

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Univ.-Professor Dr. J. Deckert

**EEG Untersuchung zum Zusammenhang zwischen
genetischen Variationen im *COMT* Polymorphismus und
neuronalen Korrelaten der Emotionsverarbeitung und
Aufmerksamkeitsprozessen**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von Yvonne Waning

aus Wonfurt

Würzburg, Juni 2014



Referent: Priv.-Doz. Dr. M. J. Herrmann

Koreferent: Prof. Dr. Claudia Sommer

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2014

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Theoretische Einführung	3
2.1. Grundlagen zu Emotion und Aufmerksamkeit	3
2.1.1. Neurophysiologische Korrelate von Emotion und Aufmerksamkeit	4
2.2.2. Interaktion zwischen Emotion und Aufmerksamkeit	6
2.2. Elektrophysiologie	7
2.2.1. EEG und Ereigniskorrelierte Potentiale	7
2.2.2. Ereigniskorrelierte Potentiale und emotionale Verarbeitung	8
2.2.3. Ereigniskorrelierte Potentiale und Aufmerksamkeit	9
2.2.1. Ereigniskorrelierte Potentiale und Interaktion zwischen Emotion und Aufmerksamkeit	10
2.3. Catechol-O- Methyltransferase (COMT).....	11
2.3.1. Dopamin.....	11
2.3.2. Tonische und Phasische Dopaminfreisetzung.....	12
2.3.3. Genstruktur und Aufgaben der COMT	13
2.3.4. COMT Val108/158Met Polymorphismus.....	14
2.3.5. Einfluss des COMT Val108/158Met Polymorphismus auf Psychische Erkrankungen.....	15
2.3.6. Einfluss des COMT Val108/158Met Polymorphismus auf Kognition und Emotion	17
3 Ziel dieser Arbeit	20
4 Material und Methoden	22
4.1. Probanden	22
4.2. Fragebögen.....	22
4.3. Genotypisierung	24
4.4. Versuchsablauf.....	24
4.5. Auswertung	27

4.5.1. Auswahl der Versuchspersonen	27
4.5.2. Auswertung der EEG- Daten	28
4.6. Statistische Auswertung	29
4.6.1. Verhaltensdaten.....	29
4.6.1. EEG- Daten	29
5 Ergebnisse.....	31
5.1. Verhaltensdaten.....	31
5.1.1. Fragebögen.....	31
5.1.2. Zählleistung.....	32
5.1.3. Arousal-Rating	33
5.2. Elektrophysiologische Daten	34
5.2.1. Passives Betrachten.....	34
5.2.1.1. EPN	34
5.2.1.2. LPP.....	37
5.2.2. Aufmerksamkeitseffekte	38
5.2.2.1. EPN	38
5.2.2.2. LPP	42
6 Diskussion.....	46
6.1. Verhaltensdaten.....	46
6.2. Elektrophysiologische Daten	48
6.3. Einfluss des <i>COMT</i> - Genotyps auf die Elektrophysiologischen Daten	52
7 Zusammenfassung	61
8 Literaturverzeichnis	63

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Tonische und Phasische Dopaminfreisetzung	S.13
Abb. 2: Anordnung der Elektroden	S.25
Abb. 3: Präsentation der Bilder in 4 Blöcken in zufälliger Reihenfolge der Blöcke	S.26
Abb. 4: Potentiale beim passiven Betrachten emotionaler visueller Stimuli über der Elektrode Oz gemittelt über alle 48 Probanden	S. 35
Abb. 5: LPP beim passiven Betrachten visueller Stimuli über der Elektrode Pz gemittelt über alle Probanden	S. 37
Abb.6: Potential für die Bedingung Aufmerksamkeit über der Elektrode Oz gemittelt über alle drei emotionale Kategorien und alle Probanden	S. 39
Abb.7: LPP für die Bedingung Aufmerksamkeit über der Elektrode Pz gemittelt über alle Probanden und emotionalen Kategorien	S. 42
Abb. 8: LPP für die Aufmerksamkeitsbedingung getrennt für die emotionalen Kategorien	S. 43
Abb. 9: Differenzkurven zwischen Target und Non Target	S. 44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Genotypen und Geschlechtsverteilung der Probanden	S. 27
Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweiligen Auswertung der Fragebögen, sowie T und p Werte des t- Testes zwischen den Genotypen	S. 32
Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen für die Fehleranzahl beim Zählen der verschiedenen Bilderkategorien in Prozent	S. 33
Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen des Arousalratings für die verschiedenen Bilderkategorien und Genotypen.	S. 34
Tabelle 5: Korrelation zwischen Zählleistung und Arousalrating innerhalb der emotionalen Kategorien	S.34
Tabelle 6: Gemittelte Potentiale in μV beim passiven Betrachten für die verschiedenen Zeiträume und emotionalen Bedingungen aufgeteilt nach Genotypen	S.36
Tabelle 7: Gemittelte Potentiale der LPP in μV beim passiven Betrachten der verschiedenen emotionalen Bilder aufgeteilt nach Genotypen	S.38
Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichung der Potentiale der EPN in μV für die jeweilige emotionale Kategorie und Aufmerksamkeitsinstruktion getrennt nach Genotypen	S.40
Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichung der Potentiale des ersten und zweiten Zeitfensters in μV für die jeweilige emotionale Kategorie und Aufmerksamkeitsinstruktion getrennt nach Genotypen	S.41

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichung der Potentiale der
LPP für die jeweilige emotionale Kategorie und
Aufmerksamkeitsinstruktion getrennt nach Genotypen

S. 45

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits- Defizit- Hyperaktivitäts- Syndrom
ASRS	Adult Self Report Scale
BDI2	Beck Depression Inventory
BOLD	Blood Oxygen Level Dependence
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DAT	Dopamintransporter
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereignis-korreliertes Potential
EPN	Early Posterior Negativity
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
IAPS	International Affective Picture System
IQ	Intelligenz- Quotient
LPP	Late Positive Potential
M	Mittelwert
Met	Methionin
μV	Mikrovolt
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
ms	Millisekunden
MWST	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
SD	Standardabweichung

SN	Selection Negativity
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
STAI-G	State Trait Angst Inventar
Val	Valin
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

1 Einleitung

„Niemand kann aus seiner Haut.“ Nur eines der vielen Zitate, die darüber nachdenken lassen, wieso ein Mensch so ist, wie er eben ist und nicht anders. Wieso wir in Situation auf bestimmte Weise reagieren auch wenn wir doch vielleicht manchmal lieber alles ganz anders machen würden. Doch woran liegt das? Die Gene? Oder die Umwelt? Nicht umsonst wird das 20. Jahrhundert als das Jahrhundert der Genetik bezeichnet. 1903 wurden die Chromosomen als Träger der Erbsubstanz erkannt. 1953 postulierten Watson und Crick die Doppelhelixstruktur der DNA. Und im Jahre 2003 gelang schließlich im Rahmen des Humangenomprojektes die Sequenzierung des menschlichen Genoms. Heute weiß man, dass von den etwa 3,3 Milliarden Basenpaaren im menschlichen Genom etwa 99,9% zwischen den Individuen völlig identisch sind. Die verbleibenden 0,1% sind also für die Unterschiede zwischen den Menschen verantwortlich. Eine Möglichkeit der genetischen Variation ist der genetische Polymorphismus. Darunter versteht man das Auftreten von mehr als einer Genvariante (Allel) in einer Population. Das seltenere der Allele muss dabei mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 1% auftreten, da es sich sonst um eine Mutation handelt. Befindet sich die Veränderung an einer Base des DNA- Moleküls, spricht man auch von SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Unumstritten wird auch unser Verhalten durch genetische Variationen beeinflusst. Die Erbgänge dabei sind aber nicht monogen, sondern sehr komplex, was bedeutet, dass es keinen einzelnen isolierten genetischen Mechanismus gibt, sondern dass unser Verhalten durch zahlreiche genetische und umweltbedingte Mechanismen, die zudem miteinander interagieren können, beeinflusst wird. Eine Möglichkeit zur Untersuchung des Einflusses genetischer Polymorphismen auf menschliche Verhaltensweisen ist die Untersuchung durch Fragebögen oder neuropsychologische Test. Oftmals ist hier der Einfluss aber eher schwach oder inkonsistent (Malhotra & Goldman, 1999). Eine andere vielversprechende Möglichkeit ist die direkte Messung der Funktion spezifischer Gehirnsysteme, die an der Verarbeitung kognitiver und emotionaler Prozesse beteiligt sind, mit Hilfe von bildgebenden oder neurophysiologischen Methoden. Eine Möglichkeit dabei ist die Messung neuronaler Aktivität mittels EEG.

Das hier untersuchte Gen kodiert für die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), ein Enzym, das am Abbau der Transmitter im Gehirn, insbesondere von Dopamin, beteiligt ist. In einer früheren Studie konnte bereits ein Effekt des COMTMet158Val-Polymorphismus auf die Emotionsverarbeitung mittels EEG nachgewiesen werden (Herrmann et al., 2009). Allerdings wird der Effekt nur für die Verarbeitung von Bildern mit negativer Valenz beobachtet. Eine mögliche Hypothese hierzu ist, dass dies durch eine Verzerrung der Aufmerksamkeit in Richtung negativer Bilder bedingt ist. Daher wird in dieser Doktorarbeit der Einfluss des COMTMet158Val- Polymorphismus auf die Emotionsverarbeitung in Interaktion mit einer Aufmerksamkeitsinstruktion untersucht.

2 Theoretische Einführung

2.1. Grundlagen zu Emotion und Aufmerksamkeit

„Emotionen sind kein Luxus, sondern ein komplexes Hilfsmittel im Daseinskampf.“

– *Antonio R. Damasio*

Dieses Zitat deutet schon die enorme Wichtigkeit von Emotionen nicht nur auf evolutionärer Ebene, sondern auch in unseren täglichen Leben, hin. Bei der ganzen Komplexität des Themas Emotion existieren eine Vielzahl von Theorien und Definitionen. Daher ist dies auch nur ein kurzer Abriss des Themenkomplexes und auf keinen Fall eine vollständige Darstellung. Damasio unterscheidet sechs primäre (Glück, Traurigkeit, Angst, Wut, Überraschung, Ekel) und mehrere sekundäre Emotionen, die als Abwandlung von den primären zu verstehen sind. Laut seiner Theorie sind Emotionen vor allem neuronale Reaktionen, die durch ihre Abhängigkeit zu angeborenen Strukturen im Gehirn nach einem determinierten biologischen Muster ablaufen (Damasio, 1994). Ein anderes Modell zu Klassifizierung von Emotionen ist das dimensionale Modell. Es beschreibt, dass Emotionen entlang der Achsen Valenz (positiv vs. negativ) und Arousal (Intensität) variieren können (P. J. Lang, Bradley, & Cuthbert, 1990).

Eine physiologische Theorie entwickelten William James (1884) und Carl Lange (1922). Bei ihnen folgt durch die Stimulierung eines Sinnesorgans mit einem emotionalen Reiz zunächst die Aktivierung eines physiologischen Erregungsmusters. Die Wahrnehmung dieses veränderten Körperzustands ist die Emotion. Cannon kritisierte, dass physiologische Reaktionen zu langsam und zu unspezifisch seien, um die Ursache von Emotionen zu sein (Cannon, 1927). Cannon und Bard nahmen hingegen an, dass die körperliche Reaktion und das emotionale Erleben gleichzeitig und nicht nacheinander auftreten. Die Bedeutung der kognitiven Bewertung für das Emotionserleben zeigten Schachter und Singer in einem Experiment (Schachter & Singer, 1962). Sie erzeugten durch die Injektion von Adrenalin eine künstliche physiologische Erregung. Diese wurde von den Probanden je nachdem, wie sich das Umfeld verhielt, unterschiedlich interpretiert. Erregung alleine erzeugt also keine spezifische Emotion, sondern erst ihre Interpretation im situativen Kontext. So spielt

also auch die kognitive Bewertung einer Situation eine große Rolle bei der Entstehung einer Emotion.

Auch unabhängig von Emotionen strömen zu jedem Zeitpunkt auf uns Menschen eine Vielzahl von Informationen ein und zwar deutlich mehr als wir verarbeiten können. Aufmerksamkeit spielt eine wichtige Rolle für die Selektion zwischen wichtigen und störenden Informationen. Dabei wird zwischen 2 Arten von Aufmerksamkeit unterschieden, nämlich aktive und passive Aufmerksamkeit. Bei der passiven oder unwillkürlichen Aufmerksamkeit ist diese vor allem von den Eigenschaften des Stimulus abhängig, wie Farbe, Form, Bewegung und Intensität. Dabei folgt bei auffälligen Stimuli eine für kurze Zeit gesteigerte Aufmerksamkeit in Form einer Orientierungsreaktion. Bei der aktiven Aufmerksamkeit wird unabhängig von der Art des Stimulus die Konzentration gezielt auf bestimmte Objekte gelenkt. Diese Art der willentlichen Aufmerksamkeit steht im Zusammenhang mit Konzentration und kann über einen längeren Zeitraum aufrecht gehalten werden. Aufmerksamkeit ist somit wichtig für die gezielte Zuwendung der beschränkten kognitiven Ressourcen auf verhaltensrelevante Reize bei gleichzeitigem Ausblenden irrelevanter Information. Für die exogene unwillkürliche Aufmerksamkeit wird oft auch der Begriff „bottom-up“ verwendet. „Top-down“-Verarbeitung bezeichnet hingegen die nicht stimulusgebundene willkürliche Aufmerksamkeit (Buschman & Miller, 2007). Erwartete Stimuli erzeugen eine größere neuronale Antwort im visuellen Kortex als nicht erwartete (Desimone & Duncan, 1995). Hervorgerufen wird dies durch exzitatorische Signale aus dem präfrontalen Kortex, dem insgesamt eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Aufmerksamkeit zugeschrieben wird.

2.1.1. Neurophysiologische Korrelate von Emotion und Aufmerksamkeit

Wie bereits erwähnt scheint insbesondere der präfrontale Kortex eine wichtige Rolle bei der Kontrolle von Aufmerksamkeit zu spielen. Oftmals wird im Zusammenhang mit dem präfrontalen Kortex auch der Begriff „Exekutive Funktionen“ verwendet. Hiermit bezeichnet man höhere kognitive Funktionen, welche die Anpassung des menschlichen Verhaltens unter Berücksichtigung von Umweltbedingungen steuern. Dazu gehören

Gedächtnisleistungen, wie zum Beispiel das Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und auch die Regulation von Emotionen (Cohen, Braver, & O'Reilly, 1996). Der präfrontale Kortex kann in verschiedenen Subregionen unterteilt werden. Dazu gehören laterale und dorsale, ventrolaterale, mediale und orbitofrontale Regionen (Petrides, 1994). Zwischen diesen Regionen bestehen zahlreiche Verbindungen, ebenso wie zu anderen Hirnregionen. So erhält der dorsolaterale präfrontale Kortex vor allem Input von sensorischen Kortexen, die für die frühe Verarbeitung von Informationen verantwortlich sind. Auch wird ihm die Kontrolle von Aufmerksamkeit zugeschrieben (MacDonald, Cohen, Stenger, & Carter, 2000). Dagegen erhalten orbitofrontale Regionen Informationen über fortgeschrittene sensorische Verarbeitung (Carmichael & Price, 1995b). Es konvergieren folglich zahlreiche Informationen über die äußere Umwelt im PFC. Der mediale PFC ist mit dem Hypothalamus und anderen subkortikalen Regionen verbunden, ebenso wie der orbitofrontale Kortex mit der Amygdala (Carmichael & Price, 1995a).

Zahlreiche unterschiedliche Hirnstrukturen sind bei der Verarbeitung von Emotionen beteiligt. Allerdings konnte in einer Metaanalyse verschiedener PET und FMRI Studien (Phan, Wager, Taylor, & Liberzon, 2002) keine Hirnregionen gefunden werden, die während aller untersuchten Emotionen aktiv war. Es gibt aber Regionen, die mit unterschiedlichen individuellen Emotionen assoziiert werden können. So spielt zum Beispiel die Amygdala eine wichtige Rolle für die Verarbeitung von Furcht und dabei insbesondere beim Erkennen ängstlicher Gesichtsausdrücke (Adolphs, Tranel, Damasio, & Damasio, 1995) und bei der Furchtkonditionierung (Bechara et al., 1995; LeDoux, 1993). Desweiteren hat die Amygdala Bedeutung im Erkennen von Bedrohung und auf die Koordinierung angemessener Reaktionen auf die angstauslösenden Reaktionen (Scott et al., 1997). Dies erkennt man auch an der Aktivierung der Amygdala bei ängstlichen Gesichtsausdrücken, selbst wenn diese nicht explizit erkannt werden (Whalen et al., 1998). Außerdem findet eine Aktivierung der Amygdala bei negativen und positiven Bildern statt (Hamann, Ely, Grafton, & Kilts, 1999; Taylor, Liberzon, & Koeppe, 2000). Sie scheint folglich auch eine allgemeine Bedeutung bei der Verarbeitung emotionaler Reize unabhängig von ihrer Valenz zu haben. Eine allgemeinere Rolle in der Emotionsverarbeitung scheint der mediale präfrontale Kortex zu spielen. Er war in einer Metaanalyse in 40% der Studien bei mindestens vier von

fünf spezifischen Emotionen aktiviert (Phan et al., 2002). Sowohl emotionale Bilder, Filme, positive und negative Emotionen als auch Fröhlichkeit, Traurigkeit und Ekel aktivieren den MPK (Lane et al., 1997; Reiman et al., 1997). Dies könnte an kognitiven Aspekten der emotionalen Verarbeitung liegen, wie Aufmerksamkeit oder Identifikation der Emotion (Drevets and Raichle, 1998).

2.1.2. Interaktion zwischen Emotion und Aufmerksamkeit

Wie bereits angedeutet können Emotionen und Aufmerksamkeit nicht völlig getrennt voneinander betrachtet werden, sondern interagieren miteinander. So spendet man in der Regel emotionalen Stimuli von vorneherein mehr Aufmerksamkeit als neutralen Stimuli. In einem Suchtest werden Ziele mit emotionalem Inhalt schneller gefunden als Neutrale (Eastwood, Smilek, & Merikle, 2001). Allerdings dauert es länger die Farbe eines Bildes oder Wortes zu nennen, wenn dieses eine emotionale Bedeutung hat, was daran liegen könnte, dass bei begrenzter Kapazität emotionale Stimuli aufgrund ihrer evolutionären Bedeutung bevorzugt verarbeitet werden (Vuilleumier, 2005). Eine wichtige Struktur hierfür könnte wiederum die Amygdala sein. So konnte in bildgebenden Studien gezeigt werden, dass die Aktivität in der Amygdala mit der verstärkten Antwort auf emotionale Reize im visuellen Kortex korreliert (Morris et al., 1998). Eine Annahme hierzu ist, dass die bevorzugte Verarbeitung emotionaler Stimuli aus dem direkten Feedback aus der Amygdala resultiert, die additiv oder konkurrierend mit anderen Einflüssen auf die Aufmerksamkeit, wie zum Beispiel aus dem präfrontalen Kortex, auftritt (Vuilleumier, 2005). In Abgrenzung zu passiver oder aktiver Aufmerksamkeit wurde für diese automatische Verarbeitung emotionaler Stimuli der Begriff „natürliche selektive Aufmerksamkeit“ geprägt (Bradley, 2009).

2.2. Elektrophysiologie

2.2.1. EEG und Ereigniskorrelierte Potentiale

Wie beschrieben kommt es bei Emotionsverarbeitung und Aufmerksamkeitsprozessen zu spezifischen Aktivierungen in Gehirnstrukturen, die zum Beispiel mit bildgebenden Verfahren erfasst werden können. Eine andere Methode zur Erfassung ist die Bestimmung von ereigniskorrelierten Potentialen. Dazu leitet man zunächst ein EEG ab. Mittels EEG lässt sich die spontane elektrische Aktivität des Gehirns messen. Diese entsteht durch Aktionspotentiale oberflächlicher Neurone, die in benachbarten Zellen eine Veränderung des Membranpotentials bewirken. Dabei wird zwischen exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen unterschieden. Zur Registrierung dieser Potentiale müssen ganze Neuronenverbände synchron aktiviert werden, die dann als Dipol wirken. Die Ableitung dieser Potentialunterschiede erfolgt mittels an der Schädeloberfläche angebrachter Elektroden und kann bipolar oder unipolar erfolgen. Bei Verwendung einer Average- Referenz wird das EEG Signal einer Elektrode im Verhältnis zum gemittelten EEG Signal aller anderen Elektroden gemessen. Es wird zwischen einer Spontanaktivität und sogenannten ereigniskorrelierten Potentialen unterschieden.

Spezifische Gehirnaktivitäten nach definierten Reizen werden durch ereigniskorrelierte Potentiale gemessen. Ereigniskorrelierte Potentiale treten also, im Unterschied zur Spontanaktivität im EEG, im festen zeitlichen Bezug zu einem sensorischen, motorischen oder psychologischen Stimulus auf (Osterhout, Holcomb, & Swinney, 1994). Sie sind in ihrer Amplitude deutlich kleiner als die Spontanaktivität und werden durch diese überlagert. Da die Spontanaktivität aber zufällig verteilt ist, und ein ereigniskorreliertes Potential in fester zeitlicher Korrelation zu einem Reiz auftritt, kann durch eine Mittelung das Signal- Rausch Verhältnis erhöht werden. Dazu werden EEG Abschnitte, die durch den gleichen Stimulus eingeleitet werden, übereinandergelegt und summiert. Häufigere Wiederholungen führen zu einer besseren Trennung zwischen Signal und Rauschen. Charakterisiert wird ein EKP durch den zeitlichen Abstand zum Reiz (Latenz), die Höhe seiner Amplitude und durch seine Polarität. Mit Hilfe ereigniskorrelierter Potentiale ist vor allem eine zeitliche Differenzierung kognitiver Prozesse möglich und nur bedingt eine räumliche.

Desweiteren lassen sich ereigniskorrelierte Potentiale in exogene und endogene Komponenten unterteilen. Exogene Komponenten haben eine Latenz von bis zu 100ms und hängen vor allem von den physikalischen Eigenschaften des evozierenden Reizes ab. Endogene Komponenten treten ab etwa 100ms auf und werden durch psychologische Faktoren variiert, wie zum Beispiel Emotion und Aufmerksamkeit (Donchin et al, 1978).

2.2.2. Ereigniskorrelierte Potentiale und emotionale Verarbeitung

Bei der emotionalen Verarbeitung kann zwischen Antworten mit kurzer (100-200ms), mittlerer (200-300ms) und langer Latenz (> 300ms) unterschieden werden (Olofsson, Nordin, Sequeira, & Polich, 2008). Viele Studien nutzen Stimuli des IAPS (International Affective Picture System), eine Zusammenstellung verschiedener Bilder, in denen jedes Bild nach seiner Valenz und dem Arousal bewertet wurde. Somit steht eine standardisierte Sammlung von Stimuli zur Verfügung (P.J. Lang, Bradley, & Cuthbert, 1999). Zu den Antworten mit kurzer Latenz werden die P1 und N1 Komponenten gezählt. Sie zeigen die frühe sensorische Verarbeitung an. Dabei ist insbesondere das okzipital gelegene Potential der P1 Komponente bei unangenehmen Stimuli größer als für angenehme, auch wenn beide Bilderkategorien ein ähnliches Arousal aufweisen. Der mittlere Latenzbereich (200-300ms) zeigt die frühe Unterscheidung der Stimuli und die daraus resultierende Auswahl für die weitere Verarbeitung. Dabei wird eine „early posterior negativity“ (EPN) beschrieben für erregende Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern. Sie entwickelt sich etwa 150ms nach dem Zeigen des Bildes und ist maximal ausgeprägt nach etwa 260-280ms (Schupp, Junghofer, Weike, & Hamm, 2003b). Interpretiert wird sie als Marker für die „natürliche selektive Aufmerksamkeit“. Dies beschreibt, dass bevorzugt emotional erregende Bilder für die weitere Verarbeitung ausgewählt werden (Schupp, Ohman et al., 2004). Am größten ist die Amplitude der EPN für Bilder mit hoher evolutionärer Signifikanz, wie zum Beispiel erotische Bilder oder Bilder von Verstümmelungen. Außerdem tritt sie unabhängig von Interstimulusintervall (0-6s) und Stimulusdauer (120-1500ms) auf (Olofsson et al., 2008). Ebenfalls zum mittleren Latenzbereich

gezählt wird die N2 Komponente, die zum Teil mit der EPN überlappt. Für die N2 zeigt sich eine verminderte Negativität bei unangenehmen im Vergleich zu angenehmen Stimuli (Carretie, Hinojosa, Martin-Loeches, Mercado, & Tapia, 2004). Zu den Antworten mit langer Latenz gehören unter anderem die P300 und die folgende positive Slow wave. Die P300 entsteht über dem parietalen Schädelbereich und wird positiver für erregende im Vergleich zu neutrale Bilder. Sie wird also vor allem durch Arousal beeinflusst (Cuthbert, Schupp, Bradley, Birbaumer, & Lang, 2000). Doch auch die Valenz kann die P300 modulieren, wenn der Grad des Arousals kontrolliert wird (Rozenkrants, Olofsson, & Polich, 2008). Während für die P300 angenommen wird, dass sie vor allem Aufmerksamkeitsprozesse und die initiale Gedächtnisbildung anzeigt (Polich, 2007), scheint die folgende slow wave Komponente Prozesse anzuzeigen, die im Bezug zum Arbeitsgedächtnis stehen. Wie bei der P300 rufen erregende (angenehme und unangenehme) Bilder eine stärkere Positivierung im Latenzbereich zwischen 300 bis 900 ms hervor und werden auch besser erinnert als neutrale Bilder (Palomba, Angrilli, & Mini, 1997). Außerdem scheinen die Arousalmodulationen in einem Latenzbereich über 500 ms auch durch Top- Down Prozesse beeinflussbar, was mit der Bewertung des emotionalen Stimulus zusammenhängt (Hajcak, Moser, & Simons, 2006). Wird die P300 und slow wave durch affektive Bilder ausgelöst, wird sie auch als Late Positive Potential (LPP) bezeichnet (Olofsson et al., 2008). Das LPP zeigt folglich ebenfalls eine stärkere Positivierung bei erregenden Stimuli über ein breites Latenzintervall (Cuthbert et al., 2000).

Insgesamt werden durch die Valenz eines Bildes eher frühe Komponenten des EKP beeinflusst und durch das Arousal eher späte (Codispoti, Ferrari, & Bradley, 2007). Der Valenz wird dabei vor allem einen Einfluss auf die initiale selektive Aufmerksamkeit zugesprochen, während der Grad des Arousals über das Maß an Aufmerksamkeit entscheidet, dass zur weiteren Verarbeitung des Bildes zur Verfügung gestellt wird (Olofsson et al., 2008).

2.2.3. Ereigniskorrelierte Potentiale und Aufmerksamkeit

Betrachtet man die ereigniskorrelierten Potentiale bei visueller Aufmerksamkeit, so kann zwischen räumlicher und merkmalsbezogener Aufmerksamkeit unterschieden werden. Richtet man die Aufmerksamkeit auf den Ort eines Stimulus, resultiert daraus eine stärkere Positivierung im Zeitintervall zwischen 80 bis 130ms (P1 Komponente) und eine stärkere Negativierung im Zeitintervall zwischen 120 bis 200ms nach dem Stimulusbeginn (N1 Komponente). Die Selektion von Stimuli mit aufgabenrelevanten Merkmalen erzeugt ein andauerndes negatives Potential über temporo-okzipitale Regionen, das auch als „selection negativity“ (SN) bezeichnet wird. Es beginnt zwischen 140 bis 180ms nach Stimuluspräsentation und hält für etwa 200ms an. Es wird davon ausgegangen, dass hier die aufgabenrelevanten Stimuli für die weitere Verarbeitung ausgewählt werden (Hillyard & Anllo-Vento, 1998; Potts & Tucker, 2001). Darauf folgend tritt bei der Verarbeitung aufgabenrelevanter Stimuli eine verstärkte Positivierung über centroparietale Regionen auf und zwar etwa 300 bis 700ms nach Stimuluspräsentation (Picton, 1992). Auch die EPN und das LPP werden durch gezielte Aufmerksamkeit auf Bilder beeinflusst. Dabei zeigt sich in der EPN eine verstärkte Negativierung und in der LPP eine stärkere Positivierung beim gezielten Zählen emotionaler Bilder (Schupp, Stockburger, Codispoti et al., 2007).

2.2.4. Ereigniskorrelierte Potentiale und Interaktion zwischen Emotion und Aufmerksamkeit

Die Verarbeitung emotionaler Bilder geht mit ähnlichen Effekten auf das EKP einher wie bei willkürlich gerichteter Aufmerksamkeit. Dazu gibt es verschiedene Studien inwieweit Aufmerksamkeit und emotionale Verarbeitung interagieren. So scheint etwa die EPN abgeschwächt zu sein bei gleichzeitiger Verarbeitung von sehr anspruchsvollen Aufgaben (Schupp, Stockburger, Bublatzky et al., 2007). Eine weitere Studie von Schupp untersucht das EKP, wenn emotionale Bilder selbst zum Fokus der Aufmerksamkeit werden (Schupp, Stockburger, Codispoti et al., 2007). Hierzu wurden erotische, neutrale sowie Bilder von Verletzten zusammen mit der Instruktion gezeigt

entweder alle Bilder gleichermaßen zu betrachten, oder eine bestimmte Kategorie zu zählen. Es zeigt sich im Zeitraum zwischen 200 und 350ms (EPN) eine verstärkte Negativierung für emotionale im Vergleich zu neutralen Bilder, sowie eine verstärkte Negativierung für die jeweils gezählte Kategorie. Emotions- und Aufmerksamkeitseffekte treten hierbei additiv aber unabhängig voneinander auf. Für den Zeitraum zwischen 350 bis 650ms nach Stimuluspräsentation (LPP) zeigt sich wiederum eine höhere Amplitude für die jeweils gezählte Kategorie und für die emotionalen im Vergleich zu den Neutralen Bildern. Dabei zeigt sich eine Interaktion zwischen Emotion und Aufmerksamkeit und zwar in der Form, dass die Erhöhung der Amplitude sich potenziert beim Zählen von emotionalen Bildern.

EPN und LPP können also als elektrophysiologisches Korrelat für die emotionale Verarbeitung nach visueller Stimulation betrachtet werden. Eine weitere Methode zur Messung von Emotionen ist die Messung der sogenannten BOLD (Blood Oxygen Level Dependence)-Antwort mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT). Hierbei werden aufgrund der Durchblutung bestimmter Hirnbereiche Rückschlüsse auf die Aktivität gezogen. Im fMRT zeigt sich beim Betrachten emotionaler im Vergleich zu neutralen Bildern ein erhöhtes Signal in assoziierten visuellen und subkortikalen limbischen Regionen (Bradley et al., 2003) und das LPP und das BOLD- Signal in okzipitalen und parietalen Regionen korrelieren miteinander (Sabatinelli, Lang, Keil, & Bradley, 2007).

2.3. Catechol-O- Methyltransferase (COMT) und dopaminerges System

2.3.1. Dopamin

Dopamin ist ein Neurotransmitter und gehört zur Gruppe der Katecholamine. Seine Synthese erfolgt über die Aminosäure Tyrosin. Ebenso ist es ein Zwischenprodukt zur Synthese von Noradrenalin und Adrenalin. Der Abbau kann zu einem über die Wiederaufnahme in die Synapse erfolgen oder durch eine enzymatische Inaktivierung durch die Catechol-O- Methyltransferase oder der Monaminoxidase.

Die Dopaminwirkung wird über den Dopaminrezeptor vermittelt. Bisher konnten fünf unterschiedliche Rezeptortypen identifiziert werden (D1-D5). Alle Dopaminrezeptoren

sind G- Protein gekoppelt. D1 und D5 wirken dabei über eine Erhöhung von cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) exzitatorisch, während D2, D3 und D4 über eine Erniedrigung von cAMP inhibitorisch wirken.

Im ZNS werden vier Dopaminsysteme unterschieden. Das nigrostriatale System projiziert von der Substantia nigra zu den Basalganglien und spielt daher eine wichtige Rolle in der Extrapyramidalmotorik. So führt eine Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra zur Parkinson Erkrankung. Ebenfalls werden bestimmte Neuroleptika Nebenwirkungen (Dyskinesien, Parkinsonoid) über dieses System vermittelt. Der mesolimbische Pfad projiziert vom ventralen Tegmentum im Mittelhirn ins limbische System und wird mit Motivation, aber auch mit Sucht in Zusammenhang gebracht, sowie mit Positivsymptomen im Rahmen einer Schizophrenie. Das mesokortikale System projiziert ebenfalls vom ventralen Tegmentum ausgehend in der präfrontalen Kortex und scheint eine Rolle bei exekutiven Funktionen zu spielen. Das tuberoinfundibuläre System führt zur Freisetzung von Prolaktin aus der Hypophyse (Lindvall, Bjorklund, & Skagerberg, 1983).

2.3.2. Tonische und Phasische Dopaminfreisetzung

Ausgegangen wird aktuell von zwei unterschiedlichen Formen der zerebralen Dopaminausschüttung: eine vorübergehende phasische Dopaminausschüttung, sowie eine konstante tonische Dopaminfreisetzung, die über eine basale Feuerungsrate dopaminergener Neurone sowie über corticostriatale dopaminerge Afferenzen reguliert wird (Abbildung 1). Die Ausschüttung von phasischen Dopamin wird hingegen durch relevante Stimuli getriggert und hat postsynaptische Neurone zum Ziel. Reguliert wird die Amplitude der phasischen Dopaminausschüttung via inhibierende D2- Autozeptoren über den tonischen Dopaminlevel. (Bilder, Volavka, Lachman, & Grace, 2004; Grace, 1991).

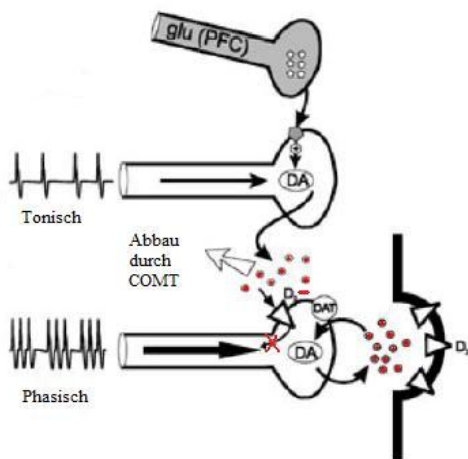


Abbildung 1 : Tonische und phasische Dopaminfreisetzung
 (DAT= Dopamintransporter, DA= Dopamin, PFC= Präfrontaler Kortex, D2= Dopaminrezeptor, modifiziert nach Bilder et al., 2004).

2.3.3. Genstruktur und Aufgaben der COMT

Erstmalig beschrieben wurde die Catechol-O-Methyltransferase im Jahr 1958 (Axelrod & Szara, 1958). Sie spielt eine wichtige Rolle im Abbau der Neurotransmitter Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin indem sie die Kopplung einer Methylgruppe an eine Hydroxylgruppe des Katecholamins bewirkt. Als Methylgruppendonor dient dabei S-Adenosyl-Methionin (Vidgren, Svensson, & Liljas, 1994). Für den Gehirnstoffwechsel ist vor allem der Abbau von Dopamin interessant. Durch die COMT wird Dopamin zu 3-Methoxytyramin umgewandelt und dann durch die sich anschließende oxidative Desaminierung durch die Monoaminoxidase zu Homovanillinsäure abgebaut. Das menschliche COMT- Gen befindet sich auf der Bande q11.2 des Chromosoms 22 (Grossman, Emanuel, & Budarf, 1992) und codiert für eine lösliche (S-COMT) und eine membrangebundene Form (MB-COMT) des Enzyms. Das Gen enthält sechs Exons, von denen die ersten beiden nicht codierend sind, sowie zwei unterschiedliche Promotoren, die die Expression des Gens kontrollieren (Lundstrom, Salminen, Jalanko, Savolainen, & Ulmanen, 1991; Tenhunen et al., 1994). Der P1 Promotor auf Exon 1 kontrolliert die Expression einer kürzeren

mRNA, die für die S-COMT codiert. Die längere mRNA, die durch den P2 Promotor auf Exon3 kontrolliert wird, codiert für die MB-COMT. Die beiden Isoformen unterscheiden sich sowohl in ihrer katalytischen Aktivität, als auch in ihrer Substrataffinität. Dabei besitzt MB-COMT eine höhere Affinität zum Substrat aber eine geringere Aktivität als S-COMT (Lotta et al., 1995). Während die MB-COMT hauptsächlich in Gehirneuronen exprimiert wird (Matsumoto et al., 2003), findet sich S-COMT vor allem in Organen wie Blut, Leber und Niere (Lundstrom et al., 1995). Daher beziehen sich folgende Zusammenhänge vor allem auf die membrangebundene Form. Innerhalb des Gehirns wurde gezeigt, dass sich COMT-mRNA konzentriert im präfrontalen Kortex befindet und hier vor allem in den Pyramidenzellen. Signifikant geringere Mengen finden sich im Striatum und anderen Hirnbereichen (Matsumoto et al., 2003). Studien an COMT-Knock-Out Mäusen zeigten einen Anstieg beim Dopamingehalt im präfrontalen Kortex aber nicht im Striatum (Gogos et al., 1998). Grundsätzlich erfolgt der Großteil des Dopaminabbaus im Gehirn über Dopamintransporter (DAT), die für die Wiederaufnahme des Dopamins in die Synapse entscheidend sind. Da aber deren Dichte im präfrontalen Kortex sehr gering ist, spielen hier sekundäre Mechanismen zum Abbau des Dopamins eine größere Rolle, wie die Inaktivierung durch die COMT (Tunbridge, Harrison, & Weinberger, 2006). Über präfrontales Feedback kann aber indirekt auch die Aktivität dopaminerger Neurone im Mittelhirn und Striatum beeinflusst werden.

2.3.4. Val108/158 Met Polymorphismus

Unter dem Val108/158 Met Polymorphismus versteht man einen Basenaustausch der Base Guanin zur Base Adenin im Exon vier des *COMT*- Gens (Lachman et al., 1996). Dies hat eine Aminosäuresubstitution von Valin zu Methionin zur Folge. Da die lösliche Isoform am N-Terminus um 50 Aminosäuren kürzer ist als membrangebundene Form (Tenhunen et al., 1994), erfolgt der Austausch bei der MB-COMT an Position 158 und bei der S-COMT an Position 108. In der europäischen Bevölkerung sind beide Allele nahezu gleich häufig verteilt. In einer Zusammenstellung ergab sich für das Val-Allel eine Wahrscheinlichkeit von 44% und folglich für das Met-Allel von 56%. Es existieren aber erhebliche Unterschiede in anderen ethnischen Gruppen (Palmatier, Kang, & Kidd,

1999). Das Met-Allel kodiert für ein Enzym, das eine größere Thermolabilität und damit eine geringere Aktivität aufweist (Lotta et al., 1995). Homozygotität des Met-Alles führt dabei zu einer um 3-4 fachen Verringerung der Enzymaktivität im Vergleich zum Val- Allel. Die Allele werden codominant vererbt und Heterozygote besitzen eine Enzymaktivität, die zwischen der von homozygoten Allel-Trägern liegt (Weinshilboum, Otterness, & Szumlanski, 1999). Grundsätzlich zeigen also Träger des Val-Allels durch die gesteigerte Enzymaktivität einen gesteigerten Dopaminabbau, der durch die Verteilung des Enzyms vor allem zunächst zu einem niedrigeren präfrontalen Dopaminlevel führt.

2.3.5. Auswirkungen des COMT Val108/158Met Polymorphismus auf Psychische Erkrankungen

Insgesamt scheint das Met-Allel anfälliger zu machen für bestimmte psychische Störungen. Es wird assoziiert mit einer erhöhten Prävalenz von Panikstörungen (Woo et al., 2004), Depression (Ohara, Nagai, & Suzuki, 1998), sowie verstärkter Schmerzsensibilität (Zubieta et al., 2003). Eine andere Studie zeigte hingegen eine erhöhte Prävalenz des Val-Allels bei Panikstörungen aber nur bei Frauen (Domschke et al., 2004). Es wird von erhöhten Werten für Angst bei Frauen in Zusammenhang mit dem Met-Allel berichtet (Enoch, Xu, Ferro, Harris, & Goldman, 2003). Andere Studien fanden hingegen keinerlei Zusammenhang zwischen Angststörungen und dem COMT-Polymorphismus (Ohara, Nagai, Suzuki, & Ochiai, 1998). Auch bei Zwangsstörungen sind die Ergebnisse nicht einheitlich. In einigen Studien haben Träger des Met-Allels eine höhere Wahrscheinlichkeit an einer Zwangsstörung zu erkranken (Karayiorgou et al., 1997; Pooley, Fineberg, & Harrison, 2007), in anderen findet sich dieser Zusammenhang hingegen nicht (Kunugi et al., 1997). Das Val-Allel wird wiederum mit einem leicht erhöhten Risiko für Schizophrenie assoziiert (Glatt, Faraone, & Tsuang, 2003), sowie mit Substanzmissbrauch und Alkoholismus (Glatt et al., 2003; Horowitz et al., 2000; Tiihonen et al., 1999).

2.3.6. Auswirkungen des COMT Val108/158 Met Polymorphismus auf Kognition und Emotion

Durch die besondere Bedeutung der *COMT* für den präfrontalen Dopaminstoffwechsel müssten vor allem in den Funktionen Unterschiede auftreten, die mit dem präfrontalen Kortex assoziiert sind. Tatsächlich zeigen Met/Met- Homozygote eine bessere Leistung des Arbeitsgedächtnisses im Vergleich zu Probanden mit Val/Val- Genotyp (Goldberg et al., 2003) und machten in einer anderen Studie signifikant weniger Fehler bei Bearbeitung des Wisconsin Card Sorting Test. Dies ist ein Test der Exekutivfunktionen misst. Dabei müssen Karten anhand einer bestimmten Regel einander zugeordnet werden, wobei sich die Regel ständig ändert (Egan et al., 2001). Dies wird zwar von einigen Studien unterstützt (Malhotra et al., 2002; Mattay et al., 2003), konnte aber nicht durchgängig repliziert werden (Ho, Wassink, O'Leary, Sheffield, & Andreasen, 2005; Tsai et al., 2003). In einer kürzlich durchgeführten Meta-Analyse zeigte sich kein Effekt des *COMT* Genotyps bei Bearbeitung des WCST. (Barnett, Scoriels, & Munafò, 2008). Eindeutiger sind die Ergebnisse auf neurophysiologischer Ebene. Es zeigt sich eine gesteigerte Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Val-Homozygoten im Vergleich zu Met-Homozygoten bei der Bearbeitung von einer N-Back Aufgabe, die die Funktion des Arbeitsgedächtnisses misst. Heterozygote zeigen einen mittleren Aktivitätslevel (Egan et al., 2001). Daraus wurde geschlossen, dass Val-Homozygote ihren präfrontalen Kortex weniger effizient nutzen und eine höhere Aktivierung benötigen, um auf Verhaltensebene ähnliche Resultate zu erzielen (Tunbridge et al., 2006). Nach Gabe des COMT-Inhibitors Tolcapone und der daraus resultierenden Erhöhung des Dopaminlevels zeigen Val-Homozygote eine Verbesserung in exekutiven Funktionen, nicht aber Met/Met-Homozygote (Apud et al., 2007). Es wird angenommen, dass ein umgekehrt U-förmiger Zusammenhang zwischen präfrontalem Dopaminlevel und der Leistung im Arbeitsgedächtnis besteht. Dabei liegen Val-Homozygote im Bereich eines suboptimalen Dopaminlevels, während Met-Homozygote optimale Dopaminlevel aufweisen. Und tatsächlich zeigen Val-Homozygote bei Erhöhung des Dopaminlevels durch Amphetamingabe eine Verbesserung ihrer Leistung, während sich Met-Homozygote verschlechtern (Mattay et al., 2003).

Während das Met-Allel also mit einer besseren Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses und bei Exekutiven Funktionen einher geht, scheinen Träger des Val-Allels Vorteile zu haben in Aufgaben, die die Emotionsverarbeitung betreffen. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass sie einen kleineren Startlreflex haben bei negativen Stimuli (Montag et al., 2008). Ebenfalls scheinen sie weniger Schwierigkeiten bei der Verbalisierung von Emotionen zu haben im Vergleich zu Trägern des Met-Allels (Swart et al., 2010). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass Träger des Val-Allels Gesichter mit negativem Gesichtsausdruck besser und schneller erkennen (Weiss et al., 2007). Mittels fMRT konnte gezeigt werden, dass eine positive Korrelation der Anzahl der Met-Allele mit der Aktivität im limbischen System (rechte Amydala, linker Hippocampus) und verbundenen präfrontalen Regionen (ventrolateraler und dorsolateraler PFC) bei der Verarbeitung von unangenehmen Stimuli besteht (Smolka et al., 2007; Smolka et al., 2005). Für angenehme Stimuli konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Es wird vermutet, dass dies zu der verminderten Resilienz gegen negative Stimmungen bei Met-Homozygoten beitragen könnte. In einer fMRT Studie von Drabant et al. (2006) zeigte sich, ebenfalls bei Trägern des Met-Allel, nicht nur eine verstärkte Aktivität im ventrolateralen präfrontalen Kortex und Hippocampus, sondern auch eine verstärkte funktionelle Verbindung zwischen limbischem System und präfrontalem Kortex beim Betrachten von Gesichtern mit unangenehmen Ausdruck (Drabant et al., 2006). Im Gegensatz dazu zeigte sich eine positive Korrelation der Anzahl der Val-Allele mit der Aktivität im ventrolateralen präfrontalen Kortex und orbitofrontalem Kortex bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe unter emotionaler Ablenkung. Träger des Met-Allels zeigen also eine geringere Aktivität in Kontrollregionen bei Ablenkung durch aufgabenirrelevante Stimuli (Bishop, Cohen, Fossella, Casey, & Farah, 2006). In einer kürzlich durchgeführten Meta-Analyse, in der 20 fMRT-Studien betrachtet wurden, konnten oben genannte Ergebnisse im Wesentlichen bestätigt werden. Insgesamt zeigt sich eine signifikant höhere Aktivität im präfrontalen Kortex bei Trägern des Val-Allels bei Aufgaben, die die exekutiven Funktionen betreffen, aber eine geringere Aktivität bei Aufgaben, die die Emotionsverarbeitung betreffen (Mier, Kirsch, & Meyer-Lindenberg, 2009). Der Effekt des *COMT*-Genotyps auf die Informationsverarbeitung hängt folglich auch von der Art der Information ab, die verarbeitet wird. Eine These um diese Diskrepanz zu erklären ist

die des tonischen und phasischen Dopamins. Dopamin wird wie bereits erwähnt im Striatum über zwei Prozesse reguliert, eine vorübergehende phasische Dopaminausschüttung mit hoher Amplitude und ein konstant niedriges tonisches Dopamin. Ein hoher tonischer Dopaminlevel führt über die Aktivierung von Autorezeptoren dabei zu einer Unterdrückung der Ausschüttung des phasischen Dopamins. Das Met-Allel führt dann über die verminderte Aktivität zu einem erhöhten tonischen und verminderten phasischen Dopamin in subkortikalen Regionen, während das Val-Allel ein hohes subkortikales phasisches Dopamin zu Folge hat. Im präfrontalen Kortex führt das Met- Allel zu einem hohen allgemeinen Dopaminlevel und das Val- Allel zu einem niedrigen Dopaminlevel. Es wird dabei angenommen, dass tonisches Dopamin und hieraus resultierender D1- Aktivierung maßgeblich an der Stabilität in neuronalen Netzwerken beteiligt sind. Phasisches Dopamin und D2- Aktivierung soll dagegen die Plastizität dieser neuronalen Netzwerke verstärken, indem es den Wechsel auf einen anderen Aktivierungslevel ermöglicht. Aus dieser Konstellation wird gefolgert, dass es durch das Met- Allel und der daraus resultierenden geringeren Aktivität der COMT zu einer erhöhten Stabilität aber verminderten Flexibilität in neuronalen Netzwerken kommt, was dazu führt, dass Met-Allel Träger in Aufgaben, in denen es wichtig ist, kognitive Informationen in einen stabilen Zustand zu halten (z.B. Arbeitsgedächtnis) einen Vorteil aufweisen, aber schlechter abschneiden in Aufgaben, in denen eine höhere Flexibilität nötig ist (Bilder et al., 2004). Einige Studien, die sich gezielt mit dem Konzept der kognitiven Stabilität und Flexibilität beschäftigen, stützen diese These. So machen Met- Homozygote weniger Fehler wenn es darum geht in einer Aufgabe eine Anweisung zu imitieren, haben aber mehr Schwierigkeiten in eine andere Anweisung zu wechseln (Nolan, Bilder, Lachman, & Volavka, 2004). Auch in einer anderen Studie brauchten Met- Homozygote länger um von einer in eine andere Aufgabe zu wechseln. Auch dies wurde mit einer geringeren kognitiven Flexibilität begründet (Colzato, Waszak, Nieuwenhuis, Posthuma, & Hommel, 2010).

Wie bereits beschrieben ist auch die Messung ereigniskorrelierter Potentiale eine Möglichkeit zur Messung emotionaler und kognitiver Verarbeitung. Und auch hier wurde von einem Einfluss des *COMT*-Polymorphismus berichtet. Es zeigte sich für Met- Homozygote eine signifikant höhere Amplitude der frühen posterioren

Negativierung (EPN), verglichen mit Val-Homozygoten. Allerdings auch wiederum nur bei der Verarbeitung negativer Stimuli (Herrmann et al., 2009). Eine mögliche Hypothese hierzu ist, dass durch die geringere Flexibilität Met-Homozygote ihre Aufmerksamkeit schlechter von negativen Bildern lösen können und dadurch eine höhere präfrontale Aktivierung beziehungsweise eine größere EPN aufweisen (Montag et al., 2008). Dazu wurde in einer Studie mit Hilfe von Blickbewegungsmessungen gezielt untersucht, in wieweit das Met- Allel des COMT Val158Met- Polymorphismus zu defizitären Disengagementprozessen bei negativen Reizen führt. Hierbei zeigte sich in einer Prosakkadenaufgabe überraschenderweise kein linearer Verlauf in Relation zum Met- Allel, wie in vorhergehenden Studien sondern ein u- förmiger Verlauf. Beide homozygoten Gruppen weisen höhere Differenzen zwischen Sakkadenlatenzen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern im Vergleich zu den heterozygoten Versuchspersonen auf. Bei Messung der EPN zeigt sich der genannte Heterosiseffekt für positive und negative Bilder, kann allerdings in einer „passive viewing“ Bedingung nicht repliziert werden, sodass die Ergebnisse insgesamt vorsichtig zu interpretieren sind. Insgesamt könnte dies aber ein weiterer Hinweis sein auf den unterschiedlichen Effekt bei emotionalen und kognitiven Aufgabenstellungen (Gschwendtner, 2012).

3 Ziel dieser Arbeit

Bei der Verarbeitung emotionaler Reize zeigt sich ein Effekt des *COMT*- Genotyps nur bei unangenehmen Stimuli, wie die höhere Amplitude der EPN bei Met-Homozygoten (Herrmann et al., 2009), sowie die positive Korrelation der Anzahl der Met-Allele mit der Aktivität in der Amygdala (Smolka et al., 2005). Wie beschrieben, beeinflusst der *COMT*-Genotyp neben emotionale auch kognitive Prozesse. Diese Effekte könnten folglich auch durch Aufmerksamkeitsprozesse begründet sein. Nach dem Modell der tonischen und phasischen Dopaminausschüttung (Bilder et al., 2004), könnte die erhöhte Stabilität, aber verminderte Flexibilität in Met¹⁵⁸-Homozygoten dazu führen, dass diese eine stärkere Beeinträchtigung beim Lösen der Aufmerksamkeit von aversiven Stimuli zeigen. Prinzipiell könnten die Befunde aber auch auf eine stärkere Aufmerksamkeit auf negative Stimuli bei Met¹⁵⁸-Homozygoten hindeuten. Eine Aufmerksamkeitslenkung auf Bilder führt im Zeitfenster der EPN zu einer ähnlichen Negativierung wie beim Betrachten emotionaler Bilder und diese Aufmerksamkeitseffekte treten additiv zu den Emotionseffekten auf. Im Zeitfenster der LPP zeigen Aufmerksamkeit auf Bilder und das Betrachten emotionaler Bilder eine ähnliche Positivierung. Hierbei potenzieren sich allerdings die Effekte (Schupp, Stockburger, Codispoti et al., 2007). Falls nun die *COMT*-Effekte auf die Emotionsverarbeitung durch Aufmerksamkeitsprozesse begründet sind, könnten diese unabhängig vom emotionalen Inhalt durch die Aufmerksamkeitsinstruktion auslösbar sein. Diese Studie soll nun den Zusammenhang zwischen Emotionsverarbeitung, Aufmerksamkeitsprozessen und genetischen Varianten im *COMT*-Genotyp untersuchen. Dazu wird im Folgenden der Einfluss des *COMT*-Genotyps auf die neuronale Aktivierung (EPN und LPP) bei emotionalen Stimuli, in Interaktion mit der Instruktion, die Aufmerksamkeit auf eine bestimmte emotionale Kategorie zu richten, untersucht. Es werden folgende Hypothesen formuliert:

1. Beim passiven Betrachten von Bildern tritt eine stärkere Negativierung in der EPN bei emotionalen im Vergleich zu neutralen Stimuli auf.
2. Im LPP zeigt sich beim passiven Betrachten eine stärkere Positivierung für emotionale Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern.

3. Bei gezielter Aufmerksamkeitslenkung auf einen Stimulus treten eine stärkere Negativierung in der EPN und eine stärkere Positivierung im LPP auf.
4. In der EPN erwarten wir das Emotions- und Aufmerksamkeitseffekte additiv zueinander auftreten und sich beim LPP potenzieren.
5. Beim passiven Betrachten von Bildern tritt eine verstärkte Negativierung bei Met-Homozygoten in der EPN und eine verstärkte Positivierung im LPP im Vergleich zu Val-Homozygoten beim Betrachten der Bilder mit negativer Valenz auf. Bei positiven und neutralen Bildern zeigt sich keine Abhängigkeit vom Genotyp.
6. Während der Aufmerksamkeitsbedingung zeigen sich eine verstärkte Negativierung bei Met-Homozygoten in der EPN und eine verstärkte Positivierung im LPP im Vergleich zu Val- Homozygoten unabhängig von der Valenz des Bildes.

4 Material und Methoden

4.1. Probanden

Es wurden insgesamt 48 gesunde Probanden im Alter zwischen 19 und 30 Jahren gemessen. Ausgeschlossen waren Probanden mit körperlichen und psychischen Erkrankungen und mit Psychopharmakaeinnahme. Alle Personen waren Rechtshänder mit deutscher Muttersprache und kaukasischer Ethnizität und erklärten sich durch Ausfüllen einer Einverständniserklärung freiwillig zur Teilnahme bereit. Alle Probanden waren homozygot für *COMT* Val158Met, hatten also entweder den Genotyp Met/Met oder Val/Val. Unter den 48 Personen gab es 24 Männer und 24 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 23,2 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,6. Das Studiendesign stimmt mit der überarbeiteten Erklärung von Helsinki überein und wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt.

4.2. Fragebögen

Vor der Messung füllten die Probanden einige Fragebögen aus und machten Angaben zu den Mengen von Alkohol, Zigaretten und Kaffee, die sie zu sich nehmen. Zur Erfassung einer ADHS- Symptomatik wurde, die Kurzform der Wender-Utah-Rating-Scale (WURS-k) (Retz-Junginger et al., 2003) sowie die Adult Self Report Scale (ASRS) (Kessler et al., 2005) ausgefüllt. Zudem bearbeiteten die Probanden den Mehrfachwahlwortschatztest (MWST) (Lehrl, Triebig, & Fischer, 1995), der der Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus dient. Der Fragebogen STAI in der Form X1 und X2 dient der Erfassung aktueller (X1) und habitueller (X2) Angst (Laux et al, 1981). Zur Erfassung von Depressivität wurde das Becks Depression Inventory (BDI 2) ausgefüllt (Beck, Steer, Beck, & Newman, 1993).

Neben der Menge an Kaffee, die Anzahl der Zigaretten pro Tag und von Alkohol pro Woche werden die Ergebnisse des BDI2, STAI X1 und X2, ASRS, WURS-k und des MWST auf einen Zusammenhang mit dem *COMT*-Genotyp geprüft.

Die Alkoholmenge wurde in Standarddrinks angegeben. Ein Standarddrink entspricht dabei ca. 8g reinen Alkohol, etwa der Alkoholmenge eines Schnaps entsprechend. Der ASRS wird unterteilt in eine Unaufmerksamkeitsskala und eine Hyperaktivitätsskala.

Zu jedem Bereich werden neun Fragen beantwortet. Dies erfolgt in fünf Abstufungen von Nie= 0 Punkte bis Sehr oft= 4 Punkte. Die Gesamtpunktzahl wird für jeden Probanden getrennt für die beiden Skalen ermittelt. Ab einer Punktzahl von 17 in einer der Skalen wird ein ADHS wahrscheinlich.

Die WURS (Wender- Utah-Rating- Scale) dient der retrospektiven Erfassung der ADHS- Symptomatik in der Kindheit. Bei der hier eingesetzten Kurzform (WURS-k) handelt es sich um eine deutsche Version des Testes. Die Probanden konnten in 5 Abstufungen (von nicht oder ganz gering bis stark ausgeprägt) angeben, inwieweit bestimmte Eigenschaften im Alter von 8 bis 10 Jahren bei Ihnen zutrafen. Die Antworten werden in Zahlen von 0-4 kodiert und es wird ein Summenscore ermittelt. Im WURS-k werden dabei 21 Items ausgewertet und es kann maximal eine Punktzahl von 84 erreicht werden. Der Cut- Off Wert wird mit 30 angegeben (Retz-Junginger et al., 2003). Zusätzlich werden 4 Kontrollitems geprüft. Bei einer Punktzahl über 10 ist hierbei die Zuverlässigkeit der Angaben zu prüfen.

Beim STAI X1, der aktuelle Angst prüft, gibt es 20 Fragen, die mit den Antwortmöglichkeiten überhaupt nicht = 1, ein wenig = 2, ziemlich = 3 und sehr = 4 beantwortet werden können. Dabei gibt es 10 positive und 10 negative Items. Um einen Summenwert für jeden Probanden zu berechnen, wird hier zunächst bei den positiven Items die jeweils angekreuzte Zahl von 5 abgezogen. Es kann ein Summenwert zwischen 20 und 80 Punkten erreicht werden. Analog erfolgt die Auswertung für den STAI X2, in dem die Ausprägung von habitueller Angst geprüft wird. Hier gibt es 13 negative und 7 positiv formulierte Items. Die Antwortmöglichkeiten gehen von fast nie = 0, bis fast immer = 4 Punkte.

Der BDI 2 beruht auf einem Selbstbeurteilungsbogen mit 21 Fragen. Jede Frage wird auf einer Vierpunkteskala bewertet und die Werte werden dann addiert.

Im MWST musste aus jeweils 5 ähnlich klingenden Wörtern, das angekreuzt werden, das tatsächlich existiert. In der Auswertung wurde bestimmt, wie viele von den 37 real existierenden Wörtern erkannt worden sind.

4.3. Genotypisierung

Zur Bestimmung der Genotypen wurden jedem Probanden 9ml EDTA Blut abgenommen und im Labor für klinische Psychobiologie (Leiter: Prof. Dr. med. A. Reif) nach dem *COMT*-Genotyp analysiert. Die DNA wurde aus Vollblut extrahiert. Um den *COMT*-Polymorphismus Val¹⁵⁸Met zu bestimmen, wurde eine Polymerasekettenreaktion (PCR) nach einem Protokoll von Egan bestimmt (Egan et al., 2001). Folgende Sequenzen dienten als Primer: 5'-GGG GCC TAC TGT GGC TAC TC-3' und 5'-TTT TTC CAG GTC TGA CAA CG-3'. Das Reaktionsvolumen betrug 25 µl. Darin befanden sich circa 50 ng der zu untersuchenden DNA, jeweils 10 pMol der beiden Primer, 1,5 mM dNTP, 0,75 mM MgCL₂ und eine Einheit der Taq-Polymerase. Die Annealing Temperatur lag bei 58 °C. Die Produkte der PCR wurden 3 Stunden lang bei 37°C mit NlaIII angereichert und dann auf einem 4%-igen Agarosegel dargestellt. Die Fragmentgröße lag beim Wildtyp G1947 bei 114 Basenpaaren und bei der 1947A-Variante bei 96 und 13 Basenpaaren. G1947 entspricht dem aktiven Val158 Allel; 1947A codiert das weniger aktive Met-Allel.

4.4. Versuchsablauf

Die Untersuchungen fanden in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg statt. Die Messungen fanden alle in dem gleichen abgedunkelten Raum statt.

Nachdem die Probanden über den Versuch aufgeklärt wurden und ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten, wurde zunächst bei ihnen nach dem Internationalen 10/20 System (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fpz, Fz, Cz, Pz und Oz) der Kopf ausgemessen. Als Orientierungspunkte dienten hierbei das Nasion, ein Punkt an der Nasenwurzel und das Inion, eine Erhabenheit am Hinterkopf. Die ausgemessenen Stellen für die Elektroden wurden mit einem weichen Stift markiert und mit einem Peeling- Gel von Fett und alten Hautschuppen befreit, um die Hautleitfähigkeit zu erhöhen. Die Silberelektroden wurden dann an den markierten Stellen mit Hilfe einer Elektrodenpaste befestigt. Zusätzlich wurde eine Referenzelektrode zwischen Fz und Cz und eine Groundelektrode zwischen Fpz und Fz angebracht. Um die Artefakte, die durch Augenbewegungen und Blinzeln hervorgerufen

werden, berücksichtigen zu können, wurden jeweils lateral beider Augen Elektroden angebracht und rechts auch unter dem Auge. Zusätzlich werden an beiden Mastoiden (TP9, TP10) Elektroden befestigt. Es wurde darauf geachtet, dass keine Elektrode einen Widerstand über 5k Ω aufwies. Die Daten wurden mit einer Frequenz von 1000 Hz aufgenommen und mit einem Bandpass- Filter von 0,1 bis 70 Hz gefiltert.

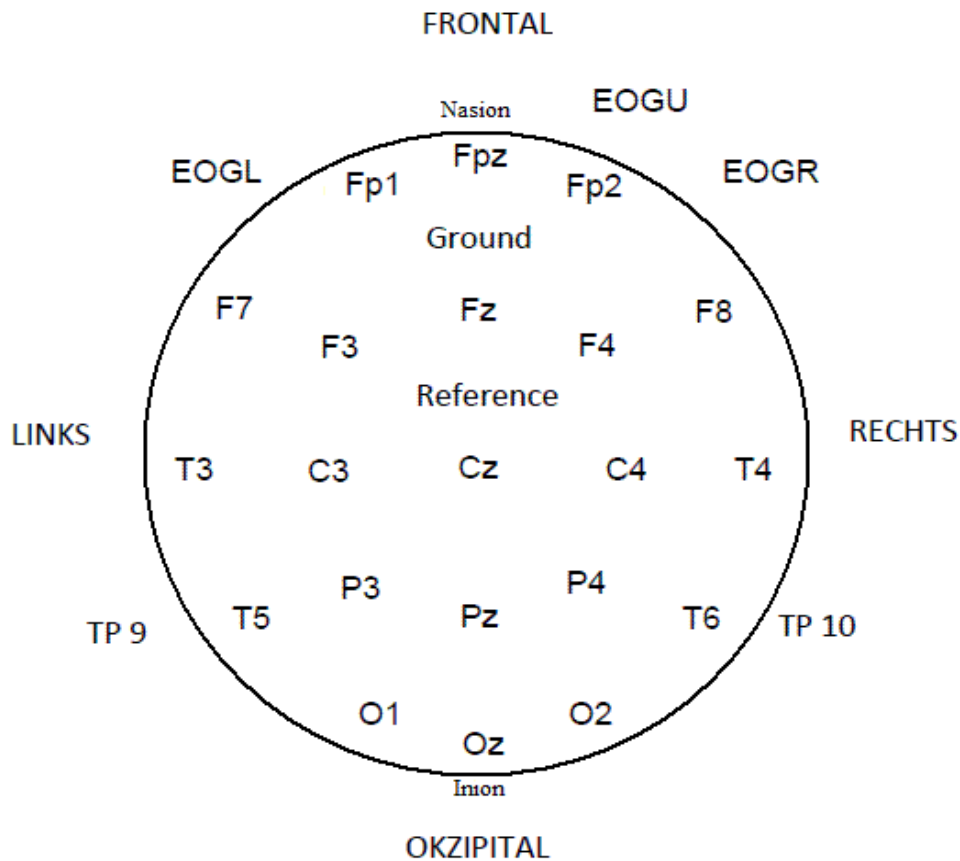


Abbildung 2: Anordnung der Elektroden

Während der Messung saßen die Patienten auf einem Stuhl, der sich etwa einen Meter von einem 19-Zoll Bildschirm entfernt befand. Die Probanden wurden gebeten, eine entspannte Sitzposition einzunehmen und möglichst wenig zu zwinkern. Nachdem sichergestellt war, dass über alle Elektroden ein EEG abgeleitet werden konnte, wurde der Raum abgedunkelt und mit der Aufnahme begonnen.

Es wurden je 10 Bilder der Kategorien Verletzungen (negative Valenz), Erotik (positive Valenz) und Personen (neutrale Valenz) aus dem IAPS (International Affective Picture System (Lang, Bradley, & Cuthbert, 1999) präsentiert und im Block je 20mal in

zufälliger Reihenfolge wiederholt. In jedem Block wurden also 600 Bilder (200 Bildpräsentation je Kategorie) für 333ms ohne Interstimulusintervall gezeigt. In der vor jedem Block präsentierten Instruktion werden die Versuchspersonen aufgefordert, entweder auf einer der 3 oben genannten Kategorien zu achten und die Bilder mitzuzählen, oder alle Bilder gleichermaßen zu betrachten. Insgesamt gab es also 4 Blöcke, deren Reihenfolge zufällig war. Jeder Block wurde erst dann begonnen, wenn die Probanden angegeben hatten, die Aufgabenstellung sicher verstanden zu haben. In den 3 Blöcken, in denen es darum ging alle Bilder einer bestimmten Kategorie zu zählen, wurde jeweils 2mal pro Block in unregelmäßigen Abständen die Präsentation unterbrochen und notiert, wie viele Bilder die Versuchspersonen bis dahin gezählt hatten. Danach wurde mit der Präsentation der Bilder fortgefahren und die Probanden gebeten, wieder bei 1 mit dem Zählen anzufangen.

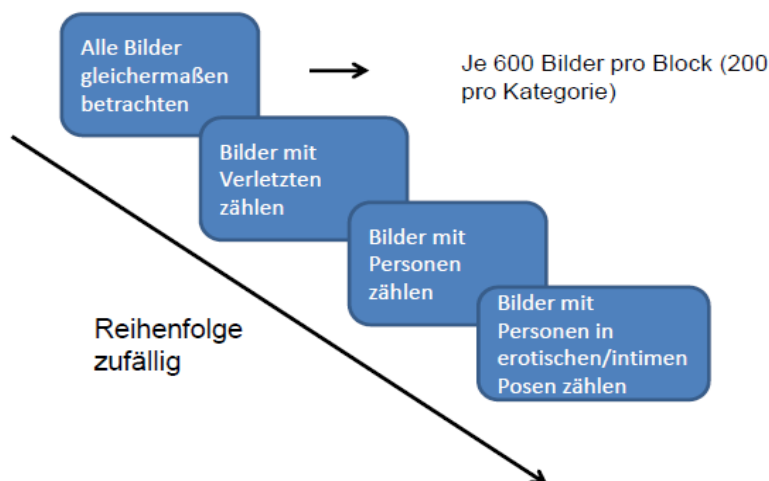


Abbildung 3: Präsentation der Bilder in 4 Blöcken in zufälliger Reihenfolge der Blöcke. Wurden Bilder einer bestimmten Kategorie gezählt, wurde die Bilderpräsentation an 2 Stellen innerhalb des Blocks unterbrochen und die bis dahin gezählten Bilder notiert.

Während der gesamten Präsentation erfolgte die kontinuierliche Ableitung eines EEGs und es wurde durch unterschiedliche Zahlen in der Aufzeichnung markiert, an welcher Stelle welches Bild mit welcher Valenz und unter welcher Bedingung (gezählt, nicht gezählt oder passiv betrachtet) gezeigt wurde. Nach der EEG Aufzeichnung wurden den Probanden alle Bilder nochmal gezeigt und sie konnten selbständig mit Hilfe einer

Tastatur bewerten, wie aufregend die Bilder auf sie gewirkt haben (von 1= wenig bis 9= sehr aufregend).

4.5. Auswertung

4.5.1. Auswahl der Versuchspersonen

Beim *COMT*- Genotyp wurden die Ergebnisse 48 homozygoter Probanden im Alter zwischen 19 und 30 Jahre ausgewertet. Das Durchschnittsalter lag bei 23,2 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,6 Jahren. Heterozygote Patienten gingen nicht in die Auswertung mit ein. Bei den homozygoten Probanden waren 26 Träger des Met- und 22 Träger des Val-Allels. Um zu erreichen, dass sich die Gruppengrößen in Bezug auf Genotyp und Geschlecht ähneln, wurden die zu messenden Probanden aus einer Versuchspersonenkartei akquiriert, aus der der Genotyp bekannt war. Das Durchschnittsalter der Met-Homozygoten lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 23,4 Jahren ($SD=2,8$) und die der Val-Homozygoten bei 23,2 Jahren ($SD=2,5$). Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Altersunterschied ($T_{(47)}=0,25$; $p=0,81$). Es wurden jeweils 24 weibliche und männliche Probanden gemessen. Bei den Met-Homozygoten waren 81% der Probanden Studenten. Bei den Val-Homozygoten traf dies zum Zeitpunkt der Datenerhebung auf 73% zu. Voll berufstätig waren bei den Met-Homozygoten 4% der Probanden und 9% bei den Val-Homozygoten. In einer festen Beziehung lebten 69% der Met-Homozygoten, aber nur 55% der Val-Homozygoten. Die jeweilige Verteilung der Probanden auf die Geschlechter und Genotypen kann Tabelle 1 entnommen werden.

		Männlich	Weiblich	Gesamt
<i>COMT</i>	Met/Met	13	13	26
	Val/Val	11	11	22
	Gesamt	24	24	48

Tabelle 1: Genotypen und Geschlechtsverteilung der Probanden

4.5.2. Auswertung der EEG Daten

Die EEG Auswertung erfolgte mit dem Programm Vision Analyzer 2.0. Dabei wurden zunächst die Elektroden rechts und links vom Auge (EOGH) und die Elektrode unter dem rechten Auge mit der Fp2-Elektrode (EOGV) verschaltet. Die dadurch neu entstehenden Ableitungen zeigten also die vertikalen (EOGV) und die horizontalen (EOGH) Augenbewegungen an. Als nächstes wurde eine neue Referenz definiert, indem die Potentiale über alle Elektroden zu jedem Zeitpunkt gemittelt wurden und dieser Mittelwert dann von den zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Elektrodenpotentialen abgezogen wurde. Die dabei entstandene Referenz wird als „Average Reference“ bezeichnet und ist von der ursprünglichen Referenzelektrode unabhängig.

Nun folgte eine Aufteilung der Daten in Segmente (-100 prä- Stimulus bis 700 post Stimulus). Aus diesen Segmenten wurden dann die ereigniskorrelierten Potentiale gemittelt, sodass man jeweils ein ereigniskorreliertes Potential für jeden Probanden, jede Bedingung und über jede Elektrode erhielt. Die unterschiedlichen Bedingungen waren das passive Betrachten (passive viewing) von entweder negativen, neutralen oder positiven Bildern und das Zählen (Target) oder Nichtzählen (Nontarget) von negativen, neutralen oder positiven Bildern. Dann wurde noch die Baseline korrigiert und eine Artifact Rejection durchgeführt. Dabei wurden alle Segmente, die Ausschläge mit einer Amplitude von mehr als $\pm 100\mu\text{V}$ enthielten, eliminiert. Probanden, die daraufhin in einer Bedingung weniger als 100 artefaktfreie Segmente (<50%) aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

Im Anschluss wurde mit der Funktion „Grand Average“ das mittlere ereigniskorrelierte Potential über alle Probanden für jede Bedingung bestimmt. Für die EPN wird die Elektrode Oz und für das LPP die Elektrode Pz betrachtet. Über der Elektrode Oz wurden zwei Zeiträume betrachtet: Ein erstes Zeitfenster 180 bis 228ms nach Stimulusbeginn sowie ein zweites, sich daran anschließendes im Intervall von 229 bis 322ms nach Stimulusbeginn. Zur Bestimmung der EPN wurden die Potentiale des ersten Zeitfensters von den Potentialen des zweiten Zeitfensters subtrahiert. Für das LPP wurde das Intervall 350 bis 430ms nach Stimulusbeginn betrachtet. Schließlich wurden die Potentiale innerhalb dieser Zeiträume für jede Versuchsperson gemittelt und in SPSS 20.0 exportiert.

4.6. Statistische Auswertung

4.6.1. Verhaltensdaten

Bei den Verhaltensdaten wurden sowohl die Zählleistung als auch die Werte des Arousal-Ratings der Probanden zunächst in Excel eingegeben und damit jeweils die Mittelwerte für jeden Probanden und jede Bedingung (negativ, neutral, positiv) berechnet. Da es beim Zählen der Bilder auch vorkam, dass mehr Bilder gezählt als gezeigt wurden, wurde die Zählleistung für jeden Probanden und für jede Bedingung in Abweichung von 100% richtig gezählten angegeben. Probanden die in ihrer Gesamtzählleistung mehr als 2 Standardabweichungen schlechter waren als der Durchschnitt, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Beim Arousal-Rating konnten aufgrund technischer Probleme nur 27 Werte statistisch ausgewertet werden. Die Daten wurden jeweils in SPSS importiert und dann Varianzanalysen gerechnet mit der jeweiligen emotionalen Bedingung als Innersubjektfaktor und *COMT* als Zwischensubjektfaktor. Signifikante Ergebnisse wurden mit Hilfe von t-Tests bei gepaarten Stichproben genauer charakterisiert. Die Fragebögen wurden dahingehend ausgewertet, inwieweit sich die Summenscores zwischen den Val/Val-Homozygoten und Met/Met- Homozygoten unterscheiden. Für die statistische Auswertung wurden hier T-Test bei unabhängigen Stichproben berechnet. Sowohl bei der Anzahl der Tassen Kaffee als auch beim STAI-X2 gab es jeweils bei einen Probanden keine verwertbaren Daten, so dass hier nur jeweils 47 Probanden ausgewertet werden konnten (25 Met/Met, 22 Val/Val).

4.6.2. EEG- Daten

Die zu analysierenden Faktoren waren hierbei Emotion (negativ, neutral, positiv), Aufmerksamkeit (Target, Nontarget) und Genotyp getrennt für alle Zeitfenster. Beim passiven Betrachten wurden Varianzanalysen mit Messwiederholung gerechnet getrennt für die EPN und das LPP mit Emotion als Innersubjektfaktor und dem *COMT*-Genotyp als Zwischensubjektfaktor. Bei signifikanten Ergebnissen wurden zur genaueren Charakterisierung post-hoc t-Tests bei verbundenen Stichproben berechnet.

Für die Aufmerksamkeitsinstruktion wurden Varianzanalysen gerechnet mit Aufmerksamkeit (Target, Nontarget) und Emotion (Negativ, Positiv, Neutral) als Innersubjektfaktoren und dem *COMT*-Genotyp als Zwischensubjektfaktor. Auch hier wurden bei signifikanten Ergebnissen post-hoc t-Tests bei verbundenen Stichproben berechnet. Für die EPN, sowie dem ersten und zweiten Zeitfenster wurden hierzu gemittelte Potentiale berechnet. Gemittelt wurden dabei jeweils über die beiden Aufmerksamkeitsbedingungen (Target, Nontarget) für jede der 3 emotionalen Kategorien und auch über alle 3 emotionale Kategorien zur Erhaltung eines gemeinsamen Potentials für die beiden Aufmerksamkeitsbedingungen. Die jeweiligen Potentiale wurden dann mit Hilfe des t-Tests miteinander verglichen. Bei der LPP wurden zur genaueren Charakterisierung des Interaktionseffekts zunächst mittels t-Test jeweils die Potentiale für die Bedingungen Target und Nontarget innerhalb jeder emotionalen Kategorie miteinander verglichen. Dann wurden die Differenzpotentiale zwischen Target und Nontarget für die emotionalen Kategorien berechnet und diese mittels t-Test verglichen.

5 Ergebnisse

5.1. Verhaltensdaten

5.1.1. Fragebögen

Vergleicht man die Ergebnisse der Fragebögen getrennt nach Genotypen, zeigt sich für den STAI X2 ein signifikanter Einfluss des *COMT*-Genotyps. Hier zeigen Homozygote für Val/Val mit einer Durchschnittssumme von 37,2 ($SD= 8,3$) signifikant höhere Werte als Met/Met- Homozygote ($M= 32,6$; $SD= 6,9$). Ein ebenfalls signifikanter Unterschied zwischen den Genotypen zeigt sich für den WURS- K. Auch hier haben Val/Val Homozygote eine höhere Summe ($M= 20,5$; $SD= 7,9$) als Met/ Met-Homozygote ($M= 15,7$; $SD= 9,5$). Allerdings zeigen beide Genotypgruppen in den WURS-Kontrollitems einen Wert über 10 (Met/Met: $M= 10,6$; $SD= 2,1$; Val/Val: $M= 10,9$; $SD= 2,2$), so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. In den übrigen Fragebögen gibt es keinen Unterschied zwischen den Genotypen, insbesondere gibt es auch keinen Unterschied zwischen der Einnahme von Kaffee, Alkohol und Zigaretten. Dies ist von Bedeutung, da Alkohol und Nikotin die dopaminerge Transmission verändern (Nestler, 2005; Volkow, Fowler, Wang, Baler, & Telang, 2009) kann, sodass es wichtig ist, dass zwischen den Genotypen diesbezüglich kein Unterschied besteht.

Die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen können Tabelle 2 entnommen werden.

	Met/Met		Val/Val		<i>t</i>	<i>P</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
Anzahl Zigaretten/Tag	2,1	4,4	1,4	3,4	0,62	0,54
Menge Alkohol/Woche	9,2	8,6	8,6	12,0	0,22	0,83
Anzahl Tassen Kaffee/Tag	0,9	1,0	1,0	1,1	-0,47	0,96
ASRS_Unaufmerksamkeit	11,3	4,4	12,3	4,0	-0,78	0,44
ASRS_Hyperaktivität	10,1	4,1	11,9	4,9	-1,35	0,18
WURS-Kurz	15,7	9,5	20,5	7,9	-2,06	0,05
WURS-K Kontrollitems	10,6	2,1	10,9	2,2	-0,46	0,65
BDI2: Gesamtsumme	4,3	4,4	4,9	4,2	-0,44	0,66
MWST	30,2	2,9	30,8	2,3	-0,82	0,42
STAIX1	30,7	7,0	33,9	7,4	-1,53	0,13
STAIX2	32,3	6,9	37,2	8,3	-2,23	0,03

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweiligen Auswertung der Fragebögen, sowie *t* und *p* Werte des *t*- Testes zwischen den Genotypen

5.1.2. Zählleistung

Die durchschnittliche Fehleranzahl lag bei 9,9 % (SD = 4,9, Minimum 1%, Maximum 22%) gemittelt über alle drei Bilderkategorien (Negativ, Neutral, Positiv). Die Fehlerrate unterscheidet sich für die emotionalen Kategorien ($F_{(2,92)}=25,9$; $p<0,001$). Dabei ist die Fehleranzahl beim Zählen der neutralen Bilder mit durchschnittlich 15,3 % (SD= 9,8%) Fehlern am Größten sowohl im Vergleich zu den Bilder mit Verletzten (M= 4,4%; SD= 5,5%) als auch im Vergleich zu den erotischen Bildern (M= 10,0%; SD= 7,5%). Die neutralen Bilder wurden signifikant schlechter gezählt als positive ($t_{(47)}= 3,2$; $p< 0,01$) und negative Bilder ($t_{(47)}= 7,0$; $p< 0,001$) sowie die Positiven signifikant schlechter als die Negativen ($t_{(47)}= 4,4$; $p< 0,001$). Keinen signifikanten Einfluss auf die Zählleistung hatte der Genotyp und zwar weder für *COMT* alleine ($F_{(1,46)}=0,59$; $p=0,47$) noch in Interaktion mit dem Faktor Emotion (Emotion**COMT*: $F_{(2,92)}=0,57$; $p=0,57$).

	Positiv		Negativ		Neutral	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Met/Met	10,1	7,5	3,2	3,1	14,3	8,7
Val/Val	9,7	7,6	5,8	7,2	16,5	11,0
Gesamt	10,0	7,5	4,4	5,5	15,3	9,8

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen für die Fehleranzahl beim Zählen der verschiedenen Bilderkategorien in Prozent

5.1.3. Arousal- Rating

Die einzelnen Bilder wurden nach der Messung durch die Probanden auf einer Skala von 1 (wenig aufregend) bis 9 (sehr aufregend) bewertet. Aufgrund technischer Probleme gibt es nur von 27 der 49 Probanden ein Rating. Davon waren 14 Probanden homozygot für Met/Met und 13 homozygot für Val/Val. Die Wertung der verschiedenen Bilderkategorien unterscheidet sich signifikant voneinander ($F_{(2,50)} = 154,9$; $p < 0,001$) und zwar wie im post-hoc durchgeführten t-Test gezeigt zwischen allen drei Kategorien. Grundsätzlich wurden die emotionalen Bilder aufregender empfunden als die neutralen Bilder, und zwar sowohl die Bilder, die Verletzte zeigten ($\Delta M = 5,3$; $t_{(26)} = 16,7$; $p < 0,001$), als auch die erotischen Bildern ($\Delta M = 3,2$; $t_{(26)} = 12,5$; $p < 0,001$). Innerhalb der emotionalen Bilder wurden die Negativen signifikant aufregender empfunden, als die Positiven ($\Delta M = 2,1$; $t_{(26)} = 6,6$; $p < 0,001$). Die genauen Durchschnittswerte des Ratings können Tabelle 4 entnommen werden. Keinen signifikanten Einfluss auf die Bewertung hatte der *COMT*-Genotyp, weder als Haupteffekt *COMT* ($F_{(1,25)} = 0,38$; $p = 0,54$), noch in Interaktion mit der Emotion (Emotion**COMT*: $F_{(2,50)} = 0,52$; $p = 0,60$). Es zeigte sich keine Korrelation der Zählleistung mit dem Arousalrating innerhalb der emotionalen Kategorien (Tabelle 5).

	Positiv		Negativ		Neutral	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Met/Met	4,8	1,5	6,8	1,7	1,7	0,7
Val/Val	4,9	1,1	7,3	1,3	1,6	0,5
Gesamt	4,8	1,3	7,0	1,5	1,7	0,6

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen des Arousal-Ratings für die verschiedenen Bilderkategorien und Genotypen. Bewertet wurde von 1 (wenig) bis 9 (sehr aufregend)

Arousalrating	Zählleistung	Korrelation nach Pearson	<i>p</i>
Positiv	Fehler bei positiven Bildern	-0,037	0,85
Negativ	Fehler bei negativen Bildern	-0,274	0,17
Neutral	Fehler bei neutralen Bildern	0,134	0,51

Tabelle 5: Korrelation zwischen Zählleistung und Arousalrating innerhalb der emotionalen Kategorien

5.2. Elektrophysiologische Daten

5.2.1. Passives Betrachten

5.2.1.1. EPN

Beim passiven Betrachten der Bilder aller drei emotionalen Kategorien zeigt sich für die EPN ein signifikanter Emotionseffekt (Emotion: $F_{(2, 92)}=76,9$; $p < 0,001$).

Kein signifikanter Einfluss auf die EPN lässt sich für den *COMT*-Genotyp nachweisen, weder für *COMT* alleine ($F_{(1,46)} = 0,08$; $p = 0,78$), noch in Interaktion mit der Emotion (Emotion**COMT*: $F_{(2,92)} = 1,0$; $p = 0,37$). Die untenstehende Abbildung zeigt die gemittelten Potentiale über alle Probanden beim passiven Betrachten der Bilder unterschiedlicher emotionaler Kategorien. Eingezeichnet sind die beiden ausgewerteten Zeitfenster zwischen 180-228ms sowie 229-332ms. Die eigentliche EPN berechnet sich aus der Differenz der Potentiale dieser beiden Zeitfenster.

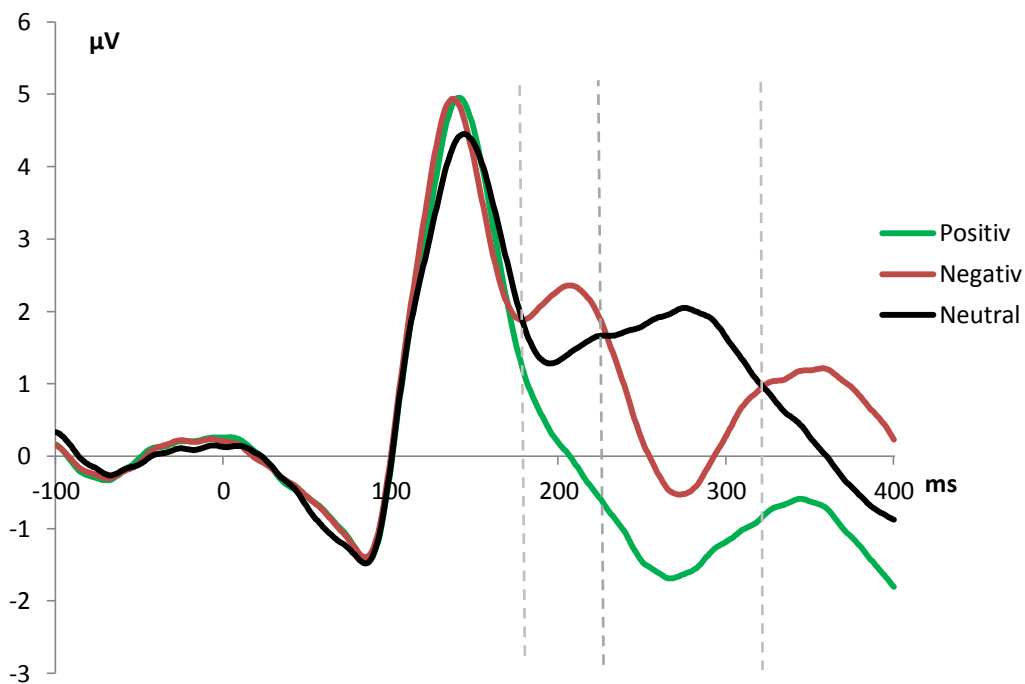


Abbildung 4: Potentiale beim passiven Betrachten emotionaler visueller Stimuli über der Elektrode Oz gemittelt über alle 48 Probanden; Stimuluspräsentation zum Zeitpunkt 0; markiert ist das 1. Zeitfenster zwischen 180-228ms und das zweite von 229-322ms. Die EPN ergibt sich als Differenz zwischen diesen beiden Zeitfenstern.

Für die EPN bestätigen die post-hoc durchgeführten t-Tests die verstärkte Negativierung beim Betrachten negativer im Vergleich zu neutralen Bildern ($\Delta M = -2,2\mu V$; $t_{(47)} = -9,6$; $p < 0,001$). Das Gleiche gilt für positive im Vergleich zu neutralen Bildern ($\Delta M = -1,7\mu V$; $t_{(47)} = -11,3$; $p < 0,001$).

Außerdem ist dieser Effekt verstärkt ausgeprägt für Bilder, auf denen verletzte Personen zu sehen sind im Vergleich zum Betrachten erotischer Bildern ($\Delta M = -0,5\mu V$; $t_{(47)} = -3,0$; $p < 0,01$).

Auch im ersten Zeitfenster zeigt sich kein Einfluss des *COMT*- Genotyps (*COMT*: $F_{(1,46)} = 0,01$; $p = 0,98$; *Emotion*COMT*: $F_{(2,92)} = 0,9$; $p = 0,40$), aber ebenfalls ein signifikanter Effekt der Emotion (*Emotion*: $F_{(2,92)} = 58,6$; $p < 0,001$).

Wie in Abbildung 2 ersichtlich ist, anders als bei der EPN, im ersten Zeitfenster zwischen 180 und 228ms das durchschnittliche Potential beim passiven Betrachten von Bildern mit negativer Valenz positiver als beim Betrachten neutraler Bilder ($\Delta M = 0,7\mu V$; $t_{(47)} = 3,1$; $p < 0,01$) und vor allem auch deutlich positiver im Vergleich zu positiven Bildern ($\Delta M = 2,0\mu V$; $t_{(47)} = 10,1$; $p < 0,001$). Auch beim Betrachten neutraler

Bildern ist in diesem Zeitraum das Potential positiver im Vergleich mit Bildern mit positiver Valenz ($\Delta M = 1,4\mu V$; $t_{(47)} = 9,1$; $p < 0,001$).

Für das zweite Zeitfenster zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Emotionseffekt und kein Einfluss des *COMT*-Genotyps (Emotion: $F_{(2, 92)} = 86,8$; *COMT*: $F_{(1,46)} = 0,32$; $p = 0,57$; Emotion**COMT*: $F_{(2,92)} = 0,97$; $p = 0,38$).

Im Zeitraum 229-322ms nach Stimulusbeginn besteht eine verstärkte Negativierung beim Betrachten negativer im Vergleich zu neutralen Bildern ($\Delta M = -1,5\mu V$; $t_{(47)} = -5,3$; $p < 0,001$). Das Gleiche gilt für positive im Vergleich zu neutralen Bildern ($\Delta M = -3,0\mu V$; $t_{(47)} = -14,7$; $p < 0,001$). Anders als bei der EPN ist hier die Negativierung für positive Bilder im Vergleich zu den negativen Bildern stärker ausgeprägt. ($\Delta M = -1,5\mu V$; $T_{(47)} = -8,0$; $p < 0,001$). Die jeweiligen mittleren Potentiale in den verschiedenen Zeiträumen können aus Tabelle 5 entnommen werden.

	EPN		1. Zeitfenster (180-228ms)		2. Zeitfenster (229-322ms)		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
Negativ	Met/Met	-1,71	1,85	2,16	1,84	0,45	1,18
	Val/Val	-2,12	2,47	2,13	2,62	0,09	1,55
	Gesamt	-1,90	2,14	2,15	2,21	0,25	1,37
Positiv	Met/Met	-1,45	1,54	0,21	1,82	-1,24	0,95
	Val/Val	-1,36	1,92	-0,08	2,13	-1,36	1,10
	Gesamt	-1,41	1,71	0,11	1,95	-1,30	1,01
Neutral	Met/Met	0,30	1,37	1,34	1,66	1,63	1,11
	Val/Val	0,21	1,71	1,63	2,16	1,84	1,01
	Gesamt	0,26	1,52	1,47	1,89	1,73	1,06

Tabelle 6: Gemittelte Potentiale in μV beim passiven Betrachten für die verschiedenen Zeiträume und emotionalen Bedingungen aufgeteilt nach Genotypen

5.2.1.2. LPP

Wie in Abbildung 4 ersichtlich geht das passive Betrachten emotionaler im Vergleich zu neutralen Bildern mit einer Erhöhung der LPP einher. Im Zeitfenster 350 bis 430 ms nach Auftreten des Stimulus unterscheiden sich die Potentiale für die emotionalen Kategorien signifikant voneinander (Emotion: $F_{(2,92)} = 65,0$; $p < 0,001$). Keinen Einfluss hat auch hier wiederum der *COMT*-Genotyp (COMT: $F_{(1,46)} = 0,99$; $p = 0,33$; Emotion*COMT: $F_{(2,92)} = 0,16$; $p = 0,85$).

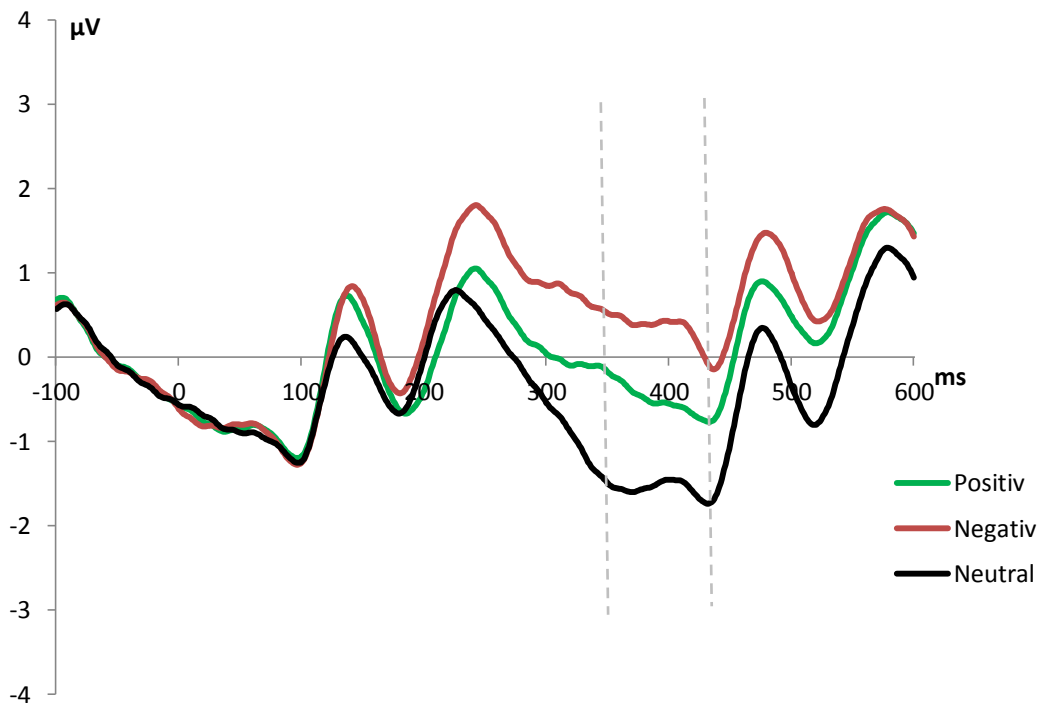


Abbildung 5: LPP beim passiven Betrachten visueller Stimuli über der Elektrode Pz gemittelt über alle Probanden; Stimuluspräsentation zum Zeitpunkt 0; statistische Auswertung erfolgt im Zeitraum 350 bis 430ms (gestrichelte Linien)

Es ergeben sich sowohl beim Betrachten von Verletzten als auch beim Betrachten von erotischen Bildern erhöhte Potentiale im Vergleich zu neutralen Bildern ($\Delta M = 1,9 \mu V$; $T_{(47)} = 9,3$; $p < 0,001$ beziehungsweise $\Delta M = 1,0 \mu V$; $t_{(47)} = 7,4$; $p < 0,001$). Es fällt auf, dass diese Erhöhung für die positiven Kategorie niedriger ist als für die negative Kategorie. Auch beim direkten Vergleich ist das Potential bei negativen Bildern

signifikant höher als bei positiven Bildern ($\Delta M = 0,9\mu V$; $T_{(47)} = 6,0$; $p < 0,001$). Die genauen Werte können Tabelle 6 entnommen werden.

		LPP	
		<i>M</i>	<i>SD</i>
Negativ	Met/Met	0,33	1,14
	Val/Val	0,44	1,24
	Gesamt	0,38	1,18
Positiv	Met/Met	-0,59	0,92
	Val/Val	-0,39	0,85
	Gesamt	-0,50	0,89
Neutral	Met/Met	-1,68	0,79
	Val/Val	-1,38	0,88
	Gesamt	-1,55	0,84

Tabelle 7: Gemittelte Potentiale der LPP in μV beim passiven Betrachten der verschiedenen emotionalen Bilder aufgeteilt nach Genotypen

5.2.2. Aufmerksamkeitseffekte

5.2.2.1. EPN

Für den Aufmerksamkeitseffekt werden die Potentiale beim gezielten Zählen oder Nichtzählen der Bilder betrachtet. Dabei zeigt sich ein signifikanter Effekt der Aufmerksamkeit auf die EPN (Target: $F_{(1,46)} = 9,2$; $p < 0,01$), sowie auch analog zum passiven Betrachten ein signifikanter Emotionseffekt (Emotion: $F_{(2,92)} = 95,7$; $p < 0,001$), allerdings keine signifikante Interaktion zwischen den Beiden (Emotion*Target: $F_{(2,92)} = 1,4$; $p = 0,25$).

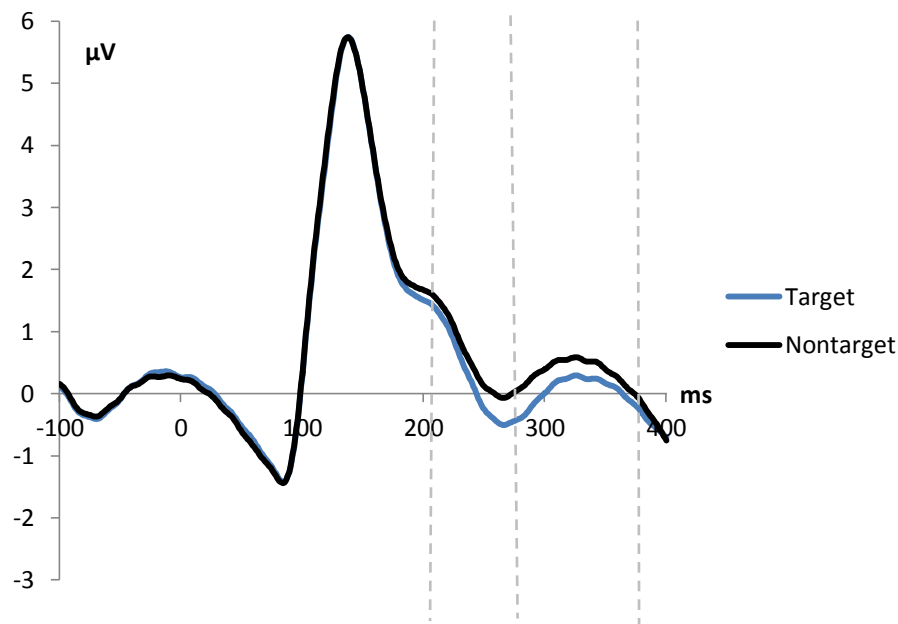


Abbildung 6: Potential für die Bedingung Aufmerksamkeit über der Elektrode Oz gemittelt über alle drei emotionale Kategorien und alle Probanden. Markiert ist wiederum das 1. Zeitfenster zwischen 180-228ms und das zweite von 229-322ms.

Wie erwartet geht bei der EPN das Zählen von Bildern (Target) mit einer verstärkten Negativierung im Vergleich zum Nichtzählen (Non Target) einher, wenn auch mit geringem Amplitudenunterschied ($\Delta M = -0,19\mu V$; $t_{(47)} = -3,1$; $p < 0,01$). Um den Emotionseffekt innerhalb der Bedingung „Aufmerksamkeit“ zu prüfen, wurden jeweils die Potentiale für „Target“ und „Non Target“ für jede emotionale Bedingung gemittelt und dann in post-hoc t-Tests verglichen. Wie beim passiven Betrachten zeigen sowohl die Bilder mit verletzten Personen ($\Delta M = -2,0\mu V$; $t_{(47)} = -10,7$; $p < 0,001$) als auch erotische Bilder ($\Delta M = -1,6\mu V$; $t_{(47)} = -13,7$; $p < 0,001$) eine stärkere relative Negativierung in der EPN als Bilder mit neutralen Personen. Ebenfalls führen die negativen Bilder zu einer stärkeren Negativierung als die positiven Bilder ($\Delta M = -0,3\mu V$; $t_{(47)} = -2,5$; $p < 0,05$).

Keinen signifikanten Einfluss auf die Potentiale hat wiederum der *COMT*-Genotyp (*COMT*: $F_{(1,46)} = 0,08$; $p = 0,78$), auch nicht in Interaktion mit Emotion (Emotion**COMT*: $F_{(2,92)} = 0,26$; $p = 0,77$) oder Aufmerksamkeit (Target**COMT*: $F_{(1,46)} = 0,49$; $p = 0,49$).

		Target		Nontarget	
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Negativ	Met/Met	-2,30	2,02	-2,08	2,04
	Val/Val	-2,04	2,09	-2,16	2,11
	Gesamt	-2,18	2,04	-2,12	2,05
Positiv	Met/Met	-1,91	1,64	-1,92	1,59
	Val/Val	-1,80	1,42	-1,53	1,68
	Gesamt	-1,86	1,53	-1,74	1,63
Neutral	Met/Met	-0,44	1,37	0,25	1,35
	Val/Val	-0,30	1,74	-0,03	1,59
	Gesamt	-0,38	1,54	-0,00	1,45
Gesamt		-1,47	1,53	-1,28	1,60

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichung der Potentiale der EPN in μV für die jeweilige emotionale Kategorie und Aufmerksamkeitsinstruktion getrennt nach Genotypen

Betrachtet man das Ganze nochmal isoliert für beide Zeitfenster, so zeigt sich für das erste Zeitfenster von 180-228ms ebenfalls einen signifikanten Einfluss der Aufmerksamkeit (Target: $F_{(1,46)} = 7,8$; $p < 0,01$) und der Emotion (Emotion: $F_{(2,92)} = 63,6$; $p < 0,001$), ohne Interaktion zwischen den Beiden (Emotion*Target: $F_{(2,92)} = 2,4$; $p = 0,10$), aber keinen Einfluss des COMT-Genotyps (COMT: $F_{(1,46)} = 0,29$; $p = 0,59$; Emotion*COMT: $F_{(2,92)} = 0,84$; $p = 0,44$; Target*COMT: $F_{(1,46)} = 0,18$; $p = 0,67$).

Auch für das Zeitfenster von 229 bis 322ms nach Stimulusbeginn unterscheiden sich die Potentiale beim Zählen der Bilder von denen beim Nichtzählen (Target: $F_{(1,46)} = 14,3$; $p < 0,001$). Das gleiche gilt für die verschiedenen Emotionen (Emotion: $F_{(2,92)} = 117,3$; $p < 0,001$). Aber hier zeigt sich keine Interaktion zwischen Emotion und Aufmerksamkeit (Emotion*Target: $F_{(2,92)} = 1,7$; $p = 0,19$) und kein Einfluss des COMT-Genotyps (COMT: $F_{(1,46)} = 0,62$; $p = 0,43$; Emotion*COMT: $F_{(2,92)} = 0,27$; $p = 0,76$; Target*COMT: $F_{(1,46)} = 0,03$; $p = 0,87$).

Wie bei der EPN ist das Potential beim gezielten Zählen von Bildern (Target) negativer als beim Nichtzählen (Nontarget) gemittelt über alle drei emotionalen Kategorien. Und zwar sowohl für das erste ($\Delta M = -0,17\mu\text{V}$; $t_{(47)} = -2,8$; $p < 0,01$), wie auch für das zweite

Zeitfenster ($\Delta M = -0,36\mu V$; $t_{(47)} = -3,8$; $p < 0,001$). Betrachtet man die verschiedenen emotionalen Kategorien, ist im ersten Zeitfenster das Potential bei der negativen Bedingung höher als bei der Positiven ($\Delta M = 2,0\mu V$; $t_{(47)} = 9,9$; $p < 0,001$) und ebenso bei der neutralen höher als bei der positiven Bedingung ($\Delta M = 1,6\mu V$; $t_{(47)} = 10,4$; $p < 0,001$) jeweils gemittelt über Target und Nontarget. Keinen signifikanten Unterschied gibt es zwischen 180 und 228ms zwischen der negativen und neutralen Bedingung ($t_{(47)} = 1,9$; $p = 0,06$). Im zweiten Zeitfenster ist analog zum passiven Betrachten das Potential negativer beim Betrachten positiver im Vergleich zu neutralen Bildern ($\Delta M = -3,3\mu V$; $t_{(47)} = -17,5$; $p < 0,001$), ebenso im Vergleich von positiven zu negativen Bildern ($\Delta M = -1,7\mu V$; $t_{(47)} = -8,9$; $p < 0,001$). Auch ist hier die Negativierung für negative Bilder im Vergleich zu den neutralen Bildern stärker ausgeprägt. ($\Delta M = -1,6\mu V$; $t_{(47)} = -6,3$; $p < 0,001$).

		1. Zeitfenster (180-228ms)				2. Zeitfenster (229-322ms)			
		Target		Nontarget		Target		Nontarget	
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Negativ	Met/Met	2,31	2,14	2,61	2,26	0,01	1,31	0,53	1,12
	Val/Val	1,82	2,54	2,40	2,48	-0,22	1,59	0,24	1,52
	Gesamt	2,09	2,32	2,51	2,34	-0,09	1,43	0,39	1,31
Positiv	Met/Met	0,30	2,12	0,68	2,14	-1,61	1,14	-1,24	0,94
	Val/Val	-0,64	1,71	-0,00	1,93	-1,86	1,32	-1,53	1,01
	Gesamt	0,13	1,93	0,37	2,05	-1,72	1,22	-1,37	0,98
Neutral	Met/Met	2,03	2,10	1,80	2,01	1,59	1,25	1,82	1,33
	Val/Val	1,90	2,26	1,86	1,88	1,60	0,86	1,83	0,96
	Gesamt	1,97	2,15	1,83	1,93	1,59	1,08	1,83	1,16
Gesamt		1,42	1,86	1,61	1,95	-0,06	0,81	0,31	0,82

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichung der Potentiale des ersten und zweiten Zeitfensters in μV für die jeweilige emotionale Kategorie und Aufmerksamkeitsinstruktion getrennt nach Genotypen

5.2.2.2. LPP

Auch beim LPP zeigt sich, wie in Abbildung 6 ersichtlich ein, signifikanter Aufmerksamkeitseffekt (Target: $F_{(1,46)} = 95,6; p < 0,001$).

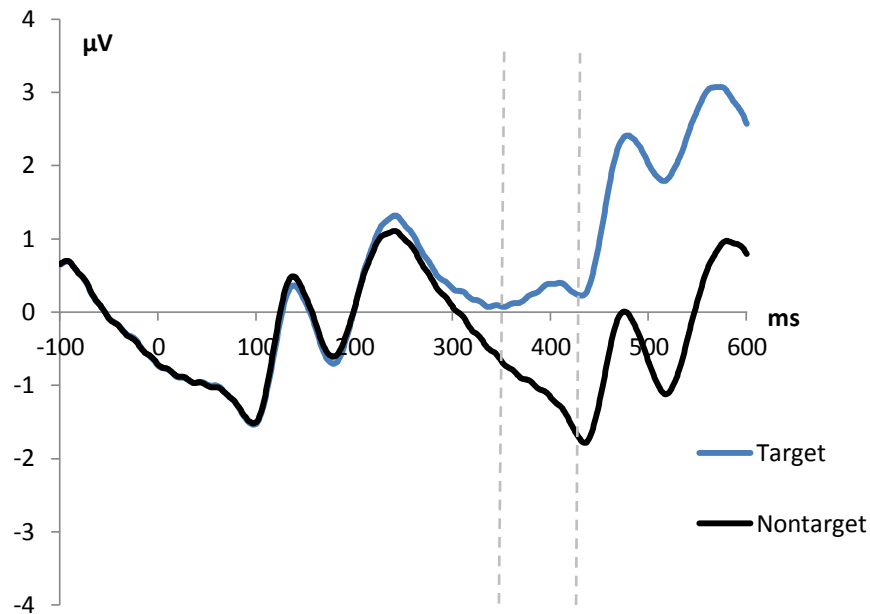


Abbildung 7: LPP für die Bedingung Aufmerksamkeit über der Elektrode Pz gemittelt über alle Probanden und emotionalen Kategorien; Markiert ist das Zeitfenster 350 bis 430ms (gestrichelte Linien) nach Auftreten des Stimulus

Ebenfalls findet sich ein signifikanter Effekt der Emotion ($F_{(2,92)} = 134,1; p < 0,001$) und im Unterschied zur EPN eine Interaktion zwischen Emotion und Aufmerksamkeit: (Target*Emotion: $F_{(2,92)} = 26,4; p < 0,001$). Zur genaueren Charakterisierung dieser Interaktion wird der Einfluss der Aufmerksamkeit getrennt für jede emotionale Kategorie betrachtet (Abbildung 7).

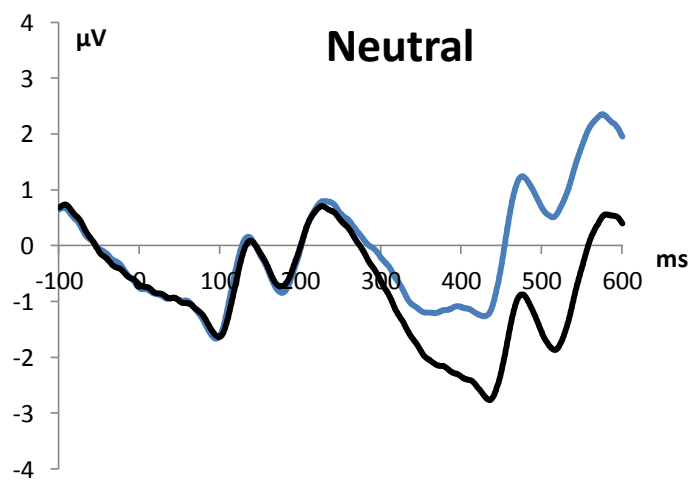
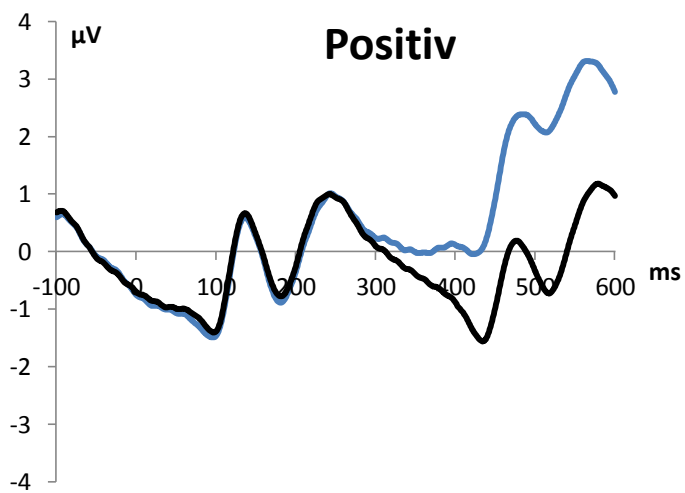
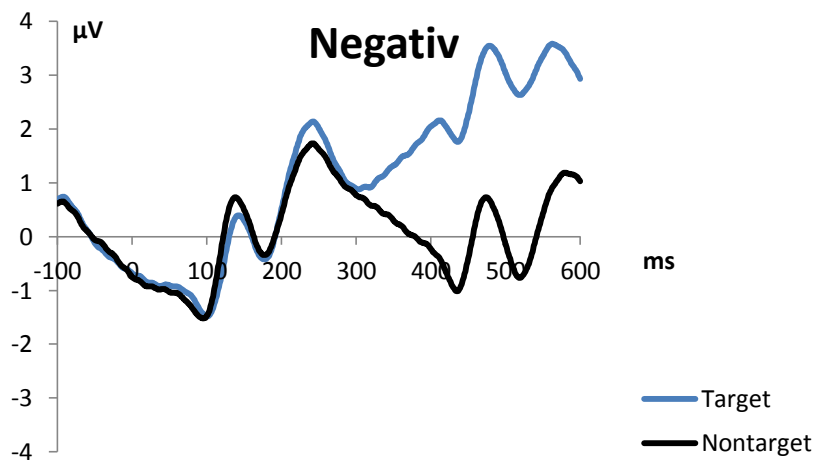


Abbildung 8: LPP für die Aufmerksamkeitsbedingung getrennt für die emotionalen Kategorien

Es fällt auf, dass sich die Amplituden zwischen den Bedingungen Target und Nontarget abhängig von der emotionalen Kategorie unterscheiden. Der größte Potentialunterschied zwischen Target und Nontarget lässt dabei sich für die negative Bedingung feststellen ($\Delta M = 2,0 \mu V$; $t_{(47)} = 9,6$; $p < 0,001$), gefolgt von der neutralen ($\Delta M = 1,1 \mu V$; $t_{(47)} = 7,6$; $p < 0,001$) und positiven Bedingung ($\Delta M = 0,9 \mu V$; $t_{(47)} = 6,6$; $p < 0,001$) mit dem kleinsten Amplitudenunterschied. Um die Signifikanz dieses Unterschieds zu prüfen, werden jeweils die Differenzpotentiale zwischen Target und Nontarget innerhalb der emotionalen Kategorien gebildet (Abbildung 8).

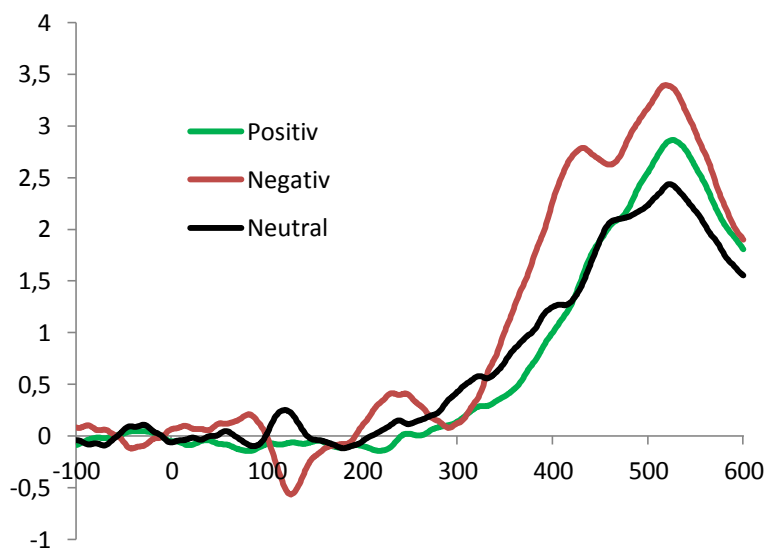


Abbildung 9: Differenzkurven zwischen Target und Nontarget

Im post-hoc durchgeführten t-Test ergibt sich nun ein signifikanter Unterschied zwischen der negativen und neutralen Bedingung ($\Delta M = 0,9 \mu V$; $t_{(47)} = 4,8$; $p < 0,001$), nicht aber zwischen der positiven und neutralen Bedingung ($t_{(47)} = -1,9$; $p = 0,07$). Signifikant wird der Unterschied auch zwischen der negativen und positiven Bedingung ($\Delta M = 1,1 \mu V$; $t_{(47)} = 6,8$; $p < 0,001$). Keinen Einfluss auf das LPP hat der *COMT*-Genotyp und zwar weder *COMT* alleine (*COMT*: $F_{(1,46)} = 1,02$; $p = 0,32$), noch in Interaktion mit Emotion (Emotion**COMT*: $F_{(2,92)} = 0,01$; $p = 0,99$) oder Aufmerksamkeit (Target**COMT*: $F_{(1,46)} = 0,15$; $p = 0,32$), und auch nicht in der Dreifachinteraktion (Emotion*Aufmerksamkeit**COMT*: $F_{(2,92)} = 0,11$; $p = 0,89$).

		Target		Nontarget	
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Negativ	Met/Met	1,60	1,62	-0,19	0,87
	Val/Val	2,04	1,54	-0,16	0,88
	Gesamt	1,80	1,59	-0,17	0,87
Positiv	Met/Met	-0,13	1,24	-0,86	0,79
	Val/Val	0,22	1,25	-0,81	0,78
	Gesamt	0,03	1,24	-0,83	0,77
Neutral	Met/Met	-1,33	1,22	-2,32	0,85
	Val/Val	-0,97	0,97	-2,23	1,09
	Gesamt	-1,17	1,11	-2,28	0,96

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichung der Potentiale der LPP in μV für die jeweilige emotionale Kategorie und Aufmerksamkeitsinstruktion getrennt nach Genotypen

6 Diskussion

6.1. Verhaltensdaten

Bei Auswertung der Fragebögen zeigte sich lediglich ein signifikanter Genotypeffekt für den STAI X2 und für den WURS-k. Bei der Einnahme von Alkohol, Nikotin und Zigaretten oder für die anderen Fragebögen (BDI2, ASRS, STAI X1) zeigte sich kein Einfluss des Genotyps. Val/Val-Homozygote Probanden ($M=37,2$) zeigen signifikant höhere Werte im STAI X2 (Fragebögen zur Messung der habituellen Angst) als Met/Met-Homozygote ($M=32,2$). Von einem Zusammenhang zwischen der Anzahl der Val-Allele und Angsterkrankungen, insbesondere Panikstörungen wurde bereits in früheren Studien berichtet (Domschke et al., 2004; Hettema et al., 2008; McGrath et al., 2004). Allerdings existieren auch Studien, die keinen Einfluss des *COMT*-Genotyps auf Angsterkrankungen zeigen (Baekken, Skorpén, Stordal, Zwart, & Hagen, 2008; Ohara, Nagai, Suzuki et al., 1998) und vereinzelt Studien, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Angsterkrankungen bei Trägern des Met-Allels zeigen (Enoch et al., 2003; Woo et al., 2004), so dass die Studienlage diesbezüglich inkonsistent ist. Allerdings zeigte sich kein Einfluss für den STAI-X1, der die aktuelle Angst misst, was bedeutet, dass nicht davon auszugehen ist, dass durch ein höheres aktuelles Angstniveau in einer Gruppe die Wahrnehmung der emotionalen Stimuli beeinflusst wird. Kein Zusammenhang wurde in dieser Studie für die Antworten im BDI-2 gefunden. Allerdings wurde auch bereits über eine größere Depressionswahrscheinlichkeit bei Trägern des Met-Allels berichtet (Ohara, Nagai, & Suzuki, 1998). In diesem Zusammenhang wird auch vermutet, dass die erhöhte Aktivität in limbischen System bei Trägern des Met-Allels bei der Verarbeitung negativer Stimuli mit der verminderten Resilienz gegen negative Stimuli in Zusammenhang steht (Smolka et al., 2005). Doch zeigen auch zahlreiche andere Studien keinen Zusammenhang zwischen Depression und dem *COMT* Val158Met-Genotyp (Frisch et al., 1999; Kunugi et al., 1997), sodass zu diesem Zeitpunkt nicht von einer klaren Ursache-Wirkungsbeziehung gesprochen werden kann und dies wiederum diesbezüglich zu werten ist, dass sich viele neurophysiologische Vorgänge nicht völlig eindeutig auf die Verhaltensdaten abbilden. Bei den Fragebögen zu ADHS zeigte sich ein Einfluss des *COMT*-Genotyps beim WURS-k: Val/Val Homozygote hatten

signifikant höhere Scores als Met/Met- Homozygote (20,5 vs 15,7). Allerdings liegen auch die Scores der Kontrollitems für beide Gruppen über 10, sodass die Beantwortung der Fragen durch die Probanden nicht ganz zuverlässig gelten kann und das Ergebnis diesbezüglich nicht sicher interpretiert werden kann. Eisenberg und Kollegen fanden ebenfalls eine Assoziation zwischen dem Val- Allel und ADHS (Eisenberg et al., 1999). In anderen Studien konnte dennoch kein Zusammenhang festgestellt werden (Hawi, Millar, Daly, Fitzgerald, & Gill, 2000; Payton et al., 2001). Auch in dieser Studie fand sich kein Einfluss des *COMT*- Genotyp in den Scores des ASRS. Kein Unterschied zwischen den Gruppen fand sich bei der Einnahme von Kaffee, Alkohol und Zigaretten. Es wurde im Durchschnitt etwa 1 Tasse Kaffee pro Tag getrunken und etwa 9 Standarddrinks, entsprechend 3 Flaschen Bier pro Woche. Geraucht wurde wenig mit im Durchschnitt 1-2 Zigaretten pro Tag, sodass insgesamt die Menge der eingenommenen Suchtmittel eher gering ist. Grundsätzlich wird der Einfluss des *COMT*- Polymorphismus auf Suchterkrankungen insgesamt kontrovers diskutiert (Tammimaki & Mannisto, 2010), aber bei der geringen Einnahme von Suchtmitteln der Probanden ist diesbezüglich keine Aussage zu treffen. Allerdings kann Alkohol und Nikotin die dopaminerge Transmission verändern (Nestler, 2005; Volkow et al., 2009), sodass es in diesem Fall wichtig ist, dass zwischen den Genotypen diesbezüglich kein Unterschied besteht. Die Einnahme von Drogen oder bestimmten Medikamenten, wie Antidepressiva, wurde daher bereits im Vorfeld ausgeschlossen.

Auch unterschieden sich die beiden Gruppen nicht bezüglich ihrer Intelligenz, die hier mit Hilfe des Mehrfachwahlwortschatztest geprüft wurde. Unterschiede in der Zählleistung können in dieser Studie also nicht auf Intelligenzunterschiede zurückgeführt werden. Dennoch gibt es in einer Meta- Analyse Hinweise darauf, dass Träger des Met-Allels den höheren IQ besitzen, wenn auch mit geringer Effektgröße (Barnett et al., 2008).

In dieser Studie unterschieden sich die beiden Genotypgruppen in der Zählleistung und im Arousalrating nicht. Deutliche Unterschiede gibt es allerdings beim Zählen der unterschiedlichen emotionalen Kategorien. Dabei wurden mit 4,4% Fehlerquote die negativen Bilder am besten gezählt, mit 15,3% Fehlerquote die neutralen Bilder am schlechtesten. Die positiven Bilder lagen mit 10% dazwischen. Insgesamt könnte dies

auf die vereinfachte Diskriminierung von Bildern mit emotionalen Inhalt aufgrund ihrer evolutionären Bedeutung hinweisen.

Insgesamt wurde die Aufgabe von allen Probanden als anstrengend und anspruchsvoll empfunden. Subjektiv gaben die Probanden an, dass sie negative Bilder am Leichtesten zu diskriminieren seien. Zumindest teilweise wurde dies auch auf die bei Bildern mit Verletzten vorherrschende Farbe rot zurückgeführt, sodass bei der Schnelligkeit der Bildabfolge nicht so sehr auf den Inhalt des Bildes geachtet wurde, sondern vielmehr aufgrund einer vorherrschenden Farbe reagiert wurde. Allerdings könnte die unterschiedliche Zählleistung nicht nur durch die Valenz, sondern auch durch das Arousal der Bilder beeinflusst sein. Das Arousalrating, dass die negativen Bilder auch deutlich aufregender empfunden wurden (7,0), als positive (4,8) und neutrale (1,7) Bilder, sodass die Unterschiede in der Zählleistung zum Teil auch hier begründet liegen könnte. Zumindest innerhalb der emotionalen Kategorien korrelieren Zählleistung und Arousal in dieser Studie nicht miteinander. Dies könnte zumindest ein Hinweis darauf sein, dass die Valenz des Bildes eine entscheidende Rolle spielt. Allerdings konnten hier nur 27 Probanden bezüglich ihres Arousalrating ausgewertet werden, so dass innerhalb der emotionalen Kategorien nur wenige Daten zur Verfügung standen.

Insgesamt sind die Ergebnisse zum Einfluss des *COMT*- Genotyps auf Verhaltensebene inkonsistent und oft auch widersprüchlich. Ein Grund hierfür könnte sein, dass psychiatrischen Erkrankungen und auch Verhalten komplexe Mechanismen zugrunde liegen. Um zu genaueren Erkenntnissen zu gelangen, werden daher bevorzugt spezifischere Phänotypen betrachtet. Beschrieben wird dies oft mit dem Begriff der Endophänotypen (Gottesman & Gould, 2003), die näher und direkter den genetischen Effekt abbilden können. In diesem Fall erfolgte daher die Messung des EPN und der LPP.

6.2. Diskussion der elektrophysiologischen Daten

In der vorliegenden Studie zeigt sich eine verstärkte Negativierung in der EPN (Early Posterior Negativity) beim passiven Betrachten emotionaler (negativer und positiver) Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern. Dies stimmt überein mit früheren Studien (Peyk, Schupp, Keil, Elbert, & Junghofer, 2009; Schupp et al., 2003b; Schupp,

Junghofer, Weike, & Hamm, 2004; Schupp, Stockburger, Codispoti et al., 2007), die zeigen konnten, dass die EPN durch affektive Stimuli im Vergleich zu neutralen Stimuli moduliert wird. Dies wird oft als „natural selective attention“ interpretiert, was bedeutet, dass Stimuli mit hoher motivationaler Bedeutung einfacher wahrgenommen werden. Die Modulation der EPN zeigt hierbei ein frühes Stadium der Auswahl eines Stimulus für die weitere Verarbeitung aufgrund seiner spezifischen Eigenschaften. (Dolcos & Cabeza, 2002; Schupp, Junghofer et al., 2004). Die EPN reflektiert folglich grundlegende visuelle Verarbeitungsprozesse. Im Unterschied zu vorherigen Studien (Schupp, Junghofer et al., 2004; Schupp, Stockburger, Codispoti et al., 2007), in denen die Negativierung bei den erotischen Stimuli am ausgeprägtesten war, ist hier bei der EPN die Negativierung für die negativen Bilder ausgeprägter. Der Unterschied liegt vor allem in der Interpretation der EPN begründet. In der vorliegenden Studie wurden zwei aufeinander folgende Zeitfenster definiert und die EPN als Differenz zwischen zweitem und erstem Zeitfenster bezeichnet. Dadurch wird hier die Baseline korrigiert, was nötig ist, weil sich die Potentiale im ersten Zeitfenster deutlich anders verhalten. Es zeigt sich die größte Positivierung für negative Stimuli, gefolgt von neutralen Stimuli. Positive Stimuli haben hier den niedrigsten Ausgangswert. Der Zeitraum von 180-228ms nach Stimulus für das zweite Zeitfenster liegt zwischen den Potentialen mit früher und mittlerer Latenz. Klassische P1 oder N1 Komponenten wurden eher früher beschrieben (Carretie et al., 2004; Olofsson et al., 2008). Und insgesamt variieren in Studien die Ergebnisse in den Potentialen der frühen Latenzen abhängig von Valenzen und Arousal recht stark. Es scheint aber Hinweise zu geben, dass Amplitudenmodulationen insgesamt für unangenehme Bilder am Größten sind (Olofsson et al., 2008). Dies könnte auf eine besondere Sensibilität in der Verarbeitung negativer Stimuli hinweisen (LeDoux, 1995; Morris et al., 1998). Die EPN in den vorhergehenden Studien (Schupp, Stockburger, Codispoti et al., 2007) entspricht also mehr dem hier vorliegenden zweiten Zeitfenster. Und betrachtet man hier isoliert das zweite Zeitfenster, so zeigt sich auch hier die stärkste Negativierung für die erotischen Stimuli, was dann konsistent mit vorherigen Studien wäre.

Für das LPP (Late Positive Potential) zeigt sich in vorliegender Studie eine größere Positivierung für emotionale im Vergleich zu neutralen Bilder. Auch dies ist wiederum konsistent mit vorherigen Studien (Cuthbert et al., 2000; Schupp, Stockburger,

Codispoti et al., 2007). Die Positivierung ist hierbei signifikant höher für unangenehme im Vergleich zu angenehmen Stimuli. Es gibt Hinweise, dass das LPP vor allem durch das Arousal der Bilder beeinflusst wird und unabhängig von der Valenz des Bildes eine höhere Amplitude bei höheren Arousal-Level aufweist (Cuthbert et al., 2000; Leite et al., 2012). In der vorliegenden Studie wurden die negativen Bilder in ihrem Arousal signifikant höher eingestuft als die positiven Bilder (Negativ: 7,0; Positiv: 4,8). Dies könnte ein Grund für den Amplitudenunterschied bei positiven und negativen Bildern sein. Der Einfluss des Arousals wird als ein Effekt der motivationalen Relevanz verstanden (Cuthbert et al., 2000; Schupp et al., 2000). Ebenso wichtig ist in diesem Zusammenhang das Konzept der „motivated attention“. Hierbei wird davon ausgegangen, dass motivational bedeutsame Stimuli automatisch Aufmerksamkeitsressourcen aktivieren, sodass emotionale Stimuli bevorzugt verarbeitet werden (Keil et al., 2002; Schupp, Junghofer, Weike, & Hamm, 2003a). Die Einschätzung des Arousals durch die Probanden ist subjektiv. Dies ist konform mit der Annahme, dass das LPP höhere Verarbeitungsprozesse reflektiert und auch die bewusste Evaluierung eines Stimulus eine Rolle spielt (Schupp et al., 2003a; Schupp, Junghofer et al., 2004). So kann zum Beispiel das LPP durch Top- Down- Prozesse beeinflusst werden. Gezieltes Betrachten weniger aufregender Aspekte unangenehmer Bilder verkleinert das LPP (Hajcak, Dunning, & Foti, 2009).

Wie bereits erwähnt, spielen Aufmerksamkeitsprozesse auch immer bei der Emotionsverarbeitung eine Rolle und emotionale Stimuli werden aufgrund ihrer motivationalen Bedeutung bevorzugt verarbeitet. Trotzdem stellt sich die Frage, inwieweit Emotionsverarbeitung ohne Aufmerksamkeit möglich ist. Einerseits gibt es Studien, die zeigen, dass zum Beispiel die Aktivierung der Amygdala ohne bewusstes Erkennen eines ängstlichen Gesichtes möglich ist (Whalen et al., 1998). Andererseits gibt es keinen Unterschied in der Aktivierung der Amygdala bei ängstlichen Gesichtern im Vergleich zu neutralen Gesichter, wenn man eine um die Aufmerksamkeit konkurrierende Aufgabe schwer genug macht (Pessoa, Kastner, & Ungerleider, 2002). Ähnliches konnte für die EPN gezeigt werden. Bei schwierigen, die Aufmerksamkeit stark beanspruchenden Aufgaben, lösen emotionale Bilder keine stärkere Negativierung in der EPN als neutrale Bilder aus (Schupp, Stockburger, Bublatzky et al., 2007). Dies

spricht dafür, dass kognitive, die Aufmerksamkeit beanspruchende Aufgaben, in ihrer Verarbeitung mit emotionalen Stimuli konkurrieren.

Betrachtet man die ereigniskorrelierten Potentiale dieser Studie nur für die Bedingung Aufmerksamkeit unabhängig von der Emotion, zeigen sich vergleichbare Effekte wie bei der Emotionsverarbeitung. In der EPN zeigt sich eine verstärkte Negativierung bei der Bedingung Target im Vergleich zu Non-Target und beim LPP eine verstärkte Positivierung bei der Target- Bedingung. Dies ist eine Bestätigung vorheriger Studien (Hillyard & Anllo-Vento, 1998; Schupp, Stockburger, Codispoti et al., 2007). Aufmerksamkeitsprozesse zeigen folglich einen ähnlichen Effekt auf EPN und LPP wie die Verarbeitung von Emotionen und wie bereits erwähnt kann die Emotionsverarbeitung nicht isoliert von Aufmerksamkeitsprozessen betrachtet werden. Dadurch ist es schwierig, den Einfluss des *COMT*-Genotyps auf die Emotionsverarbeitung einzuschätzen, da auch Aufmerksamkeitsprozesse zugrunde liegen könnten. Daher wurden in dieser Studie eine andere Form der Interaktion zwischen Emotion und Aufmerksamkeit betrachtet. Sie konkurrieren nicht, sondern die Aufmerksamkeit wird gezielt auf emotionale Bilder gelenkt. Dies ist der identische Versuchsaufbau, der von Schupp und Kollegen (2007) verwendet wurde. Die Ergebnisse hieraus konnten dabei im wesentlichen bestätigt werden. Für die EPN zeigt sich ein rein additiver Effekt von Emotion und Aufmerksamkeit, während beim LPP gerichtete Aufmerksamkeit und Emotion interagieren in der Form, dass der Target-Effekt sich potenziert, wenn emotionale Bilder im Fokus der Aufmerksamkeit liegen. Dies könnte interpretiert werden als eine verstärkte Beachtung des Bildes durch die emotionale Bedeutsamkeit. In der Studie von Schupp et.al. (2007) konnte dieser Effekt für positive und negative Bilder beobachtet werden. In vorliegender Studie wird der Effekt nur für die negativen Bilder signifikant. Kein signifikanter Effekt zeigt sich zwischen den positiven und neutralen Bildern. Ein Grund hierfür könnte wiederum die subjektive Bewertung des Stimulus sein, die, wie bereits beschrieben, das LPP beeinflussen kann. Bei identischem Stimulusmaterial könnte hierbei der Unterschied im unterschiedlichen Kollektiv und dem daraus resultierenden unterschiedlichen Empfinden der Bilder begründet sein. Das Arousal der positiven Bilder wurde in dieser Studie durch die Probanden als signifikant kleiner bewertet als das der negativen Bilder. In der Studie von Schupp und Kollegen (2007) wurden nur Psychologiestudenten

gemessen, während in dieser Studie das Kollektiv insgesamt gemischerter war, wenn ebenfalls mit einem Großteil Studenten (>70%). Eine andere denkbare Erklärung wäre, dass der Unterschied nicht aufgrund des unterschiedlichen Arousal, sondern auch in der Valenz begründet liegt. Betrachtet man die Emotionseffekte in der EPN und im LPP in vorliegender Studie, so sind die Effekte jeweils für die Bilder mit Verletzten und Verstümmlungen am Größten. Dies könnte an der großen evolutionären Relevanz bedrohlicher Stimuli liegen und es könnte vermutet werden, dass deshalb bei der Verarbeitung negativer Stimuli ein größerer Automatismus im Vergleich zu positiven Stimuli vorliegt. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Studie, in der die Potentiale in Abhängigkeit von der Absicht den emotionalen Inhalt von Bildern mit Gesichtern zu erfassen. Dabei wurden die Bilder passiv betrachtet, oder aber es musste zum Beispiel explizit die Emotion oder das Geschlecht des Gesichtes erfasst werden. Dabei war die EPN bei Bildern mit ärgerlichen Gesichtsausdruck unabhängig von der Bedingung, unter der es betrachtet wurde. Die EPN bei fröhlichen Gesichtern hingegen war ausgeprägter, in der Bedingung die eine tiefere Verarbeitung des Stimulus nötig macht, also wenn die Emotion z.B auch benannt werden musste. Bei positiven Stimuli scheint folglich eine aktivere Verarbeitung notwendig zu sein um, diese zu erkennen (Rellecke, Sommer, & Schacht, 2012).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Emotions- und Aufmerksamkeitseffekte auf EPN und LPP in dieser Studie wie erwartet auftreten und damit frühere Studien im Wesentlichen repliziert werden könnten und damit eine geeignete Basis darstellen um den Einfluss des *COMT*- Polymorphismus zu untersuchen.

6.3.Diskussion des Einflusses des *COMT*- Genotyps auf die elektrophysiologischen Daten

In vorausgehenden Studien konnte ein Unterschied bei der Verarbeitung negativer emotionaler Stimuli zwischen den *COMT*- Genotypen beobachtet werden (Smolka et al., 2005). Dieser Effekt wurde ebenfalls bei der Bestimmung ereigniskorrelierter Potentiale gefunden. So zeigen Träger des Met-Alles eine signifikant stärkere Negativierung in der EPN, als Träger des Val-Allels (Herrmann et al., 2009). Kein

Effekt zeigte sich jeweils bei der Verarbeitung positiver Stimuli. Der *COMT*-Genotyp hat jedoch auch Einfluss auf präfrontale und kognitive Prozesse (Egan et al., 2001), und wie bereits dargestellt, spielen Aufmerksamkeitsprozesse in der Emotionsverarbeitung eine große Rolle, sodass der Unterschied der *COMT*-Genotypen in der Emotionsverarbeitung auch durch Aufmerksamkeitsprozesse begründet sein könnte. Ein möglicher Ansatz hierzu ist, dass Met- Homozygote aufgrund der geringeren Flexibilität ihre Aufmerksamkeit schlechter von negativen Bildern lösen können. Daher wurde in dieser Studie die Auswirkung auf die Emotionsverarbeitung in Interaktion mit einer Aufmerksamkeitsinstruktion untersucht und die Hypothese aufgestellt, dass sich bei der entsprechenden Aufmerksamkeitsinstruktion der *COMT*- Effekt unabhängig von der Valenz des Bildes auslösen lässt.

Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Es zeigte sich kein Einfluss des *COMT*- Genotyps auf die Aufmerksamkeit, auch nicht in Interaktion mit der Emotion und zwar weder für die EPN noch für das LPP. Allerdings zeigt sich interessanterweise in dieser Studie auch kein Einfluss des *COMT*-Genotyps auf die Emotionsverarbeitung bei passiven Betrachten, entgegen vorheriger Ergebnisse, wie zum Beispiel in der Studie von Herrmann et.al. (2009). Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass sich die Studiendesigns in einigen Punkten unterschieden wie zum Beispiel im Stimulusmaterial. Beide Studien verwendeten Bilder des IAPS, aber während bei Herrmann und Mitarbeitern (2009) die Bilder für 1000ms und mit einem variablen Interstimulusintervall zwischen 1000 und 2000ms gezeigt wurden, wurden in dieser Studie die Bilder für 333ms und ohne Interstimulusintervall gezeigt. Zudem wurde in dieser Studie jedes Bild 20 Mal gezeigt und in der vorherigen Studie nur zweimal. Allerdings konnte gezeigt werden, dass wiederholtes Zeigen eines Stimulus keinen Einfluss auf die EPN hat und dass die Diskriminierung und Verarbeitung emotionaler Stimuli mindestens bis zu einer Frequenz von 12 Hz möglich ist (Peyk et al.,2009), sodass dieser Unterschied keinen allzu großen Einfluss haben sollte. Grundsätzlich kann der Studienaufbau jedoch Potentiale verändern. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass die EPN sich verändert, wenn zuvor ein stark erregendes positives Bild gezeigt wurde. Die EPN von neutralen und positiven Bildern ist daraufhin vermindert (Flaisch, Stockburger, & Schupp, 2008). Zudem wurden in dieser Studie nur Bilder verwendet auf denen Personen zu sehen waren, mit Ausnahme der Bilder mit

negativer Valenz, auf denen zum Teil nur Verstümmlungen zu sehen waren. Die Art des Bildes scheint aber auch bei gleicher Valenz Einfluss auf die Verarbeitung zu haben. Während bei Bildern des IAPS eine erhöhte Aktivität der Amygdala gemessen mittels fMRT bei Trägern des Met-Allels gefunden wurde (Smolka et al., 2005), wurde in einer anderen Studie eine erhöhte Aktivität in der Amygdala beim Betrachten ängstlicher Gesichter für Träger des Val-Alles beobachtet (Domschke et al., 2008). Einschränkend ist hierbei zu sagen, dass die Daten bei Patienten mit Panikstörung erhoben wurden und nicht bei gesunden Probanden. Dennoch wurde angenommen, dass ein Unterschied bestehen könnte in der Verarbeitung bei Bildern mit Gesichtern im Vergleich zu Bildern ohne Gesichter, bei denen die kognitive Bewertung basierend auf Erfahrungen eine größere Rolle spielen könnte. Da in dieser Studie hauptsächlich Bilder mit Personen und dementsprechend auch Gesichtern gezeigt wurde, ist es durchaus möglich, dass ein Unterschied in der Verarbeitung besteht und damit auch der Einfluss des *COMT*-Polymorphismus sich unterscheidet.

In einer anderen Studie (Kempton et al., 2009) mit gesunden Probanden wurde ebenfalls eine größere Aktivierung der Amygdala bei weiblichen Trägern des Val/Val-Allels im Vergleich zu Met- Homozygoten bei Betrachten ängstlicher Gesichter beobachtet, was zunächst einmal der Studie von Drabant und Kollegen (2006) zu widersprechen scheint, in der Träger des Met/ Met-Allels eine höhere Aktivierung in hippokampalen Regionen und im ventrolateralen präfrontalen Kortex aufwiesen. Allerdings war es bei Kempton und Kollegen (2009) nötig, die angstvollen oder neutralen Gesichter explizit zu benennen, während die Bilder in anderen Studien passiv betrachtet oder wie bei Drabant und Kollegen (2006) gematched wurden. Nun unterscheiden sich dabei aber die Aktivierung im Amygdala und präfrontalem Kortex: Werden die Bilder gematched, führen negative Bilder zu einer verstärkten Aktivierung der Amygdala. Müssen die negativen Bilder hingegen benannt werden, führt dies zu einer gesteigerten Aktivierung im präfrontalen Kortex und zu einer verminderten Aktivierung der Amygdala (Hariri, Bookheimer, & Mazziotta, 2000; Hariri, Mattay, Tessitore, Fera, & Weinberger, 2003). Dies wird erklärt unter der Annahme eines Netzwerks, in dem der präfrontale Kortex beim Benennen einer Emotion die emotionale Antwort in limbischen Regionen inhibiert. Und in einer Aufgabe, die kognitive Anstrengung erfordert, zeigen Val-Homozygote eine geringere Inhibition der Aktivierung der Amygdala bei negativen Stimuli aufgrund

der ineffektiveren präfrontalen Aktivierung (Kempton et al., 2009). Beim passiven Betrachten ohne kognitive Anstrengung zeigen hingegen Met-Homozygote eine stärkere Aktivierung bei negativen Stimuli (Smolka et al., 2005). Also ist es möglich, dass das gezielte Diskriminieren eines Reizes um ihn dann zu Zählen vielmehr der kognitiven Anstrengung beim Benennen ähnelt und dies mit dem Einfluss des COMT-Polymorphismus auf die emotionale Verarbeitung in gegensätzlicher Weise interagiert. In Bezug auf diese Studie würde das bedeuten, dass die Möglichkeit besteht, dass Met-Homozygote zwar eine stärkere Aktivierung der Amygdala bei negativen Bildern durch ein vermindertes Disengagement haben, aber durch das Zählen Val-Homozygote durch die ineffektivere präfrontale Aktivierung eine verminderte Inhibition der Antwort in der Amygdala zeigen, und diese gegensätzliche Effekte sich gegenseitig aufheben.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Gschwendtner und Kollegen. Sie untersuchten ebenfalls die These des defizitären Disengagement bei Met-Homozygoten, allerdings mit Hilfe einer Antisakkadenaufgabe mit begleitender Blickbewegungsmessung. Hier zeigte sich im Unterschied zu vorherigen Studien, in denen stets lineare Zusammenhänge im Zusammenhang mit dem *COMT*-Polymorphismus auftraten, ein u-förmiger Zusammenhang. In der Prosakkadenbedingung zeigten beide homozygote Genotypgruppen eine größere Differenz in den Sakkadenlatenzen zwischen negativen und neutralen Bildern als Heterozygote. Tendenziell, ohne aber das Signifikanzniveau zu erreichen, trat dieser Zusammenhang auch bei Messung der EPN während der Prosakkadenbedingung auf. Bei passiven Betrachten konnte auch hier weder für die EPN noch für die LPP ein Genotypeneffekt beobachtet werden, ebenso nicht bei der Antisakkadenaufgabe. Dieser Heterosiseffekt wurde ebenfalls durch die starke Aufgabenspezifität erklärt, konnte aber bereits innerhalb dieser Studie nicht konsistent repliziert werden (Gschwendtner, 2012). Da heterozygote Probanden in der vorliegenden nicht in die Auswertung gegangen sind, besteht zumindest die Möglichkeit, dass ein vorliegender Heterosiseffekt maskiert wird.

Es wäre daher ratsam in folgenden Studien immer alle 3 Genotypgruppen getrennt zu betrachten um mögliche Heterosiseffekte nicht zu maskieren.

Der Einfluss des *COMT*-Polymorphismus scheint folglich stark von der Aufgabenstellung abzuhängen, insbesondere davon, inwieweit die Aufgabenstellung Anforderungen an kognitive oder emotionale Ressourcen stellt. Kognition und Emotion

werden dabei durch den COMT-Polymorphismus gegensätzlich beeinflusst, was auch in einer Meta-Analyse bestätigt werden konnte (Mier et al., 2009).

In vorliegender Studie wird über das Zählen von Bildern einer bestimmten emotionalen Kategorie eine Aufgabe auf kognitiver Ebene gestellt und man könnte vermuten, dass die anhaltende Aufmerksamkeit, wie sie beim konzentrierten Zählen vonnöten ist, eher Anforderungen an die kognitive Stabilität stellt, also nach der These des tonischen und phasischen Dopamins Met- Homozygote begünstigt. Betrachtet man allerdings in dieser Studie nur die Target vs Nontarget Kategorie zeigt sich kein Einfluss des *COMT*-Genotyps auf die Aufmerksamkeit. In einer vorherigen Studie konnte dies für ein EKP während einer Aufmerksamkeitsinstruktion gezeigt werden. In einem 3-back Test hatten Val-Homozygote höhere Amplituden in P300 und P3 als Heterozygote und Met-Homozygote (Yue, Sun, Liu, & Deng, 2008; Yue, Wu, Deng, Wang, & Sun, 2009). In einer anderen Studie wurde die P300 ebenfalls unter einer Target vs. Nontarget Bedingung untersucht. Als Target dienten dabei Töne einer bestimmten Frequenz. Hierbei zeigte sich wiederum kein Einfluss des *COMT*-Genotyps auf die parietale P300 (Bramon et al., 2006). Anscheinend ist folglich nicht nur die Frage nach emotionaler oder kognitiver Aufgabe wichtig, sondern auch die Art der Aufmerksamkeitsinstruktion. Der Grund für den Einfluss des *COMT*-Genotyps bei negativen Bildern könnte auch an der stärker automatisierten Verarbeitung selbiger liegen. So wurde zum Beispiel eine verstärkte Aktivierung von Amygdala und medialen präfrontalen Kortex bei Trägern des Met-Allels auch bei unbewusster Wahrnehmung negativer Gesichter beobachtet (Williams et al., 2010). In früheren Studien wurde bereits die erhöhte Aktivierung der Amygdala bei der Verarbeitung maskierter emotionaler Gesichter beschrieben und zwar mit größerer Aktivierung ängstlicher im Vergleich zu fröhlichen Gesichtern (Whalen et al., 1998). Wie bereits beschrieben, könnte auch bei der EPN ein höherer Automatismus bei der Verarbeitung negativer Bilder vorliegen (Rellecke et al., 2012). Scheinbar unterstützt wird diese Annahme durch eine Studie die Engagement und Disengagement Prozesse mit Hilfe einer „Spatial Cueing Task“ untersuchte. Met- Homozygote zeigten hierbei signifikant längere Reaktionszeiten in den Differenzen zwischen negativen und neutralen Bildern beim Engagement, also wenn das emotionale Bild und Aufgabe an derselben Stelle erscheinen. Nicht signifikant wird dies in der Disengagement Bedingung, auch wenn hier in der Tendenz die Reaktionszeiten für Met- Homozygote

verlängert sind (Gong et al., 2013). Dies muss nun einem defizitären Disengagement nicht unbedingt widersprechen, doch scheint sich dies weniger in der Blickbewegung niederzuschlagen, als vielmehr in der Ablenkung von Ressourcen für eine nachfolgende kognitive Aufgabe. Für die vorliegende Studie könnte dies bedeuten, dass allein durch den emotionalen Inhalt, die Met- Homozygoten in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit eingeschränkt waren, und daher nicht besser abschnitten als Val- Homozygote. Dies ist mit der These des tonischen und phasischen Dopamins und der daraus resultierenden größeren Stabilität und geringeren Flexibilität nicht ganz in Einklang zu bringen. Diese These wurde allerdings mehr in Bezug zu kognitiven Prozessen aufgestellt (Bilder et al., 2004).

Doch auch in der Bedingung passives Betrachten ließ sich wie bereits erwähnt in der vorliegenden Studie kein Unterschied zwischen den Genotypgruppen feststellen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass durch das Wissen, die Bilder in einem anderen Durchgang auch Zählen zu müssen, diese auch beim passiven Betrachten durch den Probanden bereits bewusster und aktiver betrachtet wurden und dadurch der Effekt auch bei den negativen Bildern maskiert wurde. Auch scheint die Bearbeitung einer anstrengenden kognitiven Aufgabe zu Veränderungen in frontoparietalen Netzwerken zu führen, was dann wiederum auch die EEG- Antwort beeinflussen könnte. Nach der Bearbeitung eines 20 minütigen Pschyomotor Vigilance Test zeigten die Probanden im fMRT in frontoparietalen Regionen eine niedrigere Aktivität als vor dem Test (Lim et al., 2009). Das Nachlassen der Leistungsfähigkeit in einem Test, der anhaltende Aufmerksamkeit erfordert, wird auch als Time-on-Task Effekt bezeichnet. Und auch hier gibt es Hinweise darauf, dass dies durch den *COMT*- Polymorphismus beeinflusst werden könnte (Lim et al., 2012). In der Studie von Lim und Kollegen geht der Val/Val-Genotyp mit einem weniger starken Nachlassen der Leistungsfähigkeit einher, obwohl der Met-Genotyp allgemein mit einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert ist. So könnte in dieser Studie möglicherweise auch ein Time-on-Task Effekt zusätzlich interagieren.

Insgesamt kann durch die vorliegende Studie die Frage, ob die Emotionseffekte des *COMT*-Genotyp in einer veränderten Aufmerksamkeitslenkung begründet liegen nicht klar beantwortet werden. So ist insgesamt der Einfluss des *COMT*-Genotyps stark aufgabenspezifisch und interagiert zudem noch mit zahlreichen anderen Faktoren. Ein

Faktor dabei sind mögliche Gen-Gen-Interaktionen. So berichteten zum Beispiel Smolka und Kollegen über erhöhte Aktivität in limbischen Hirnregionen beim *COMT* Met-Allel in Kombination mit bestimmten Allelen im Serotonintransportergen (Smolka et al., 2007). Caldu und Kollegen berichten über additive Effekte der präfrontalen Aktivierung bei Bearbeitung eines n-Back Tests bei Trägern des *COMT* Val/Val-Allels und Trägern des 9/9 Allels des Dopamintransporters (*DAT*) (Caldu et al., 2007). Eine weitere Interaktion wurde zwischen dem *COMT*-Genotyp und *BDNF* (Brain-derived neurotrophic factor) gefunden. Ältere Träger des *COMT* Val-Allels zeigten eine noch geringere Leistung des Arbeitsgedächtnisses, wenn sie gleichzeitig Träger des *BDNF* Met66-Allels sind (Nagel et al., 2008). Außerdem gibt es mögliche Interaktionen unterschiedlicher Polymorphismen innerhalb des *COMT*-Gens. Das Val158-Allel interagiert mit einem SNP in der P2-Promotor Region (rs2097603) und mit einem SNP in der 3'-Region (rs165599) im fMRT, einhergehend mit einer geringeren Ineffizienz des Arbeitsgedächtnisses (Meyer-Lindenberg et al., 2006). Auch gibt es Hinweise darauf, dass neben genetischen Faktoren Umweltfaktoren interagieren können: Unter Stress zeigten in einer Studie Met-Homozygote eine geringere Leistung des Arbeitsgedächtnisses als Val- Homozygote (Buckert, Kudielka, Reuter, & Fiebach, 2012). Eine Interaktion zwischen Genetik und Umweltfaktoren zeigt sich in Form der Epigenetik: Methylierung des Val-Allels in Val/Val-Homozygoten ist negativ assoziiert mit Lebenszeitstress und positiv mit der Leistung des Arbeitsgedächtnisses. Dabei wird angenommen, dass die Methylierung das Gen abschaltet und damit die hohe Aktivität des Val- Allels teilweise kompensiert werden kann (Ursini et al., 2011). Weitere leichter zu kontrollierende Einflussfaktoren sind Alter und Geschlecht. Nagel und Kollegen berichten über einen Vorteil im WCST bei älteren aber nicht bei jüngeren Trägern des Met-Alles (Nagel et al., 2008). Bei älteren Probanden scheinen sich die Unterschiede zwischen den Genotypen also eher zu vergrößern. Auch das Geschlecht scheint eine Rolle zu spielen. So gibt es Studien, die einen Effekt des *COMT*- Polymorphismus auf präfrontaler Aktivierung nur bei Frauen zeigen (Kempton et al., 2009). Außerdem ist nur bei Frauen das Val-Allel mit Panikstörungen assoziiert (Domschke et al., 2004). Ein möglicher Grund für diese Interaktion mit dem Geschlecht könnte sein, dass Östrogene die *COMT*-Gen Transkription inhibieren (Xie, Ho, & Ramsden, 1999).

Eine Einschränkung dieser Studie ist sicher, dass viele der hier genannten Variablen aufgrund der Gruppengröße und der Alterszusammensetzung nicht ausreichend beachtet werden konnten. Die große Herausforderung bei zukünftigen Studien ist daher möglichst viele Möglichkeiten der Interaktionen zu kontrollieren. Beachtet werden muss dabei auch ausdrücklich die Aufgabenstellung, da auch hier die Möglichkeiten zur Interaktion zahlreich sind. So ist es wie beschrieben schwierig Emotion und Aufmerksamkeit völlig voneinander losgelöst zu betrachten, da insbesondere bei emotionalen Bildern eine gewisse automatische Aufmerksamkeit eine Rolle spielt. Zusammenfassend lässt sich die Frage inwieweit die Unterschiede in der Emotionsverarbeitung im COMT Val158Met- Polymorphismus durch eine veränderte Aufmerksamkeitslenkung bedingt sind nicht eindeutig beantworten. Das in dieser Studie keine Genotypen- Effekte gefunden wurden, könnte an der Interaktion zwischen emotionalen und kognitiven Prozessen liegen. Für den Einfluss des COMT- Polymorphismus auf die Funktion des PFC und daraus resultierenden kognitiven Prozesse gibt es eine hohe Evidenz. Nicht so eindeutig ist die Studienlage für die Verarbeitung von Emotionen. Insgesamt scheinen emotionale Effekte eher bei „Passive viewing“ Paradigmen aufzutreten. Betrachtet man dies in Zusammenhang mit der Studie von Gong und Kollegen (2013), in der in der Engagement Bedingung gezeigt wurde, dass ein zuvor gezeigtes negatives Bild, die Reaktionszeiten für Met- Homozygote verlängert, scheint dies dafür zu sprechen, dass eher sehr frühe Aufmerksamkeitsprozesse durch den *COMT* Val¹⁵⁸Met- Polymorphismus beeinflusst werden oder aber der Effekt auf die Emotionsverarbeitung unabhängig auftritt. Diese frühen Aufmerksamkeitsprozesse würden eher einer passiven Aufmerksamkeitslenkung entsprechen, während das gezielte Zählen von Bildern eher einer aktiven Aufmerksamkeit entspräche. Auch bei oben genannter Studie tritt der Effekt bei der Disengagement- Bedingung nicht mehr auf, also dann wenn die kognitiven Anforderungen steigen. Das Nichtauftreten des Effekts bei positiven Stimuli, könnte dann durch die geringere Passivität in der Verarbeitung im Vergleich zu negativen Stimuli erklärt werden (Rellecke et al., 2012). Beim Emotionseffekt könnte es sich folglich um einen eigenständigen Effekt handeln, charakterisiert durch eine vermehrte Hinwendung und vertiefter Verarbeitung negativer Bilder durch Met- Homozygote.

Ebenso zu klären bleibt noch ob es sich dabei um einen reinen Valenzeffekt handelt, oder einen Effekt des Arousal.

Insbesondere im Bereich der Emotionsverarbeitung im Zusammenhang mit dem *COMT* Val¹⁵⁸Met- Polymorphismus bleiben folglich noch viele Fragen offen und es werden weitere Studien mit neuen Ansätzen unter besonderer Berücksichtigung der zahlreichen Interaktionsmöglichkeiten zwischen Emotion und Kognition nötig sein, um diese zu klären.

7 Zusammenfassung

Das Enzym Catechol-O- Methyltransferase (COMT) spielt eine wichtige Rolle beim Abbau der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin. In dessen Gen befindet sich ein Polymorphismus (SNP), der einen Aminosäureaustausch von Valin zu Methionin an Position 158 der membrangebundenen Isoform bewirkt. Das Enzym mit Met¹⁵⁸ besitzt dabei eine etwa vierfach geringere Enzymaktivität im Vergleich zu Val¹⁵⁸COMT. In früheren Studien zeigen die verschiedenen Genotypen des Polymorphismus Unterschiede in der emotionalen Verarbeitung, bei der die *COMT* Einfluss auf die Verarbeitung von negativen, aber nicht von positiven Stimuli zeigt (gemessen mittels fMRT und EPN). Neben emotionalen werden durch die COMT aber auch kognitive präfrontale Prozesse beeinflusst. Diese Effekte könnten folglich auch durch Aufmerksamkeitsprozesse begründet sein. Nach dem Modell der tonischen und phasischen Dopaminausschüttung, könnte die erhöhte Stabilität, aber verminderte Flexibilität in Met¹⁵⁸-Homozygoten dazu führen, dass diese eine stärkere Beeinträchtigung beim Lösen der Aufmerksamkeit von aversiven Stimuli zeigen. Eine Aufmerksamkeitslenkung auf Bilder führt im Zeitfenster der EPN zu einer ähnlichen Negativierung wie beim Betrachten emotionaler Bilder und diese Aufmerksamkeitseffekte treten additiv zu den Emotionseffekten auf. Im Zeitfenster der LPP zeigen Aufmerksamkeit auf Bilder und das Betrachten emotionaler Bilder eine ähnliche Positivierung. In dieser Studie sollte daher untersucht werden, ob die *COMT*-Effekte auf die Emotionsverarbeitung durch Aufmerksamkeitsprozesse begründet sind und diese unabhängig vom emotionalen Inhalt durch die Aufmerksamkeitsinstruktion auslösbar sind.

Dafür wurden bei 48 gesunden und entweder Val/Val oder Met/Met- Homozygoten Probanden während der Präsentation von IAPS Bildern mit positiven, negativen und neutralen Bildern ein EEG abgeleitet. Und es wurde die neuronale Aktivierung (EPN und LPP) bei emotionalen Stimuli, in Interaktion mit der Instruktion, die Aufmerksamkeit auf eine bestimmte emotionale Kategorie zu richten, untersucht. Dabei zeigten sich die erwarteten Emotions- und Aufmerksamkeits-effekte auf EPN und LPP. Keinen Einfluss hatte der *COMT*-Genotyp, weder auf die Emotionsverarbeitung, noch auf die Aufmerksamkeitsinstruktion und auch nicht in Interaktion zwischen den Beiden. Auch bei passivem Betrachten zeigte sich kein Einfluss des *COMT*-Genotyps auf die

Emotionsverarbeitung und so konnten frühere Studien hier nicht bestätigt werden. Dies könnte an der Interferenz der Emotionseffekte mit kognitiven Effekten des *COMT*-Polymorphismus liegen, bei Bearbeitung einer Aufgabe, die in besonderem Maße kognitive Ressourcen fordert. Ob nun Disengagementprozesse, oder aber eine verstärkte Salienz für negative emotionale Reize den Emotionseffekten des *COMT* Val¹⁵⁸Met-Polymorphismus zugrunde liegen, kann in der vorliegenden Studie nicht abschließend geklärt werden. Weitere Studien sind daher nötig um den Einfluss des *COMT*-Polymorphismus auf die Emotionsverarbeitung zu entschlüsseln, insbesondere mit Berücksichtigung auf die komplexen Interaktionen zwischen Emotionsverarbeitung und Aufmerksamkeitsprozessen.

8 Literaturverzeichnis

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1995). Fear and the human amygdala. *J Neurosci*, *15*(9), 5879-5891.

Apud, J. A., Mattay, V., Chen, J., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Rasetti, R., et al. (2007). Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology*, *32*(5), 1011-1020.

Axelrod, J., & Szara, S. (1958). Enzymic conversion of metanephrine to epinephrine. *Biochim Biophys Acta*, *30*(1), 188-189.

Baekken, P. M., Skorpen, F., Stordal, E., Zwart, J. A., & Hagen, K. (2008). Depression and anxiety in relation to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype in the general population: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *BMC Psychiatry*, *8*, 48.

Barnett, J. H., Scoriels, L., & Munafo, M. R. (2008). Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biol Psychiatry*, *64*(2), 137-144.

Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, *269*(5227), 1115-1118.

Beck, A. T., Steer, R. A., Beck, J. S., & Newman, C. F. (1993). Hopelessness, depression, suicidal ideation, and clinical diagnosis of depression. *Suicide Life Threat Behav*, *23*(2), 139-145.

Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M., & Grace, A. A. (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, *29*(11), 1943-1961.

Bishop, S. J., Cohen, J. D., Fossella, J., Casey, B. J., & Farah, M. J. (2006). COMT genotype influences prefrontal response to emotional distraction. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *6*(1), 62-70.

Bradley, M. M. (2009). Natural selective attention: orienting and emotion. *Psychophysiology*, *46*(1), 1-11.

Bradley, M. M., Sabatinelli, D., Lang, P. J., Fitzsimmons, J. R., King, W., & Desai, P. (2003). Activation of the visual cortex in motivated attention. *Behav Neurosci*, *117*(2), 369-380.

Bramon, E., Dempster, E., Frangou, S., McDonald, C., Schoenberg, P., MacCabe, J. H., et al. (2006). Is there an association between the COMT gene and P300 endophenotypes? *Eur Psychiatry*, *21*(1), 70-73.

Buckert, M., Kudielka, B. M., Reuter, M., & Fiebach, C. J. (2012). The COMT Val158Met polymorphism modulates working memory performance under acute stress. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(11), 1810-1821.

Buschman, T. J., & Miller, E. K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*, 315(5820), 1860-1862.

Caldu, X., Vendrell, P., Bartres-Faz, D., Clemente, I., Bargallo, N., Jurado, M. A., et al. (2007). Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *Neuroimage*, 37(4), 1437-1444.

Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1995a). Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 363(4), 615-641.

Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1995b). Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 363(4), 642-664.

Carretie, L., Hinojosa, J. A., Martin-Loeches, M., Mercado, F., & Tapia, M. (2004). Automatic attention to emotional stimuli: neural correlates. *Hum Brain Mapp*, 22(4), 290-299.

Codispoti, M., Ferrari, V., & Bradley, M. M. (2007). Repetition and event-related potentials: distinguishing early and late processes in affective picture perception. *J Cogn Neurosci*, 19(4), 577-586.

Cohen, J. D., Braver, T. S., & O'Reilly, R. C. (1996). A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia: recent developments and current challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1515-1527.

Colzato, L. S., Waszak, F., Nieuwenhuis, S., Posthuma, D., & Hommel, B. (2010). The flexible mind is associated with the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism: evidence for a role of dopamine in the control of task-switching. *Neuropsychologia*, 48(9), 2764-2768.

Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biol Psychol*, 52(2), 95-111.

Desimone, R., & Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci*, 18, 193-222.

Dolcos, F., & Cabeza, R. (2002). Event-related potentials of emotional memory: encoding pleasant, unpleasant, and neutral pictures. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2(3), 252-263.

Domschke, K., Freitag, C. M., Kuhlenbaumer, G., Schirmacher, A., Sand, P., Nyhuis, P., et al. (2004). Association of the functional V158M catechol-O-methyl-transferase polymorphism with panic disorder in women. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7(2), 183-188.

Domschke, K., Ohrmann, P., Braun, M., Suslow, T., Bauer, J., Hohoff, C., et al. (2008). Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatry Res*, 163(1), 13-20.

Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., et al. (2006). Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry*, 63(12), 1396-1406.

- Eastwood, J. D., Smilek, D., & Merikle, P. M. (2001). Differential attentional guidance by unattended faces expressing positive and negative emotion. *Percept Psychophys*, *63*(6), 1004-1013.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., et al. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(12), 6917-6922.
- Eisenberg, J., Mei-Tal, G., Steinberg, A., Tartakovsky, E., Zohar, A., Gritsenko, I., et al. (1999). Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet*, *88*(5), 497-502.
- Enoch, M. A., Xu, K., Ferro, E., Harris, C. R., & Goldman, D. (2003). Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatr Genet*, *13*(1), 33-41.
- Flaisch, T., Stockburger, J., & Schupp, H. T. (2008). Affective prime and target picture processing: an ERP analysis of early and late interference effects. *Brain Topogr*, *20*(4), 183-191.
- Frisch, A., Postilnick, D., Rockah, R., Michaelovsky, E., Postilnick, S., Birman, E., et al. (1999). Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Mol Psychiatry*, *4*(4), 389-392.
- Glatt, S. J., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2003). Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry*, *160*(3), 469-476.
- Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D., et al. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(17), 9991-9996.
- Goldberg, T. E., Egan, M. F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B. S., et al. (2003). Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(9), 889-896.
- Gong, P., Shen, G., Li, S., Zhang, G., Fang, H., Lei, L., et al. (2013). Genetic Variations in COMT and DRD2 Modulate Attentional Bias for Affective Facial Expressions. *PLoS One*, *8*(12), e81446.
- Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, *160*(4), 636-645.
- Grace, A. A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, *41*(1), 1-24.
- Grossman, M. H., Emanuel, B. S., & Budarf, M. L. (1992). Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1----q11.2. *Genomics*, *12*(4), 822-825.
- Gschwendtner, K. M., Biehl, S. C., Mühlberger, A., Sommer, C., Kübler, A., Reif, A., & Herrmann, M. J. . (2012). The Relationship between Valence, Task Difficulty, and the COMT

Val158Met Polymorphism in Disengagement Processes. *Journal of Psychophysiology*, 26(3) 124-131. .

Hajcak, G., Dunning, J. P., & Foti, D. (2009). Motivated and controlled attention to emotion: time-course of the late positive potential. *Clin Neurophysiol*, 120(3), 505-510.

Hajcak, G., Moser, J. S., & Simons, R. F. (2006). Attending to affect: appraisal strategies modulate the electrocortical response to arousing pictures. *Emotion*, 6(3), 517-522.

Hamann, S. B., Ely, T. D., Grafton, S. T., & Kilts, C. D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci*, 2(3), 289-293.

Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mazziotta, J. C. (2000). Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, 11(1), 43-48.

Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., & Weinberger, D. R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biol Psychiatry*, 53(6), 494-501.

Hawi, Z., Millar, N., Daly, G., Fitzgerald, M., & Gill, M. (2000). No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample. *Am J Med Genet*, 96(3), 282-284.

Herrmann, M. J., Wurflein, H., Schreppe, T., Koehler, S., Muhlberger, A., Reif, A., et al. (2009). Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype affects neural correlates of aversive stimuli processing. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 9(2), 168-172.

Hettema, J. M., An, S. S., Bukszar, J., van den Oord, E. J., Neale, M. C., Kendler, K. S., et al. (2008). Catechol-O-methyltransferase contributes to genetic susceptibility shared among anxiety spectrum phenotypes. *Biol Psychiatry*, 64(4), 302-310.

Hillyard, S. A., & Anllo-Vento, L. (1998). Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 781-787.

Ho, B. C., Wassink, T. H., O'Leary, D. S., Sheffield, V. C., & Andreasen, N. C. (2005). Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Mol Psychiatry*, 10(3), 229, 287-298.

Horowitz, R., Kotler, M., Shufman, E., Aharoni, S., Kremer, I., Cohen, H., et al. (2000). Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMT val allele in heroin addicts in a family-based haplotype relative risk study. *Am J Med Genet*, 96(5), 599-603.

Karayorgou, M., Altemus, M., Galke, B. L., Goldman, D., Murphy, D. L., Ott, J., et al. (1997). Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(9), 4572-4575.

Keil, A., Bradley, M. M., Hauk, O., Rockstroh, B., Elbert, T., & Lang, P. J. (2002). Large-scale neural correlates of affective picture processing. *Psychophysiology*, 39(5), 641-649.

Kempton, M. J., Haldane, M., Jogia, J., Christodoulou, T., Powell, J., Collier, D., et al. (2009). The effects of gender and COMT Val158Met polymorphism on fearful facial affect recognition: a fMRI study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12(3), 371-381.

- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., et al. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med*, 35(2), 245-256.
- Kunugi, H., Vallada, H. P., Hoda, F., Kirov, G., Gill, M., Aitchison, K. J., et al. (1997). No evidence for an association of affective disorders with high- or low-activity allele of catechol-O-methyltransferase gene. *Biol Psychiatry*, 42(4), 282-285.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6(3), 243-250.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Bradley, M. M., Lang, P. J., Ahern, G. L., Davidson, R. J., et al. (1997). Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia*, 35(11), 1437-1444.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev*, 97(3), 377-395.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1999). *International Affective Picture System (IAPS): Technical manual and affective ratings*. Gainesville, FL: Center for Research in Psychophysiology.
- LeDoux, J. E. (1993). Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res*, 58(1-2), 69-79.
- LeDoux, J. E. (1995). Emotion: clues from the brain. *Annu Rev Psychol*, 46, 209-235.
- Lehrl, S., Triebig, G., & Fischer, B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand*, 91(5), 335-345.
- Leite, J., Carvalho, S., Galdo-Alvarez, S., Alves, J., Sampaio, A., & Goncalves, O. F. (2012). Affective picture modulation: valence, arousal, attention allocation and motivational significance. *Int J Psychophysiol*, 83(3), 375-381.
- Lim, J., Ebstein, R., Tse, C. Y., Monakhov, M., Lai, P. S., Dinges, D. F., et al. (2012). Dopaminergic polymorphisms associated with time-on-task declines and fatigue in the Psychomotor Vigilance Test. *PLoS One*, 7(3), e33767.
- Lim, J., Wu, W. C., Wang, J., Detre, J. A., Dinges, D. F., & Rao, H. (2009). Imaging brain fatigue from sustained mental workload: an ASL perfusion study of the time-on-task effect. *Neuroimage*, 49(4), 3426-3435.
- Lindvall, O., Bjorklund, A., & Skagerberg, G. (1983). Dopamine-containing neurons in the spinal cord: anatomy and some functional aspects. *Ann Neurol*, 14(3), 255-260.
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I., et al. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34(13), 4202-4210.

- Lundstrom, K., Salminen, M., Jalanko, A., Savolainen, R., & Ulmanen, I. (1991). Cloning and characterization of human placental catechol-O-methyltransferase cDNA. *DNA Cell Biol*, *10*(3), 181-189.
- Lundstrom, K., Tenhunen, J., Tilgmann, C., Karhunen, T., Panula, P., & Ulmanen, I. (1995). Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. *Biochim Biophys Acta*, *1251*(1), 1-10.
- MacDonald, A. W., 3rd, Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, *288*(5472), 1835-1838.
- Malhotra, A. K., & Goldman, D. (1999). Benefits and pitfalls encountered in psychiatric genetic association studies. *Biol Psychiatry*, *45*(5), 544-550.
- Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C., Bates, J. A., Goldberg, T., & Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry*, *159*(4), 652-654.
- Matsumoto, M., Weickert, C. S., Akil, M., Lipska, B. K., Hyde, T. M., Herman, M. M., et al. (2003). Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*, *116*(1), 127-137.
- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., Egan, M. F., et al. (2003). Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(10), 6186-6191.
- McGrath, M., Kawachi, I., Ascherio, A., Colditz, G. A., Hunter, D. J., & De Vivo, I. (2004). Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety. *Am J Psychiatry*, *161*(9), 1703-1705.
- Meyer-Lindenberg, A., Nichols, T., Callicott, J. H., Ding, J., Kolachana, B., Buckholtz, J., et al. (2006). Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. *Mol Psychiatry*, *11*(9), 867-877, 797.
- Mier, D., Kirsch, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2009). Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*, *15*(9), 918-927.
- Montag, C., Buckholtz, J. W., Hartmann, P., Merz, M., Burk, C., Hennig, J., et al. (2008). COMT genetic variation affects fear processing: psychophysiological evidence. *Behav Neurosci*, *122*(4), 901-909.
- Morris, J. S., Friston, K. J., Buchel, C., Frith, C. D., Young, A. W., Calder, A. J., et al. (1998). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain*, *121* (Pt 1), 47-57.
- Nagel, I. E., Chicherio, C., Li, S. C., von Oertzen, T., Sander, T., Villringer, A., et al. (2008). Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Front Hum Neurosci*, *2*, 1.
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*, *8*(11), 1445-1449.

- Nolan, K. A., Bilder, R. M., Lachman, H. M., & Volavka, J. (2004). Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. *Am J Psychiatry*, *161*(2), 359-361.
- Ohara, K., Nagai, M., & Suzuki, Y. (1998). Low activity allele of catechol-o-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport*, *9*(7), 1305-1308.
- Ohara, K., Nagai, M., Suzuki, Y., & Ochiai, M. (1998). No association between anxiety disorders and catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatry Res*, *80*(2), 145-148.
- Olofsson, J. K., Nordin, S., Sequeira, H., & Polich, J. (2008). Affective picture processing: an integrative review of ERP findings. *Biol Psychol*, *77*(3), 247-265.
- Osterhout, L., Holcomb, P. J., & Swinney, D. A. (1994). Brain potentials elicited by garden-path sentences: evidence of the application of verb information during parsing. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *20*(4), 786-803.
- Palmatier, M. A., Kang, A. M., & Kidd, K. K. (1999). Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol Psychiatry*, *46*(4), 557-567.
- Palomba, D., Angrilli, A., & Mini, A. (1997). Visual evoked potentials, heart rate responses and memory to emotional pictorial stimuli. *Int J Psychophysiol*, *27*(1), 55-67.
- Payton, A., Holmes, J., Barrett, J. H., Hever, T., Fitzpatrick, H., Trumper, A. L., et al. (2001). Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet*, *105*(5), 464-470.
- Pessoa, L., Kastner, S., & Ungerleider, L. G. (2002). Attentional control of the processing of neural and emotional stimuli. *Brain Res Cogn Brain Res*, *15*(1), 31-45.
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and behaviour. *Curr Opin Neurobiol*, *4*(2), 207-211.
- Peyk, P., Schupp, H. T., Keil, A., Elbert, T., & Junghofer, M. (2009). Parallel processing of affective visual stimuli. *Psychophysiology*, *46*(1), 200-208.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, *16*(2), 331-348.
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol*, *9*(4), 456-479.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, *118*(10), 2128-2148.
- Pooley, E. C., Fineberg, N., & Harrison, P. J. (2007). The met(158) allele of catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with obsessive-compulsive disorder in men: case-control study and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, *12*(6), 556-561.
- Potts, G. F., & Tucker, D. M. (2001). Frontal evaluation and posterior representation in target detection. *Brain Res Cogn Brain Res*, *11*(1), 147-156.

- Reiman, E. M., Lane, R. D., Ahern, G. L., Schwartz, G. E., Davidson, R. J., Friston, K. J., et al. (1997). Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry*, *154*(7), 918-925.
- Rellecke, J., Sommer, W., & Schacht, A. (2012). Does processing of emotional facial expressions depend on intention? Time-resolved evidence from event-related brain potentials. *Biol Psychol*, *90*(1), 23-32.
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Stieglitz, R. D., Georg, T., Supprian, T., et al. (2003). [Reliability and validity of the Wender-Utah-Rating-Scale short form. Retrospective assessment of symptoms for attention deficit/hyperactivity disorder]. *Nervenarzt*, *74*(11), 987-993.
- Rozenkrants, B., Olofsson, J. K., & Polich, J. (2008). Affective visual event-related potentials: arousal, valence, and repetition effects for normal and distorted pictures. *Int J Psychophysiol*, *67*(2), 114-123.
- Sabatinelli, D., Lang, P. J., Keil, A., & Bradley, M. M. (2007). Emotional perception: correlation of functional MRI and event-related potentials. *Cereb Cortex*, *17*(5), 1085-1091.
- Schachter, S., & Singer, J. E. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychol Rev*, *69*, 379-399.
- Schupp, H. T., Cuthbert, B. N., Bradley, M. M., Cacioppo, J. T., Ito, T., & Lang, P. J. (2000). Affective picture processing: the late positive potential is modulated by motivational relevance. *Psychophysiology*, *37*(2), 257-261.
- Schupp, H. T., Junghofer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2003a). Attention and emotion: an ERP analysis of facilitated emotional stimulus processing. *Neuroreport*, *14*(8), 1107-1110.
- Schupp, H. T., Junghofer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2003b). Emotional facilitation of sensory processing in the visual cortex. *Psychol Sci*, *14*(1), 7-13.
- Schupp, H. T., Junghofer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2004). The selective processing of briefly presented affective pictures: an ERP analysis. *Psychophysiology*, *41*(3), 441-449.
- Schupp, H. T., Ohman, A., Junghofer, M., Weike, A. I., Stockburger, J., & Hamm, A. O. (2004). The facilitated processing of threatening faces: an ERP analysis. *Emotion*, *4*(2), 189-200.
- Schupp, H. T., Stockburger, J., Bublatzky, F., Junghofer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2007). Explicit attention interferes with selective emotion processing in human extrastriate cortex. *BMC Neurosci*, *8*, 16.
- Schupp, H. T., Stockburger, J., Codispoti, M., Junghofer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2007). Selective visual attention to emotion. *J Neurosci*, *27*(5), 1082-1089.
- Scott, S. K., Young, A. W., Calder, A. J., Hellowell, D. J., Aggleton, J. P., & Johnson, M. (1997). Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature*, *385*(6613), 254-257.
- Smolka, M. N., Buhler, M., Schumann, G., Klein, S., Hu, X. Z., Moayer, M., et al. (2007). Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli. *Mol Psychiatry*, *12*(3), 307-317.

- Smolka, M. N., Schumann, G., Wrase, J., Grusser, S. M., Flor, H., Mann, K., et al. (2005). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci*, *25*(4), 836-842.
- Swart, M., Bruggeman, R., Laroï, F., Alizadeh, B. Z., Kema, I., Kortekaas, R., et al. (2010). COMT Val158Met polymorphism, verbalizing of emotion and activation of affective brain systems. *Neuroimage*, *55*(1), 338-344.
- Tammimäki, A. E., & Mannisto, P. T. (2010). Are genetic variants of COMT associated with addiction? *Pharmacogenet Genomics*, *20*(12), 717-741.
- Taylor, S. F., Liberzon, I., & Koeppe, R. A. (2000). The effect of graded aversive stimuli on limbic and visual activation. *Neuropsychologia*, *38*(10), 1415-1425.
- Tenhunen, J., Salminen, M., Lundström, K., Kiviluoto, T., Savolainen, R., & Ulmanen, I. (1994). Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem*, *223*(3), 1049-1059.
- Tiihonen, J., Hallikainen, T., Lachman, H., Saito, T., Volavka, J., Kauhanen, J., et al. (1999). Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol Psychiatry*, *4*(3), 286-289.
- Tsai, S. J., Yu, Y. W., Chen, T. J., Chen, J. Y., Liou, Y. J., Chen, M. C., et al. (2003). Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett*, *338*(2), 123-126.
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*, *60*(2), 141-151.
- Ursini, G., Bollati, V., Fazio, L., Porcelli, A., Iacovelli, L., Catalani, A., et al. (2011). Stress-related methylation of the catechol-O-methyltransferase Val 158 allele predicts human prefrontal cognition and activity. *J Neurosci*, *31*(18), 6692-6698.
- Vidgren, J., Svensson, L. A., & Liljas, A. (1994). Crystal structure of catechol O-methyltransferase. *Nature*, *368*(6469), 354-358.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Baler, R., & Telang, F. (2009). Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, *56 Suppl 1*, 3-8.
- Vuilleumier, P. (2005). How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends Cogn Sci*, *9*(12), 585-594.
- Weinshilboum, R. M., Otterness, D. M., & Szumlanski, C. L. (1999). Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, *39*, 19-52.
- Weiss, E. M., Stadelmann, E., Kohler, C. G., Bressinger, C. M., Nolan, K. A., Oberacher, H., et al. (2007). Differential effect of catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype on emotional recognition abilities in healthy men and women. *J Int Neuropsychol Soc*, *13*(5), 881-887.

- Whalen, P. J., Rauch, S. L., Etcoff, N. L., McInerney, S. C., Lee, M. B., & Jenike, M. A. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci*, *18*(1), 411-418.
- Williams, L. M., Gatt, J. M., Grieve, S. M., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Gordon, E., et al. (2010). COMT Val(108/158)Met polymorphism effects on emotional brain function and negativity bias. *Neuroimage*, *53*(3), 918-925.
- Woo, J. M., Yoon, K. S., Choi, Y. H., Oh, K. S., Lee, Y. S., & Yu, B. H. (2004). The association between panic disorder and the L/L genotype of catechol-O-methyltransferase. *J Psychiatr Res*, *38*(4), 365-370.
- Xie, T., Ho, S. L., & Ramsden, D. (1999). Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Mol Pharmacol*, *56*(1), 31-38.
- Yue, C., Sun, X., Liu, Z., & Deng, W. (2008). [Comparison of visual evoked related potentials in healthy young adults of different COMT genotypes by using a 3-back paradigm during a continuous mental arithmetic task]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, *25*(3), 562-566.
- Yue, C., Wu, T., Deng, W., Wang, G., & Sun, X. (2009). Comparison of visual evoked-related potentials in healthy young adults of different catechol-O-methyltransferase genotypes in a continuous 3-back task. *Neuroreport*, *20*(5), 521-524.
- Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y., et al. (2003). COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, *299*(5610), 1240-1243

Danksagung

Besonders Bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Martin Herrmann für die Überlassung des interessanten Themas, die geduldige Anleitung, die sehr gute Betreuung und die allzeitige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Dann danke ich den Mitarbeitern des Labors für klinische Psychobiologie für die Genotypisierung.

Bei meinen Probanden und allen Freunden die sich zur Verfügung gestellt haben bedanke ich mich für die Zeit und die Geduld bei den Messungen. Insbesondere möchte ich mich in diesem Zusammenhang bei meinem Bruder Andreas bedanken, der sich für die Probemessungen zur Verfügung gestellt hat.

Ich danke allen die beim Aufbau der Versuchspersonenkartei beteiligt waren und damit auch zur Datenakquirierung beigetragen haben.

Zum Schluss bedanke ich mich bei allen Freunden und meiner Familie für die emotionale Unterstützung und die aufbauenden Worten, die dadurch einen großen Beitrag zur Fertigstellung dieser Arbeit geleistet haben.

