

Aus der Klinik für Psychiatrie, Campus Benjamin Franklin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der Effekte von Early Life Stress, Alter und
Genotyp auf das Arbeitsgedächtnis unter Nutzung des
EmoCogMeters

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Philipp Fuge
aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	
Abstract deutsch	1
Abstract englisch	2
Einführung	3
Methodik	5
Ergebnisse	7
Diskussion	10
Literatur	17
Anteilerklärung	21
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	22
Paper 1: Assessment of age-related changes in cognitive functions using EmoCogMeter, a novel tablet-computer based approach	
Paper 2: Interaction of early life stress and corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on working memory	
Paper 3: Variations in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene modulates age effects on working memory	
Lebenslauf	23
Komplette Publikationsliste	24
Eidesstattliche Erklärung	25
Danksagung	26

ABSTRACT

Einleitung: Es ist schon vielfach gezeigt worden, dass der Alterungsprozesses eine Einschränkung kognitiver Funktionen bedingt. In der ersten hier vorliegenden Publikation wird die Validität des neu entwickelten EmoCogMeters demonstriert, da die Untersuchung ebenfalls zu diesen allgemein anerkannten Ergebnissen führt. In den anderen beiden Publikationen geht es um den Effekt von Variationen zweier SNPs (single nucleotide polymorphism) im CRHR1 (Corticotropin-Releasing Hormon Rezeptor 1) -Gen, rs110402 und rs242924, auf die WM (working memory, Arbeitsgedächtnis) -Leistung. Im zweiten Paper wird dies im Zusammenhang mit ELS (early life stress, adverse Kindheitserfahrungen), im dritten Paper im Zusammenhang mit dem Lebensalter untersucht.

ELS führt zu neuroendokrinen Veränderungen im CRH-System und im Hippocampus, wo CRH als Reaktion auf Stress CRHR1 aktiviert. Der Hippocampus spielt für das Arbeitsgedächtnis eine zentrale Rolle. Eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses durch ELS wurde schon in früheren Studien beschrieben. Auch ein Zusammenhang der hier untersuchten SNPs mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens psychischer Erkrankungen infolge von ELS ist bereits gezeigt worden. Im zweiten Paper geht es darum, ob dieselben Polymorphismen die Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses durch ELS modifizieren und ob WM-Einschränkungen eventuell als früher diagnostischer Marker einer ELS-Folgeerkrankung gewertet werden können.

Ebenso wie ELS beeinflusst auch der Alterungsprozess das CRH-System, den Hippocampus und das Arbeitsgedächtnis. Die dritte Publikation behandelt die Frage, inwieweit sich die obengenannten Polymorphismen im Zusammenhang mit dem Lebensalter auf das Arbeitsgedächtnis auswirken. Zusätzlich wird untersucht, welche Rolle der bereits gut erforschte altersabhängige Positivitätseffekt hierbei spielt.

Methodik: Mittels einer neu entwickelten iPad-Applikation, dem EmoCogMeter, wurden bei einer Stichprobe von n=541 gesunden Probanden im Alter von 18 bis 89 Jahren mehrere kognitive Funktionen untersucht. Das Arbeitsgedächtnis wurde dabei mittels einer 2-back-Aufgabe geprüft.

Ergebnisse: Es zeigte sich ein altersabhängiger Leistungsabfall in allen getesteten kognitiven Funktionen. Außerdem wiesen Probanden mit moderatem und schwerem ELS eine signifikante WM-Beeinträchtigung auf. Es fanden sich ein protektiver Genotyp, für den der Leistungsabfall erst bei schwerem ELS eintritt, und ein vulnerabler, der bereits bei moderatem ELS betroffen ist. Ferner erzielten Probanden mit dem vulnerablen Genotyp im mittleren

Lebensalter schlechtere Ergebnisse im WM-Test. Der protektive Genotyp profitierte von positiven Stimuli.

Schlussfolgerung: Das EmoCogMeter scheint zur Messung kognitiver Fähigkeiten geeignet zu sein. WM-Einschränkungen können möglicherweise als früher diagnostischer Marker für ELS-Folgeerkrankungen genutzt werden. Der vulnerable Genotyp trägt das Risiko einer ELS-unabhängigen WM-Einschränkung schon im mittleren Lebensalter, was zu frühzeitigen Interventionen Anlass geben sollte.

ABSTRACT

Introduction: As a consistent finding in many studies aging is associated with cognitive decline. In the first paper we describe that the use of the newly developed EmoCogMeter also yields this generally accepted result. The other publications address to the influence of variations in the CRHR1 (corticotropin-releasing hormone receptor 1) -gene, concerning the SNPs (single nucleotide polymorphism) rs110402 and rs242924, on WM (working memory). In the second paper we investigate this effect in interaction with ELS, in the third paper we focus on the interaction with age.

ELS causes neuroendocrine changes in CRH-system and hippocampus, where CRH activates CRHR1 in response to stress. The hippocampus is crucial for WM. A link between WM-decline and ELS has been demonstrated in previous research. It has also been shown that rs110402 and rs242924 are associated with ELS-triggered psychiatric disorders. In our second paper we focus on the effect of these SNPs on WM relating to ELS. We hypothesize that WM-decline can act as an early sign of mental diseases developing in consequence of ELS. Aging influences CRH-system, hippocampus and WM. The third paper focuses on the effect of rs110402 and rs242924 and age on WM. Additionally we investigated the role of the well established age-dependent positivity effect.

Methods: We assessed a set of cognitive functions in a sample of n=541 healthy subjects by using a new iPad-Application called EmoCogMeter. The age range of our sample was 18 to 89 years. WM-function was measured with a 2-back-task.

Results: We found an age-dependent decline in all cognitive functions included in the EmoCogMeter-Set. Subjects with moderate to severe ELS revealed a significant WM-decline. There was a protective genotype, which is affected by WM-decline only in case of severe ELS, and a vulnerable genotype, which is also affected in case of moderate ELS. Subjects

with the vulnerable genotype score worse in our WM-test. However this applies only to the middle-aged group. Furthermore, we found that the protective genotype benefits from positive stimuli.

Conclusions: The EmoCogMeter is an adequate tool to examine cognitive functions. Possibly WM-decline can be used as an early diagnostic evidence for psychiatric disorder in the wake of ELS. The vulnerable genotype has a risk for ELS-independent WM-decline already in middle age. This gives reason to early intervention.

1. EINFÜHRUNG

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde zunächst untersucht, inwieweit sich das EmoCogMeter zur Diagnostik kognitiver Dysfunktionen eignet (Paper 1: Assessment of age-related changes in cognitive functions using EmoCogMeter, a novel tablet-computer based approach). Dies geschah durch einen Vergleich der Testergebnisse mit den allgemein anerkannten Resultaten eines altersbedingten kognitiven Leistungsabfalls aus konventionellen Testungen (1, 2). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der Zweck der Applikation ist es, Probanden unabhängig vom Alter und ohne Instruktionen oder Rückmeldungen eines Versuchsleiters in die Lage zu versetzen, die kognitiven Tests zu bearbeiten. Die Ergebnisaufzeichnung wird direkt durch die Applikation übernommen, wodurch die Fehlerwahrscheinlichkeit minimal ist und die erhobenen Daten rasch zur Verfügung stehen. Die Benutzung eines Touchpads ist insbesondere für ältere Probanden intuitiver als Tastatur oder Maus. So kann eine frustrationsbedingte Senkung von Motivation und Compliance und damit eine von den tatsächlichen kognitiven Fähigkeiten unabhängige negative Beeinflussung der Testergebnisse vermieden werden.

Nachdem sich die Applikation als geeignetes Messinstrument erwiesen hatte, wurde in einem zweiten Schritt der Einfluss von ELS und von Variationen im CRHR1-Gen auf die WM-Funktion untersucht (Paper 2: Interaction of early life stress and corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on working memory). Ein Zusammenhang zwischen ELS und WM-Leistung konnte bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (3, 4). ELS führt zu neuroendokrinen Veränderungen im CRH-System (5-9) und zu dauerhaften Funktionseinschränkungen im Hippocampus, die auch Gedächtnis- und Lernleistung betreffen (10-13). CRH ist wesentlich an der neuroendokrinen Antwort auf Stress beteiligt (14, 15). In erster Linie kommt es im Hypothalamus als Bestandteil der Stressachse vor, ist aber auch im Hippocampus nachweisbar (16), der für WM eine wesentliche Rolle spielt (17). Dort aktiviert

es als Reaktion auf Stress CRHR1 (18). Chronische Rezeptor-Aktivierung führt in vitro zu einer eingeschränkten Ausbildung dendritischer Verzweigungen. Im Tierversuch kann die Gedächtnisleistung durch die Gabe von CRHR1-Blockern verbessert und die Atrophie der Dendriten gebremst werden. Es wird vermutet, dass eine CRHR1-Aktivierung auf niedrigem Niveau und begrenzt auf kurze Zeitabschnitte die Funktion des Hippocampus verbessert, während längere Exposition gegenüber hohen CRH-Dosen schädlich ist (18-20).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass bestimmte SNPs im CRHR1-Gen das Auftreten von psychischen Störungen (21-25) in Folge von ELS beeinflussen. Vor allem das rs110402 A-Allel und das rs242924 T-Allel scheinen sich protektiv auszuwirken (21, 23). Umgekehrt zeigen Probanden ohne diese Allele ein erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen (26, 27). In der vorliegenden Studie geht es darum, zu untersuchen, ob besagte Polymorphismen den ELS-Einfluss auf die WM-Leistung modifizieren. Eine WM-Einschränkung im Rahmen psychischer Störungen ist in zahlreichen Studien nachgewiesen worden (28, 29). Vermutlich entwickelt sich diese Einschränkung schon vor den tatsächlichen psychopathologischen Symptomen. Schlechte Ergebnisse im WM-Test des EmoCogMeters könnten also als früher diagnostischer Marker einer steigenden psychischen Vulnerabilität in Folge von ELS in Frage kommen.

In einem dritten Schritt wurde untersucht, ob der vulnerable Genotyp auch unabhängig von einer ELS-Erfahrung mit einer schlechteren WM-Leistung assoziiert ist und ob die Manifestation dieses Leistungsabfalls eine Altersabhängigkeit zeigt (Paper 3: Variations in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene modulates age effects on working memory). WM gehört zu denjenigen kognitiven Funktionen, die auf Alterung besonders sensibel reagieren (30, 31). Viele Studien berichten über einen Zusammenhang zwischen altersbedingter WM-Verschlechterung und Hippocampus-Volumenverlust (32, 33). Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass der Hippocampus im Rahmen eines normalen Alterungsprozesses strukturell intakt bleibt (34). Demnach wäre die Ursache einer Beeinträchtigung Hippocampus-abhängiger Gedächtnisanteile eher in neuroendokrinen Veränderungen infolge eines altersbedingten Anstiegs der CRH-Produktion und einer verstärkten CRHR1-Aktivierung zu suchen (10, 35).

2. METHODIK

2.1 Probanden

Die Probanden wurden unter Verwendung der Kurzversion des Structured Clinical Interview of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV, SCID) auf psychiatrische Störungen hin untersucht. In die Studie aufgenommen wurden Probanden im Alter von 18 bis 90 Jahren ohne aktuelle oder frühere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen.

Voraussetzung war außerdem das Fehlen schwerwiegender Allgemeinerkrankungen und das Beherrschen der deutschen Sprache auf muttersprachlichem Niveau. Nach Anwendung dieser Kriterien reduzierte sich die ursprüngliche Stichprobe von n=1402 auf n=541. Die Probanden wurden in drei Altersgruppen eingeteilt (jung: 18-30 Jahre; mittelalt: 31-59 Jahre; alt: 60-89 Jahre).

2.2 Psychometrische Tests

Die Intelligenz wurde mit Hilfe des Wortschatztestes (WST) gemessen.

Persönlichkeitsmerkmale wurden über die deutsche Version des NEO-Fünf-Faktoren-Inventars (NEO-FFI) erfasst. Die ELS-Erfahrung wurde mittels der deutschen Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) untersucht. Es wurde eine Perzentilen-bezogene Unterteilung in keine (≤ 25 . Perzentile), leichte (26.-50. Perzentile), moderate (51.-75. Perzentile) und schwere (≥ 75 . Perzentile) ELS-Erfahrung unternommen.

2.3 Kognitive Tests

Kognitive Funktionen wurden über das EmoCogMeter gemessen. Dabei handelt es sich um eine neu entwickelte Tablet-basierte Applikation, die 7 neuropsychologische Tests beinhaltet. Vor jedem Test wird eine kurze schriftliche Anleitung auf dem Touchscreen eingeblendet, zusätzlich wird den Probanden der Ablauf mittels Bildern demonstriert. Instruktionen oder Rückmeldungen durch den Versuchsleiter gibt es nicht. Die Probanden benötigten etwa 25 bis 30 min, um alle Tests zu bearbeiten. Folgende Funktionen werden überprüft: Gedächtnisspanne und Arbeitsgedächtnis, selektive Aufmerksamkeit und Daueraufmerksamkeit, exekutive Funktionen (Trail Making Test B und Turm von Hanoi) und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Art und Ablauf der Tests sind in Paper 1 näher beschrieben. An dieser Stelle soll nur der Test zur Messung der Funktion des Arbeitsgedächtnisses genauer erklärt werden. Es handelt sich um eine 2-back-Aufgabe, die insgesamt 5 min dauert. Dabei erscheinen nacheinander für jeweils 500 ms Worte auf dem

Bildschirm; die Pausen zwischen den Worten sind 1500 ms lang. Die Probanden werden angewiesen, so schnell wie möglich durch Knopfdruck zu reagieren, sobald ein Wort nach der zwischenzeitlichen Nennung nur eines anderen Wortes erneut auftaucht: Reagiert werden muss also beispielsweise nach der Wortfolge „Hund – Baum – Hund“ und zwar bei der zweiten Nennung des Wortes „Hund“. Die Worte für den Test wurden der Berlin Affective Word List (BAWL-R) entnommen. Dabei wurde auf ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen positiv, neutral und negativ konnotierten Begriffen geachtet. Die Anzahl der richtigen Antworten (hits), der falschen Antworten (false alarm) sowie der Reaktionszeiten für die korrekten Antworten wurden aufgezeichnet. Zur Quantifizierung der WM-Leistung wurde folgender Wert berechnet: $[(\text{hits} - \text{false alarms}) / \text{Gesamtzahl möglicher Treffer}] \times 100$.

2.4 Genotypisierung

Aus einer Blutprobe wurden für die SNPs rs110402 und rs242924 auf dem CRHR1 Gen die jeweiligen Allele bestimmt. 24 Probanden mussten ausgeschlossen werden, weil die genetischen Daten aus labortechnischen Gründen nicht ermittelbar waren. So reduzierte sich die Stichprobe auf $n=517$. Die Verteilung der Allele in dieser Stichprobe entspricht dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (Paper 2; Table 1 und Paper 3; Table 1). Zwischen den beiden untersuchten SNPs besteht ein hochgradiges Kopplungsungleichgewicht (Bradley et al., 2008), d.h. bestimmte Allelkombinationen treten beinahe ausschließlich auf, während das Vorkommen anderer verschwindend gering ist (Paper 2, Table 2). Die seltenen Kombinationen wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Dadurch reduzierte sich die Stichprobe auf $n=508$. Die häufigen Genotypen wurden zwei Gruppen zugeordnet: Die eine umfasst den Genotyp GG GG, also alle auf beiden SNPs für das Allel G homozygoten Probanden, die andere umfasst die Genotypen AG TG und AA TT, also alle für die Allele A (rs110402) und T (rs242924) heterozygoten oder homozygoten Probanden (27). Im Folgenden werden die Gruppen als GG-Genotyp und als AT-Träger bezeichnet.

2.5 Statistische Analysen

Statistische Analysen wurden mit Hilfe der SPSS Software Version 18.0 vorgenommen. Alle Tests waren zweiseitig und die Signifikanzgrenze wurde bei $p < 0.05$ festgelegt.

Die Ergebnisse in der ersten hier vorliegenden Publikation wurden erhoben, indem die Daten mittels einer MANOVA (multivariate Varianzanalyse) mit den Inter-Subjekt-Faktoren Altersgruppe und Geschlecht analysiert wurden; bei signifikanten MANOVA-Ergebnisse wurden zusätzlich t-Tests durchgeführt.

Für die Untersuchung, die in der zweiten Publikation beschrieben ist, wurde zunächst die Verteilung von Genotyp und Geschlecht innerhalb der vier ELS-Gruppen mit Hilfe von Kontingenztafeln und allgemeinen linearen Modellen bestimmt. Ebenfalls durch ein allgemeines lineares Modell wurde untersucht, ob die Genotypen allein oder nur in Kombination mit der ELS-Erfahrung die Leistung des Arbeitsgedächtnisses beeinflussen. Es wurden Analysen mit den folgenden Werten vorgenommen: ELS-Schweregrad, Genotyp und WM-Leistung. Alter und Geschlecht wurden jeweils als Kovariaten mit hineingenommen. Durch eine zusätzliche MANOVA wurden die Effekte der untersuchten Werte auf die Persönlichkeitsmerkmale untersucht.

Das in der dritten Publikation beschriebene Vorgehen begann mit einer Berechnung der Unterschiede bezüglich der Verteilung von Genotyp, Geschlecht sowie demographischer und psychometrischer Merkmale zwischen den Altersgruppen durch Kontingenztafeln und allgemeine lineare Modelle. Die anschließende statistische Analyse wurde mittels einer ANCOVA (Kovarianzanalyse) mit den Inter-Subjekt-Faktoren Genotyp (AT-Träger, GG-Genotyp) und Altersgruppe (jung, mittel, alt) und dem Intra-Subjekt-Faktor Wortvalenz (positiv, negativ, neutral) durchgeführt. Um zu kontrollieren, ob ein Einfluss von Geschlecht, Intelligenz oder ELS auf die Ergebnisse besteht, wurden diese Variablen als Kovariaten in die Analysen integriert. Signifikante Haupt- und Interaktionseffekte wurden mittels Bonferroni-korrigierten post hoc Vergleichen und post hoc t-Tests weiter untersucht.

3. ERGEBNISSE

3.1 Paper 1

Die Überprüfung der Eignung des EmoCogMeters zur Diagnostik kognitiver Dysfunktion, die in der ersten Publikation beschrieben wird, ergab folgende Resultate:

Gedächtnis: Bezüglich Gedächtnisspanne und WM zeigten die Probanden aus der alten Gruppe signifikant schlechtere Ergebnisse als diejenigen aus den anderen beiden Gruppen. Zwischen der mittleren und jungen Gruppe gab es keine Unterschiede (Paper1, Figure 1 und 2). Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Gedächtnisspanne. Bezüglich WM zeigten sich Effekte von Geschlecht und Alter auf die Reaktionszeit: Bei weiblichen Probanden kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Reaktionszeit zwischen der jungen und mittleren und zwischen der mittleren und alten Gruppe; männliche Probanden zeigen im

mittleren Lebensalter signifikant kürzere Reaktionszeiten als in der jungen und alten Gruppe (Paper1, Figure 3).

Aufmerksamkeit: Die selektive Aufmerksamkeit verschlechterte sich von der mittleren zur alten Gruppe signifikant. Die mittlere und junge Gruppe unterschieden sich nicht voneinander (Paper 1, Figure 4). Bezüglich der Daueraufmerksamkeit zeigte sich der Leistungsabfall sowohl zwischen der jungen und mittleren als auch zwischen der mittleren und alten Gruppe (Paper 1, Figure 5). Das Geschlecht hatte weder Einfluss auf die selektive noch auf die Daueraufmerksamkeit. Beim Test zur Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit nahm die Anzahl an richtig zugeordneten Buchstaben von der jungen zur mittleren und von der mittleren zur alten Gruppe ab (Paper1, Figure 8).

Exekutive Funktionen: Beim Trail Making Test B und beim Turm von Hanoi benötigten die Probanden eine von der jungen zur mittleren und von der mittleren zur alten Gruppe wachsende Zeitspanne, um den jeweiligen Test zu vollenden (Paper 1, Figure 6 und 7). Das Geschlecht hatte beim Trail Making Test B keinen Einfluss auf die benötigte Zeit. Beim Turm von Hanoi benötigten Frauen in allen drei Altersgruppen mehr Zeit als die Männer der jeweiligen Altersgruppe.

3.2 Paper 2

Es zeigte sich eine signifikant bessere Leistung des Arbeitsgedächtnisses bei Probanden ohne oder mit leichtem ELS im Vergleich zu Probanden mit moderatem und schwerem ELS. Es gab keine WM-Unterschiede zwischen den Gruppen ohne und mit leichtem ELS bzw. zwischen den Gruppen mit moderatem und schwerem ELS (Paper 2, Figure 1). Der GG-Genotyp weist eine signifikant geringere WM-Leistung auf als die AT-Träger. Außerdem wird das Arbeitsgedächtnis mit zunehmendem Alter signifikant schlechter.

Folgender Interaktionseffekt von Genotyp und ELS auf das Arbeitsgedächtnis konnte festgestellt werden: Für den vulnerablen GG-Genotyp gilt, dass Probanden mit moderatem oder schwerem ELS im Vergleich zu Probanden ohne oder mit leichtem ELS eine signifikant geringere WM-Leistung aufweisen; Probanden ohne oder mit leichtem ELS bzw. moderatem oder schwerem ELS unterscheiden sich bezüglich ihres Arbeitsgedächtnisses nicht. Für die AT-Träger gilt: Probanden ohne, mit leichtem und mit moderatem ELS zeigen die gleiche WM-Leistung; sie fällt für alle drei signifikant besser aus als für die Gruppe mit schwerem ELS. Daraus lässt sich folgern, dass die homozygote oder heterozygote AT-Trägerschaft auf den SNPs rs110402 und rs242924 vor einer WM-Beeinträchtigung schützt, solange maximal moderater ELS vorliegt. Bei schwerem ELS geht die protektive Potenz verloren (Paper 2,

Figure 2). Durch ergänzende Untersuchungen wurde sichergestellt, dass Faktoren wie Medikamenteneinnahme und Alkohol-, Drogen- oder Nikotinabusus keinen Einfluss auf diese Ergebnisse haben.

Um nachzuweisen, dass es sich um Ergebnisse handelt, die WM-spezifisch sind, sind andere kognitive Funktionen wie Gedächtnisspanne, selektive Aufmerksamkeit, Daueraufmerksamkeit und exekutive Funktionen in die Analyse einbezogen worden. Auf diese kognitiven Funktionen zeigten sich weder Interaktions- noch Einzeleffekte von Genotyp oder ELS.

3.3 Paper 3

Es zeigte sich ein Haupteffekt des Alters auf das Arbeitsgedächtnis und zwar in Gestalt einer signifikant abnehmenden WM-Leistung von der jungen zur mittleren und noch stärker von der mittleren zur alten Gruppe. Außerdem konnte ein Haupteffekt des Genotyps auf die WM-Leistung beobachtet werden: AT-Träger erzielten in der 2-back-Aufgabe bessere Ergebnisse als der GG-Genotyp. Einen Haupteffekt der Wortvalenz auf die Leistung in der 2-back-Aufgabe gab es nicht. Interessanterweise ergaben die Analysen einen Altersgruppen-Genotypen-Interaktionseffekt: Die schlechtere WM-Leistung des GG-Genotyps zeigte sich nur in der mittleren, nicht aber in der jungen und alten Gruppe (Paper 3, Figure 1).

Außerdem konnte ein Interaktionseffekt von Genotyp und Wortvalenz auf die WM-Leistung gemessen werden: AT-Träger zeigten für positiv konnotierte Begriffe bessere Ergebnisse als der GG-Genotyp; für negativ konnotierte Begriffe ergaben sich keine Genotyp-bezogenen Unterschiede. Die AT-Träger profitieren also von positiven Stimuli, wohingegen die Wortvalenz auf die Leistung von Probanden mit dem GG-Genotyp keinen Einfluss hatte (Paper 3, Figure 2).

Um nachzuweisen, dass es sich um WM-spezifische Ergebnisse handelt, sind, wie auch schon bei den Berechnungen im Paper 2, zusätzlich Analysen zu anderen kognitiven Funktionen vorgenommen worden. Es gab Haupteffekte des Alters, jedoch keine Haupt- oder Interaktionseffekte des Genotyps (Paper3, Table 2).

4. DISKUSSION

4.1 Paper 1

Hauptziel der in Paper 1 beschriebenen Untersuchung war es, eine Aussage über die Nutzbarkeit des EmoCogMeters, einer Tablet-basierten Applikation zur Testung kognitiver Funktionen, zu treffen. Dazu wurden die Ergebnisse von Probanden unterschiedlicher Altersgruppen miteinander verglichen. Wie zuvor vermutet, zeigte sich ein altersbezogener Leistungsabfall. Für die Gedächtnisspanne, das Arbeitsgedächtnis und die selektive Aufmerksamkeit scheint sich die Verschlechterung der Leistung erst später im Leben zu manifestieren, da sich in diesen Fällen die Ergebnisse der jungen und mittleren Altersgruppe nicht signifikant unterschieden. Bei der Reaktionszeit und den Funktionen Daueraufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und exekutive Funktionen zeigt sich ein Leistungsabfall schon früher im Leben, nämlich sowohl zwischen der jungen und mittleren als auch zwischen der mittleren und alten Gruppe.

Eine Verminderung der Erinnerungsfähigkeit könnte mit einer altersbedingten Reduktion der weißen Substanz im Bereich medialer Anteile der Temporallappen zusammenhängen (36).

Für exekutive Funktionen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Daueraufmerksamkeit ist eher die Intaktheit des präfrontalen Cortex und seiner Verbindungen zu anderen Hirnarealen von Bedeutung; hier scheint es bereits in früherem Alter zu Störungen zu kommen (31). Betrachtet man die exekutiven Funktionen unabhängig von der Schnelligkeit, zeigen ältere Probanden keine Defizite. Möglicherweise kommt die Verlangsamung also weniger durch kognitive als durch motorische Defizite zustande. Auch eine mit dem Alter wachsende Neigung zur Gründlichkeit bei Planungsaufgaben könnte eine Rolle spielen. Schon früh auftretende Verminderungen kognitiver Funktionen sind möglicherweise auf einen kontinuierlichen Abfall der Leistungsfähigkeit dopaminerger Systeme vom frühen zum späten Erwachsenenalter zurückzuführen (37).

Eine längere Reaktionszeit des Arbeitsgedächtnisses älterer weiblicher Probanden konnte nur für negative, nicht aber für positive und neutrale Stimuli gezeigt werden. Dieses Ergebnis unterstützt die These vom altersbedingten Positivitätseffekt, die besagt, dass sich die kognitive Leistung älterer Menschen durch positive Stimuli steigern lässt (38). Dass Frauen in jeder Altersgruppe mehr Zeit für die Bearbeitung des Turms von Hanoi benötigen, könnte an geschlechtsspezifischen Unterschieden bezüglich räumlicher Fähigkeiten liegen (39).

Die altersabhängigen Veränderungen, die sich in dieser Studie ergaben, stimmen mit früheren Ergebnissen zahlreicher anderer Studien überein, die ebenfalls einen Abfall der kognitiven

Leistungsfähigkeit in vielen neuropsychologischen Bereichen zeigen konnten (1, 2). Die EmoCogMeter-Applikation scheint demnach geeignet, valide Ergebnisse zu produzieren. Auch ältere Probanden, die mit Computern nicht vertraut waren, hatten keine Schwierigkeiten, die Aufgaben in den Tests ohne Instruktion oder Rückmeldung durch einen Versuchsleiter zu verstehen und zu bearbeiten. Probanden aller Altersgruppen berichteten, dass ihnen die Bearbeitung sogar Freude gemacht habe. Dies lässt eine erhöhte Compliance und Motivation vermuten, die die Validität der Ergebnisse steigert. Die Verwendung des EmoCogMeters könnte sich in Zukunft als schnelle, kostengünstige, effektive und präzise Methode erweisen, um kognitive Leistungen im klinischen wie im nicht-klinischen Kontext zu erfassen.

4.2 Paper 2

Untersucht wird der Effekt des CRHR1-Gens auf den Zusammenhang zwischen ELS-Erfahrung und WM-Leistung. Die Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses in Folge von ELS ist Genotyp-abhängig unterschiedlich stark ausgeprägt. Der protektive Einfluss des A- und T-Allels von rs110402 und rs242924 auf die Ausbildung einer Depression bei Individuen mit ELS konnte bereits in vorangegangenen Studien gezeigt werden (21, 23, 26). Die hier gewonnenen Daten deuten darauf hin, dass die schützende Funktion von A und T, zumindest was das Arbeitsgedächtnis betrifft, nur für leichten und moderaten ELS gilt, nicht aber für schweren. Die Daten unterstreichen außerdem die Bedeutung von Gen-Umwelt-Interaktionen für die Manifestation von Störungen des Arbeitsgedächtnisses: Bei gesunden Probanden führt schwerer ELS unabhängig vom Genotyp zu einer Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses, bei moderatem ELS ist die Beeinträchtigung abhängig vom Genotyp.

Es ist unklar über welchen Mechanismus rs110402 und rs242924 in die Funktionsweise des CRHR1-Rezeptors eingreifen. Möglicherweise beeinflussen die Polymorphismen die Expression des Rezeptors in Cortex und limbischem System, was zu einer WM-Störung und einer vermehrten neuroendokrinen Reaktion auf Stress führt (27). Eine aktuelle Studie an jungen Affen, die normal aufgezogen und keinem größeren Trauma ausgesetzt waren, konnte zeigen, dass Variationen im CRHR1-Gen einen ELS-unabhängigen Einfluss auf Ängstlichkeit und metabolische Aktivitäten im Hippocampus haben. Es könnte sein, dass auf diesem Wege Verhalten und kognitive Funktionen auch ohne ELS modifiziert werden (40). Dies steht den Ergebnissen der vorliegenden Studie zum Teil entgegen. Zwar zeigen auch die Daten aus Paper 2 einen alleinigen Effekt des Genotyps auf die Funktion des Arbeitsgedächtnisses (Individuen mit dem GG-Genotyp weisen im Vergleich zu den AT-Trägern insgesamt eine

schlechtere WM-Leistung auf), dieser Effekt kommt allerdings allein aufgrund der schlechteren Leistung jener Individuen mit moderatem und schwerem ELS zustande. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen also gegen einen ELS-unabhängigen Einfluss des Genotyps auf die WM-Leistung. Diese Position wird dadurch gestützt, dass sich die Persönlichkeitsmerkmale bei Individuen ohne ELS zwischen den Genotypen nicht unterscheiden.

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien ergaben auch die vorliegenden Daten für Personen mit ELS erhöhte Neurotizismus- und verminderte Extraversions- und Verträglichkeitswerte. Anders als bei De Young et al. (41) zeigte sich jedoch kein Einfluss von Variationen im CRHR1-Gen auf den Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsmerkmalen und ELS. Dies könnte zum einen an methodischen Unterschieden in der ELS-Erhebung liegen, zum anderen könnte die Untersuchung eines zusätzlichen SNPs bei De Young et al. der Grund sein. Es handelt sich dabei um rs7209436, der ebenfalls an dem oben beschriebenen hochgradigen Kopplungsungleichgewicht teilhat. Der TAT-Haplotyp bei De Young et al. überschneidet sich also nahezu vollständig mit den AT-Trägern dieser Studie. Aus den unterschiedlichen Resultaten lässt sich dennoch vermuten, dass insbesondere rs7209436 für den Genotyp-abhängigen Effekt auf den Neurotizismus-Wert bei De Young et al. verantwortlich ist.

In der vorliegenden Studie wurde keine Hirnaktivität gemessen. Es lässt sich aber vermuten, dass die beobachteten WM-Defizite mit Veränderungen im Hippocampus einhergehen. Verschiedene Studien zeigen Auswirkungen von ELS zum einen auf die neuronale Plastizität und Funktion im Bereich des Hippocampus und zum anderen auf die WM-Leistung (3, 4, 13). ELS ist wahrscheinlich assoziiert mit einer chronischen CRHR1-Aktivierung, was langfristig zur Atrophie der Dendriten und zu anderen strukturellen Schäden im Hippocampus führen könnte (10, 11, 18, 20). Es scheint, dass ELS eine Reihe neurobiologischer Veränderungen auslöst, die zu einer Störung kognitiver Funktionen im Erwachsenenalter führen.

Mit der vorliegenden Studie ist erstmals ein Hinweis darauf erbracht, dass Polymorphismen im CRHR1-Gen die Auswirkung von ELS auf die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses modifizieren. Personen mit vulnerablen Genotyp und ELS können im Erwachsenenalter subtile kognitive Defizite entwickeln. Diese Veränderungen treten vor tatsächlichen psychopathologischen Symptomen auf und könnten damit als frühe diagnostische Marker fungieren. Unterstützt wird diese These durch den in zahlreichen Studien bestätigten Zusammenhang zwischen Depression und ELS (5) und durch den vielfachen Nachweis von WM-Störungen bei Depressionspatienten (28, 29).

Die Grenzen bezüglich der Aussagekraft der vorliegenden Studie resultieren vor allem aus folgenden Problemen. Die ELS-Messung erfolgte ausschließlich subjektiv über den CTQ. Außerdem wurden keine longitudinalen Daten erhoben, so dass unklar bleibt, ob zum Zeitpunkt der Studie gesunde Probanden im späteren Verlauf noch psychische Störungen entwickeln werden. Allerdings wurden Probanden einer großen Altersspanne getestet; somit ist innerhalb der Stichprobe eine nicht unerhebliche Zahl an Personen enthalten, die bereits ein mittleres oder gar hohes Alter erreicht haben, ohne psychopathologische Symptome zu entwickeln. Die Grenzen zwischen den ELS-Niveaus entsprechen der 25., 50. und 75. Perzentile. Angesichts der Tatsache, dass ausschließlich gesunde Probanden untersucht wurden, könnte diese Unterteilung bei einigen Probanden zu einer Überbewertung der Schwere der ELS-Erfahrung geführt haben. In jedem Fall bleiben die Aussagen der vorliegenden Studie auf gesunde Probanden beschränkt. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob sich die Ergebnisse auf Patienten mit depressiven Erkrankungen übertragen lassen. Außerdem könnten bildgebende Studien mehr zu den neuronalen WM-Prozessen und ihrer anatomischen Lokalisation herausfinden und klären in welcher Form sich Genotyp und ELS hier auswirken.

Viele Menschen mit adversen Kindheitserfahrungen bleiben ein Leben lang psychisch gesund, andere entwickeln depressive Erkrankungen oder Angststörungen (42). Zukünftige Untersuchungen sollten sich der Frage widmen, durch welche Mechanismen solche Unterschiede zustande kommen. Bereits existierende Studien haben zur Untersuchung genetischer Einflüsse bei gesunden Probanden bildgebende Verfahren (27) oder neuroendokrinologische Messungen (26) genutzt. Eine 2-back-Aufgabe zur Testung des Arbeitsgedächtnisses, wie sie in der vorliegenden Studie verwendet wurde, stellt ein rasch, leicht und kostengünstig durchführbares Verfahren zur Klärung der Frage dar, ob ein Individuum mit ELS und vulnerablen Genotyp ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung psychopathologischer Störungen besitzt.

4.3 Paper 3

In einem dritten Schritt wurde der Interaktionseffekt von Lebensalter und Variationen im CRHR1-Gen auf die WM-Leistung untersucht. Zugrunde liegt die Vermutung, dass Individuen, die auf den SNPs rs110402 und rs242924 für G homozygot sind, eine gestörte WM-Leistung aufweisen. Das CRH-System reagiert stark auf äußere Einflüsse und spielt eine Schlüsselrolle für neuroendokrine Reaktionen und für Verhalten gegenüber Stress (14, 15, 43). Chronischer Stress reduziert die synaptische Funktion und die neuronale Plastizität und

stört das Lernen sowie die Gedächtnisfunktion (20). In vitro führte eine CRH-Gabe auf Hippocampus-Gewebe zum Verlust von Nervenzellfortsätzen, Reduzierung der Verzweigung und Verkürzung der Dendriten (16, 44, 45). Diese CRH-vermittelte Nervenzellatrophie wird mit Gedächtnisdefiziten in Verbindung gebracht (19). Eine medikamentöse CRHR1-Blockung oder eine genetische Variation im CRHR1-Gen, die den CRH-CRHR1-Signalweg hemmt, führt hingegen zu stärkerer neuronaler Verzweigung (44). Infolge einer CRH-Gabe in die Gehirne junger Ratten kam es zu fortschreitendem Neuronen-Verlust, chronisch gesteigerter CRH-Produktion sowie massiver Aktivierung und CRHR1-Hochregulierung im Hippocampus und schließlich zu lebenslang eingeschränkter Gedächtnisfunktion (46, 47). Die Gabe eines CRHR1-Blockers konnte diese Effekte verhindern (18). Die CRH-Produktion steigt mit dem Alter an, wodurch der CRH-CRHR1-Signalweg eventuell übermäßig aktiviert wird, was zu einer Beeinträchtigung von Hippocampus-Funktion und Arbeitsgedächtnis führen könnte (35).

Geistige Vorgänge laufen im Alter langsamer ab. Dies könnte zu Effektivitätsverlusten von WM-Prozessen beitragen, die wiederum Einschränkungen bei Kodierung und Aufrechterhaltung von Gedächtnisinhalten bedingen (1). Obwohl die Ergebnisse der vorliegenden Studie die erwarteten Effekte des Alterns auf die Reaktionszeit zeigten, gab es keine Interaktion mit dem Genotyp, was der Möglichkeit, die WM-Störung beim GG-Genotyp könnte mit einer generellen Verlangsamung kognitiver Prozesse zusammenhängen, widerspricht.

Da in anderen Studien geschlechtsbedingte Unterschiede in der CRH- und Cortisol-Produktion (48, 49) festgestellt wurden, wurde in der vorliegenden Studie Geschlecht als Moderatorvariable ausgeschlossen, indem es als Kovariate in alle Analysen integriert wurde. Die Ergebnisse aus Paper 3 zeigen bezogen auf das mittlere Lebensalter für die AT-Träger bessere WM-Leistungen als für den GG-Genotyp. Zwar wiesen die Probanden der mittleren Altersgruppe höhere CTQ-Werte auf, was auf eine stärkere ELS-Erfahrung hinweist, doch unterschieden sich die Genotypen bezüglich der CTQ-Werte nicht voneinander und es gab auch keinen Interaktionseffekt von Genotyp und Alter auf den CTQ-Wert. Dennoch wurde die ELS-Erfahrung als Kovariate in alle Analysen integriert, um sie als mögliche Moderatorvariable zu erkennen. Die Ergebnisse legen nahe, dass mittelalte AT-Träger tatsächlich stressresistenter sind, was mit einem niedrigeren CRH-Level und damit einhergehender reduzierter Aktivierung bzw. Herunterregulierung von CRHR1 zusammenhängen könnte.

Da die Ergebnisse der vorliegenden Studie WM-spezifisch sind, ist es unwahrscheinlich, dass die für die mittelalten Individuen des GG-Genotyps festgestellte Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses mit einem alters- und/oder stressbedingten Plastizitätsverlust im präfrontalen Cortex zusammenhängt (50), denn in diesem Fall hätten andere kognitive Prozesse ebenso betroffen sein müssen.

Ein Einfluss von Variationen im CRHR1-Gen auf die Gedächtnisleistung wird auch durch neuere Daten bekräftigt, die zeigen, dass SNPs auf dem CRHR1-Gen die metabolische Aktivität in anterioren Hippocampus-Regionen beeinflussen (40). In medialen Temporallappenanteilen von Individuen mit dem GG-Genotyp sind abnehmende BOLD-Signale beobachtet worden (27). Frühere Studien bringen die AT-Allele mit einer erhöhten Widerstandskraft gegenüber Stress in Verbindung und vermuten, dass diese Allele vor der Entwicklung einer Depression nach moderatem oder schwerem ELS schützen (22, 23).

Höhere CRH-Konzentrationen bei Individuen mit dem stressanfälligeren GG-Genotyp führen vermutlich zu massiver Aktivierung und Hochregulation von CRHR1 und infolgedessen zu einer verminderten Gedächtnisfunktion schon im mittleren Lebensalter (44, 46, 47). Später aber, am Übergang vom mittleren zum hohen Lebensalter, scheint der CRH-Anstieg weniger ausgeprägt als bei den AT-Trägern zu sein.

Um den neurobiologischen Signalweg zu verstehen, der von den genetischen Unterschieden zur Störung des Arbeitsgedächtnisses führt, sollte in zukünftigen Studien durch bildgebende Verfahren der genauere Einfluss von Genotyp und Lebensalter auf die neuronalen Korrelate des Arbeitsgedächtnisses untersucht werden. Frühere Studienergebnisse lassen vermuten, dass stressbedingte WM-Beeinträchtigungen mit einem reduzierten BOLD-Signal im dorsolateralen präfrontalen Cortex (51) und einer reduzierten frontalen Theta-Aktivität (52) im EEG in Verbindung stehen. Es bleibt zu prüfen, ob es zwischen dem frühzeitigen Beginn von WM-Störungen beim stressanfälligen GG-Genotyp und diesen neurobiologischen Markern eine Beziehung gibt.

In der vorliegenden Studie wurde eine 2-back-Aufgabe mit emotional konnotierten Begriffen verwendet (29), um herauszufinden, ob alters- und eventuell auch Genotyp-abhängige kognitive Einschränkungen wenigstens teilweise durch positive Stimuli kompensiert werden können. Zwar konnten positive Stimuli die Gedächtnisleistung in der Gruppe der alten Probanden nicht grundsätzlich verbessern, die Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Wortvalenz das Arbeitsgedächtnis in Abhängigkeit vom Genotyp beeinflussen kann: positive Stimuli förderten die Leistung der AT-Träger, nicht aber der Individuen vom GG-Genotyp. Die Tendenz, positive Informationen bevorzugt zu erinnern, könnte Ausdruck einer

erfolgreicheren Emotionsregulation sein und zu einer positiveren Grundstimmung führen (53). Mitverantwortlich für den Einfluss der Polymorphismen im CRHR1-Gen auf die Entwicklung einer Depression im Erwachsenenalter infolge einer ELS-Erfahrung könnte also die Schlüsselrolle von CRHR1 für die Festigung von Erinnerungen sein (23). Dafür spricht auch, dass experimentelle Studien die Beteiligung von CRH an der Vermittlung des Effekts emotionaler Stimuli auf die Sicherung von Gedächtnisinhalten zeigen konnten (54).

Wenn man die Ergebnisse der vorliegenden Studie betrachtet, muss berücksichtigt werden, dass keine longitudinalen Daten erhoben wurden. Zukünftige Studien sollten deshalb eine Kohorte vom jungen bis hinein ins mittlere Lebensalter untersuchen, um den vorzeitigen Abfall der Arbeitsgedächtnisleistung beim GG-Genotyp zu bestätigen. Auch sollten Daten zum sozioökonomischen Status erhoben werden, um einen möglichen Zusammenhang zwischen WM-Beeinträchtigung und sozialer bzw. beruflicher Benachteiligung zu erkennen. Bereits in früheren Studien ist eine vermehrte Stressanfälligkeit und ein erhöhtes Depressionsrisiko beim GG-Genotyp nach ELS-Erfahrung beobachtet worden. Deshalb wurde der CTQ-Wert als Kovariate in alle Analysen integriert. Es ist durchaus denkbar, dass die WM-Beeinträchtigung bei den mittelalten Individuen des GG-Genotyps nicht nur auf eine erhöhte Stressvulnerabilität hinweist, sondern auch als Prodromalerscheinung einer sich entwickelnden Depression gedeutet werden kann. Jedoch sind die Probanden im Vorfeld der Studie auf psychiatrische Störungen hin untersucht worden und außerdem unterscheidet sich innerhalb der alten Gruppe der GG-Genotyp bezüglich der WM-Leistung nicht von den mutmaßlich stressresistenteren AT-Trägern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Studie erstmals darlegt, dass Variationen im CRHR1-Gen den Effekt des Lebensalters auf individuelle Unterschiede in der WM-Leistung modulieren können. Ein vulnerabler Genotyp könnte mit erhöhtem Risiko für vorzeitige Verschlechterung von Gedächtnisfunktionen einhergehen. Das Arbeitsgedächtnis ist ein essenzieller Bestandteil vieler kognitiver Operationen, vom Treffen komplexer Entscheidungen bis hin zur selektiven Aufmerksamkeit (55), und trägt folglich in hohem Maße zu Erfolg im Arbeits- und Alltagsleben bei (56). Da sich die risikobehaftete Gruppe im mittleren Lebensalter und damit in der Regel auf dem Höhepunkt persönlicher und beruflicher Entwicklung befindet, sind für die betroffenen Individuen frühzeitige Maßnahmen zur Verbesserung der Gedächtnisleistung besonders wichtig. Neben Vitamin E (57) hat sich kürzlich die Neurofeedback-Methode als vielversprechende Möglichkeit erwiesen, um die Effizienz von kognitivem Training weiter zu verbessern (58, 59).

5. LITERATUR

- 1 Craik, F.I., & Rose, N.S. Memory encoding and aging: a neurocognitive perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36(7):1729-39.
- 2 Hayden, K.M., Reed, B.R., Manly, J.J., Tommet, D., Pietrzak, R.H., Chelune, G.J., Yang, F.M., Revell, A.J., Bennett, D.A., & Jones, R.N. Cognitive decline in the elderly: an analysis of population heterogeneity. *Age Ageing* 2011;40(6):684-9.
- 3 Gould F, Clarke J, Heim C, Harvey PD, Majer M, Nemeroff CB. The effects of child abuse and neglect on cognitive functioning in adulthood. *J Psychiatr Res* 2012; 46:500–6.
- 4 Sheng H, Xu Y, Chen Y, Zhang Y, Xu X, He C, Ni X. CRH-R1 and CRH-R2 differentially modulate dendritic outgrowth of hippocampal neurons. *Endocrine* 2012;41:458–64.
- 5 Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:846–56.
- 6 Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry* 2001;158:575–81.
- 7 Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:693–710.
- 8 Carpenter LL, Tyrka AR, Ross NS, Khoury L, Anderson GM, Price LH. Effects of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol Psychiatry* 2009;66:69–75.
- 9 Klaassens ER, van Noorden MS, Giltay EJ, van Pelt J, van Veen T, Zitman FG. Effects of childhood trauma on HPA-axis reactivity in women free of lifetime psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:889–94.
- 10 Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behavior and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:434–45.
- 11 Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, Zwanzger P, Lenzen T, Grotegerd D, Domschke K, Hohoff C, Ohrmann P, Bauer J, Lindner C, Postert C, Konrad C, Arolt V, Heindel W, Suslow T, Kugel H. Limbic scars: Long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2012;71:286–93.
- 12 Aust S, Alkan Härtwig E, Koelsch S, Heekeren HR, Heuser I, Bajbouj M. How emotional abilities modulate the influence of early life stress on hippocampal functioning. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014;9(7):1038-45.
- 13 Jin F, Li L, Shi M, Li Z, Zhou J, Chen L. The longitudinal study of rat hippocampus influenced by stress: Early adverse experience enhances hippocampal vulnerability and working memory deficit in adult rats. *Behav Brain Res* 2013;246:116–24.
- 14 Dunn AJ, Berridge CW. Is corticotropin-releasing factor a mediator of stress responses? *Ann N Y Acad Sci* 1990;579:183–191.
- 15 Owens CB, Nemeroff MJ. Stress, corticotropin-releasing factor neurons, and the actions of benzodiazepines. *Clin Neuropharmacol* 1992;15(Suppl 1 Pt A):155A–156A.
- 16 Zhang Y, Liu W, Ma C, Geng J, Li Y, Li S, Yu F, Zhang X, Cong B. Endoplasmic reticulum stress contributes to CRH-induced hippocampal neuron apoptosis. *Exp Cell Res* 2012;318:732-40.
- 17 Öztekin I, McElree B, Staresina BP, Davachi L. Working memory retrieval: contributions of the left prefrontal cortex, the left posterior parietal cortex, and the hippocampus. *J Cogn Neurosci* 2009;21:581-93.

- 18 Ivy AS, Rex CS, Chen Y, Dubé C, Maras PM, Grigoriadis DE, Gall CM, Lynch G, Baram TZ. Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors. *J Neurosci* 2010;30:13005–15.
- 19 Chen Y, Rex CS, Rice CJ, Dubé CM, Gall CM, Lynch G, Baram TZ. Correlated memory defects and hippocampal dendritic spine loss after acute stress involve corticotropin-releasing hormone signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:13123–28.
- 20 Maras PM, Baram TZ. Sculpting the hippocampus from within: stress, spines, and CRH. *Trends Neurosci* 2012;35:315–24.
- 21 Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Newport DJ, Stowe ZN, Heim C, Nemeroff CB, Schwartz A, Cubells JF, Ressler KJ. Influence of child abuse on adult depression. Moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:190–200.
- 22 Heim C, Bradley B, Mletzko TC, Deveau TC, Musselman DL, Nemeroff CB, Ressler KJ, Binder EB. Effect of childhood trauma on adult depression and neuroendocrine function: sex-specific moderation by CRH receptor 1 gene. *Front Behav Neurosci* 2009;3:41.
- 23 Polanczyk G, Caspi A, Williams B, Price TS, Danese A, Sugden K, Uhler R, Poulton R, Moffitt TE. Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:978–85.
- 24 Ressler KJ, Bradley B, Mercer KB, Deveau TC, Smith AK, Gillespie CF, Nemeroff CB, Cubells JF, Binder EB. Polymorphisms in CRHR1 and the serotonin transporter loci: Gene-gene-environment interactions on depressive symptoms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B:812–24.
- 25 Kranzler HR, Feinn R, Nelson EC, Covault J, Anton RF, Farrer L, Gelernter J. A CRHR1 haplotype moderates the effect of adverse childhood experiences on lifetime risk of major depressive episode in African-American women. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011;156B: 960–8.
- 26 Tyrka AR, Price LH, Gelernter J, Schepker C, Anderson GM, Carpenter LL. Interaction of childhood maltreatment with the corticotropin-releasing hormone receptor gene: Effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity. *Biol Psychiatry* 2009;66:681–5.
- 27 Hsu DT, Mickey BJ, Langenecker SA, Heitzeg MM, Love TM, Wang H, Kennedy SE, Peciña M, Shafir T, Hodgkinson CA, Enoch MA, Goldman D, Zubieta JK. Variation in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene influences fMRI signal responses during emotional stimulus processing. *J Neurosci* 2012;32:3253–60.
- 28 McClintock SM, Husain MM, Greer TL, Cullum CM. Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: A review and synthesis. *Neuropsychology* 2010;24:9–34.
- 29 Grimm S, Weigand A, Kazzer P, Jacobs AM, Bajbouj M. Neural mechanisms underlying the integration of emotion and working memory. *Neuroimage* 2012;61:1188–94.
- 30 Reuter-Lorenz PA, Park DC. Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2010;65:405–15.
- 31 Sander MC, Lindenberger U, Werkle-Bergner M. Lifespan age differences in working memory: a two-component framework. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2007–33.
- 32 Walhovd KB, Westlye LT, Amlien I, Espeseth T, Reinvang I, Raz N, Agartz I, Salat DH, Greve DN, Fischl B, Dale AM, Fjell AM. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiol Aging* 2011;32:916–32.
- 33 Hara Y, Rapp PR, Morrison JH. Neuronal and morphological bases of cognitive decline in aged rhesus monkeys. *Age (Dordr)* 2012;34:1051–73.
- 34 Knoop AJ, Gerritsen L, van der Graaf Y, Mali WP, Geerlings MI. Loss of entorhinal cortex and hippocampal volumes compared to whole brain volume in normal aging: the SMART-Medea study. *Psychiatry Res* 2012;203:31–7.

- 35 Aguilera G. HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging. *Exp Gerontol* 2011;46:90-5.
- 36 Raz, N., Lindenberger, U., Ghisletta, P., Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., & Acker, J.D. Neuroanatomical correlates of fluid intelligence in healthy adults and persons with vascular risk factors. *Cereb Cortex* 2008;18(3):718-26.
- 37 Bäckman, L., Nyberg, L., Lindenberger, U., Li, S.C., & Farde, L. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(6):791-807.
- 38 Isaacowitz, D.M., Allard, E.S., Murphy, N.A., & Schlangel, M. The time course of age-related preferences toward positive and negative stimuli. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2009;64(2):188-92.
- 39 Finkel, D., Reynolds, C.A., McArdle, J.J., Hamagami, F., & Pedersen, N.L. Genetic variance in processing speed drives variation in aging of spatial and memory abilities. *Dev Psychol* 2009;45(3):820-34.
- 40 Rogers J, Raveendran M, Fawcett GL, Fox AS, Shelton SE, Oler JA, Cheverud J, Muzny DM, Gibbs RA, Davidson RJ, Kalin NH. CRHR1 genotypes, neural circuits and the diathesis for anxiety and depression. *Mol Psychiatry* 2013;18:700–7.
- 41 DeYoung CG, Cicchetti D, Rogosch FA. Moderation of the association between childhood maltreatment and neuroticism by the corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:898–906.
- 42 Silk JS, Vanderbilt-Adriance E, Shaw DS, Forbes EE, Whalen DJ, Ryan ND, Dahl RE. Resilience among children and adolescents at risk for depression: Mediation and moderation across social and neurobiological contexts. *Dev Psychopathol* 2007;19:841–65.
- 43 Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry* 2010;15:574-88.
- 44 Chen Y, Brunson KL, Adelman G, Bender RA, Frotscher M, Baram TZ. Hippocampal corticotropin releasing hormone: pre- and postsynaptic location and release by stress. *Neuroscience* 2004;126:533-40.
- 45 Chen Y, Dube CM, Rice CJ, Baram TZ. Rapid loss of dendritic spines after stress involves derangement of spine dynamics by corticotropin-releasing hormone. *J Neurosci* 2008;28:2903-11.
- 46 Brunson KL, Avishai-Eliner S, Hatalski CG, Baram TZ. Neurobiology of the stress response early in life: evolution of a concept and the role of corticotropin releasing hormone. *Mol Psychiatry* 2001;6:647-56.
- 47 Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Bender R, Chen Y, Baram TZ. Long-term, progressive hippocampal cell loss and dysfunction induced by early-life administration of corticotropin-releasing hormone reproduce the effects of early-life stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:8856-61.
- 48 Bao AM, Swaab DF. Gender difference in age-related number of corticotropin-releasing hormone-expressing neurons in the human hypothalamic paraventricular nucleus and the role of sex hormones. *Neuroendocrinology* 2007;85:27-36.
- 49 Heuser IJ, Gotthardt U, Schweiger U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Holsboer F. Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. *Neurobiol Aging* 1994;15:227-31.
- 50 McEwen BS, Morrison JH. The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. *Neuron* 2013;79:16-29.
- 51 Qin S, Hermans EJ, van Marle HJ, Luo J, Fernandez G. Acute psychological stress reduces working memory-related activity in the dorsolateral prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2009;66:25-32.
- 52 Gärtner M, Rohde-Liebenau L, Grimm S, Bajbouj M. Working memory-related frontal theta activity is decreased under acute stress. *Psychoneuroendocrinology* 2014;43:105-13.

- 53 Nashiro K, Sakaki M, Mather M. Age differences in brain activity during emotion processing: reflections of age-related decline or increased emotion regulation? *Gerontology* 2012;58:156-63.
- 54 Hubbard DT, Nakashima BR, Lee I, Takahashi LK. Activation of basolateral amygdale corticotropin-releasing factor 1 receptors modulates the consolidation of contextual fear. *Neuroscience* 2007;150:818-28.
- 55 Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:829-39.
- 56 Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. *Annu Rev Psychol* 2012;63:201-26.
- 57 Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, Love S, Schellenberg GD, McCarten JR, Malphurs J, Prieto S, Chen P, Loreck DJ, Trapp G, Bakshi RS, Mintzer JE, Heidebrink JL, Vidal-Cardona A, Arroyo LM, Cruz AR, Zachariah S, Kowall NW, Chopra MP, Craft S, Thielke S, Turvey CL, Woodman C, Monnell KA, Gordon K, Tomaska J, Segal Y, Peduzzi PN, Guarino PD. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014;311(1):33-44.
- 58 Lee TS, Goh SJA, Quek SY, Phillips R, Guan CT, Cheung YB, Feng L, Teng SS, Wang CC, Chin ZY, Zhang H, Ng TP, Lee J, Keefe R, Krishnan KR. A brain-computer interface based cognitive training system for healthy elderly: a randomized control pilot study for usability and preliminary efficacy. *PLoS One* 2013;8(11):e79419.
- 59 Staufenbiel SM, Brouwer AM, Keizer AW, van Wouwe NC. Effect of beta and gamma neurofeedback on memory and intelligence in the elderly. *Biol Psychol* 2014;95:74-85.

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Philipp Fuge hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Fuge P, Grimm S, Weigand A, Fan Y, Gärtner M, Feeser M, Bajbouj M. Assessment of age-related changes in cognitive functions using EmoCogMeter, a novel tablet-computer based approach. J Vis Exp 2014;84:doi10.3791/50942.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

- Einweisung der Probanden im Vorfeld der Tests, Ansprechpartner während der Tests
- Durchführung der Blutentnahmen
- Literaturrecherche
- Berechnung und Prüfung der Ergebnisse mittels SPSS
- Erstellen der Tabellen und Abbildungen
- Verfassen des Methoden- und Ergebnisteils

Publikation 2:

Fuge P, Aust S, Fan Y, Weigand A, Gärtner M, Feeser M, Bajbouj M, Grimm S. Interaction of early life stress and corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on working memory. Biol Psychiatry 2014;76:888-94.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

- Einweisung der Probanden im Vorfeld der Tests, Ansprechpartner während der Tests
- Durchführung der Blutentnahmen
- Literaturrecherche
- Berechnung und Prüfung der Ergebnisse mittels SPSS
- Erstellen der Tabellen und Abbildungen
- Verfassen des Methoden- und Ergebnisteils

Publikation 3:

Grimm S, Gärtner M, Fuge P, Fan Y, Weigand A, Feeser M, Aust S, Heekeren HR, Jacobs A, Heuser I, Bajbouj M. Variations in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene modulates age effects on working memory. J Psychiatr Res 2015;61:57-63.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

- Einweisung der Probanden im Vorfeld der Tests, Ansprechpartner während der Tests
- Durchführung der Blutentnahmen
- Berechnung und Prüfung der Ergebnisse mittels SPSS

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Paper 1:

Fuge P, Grimm S, Weigand A, Fan Y, Gärtner M, Feeser M, Bajbouj M. Assessment of age-related changes in cognitive functions using EmoCogMeter, a novel tablet-computer based approach. *Journal of Visualized Experiments* 2014;84:1-11.

<http://dx.doi.org/10.3791/50942>

Paper2:

Fuge P, Aust S, Fan Y, Weigand A, Gärtner M, Feeser M, Bajbouj M, Grimm S. Interaction of early life stress and corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on working memory. *Biological Psychiatry* 2014;76:888-94.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.016>

Paper 3:

Grimm S, Gärtner M, Fuge P, Fan Y, Weigand A, Feeser M, Aust S, Heekeren HR, Jacobs A, Heuser I, Bajbouj M. Variations in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene modulates age effects on working memory. *Journal of Psychiatric Research* 2015;61:57-63.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.12.001>

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Fuge P, Grimm S, Weigand A, Fan Y, Gärtner M, Feeser M, Bajbouj M. Assessment of age-related changes in cognitive functions using EmoCogMeter, a novel tablet-computer based approach. *Journal of Visualized Experiments* 2014;84:1-11.

Fuge P, Aust S, Fan Y, Weigand A, Gärtner M, Feeser M, Bajbouj M, Grimm S. Interaction of early life stress and corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on working memory. *Biological Psychiatry* 2014;76:888-94.

Grimm S, Gärtner M, Fuge P, Fan Y, Weigand A, Feeser M, Aust S, Heekeren HR, Jacobs A, Heuser I, Bajbouj M. Variations in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene modulates age effects on working memory. *Journal of Psychiatric Research* 2015;61:57-63.

Weigand A, Feeser M, Gärtner M, Brandt E, Fan Y, Fuge P, Böker H, Bajbouj M, Grimm S. Effects of intranasal oxytocin prior to encoding and retrieval on recognition memory. *Psychopharmacology* 2013;227(2):321-9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Philipp Fuge, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der Effekte von Early Life Stress, Alter und Genotyp auf das Arbeitsgedächtnis unter Nutzung des EmoCogMeters“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich durch Studium und Promotion begleitet haben.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Bajbouj, danke ich für die Möglichkeit, in der immer freundlichen und hilfsbereiten Atmosphäre seiner Arbeitsgruppe meine Promotion zu schreiben. Matti Gärtner, Yan Fan, Sabine Aust und Anne Weigand haben mir viele wertvolle Hinweise gegeben und mich immer wieder tatkräftig unterstützt. Ich danke für die vielen interessanten Gespräche und Anregungen.

Von großer Bedeutung für die Entstehung und Fertigstellung meines Anteils an den hier vorliegenden Publikationen war die Betreuung des Arbeitsprozesses durch Simone Grimm, die mir immer wieder wertvolle Literaturhinweise gegeben, mir bei den statistischen Berechnungen geholfen, meine Texte oft genug auch mehrfach gelesen und mit vielen Verbesserungsvorschlägen versehen hat. Vielen Dank!

Besonderer Dank gebührt meinem Lebenspartner, der mir mein Studium ermöglicht und meine Arbeit mit viel Geduld und Verständnis begleitet hat.