

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Tilo Kircher

des Fachbereiches Medizin  
der Philipps-Universität Marburg

**Gen-Umwelt Interaktionen bei gesunden Probanden mit  
und ohne Kindheitstraumata und ihre subklinischen  
Persönlichkeitsausprägungen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der  
gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Lea Grill geb. Blasi  
aus  
Weilburg a.d. Lahn  
Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
17.03.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. A. Krug

Korreferent: PD Dr. W. Pott

Für meine Kinder.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	1
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	2
<b>Tabellenverzeichnis</b>	3
<b>1 Einleitung</b>	4
1.1 Einführung	4
1.2 Aufbau und Funktion des $Ca_v1.2$ spannungsabhängigen L-Typ Kanal	5
1.3 Die Risikovariante CACNA1C rs1006737	6
1.4 Kindheitstrauma als Umweltrisiko	8
1.5 Aufbau und Funktion des Gedächtnisses	10
1.6 Fragestellung	17
<b>2 Material und Methoden</b>	19
2.1 Datenerhebung	19
2.1.1 Rahmenbedingungen	19
2.1.2 Ablauf der Datenerhebung	19
2.1.3 Probandenkollektiv	21
2.1.4 Genetische Untersuchung	23
2.1.5 Erhebung des Umweltfaktors	23
2.1.5.1 Childhood-Trauma-Questionnaire	23
2.1.6 Erhebung der neuropsychologischen Tests	25
2.1.6.1 Regensburger Wortflüssigkeitstest	25
2.1.6.2 Zahlen-Symbol-Test	26
2.1.6.3 Unmittelbare Blockspanne	27
2.1.6.4 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	27
2.1.6.5 Buchstaben-Zahlen-Folgen	28
2.1.6.6 Mehrfachauswahl-Wortschatz-Intelligenztest B	29
2.1.6.7 Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test	29
2.1.7 NEO-Fünf-Faktoren-Inventar	30
2.2 Statistische Auswertung	31
2.2.1 Haupteffekt und Interaktionseffekt	32

2.2.2 Stichprobe	33
<b>3 Ergebnisse</b>	35
3.1 Auswertung der neuropsychologischen Tests mit dem Haupteffekt CACNA1C rs1006737	35
3.2 Auswertung der neuropsychologischen Tests mit dem Haupteffekt Kindheitstrauma	37
3.3 Auswertung des Interaktionseffektes auf die neuropsychologischen Tests	38
3.4 Auswertung des NEO-FFI mit dem Haupteffekt CACNA1C rs1006737	41
3.5 Auswertung des NEO-FFI mit dem Haupteffekt Kindheitstrauma	42
3.6 Auswertung des Interaktionseffektes auf den NEO-FFI	42
<b>4 Diskussion</b>	44
4.1 Übersicht	44
4.2 Diskussion von Material und Methoden	44
4.3 Diskussion der Ergebnisse des Haupteffektes CACNA1C rs1006737 auf die neuropsychologische Testung	47
4.4 Diskussion der Ergebnisse des Haupteffektes Kindheitstrauma auf die neuropsychologische Testung	52
4.5 Diskussion der Ergebnisse des Interaktionseffektes auf die neuropsychologische Testung	55
4.6 Diskussion der Ergebnisse des NEO-FFI	58
4.7 Ausblick	62
<b>5 Zusammenfassung</b>	64
<b>6 Summary</b>	67
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	69
<b>8 Verzeichnis der akademischen Lehrer</b>	
<b>9 Danksagung</b>	

## Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
BD	Bipolar Disorder (Bipolare Störung)
BZF	Buchstaben-Zahlen-Folgen
CACNA1C	Calcium voltage-gated channel subunit alpha 1C (Calciumkanal-Untereinheit alpha 1C)
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CTQ	Childhood-Trauma-Questionnaire
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, Ausgabe 4)
EM	Emotionaler Missbrauch
EV	Emotionale Vernachlässigung
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-Revision
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde-Achse
KL	Konzentrationsleistungswert
KM	Körperlicher Missbrauch
KV	Körperliche Vernachlässigung
LTP	Langzeitpotenzierung
MDD	Major Depressive Disorder (unipolare Depression)
mRNA	Messenger-RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
MWTB	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B
NCAN	Neurocan
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview
SM	Sexueller Missbrauch
SNP	Single nucleotide polymorphism (Einzelnukleotidpolymorphismus)
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
ZST	Zahlen-Symbol-Test

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: System des deklarativen Gedächtnisses mit den beteiligten Strukturen.	14
Abbildung 2: System des nicht-deklarativen Gedächtnisses mit den beteiligten Strukturen.	15
Abbildung 3: Plot des Interaktionseffektes des Wortflüssigkeitstests RWT, Kategorie Summe der Tiere. Bei den Risikoallelträgern AG/AA mit Kindheitstrauma sinken die Mittelwerte. Bei der Gruppe des Genotyps GG mit Kindheitstrauma steigen im Mittel die Punkte.	39
Abbildung 4: Plot des Interaktionseffektes des VLMT, Kategorie Lernleistung. Bei Risikoallelträgern AG/AA mit Kindheitstrauma fallen die Mittelwerte der Lernleistung VLMT ab, welches den Interaktionseffekt zeigt. Bei der Gruppe GG mit Kindheitstrauma steigen im Mittel die Punkte an.	40
Abbildung 5: Plot des Interaktionseffektes des VLMT, Kategorie Verlustinterferenz. Bei Risikoallelträgern AG/AA mit Kindheitstrauma steigen die Mittelwerte der Verlustinterferenz an, welches den Interaktionseffekt zeigt. Bei der Gruppe GG mit Kindheitstrauma fallen im Mittel die Punkte.	41

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Haupteffekt der unabhängigen Variablen der Genotypen GG und AA/AG auf die neuropsychologischen Tests. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler in Klammern.	36
Tabelle 2: Haupteffekt der unabhängigen Variable Kindheitstrauma auf die neuropsychologischen Einzeltests. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler in Klammern.	37
Tabelle 3: Interaktionseffekt der unabhängigen Variablen Genotyp und Kindheitstrauma auf die neuropsychologischen Einzeltests. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler in Klammern.	38
Tabelle 4: Haupteffekt der unabhängigen Variable CACNA1C rs1006737 auf die NEO-FFI Scores. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler in Klammern.	41
Tabelle 5: Haupteffekt der unabhängigen Variable Kindheitstrauma auf die NEO-FFI Scores. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler in Klammern.	42
Tabelle 6: Ergebnisse des Interaktionseffektes auf die NEO-FFI Scores. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler in Klammern.	43

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Gene und Umweltfaktoren interagieren häufig miteinander, ohne dass subjektive klinische Symptome als Auswirkung auf die menschliche Gesundheit sichtbar werden. Trotzdem können diese Interaktionen, oder auch nur die einzelnen Faktoren, prädisponierend für Krankheiten sein. Auch in der Psychiatrie gibt es einzelne Risikogene, die mit oder ohne zusätzliche Umweltfaktoren zur Entstehung von psychischen Erkrankungen führen oder deren Krankheitsverlauf verändern können. Insbesondere affektive Störungen, wie z. B. die bipolare Störung (BD), die unipolare Depression (MDD) oder auch die Schizophrenie, können daraus resultieren. Um die Ursachen für diese Störungsbilder genauer zu erforschen, werden große Probandenkollektive rekrutiert, welche eine Testbatterie durchlaufen, die unter anderem neuropsychologische Tests, funktionelle Bildgebung und Biomaterialien (Speichel, Urin, Blut, Haar, Stuhl) enthält. Eine große Studie, welche dies durchführt, ist die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Forschergruppe 2107 mit dem Teilprojekt „Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Study“. Diese Studie hat das Ziel, ein Probandenkollektiv aus 2500 gesunden Probanden und Patienten mit affektiven Erkrankungen zu erstellen, um die neurobiologische Ätiologie und den Verlauf der affektiven Störungen zu erforschen (Kircher et al., 2019). Im Zeitraum eines Jahres weisen 33,3% der deutschen Bevölkerung eine oder mehrere psychische Störungen auf (Jachertz, 2013). Hierbei sind 8,2% auf die MDD und 2,8% auf die BD zurückzuführen (Jachertz, 2013). Dies zeigt einmal mehr, dass psychische Störungen keine Seltenheit sind, sondern ein Drittel der Gesellschaft betreffen. Als Ätiopathogenese werden vor allem genetische, neurobiologische und psychosoziale Faktoren angesehen (Möller et al., 2015). Insbesondere für affektive Störungen belegen diverse Studien eine genetische Disposition (Bhat et al., 2012; Ferreira et al., 2008; Heyes et al., 2015; Möller et al., 2015; Roussos et al., 2011; Thimm et al., 2010). Beispielsweise haben Menschen, die mit einer Person ersten Grades mit affektiver Störung verwandt sind, ein ungefähr zehnfach erhöhtes Erkrankungsrisiko für eine affektive Störung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Möller et al., 2015). Die neurobiologischen Faktoren können beispielsweise eine Dysbalance verschiedener Neurotransmitter, Veränderungen in der Rezeptordichte und eine gestörte neuronale Plastizität sein. Störungen im endokrinen Regulationsmechanismus von Schilddrüsen- und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HPA-Achse) können als weitere Ursache der MDD angesehen werden. So findet sich beispielsweise bei ungefähr fünfzig Prozent der Patienten mit MDD ein Hyperkortisolismus (Möller et al., 2015). Als psychologische Faktoren gelten kritische Lebensereignisse (life-events) wie beispielsweise

Traumatisierungen in der Kindheit (Möller et al., 2015). Immunologisch-entzündliche Prozesse, die mittels Biomarker im Blut getestet werden, werden derzeit als weitere Ursache erforscht. Außerdem finden hirmorphologische Untersuchungen mittels funktioneller MRT (fMRT) statt, um beispielsweise unterschiedliche Aktivierungsmuster, sowie strukturelle und funktionelle Unterschiede zu ergründen (Möller et al., 2015). Die Ätiopathogenese affektiver Störungen ist also keineswegs nur auf eine Ursache limitiert, sondern ein multifaktorielles, komplexes System, welches das Zusammenspiel vieler einzelner Faktoren bedingt. In den letzten Jahren sind insbesondere in der Erforschung der spannungsabhängigen Kanäle neue Erkenntnisse gewonnen worden. Hervorzuheben ist hier der Subtyp des spannungsabhängigen Calcium-Kanals, der L-Typ  $Ca_v1.2$  Kanal. Das Gen CACNA1C kodiert für diesen Kanal und kommt besonders häufig im Herzmuskel, endokrinen System und in Neuronen vor (Casamassima et al., 2010). Er spielt eine bedeutende Rolle in der Gedächtnisfunktion und im Arbeitsgedächtnis (Casamassima et al., 2010; Moosmang et al., 2005). Weitere Studien zeigten, dass bei Patienten mit BD signifikante kognitive Defizite bei neuropsychologischen Tests festgestellt wurden (Bourne et al., 2013; Kurtz & Gerraty, 2009). Diese Defizite bestanden insbesondere beim verbalen Lernen, dem Trail-Making-Test und bei verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben (Bourne et al., 2013). In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Punkte präziser erörtert.

## **1.2 Aufbau und Funktion des $Ca_v1.2$ spannungsabhängigen L-Typ Kanal**

Spannungsabhängige L-Typ Calciumkanäle sind nach neuesten Forschungserkenntnissen essenziell für verschiedene physiologische Prozesse im menschlichen Gehirn. Sie spielen u. a. beim Dopamin-Signalweg sowie bei der neuronalen Plastizität von Lernvorgängen eine Rolle (Berger & Bartsch, 2014). Die spannungsabhängigen Calciumkanäle können in unterschiedliche Subgruppen unterteilt werden. Hier sind der L-Typ ( $Ca_v1$ -Familie), der T-Typ ( $Ca_v3$ -Familie), sowie die  $Ca_v2$ -Familie mit dem P/Q-Typ, R-Typ und N-Typ zu erwähnen (Berger & Bartsch, 2014; Catterall et al., 2005). Alle Gruppen außer dem T-Typ Calciumkanal bestehen aus jeweils fünf weiteren, unterschiedlichen Einheiten: der porenformenden  $\alpha_1$ -Untereinheit, einem  $\alpha_2$ -Dimer, welcher transmembranös sitzt, dem Spannungssensor und Selektivitätsfilter, der intrazellulären  $\beta$ -Untereinheit und der transmembranösen  $\gamma$ -Untereinheit (Moosmang et al., 2005). Die  $\alpha_1$ -Untereinheit ist die größte Einheit und spielt eine zentrale Rolle bei der Bestimmung vieler biophysikalischen und pharmakologischen Eigenschaften der Calciumkanäle (Berger & Bartsch, 2014). Die  $\alpha_1$ -Untereinheit steuert u. a. den Spannungssensor und die Ionenselektivität. Sie ist in vier homologe Domänen

(I-IV) mit sechs Transmembransegmenten (S1-S6) aufgeteilt (Catterall et al., 2005). Eine weitere Unterscheidung der Calciumkanäle definiert die Depolarisationsart. L-Typ Calciumkanäle benötigen eine starke Depolarisation, um aktiviert zu werden. Sie haben eine langsame Erregungsrückbildung und können über die typischen L-Typ Calciumkanalblocker wie z. B. Dihydropyridine inaktiviert werden. Sie sind typischerweise in proximalen Dendriten, Neuronen, endokrinen Zellen und Herzmuskelzellen lokalisiert. T-Typ Calciumkanäle werden bei einem niedrigen Schwellenwert aktiviert und weisen eine rasche Erregungsrückbildung auf. Die Nomenklatur der L-Typ Calciumkanäle besteht aus dem chemischen Element Calcium (Ca), der Spannungsabhängigkeit (v=voltage) und den Subfamilien der  $\alpha_1$ -Untereinheit (1-3), die in der Reihenfolge der Entdeckung angegeben werden. CACNA1C kodiert für den spannungsabhängigen L-Typ  $Ca_v1.2$  Kanal, der wiederum aus  $\alpha_{1c}$ - und  $\alpha_{2d}$ -Untereinheiten, der intrazellulären  $\beta$ -Einheit und aus Calmodulin besteht (Dolphin, 2009).

Nach der Depolarisation der Zelle werden an der Zellmembran spannungsabhängige Calciumkanäle geöffnet, die den Calciumeinstrom in die Zelle ermöglichen. Durch die intrazelluläre Erhöhung der Calciumkonzentration wird eine Kaskade an Botenstoffen aktiviert, die zu einer Verstärkung postsynaptischer Antworten durch Rezeptorphosphorylierungen, sowie zur Steigerung der präsynaptischen Transmitterfreisetzung führen. Außerdem werden Kinasen aktiviert, welche die Genexpression im Zellkern induzieren. Weiterhin werden die Proteinbiosynthese, die Neubildung von Synapsen und der Einbau von Rezeptoren in die Plasmamembran, sowie die Mobilisierung von ruhenden Synapsen initiiert (Pape et al., 2014). Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) fanden einen Zusammenhang zwischen spezifischen Polymorphismen der spannungsabhängigen L-Typ Calciumkanäle und diversen psychiatrischen Erkrankungen. Sinnegger-Brauns entdeckte, dass ungefähr 89% aller spannungsabhängigen L-Typ Calciumkanäle im Gehirn zum Subtyp  $Ca_v1.2$  gehören (Berger & Bartsch, 2014; Sinnegger-Brauns et al., 2008). Das Risikogen CACNA1C kodiert für diese  $Ca_v1.2$   $\alpha_1$ -Untereinheit.

### **1.3 Die Risikovariante CACNA1C rs1006737**

GWAS haben gezeigt, dass das A-Allel im SNP rs1006737 des Gens CACNA1C ein signifikanter Risikofaktor für Schizophrenie, BD und MDD ist (Bhat et al., 2012; Ferreira et al., 2008; Heyes et al., 2015; Roussos et al., 2011; Thimm et al., 2010). Zudem ist es ein Risikofaktor für die Entstehung der Autismus Spektrum Störung (Li et al., 2015).

Bislang wurde vor allem die Einzelnukleotidpolymorphismus-Variante (engl.: SNP= single nucleotide polymorphism) rs1006737 untersucht. SNP bestehen aus zwei Allelen und kommen im Genom häufig vor. Die zwei Allele unterscheiden sich hinsichtlich einer einzigen Nukleobase, welche als Sequenzvariante der DNA angesehen wird (Böhles, 2016). Diese Polymorphismen kommen häufig vor und sind im Gegensatz zu größeren Veränderungen nicht pathogen. Sie können aber das Erkrankungsrisiko erhöhen (Bhat et al., 2012). Das Gen CACNA1C kodiert für den spannungsabhängigen Calciumkanal mit der Untereinheit  $\alpha 1c$ . Es liegt auf dem Chromosom 12 auf der Position 13.33 und gehört zur Gruppe der Gene mit Proteinprodukten (Catterall et al., 2005; Lacerda et al., 1991). Die genetische Region ist ungefähr 6.45 MB groß und besteht aus mindestens 55 Exons (Bhat et al., 2012; Soldatov, 1994). Eine Genmutation des CACNA1C, welche als Erkrankung das Timothy-Syndrom hervorruft, ist bereits wissenschaftlich erforscht. Es handelt sich um eine autosomal-rezessive Erkrankung mit multiplen organischen Dysfunktionen, die mit kognitiven Abnormalitäten, letalen Arrhythmien und Autismus einhergeht (Splawski et al., 2004; Thimm et al., 2010). Um die Risikovariante CACNA1C rs1006737 genetisch einzuteilen, können drei Gruppen als Genotypen gebildet werden: AA-homozygot als Risikoallelgruppe, AG-heterozygot als Risikoallelgruppe und GG-homozygot als Nichtrisikoallelgruppe.

Die Auswirkungen des A-Allels der Risikovariante haben sich in diversen Studien gezeigt. Eine Gruppe griechischer Soldaten als Risikoallelträger hatte signifikante Werte hinsichtlich einer niedrigeren Extraversion, einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Zwangsstörungen und paranoide Gedanken erreicht. Zudem hatten sie ängstliche Persönlichkeitszüge aufgewiesen. Diese charakterisieren sich durch eine verminderte Interaktionen in der Gemeinschaft und einer reduzierten Präferenz für soziale Aktivitäten (Roussos et al., 2011). Geschlechtsspezifische Unterschiede haben sich in einer Studie von Strohmaier et al. gezeigt (2012). Hier ist das A-Allel des SNP rs1006737 bei Männern mit erhöhter emotionaler Labilität und verminderter Belastbarkeit assoziiert. Im Gegenteil dazu haben Frauen eine geringere emotionale Labilität und eine erhöhte Belastbarkeit aufgewiesen (Strohmaier et al., 2012). Des Weiteren haben sich in MRT-Studien Effekte auf die Gehirnfunktionen und -strukturen gezeigt. Bhat et al. haben in ihrer Arbeit mit GWAS belegt, dass das SNP rs1006737 des CACNA1C in Verbindung mit einem erhöhten Gesamtvolumen der grauen Masse, sowie mit erhöhter Aktivität der Amygdala bei Belohnung und bei Präsentation von ängstlichen Gesichtern steht (Bhat et al., 2012). Bei der Testung des Arbeitsgedächtnisses hat sich in der fMRT während des Abrufs des episodischen Gedächtnisses u. a. eine Reduktion der Aktivität im Hippokampus sowie eine erhöhte Aktivität (geringere Effizienz) des präfrontalen Kortex gezeigt. Das Risikoallel des CACNA1C rs1006737 ist ferner dafür verantwortlich, eine

verminderte Aktivität im Hippokampus während eines emotionalen Paradigmas in der fMRT aufzuweisen. Veränderungen in Interneuronen des Hippokampus haben sich bei Patienten mit BD gefunden (Konradi et al., 2010). Ferner hat die Forschung von Jiang et al. ergeben, dass der L-Typ  $Ca_v1.2$  Kanal an der Regulierung der Expression von Interneuronen beteiligt ist (Jiang & Swann, 2005). Weiterhin wird vermutet, dass die Lage des SNP im Intron Einfluss auf die Regulierung der Expression des Calciumkanals hat (Bigos et al., 2010). In einer weiteren Studie hat sich in der fMRT auch eine verminderte Aktivierung im Hippokampus während der Einspeicherung und des Abrufs von Informationen aus dem episodischen Gedächtnis gezeigt. Es hat sich hierbei um gesunde Probanden mit dem Genotyp AA/AG der Risikovariante CACNA1C rs1006737 gehandelt (Krug et al., 2014). Der genaue Mechanismus, wie der SNP rs1006737 die Gehirnfunktion und -struktur verändert, ist noch unklar. Bigos et al. haben erstmalig entdeckt, dass der SNP rs1006737 die Expression von messenger-RNA (mRNA) des CACNA1C im menschlichem Gehirn erhöht und somit einen Einfluss auf die Transkription hat (Bigos et al., 2010). Knockout-Mäuse, deren mRNA-Expression der  $Ca_v1.2$   $\alpha 1$ -Untereinheit inaktiviert wurde, haben Defizite im räumlichen Gedächtnis aufgewiesen (Moosmang et al., 2005). In einer weiteren Studie mit Knockout-Mäusen, deren  $Ca_v1.2$   $\alpha 1$ -Untereinheit des CACNA1C im Frontallappen ausgeschaltet wurde, hat sich im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen ein erhöhter Zelluntergang in Neuronen des Hippokampus sowie eine gesteigerte Ängstlichkeit gezeigt. Es wird angenommen, dass der  $Ca_v1.2$ -Kanal einen Einfluss auf das Überleben der Neuronen im Hippokampus hat (Lee et al., 2016). Dies impliziert die wichtige Bedeutung des L-Typ  $Ca_v1.2$ -Kanals, welcher für die synaptische Plastizität, Lernen und Gedächtnis eine essenzielle Rolle spielt (Krug et al., 2010; Moosmang et al., 2005; White et al., 2008). Zudem haben Krug et al. in einer unabhängigen Stichprobe herausgefunden, dass gesunde Probanden, welche das A-Allel des CACNA1C rs1006737 aufweisen, Defizite in der semantischen Wortflüssigkeit, jedoch nicht in der lexikalischen Wortflüssigkeit haben (Krug et al., 2010). Weiterhin hat die Arbeitsgruppe von Thimm et al. gezeigt, dass bei homozygoten Risikoalleleträgern (A-Allel) der Risikovariante CACNA1C rs1006737 eine verminderte neuronale Aktivität während fMRT-Aufgaben für Alarmbereitschaft und Orientierung in den zugehörigen Gehirnarealen besteht (Thimm et al., 2010).

#### **1.4 Kindheitstrauma als Umweltrisiko**

Betroffene Menschen zeigen individuelle Reaktionen auf traumatische Ereignisse. Das Ausmaß der Reaktion auf die Schwere und Art des Traumas hängt von den individuellen Ressourcen ab. Vegetative Reaktionen wie beispielsweise Tachykardie, vermehrtes

Schwitzen und Hypertonie, aber auch emotionale Reaktionen (z. B. Aggression, Niedergeschlagenheit) und kognitive Reaktionen (z. B. Amnesie, Konzentrationsprobleme) können nach einem traumatischen Ereignis auftreten (Drechsler, o.D.). Es ist weiterhin bekannt, dass Kinder mit Kindheitstrauma Veränderungen aufzeigen, die die Anpassungsmechanismen zur Stressbewältigung betreffen. Diese Mechanismen sind komplex und beinhalten sowohl physiologische als auch psychologische Vorgänge (Danese & McEwen, 2012). Um Kindheitstraumata einzuordnen, wird in der vorliegenden Arbeit der Childhood-Trauma Questionnaire (CTQ) benutzt, welcher fünf Subgruppen erfasst: Emotionale Vernachlässigung (EV), sexueller Missbrauch (SM), körperlicher Missbrauch (KM), körperliche Vernachlässigung (KV) und emotionaler Missbrauch (EM). Syal et al. hat mittels CTQ bei Erwachsenen den Effekt von Kindheitstraumata auf die räumliche Kognition untersucht und hat geschlechtsspezifische Unterschiede gefunden (Syal et al., 2014). In einer weiteren Studie hat Palmer et al. Kinder mit sexuellen Missbrauchserfahrungen zwischen 6,5 und 14 Jahren auf neuropsychologische Defizite untersucht. Hier haben sich in der neuropsychologischen Testung Auffälligkeiten bei den Gedächtnisfunktionen, Exekutivfunktionen und der Aufmerksamkeit gezeigt (Palmer et al., 1997). In den Subgruppen EM, EV und KV des CTQ hat sich in einer Studie von Pluck et al. gezeigt, dass obdachlose Erwachsene in England mit Kindheitstrauma erhöhte, verhaltensneurologische Auffälligkeiten aufweisen (Pluck et al., 2011). Diese Testung wurde mit der Frontal Systems Behaviour Scale nach Grace und Malloy durchgeführt (Grace & Malloy, 2001). Außerdem bestanden bei den Probanden, die zu den Subgruppen SM, EV und KV zugeordnet wurden, negative Korrelationen mit dem Intelligenzquotient (IQ), sodass angenommen wird, dass die Schwere des Traumas mit einem niedrigeren IQ korreliert (Pluck et al., 2011). Die Inzidenz der Kindheitstraumata ist nur schwer eruierbar, da eine hohe Dunkelziffer besteht. In den USA wurde im Jahr 1996 von 1000 Kindern berichtet, von welchen fast 30 eine Art von Kindheitstrauma erfahren mussten (Hildyard & Wolfe, 2002; Sedlak & Broadhurst, 2001). In einer Studie von 1998 mit 3289 deutschen Probanden im Alter von 16 bis 59 Jahren hatten 75% bestätigt, dass sie als unter 16-Jährige körperliche Gewalt erlitten haben. Von SM haben 6% der Probanden berichtet (Wetzels, 1998). Mittels CTQ hat Häuser et al. an 2493 Probanden erforscht, wie häufig Misshandlungen und Traumata stattfinden. 31,8% haben keine Vernachlässigung oder Misshandlung angegeben, 27,7% haben eine Art von Misshandlung oder Vernachlässigung angegeben, 23,7% haben von zwei Arten berichtet, 8,3% von drei Arten, 4,6% von vier Arten und 3,7% von allen fünf Arten der Misshandlung und Vernachlässigung (Häuser et al., 2011). Vernachlässigte Kinder haben in einer Studie von Hildyard und Wolfe im Vergleich zu anderen

Kindergartenkindern und Kleinkindern kognitive und sprachliche Defizite, weniger soziale Interaktionen und schlechtere Bewältigungsstrategien aufgewiesen und haben insgesamt unglücklicher gewirkt. Im Vergleich zu Jugendlichen, welche unter KM gelitten haben, haben diese mehr Probleme sich zu öffnen, waren weniger folgsam und haben ein erhöhtes aggressives Verhalten gegenüber anderen Kindern und Erwachsenen gezeigt. Insbesondere EV scheint bei Kleinkindern einen schädlichen Effekt zu haben (Hildyard & Wolfe, 2002). Konsequenzen für die Entwicklung traumatisierter Kinder können sich in der Langzeitentwicklung im Sinne einer Risikoerhöhung für die Entstehung von psychischen Störungen (Depressionen, Suizid, Angststörung, Posttraumatische Belastungsstörung, Somatisierungsstörung) ergeben (Brown et al., 1999; Collishaw et al., 2007; Fergusson & Lynskey, 1997; Fergusson et al., 1996; Lansford et al., 2002). Teicher et al. haben einen Zusammenhang zwischen der MDD und einem Kindheitstrauma gefunden, Varese et al. hat eine Assoziation zur Schizophrenie nachgewiesen (Teicher et al., 2009; Varese et al., 2012).

## **1.5 Aufbau und Funktion des Gedächtnisses**

Es gibt unterschiedliche Differenzierungen zu dem Aufbau und der Funktion des Gedächtnisses, die im Einzelnen hier vorgestellt werden. Grundlegend kann das Gedächtnis in zwei Dimensionen unterteilt werden. Zum einen gibt es die zeitliche Dimension, zu der das Phasenmodell, die Unterscheidung in ein Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis, retrogrades und anterogrades sowie retrospektives und prospektives Gedächtnis gehört. Die zweite Dimension ist die inhaltliche Dimension, worin das Gedächtnis in ein deklaratives (explizites) und in ein nicht-deklaratives (implizites Gedächtnis) unterteilt werden kann. Die Unterteilung des Gedächtnisses in eine inhaltliche und zeitliche Dimension stammt von Markowitsch (1992).

Das Phasenmodell wird weiter unterteilt in die drei Phasen Enkodierung, Speicherung und Abruf. Während der Enkodierung werden neue Eindrücke und Informationen in das Gedächtnis aufgenommen. Dieser Prozess kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. So kann beispielsweise bei einer neuropsychologischen Testung ein Proband dazu aufgefordert werden, sich bestimmte Wörter oder Bilder zu merken (intentional). Andererseits können Informationen auch inzidentell, also ohne Absicht, eingepreßt werden. Dabei können verschiedene Strategien benutzt werden, welche die Erinnerungsleistung später beeinflussen. Nach der Enkodierung folgt im Phasenmodell die Speicherung in einen Kurzzeit- oder Langzeitspeicher, welche verschieden lang sein kann. Diese Phase wird meistens als Konsolidierung bezeichnet und ist anfällig für

Störfaktoren. Wird der Proband beispielsweise durch andere Informationen abgelenkt, kann es zur retroaktiven Interferenz kommen und somit die Erinnerungsleistung negativ beeinflussen. Die letzte Phase besteht aus dem Abruf der zuvor aufgenommenen Informationen. Dies kann sowohl explizit als auch implizit erfolgen. Der Unterschied besteht darin, dass der explizite Abruf bewusst stattfindet, während der implizite Abruf in Form einer Verhaltensänderung nach einem Lernprozess auftritt. Der explizite Abruf kann in der Diagnostik beispielsweise in Form einer Wiedergabe oder der Wiedererkennung (Rekognition) stattfinden.

Die einzelnen Phasen sind in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Beispielsweise wird die Enkodierung teilweise als frühe Phase der Konsolidierung gesehen. Daraus resultieren immer spezifischere Unterscheidungen. Zudem muss beachtet werden, dass die drei Phasen im Kontext zueinanderstehen und miteinander interagieren. Sie beeinflussen sich gegenseitig (Schellig et al., 2009).

Die Anfänge der Gedächtnisforschung reichen in das 19. Jahrhundert zu Arbeiten von Hermann Ebbinghaus zurück. Er thematisierte, dass das Vergessen von zuvor gelernten Silben nach der Lernphase sehr groß ist und im Verlauf der Zeit abnimmt. Zudem hat er herausgefunden, dass ein geringerer Zeitaufwand beim erneuten Lernen bereits vergessener Informationen notwendig ist (Ebbinghaus, 1992). Im Jahre 1968 haben die Forscher Atkinson und Shiffrin das Mehrspeichermodell vorgestellt (Atkinson & Shiffrin, 1968). Sie haben es nach der Speicherdauer in ein Ultrakurzzeitgedächtnis (sensorischer Speicher), ein Kurzzeitgedächtnis (kurzzeitiger Speicher) und ein Langzeitgedächtnis (langzeitiger Speicher) unterteilt. So werden neu eingehende Informationen für einen Bruchteil einer Sekunde im sensorischen Speicher gespeichert. Wichtige Informationen werden weitergeleitet in das Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis. Werden diese Informationen im Arbeitsgedächtnis verarbeitet, beispielsweise mit Informationen aus dem Langzeitgedächtnis abgeglichen, so haben Atkinson und Shiffrin (1968) das Arbeitsgedächtnis als Schnittstelle zwischen kurzzeitigem und langfristigem Speicher bewertet. Durch Wiederholung kann dann die Information in den langzeitigen Speicher überführt werden.

Beginnt ein Sinneseindruck, überführen die Sinnesorgane diesen Eindruck in das sensorische Gedächtnis, dessen Speicherzeit weniger als eine Sekunde beträgt. Es wird von Atkinson und Shiffrin (1968) auch Ultrakurzzeitgedächtnis genannt. Das sensorische Gedächtnis muss innerhalb kürzester Zeit immense Informationsmengen aufnehmen können. Es wird angenommen, dass es ein ikonisches Gedächtnis für visuelle Eindrücke und ein echoisches Gedächtnis für auditive Eindrücke gibt (Neisser, 1976). Die Informationen aus den Sinneswahrnehmungen sind aber, wie oben bereits beschrieben,

nur für einen Bruchteil einer Sekunde verfügbar, ehe sie zerfallen. Der sensorische Speicher kann u.a. grobe Merkmale und Muster, sowie Wortbedeutungen erkennen. Eine Bewertung oder Weiterleitung in andere Speichersysteme erfolgt nicht. Es wird aber angenommen, dass für die Reizweiterleitung und Selektion ein Filter besteht. Dieser wird als selektive Aufmerksamkeit bezeichnet (Lefrançois, 2015; Zoelch et al., 2019).

Sodann gelangen die Informationen aus dem sensorischen Speicher in das Kurzzeitgedächtnis. Miller hat angenommen, dass es ungefähr sieben Informationseinheiten für einige Sekunden speichern könnte (Miller, 1956). Neuere Erkenntnisse weisen auf ungefähr vier Informationseinheiten, aber bedeutendere Chunkingprozesse hin (Cowan, 2001). Chunking bedeutet, dass Informationseinheiten zusammengefasst werden können. Dies spielt auch für Lernprozesse eine Rolle, da so die begrenzte Kapazität des Kurzzeit- sowie des Arbeitsgedächtnisses besser genutzt werden können (Song & Cohen, 2014). Das Mehrspeichermodell von Atkinson und Shiffrin (1968) sieht vor, dass zur dauerhaften Speicherung die Informationen wiederholt werden müssen, um in den langfristigen Speicher überführt zu werden. Sie sehen in ihrem Modell die einzelnen Speicher als unabhängig voneinander an. Dies wurde kritisiert, da unzureichend erklärt wurde, wie u.a. das Langzeit- und das Kurzzeitgedächtnis zusammenwirken (Hoffmann & Engelkamp, 2017).

Im Jahre 1974 entstand das Modell des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley und Hitch. Sie ordnen ihrem Modell unterschiedliche Speichersysteme zu, die von einer übergeordneten Stelle koordiniert werden. Zu den Speichersystemen gehört die phonologische Schleife sowie der visuell-räumliche Notizblock. Die phonologische Schleife ist für die Speicherung verbaler Informationen zuständig, während der visuell-räumliche Notizblock zur Speicherung visueller und räumlicher Informationen dient. Die zentrale Exekutive hat mehrere, teils unspezifische Aufgaben wie die Fokussierung der Aufmerksamkeit und die Kontrolle von Enkodier- und Abrufstrategien (Baddeley & Hitch, 1974). Als Ergänzung folgte im Jahr 2000 der sogenannte episodische Puffer (Baddeley, 2000). Dieser soll die Informationen aus den Speichersystemen mit Informationen aus dem Langzeitgedächtnis verknüpfen. Damit folgt er neueren Forschungstendenzen, die das Arbeitsgedächtnis in prozessorientierte Konzepte unterteilt (Cowan, 2001). Es wird als funktionaler Zusammenhalt verschiedener Systeme verstanden und von D'Esposito und Postle (2002) in die Prozesse der Aufrechterhaltung und der Manipulation von Informationen unterteilt. Dies geschieht durch eine kontrollierende Aufmerksamkeitsfunktion, die das aktive Verarbeiten und Manipulieren von Informationen ermöglicht. Zusätzlich zählt Cowan (2001) das Arbeitsgedächtnis zum

aktivierten Teil des Langzeitgedächtnisses und beschreibt die Aktivierung als ein erhöhtes Erregungsniveau im Gedächtnissystem.

Das Langzeitgedächtnis verfügt theoretisch über eine unbegrenzte Speicherkapazität und eine lebenslange Speicherdauer. Die Ansicht von Atkinson und Shiffrin (1968), dass Informationen nur durch Wiederholung (rehearsal) in das Langzeitgedächtnis überführt werden können, ist überholt. Heutzutage besteht die Meinung, dass die Verarbeitungstiefe für die dauerhafte Abspeicherung eine wesentliche Rolle spielt (Zoelch et al., 2019).

Squire (1992) unterteilt erstmalig das Langzeitgedächtnis in ein deklaratives und ein nicht-deklaratives System, welche bis heute allgemein anerkannt sind. Das deklarative Gedächtnis, auch explizites Gedächtnis genannt, enthält das Faktenwissen sowie episodisch-autobiografische Ereignisse. Es wird im Jahr 1972 von Tulving weiter unterteilt in ein semantisches und episodisches Gedächtnis (Tulving, 1972). Das semantische Gedächtnis beinhaltet das allgemeine Faktenwissen, Wortbedeutungen und das Wissen zu komplexen Zusammenhängen. Das episodische Gedächtnis beinhaltet vor allem Ereignisse und persönliche Erfahrungen. Dazu gehören neben einschneidenden Ereignissen, wie beispielsweise der erste Schultag, auch alltägliche Informationen. Auch die Information, wann und wo etwas geschehen ist, kann im Kontext gespeichert und die Information entsprechend eingeordnet werden. Wissenschaftler sind sich uneinig, ob das semantische und episodische Gedächtnis separate Einheiten darstellen oder als zusammenhängendes System betrachtet werden soll, welches je nach eingehender Information unterschiedlich arbeitet (Zoelch et al., 2019).

Auf der anderen Seite des Langzeitgedächtnisses besteht das nicht-deklarative Gedächtnis, welches auch implizites Gedächtnis genannt wird. Es umfasst die Fähigkeit, sich an verhaltensbezogene Informationen zu erinnern, welche nur ungenügend verbalisierbar sind. Dazu lässt sich das nicht-deklarative Gedächtnis in vier Kategorien unterteilen.

- prozedurales Gedächtnis (Lernen von Fähigkeiten, Abläufen und Gewohnheiten)
- Priming („Bahnung“; zuvor Erlerntes kann durch Veränderung der Verarbeitung eines Reizes beeinflusst werden)
- Klassische Konditionierung (emotionale und motorische Reaktionen)
- Nicht-assoziatives Lernen (bei wiederholter Präsentation eines Reizes verändert sich die Antwortstärke; Habituation und Sensitivierung)

Ein weiterer, wichtiger Faktor, der das Gedächtnis beeinflusst, sind die Emotionen. Es gibt eine Vielzahl von Interaktionen zwischen Emotionen und Gedächtnis, welche sich auf unterschiedlichen Ebenen zeigen. „Erlebte Emotionen können direkt gespeichert werden, sie modulieren Lern- und Behaltensprozesse und erleichtern unterschiedlichste Gedächtnisoperationen“ (Schellig et al., 2009, S. 341). Es ist bekannt, dass negative Emotionen die Leistung des Gedächtnisses beeinflussen. Unklar ist allerdings, welche neuronalen Schaltkreise dabei entstehen (Schellig et al., 2009).

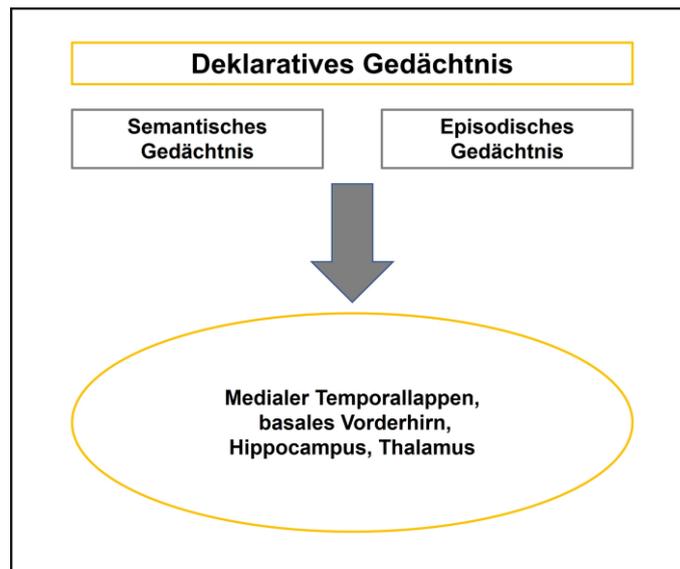


Abbildung 1: System des deklarativen Gedächtnisses mit den beteiligten Strukturen. In Anlehnung an „Neuropsychologische Störungen des Gedächtnisses“ von T. Bormann, C., Weiller, 2020, *Nervenarzt (91)*, S. 545 (<https://doi.org/10.1007/s00115-020-00934-9>)

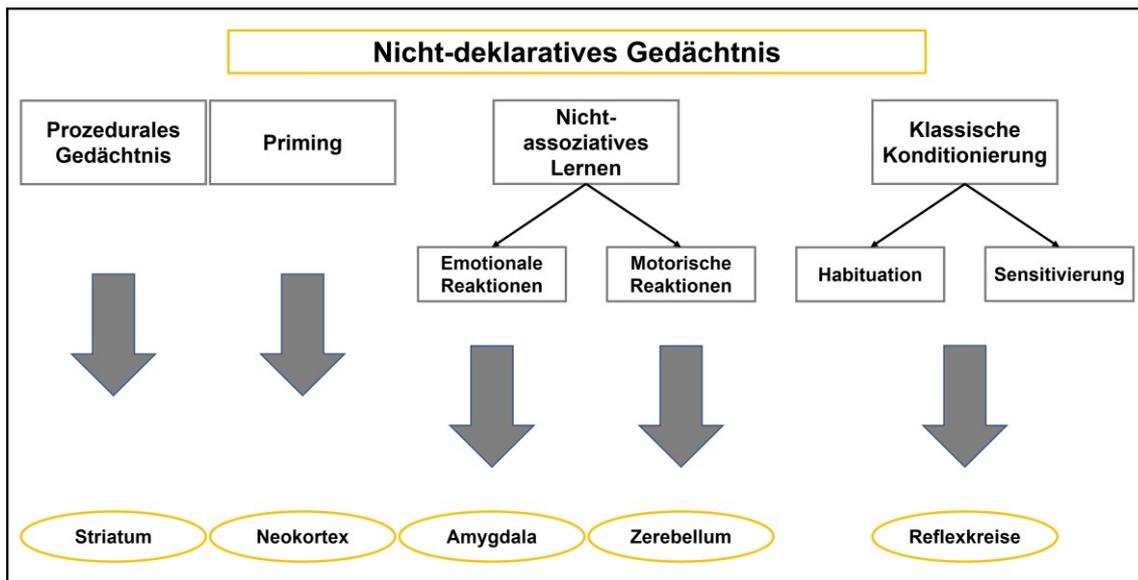


Abbildung 2: System des nicht-deklarativen Gedächtnisses mit den beteiligten Strukturen. In Anlehnung an „Neuropsychologische Störungen des Gedächtnisses“ von T. Bormann, C., Weiller, 2020, *Nervenarzt* (91), S. 545 (<https://doi.org/10.1007/s00115-020-00934-9>)

Des Weiteren gibt es unterschiedliche funktionale Netzwerke des Langzeitgedächtnisses. Das deklarative Langzeitgedächtnis mit dem episodischen und semantischen Gedächtnis haben die gleichen funktionalen Netzwerke in der Einspeicherung und Konsolidierung, Speicherung und dem Abruf (siehe Abb.1). Bei der Einspeicherung und Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte ist der Hippokampus mit seinen angrenzenden entorhinalen, perirhinalen und parahippocampalen Cortices, der Thalamus, sowie Strukturen des basalen Vorderhirns mit verantwortlich. Der Hippokampus ist im Temporallappen lokalisiert. Ist er in seiner Funktion eingeschränkt, resultiert daraus u.a. eine anterograde Amnesie. Patienten können sich keine neuen Informationen längerfristig behalten. Zusätzlich zum Hippokampus sind für die Einspeicherung und Konsolidierung im episodischen und semantischen Gedächtnis der anteriore und mediale Thalamus, sowie Strukturen des basalen Vorderhirns verantwortlich.

Die Speicherung findet hauptsächlich im cerebralen Cortex, insbesondere in dem anterolateralen temporalen und inferotemporalem Neokortex, statt. Beim Abruf sind vor allem der inferolaterale präfrontale Cortex und der temporopolare Cortex hervorzuheben. Im inferolateralen präfrontalen Cortex findet die willentliche oder intentionsgesteuerte Einleitung des Abrufes statt. Im temporopolaren Cortex hingegen werden die emotionalen Bestandteile eingegliedert sowie der Zugriff auf die speichernden Netzwerke koordiniert.

Die funktionalen Netzwerke unterscheiden sich zwischen dem impliziten und expliziten Langzeitgedächtnis. So werden die neurophysiologischen Korrelate beim Priming dem Neokortex zugeordnet. Die Korrelate für die prozedurale Gedächtnisfunktion sind das Striatum, Cerebellum und der Cortex, bei dem Lernen emotionaler Reaktionen wird die Amygdala aktiviert, sowie das Cerebellum den motorischen Reaktionen zugeschrieben. Die klassische Konditionierung findet in den neuronalen Reflexbahnen statt.

Um Lernprozesse zu beschreiben, ist das Prinzip der synaptischen Plastizität essenziell. Es beschreibt Veränderungen und Anpassungen an Lern- und Gedächtnisprozessen an der Synapse. Bei der Langzeitpotenzierung (LTP) als Teil der synaptischen Plastizität wird aufgrund anhaltender Reizung über Stunden bis Tage eine verstärkte synaptische Verbindung angestrebt, welche Umbauprozesse an der Synapse bedingt und den Lernvorgang festigt. Die nachfolgende Zelle reagiert auf die anhaltende Aktivierung immer stärker. Dies geschieht an der postsynaptischen Membran durch Erhöhung von Transmitterrezeptoren. Zugleich kann es an der präsynaptischen Membran zur erhöhten Transmitterfreisetzung kommen (Zoelch et al., 2019). Die LTP dient insbesondere für die Konsolidierung expliziter Gedächtnisinhalte und ist vor allem im Hippokampus stark ausgeprägt (Schellig et al., 2009; Zschenderlein, 2011). Calcium spielt dabei eine wichtige Rolle. Es strömt bei einer Übererregung in die Zelle ein. Dabei kommt es zur Autophosphorylierung von Calmodulin, was wiederum die synaptische Übertragung längerfristig verstärkt (Pape et al., 2014; Silbernagl & Despopoulos, 2012).

Um verschiedene Emotionen erleben und ausdrücken zu können, benötigt der Mensch das limbische System. Die Schlüsselstrukturen bestehen aus dem Hippokampus mit den peri- und entorhinalen Kortizes, der Amygdala, sowie den Assoziationsfeldern im Cortex, zu denen u. a. der präfrontale Cortex gehört. Dieser ist an Lösungen von Problemen, Sozialverhalten und Handlungsplanungen beteiligt. Als weitere wichtige Struktur ist der Hypothalamus zu nennen, welcher die Nahrungsaufnahme, die Temperaturregulierung und die sexuelle Erregung bestimmt. Das limbische System hat bedeutende Aufgaben, die beispielsweise die Gedächtnisbildung und Wiedererkennung, die selektive Aufmerksamkeit und die emotionale Bewertung von Informationen sowie das Verhalten betreffen. Die Amygdala trägt dabei eine wesentliche Rolle bei der Speicherung emotionaler Inhalte und ist insbesondere für die Wahrnehmung von Wut und Angst verantwortlich (Adolphs et al., 1995; Anderson & Phelps, 2000; Poremba & Gabriel, 2001). Damit entscheidet sie, welche Informationen längerfristig gespeichert werden sollen. Eine limbische Dysfunktion kann zu einer gestörten Interaktion von Kognition und Emotion führen und beispielsweise Ängste, Zwänge und Affektverflachungen hervorrufen. Diese können als weitere Folge Gedächtnis- und Realitätsstörungen nach

sich ziehen. Kommen zusätzliche Stressoren, sogenannte life-events (z. B. Traumatisierungen) und eine genetische Disposition hinzu, können diese zu einer Angsterkrankung führen, da auf bestimmte Reize eine erhöhte Transmitterfreisetzung an der Synapse resultiert (Pape et al., 2014).

## 1.6. Fragestellung

Eine Gen-Umwelt Interaktion zwischen dem A-Allel des SNP rs1006737 im CACNA1C Gen und affektiven Störungen ist nachweislich erforscht worden (Bhat et al., 2012; Ferreira et al., 2008; Heyes et al., 2015; Möller et al., 2015; Roussos et al., 2011; Thimm et al., 2010). Dabei spielen vor allem kritische life-events eine wichtige Rolle, die mit kognitiven und sprachlichen Störungen einhergehen, sowie eine Risikoerhöhung für psychischen Störungen darstellen (Brown et al., 1999; Collishaw et al., 2007; Fergusson & Lynskey, 1997; Fergusson et al., 1996; Hildyard & Wolfe, 2002; Lansford et al., 2002; Möller et al., 2015). Bislang ist nicht geklärt, ob das Zusammentreffen der genetischen Risikovariante (A-Allel) des CACNA1C-Gens mit einem Kindheitstrauma zu Defiziten in der Kognition führt. Außerdem ist offen, ob die Gen-Umwelt Interaktion Auswirkungen auf bestimmte Persönlichkeitsmerkmale hat. Mit Hilfe von neuropsychologischen Testungen soll erforscht werden, ob beim Zusammentreffen der Risikovariante CACNA1C rs1006737 (A-Allel) und einem Kindheitstrauma bei gesunden Probanden kognitive Defizite vorliegen. Weiterhin soll geklärt werden, ob bei diesen Probanden bestimmte Persönlichkeitsmerkmale, welche mittels NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) getestet werden, ausgeprägt sind.

Hieraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Lassen sich kognitive Defizite bei gesunden Probanden mit der Risikovariante CACNA1C rs1006737 (A-Allel) nachweisen?
- Lassen sich kognitive Defizite bei gesunden Probanden mit dem Umweltfaktor Kindheitstrauma nachweisen?
- Lassen sich bei gesunden Probanden beim Zusammentreffen der Risikovariante CACNA1C rs1006737 (A-Allel) und Kindheitstrauma kognitive Defizite nachweisen?
- Sind bestimmte Persönlichkeitsmerkmale bei gesunden Probanden mit Risikovariante CACNA1C rs1006737 (A-Allel) ausgeprägter als bei Trägern der anderen Variante?
- Sind bestimmte Persönlichkeitsmerkmale bei gesunden Probanden mit dem Umweltfaktor Kindheitstrauma ausgeprägt?

- Lassen sich abweichende Persönlichkeitsmerkmale bei gesunden Probanden mit Risikovariante CACNA1C rs1006737 (A-Allel) und Kindheitstrauma nachweisen?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Datenerhebung**

Die Datenerhebung fand im Rahmen der Studie der Forschergruppe 2107 an der Philipps-Universität Marburg in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Standort Marburg unter der Leitung von Prof. Dr. Tilo Kircher statt.

#### **2.1.1 Rahmenbedingungen**

Die Durchführung der Studie der DFG-Forschergruppe 2107 ‚Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und -funktion‘ wird durch die Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg am 24.01.2014 mit einem positiven Ethikkommissionsvotum und dem Aktenzeichen ‚Studie 07/2014‘ genehmigt.

Mit der Studie sollen neue Erkenntnisse aus dem Zusammenspiel von Umwelt und Genen, sowie von Aktivierungsmustern der Gehirnstrukturen erfasst werden, um die Ätiologie affektiver Störungen wie die BD, MDD und Schizophrenie und deren Verlauf zu erforschen. Die Studie ist longitudinal angelegt und hat einen Messzeitpunkt T0, einen Messzeitpunkt T1, welcher zwei Jahre später erfolgt sowie einen Messzeitpunkt T2 nach 5 Jahren. Diese Dissertation bezieht sich auf Daten aus dem Workpackage 1, weshalb im Folgenden die Datenerhebung dieses Workpackages erläutert wird.

Ziel des Workpackages ist es, 2500 Probanden zu rekrutieren und durch eine Reihe von Testungen mittels Bildgebung, Biomaterialien, Neuropsychologie und Fragebögen einen großen Datensatz mit umfassenden Daten für die weitere Forschung zu erhalten. Von den 2500 Probanden sollen 1000 Patienten, davon 300 Patienten mit BD und 700 Patienten mit MDD, erfasst werden. Weitere 500 gesunde Probanden sollen in drei Gruppen unterteilt werden: gesunde Probanden mit genetischem Risiko (betroffener Verwandter ersten Grades mit affektiver Störung, n=200), gesunde Probanden mit umweltbedingtem Risiko (n=200) und gesunde Probanden, die beide Risikofaktoren aufweisen (n=100). Außerdem sollen 1000 gesunde Probanden als Kontrollgruppe ohne bekannte Risikofaktoren untersucht werden (Kircher et al., 2019).

#### **2.1.2 Ablauf der Datenerhebung**

Das Probandenkollektiv wurde zum größten Teil an der Philipps-Universität Marburg in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie zusammen mit der Universität Münster in der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie untersucht. Die Probanden wurden durch Flyer und Poster auf die Studie aufmerksam gemacht, sodass sie sich

selbstständig via Telefon oder E-Mail in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Philipps-Universität Marburg melden konnten. Zum anderen Teil fanden Kooperationen mit psychiatrischen Einrichtungen, z. B. der Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Cappel und der Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Herborn statt, um einen weiteren Teil der Patienten mit affektiven Störungsbildern zu rekrutieren.

Die Probanden unterzogen sich zuerst einem Telefonscreening, in dem die Ein- & Ausschlusskriterien ermittelt wurden, bevor sie zur Datenerhebung in eine der o. g. Kliniken eingeladen wurden.

Nachdem die Probanden in der Studie aufgenommen waren, bekamen sie postalisch einen Fragebogen zur Soziodemographie, ethnischem Hintergrund, Beschäftigungsverhältnis und Gehalt, sowie dem Gesundheitszustand, Rauchverhalten, Medikation und der Händigkeit zugesandt. Darin befand sich eine Reihe von unterschiedlichen Messinstrumenten, darunter auch der CTQ von Bernstein et al. aus dem Jahr 2003. Dieser Fragebogen erhebt Daten zu Missbrauchserfahrungen in der Kindheit (Bernstein et al., 2003). Außerdem sollten die Probanden das NEO-FFI ausfüllen. Dieser Fragebogen umfasst die fünf Persönlichkeitsausprägungen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit (Franić et al., 2014). Es wurde ein Termin für die Messungen vereinbart, zu dem die Teilnehmer die ausgefüllten Fragebögen und eine Stuhlprobe mitbringen sollten. Zu Beginn wurde jeder Proband über die Studie aufgeklärt und unterschrieb eine Einverständniserklärung zur anonymen Datenerhebung und -nutzung. Dann durchlief jeder Proband eine funktionelle und strukturelle MRT mit drei Paradigmen, welche aufgrund von unterschiedlichen Gehirnaktivierungsmustern zu neuen Erkenntnissen in der Ätiologie der affektiven Erkrankungen führen soll. Außerdem wurden die Probanden einer neuropsychologischen Testung, einem psychologischen Interview und einer venösen Blutentnahme von ca. 70ml unterzogen (EDTA-Blutröhrchen, PAX-Gene, Lithium-Heparinröhrchen). Zudem wurde eine Speichel-, Haar- und Urinprobe abgegeben. Die Biomaterialien dienen zur Genextraktion (v.a. CACNA1C und NCAN), zur Erhebung von Entzündungswerten, Plastizität und micro-RNA, DNA-Methylierung, Zellstress und Histonmodifikation und wurden an der Universität Mannheim am Institut für Genetische Epidemiologie im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit des psychiatrischen Forschungsinstituts unter der Leitung von Prof. Dr. Marcella Rietschel ausgewertet. Um die neuropsychologische Leistung zu erfassen, wurden folgende Tests durchgeführt: der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) erfasst die Gedächtnisfunktion, der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-B) untersucht die verbale Intelligenz (IQ), der Trail-Making-Test A und B soll die

Exekutivfunktion erforschen und der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) die Funktion des verbalen Gedächtnisses. Der Test d2 dient der Erfassung der Aufmerksamkeit und mit dem Zahlen-Symbol-Test (ZST) soll das verbale Arbeitsgedächtnis untersucht werden. Zuletzt erfasst die Unmittelbare Blockspanne das räumliche Arbeitsgedächtnis. Um die Psychopathologie zu betrachten, erfolgte das psychologische Interview mit der Feststellung der Diagnose mittels dem Handbuch „Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, Ausgabe 4“ (DSM-IV), den psychiatrischen Symptomen (Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness und Affective Illness, OPCRIT 4) und weiteren Tests (Kircher et al., 2019). Zudem füllten die Patienten online einen weiteren Fragebogen zu Ernährungsgewohnheiten aus. Abhängig vom ersten Messzeitpunkt T0 wurde ein zweiter Messzeitpunkt T1 nach zwei Jahren festgelegt, in welchem die Probanden erneut den kompletten Messzyklus mit besonderem Augenmerk auf die letzten zwei Jahre durchlaufen sollten. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden jeweils fünfzig Euro. Die Erhebung der Daten für den Messzeitpunkt T0 begann im September 2014 und war bis September 2018 geplant. Die ersten 1000 Probanden wurden bis Juni 2016 gemessen.

### **2.1.3 Probandenkollektiv**

Das Probandenkollektiv für diese Dissertation wurde aus dem Datensatz der ersten 1000 Probanden zum Messzeitpunkt T0 im Juli 2017 ausgewählt. Dabei wurden nur gesunde Probanden ohne affektive Störung ausgewählt. Es wurden zuerst zwei Gruppen gebildet: gesunde Probanden ohne Risikovariante CACNA1C rs1006737 (d.h. zwei G-Allele) mit 141 Probanden und gesunde Probanden mit Risikovariante CACNA1C rs1006737 (A-Allel) mit 149 Probanden. Aus diesem Patientenkollektiv wurden weitere vier Subgruppen gebildet:

- Gesunde Probanden ohne Risikovariante (zwei G-Allele) und mit Umweltrisiko mit Überschreitung kritischer Schwellen in zwei Skalen des CTQ (28 Probanden)
- Gesunde Probanden ohne Risikovariante (zwei G-Allele) und ohne Umweltrisiko (113 Probanden)
- Gesunde Probanden mit Risikovariante (A-Allel) und ohne Umweltrisiko (116 Probanden)
- Gesunde Probanden mit Risikovariante (A-Allel) und mit Umweltrisiko mit Überschreitung kritischer Schwellen in zweite Skalen des CTQ (33 Probanden)

Aus dem Probandenkollektiv von insgesamt 291 Probanden lag bei 290 ein vollständiger Datensatz vor, der für diese Arbeit genutzt wurde.

Um festzustellen, ob sich ein Persönlichkeitsmerkmal innerhalb der einzelnen Gruppen signifikant darstellt, wurden zudem die Ergebnisse des NEO-FFI untersucht.

Das durchschnittliche Alter betrug 33,45 Jahre.

Folgende Einschlusskriterien mussten für die Teilnahme an der übergeordneten Studie erfüllt sein (Kircher et al., 2019):

- Alter zwischen 18 und 65 Jahre
- Keine MRT-Kontraindikationen (z. B. Metallimplantate, Herzschrittmacher, Klaustrophobie, Schwangerschaft)
- Keine neurologischen Erkrankungen (z. B. Schlaganfall, Multiple Sklerose, Schädel-Hirn-Trauma, Demenz, neurologischen Operationen)
- Keine substanzbedingten Störungen
- Keine Vorerkrankungen (z. B. Krebsleiden, autoimmune Erkrankungen, chronisch-inflammatorische- Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Verbaler IQ >80
- West-Europäische Herkunft

Zusätzliche Einschlusskriterien für Probanden mit Risikofaktoren waren:

- Verwandtschaft ersten Grades, welche an MDD oder BD erkrankt ist (genetisches Risiko)
- Überschreitung der Cut-off-Werte bei mindestens zwei Formen der Kindesmisshandlung im CTQ (umweltbedingtes Risiko)
- Keine Krankheitsgeschichte im Strukturierten Klinischen Interview I/II (SKID-I/II)
- Keine aktuelle Einnahme von Psychopharmaka

Zusätzliche Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe waren:

- Keine Subskalenüberschreitung im CTQ für Kindesmisshandlungen
- Keine psychiatrisch erkrankten Angehörigen
- Keine Krankheitsgeschichte im SKID-I/II
- Keine aktuelle Einnahme von Psychopharmaka

Zusätzliche Einschlusskriterien für Patienten waren:

- Vorliegen einer psychiatrischen Störung nach den Kriterien des SKID nach den DSM-IV-Kriterien (296.xx)
- Keine aktuelle Medikation mit Benzodiazepinen

## **2.1.4 Genetische Untersuchung**

Die Kandidatengene mit den Risikoallelen NCAN rs1064395 und CACNA1C rs1006737 wurden aus der jeweiligen DNA aller Probanden (n=2500), die aus dem WP1 stammten, bestimmt. Die SNPs wurden mit einem Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR System mittels TaqMan 5' Nuclease Assay genotypisiert. Die Genauigkeit der Genotypisierung wurde gewährleistet, indem 15% als Duplikate gemessen wurden. Die DNA-Methylierung von NCAN und CACNA1C aller Probanden aus dem WP1 wurde aus mononukleären Zellen des peripheren Blutes aus EDTA-Röhrchen gewonnen. Die genetische Untersuchung wurde am Institut für Genetische Epidemiologie im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit des psychiatrischen Forschungsinstituts unter der Leitung von Prof. Dr. Marcella Rietschel ausgewertet.

## **2.1.5 Erhebung des Umweltfaktors**

Der Umweltfaktor Kindheitstrauma wurde anhand des Fragebogens CTQ erhoben. Dieser wurde von den Probanden zuhause ausgefüllt und zum Termin mitgebracht.

### **2.1.5.1 Childhood-Trauma-Questionnaire**

Die Kurzform des CTQ ist mittlerweile international verbreitet und wird aufgrund seiner guten Anwendbarkeit sowohl bei klinischen Stichproben als auch bei gesunden Gruppen eingesetzt. Er dient als Testinstrument zur Erfassung von Vernachlässigung und Missbrauch in der Kindheit und Jugend bis zum achtzehnten Lebensjahr und wurde von Bernstein et al. erarbeitet (Bernstein et al., 1994). Er findet u.a. bereits Anwendung bei Patienten mit Schizophrenie, Depression, bipolarer Störung, somatoformen sowie dissoziativen Erkrankungen (Wingenfeld et al., 2010). Die überarbeitete Version von 2003 ist eine Kurzversion der Originalversion aus dem Jahr 1994 und beinhaltet die Subgruppen Vernachlässigung und Missbrauch (Bernstein et al., 2003). Die Gruppe Vernachlässigung wird weiter aufgeteilt in die EV und KV. Die Gruppe Missbrauch setzt sich aus dem EM, KM und SM zusammen. Der CTQ besteht aus 28 Items, wovon jeder Subgruppe fünf Items zugeordnet werden. Außerdem beinhaltet der Test drei Items, welche die Verleugnung des Missbrauchs oder der Vernachlässigung detektieren sollen (Bernstein et al., 2003; Maercker & Bromberger, 2005). Zur Erfassung dient eine Likert-Skala mit den Antwortmöglichkeiten ‚trifft überhaupt nicht zu‘ (1), ‚trifft sehr selten zu‘ (2), ‚trifft einige Male zu‘ (3), ‚trifft häufig zu‘ (4) und ‚trifft sehr häufig zu‘ (5). Die Gesamtheit aller Punkte (Score) ergibt für jede Subgruppe einen Wert zwischen fünf (keine Vernachlässigung oder Missbrauch) und 25 Punkten (extreme Erfahrung von Vernachlässigung oder Missbrauch) (Bernstein et al., 1997; Maercker & Bromberger,

2005). Um den Schweregrad der Vernachlässigung und des Missbrauchs zu ermitteln, liegen folgende Cut-off-Werte vor: EM  $\geq 10$ , KM  $\geq 8$ , SM  $\geq 8$ , EV  $\geq 15$ , KV  $\geq 8$  (Bernstein et al., 1994; Bernstein et al., 2003; Maercker & Bromberger, 2005; Scher et al., 2001).

Als Screeningbogen für retrospektives Erfassen von Kindheitstraumata wird der CTQ in der deutschen Version von Wingenfeld et al. auf die Reliabilität und Validität überprüft (Wingenfeld et al., 2010). Dazu wurde eine Stichprobe mit psychiatrisch erkrankten Patienten untersucht, die ein möglichst breites Spektrum an psychiatrischen Erkrankungen abbilden sollte, da bekannt ist, dass Traumatisierungen in der Kindheit Auswirkungen auf die Entstehung dieser Erkrankungen haben. Hier zeigt sich als Reliabilitätskriterium bei der internen Konsistenz mit Cronbach's alpha ein Wert über 0.8 für alle Skalen, ausgenommen der körperlichen Vernachlässigung. Wingenfeld et al. erklären, dass dies durch Interkorrelationen, also nicht eindeutig zuordbare Formulierungen von Items für die Subskala entstand. Diese Werte decken sich mit den Alpha-Werten der hiesigen Stichprobe (s.u.). Zur Messung der Konstruktvalidität wurden Korrelationen zwischen Selbstbeurteilungsinstrumenten (Posttraumatic Diagnostic Scale, Impact of Event Scale, Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen und die Symptom-Checkliste) und den Subskalen des CTQ berechnet. Es fanden sich überwiegend signifikante Korrelationswerte, was bedeutet, dass Assoziationen mit den Psychopathologien bestehen.

Zusätzlich wurden die klinischen Patientengruppen auf Unterschiede in den CTQ-Werten verglichen. Hier zeigt sich bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung die höchsten Werte in den CTQ-Skalen. Die anderen Patientengruppen (depressive Störung, schizophrene Störung, Angst- und Zwangsstörungen, dissoziative und somatoforme Störungen, Abhängigkeitserkrankungen) unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander. Geschlechtsspezifisch finden sich bei Frauen im Vergleich zu Männern in allen Skalen bis auf die körperliche Vernachlässigung signifikant höhere Werte. Unklar ist, ob dies durch eine Mehrzahl an Kindheitstraumatisierungen erklärbar ist oder eine Verzerrung der Erinnerungen bei Männern vorliegt. Insgesamt zeigen die Items hohe Trennschärfen, was bedeutet, dass die Skalen die unterschiedlichen Arten von Kindesmisshandlungen erfassen. Zudem muss beachtet werden, dass der Selbstbeurteilungsfragebogen nicht überprüft, ob die Angaben der Wahrheit entsprechen. Insbesondere ist hier zu beachten, dass manche Patienten ihre Kindesmisshandlung nicht objektiv betrachten. Patienten können das Ereignis verdrängt haben oder haben eine Tendenz zur Übertreibung, Untertreibung oder Simulation. Andererseits gibt es auch Patienten, die aufgrund ihres Umfeldes ihre Missbrauchserfahrungen nicht angeben, weil sie es als „normale Kindheit“ empfinden. Aufgrund dieser Verzerrungen und der unterschiedlichen Suggestibilität, ist die

Erfassung eines retrospektiven Kindheitstraumas fehleranfällig (Wingenfeld et al., 2010). Die deutsche Version des CTQ wurde daraufhin von Klinitzke et al. mittels einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe (n=2500) auf ihre psychometrischen Eigenschaften überprüft (Klinitzke et al., 2012). Die Ergebnisse bestätigen Wingenfelds niedrige Werte zur internen Konsistenz und den hohen Interkorrelationen der Subskala körperliche Vernachlässigung. Die anderen vier Subskalen erzielten hohe Werte in der internen Konsistenz. Auch die Konstruktvalidität kann durch positive und negative Korrelationen belegt werden. Insgesamt schätzt die Studie von Klinitzke den CTQ als valides Testinstrument für die retrospektive Erfassung eines Kindheitstraumas ein, gebietet aber Vorsicht bei der Interpretation der Subskala körperliche Vernachlässigung (Klinitzke et al., 2012).

## **2.1.6 Erhebung der neuropsychologischen Tests**

Um die neuropsychologischen Tests durchzuführen, wurden die Probanden zum Termin einbestellt. In Marburg erfolgten die Tests in einem separaten Raum mit dem Testpersonal. Die Tests wurden direkt nacheinander absolviert.

### **2.1.6.1 Regensburger Wortflüssigkeitstest**

Der RWT wurde im Jahr 2000 von Aschenbrenner et al. entwickelt und soll vor allem Teile des divergenten Denkens und die Exekutivfunktion mit dem Arbeitsgedächtnis untersuchen (Aschenbrenner et al., 2000). Zudem sollen die Leistungen der semantischen und formallexikalischen Wortflüssigkeit erfasst werden. Bekannt ist, dass Patienten mit affektiven Störungen oft Defizite in der Wortflüssigkeit aufweisen (Abwender et al., 2001; Wagner et al., 2015). Der RWT besteht aus einer Reihe von Untertests, von denen drei für die Studie der Forschergruppe 2107 ausgewählt wurden. Diese bestehen aus zwei Wortflüssigkeitsaufgaben (P-Wörter und Tiere) und einem alternierenden Kategorienwechsel (Sportarten und Früchte). Der P-Wörter-Test dient der Testung der phonematischen Wortflüssigkeit, der Untertest Tiere untersucht die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit und der semantische Kategorienwechsel die Exekutivfunktion (divergentes Denken). Die Testdauer wurde auf eine Minute pro Untertest festgesetzt. Bei der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit mit dem Untertest Tiere hätten Probanden Suchstrategien in unterschiedlichem Ausmaß anwenden können, um die Tiere in unterschiedlich viele Subkategorien zu unterteilen. Bei der formallexikalischen Wortflüssigkeit mit dem Untertest P-Wörter hingegen liegen phonetische Suchstrategien häufig nahe. Die Testinstruktionen verlaufen annähernd identisch. Bei den zwei Wortflüssigkeitsaufgaben mit den Kategorien Tiere und P-Wörter

hatten die Teilnehmer eine Minute Zeit, um so viele Wörter der jeweiligen Kategorie zu nennen, wie ihnen einfielen. Beim Kategorienwechsel sollten die Probanden im Wechsel eine Sportart und eine Frucht nennen, wofür sie auch hier eine Minute Zeit hatten. Der Instrukteur notierte alle genannten Wörter. Bei der Auswertung zählt die Summe aller richtigen Wörter pro Kategorie. Weiterhin werden Perservationen (Wiederholungen) und Fehler dokumentiert. Die Retest-Reliabilitätskoeffizienten lagen zwischen 0.72 und 0.89 für zwei Minuten Testdauer. Zur Auswertung wurden die Rohwerte, also die Summe der erzielten Wörter, den Prozenträngen zugeordnet (Aschenbrenner et al., 2000).

### **2.1.6.2 Zahlen-Symbol-Test**

Der ZST ist einer von elf Untertests des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-Revision (HAWIE-R) aus dem Jahr 1991, welcher ursprünglich von David Wechsler aus dem englischsprachigen Raum vom Wechsler Adult Intelligence Scale stammte (Tewes, 1991). Im Allgemeinen dient der Test der Erfassung des Intelligenzniveaus und möglichen Beeinträchtigungen der kognitiven Leistung bei den 16- bis 74-jährigen Personen. Dazu wird eine Testbatterie durchlaufen, die aus zwei Teilen besteht – einem verbalen Teil und einem Handlungsteil. Der ZST erfasst die Verarbeitungsgeschwindigkeit (Petermann, 2008). Zusätzlich werden unter anderem die visuell-motorische Koordination, die Aufmerksamkeit und Konzentration, das Kurzzeitgedächtnis und die kognitive Flexibilität getestet, sodass dort Defizite aufgedeckt werden können. Weiterhin werden die Fähigkeiten des visuellen Kurzzeitgedächtnisses, die Lernfähigkeit, die psychomotorische Arbeitsgeschwindigkeit und die visuelle Wahrnehmung erfasst. Zuletzt können ggf. die fluide Intelligenz sowie die Fähigkeit der visuellen sequentiellen Verarbeitung einen Einfluss auf die Bearbeitung der Aufgaben haben (Petermann, 2008). Am oberen Rand eines DIN A4-Blattes sind neun Kästchen aufgezeichnet. Diese zeigen jeweils eine Zahl von eins bis neun, der ein bestimmtes Symbol zugeordnet ist. Danach folgen 100 Kästchen mit Zahlen, denen die oben aufgeführten Symbole zugeordnet werden müssen. Davon sind die ersten sieben Kästchen zu Übungszwecken gedacht. Die Aufgabe des Probanden bestand darin, innerhalb von 90 Sekunden so viele Symbole wie möglich einzufügen. Für jedes richtige Symbol erhält die Testperson einen Punkt (FOR 2107, 2015).

### **2.1.6.3 Unmittelbare Blockspanne**

Ein weiterer Teil der neuropsychologischen Testung beinhaltet die Testung mittels Unmittelbarer Blockspanne, welche ein Teil der Wechsler-Memory-Scale-Revised von Wechsler aus dem Jahr 1987 ist. Die Unmittelbare Blockspanne wurde entwickelt, um die nicht-sprachliche Merkspanne erfassen zu können und wurde von Corsi im Jahr 1972 erfunden (Corsi, 1972; Schellig & Hättig, 1993). Schellig und Hättig (1993) hatten die Blockspanne standardisiert und zu einem validen Testinstrument gemacht. Sie erfasst sowohl das Kurzzeit- als auch das Arbeitsgedächtnis. Die Blockspanne besteht aus einem Board aus grauem Kunststoff im Querformat mit den Maßen 6x275x228mm. Darauf sind neun schwarze Kunststoffwürfel mit einer Kantenlänge von 25mm befestigt. Auf der Rückseite der Würfel sind die Nummern eins bis neun aufgeklebt, die nur für den Versuchsleiter sichtbar sind. Die Kunststoffwürfel sind in einer bestimmten Winkelsumme angeordnet, um zu verhindern, dass bestimmte Tippsequenzen aufgrund der ‚Gestalt‘ leichter zu merken sind als andere (Schellig & Hättig, 1993).

Bei der Durchführung sitzt der Versuchsleiter dem Probanden gegenüber. Die Blockspanne wird mittig auf dem Tisch platziert. Der Versuchsleiter beginnt eine zweistellige Sequenz zu tippen, die unmittelbar danach von dem Probanden angetippt werden soll. Jede Sequenzlänge wird zweimal präsentiert. Der Test muss vorzeitig beendet werden, wenn bei zwei gleichen Sequenzlängen Fehler erfolgen. Die Sequenzlänge steigert sich kontinuierlich bis zu maximal acht Sequenzlängen und kann vorwärts oder rückwärts wiederholt werden. Soll der Proband die Sequenzen vorwärts wiederholen, so kann er maximal sieben Sequenzen mit insgesamt 14 Punkten erreichen. Die maximale Länge der Sequenzen beim rückwärtigen Wiederholen beträgt sechs Kästchen, sodass insgesamt 12 Punkte erreicht werden können. Insgesamt können 26 Punkte erreicht werden. Der Cut-off-Wert ist auf weniger als fünf richtige Tippsequenzen festgelegt. Als Beispiel kann eine ‚schlechte normale Leistung‘ eine richtige Reihenfolge von zwei Fünfersequenzen betragen (Schellig & Hättig, 1993). Die Reliabilität der Unmittelbaren Blockspanne beträgt 0.95.

### **2.1.6.4 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest**

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) entstand aus dem Auditory Verbal Learning Test und wurde erstmalig 1990 von Helmstaedter und Durwen (1990) ins Deutsche übersetzt und abgeändert. Er dient zur Erfassung von Gedächtnisstörungen und testet insbesondere das Kurzzeit- und das deklarative Langzeitgedächtnis. Dabei sollen insbesondere die Faktoren Lernen, Konsolidierung und Wiedererkennung erfasst und dargestellt werden (Helmstaedter et al., 2001). Weiterhin können die

Exekutivfunktionen, die aus den Bereichen Arbeitsgedächtnis, Inhibition und kognitive Flexibilität bestehen, getestet werden (Diamond, 2014; Helmstaedter et al., 2001). Der Test besteht aus drei Listen (Lernliste, Interferenzliste, Wiedererkennungsliste) und wird auditiv und verbal durchgeführt. Bei der Lernliste (VLMT-1) werden dem Probanden 15 unabhängige Wörter im Abstand von zwei Sekunden vorgelesen, welche im direkten Anschluss in einer beliebigen Reihenfolge wiedergegeben werden sollen. Diese Lernliste wird insgesamt fünfmal vorgelesen, wobei der Proband nach jedem Durchgang die dargebotenen Wörter reproduzieren soll. Im Anschluss wird dem Teilnehmer eine Interferenzliste B mit weiteren 15 unabhängigen Wörtern vorgelesen, welche er einmalig wiedergeben soll. Sodann folgt die sechste Abfrage der Lernliste A, ohne vorheriges Vorlesen durch den Versuchsleiter. Nach einer Verzögerung von ca. dreißig Minuten folgt der zweite Teil (VLMT-2). Die Testperson wird gebeten, die Lernliste A erneut wiederzugeben. Zuletzt folgt im VLMT-2 die Recognition (Wiedererkennung) der Wörter aus der Wortliste A. Insgesamt werden dem Probanden fünfzig Wörter, bestehend aus allen Wörtern der Lernliste A und der Interferenzliste B, sowie zwanzig phonetisch und semantisch ähnlichen Wörtern vorgelesen. Bei der Wiedererkennung der Wörter aus der Wortliste A soll die Testperson mit ‚Ja‘ antworten, bei allen anderen Wörtern mit ‚Nein‘ (Helmstaedter et al., 2001). In der vorliegenden Arbeit werden die zwei Scores Gesamtlernleistung (Summe der richtigen Wörter der Durchgänge 1-5) und die Verlustinterferenz betrachtet. Die Verlustinterferenz ist die Differenz zwischen der Lernleistung des fünften Durchganges und der Wiederholung der Wortliste A nach der Interferenzliste. Die Retest-Reliabilität zeigt Werte zwischen 0.68 und 0.87 an. Insgesamt bestehen fünf Altersgruppen (6-79 Jahren) mit verschiedenen Prozenträngen und T-Werten. Klinische Cut-Off-Werte und Referenzwerte von klinischen Patientengruppen mit beispielsweise Epilepsien und Alzheimer Demenz werden angegeben (Helmstaedter et al., 2001).

#### **2.1.6.5 Buchstaben-Zahlen-Folgen**

Dieser Test ist ein Bestandteil des HAWIE-R aus dem Jahr 1991 (Tewes, 1991). Der Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test als Untertest prüft bei Probanden zwischen 16 und 69 Jahren vor allem das Arbeitsgedächtnis. Hierbei werden insbesondere Schwächen in der Aufmerksamkeit und Konzentration, dem auditiven Kurzzeitgedächtnis und der kognitiven Flexibilität sichtbar (Petermann, 2008). Der Testleiter liest mit einer Geschwindigkeit eines Items pro Sekunde zuerst eine Zahl und einen Buchstaben vor. Die Testperson soll zuerst die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge und dann die Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge wiedergeben. Dies steigert sich bis zu

maximal drei Zahlen und vier Buchstaben pro Reihe. Insgesamt besteht die Aufgabe aus 24 Buchstaben-Zahlen-Reihen, die in sechs Blöcke mit jeweils vier Reihen unterteilt sind. Für jede richtige Reihenfolge gibt es einen Punkt. Der Test wird beendet, sobald die Testperson vier Fehler im gesamten Block begeht. Die Testdauer beschränkt sich auf ungefähr zehn Minuten (FOR 2107, 2015).

### **2.1.6.6 Mehrfachauswahl-Wortschatz-Intelligenztest B**

Der Mehrfachauswahl-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-B) dient zur Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus bei Personen zwischen zwanzig und 64 Jahren. Er „misst keine spezifischen Intelligenzkomponenten“ (Lehrl, 1989, S. 27). Der Test wurde erstmals 1971 von Siegfried Lehrl veröffentlicht. In dieser Arbeit werden die Probanden mit der weiterentwickelten zweiten Auflage (MWT-B) von 1989 getestet. Die zweite Auflage misst nicht nur das allgemeine Intelligenzniveau, sondern erweist sich als robust gegen Störeinflüsse (Lehrl, 1989). Lehrl bestätigt, dass bei Testwiederholungen keine systematischen Veränderungen und Lerneffekte auftreten und misst den durchschnittlichen Korrelationskoeffizient im Vergleich zu anderen Intelligenztests bei  $r=0.71$ . Der MWT-B ist für deutsche Muttersprachler ausgelegt. Der Geltungsbereich für den Test liegt bei einem IQ zwischen 70 bis 125. Bei niedrigeren oder höheren Werten können laut Lehrl keine Differenzierungen mehr stattfinden (Lehrl, 1989). Bei der Testung liegt dem Probanden eine Liste mit 37 Wortreihen à fünf Wörtern vor. Pro Reihe gibt es vier fiktive Wörter sowie ein Wort, welches ein „umgangssprachlich, bildungssprachlich oder wissenschaftssprachlich bekanntes Wort ist“ (Lehrl, 1989, S. 17). Dieses Wort soll der Proband erkennen und markieren. Je korrekt erkanntem Wort erhält der Proband einen Punkt, sodass eine Punkteskala von 0 bis 37 Rohpunkten entsteht. Anhand von Intelligenzabstufungen können Rückschlüsse auf den IQ gezogen werden. Bei einer Gesamtpunktzahl von null bis fünf Punkten entspricht dies einem IQ bis 72, sechs bis zwanzig Punkte wurden zu einem IQ von 73 bis 90 gezählt. Für eine durchschnittliche Intelligenz (IQ 91-109) muss die Testperson 21 bis 30 Punkte erreichen. Um einen IQ von 110 bis 127 bestätigt zu bekommen, wird ein Gesamtpunktstand von 31 bis 33 Punkten gefordert. Zuletzt ergibt eine Gesamtpunktzahl von 34 bis 37 Punkten einen IQ von 128 und höher (Lehrl, 1989).

### **2.1.6.7 Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test**

Als ein „allgemeiner Leistungstest“ wird der Test d2 in der 9. Auflage nach Rolf Brickenkamp bezeichnet (Brickenkamp, 2001, S. 6). Er dient zur Erfassung der

selektiven Aufmerksamkeit und Konzentration und wird in verschiedenen Bereichen der Psychologie angewendet (Brickenkamp, 2001). Dabei beschreibt die selektive Aufmerksamkeit die Fähigkeit, relevante von irrelevanten Informationen zu unterscheiden und ausschließlich die relevanten Informationen an das Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis weiterzuleiten. Psychisch erkrankte Menschen zeigen oft Beeinträchtigungen in diesem Bereich, sodass der Aufmerksamkeits- und Belastungstest dort zur Diagnostik und Verlaufskontrolle benutzt werden kann. Dabei werden die Komponenten Tempo, Quantität, Qualität und zeitlicher Verlauf der Testpersonen herausgearbeitet. Der Test besteht aus einem DIN A4-Blatt, auf dem 14 Zeilen mit ‚d‘ und ‚p‘ mit unterschiedlich vielen Strichen zu finden sind. Ziel war es, möglichst viele ‚d‘ mit zwei Strichen durchzustreichen. Alle anderen Zeichen sollen nicht markiert werden. Vor Testbeginn soll der Proband in einem leisen Raum ohne äußere Störungsreize gebracht werden. Nachdem die Instruktionen und die Übungszeile absolviert wurden, hat der Proband zwanzig Sekunden pro Zeile Zeit, um alle ‚d‘ mit zwei Strichen möglichst fehlerfrei und schnell durchzustreichen. Nach Ablauf der Zeit werden unterschiedliche Parameter mit Hilfe von zwei Schablonen ausgezählt. Die Gesamtzahl ist die Anzahl aller durchgestrichenen Zeichen, unabhängig davon, ob diese richtig oder falsch sind. Die Gesamtzahl wird als ein quantitativer Parameter genutzt. Der Fehlerrohwert gibt die Anzahl aller Fehler an. Als Fehler werden Auslassfehler (Fehler erster Art; Typ  $F_1$ ) und Verwechslungsfehler (Fehler zweiter Art, Typ  $F_2$ ) gezählt (Brickenkamp, 2001). Verwechslungsfehler, bei denen irrelevante Zeichen markiert werden, treten weitaus seltener auf als Auslassfehler, bei denen ein ‚d‘ mit zwei Strichen fälschlicherweise nicht durchgestrichen wurde. Zudem kann der Konzentrationsleistungswert (KL) bestimmt werden. Dazu wird von der Gesamtzahl der Fehlerrohwert abgezogen, welcher den KL ergibt. Brickenkamp erläutert, dass der KL verfälschungsresistent ist, sodass bei unkonzentriertem, impulsivem Verhalten und „wahllosem Durchstreichen aller Zeichen“ kein Vorteil für die Testperson entsteht (Brickenkamp, 2001, S. 20). Aufgrund dessen wäre es sinnvoll, den KL für Interpretationen im Ergebnisteil zu nutzen. Die interne Konsistenz des Tests d2 beträgt  $r > 0,94$  (Brickenkamp, 2001).

### **2.1.7 NEO-Fünf-Faktoren-Inventar**

Das NEO-Five-Factor-Inventary (dt.: NEO-Fünf-Faktoren-Inventar) wurde von Costa und McCrae 1991 als Kurzfassung zum NEO-Personality Inventory Revised erfunden. Das Modell misst die fünf Persönlichkeitsdimensionen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit und umfasst 60 Items. Zur Bewertung der Items steht dem Probanden eine fünffache Skala zur Verfügung, die von

‚starker Zustimmung‘ bis zu ‚starker Ablehnung‘ abgestuft wird. Den Fragebogen sollen die Probanden eigenständig zuhause ausfüllen und zum Testtermin abgeben. Anhand dessen kann eine Persönlichkeitsanalyse der Probanden erfolgen.

Das Fünf-Faktoren-Modell der Persönlichkeit, auch bekannt als Big Five, ist derzeit die meist genutzte Klassifizierung für Persönlichkeitsdimensionen (Schnabel et al., 2002). Die Dimensionen präsentieren sich wie folgt (Costa et al., 1991; Franić et al., 2014; Schnabel et al., 2002):

- **Neurotizismus:** unausgeglichen, empfindlich, tendieren in Stresssituationen zu Ärger, Traurigkeit, Verlegenheit, Ängstlichkeit, Beschämtheit, Besorgnis, äußern unrealistische Ideen zur Problembewältigung
- **Extraversion:** gesellig, gesprächig, freundlich, aktiv, unternehmenslustig, mögen Gesellschaft mit anderen Menschen, fühlen sich in Gruppen wohl, selbstbewusst, durchsetzungsfähig, optimistisch, heiter gestimmt
- **Offenheit für Erfahrungen:** interessiert, rege Fantasie, sind offen für neue Ideen und Wertorientierungen
- **Verträglichkeit:** hilfsbereit, entgegenkommend, vertrauensbereit, gutmütig, unterwürfig, abhängig
- **Gewissenhaftigkeit:** zielstrebig, willensstark, entschlossen, leistungsorientiert, pflichtbewusst, prinzipientreu, ordentlich

## 2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Statistical Package of Social Science (SPSS) Version 24. Als Signifikanz für Berechnungen wurde der P-Wert auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. Mittels zweifaktorieller ANCOVA wurden die Haupteffekte und Interaktionseffekte berechnet. Benutzerdefinierte fehlende Werte wurden als fehlend behandelt. Als Kovariaten wurde das Geschlecht und Alter verwendet. Als erste unabhängige Variable wurde die Gruppe der Risikoallelträger (A-Allel) des CACNA1C rs1006737 bestimmt. Insgesamt gab es drei Genotypen im rs1006737: AA (homozygot für die Risikovariante), AG (heterozygot), GG (homozygot für die Nicht-Risikovariante). Aufgrund der geringen Anzahl der Probanden mit den Genotypen AA und AG wurden diese Gruppen zusammengelegt. Somit standen für die Berechnungen zwei Gruppen zur Verfügung: AA/AG und GG. Diese wurden mit Eins für die Gruppe GG und mit Zwei für die Gruppe AA/AG kodiert. Als zweite unabhängige Variable fungierte die Erfassung der Kindheitstraumata, welche an der Skalenüberschreitung im CTQ gemessen wurde. Die Skala musste in mindestens zwei der folgenden Kategorien den jeweils kritischen

cut-off Wert überschreiten: EM, KM, SM, EV, KV. Pro Skala gab es fünf Items, welche zwischen einem und fünf Punkten ergaben (‘überhaupt nicht‘ bis ‘sehr häufig‘). Der valide Wertebereich pro Skala befand sich zwischen fünf und 25 Punkten. Mindestens zwei der Skalen mussten über dem Cut-off-Wert sein ( $EM \geq 10$ ,  $KM \geq 8$ ,  $SM \geq 8$ ,  $EV \geq 15$ ,  $KV \geq 8$ ), um als umweltbedingtes Risiko bewertet zu werden. Es wurde mit Eins für positiv und Null für negativ kodiert. Zusätzlich wurde die Stichprobe mittels Cronbach’s Alpha zur Überprüfung der internen Konsistenz der Skalen überprüft. Folgende Werte zeigten sich:

- EM: 0.82
- KM: 0.82
- SM: 0.88
- EV: 0.88
- KV: 0.23

In der Summe aller Skalen zeigte sich ein Cronbach Alpha Wert von 0.78. Als Faustregel für die Interpretation der Alpha Werte kann in Bezug auf die Ergebnisse ein Wert über 0.7 als akzeptabel, ein Wert über 0.8 als gut und ein Wert unter 0.5 als inakzeptabel angenommen werden (George & Mallery, 2002). Der niedrige Alpha-Wert in der KV korreliert mit weiteren Studien, welche diesen niedrigen Wert bestätigen. Wingefeld et al. erklären, dass der Faktor KV durch mehrdeutige Formulierungen der Items nicht klar zuzuordnen ist (Wingefeld et al., 2010).

Somit erhielten alle unabhängigen Variablen nominalskalierte Werte. Sodann wurde der Haupteffekt und Interaktionseffekt berechnet.

### **2.2.1 Haupteffekt und Interaktionseffekt**

Mittels zweifaktorieller ANCOVA wurden die Haupteffekte und Interaktionseffekte berechnet. Der Genotyp der Probanden wurde als eine unabhängige Variable betrachtet. Die zweite unabhängige Variable war das Vorliegen eines Kindheitstraumas. Als Kovariaten wurden Alter und Geschlecht verwendet. Die Ergebnisse der einzelnen neuropsychologischen Tests wurden als abhängige Variablen berechnet. Als Hypothese für den Haupteffekt der unabhängigen Variablen des A-Allels des SNP rs1006737 im CACNA1C Gen galt: Probanden mit dem Genotyp AA/AG erzielten eine geringere kognitive Leistung in den einzelnen Tests der neuropsychologischen Testung als Probanden mit dem Genotyp GG.

Als Hypothese für den Haupteffekt der unabhängigen Variable Kindheitstrauma, gemessen an der Skalenüberschreitung in mindestens zwei Kategorien im CTQ, galt:

Probanden mit Kindheitstrauma erzielten eine geringere kognitive Leistung in den einzelnen Tests der neuropsychologischen Testung als Probanden ohne Kindheitstrauma.

Für die Gen-Umwelt Interaktion galt die Hypothese: Probanden mit dem Risikoallel (A-Allel) in rs1006737 und einem Kindheitstrauma erzielten eine geringere kognitive Leistung in den einzelnen Tests der neuropsychologischen Testung als Probanden ohne Risikoallel und keinem Kindheitstrauma.

Als zweite Überlegung sollte die Arbeit Unterschiede in Persönlichkeitsausprägungen untersuchen. Dies wurde auch mittels zweifaktorieller Varianzanalyse berechnet. Dazu wurden zuerst gesunde Probanden mit Risikovariante (A-Allel) mit gesunden Probanden ohne Risikovariante des CACNA1C rs1006737 verglichen. Als Hypothese für den Haupteffekt galt: Probanden mit Risikovariante (A-Allel) haben, verglichen mit den homozygoten G-Allelträgern, ein oder mehrere stark ausgeprägte Persönlichkeitsmerkmale.

Danach erfolgte eine Untersuchung von gesunden Probanden mit Kindheitstrauma im Vergleich zur Gruppe der gesunden Probanden ohne Kindheitstrauma. Hier wurde die Hypothese aufgestellt, dass Probanden mit Kindheitstrauma ein oder mehrere ausgeprägte Persönlichkeitsmerkmale im Vergleich zu Probanden ohne Kindheitstraumata aufweisen. Zuletzt wurde die Gen-Umwelt Interaktion untersucht. Der Interaktionseffekt sollte zeigen, ob gesunde Probanden mit Risikovariante (A-Allel) und Kindheitstrauma ein oder mehrere stark ausgeprägte Persönlichkeitsmerkmale im NEO-FFI im Vergleich zu den anderen Gruppen besitzen.

### **2.2.2 Stichprobe**

Das Probandenkollektiv bestand insgesamt aus 291 Teilnehmenden, wovon 113 Probanden (38,8%) männlich und 178 Probanden (61,2%) weiblich waren. Im Mittel waren die Probanden 33,45 Jahre alt (SD 12,59).

Insgesamt lagen bei 290 gesunden Probanden die genotypisierten Daten des SNP des CACNA1C rs1006737, die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung sowie des CTQ vor, woraus sich folgende Verteilung der Gruppen ergab: Die Gruppe A/A, welche homozygot für das Risikoallel war, bestand aus 27 Probanden; die Gruppe A/G, welche heterozygot für das Risikoallel war, bestand aus 122 Probanden; die Gruppe G/G, welche keine Risikoallelträger waren, bestand aus 141 Probanden. Im Mittel waren diese 33,72 Jahre alt. Um die statistische Power zu erhöhen, wurden die Gruppen A/A und A/G zur Gruppe AG/AA zusammengelegt, sodass die Gruppe aus 149 Probanden bestand. Im Mittel waren die Probanden 33,19 Jahre alt. Insgesamt überschritten 61 der

290 Probanden in mindestens zwei Kategorien den Cut-off-Wert des CTQ, davon waren 25 Probanden männlich und 36 Probanden weiblich. Aus der Gruppe der Probanden der Risikoallelträger AA/AG wiesen 33 von 149 ein Kindheitstrauma auf, davon 12 Männer und 21 Frauen. Bei der Gruppe GG zeigten 28 von 141 ein Kindheitstrauma. Diese Gruppe unterteilte sich in 13 Männer und 15 Frauen.

Es zeigte sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen. So waren die Probanden ohne jegliche Risikofaktoren im Mittel 33,62 Jahre alt. Die Probanden der Gruppe GG mit Kindheitstrauma waren 34,11 Jahre alt. In der Gruppe AA/AG ohne Kindheitstrauma betrug das mittlere Alter 32,62 Jahre, sowie in der gleichen Gruppe mit Kindheitstrauma 35,24 Jahre.

Auch die Anzahl der Bildungsjahre zeigte keine signifikanten Unterschiede. Hier wurde aufgrund unvollständiger Daten allerdings nur 281 Probanden erfasst. Insgesamt erreichten diese im Mittel 13,75 Bildungsjahre (SD 2,59). Die Gruppe GG ohne Kindheitstrauma wies als Mittelwert 13,9 Bildungsjahre vor. Die gleiche Gruppe mit Kindheitstrauma wies 14,11 Jahre auf. Im Vergleich zur Gruppe mit genetischem Risiko und ohne Kindheitstrauma zeigten sich hier im Mittel 13,67 Bildungsjahre. Die Probanden der gleichen Gruppe AA/AG mit Kindheitstrauma hatten 13,18 Bildungsjahre absolviert.

### 3 Ergebnisse

Die Ergebnisse basieren auf den Daten der „Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Study“ der DFG-Forschergruppe 2107. Zur Auswertung des Haupteffektes sollten die Probanden mit und ohne Risikovariante (A-Allel des CACNA1C rs1006737) sowie die Probanden mit oder ohne umweltbedingten Risikofaktor (Kindheitstrauma) auf Unterschiede in der kognitiven Leistung untersucht werden. Die Annahme wäre bestätigt worden, wenn die Ergebnisse von Probanden mit Risikovariante (A-Allel) und Kindheitstrauma einen niedrigeren Wert in der Kognition aufzeigen würden als Probanden ohne genetischem und umweltbedingtem Risiko.

Zudem sollte untersucht werden, ob Probanden mit genetischem Risikofaktor, umweltbedingten Risikofaktor oder beiden Risikofaktoren bestimmte Persönlichkeitsmerkmale (NEO-FFI: Neurotizismus, Extraversion, Gewissenhaftigkeit, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit) signifikant stärker ausgeprägt hatten.

Ein p-Wert  $p \leq 0,05$  wurde als signifikant gewertet. Als Kovariaten wurde für das Geschlecht und das Alter korrigiert.

#### 3.1 Auswertung der neuropsychologischen Tests mit dem Haupteffekt CACNA1C rs1006737

Tabelle 1 zeigt in den Gruppen der Genotypen GG und AA/AG der Risikovariante CACNA1C rs1006737 einen signifikanten Haupteffekt ( $F=6.8$ ;  $p=0.01$ ) beim Wortflüssigkeitstest der Kategorie Summe der Tiere auf. Die Probanden mit dem Genotypen GG erzielten signifikant bessere Ergebnisse ( $M=26.93$ ) im Vergleich zur Gruppe des Genotyps AA/AG ( $M=24.51$ ). In den zwei weiteren Tests des RWT (P-Wörter und Alternierend) zeigten sich keine weiteren signifikanten Werte. Auch im ZST unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant, ebenso wenig wie bei der Unmittelbaren Blockspanne. Bei der Auswertung der Lernleistung des VLMT wurde kein signifikantes Ergebnis erzielt. Die Gruppen der Genotypen GG und AA/AG unterschieden sich signifikant bei der Auswertung der Verlustinterferenz des VLMT ( $F=7.6$ ;  $p=0.006$ ). In den weiteren neuropsychologischen Tests BZF, MWT-B und Test d2 zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt. Somit zeigt Tabelle 1, dass die Gruppe mit der Risikovariante (A-Allel) in zwei neuropsychologischen Tests signifikant niedrigere Leistungen erzielten.

Tabelle 1: Haupteffekt der unabhängigen Variablen der Genotypen GG und AA/AG auf die neuropsychologischen Tests. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler in Klammern.

Variable	Genotyp			
	GG	AA/AG	F	p
<i>n</i>	141	149		
<b>RWT</b>				
Summe der Tiere	26.93 (.68)	<b>24.51 (.63)</b>	6.8	<b>.01</b>
Summe der P-Wörter	12.46 (.48)	11.98 (.45)	.54	.465
Summe alternierend	16.07 (.45)	15.58 (.42)	.65	.42
<b>Zahlen-Symbol Test (ZST)</b>				
Summe	62.7 (1.12)	61.82(1.04)	.26	.61
<b>Unmittelbare Blockspanne</b>				
Summe	17.53 (.32)	17.95 (.3)	.92	.338
<b>Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)</b>				
Summe der richtigen Wörter (Lernleistung)	60.39 (.85)	58.38 (.8)	3	.087
Verlustinterferenz	.79 (.17)	<b>1.41 (.16)</b>	7.6	<b>.006</b>
<b>Buchstaben-Zahlen-Folgen (BZF)</b>				
Summe	15.94 (.32)	16.45 (.3)	1.3	.251
<b>Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-B)</b>				
Summe	31.05 (.35)	30.53 (.33)	1.2	.284
<b>Test d2</b>				
Gesamtzahl	487.67 (8.24)	470.73 (7.69)	2.3	.134
KL	188.81 (4.21)	181.12 (3.93)	1.8	.183

### 3.2 Auswertung der neuropsychologischen Tests mit dem Haupteffekt Kindheitstrauma

Bei der Auswertung des Haupteffektes Kindheitstrauma, der aus den Ergebnissen des CTQ ermittelt wurde, zeigten Probanden mit Kindheitstrauma signifikant geringere Werte in der Summe des BZF ( $F=3.9$ ;  $p=0.049$ ). Bei RWT, ZST und Unmittelbarer Blockspanne waren keine signifikanten Ergebnisse zu beobachten. Weitere signifikante Ergebnisse bei den restlichen neuropsychologischen Tests blieben aus (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2: Haupteffekt der unabhängigen Variable Kindheitstrauma auf die neuropsychologischen Einzeltests. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler in Klammern.

Variable	Umweltrisiko Kindheitstrauma (2-Skalenüberschreitung im CTQ)			
	Positiv (+)	Negativ (-)	F	p
n	61	229		
<b>RWT</b>				
Summe der Tiere	25.69 (.83)	25.76 (.42)	.01	.939
Summe der P-Wörter	12.21 (.58)	12.24 (.3)	.00	.957
Summe alternierend	15.86 (.55)	15.79 (.28)	.01	.91
<b>Zahlen-Symbol-Test (ZST)</b>				
Summe	61.12 (1.36)	63.49 (.7)	2.4	.121
<b>Unmittelbare Blockspanne</b>				
Summe	17.37 (.36)	18.11 (.2)	2.8	.086
<b>Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)</b>				
Summe der richtigen Wörter (Lernleistung)	59.96 (1.04)	58.81 (.53)	.97	.326
Verlustinterferenz	1.08 (.2)	1.12 (.1)	.03	.874
<b>Buchstaben-Zahlen-Folgen (BZF)</b>				
Summe	<b>15.76 (.39)</b>	16.64 (.2)	3.9	<b>.049</b>
<b>Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-B)</b>				
Summe	30.8 (.43)	30.78 (.22)	.00	.972
<b>Test d2</b>				
Gesamtzahl	475.31 (10.03)	483.09 (5.15)	.48	.491
KL	182.43 (5.12)	187.5 (2.63)	.78	.38

### 3.3 Auswertung des Interaktionseffektes auf die neuropsychologischen Tests

Die Gen-Umwelt Interaktion hat den Interaktionseffekt von Probanden mit Risikovariante (A-Allel) und gleichzeitigem Auftreten eines Kindheitstraumata auf die Kognition aufgezeigt. Ein signifikanter Wert zeigte sich im Wortflüssigkeitstest des RWT in der Kategorie Summe der Tiere ( $F=4.8$ ;  $p=0.029$ ) (vgl. Tab. 3). Der Haupteffekt, dass Probanden mit der Risikovariante (A-Allel) und Kindheitstrauma niedrigere Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung erzielten, bestätigte sich (vgl. Abb.3). Eine weitere signifikante Interaktion zeigte sich in den beiden Kategorien Lernleistung und Verlustinterferenz des VLMT. Die Lernleistung war bei der Gruppe mit der Risikovariante (A-Allel) mit Kindheitstrauma signifikant geringer ( $F=4.5$ ;  $p=0.034$ ) (vgl. Abb.4). In Tabelle 3 wurde das Ergebnis der Verlustinterferenz dargestellt, die bei den Probanden mit der Risikovariante (A-Allel) höher ausfällt ( $F=5.6$ ,  $p=0.019$ ). Bei den verbliebenen neuropsychologischen Tests wurden keine weiteren signifikanten Interaktionen festgestellt. Zudem zeigte sich, dass die gesunden Probanden mit Kindheitstrauma im Mittel die höchste Punktzahl bei den o. g. Tests erzielten. Sie waren signifikant besser in den Kategorien Summe der Tiere und Lernleistung des RWT und zeigten eine geringere Verlustinterferenz im VLMT (vgl. Abb.5).

Tabelle 3: Interaktionseffekt der unabhängigen Variablen Genotyp und Kindheitstrauma auf die neuropsychologischen Einzeltests. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler in Klammern.

Variable	Genotyp und Umweltrisiko (Kindheitstrauma)					
	GG -	GG +	AA/AG -	AA/AG +	F	p
<i>n</i>	113	28	116	33		
<b>RWT</b>						
Summe der Tiere	25.95 (.6)	27.92 (1.21)	25.57 (.6)	<b>23.46 (1.12)</b>	4.8	<b>.029</b>
Summe der P-Wörter	12.18 (.43)	12.75 (.86)	12.3 (.42)	11.67 (.79)	.85	.359
Summe alternierend	15.85 (.4)	16.3 (.8)	15.73 (.4)	15.43 (.74)	.37	.543
<b>Zahlen-Symbol-Test (ZST)</b>						
Summe	63.49 (.99)	61.91 (2)	63.5 (.98)	60.33 (1.84)	.27	.604
<b>Unmittelbare Blockspanne</b>						
Summe	17.93 (.28)	17.13 (.57)	18.3 (.28)	17.6 (.52)	.01	.906

<b>Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)</b>						
Summe der richtigen Wörter (Lernleistung)	58.57 (.76)	62.21 (1.53)	59.1 (.75)	<b>57.72 (1.41)</b>	4.5	<b>.034</b>
Verlustinterferenz	1.07 (.15)	.5 (.3)	1.16 (.15)	<b>1.66 (.27)</b>	5.6	<b>.019</b>
<b>Buchstaben- Zahlen- Folgen (BZF)</b>						
Summe	16.36 (.29)	15.53 (.58)	16.92 (.29)	15.99 (.53)	.12	.913
<b>Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-B)</b>						
Summe	30.92 (.31)	31.18 (.63)	30.65 (.31)	30.42 (.58)	.26	.612
<b>Test d2</b>						
Gesamtzahl	484.14 (7.33)	491.19 (14.75)	482.03 (7.25)	459.42 (13.58)	1.73	.189
KL	187.21 (3.75)	190.41 (7.53)	187.79 (3.7)	174.44 (6.94)	2.07	.151

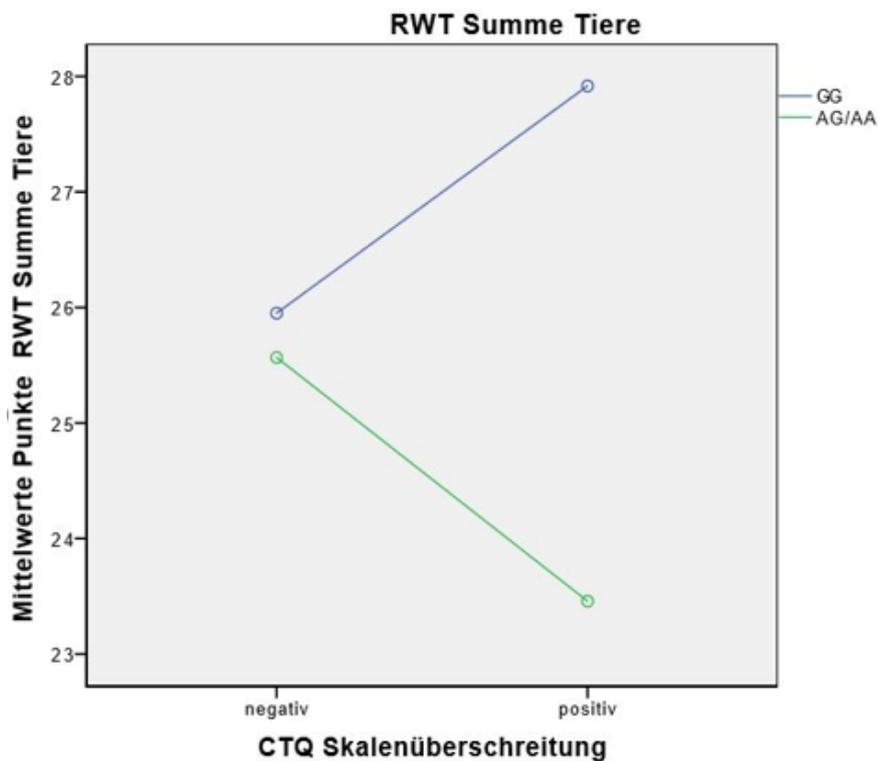


Abbildung 3: Plot des Interaktionseffektes des Wortflüssigkeitstests RWT, Kategorie Summe der Tiere. Bei den Risikoallelträgern AG/AA mit Kindheitstrauma sinken die Mittelwerte. Bei der Gruppe des Genotyps GG mit Kindheitstrauma steigen im Mittel die Punkte.

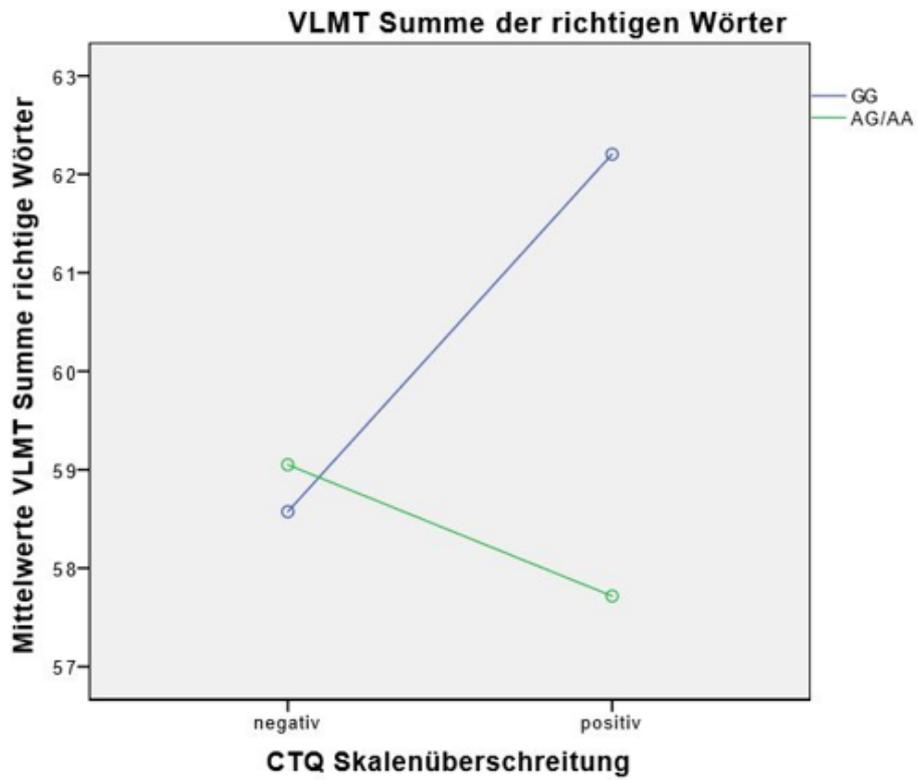


Abbildung 4: Plot des Interaktionseffektes des VLMT, Kategorie Lernleistung. Bei Risikoalleleträgern AG/AA mit Kindheitstrauma fallen die Mittelwerte der Lernleistung im VLMT ab, welches den Interaktionseffekt zeigt. Bei der Gruppe GG mit Kindheitstrauma steigen im Mittel die Punkte an.

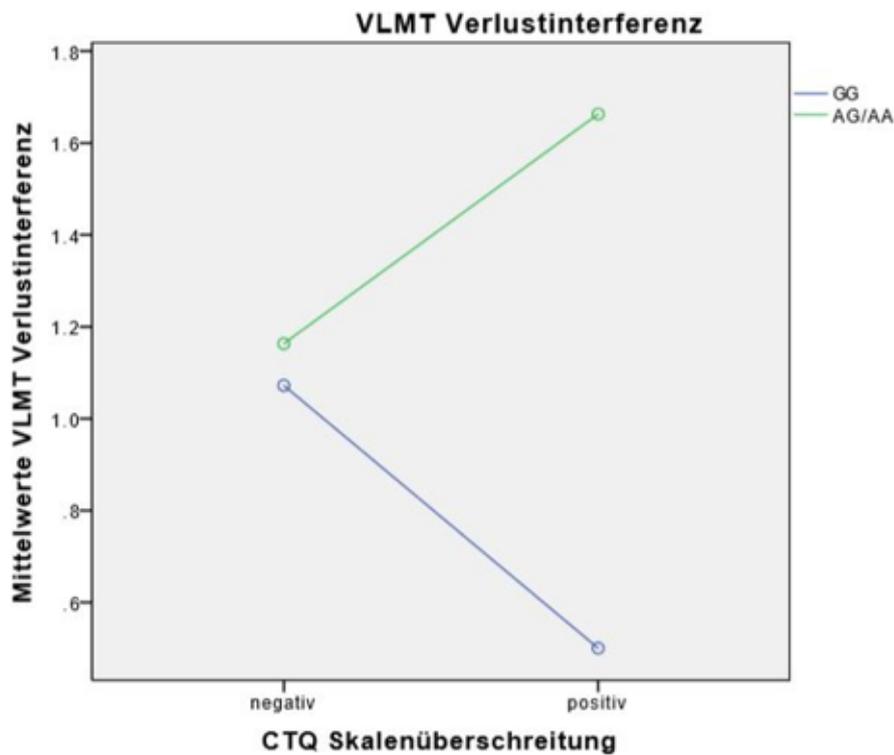


Abbildung 5: Plot des Interaktionseffektes des VLMT, Kategorie Verlustinterferenz. Bei Risikoallelträgern AG/AA mit Kindheitstrauma steigen die Mittelwerte der Verlustinterferenz an, welches den Interaktionseffekt zeigt. Bei der Gruppe GG mit Kindheitstrauma fallen im Mittel die Punkte.

### 3.4 Auswertung des NEO-FFI mit dem Haupteffekt CACNA1C rs1006737

Die Ergebnisse der Kategorien Neurotizismus, Extraversion, Offenheit, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit zeigten keine signifikanten Ergebnisse der Probanden mit der Risikovariante (A-Allel) im Vergleich zur Gruppe der Probanden ohne Risikovariante mit dem Genotyps GG (vgl. Tab. 4).

Tabelle 4: Haupteffekt der unabhängigen Variable CACNA1C rs1006737 auf die NEO-FFI Scores. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler in Klammern.

Variable	Genotyp			
	GG	AA/AG	F	p
N	141	150		
<b>NEO-FFI Scores</b>				
Neurotizismus	11.71 (2.38)	13.79 (2.22)	.41	.524
Extraversion	23.25 (2.65)	26.44 (2.47)	.77	.380

Offenheit	28.73 (2.55)	26.5 (2.38)	.409	.523
Verträglichkeit	28.55 (2.7)	29.55 (2.53)	.07	.787
Gewissenhaftigkeit	28.42 (2.73)	29.44 (2.54)	.08	.784

### 3.5 Auswertung des NEO-FFI mit dem Haupteffekt Kindheitstrauma

Bei der Auswertung der NEO-FFI Scores mit dem Haupteffekt Kindheitstrauma zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Probanden mit und ohne Kindheitstrauma (vgl. Tab. 5).

Tabelle 5: Haupteffekt der unabhängigen Variable Kindheitstrauma auf die NEO-FFI Scores. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler in Klammern.

Variable	Umweltrisiko Kindheitstrauma (2-Skalenüberschreitung im CTQ)			
	Positiv (+)	Negativ (-)	F	p
N	61	230		
<b>NEO-FFI Scores</b>				
Neurotizismus	14.73 (2.89)	10.77 (1.48)	1.48	.224
Extraversion	24.38 (3.22)	25.3 (1.65)	.64	.8
Offenheit	30.04 (3.11)	25.19 (1.59)	1.93	.166
Verträglichkeit	28.74 (3.29)	29.35 (1.69)	.03	.87
Gewissenhaftigkeit	27.79 (3.32)	30.07 (1.7)	.38	.541

### 3.6 Auswertung des Interaktionseffektes auf den NEO-FFI

Eine signifikante Interaktion der Risikovariante (A-Allel) des CACNA1C rs1006737 Gens und dem Umweltrisiko Kindheitstrauma bestand bei den Kategorien Neurotizismus ( $F=5.82$ ;  $p=0.016$ ) und Extraversion ( $F=4.32$ ;  $p=0.039$ ) (vgl. Tab. 6). Probanden mit genetischem Risiko und Skalenüberschreitung im CTQ erreichten signifikant höhere Werte in den o. g. Scores des NEO-FFI als Probanden ohne genetisches Risiko und ohne Kindheitstrauma. In den drei verbliebenen Kategorien Offenheit, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit wurden keine signifikanten Werte erzielt.

Tabelle 6: Ergebnisse des Interaktionseffektes auf die NEO-FFI Scores. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler in Klammern.

Variable	Genotyp und Umweltrisiko (Kindheitstrauma)					
	GG -	GG +	AA/AG -	AA/AG +	F	p
N	113	28	117	33		
<b>NEO-FFI Scores</b>						
Neurotizismus	13.66 (2.12)	9.77 (4.26)	7.86 (2.08)	<b>19.69 (3.92)</b>	5.82	<b>.016</b>
Extraversion	27.47 (2.36)	19.03 (4.74)	23.13 (2.32)	<b>29.74 (4.37)</b>	4.32	<b>.039</b>
Offenheit	27.48 (2.27)	29.99 (4.57)	22.91 (2.24)	30.09 (4.21)	.45	.504
Verträglichkeit	31.98 (2.41)	25.12 (4.85)	26.72 (2.37)	32.37 (4.46)	2.86	.092
Gewissenhaftigkeit	32.95 (2.43)	23.89 (4.88)	27.2 (2.34)	31.68 (4.5)	3.3	.070

## **4 Diskussion**

### **4.1 Übersicht**

In der vorliegenden Arbeit wurden gesunde Probanden aus der „Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Study“ der Forschergruppe 2107 auf kognitive Defizite bei vorliegendem genetischem oder umweltbedingtem Risiko untersucht. Außerdem wurde bei gleichzeitigem Auftreten von genetischem und umweltbedingtem Risiko der Zusammenhang einer Interaktion hinsichtlich Defiziten in der Kognition betrachtet. Als genetisches Risiko wurde das Vorliegen des A-Allels im SNP rs10036737 im Gen CACNA1C angesehen. Als umweltbedingtes Risiko wurde ein erlebtes Kindheitstrauma definiert. Um kognitive Defizite feststellen zu können, durchliefen die Probanden eine neuropsychologische Testung. Die zwei Haupteffekte Risikovariante (A-Allel) und Kindheitstrauma sowie deren Interaktion wurden ausgewertet. Um die Ausprägung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale zu untersuchen, wurde das NEO-FFI genutzt. Auch hier wurden die zwei Haupteffekte Risikovariante (A-Allel) und Kindheitstrauma sowie die Interaktion ausgewertet.

### **4.2 Diskussion von Material und Methoden**

Das Probandenkollektiv dieser Arbeit entstammt aus der „Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Study“. Aufgrund des groß angelegten Studiendesigns mit 2500 Probanden, konnte zum Zeitpunkt der Datenauswertung dieser Arbeit auf Daten von 290 Probanden zurückgegriffen werden. Die Aufteilung der Probanden nach genetischer Risikovariante konnte nur durch ein Zusammenführen der Probandengruppen, die AA-homozygot für die Risikovariante und AG-heterozygot für die Risikovariante waren erfolgen, da die Gruppengröße der homozygoten Risikoallelträger mit 27 Personen zu gering war. So konnten zwei annähernd gleich große Gruppen mit N=141 und N=149 Personen geschaffen werden. Durch die fast gleich großen Gruppen erwies sich zweifaktorielle Kovarianzanalyse (ANCOVA) als robust. Diskutiert werden kann, ob als Ergänzung eine Stichprobe mit Patienten in das Kollektiv mit aufgenommen hätten werden sollen. Dies hätte den Vorteil gehabt, dass eine weitere Vergleichsgruppe zur genaueren Evaluierung der kognitiven Funktionseinschränkungen sowie den Auswirkungen der Risikovariante (A-Allel) und deren Interaktion für Berechnungen bereitgestanden hätte. Als nachteilig zu betrachten ist, dass sich daraus Mediationseffekte und als Störvariable der Krankheitsverlauf ergeben hätten, welche im Probandenkollektiv der Gesunden nicht vorkommt.

Die Stichprobe bestand aus 61,2% weiblichen und 38,8% männlichen Probanden. Der CTQ gilt international als valides Testinstrument, um retrospektive Kindesmisshandlungen zu erfassen. In mehreren Studien zu psychometrischen Kennwerten zeigte die Subskala „körperliche Vernachlässigung“ geringe Werte für die interne Konsistenz sowie Interkorrelationen (Klinitzke et al., 2012; Wingenfeld et al., 2010). Der geringe Wert für die interne Konsistenz für die Subskala KV wurde in dieser Arbeit bestätigt. Die Interpretation dieses Wertes ist also insgesamt eingeschränkt. Ferner ist der CTQ ein Selbsteinschätzungsbogen, weshalb auf die subjektive Einschätzung der Probanden hinsichtlich der Richtigkeit der Ergebnisse vertraut werden musste. Hierzu zeigt die Arbeit von Goltermann et al., dass der CTQ die Missbrauchserfahrungen von depressiven und gesunden Probanden in der Kindheit als Selbsteinschätzungsbogen über einen zeitlichen Verlauf gut erfasst. Die depressive Symptomatik hat dabei nur eine geringfügige Verzerrung herbeigeführt (Goltermann et al., 2021). Da aufgrund der kleinen Gruppengröße der Probanden mit Kindheitstrauma eine Unterteilung in die Subskalen des CTQ in dieser Arbeit nicht möglich war, entfällt o.g. Punkt. Zu einem späteren Zeitpunkt wäre es möglich gewesen, ein größeres Probandenkollektiv aufzuweisen und dadurch die Gruppengröße zu erhöhen. Dies hätte den Vorteil gehabt, dass insbesondere der Umweltfaktor Kindheitstrauma stärker vertreten gewesen wäre, womit die Unterteilung in die Subgruppen des CTQ möglich gewesen wäre. Ziel der „Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Study“ waren 200 Probanden mit CTQ-Skalenüberschreitung und 100 Probanden mit genetischem Risiko und Kindheitstrauma. Dadurch wäre die Vergleichbarkeit mit weiteren, o. g. Studien gegeben, sodass die Ergebnisse besser hätten eingeordnet werden können. Zudem wäre durch eine größere Gruppe die Bevölkerung umfangreicher repräsentiert worden, womit die Aussagekraft der Ergebnisse höher gewesen wäre. Dadurch hätte nochmals reevaluiert werden können, warum gesunde Probanden mit Kindheitstrauma bessere Werte in den o. g. neuropsychologischen Tests erzielt haben.

In der Studie von Wingenfeld et al. fanden sich bei Frauen im Vergleich zu Männern in allen Skalen bis auf die „körperliche Vernachlässigung“ signifikant höhere Werte. Unklar ist, ob dies durch eine Mehrzahl an Kindheitstraumatisierungen erklärbar ist oder eine Verzerrung der Erinnerungen bei Männern vorliegt (Wingenfeld et al., 2010). Zur weiteren Beurteilbarkeit sollte dazu in weiteren Studien ein Fokus auf die geschlechtsspezifische Unterteilung gelegt werden.

Auch der NEO-FFI zur Erfassung der Persönlichkeitsmerkmale ist ein Selbsteinschätzungsbogen, weshalb auch hier auf die subjektive Einschätzung der Probanden hinsichtlich der Richtigkeit der Ergebnisse vertraut werden muss. Unklar ist

außerdem, wie stark die Persönlichkeitsmerkmale Neurotizismus und Extraversion ausgeprägt waren und ob diese Auswirkungen auf die sozialen Interaktionen mit Mitmenschen gehabt haben

Zur Erfassung neuropsychologischer Aspekte wurde eine neuropsychologische Testung durchgeführt. Alle Mitarbeiter wurden mittels Standardarbeitsanweisung zur exakten Durchführung und Auswertung der Neuropsychologischen Testung angehalten und zusätzlich vorher durch erfahrene Mitarbeiter eingearbeitet, sodass Fehler bei der Durchführung und Auswertung auf ein Minimum reduziert wurden.

Bei der Auswertung des VLMT wurde Kritik an der Auswertung der Punkte Gesamtlernleistung und Verlustinterferenz durch Schellig et al. (2009) insofern geübt, als dass das Manual ungenau in Bezug auf die Interpretation der Werte sei. Hier ist nicht eindeutig erkennbar, welchen Teil des Gedächtnisses die Kennwerte Gesamtlernleistung und Verlustinterferenz widerspiegeln. Wir orientierten uns am Manual, welches auf S.31 und S.39 die Gesamtlernleistung dem Arbeitsgedächtnis und die Verlustinterferenz dem deklarativen, episodischen Gedächtnis zuordnet. Forschungsbedarf besteht beim BZF-Test in der Einordnung der neuropsychologischen Aspekte und inwiefern die Testergebnisse interpretiert werden können, da der BZF-Test nur als Ergänzungstest konzipiert wurde. Insofern ist eine weitere Beurteilbarkeit bezüglich klinischer Relevanz zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend möglich.

Die genomweite Genotypisierung durch das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim ermöglichte spezifische Ergebnisse hinsichtlich des Kandidatengens CACNA1C und den Allelausprägungen der Probanden. Das auch als Suszeptibilitätsgen deklarierte Gen bedingt durch multifaktorielle Einflüsse eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für psychiatrische Störungen. Dahingehend muss bei der Interpretation der Ergebnisse darauf geachtet werden, dass nur die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung steigt, aber keine prognostischen Vorhersagen für das Individuum getätigt werden können. Als alternatives Messverfahren wären Genexpressionsanalysen wünschenswert gewesen. Diese hätten ggf. besser aufzeigen können, ob das Risikoallel zu einer Veränderung des Genproduktes geführt hätte.

Generell gilt, dass eine Assoziationsstudie ausschließlich Zusammenhänge feststellt. In dieser Arbeit wird der Zusammenhang zwischen einer Allelausprägung eines Polymorphismus auf die neuropsychologische Kognition und die Ausprägung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale hergestellt. GWAS identifizieren genetische Polymorphismen, die mit einer bestimmten Erkrankung zusammenstehen. Die präzise Aufklärung welcher Zusammenhang besteht, bedarf weiterer wissenschaftlicher Studien.

Zuletzt wäre ein longitudinaler Verlauf mit mehreren Messzeitpunkten wünschenswert gewesen. Zu diesem Zeitpunkt lagen die Daten dazu aber nicht vor.

### **4.3 Diskussion der Ergebnisse des Haupteffektes CACNA1C rs1006737 auf die neuropsychologische Testung**

In dieser Arbeit wurden die Probanden mit der Risikovariante (A-Allel) im SNP rs1006737 des CACNA1C Gen (heterozygot bzw. homozygot) auf Defizite in der neuropsychologischen Testung untersucht. Die Vergleichsgruppe bestand aus Probanden ohne Risikovariante. Es zeigten sich signifikante Ergebnisse bei Probanden mit Risikovariante (A-Allel) im Untertest Summe der Tiere beim RWT sowie bei der Verlustinterferenz des VLMT. Weitere signifikante Werte blieben aus.

Der Untertest Summe der Tiere des RWT dient zur Erfassung der semantischen Wortflüssigkeit. Die semantische Wortflüssigkeit zählt zur kognitiven Flexibilität, welche sich durch flexible Umdenkprozesse und Perspektivenwechsel auszeichnet. Die kognitive Flexibilität wird mit der Inhibition, also der Verhaltenshemmung und dem Arbeitsgedächtnis als Exekutivfunktion zusammengefasst, welche mit dem präfrontalen Kortex gekoppelt ist (Diamond, 2014; Vasic et al., 2007). Im Alltag kennzeichnet sich die kognitive Flexibilität durch eine schnelle Anpassung an neue Situationen und Veränderungen. Personen mit einer stark ausgeprägten kognitiven Flexibilität nutzen verschiedene Perspektiven, um ein Problem zu beleuchten, sodass sie dieses leichter lösen können. Dadurch können sie andere Meinungen und Standpunkte leichter nachvollziehen und verstehen, sowie eigene Fehler aufzeigen. Die Kompromissfähigkeit sowie die Fähigkeit, das eigene Handeln je nach Ergebnis zu korrigieren, ist bei Personen mit ausgeprägten Exekutivfunktionen gegeben. Um die Perspektive zu verändern, muss das eigene Verhalten und Denken gehemmt werden (Inhibition). Um die Informationen zu vergleichen, werden sie dann in das Arbeitsgedächtnis überführt. Diese Prozesse, Inhibition, kognitive Flexibilität und das Arbeitsgedächtnis, sind als eigenständige Funktionen zu sehen, ergänzen sich aber zu einem übergeordnetem System und sind essenziell wichtig für die kognitive Weiterentwicklung, die soziale Interaktion und den schulischen und beruflichen Erfolg. Stress, Einsamkeit, Schlafmangel und Traurigkeit sind nur einige Faktoren, die einen negativen Einfluss auf die Exekutivfunktionen haben und diese beeinträchtigen. Die Exekutivfunktionen können trainiert werden und bilden sich im Laufe der Kindheit bis zum vollendeten 20. Lebensjahr aus (Diamond, 2014).

Der RWT beurteilt Defizite in der semantischen Wortflüssigkeit als Defizite im

semantischen Netzwerk. Das semantische Netzwerk ermöglicht es, innerhalb von einem Bruchteil einer Sekunde auf den Wortschatz zuzugreifen, Wörter abzurufen und Zusammenhänge zu erschließen. Es gibt Knotenpunkte, welche die Verbindung zwischen den Wörtern ermöglichen. So kann durch ein bestimmtes Wort ein komplexes Netzwerk aus vielen Knotenpunkten entstehen und Wörter mit ähnlicher Bedeutung verbinden. Es werden herausragende Merkmale einer Kategorie erfasst und gesammelt, welche zur Interpretation aus eigenen und fremden Erfahrungen genutzt werden können. Es bildet die Grundlage für das Verarbeiten des Gesprochenen und das Verstehen (Straube et al., 2008). In dieser Arbeit sollten die Probanden so viele Wörter nennen, wie ihnen zu der Kategorie Tiere im RWT in einer Minute einfielen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Gruppe mit der Risikovariante (A-Allel) signifikant weniger Wörter in dieser Zeit nannte. Dies kann als Defizit im semantischen Netzwerk interpretiert werden. Der Calciumkanal, wofür das CACNA1C kodiert, spielt eine essenzielle Rolle für die synaptische Plastizität, Lernen und Gedächtnis (Krug et al., 2010; Moosmang et al., 2005; White et al., 2008). Zudem ist u.a. die durch das A-Allel hervorgerufene Hyperexpression des Calciumkanals und dahingehende neuronale Veränderungen als Risikofaktor für die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen, insbesondere für die Schizophrenie anzusehen. Bei dieser Patientengruppe mit formalen Denkstörungen ist bekannt, dass sie Defizite im semantischen Netzwerk aufweisen. Bei ihnen besteht eine Überaktivierung des semantischen Netzwerkes, was sich auf die Knotenpunkte überträgt und somit eine Selektion der Wörter erschwert. Dadurch haben sie Schwierigkeiten, die miteinander verbunden Wörter im semantischen Netzwerk abzurufen, sowie längere, komplexe Sätze zu verstehen (Straube et al., 2008).

In einer unabhängigen Stichprobe von Krug et al. zeigen gesunde Probanden mit der Risikovariante (A-Allel) des SNP rs1006737 auf dem CACNA1C Gen Defizite in der semantischen Wortflüssigkeit bei dem Gedächtnistest von Daum (Krug et al., 2010). Daums Gedächtnistest ist konzipiert, um Einschränkungen im präfrontalen Cortex zu detektieren (Mayes & Daum, 1997). Die semantische Wortflüssigkeit ist auch bei Patienten mit Schizophrenie beeinträchtigt, sowie in geringerem Maße auch bei der BD und der MDD. Bei den erkrankten Personen findet sich außerdem ein Zusammenhang zu dem A-Allel des CACNA1C rs1006737, welches bereits als Risikofaktor für die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen detektiert wurde (Bhat et al., 2012; Ferreira et al., 2008; Heyes et al., 2015; Krug et al., 2010; Roussos et al., 2011; Thimm et al., 2010)

Zusammenfassend können die Defizite in der semantischen Wortflüssigkeit wie folgt erklärt werden: Einerseits zeigten die Ergebnisse, dass die Probanden mit Risikovariante (A-Allel) Defizite im semantischen Netzwerk hatten. Dadurch fiel es ihnen schwerer, die

Wörter abzurufen und Zusammenhänge zu erschließen. Andererseits konnte eine verminderte kognitive Flexibilität angenommen werden, welche mit dem präfrontalen Kortex gekoppelt war. Dadurch könnten u. a. der Perspektivenwechsel und somit auch die soziale Interaktion, die Kompromissbereitschaft sowie der schulische und berufliche Erfolg betroffen sein. Zudem hat das A-Allel des SNP rs1006737 auf dem CACNA1C Gen als Risikofaktor für die Entstehung einer psychiatrischen Erkrankung Auswirkungen auf die Kognition. Defizite in der semantischen Wortflüssigkeit wurden auch bei Schizophreniepatienten mit formalen Denkstörungen beobachtet. Zuletzt bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die der Arbeitsgruppe von Krug, da auch dort Defizite in der semantischen Wortflüssigkeit bei gesunden Probanden mit Risikovariante (A-Allel) gefunden wurden. Weiterführend könnten ansatzweise die Defizite in der kognitiven Flexibilität mit Defiziten in der sozialen Interaktion erklärt werden. In der Arbeitsgruppe von Roussos et al. (2011) zeigen griechische Soldaten mit Risikovariante (A-Allel) ängstliche Persönlichkeitszüge, die sich durch eine verminderte Interaktion in der Gemeinschaft und einer reduzierten Präferenz für soziale Aktivitäten darstellen (Roussos et al., 2011). Es werden weitere Studien benötigt, die untersuchen könnten, ob die Soldaten auch semantische Wortflüssigkeitsdefizite gehabt haben.

Ein weiteres signifikantes Ergebnis dieser Arbeit fand sich in der Kategorie Verlustinterferenz des VLMT. Der VLMT dient zur Erfassung des deklarativen episodischen Gedächtnisses. Die Testaufgabe bestand aus einem freien Abruf nach dem Vorlesen einer Wortliste A mit 15 Wörtern, welche zuvor fünfmal wiederholt wurde. Nach dem fünften Lerndurchgang wurde eine Interferenzliste vorgelesen, wonach ein freier Abruf der Interferenzliste stattfand. Im Anschluss sollten die Probanden erneut die Wortliste A frei wiedergeben, dabei war die Reihenfolge der Wörter beim freien Abruf irrelevant. Nach einer Verzögerung von 30 Minuten erfolgte der zweite Teil des VLMT, ein erneuter freier Abruf der ersten Wortliste A sowie eine Wiedererkennungsliste. Die Variable Verlustinterferenz ergibt sich aus der Differenz der Lernleistung nach dem fünften Durchgang und der richtigen Reproduktion der Wörter der Wortliste A nach der Interferenzliste. Während der Testung werden neu präsentierte Informationen zuerst aufgenommen, gespeichert und können dann abgerufen werden. Diese Prozesse finden im episodischen Gedächtnis des expliziten Langzeitgedächtnisses statt. Die Einspeicherung und Konsolidierung findet im Hippokampus, sowie den angrenzenden Kortizes, dem anterioren und medialen Thalamus und den Strukturen des basalen Vorderhirns statt. „Besondere Bedeutung für die Speicherung und den Abruf alter Gedächtnisinhalte wird dem anterolateralen temporalen und dem inferotemporalen Neokortex zugeschrieben (Schellig et al., 2009, S. 339). Um die Informationen aus dem deklarativen Gedächtnis abzurufen, wird der inferolaterale präfrontale Kortex zusammen

mit dem temporopolareren Kortex aktiviert (Helmstaedter et al., 2001; Schellig et al., 2009).

Der VLMT als Testinstrument teilt die Variablen den drei Hauptfaktoren in der Auswertung zu. Diese bestehen aus dem Lernen, der Konsolidierung und der Wiedererkennungslleistung. Der Faktor Verlustinterferenz wird zur Konsolidierung gezählt. Wenn während der frühen Speicherphase nachfolgende, ähnliche Informationen präsentiert werden, können diese die Konsolidierung negativ beeinflussen (Schellig et al., 2009). Außerdem können die Konsolidierungsprozesse unterschiedlich viel Zeit in Anspruch nehmen. In einem dieser Konsolidierungsmechanismen spielt die LTP eine wichtige Rolle. Eine Hypothese dazu besagt, dass die LTP ein wichtiger Prozess bei der Speicherphase von expliziten Gedächtnisinhalten ist (Schellig et al., 2009).

Es ist bekannt, dass die Risikovariante (A-Allel) des SNP rs1006737 auf dem CACNA1C Gen für den L-Typ Calciumkanal, welcher an der LTP beteiligt ist, kodiert. Dadurch, dass die LTP einen starken Einfluss auf die Konsolidierungsleistung hat, können daraus Defizite in der Speicherphase resultieren. Zudem zeigt sich in der Arbeitsgruppe von Krug in der fMRT bei gesunden Probanden mit der Risikovariante (A-Allel) eine verminderte Aktivierung im rechten Hippokampus während der Einspeicherung und dem Abruf aus dem episodischen Gedächtnis (Krug et al., 2014). Diese Erkenntnisse bestätigen die Ergebnisse der Risikoallelträger in der hier vorliegenden Arbeit. Die Probandengruppe mit dem Risikoallel AA/AG wiesen anhand des Testergebnisses am ehesten Defizite im Konsolidierungsprozess auf.

Weiterhin kann diskutiert werden, ob die Defizite im zweiten Teil des VLMT, demnach im freien Abruf nach der Interferenzliste, durch eine retroaktive Hemmung entstanden sein könnten. Dies würde bedeuten, dass durch die ähnlichen Informationen der Interferenzliste die Konsolidierung gestört wurde. Dies könnte ein weiterer Faktor für die erhöhten Werte der Verlustinterferenz sein. Im Manual beschreiben die Autoren die retroaktive Hemmung als nicht abgrenzbar zu den drei Hauptfaktoren (Lernen, Konsolidierung, Wiedererkennungslleistung), weshalb sie es als Überinterpretation werten (Helmstaedter et al., 2001). Ungeachtet dessen sollte die retroaktive Hemmung bei der Ursache für die Defizite bedacht werden.

Helmstaedter et al. (2001) beschreiben den VLMT als besonders sensitiv für Gedächtnisstörungen im links-temporalen Funktionsbereich bei gleichzeitiger linksseitiger Sprachdominanz. Sie untersuchen primär Patienten mit linkstemporaler Epilepsie und zeigten unter anderem eine geminderte Abrufleistung nach Interferenz. Weiterhin berichtete die Arbeitsgruppe von Helmstaedter, dass Patienten mit MDD pathologische Parameter in fast allen Subwerten des VLMT aufzeigen. Eine Ausnahme

bildet der erste Abruf des ersten Durchgangs, dessen Ergebnisse normwertig sind. Helmstaedter beschreibt, dass anhand struktureller Veränderungen im Temporallappen ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und des verbalen Lern- und Gedächtnisbereiches erkannt werden könne (Helmstaedter et al., 2001). Die Ergebnisse dieser Studie lassen im direkten Vergleich zu Helmstaedter allerdings kaum Rückschlüsse zu, da Helmstaedter keine genetischen Untersuchungen veranlasst hatte. Somit ist unklar, ob die Probanden die Risikovariante (A-Allel) des SNP rs1006737 im CACNA1C Gen im Erbgut trugen. Jedoch könnte in weitergehenden Studien untersucht werden, ob gesunde Probanden mit Risikovariante (A-Allel) mit pathologischen Werten im VLMT auch strukturelle Pathologien im Temporallappen aufweisen.

Bisher wurden gesunde Probanden mit Risikovariante (A-Allel) u. a. von den Arbeitsgruppen von Paulus und Krug auf strukturelle Veränderungen und Aktivitätsmustern untersucht. Paulus et al. vergleichen die Hirnaktivität gesunder Probanden mit und ohne Risikovariante (A-Allel) des CACNA1C rs1006737 in der fMRT während einer Aufgabe für das Arbeitsgedächtnis (Paulus et al., 2014). Es wurden Veränderungen bei homozygoten Allelträgern (A/A) im Sinne einer verminderten Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Cortex gefunden. Indes kommt die Arbeitsgruppe von Krug zu dem Ergebnis, dass die Probanden mit Risikovariante (A-Allel) und Defiziten in der semantischen Wortflüssigkeit eine Hyperaktivität im linken inferioren präfrontalen Gyrus zeigen (Krug et al., 2010). Diese erhöhte Aktivität wurde auch bei vergleichbaren Studien bei Patienten mit Schizophrenie und BD gefunden, wobei die wesentliche Komponente der genetischen Untersuchung nicht betrachtet wurde (Karlsgodt et al., 2007; Karlsgodt et al., 2009). Überdies zeigt sich bei Paulus et al. in der Gruppe der homozygoten Allelträger (A-Allel) von CACNA1C rs1006737 eine genotypische Abweichung der neuronalen Verschaltung zwischen dem präfrontalen Cortex und dem medialen Temporallappen (frontohippocampale Verbindung), die wiederum schon in anderen Studien bei Probanden mit Schizophrenie und BD detektiert wurde. Auch bei gesunden Probanden mit der Risikovariante (A-Allel) wird in der fMRT eine verminderte Aktivierung im Hippokampus während der Einspeicherung und dem Abruf von Informationen für das episodische Gedächtnis entdeckt (Krug et al., 2014). Hier müssen allerdings noch weitere Studien folgen, die den genauen Effekt des A-Allels des SNP rs1006737 CACNA1C Gen auf die neuronale Verschaltung, sowie die Assoziation mit Schizophrenie und BD untersuchen (Paulus et al., 2014).

Zusammenfassend konnte die verminderte Leistung in der Verlustinterferenz am ehesten auf eine Problematik im Konsolidierungsprozess zurückgeführt werden. Womöglich ist dies erklärbar durch die LTP, welche einen starken Einfluss auf den

Konsolidierungsmechanismus hat. Da das Gen CACNA1C u. a. für den Calciumkanal an der LTP kodiert, könnte dies einen Einfluss haben. Allerdings ist weiterhin unklar, wie der SNP die Gehirnstruktur verändert und welchen Einfluss er auf die Hirnstruktur und -aktivität hat.

Diese These wird unterstützt durch die fMRT-Studie von Krug, die bei gesunden Probanden mit Risikovariante (A-Allel) eine verminderte Aktivierung im Hippokampus während der Einspeicherung und dem Abruf im episodischen Gedächtnis entdeckt hat. Zudem beschreibt die Studie von Paulus et al. (2014) genotypische, neuronale Verschaltungsauffälligkeiten, welche auch im Zusammenhang mit dem Ergebnis im VLMT stehen können. Weiterführend müsste bedacht werden, dass die retroaktive Hemmung die Ergebnisse beeinflussen könnte. Letztlich sollte das Manual des VLMT präzisiert werden, um eine noch genauere Aussagekraft der Variable Verlustinterferenz tätigen zu können.

Abschließend weisen die Daten darauf hin, dass kognitive Defizite bei gesunden Probanden mit Risikovariante (A-Allel) in der semantischen Wortflüssigkeit und der Konsolidierung bestanden haben.

#### **4.4 Diskussion der Ergebnisse des Haupteffektes Kindheitstrauma auf die neuropsychologische Testung**

In den Ergebnissen gesunder Probanden, die den Risikofaktor Kindheitstrauma aufwiesen, zeigte sich im Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test eine signifikant verminderte Leistung zur Vergleichsgruppe. Weitere signifikante Ergebnisse in den neuropsychologischen Tests blieben aus.

Der Test Buchstaben-Zahlen-Folgen ist ein Ergänzungstest zum Wechsler-Intelligenztest. Die Aufgabe besteht darin, eine im Wechsel vorgelesene Buchstaben-Zahlen-Folge in die richtige Reihenfolge zu bringen. Die Probanden ordnen zuerst die Zahlen in aufsteigende Reihenfolge und anschließend die Buchstaben in alphabetische Reihenfolge und teilen diese mündlich dem Testleiter mit. Die Sequenzen steigern sich auf bis zu 7 Items. Die maximale Punktezahl des Untertests beträgt 24.

Der Wechsler-Intelligenztest ist konzipiert, um den Intelligenzquotienten eines Individuums mit multiplen Tests zu ermitteln. Als Teil des Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene dient der BZF als Ergänzung zur Erfassung des exekutiven Arbeitsgedächtnisses. Er umfasst die „komplexe Aufmerksamkeitsspanne“ (Turner & Engle, 1989, zitiert nach Schellig et al., 2009, S. 805). Zudem beschreiben die Autoren

ihn als „Verfahren zur Prüfung des auditorischen Kurzzeitgedächtnisses“ (Schellig et al., 2009, S. 809). Er wird von Wechsler nicht als alleiniger Faktor betrachtet, sondern im Kontext mit den Ergebnissen der Untertests Zahlennachsprechen und Rechnerischen Denken aus dem HAWIE-R gesehen. Diese drei Tests beschreiben das Arbeitsgedächtnis (Bešović, 2008). Petermann (2008) interpretiert den Test insofern, dass insbesondere Schwächen in der Aufmerksamkeit und Konzentration, dem auditiven Kurzzeitgedächtnis und der kognitiven Flexibilität sichtbar werden. Eine einheitliche, explizite Aussage, was der Test wirklich misst, bleibt seitens des Manuals offen (Schellig et al., 2009).

In einer Pilotstudie von Majer et al. (2010) zeigte sich eine Assoziation zwischen gesunden Probanden mit Kindheitstrauma und kognitiven Funktionseinschränkungen. Die Testung wurde mittels CTQ durchgeführt, analog zur vorliegenden Studie. Es zeigte sich zum einen in der Untergruppe der Probanden mit EM eine verminderte Leistung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses, zum anderen in der Untergruppe der Probanden mit KV zusätzlich noch eine verringerte Leistung in der Mustererkennung. Diese Erkenntnis lässt den Rückschluss zu, dass Kindheitstraumata zu Defiziten im Arbeitsgedächtnis führen können. Um die kognitive Funktion zu erfassen, benutzen die Kollegen den Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) und den Wide-Range-Achievement-Test (Majer et al., 2010). In einer anderen Studie von Gould et al. (2012), erzielten Probanden mit Kindheitstrauma und MDD signifikant geringere Werte bei Testungen des visuellen Gedächtnisses, der Exekutivfunktion sowie des räumlichen Arbeitsgedächtnis. Diese Auffälligkeit zeigte sich insbesondere bei den Subgruppen Vernachlässigung und Missbrauch im CTQ (Gould et al., 2012). Auch sie benutzten den CANTAB, weshalb die Vergleichbarkeit aufgrund der unterschiedlichen neuropsychologischen Tests schwierig ist. Aufgrund der kleinen Fallzahl der Gruppe mit dem Risikofaktor Kindheitstrauma (N=61), konnte in der vorliegenden Arbeit keine weitere Aufteilung in die Subgruppen des CTQ vorgenommen werden. Deshalb konnten keine weiteren Rückschlüsse hinsichtlich der Zuordnung von kognitiven Defiziten und den dazugehörigen Hirnarealen gezogen werden. In einer Studie von Danese und McEwen (2012) zeigten Kinder mit Kindheitstrauma ein verringertes Volumen des präfrontalen Kortex, eine höhere Aktivierung der HPA-Achse, welche u. a. für die Stressreaktion zuständig ist und höhere Entzündungswerte. Gleichzeitig untersuchten sie auch Erwachsene mit Kindheitstrauma, welche die gleichen Ergebnisse aufwiesen. Das bedeutet, dass auch langfristig Veränderungen der Hirnstruktur und den physiologischen Prozessen aufgrund von Kindheitstraumata bestehen bleiben (Danese & McEwen, 2012). Die Veränderungen der Regulationsmechanismen werden zudem als weitere Ursache für die MDD angesehen (Möller et al., 2015). Durch die nicht

vorhandene Aufteilung in die Subgruppen fehlt der direkte Vergleich zu den o. g. Studien, die ein spezifisches Kindheitstrauma den kognitiven Funktionen zuordnen können. Es besteht aber zweifellos ein Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Kindheitstrauma (Hildyard & Wolfe, 2002; Palmer et al., 1997; Syal et al., 2014). Weitere Studien belegen den Zusammenhang zwischen MDD und Kindheitstrauma und wiesen eine Assoziation zur Schizophrenie nach (Teicher et al., 2009; Varese et al., 2012). Vor allem in Langzeitstudien werden diese Zusammenhänge deutlich. In der Studie von Carvalho et al. (2016) finden sich Defizite im deklarativen Gedächtnis sowie bei den Exekutivfunktionen des Arbeitsgedächtnis. Sie untersuchten insbesondere den SM bei erwachsenen Frauen. Andere Studien, welche Kinder untersuchten, fanden multiple Defizite in vielen kognitiven Bereichen, u. a. dem Arbeitsgedächtnis, der mentalen Flexibilität und dem Problemlösen. Im Review wird beschrieben, dass die Schwere und Dauer der Misshandlung mit einem verringertem IQ und Defiziten in allen Bereichen des Gedächtnisses einhergeht (Carvalho et al., 2016). Es werden insgesamt 17 Artikel mit 1350 Probanden ausgewertet, weshalb dieses Studiendesign nicht mit der hier vorliegenden Arbeit verglichen werden kann. Auch die Studie von Pluck et al. (2011) berichtet von einem verringerten Intelligenzquotienten bei SM, EV und KV.

Die Fragestellung, die anfangs aufgestellt wurde, konnte anhand der Ergebnisse bestätigt werden. Bei der Gruppe der Probanden mit Kindheitstrauma wurden Defizite im Arbeitsgedächtnis, insbesondere in der „komplexen Aufmerksamkeitsspanne“ und im auditorische Kurzzeitgedächtnis festgestellt (Turner & Engle, 1989, zitiert nach Schellig et al., 2009, S. 805). Inwieweit sich diese Defizite klinisch auswirken, ist unbekannt. Weitere kognitive Einschränkungen, insbesondere in den anderen Tests für das Arbeitsgedächtnis, traten nicht auf. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss bedacht werden, dass der Selbstbeurteilungsfragebogen nicht überprüft, ob die Angaben der Wahrheit entsprechen. Insbesondere ist hier zu beachten, dass manche Patienten ihre Kindesmisshandlung nicht objektiv betrachten können. Patienten können das Ereignis verdrängt haben oder haben eine Tendenz zur Übertreibung, Untertreibung und Simulation. Andererseits gibt es auch Patienten, die aufgrund ihres Umfeldes ihre Missbrauchserfahrungen nicht angeben, weil sie es als „normale Kindheit“ empfinden. Aufgrund dieser Verzerrungen und der unterschiedlichen Suggestibilität, ist die Erfassung eines retrospektiven Kindheitstraumas fehleranfällig (Wingenfeld et al., 2010). Weitere falsch negative Angaben können durch bewusstes Verschweigen aus Scham entstehen (Hardt & Rutter, 2004). Goodman et al. (2003) beschreibt, dass zwischen 62% bis 81% der Erwachsenen mit sexuellem Missbrauch in der Kindheit sich nicht an das Ereignis erinnern können.

Für die spezifischere Auswertung der Ergebnisse wäre es erstrebenswert, eine größere Fallzahl zu rekrutieren, um eine Aufteilung in die Subgruppen des CTQ zu ermöglichen. In dieser Arbeit wäre aufgrund der kleinen Fallzahl der Probanden mit Kindheitstrauma eine Aufteilung in die Subgruppen Missbrauch und Vernachlässigung nur mit kleinen Gruppengrößen möglich gewesen. Deshalb wurde in dieser Arbeit darauf verzichtet. Zur besseren Beurteilbarkeit wird daher für zukünftige Studien empfohlen, die Gruppengröße zu erhöhen, um auch die Subgruppen des CTQ repräsentativ darstellen zu können. Dann könnten gegebenenfalls weitere signifikante Ergebnisse bei den anderen Tests für das Arbeitsgedächtnis und die Exekutivfunktionen erwartet werden. Weiterer Forschungsbedarf besteht beim Testinstrument BZF zu der präzisen Einordnung der neuropsychologischen Aspekte. Hier wäre die Einordnung und Interpretation der Testergebnisse ohne die Tests Zahlennachsprechen und Rechnerisches Denken sinnvoll. Dadurch, dass der BZF als Ergänzungstest gesehen wird, ist er als alleiniger Faktor bei Interpretationen für Defizite im Arbeitsgedächtnis nicht ausreichend.

#### **4.5 Diskussion der Ergebnisse des Interaktionseffektes auf die neuropsychologische Testung**

Im vorliegenden Abschnitt wird der Interaktionseffekt der Risikovariante (A-Allel) des CACNA1C rs1006737 mit dem Umweltfaktor Kindheitstrauma diskutiert. Die Ergebnisse der Interaktion hinsichtlich der Auswirkungen auf die kognitive Leistung zeigten bei zwei neuropsychologischen Tests signifikante Ergebnisse. Bei einem der beiden Tests waren beide Faktoren signifikant. Der Interaktionseffekt von Gen und Umwelt präsentierte sich zum einen im RWT mit der Unterkategorie Summe der Tiere. Hier sank der Mittelwert bei Probanden mit beiden Risikofaktoren auf 23,5 Punkte (95%KI 21,3; 25,7). Bei gesunden Probanden ohne Risikofaktoren betrug der Mittelwert 26 Punkte (95%KI 24,8; 27). Paradoxerweise generierten Probanden mit Kindheitstrauma und ohne Risikovariante (A-Allel) im Mittel mehr Wörter als Probanden ohne Risikofaktoren (27,9 Punkte). Hier wäre ein Absinken des Mittelwertes gegenüber den Probanden ohne Kindheitstrauma zu erwarten gewesen (siehe Abb. 3).

Aufgrund der statistischen Signifikanz wird die Hypothese angenommen, dass eine Gen-Umwelt Interaktion im Untertest des RWT bestand. Somit wiesen Probanden mit Kindheitstrauma und genetischem Risikofaktor kognitive Einschränkungen in der semantisch-kategorialen Wortflüssigkeit auf. Der Untertest des RWT Summe der Tiere zeigte auch bei der Gruppe der Risikoallelträger als alleiniger Risikofaktor eine verminderte Punktezahl auf. Hier wurde zum einen ein Defizit im semantischen Netzwerk

sowie eine verminderte kognitive Flexibilität angenommen, welche die Ergebnisse in der semantischen Wortflüssigkeit erklären könnten. Der eigenständige Risikofaktor Kindheitstrauma wies keine verminderte Punktzahl im RWT, sondern im BZF auf. Dieser Untertest des HAWIE-R ist als einzelner Faktor wenig aussagekräftig, da er im HAWIE-R im Rahmen des Intelligenztest als Indexwert mit zwei weiteren Tests für das Arbeitsgedächtnis herangezogen wird und lediglich als Ergänzung dient. Gleichwohl fanden Studien einen Zusammenhang zu multiplen kognitiven Defiziten bei Probanden mit Kindheitstrauma, welche sich insbesondere bei Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses zeigten (Carvalho et al., 2016; Gould et al., 2012; Majer et al., 2010).

Die Interaktion der beiden Risikofaktoren bestätigte Defizite in der semantischen Wortflüssigkeit. Dies führt zur verminderten kognitiven Flexibilität sowie zu Defiziten in den Exekutivfunktionen. Die beeinträchtigte semantische Wortflüssigkeit findet sich auch bei Schizophreniepatienten und Patienten mit Depression. Auch Goltermann et al. beschreiben, dass sie kognitive Defizite bei Probanden mit Kindheitstrauma finden (Goltermann et al., 2020).

Zusätzlich zum RWT zeigten sich in beiden Untertests des VLMT signifikante Gen-Umwelt Interaktionen. Zum einen wurde hier eine Interaktion in Bezug auf die Lernleistung, also der Gesamtsumme der richtigen Wörter beim VLMT, zum anderen bei der Verlustinterferenz, die die Differenz zwischen der Anzahl der richtigen Wörter nach der Interferenzliste und der Anzahl der richtigen Wörter des fünften Lerndurchgangs erfasst, festgestellt. Wie zu erwarten, fiel bei der Lernleistung der Mittelwert bei den Probanden mit Kindheitstrauma und Risikovariante (A-Allel) ( $M=57,7$ ;  $95\%KI=55,0$ ;  $60,5$ ) zu der Vergleichsgruppe ab. Somit erzielten sie insgesamt weniger Punkte als die Probanden, die keine genetisch und/oder umweltbedingten Risikofaktoren aufwiesen. Auffällig war, dass es kein signifikant isoliert genetisches Risiko ( $p=0,09$ ) und auch kein signifikant isoliertes Risiko durch ein Kindheitstrauma ( $p=0,33$ ) gab. Im Gegensatz zum Ergebnis des RWT schien hier nur die Gen-Umwelt Interaktion Auswirkungen zu haben. Anzunehmen ist, dass der Interaktionseffekt im RWT Summe der Tiere insbesondere durch das genetische Risiko getriggert war.

Die in dieser Studie aufgestellte Arbeitshypothese konnte angenommen werden, da in der Kategorien Lernleistung des VLMT Interaktionen zwischen der Risikovariante (A-Allel) CACNA1C rs1006737 und dem Umweltfaktor Kindheitstrauma bestanden. Im Konsens der Ergebnisse wiesen die Einschränkungen in der Lernleistung auf Defizite im Arbeitsgedächtnis hin. Das Lernen und die Datenakquisition, zu welcher die Lernleistung zählt, wird mit „temporo-kortikalen Strukturen in Verbindung gebracht“ (Helmstaedter et al., 2001, S. 42). Genauere Angaben hinsichtlich einer präziseren Zuordnung zu

Hirnarealen sowie der klinischen Relevanz bei gesunden Probanden finden sich im Manual nicht.

Zuletzt wurde bei der Kategorie Verlustinterferenz ein signifikanter Wert der Gruppe mit genetischer Risikovariante (A-Allel) und Kindheitstrauma erreicht. Hier stieg der Mittelwert an, was in diesem Fall eine erhöhte Fehlerquote bedeutet ( $M=1,66$ ; 95%KI 1,13; 2,2). Die Verlustinterferenz stellt die Differenz der Lernleistung nach dem fünften Durchgang und der richtigen Reproduktion der Wörter nach der Interferenzliste dar. Diese Interferenzfehler sollen auf Defizite in der Konsolidierung hinweisen. Die Probanden mit genetischer Risikovariante (A-Allel) und Kindheitstrauma erinnerten sich nach der Interferenzliste an weniger Wörter. Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei der Probandengruppe mit isoliert genetischem Risiko. Jene erreichten ein hochsignifikantes Ergebnis ( $p=0,006$ ), was darauf schließen lässt, dass das A-Allel auf dem SNP rs1006737 des CACNA1C einen starken Einfluss auf die Interaktion hatte. Im Gegensatz dazu wurde kein signifikanter Wert bei Probanden mit isoliertem Kindheitstrauma als Risikofaktor festgestellt ( $p=0,87$ ). Hier konnte, wie auch beim RWT Summe der Tiere, nicht ausgeschlossen werden, dass die Gen-Umwelt Interaktion aufgrund des signifikanten Effektes der Risikovariante (A-Allel) zustande kam. Andererseits wurde beim VLMT ein Effekt beobachtet, der auch zuvor bei dem Untertest des RWT aufgetreten ist. Bei Probanden mit Kindheitstrauma und ohne genetischem Risiko stieg der Mittelwert beim Untertest Lernleistung an. Gleichzeitig fiel der Mittelwert der Verlustinterferenz ab, was bedeutet, dass insgesamt eine bessere Leistung im Vergleich zu den Probanden ohne Kindheitstrauma beobachtet wurde. Dieses Ergebnis wurde in dieser Arbeit nicht erwartet und spiegelte nicht o. g. Erkenntnisse wider. Die o. g. Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen der verminderten Leistung bei Probanden mit Kindheitstrauma. Das kontroverse Ergebnis könnte u. a. durch die kleine Gruppengröße von 33 Probanden zu erklären sein, wodurch die statistische Power klein war. Der Interaktionseffekt war deshalb nicht abschließend beurteilbar.

Zusammenfassend zeigten sich bei drei der elf durchgeführten neuropsychologischen Testungen signifikante Ergebnisse hinsichtlich einer geringeren Leistung der Probanden mit Kindheitstrauma und Risikovariante (A-Allel). Signifikante Ergebnisse stellten sich in einem Untertest des RWT sowie in den beiden Kategorien des VLMT dar. Zum einen wurde die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit untersucht, zum anderen Kategorien des deklarativen episodischen Gedächtnisses. Aufgrund der signifikant verminderten Lernleistung im VLMT konnte davon ausgegangen werden, dass Defizite im Arbeitsgedächtnis vor allem beim Lernen und der Aufnahme von Daten, bestanden. Die Verlustinterferenz beschreibt Defizite im Konsolidierungsprozess, welcher im

Hippokampus sowie den angrenzenden Kortizes, dem anterioren und medialen Thalamus und den Strukturen des basalen Vorderhirns stattfindet. Wie anfänglich beschrieben, gilt das Risikoallel u. a. als Risikofaktor für die Entstehung von Schizophrenie, MDD und BD und kann zu veränderten Hirnmorphologien führen. Ein Kindheitstrauma dagegen korreliert mit Defiziten in der Kognition und kann als Faktor für die Entstehung einer MDD oder Schizophrenie gelten. Dahingehend konnte der Interaktionseffekt mit den Defiziten in der semantischen Wortflüssigkeit und dem Arbeitsgedächtnis als prädisponierend für die Entstehung einer psychiatrischen Erkrankung gedeutet werden. Vorstellbar sind auch hier weitere hirnmorphologische Auffälligkeiten in zukünftigen fMRT-Studien. Ob und inwiefern diese Einschränkungen eine klinische Relevanz haben, ist nicht abschließend beurteilbar. Zudem ist ungeklärt, ob die Probanden im Alltag die kognitiven Defizite wahrnehmen.

Zur besseren Beurteilbarkeit sollte nicht nur die Gruppengröße erhöht werden, sondern zusätzlich noch eine Unterteilung der Probanden mit Kindheitstrauma in die einzelnen Gruppen erfolgen. Dazu gehören EM, KM und SM sowie EV und KV. So könnten insbesondere die klinische Relevanz der einzelnen Kindheitstraumata auf die Kognition eruiert werden und genauere Daten zu kognitiven Defiziten erhoben werden. Zusätzlich könnten die Effektstärken berechnet werden, um die einzelnen Faktoren besser zu beurteilen. In diesem Studiendesign bestand die Gruppe der homozygoten Nicht-Risikoallelträger mit Kindheitstrauma aus 28 Probanden, während sich die Gruppe der heterozygoten Risikoallelträger mit Kindheitstrauma aus 33 Probanden zusammensetzte. Diese geringe Gruppengröße muss bei der Interpretation der Ergebnisse mit betrachtet werden. Da die „Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Study“ der Forschergruppe 2107 weiterbesteht, eröffnet sich die Möglichkeit, weitere Probanden, die nach Juli 2017 teilgenommen haben, mit in die Berechnung einzuschließen, um die Gruppengröße zu erhöhen. Dadurch würde sich die Aussagekraft hinsichtlich klinischer Relevanz der Interaktion bei erneuter Signifikanz erhöhen.

#### **4.6 Diskussion der Ergebnisse des NEO-FFI**

Untersucht wurde das A-Allel des SNP rs1006737 des CACNA1C Gens hinsichtlich seiner möglichen Auswirkungen auf die Persönlichkeit, welche durch das Neo-Fünf-Faktoren-Inventar ermittelt wurden. Dieser Test misst die fünf Persönlichkeitsdimensionen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit, welche auch Big Five genannt werden. Neben

der Betrachtung der Haupteffekte für genetisches Risiko und Kindheitstraumata sollte mit dieser Arbeit erforscht werden, ob Probanden mit Risikovariante (A-Allel) und Kindheitstrauma bestimmte Persönlichkeitsmerkmale aufzeigten, die einer Gen-Umwelt Interaktion zugrunde lagen. Bekannt ist bereits durch Roussos et al. (2011), dass gesunde, männliche Probanden mit Risikoallel bestimmte Persönlichkeitsmerkmale verstärkt zeigen. Dies sind eine niedrige Extraversion, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Zwangsstörungen sowie paranoide Gedanken. In der Studie von Roussos wird indes nicht der CTQ zur Ermittlung genutzt, sondern diverse andere Persönlichkeitsfragebögen (Roussos et al., 2011). Sämtliche Probanden von Roussos (N=445) sind männlich, zwischen 19 und 25 Jahre alt und Soldaten. Somit ist seine Stichprobe sehr homogen und weicht von der allgemeinen Population stark ab. Wir fanden in unserer Arbeit keine Übereinstimmungen mit den Ergebnissen von Roussos et al. (2011). Es wurde kein signifikantes Ergebnis hinsichtlich eines stärker ausgeprägten Persönlichkeitsmerkmals bei Probanden mit Risikovariante (A-Allel) festgestellt. In einer weiteren Studie von Erk et al. wird bei Probanden mit Risikovariante (A-Allel) im NEO-FFI ein signifikantes Ergebnis bei dem Merkmal Neurotizismus gefunden. Es wurden 110 freiwillige Probanden untersucht. Dabei fanden sich außerdem signifikante Werte in diversen anderen Tests (STAI-T, BDI, SCL-90), die auf Depressionen, Angst- und Zwangsstörungen sowie zwischenmenschlichem Einfühlvermögen testen (Erk et al., 2010). Diese Ergebnisse können in dieser Arbeit nicht reproduziert werden.

Strohmaier et al. (2012) erforschten in ihrer Arbeit die Risikovariante (A-Allel) auf geschlechtsspezifische Unterschiede, die sich unter anderem in Persönlichkeitsmerkmalen zeigen sollten. Sie fanden heraus, dass das A-Allel des SNP rs1006737 des CACNA1C bei Männern mit erhöhter emotionaler Labilität und verminderter Belastbarkeit assoziiert ist. Im Gegenteil dazu, wiesen Frauen eine geringere emotionale Labilität und eine erhöhte Belastbarkeit auf (Strohmaier et al., 2012). Da in dieser Studie keine geschlechtsspezifischen Unterschiede getestet wurden, dient die Arbeit von Strohmaier et al. als Anstoß für weitere potenzielle Zusammenhänge zwischen der Risikovariante (A-Allel) und der Ausprägung von geschlechtsspezifischen Persönlichkeitsmerkmalen bei Erwachsenen.

Bei Probanden, welche ein Kindheitstrauma erlitten haben, ist mehrfach gezeigt worden, dass ein signifikant erhöhtes Risiko für eine psychiatrische Erkrankung besteht (Brown et al., 1999; Collishaw et al., 2007; Fergusson & Lynskey, 1997; Fergusson et al., 1996; Lansford et al., 2002).

Bekannt ist, dass ein doppelt so hohes Risiko für eine psychiatrische Erkrankung bei Kindern mit SM besteht. In einem Review von Martins et al. (2011) werden darüber hinaus der CTQ, der Conflict Tactics Scale und weitere Screenings genutzt, um den Zusammenhang zwischen Kindheitstraumata und psychiatrischen Erkrankungen im Erwachsenenalter zu untersuchen. Es finden sich zumeist bei SM Assoziationen zur Erkrankung an einer Schizophrenie oder Borderline-Persönlichkeitsstörung. Die meisten Assoziationen finden sich jedoch zum Ausbruch einer Angsterkrankung. Affektive Störungen und Alkoholabhängigkeit folgen danach. Dagegen hat KM starke Assoziationen zur Entwicklung einer Depression oder Angststörung, während EV und EM mit Angststörungen, Depressionen und Substanzmissbrauchsstörungen einhergehen (Carvalho et al., 2016; Martins et al., 2011). In dieser Arbeit wurde kein Zusammenhang zwischen dem Erleben von Kindheitstrauma und spezifisch ausgeprägten Persönlichkeitsmerkmalen im NEO-FFI festgestellt. Zugleich war das Probandenkollektiv mit 61 Probanden mit Kindheitstraumata zur Vergleichsgruppe mit 230 Probanden ohne Kindheitstraumata gering. Überdies wurde keine weitere Aufteilung in die unterschiedlichen Formen der Kindheitstraumata vorgenommen, da die Gruppengröße aufgrund der geringen Anzahl nicht aussagekräftig gewesen wäre. Hier ergibt sich im Folgenden die Problematik, eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien herzustellen. Da diese die Untergruppen der Probanden mit Kindheitstraumata erforscht haben, empfiehlt sich für weitergehende Studien ein größeres Probandenkollektiv.

Die Gen-Umwelt Interaktion zeigte eine signifikante Assoziation zwischen dem A-Allel der Risikovariante CACNA1C rs1006737 und dem Risikofaktor Kindheitstrauma bei gesunden Probanden im NEO-FFI. Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich bei der Dimension Neurotizismus ( $F=5,82$ ;  $p=0,016$ ) sowie bei der Dimension Extraversion ( $F=4,32$ ;  $p=0,039$ ). Hohe Werte in der Dimension Neurotizismus wirken sich folgendermaßen bei Menschen aus: Sie verhalten sich oft unausgeglichen, empfindlich und können mit Stresssituationen weniger gut umgehen. Sie sind überdies ängstlich, oft besorgt und unsicher. Oftmals machen sie sich viele Sorgen und äußern unrealistische Ideen zur Problembewältigung. In einer Studie von Hengartner et al. zeigt sich eine Assoziation zwischen EM und Neurotizismus, welche sich vorrangig bei Männern hervorhebt (Hengartner et al., 2015). Zudem steigt der Schweregrad der depressiven Symptome bei Probanden mit Missbrauch in der Kindheit, hohen Werten in der Dimension Neurotizismus und negativen Bewertungen von Lebensereignissen an, sodass die Studie die Verbindung von Neurotizismus als Mediator aufzeigt (Ono et al., 2017). Das Merkmal Neurotizismus ist bisher nur bei Hengartner et al. (2015) mit EM in

Verbindung gebracht worden. Es gibt bisher keine Studien, die die Risikovariante (A-Allel), den CTQ und die Persönlichkeitsmerkmale mittels NEO-FFI untersucht haben.

Hohe Werte in der Dimension Extraversion dagegen sind Ausdruck von Geselligkeit, Gesprächsbereitschaft und Freundlichkeit. Diese Menschen sind oft selbstbewusst, durchsetzungsfähig und optimistisch. Zudem fühlen sie sich in Gesellschaft und Gruppen wohl, sind aktiv und stellen gern Unternehmungen an. Bei den Merkmalen Offenheit, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit stellten sich keine signifikanten Interaktionen von Gen- und Umweltrisiko dar. Die Dimension Extraversion wurde mit EV assoziiert (Hengartner et al., 2015).

Folglich wurde in dieser Studie eine signifikante Assoziation zwischen dem A-Allel der Risikovariante CACNA1C rs1006737 und einem Kindheitstrauma hinsichtlich der Ausprägung mehrerer Persönlichkeitsmerkmale der Big Five, in diesem Falle von Neurotizismus und Extraversion, festgestellt. Dahingehend sollte weiter erforscht werden, inwieweit diese Dimensionen bei jedem Individuum ausgeprägt sind und ob sich ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren finden lässt, der Rückschlüsse auf ein Kindheitstrauma zulässt. Da das Merkmal Neurotizismus mit affektiven Störungen und Schizophrenie assoziiert ist, konnte die Annahme aufgestellt werden, dass die Vulnerabilität für das Auftreten dieser Erkrankungen bei den Probanden mit Risikovariante (A-Allel) und Kindheitstrauma gesteigert war. Die Dimension Extraversion wurde bisher nur mit EV in Verbindung gebracht. Die eigenen Daten sind kontrovers, da die Interaktion zwei gegensätzliche Persönlichkeitsdimensionen aufzeigt. Zum einen zeigen die Probanden neurotizistische Merkmale, was mit o. g. Studien übereinstimmt. Zum anderen weisen sie eine erhöhte Extraversion auf. Inwiefern sich die beiden Dimensionen klinisch auswirken, ist fraglich. Hier wäre es interessant zu wissen, inwieweit die sozialen Interaktionen betroffen sind. Trotzdem sind die Ergebnisse bedeutsam, da es nach dem jetzigen Kenntnisstand die ersten Daten sind, die signifikante Persönlichkeitsmerkmale bei der Interaktion des A-Allels des SNP 1006737 in CANCA1C und einem Kindheitstrauma beschreiben. Auch hier ist die Gruppengröße mit 33 Probanden gering. Für weiterführende Studien empfiehlt es sich, die Gruppengröße zu erhöhen, um die statistische Power zu erhöhen und eine Vergleichbarkeit mit o. g. Studien herzustellen. Bei der Betrachtung der Ergebnisse muss bedacht werden, dass die Probanden auf einer fünfstufigen Skala von ‚starker Ablehnung‘ bis ‚starke Zustimmung‘ insgesamt 60 Fragen beantworten sollten und dieser Fragebogen dadurch als subjektiv zu betrachten ist.

Abschließend ist noch zu erwähnen, dass die Probanden trotz Risikofaktoren keine psychiatrische Erkrankung entwickelt haben. In dieser Studie wurden ausschließlich

gesunde Probanden untersucht, welche teils schwere Kindheitstraumata in ihrer Vergangenheit erlebt haben. Multiple Studien bestätigten das Erleben eines Kindheitstraumas als signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer psychischen Störung. Hier stellt sich abschließend der weiteren Forschung die Frage, welche Ressourcen und Belastbarkeit die gesunden Probanden haben, um die Manifestation einer psychischen Erkrankung zu verhindern. Dazu haben Brosch et al. (2021) eine Studie veröffentlicht, welche gesunde Probanden und depressive Patienten mit und ohne Risikofaktoren auf Resilienzfaktoren untersuchten. Es zeigten sich u.a. Unterschiede in der Volumenmasse im mittleren, frontalen Kortex, welcher den dorsolateralen, präfrontalen Kortex beinhaltet. Dieser ist an Lösungen von Problemen, Sozialverhalten und Handlungsplanungen beteiligt. Gesunde Probanden mit Kindheitstrauma und familiärem Risiko für eine Depression wiesen ein höheres Volumen im dorsolateralen präfrontalen Kortex auf. Dies könnte ein neuronales Korrelat für die Resilienz trotz vorliegender Risikofaktoren darstellen. Die Studie zeigt, dass auch hirmorphologische Faktoren betrachtet werden müssen, um zu verstehen, welche Faktoren die individuellen Ressourcen beinhalten und welchen Einfluss sie auf die Resilienz und somit die Gesunderhaltung haben (Brosch et al., 2021).

#### **4.7 Ausblick**

Die vorliegende Arbeit zeigte eine Gen-Umwelt Interaktion der Faktoren Kindheitstrauma und des A-Allels der Risikovariante CACNA1C rs1006737 auf und bestätigte die Hypothese, dass diese Faktoren mit Defiziten der kognitiven Leistung sowie subklinischen Persönlichkeitsmerkmalen einhergehen. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung wiesen auf Defizite in der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit, im deklarativen, episodischen Gedächtnis und im Arbeitsgedächtnis hin. Die Gen-Umwelt Interaktion zeigte signifikante Ergebnisse für die Persönlichkeitsmerkmale Neurotizismus und Extraversion. Zudem deckten sich die Ergebnisse hinsichtlich der Defizite in der semantischen Wortflüssigkeit, welche durch das Risikoallel des SNP rs1006737 im CACNA1C hervorgerufen wurden, mit denen von Krug et al. (Krug et al., 2010). Es müsste weiterhin geklärt werden, welche Art von Kindheitstrauma die größten Auswirkungen auf die Persönlichkeitsmerkmale und die Kognition haben. Dahingehend wäre es aufschlussreich, ob diese Defizite Auswirkungen auf den Alltag hätten. Um dies zu evaluieren, müsste ein größeres Probandenkollektiv rekrutiert werden, um die Unterteilung in die Subgruppen der Kindheitstraumata zu gewährleisten. Die Studie zeigt nicht auf, ob diese kognitiven Defizite im Vergleich zu Probanden ohne ungünstige Gen-Umwelt Konstellation in alltäglichen Situationen

sichtbar werden würden. Da es sich um klinisch gesunde Probanden handelt, ist ein präventives Screening nur möglich, wenn sie sich bei kognitiven oder persönlichkeitsbezogenen Auffälligkeiten auf die Risikovariante testen lassen würden, um präventive Maßnahmen gegen die Manifestation einer psychiatrischen Erkrankung zu ergreifen. Falls sich durch das bestehende Risikoprofil keine alltagsrelevanten Auffälligkeiten in der Persönlichkeit und Kognition ergeben würden, wäre eine weitere Diagnostik nur im Rahmen von Forschungsarbeiten sinnvoll. Als Diagnostik könnte bei kognitiven Auffälligkeiten und nachweislichem Kindheitstrauma eine gezieltere neuropsychologische Testung zur Evaluierung der Defizite hilfreich sein. Weiterführende Screenings hinsichtlich des Vorliegens der Risikovariante (A-Allel) könnten sich danach anschließen. Als Behandlungsmethoden und zur Prävention einer psychiatrischen Störung, könnten sich Verfahren zur Stärkung von Belastbarkeit und gezielte Stressbewältigungsübungen etablieren.

Da die vorliegende Studie nur den Zusammenhang zwischen zwei bestehenden Risikofaktoren bei gesunden Probanden und deren Auswirkungen auf die Kognition und Persönlichkeit untersucht hat, bleibt die Frage offen, welche weitere Faktoren eine mögliche Rolle in der Pathogenese einer psychiatrischen Störung spielen.

## 5 Zusammenfassung

Seit Langem ist bekannt, dass Gen- und Umweltfaktoren miteinander interagieren und Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit haben. Insbesondere bei der Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen spielt die weit erforschte Genvariante CACNA1C rs1006737 eine wichtige Rolle. Zudem finden sich bei gesunden Probanden mit dem A-Allel der Risikovariante CACNA1C rs1006737 Auffälligkeiten in der funktionellen Magnetresonanztomographie, welche unterschiedliche Auswirkungen auf die Gedächtnisfunktion haben. Hier zeigen sich unter anderem Defizite im Arbeitsgedächtnis. Der L-Typ  $Ca_v1.2$  Kanal, für den das Risikogen CACNA1C kodiert, spielt ferner für die synaptische Plastizität, Lernen und Gedächtnis eine essenzielle Rolle. Bekannt ist außerdem, dass der Umweltfaktor Kindheitstrauma Auswirkungen auf die psychische Gesundheit hat und in Zusammenhang mit der Entstehung von affektiven Störungen steht. Auch neuropsychologische Defizite in Gedächtnis- und Exekutivfunktionen sowie verhaltensneuropsychologische Auffälligkeiten werden in Zusammenhang mit Kindheitstraumata festgestellt. Beide Risikofaktoren weisen zudem verhaltensneuropsychologische Auffälligkeiten auf. Das A-Allel der Risikovariante CACNA1C rs1006737 ist mit reduzierter Präferenz für soziale Aktivitäten, ängstlichen Zügen und geschlechtsspezifischen Unterschieden hinsichtlich emotionaler Labilität und Belastbarkeit assoziiert. Bei vernachlässigten Kindern zeigen sich weniger soziale Interaktionen und eine negative Stimmung, bei Jugendlichen mit körperlichem Missbrauch wurde u. a. ein erhöhtes aggressives Verhalten festgestellt. Diese Erkenntnisse dienen als Grundlage für diese Arbeit, welche der Frage nachgeht, ob bei den bekannten Risikofaktoren eine Interaktion besteht und welche Auswirkungen diese auf die Kognition und Persönlichkeit haben. Ziel dieser Arbeit war es zu erforschen, ob kognitive Defizite bei gesunden Probanden mit Risikofaktoren bestehen und ob Persönlichkeitsmerkmale besonders ausgeprägt sind. Dazu wurden jeweils unabhängig voneinander in Gruppen das Risikoallel des CACNA1C rs1006737 sowie der Umweltfaktor Kindheitstrauma auf signifikante Effekte in der neuropsychologischen Testung untersucht. Um den Umweltfaktor zu messen, wurde der Childhood-Trauma-Questionnaire genutzt. Das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar diente zur Erkennung von herausstechenden Persönlichkeitsmerkmalen innerhalb der Gruppen. Mit Hilfe der o. g. Tests wurde außerdem betrachtet, ob eine Gen-Umwelt Interaktion zwischen den Probanden mit Risikovariante des CACNA1C rs1006737 und dem Umweltfaktor Kindheitstrauma besteht und inwieweit diese sich auf die Kognition und die Persönlichkeit der gesunden Probanden auswirkt. Der Haupteffekt des A-Allels der Risikovariante zeigte in der neuropsychologischen Testung signifikante Ergebnisse bei dem Untertest Summe der Tiere des Regensburger Wortflüssigkeitstests ( $p=0,01$ ) sowie

der Verlustinterferenz beim Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest ( $p=0,006$ ). Im Gegensatz dazu zeigte der Haupteffekt Umweltfaktor in dem Test Buchstaben-Zahlen-Folgen ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,049$ ). Weitere signifikante Ergebnisse der einzelnen Haupteffekte blieben aus. Der Interaktionseffekt zwischen der Risikovariante CACNA1C rs1006737 und Kindheitstrauma zeigte sowohl im Untertest Summe der Tiere des Regensburger Wortflüssigkeitstest als auch im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest in der Lernleistung und in der Verlustinterferenz ein signifikantes Resultat. Beide Risikofaktoren beinhalten bei der Auswertung des NEO-Fünf-Faktoren Inventars keine signifikanten Ergebnisse. Der Interaktionseffekt wies bei den Merkmalen Neurotizismus ( $p=0,016$ ) und Extraversion ( $p=0,039$ ) signifikante Resultate auf. In dieser Arbeit konnte bestätigt werden, dass bei gesunden Probanden durch die beiden Risikofaktoren Gen und Umwelt sowie deren Interaktion Effekte auf die Kognition auftraten. Diese zeichneten sich durch signifikant schlechtere Ergebnisse in den Testungen sowohl für die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit als auch für das deklarative episodische Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis aus. Die beiden signifikanten Ergebnisse der Merkmale Neurotizismus und Extraversion im Persönlichkeitstest traten nur bei der Gen-Umwelt Interaktion auf, wodurch hier ein Interaktionseffekt zwischen der Risikovariante (A-Allel) und einem Kindheitstrauma gezeigt wurde. Dieser Interaktionseffekt wurde bei gesunden Probanden erstmals in dieser Arbeit in der neuropsychologischen Testung sowie im Persönlichkeitstest nachgewiesen. Die Ergebnisse des Haupteffektes Risikovariante bestätigten zum Teil die bereits bestehenden Studien, welche Defizite in der Wortflüssigkeit nachwiesen. Ein Vergleich der Studien mit dem Haupteffekt Kindheitstrauma ist nicht abschließend möglich, da eine Aufteilung in die Subgruppen des Childhood-Trauma-Questionnaire aufgrund der kleinen Gruppengröße nicht stattfand. Weitergehende Studien sollten dies berücksichtigen und die Gruppengröße erhöhen. Dadurch wäre es möglich zu eruieren, welche Formen der Kindheitstraumata für die Interaktion mit der Risikovariante verantwortlich sind. Zudem wäre es notwendig, die signifikanten Persönlichkeitsmerkmale der Gen-Umwelt Interaktion auf ihre klinische Relevanz im Alltag zu überprüfen. Dabei sollte bedacht werden, dass nur ein Einzelnukleotidpolymorphismus eines Gens getestet wurde und somit nur ein Basenpaartausch eines kompletten Gens untersucht wurde. Dadurch ist die Aussagekraft der Ergebnisse einzuschränken. Insofern ist eine weitere Beurteilbarkeit bezüglich klinischer Relevanz zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend möglich. Weitergehend wäre es erforderlich, ob die Gen-Umwelt Interaktion als weiterer Risikofaktor für den Ausbruch einer psychiatrischen Erkrankung angesehen werden kann. Falls sich die Interaktion erneut bestätigen würde, wäre das Screening bei

gesunden Probanden mit Kindheitstrauma auf die Risikovariante sicherlich zu erwägen, um präventiv vor dem Ausbruch einer psychiatrischen Erkrankung zu handeln.

## 6 Summary

It has been known for quite some time, that genetic and environmental factors interact with each other and have effects on human health. In particular, the widely researched gene variant CACNA1C rs1006737 plays an important role in the development of psychiatric diseases. In addition, in healthy subjects with the A-allele of the CACNA1C rs1006737 risk variant, abnormalities are found in functional MRI, which have different effects on memory function. Among other things, deficits in working memory become apparent here. The L-type  $Ca_v1.2$  channel, encoded by the risk gene CACNA1C, also plays an essential role in synaptic plasticity, for learning and the working memory. It is also known that the environmental factor “childhood trauma” has an impact on mental health and is associated with the development of affective disorders. Neuropsychological deficits in memory and executive functions, as well as behavioral neuropsychological abnormalities are also found in connection with childhood trauma. Both risk factors also show behavioral neuropsychological abnormalities. The A-allele of the CACNA1C rs1006737 risk variant is associated with a reduced preference for social activities, anxiety and sex-specific differences in emotional lability and resilience. Neglected children showed fewer social interactions and a negative mood, while adolescents with physical abuse were found to show an increase in aggressive behavior. These findings serve as a basis for this study, which investigates whether there is an interaction among the known risk factors and what effects they have on cognition and personality.

The aim of this work is to investigate whether cognitive deficits exist in healthy subjects with the risk factors and whether certain personality traits are particularly pronounced. For this purpose, the risk allele of CACNA1C rs1006737 and the environmental factor “childhood trauma“ were each independently examined in groups for significant effects in neuropsychological testing. To measure the environmental factor, the Childhood Trauma Questionnaire was used. The NEO-Five-Factor Inventory was used to identify prominent personality traits within the groups. With the mentioned tests it was also examined whether there is a gene-environment interaction between the A allele of CACNA1C rs1006737 and the environmental factor “childhood trauma”. Also, it was investigated to what extent this interaction influences the cognition and personality of healthy subjects.

The A-allele of the risk variant CACNA1C rs1006737 showed significant results in neuropsychological testing in the Subtest ‘Sum of Animals’ of the Regensburger Word Fluency Test ( $p=0.01$ ) as well as loss interference in Verbal Learning And Memory Test ( $p=0.006$ ). In contrast, the environmental factor in the Letter-Number Span showed a significant result ( $p=0.049$ ). Further significant results of individual main effects did not

occur. The interaction effect between the risk variant of CACNA1C and childhood trauma showed a significant result in the Subtest 'Sum of Animals' of the Regensburger Verbal Fluency Test as well as the Verbal Learning And Memory Test in learning performance and loss interference. Both risk factors did not confirm significant results in the evaluation of the NEO Five Factor Inventory. The interaction effect showed significant results for the characteristics neuroticism ( $p=0.016$ ) and extraversion ( $p=0.039$ ).

In this study it could be confirmed that in healthy subjects effects on cognition occur due to the two risk factors gene and environment and their interaction. These were characterized by significantly worse results in the tests for semantic-categorical word fluency, as well as for declarative, episodic memory, and working memory. The two significant results in the personality test for the traits neuroticism and extraversion only occurred in the gene-environment interaction, which demonstrated an interaction effect of the A-allele of CACNA1C rs1006737 and childhood trauma. For the first time, this interaction effect in healthy subjects was demonstrated in this study using neuropsychological testing and in personality testing. The results of the risk gene variation partially confirmed already existing studies, which displayed deficits in word fluency. A comparison of the studies with the main factor "childhood trauma" is not conclusively possible, since a division into the subgroups of the Childhood Trauma Questionnaire did not take place due to a small sample group size. Further studies should take this into account and increase the group size. This would make it possible to determine which forms of childhood traumata are responsible for the interaction with the risk variant. In addition, it would be necessary to examine the significant personality traits of gene-environment interaction for their clinical relevance in everyday life. It should be borne in mind that only one SNP of a gene was tested and thus only one base pair exchange of a complete gene was examined. This limits the significance of the results. In this respect, a further assessment with regard to clinical relevance is not possible at this point in time. Further research should be conducted to determine whether the gene-environment interaction can be regarded as an additional risk factor for the onset of a psychiatric disease. If the interaction were to be confirmed again, the screening for the risk variant of healthy subjects with childhood trauma would certainly have to be considered in order to act preventively, before the onset of a psychiatric disorder.

## 7 Literaturverzeichnis

- Abwender, D. A., Swan, J. G., Bowerman, J. T., & Connolly, S. W. (2001). Qualitative Analysis of Verbal Fluency Output: Review and Comparison of Several Scoring Methods. *Assessment*, 8(3), 323-338. <https://doi.org/10.1177/107319110100800308>
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1995). Fear and the human amygdala. *Journal of Neuroscience*, 15, 5879–5891.
- Anderson, A. K., & Phelps, E. A. (2000). Expression without recognition: Contribution of the human amygdala to emotional communication. *Psychological Science*, 11, 106–111.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. & Lange, K.W. (2000). Der Regensburger Wortflüssigkeitstest. Göttingen: Hogrefe Verlag
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its controllable processes. In K.W. Spence & J. T. Spence (Hrsg.), *The psychology of learning and motivation* (S. 90–197). London: Academic Press.
- Baddeley, A.D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory. *Trends in Cognitive Science*, 4(11), 417–423.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. Bower (Hrsg.), *The psychology of learning and motivation* (S. 47–89). New York: Academic Press.
- Berger, S. M. & Bartsch, D. (2014). The role of L-type voltage-gated calcium channels Cav1.2 and Cav1.3 in normal and pathological brain function. *Cell and Tissue Research*, 357(2), 463–476. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1936-3>
- Bernstein, D. P., Ahluvalia, T., Pogge, D., & Handelsman, L. (1997). Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an Adolescent Psychiatric Population. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(3), 340–348. <https://doi.org/10.1097/00004583-199703000-00012>
- Bernstein, D. P., Fink, L., Foote, J., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., Sapareto, E., & Ruggiero, J. (1994). Initial Reliability and Validity of New Retrospective Measure of Child Abuse and Neglect. *The American Journal of Psychiatry*, 151(8), 1132–1136. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.8.1132>
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D. & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2), 169–190. [https://doi.org/10.1016/s0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/s0145-2134(02)00541-0)
- Bešović, I. (2008). *Möglichkeiten und Grenzen der Interpretation von Leistungsprofilen bei einer revidierten Form des Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene* (Dissertation). Abgerufen von <https://d-nb.info/994563337/34>.
- Bhat, S., Dao, D. T., Terrillion, C. E., Arad, M., Smith, R. J., Soldatov, N. M., & Gould, T. D. (2012). CACNA1C (Cav1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. *Progress in Neurobiology*, 99(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.06.001>
- Bigos, K. L., Mattay, V. S. & Callicott, J. H. (2010). Genetic Variation in CACNA1C Affects Brain Circuitries Related to Mental Illness. *Arch Gen Psychiatry*, 67(9), 939–945.
- Böhles, H. (2016). *Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter* (1. Auflage).

Thieme Verlag.

- Bormann, T., Weiller, C. (2020). Neuropsychologische Störungen des Gedächtnisses. *Nervenarzt* (91), 543–552. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00934-9>
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V. V., Dittmann, S., Ferrier, I. N., Fleck, D. E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kieseppä, T., Martínez-Aran, A., Melle, I., Moore, P. B., ... Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149–162. <https://doi.org/10.1111/acps.12133>
- Brickenkamp, R. (2001). Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (9th ed.). Göttingen Bern Toronto Seattle: Hogrefe Verlag.
- Brosch, K., Stein, F., Meller, T., Schmitt, S., Yuksel, D., Ringwald, K. G., Pfarr, J. K., Waltemate, L., Lemke, H., Opel, N., Meinert, S., Dohm, K., Grotegerd, D., Goltermann, J., Reppe, J., Winter, A., Jansen, A., Dannowski, U., Nenadić, I., ... Krug, A. (2021). DLPFC volume is a neural correlate of resilience in healthy high-risk individuals with both childhood maltreatment and familial risk for depression. *Psychological Medicine*, i. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001094>
- Brown, J., Cohen, P., Johnson, J. G., & Smalles, E. M. (1999). Childhood Abuse and Neglect: Specificity of Effects on Adolescent and Young Adult Depression and Suicidality. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 38(12), 1490–1496. <https://doi.org/10.1097/00004583-199912000-00009>
- Carvalho, J. C. N., Donat, J. C., Brunnet, A. E., Silva, T. G., Silva, G. R., & Kristensen, C. H. (2016). Cognitive , Neurobiological and Psychopathological Alterations Associated with Child Maltreatment: A Review of Systematic Reviews. *Child Indicators Research*, 389–406. <https://doi.org/10.1007/s12187-015-9314-6>
- Casamassima, F., Hay, A. C., Benedetti, A., Lattanzi, L., Cassano, G. B., & Perlis, R. H. (2010). L-type calcium channels and psychiatric disorders: A brief review. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(8), 1373–1390. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31122>
- Catterall, W. a, Perez-Reyes, E., Snutch, T. P., & Striessnig, J. (2005). International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacological Reviews*, 57(4), 411–425. <https://doi.org/10.1124/pr.57.4.5.units>
- Collishaw, S., Pickles, A., Messer, J., Rutter, M., Shearer, C., & Maughan, B. (2007). Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: Evidence from a community sample. *Child Abuse and Neglect*, 31(3), 211–229. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2007.02.004>
- Corsi, P. M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. Doctoral thesis. Department of Psychology, Montreal: McGill University.
- Costa, P. T., McCrae, R., & Dye, D. A. (1991). Facets scales for agreeableness and conscientiousness: A revision of the NEO personality inventory. *Personality and Individual Differences*, 12(9), 887–898.
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: A reconsideration of mental storage capacity. *Behavioral and Brain Sciences*, 24(1), 87–114
- Danese, A. & McEwen, B. S. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis,

- allostatic load, and age-related disease. *Physiology and Behavior*, 106(1), 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.019>
- D'Esposito, M., Postle, B.R. (2002). The organization of working memory function in lateral-prefrontal cortex: Evidence from event-related functional MRI. In D.T. Stuss, R.T. Knight (Hrsg.), *Principles of frontal lobe function* (S. 168-187). New York: Oxford University Press.
- Diamond, A. (2014). Executive Functions. *Annu Rev Psychol.*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750.Executive>
- Dolphin, A. C. (2009). Calcium channel diversity: multiple roles of calcium channel subunits. *Current Opinion in Neurobiology*, 19(3), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.06.006>
- Drechsler, M. (o. D.). *Was ist ein Trauma?* Deutsche Traumastiftung. Abgerufen am 5. April 2020, von <https://www.deutsche-traumastiftung.de/traumata>
- Ebbinghaus, H. (1992). *Über das Gedächtnis: Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*. (Nachdr. d. Ausg. 1885). Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft.
- Erk, S., Meyer-Lindenberg, A., Schnell, K., Opitz von Boberfeld, C., Esslinger, C., Kirsch, P., Grimm, O., Arnold, C., Haddad, L., Witt, S. H., Cichon, S., Nöthen, M. M., Rietschel, M. & Walter, H. (2010). Brain Function in Carriers of a Genome-wide Supported Bipolar Disorder Variant. *Archives of General Psychiatry*, 67(8), 803. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.94>
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Lynskey, M. T. (1996). Childhood Sexual Abuse and Psychiatric Disorder in Young Adulthood: II. Psychiatric Outcomes of Childhood Sexual Abuse. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(10), 1365–1374. <https://doi.org/10.1097/00004583-199610000-00024>
- Fergusson, D. M., & Lynskey, M. T. (1997). Physical Punishment / Maltreatment During Childhood and Adjustment in Young Adulthood. *Child Abuse & Neglect*, 21(7), 617–630. [https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(97\)00021-5](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(97)00021-5)
- Ferreira, M. A. R., O'Donovan, M. C., Meng, Y. A., Jones, I. R., Ruderfer, D. M., Jones, L., Fan, J., Kirov, G., Perlis, R. H., Green, E. K., Smoller, J. W., Grozeva, D., Stone, J., Nikolov, I., Chambert, K., Hamshere, M. L., Nimgaonkar, V. L., Moskvina, V., Thase, M. E., ... Craddock, N. (2008). Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature Genetics*, 40(9), 1056–1058. <https://doi.org/10.1038/ng.209>
- FOR 2107. (2015). Ablauf, Instruktionen, Auswertung: Neuropsychologische Testung. Version 1.2. [SOP Neuropsychologische Testung]. Marburg.
- Franić, S., Borsboom, D., Dolan, C. V., & Boomsma, D. I. (2014). The Big Five Personality Traits: Psychological Entities or Statistical Constructs? *Behavior Genetics*, 44(6), 591–604. <https://doi.org/10.1007/s10519-013-9625-7>
- George, D., & Mallery, P. (2002). *SPSS for Windows Step by Step: A simple Guide and Reference, 11.0 Update*. (4. Auflage). Allyn & Bacon.
- Goltermann, J., Redlich, R., Grotegerd, D., Dohm, K., Lee, E. J., Böhnlein, J., Förster, K., Meinert, S., Enneking, V., Richter, M., Reppe, J., DeVillers, I., Kloeker, M., Jansen, A., Krug, A., Nenadić, I., Brosch, K., Meller, T., Stein, F., . . . Dannlowski, U. (2020). Childhood maltreatment and cognitive functioning: the role of depression, parental education, and polygenic predisposition. *Neuropsychopharmacology*, 46(5), 891–899. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00794-6>

- Goltermann, J., Meinert, S., Hülsmann, C., Dohm, K., Grotegerd, D., Redlich, R., Waltemate, L., Lemke, H., Thiel, K., Mehler, D. M. A., Enneking, V., Borgers, T., Reppe, J., Gruber, M., Winter, N., Hahn, T., Brosch, K., Meller, T., Ringwald, K. G., . . . Dannlowski, U. (2021). Temporal stability and state-dependence of retrospective self-reports of childhood maltreatment in major depression: a two-year longitudinal analysis of the childhood trauma questionnaire. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.08.31.21262884>
- Goodman, G. S., Ghetti, S., Quas, J. A., Edelstein, R. S., Alexander, K. W., Redlich, A. D., Cordon, I. M., & Jones, D. P. H. (2003). A Prospective Study of Memory for Child Sexual Abuse: New Findings Relevant to the Repressed-Memory Controversy. *Psychological Science*, *14*(2), 113–118. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.01428>
- Gould, F., Clarke, J., Heim, C., Harvey, P. D., Majer, M., & Nemeroff, C. B. (2012). The effects of child abuse and neglect on cognitive functioning in adulthood. *J Psychiatr Res.*, *46*(4), 500–506. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.005>.
- Grace J, Malloy, P.F. (2001). Frontal systems behavior scale professional manual. *Psychological Assessment Resources, Inc.*, Lutz
- Hardt, J., & Rutter, M. (2004). Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *Journal of child psychology and psychiatry*, *45*(2), 260-273.
- Häuser, W., Schmutzer, G., Brähler, E., & Glaesmer, H. (2011). Maltreatment in childhood and adolescence—results from a survey of a representative sample of the German population. *Deutsches Arzteblatt International*, *108*(17), 287–294. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0287>
- Helmstaedter, C., & Durwen, H. F. (1990). VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen. Schweizer Archiv Für Neurologie Und Psychiatrie. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182653ece>
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). VLMT - Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Manual. Göttingen: Beltz Test.
- Hengartner, M. P., Cohen, L. J., Rodgers, S., Müller, M., Rössler, W., & Ajdacic-Gross, V. (2015). Association between childhood maltreatment and normal adult personality traits: exploration of an understudied field. *Journal of Personality Disorders*, *29*(1), 1–14. [https://doi.org/10.1521/pedi\\_2014\\_28\\_143](https://doi.org/10.1521/pedi_2014_28_143)
- Heyes, S., Pratt, W. S., Rees, E., Dahimene, S., Ferron, L., Owen, M. J., & Dolphin, A. C. (2015). Genetic disruption of voltage-gated calcium channels in psychiatric and neurological disorders. *Progress in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.002>
- Hildyard, K. L., & Wolfe, D. A. (2002). Child neglect: Developmental issues and outcomes. *Child Abuse and Neglect*, *26*(6–7), 679–695. [https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00341-1](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00341-1)
- Hoffmann, J., & Engelkamp, J. (2017). *Lern- und Gedächtnispsychologie*. Bd. 2. Berlin: Springer.
- Jachertz, N. (2013). Hohes Aufkommen, niedrige Behandlungsrate. Das Psycho-Modul des Deutschen Gesundheitssurveys fördert endlich zuverlässige Aussagen über Prävalenzen und die Versorgungswirklichkeit zutage. *Deutsches Ärzteblatt*, *PP*(2), 61–62.

- Jiang, M., & Swann, J. W. (2005). A role for L-type calcium channels in the maturation of parvalbumin-containing hippocampal interneurons. *Neuroscience*, 135(3), 839–850. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.073>
- Karlsgodt, K.H., Glahn, D.C., van Erp, T.G., Therman, S., Huttunen, M., Manninen, M., Kaprio, J., Cohen, M.S., Lonnqvist, J., Cannon, T.D., (2007). The relationship between performance and fMRI signal during working memory in patients with schizophrenia, unaffected co-twins, and control subjects. *Schizophr. Res.* 89, 191–197.
- Karlsgodt, K.H., Sanz, J., van Erp, T.G., Bearden, C.E., Nuechterlein, K.H., Cannon, T.D., (2009). Re-evaluating dorsolateral prefrontal cortex activation during working memory in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 108, 143–150.
- Kircher, T., Wöhr, M., Nenadic, I., Schwarting, R., Schratt, G., Alferink, J., Culmsee, C., Garn, H., Hahn, T., Müller-Myhsok, B., Dempfle, A., Hahmann, M., Jansen, A., Pfefferle, P., Renz, H., Rietschel, M., Witt, S. H., Nöthen, M., Krug, A., & Dannlowski, U. (2019). Neurobiology of the major psychoses: a translational perspective on brain structure and function—the FOR2107 consortium. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(8), 949–962. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0943-x>
- Klinitzke, G., Romppel, M., Häuser, W., Brähler, E., & Glaesmer, H. (2012). Die deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)—psychometrische Eigenschaften in einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *PPmP-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie*, 62(02), 47-51.
- Konradi, C., Lohmann, K. M., Pantazopoulos, H., Zimmerman, E. I., Yang, C. K., Gresch, P., Berretta, S., & Heckers, S. (2010). Hippocampal Interneurons in Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 68(4), 340. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.175>
- Krug, A., Nieratschker, V., Markov, V., Krach, S., Jansen, A., Zerres, K., Eggermann, T., Stöcker, T., Shah, N. J., Treutlein, J., Mühleisen, T. W. & Kircher, T. (2010). Effect of CACNA1C rs1006737 on neural correlates of verbal fluency in healthy individuals. *NeuroImage*, 49(2), 1831–1836. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.028>
- Krug, A., Witt, S. H., Backes, H., Dietsche, B., Nieratschker, V., Shah, N. J., Nöthen, M. M., Rietschel, M. & Kircher, T. (2014). A genome-wide supported variant in CACNA1C influences hippocampal activation during episodic memory encoding and retrieval. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(2), 103–110. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0428-x>
- Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: Profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 23, 551–562. <http://dx.doi.org/10.1037/a0016277>
- Lacerda, A. E., Kim, H. S., Ruth, P., Perez-Reyes, E., Flockerzi, V., Hofmann, F., Birnbaumer, L. & Brown, A. M. (1991). Normalization of current kinetics by interaction between the  $\alpha$ 1 and  $\beta$  subunits of the skeletal muscle dihydropyridine-sensitive  $\text{Ca}^{2+}$  channel. *Nature*, 352(6335), 527–530. <https://doi.org/10.1038/352527a0>
- Lansford, J. E., Dodge, K. A., Pettit, G. S., Bates, J. E., Crozier, J., & Kaplow, J. (2002). A 12-year prospective study of the long-term effects of early child physical maltreatment on psychological, behavioral, and academic problems in adolescence. *Archives of Pediatrics*, 156(8), 824–830. <https://doi.org/poa20065> [pii]

- Lee, A. S., De Jesús-Cortés, H., Kabir, Z. D., Knobbe, W., Orr, M., Burgdorf, C., Huntington, P., McDaniel, L., Britt, J. K., Hoffmann, F., Brat, D. J., Rajadhyaksha, A. M. & Pieper, A. A. (2016). The Neuropsychiatric Disease-Associated Gene *cacna1c* Mediates Survival of Young Hippocampal Neurons. *eneuro*, 3(2), ENEURO.0006-16.2016. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0006-16.2016>
- Lefrançois, G. R. (2015). *Psychologie des Lernens* (5. Aufl.). Berlin: Springer.
- Lehrl, S. (1989). Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) (2. Auflage). Balingen: Medizinische Verlagsgesellschaft mbH.
- Li, J., Zhao, L., You, Y., Lu, T., Jia, M., Yu, H., Ruan, Y., Yue, W., Liu, J., Lu, L., Zhang, D. & Wang, L. (2015). Schizophrenia Related Variants in CACNA1C also Confer Risk of Autism. *PLOS ONE*, 10(7), e0133247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133247>
- Maercker, A., & Bromberger, F. (2005). Checklisten und Fragebogen zur Erfassung traumatischer Ereignisse in deutscher Sprache. *Trierer Psychologische Berichte*, 32(2), 1–40. <https://doi.org/10.1026/1616-3443.34.4.291>
- Majer, M., Nater, U. M., Capuron, L., Lin, J.-M. S., Capuron, L., & Reeves, W. C. (2010). Association of childhood trauma with cognitive function in healthy adults: a pilot study. *BMC Neurology*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-61>
- Markowitsch, H.J. (1992). *Neuropsychologie des Gedächtnisses*. Goettingen. Hogrefe.
- Martins, C. M. S., Tofoli, S. M. de C., Baes, C. von W., & Juruena, M. (2011). Analysis of the occurrence of early life stress in adult psychiatric patients: A systematic review. *Psychology and Neuroscience*, 4(2), 219–227. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2011.2.007>
- Mayes, A. & Daum, I. (1997). How Specific are the Memory and Other Cognitive Deficits Caused by Frontal Lobe Lesions? In M. Rabbitt (Hrsg.), *Methodology Of Frontal And Executive Function* (1. Aufl., S. 151–168). Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9780203344187>
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven plus minus two: Some limits on our capacity for processing information. *The Psychological Review*, 63(2), 81–87.
- Möller, H., Laux, G. & Deister, A. (2015). *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* (6., überarbeitete Aufl.). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-003-120842>
- Moosmang, S., Lenhardt, P., Haider, N., Hofmann, F., & Wegener, J. W. (2005). Mouse models to study L-type calcium channel function. *Pharmacology & Therapeutics*, 106(3), 347–355. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.12.003>
- Neisser, U. (1976). *Cognition and reality: principles and implications of cognitive psychology*. San Francisco, CA.: Freeman.
- Ono, K., Takaesu, Y., Nakai, Y., Shimura, A., Ono, Y., Murakoshi, A., Matsumoto, Y., Tanabe, H., Kusumi, I., & Inoue, T. (2017). Associations among depressive symptoms, childhood abuse, neuroticism, and adult stressful life events in the general adult population. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 477–482. <https://doi.org/10.2147/NDT.S128557>
- Palmer, L. K., Armsworth, M., Swank, P. R., Bush, G., Frantz, C., & Copley, J. (1997). The Neuropsychological Sequelae of Chronically Psychologically Traumatized Children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 12(4), 379–380.

- Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S. & Klinker, R. (2014). *Physiologie* (7. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Paulus, F. M., Bedenbender, J., Krach, S., Pyka, M., Krug, A., Sommer, J., Mette, M., Nöthen, M. M., Witt, S. H., Rietschel, M., Kircher, T. & Jansen, A. (2014). Association of rs1006737 in CACNA1C with alterations in prefrontal activation and fronto-hippocampal connectivity. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1190–1200. <https://doi.org/10.1002/hbm.22244>
- Petermann, F. (2008). *WAIS-IV Wechsler Adult Intelligence Scale Manual 1 Grundlagen, Testauswertung und Interpretation* (4th ed.). Frankfurt/M.: NCS Pearson, Inc.
- Pluck, G., Lee, K.-H., David, R., Macleod, D. C., Spence, S. A., & Parks, R. W. (2011). Neurobehavioural and cognitive function is linked to childhood trauma in homeless adults. *British Journal of Clinical Psychology*, 50(1), 33–45. <https://doi.org/10.1348/014466510X490253>
- Poremba, A., & Gabriel, M. (2001). Amygdala efferents initiate auditory thalamic discriminative training-induced neuronal activity. *Journal of Neuroscience*, 21, 270–278.
- Roussos, P., Giakoumaki, S. G., Georgakopoulos, A., Robakis, N. K., & Bitsios, P. (2011). The CACNA1C and ANK3 risk alleles impact on affective personality traits and startle reactivity but not on cognition or gating in healthy males. *Bipolar Disorders*, 13(3), 250–259.
- Schellig, D., Drechsler, R., Heinemann, D. & Sturm, W. (Hrsg.). (2009). *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren: Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen* (Bd. 1). Hogrefe.
- Schellig, D. & Hättig, H. (1993). Die Bestimmung der visuellen Merkspanne mit dem Block-Board. *Zeitschrift Für Neuropsychologie*, 4(June), 104–112.
- Scher, C., Stein, M., Asmundson, G., McCreary, D., & Forde, D. (2001). The Childhood Trauma Questionnaire in a Community Sample: Psychometric Properties and Normative Data, 14(4).
- Schnabel, K., Asendorpf, J. B., & Ostendorf, F. (2002). Replicable types and subtypes of personality: German NEO-PI-R versus NEO-FFI. *European Journal of Personality*, 16(October 2001), S7–S24. <https://doi.org/Doi 10.1002/Per.445>
- Sedlak, A. J., & Broadhurst, D. D. (2001). A history of the national incidence study of child abuse and neglect. *Special Studies and Strategic Planning: National Incidence Study of Child Abuse and Neglect*, (8).
- Silbernagl, S., Despopoulos, A. (2012). *Taschenatlas Physiologie* (8. Auflage). Stuttgart: Thieme Verlag.
- Sinnegger-Brauns, M. J., Huber, I. G., Koschak, A., Wild, C., Obermair, G. J., Einzinger, U., Hoda, J.-C., Sartori, S. B. & Striessnig, J. (2008). Expression and 1,4-Dihydropyridine-Binding Properties of Brain L-Type Calcium Channel Isoforms. *Molecular Pharmacology*, 75(2), 407–414. <https://doi.org/10.1124/mol.108.049981>
- Soldatov, N. M. (1994). Genomic Structure of Human L-Type Ca<sup>2+</sup> Channel. *Genomics*. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1347>
- Song, S., & Cohen, L. (2014). Impact of conscious intent on chunking during motor learning. *Learning & Memory*, 21(9), 449–451
- Splawski, I., Timothy, K. W., Sharpe, L. M., Decher, N., Kumar, P., Bloise, R., Napolitano, C., Schwartz, P. J., Joseph, R. M., Condouris, K., Tager-Flusberg, H., Priori, S. G.,

- Sanguinetti, M. C. & Keating, M. T. (2004). CaV1.2 Calcium Channel Dysfunction Causes a Multisystem Disorder Including Arrhythmia and Autism. *Cell*, 119(1), 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.09.011>
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 232–243. <https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.232>
- Straube, B., Green, A., Kircher, T. (2008). Sprachverständnis-Psychologie. In: T. Kircher & S. Gauggel (Hrsg), *Neuropsychologie der Schizophrenie – Symptome, Kognition, Gehirn* (S.316-331). Berlin: Springer.
- Strohmaier, J., Amelang, M., Hothorn, L. A., Witt, S. H., Nieratschker, V., Gerhard, D., Meier, S., Wüst, S., Frank, J., Loerbroks, A., Rietschel, M., Stürmer, T. & Schulze, T. G. (2012). The psychiatric vulnerability gene CACNA1C and its sex-specific relationship with personality traits, resilience factors and depressive symptoms in the general population. *Molecular Psychiatry*, 18(5), 607–613. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.53>
- Syal, S., Ipser, J., Phillips, N., Thomas, K. G. F., Honk, J. Van Der, & Stein, D. J. (2014). The effect of childhood trauma on spatial cognition in adults : a possible role of sex. *Metab Brain Dis*, 29, 301–310. <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9497-4>
- Teicher, M. H., Samson, J. A., Polcari, A., & Andersen, S. L. (2009). Length of time between onset of childhood sexual abuse and emergence of depression in a young adult sample: a retrospective clinical report. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(5), 684–691. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04235>
- Tewes, U. (1991). *Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R). Handbuch und Testanweisung*. Göttingen: Hans Huber.
- Thimm, M., Kircher, T., Kellermann, T., Markov, V., Krach, S., Jansen, A., Zerres, K., Eggermann, T., Stöcker, T., Shah, N. J., Nöthen, M. M., Rietschel, M., Witt, S. H., Mathiak, K. & Krug, A. (2010). Effects of a CACNA1C genotype on attention networks in healthy individuals. *Psychological Medicine*, 41(7), 1551–1561. <https://doi.org/10.1017/s0033291710002217>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Hrsg.), *Organization of memory*. London: Academic Press
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveise, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J. & Bentall, R. P. (2012). Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 661–671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
- Vasic, N., Wolf, R. C., & Walter, H. (2007). Exekutive Funktionen bei depressiven Patienten. Zur Rolle der präfrontalen aktivierung. *Nervenarzt*, 78(6), 628–640. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2240-6>
- Wagner, S., Maurer, J., Pape, V., Mitschke, T., Helmreich, I., & Tadic, A. (2015). Entwicklung von drei Parallel-versionen des Kategorienwechsels des Regensburger Wortflüssigkeitstests. *Zeitschrift Für Neuropsychologie*, 26(1), 27–34. <https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000131>
- Wetzels, P. (1998). Gewalterfahrungen in der Kindheit: Sexueller Missbrauch, körperliche Misshandlung und deren langfristige Konsequenzen. Baden-Baden: Nomos.
- White, J. a, McKinney, B. C., John, M. C., Powers, P. a, Kamp, T. J., & Murphy, G. G.

- (2008). Conditional forebrain deletion of the L-type calcium channel Ca<sub>v</sub>1.2 disrupts remote spatial memories in mice. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 15, 1–5. <https://doi.org/10.1101/lm.773208>
- Wingenfeld, K., Spitzer, C., Mensebach, C., Grabe, H., Hill, A., Gast, U., Schlosser, N., Höpp, H., Beblo, T., & Driessen, M. (2010). Die deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): Erste Befunde zu den psychometrischen Kennwerten. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie*, 60(08), e13–e13. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253494>
- Zoelch, C., Dresel, M., Fischer, F. & Thomas, J. (2019). Gedächtnis und Wissenserwerb. In V. D. Berner & D. Urhahne (Hrsg.), *Psychologie für den Lehrberuf* (19. Aufl., S. 23–52). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-55754-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-55754-9_2)
- Zschenderlein, C. (2011). Capsaicin-bedingte Veränderungen der Langzeitpotenzierung in der lateralen Amygdala werden vermittelt durch den TRPV1-Rezeptorkanal. Freie Universität Berlin.

## 8 Verzeichnis der akademischen Lehrer

### Meine akademischen Lehrenden waren in Kiel:

Barrenschee	Jänig	Rickert
Baukrowitz	Just	Rose-John
Becker-Pauly	Kirsch	Saftig
Bleich	Kowalski	Sandmann
Böttner	Kuhtz-Buschbeck	Schmidt Mayer
Cossais	Kümmel	Schünke
Darabaneanu	Kurz	Sievers
Gebhardt	Lange	Siniatchkin
Geiger	Lindhorst	Stick
Gerber	Lucius	Stock
Gerber-von Müller	Lüllmann-Rauch	Terlau
Grötzingler	Mályusz	Tillmann
Gruyters	Mentlein	Ulbricht
Häfelein	Morgenstern	Wedel
Haselbeck	Niederberger	Wojahn
Hattermann	Preuße-Prange	Wulf
Illert	Ralph	

## Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Arndt	Hoyer	Oertel
Arneth	Hundt	Opitz
Bartsch	Jerrentrup	Ossendorf
Bauer	Jomaa	Pagenstecher
Becker	Kalmus	Peterlein
Best	Kampmann	Plant
Beyer	Kann	Pöttgen
Bien	Karger	Reese
Bliemel	Kerwat	Renz
Carl	Kill	Richter
Czubayko	Kircher	Riera-Knorrenschild
Donner-Banzhoff	Kirschbaum	Riße
Efe	Kluge	Roelcke
Engenhart-Cabilic	Knipper	Ruchholtz
Falkenberg	König	Schäfer
Fendrich	Krones	Schieffer
Fiederichs	Kruse	Schindler
Fritz	Kussin	Schneider
Fuchs-Winkelmann	Lechler	Schönbauer
Gebhardt	Leson	Schweller
Geraedts	Leube	Sekundo
Göbert	Lohoff	Sevinc
Gress	Luster	Sommer
Grosse	Mahnken	Sprenger
Haberhausen	Maier	Steitz-Naumann
Hegele	Moll	Stibane (kein Titel)
Hertl	Möller	Stief
Herz	Mutters	Stuck
Hey	Neubauer	Tackenberg
Höffken	Nimsky	Thum
Hofmann	Nockher	Timmermann

Timmesfeld

Toussaint

Vogelmeier

Vogt

Vojnar

Völlger

Vorwerk

Wagner

Wahl

Wiesser

Wittig

Wollmer

Wulf

Zavorotnyy

Zentgraf

## **9 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich bei allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Axel Krug für die Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Zudem möchte ich mich bei meinen Teamkolleginnen der Forschergruppe 2107 bedanken, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen und mir die Zeit während den Testungen der Probanden, beim MRT, im Labor und im Büro verschönert haben. Dieser Dank gilt Jennifer Engelen, Felicitas Hestermann, Henrike Bröhl, Dilara Yüksel, Mechthild Wallnig, Rita Werner, Sabine Fischer, Eleni Holstein und Lena Fröhlich.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinem Mann Christian für seine Geduld, sein offenes Ohr, die vielen Ratschläge und seine kritischen Anmerkungen bedanken.