiter folgte im nächsten Schritt die Zugabe von 200μl humaner genomischer DNA (Clontech; 100ng/μl), die in die ersten beiden Reihen der Säule A pipettiert wurde. Die nun folgende Verdünnungsreihe wurde mit Säule A begonnen. 100μl wurden entnommen und in Säule B pipettiert. Nachdem die Lösung durch Aufziehen mit einer Pipette fünfmal durchmischt wurde, wurde das Procedere wiederholt, diesmal beginnend von Säule B zu C und dann von C nach D. Gleiches Verfahren kam bei den Säulen D bis G zum Tragen. Mit den Ansätzen in Säule H wurde später der Referenzwert festgelegt (1xTE-Puffer 0ng/μl gDNA). Mit einer Folie versiegelt wurde die Platte als Standard DNA bei 4°C aufbewahrt.

3.4.8.1.2 Vorbereitung der Messplatte

Zunächst erfolgte die Herstellung einer mit 1x TE-Puffer 1:200 verdünnten PicoGreen®-Lösung. Hier galt zu beachten, dass es sich um ein fluoreszierenden Farbstoff handelt und eine zu starke Lichtexposition das spätere Messergebnis verfälschen konnte. Aus diesem Grund wurde die in einem 50ml Röhrchen befindliche Lösung mit Aluminiumfolie umwickelt. Die Mischung der Reagenzien erfolgte auf dem Vortexer.

Von der gDNA Standard Verdünnungsreihe wurden je 2x 5μl in eine Messplatte pipettiert. Anschließend wurden von der DNA, deren Konzentration zu ermitteln war, ebenfalls 2x 5μl auf die restlichen zehn Reihen der Platte gegeben. Bei allen DNA-Proben erfolgte die Zugabe von 195μl PicoGreen®-Lösung mit Hilfe einer Dispenser-Pipette. Danach erfolgte der Verschluss der Platten mit selbstklebender Aluminiumfolie.

3.4.8.1.3 Durchführung der Messung

Um einem Abfall der fluoreszierenden Wirkung entgegenzuwirken, wurde die Fluoreszenz bereits nach einer Reaktionszeit von zwei bis fünf Minuten mittels Photometrie gemessen. Gemessen wurde die Fluoreszenz jedes DNA-Probengemisches bei einer Anregungswellenlänge von 480nm und einer Emissionswellenlänge von 520nm. Es folgte eine Kalibrierung (Acht-Punkt-Kalibrierung) der gemessenen Fluoreszenzwerte. Der

Pearson'sche Korrelationskoeffizient sollte im Hinblick auf eine möglichst lineare Standardkurve mindestens 0,99 betragen. Wird der optimale Messbereich, der bei Konzentrationen zwischen 20ng/µl und 200 ng/µl liegt, über- bzw. unterschritten, so muss in einer anderen Verdünnung neu gemessen werden. Dabei wurde eine Messtoleranz von $\pm 10\%$ für die SNP-Genotypisierung als ausreichend befunden. Die Proben wurden im Anschluss an die Messung auf eine einheitliche Konzentration von 50ng/µl mit destilliertem Wasser eingestellt.

3.5 Genotypisierung

Die Genotypisierung erfolgte mit iPLEX. Das iPLEX-Verfahren beruht im Wesentlichen auf zwei aufeinanderfolgenden Vorgängen:

1. Eine konventionelle Multiplex-Polymerase Kettenreaktion, die zu Beginn eine Vervielfältigung des zu untersuchenden Genombereichs herbeiführt;
2. Eine spezifische PCR, bei der für jedes Allel der SNPs ein massenspezifisches Produkt entsteht.

3.5.1 Multiplex Assay design

Für die Analysen wurden 11 SNPs des CREB1 Gens ausgewählt (Tabelle 10). Mit der Software AssayDesign 3.1 (Firma Sequenom, San Diego) wurden diese SNPs unter Berücksichtigung verschiedener Angaben, wie beispielsweise SNP-Allele und flankierende Sequenzen, zu Multiplexen zusammengestellt und für jeden SNP ein Primerset erstellt, bestehend aus zwei PCR-Primern und einem Extendprimer.

Tabelle 10: SNPs des CREB1-Gens auf Chromosom 2 (NCBI, 2016).

ID/Acession No.	Position	Allel
rs991684	208099497	A/G
rs2709376	208390388	C/T
rs2253206	208391978	A/G
rs2551640	208407893	A/G
rs2709356	208412092	C/T
rs2551921	208435555	C/T
rs2551922	208438560	A/G
rs2254137	208444028	A/C
rs2709392	208454639	A/G
rs2464978	208457918	A/G
rs2551942	208483986	A/G

3.5.2 PCR Amplifikation

Initial erfolgte eine gezielte Vermehrung jener genomischen Bereiche, welche die SNPs umgeben. Mit einem Pipettierroboter (Microlab 4000, Hamilton) wurde die PCR-Reaktion in 384er-Format Mikrotiterplatten (Abgene) pipettiert (Tabelle 11).

Tabelle 11: Reagenzien der initialen PCR

Reagenz (Hersteller)	Volumen/Well	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	1,850µl	Purelab ultra, ELGA, Celle
PCR Puffer mit MgCl ₂	0,625µl	Qiagen, Hilden
MgCl ₂ 25mM	0,325µl	Qiagen, Hilden
dNTP Mix je 500nM	1,000µl	Qiagen, Hilden
Primer Mix je 500nM	1,000µl	Qiagen, Hilden
Genomische DNA (5-10ng/µl)	2,500µl	
Hotstar Taq [®] (5U/µl) (Qiagen)	0,100µl	Qiagen, Hilden

In einem Thermocycler (GeneAmp, PCR System 9700, Applied Biosystems) wurden die PCR-Platten für 5 Minuten auf 95°C erhitzt (initiale Denaturierung). Durch die Denaturierung diffundierten die beiden DNA-Einzelstränge auseinander. Der Prozess der Denaturierung wurde für weitere 20 Sekunden bei 95° C fortgesetzt. In einem weiteren Schritt folgte die Anlagerung der *forward*- und *reverse*-Primer entlang der Einzelstränge (*Annealing*), indem die Proben für eine halbe Minute auf 56°C abgekühlt wurden. Damit sich die Nukleotide an die Primer anlagern und durch die Polymerase verknüpft werden können (Elongation), erfolgte im Anschluss eine einminütige Temperaturerhöhung auf 72°C. Insgesamt wurde dieser Zyklus 45-mal wiederholt (Tabelle 12). Das gewünschte DNA-Fragment wird während der PCR millionenfach amplifiziert.

Tabelle 12: Temperaturprogramm für die PCR

Vorgang	Temperatur	Zeit	Zyklen
Initiale Denaturierung	95°C	5 min	
Denaturierung	95°C	20 sec	} 45
Annealing	56°C	30 sec	
Elongation	72°C	60 sec	
Finale Elongation	72°C	3 min	

3.5.2.1 SAP Aufbereitung

Die Nukleotide, die bei der PCR nicht eingebaut wurden, wurden mit dem Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP) behandelt. Dabei werden die unverbrauchten Nukleotide

dephosphoryliert und können nicht mehr von Polymerasen umgesetzt werden. Dies sollte auch spätere Fehler bei der Messung im Massenspektrometer verhindern. Zu diesem Zweck wurde ein SAP-Cocktail hergestellt (Tabelle 13) und davon je 2µl zu jeder 5µl Probe hinzugegeben. In einem Thermocycler wurde das Gemisch für 20 Minuten bei 37°C inkubiert, sowie das Enzym für fünf Minuten bei 85° deaktiviert. Anschließend wurde auf 4° herabgekühlt.

Tabelle 13: SAP-Cocktail für die Phosphorylierung

Reagent	Volumen/well	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	1.530µl	Sequenom, San Diego, USA
SAP Puffer 10x	0.170µl	Sequenom, San Diego, USA
SAP Enzym (1U/µl)	0.300µl	Sequenom, San Diego, USA

3.5.2.2 Primerextensionsreaktion

Durch ein spezielles Design bindet der Extensionsprimer bei der iPlex-Reaktion direkt vor den zu untersuchenden SNPs an das PCR-Produkt (Tabelle 14).

Tabelle 14: Primersequenzen und Extensionsprimer

SNP-ID	Primer 1	Primer 2	Länge	Extensions-Primer
rs991684	XCCTCCAAGGTT GCTCAGATA	XAGGAAGTTGT CTTCAGATGC	95 bq	acTGTCTTCAGATGCTGA AGTC
rs2709376	XCTGGACCTCTT TCAAGATAC	XATGTGGTCAA TATCAGGGAG	107 bq	ccTCAGGGAGATGAAAG AGGAGC
rs2253206	XTTTTTTCTGTCA CCCATTCC	XCTGCACAATT ACATGGACAC	120 bq	AAAAGAAAGTGATAAGT TACAGTA
rs2551640	XCCAAGTCCCAG AAGTAAAGC	XTACCTTATACA GTGCCTGCC	113 bq	CCATCACTTGACTCTTAT GGGTTCA
rs2709356	XTCTGCTTCGTA AACTAGCTC	XTAACTTCGGG GCATAGTAAC	86 bq	GGGCATAGTAACTTTTG GGTA
rs2551921	XATTTTTGCTTTA TGTGGGCC	XAAGCATGGCT TGGTTGAGTC	109 bq	cTCCTTTTCATATGAAAG ATAGTAATA
rs2551922	XCTTTCTTCTTGG CTACAGAG	XAACTACAACC CAGTCTTGTC	106 bq	CTTCTTCCCACCTTGA
rs2254137	XGCAAGTCTGAT CAAGAAGTC	XCTGCTCCTAT GTTTGCTTTG	118 bq	tTCTTAAATATTACTACTC AGCCT
rs2709392	XACGTTTATGGC TAATATGGG	XGAAGGGAAGA CTTCCACCTC	114 bq	cCCCTAATAACAAACTCA CG
rs2464978	XTGCCACTGCTG AAATAACCC	XCACCCAGCCT TGATACAAAT	123 bq	tcACATGTTAAAGGCTCT AATAGGAA
rs2551942	XTGAATTTGGGG AGAACCCAC	XACGTAAGCTT CCGGAGACAC	108 bq	CCTGCCAGCCTGTTTA

X= ACGTTGGATG (mass tags)

Damit nur eine einzige Base angehängt werden konnte, wurde die Reaktion mit vier Didesoxynukleotiden anstatt mit Desoxynucleotiden durchgeführt. Aufgrund des fehlenden Sauerstoffatoms bei den Didesoxynucleotiden am 3' –Ende, kann die eingesetzte Polymerase keine Phosphodiesterbindung zum nächsten Nucleotid eingehen. Somit endet hier die Replikation und jeder Extensionsprimer wird genau um eine Base verlängert (*single base extension*). Als Produkt entstehen DNA-Fragmente von unterschiedlicher Masse.

Tabelle 15: Zusammensetzung des iPLEX-Cocktails für die Primer- Extensionsreaktion

Reagent	Volumen	Hersteller
autoklaviertes H ₂ O	0.755µl	Sequenom, San Diego, USA
iPLEX Puffer (10x)	0.220µl	Sequenom, San Diego, USA
iPLEX Abbruch-Mischung	0.200µl	Sequenom, San Diego, USA
Primer Mix (7µm:14µm)	0.804µl	Sequenom, San Diego, USA
iPLEX Enzyme	2.000µl	Sequenom, San Diego, USA

Zu Beginn der iPlex-Reaktion wurden die Proben (Tabelle 15) im Thermocycler für eine halbe Minute auf 94° C erhitzt. Hierbei kam es zur Denaturierung. In fünf weiteren Durchläufen wurden die Proben auf 52° C abgekühlt, ebenfalls für fünf Sekunden. Bei diesem Schritt konnten sich die Primer an die Einzelstränge anlagern (*Annealing*), es erfolgte eine Temperaturerhöhung für fünf Sekunden auf 80°C zur Elongation. Dieser Zyklus wiederholte sich insgesamt 40-mal für jeweils fünf Sekunden. Für eine Primerextension wurde die Probe bei 72°C drei Minuten gehalten und abschließend für die Lagerung auf 4°C heruntergekühlt (Abbildung 16).

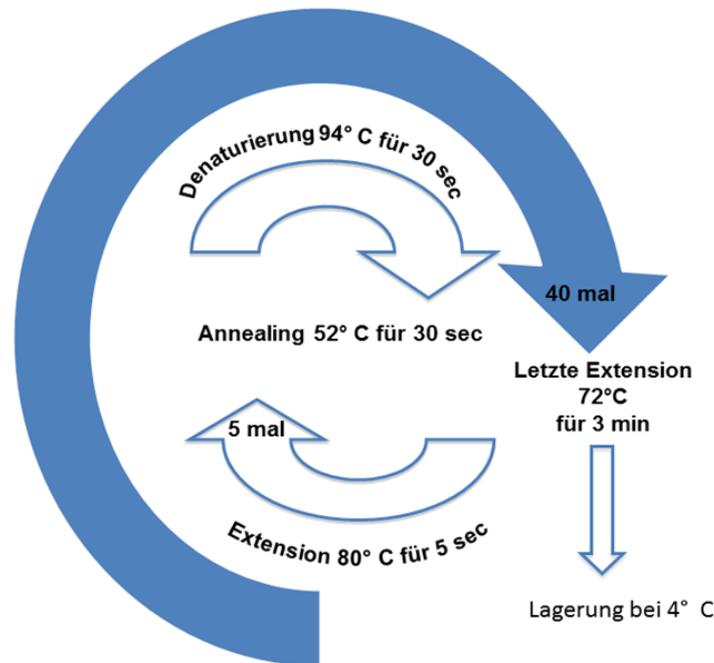


Abbildung 16: Schematische Darstellung des iPLEX-Verfahrens. Übergeordnete Zyklusschleife (dicker Pfeil) 40 Wiederholungen, untergeordnete Zyklusschleife (dünne Pfeile), 5 Wiederholungen.

3.5.3 MALDI-TOF Massenspektrometer Analyse

Das Analytengemisch wurde mit Hilfe des MassARRAY Nanodispenser (Sequenom) auf Siliziumchips transferiert. Auf jedem Chip befinden sich 384 Matrixspots, die mit der organischen Säure 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA) beladen sind und auf die die zu untersuchenden Proben gespottet werden können. Für eine Kalibrierung des Analysesystems wurden die 384 Proben mit einer Mischung von Oligonukleotiden bekannter Masse versetzt. Die Genotypisierung gelang schließlich mittels des Massenspektrometers MALDI-TOF MS (*matrix-assisted laser desorption time-of-flight mass spectrometry*) (Sequenom).

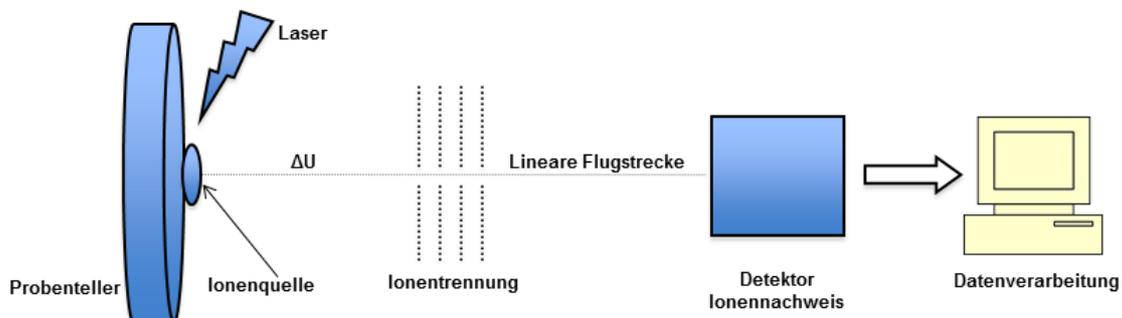


Abbildung 17: Grundsätzlicher Aufbau eines MALDI-TOF-Massenspektrometers (modifiziert nach Griffin und Smith, 2000). Die Ionen werden beschleunigt und durchqueren je nach Masse-Ladungsverhältnis das Flugrohr in unterschiedlicher Geschwindigkeit. Am Detektor wird die Zeit erfasst und mit Hilfe geeigneter Software einem Genotypen zugeordnet. ΔU = Beschleunigungsspannung.

Von den mit Analyten bestückten Chips werden bis zu zehn auf einen Probenträger übertragen. Durch eine Vakuumschleuse werden diese in das Flugzeitmassenspektrometer eingeführt. Im Hochvakuum des Massenspektrometers erfolgt der Beschuss der Chips mit einem intensiven Laserimpuls für einige Nanosekunden. Durch die Desorption/Ionisation werden in erster Linie einfach geladene Molekülionen erzeugt, welche in die Gasphase übergehen. In einem elektrischen Feld werden die Ionen auf das gleiche Potential beschleunigt. Nachdem sie die Ionenquelle verlassen haben erreichen sie das sogenannte Flugrohr, eine feldfreie Driftstrecke, wo sie abhängig von Masse-/Ladungsverhältnis (m/z -Wert) aufgetrennt werden. Dabei treffen Ionen mit hohen m/z -Werten später auf den Detektor, als jene Ionen, die niedrige m/z -Werte aufweisen. Das Flugzeitmassenspektrometer, welches eine sehr genaue Zeitmessung vom Start der Ionen bis zum Eintreffen im Detektor durchführt, wird *Time of Flight* (TOF)-Analysator genannt (Abbildung 17). Umso schwerer das Ion, desto länger die Flugdauer. Die Flugzeit der DNA-Fragmente kann aufgrund ihrer unterschiedlichen Massen mit der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Sequenom) einem spezifischen Genotyp zugeordnet werden.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der IBM SPSS Statistics 19.0 Software (Statistical Package for Social Sciences, Inc Chicago, 2009), PLINK (PLINK v1.07, Purcell et al., 2007) und R v 2.13.0 (R Development Core Team, 2011). Eine Abweichung der Genotypverteilung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) wurde mit dem exakten Test nach Fisher ermittelt. SNPs, mit signifikanten Abweichungen vom HWE wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Eine multiple lineare Regression wurde angewendet, um den genetischen Einfluss auf den Phänotyp zu untersuchen. Als Kovariablen wurden das Geschlecht, das Alter und der Bildungsgrad integriert. Für jeden Genotyp wurden die adjustierten Mittelwerte ermittelt. Das Signifikanzniveau für die statistische Bewertung lag bei $p < 0.05$. Für $p < 0.1$ wurde ein Trend zur Signifikanz angenommen.

4 ERGEBNISSE

Die vorliegende Arbeit hat sich mit der Fragestellung auseinandergesetzt, inwieweit Polymorphismen im Transkriptionsfaktor CREB1 Einfluss auf die Kognition nehmen. Verwendet wurden Genotypisierungen der SNPs rs991684, rs2709376, rs2253206, rs2551640, rs2709356, rs2551921, rs2551922, rs2254137, rs2709392, rs2464978 und rs2551942, die von einer kaukasischen, gesunden Kontrollgruppe stammten. Die analysierten Marker liegen auf Chromosom 2, im Bereich der Bande um 2q32.3-q34, wo das CREB1-Gen lokalisiert ist. Neben einer Genotypisierung der SNPs, wurde der HAWIE-R (Tewes, 1994) für die Erfassung der Kognition hinzugezogen.

4.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt wurden 1150, gesunde Studienteilnehmer in die Auswertung einbezogen. Mit 46,0% war der Anteil der männlichen Teilnehmer etwas geringer im Vergleich zu den weiblichen Teilnehmerinnen mit 54%. 44,1% aller Probanden hatte Abitur, einen Realschulabschluss konnten 32,4% und einen Hauptschulabschluss 23,5% aufweisen (Tabelle 16). Geschlecht, Alter und Schulabschluss dienten als Kovariablen und flossen bei den Berechnungen mit ein.

Tabelle 16: Studienteilnehmer nach Geschlecht, Alter und Bildung

Alter		Geschlecht n (%)				Schulabschluss n (%)						Gesamt n
MW	SD	männlich		weiblich		Hauptschule		Realschule		Gymnasium		
46,37	15,37	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	1150
		529	46	621	54	270	23,5	373	32,4	507	44,1	

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl

4.2 Analyse der 11 CREB1-Polymorphismen

Es wurde der Einfluss der genetischen Variation von 11 SNPs innerhalb des CREB1-Gens in Bezug auf die kognitiven Leistungen im HAWIE-R untersucht. Dabei wurden die Ergebnisse des Gesamt-IQ, des Verbal-IQ, des Handlungs-IQ und der 11 Untertests des HAWIE-R unter Berücksichtigung der Genotypen und Allele betrachtet. Tabelle 17 zeigt die Verteilung der Genotypen in den elf Polymorphismen, sowie Ergebnisse der Überprüfung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts (HWE).

Tabelle 17: Verteilung der Genotypen in den untersuchten SNPs und entsprechende F- und p-Werte der 11 SNPs

SNP-ID	Position	Allel		Genotypfrequenz			HWE	
		A1	A2	A1A1 n (%)	A1A2 n (%)	A2A2 n (%)	F	p-Wert
rs991684	208099497	A	G	130 (11,7)	473 (42,4)	512 (45,9)	0,329	0,671
rs2709376	208390388	C	T	1055(93,8)	69 (6,1)	1 (0,1)	0,968	0,032
rs2253206	208391978	A	G	213 (19,6)	547 (50,3)	327 (30,1)	0,448	0,552
rs2551640	208407893	A	G	505 (46,1)	461 (42,1)	129 (11,8)	0,672	0,328
rs2709356	208412092	C	T	748 (66,7)	332 (29,6)	41 (3,7)	0,815	0,185
rs2551921	208435555	C	T	50 (4,4)	362 (31,6)	732 (64,0)	0,202	0,798
rs2551922	208438560	A	G	1 (0,1)	71 (6,2)	1070 (93,7)	0,032	0,968
rs2254137	208444028	A	C	504 (45,3)	479 (43,1)	129 (11,6)	0,669	0,331
rs2709392	208454639	A	G	45 (3,9)	368 (32,2)	731 (63,9)	0,200	0,800
rs2464978	208457918	A	G	42 (3,8)	353 (31,8)	714 (64,4)	0,197	0,803
rs2551942	208483986	A	G	45 (3,9)	363 (31,9)	730 (64,1)	0,199	0,801

Freiheitsgrade df = 1; A1A1 = homozygot Allel 1, A1A2 = heterozygot, A2A2 = homozygot Allel 2, HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

Liegen die p-Werte über 0,05 deutet dies auf eine Verteilung der Marker innerhalb des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) hin. Bei rs2709376 lag eine signifikante Abweichung vor, die jedoch nach Prüfung methodischer Parameter als auswertbar eingestuft wurde (Trennung der Genotyp-Cluster im MALDI-TOF).

4.3 Assoziation der Polymorphismen mit dem HAWIE-R

4.3.1 Assoziation mit den Summenskalen des HAWIE-R

Um eine mögliche Assoziation der 11 SNPs des CREB1-Gens mit kognitiven Leistungen zu untersuchen, wurde eine lineare Regression durchgeführt. Der Gesamt-IQ wies bei rs2709376 ($p=0,030$) und rs2551922 ($p=0,031$) ein signifikantes Ergebnis auf. Dabei schnitten für rs2709376 Träger des Genotypen TT und für rs2551922 Träger des Genotypen GG am besten ab. Die Untersuchungen des Verbal-IQ ergaben ebenfalls signifikante Assoziationen der Polymorphismen rs2709376 ($p=0,027$) und rs2551922 ($p=0,023$) mit den Leistungen im Verbalteil des HAWIE-R. Auch hier schnitten bei rs2709376 Träger des Genotypen TT, für rs2551922 Träger des Genotypen GG besser ab. Keine Signifikanzen fanden sich für den Handlungs-IQ (Tabelle 18 und Tabelle 19).

Tabelle 18: Assoziation der 11 Polymorphismen mit den Summenskalen

SNP	Effekt- allel	Gesamt-IQ		
		Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs991684	A	0,084	0,874	0,527
rs2709376	T	3,116	0,030	1,442
rs2253206	A	-0,070	0,891	0,515
rs2551640	G	-0,226	0,669	0,529
rs2709356	T	0,265	0,680	0,642
rs2551921	C	-0,225	0,714	0,616
rs2551922	A	3,070	0,031	1,422
rs2254137	C	-0,145	0,785	0,530
rs2709392	A	-0,215	0,731	0,625
rs2464978	A	-0,407	0,523	0,638
rs2551942	A	-0,040	0,949	0,627
SNP	Effekt- allel	Verbal-IQ		
		Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs991684	A	0,138	0,786	0,510
rs2709376	T	3,076	0,027	1,390
rs2253206	A	0,045	0,928	0,494
rs2551640	G	0,252	0,622	0,512
rs2709356	T	-0,261	0,675	0,622
rs2551921	C	-0,590	0,321	0,594
rs2551922	A	3,130	0,023	1,373
rs2254137	C	0,296	0,564	0,513
rs2709392	A	-0,559	0,354	0,603
rs2464978	A	-0,610	0,322	0,616
rs2551942	A	-0,400	0,509	0,606
SNP	Effekt- allel	Handlungs-IQ		
		Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs991684	A	0,003	0,996	0,578
rs2709376	T	2,453	0,120	1,577
rs2253206	A	-0,335	0,555	0,568
rs2551640	G	-0,895	0,122	0,579
rs2709356	T	0,825	0,240	0,701
rs2551921	C	0,343	0,610	0,673
rs2551922	A	2,205	0,156	1,555
rs2254137	C	-0,794	0,170	0,578
rs2709392	A	0,301	0,659	0,682
rs2464978	A	0,003	0,996	0,578
rs2551942	A	0,450	0,510	0,684

grün = signifikant

Tabelle 19: Adjustierte Mittelwerte des Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ für die 11 Polymorphismen des CREB1-Gens.

SNP	Gesamt-IQ								
	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD
rs991684	AA	113,36	0,50	AG	113,45	0,40	GG	113,53	0,79
rs2709376	CC	113,29	0,37	CT	116,41	1,40	TT	119,52	2,82
rs2253206	AA	113,39	0,58	AG	113,32	0,36	GG	113,25	0,67
rs2551640	AA	113,64	0,50	AG	113,42	0,40	GG	113,19	0,80
rs2709356	CC	113,43	0,43	CT	113,70	0,54	TT	113,96	1,11
rs2551921	CC	113,53	0,43	CT	113,31	0,51	TT	113,08	1,04
rs2551922	AA	113,26	0,36	AG	116,33	1,38	GG	119,40	2,77
rs2254137	AA	113,60	0,50	AC	113,44	0,40	CC	113,30	0,79
rs2709392	AA	113,53	0,43	AG	113,31	0,51	GG	113,10	1,06
rs2464978	AA	113,56	0,44	AG	113,16	0,53	GG	112,75	1,08
rs2551942	AA	113,47	0,43	AG	113,43	0,52	GG	113,39	1,06
SNP	Verbal-IQ								
	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD
rs991684	AA	111,60	0,48	AG	111,74	0,39	GG	111,87	0,77
rs2709376	CC	111,46	0,35	CT	114,53	1,35	TT	117,61	2,71
rs2253206	AA	111,51	0,56	AG	111,56	0,35	GG	111,60	0,65
rs2551640	AA	111,51	0,48	AG	111,76	0,39	GG	112,01	0,77
rs2709356	CC	111,82	0,41	CT	111,56	0,52	TT	111,30	0,72
rs2551921	CC	111,90	0,42	CT	111,31	0,49	TT	110,72	1,01
rs2551922	AA	111,48	0,35	AG	114,61	1,33	GG	117,74	2,68
rs2254137	AA	111,52	0,48	AC	111,81	0,39	CC	112,11	0,77
rs2709392	AA	111,88	0,42	AG	111,32	0,50	GG	110,77	1,02
rs2464978	AA	111,87	0,42	AG	111,26	0,51	GG	110,65	1,05
rs2551942	AA	111,82	0,42	AG	111,42	0,50	GG	111,02	1,03
SNP	Handlungs-IQ								
	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD
rs991684	AA	111,11	0,55	AG	111,11	0,44	GG	111,11	0,87
rs2709376	CC	111,12	0,40	CT	113,57	1,53	TT	116,02	3,08
rs2253206	AA	111,40	0,64	AG	111,06	0,40	GG	110,73	0,74
rs2551640	AA	111,85	0,55	AG	110,96	0,44	GG	110,06	0,87
rs2709356	CC	110,97	0,47	CT	111,79	0,59	TT	112,61	1,21
rs2551921	CC	111,03	0,47	CT	111,38	0,56	TT	111,72	1,14
rs2551922	AA	111,04	0,40	AG	113,24	1,50	GG	115,45	3,03
rs2254137	AA	111,68	0,55	AC	110,89	0,44	CC	110,10	0,86
rs2709392	AA	111,05	0,47	AG	111,35	0,56	GG	111,65	1,16
rs2464978	AA	111,14	0,48	AG	111,21	0,58	GG	111,27	1,19
rs2551942	AA	111,03	0,47	AG	111,48	0,56	GG	111,93	1,16

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, grün = signifikant

4.3.2 Assoziation mit den Subskalen des HAWIE-R

4.3.2.1 Subskalen des Verbalteils

In den Unterskalen des Verbalteils Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest und Allgemeines Verständnis konnte keine Assoziation mit den untersuchten Polymorphismen festgestellt werden. Einen Trend zur Signifikanz zeigte sich für rs2551922 ($p=0,081$) in dem Subtest Gemeinsamkeiten finden. Hier schnitt der Genotyp GG besser ab. Für rs2709376, rs2551921, rs2551922, rs2709392 und rs2464978 ergaben sich jeweils signifikante Unterschiede in der Unterskala Rechnerisches Denken. Jeweils bessere Leistungen erzielte hier Genotyp TT für rs2709376, Genotyp CC für rs2551921, Genotyp AA für rs2709392 und rs2464978 und Genotyp GG für rs2551922. Für rs2551640 ($p=0,082$) und rs2551942 ($p=0,067$) fand sich jeweils ein Trend zur Signifikanz im Subtest Rechnerisches Denken. Hier schnitt Genotyp GG für rs2551640 und Genotyp AA für rs2551942 besser ab (Tabelle 20 und Tabelle 21).

Tabelle 20: Assoziation der 11 Polymorphismen mit den Subskalen des Verbal-IQ

SNP	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
Allgemeines Wissen			
rs991684	0,133	0,357	0,144
rs2709376	0,412	0,297	0,394
rs2253206	0,028	0,843	0,142
rs2551640	-0,040	0,784	0,145
rs2709356	-0,170	0,334	0,176
rs2551921	-0,206	0,221	0,168
rs2551922	0,489	0,210	0,389
rs2254137	0,006	0,965	0,145
rs2709392	-0,184	0,281	0,171
rs2464978	-0,193	0,271	0,175
rs2551942	-0,126	0,461	0,172
Zahlennachsprechen			
rs991684	-0,177	0,261	0,158
rs2709376	0,486	0,261	0,432
rs2253206	0,104	0,500	0,155
rs2551640	0,042	0,788	0,158
rs2709356	0,061	0,750	0,192
rs2551921	-0,062	0,735	0,184
rs2551922	0,448	0,293	0,426
rs2254137	0,047	0,768	0,159
rs2709392	-0,036	0,847	0,187
rs2464978	-0,067	0,725	0,191
rs2551942	0,005	0,977	0,187

grün = signifikant, gelb = Trend

Fortführung Tabelle 20: Assoziation der 11 Polymorphismen mit den Subskalen des Verbal-IQ

SNP	Regressions- koeffizient	p-Wert	Standardfehler
Wortschatztest			
rs991684	0,138	0,441	0,179
rs2709376	0,619	0,206	0,489
rs2253206	-0,148	0,399	0,175
rs2551640	-0,039	0,829	0,181
rs2709356	0,063	0,775	0,219
rs2551921	-0,001	0,995	0,209
rs2551922	0,700	0,148	0,483
rs2254137	-0,024	0,893	0,180
rs2709392	-0,017	0,935	0,212
rs2464978	-0,034	0,875	0,216
rs2551942	0,053	0,804	0,213
Rechnerisches Denken			
rs991684	-0,009	0,947	0,138
rs2709376	0,817	0,031	0,378
rs2253206	0,220	0,105	0,136
rs2551640	0,242	0,082	0,139
rs2709356	-0,237	0,160	0,169
rs2551921	-0,366	0,023	0,161
rs2551922	0,766	0,040	0,373
rs2254137	0,216	0,121	0,139
rs2709392	-0,359	0,028	0,164
rs2464978	-0,394	0,018	0,167
rs2551942	-0,301	0,067	0,164
Gemeinsamkeiten finden			
rs991684	0,057	0,721	0,161
rs2709376	0,612	0,165	0,441
rs2253206	-0,148	0,399	0,175
rs2551640	-0,103	0,531	0,164
rs2709356	0,178	0,364	0,196
rs2551921	0,086	0,646	0,188
rs2551922	0,757	0,081	0,433
rs2254137	-0,059	0,715	0,162
rs2709392	0,532	0,119	0,191
rs2464978	0,092	0,638	0,196
rs2551942	0,239	0,209	0,190
Allgemeines Verständnis			
rs991684	0,012	0,922	0,128
rs2709376	0,364	0,293	0,347
rs2253206	-0,082	0,504	0,124
rs2551640	-0,010	0,934	0,128
rs2709356	-0,206	0,185	0,155
rs2551921	-0,215	0,148	0,148
rs2551922	0,392	0,253	0,342
rs2254137	0,005	0,970	0,128
rs2709392	-0,216	0,150	0,150
rs2464978	-0,193	0,205	0,152
rs2551942	-0,241	0,110	0,151

Tabelle 21: Adjustierte Mittelwerte der Subskalen Gemeinsamkeiten finden und Rechnerisches Denken

SNP	Gemeinsamkeiten finden								
	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD
rs991684	AA	26,258	0,15	AG	26,316	0,12	GG	26,373	0,24
rs2709376	CC	26,272	0,11	CT	26,885	0,43	TT	27,497	0,86
rs2253206	AA	26,458	0,18	AG	26,235	0,11	GG	26,013	0,21
rs2551640	AA	26,348	0,15	AG	26,245	0,12	GG	26,142	0,25
rs2709356	CC	26,255	0,13	CT	26,433	0,16	TT	26,611	0,34
rs2551921	CC	26,264	0,13	CT	26,350	0,15	TT	26,437	0,32
rs2551922	AA	26,262	0,11	AG	27,019	0,42	GG	27,776	0,84
rs2254137	AA	26,340	0,15	AC	26,280	0,12	CC	26,221	0,24
rs2709392	AA	26,251	0,13	AG	26,370	0,16	GG	26,490	0,32
rs2464978	AA	26,253	0,13	AG	26,345	0,16	GG	26,438	0,33
rs2551942	AA	26,215	0,13	AG	26,454	0,16	GG	26,690	0,32
SNP	Rechnerisches Denken								
	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD
rs991684	AA	13,770	0,13	AG	13,761	0,10	GG	13,752	0,21
rs2709376	CC	13,697	0,10	CT	14,514	0,37	TT	15,332	0,74
rs2253206	AA	13,576	0,15	AG	13,796	0,09	GG	14,015	0,18
rs2551640	AA	13,613	0,13	AG	13,856	0,11	GG	14,098	0,21
rs2709356	CC	13,865	0,11	CT	13,627	0,14	TT	13,390	0,29
rs2551921	CC	13,900	0,11	CT	13,534	0,13	TT	13,169	0,27
rs2551922	AA	13,706	0,09	AG	14,472	0,36	GG	15,237	0,73
rs2254137	AA	13,596	0,13	AC	13,812	0,10	CC	14,028	0,21
rs2709392	AA	13,896	0,11	AG	13,537	0,13	GG	13,178	0,28
rs2464978	AA	13,904	0,11	AG	13,509	0,14	GG	13,115	0,28
rs2551942	AA	13,867	0,11	AG	13,565	0,14	GG	13,264	0,28

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, grün = signifikant, gelb = Trend

4.3.2.2 Subskalen des Handlungsteils

Die Unterskalen Bilder ergänzen, Bilder ordnen und Zahlen-Symbol-Test wiesen keine Assoziationen mit den untersuchten Polymorphismen auf. Eine signifikante Assoziation ergab sich für die Polymorphismen rs2709376 ($p=0,040$) und rs2551922 ($p=0,022$) in der Subskala Mosaiktest. Hierbei schnitt Genotyp TT für rs2709376 und Genotyp GG für rs2551922 besser ab. Ein Trend zur Assoziation zeigte rs2709356 in der Subskala Figuren legen. Genotyp TT erzielte die besseren Leistungen (Tabelle 22 und Tabelle 23).

Tabelle 22: Assoziation der 11 Polymorphismen mit den Subskalen des Handlungs-IQ

SNP	Regressions- koeffizient	p-Wert	Standardfehler
Bilder ergänzen			
rs991684	-0,014	0,901	0,112
rs2709376	0,112	0,731	0,305
rs2253206	-0,114	0,302	0,110
rs2551640	-0,149	0,183	0,111
rs2709356	0,089	0,509	0,134
rs2551921	-0,039	0,762	0,130
rs2551922	0,106	0,724	0,301
rs2254137	-0,155	0,169	0,113
rs2709392	-0,051	0,701	0,132
rs2464978	-0,096	0,700	0,132
rs2551942	-0,051	0,699	0,133
Bilder ordnen			
rs991684	0,378	0,349	0,404
rs2709376	0,409	0,919	1,112
rs2253206	0,072	0,856	0,400
rs2551640	-0,316	0,437	0,407
rs2709356	-0,130	0,793	0,496
rs2551921	-0,190	0,688	0,474
rs2551922	0,852	0,437	1,096
rs2254137	-0,265	0,515	0,406
rs2709392	-0,278	0,563	0,480
rs2464978	-0,391	0,426	0,491
rs2551942	-0,141	0,769	0,482
Mosaiktest			
rs991684	0,324	0,331	0,333
rs2709376	1,857	0,040	0,904
rs2253206	-0,124	0,702	0,324
rs2551640	-0,252	0,451	0,333
rs2709356	0,648	0,108	0,403
rs2551921	0,403	0,298	0,387
rs2551922	2,042	0,022	0,894
rs2254137	-0,247	0,457	0,332
rs2709392	0,395	0,314	0,392
rs2464978	0,294	0,464	0,401
rs2551942	0,459	0,245	0,394

Fortführung Tabelle 22: Assoziation der 11 Polymorphismen mit den Subskalen des Handlungs-IQ

SNP	Regressions- koeffizient	p-Wert	Standardfehler
<i>Figuren legen</i>			
rs991684	0,007	0,974	0,230
rs2709376	0,363	0,565	0,632
rs2253206	-0,122	0,591	0,226
rs2551640	-0,301	0,195	0,232
rs2709356	0,529	0,059	0,280
rs2551921	0,298	0,267	0,269
rs2551922	0,267	0,668	0,621
rs2254137	-0,241	0,298	0,232
rs2709392	0,303	0,267	0,273
rs2464978	0,219	0,429	0,277
rs2551942	0,408	0,135	0,272
<i>Zahlen-Symbol-Test</i>			
rs991684	-0,463	0,262	0,413
rs2709376	1,351	0,230	1,125
rs2253206	-0,261	0,522	0,408
rs2551640	-0,175	0,673	0,414
rs2709356	0,258	0,609	0,505
rs2551921	0,075	0,877	0,482
rs2551922	1,118	0,317	1,116
rs2254137	-0,176	0,672	0,415
rs2709392	0,127	0,795	0,489
rs2464978	0,176	0,725	0,502
rs2551942	0,165	0,736	0,491

Tabelle 23: Adjustierte Mittelwerte der Subskalen Mosaiktest und Figuren legen

SNP	Mosaiktest								
	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD
rs991684	AA	32,03	0,31	AG	32,35	0,25	GG	32,67	0,50
rs2709376	CC	32,28	0,23	CT	34,14	0,88	TT	36,00	1,77
rs2253206	AA	32,42	0,37	AG	32,30	0,23	GG	32,18	0,42
rs2551640	AA	32,52	0,31	AG	32,27	0,25	GG	32,02	0,50
rs2709356	CC	32,11	0,27	CT	32,76	0,34	TT	33,41	0,69
rs2551921	CC	32,16	0,27	CT	32,56	0,32	TT	32,96	0,66
rs2551922	AA	32,20	0,23	AG	34,24	0,86	GG	36,28	1,74
rs2254137	AA	32,48	0,31	AC	32,23	0,25	CC	31,99	0,50
rs2709392	AA	32,16	0,27	AG	32,56	0,32	GG	32,95	0,67
rs2464978	AA	32,21	0,27	AG	32,50	0,33	GG	32,80	0,68
rs2551942	AA	32,14	0,27	AG	32,59	0,32	GG	33,05	0,67
SNP	Figuren legen								
	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD	Genotyp	MW	SD
rs991684	AA	30,65	0,22	AG	30,66	0,17	GG	30,67	0,35
rs2709376	CC	30,73	0,16	CT	31,10	0,61	TT	31,46	1,23
rs2253206	AA	30,79	0,26	AG	30,66	0,16	GG	30,54	0,30
rs2551640	AA	30,91	0,22	AG	30,61	0,18	GG	30,31	0,35
rs2709356	CC	30,54	0,19	CT	31,07	0,23	TT	31,60	0,48
rs2551921	CC	30,59	0,19	CT	30,89	0,22	TT	31,19	0,46
rs2551922	AA	30,71	0,16	AG	30,97	0,60	GG	32,24	1,21
rs2254137	AA	30,86	0,22	AC	30,62	0,17	CC	30,38	0,35
rs2709392	AA	30,59	0,19	AG	30,90	0,22	GG	31,20	0,46
rs2464978	AA	30,65	0,19	AG	30,87	0,23	GG	31,08	0,47
rs2551942	AA	30,57	0,19	AG	30,98	0,22	GG	31,38	0,46

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, grün = signifikant, gelb = Trend

5 DISKUSSION

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen elf Polymorphismen des CREB1-Gens und den Ergebnissen des HAWIE-R erforscht. Dabei wurden signifikante Unterschiede einzelner Untergruppen im Hinblick auf die errechneten Intelligenzquotienten oder einzelner Subtests des HAWIE-R hervorgehoben. Die Intelligenzquotienten wurden in Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ differenziert, wobei der Gesamt-IQ die Resultate aller elf Untertests des HAWIE-R enthält. Hierfür wurden die einzelnen SNPs differenziert nach Allel- und Genotypfrequenz auf eine mögliche Assoziation mit dem Handlungs-, Verbal- und Gesamt-IQ getestet. Ebenso wurde ein möglicher Zusammenhang mit den Rohpunktwerten der elf Subtests untersucht. Insgesamt wurden 1150 gesunde Probanden in die Studie einbezogen. Drei der untersuchten 11 SNPs (rs991684, rs2253206 und rs2254137) zeigten keine Assoziation zu einer der HAWIE-Summenskalen oder Untertests. In Bezug auf den Gesamt-IQ, den Verbal-IQ und den Untertest des Verbal IQ Rechnerisches Denken zeigten die Polymorphismen rs2709376 und rs2551922 jeweils signifikante Werte auf. Die besseren Leistungen erzielten hierbei Genotyp TT für rs2709376 und Genotyp GG für rs2551922. Beide Polymorphismen waren ebenfalls signifikant assoziiert mit Leistungen im Verbalteil in dem Untertest Rechnerisches Denken (rs2551922 zeigte im Untertest Gemeinsamkeiten finden zusätzlich einen Trend) sowie im Mosaiktest, einem Untertest des Handlungsteils.

Neben diesen beiden Polymorphismen zeigten fünf weitere eine signifikante Assoziation bzw. einen Trend zu einer Assoziation mit dem Untertest Rechnerisches Denken. Abgesehen von den 3 SNPs ohne jegliche Assoziation war lediglich rs2709356 mit diesem Test nicht assoziiert, sondern zeigte einen Trend zur Assoziation mit den Leistungen in den Untertests Gemeinsamkeiten finden und Figuren legen.

Für die Summenskala des Handlungs-IQ konnte dagegen weder eine Signifikanz, noch ein Trend der untersuchten Polymorphismen festgestellt werden. Tabelle 24 zeigt eine Zusammenfassung aller Polymorphismen, die eine Signifikanz oder einen Trend zu Leistungen im HAWIE zeigen. Der Genotyp mit den jeweils besseren Ergebnissen steht in Klammern.

Tabelle 24: Übersicht der Polymorphismen des CREB1-Gens mit Signifikanz bzw. Trend.

SNP	Leistungen im HAWIE					
	Gesamt-IQ	Verbal-IQ	Verbalteil		Handlungsteil	
			Rechnerisches Denken	Gemeinsamkeiten finden	Mosaik-Test	Figuren legen
rs2709376	p=0,030(TT)	p=0,027(TT)	0,031(TT)	-	0,040(TT)	-
rs2551922	p=0,031(GG)	p=0,023(GG)	0,040(GG)	0,081(GG)	0,022(GG)	-
rs2551921	-	-	0,023(CC)	-	-	-
rs2709392	-	-	0,028(AA)	-	-	-
rs2464978	-	-	0,018(AA)	-	-	-
rs2551640	-	-	0,082(GG)	-	-	-
rs2551942	-	-	0,067(AA)	-	-	-
rs2709356	-	-	-	0,059(TT)	-	0,059(TT)

grün = signifikant, gelb = Trend

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Ethnische Abstammung

Bei der Probandenauswahl für die vorliegende Studie war die genetische Abstammung der Studienteilnehmer ein wichtiges Teilnahme-kriterium, da Genotyp- und Allelfrequenzen bei ethnisch unterschiedlichen Populationen erheblich variieren können und somit die Ergebnisse durch populationsbezogene genetische Faktoren beeinflusst werden (Goldberg und Weinberger, 2004). Es wurden demnach nur deutschstämmige Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Dies betraf neben der Eltern-, auch die Großeltern-generation. Eine repräsentative Stichprobe konnte dadurch gewährleistet werden. Tabelle 25 zeigt eine Gegenüberstellung der Allelfrequenzen aus der vorliegenden Studie, mit jenen anderer Populationen. Dabei liegt eine hohe Übereinstimmung zwischen dem Studienkollektiv und dem kaukasischen HapMap-CEU-Kollektiv vor. Hingegen gibt es Unterschiede innerhalb der einzelnen Bevölkerungsgruppen. Eine ethnisch inhomogene Zusammensetzung der Studienpopulationen kann somit einen großen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben und zu einer fehlerhaften Interpretation der selbigen führen. Dem wurde in dieser Studie durch eine strikte Selektion der Probanden entgegengewirkt. Entsprechend sind die Ergebnisse dieser Studie auch nur im Rahmen der untersuchten Ethnizität zu interpretieren.

Tabelle 25: Hapmap-Frequenzen der elf Polymorphismen des CREB1-Gens in verschiedenen Populationsstichproben des International HapMap Project (HapMap 2016).

SNP	Allele	Studien- teilnehmer (%)	Europäer (CEU) (%)	Asiaten (CHB) (%)	Asiaten (JPT) (%)	West- afrikaner (YRI) (%)
rs991684	A/G	67/33	72/28	71/29	72/28	68/32
rs2709376	C/T	97/3	96/4	100/0	100/0	100/0
rs2253206	A/G	44/55	50/50	40/60	31/69	68/32
rs2551640	A/G	67/33	61/39	60/40	69/31	33/67
rs2709456	C/T	81/19	81/19	100/0	100/0	85/15
rs2551921	C/T	20/80	19/81	0/100	0/100	15/85
rs2551922	A/G	3/97	4/96	0/100	0/100	40/60
rs2254137	A/C	67/33	62/38	60/40	68/32	38/62
rs2709393	A/G	20/80	19/81	0/100	0/100	15/85
rs2464978	A/G	20/80	19/81	0/100	0/100	15/85
rs2551942	A/G	20/80	20/80	0/100	0/100	15/85

Abkürzungen: CEU: Einwohner Utahs mit Nord- und Westeuropäischen Vorfahren, CHB: Han Chinesen aus Peking (China), JPT: Japaner aus Tokio (Japan), YRI: Yoruba aus Ibadan (Nigeria). (International HapMap Project, 2016).

5.2.2 Rekrutierungsverfahren und Zusammensetzung der Stichprobe

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 1150 gesunde Probanden eingeschlossen. Eine entsprechend große Stichprobengröße dient als Voraussetzung, um auch kleine Effektgrößen nachzuweisen. Um festzustellen, ob eine ausreichend große Stichprobe zur Verfügung steht, kann eine Poweranalyse durchgeführt werden. Es existieren verschiedene Ansätze und Prinzipien zur Bestimmung des Stichprobenumfangs, wobei der Poweranalyse-Ansatz von Cohen am bekanntesten ist (Cohen, 2013). Damit genetische Einflüsse mit weniger als 1% Varianz erfasst werden können, wird eine Fallzahl von etwa 1000 Probanden angestrebt (Hattersley und McCarthy, 2005; Craig und Plomin, 2006; Cherlyn et al., 2010; Wüst und deGeus, 2011). Mit über 1000 Studienteilnehmern ist die Validität in dieser Studie gegeben. 54% der Teilnehmer waren weiblich, 46% männlich. Bei einer Altersspanne von 18 bis 74 Jahren, lag der Mittelwert bei 46,47 Jahren. Die Mehrheit der Probanden wies mit 76,5% eine höhere Schulbildung auf. So hatten 44,1% das Abitur und 32,4% die Mittlere Reife. Nur 23,5% der Teilnehmer hatte einen Hauptschulabschluss. Damit liegt die Vermutung nahe, dass das Interesse für die Teilnahme an einer derartigen Studie vom Bildungsgrad abhängig sein könnte. Binder et al. (1979) konnte zeigen, dass sich die Teilnehmer in Untersuchungen gegenüber nicht-antwortenden Personen unter anderem auch durch eine höhere Intelligenz und ein höheres Bildungsniveau auszeichnen. In diesem Kontext können auch die Routiniertheit bei der Bearbeitung von Fragebögen, sowie das Interesse für die Thematik dieser Studie eine Rolle spielen (Bortz und Döring, 2015). Die

Aufwandsentschädigung, die den Probanden in Aussicht gestellt wurde war, gemessen an dem zeitlichen Aufwand, verhältnismäßig gering, so dass eine finanziell motivierte Teilnahme der Probanden eher als unwahrscheinlich zu betrachten ist. Unklar bleibt allerdings, ob alle Teilnehmer den für sie entstehenden zeitlichen Aufwand in Relation zum finanziellen Nutzen im Vorfeld einzuschätzen und gegeneinander abzuwägen vermochten. Eine Beeinflussung durch materielle Anreize kann also durchaus zusätzlich zur intrinsischen Motivation gegeben sein (Dillman, 2000). Dadurch, dass der offerierte Geldbetrag jedoch erst nach vollständiger Beendigung der Studie ausbezahlt wurde, mag dies bei den Teilnehmern keine Verpflichtung zur Teilnahme im Sinne einer sozialen Reziprozitätsnorm (Gouldner, 1960) hervorgerufen haben. Die Testauswertung erfolgte, dem Handbuch entsprechend, in Abhängigkeit zum Geschlecht, Lebensalter und Bildungsgrad, die allesamt als Kovariablen dienten. Die Auswahl der Teilnehmer erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Die Adressen hierfür entstammten dem Einwohnermeldeamt München. Bei Interesse sollten sich die per Anschreiben kontaktierten Personen mittels einem beigefügtem Antwortschreiben zurückmelden. Lag dieses vor, so erfolgte die telefonische Kontaktaufnahme durch den Studienleiter. Am Telefon sollte die betreffende Person Fragen beantworten, die eine Vorselektion ermöglichen. Die nächste Stufe des Auswahlverfahrens bestand in der Beantwortung eines schriftlichen Fragebogens. Darin sollte durch ein genaues Screening in Erfahrung gebracht werden, ob Hinweise auf eine neuropsychiatrische Erkrankung vorlagen. War dies der Fall, führte dies zum sofortigen Ausschluss aus der Studie, da bestimmte Krankheiten aus diesem Formenkreis oder auch deren medikamentöse Behandlung zu temporären oder irreversiblen kognitiven Beeinträchtigungen führen können. So treten beispielsweise kognitive Einbußen bei der Multiplen Sklerose auf (Mattioli et al., 2011). Auch bei der Major Depression zählt die Beeinflussung der kognitiven Leistungsfähigkeit zu den Hauptmerkmalen (Hindmarch et al., 2010). Psychotrope Substanzen können sich ebenfalls auf kognitive Leistungen auswirken. Drogen und bestimmte Medikamente gelten als psychoaktive, bewusstseinsverändernde Substanzen. Beispielsweise führen Stimulanzien wie Amphetamine oder Kokain zu einer erhöhten Vigilanz, da sie die Konzentration bestimmter Neurotransmitter im Gehirn erhöhen. Regelmäßiger Alkoholkonsum hemmt bzw. senkt die Übertragung von Nervenimpulsen und kann das Zentralnervensystem überfordern und somit die Leistungsfähigkeit mindern (Makris et al., 2008). Anzeichen für einen Alkohol-, Medikamenten und/oder Drogenabusus sollten deshalb im Vorfeld durch eine ausführliche Suchtmittelanamnese aufgedeckt werden. In diesem Zusammenhang wurde auch nochmals auf die Anonymisierung der Testergebnisse und die Einhaltung der Schweigepflicht hingewiesen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es gerade bei der Erfragung des Suchtmittelkonsums zu Verzerrungen hinsichtlich der Einschätzung des individuellen Konsums von Alkohol gekommen sein kann. Alkohol ist in unserer Gesellschaft sehr weit

verbreitet und die Eigen- und Fremdeinschätzung kann in Bezug auf den Alkoholkonsum abweichen. Ebenso kann eine fehlende Krankheitseinsicht im Hinblick auf bestimmte psychische Erkrankungen zu falschen Angaben geführt haben. Ob dies jedoch einen Einfluss auf die Studienergebnisse hat, kann ohne entsprechende Vergleichsstudien nicht hinreichend diskutiert werden. Eine körperliche Untersuchung diente dazu, etwaige Beeinträchtigungen des Gehörs und der manuellen Motorik aufzudecken, um einen negativen Einfluss auf die Testergebnisse auszuschließen. Ebenfalls erfolgte eine neurologische Testung. Zum Ausschluss einer dementiellen Erkrankung, wurde bei Patienten über 60 Jahren der MMST (Folstein et al., 1975) durchgeführt. Durch eine Aufsummierung der erreichten Punktezahl lässt sich anhand dieses kurzen Screening-Tests eine Verdachtsdiagnose hinsichtlich des Vorliegens einer Demenzerkrankung treffen. Waren Studienteilnehmer hiervon betroffen, wurden diese von einer weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer genetischen Disposition möglichst ausschließen zu können, sollten die im Screening-Verfahren gestellten Fragen nach bestem Wissen auch stellvertretend für die Eltern- und Großeltern beantwortet werden. Mit Hilfe des FHAM (Rice et al., 1995) lag diesbezüglich ein detaillierter Fragebogen zu psychiatrischen Erkrankungen im familiären Umfeld vor. Seitens der Studienleiter kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund der individuellen subjektiven Einschätzung unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe zum Tragen kommen. Um dem entgegenzuwirken, kamen ausschließlich standardisierte Verfahren (SKID I und II, LEBI, FHAM) zum Einsatz. Jeder Proband erhielt im Anschluss an das Interview einen umfangreichen Fragenkatalog. Dieser war aus mehreren Persönlichkeitstests aufgebaut, der unter anderem auch intime Fragen, beispielsweise zu sexuellen Vorlieben enthielt. Durch die schriftliche und anonymisierte Form der Beantwortung, kann davon ausgegangen werden, dass der Proband eher zu einer wahrheitsgemäßen Beantwortung der Fragen tendierte, als dies der Fall in Anwesenheit eines Interviewers gewesen wäre (Meier-Kruker und Rauh, 2016). Ein möglicher Nachteil dieser Befragungsform mag darin liegen, dass durch die Abwesenheit des Interviewers im Nachhinein nicht nachvollziehbar ist, ob eine sorgfältige Bearbeitung der Fragen stattgefunden hat und ob äußere Einflüsse das Antwortverhalten beeinflusst haben könnten (Atteslander, 2008; Mattisek et al., 2013). Im Zweifelsfall erfolgte die finale Entscheidung über den Ein- bzw. Ausschluss eines Probanden durch die Studienleitung selbst.

5.2.3 Intelligenzdiagnostik

Nachdem das umfangreiche Screening-Verfahren abgeschlossen war, erfolgte die persönliche Einladung der Studienteilnehmer. Im Rahmen eines klinischen Interviews wurde eine Intelligenzdiagnostik durchgeführt. Hierfür wurde der HAWIE-R herangezogen. Mit

diesem Test lässt sich der Generalfaktor der Intelligenz (g-Faktor) bestimmen (Tewes, 1994). Der zeitliche Rahmen für die Durchführung beträgt in der Regel zwischen 60 und 90 Minuten. Der HAWIE-R ist ein Einzeltestverfahren, das nur zwischen einer Testperson und dem Interviewer durchgeführt werden kann (Rauchfleisch, 2001). Jeder neue Interviewer hospitierte zuvor mehrmals bei einem erfahrenen Interviewer, außerdem wurde ein vollständiger Testablauf in Anwesenheit der Studienleitung durchgeführt und im Anschluss diskutiert. Die Durchführung erfolgte strikt nach Vorgabe des Handbuchs. Eine größtmögliche Objektivität sollte dadurch gewährleistet werden. Es muss jedoch angemerkt werden, dass insbesondere bei der Vergabe der Punkte eine individuelle Betrachtungsweise des Interviewers nicht auszuschließen war und somit mit unterschiedlichen Ergebnissen zu rechnen war. Dieser Sachverhalt mag insbesondere bei den offenen Fragen im Verbalteil bedeutsam gewesen sein, da hier die Beurteilung hinsichtlich einer sinngemäßen Beantwortung auch vom Ermessensspielraum des Interviewers abhängig war. (Brähler et al., 2002). Um diesen Einfluss möglichst gering zu halten, sind im Handbuch des HAWIE-R verschiedene Antwortoptionen gegeben, an denen sich der Interviewer bei der Punktevergabe orientieren kann. Zur Objektivitätssteigerung wurden unklare Lösungsansätze seitens des Interviewers vermerkt und im Nachgang mit dem Studienleiter erörtert und abschließend bewertet. Des Weiteren sollten weitere Einflussfaktoren wie die physische und psychische Konstitution von Interviewer und Proband zum Zeitpunkt der Testung berücksichtigt werden. So können Schlafmangel oder unmittelbar vor dem Interview erlebte emotionale Ereignisse Einfluss auf den Testverlauf und damit das Ergebnis nehmen. Obwohl sich der Testleiter zu größtmöglicher Objektivität bei der Durchführung verpflichtete, konnte das Verhältnis zwischen ihm und der Testperson durch Sympathie oder Antipathie unbewusst beeinträchtigt worden sein. Auch im umgekehrten Fall konnte das Gefallen oder Nichtgefallen des Interviewers das Arbeitsverhalten des Probanden beeinflussen. Das individuelle Arbeitsverhalten konnte sich auch durch die strikten Zeitvorgaben während der Testdurchführung auf unterschiedliche Weise bemerkbar machen. Während sich der Eine durch den Zeitdruck eher motiviert fühlte, mag es für den Anderen hinderlich und blockierend gewesen sein. Im Hinblick auf etwaige Stressoren, fand die Testdurchführung in ruhiger Atmosphäre, ohne störende Ablenkungsfaktoren, statt. Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass eine maximale Standardisierung des Tests mit Hilfe des Handbuchs angestrebt wurde, jedoch die erwähnten Einflussfaktoren im Falle abweichender Studienergebnisse berücksichtigt werden müssen. Trotz der erwähnten Kritikpunkte, hat sich der HAWIE-R in der praktischen Intelligenzmessung bewährt und gehört zu den am häufigsten eingesetzten Verfahren zur Messung der Intelligenz. (Kaufman et al., 2016). Mit dem HAWIE-R wird insbesondere die frontale Kognition, ein wichtiger Bestandteil der allgemeinen Intelligenz (g), erfasst (Süß et al., 2002). Um auch speziellere Teilbereiche der

Intelligenz zu ermitteln, sollten weitere, miteinander vergleichbare Tests zur Beurteilung der Kognition herangezogen werden. Ein Test, der hierfür in Frage käme, ist der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton et al., 1993). Der WCST, der in neuropsychologischen Testbatterien die präfrontale kortikale Funktion erfasst und die exekutiven Funktionen misst (Heaton et al., 2013), ist mit dem HAWIE-R, der in dieser Studie verwendet wurde, vergleichbar (Egan et al., 2001; Bruder et al., 2005; Galderisi et al., 2005). Der n-back Test ist ein weiterer Test, der als Maß für präfrontale Kognition gilt, und eine Anzahl von Schlüsselprozessen im Arbeitsgedächtnis beansprucht (Gevins und Cutillo, 1993). Alle drei Tests korrelieren mit dem Faktor der allgemeinen Intelligenz bzw. können mit Spearmans g-Faktor verglichen werden. Umstritten bleibt jedoch, inwieweit ein einzelner Faktor alle Formen der Intelligenz repräsentieren kann (Detterman, 2000). Eine Replikation mit einer Stichprobe aus einer ähnlichen Population wäre im Hinblick auf die Validität der vorliegenden Studie zielführend. Erst wenn die Replikation erfolgreich ist, wird eine Assoziation zwischen Genotyp und Phänotyp wahrscheinlicher (Pearson und Manolio, 2008).

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Studie sollte Aufschluss darüber geben, inwieweit bestimmte Polymorphismen des CREB1-Gens mit kognitiven Leistungen aus dem HAWIE-R assoziiert sind. Dabei konnten bei acht der elf untersuchten Polymorphismen signifikante Assoziationen oder Trends mit Gedächtnisleistungen festgestellt werden. Entsprechend lassen die vorliegenden Ergebnisse einen direkten Zusammenhang zwischen den im CREB1-Gen lokalisierten Polymorphismen rs2709376, rs2551922, rs2551921, rs2709392, rs2464978, rs2551640, rs2551942 und rs2709356 mit bestimmten Intelligenzleistungen erkennen.

Für vier der elf Polymorphismen existieren Studien, die eine Assoziation zu Intelligenzleistungen nachweisen konnten (Tabelle 26).

Tabelle 26: SNPs dieser Arbeit und aus bisherigen Studien, die einen Zusammenhang mit Intelligenzleistungen untersuchen.

SNP	bisherige Assoziationen in Studien	Autor (Jahr)	Signifikanzen
rs2551640 rs2254137 rs2709356	Kognitive Störungen	Guo et al. (2014)	ja
rs991684	Kognitive Fähigkeiten	Butcher et al. (2008)	nein
	Kognitive Fähigkeiten	Harlaar et al. (2005)	ja

Eine Studie, die einen Zusammenhang zwischen Polymorphismen und der allgemeinen Intelligenz (g-Faktor) feststellen konnte, wurde an 7414 Zwillingen kaukasischer Herkunft durchgeführt (Harlaar et al., 2005). Unter den untersuchten SNPs war auch der SNP

rs991684 des CREB1-Gens. Die Allgemeinintelligenz wurde durch einen verbalen und non-verbalen Aufgabentest erfasst. Der Verbalteil setzte sich aus den Untertests Wortschatztest und Gemeinsamkeiten finden aus der Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III) zusammen, die der deutschen Adaption des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-III; Tewes, 2001) entspricht. Für den nichtsprachlichen Teil wurde der Subtest Bilderergänzen aus dem WISC-III und die McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA; McCarthy 1972), eine Skala zur Bewertung der Fähigkeiten von Kindern, herangezogen. Daneben wurden auch noch Lesefähigkeit und mathematische Fähigkeiten untersucht. Dabei war rs991684 signifikant mit dem g-Faktor der Allgemeinintelligenz assoziiert. Hingegen hat sich in der vorliegenden Studie kein Effekt des Polymorphismus rs991684 gezeigt. Dies kann, mit der im Vergleich zur Zwillingsstudie bedeutend geringeren Fallzahl in dieser Studie begründet sein. Um komplexe Phänotypen zu identifizieren bedarf es einer großen Stichprobe. Durch die gemeinsame Analyse mehrerer genomweiter Assoziationsstudien kann die Fallzahl erheblich erhöht werden. Möglicherweise könnten dadurch auch seltene krankheitsrelevante Varianten entdeckt werden. Eine umfangreiche Studie stammt aus dem Jahr 2008 und wurde von Butcher et al. durchgeführt. Die Probanden für diese genomweite Assoziationsstudie kamen aus dem gleichen Studienkollektiv wie in der oben beschriebenen Studie von Harlaar. In diese Studie wurden insgesamt 7089 Personen eingeschlossen. Wie bei Harlaar handelte sich bei den Teilnehmern um Zwillinge aus der längsschnittlichen Twins Early Development Study (TEDS) zur Intelligenz- und Sprachentwicklung ab dem frühesten Kindesalter, an der mehr als 15000 Zwillingspaare aus England und Wales beteiligt sind. Die kognitiven Leistungen wurden anhand verbaler und nichtverbaler Tests überprüft. Für die sprachliche Komponente wurden wiederum die Untertests Gemeinsamkeiten finden und der Wortschatz-Test, für den nichtsprachlichen Teil der Untertest Bilder ergänzen aus der Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III), sowie der Test „Conceptual Grouping“ aus der McCarthy Scale of Children's Abilities ausgewählt. Die Testdurchführung fand über ein Telefoninterview statt. Zu diesem Zweck wurde den Eltern vorab ein Handbuch mit Anweisungen zur Testdurchführung zugesandt. Zur DNA-Gewinnung wurde ein Wangenschleimhautabstrich durchgeführt. Mit Hilfe von DNA-Chips erfolgte eine genomweite autosomale Analyse von 500000 SNPs. Zu Beginn wurde die DNA von 7000 Kindern, die aufgrund ihrer Leistungsunterschiede in hoch- bzw. niedrig intelligent klassifiziert wurden, untersucht. Von den 500000 SNPs kamen insgesamt 47 in den Gruppen mit unterschiedlicher Häufigkeit vor. Nach individuellen Genotypisierungen von 3195 Kindern in einem weiteren Schritt, blieben zum Schluss sechs SNPs übrig, die signifikant mit dem Generalfaktor der Intelligenz (g) assoziiert waren. Trotz einer hohen Teststärke wies keiner dieser SNPs mehr als 0,4% Varianz auf. Die QTL-Effekte fielen somit kleiner als erwartet aus. Interessant ist auch, dass

in der Studie von Harlaar et al. rs991684 signifikant mit dem g-Faktor der Allgemeinintelligenz assoziiert, war, während Butcher et al. für diesen SNP keine Assoziation nachweisen konnte. Das Alter der Testpersonen lag in den Studien von Harlaar und Butcher bei sieben Jahren. In der vorliegenden Arbeit betrug das mittlere Alter der Probanden 46,47 Jahren. Zurückzuführen auf Gen-Umwelt-Korrelationen nimmt der genetische Einfluss auf die Intelligenz mit zunehmenden Alter zu. Nach Plomin und Deary (2015), steigt der Einfluss der vererbten Intelligenz von circa 20% in der Kindheit auf etwa 80% im Erwachsenenalter an, während die Effekte geteilter Umwelteinflüsse an Bedeutung verlieren. Dies muss in der Betrachtung der Ergebnisse im Kontext zu anderen Altersstufen berücksichtigt werden. In der Studie von Butcher et al. sind zudem keine Hinweise auf den sozioökonomischen Hintergrund der Zwillingspaare zu finden. Dieser könnte einen nicht unwesentlichen Einfluss ausüben. So konnte Harden et al. (2007) zeigen, dass bei ein- und zweieiigen Zwillingen von Eltern mit höherem Einkommen der Einfluss der geteilten Umwelt abnahm, während die Heritabilität für das Merkmal Intelligenz stieg. Dies verdeutlicht das komplexe Zusammenwirken von Anlage- und Umweltfaktoren. Es lässt sich also nicht gänzlich ausschließen, dass in dieser Studie falsch positive oder falsch negative Assoziationen zwischen den untersuchten SNPs und kognitiven Phänotypen auftreten, weil bedeutsame Umweltfaktoren nicht erfasst wurden. Guo et al. untersuchte 2014 den Einfluss von Polymorphismen des CREB1-Gens auf kognitive Dysfunktionen bei Patienten mit einer Major Depression. Insgesamt wurden hierfür fünf SNPs zur Genotypisierung verwendet. In die Studie waren 113 Personen inkludiert. Zur Erfassung der kognitiven Leistungen wurde eine neuropsychologisch-kognitive Testbatterie, bestehend aus dem Farb-Wort-Interferenz-Test (Stroop Color and Word Test), dem Wortflüssigkeitstest (Verbal Fluency Test), sowie ein verbales und visuelles Verfahren zur Untersuchung der unmittelbaren Reproduktion (logical memory und visual reproduction), ausgewählt. Beim Wortflüssigkeitstest konnten bei allen SNPs signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die homozygoten Träger eines C-Allels im rs2554137 hatten geringere Werte im Vergleich zu den A/A- und A/C-Trägern. Für rs2551640 erzielten die homozygoten Träger des G-Allels geringere Werte als die A/A- bzw. A/G-Träger. Für einen weiteren SNP konnten signifikante Werte im „Stroop Color and Word Test“ gefunden werden. In den Tests zum auditiven und visuellen Gedächtnis hatte keiner der SNPs signifikante Ergebnisse. Der Autor sieht darin eine Bestätigung, dass CREB1 bedeutsam ist für langfristige Gedächtnisprozesse, nicht jedoch für das Kurzzeitgedächtnis. Auch in der vorliegenden Studie konnte in dem Test Zahlennachsprechen, der ebenfalls Kurzzeitgedächtnisleistungen überprüft, für keinen SNP ein Trend oder eine Signifikanz gefunden werden. Da es sich bei Guo et al. um keine Fall-/Kontrollstudie handelt, sondern ausschließlich erkrankte Probanden ausgewählt wurden, ist eine direkte Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie dennoch nicht möglich. Dafür müssten auch gesunde Testpersonen

in die Studie eingebunden und der geringe Stichprobenumfang vergrößert werden. Dennoch wäre aufgrund der unterschiedlichen ethnischen Herkunft der Teilnehmer eine aussagekräftige Interpretation nicht zulässig. Für die GWAS von Trampush et al. (2017) wurde ein großes Studienkollektiv von 35298 Personen untersucht. Diese waren gesund und kaukasischer Herkunft. Das mittlere Alter lag bei 45,6 Jahren. Mit diesen Kriterien kann von einer Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie ausgegangen werden. Die Analyse von circa acht Millionen SNPs sollte einen möglichen Zusammenhang zu allgemeinen kognitiven Funktionen untersuchen. Um die kognitiven Leistungen zu erfassen, wurden unterschiedliche verbale und nonverbale Testverfahren angewendet. Dazu gehörten unter anderem ein Wortflüssigkeitstest, ein Wortschatztest, der Zahlen-Symbol-Test und der Trail-Making-Test. Zwei neue SNP-Loci konnten identifiziert werden, die eine hochsignifikante Assoziation zu kognitiven Fähigkeiten aufzeigten. Keiner der gefundenen SNPs war dem CREB1-Gen in dieser Arbeit zuzuordnen. Da es sich bei Intelligenz um ein polygenetisches Merkmal handelt, tragen viele verschiedene genetische Varianten zu einer Merkmalsausprägung bei. Es ist davon auszugehen, dass der Einfluss eines einzelnen Polymorphismus eher gering ist. Demzufolge können einzelne SNPs, die mit kognitiven Phänotypen assoziiert sind, auch nur einen geringen Anteil der Varianz der allgemeinen Intelligenz (g) erklären (Docherty et al., 2010). Die Tatsache, dass die Leistungen in verschiedenen kognitiven Tests positiv korrelieren, die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Tests jedoch nie perfekt sind, führt dazu, dass Personen, die in einem bestimmten Test gut abschneiden, auch zu besseren Leistungen in anderen Tests tendieren (Carroll, 1993). Unterschiede in den Ergebnissen einzelner kognitiver Tests, können auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein: interindividuelle Unterschiede in den allgemeinen kognitiven Fähigkeiten – aufgrund der Varianz in verschiedenen kognitiven Domänen, Unterschiede der Testleistungen, die für eine kognitive Domäne spezifisch sind oder Unterschiede, die für einen bestimmten Test spezifisch sind (Carroll, 1993; Deary et al., 2010). Zwillingsstudien und SNP-basierte genomweite Analysen komplexer Eigenschaften haben ergeben, dass es eine deutliche Heritabilität für allgemeine kognitive Funktion gibt und auch eine Vererblichkeit für kognitive Domänen und spezifische kognitive Fähigkeiten (Deary et al., 2006; Marioni et al., 2014). Es hat sich auch gezeigt, dass es signifikante genetische Korrelationen gibt zwischen Tests innerhalb einzelner kognitiver Domänen, sowie zwischen kognitiven Fähigkeiten und Bildung, was auch auf eine deutliche Heritabilität hinweist (Trzaskowski et al., 2013; Marioni et al., 2014). GWAS zu kognitiven Funktionen waren erfolgreich in der Einschätzung der SNP-basierten Heritabilität und in der Nutzung von GWAS-Daten, um Vorhersagen von kognitiven Phänotypen in unabhängigen Stichproben zu treffen (Davies et al., 2015). Jedoch waren GWAS bisher nur bedingt erfolgreich in der Aufdeckung spezifischer genetischer Varianten, die einen Einfluss auf kognitive Phänotypen haben. Das

kann mitunter auch daran liegen, dass bisherige GWAS Proben verwenden, deren Genotypisierung in unterschiedlichen Laboren mit verschiedenen Arrays und unterschiedlich Verfahren zur Qualitätskontrolle stattgefunden hat und die einzelnen Studien dazu tendieren, einen kognitiven Phänotyp oder eine kognitive Domäne isoliert zu betrachten (Davies et al., 2015; Trampush et al., 2015). Dies unterstreicht die Notwendigkeit zum Einschluss großer Kohorten in GWAS, mit einheitlichen und standardisierten Testverfahren zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit, sowie standardisierte und global anwendbare Verfahren und Qualitätskontrollen bei der Genotypisierung. Um zu unterscheiden, ob die Kombinationen multipler oder einzelner Genvarianten die genetische Grundlage der Intelligenz bilden, bedarf es im Hinblick auf rund drei Milliarden Basenpaare umfangreicher genomweiter Sequenzierungsstudien. Dabei bleibt offen, ob eines Tages alle beteiligten seltenen Genvarianten für individuelle Differenzen in der Intelligenz aufgedeckt werden können.

5.4 Ausblick auf zukünftige Studien

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen einer umfangreichen molekularbiologischen Assoziationsstudie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in München erstellt. Vorrangiges Ziel war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen elf Polymorphismen des CREB1-Gens und kognitiven Phänotypen darzustellen. Dem zugrunde liegen zahlreiche, durch Studien belegte Untersuchungen zur Intelligenzentwicklung, die neben Umwelteinflüssen auch den Einfluss genetischer Variationen verschiedener Gene belegen. In dieser Studie konnten bei insgesamt fünf von elf Polymorphismen signifikante Assoziationen in Bezug auf Kognitionen gefunden werden. Die untersuchten Polymorphismen des CREB1-Gens sind bisher nur unzureichend erforscht. Ein Einfluss von CREB1 bei verschiedenen Erkrankungen, die mit kognitiven Störungen einhergehen, ist durch zahlreiche Studien belegt. Darüber hinaus können weitere, eventuell an Marker gekoppelte Polymorphismen des CREB1-Gens, einen Einfluss auf die Gedächtnisleistungen im Rahmen bestimmter Erkrankungen ausüben. Denkbar ist auch eine erhöhte oder verminderte Expression von CREB1, die durch ein anderes Gen hervorgerufen wird. Die Aktivierung bestimmter Transkriptionsfaktoren kann auch über Medikamente erfolgen. So führte eine langfristige Behandlung mit Antidepressiva zu einer Überexpression von CREB1 (Dahmen et al., 1997). Chen et al. (1995) konnte im Tiermodell zeigen, dass eine derartige Hochregulation von CREB1 in bestimmten Bereichen des Gehirns zu einer antidepressiven Wirkung führte.

Das Wissen um den Einfluss von CREB1 auf Gedächtnisleistungen kann zur Entwicklung neuer Medikamente genutzt werden, die auf die Therapie kognitiver Störungen bei Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Schizophrenie usw. abzielt. Im Tiermodell gibt es bereits Studien, die einen positiven Effekt in diese Richtung aufzeigen. Beispielsweise hatte

die Gabe des PDE-4-Hemmers HT-0712 bei gealterten Mäusen einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitgedächtnis. Die durch HT-0712 unterstützte Expression CREB-regulierter Gene im Hippocampus gealterter Mäuse gibt einen Hinweis darauf, dass dieses Medikament in-vivo CREB-abhängige Mechanismen einbindet (Peters et al., 2014). Bourtchouladze et al. (2003) konnte durch die Gabe von PDE-4-Inhibitoren bei Cbp +/- mutanten Mäusen ebenfalls eine Verbesserung der kognitiven Symptomatik erkennen und sah darin einen potentiellen Weg zur Behandlung kognitiver Funktionseinschränkungen bei Patienten mit dem Rubinstein-Taybi-Syndrom. Eine Verbesserung der kognitiven Funktionen im Alzheimer-Tiermodell konnte auch bei DI-3-n-Butylphthalid (DI-NBP), einer erfolgreich synthetisierten und stabilen chemische Droge, beobachtet werden. Die chronische Gabe von DI-NBP führte zu einer gesteigerten Expression von BDNF und Phosphorylierung von CREB (Wang et. al, 2016). Eine virusbedingte Überexpression von CREB1 in der CA1-Region des Hippocampus hatte bei älteren Ratten eine Verbesserung des Langzeitgedächtnisses zur Folge und legt damit die Vermutung nahe, dass eine Modulation von CREB1 ein möglicher Ansatz in der Therapie von altersbedingtem Kognitionsabbau sein könnte (Yu et al., 2017). Limitierend auf diese Forschungsergebnisse wirkt sich allerdings die Tatsache aus, dass eine Übertragbarkeit vom Tiermodell auf klinische Studien am Menschen nur eingeschränkt möglich ist. Gerade bei progredienten Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz ist fraglich, ob im Tiermodell alle Krankheitsstadien in ihrer Gänze und ihren jeweiligen Ausprägungen erreicht werden können oder nur Verläufe mit einer weniger stark ausgeprägten kognitiven Symptomatik. Sinnvoll wäre deshalb, entsprechende Wirkstofftests an Neuronen durchzuführen, die aus induzierten pluripotenten Zellen von Patienten stammen. Um weitere CREB1-Polymorphismen zu identifizieren, die im Zusammenhang mit Intelligenz und Kognition stehen, sollten weitere Studien an großen Stichproben verschiedener ethnischer Populationen erfolgen. Hierfür könnte es hilfreich sein, noch andere Testverfahren zur Messung der Gedächtnisfunktionen und Leistungen durchzuführen, um signifikante, kognitive Teilbereiche zu verifizieren. Vorstellbar wäre beispielsweise der WMS-R (Wechsler, 1987). Mit der vorliegenden Studie kann nur ein kleiner Beitrag im Rahmen der Intelligenzforschung geleistet werden. Von Bedeutung ist jedoch das Vorkommen von CREB1 in der Pathogenese mehrerer syndromaler, neurodegenerativer und psychiatrischer Erkrankungen, die allesamt mit kognitiven Funktionseinschränkungen einhergehen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, weitere Bemühungen auf die Untersuchung von Polymorphismen des CREB1-Gens und deren Einfluss auf humane kognitive Fähigkeiten zu unternehmen, insbesondere auch im Hinblick auf die Frühdiagnose, Entwicklung und Validierung neuer Therapien für die Behandlung und Prävention kognitiver Störungen im Rahmen dieser Erkrankungen.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Erklärung
ANOVA	Analysis of Variance
APA	American Psychiatric Association
ATF-1	Activating Transcription Factor 1
BP	Binding Protein
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
bZIP	Basic Leucine Zipper Domain
CaMK	Calcium/Calmodulin-abhängige Kinase
cAMP	Cyclic Adenosin-3'-5'-Monophosphate
CBP	CREB Binding Protein
CLS	Coffin Lowry Syndrom
CRE	cAMP Response Element
CREB1	Cyclic AMP Responsive Element Binding Protein 1
CREM	cAMP Response Element Modulatory Protein
CRTC	CREB-Regulated Transcription Coactivator
df	Freiheitsgrade
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , Fourth Edition
FHAM	Family History Assessment Module
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HAWIK	Hamburg Wechsle Intelligenztest für Kinder
HAWIE-R	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (Revision)
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
HPI	Hierarchisches Protomodell der Intelligenzstrukturforschung
HCL	Hydrochlorid, Salzsäure
iPLEX	Increased Plexing Efficiency and Flexibility for MassArray
IQ	Intelligenzquotient
JDP2	Jun Dimerization Protein 2
kb	Kilobasenpaare
KID	Kinase Inducible Domain
LBD	Ligandenbindungsstelle
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LTP	Langzeitpotenzierung
MALDI-TOF	MS-Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry
MANCOVA	Multiple Analysis of Covariance
MAP	Mitogen Activated Protein
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MSCA	McCarthy Scales of Children's Abilities
MW	Mittelwert

Abkürzung	Erklärung
MMST	Mini-Mental-State-Test
n	Probandenzahl
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NTR	Non Translated Region
ODN	Oligodesoxynukleotide
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PDE	Phosphodiesterase
PKA	Proteinkinase A
QTL	Quantitativ Trait Loci
p	statistische Wahrscheinlichkeit, Signifikanz, p-Wert
PP1	Proteinphosphatase 1
Primer	DNA-Oligonukleotid
PRNP	Prion Protein Gen
RP	Related Protein
RSK2	Ribosomal S6 Kinase 2
RSTS	Rubinstein Taybi Syndrom
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
SD	Standardabweichung
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSCP	Single Strand Conformation Polymorphism
TORC	Transducer of Regulated CREB
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WMS-R	Wechsler-Memory-Scale Revised
WST	Wortschatztest
µl	Mikroliter
3-HPA	3-Hydroxypicolinic Acid

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Beispiel für das Zwei-Faktoren-Modell von Spearman.	6
Abbildung 2: Beispiel für das Intelligenzmodell nach Wechsler.	8
Abbildung 3: Graphische Darstellung des hierarchischen Modells nach Vernon.	9
Abbildung 4: Das Berliner Intelligenzstrukturmodell nach Jäger.	10
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Theorie der „minimalen kognitiven Architektur“.	11
Abbildung 6: Dreischichtenmodell der Intelligenz von Carroll.	12
Abbildung 7: Kognitionspsychologie nach Zimbardo und Gerrig.	16
Abbildung 8: Differenzielle Expression von CREB1 im Gewebe.	27
Abbildung 9: Expressionsmuster von CREB1 im Gehirn.	27
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Domänenstruktur.	28
Abbildung 11: Mitglieder der CREB/CREM/ATF-1 Familie.	30
Abbildung 12: Aktivierung des Transkriptionsfaktors CREB durch cAMP.	31
Abbildung 13: Aktivierung von CREB1 über NMDA.	32
Abbildung 14: CREB1 und seine Rolle in Bezug auf Lernen und Gedächtnis.	34
Abbildung 15: DNA-Extraktion.	52
Abbildung 16 Schematische Darstellung des iPLEX-Verfahrens.	59
Abbildung 17: Grundsätzlicher Aufbau eines Maldi-TOF- Massenspektrometers.	59

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Intelligenzdefinitionen	4
Tabelle 2: Strukturmodelle der Intelligenz	5
Tabelle 3: Multiple Intelligenzen nach Gardner	14
Tabelle 4: Tierische Modellsysteme zur Erforschung von Lern- und Gedächtnisprozessen	26
Tabelle 5 Mitglieder der CREB-ATF-Unterfamilie.	29
Tabelle 6: Effekte der veränderten CREB-Aktivität bei Erkrankungen mit kognitiven Störungen	37
Tabelle 7: Die Untertests des HAWIE-R	46
Tabelle 8: Materialien zur DNA - Extraktion	52
Tabelle 9: Benötigtes Material, Reagenzien und Geräte zur DNA-Konzentrationsbestimmung	53
Tabelle 10: SNPs des CREB1-Gens auf Chromosom 2	55
Tabelle 11: Reagenzien der initialen PCR	56
Tabelle 12: Temperaturprogramm für die PCR	56
Tabelle 13: SAP-Cocktail für die Phosphorylierung	57
Tabelle 14: Primersequenzen und Extensionsprimer	57
Tabelle 15: Zusammensetzung des iPLEX-Cocktails für die Primer- Extensionsreaktion.....	58
Tabelle 16: Studienteilnehmer nach Geschlecht, Alter und Bildung	61
Tabelle 17: Verteilung der Genotypen in den untersuchten SNPs und entsprechende F- und p-Werte der 11 SNPs.....	62
Tabelle 18: Assoziation der 11 Polymorphismen mit den Summenskalen	63
Tabelle 19: Adjustierte Mittelwerte des Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ für die 11 Polymorphismen des CREB1-Gens.	64
Tabelle 20: Assoziation der 11 Polymorphismen mit den Subskalen des Verbal-IQ	65
Tabelle 21: Adjustierte Mittelwerte der Subskalen Gemeinsamkeiten finden und Rechnerisches Denken	67
Tabelle 22: Assoziation der 11 Polymorphismen mit den Subskalen des Handlungs-IQ.....	68
Tabelle 23: Adjustierte Mittelwerte der Subskalen Mosaiktest und Figuren legen	70
Tabelle 24: Übersicht der Polymorphismen des CREB1-Gens mit Signifikanz bzw. Trend.	72
Tabelle 25: Hapmap-Frequenzen der elf Polymorphismen des CREB1-Gens in verschiedenen Populationsstichproben des International HapMap Project.....	73
Tabelle 26: SNPs dieser Arbeit und aus bisherigen Studien, die einen Zusammenhang mit Intelligenzleistungen untersuchen.	77

9 LITERATURVERZEICHNIS

- AceView.2012.[Online].Available:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ie/research/acembly/av.cgi?db=human&term=CREB1> [Accessed 26.10.2016 20.27.].
- Abel, T., Lattal, K.M. (2001): Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. In: *Current Opinion in Neurobiology* 11 (2), S. 180–187.
- Alberini, C.M., Ghirardi, M., Metz, R., Kandel, E.R. (1994): C/EBP is an immediate-early gene required for the consolidation of long-term facilitation in Aplysia. In: *Cell* 76 (6), S. 1099–1114.
- Alfonso, V.C., Flanagan, D.P., Radwan, S. (2005): The impact of the Cattell-Horn-Carroll theory on test development and interpretation of cognitive and academic abilities. In: D. P. Flanagan und P. L. Harrison (Eds.), *Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues* (2nd ed., pp. 185–202). New York, NY: Guilford Press (Hg.).
- Amelang, M., Bartussek, D. (2001): *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung*. 5., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer (Kohlhammer-Standards Psychologie).
- Amthauer, R., Brocke, B., Liepmann, D., Beauducel, A. (1999): *Intelligenz-Struktur-Test 2000 (I-S-T 2000)*. Göttingen: Hogrefe.
- Anderson, J.R. (1993): *Rules of the mind*. Hillsdale NJ u.a.: Erlbaum.
- Anderson, M. (1997): *Intelligence and development. A cognitive theory*. Repr. Oxford: Blackwell (Cognitive development).
- Ando, J., Ono, Y., Wright, M.J. (2001): Genetic structure of spatial and verbal working memory. In: *Behavior genetics* 31 (6), S. 615–624.
- Ascher, P., Nowak, L. (1988): The role of divalent cations in the N-methyl-D-aspartate responses of mouse central neurones in culture. In: *The Journal of physiology* 399, S. 247–266.
- Asendorpf, J. (2004): *Psychologie der Persönlichkeit*. 3., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch).
- Atteslander, P. (2008): *Methoden der empirischen Sozialforschung*. 12., durchges. Aufl. Berlin: Erich Schmidt (ESV basics).
- Avgan, N., Sutherland, H.G., Lea, R.A. Spriggens, L.K., Haupt, L.M., Shum, D.H.K., Griffiths, L.R. (2017): A CREB1 Gene Polymorphism (rs2253206) Is Associated with Prospective Memory in a Healthy Cohort. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 11, S. 86.
- Baddeley, A.D., Hitch, G. (1974). Working Memory. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. New York: Academic Press.
- Bailey, C.H., Alberini, C., Ghirardi, M., Kandel, E.R. (1994): Molecular and structural changes underlying long-term memory storage in Aplysia. In: *Advances in second messenger and phosphoprotein research* 29, S. 529–544.
- Baltes, P.B. (1983): Zur Psychologie der Intelligenz im Alter - Nur Abbau oder Entwicklung? Max-Planck-Gesellschaft Jahrbuch 1983. München: Generalverwaltung der Max-Planck-Gesellschaft.
- Barco, A., Pittenger, C., Kandel, E.R. (2003): CREB, memory enhancement and the treatment of memory disorders: promises, pitfalls and prospects. In: *Expert opinion on therapeutic targets* 7 (1), S. 101–114.
- Bartholomew, D.J., Deary, I.J., Lawn, M. (2009): A new lease of life for Thomson's bonds model of intelligence. In: *Psychological review* 116 (3), S. 567–579.

- Bartsch, D., Casadio, A., Karl, K.A., Serodio, P., Kandel, E.R. (1998): CREB1 encodes a nuclear activator, a repressor, and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical for long-term facilitation. In: *Cell* 95 (2), S. 211–223.
- Bartsch, D., Ghirardi, M., Skehel, P.A., Karl, K.A., Herder, S.P., Chen, M. et al. (1995): Aplysia CREB2 represses long-term facilitation: relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. In: *Cell* 83 (6), S. 979–992.
- Bauer, M., Whybrow, P.C., Angst, J., Versiani, M., Moller, H.J. (2002): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. In: *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 3 (2), S. 69–86.
- Beavo, J., Brunton, L.L. (2002): Cyclic nucleotide research -- still expanding after half a century. In: *Nature reviews. Molecular cell biology* 3 (9), S. 710–718.
- Benito, E., Barco, A. (2010): CREB's control of intrinsic and synaptic plasticity: implications for CREB-dependent memory models. In: *Trends in neurosciences* 33 (5), S. 230–240.
- Bernier, L., Castellucci, V.F., Kandel, E.R., Schwartz, J.H. (1982): Facilitatory transmitter causes a selective and prolonged increase in adenosine 3':5'-monophosphate in sensory neurons mediating the gill and siphon withdrawal reflex in Aplysia. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2 (12), S. 1682–1691.
- Bickeböller, H., Fischer, C., (2007): Einführung in die Genetische Epidemiologie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (Statistik und ihre Anwendungen)
- Binder, J., Sieber, M., Angst, J. (1979): Verzerrungen bei postalischen Befragungen: das Problem der Nichtbeantworter. In: *Zeitschrift für experimentelle und angewandte Psychologie* 26, S. 53–71.
- Binet, A., Simon, T. (1905): Méthodes nouvelles pour le diagnostic du niveau intellectuel des anormaux. In: *L'Année psychologique* 11 (1), S. 191–244.
- Blendy, J.A., Kaestner, K.H., Schmid, W., Gass, P., Schutz, G. (1996): Targeting of the CREB gene leads to up-regulation of a novel CREB mRNA isoform. In: *The EMBO journal* 15 (5), S. 1098–1106.
- Blöink, R. (2006): Die Struktur der Intelligenz im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. HAWIE-III: ein Beitrag zur Konstruktvalidität. Zugl.: Hannover, Med. Hochsch., Diss., 2005. Hamburg: Kovač (Schriftenreihe Schriften zur medizinischen Psychologie, Bd. 15).
- Boddeker, I., Ziegler, A. (2000): Assoziations- und Kopplungstudien zur Analyse von Kandidatengenen. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 125 (25-26), S. 810–815.
- Boomsma, D.I., van Baal G.C.M. (1998): Genetic influences on childhood IQ in 5- and 7-year-old Dutch twins. In: *Developmental Neuropsychology* 14 (1), S. 115–126.
- Boring, E.G. Intelligence as the tests test it (1923): Intelligence as the tests test it. In: *New Republic* (36), S. 35–37.
- Bortz, J., Boehnke, K., Lienert, G.A. (2008): Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. 3., korrigierte Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-Lehrbuch).
- Bortz, J., Döring, N. (2006): Forschungsmethoden und Evaluation. Für Human- und Sozialwissenschaftler. 4., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch).

- Bortz, J., Döring, N. (2015): Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler. Mit 87 Tabellen. Limitierte Sonderausg, 4., überarb. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).
- Bouchard, T.J., Jr (1998): Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities. In: *Human biology* 70 (2), S. 257–279.
- Bouchard, T.J., Jr, Lykken, D.T., McGue, M., Segal, N.L., Tellegen, A. (1990): Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. In: *Science (New York, N.Y.)* 250 (4978), S. 223–228.
- Bouchard, T.J., Jr, McGue, M. (2003): Genetic and environmental influences on human psychological differences. In: *Journal of neurobiology* 54 (1), S. 4–45.
- Bourtchouladze, R., Lidge, R., Catapano, R., Stanley, J., Gossweiler, S., Romashko, D. et al. (2003): A mouse model of Rubinstein-Taybi syndrome: defective long-term memory is ameliorated by inhibitors of phosphodiesterase 4. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (18), S. 10518–10522.
- Bourtchouladze, R., Frenguelli, B., Blendy, J., Cioffi, D., Schutz, G., Silva, A.J. (1994): Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. In: *Cell* 79 (1), S. 59–68.
- Brähler, E., Holling, H., Leutner, D., Petermann, F. (Hg.) (2002): Brickenkamp Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests. 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Göttingen: Hogrefe Verl. f. Psychologie.
- Brocke, B. und Beauducel, A. (2001): Intelligenz als Konstrukt. In E. Stern und J. Guthke (Hg.). *Perspektiven der Intelligenzforschung* (pp 13-42). Lengerich: Pabst.
- Brocke, B. und Beauducel, A. (2004): *Perspektiven der Intelligenzforschung*. Lengerich [u.a.]: Pabst.
- Bruder, G.E., Keilp, J.G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J.M., Gilliam, T.C. (2005): Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. In: *Biol Psychiatry*, 58(11): S. 901-907.
- Brunner, M. und Süß, H.M. (2005): Analyzing the Reliability of Multidimensional Measures. An Example from Intelligence Research. In: *Educational and Psychological Measurement* 65 (2), S. 227–240.
- Buchanan, C.C., Torstenson, E.S., Bush, W.S., Ritchie, M.D. (2012): A comparison of cataloged variation between International HapMap Consortium and 1000 Genomes Project data. In: *Journal of the American Medical Informatics Association* 19 (2), S. 289–294.
- Butcher, L.M., Davis, O.S.P., Craig, I.W., Plomin, R. (2008): Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. In: *Genes, brain, and behavior* 7 (4), S. 435–446.
- Butcher, L.M., Meaburn, E., Knight, J., Sham, P.C., Schalkwyk, L.C., Craig, I.W., Plomin, R. (2005): SNPs, microarrays and pooled DNA: identification of four loci associated with mild mental impairment in a sample of 6000 children. In: *Human molecular genetics* 14 (10), S. 1315–1325.
- Cadd, G., McKnight, G.S. (1989): Distinct patterns of cAMP-dependent protein kinase gene expression in mouse brain. In: *Neuron* 3 (1), S. 71–79.
- Carlezon, W.A., Jr, Duman, Ronald S., Nestler, Eric J. (2005): The many faces of CREB. In: *Trends in neurosciences* 28 (8), S. 436–445.
- Carroll, J.B. (1993): *Human cognitive abilities. A survey of factor-analytic studies*. Cambridge: Cambridge University Press.

- Cattell, R.B. (1963): Theory of fluid and crystallized intelligence. A critical experiment. In: *Journal of Educational Psychology* 54 (1), S. 1–22.
- Cattell, R.B. (op. 1971): *Abilities. Their structure, growth, and action.* Boston [etc.]: Houghton Mifflin.
- Chang, A., Li, P.P., Warsh, J.J. (2003): Altered cAMP-dependent protein kinase subunit immunolabeling in post-mortem brain from patients with bipolar affective disorder. In: *Journal of neurochemistry* 84 (4), S. 781–791.
- Chen, A.C., Shirayama, Y., Shin, K.H., Neve, R.L., Duman, R.S. (2001): Expression of the cAMP response element binding protein (CREB) in hippocampus produces an antidepressant effect. In: *Biological psychiatry* 49 (9), S. 753–762.
- Chen, G., Zou, X., Watanabe, H., van Deursen, J.M., Shen, J. (2010): CREB binding protein is required for both short-term and long-term memory formation. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30 (39), S. 13066–13077.
- Chen, H., Gu, X.-H., Zhou, Y., Ge, Z., Wang, B., Siok, W.T. et al. (2017): A Genome-Wide Association Study Identifies Genetic Variants Associated with Mathematics Ability. In: *Scientific reports* 7, S. 40365.
- Cherlyn, S.Y.T., Woon, P.S., Liu, J.J., Ong, W.Y.; Tsai, G. C., Sim, K. (2010): Genetic association studies of glutamate, GABA and related genes in schizophrenia and bipolar disorder: a decade of advance. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 34 (6), S. 958–977.
- Chourbaji, S., Brandwein, C., Gau, D., Depner, M., Saam, C., Johansson, C. et al. (2008): CREB-regulated diurnal activity patterns are not indicative for depression-like symptoms in mice and men. In: *Medical hypotheses* 70 (1), S. 117–121.
- Chrivia, J.C., Kwok, R.P., Lamb, N., Hagiwara, M., Montminy, M.,R., Goodman, R.,H. (1993): Phosphorylated CREB binds specifically to the nuclear protein CBP. In: *Nature* 365 (6449), S. 855–859.
- Citri, A., Malenka, Robert C. (2008): Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 33 (1), S. 18–41.
- Coffin, G.S. (1966): Mental Retardation With Osteocartilaginous Anomalies. In: *Arch Pediatr Adolesc Med* 112 (3), S. 205.
- Cohen, J. (2013): *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. Hoboken: Taylor and Francis.
- Cohen, J. (1952): Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of three neuropsychiatric groups. In: *Journal of abnormal psychology* 47 (2 Suppl), S. 359–365.
- Collingridge, G.L., Bliss, T.V. (1995): Memories of NMDA receptors and LTP. In: *Trends in neurosciences* 18 (2), S. 54–56.
- Colvin, S.S. (1921): Intelligence and its measurement. A symposium--IV. In: *Journal of Educational Psychology* 12 (3), S. 136–139.
- Conkright, M.D., Canettieri, G., Sreaton, R., Guzman, E., Miraglia, L., Hogenesch, J.B., Montminy, M. (2003): TORCs: transducers of regulated CREB activity. In: *Molecular cell* 12 (2), S. 413–423.
- Craig, I., Plomin, R. (2006): Quantitative trait loci for IQ and other complex traits: single-nucleotide polymorphism genotyping using pooled DNA and microarrays. In: *Genes, brain, and behavior* 5 Suppl 1, S. 32–37.
- Crisafulli, C., Chiesa, A., Han, C., Lee, S.J., Shim, D.S., Balzarro, B. et al. (2012): Possible influence of CREB1, CREBBP and CREM variants on diagnosis and treatment outcome in patients with schizophrenia. In: *Neuroscience letters* 508 (1), S. 37–41.

- Dahmen, N., Fehr, C., Reuss, S., Hiemke, C. (1997): Stimulation of immediate early gene expression by desipramine in rat brain. In: *Biological psychiatry* 42 (5), S. 317–323.
- Dash, P.K., Hochner, B., Kandel, E.R. (1990): Injection of the cAMP-responsive element into the nucleus of Aplysia sensory neurons blocks long-term facilitation. In: *Nature* 345 (6277), S. 718–721.
- Davies, G., Armstrong, N., Bis, J.C., Bressler, J., Chouraki, V., Giddaluru, S. et al. (2015): Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N=53949). In: *Molecular psychiatry* 20 (2), S. 183–192.
- Davies, G., Marioni, R.E., Liewald, D.C., Hill, W.D., Hagenaars, S.P., Harris, S.E. et al. (2016): Genome-wide association study of cognitive functions and educational attainment in UK Biobank (N=112 151). In: *Molecular psychiatry* 21 (6), S. 758–767.
- Davis, L. J., Hamlet, I. C., Reitan, R.M. (1966): Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem-solving and experiential backgrounds of retardates. In: *Perceptual and Motor Skills* 22 (2), S. 499–505.
- Dearborn, W.F. (1921): Intelligence and its measurement. A symposium--XII. In: *Journal of Educational Psychology* 12 (4), S. 210–212.
- Deary, I.J., Batty, G.D. (2007): Cognitive epidemiology. In: *Journal of epidemiology and community health* 61 (5), S. 378–384.
- Deary, Ian J., Penke, L., Johnson, W. (2010): The neuroscience of human intelligence differences. In: *Nature reviews. Neuroscience* 11 (3), S. 201–211.
- Deary, I.J., Spinath, F.M., Bates, T.C. (2006): Genetics of intelligence. In: *European journal of human genetics: EJHG* 14 (6), S. 690–700.
- Detterman, D.K. (2000): General intelligence and the definition of phenotypes. In: *Novartis Foundation symposium* 233, 136-44; discussion 144-8.
- Dettmer, U., Folkerts, M., Kächler, E., Sönnichsen, A. (2006): Intensivkurs Biochemie mit StudentConsult-Zugang. München: Urban & Fischer in Elsevier.
- Devlin, B., Daniels, M., Roeder, K. (1997): The heritability of IQ. In: *Nature* 388 (6641), S. 468–471.
- Dillman, D.A. (2011): Mail and Internet Surveys. The Tailored Design Method -- 2007 Update with New Internet, Visual, and Mixed-Mode Guide. 2., Auflage. New York, NY: Wiley, J.
- Docherty, S.J., Davis, O.S.P., Kovas, Y., Meaburn, E.L., Dale, P.S., Petrill, S.A. et al. (2010): A genome-wide association study identifies multiple loci associated with mathematics ability and disability. In: *Genes, brain, and behavior* 9 (2), S. 234–247.
- Doerge, R.W. (2002): Mapping and analysis of quantitative trait loci in experimental populations. In: *Nature reviews. Genetics* 3 (1), S. 43–52.
- Doppelt, J.E., Wallace, W.L. (1955): Standardization of the Wechsler adult intelligence scale for older persons. In: *Journal of abnormal psychology* 51 (2), S. 312–330.
- Döring, N., Bortz, J. (2016): Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften. Unter Mitarbeit von Sandra Poschl. 5. vollständig überarbeitete, aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).
- Döring, N., Bortz, J. (2016): Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften. Unter Mitarbeit von Sandra Poschl. 5., vollst. überarb., akt. u. erw. Aufl. 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch).
- Duric, V., Banasr, M., Licznarski, P., Schmidt, H.D., Stockmeier, C.A., Simen, A.A. et al. (2010): A negative regulator of MAP kinase causes depressive behavior. In: *Nature medicine* 16 (11), S. 1328–1332.

- Dwivedi, Y., Rao, J. S., Rizavi, H.S., Kotowski, J., Conley, R. R., Roberts, R.C. et al. (2003): Abnormal expression and functional characteristics of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in postmortem brain of suicide subjects. In: *Archives of general psychiatry* 60 (3), S. 273–282.
- Egan, M.F., Straub, R.E., Goldberg, T.E., Yakub, I., Callicott, J.H., Hariri, A.R. et al. (2004): Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (34), S. 12604–12609.
- Egan, M.F., Straub, R.E., Goldberg, T.E., Yakub, I., Callicott, J.H., Hariri, A.R. et al. (2004): Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (34), S. 12604–12609.
- Ehlert, U., Känel, R. (Hg.) (2011): *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (SpringerLink : Bücher).
- Espana, J., Valero, J., Minano-Molina, A.J., Masgrau, R., Martin, E., Guardia-Laguarta, C. et al. (2010): beta-Amyloid disrupts activity-dependent gene transcription required for memory through the CREB coactivator CRTC1. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30 (28), S. 9402–9410.
- Fay E., Stumpf H. (1999): Intelligenzdaten. In: *Psychologische Diagnostik* 8.4: 396-412. Unter Mitarbeit von Edited by Jäger SR, Petermann F.: Weinheim Psychologie Verlags Union.
- Felsenberg, J., Dyck, Y., Feige, J., Ludwig, J., Plath, J.A., Froese, A. et al. (2015): Differences in long-term memory stability and AmCREB level between forward and backward conditioned honeybees (*Apis mellifera*). In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 9, S. 91.
- Fiol, C.J., Williams, J.S., Chou, C.H., Wang, Q.M., Roach, P. J., Andrisani, O.M. (1994): A secondary phosphorylation of CREB341 at Ser129 is required for the cAMP-mediated control of gene expression. A role for glycogen synthase kinase-3 in the control of gene expression. In: *The Journal of biological chemistry* 269 (51), S. 32187–32193.
- Flores-Soto, M.E., Chaparro-Huerta, V., Escoto-Delgadillo, M., Vazquez-Valls, E., Gonzalez-Castaneda, R.E., Beas-Zarate, C. (2012): Estructura y funcion de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA. In: *Neurologia (Barcelona, Spain)* 27 (5), S. 301–310.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975): "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: *Journal of psychiatric research* 12 (3), S. 189–198.
- Foss, K.B., Simard, J., Berube, D., Beebe, S.J., Sandberg, M., Grzeschik, K.H. et al. (1992): Localization of the catalytic subunit C gamma of the cAMP-dependent protein kinase gene (PRKACG) to human chromosome region 9q13. In: *Cytogenetics and cell genetics* 60 (1), S. 22–25.
- Furth, H.G., Milgram, N.A. (1965): Verbal factors in performance on WISC similarities. In: *Journal of clinical psychology* 21 (4), S. 424–427.
- Galderisi, S., Maj, M., Kirkpatrick, B., Piccardi, P., Mucci, A., Invernizzi, G. et al. (2005): Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: associations with cognitive and motor impairment. In: *Neuropsychobiology* 52 (2), S. 83–89.
- Gamm, D.M., Baude, E.J., Uhler, M.D. (1996): The major catalytic subunit isoforms of cAMP-dependent protein kinase have distinct biochemical properties in vitro and in vivo. In: *The Journal of biological chemistry* 271 (26), S. 15736–15742.
- Gardner, H. (1983): *Frames of mind. The theory of multiple intelligences*. New York: Basic Books.

- Gardner, H. (1991): Abschied vom IQ. Die Rahmentheorie der vielfachen Intelligenzen. Stuttgart: Klett-Cotta.
- Gardner, H. (2013): Intelligenzen. Die Vielfalt des menschlichen Geistes. Unter Mitarbeit von Ute Spengler. 4. Aufl. Stuttgart: Klett-Cotta.
- Gardner, H., Spengler, U. (2002): Intelligenzen. Die Vielfalt des menschlichen Geistes. Stuttgart: Klett-Cotta.
- Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project (2017). Online verfügbar unter <http://www.gtexportal.org/home> [Accessed 25.09.2017].
- Gerrig, R.J. (2016): Psychologie. 20., aktualisierte und erweiterte Auflage. Hallbergmoos: Pearson Studium (Always learning), S. 286.
- Geus, E.J. de, Wright, M.J., Martin, N.G., Boomsma, D.I. (2001): Genetics of brain function and cognition. In: *Behavior genetics* 31 (6), S. 489–495.
- Gevins, A., Cutillo, B. (1993): Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 87 (3), S. 128–143.
- Ghosh, A., Ginty, D.D., Bading, H., Greenberg, M.E. (1994): Calcium regulation of gene expression in neuronal cells. In: *Journal of neurobiology* 25 (3), S. 294–303.
- Ginty, D.D., Bonni, A., Greenberg, M.E. (1994): Nerve growth factor activates a Ras-dependent protein kinase that stimulates c-fos transcription via phosphorylation of CREB. In: *Cell* 77 (5), S. 713–725.
- Ginty, D.D., Kornhauser, J.M., Thompson, M.A., Bading, H., Mayo, K.E., Takahashi, J. S., Greenberg, M.E. (1993): Regulation of CREB phosphorylation in the suprachiasmatic nucleus by light and a circadian clock. In: *Science (New York, N.Y.)* 260 (5105), S. 238–241.
- Giralt, A., Puigdellivol, M., Carreton, O., Paoletti, P., Valero, J., Parra-Damas, A. et al. (2012): Long-term memory deficits in Huntington's disease are associated with reduced CBP histone acetylase activity. In: *Human molecular genetics* 21 (6), S. 1203–1216.
- Godenschwege, T.A., Reisch, D., Diegelmann, S., Eberle, K., Funk, N., Heisenberg, M. et al. (2004): Flies lacking all synapsins are unexpectedly healthy but are impaired in complex behaviour. In: *The European journal of neuroscience* 20 (3), S. 611–622.
- Goldberg, T.E., Weinberger, D.R. (2004): Genes and the parsing of cognitive processes. In: *Trends in cognitive sciences* 8 (7), S. 325–335.
- Gonzalez, G.A., Montminy, M.R. (1989): Cyclic AMP stimulates somatostatin gene transcription by phosphorylation of CREB at serine 133. In: *Cell* 59 (4), S. 675–680.
- Gottfredson, L.S. (1997): Why g matters. The complexity of everyday life. In: *Intelligence* 24 (1), S. 79–132.
- Gouldner, A.W. (1960): The norm of reciprocity: A preliminary statement. In: *American Sociological Review* 25 (1), S. 161–178.
- Gray, J.R., Thompson, Paul M. (2004): Neurobiology of intelligence: science and ethics. In: *Nature reviews. Neuroscience* 5 (6), S. 471–482.
- Gregory, R.L. (2004): The Oxford companion to the mind. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Griffin, T.J., Smith, L.M. (2000): Single-nucleotide polymorphism analysis by MALDI-TOF mass spectrometry. In: *Trends in biotechnology* 18 (2), S. 77–84.
- Groffmann, K.J. (1964): Die Entwicklung der Intelligenzmessung. In: Hb. d. Psychol., Bd. 6: Psychologische Diagnostik (Hg. R. Hei.). Göttingen, 148-199
- Guilford, J.P. (1967): The nature of human intelligence. New York, N.Y., [etc.]: McGraw-Hill.

- Guo, J., Liu, Z., Dai, H., Zhu, Z., Wang, H., Yang, C. et al. (2014): Preliminary investigation of the influence of CREB1 gene polymorphisms on cognitive dysfunction in Chinese patients with major depression. In: *The International journal of neuroscience* 124 (1), S. 22–29.
- Guthke, J. und Herzberg P.Y. (1997): Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (HAWIE-R). (18 (1/2)), S. 39–42.
- Guttmacher, A.E., Collins, F.S. (2002): Genomic medicine--a primer. In: *The New England journal of medicine* 347 (19), S. 1512–1520.
- Guzowski, J.F., McLaugh, J.L. (1997): Antisense oligodeoxynucleotide-mediated disruption of hippocampal cAMP response element binding protein levels impairs consolidation of memory for water maze training. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (6), S. 2693–2698.
- Hai, T., Wolfgang, C.D., Marsee, D.K., Allen, A.E., Sivaprasad, U. (1999): ATF3 and stress responses. In: *Gene expression* 7 (4-6), S. 321–335.
- Hallam, T.M., Bourtchouladze, R. (2006): Rubinstein-Taybi syndrome: molecular findings and therapeutic approaches to improve cognitive dysfunction. In: *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 63 (15), S. 1725–1735.
- Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (Tewes, 1994) (2001). In: Udo Rauchfleisch (Hg.): *Kinderpsychologische Tests*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Hamet, P.; Tremblay, J. (2005): Genetics and genomics of depression. In: *Metabolism: clinical and experimental* 54 (5 Suppl 1), S. 10–15.
- Hammar, A., Ardal, G., (2009): Cognitive functioning in major depression--a summary. In: *Frontiers in human neuroscience* 3, S. 26.
- Hanauer, A., Young, I.D. (2002): Coffin-Lowry syndrome: clinical and molecular features. In: *Journal of medical genetics* 39 (10), S. 705–713.
- Hansson, V., Skalhegg, B.S., Tasken, K. (2000): Cyclic-AMP-dependent protein kinase (PKA) in testicular cells. Cell specific expression, differential regulation and targeting of subunits of PKA. In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 73 (1-2), S. 81–92.
- HAP MAP NCBI. 2013. International HapMap Project [Online]. Available: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/thehapmap.html.en> [Accessed 12.01.2016 11.21.]
- Harden, K.P., Turkheimer, E., Loehlin, J.C. (2007): Genotype by environment interaction in adolescents' cognitive aptitude. In: *Behavior genetics* 37 (2), S. 273–283.
- Harlaar, N., Butcher, L.M., Meaburn, E., Sham, P., Craig, I.W., Plomin, R. (2005): A behavioural genomic analysis of DNA markers associated with general cognitive ability in 7-year-olds. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 46 (10), S. 1097–1107.
- Harum, K.H., Alemi, L., Johnston, M.V. (2001): Cognitive impairment in Coffin-Lowry syndrome correlates with reduced RSK2 activation. In: *Neurology* 56 (2), S. 207–214.
- Hattersley, A.T., McCarthy, M.I. (2005): What makes a good genetic association study? In: *The Lancet* 366 (9493), S. 1315–1323.
- Hattori, T., Ohoka, N., Inoue, Y., Hayashi, H., Onozaki, K. (2003): C/EBP family transcription factors are degraded by the proteasome but stabilized by forming dimer. In: *Oncogene* 22 (9), S. 1273–1280.
- Heaton, S.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test manual: revised and expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources

- Hegde, A.N., Inokuchi, K., Pei, W., Casadio, A., Ghirardi, M., Chain, D.G. et al. (1997): Ubiquitin C-Terminal Hydrolase Is an Immediate-Early Gene Essential for Long-Term Facilitation in Aplysia. In: *Cell* 89 (1), S. 115–126.
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K. (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. In: *Neuropsychology* 12 (3), S. 426–445.
- Hennekam, R.C., Baselier, A.C., Beyaert, E., Bos, A., Blok, J.B., Jansma, H.B. et al. (1992): Psychological and speech studies in Rubinstein-Taybi syndrome. In: *American journal of mental retardation : AJMR* 96 (6), S. 645–660.
- Hennekam, R.C.M. (2006): Rubinstein-Taybi syndrome. In: *European journal of human genetics : EJHG* 14 (9), S. 981–985.
- Hindmarch, I., Hashimoto, K. (2010): Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. In: *Human psychopharmacology* 25 (3), S. 193–200.
- Hoeffler, J.P., Meyer, T.E., Waeber, G., Habener, J.F. (1990): Multiple adenosine 3',5'-cyclic corrected monophosphate response element DNA-binding proteins generated by gene diversification and alternative exon splicing. In: *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)* 4 (6), S. 920–930.
- Hofstätter, P.R. (1957): Das Fischer-Lexikon: Psychologie. Unter Mitarbeit von Peter Robert Hofstätter. Frankfurt am Main: Fischer Bücherei.
- Holling, H., Preckel, F., Vock, M. (2004): Intelligenzdiagnostik. Göttingen: Hogrefe
- Huldi, M. (1997): Die Intelligenzstruktur von Mittelschülern. Zur Gültigkeit des Berliner Intelligenzstrukturmodells (BIS). Zugl.: Zürich, Univ., Diss., 1996. Bern: Lang.
- Hummler, E., Cole, T.J., Blendy, J.A., Ganss, R., Aguzzi, A., Schmid, W. et al. (1994): Targeted mutation of the CREB gene: compensation within the CREB/ATF family of transcription factors. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91 (12), S. 5647–5651.
- Hurst, H.C. (1995): Transcription factors 1: bZIP proteins. In: *Protein profile* 2 (2), S. 101–168.
- Hurst, H.C., Masson, N., Jones, N.C., Lee, K.A. (1990): The cellular transcription factor CREB corresponds to activating transcription factor 47 (ATF-47) and forms complexes with a group of polypeptides related to ATF-43. In: *Molecular and cellular biology* 10 (12), S. 6192–6203.
- Hurst, H.C., Totty, N.F., Jones, N.C. (1991): Identification and functional characterisation of the cellular activating transcription factor 43 (ATF-43) protein. In: *Nucleic acids research* 19 (17), S. 4601–4609.
- Jäger, A.O. (1982): Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen. Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells (23), S. 195–225.
- Jiang, H., Jia, J. (2009): Association between NR2B subunit gene (GRIN2B) promoter polymorphisms and sporadic Alzheimer's disease in the North Chinese population. In: *Neuroscience letters* 450 (3), S. 356–360.
- Johansson, B., Whitfield, K., Pedersen, N.L., Hofer, S.M., Ahern, F., McClearn, G.E. (1999): Origins of individual differences in episodic memory in the oldest-old: a population-based study of identical and same-sex fraternal twins aged 80 and older. In: *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences* 54 (3), P173-9.
- Johnson, D.A., Akamine, P., Radzio-Andzelm, E., Madhusudan, M., Taylor, S.S. (2001): Dynamics of cAMP-dependent protein kinase. In: *Chemical reviews* 101 (8), S. 2243–2270.
- Johnson, J.W., Ascher, P. (1987): Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. In: *Nature* 325 (6104), S. 529–531.

- Kamin, Leon J., Goldberger, A.S. (2002): Twin studies in behavioral research: a skeptical view. In: *Theoretical population biology* 61 (1), S. 83–95.
- Kandel, E. R., Schwartz, J.H. (1982): Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. In: *Science (New York, N.Y.)* 218 (4571), S. 433–443.
- Kandel, E.R., Tauc, L. (1963): Prolonged increase in the efficiency of an efferent pathway of an isolated ganglion after the coupled activation of a more effective tract. In: *Journal de physiologie* 55, S. 271–272.
- Kandel, E.R., Jessell, T.M., Schwartz, J.H. (post 2005], cop. 2000): Principles of neural science. 4th, international ed. New York [etc.]: McGraw-Hill.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J., Mack, S. (Hg.) (2013): Principles of neural science. 5. edition. New York, Lisbon, London: McGraw-Hill Medical.
- Kaufman, A.S., Flanagan, D.P., Alfonso, V.C., Mascolo, J.T. (2016): Test Review. Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV). In: *Journal of Psychoeducational Assessment* 24 (3), S. 278–295.
- Kaufman, A. und Lichtenberger, E. 1999, Essentials of WAIS-III assessment. in.e. 1999, John Wiley & Sons: New York.
- Kawanishi, Y., Harada, S., Tachikawa, H., Okubo, T., Shiraishi, H. (1999): Novel variants in the promoter region of the CREB gene in schizophrenic patients. In: *Journal of human genetics* 44 (6), S. 428–430.
- Kida, S., Josselyn, S.A., Pena de Ortiz, S., Kogan, J.H., Chevere, I., Masushige, S., Silva, A.J. (2002): CREB required for the stability of new and reactivated fear memories. In: *Nature neuroscience* 5 (4), S. 348–355.
- Kim, S.H., Nairn, A.C., Cairns, N., Lubec, G. (2001): Decreased levels of ARPP-19 and PKA in brains of Down syndrome and Alzheimer's disease. In: *Journal of neural transmission. Supplementum* (61), S. 263–272.
- Knapek, S., Gerber, B., Tanimoto, H. (2010): Synapsin is selectively required for anesthesia-sensitive memory. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 17 (2), S. 76–79.
- Kovacs, K.A., Steullet, P., Steinmann, M., Do, K.Q., Magistretti, P.J., Halfon, O., Cardinaux, J.R. (2007): TORC1 is a calcium- and cAMP-sensitive coincidence detector involved in hippocampal long-term synaptic plasticity. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (11), S. 4700–4705.
- Kray, F. und Schaefer, S. (2012): Mittlere und späte Kindheit (6–11 Jahre). In: Schneider, W., Lindenberger, U. (Hg.), *Entwicklungspsychologie. 7., vollständig überarbeitete Auflage.* Weinheim, Basel: Beltz.
- Kriebel, J., Illig, T., Grallert, H. (2012): Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) — Möglichkeiten und Grenzen. In: *Biospektrum* 18 (5), S. 508–510.
- Kwok, R.P., Lundblad, J.R., Chrivia, J.C., Richards, J.P., Bachinger, H.P., Brennan, R.G. et al. (1994): Nuclear protein CBP is a coactivator for the transcription factor CREB. In: *Nature* 370 (6486), S. 223–226.
- Kyosseva, S.V., Elbein, A.D., Hutton, T.L., Griffin, S.T., Mrak, R.E., Sturner, W.Q., Karson, C.N. (2000): Increased levels of transcription factors Elk-1, cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein, and activating transcription factor 2 in the cerebellar vermis of schizophrenic patients. In: *Archives of general psychiatry* 57 (7), S. 685–691.
- Lee, K.H., Chatila, T.A., Ram, R.A., Thompson, R.F. (2009): Impaired memory of eyeblink conditioning in CaMKIV KO mice. In: *Behavioral neuroscience* 123 (2), S. 438–442.
- Legg, S., Hutter, M. (2007): A Collection of Definitions of Intelligence. In: *Frontiers in Artificial Intelligence and Applications, Vol. 157* (17-24).

- Lezak, M.D. (1995): Neuropsychological assessment. 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Liang, Z., Liu, F., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Gong, C.X. (2007): Down-regulation of cAMP-dependent protein kinase by over-activated calpain in Alzheimer disease brain. In: *Journal of neurochemistry* 103 (6), S. 2462–2470.
- Lichtenberger, E.O., Kaufman, A.S. (2013): Essentials of WAIS-IV assessment. 2. ed. Hoboken NJ u.a.: John Wiley & Sons (Essentials of psychological assessment series)
- Lichtenberger, E.O., und Kaufman, A.S. (2009). Essentials of WAIS-IV assessment. New York:Wiley.
- Liepmann, D., Beauducel, A., Brocke, B., Amthauer, R. (2007): Intelligenzstrukturtest. I-S-T 2000 R (2. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Löffler, W. (Hg.) (2002): Langenscheidt Universal-Wörterbuch Latein. Lateinisch-deutsch, deutsch-lateinisch. 6. Aufl. Berlin, München, Wien, Zürich, New York: Langenscheidt.
- Lopez-Atalaya, J.P., Valor, L.M., Barco, A. (2014): Epigenetic factors in intellectual disability: the Rubinstein-Taybi syndrome as a paradigm of neurodevelopmental disorder with epigenetic origin. In: *Progress in molecular biology and translational science* 128, S. 139–176.
- Lowry, B., Miller, J.R., Fraser, F.C. (1971): A new dominant gene mental retardation syndrome. Association with small stature, tapering fingers, characteristic facies, and possible hydrocephalus. In: *American journal of diseases of children (1960)* 121 (6), S. 496–500.
- Luo, Q., Viste, K., Urday-Zaa, J.C., Senthil K.G, Tsai, W.W., Talai, A. et al. (2012): Mechanism of CREB recognition and coactivation by the CREB-regulated transcriptional coactivator CRTC2. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (51), S. 20865–20870.
- Makris, N., Oscar-Berman, M., Jaffin, S.K., Hodge, S.M., Kennedy, D.N., Caviness, V.S. et al. (2008): Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. In: *Biological psychiatry* 64 (3), S. 192–202.
- Manolio, T.A., Brooks, L. D., Collins, F. S., (2008): A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. In: *The Journal of clinical investigation* 118 (5), S. 1590–1605.
- Marioni, R.E., Davies, G., Hayward, C., Liewald, D., Kerr, S.M., Campbell, A. et al. (2014): Molecular genetic contributions to socioeconomic status and intelligence. In: *Intelligence* 44 (100), S. 26–32.
- Marsden, W.N. (2013): Synaptic plasticity in depression: molecular, cellular and functional correlates. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 43, S. 168–184.
- Martin, K.C., Casadio, A., Zhu, H., Yaping, E., Rose, J.C., Chen, M. et al. (1997): Synapse-specific, long-term facilitation of aplysia sensory to motor synapses: a function for local protein synthesis in memory storage. In: *Cell* 91 (7), S. 927–938.
- Masson, N., John, J., Lee, K.A. (1993): In vitro phosphorylation studies of a conserved region of the transcription factor ATF1. In: *Nucleic acids research* 21 (18), S. 4166–4173.
- Matarazzo, J.D. (1982): Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler. Bern, Stuttgart, Wien: Huber.
- Matsuzaki, K., Yamakuni, T., Hashimoto, M., Haque, A.M., Shido, O., Mimaki, Y. et al. (2006): Nobiletin restoring beta-amyloid-impaired CREB phosphorylation rescues memory deterioration in Alzheimer's disease model rats. In: *Neuroscience letters* 400 (3), S. 230–234.

- Mattioli, F., Bellomi, F., Stampatori, C., Parrinello, G., Capra, R. (2011): Depression, disability and cognitive impairment in multiple sclerosis: a cross sectional Italian study. In: *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 32 (5), S. 825–832.
- Mattissek, A., Pfaffenbach, C., Reuber, P. (2013): Methoden der empirischen Humangeographie. 2. Aufl., Neubearb. Braunschweig: Westermann (Das Geographische Seminar).
- Mayer, M.L., Westbrook, G.L. (1987): Permeation and block of N-methyl-D-aspartic acid receptor channels by divalent cations in mouse cultured central neurones. In: *The Journal of physiology* 394, S. 501–527.
- Mayford, M., Siegelbaum, S.A., Kandel, E.R. (2012): Synapses and memory storage. In: *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 4 (6).
- Mayr, B., Montminy, M. (2001): Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB. In: *Nature reviews. Molecular cell biology* 2 (8), S. 599–609.
- McAllister, A.K., Katz, L.C., Lo, D.C. (1999): Neurotrophins and synaptic plasticity. In: *Annual review of neuroscience* 22, S. 295–318.
- McClearn, G.E., Johansson, B., Berg, S., Pedersen, N.L., Ahern, F., Petrill, S.A., Plomin, R. (1997): Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. In: *Science (New York, N.Y.)* 276 (5318), S. 1560–1563.
- McCourt, K., Bouchard, T.J., Lykken, D.T., Tellegen, A., Keyes, M. (1999): Authoritarianism revisited. Genetic and environmental influences examined in twins reared apart and together. In: *Personality and Individual Differences* 27 (5), S. 985–1014.
- McGue, M., Christensen, K. (2001): The heritability of cognitive functioning in very old adults: evidence from Danish twins aged 75 years and older. In: *Psychology and aging* 16 (2), S. 272–280.
- Meier Kruker, V., Rauh, J. (2016): Arbeitsmethoden der Humangeographie. Sonderausgabe. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft (WBG-Bibliothek).
- Merikangas, K. R., Risch, N. (2003): Genomic priorities and public health. In: *Science (New York, N.Y.)* 302 (5645), S. 599–601.
- Mohamed, S., Paulsen, J.S., O'Leary, D., Arndt, S., Andreasen, N. (1999): Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. In: *Archives of general psychiatry* 56 (8), S. 749–754.
- Möller, H.J. (2005): Psychiatrie und Psychotherapie. Mit 712 Tabellen. 2., neu bearb. und erg. Aufl., Nachdr., Sonderausg. Heidelberg: Springer.
- Monaghan, D.T., Bridges, R.J., Cotman, C.W. (1989): The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. In: *Annual review of pharmacology and toxicology* 29, S. 365–402.
- Montminy, M.R., Bilezikjian, L.M. (1987): Binding of a nuclear protein to the cyclic-AMP response element of the somatostatin gene. In: *Nature* 328 (6126), S. 175–178.
- Morris, B.J., Willcox, D.C., Donlon, T.A., Willcox, B.J. (2015): FOXO3. A Major Gene for Human Longevity--A Mini-Review. In: *Gerontology* 61 (6), S. 515–525.
- Morris, R.G. (1999): D.O. Hebb: The Organization of Behavior, Wiley: New York; 1949. In: *Brain research bulletin* 50 (5-6), S. 437.
- Murphy, D.D., Segal, M. (1997): Morphological plasticity of dendritic spines in central neurons is mediated by activation of cAMP response element binding protein. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (4), S. 1482–1487.

- Murray, J.C., Buetow, K.H., Weber, J. L., Ludwigsen, S., Scherpbier-Heddema, T., Manion, F. et al. (1994): A comprehensive human linkage map with centimorgan density. Cooperative Human Linkage Center (CHLC). In: *Science (New York, N.Y.)* 265 (5181), S. 2049–2054.
- NCBI. 2014. dbSNP short genetic variations [Online]. [Accessed 26.10.2016 20.27.].
- Need, A.C., Keefe, R.S.E., Ge, D., Grossman, I., Dickson, S., McEvoy, J.P., Goldstein, D.B. (2009): Pharmacogenetics of antipsychotic response in the CATIE trial: a candidate gene analysis. In: *European journal of human genetics: EJHG* 17 (7), S. 946–957.
- Neisser, U. (ca. 1978): Cognition and reality. Principles and implications of cognitive psychology. [3rd print.]. San Francisco: Freeman (A series of books in psychology).
- Newman, D.L., Tellegen, A.; Bouchard, T. J., JR (1998): Individual differences in adult ego development: sources of influence in twins reared apart. In: *Journal of personality and social psychology* 74 (4), S. 985–995.
- Nishizawa, D. (2014): Association between Genetic Polymorphism rs2952768, Close to the METTL21A and CREB1 Genes, and Intellectual Ability in Healthy Subjects. In: *J Addict Res Ther* 05 (02).
- Pandey, G.N., Dwivedi, Y., Ren, X., Rizavi, H.S., Roberts, R.C., Conley, R.R. (2007): Cyclic AMP response element-binding protein in post-mortem brain of teenage suicide victims: specific decrease in the prefrontal cortex but not the hippocampus. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 10 (5), S. 621–629.
- Pearson, T.A., Manolio, T.A. (2008): How to interpret a genome-wide association study. In: *JAMA* 299 (11), S. 1335–1344.
- Pedersen, N.L., McClearn, G.E., Plomin, R., Nesselroade, J.R., Berg, S., DeFaire, U. (1991): The Swedish Adoption Twin Study of Aging: an update. In: *Acta geneticae medicae et gemellologiae* 40 (1), S. 7–20.
- Pereira, P.M., Schneider, A., Pannetier, S., Heron, D., Hanauer, A. (2010): Coffin-Lowry syndrome. In: *European journal of human genetics: EJHG* 18 (6), S. 627–633.
- Peters, M., Bletsch, M., Stanley, J., Wheeler, D., Scott, R., Tully, T. (2014): The PDE4 inhibitor HT-0712 improves hippocampus-dependent memory in aged mice. In: *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 39 (13), S. 2938–2948.
- Petrij, F., Giles, R.H., Dauwerse, H.G., Saris, J.J., Hennekam, R.C., Masuno, M. et al. (1995): Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. In: *Nature* 376 (6538), S. 348–351.
- Phu, D.T., Wallbach, M., Depatie, C., Fu, A., Screatton, R.A., Oetjen, E. (2011): Regulation of the CREB coactivator TORC by the dual leucine zipper kinase at different levels. In: *Cellular signalling* 23 (2), S. 344–353.
- Pinnock, S.B., Blake, A.M., Platt, N.J., Herbert, J. (2010): The roles of BDNF, pCREB and Wnt3a in the latent period preceding activation of progenitor cell mitosis in the adult dentate gyrus by fluoxetine. In: *PloS one* 5 (10), e13652.
- Pittenger, C., Fasano, S.; Mazzocchi-Jones, D., Dunnett, S.B., Kandel, E.R., Brambilla, R. (2006): Impaired bidirectional synaptic plasticity and procedural memory formation in striatum-specific cAMP response element-binding protein-deficient mice. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 26 (10), S. 2808–2813.
- Pittenger, C., Huang, Y.Y., Paletzki, R.F., Bourtchouladze, R., Scanlin, H., Vronskaya, S., Kandel, E.R. (2002): Reversible inhibition of CREB/ATF transcription factors in region CA1 of the dorsal hippocampus disrupts hippocampus-dependent spatial memory. In: *Neuron* 34 (3), S. 447–462.
- PLINK v1.07. Online verfügbar unter <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink>.

- Plomin, R., Deary, I.J. (2015): Genetics and intelligence differences: five special findings. In: *Molecular psychiatry* 20 (1), S. 98–108.
- Plomin, R., Borkenau, P. (1999): Gene, Umwelt und Verhalten. Einführung in die Verhaltensgenetik. Bern [etc.]: H. Huber (Aus dem Programm Huber. Psychologie Lehrbuch).
- Plomin, R., Petrill, S.A. (1997): Genetics and intelligence. What's new? In: *Intelligence* 24 (1), S. 53–77.
- Posthuma, D., Neale, M.C., Boomsma, D.I., deGeus, E.J.C. (2001): Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation. In: *Behavior genetics* 31 (6), S. 567–579.
- Posthuma, D., deGeus, E.J.C., Baare, W.F.C., Hulshoff P.H. E., Kahn, R.S., Boomsma, D.I. (2002): The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. In: *Nature neuroscience* 5 (2), S. 83–84.
- Posthuma, D., Luciano, M., deGeus, E.J.C., Wright, M.J., Slagboom, P.E., Montgomery, G.W. et al. (2005): A genomewide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p. In: *American journal of human genetics* 77 (2), S. 318–326.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M.A.R., Bender, D. et al. (2007): PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. In: *American journal of human genetics* 81 (3), S. 559–575.
- Qiagen (2005): QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbook. Hilden, Germany: Firma Qiagen.
- Quinn, P.G. (1993): Distinct activation domains within cAMP response element-binding protein (CREB) mediate basal and cAMP-stimulated transcription. In: *The Journal of biological chemistry* 268 (23), S. 16999–17009.
- R Development Core Team (2011): A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. Online verfügbar unter <http://www.R-project.org/>.
- Rappaport, S.R. (1953): Intellectual deficit in organics and schizophrenics. In: *Journal of Consulting Psychology* 17 (5), S. 389–395.
- Rauchfleisch, U. (Hg.) (2001): Kinderpsychologische Tests. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Rice, J.P., Reich, T., Bucholz, K.K., Neuman, R.J., Fishman, R., Rochberg, N. et al. (1995): Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. In: *Alcoholism, clinical and experimental research* 19 (4), S. 1018–1023.
- Richter, V., Guthke, J. (1996): Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar. (LEBI) ; Handanweisung. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, Verl. für Psychologie.
- Roelfsema, J.H., White, S.A.,Y., Bartholdi, D., Niedrist, D., Papadia, F. et al. (2005): Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease. In: *American journal of human genetics* 76 (4), S. 572–580.
- Rohracher, H. (1965): Einführung in die Psychologie (9.Aufl.). Wien: Urban & Schwarzenberg.
- Rubinstein, J.H., Taybi, H. (1963): Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome. In: *American journal of diseases of children* (1960) 105, S. 588–608.
- Rudolph, D., Tafuri, A., Gass, P., Hammerling, G.J., Arnold, B., Schutz, G. (1998): Impaired fetal T cell development and perinatal lethality in mice lacking the cAMP response element binding protein. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (8), S. 4481–4486.

- Rujescu, D., Hartmann, A.M., Gonnermann, C., Moller, H.J., Giegling, I. (2003): M129V variation in the prion protein may influence cognitive performance. In: *Molecular psychiatry* 8 (11), S. 937–941.
- Ruppert, S., Cole, T.J., Boshart, M., Schmid, E., Schutz, G. (1992): Multiple mRNA isoforms of the transcription activator protein CREB: generation by alternative splicing and specific expression in primary spermatocytes. In: *The EMBO journal* 11 (4), S. 1503–1512.
- Rybalkin, S.D., Beavo, J.A. (1996): Multiplicity within cyclic nucleotide phosphodiesterases. In: *Biochemical Society transactions* 24 (4), S. 1005–1009.
- Saura, C.A., Valero, J. (2011): The role of CREB signaling in Alzheimer's disease and other cognitive disorders. In: *Reviews in the neurosciences* 22 (2), S. 153–169.
- Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., Mozley, P.D., Mozley, L.H., Resnick, S.M. et al. (1991): Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. In: *Archives of general psychiatry* 48 (7), S. 618–624.
- Schmidt-Atzert, L. (2002): Tests und Tools. In: *Zeitschrift für Personalpsychologie* 1 (1), S. 50–56.
- Schorry, E.K., Keddache, M., Lanphear, N.; Rubinstein, J.H., Srodulski, S., Fletcher, D. et al. (2008): Genotype-phenotype correlations in Rubinstein-Taybi syndrome. In: *American journal of medical genetics. Part A* 146A (19), S. 2512–2519.
- Schweizer, K. (Hg.) (2006): Leistung und Leistungsdiagnostik. Mit 18 Tabellen. Heidelberg: Springer Medizin.
- Seripa, D.M., Maria G., Dal Forno, G., Gravina, C., Masullo, C., Daniele, A. et al. (2005): Genotypes and haplotypes in the IL-1 gene cluster: analysis of two genetically and diagnostically distinct groups of Alzheimer patients. In: *Neurobiology of aging* 26 (4), S. 455–464.
- Simensen, R.J., Abidi, F., Collins, J.S., Schwartz, C.E., Stevenson, R.E. (2002): Cognitive function in Coffin-Lowry syndrome. In: *Clinical genetics* 61 (4), S. 299–304.
- Sniekers, S., Stringer, S., Watanabe, K., Jansen, Philip R., Coleman, Jonathan R. I., Krapohl, E., et al. (2017): Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. In: *Nature genetics* 49 (7), S. 1107–1112.
- Spearman, C. (1904): "General Intelligence," Objectively Determined and Measured. In: *The American Journal of Psychology* 15 (2), S. 201.
- Squire L.R., Kandel E.R. (1999): *Memory - From Mind to Molecules*. New York: Scientific American Library.
- Stern, W. (1911): *Intelligenzproblem und Schule*. Leipzig: Teubner.
- Stern E. und Guthke J., (2001): *Perspektiven der Intelligenzforschung*. Lengerich: Pabst.
- Sternberg, R.J.; Conway, B.E.; Ketrion, J.L.; Bernstein, M. (1981): People's conceptions of intelligence. In: *Journal of personality and social psychology* 41 (1), S. 37–55.
- Sternberg, R.J. (1982): *Handbook of human intelligence. Theories of intelligence*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Sternberg, R.J. (2005). The Triarchic Theory of Successful Intelligence. In D. P. Flanagan & P. L. Harrison (Eds.), *Contemporary intellectual assessment: theories, tests and issues* (2nd ed., pp. 103-119). New York: Guilford.
- Süß, H.M., Oberauer, K., Wittmann, W.W., Wilhelm, O., Schulze, R., (2002): Working-memory capacity explains reasoning ability—and a little bit more. In: *Intelligence* 30 (3), S. 261–288.

- Taylor, A.K., Klisak, I., Mohandas, T., Sparkes, R.S., Li, C., Gaynor, R., Luskis, A.J. (1990): Assignment of the human gene for CREB1 to chromosome 2q32.3-q34. In: *Genomics* 7 (3), S. 416–421.
- Terman, L.M. (1921): Intelligence and its measurement. A symposium--II. In: *Journal of Educational Psychology* 12 (3), S. 127–133.
- Tewes, U. (1991): Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991. HAWIE-R ; Handbuch und Testanweisung. 1. Aufl. Bern, Stuttgart, Toronto: Huber (Huber-Psychologie-Tests).
- Tewes, U. (Hg.) (1994): HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 ; Handbuch und Testanweisung. 2., korr. Aufl. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.
- Tewes, U. (2001): HAWIK-III. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder - dritte Auflage ; Manual ; Übersetzung und Adaptation der WISC-III Wechsler intelligence scale for children - third edition von David Wechsler. 2., korrigierte Aufl. Bern [u.a]: Huber.
- Tewes, U., Wildgrube, K. (Hg.) (1992): Psychologie-Lexikon. München: Oldenbourg.
- Thome, J., Sakai, N., Shin, K., Steffen, C., Zhang, Y.J., Impey, S. et al. (2000): cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 20 (11), S. 4030–4036.
- Thompson, M.A., Ginty, D.D., Bonni, A., Greenberg, M.E. (1995): L-type voltage-sensitive Ca²⁺ channel activation regulates c-fos transcription at multiple levels. In: *The Journal of biological chemistry* 270 (9), S. 4224–4235.
- Thurstone, L. L. (1969): Primary mental abilities. [1st ed.], new impression. Chicago, London: University of Chicago P.
- Toga, A.W., Thompson, P.M. (2005): Genetics of brain structure and intelligence. In: *Annual review of neuroscience* 28, S. 1–23.
- Trampush, J.W., Yang, M.L.Z., Yu, J., Knowles, E., Davies, G., Liewald, D.C. et al. (2017): GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium. In: *Molecular psychiatry* 22 (3), S. 336–345.
- Trampush, J.W., Lencz, T., Knowles, E., Davies, G., Guha, S., Pe'er, I. et al. (2015): Independent evidence for an association between general cognitive ability and a genetic locus for educational attainment. In: *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 168B (5), S. 363–373.
- Traynelis, S.F., Wollmuth, L.P., McBain, C.J., Menniti, F.S., Vance, K.M., Ogden, K.K. et al. (2010): Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. In: *Pharmacological reviews* 62 (3), S. 405–496.
- Trivier, E., deCesare, D., Jacquot, S., Pannetier, S., Zackai, E., Young, I. et al. (1996): Mutations in the kinase Rsk-2 associated with Coffin-Lowry syndrome. In: *Nature* 384 (6609), S. 567–570.
- Trzaskowski, M., Shakeshaft, N.G., Plomin, R. (2013): Intelligence indexes generalist genes for cognitive abilities. In: *Intelligence* 41 (5), S. 560–565.
- Tsai, S.J., Hong, C.J., Yu, Y.W.Y., Chen, T.J. (2004): Association study of a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females. In: *Neuropsychobiology* 49 (1), S. 13–16.
- Turkheimer, E., Haley, A., Waldron, M., D'Onofrio, B., Gottesman, I.I. (2003): Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. In: *Psychological science* 14 (6), S. 623–628.

- Undheim, J.O., Horn, J.L. (1977): Critical evaluation of Guilford's structure-of-intellect theory. In: *Intelligence* 1 (1), S. 65–81.
- van Belzen, M., Bartsch, O., Lacombe, D., Peters, D.J.M.; Hennekam, R.C.M. (2011): Rubinstein-Taybi syndrome (CREBBP, EP300). In: *European journal of human genetics: EJHG* 19 (1), preceeding 118-20.
- Vernon, P.E. (1965): Ability factors and environmental influences. In: *American Psychologist* 20 (9), S. 723–733.
- Vianna, M.R., Izquierdo, L.A., Barros, D. M., Walz, R., Medina, J.H., Izquierdo, I. (2000): Short- and long-term memory: differential involvement of neurotransmitter systems and signal transduction cascades. In: *Anais da Academia Brasileira de Ciencias* 72 (3), S. 353-364.
- Vink, J.M., Boomsma, D.I. (2002): Gene finding strategies. In: *Biological Psychology* 61 (1-2), S. 53–71.
- Waeber, G., Habener, J.F. (1991): Nuclear translocation and DNA recognition signals colocalized within the bZIP domain of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate response element-binding protein CREB. In: *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)* 5 (10), S. 1431–1438.
- Wagenknecht aus Eysenck, H.J., Meili, R., Arnold, W. (1980): Lexikon der Psychologie. Neuausg. Frieburg: Herder.
- Wainwright, M.A., Wright, M.J., Luciano, M., Geffen, G.M., Martin, N.G. (2008): Genetic covariation among facets of openness to experience and general cognitive ability. In: *Twin research and human genetics: the official journal of the International Society for Twin Studies* 11 (3), S. 275–286.
- Walker, W.H., Girardet, C., Habener, J.F. (1996): Alternative Exon Splicing Controls a Translational Switch from Activator to Repressor Isoforms of Transcription Factor CREB during Spermatogenesis. In: *Journal of Biological Chemistry* 271 (33), S. 20219–21050.
- Wang, C.Y., Wang, Z.Y., Xie, J.W., Wang, T., Wang, X., Xu, Y., Cai, J.H. (2016): DI-3-n-butylphthalide-induced upregulation of antioxidant defense is involved in the enhancement of cross talk between CREB and Nrf2 in an Alzheimer's disease mouse model. In: *Neurobiology of aging* 38, S. 32–46.
- Wang, D.G., Fan, J.B., Siao, C.J., Berno, A., Young, P., Sapolsky, R. et al. (1998): Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. In: *Science (New York, N.Y.)* 280 (5366), S. 1077–1082.
- Wang, W.Y.S., Barratt, B.J., Clayton, D. G., Todd, J. A. (2005): Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. In: *Nature reviews. Genetics* 6 (2), S. 109–118.
- Weber, H. und Westmeyer, H.(2001). Die Inflation der Intelligenzen. Ein Überblick. In E.Stern & J.Guthke (Hg.), *Perspektiven der Intelligenzforschung* S. 251-266. Lengerich: Pabst (Hg.).
- Wechsler, D. (1964): *Die Messung Intelligenz Erwachsener*. 3.unveränderte Auflage.
- Wechsler, D. (1956): *Die Messung der Intelligenz Erwachsener*. Textbd zum Hamburg-Wechsler-Intelligenztest f. Erwachsene [Hawie]. Unter Mitarbeit von Klaus F. Riegel, Karl Graf Hoyos und Anne Hardesty. Bern, Stuttgart: H. Huber.
- Wechsler, D. (1939b). *Wechsler Bellevue Intelligence Scale*. New York, NY: The Psychological Corporation.
- Weinert, Franz E. (op. 1997): *Entwicklung im Grundschulalter*. Weinheim: Beltz Psychologie Verl. Union.
- Weissman, M.M., Warner, V., Wickramaratne, P., Moreau, D., Olfson, M. (1997): Offspring of depressed parents. 10 Years later. In: *Archives of general psychiatry* 54 (10), S. 932–940.

- Wenzel, A. (1957): Theorie der Begabung. Entwurf einer Intelligenzkunde. Heidelberg: Quelle & Meyer.
- Wittchen, H.U., Saß, H., Zaudig, M. 1996, Diagnostisches und Statistisches Manual.
- Wittchen, H.U., Zaudig, M., Fydrich, T. 1997, SKID Strukturiertes Klinisches.
- Wright, M. deGeus, E.J.C., Ando, J., Luciano, M., Posthuma, D., Ono, Y. et al. (2001): Genetics of cognition: outline of a collaborative twin study. In: *Twin research: the official journal of the International Society for Twin Studies* 4 (1), S. 48–56.
- Wüst, S., und deGeus, E.J.C. (2011): Bedeutung der Genetik für Psychoneuroendokrinologie und Psychoimmunologie. In: Ulrike Ehlert und Roland Känel (Hg.): *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (SpringerLink : Bücher), S. 163–185.
- Xing, J., Ginty, D.D., Greenberg, M.E. (1996): Coupling of the RAS-MAPK pathway to gene activation by RSK2, a growth factor-regulated CREB kinase. In: *Science (New York, N.Y.)* 273 (5277), S. 959–963.
- Yamada, S., Yamamoto, M., Ozawa, H., Riederer, P., Saito, T. (2003): Reduced phosphorylation of cyclic AMP-responsive element binding protein in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)* 110 (6), S. 671–680.
- Yashiro, K., Philpot, B.D. (2008): Regulation of NMDA receptor subunit expression and its implications for LTD, LTP, and metaplasticity. In: *Neuropharmacology* 55 (7), S. 1081–1094.
- Yin, J.C., Del Vecchio, M., Zhou, H., Tully, T. (1995): CREB as a memory modulator: induced expression of a dCREB2 activator isoform enhances long-term memory in *Drosophila*. In: *Cell* 81 (1), S. 107–115.
- Yin, J.C., Wallach, J.S., Del Vecchio, M., Wilder, E.L., Zhou, H., Quinn, W.G., Tully, T. (1994): Induction of a dominant negative CREB transgene specifically blocks long-term memory in *Drosophila*. In: *Cell* 79 (1), S. 49–58.
- Yin, J.C., Wallach, J.S., Wilder, E.L., Klingensmith, J., Dang, D., Perrimon, N. et al. (1995): A *Drosophila* CREB/CREM homolog encodes multiple isoforms, including a cyclic AMP-dependent protein kinase-responsive transcriptional activator and antagonist. In: *Molecular and cellular biology* 15 (9), S. 5123–5130.
- Yu, X.-W., Curlik, D.M., Oh, M.M., Yin, J.C., Disterhoft, J.F. (2017): CREB overexpression in dorsal CA1 ameliorates long-term memory deficits in aged rats. In: *eLife* 6.
- Zhou, Y., Won, J., Karlsson, M.G., Zhou, M., Rogerson, T., Balaji, J. et al. (2009): CREB regulates excitability and the allocation of memory to subsets of neurons in the amygdala. In: *Nature neuroscience* 12 (11), S. 1438–1443.
- Zimbardo, P.G., Gerrig, R.J. (1999): *Psychologie*. Mit 70 Tabellen. 7., neu übers. und bearb. Aufl. Hg. v. Siegfried Hoppe-Graff. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: Springer (Springer-Lehrbuch).
- Zimbardo, P.G., Gerrig, R.J. (2008): *Psychologie*. 18., aktualisierte Aufl. München u.a.: Pearson Studium (Ps Psychologie).
- Zimbardo, P.G., Gerrig, R.J., Graf, R. (2007): *Psychologie*. 16., aktualisierte Aufl., [Nachdr.]. München [u.a.]: Pearson-Studium (Ps Psychologie).
- Zimbardo, P.G., Hoppe-Graff, S., Keller, B., Engel, I. (1995): *Psychologie*. 6., neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint; Springer (Springer-Lehrbuch).
- Zimbardo, P.G., Ruch, F. L., Angermeier, W.F. (Hg.) (1978): *Lehrbuch der Psychologie*. Eine Einführung für Studenten der Psychologie, Medizin und Pädagogik. 3., neubearb. Aufl. Berlin: Springer.

Zimmerman, I.L., Woo-Sam, J.M., Glasser, A.J. (1973): Clinical interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). New York, NY: Grune & Stratton.

10 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt dem ehemaligen Direktor, Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, sowie seinem Nachfolger, Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai, Direktor der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die von ihnen bereitgestellten Möglichkeiten zur Entwicklung und Durchführung dieser Studie.

Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu möchte ich ganz herzlich für die Aufnahme in seine Forschungsgruppe danken, sowie für die Bereitstellung des Promotionsthemas.

Für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Dissertation, insbesondere bei der Datenanalyse, der statistischen Auswertung und beim Korrekturlesen, danke ich Frau PD Dr. Ina Giegling.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann, für ihre fachlich kompetente, engagierte und motivierte Betreuung während der Dissertationsphase.

Den Mitarbeitern und Doktoranden der Arbeitsgruppe Molekulare und klinische Neurobiologie danke ich für den stets freundlichen und kollegialen Austausch und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Allen Probanden, die an dieser Studie teilgenommen und diese Arbeit somit erst ermöglicht haben, danke ich für das Vertrauen und ihre Kooperation.

Frau Dr. med. dent. Dalia Kaisarly danke ich für die technische Unterstützung beim Erstellen der Arbeit.

Herrn Edmund Emig und Herrn Dr. rer. hum. biol. Stefan Zippel danke ich für die aufmunternden und motivierenden Gespräche zur richtigen Zeit.

Meiner Familie danke ich von Herzen, dass sie immer für mich da war und da ist.

11 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Auerbacher, Marc Ludwig

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Der Einfluss genetischer Polymorphismen im CREB1-Gen auf kognitive Phänotypen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 27.02.2018