

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert**

**Der Einfluss**

**des Catechol-O-Methyltransferase-Val<sup>158</sup>Met-Polymorphismus  
auf die Frontalkortex-Aktivierung und das autonome Nervensystem  
während eines kombiniert emotional-kognitiven Stroop-Paradigmas**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Elisabeth Charlotte Haas**

**aus Schwäbisch Hall**

**Würzburg, Dezember 2019**

**Referent: Prof. Dr. Martin J. Herrmann**

**Korreferent: Prof. Dr. Erhard Wischmeyer**

**Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 23. November 2020**

**Die Promovendin ist Ärztin**

## ***Meinen Eltern***

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Catechol-O-Methyltransferase und der .....	2
	Catechol-O-Methyltransferase-Val <sup>158</sup> Met-Polymorphismus.....	2
1.2	Emotion und Kognition – neuroanatomische Korrelate.....	5
1.2.1	Emotionsverarbeitung - Physiologie und Pathologie der Angst .....	5
1.2.2	Der präfrontale Kortex .....	7
1.2.2.1	Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis.....	8
1.2.2.2	Die Rolle des präfrontalen Kortex bei der Emotionsregulation .....	9
1.2.2.3	Strategisches Verhalten durch dopaminerge Einflüsse .....	12
1.3	Das Stroop-Paradigma .....	16
1.4	Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie.....	21
1.5	EEG und ereigniskorrelierte Potentiale .....	24
1.6	Studienlage zum COMT -Val <sup>158</sup> Met-Polymorphismus bei psychischer Erkrankung und kognitiver Dysfunktion.....	29
1.7	Periphere Korrelate emotionaler Verarbeitung .....	37
1.8	Fragestellung.....	40
1.8.1	Zielsetzung und Zusammenfassung der Studienlage.....	40
1.8.2	Fragestellungen und Hypothesen .....	41
<b>2</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>45</b>
2.1	Stichprobe .....	45
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	45
2.1.2	Stichprobenkriterien.....	45
2.2	Genotypisierung.....	47
2.3	Psychometrische Tests .....	47
2.4	Versuchsablauf .....	49
2.5	Kombiniert emotional-kognitives Stroop-Paradigma.....	50
2.6	Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie .....	52
2.7	EEG Aufzeichnung.....	55
2.8	Korrelate des autonomen Nervensystems .....	57
2.8.1	kontinuierliche Puls- und Blutdruckmessung .....	57
2.8.2	Elektrodermale Aktivität .....	57
2.9	Datenanalyse und statistische Auswertung.....	58

2.9.1	fNIRS-Daten.....	60
2.9.2	EEG-Daten.....	66
2.9.3	Daten kontinuierlicher Puls- und Blutdruckmessung.....	68
2.9.4	EDA-Daten .....	68
2.9.5	Verhaltensdaten.....	69
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>71</b>
<b>3.1</b>	<b>Verhaltensdaten.....</b>	<b>71</b>
3.1.1	Fehleranzahl .....	71
3.1.2	Reaktionszeit .....	72
<b>3.2</b>	<b>Autonomes Nervensystem.....</b>	<b>74</b>
3.2.1	Elektrodermale Aktivität .....	74
3.2.2	Herzratenvariabilität.....	75
3.2.3	Herzfrequenz .....	76
3.2.4	Blutdruck.....	76
<b>3.3</b>	<b>fNIRS .....</b>	<b>77</b>
3.3.1	DLPFC .....	77
3.3.2	INFPFC.....	80
<b>3.4</b>	<b>P300.....</b>	<b>82</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>84</b>
<b>4.1</b>	<b>Welchen Einfluss zeigen die COMT Varianten auf Verhaltensebene? .....</b>	<b>84</b>
<b>4.2</b>	<b>Welchen Einfluss zeigen die COMT Varianten auf das autonome Nervensystem?.....</b>	<b>91</b>
<b>4.3</b>	<b>Welchen Einfluss zeigen die COMT Varianten auf den präfrontalen Kortex? .....</b>	<b>96</b>
4.3.1	fNIRS.....	96
4.3.2	P300.....	106
<b>4.4</b>	<b>Methodische Vorbehalte und Einschränkungen .....</b>	<b>109</b>
4.4.1	Stichprobenauswahl.....	109
4.4.2	Stratifizierung nach dem COMT-Polymorphismus .....	111
4.4.3	fNIRS.....	112
4.4.4	EEG.....	114
<b>4.5</b>	<b>Das emotionale Stroop-Paradigma: lediglich eine kognitive Arbeitsgedächtnisaufgabe? .....</b>	<b>115</b>

4.6	Ausblick.....	119
5	Zusammenfassung.....	121
6	Literaturverzeichnis .....	123
	Anhang .....	
	Danksagung.....	

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schema des menschlichen Kortex	8
Abbildung 2:	Stimuli des kombiniert emotional-kognitiven Stroop-Paradigmas	50
Abbildung 3:	Stimuli in der Abfolge ihrer Präsentation im Stroop-Paradigma	52
Abbildung 4:	Schema des fNIRS Probesets	54
Abbildung 5:	Multi-Kanal-fNIRS in der Versuchsanordnung	54
Abbildung 6:	Kortex von links temporal mit schematischer Anordnung des Probesets	55
Abbildung 7:	schematische Darstellung der Elektrodenanordnung gemäß des "10-20-Systems"	56
Abbildung 8:	Kontrastvergleiche über alle Probanden hinweg visualisiert dargestellt	62
Abbildung 9:	Kontrastvergleiche in der Val/Val-Gruppe visualisiert dargestellt	63
Abbildung 10:	Kontrastvergleiche in der Val/Met-Gruppe visualisiert dargestellt	64
Abbildung 11:	Kontrastvergleiche in der Met/Met-Gruppe visualisiert dargestellt	65
Abbildung 12:	fNIRS Probeset mit ROI für den DLPFC und INFPFC	66
Abbildung 13:	Haupteffekt für Bedingung	72
Abbildung 14:	Haupteffekt für die COMT Gruppe	72
Abbildung 15:	Haupteffekt Bedingung der Reaktionszeit	74
Abbildung 16:	Haupteffekt Bedingung der EDA im kognitiven Stroop-Paradigma	75
Abbildung 17:	COMT-Effekt auf den diastolischen Blutdruck	77
Abbildung 18:	Bedingungs-Effekt auf den DLPFC	79
Abbildung 19:	COMT-Effekt auf den DLPFC im emotionalen Stroop-Paradigma	79

Abbildung 20: Bedingungs-Effekt im INFPFC für jede Hemisphäre	81
Abbildung 21: COMT-Effekt im INFPFC im emotionalen Stroop-Paradigma	82
Abbildung 22: Haupteffekt Bedingung	83



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stichprobencharakteristika	46
Tabelle 2:	Zuordnung der ROI zu den NIRS-Kanälen und entsprechenden BA	66
Tabelle A-3:	Fragebogenauswertung - Prüfung auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk aufgeteilt nach COMT Gruppen	156
Tabelle A-4:	Fragebogenitems bei signifikantem Kruskal-Wallis-Test / signifikanter ANOVA	156
Tabelle A-5:	Wortstimuli im emotionalen Stroop-Paradigma	156
Tabelle A-6:	t-Werte der betas der NIRS-Daten – signifikante Kanäle gesamte Stichprobe (121 Versuchspersonen)	157
Tabelle A-7:	t-Werte der betas der NIRS-Daten – signifikante Kanäle Val/Val	159
Tabelle A-8:	t-Werte der betas der NIRS-Daten – signifikante Kanäle Val/Met	160
Tabelle A-9:	t-Werte der betas der NIRS-Daten – signifikante Kanäle Met/Met	162
Tabelle A-10:	Fehleranzahl - Statistik kognitives Stroop-Paradigma	163
Tabelle A-11:	Fehleranzahl - Statistik emotionales Stroop-Paradigma	163
Tabelle A-12:	Reaktionszeit in ms - gesamt - Statistik kognitives Stroop- Paradigma	163
Tabelle A-13:	Reaktionszeit in ms - gesamt - Statistik emotionales Stroop- Paradigma	164
Tabelle A-14:	Reaktionszeit in ms - erstes Drittel - Statistik kognitives Stroop-Paradigma	164
Tabelle A-15:	Reaktionszeit in ms - erstes Drittel - Statistik emotionales Stroop-Paradigma	164
Tabelle A-16:	Reaktionszeit in ms - zweites Drittel - Statistik kognitives Stroop-Paradigma	164

Tabelle A-17: Reaktionszeit in ms - zweites Drittel - Statistik emotionales Stroop-Paradigma	164
Tabelle A-18: Reaktionszeit in ms - drittes Drittel - Statistik kognitives Stroop-Paradigma	165
Tabelle A-19: Reaktionszeit in ms - drittes Drittel - Statistik emotionales Stroop-Paradigma	165
Tabelle A-20: Elektrodermale Aktivität in log $\mu\text{S}$ - alle Peaks - Statistik kognitives Stroop-Paradigma	165
Tabelle A-21: Elektrodermale Aktivität in log $\mu\text{S}$ - alle Peaks - Statistik emotionales Stroop-Paradigma	165
Tabelle A-22: Elektrodermale Aktivität in log $\mu\text{S}$ - erste 10 Peaks - Statistik kognitives Stroop-Paradigma	166
Tabelle A-23: Elektrodermale Aktivität in log $\mu\text{S}$ - erste 10 Peaks - Statistik emotionales Stroop-Paradigma	166
Tabelle A-24: Herzratenvariabilität in ms	166
Tabelle A-25: Herzfrequenz in bpm- Statistik kognitives Stroop-Paradigma	166
Tabelle A-26: Herzfrequenz in bpm - Statistik emotionales Stroop-Paradigma	166
Tabelle A-27: Systolischer Blutdruck in mmHg - Statistik kognitives Stroop-Paradigma	167
Tabelle A-28: Systolischer Blutdruck in mmHg - Statistik emotionales Stroop-Paradigma	167
Tabelle A-29: Diastolischer Blutdruck in mmHg- Statistik kognitives Stroop-Paradigma	167
Tabelle A-30: Diastolischer Blutdruck in mmHg - Statistik emotionales Stroop-Paradigma	167
Tabelle A-30 1: t-Statistik der Interaktion Bedingung*COMT - angstassoziiert vs. neutral	168
Tabelle A-30 2: t-Statistik der Interaktion Bedingung*COMT - Gruppenvergleich innerhalb einer Bedingung	168
Tabelle A-30 3: t-Statistik der Interaktion Bedingung*COMT - Gruppenvergleich der Differenzen aus den Mittelwerten	

der Bedingungen	168
Tabelle A-31: NIRS DLPFC in mmol*mm <sup>2</sup> - Statistik kognitives Stroop-Paradigma	168
Tabelle A-31 1: F-Statistik der nach COMT aufgeteilten Interaktion Hemisphäre*Bedingung	169
Tabelle A-31 2: Interaktion Hemisphäre*Bedingung aufgeteilt nach COMT	169
Tabelle A-32: NIRS DLPFC in mmol*mm <sup>2</sup> - Statistik emotionales Stroop-Paradigma	169
Tabelle A-32 1: t-Statistik der Interaktion Bedingung*COMT - angstassoziiert vs. neutral	169
Tabelle A-32 2: t-Statistik der Interaktion Bedingung*COMT - Gruppenvergleich innerhalb einer Bedingung	169
Tabelle A-33: NIRS INFPFC in mmol*mm <sup>2</sup> - Statistik kognitives Stroop-Paradigma	170
Tabelle A-33 1: t-Statistik der Interaktion Hemisphäre*Bedingung	170
Tabelle A-33 2: Interaktion Hemisphäre*Bedingung	170
Tabelle A-34: NIRS INFPFC in mmol*mm <sup>2</sup> - Statistik emotionales Stroop-Paradigma	170
Tabelle A-34 1: t-Statistik der Interaktion Bedingung*COMT - angstassoziiert vs. neutral	171
Tabelle A-34 2: t-Statistik der Interaktion Bedingung*COMT - Gruppenvergleich innerhalb einer Bedingung	171
Tabelle A-35: P300 in µV – Statistik emotionales Stroop-Paradigma	171
Tabelle A-35 1: Haupteffekt Elektrodenposition - Mittelwerte und Standardfehler in µV	171
Tabelle A-35 2: Haupteffekt Elektrodenposition - Paarweise Vergleiche in µV	171

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ACQ	Anxiety Cognition Questionnaire
AG	Arbeitsgedächtnis
ANOVA	Analysis of variance; Varianzanalyse
ANS	Autonomes Nervensystem
AS	Angststörung(en)
ATV	Area tegmentalis ventralis
BA	Brodman Areal
bpm	beats per minute (Herzschläge/min)
BSQ	Body Sensation Questionnaire
CBF	zerebraler Blutfluss
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COMT-PM	Catechol-O-Methyltransferase-Val <sup>158</sup> Met-Polymorphismus
DA	Dopamin
DAT	Dopamintransporter
dACC	dorsaler Anteriorer cingulärer Kortex
dB/Okt	Dezibel/Oktave
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DNA	Deoxyribonucleic acid; Desoxyribonukleinsäure
EDA	Elektrodermale Aktivität
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorrelierte Potentiale
EPN	early posterior negativity
FCA	Frontalkortex-Aktivierung
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
fNIRS	funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
GAS	generalisierte Angststörung
HHb	deoxygeniertes Hämoglobin
Hb <sub>total</sub>	deoxygeniertes und oxygeniertes Hämoglobin

HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Einheit Hertz
IA	Interaktion
LPP	late positive potential
MAO-A	Monoaminoxidase A
MEG	Magnetenzephalographie
Ms	Einheit Millisekunden
MWT	Mehrfach-Wortschatz-Test
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
O <sub>2</sub> Hb	oxygeniertes Hämoglobin
OFC	Orbitofrontaler Kortex
OLS	Ordinary Least Squares
PANAS	Positive and Negative Affective Schedule
PAS	Panik- und Agoraphobieskala
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PS	Panikstörung(en)
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder; Posttraumatische Belastungsstörung
rACC	rostraler Anteriorer cingulärer Kortex
ROI	Regionen von Interesse
RT(s)	Reaktionszeit(en)
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV
SNP	single nucleotide polymorphism
SSRIs	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
STAI	State-Trait-Angst-Inventar
STAXI	State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
ZNS	Zentrales Nervensystem
μS	Einheit Mikrosiemens
μV	Einheit Mikrovolt

## 1 Einleitung

Mit stetigem wissenschaftlichen und methodischen Fortschritt hat die Untersuchung genetischer Grundlagen verschiedener Erkrankungen Einzug in den medizinischen Forschungsalltag gehalten. „*Genomic imprinting*“, „Epigenetik“, „*imaging genetics*“, „*intermediate phenotypes*“ ist nur eine Auswahl von Begriffen, die vor diesem Hintergrund steigendes Interesse erfahren. An der komplexen Biologie neuropsychiatrischer Erkrankungen ist eine Vielzahl von Genen beteiligt, von denen einige aufgrund ihrer prominenten Funktion als Modulatoren synaptischer Plastizität krankheitsübergreifend als Kandidatengene untersucht werden. Psychische Erkrankungen lassen sich prinzipiell nicht auf ihre Symptome und ihr klinisches Erscheinungsbild (Phänotyp) reduzieren. Vielmehr sind sie ein Puzzle aus verschiedenen neurobiologischen und neurophysiologischen Merkmalen. Eine Untersuchung dieser Signa auf Kandidatengene verspricht neue ätiologische Erkenntnisse, was eine schärfere Krankheitsdefinition außerhalb der reinen Symptomebene verheißt. Mit dem Konzept der *research domain criteria* (RDoC) wird daher die Integration messbarer biologischer Kriterien in bestehende Diagnosesysteme versucht (Insel et al. 2010). Mit der Vorstellung "intermediärer Phänotypen" will man diesen mutmaßlich genetisch determinierten Teilaspekten näher kommen (Domschke et al. 2010a). Auch Angststörungen (AS) und insbesondere Panikstörungen (PS) weisen einen erhöhten Erblichkeitsgrad auf (Hettinga et al. 2001) und sind Gegenstand der Forschung, die versucht, sich mehr dem zugrundeliegenden Genotypen einer multifaktoriellen Erkrankung zu nähern anstatt sich auf ihren bloßen Phänotypen zu beziehen. Ein Weg, dieser Absicht näherzukommen, führt über den Einsatz funktioneller Bildgebungsverfahren zur Erfassung neuraler Aktivierung (Meyer-Lindenberg 2009; Meyer-Lindenberg et al. 2006).

In dieser Arbeit soll es darum gehen, ein Gen innerhalb einer Stichprobe gesunder Probanden zu untersuchen, das bereits als Kandidatengen für PS und auch bzgl. kognitiver Funktionen diskutiert wurde. Dabei soll der Einfluss der drei in der Bevölkerung natürlich vorkommenden Genvarianten auf die kognitive

Leistungsfunktion und den Umgang mit emotionalen Informationen im Sinne intermediärer Phänotypen untersucht werden.

Zunächst werden die genetischen Grundlagen des Enzyms vorgestellt und folgend die zentralen Begriffe "Emotion" und "Kognition" sowie dazugehörige neurale Konstrukte erläutert. Anschließend werden die methodischen Grundlagen, auf denen die Daten dieser Arbeit beruhen, vorgestellt, um schließlich auf die Fragestellung einzugehen und daraus die wissenschaftlichen Hypothesen abzuleiten.

## **1.1 Catechol-O-Methyltransferase und der Catechol-O-Methyltransferase-Val<sup>158</sup>Met-Polymorphismus**

Welche Funktion hat dieses Enzym und was macht es so interessant für die Neurowissenschaften?

Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) ist ein Enzym, das den Abbau der catecholaminergen Botenstoffe Noradrenalin (NA), Adrenalin und Dopamin (DA) im gesamten zerebralen Bereich katalysiert. Hierzu überträgt COMT in Anwesenheit des Kofaktors Magnesium eine Methylgruppe, die vom S-Adenosylmethionin stammt, auf eine phenolische Hydroxygruppe des abzubauenen Neurotransmitters. In eben dieser Funktion erfüllt COMT besonders im Präfrontalkortex (PFC) und sympathischen Nervensystem eine essenzielle Aufgabe (Axelrod et al. 1958): COMT beteiligt sich hier zu 60% an der Metabolisierung des DA (Karoum et al. 1994) und hat somit enormen Einfluss auf die synaptische Verschaltung im PFC. Studien an COMT *Knockout*-Mäusen konnten zeigen, dass die *präfrontalen* DA-Level 2-3fach erhöht waren, wohingegen in anderen Regionen keine Konzentrationsänderungen gemessen wurden (Gogos et al. 1998). Die Enzymfunktion war frühzeitig gut verstanden (Axelrod et al. 1958). Zum einen existiert COMT in zwei Isoformen: der Zellmembran-gebundenen MB-COMT mit stärkerer Affinität zu DA, allerdings niedriger katalytischer Aktivität, sowie der freien zytoplasmatischen S-COMT, seltener exprimiert im Hirn als die MB-COMT, niedrig affin zu DA, dafür mit höherer katalytischer Aktivität (Assicot et al. 1971; Lundström et al. 1995). Ein Dopamintransporter (DAT) sorgt für die

Wiederaufnahme von DA. Er spielt für den dopaminergen Stoffwechsel im PFC eine untergeordnete Rolle und reguliert vorwiegend die DA-Konzentration im Striatum (Chen et al. 2004). Zum anderen zeigt das Enzym ein natürliches Vorkommen in unterschiedlichen Genvarianten (Eley et al. 2005; Goldberg et al. 2004). Letzteres wird als COMT-Val<sup>158</sup>Met-Polymorphismus (COMT-PM) bezeichnet. Das exprimierende Gen auf der 11. Bande des langen q-Arms des Chromosom 22 (22q11) ist in seinem 4. Exon von einem Basenaustausch betroffen, einem SNP (engl. *single nucleotide polymorphism*), sodass sich bei manchen Menschen auf eben dieser Position des Codon 158 des Gens die Base Adenin statt Guanin befindet (Goldberg et al. 2004). Diese Punktmutation hat zur Folge, dass die Aminosäure Methionin anstatt Valin entsteht. Da die Abweichung einer einzigen Aminosäure die gesamte Quartärstruktur und somit das aktive Zentrum eines Proteins verändern kann, resultieren aus dem Polymorphismus Enzymvarianten mit verschieden hoher Umsatzrate (Lotta et al. 1995). Dies wiederum wirkt sich auf die katecholaminergen Substrate der COMT aus, die dem Abbau so mehr oder eben weniger zugeführt werden. Das Valin-Allel repräsentiert dabei die hitzestabilere und daher hochaktive COMT-Variante, während das Methionin-Allel thermolabil ist und demnach eine niedrigere Aktivität zeigt (Lotta et al. 1995). Da die beiden Allele kodominant vererbt werden, besitzen Heterozygote ein Aktivitätslevel, das zwischen dem der Met- und Val-Homozygoten liegt. Den bloßen Zusammenhang zwischen Valin-Allel und einer daraus resultierenden 3-4fach höheren COMT-Aktivität konnten als Erste Lachman et al. (1996) herausarbeiten. Bereits seit den 60er Jahren werden mit Aufkommen der Katecholamin- (Schildkraut 1965) und Serotonin-Hypothese (Coppin 1967) Medikamente erfolgreich zur Therapie von AS und auch Depressionen eingesetzt. All diese Psychopharmaka greifen in das katecholaminerge und serotonerge Neurotransmittersystem ein. Die Erfahrung aus der klinischen Pharmakologie zeigt, dass bspw. Monoaminoxidase-A (MAO-A)- Inhibitoren erfolgreich bei der Therapie von PS eingesetzt werden können. Die MAO katalysiert gleichermaßen den Abbau von neuronalen Transmittern wie NA, Serotonin und DA, sodass eine Inhibierung ihrer Aktivität das Vorkommen entsprechender Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöht und Symptome einer AS (speziell PS, bei der begleitend



eine Agoraphobie vorliegt) mildern können (Tyrer et al. 1988). Auch der erfolgreichen Anwendung dopaminerger Substanzen in der Parkinson-Therapie liegt die Annahme zugrunde, dass ein neural dopaminerges Defizit für die Angstsymptomatik eine Rolle spielt (Remy et al. 2005). So konnte gezeigt werden, dass der Einsatz dopaminerger Substanzen zu einer signifikanten Reduktion der Begleitsymptomatik, die sich in 40 % in Form von PS äußert, führen kann (Richard et al. 1996). Daher liegt es nahe, dass man Proteinen, die an der Synthese, dem Transport oder Abbau dieser Transmitter beteiligt sind, entscheidende Relevanz für die Krankheitsentstehung von AS zuspricht. Schon 1978 wurde das Enzym COMT mit Ängstlichkeit in Verbindung gebracht (Shulman et al. 1978). Daneben wurde sowohl an Primaten (Williams et al. 1995) und Ratten (Seamans et al. 1998) als auch in Studien funktioneller Bildgebung mit gesunden Probanden (Mattay et al. 1996) gezeigt, dass DA eine wesentliche Rolle für kognitive Funktionen spielt; Arbeitsgedächtnis (AG) -Aufgaben, welche in präfrontokortikalen Arealen verarbeitet werden, sind dabei von besonderem Interesse. Eine Dysfunktion im PFC kann zudem die Pathogenese affektiver Erkrankungen wie PS begünstigen (Ball et al. 2013; Hariri et al. 2003). Solch eine kortikale Dysfunktion wird in zahlreichen Studien als frontale Hypoaktivität bei verschiedenen Erkrankungen aus dem psychiatrischen Formenkreis nachgewiesen (Ball et al. 2013; Herrmann et al. 2004; Matsuo et al. 2003).

Zusammenfassung: Im präfrontalen Kortex wird der dopaminerge Metabolismus primär durch das Enzym COMT reguliert. Ein SNP innerhalb des für das Enzym exprimierenden Gens führt zum Vorkommen dreier unterschiedlich aktiver Enzymvarianten, aus denen eine unterschiedliche dopaminerge Signaltransduktion resultiert. Angenommen wird, dass das Enzym COMT über das kortikale dopaminerge Niveau vermittelt Einfluss auf die Funktionalität des PFC nimmt.

## **1.2 Emotion und Kognition – neuroanatomische Korrelate**

### **1.2.1 Emotionsverarbeitung - Physiologie und Pathologie der Angst**

Nach Karnath et al. (2006) lässt sich eine "Emotion" in drei Schritte der Verarbeitung unterteilen: erstens die initiale Wahrnehmung (Perzeption) eines emotionalen Stimulus, welche in primär sensorischen Arealen und im Assoziationskortex verarbeitet wird; zweitens messbare und beobachtbare physische Reaktionen auf einen emotionalen Stimulus hin, welche vorwiegend von subkortikalen Strukturen wie dem limbischen System gesteuert werden; drittens die bewusste Wahrnehmung im Sinne eines subjektiven Gefühlserlebens, wofür der somatosensorische Kortex zuständig ist. Angst und Panik sind die zentralen Emotionen, mit denen sich diese Arbeit beschäftigt. In Anlehnung an das Drei-Faktoren-Modell der Angst von Lang (1968), nach welchem sich Angst in 3 Ebenen einteilen lässt, betrachten wir den Umgang mit angstassoziierten Reizen auf einer Verhaltensebene, einer körperlichen Ebene und einer Gefühlsebene bzw. Ebene der Kognition. Gorman et al. (2000) gehen davon aus, dass die Mechanismen, die einer PS zugrundeliegen, dieselben sind wie auch die konditionierter Angst bei Tieren und leiten von ihren Ergebnissen aus Tierexperimenten menschlich ablaufende Panikprozesse ab. Sie beschreiben in ihrer überarbeiteten Hypothese ein neurales Angstnetzwerk, in dessen Zentrum die Amygdala mit ihren Verbindungen zu Kerngebieten des Hirnstamms und zum PFC steht. Die Amygdala ist ein Teil des limbischen Systems und besteht aus mehreren Kernen, die sich in der Tiefe des Temporallappens befinden. Die Projektion einer sensorischen Wahrnehmung führt über den anterioren Thalamus und den lateralen Mandelkern zum zentralen Mandelkern (LeDoux et al. 1990). Von hier wird in sämtliche Strukturen verschaltet, wodurch es zum emotional beobachtbaren Verhalten kommt, das sich motorisch, vegetativ und endokrin äußern kann: zum parabrachialen Nucleus in der Pons des Hirnstamms, was zu einer erhöhten Respirationsrate führt (Takeuchi et al. 1982), zum lateralen Kern des Hypothalamus (Price et al. 1981), der das sympathische Nervensystem innerviert, was für eine allgemeine Erregung (*arousal*) sorgt, zum Locus coeruleus, der die Freisetzung von NA auslöst, was wiederum Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg

sowie die behaviorale Angstreaktion (Vermeidungs-, Fluchtverhalten, Abwehr, *fight or flight*) veranlasst (Cedarbaum et al. 1978), zum paraventriculären Nucleus des Hypothalamus, wodurch Hormone u.a. im Hypophysenvorderlappen sezerniert werden, die in der Nebennierenrinde die Produktion von Cortisol stimulieren, welches wiederum die metabolische Stressreaktion des Körpers auslöst (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse) (Dunn et al. 1986). Auch führen Fasern zum periaquäduktalen Grau, wodurch u.a. die Schreckstarre (*freezing*) in Momenten der Bedrohung ausgelöst wird (De Oca et al. 1998). Zudem kommt es zu Symptomen wie gesteigerter Darmmotilität mit Stuhlabgang und Harndrang, die sich durch die Aktivierung des parasympathischen Schenkels des autonomen Nervensystems (ANS) erklären lassen, welches durch Projektionen über den Nucleus dorsalis des N. vagus angeregt wird (LeDoux et al. 1988). Die Emotion "Angst" und die uns angeborene Antwort auf eine Gefahrensituation ist überlebenswichtig. Menschen reagieren dennoch sehr unterschiedlich auf angstassoziierte Stimuli, sodass sich innerhalb der Emotion "Angst" Abstufungen finden von der "Ängstlichkeit" als Eigenschaft bis hin zu einer Extremform der pathologischen Angst. Nach Gorman et al. (2000) gibt es neben einer akuten instinktiven Notfallreaktion beim Auftreten angstauslösender Reize einen zweiten und langsameren Schaltkreis, wodurch wir in der Lage sind, durch einen verspäteten Abgleich der neuen Sinneseindrücke mit schon vorhandenen alten Reizmustern situationsgerecht zu reagieren, eine bedrohliche Situation also adäquat einschätzen zu können, um nicht über das evolutionär sinnvolle Maß der *fight or flight*-Reaktion hinaus mit Ängstlichkeit zu reagieren. Dies zu gewährleisten, bedingt eine entsprechende neurale Grundlage, die sich in reziproken Verbindungen zwischen der Amygdala und dem PFC, sowie dem primären somatosensorischen Kortex, der Insel und dem sensorischen Thalamus wiederfinden (Gorman et al. 2000). Nach dieser Vorstellung werden Reaktionen auf angstassoziierte Stimuli also nach eingehender Prüfung und Bewertung moduliert. Ein Beispiel solcher sich gegenseitig beeinflussender Verbindungen gibt die Vorstellung einiger Autoren, dass kortikale Defizite über eine mangelhafte Rückkopplung an die Amygdala zur Entstehung von PS führen können (z.B. Hariri et al. 2003). Eine umfassende Übersichtsarbeit bildgebender Studien von Dresler

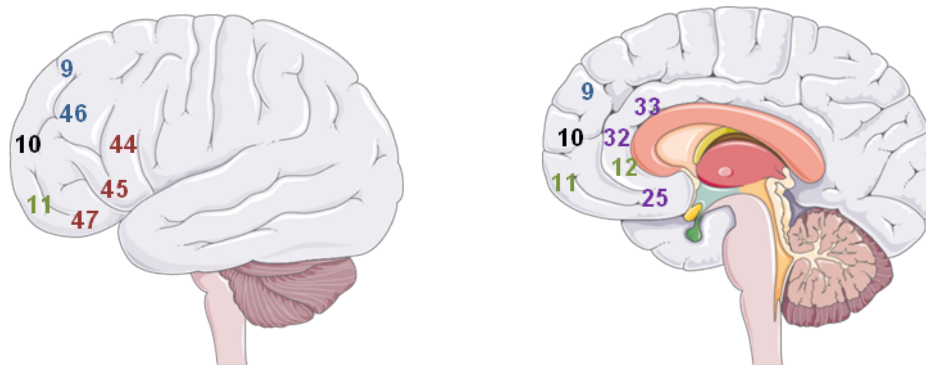
et al. (2013) zeigt, dass die Bedeutung der Amygdala bzgl. der PS eher überschätzt wurde, bzw. bestätigt, dass auch andere neurale Strukturen wie der anteriore cinguläre Kortex (ACC) und der PFC (Berkowitz et al. 2007) eine wichtige Rolle spielen und somit eher von einem ganzen Netzwerk gesprochen werden sollte (Dresler et al. 2013). Auch eine aktuelle Metaanalyse von Feng et al. (2018) zeigt, dass die Amygdala keinesfalls konstant in die emotionale Prozessverarbeitung integriert ist. Eine nähere Erörterung hierzu erfolgt in Kapitel 1.2.2.2.

### 1.2.2 Der präfrontale Kortex

Unter dem Begriff des PFC werden die vorderen Anteile des Frontallappens zusammengefasst<sup>1</sup>. Eine zytoarchitektonische Einteilung der Großhirnrinde erfolgt nach dem deutschen Neuroanatomen und Psychiater Korbinian Brodmann (1868-1918) in insgesamt 52 Brodmann-Areale (BA). Topografisch lassen sich unter funktionellen Gesichtspunkten mehrere BA innerhalb des PFC zusammenfassen: anteriorer PFC (aPFC; BA 10), orbitofrontaler Kortex (OFC; BA 11, 12), ventromedialer PFC (vmPFC; BA 25, 32, 33) und lateraler PFC; letzterer kann wiederum genauer in einen dorsolateralen (DLPFC; BA 9, 46) und ventrolateralen (vlPFC; BA 44, 45, 47) Anteil gegliedert werden (Compton et al. 2003; Ranganath et al. 2003) (Abbildung 1). Synonym zum vlPFC wird der inferiore PFC (INFPFC) verwendet (Ehlis et al. 2005). Eine solche funktionelle Einteilung erscheint sinnvoller, da der PFC in seiner Kontrollfunktion weniger spezifisch ein bestimmtes Areal beeinflusst und funktionelle Bildgebungsstudien gezeigt haben, dass sich gewisse Bereiche hervorheben lassen und sich häufig überlappende Netzwerke abheben (z.B. Domschke et al. 2012; Ehlis et al. 2005). Sowohl für kognitive Funktionen als auch für die Emotionsverarbeitung spielt der PFC eine fundamentale Rolle wie nachfolgend näher erläutert wird. Während der Enzephalisation hat insbesondere der Frontallappen an Größe dazugewonnen: Dieser nimmt beim Menschen 30% des Hirnvolumens ein, wohingegen Katzen bspw. nur etwas mehr als 3% Frontalhirn besitzen (Dunner et al. 1971).

---

<sup>1</sup> Nicht zum PFC gehören die hinteren Anteile des Frontallappens: motorischer, prämotorischer, supplementärmotorischer Kortex und Broca-Areal.



**Abbildung 1:** *Schema des menschlichen Kortex*

*Schematische Darstellung von lateral (links) und medial (rechts) mit Anordnung der Brodmann-Areale (BA) sowie funktioneller Gliederung des PFC in DLPFC (BA 9, 46), INFPFC (BA 44, 45, 47), OFC (BA 11, 12), vmPFC (BA 25, 32, 33) und aPFC (BA 10). Diese Graphik wurde mit Servier Medical Art: [www.servier.com](http://www.servier.com) erstellt.*

### 1.2.2.1 Exekutivfunktion und Arbeitsgedächtnis

Eine der drei wesentlichen kognitiven Säulen des PFC ist seine Exekutivfunktion: Handlungen zu planen, zu überwachen (Monitoring), sie aber auch, wenn nötig, zu verhindern. Letzteres kann sich bspw. in einer Blockade spontaner Handlungstendenzen äußern, die zugunsten kontextbezogener höher überlegter Handlungen in den Hintergrund treten sollen - ein Prozess, der auch dann nötig ist, wenn im Rahmen einer geforderten Aufgabe ein programmiertes standardisiertes Verhaltensmuster inhibiert werden soll (Hwu et al. 1989). So ist eine situationsgerechte und aufgrund guter neuraler Vernetzung zugleich emotional und motivational getriggerte Verhaltensänderung möglich. Eng verknüpft damit ist die Aufmerksamkeitskontrolle sowie das Richten der Aufmerksamkeit auf neue Reize (*novelty detection*). Dritte wesentliche Aufgabe ist die eines AG. Man könnte dies als Speicherung und Bearbeitung von Informationen verstehen, die bereits aus dem Wahrnehmungsfeld verschwunden sind und daher nicht mehr direkt zur Verfügung stehen (Karnath et al. 2006). Auch wenn viele Studien belegen, dass laterale präfrontale Areale, die auch in dieser Arbeit analysiert werden, AG-Aufgaben erfüllen (z.B. Carter et al. 2007; Egner et al. 2008), ist es jedoch zum einen schwer, AG-Aufgaben streng von Aufmerksamkeitskontrolle und Exekutivfunktion zu trennen. Somit ist es nicht ganz trivial, topografische Rückschlüsse aus Bildgebungsstudien zu schließen, auch wenn spezifischen

Funktionen spezifische Paradigmen zugeordnet werden. Zum anderen ist man sich über die konkrete Strukturierung des AG noch nicht einig. Diskutiert wird u. a. ein domänenspezifisches Modell (Goldman-Rakic 1996), wonach spezifische Regionen des PFC Spezialfunktionen übernehmen - so z.B. visuell-räumliches Verarbeiten dem DLPFC obliegt, während der ventrale PFC für nicht-räumliche, objektbezogene Informationen zuständig ist. Dies wird allerdings von einem aktuelleren Review von Dick et al. (2004) nicht bestätigt.

Alternativ wird ein funktionsspezifisches Modell angenommen. Metaanalytisch lässt sich demnach eine polymodale Arbeitsweise des PFC vermuten, sodass einzelne Areale verschiedene Aufgaben erfüllen können (D'Esposito et al. 2000).

#### 1.2.2.2 Die Rolle des präfrontalen Kortex bei der Emotionsregulation

Innerhalb der vergangenen 10 Jahre zeigte die Neurowissenschaft ein großes Interesse daran, die neuronalen Grundlagen kognitiver Kontrollmechanismen im Rahmen emotionaler Verarbeitungsprozesse detaillierter fassen zu können (Dolan et al. 2001; Egner et al. 2008; Etkin et al. 2015; Klasen et al. 2011; Pessoa et al. 2002). Emotion und Kognition stehen in einem ständigen Austausch, der gegenseitige Kontrollmechanismen und einen zuverlässigen Informationsabgleich erfordert (Karnath et al. 2006). Basierend auf den Ergebnissen zahlreicher Bildgebungsstudien können diese gegenseitigen Kontrollmechanismen heute näher charakterisiert werden, wenngleich kein absolut einheitliches Konzept dabei präsentiert wird (vgl. hierzu Chen et al. 2018). Während diese Arbeit noch am Beginn einer wissenschaftlichen Phase ansetzt, in der man erst anfängt, wechselseitige Einflüsse von Kognition und Emotion anhand kognitiver und emotionaler Interferenz zu untersuchen, entstehen im Laufe der folgenden Jahre zahlreiche Studien, die emotionale Varianten kognitiver Paradigmen kombiniert mit Bildgebung anwenden (Chen et al. 2018). Als neurale Grundlage wird zum einen das Modell eines Domänen-übergreifenden Netzwerkes (*domain-general cognitive control network*) diskutiert, bestehend aus dorsalem ACC (dACC) und lateralem PFC, das sowohl in emotionale als auch in nicht-emotionale Prozesse eingebunden ist (z.B. Godinez et al. 2016; Rey et al. 2014; Song et al. 2017; Torres-Quesada et al. 2014). Hiernach sind ein und dieselben Hirnareale für die

Verarbeitung unterschiedlicher Informationen zuständig und einzelne Areale arbeiten abhängig voneinander. Dem wird ein Domänen-spezifisches Modell gegenübergestellt, in dem einzelne Module existieren, die alle unterschiedliche Aufgaben haben. Dabei werden Amygdala und rostralem ACC (rACC) überwiegend emotionale Verarbeitungsprozesse zugesprochen (z.B. Etkin et al. 2015; Etkin et al. 2006). Konform hiermit können Untersuchungen zeigen, dass Läsionen in entsprechenden Bereichen verhindern, emotionale Interferenzen zu lösen, während kognitive Interferenzen unproblematisch zu bewältigen sind (Maier et al. 2012). Nach Chen et al. (2018) schließen sich beide Modelle nicht zwingend gegenseitig aus und vorstellbar wären als neurale Grundlage kognitiver Kontrolle emotionaler Prozesse sowohl gemeinsame als auch verschiedene Netzwerke. In ihrer Übersichtsarbeit basierend auf aktuellsten neurowissenschaftlichen Analyseverfahren (*activation likelihood estimation* (ALE), Meta-analytische Konnektivitätsmodellierung (MACM) kombiniert mit aufgabenirrelevanten Konnektivitätsmodellierungen (*resting-state functional connectiv (RSFC)*) und *large-scale network*) fassen sie Bildgebungsstudien zusammen, die sich mit kognitiver und emotionaler Interferenz beschäftigen. Sie kommen zu dem Schluss, dass Kognition und Emotion basierend auf der Interaktion verschiedener und neural verteilter Areale einer wechselseitigen Kontrolle unterliegen und neigen demnach eher zur Annahme eines Domänen-übergreifenden Netzwerkes. Denn sowohl während emotionaler als auch während kognitiver Prozesse zeigten sich übereinstimmend der ACC, die anteriore Insel, der linke inferiore frontale Gyrus und der superiore Parietallappen aktiviert. Konnektivitätsprofile zeigten dabei eine starke Interaktion dieser Gebiete. Dies passt grundsätzlich zu Studien, die im Rahmen der Emotionsregulation eine konstante Rekrutierung kognitiver Kontrollsysteme wie bspw. parietaler und frontaler Kortexareale zeigen (z.B. Buhle et al. 2014; Kohn et al. 2014). Auch die Metaanalyse von Feng et al. (2018) unterstützt die Vorstellung eines Domänen-übergreifenden neuralen Geflechts. Zu beobachten sei ein konstanter Zusammenhang zwischen einer Aktivierung kognitiv kontrollierender Areale und einer Hypoaktivierung anderer Areale wie der Amygdala, welche in einigen Studien als deaktiviertes Areal während emotionaler Informationsverarbeitung auffällt (Han et al. 2010; Kaiser et al. 2015;

Price et al. 2011). Als mögliche Erklärung für dieses Zusammenspiel kognitiv und emotional getriggert neuraler Aktivierung wird eine im emotionalen Kontext sehr schnell ablaufende kontrollierende Inhibition der Amygdala diskutiert, die von kognitiven Kontrollinstanzen wie dem PFC und parietalen Regionen ausgeht (Buhle et al. 2014; Kohn et al. 2014; Ochsner et al. 2012). Nach diesem Konzept sind erhöhte PFC- und erniedrigte Amygdala-Aktivierung Ausdruck einer präfrontal kontrollierten Herabregulation emotionaler Wahrnehmung (Feng et al. 2018).

Diese Arbeit und unsere Hypothesen entstanden allerdings in einer Zeit, in der die damals aktuelle Studienlage unterschiedliche Vorstellungen anbot, in welcher Art und Weise der PFC in die Emotionsregulation involviert ist. So schließen Compton et al. (2003) aus einer fMRT Studie, dass Aufmerksamkeitsleistung und Emotion innerhalb eines Netzwerkes intensiv miteinander verbunden sind und durch kognitive und emotionale Stimuli ähnliche Regionen des PFC stimuliert werden. Der DLPFC trägt dafür Sorge, dass Aufmerksamkeit auf aufgabenrelevante Informationen gerichtet bleibt, damit Aufgaben möglichst korrekt ausgeführt werden können. Dabei spielt die Natur der Aufgabe, ob sie emotional oder kognitiv geprägt ist, keine Rolle. Die unterschiedliche Natur spiegelt sich in der Aktivierung *posteriorer* Kortexareale. Hariri et al. (2000) konnten in einer fMRT Studie zeigen, dass rechte präfrontale Areale während der Präsentation negativer Gesichtsausdrücke hyperaktiviert waren, was mit einer Minderaktivierung der Amygdala einherging. Sie sehen darin ihre Vorstellung eines neuralen Netzwerkes, das für die emotionale Regulation zuständig ist und innerhalb dessen die Amygdala und der PFC eine wesentliche interaktive Rolle spielen, bestätigt (Hariri et al. 2003). Hart et al. (2010) betonen ein dynamisches und zeitlich aufeinander fein abgestimmtes emotionales und kognitives System. Sie beschreiben eine automatisierte Abschwächung emotional zuständiger Areale (vLPFC, Insel, Gyurus cinguli), sobald ein erhöhtes Maß an AG-Aufgaben verlangt wird. Diese Unterdrückung emotional arbeitender Areale wird von kognitiv arbeitenden Arealen quasi vorbereitet (*priming effects*) und findet zugunsten einer besseren AG-Leistung statt. Auch Etkin et al. (2011) lehnen eine funktionelle Einteilung des PFC in streng kognitive und emotionale Zuständigkeitsbereiche ab. Vielmehr seien



sowohl posteriore als auch ventrale Anteile an der Emotionsverarbeitung beteiligt, jedoch seien ventrale Areale vorwiegend bei der Emotionsregulation tätig, während posteriore Areale die Evaluation und Bewertung einer Emotion übernehmen. In ähnlicher Weise identifizieren Gu et al. (2013) sowohl Areale, die gemeinsam für Emotion und Kognition zuständig sind, die sich aber auch in ihren spezifischen Aufgaben unterscheiden lassen. Nach Etkin et al. (2011) besteht zudem ein Unterschied zwischen automatisierter emotionaler Reaktion im Sinne affektiver Handlungen auf der einen Seite und Reaktionen, die eine höhere und bewusste Kontrolle erfordern, daher langsam ablaufen, auf der anderen Seite. Unter anderem wird die Verarbeitung emotionaler Stimuli daher durch bewusste präfrontale *top-down* Kontrolle moduliert. Angenommen wird, dass diese präfrontale Hyperaktivierung die Folge einer kompensatorischen Unterdrückung der Reaktion der Amygdala auf emotionale Stimuli ist. Diese Interpretation könnte auch den Ergebnissen der genannten Studie von Hariri et al. (2000) zugrunde gelegt werden. Weitere Studien zeigen ebenso eine Hyperaktivierung des DLPFC, aber auch des INFPFC (Campbell-Sills et al. 2011) während der Verarbeitung emotionaler Stimuli, die im Sinne einer *top-down* Regulierung gewertet werden kann (Bishop et al. 2004; Bishop 2009; Campbell-Sills et al. 2011). Da die DLPFC-Aktivität jedoch auch eng mit AG-Aufgaben in Verbindung gebracht wird (vgl. auch Banich et al. 2000; Banich et al. 2001), wäre als alternative Erklärung der Hyperaktivierung möglich, dass diese Ausdruck intensiverer Aufmerksamkeitsprozesse ist, weil emotionale Stimuli ein höheres Maß an AG-Kapazität erfordern. Auch Cisler et al. (2010) interpretieren die Rolle des PFC im Sinne einer *top-down* Kontrolle auf limbische Strukturen. Bereiche des PFC sind dabei für Aufmerksamkeitskontrolle aber auch Emotionsregulation zuständig, indem sie für eine bewusste Aufmerksamkeitsverschiebung (*attentional bias*) weg vom angstausslösenden Reiz, der prinzipiell mehr Aufmerksamkeit bindet, hin zu einem anderen gegensätzlichen Reiz sorgen (Aufmerksamkeitsvermeidung).

### 1.2.2.3 Strategisches Verhalten durch dopaminerge Einflüsse

Unter den DA-Rezeptoren wird der exzitatorische Typ (Rezeptorfamilie D1), dessen Hauptvertreter D<sub>1</sub>- und D<sub>5</sub>- Rezeptoren sind, von einem inhibitorischen Typ

(Rezeptorfamilie D2), darunter D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>- Rezeptoren, unterschieden. D2-Rezeptorfamilien kommen sowohl post- als auch präsynaptisch vor, D1 nur postsynaptisch (Carlson 2004). Präsynaptische D2-Rezeptoren können hemmend auf ihre eigene Sezernierungsrate wirken, daher werden sie auch als Autorezeptoren bezeichnet. Postsynaptische D2-Rezeptoren werden mit phasischer hochfrequenter DA-Freisetzung assoziiert, die von kurzer Dauer ist und durch den DAT-vermittelten Rücktransport in die präsynaptische Endigung limitiert wird. Die Stimulierung der Neurone zur Freisetzung von DA aus ihren Vesikeln erfolgt dabei stimulusabhängig, z.B. mit Aussicht auf eine Belohnung (Grace 2000). D1-Rezeptoren hingegen arbeiten tonisch kontinuierlich, sie bedürfen keiner spezifischen Aktivierung, da sie spontan aktiv sind. Nach dem "tonisch-phasischen Modell" der dopaminergen Neurotransmission (Grace 1991) beeinflussen sich beide Systeme gegenseitig. Abhängig von der Hirnregion äußert sich diese Einflussnahme allerdings verstärkend (PFC) oder reziprok (subkortikal) (für eine detailliertere Darstellung vgl. Goldman-Rakic et al. 2000; Grace 1991; Grace 1993). Je nachdem, wo diese Rezeptorfamilien neural angesiedelt sind, führen afferente Bahnen von ihnen weg oder efferente zu ihnen hin. Seinen Ursprung findet das dopaminerge System in der Area tegmentalis ventralis (ATV) des Mittelhirns<sup>2</sup>. Nach dem Zielgebiet unterscheidet man verschiedene dopaminerge Bahnen, darunter mesolimbische, die von der ATV unter anderem zur Amygdala, dem Nucleus accumbens und dem Hippocampus sowie mesokortikale Bahnen, die von der ATV in die tiefen Schichten des präfrontalen Kortex führen und wichtig für die kortikale Exekutivfunktion sind (Karnath et al. 2006). In diesen Schichten des PFC liegen die Zellkerne der Pyramidenzellen, die den Großteil der kortikalen Zellen ausmachen und die innerhalb des Kortex selbst aber auch in nicht-kortikale Areale projizieren. Postsynaptische Potentiale an Dendriten der Pyramidenzellen (vgl. Kapitle 1.5) können gemessen und dadurch Rückschlüsse auf die dopaminerge Modulation gezogen werden (Birbaumer et al. 2003; Goldman-Rakic 1996).

---

<sup>2</sup> Daneben gibt es ein in der Substantia nigra des Mesencephalons angesiedeltes DA Depot, das in die Basalganglien (Striatum und Globus pallidus) projiziert und wichtig für die Initiation motorischen Verhaltens sowie die Regulation des Muskeltonus (nigrostriatale Bahnen) ist.

Über diese und noch weitere existierende Bahnen kann DA entscheidend für Emotion, Kognition und Motorik wirken (Birbaumer et al. 2003). Der PFC wird dabei auch von anderen katecholaminergen Bahnen wie z.B. serotonergen Neuronen innerviert, die ausgehend vom Hirnstamm<sup>3</sup> den PFC ansteuern. Man ist sich heute weitestgehend einig darüber, dass die dopaminergen Afferenzen aus der ATV entscheidend für unser flexibles Verhalten sind, was situationsadäquat angepasstes und zielorientiertes Handeln erst ermöglicht (Botvinick et al. 2001; Schultz et al. 1997). Veranschaulicht wird diese Vorstellung durch das konnektionistische Modell von Cohen et al. (1990). Die Autoren prägen den Begriff der "kognitiven Kontrolle", was auch mit "Handlungssteuerung" übersetzt werden könnte und all jene Fähigkeiten beschreibt, die wir unter dem Begriff der Exekutivfunktion verstehen (vgl. Kapitel 1.2.2.1). Ein Teilaspekt der kognitiven Kontrolle ist die flexible Handlungssteuerung (Cohen et al. 2004), welche die Fähigkeit zur Verschiebung der Aufmerksamkeit (vgl. Cisler et al. 2010: attentional bias) voraussetzt (Miller et al. 2001). Aus diesem Modell gehen der präfrontale Kortex und DA als entscheidende Modulatoren kognitiver Handlungssteuerung (Exekutivfunktion) hervor. Die Vorstellung ist ein neurales Verarbeitungs-Netzwerk aus verschiedenen Instanzen und unzähligen Wegstrecken, die sich an mehreren Wegkreuzungen schneiden und so auf verschiedenen Verarbeitungsebenen miteinander verknüpft sind. Die unterschiedlichen Wegstrecken stehen stellvertretend für die Verknüpfung eines Reizes mit je einer Vielzahl an möglichen alternativen Reaktionen und können unterschiedlich stark ausgebaut sein. Eine stark ausgebaute Wegstrecke bedeutet, dass ein Reiz, der genau über diese Strecke mit einer Reaktion verknüpft ist, mit hoher Wahrscheinlichkeit diese Verhaltensreaktion nach sich zieht. Zum Teil laufen solche Reaktionen automatisiert ab, wenn die Strecken sehr stark sind und die alternativ in Frage kommenden Reaktionen nicht in Konkurrenz zueinander stehen. Wenn sich jedoch Wegstrecken aufgrund kompetitiver Instanzen innerhalb dieses Verarbeitungs-Netzwerkes widersprechen, bedarf es der Exekutivfunktion:

---

<sup>3</sup> Der Hirnstamm besteht aus 3 Teilen: dem Mittelhirn (hier ist die ATV lokalisiert), der Brücke und dem verlängerten Mark.

Auch Aufmerksamkeit ist eine der Instanzen und durch sie können selektiv einzelne Wegstrecken verstärkt, andere gehemmt werden. So ist es uns möglich, zielorientiert und nach Regeln zu handeln. Nach Miller et al. (2001) ist DA der Botenstoff, der für diese modulierende Funktion sorgt. Eine phasisch dopaminerge Ausschüttung wirkt modulierend auf den präfrontalen Kortex, der wiederum als Aufmerksamkeits-Instanz über efferente Bahnen die kontextassoziiert günstigste Wegstrecke auswählt und zielorientiert verstärkt. Vor allem für die beiden Teilaspekte der Handlungssteuerung "Flexibilität" und deren Gegenstück "Stabilität" scheint DA dabei eine große Rolle zu spielen (Drabant et al. 2006; Mier et al. 2010; Rosa et al. 2010; Solis-Ortiz et al. 2010). Für ein strategisch günstiges Handlungskonzept müssen sich beide Eigenschaften sinnvoll ergänzen. In etlichen Lebenssituationen funktioniert der Mensch idealerweise nach diesem Prinzip. Zum Beispiel sollte ein Klavierspieler, der einen Sänger begleitet, sich nicht von Niesen oder Husten im Auditorium ablenken lassen. Um stringent nach seiner vorgelegten Partitur spielen zu können, muss er in der Lage sein, solche ablenkenden Reize zu unterdrücken (Stabilität). Andererseits muss er aber auch die Möglichkeit haben, spontan und flexibel auf den Sänger einzugehen, wenn dieser das vorgetragene Stück nach seiner eigenen Interpretation an gewissen Stellen leiser oder lauter singt, als der Pianist dies vielleicht von anderen Solisten, die er bisher begleitet hatte, gewohnt ist. Genauso muss er flexibel darauf reagieren, wenn der Sänger falsch einsetzt oder sich im Rhythmus irrt und den Takt falsch zählt (Flexibilität).

In Anlehnung an das "tonisch-phasische Modell" der dopaminergen Neurotransmission nach Grace (1991) postulieren Bilder et al. (2004) eine COMT-abhängige kognitive Handlungskontrolle im PFC. Ein solcher Einfluss könnte im Hinblick auf die Bedeutung der COMT für den DA-Metabolismus speziell im PFC wichtig sein (vgl. Kapitel 1.1). Man stellt sich vor, dass Met-Träger, denen kortikal hohe DA-Konzentrationen zur Verfügung stehen, die kontinuierlich aktiven D1-Rezeptoren bedienen können. Solch ein neurales Funktionsprinzip ist nötig für langanhaltende Aufmerksamkeitsprozesse. D1- Rezeptoren werden mit neuraler Stabilität assoziiert. Letztlich könnte dies zur vergleichsweise effizienteren Nutzung neuraler (präfrontaler) Ressourcen bei Met-Trägern führen (Egan et al. 2001). Val-Träger hingegen sind von dem System der D2- Rezeptoren abhängig.

Phasische Entladungsmuster gehen einher mit einem hohen Maß an Flexibilität gegenüber externen Reizen. Insbesondere wenn langanhaltende Aufmerksamkeitsprozesse erforderlich sind, profitieren die Met-Träger demnach von der vorrangig tonisch erfolgenden DA-Freisetzung. Allerdings haben sie durch die vergleichsweise geringe phasische DA-Freisetzung Nachteile den Val-Trägern gegenüber, wenn es um spontane Handlungsweisen geht, für welche Flexibilität benötigt wird (Bilder et al. 2004).

Die aufgezeigten vielseitigen und teilweise reziproken Funktionsweisen dopaminerger Rezeptoren verdeutlichen, wie komplex der funktionelle Einfluss von DA sein kann.

Zusammenfassung: Eine wichtige Funktion der Amygdala ist das Erkennen potenziell gefährlicher Reize und die Verarbeitung emotionaler Informationen. Neuerdings geht man jedoch davon aus, dass die Bedeutung der Amygdala für emotionale Prozesse bisher überschätzt wurde, da verschiedene Übersichtsarbeiten gegen eine konstante Aktivierung der Amygdala während der Verarbeitung emotionaler Informationen sprechen (Feng et al. 2018; Song et al. 2017; Xu et al. 2017). Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit und AG-Aufgaben sind Leistungen des PFC. Im Laufe der neurowissenschaftlichen Geschichte werden verschiedene Modelle der kognitiven und emotionsregulatorischen Aufgaben des PFC diskutiert. Insbesondere vermutet man eine Modulierung emotionaler Informationen durch eine präfrontale kortikale Kontrollinstanz. Im Rahmen eines neuralen Angstnetzwerkes könnten DLPFC und INFPFC als präfrontale Areale hieran wesentlich beteiligt sein. Biochemisch wird diese Neuromodulation vorrangig durch DA realisiert. Der Neurotransmitter ist demnach entscheidend für die kognitive Handlungssteuerung und Inhibition im Sinne der Exekutivfunktion des PFC.

### **1.3 Das Stroop-Paradigma**

Ein verbreitetes Paradigma zur experimentellen Untersuchung von Konfliktverarbeitung und Aufmerksamkeitskontrolle sowie der Emotionsregulation ist das Stroop-Paradigma (Stroop 1935). Das Prinzip des

kognitiven respektive klassischen Stroop-Paradigmas besteht darin, eine Form der Interferenz zwischen zwei Stimulusdimensionen zu schaffen, die sich auf konkurrierende Handlungsziele beziehen: Druckfarbe (aufgabenrelevante Information) und Wortinhalt (aufgabenirrelevante Information) eines farbig gedruckten Wortes. Der Proband hat die Aufgabe, ausschließlich auf die Druckfarbe zu achten und diese schnellstmöglich korrekt anzugeben. In der kongruenten Bedingung stimmen beide Dimensionen überein (z.B. Rot in Rot gedruckt). Es werden jedoch auch inkongruente Stimuli präsentiert (z.B. Rot in Gelb gedruckt), sodass eine Konfliktsituation entsteht. Die vorherrschende Handlungstendenz bestünde in der Benennung des Wortinhaltes, weil die Verarbeitung des Wortinhaltes beim Lesen ein automatisiertes Handlungsprogramm ist. Dieses gilt es kontrolliert zu überwinden und zu inhibieren, um der Aufgabenstellung gerecht zu werden, sich schlicht auf die Benennung der Druckfarbe zu konzentrieren. Dabei verlangt diese Aufgabe nach selektiv gerichteter Aufmerksamkeit (MacLeod 1992). Der dabei ablaufende Prozess äußert sich in einer verlängerten Reaktionszeit sowie einer erhöhten Fehleranzahl (Stroop-Effekt). Die dabei ablaufenden Mechanismen erinnern an das konnektionistische Modell von Cohen et al. (1990) und lassen sich mit sich widersprechenden Instanzen, an deren Wegkreuzung es zur Interferenz kommt, erklären. Selektioniert wird die Strecke, die mit der zielorientierten Absicht übereinstimmt - wie im Fall unseres Stroop-Paradigmas der Benennung der Druckfarbe. Die der gestellten Aufgabe widersprechende Wegstrecke, im Beispiel der Wortinhalt, wird nicht verstärkt und "verliert" gegen die für zielorientiertes Verhalten günstigere Strecke. Mit anderen Worten: Interferenz-Effekte lassen sich durch unterschiedlich stark aktive Wegstrecken zwischen Wegkreuzungen innerhalb eines neuralen Netzwerks erklären (Cohen et al. 1990). Nachdem das Umstellen von der einen (automatisierter Handlungsvorgang) auf die andere Strecke (mit der Aufgabenstellung des Paradigmas korrespondierende) eine gewisse Flexibilität erfordert hat, wird nach einer längeren Aktivierung dieser erfolgsversprechenden Strecke irgendwann ein Zustand der Stabilisierung erreicht.

Es lässt sich eine Vielzahl an Studien anführen, die den kognitiven Stroop-Effekt nachweisen konnten (Banich et al. 2000; Banich et al. 2001; Bench et al. 1993; Compton et al. 2003; Ehlis et al. 2005). Wie bildgebende Studien gezeigt haben beteiligen sich am hierfür zugrunde liegenden neuronalen Netzwerk der DLPFC (Banich et al. 2000; Compton et al. 2003), inferiore Anteile des PFC (Ehlis et al. 2005; Mead et al. 2002; Taylor et al. 1997) und der ACC (Gruber et al. 2002; Peterson et al. 1999). Dabei scheint der DLPFC im Sinne seiner Exekutivfunktion und Möglichkeit zur selektiven Aufmerksamkeitskontrolle vor allem für die Unterscheidung aufgabenrelevanter von -irrelevanter Information zuständig zu sein (Banich et al. 2000; Banich et al. 2001).

Etwa 50 Jahre nach der Veröffentlichung der Dissertation von John Ridley Stroop wird das klassische Stroop-Paradigma zu einer Variante weiterentwickelt: dem emotionalen Stroop-Paradigma (Mathews et al. 1985; Williams et al. 1996). Beiden ist die aufgabenrelevante Information gemein, also die Druckfarbe zu benennen. Sie unterscheiden sich jedoch in der Bedeutung der aufgabenirrelevanten Information: im kognitiven Stroop-Paradigma werden Farbworte verwendet, im emotionalen hingegen neutrale und emotionale Stimuli. Somit besteht bei letzterem kein semantischer Zusammenhang zwischen den Stimulusdimensionen und somit auch kein direkter Konflikt zwischen aufgabenrelevanter und -irrelevanter Information (Compton et al. 2003). In analoger Weise wird dennoch ein emotionaler Stroop-Effekt angenommen, der zu einem Anstieg von Reaktionszeit und Fehleranzahl aufgrund der Ablenkung durch die Wortbedeutung emotionaler Stimuli führt (Aufmerksamkeitsverschiebung hin zu emotionalen Reizen) (Williams et al. 1996). Allerdings widersprechen dieser Annahme Kritiker: Die Druckfarbe zu benennen und die Wortbedeutung zu ignorieren, würde es erlauben, sich der direkten Auseinandersetzung mit dem angstassoziierten Stimulus zu entziehen (Thomas et al. 2007).

Nachgewiesen wurde der emotionale Interferenz-Effekt jedoch mehrfach, sowohl unter Verwendung emotional bedeutender Worte (z.B. McKenna et al. 1995), emotionaler Bilder (z.B. Schimmack et al. 2005) als auch der Kombination aus Gesichter- und Wortstimuli (Chechko et al. 2009; Haas et al. 2006). Er kann bei verschiedenen Patientengruppen nicht nur auf Verhaltensebene gezeigt werden

(Bar-Haim et al. 2007; Epp et al. 2012; Field et al. 2009), sondern findet auch Ausdruck in Form gemeinsamer neuraler Substrate auf hirnpfysiologischer Ebene. Dabei wird eine Dysfunktion präfrontaler und parietaler Areale angenommen, die sich als Hyperaktivierung äußern kann. Eine mangelhafte oder gar fehlende funktionelle Kommunikation Emotionen regulierender Hirnareale könnte zu dieser übersteigerten Aktivierung führen, die jedoch letztlich in einen gescheiterten Kompensationsversuch bei Patienten mündet, bei denen emotionale Distraktoren zur Handlungsunfähigkeit und dem Verlust gerichteter Aufmerksamkeit führen können (Dresler et al. 2012; Sadeh et al. 2013). Während in der Vergangenheit eine Überaktivierung limbischer Zentren wie der Amygdala und des rACC im Fokus der Pathogenese verschiedener psychischer Krankheiten standen, werden in aktuellen ätiologischen Modellen vielmehr Defizite in der Handlungssteuerung als intermediäre Phänotypen diskutiert (Feng et al. 2018). Unklar bleibt dabei jedoch, ob der Aktivierungsgrad des ZNS (*arousal*) oder die Valenz eines Stimulus den emotionalen Stroop-Effekt hervorruft (Dresler et al. 2009). Einerseits gibt es Anhänger der "kategorischen Negativitäts-Theorie" (Pratto et al. 1991), wonach ausschließlich negative Valenzen automatisch Aufmerksamkeit erwecken und so zu Interferenz-Effekten führen. Dem gegenüber steht die "arousal Theorie", die eine valenzunabhängige Aufmerksamkeitsneigung postuliert und sich auf Studien stützt, die sowohl für negative als auch für positive Stimuli Interferenz-Effekte nachweisen konnten (Dresler et al. 2009; Schimmack et al. 2005). Weiter besteht eine Diskussion, ob durch das Stroop-Paradigma ausgelöste emotionale Interferenz-Effekte nicht Patienten mit AS oder ängstlichem Persönlichkeitsmerkmal vorbehalten bleiben (Lundh et al. 1999; Mathews et al. 1985; McNally et al. 1992; Mogg et al. 1990). Zumindest scheint die Heterogenität der Ergebnisse deutlicher bei Gesunden als bei Patienten (Dresler et al. 2009). Nach wie vor gelten die einem emotionalen Interferenz-Effekt zugrundeliegenden neuralen Grundlagen als ungeklärt (Feng et al. 2018). Vorgeschlagen wird zum einen das CTC-Modell (*conditioned task-set competition*), wonach der Interferenz-Effekt auf die Konkurrenz zwischen emotionalem Wortinhalt, welcher eine konditionierte Reaktion auslöst, und Benennung der Wortfarbe zurückzuführen ist (Stolicyn et al. 2017). Neural wird dieser Interferenz-Effekt dabei durch die



Aktivierung der Amygdala (konditionierte Reaktion) und den DLPFC (aufgabenrelevante Information) vertreten (Stolicyn et al. 2017). Dieses Modell stützt sich im Wesentlichen auf die *automatic-attention hypothesis* (Wentura et al. 2000), nach der bereits auf sehr früher Ebene automatisiert und in kürzester Zeit eine Aufmerksamkeitsverschiebung hin zu emotionalen Inhalten stattfindet (Lang et al. 1990a; LeDoux 1998). Daneben existiert das ACC-Modell (*adaptive attentional control*). Dabei hat der rostrale ACC die Aufgabe, für eine erleichterte Wahrnehmung salienter, potentiell gefährlicher und somit verhaltensrelevanter Informationen zu sorgen. Um dies zu gewährleisten inhibiert dieses Areal Regionen wie den dorsalen ACC und DLPFC, welche als kognitive Kontrollinstanzen für die Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Informationen zuständig sind. Die emotionale Information selbst bestimmt dabei den Grad der Aktivierung des rACC (*adaptive*) (Wyble et al. 2008). Nach der *strategic-monitoring hypothesis* ist der emotionale Interferenz-Effekt dabei auf eine reduzierte Aktivität kognitiver Kontrollzentren zurückzuführen, die zugunsten emotionaler und womöglich für den Lebenserhalt höher relevanter Informationen strategisch erfolgt (Wells et al. 2014). Sowohl mit dem CTC- als auch mit dem ACC-Modell übereinstimmende Studien finden sich zahlreich in der Literatur. So wird eine erhöhte Amygdala-Aktivierung bei Gesunden (Isenberg et al. 1999; Mohanty et al. 2005) aber auch bei Patienten (Engels et al. 2010) während der Präsentation emotionaler aufgabenirrelevanter Worte beobachtet. Neuere Literatur lenkt den Fokus verstärkt auf das ACC-Modell und berichtet von einer höheren Aktivität des rACC, die mit supprimierter dACC-Aktivität einhergeht (Mitterschiffthaler et al. 2008; Mohanty et al. 2007; Rahm et al. 2013; Shin et al. 2001). Beide Modelle deuten auf eine Deaktivierung von Arealen, die mit kognitiver Exekutivfunktion assoziiert werden (z.B. DLPFC), während der Präsentation emotionaler Stimuli hin (Feng et al. 2018). Demgegenüber stehen Studien, nach deren Ergebnissen keine Überaktivierung der Amygdala zu beobachten ist (Compton et al. 2003; Dresler et al. 2012). Überdies existieren nicht wenige Studien, die sehr wohl die Aktivierung präfrontaler (und parietaler) Regionen während emotional interferierender Bedingungen nachweisen konnten (Cromheeke et al. 2014; Dresler et al. 2012; Song et al. 2017; Xu et al. 2017). Somit ist nicht abschließend geklärt, ob die

Präsentation emotionaler Stimuli in Form Interferenz schaffender Bedingungen zu einer erhöhten Beteiligung kognitiver Areale oder aber zu einer durch Amygdala respektive rACC supprimierten Aktivierung führt (Feng et al. 2018). Song et al. (2017) postulieren des Weiteren, dass die Lokalisierung der präfrontalen Aktivierung von der Intensität der emotionalen Interferenz, die sich in Subvarianten des emotionalen Stroop-Paradigmas unterscheidet, abhängt. So zeigen sie in ihrer Metaanalyse, dass der DLPFC bei intensiver Interferenz der Stimulusdimensionen aktiv ist, jedoch bei schwacher nicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zum Zeitpunkt nicht abschließend geklärt ist, ob sich emotionale Interferenz-Effekte auf neuraler Grundlage als eine Deaktivierung exekutiv arbeitender Areale wie dem DLPFC darstellen (CTC- bzw. ACC-Modell) oder aber als Hyperaktivierung. Sowohl beim kognitiven als auch beim emotionalen Stroop-Paradigma lassen sich dorsolaterale und inferiore präfrontale Aktivierungsmuster nachweisen. Unklar ist die der Aktivierung zugrunde liegende Ursache, die entweder den PFC in seiner AG-Aufgabe reflektiert oder aber auch funktioneller Natur sein könnte, sodass einzelne Areale des PFC spezifische Funktionen übernehmen. Für letzteres könnte man Hinweise in der Studie von Ehlis et al. (2005) finden, die in einem kognitiven Stroop-Paradigma Interferenz-Effekte im INFPFC nicht aber im DLPFC nachweisen konnten.

#### **1.4 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie**

Seit ihrer Einführung durch Jöbsis vor nunmehr über 40 Jahren, der nahinfrarotes Licht zunächst auf Hirngewebe von Katzen applizierte (1977, S. 204-205), hat sich die Nahinfrarotspektroskopie in den Neurowissenschaften mittlerweile als häufig genutztes Messverfahren zur funktionellen Untersuchung kortikaler Prozesse des menschlichen Gehirns etabliert.

Wie die fMRT und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) so zählt auch die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) zu den bildgebenden Verfahren, die aktive zerebrale Strukturen funktionell und basierend auf einem hämodynamischen Konzept untersuchen.

Die Methode beruht im Wesentlichen auf zwei Prinzipien: Die neurovaskuläre Kopplung beschreibt den Zusammenhang zwischen neuraler Aktivität und einer räumlich und zeitlich fest damit verbundenen Veränderung des Blutflusses. Sind Neurone aktiv, ist zunächst der Sauerstoffverbrauch erhöht. Diese regional gesteigerte Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut führt zu einem Sauerstoffabfall im hirnversorgenden Blutvolumen und einem dazu korrespondierenden Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins (HHb). Nach dieser initialen Phase kommt es jedoch bereits nach wenigen Sekunden zu einer regional überschießenden Perfusion (*perfusion overshoot*) als überkompensierendes Antwortmuster, sodass jetzt sogar eine fokale Hyperoxygenierung bei gleichzeitigem Abfall des HHb beobachtet wird (Fox et al. 1986), was als charakteristisch für gesteigerte Arbeitsprozesse im Gehirn gilt (Kleinschmidt et al. 1996; Obrig et al. 2000; Villringer et al. 1993). Anschließend nähern sich die Parameter wieder ihrem Ausgangswert; bei visueller Stimulation ist solch eine hämodynamische Antwortkurve nach etwa 13 Sekunden abgeschlossen (Janke et al. 2008).

Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Antwortkurve sowohl zwischen den Probanden (Huppert et al. 2006) als auch innerhalb einzelner Probanden unterscheiden kann (Fox et al. 2006) und sogar die beiden Zustandsformen oxygeniertes Hämoglobin ( $O_2Hb$ ) und HHb selbst mit unterschiedlichem Beginn (Huppert et al. 2006) auf eine Stimulierung antworten.

Neben der neurovaskulären Kopplung bedient man sich des optischen Fensters, welches den Bereich nahinfraroter Wellenlängen zwischen 650-950 nm bezeichnet, die in der Lage sind, die Schädelkalotte zu durchdringen. In diesem Bereich sind die Chromophore  $O_2Hb$  und HHb die dominierenden Absorber des applizierten Lichtes. Bei relativ niedrigem Absorptionsfaktor wird ein Großteil des Lichts nach dem Durchtritt durch menschliches Gewebe wieder nach außen reflektiert und ist somit messbar (Strangman et al. 2002). Der nichtabsorbierte und größere Anteil wird im Gewebe vielfach gestreut und kann nach einem „bananenförmigen“ Verlauf durch das Gewebe beim anschließenden Austritt aus der Schädeldecke erfasst werden. Dadurch dass beide Chromophore unterschiedliche Absorptionsspektren besitzen, ist die Erfassung ihrer relativen Konzentrationsänderungen möglich. Während HHb sein Absorptionsmaximum bei

760 nm hat, liegt das Maximum der Absorption des O<sub>2</sub>Hb bei 830 nm (Wray et al. 1988). Mit der relativen Konzentrationsänderung der Chromophore ändert sich somit die relative Absorption; ein entsprechend anderes Lichtsignal wird detektiert, woraus man Rückschlüsse auf die neurale Aktivität im untersuchten Areal ziehen kann.

Ein großer Vorteil der fNIRS besteht darin, in vivo Messungen zerebraler Oxygenierung nicht invasiv und äußerst sensitiv erfassen zu können. So ist die Methode in vielen Bereichen einsetzbar: Nicht nur für die Untersuchung von AG und Exekutivfunktion (Fallgatter et al. 1998; Hoshi et al. 2003) sowie der Sprachforschung (Dieler et al. 2012) als Beispiel kognitiver Prozesse, sondern auch in der Genforschung (z.B. Tupak et al. 2013b), der Emotionspsychologie (Herrmann et al. 2003) und in der Humanmedizin, bspw. im Rahme des Hypoxie-Monitorings (Wardle et al. 1999), sowie in Bereichen der Psychiatrie (z.B. Fallgatter et al. 1997; Schecklmann et al. 2008b) findet sie Verwendung. Dabei ist die Methode kostengünstig, birgt keine Gefahr von Interferenzen durch elektromagnetische Strahlung, hat einen niedrigen Energieverbrauch (Strangman et al. 2002) und zeichnet sich durch eine relativ einfache Handhabbarkeit aus. Die fNIRS ist zudem robust gegenüber Bewegungsartefakten, was die Messung auch während Handbewegungen ermöglicht (Fallgatter et al. 2004; Strangman et al. 2002) und auch für das Paradigma in dieser Arbeit Voraussetzung war. Die gute Reproduzierbarkeit der Methode konnte mehrfach gezeigt werden (Plichta et al. 2007; Sato et al. 2006; Schecklmann et al. 2008a). Seit dem Aufkommen der Multi-Kanal-fNIRS ist es sogar möglich, kortikale Areale von mehr als 81 cm<sup>2</sup> (Herrmann et al. 2005a) und ein Volumen von mehreren Kubikzentimetern zu erfassen (Fallgatter et al. 2004). So ist es möglich, präziser über regionalspezifisches Auftreten von Aktivierungen zu urteilen. Zudem ist durch die flächendeckende Abbildung eine valide Aussage über funktionell assoziierte Konzentrationsänderungen zu machen. Zum einen wird die Wahrscheinlichkeit, dass die gemessenen Aktivitätsänderungen nicht auf generelle Blutflussänderungen des gesamten Kortex zurückzuführen sind, sondern tatsächlich funktionellen Charakter besitzen, dadurch wesentlich erhöht. Zum anderen wird die Gefahr minimiert, zur Zeit der Stimulation aktive Regionen zu

„verpassen“. Wenn auch auflösend genug, um kortikale Prozesse zu beurteilen (Schecklmann et al. 2008a), so gibt es alternative bildgebende Methoden wie z.B. die fMRT mit besserer räumlicher Auflösung als fNIRS-Geräte mit Multi-Kanal-System (Ehllis et al. 2005). Allerdings wird die etwas schlechtere räumliche Auflösung durch den zusätzlichen Einsatz des EEG in unserer Arbeit kompensiert. Auch ein ungünstiges Signal-Rausch-Verhältnis ist unerwünscht, was den Einsatz von speziellen Filtern erfordert. Verglichen mit anderen neurowissenschaftlichen Bildgebungsverfahren scheint dieses bei fNIRS jedoch durchaus akzeptabel (Ekkekakis 2009). Des Weiteren wird die Methode dadurch eingeschränkt, dass menschliches Gewebe sehr heterogen beschaffen ist und an jedem Übergang von Haut, Kalotte, Meningen und Liquor das Phänomen der Streuung auftritt. Dadurch werden Photonen je nach Materialeigenschaft unterschiedlich stark ausgelenkt. Abhängig von der Beschaffenheit des Gewebes, verläuft das Licht dementsprechend nicht linear, sondern bananenförmig. Zudem existieren unbekannte Größen, die nicht in die Berechnung eingehen; darunter andere absorbierende Chromophore, extrakranielle Absorption und Meyer-Wellen (Blutdruckschwankungen). Daher können keine absoluten Werte, sondern lediglich relative Konzentrationsveränderungen ermittelt werden (Obrig et al. 2003).

Bei der Ausbreitung des Lichtes werden maximal 3 cm beschritten (Herrmann et al. 2005a), sodass nur unmittelbar unter der Schädeloberfläche gelegene kortikale Strukturen erfasst werden können. Dies scheint besonders die Anwendung im Bereich der Emotionspsychologie einzuschränken, da die für die Emotionsverarbeitung subkortikal gelegenen Strukturen, wie z.B. die Amygdala, nicht mit fNIRS visualisiert werden können.

## **1.5 EEG und ereigniskorrelierte Potentiale**

Anders als die fNIRS, die basierend auf dem Prinzip der hämodynamischen Kopplung gewissermaßen als indirekte Messmethode der Hirnaktivität verstanden werden muss, bietet ein Teilgebiet der neurologischen Elektrophysiologie – die Elektroenzephalografie – die Möglichkeit, direkt und dennoch nicht invasiv die

Aktivität des Gehirns zu messen. Diese elektrische Aktivität ist die Folge natürlicher Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche. Diese Schwankungen setzen sich aus summierten Potentialen, die unsere Nervenzellen selbst aufbauen, zusammen. Somit sind die erfassten Potentiale ein Zeichen der Aktivität und Funktionstüchtigkeit neuronaler Zellen; eine elektrische Zustandsänderung kann als Ausdruck der Informationsverarbeitung gewertet werden (Berger 1929). Der deutsche Neurologe und Psychiater Hans Berger gilt heute als Begründer der Elektroenzephalografie, die mit ihm ihren Anfang 1902 an der Universität Jena mit Experimenten an der Hirnrinde von Katzen und Hunden nahm und die er schließlich bis 1924 derart weiterentwickelte, dass auch menschliche Hirnströme registriert werden konnten. Während Berger seinen Fokus noch auf das Spontan-Elektroenzephalogramm (EEG) legte, wurde mit der Weiterentwicklung technischer Verfahren zur Analyse von EEG-Daten und den wachsenden Möglichkeiten, mittels bildgebender Verfahren die Quellenlokalisierung der EEG-Signale zu eruieren, zunehmend mehr Interesse den ereigniskorrelierten Potentialen (EKPs) gewidmet. Sie sind Ausdruck einer Summe von synchronisierten exzitatorischen Potentialen, die postsynaptisch an apikalen Dendriten der Pyramidenzellen des Kortex entstehen (Allison et al. 1986). EKPs treten „ereigniskorreliert“ im Rahmen sensorischer, motorischer aber auch kognitiver (Buchner et al. 2005) oder affektiver (Bernat et al. 2001) Ereignisse auf und spiegeln spezifische Prozesse wider, die im menschlichen Gehirn während der Vorbereitung auf ein Ereignis oder als Antwort auf ein ebensolches aktiv stattfinden (Fabiani et al. 2000). Das reizende Ereignis kann dabei sowohl aus der Umwelt stammen (z.B. visuelle oder auditorische Sinneswahrnehmung) als auch vom Organismus selbst (z.B. Bereitschaftspotential als interner Reiz) erzeugt werden.

Um überhaupt messbare Potentiale zu erreichen, ist diese synchrone Aktivität vieler Zellen bzw. Axone innerhalb größerer Zellgruppen Voraussetzung. Die relative Höhe der Amplitude eines EKPs korreliert dann mit der Anzahl der für den beobachteten Prozess zuständigen und tatsächlich funktionstüchtigen Neurone. Allerdings zeigen die EKPs im Vergleich zu den Rohdaten des Spontan-EEGs eine sehr viel niedrigere Amplitude (5-10  $\mu\text{V}$  versus 30-60  $\mu\text{V}$ ) (Fabiani et al. 2000), da

sie seltener auftreten, sodass sie sich ohne die Anwendung spezieller Analyseverfahren nicht von der spontanen (in Latenz und Polarität zufällig zum Stimulus auftretenden) und nicht reizgekoppelten hirnelektrischen Hintergrundaktivität (Rauschen) unterscheiden. Aufgrund schlechter elektrischer Leitungseigenschaften des Schädelknochens erreichen die evozierten Potentiale an der Kopfoberfläche zudem nur noch eine Amplitude von 1% ihres ursprünglichen an der Hirnoberfläche erzeugten Ausschlags (Buchner et al. 2005). Um ein optimales Signal-Rausch-Verhältnis zu erhalten, bedient man sich einer Summationstechnik: Hierbei werden zu jedem Zeitpunkt der Abtastung des gemessenen Signals die Amplituden addiert, um anschließend durch die Anzahl der so gewonnenen Messabschnitte (EEG-Epochen) zu dividieren. Es werden also Einzeldurchläufe des EEGs, die bei wiederholter Darbietung ein und derselben Stimulusbedingung aufgezeichnet wurden, gemittelt (*averaging*) (Stöhr et al. 2005). Auf diese Weise lässt sich ein durch eine definierte Bedingung hervorgerufenen spezifisches EKP von der allgemeinen Hintergrundaktivität des Roh-EEG differenzieren. Die Darstellung eines evozierten Potentials erfolgt sodann in Form eines Zeit-Amplituden-Diagramms.

Die Literatur verwendet unterschiedliche Nomenklaturen für EKPs (Fabiani et al. 1987): Teilweise orientiert man sich an den psychophysiologischen Korrelaten, die den Potentialen zugrunde gelegt werden (z.B. *Processing Negativity*). Andere Potentiale wiederum sind nach ihrem Auslösereiz benannt (z.B. *Mismatch Negativity*). Eine dritte Möglichkeit besteht darin, die Potentiale nach Polarität und Latenz zu benennen (z.B. P300). In dieser Arbeit wird letztere Nomenklatur verwendet.

Die Ableitung ereigniskorrelierter Potentiale gehört zu den etabliertesten Verfahren in den kognitiven Neurowissenschaften und gilt hinsichtlich der hohen zeitlichen Auflösung als Goldstandard unter den nicht invasiven Methoden (Fabiani et al. 2000). Die Auflösung liegt im Bereich von Millisekunden (Picton et al. 2000) und bietet daher die Möglichkeit, neuronale Aktivität in Echtzeit darzustellen und somit auch eine unmittelbare Änderung neuronaler Aktivität adäquat wiederzugeben. Daher stellt die Ableitung ereigniskorrelierter Potentiale mittels EEG für diese Arbeit eine ideale Ergänzung zur fNIRS dar. Gerade wenn es

um Fragestellungen zur Aufmerksamkeitsverschiebung geht, könnten Veränderungen auf Ebene ereigniskorrelierter Potentiale möglicherweise sensitiver erfasst werden als diese auf behavioraler Ebene darstellbar sind (vgl. Thomas et al. 2007).

Ein Nachteil bei EKP-Messungen ist das „Inverse Problem“: Demnach kann die Quelle eines mittels EEG abgeleiteten Potentials nicht eindeutig zugeordnet werden und es gibt mehrere Möglichkeiten, wo exakt im menschlichen Gehirn das EKP entstanden sein könnte (Fabiani et al. 2000). Bspw. kann eine in tiefer Schicht gelegene Neuronen-Gruppe mit hoher Amplitude hoch aktiv sein und ihr dadurch auf der Kopfoberfläche erzeugtes elektrisches Feld ist dann nicht von dem zu unterscheiden, das durch diffus an der konvexen Oberfläche des Kortex verteilte Neuronen erzeugt wird. Es gibt verschiedene Ansätze, dieses Problem zu lösen (Phillips et al. 2002). So kann die Ortsauflösung durch eine Erhöhung der Elektrodenzahl verbessert werden. Alternativ kann die Kombination mit örtlich höher auflösenden Methoden in Betracht gezogen werden, wovon auch in dieser Arbeit Gebrauch gemacht wird. EKP Analysen werden zudem dadurch eingeschränkt, dass nur Signale ausgehend von mehreren Neuronen, die in *open fields* organisiert sein müssen, bis an die Hirnoberfläche dringen und registriert werden können. Die Aktivität eines einzelnen Neurons wäre zu schwach. Dagegen ermöglicht die synchrone Aktivität von Pyramidenzellen in derartig angelegter Geometrie das Aufsummieren von Signalen (Fabiani et al. 2000). Zum anderen werden wie bereits erwähnt Potentiale nur postsynaptisch erfasst. Es kann also nicht jede neuronale Struktur im EEG erfasst werden.

Synchron ablaufende spontane Aktivität von neuronalen Verbänden entspricht dem Ruhe-EEG, stimulierte Aktivität einem EKP. Belangvolle Signale (EKPs) sind also nicht ohne weiteres von Hintergrundrauschen (Spontan-EEG) zu differenzieren. Um dies doch zu ermöglichen, stehen drei Möglichkeiten zur Verfügung: der Einsatz von Filtern (vgl. Kapitel 2.9.2), Mittelungstechnik (s.o.) und *pattern recognition* Methoden (Mustererkennung). Mit letzteren sind Verfahren gemeint, die ein weniger exaktes Signal in natürlicher Umgebung quasi in eine präzisere Aufnahme umwandeln können. Ein verrauschtes Signal wird in ein Muster transformiert. Einzelne Muster werden dann erkannt und mittels



mathematischer Funktionen bestimmten Kategorien zugeteilt (Gevins et al. 1998; Woody 1967). Ein Nachteil des EEGs ist die Anfälligkeit gegenüber Störfaktoren wie Pulsschwankungen, Muskelpotentialen, Augenbewegungen oder physikalisch induzierter Spannung durch elektrische Geräte wie Radio oder Handy. Während der zeitgleiche Gebrauch von EEG und fMRT aufgrund gegenseitiger Störsignale wenig empfehlenswert ist (Mathiak et al. 2005), scheint die simultane Verwendung von EEG und fNIRS unproblematisch zu sein (Ehlis et al. 2009; Horovitz et al. 2004).

Viele Studien haben bereits gezeigt, dass visuell induzierte emotionale Verarbeitungsprozesse zuverlässig durch EKPs abbildbar sind (z.B. Begleiter et al. 1979; Kayser et al. 1997; Vanderploeg et al. 1987). In dieser Arbeit werden die Werte der P300-Amplitude analysiert, die gut als EKP validiert ist. So zeigen Thomas et al. (2007) eine Modulierung der P300 während eines emotionalen Stroop-Paradigmas. Allerdings geht diese nicht mit einem emotionalen Stroop-Effekt auf Verhaltensebene einher. Daneben gibt es weitere Studien, die eine valenzabhängige Modulierung der P300 während der Verarbeitung von Bildern oder Worten mit emotionalem Inhalt beschreiben (Bernat et al. 2001; Ehlis et al. 2011; Ito et al. 1998; Taake et al. 2009). Die P300 entsteht im Rahmen eines *Oddball*-Paradigmas aus vornehmlich temporoparietalen (Knight et al. 1989) und frontalen (Baudena et al. 1995) Ursprungsquellen. Ihre Amplitude variiert nicht nur mit der Wahrscheinlichkeit, sondern auch mit der Wortbedeutung eines Stimulus und zeigt einen umso höher positiven Ausschlag je seltener bzw. bedeutender ein Stimulus erscheint (Johnson 1993). Dabei kann sie als Zeichen der Aufmerksamkeit oder Umorientierung gegenüber eines seltenen bzw. salienten Stimulus interpretiert werden, der inmitten häufiger gewöhnlicher Stimuli auftritt (z. B. Segalowitz et al. 1993). Je mehr Aufmerksamkeit gefordert ist, desto höher ist ihre Amplitude (Polich et al. 1995). Lang et al. (1990b) präsentierten Probanden grimmige und fröhliche Gesichtsausdrücke. Die P300-Amplitude war dabei für letztere signifikant niedriger. In einem zweiten Experiment wählten sie zwei neutrale Gesichtsausdrücke zur Präsentation. Die korrelierenden Potentiale unterschieden sich jetzt nicht mehr signifikant voneinander. Daraus schlossen sie, dass emotional behaftete Stimuli andere elektrophysiologische Antworten

hervorrufen als neutrale. Dies spricht für messbare Unterschiede in der neurophysiologischen Verarbeitung emotionaler und neutraler Stimuli. Die P300 wird zu den kognitiven Komponenten gezählt: Sie reflektiert Verarbeitungsprozesse auf wenig automatisierter höherer Ebene, die relativ spät auf dem Weg der Verarbeitung erfolgen (Duncan-Johnson et al. 1982). Sie hat ihre Ursprungsquellen mitunter in Teilen sowohl des PFC aber auch des limbischen Systems (Escera et al. 2000; Friedman et al. 2001). Zudem zeigt die P300 ein hohes Maß an Erbllichkeit (van Beijsterveldt et al. 1994), sodass sie als intermediärer Phänotyp im Rahmen genetischer Studien interessant ist.

### **1.6 Studienlage zum COMT-Val<sup>158</sup>Met-Polymorphismus bei psychischer Erkrankung und kognitiver Dysfunktion**

Bereits in den 70er Jahren wurde die hochaktive Variante des COMT-PM mit erhöhter Ängstlichkeit in Verbindung gebracht (Shulman et al. 1978). Jahre später mit Beginn dieser Arbeit lieferten bereits zahlreiche durchgeführte Studien, die sich mit dem COMT-PM im Rahmen emotionaler und kognitiver Verarbeitung beschäftigten, Hinweise darauf, dass möglicherweise auch Zusammenhänge zu pathogenen Formen der Angst bestehen.

AS treten unter psychischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von bis zu 25 % (z.B. Kessler et al. 2005) sehr häufig auf. Nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; American Psychiatric Association 2003) gehören PS, Agoraphobie, posttraumatische Belastungsstörung, generalisierte Angststörung (GAS), soziale Angst, Zwangsstörung und spezifische Phobie zu den AS. PS sind charakterisiert durch das plötzliche Auftreten immenser auch antizipatorischer Angst vor immer wiederkehrenden Angstattacken. Begleitende Symptome und deren neurale Grundlage wurden eingangs erläutert; klassische Zeichen einer Panikattacke sind Palpitationen, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Brustschmerz, Schwindel oder auch gastrointestinale Symptome. Eine PS tritt mit einer Prävalenz von 1-3% auf, das weibliche Geschlecht ist etwa doppelt so häufig betroffen (Weissman et al. 1997). Zahlreiche Studien belegen, dass neben unmittelbaren individuellen Umwelteinflüssen (s.u.) auch genetische Faktoren

ätiologisch von Bedeutung sind: So zeigt eine Metaanalyse von Hetteema et al. (2001), dass Verwandte 1. Grades von Patienten mit AS signifikant häufiger auch selbst betroffen sind und speziell PS mit 48% einen erhöhten Erblichkeitsgrad aufweisen. In Zwillingsstudien, die das Vorkommen von PS untersuchten, spricht man von bis zu 3fach höherer Konkordanz bei monozygoten im Vergleich zu dizygoten Zwillingen. Andere Autoren berichten von einem genetischen Beitrag zur Diathese von AS von bis zu maximal 67% (Kendler et al. 1999).

Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, gezielt nach Kandidatengen, die im Zusammenhang mit AS stehen, zu suchen. Per se vererben diese keine AS, können aber empfänglicher für die Entstehung einer solchen machen und eine gewisse Bereitschaft zur Diathese hervorrufen. Letztendlich geht man heute von einem Diathese-Stress-Modell aus, also dem Zusammenspiel von genetisch bedingter Vulnerabilität und belastenden Lebensumständen (Jack M. Gorman et al. 2000; Klauke et al. 2010). Im Rahmen von Stammbaumanalysen betroffener Familien konnten molekulargenetische Untersuchungen zahlreiche Chromosomen und entsprechende Genloci ausfindig machen, die u.a. mit PS assoziiert zu sein scheinen (z.B. Fyer et al. 2006; Gelernter et al. 2001). Besonders von Interesse sind dabei Gene, deren enzymatisches Proteinprodukt den Metabolismus von biogenen Monoaminen reguliert, da sich zahlreiche monoaminerg wirksame Psychopharmaka bei der Behandlung von AS bewährt haben. Darunter das Monoaminoxidase-A-Gen (MAO-A), Serotonin-Transporter-Gen (5-HTT), Serotonin-1A-Rezeptor-Gen (5-HT1A) (Deckert et al. 1999; Maron et al. 2004; Rothe et al. 2004) und nicht zu vergessen das Gen, das für die COMT kodiert.

Domschke et al. (2004) untersuchten den COMT-PM innerhalb einer mit dieser Arbeit vergleichbar großen Stichprobe, bestehend aus deutschstämmigen Patienten mit PS. Sie konnten im Vergleich mit einer gesunden Kontrollstichprobe zeigen, dass das Valin-Allel häufiger bei PS vorkommt; bei einer nach Geschlecht differenzierten weiterführenden Analyse wurde deutlich, dass überwiegend das weibliche Geschlecht den hohen Anteil an Valin-Trägern ausmacht. Hamilton et al. (2002) haben Patienten aus Familienstammbäumen, in denen mindestens 3 Personen an einer PS erkrankt waren, nicht nur auf den Val<sup>158</sup>Met-PM, sondern auch nach weiteren SNPs sowohl innerhalb als auch in unmittelbarer Nähe zur

Genregion, die für die COMT kodiert, stratifiziert. Sie mutmaßen zwar, dass der Val<sup>158</sup>Met-PM nicht unbedingt den klinisch relevanten PM hervorbringt, lassen jedoch zur Diskussion offen, ob nicht benachbarte SNPs oder Mikrosatelliten<sup>4</sup> einen Einfluss auf den PM haben: In unterschiedlichen Populationen könnten diese benachbarten Abschnitte den Val<sup>158</sup>Met-PM unterschiedlich stark beeinflussen, sodass bspw. das Valin-Allel einmal zur PS prädisponiert – in einer anderen Bevölkerungsgruppe aber nicht. Der Großteil ihrer Stichprobe war kaukasischer Herkunft (Hamilton et al. 2000). Ihren Studienergebnissen zufolge sind ebenfalls mehr Frauen als Männer betroffen von PS, wobei dieser Zusammenhang aufgrund der ungleich verteilten Stichprobe mit einem deutlichen Frauenüberhang unter Vorbehalt zu werten ist. Aber auch Studienergebnisse von Rothe et al. (2006) zeigen ein gehäuftes Vorkommen des Valin-Allels bei weiblichen Patienten mit PS aus dem kaukasischen Raum. Allerdings existieren auch Studien, vornehmlich aus dem asiatischen Raum, die zu anderen Ergebnissen kommen. Ohara et al. (1998a) fanden keine Assoziation zwischen AS (PS, Phobie, Zwangsstörung, GAS) und COMT-PM in einer japanischen Kohorte. Diesen negativen Befund diskutieren die Autoren unter dem Aspekt der relativ kleinen Stichprobe sowie der Tatsache, dass weltweit eine Ungleichverteilung der Allelfrequenz innerhalb des COMT-PM besteht. Demnach sind unter Europäern die beiden Allele nahezu gleich häufig verteilt, wohingegen die restliche Weltbevölkerung deutlich häufiger das Val-Allel aufweist (Palmatier et al. 1999). Diese heterogene Verteilung könnte eine Erklärung für die in Abhängigkeit ethnischer Herkunft unterschiedlichen Studienergebnisse sein. Bestätigung findet diese Vermutung in der Studie von Jong-Min Woo et al. (2002): In einer relativ kleinen Stichprobe koreanischer Patienten mit PS und einer vergleichbar kleinen Gruppe gesunder Kontrollen fand sich das Met-Allel signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit PS. In Anbetracht des selteneren Vorkommens des Met-Allels in der asiatischen Bevölkerung einerseits und der deutlich niedrigeren Prävalenz der PS im asiatischen Raum andererseits (Aoki et al. 1994; Eaton et al. 1994; Hwu et al. 1989;

---

<sup>4</sup> nicht kodierende kurze DNA-Sequenzen von 2-4 Nukleotiden, die sich individuell unterschiedlich oft wiederholen

Lee et al. 1990) sehen sie das Ergebnis ihrer Studie unterstützt. In einer deutlich größeren Stichprobe wiederholten Woo et al. (2004) ihre Studie in ähnlicher Art und Weise und kamen erneut zum Schluss, dass das Met-Allel zur Pathogenese von PS beitragen könnte.

Doch selbst innerhalb Stichproben kaukasischer Herkunft finden sich Ergebnisse, die das Val-Allel nicht mit pathogener Angst in Verbindung bringen. So konnten bspw. Samochowiec et al. (2004) keinen bedeutenden Einfluss des COMT-PM auf die Pathogenese von AS – in diesem Fall wurden die Subtypen GAS, PS und Phobie untersucht – finden.

Eine Metaanalyse, die sowohl nach Herkunft als auch nach Geschlecht stratifiziert zieht den Schluss, dass das Valin-Allel lediglich bei kaukasischen Frauen mit PS assoziiert ist, wohingegen bei asiatischen Frauen eher das Met-Allel ein Risikofaktor für PS zu sein scheint (Domschke et al. 2007).

Neben diesen konventionellen genetischen Assoziationsstudien existieren auch Arbeiten, die Unterschiede auf hirnebene darzustellen versuchen (*imaging genetics*). So gehörten Domschke et al. (2008) zu den ersten Autoren, die in einer fMRT Studie den Zusammenhang zwischen Valin-Allel und einer erhöhten Aktivität der Amygdala zeigen konnten. Als emotionale Stimuli dienten dabei Gesichtsausdrücke mit unterschiedlicher Valenz (Angst, Ärger, Freude, neutral). Neben der Amygdala wurden mit dem OFC, vmPFC, dlPFC und ACC weitere frontale Areale analysiert, die in das neurale Netzwerk der Emotionsregulation eingebunden sind (Berkowitz et al. 2007; Chen et al. 2018; Dresler et al. 2013; Gorman et al. 2000). Verglichen mit der neutralen Bedingung zeigte sich neben der erhöhten rechtshemisphärischen Aktivierung der Amygdala eine niedrigere Aktivierung des rechten OFC (Angst) sowie des rechten vmPFC (Ärger) bei den Val-Trägern. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als eine erhöhte emotionale Sensibilisierung der Amygdala, sodass bei Patienten mit PS die Verarbeitung angstassoziierter Stimuli bedingt durch den COMT-PM verändert sein könnte. Im Sinne eines sich gegenseitig modulierenden neuronalen Netzwerkes könnte man die Ergebnisse auch als Verlust präfrontaler *top-down* Kontrolle (vgl. Kapitel 1.2.2.2) interpretieren, die zu einer übermäßig hohen Aktivierung der Amygdala führt. Dabei könnten reduzierte präfrontale DA-Spiegel (Val-Allel) für

ein alteriertes Verarbeitungsmuster emotionaler Stimuli verantwortlich sein (Egan et al. 2001). Andererseits könnte eine linksseitig aufgetretene Hyperaktivierung des vmPFC (Domschke et al. 2008) eine weniger effiziente Wahrnehmung und kognitive Verarbeitung emotionaler Stimuli bei Val-Trägern mit PS bedeuten (Egan et al. 2001). Allerdings liegt den im Blockdesign erfassten Daten eine relativ kleine Stichprobe zugrunde und eine gesunde Kontrollgruppe fehlt.

In einer nur wenig größeren Stichprobe gesunder Kaukasier untersuchten auch Smolka et al. (2005) in einer fMRT Studie einen Gruppeneffekt. Sie präsentieren ihren Probanden unangenehme, angenehme und neutrale Bilder im ereigniskorrelierten Design. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Domschke et al. (2008) fand sich dabei eine mit dem Met-Allel korrelierte Aktivierung im vlPFC; auch Anteile von Amygdala, Hippocampus und Thalamus waren involviert. Ausgehend von der Tatsache, dass COMT ubiquitär im Hirn exprimiert wird und die Met-Variante eine deutlich niedrigere Enzymaktivität bedingt, führen sie ihr Ergebnis auf ein reichlicheres Vorkommen von DA in Regionen erhöhter Aktivierungssignale im fMRT zurück. Sie mutmaßen, dass Met-Träger einen emotional negativen Stimulus eher aus dem Kontext heraus dem Bewusstsein zuführen (Salienz) und schneller ein Maximum ihrer Aufmerksamkeitsressourcen erreichen (erhöhte Inanspruchnahme des PFC), wodurch die emotionalen Aspekte integriert und gesteuert werden.

Ein weiterer vielversprechender intermediärer Phänotyp für COMT-Varianten scheint eine defizitäre AG-Leistung im Sinne eines präfrontalen Defizits darzustellen. Es gibt Studien, die gerade bei Patienten mit PS von einem kognitiven Leistungsdefizit bei Aufgaben zur Erfassung der Exekutivfunktion berichten, wenn auch die Frage nicht hinreichend geklärt scheint, ob es sich dabei um einen Teilaspekt der PS per se handelt oder vielmehr mit der PS einhergehende Erkrankungen wie GAS oder Depression ursächlich für die defizitären Leistungen sind (Gordeev 2008). Ein Großteil der Studien, die den COMT-PM im Hinblick auf seine kognitive Funktion untersuchen, konzentrieren sich auf Patienten mit schizophrenen Psychosen und assoziieren das Val-Allel mit einer funktionellen Hypofrontalität (Galderisi et al. 2005; Goldberg et al. 2003; Joober et al. 2002). Dabei werden oftmals zum Stroop-Paradigma alternative Verfahren zur Erfassung

der Exekutivfunktion verwendet. In einer Arbeit von Egan et al. (2001) wurde ein *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST)<sup>5</sup> mit einem *n-back Test*<sup>6</sup> kombiniert, der die neurale Aktivität während eines fMRT stimulieren sollte. Versuchspersonen waren Schizophreniepatienten, aber auch deren gesunde Geschwister sowie eine Kontrollgruppe. In allen drei Gruppen zeigten Val-Homozygote zum einen signifikant schlechtere Leistung im WCST (erhöhte Perseverationsneigung), zum anderen eine erhöhte Aktivierung des DLPFC und ACC im fMRT, was die Autoren als Leistungsschwäche interpretieren. Denn bei ähnlich erfolgreichem Resultat müssen sie ein relatives Mehr an Aktivierung als die Heterozygoten und die Met-Homozygoten aufbringen. Unterstützt wird diese Aussage durch fMRT Studien, die mit Parkinsonpatienten durchgeführt wurden. Hierbei wurde ihre präfrontale Aktivität bei leeren DA Speichern mit der bei medikamentös wieder aufgefüllten Speichern verglichen und dabei analoge Aktivierungsunterschiede festgestellt (Mattay et al. 2002). Aber auch bei gesunden Probanden konnte eine derartige neurale Hyperaktivität bei Val-Trägern nachgewiesen werden: In einer Studienreihe von Jaspar et al. (2014) und Jaspar et al. (2016) kommt ein modifiziertes Stroop-Paradigma zur Anwendung, in welchem der Anteil inkongruenter Stimuli in aufeinanderfolgenden Wortblöcken variiert wird, was die Differenzierung zweier Komponenten kognitiver Kontrolle (reaktive und proaktive Kontrolle), die beide durch Aktivierung lateraler Areale des PFC reflektiert werden, ermöglichen soll. Ihre Ergebnisse zeigen, dass Val-Träger in inferioren PFC Arealen für eine gleichwertige Leistung wie Met-Träger ein relatives Mehr an neuraler Aktivierung akquirieren müssen. Auch diese Autoren sehen darin eine ineffiziente AG-Leistung und gestörte präfrontale Physiologie während der Verarbeitung inkongruenter Stimuli. Zudem zeigen Met-Träger auf

---

<sup>5</sup> neuropsychologischer Test zur Erfassung kognitiver Flexibilität und Perseverationstendenz. Der Proband soll dabei eine Karte nach bestimmten Kriterien einer Reihe anderer Karten zuordnen. Das Zuordnungskriterium (Farbe, Form, Anzahl) wird ihm zuvor nicht mitgeteilt, er erhält positive Rückmeldung, wenn er es korrekt erkennt. Die Regel ändert der Versuchsleiter spontan im Verlauf, was vom Probanden erschlossen werden muss.

<sup>6</sup> Dem Probanden wird eine Reihe verschiedener Reize präsentiert; wiederkehrende Reize gilt es zu erkennen. Je nach Schwierigkeitsgrad liegen sich wiederholende Reize mehr oder weniger weit voneinander entfernt. Der Faktor n definiert die Zahl der Reize, nach denen die Wiederholung erkannt werden soll.

Verhaltensebene relativ weniger Fehler als Val-Träger. Letztlich könnte diese gestörte Hirnphysiologie Val-Träger auch vulnerabler für psychische Erkrankungen werden lassen (Egan et al. 2001). Da der COMT-PM zu Beginn dieser Arbeit und insbesondere die Stellung der Met-Variante noch weniger gut erforscht waren, basieren die Hypothesen bzgl. der Met-Variante primär auf dem Wissenstand um die Val-Variante, die wie nun ausführlich dargelegt immer wieder im Kontext der Pathogenese von AS erscheint. Analog zu Studien, die in emotionalen Stroop-Paradigmen zeigen konnten, dass Patienten mit PS aber auch gesunde Probanden mit ängstlicher Persönlichkeit emotionale Stroop-Effekte zeigen, während nicht Ängstliche dies nicht tun, wurde vor dem Hintergrund der Annahme einer erhöhten Vulnerabilität des Val-Allels für PS ein emotionaler Stroop-Effekt bei Val-Trägern angenommen. Demensprechend wurde ein Fehlen des emotionalen Stroop-Effektes bei Met-Trägern angenommen (vgl. Hypothesen). In der Zwischenzeit bestätigen einige Studien, dass der COMT-PM den Umgang mit emotionalen Stimuli beeinflusst. Anders als ursprünglich erwartet führt jedoch die gestörte Exekutivfunktion bei Val-Trägern nicht zur emotionalen Instabilität. Ganz im Gegenteil dazu gibt es Hinweise auf eine bessere emotionale Resilienz (vgl. Mier et al. 2010). In diesem Zusammenhang wird inzwischen immer wieder das "*warrior/worrier-Modell*" nach Goldman zitiert (Goldman et al. 2005). Hiernach finden beide Allele evolutionär ihre Berechtigung, da sie zusammen betrachtet einen Kompromiss zwischen kognitiver Effizienz und emotionaler Biagsamkeit (Resilienz) erbringen. Begründet wird diese Vorstellung unter anderem damit, dass ein gehäuftes Vorkommen des Val-Allels in manchen Bevölkerungen nicht sinnvoll wäre, wenn mit dem Val-Allel nur Nachteile verbunden wären (Palmatier et al. 1999).

Die Synopsis einer Vielzahl von Studien, die sich mit dem COMT-PM beschäftigten, kann bisherige Ungereimtheiten und auf den ersten Blick widersprüchlich wirkende Ergebnisse einordnen. So ist man sich nun der pleiotropen Eigenschaften des COMT-PM bewusst und im Laufe der vergangenen 10 Jahre ist klar geworden, dass es nicht *das* Suszeptibilitäts-Allel für psychische Erkrankungen gibt, sondern Geschlecht, ethnische Herkunft, Alter und insbesondere eine differenzierte Diagnose den intermediären Phänotypen mitbestimmen (Taylor 2018). Hiernach



scheint das Val-Allel bei Kaukasiern mit der Pathogenese von PS assoziiert zu sein, das Met-Allel bei Asiaten mit Bipolarer Störung, einer früheren Manifestation von Schizophrenie und der Entwicklung von Zwangserkrankungen bei Männern. Die polygene, also von verschiedenen Genen geprägte Ätiologie psychischer Erkrankungen, könnte die geringe Effektstärke bei vielen genetischen Studien erklären und zur Heterogenität der Studienlage beitragen (Taylor 2018). Neben der Berücksichtigung von Unterkategorien wie Manifestationsalter, Herkunft, Geschlecht und diagnostischen Systemen führten dabei neue Methoden wie genomweite und QTL (*Quantitative Trait Locus*) -Analysen zu differenzierteren Kenntnissen über den Einfluss des COMT-PM. Zum Zeitpunkt der Formulierung der Hypothesen und der Datenerhebung dieser Arbeit waren diese Zusammenhänge weitaus schlechter herausgearbeitet, was insbesondere, um Zugang zu Fragestellung und Hypothesen dieser Arbeit zu finden, bedacht werden muss.

Im Rahmen ereigniskorrelierter Potentiale wurde der COMT-PM bezüglich emotionaler Verarbeitungsprozesse bisher wenig untersucht. In einer genetischen Studie von Ehlis et al. (2011) kommt ein emotionales Stroop-Paradigma zur Anwendung. Das hierbei untersuchte STMN1-Gen hat funktionelle Bedeutung u.a. für die Plastizität und in weitestem Sinne für das Wachstum neuronaler Zellen und scheint ebenfalls über einen SNP (C- und T-Allel) in kognitive und emotionale Prozesse präfrontaler Kortexareale involviert zu sein. Tatsächlich zeigte sich einhergehend mit einem emotionalen Stroop-Effekt (gemessen an der Reaktionszeit) eine valenzabhängige Modulierung der P300 unter anderem im INFPFC für nur T-Homozygote. Möglicherweise könnte auch die dem Val-Allel zugeschriebene Vulnerabilität für PS in einer Modulierung der P300 Ausdruck finden.

Zusammenfassung: Die genannten Studien bildeten die Ausgangslage für diese Arbeit und ihre Hypothesen. Mit Beginn dieser Arbeit zeigte sich die Studienlage zum COMT-PM sehr heterogen, da sowohl positive als auch negative Befunde zur Assoziation des Val-Allels mit PS vorliegen. Andere Studien fanden sogar einen Met-assozierten Zusammenhang. Sowohl geschlechtsspezifische als auch

ethnische Unterschiede schienen dabei eine Rolle zu spielen. Eine neuere Metaanalyse von Taylor (2018) bietet eine umfassende Übersicht zum COMT-PM im Hinblick auf verschiedene psychische Erkrankungen und zeigt die klinische Relevanz des COMT-PM. Die Ergebnisse unterstreichen einen pleiotropen Einfluss des COMT-PM. Psychische Erkrankungen sind nicht selten mit Schwierigkeiten beim kontrollierten Umgang mit emotionalen Stimuli verbunden (Chen et al. 2018; Etkin et al. 2010; Froeliger et al. 2012). Um diese Schwierigkeiten bei der Emotionsregulation neurophysiologisch aufzudecken, kommen Paradigmen zum Einsatz, die unter anderem Kontrolle und Inhibition emotionaler Interferenz untersuchen. Die zugrundeliegenden neuronalen Korrelate aufzudecken scheint selbst vor dem Hintergrund der Weiterentwicklung von Bildgebungs- und Analyseverfahren (ALE, MACM, RSFC, *large-scale network*) nicht trivial. Denkbar ist eine Überaktivierung der Amygdala als Ausdruck einer veränderten Emotionsregulation, deren Ursache eine defizitäre präfrontale Funktion (Verlust der *top-down* Kontrolle) sein könnte (Domschke et al. 2008). Der COMT Einfluss könnte dabei eher genereller Natur sein als sich durch eine spezifische Krankheit zu äußern. Dies wird durch viele ältere Studien unterstützt, die einen Zusammenhang nicht spezifisch mit PS, sondern auch mit schizophrenen Psychosen (Ehlis et al. 2007; Goldberg et al. 2003), Depression (Massat et al. 2005) und ängstlichen Persönlichkeiten (Stein et al. 2005) zeigen (vgl. auch Taylor 2018). Daneben werden höhere DA-Spiegel im PFC mit einer besseren AG-Funktion in Verbindung gebracht, sodass eine Val-Homozygotie und entsprechend hochaktive Enzymfunktion bei den Val-Trägern womöglich zu einem kognitiven Leistungsdefizit der Exekutivfunktion führt, dessen Ausdruck sich in einer erhöhten ineffizienten Hyperaktivierung des DLPFC widerspiegeln könnte. Hierzu gibt es eine gut untersuchte Datengrundlage mit schizophrenen Patienten - weniger gut erforscht ist dieser intermediäre Phänotyp an Gesunden.

### **1.7 Periphere Korrelate emotionaler Verarbeitung**

Sollte die Aktivierung des DLPFC im Rahmen emotionaler Stimuli tatsächlich eine notwendige Bedingung sein, die erhöhte Amygdala-Aktivität wieder zu senken

(vgl. Kapitel 1.2.2.2), müsste sich dies auch auf Ebene des ANS bemerkbar machen, da die Amygdala unmittelbar Einfluss auf die Sympathikus-Aktivität ausübt (Cechetto et al. 2001). Es gibt Studien, die eine erhöhte Aktivierung der Amygdala in Gegenwart emotionaler Stimuli zeigen (z.B. Domschke et al. 2008; Isenberg et al. 1999), was sich auch an der Angstreaktion über autonome Parameter nachvollziehen lassen müsste: Im Körper kommt es zur vermehrten Schweißsekretion und Vasokonstriktion; Blutdruck und Puls steigen. Dabei ändert sich auch die Herzratenvariabilität (HRV): Funktioniert das Herz in physiologisch adäquater Art und Weise, so ist es in der Lage, ununterbrochen und unmittelbar auf äußere und innere Signale mit fein abgestimmten Veränderungen der Herzschlagfolge zu reagieren (Stauss 2003). Damit erfolgt eine Anpassung des versorgenden Blutvolumens an den situativen Bedarf. Dieses Anpassungsvermögen unseres Organismus an die wechselnden und oftmals unvorhersehbaren Anforderungen der Umwelt ist Ausdruck eines integrierten Systems, welches physiologische, emotionale und verhaltensbezogene Aspekte vereint und gilt als Index autonomer Regulation (Löllgen 1999). Beschrieben wird, dass Patienten mit PS eine deutlich eingeschränkte HRV aufweisen (Klein et al. 1995; McCraty et al. 2001). Ebenso zeigten Patienten mit GAS in einer spektralanalysebasierten Studie von Thayer et al. (1996) eine veränderte HRV. Ein weiteres Beispiel liefert eine Arbeit von Kawachi et al. (1995), in der Patienten mit phobischer AS unter anderem eine veränderte Standardabweichung der HRV aufwiesen. Eine Alteration der HRV als ein gemeinsames Merkmal psychischer Erkrankungen ist anzunehmen. Aber auch innerhalb von gesunden Kontrollgruppen (ängstlichen Probanden) wird eine abnorme HRV beobachtet (Dishman et al. 2000). McCraty et al. (2001) postulieren zudem, dass eine reduzierte HRV auch mit einer reduzierten Eigenkontrolle über psychologische Funktionen einhergehe, wobei vor allem die Aufmerksamkeitskapazität und Emotionsregulation betroffen seien. Bisher kaum untersucht ist der Zusammenhang zwischen COMT-PM und peripher physiologischen Parametern. Da die genannten Studien den Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen und verminderter HRV herausarbeiten konnten, nehmen wir an, dass auch das für PS prädisponierende Val-Allel mit einer verminderten HRV einhergehen könnte.

Die vagale Wirkung der HRV ist wichtig für Stresssituationen, um den Körper wieder in ein Gleichgewicht zu bringen (Porges 2007). Wäre dies bei Val-Trägern nicht ausreichend möglich, sodass es zu einer anhaltenden Aufmerksamkeitsverschiebung hin zu emotionalen Stressoren kommt, könnte dies die Entwicklung von psychischen Erkrankungen bei Val-Trägern begünstigen (Woody et al. 2014).

Neben der HRV dient auch die elektrodermale Aktivität (EDA) als Indexparameter für die Aktivität des ANS. Sie ist Ausdruck des elektrischen Leitungswiderstandes der Haut. Bei erhöhter Sympathikus-Aktivität im Rahmen emotionaler Reize kommt es zur erhöhten Acetylcholin-vermittelten Schweißsekretion und damit zur Zunahme der Hautleitfähigkeit (EDA) bzw. Abnahme des Leitungswiderstandes. Es gibt einige Bildgebungsstudien, die neurale Aktivierung, darunter auch im PFC, mit der Veränderung der EDA korrelieren, sowohl während AG-Aufgaben (Critchley et al. 2000; Patterson et al. 2002) als auch unter Darbietung emotionaler Stimuli, wie die fNIRS-Studie von Balconi et al. (2015), nach deren Ergebnissen eine erhöhte EDA mit erhöhter betont rechtshemisphärischer PFC-Aktivität einhergeht. Mirkin et al. (1980) zeigen, dass depressive Patienten niedrigere EDA-Level haben als gesunde Kontrollen. Etkin et al. (2006) zeigen in einem modifizierten emotionalen Stroop-Test mit Gesunden, in dem sie zwischen einer "*high conflict*" (interferierender angstassoziierter Stimulus, der auf einen interferierenden folgt) und einer "*low conflict*" (interferierender angstassoziierter Stimulus, der auf einen nichtinterferierenden folgt) Bedingung unterschieden, dass die EDA in der *high conflict* Bedingung vermindert war. Zugleich führen sie eine fMRT Messung durch und können in der *high conflict* Bedingung auch ein Mehr an Aktivierung in frontalen Arealen bzw. eine verminderte Aktivierung der Amygdala nachweisen. Daraus ziehen sie den Schluss, dass die Verarbeitung emotionaler Konflikte mit einer Aktivierung frontaler Kontrollareale einhergeht, die inhibierend auf die Amygdala einwirken, damit autonome von der Amygdala aus gesteuerte Reaktionen auf peripherer Ebene reduziert ablaufen. Dies wiederum soll eine aufgabenrelevante Aufmerksamkeitsverschiebung ermöglichen, was sich in einer besseren Leistung der Probanden äußert. Daher könnte man für Val-Träger mit

kortikal erniedrigtem dopaminergen Angebot, die als "Angst-Risikogruppe" mit einer gestörten *top-down* Kontrolle in Verbindung gebracht werden, eine höhere EDA erwarten.

## **1.8 Fragestellung**

### **1.8.1 Zielsetzung und Zusammenfassung der Studienlage**

Ziel dieser Studie ist es, mittels funktioneller Bildgebung (fNIRS) sowie elektrophysiologischer (EEG) und neurophysiologischer (Stroop-Paradigma) Methoden den funktionellen Einfluss des COMT-Val<sup>158</sup>Met-PM auf die kognitive Leistung gesunder Probanden aufzuklären und die Rolle des COMT-PM bei der Verarbeitung emotionaler Information näher zu definieren.

Bisher liefern Studien an *Knockout*-Mäusen (Gogos et al. 1998), konventionell genetische (z.B. Rothe et al. 2006) und einzelne bildgebende Studien (Domschke et al. 2008) zuverlässige Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem COMT-PM und einer Prädisposition für psychische Erkrankungen. Dabei gibt es nur wenige Studien, die auch an Gesunden diesen Zusammenhang nachweisen konnten (z.B. Smolka et al. 2005). Möglicherweise wirkt der funktionelle Einfluss des COMT-PM primär über eine Modulierung der präfrontalen dopaminergen Signaltransduktion. Seine hochaktive Val-Variante wird über ein hypodopaminerges Niveau nicht nur mit dem Risiko für psychische Erkrankungen, sondern auch mit einer defizitären Exekutivfunktion und mangelhaften AG-Leistung in Verbindung gebracht (Bilder et al. 2004; Egan et al. 2001).

Sowohl in kognitiven als auch in emotionalen Verarbeitungsprozessen kann daher ein Unterschied zwischen den 3 COMT Varianten erwartet werden. Erstmals wird der COMT-PM hierbei in folgender methodischer Konstellation untersucht:

Zum einen sollen während eines emotional-kognitiven Stroop-Paradigmas Unterschiede in der Aktivierung des PFC mittels fNIRS erfasst werden, zum anderen mittels EEG eine Modulierung des EKP P300 als Ausdruck veränderter Aufmerksamkeitsprozesse gezeigt werden (Polich et al. 1995). HRV und EDA sind Korrelate des ANS und erfassen neben neuraler und verhaltensbezogener damit eine dritte Ebene. Auffälligkeiten in der HRV im Sinne einer reduzierten

Schwankungsbreite werden insbesondere unter den Val-Trägern, denen auch eine erhöhte Vulnerabilität für PS unterstellt wird, vermutet.

Die Kombination beider Paradigmen soll erlauben, zwischen Ursachen, die der Aktivierung zugrunde liegen, zu differenzieren: Werden sowohl durch emotionale als auch durch kognitive Interferenz-Effekte die gleichen präfrontalen Areale aktiviert, können emotionale und kognitive Verarbeitung nicht voneinander abgegrenzt werden (vgl. Kapitel 1.2.2 Etkin-Modell), sodass beide Paradigmen den PFC im Sinne einer AG-Aufgabe aktivieren (vgl. Kapitel 1.2.2 Banich-Modell). Lassen sich hingegen für emotionale und kognitive Stimuli jeweils unterschiedliche Aktivierungsbereiche abgrenzen, wären womöglich funktionelle Ursachen verantwortlich dafür und emotionale Interferenz-Effekte durch emotionale Verarbeitungsprozesse bedingt.

### 1.8.2 Fragestellungen und Hypothesen

- (1) Im Zentrum dieser Arbeit stand die Absicht herauszufinden, ob sich der COMT-PM überhaupt und wenn ja, wie er sich auf die Frontalkortex-Aktivierung (FCA) auswirkt.
- (2) Es stellt sich die Frage, ob das COMT-Gen als ein weiteres Kandidatengen für AS im weiteren Sinne gesehen werden kann. Aus einer fMRT Studie von Domschke et al. (2008) kann die Frage abgeleitet werden, ob denn die Val-Variante über eine Modulation des dopaminergen Niveaus im Kortex und damit veränderter Verarbeitung emotionaler Stimuli Gesunde vulnerabel werden lässt für die Entwicklung einer PS.
- (3) Zudem soll der Frage einer möglichen Differenzierung der Lokalisation präfrontaler Aktivität während emotionalen bzw. kognitiven Stimuli nachgegangen werden.

Sodass sich im Einzelnen folgende **Fragestellungen** festhalten lassen:

1. Bedingen die Genvarianten des COMT-Val<sup>158</sup>Met-PM einen modulierenden Effekt auf die PFC-Aktivität? (NIRS)

2. Können Val-Träger von Met-Trägern mittels emotionalem Stroop-Paradigma auf neuraler (NIRS/P300), peripher autonomer (HRV/EDA) und Verhaltensebene (RT/ER) unterschieden werden?
3. Spiegelt das emotionale Stroop-Paradigma emotionale Verarbeitungsprozesse wider oder handelt es sich dabei lediglich um eine AG-Aufgabe?
4. Ist eine lokale Differenzierung präfrontaler Aktivierungsmuster während einer emotionalen und einer kognitiven Aufgabe möglich?

Dabei werden folgende **Hypothesen** postuliert und auf die drei untersuchten Domänen bezogen formuliert:

#### Verhaltensebene (Stroop-Paradigma)

Der kognitive Stroop-Effekt wurde vielfach untersucht und hat sich in der Literatur in hoher Konsistenz nachweisen lassen, sodass davon auszugehen ist, dass alle drei COMT Varianten auf inkongruente Worte mit einer verlängerten Reaktionszeit (RT) und steigenden Fehleranzahl (FA) reagieren. Nach Aussage einzelner Studien darf auch ein emotionaler Stroop-Effekt angenommen werden. Dies führt zur Aufstellung folgender Hypothesen:

1. Val-Träger zeigen einen emotionalen Stroop-Effekt mit längerer RT und höherer FA während der Präsentation angstassoziierter Worte im Vergleich zu neutralen Worten.
2. Met-Träger zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen angstassoziierter und neutraler Bedingung.
3. Alle drei Gen-Varianten zeigen einen kognitiven Stroop-Effekt mit längerer RT und höherer FA während der Präsentation inkongruenter Worte vs. kongruenter Worte.
4. Der kognitive Stroop-Effekt fällt bei den Val-Trägern deutlicher aus als bei den Met-Trägern, sodass sich ein größerer Unterschied der Mittelwertdifferenzen zwischen inkongruenter und kongruenter Bedingung bei den Val-Trägern verglichen mit Met-Trägern ergibt.

### Neurale Ebene (Oxygenierung, P300)

Studien konnten einen kognitiven Stroop-Effekt auf neuraler Ebene u.a. in lateralen Arealen des PFC nachweisen. Daraus folgt:

5. Bei inkongruenten Farbwörtern zeigt sich eine höhere FCA als bei kongruenten Farbwörtern.

In Anlehnung an die *top-down* Theorie lautet die Hypothese:

6. Bei der Verarbeitung angstassoziierter Worte zeigt sich eine höhere FCA als bei der Prozessierung neutraler Worte.

Des Weiteren konnten bestimmte genetische Varianten mit Ängstlichkeit, pathologischer Angst und veränderter Hirnfunktion in Verbindung gebracht werden. In Anlehnung an die *top-down* Theorie und unter Einbezug einer fMRT Studie von Domschke et al. (2008), die erstmals den Zusammenhang zwischen Val-Allel und gesteigerter Amygdala-Aktivierung in Bezug auf ängstliche Stimuli bei Patienten mit PS aufzeigen konnte, postulieren wir:

7. Verglichen mit Met-Trägern zeigen Val-Träger eine niedrigere präfrontale Aktivität während der Verarbeitung emotional interferierender Stimuli.

In Anlehnung an Studien (z.B. Egan et al. 2001; Jaspar et al. 2014; Jaspar et al. 2016; Mier et al. 2010), die das Val-Allel mit einer ineffizienten AG-Leistung und gestörten präfrontalen Physiologie mit erhöhter Vulnerabilität für psychische Erkrankungen assoziiert sehen, erwarten wir außerdem:

8. Verglichen mit Met-Trägern zeigen Val-Träger eine höhere präfrontale Aktivität während der Verarbeitung inkongruenter Stimuli.

Verschiedene EEG Studien konnten eine valenzabhängige Modulation der P300 nachweisen. Bezogen auf den COMT-PM erwarten wir:

9. Val-Träger zeigen im Gegensatz zu Met-Trägern eine Modulierung der P300 im emotionalen Stroop-Paradigma. Dabei ist die Amplitude für angstassoziierte Worte höher (angstassoziiert > neutral).

Eine bisher ungeklärte Frage ist die nach einer Zuteilung einzelner Areale des PFC zu spezifischen neurophysiologischen Funktionen.

10. Emotionales und kognitives Stroop-Paradigma führen zu unterschiedlichen fokalen Aktivierungsmustern im PFC.



Peripher autonome Ebene (EDA, HRV, Blutdruck, Herzfrequenz)

Das Modell der *fight or flight* Reaktion, nach welcher Angst im Sinne höherer Aktivierung des ANS auch auf autonomer Ebene bspw. in Form eines Anstiegs der Herzfrequenz und der EDA zum Ausdruck kommt, führt uns zusammen mit der Erwartung, dass der COMT-PM die Verarbeitung emotionaler Stimuli beeinflusst, zu folgenden Annahmen im Hinblick auf die peripher autonome Ebene:

11. Bei allen 3 COMT Varianten führen interferierende Stimuli (sowohl im emotionalen als auch im kognitiven Stroop-Paradigma) zu einer höheren Aktivierung des ANS als nicht interferierende Stimuli.
12. Angstassoziierte Worte führen bei Val-Trägern zu einem deutlicheren Anstieg von EDA, Herzfrequenz und Blutdruck bzw. zu einer deutlicheren Reduktion der HRV (höhere sympathische Aktivierung) als bei Met-Trägern.
13. Die HRV von Val-Trägern ist im Vergleich zur HRV von Met-Trägern reduziert.

## **2 Methoden**

### **2.1 Stichprobe**

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Probanden waren kaukasischer Herkunft mit deutscher Muttersprache und ausnahmslos Rechtshänder (gemäß Oldfield (1971)). Jede Versuchsperson gab vor Beginn der Befragung und Messung eine schriftliche Einverständniserklärung. Vor Beginn der Durchführung wurde der Studie durch die Ethikkommission der Universität Würzburg im Einvernehmen mit der Deklaration von Helsinki 2008 zugestimmt (Aktenzeichen Ethikvotum 13/10).

#### **2.1.2 Stichprobenkriterien**

Studienteilnehmer waren 121 gesunde Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren, die vom Institut für Psychologie der Universität Würzburg im Rahmen des zentralen Projekts des Sonderforschungsbereichs (SFB 58 TRR) nach dem COMT-Val<sup>158</sup>Met-PM stratifiziert worden waren. Neben den unten aufgeführten Fragebögen wurde am Tag des Versuchs ein weiterer Fragebogen (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV; SKID) zur Erfassung psychischer Syndrome und körperlicher Störungen verwendet. Ausgeschlossen wurden vier Probanden wegen akuter depressiver Episode (n=1), GAS (n=1) und leichter PS (n=2) sowie zwei Datensätze, die doppelt gemessen worden waren. Zudem entfielen zwei Teilnehmer, bei denen keine genetische Rekrutierung erfolgen konnte. Nicht aus der Untersuchung ausgeschlossen wurden hingegen 22 Probanden, die an einer minimalen (n=16), leichten (n=4) oder niedrig mittelschweren (n=2) Depression litten, da sie im Rahmen eines kurzen psychiatrisch basierten Screenings keine depressive Verstimmung über die letzten vier Wochen hinweg zeigten. Insgesamt gingen somit 113 gesunde Probanden in die Datenanalyse ein. Bei allen Teilnehmern war eine Medikamentenanamnese zum Messzeitpunkt negativ. Eine Einsicht in die Stichprobencharakteristika gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Stichprobencharakteristika<sup>7</sup>**

<b>Variable</b>	<b>Gesamt (n=113)</b>	<b>Val/Val (n=27)</b>	<b>Val/Met (n=51)</b>	<b>Met/Met (n=35)</b>	<b>Statistische Kennwerte</b>
Alter (Jahre)	24.6 ±4.1	25.2 ±5.5	23.9 ±3.4	25.2 ±3.6	p=0.082 H <sub>(2)</sub> =5.00
Geschlecht (m/w)	33,6%/ 66,4%	29,6%/ 70,4%	33,3%/ 66,7%	37,1%/ 62,9%	p=0.816 $\chi^2_{(2)}=0.4$
Ausbildung (Univ./Abitur/ mittlere Reife)	8,0/86,6/5,4	18,5/81,5/0	3,9/90,2/5,9	5,9/85,3/8,8	p=0.110 $\chi^2_{(4)}=7.4$
STAXI Teil 1	10.8 ±1.6	10.7 ±2.0	10.8 ±1.7	10.8 ±1.2	p=0.242 H <sub>(2)</sub> =2.83
PANAS negativ	12 ±2.8	10.9 ±1.3	12.5 ±3.1	12.2 ±3.0	<b>p=0.011*</b> H <sub>(2)</sub> =9.03
PANAS positiv	28 ±6.3	26.815 ±6.9	29 ±6.5	27.5 ±5.6	p=0.233 H <sub>(2)</sub> =2.91
STAI G X1	35.6 ±6.8	34.6 ±6.4	36 ±7.0	35.9 ±6.8	p=0.674 H <sub>(2)</sub> =0.79
STAI G X2	36.2 ±8.4	34.9 ±6.7	38 ±9.2	34.5 ±8.1	p=0.125 H <sub>(2)</sub> =4.16
BDI-II	4.6 ±4.7	3.7 ±3.4	5.5 ±4.9	4.0 ±5.0	p=0.098 H <sub>(2)</sub> =4.64
BSQ	2 ±0.6	1.8 ±0.6	2.2 ±0.6	1.9 ±0.5	<b>p=0.013**</b> F <sub>(2)</sub> =4.51
ACQ	1.4 ±0.3	1.3 ±0.4	1.5 ±0.3	1.4 ±0.3	<b>p=0.013*</b> H <sub>(2)</sub> =8.65
MI a	1.3 ±0.3	1.2 ±0.3	1.4 ±0.4	1.2 ±0.3	p=0.111 H <sub>(2)</sub> =3.35
MI b	1.1 ±0.2	1.1 ±0.2	1.2 ±0.3	1.1 ±0.1	p=0.187 H <sub>(2)</sub> =4.39
PAS	0.5 ±1.0	0.1 ±0.3	0.9 ±1.3	0.3 ±0.6	<b>p=0.001*</b> H <sub>(2)</sub> =14.02
MWT-B	31 ±3.3	31.1 ±3.6	31 ±2.6	30.9 ±4.1	p=0.866 H <sub>(2)</sub> =0.29

**Anmerkungen:** Mittelwerte ± Standardabweichung. p-Werte eines Kruskal-Wallis-Tests bei mindestens einem signifikanten Shapiro-Wilk-Test bzw. *One-Way* ANOVA (ANOVA, *analysis of variance*) bei nichtsignifikanten Shapiro-Wilk-Tests (für die Einsicht in die Prüfung auf Normalverteilung s. Anhang Tabelle A-3). Die paarweisen Vergleiche bei \*signifikantem Kruskal-Wallis-Test bzw. \*\*signifikanter ANOVA sind im Anhang aufgeführt (Tabelle A-4). Für die Variablen *Geschlecht* und *Ausbildung* werden die Gruppenverteilung in % sowie Chi<sup>2</sup>- und p-Werte eines Chi<sup>2</sup>-Tests angegeben.

Die hier gewonnenen Daten fanden zudem Verwendung für eine weitere Arbeit, die im Wesentlichen den Einfluss von Ängstlichkeit mithilfe eines Fragebogens zur Erfassung der Angstsensitivität (ASI; Peterson et al. 1992) auf den PFC untersucht

<sup>7</sup> beziehen sich auf die initiale Stichprobe von 113 Probanden; aufgrund artefakt- und fehlerbehafteter Daten sowie fehlender Datensätze und technischer Probleme variiert jedoch die ausgewertete Stichprobengröße in den methodenbezogenen Datensätzen.

und deren Ergebnisse an anderer Stelle beschrieben sind (Jochum 2016). Ausdrücklich sei jedoch darauf hingewiesen, dass ein gegenseitiger Einfluss der COMT- und ASI-Gruppen ausgeschlossen werden kann und daher der ASI keinen Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hat. Geprüft wurde hierfür die Häufigkeit in den 6 Feldern und die relative Gleichverteilung auf diese mit einem Chi<sup>2</sup>-Test über COMT und ASI (Effektstärke nach Cramers  $V=0.15$ ,  $p=0.265$ ).

## **2.2 Genotypisierung**

Die Genotypisierung des COMT-Val<sup>158</sup>Met-PM (G1497A SNP) wurde nach einem Standard-Protokoll, das bereits in einer Studie von Domschke et al. (2010b) Verwendung fand, durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgte bereits zuvor im Rahmen der vorausgehenden Studie in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Würzburg. Die DNA wurde aus 20 ml Vollblut mit EDTA-Zusatz chemisch ausgefällt und der interessierende DNA-Abschnitt (insgesamt 174 pb lang) mittels PCR vervielfältigt. Letztlich wurde ein 174 bp großer genomischer Abschnitt um den COMT-PM amplifiziert und der Polymorphismus durch Restriktionsenzymverdau und anschließende Gelelektrophorese (Val-Allel: 141 bp, Met-Allel 114 bp) genotypisiert.

Nach dieser Genotypisierung konnten die Studienteilnehmer in die drei COMT Gruppen Val/Val (G/G; N=27 [23.9%]), Val/Met (G/A; N=51 [45.1%]) und Met/Met (A/A; N=35 [31%]) unterteilt werden.

## **2.3 Psychometrische Tests**

Mittels standardisierter Fragebögen wurden der momentane Zustand (*state*) und die grundsätzlichen Eigenschaften (*trait*) der Probanden erhoben. Ersteres wurde durch das Beck-Depressions-Inventar (BDI II; Beck et al. 1961), die jeweiligen *state* Abschnitte des *State-Trait*-Ängstlichkeits-Inventars Form X1 (STAI G Form X1; Spielberger et al. 1970) sowie des *State-Trait*-Ärger-Inventars (STAXI; Schwenkmezger et al. 1992) und durch die Erfragung positiver und negativer Affektzustände (PANAS; Watson et al. 1988) erfasst. Letzteres wurde durch die jeweiligen *trait*-Abschnitte des *State-Trait*-Ängstlichkeits-Inventars Form X2 (STAI

G Form X2; Spielberger et al. 1970) und des STAXI, sowie durch die Fragebögen zu körperbezogenen Ängsten (BSQ) und angstbezogenen Kognitionen (ACQ) (Chambless et al. 1984), durch das Mobilitäts-Inventar zur Erfassung des Angstausses bei Vermeidungsverhalten alleine (MI a) bzw. in Begleitung (MI b) (Chambless et al. 1985) und durch die Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS; Bandelow 1997) erhoben. Die verbale Intelligenz wurde durch den Mehrfach-Wortschatz-Test (MWT-B; Lehrl 1977) ermittelt und die Händigkeit mittels Edinburgh Händigkeits-Inventar geprüft (Oldfield 1971).

Tabelle 1 zeigt, dass sich die 3 Gruppen weder in Alter noch Geschlecht oder Ausbildung unterscheiden. Auch in den meisten anderen Fragebogenwerten gibt es keine signifikanten Gruppenunterschiede. In 4 von 12 Werten unterscheiden sich die Heterozygoten von den Val-Homozygoten durch signifikant höhere Werte (vgl. Anhang Tabelle A-4): im negativen PANAS, BSQ, ACQ und PAS, wobei in letzterem auch zu den Met-Homozygoten ein signifikanter Unterschied besteht (vgl. Tabelle 1). Die Fragebogenauswertung diente primär der Stichprobenselektion und ist daher nicht Gegenstand der Diskussion. Dennoch liefern die Ergebnisse erste Hinweise auf die Unterschiedlichkeit der 3 Varianten im Hinblick auf einen Teil unserer Fragestellung. So scheinen sich die Heterozygoten von den Val-Homozygoten abzuheben: Sie erleben scheinbar stärkere negative Affektzustände, eine ausgeprägtere Angst vor körperlichen Symptomen, zeigen ein höheres Maß katastrophisierender Kognitionen sowie höhere Werte im Fragebogen, der den Schweregrad bzw. Therapieerfolg einer PS einzuschätzen vermag. Ob dieses Ergebnis unsere Hypothesen gerade unterstützt oder vielmehr entkräftet, und was es für den Umgang bzw. die Verarbeitung der unterschiedlichen COMT Varianten mit emotionalen Stimuli bedeutet, bleibt an dieser Stelle ungeklärt. Hierzu müssten die betreffenden Fragebogenwerte als Kovariaten in die Auswertung aufgenommen werden, worauf in dieser Arbeit jedoch aufgrund des immensen Datenumfangs verzichtet wurde. Trotzdem zeigt es auf der einen Seite, dass es Unterschiede zwischen COMT Varianten im Kontext gewisser angstassoziierter Themen gibt. Auf der anderen Seite aber zeigt das Ergebnis der übrigen erhobenen psychometrischen Tests auch, dass es eben keine Unterschiedlichkeit gibt -

zumindest nicht in unsere Stichprobe. Dies sollte im Hinblick auf die Bewertung gefundener respektive nicht gefundener Effekte in der Diskussion bedacht werden.

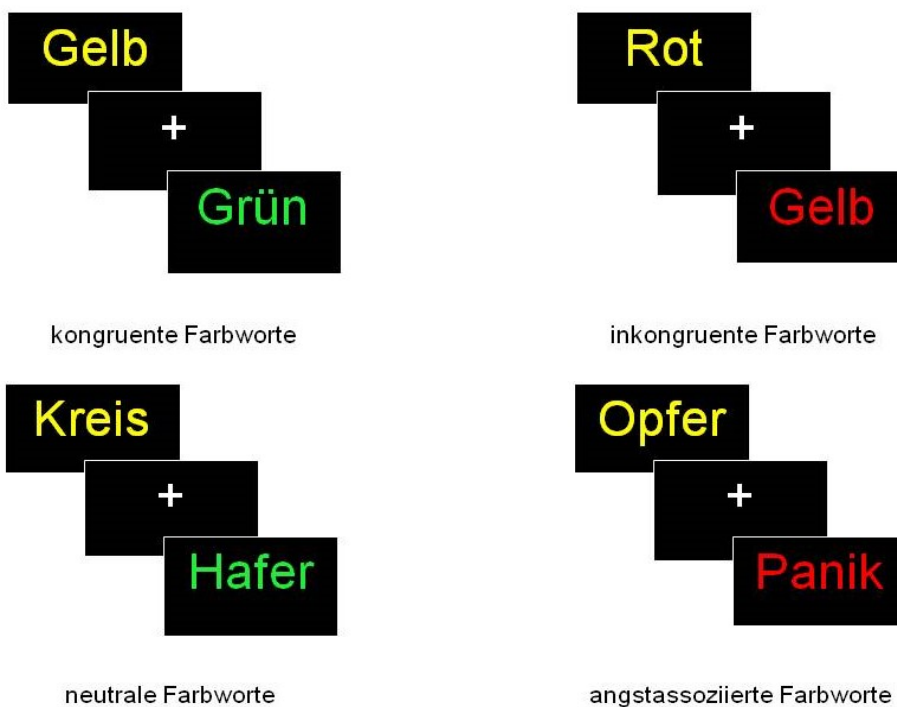
## **2.4 *Versuchsablauf***

Die Versuche wurden im Zeitraum April 2009 bis August 2011 im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Fallgatter in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Würzburg durchgeführt. Die Gruppeneinteilung erfolgte doppelblind. Nach einer schriftlichen Erklärung zu Anlass, Inhalten und Aufbau dieser Arbeit sowie mündlichen Erläuterungen bei Rückfragen wurde zunächst das schriftliche Einverständnis der Versuchspersonen eingeholt. Anschließend wurden die Fragebögen ausgefüllt. Auf die Einweisung in das Paradigma folgte zunächst ein Testdurchlauf unter Präsentation farbiger X-Reihen. Dabei konnte das Verständnis der Aufgabe überprüft werden. Dann wurde die NIRS Haube positioniert, die Elektroden für die Messung der Hautleitfähigkeit an der nichtdominierenden linken Hand angebracht und eine Manschette am Mittelfinger selbiger Hand zum Zweck der Erhebung der HRV-Daten. Um einer Unterbrechung der Messung durch Auskühlung der Finger (Manschettendruck, Bewegungslosigkeit der Hand während der Versuchsdauer) vorzubeugen, wurde die Hand vollständig mit einer Heizdecke bedeckt. Während der Messung saßen die Probanden im Abstand von etwa 60 cm vor einem Computerbildschirm in einem abgedunkelten relativ schallgeschützten Raum, sodass quasi keine Ablenkung durch akustische Störfaktoren oder Licht erfolgte. Vor Beginn der Untersuchung wurden die Probanden instruiert, während der Aufgabe möglichst ruhig und bewegungslos sitzen zu bleiben, die Augenbewegungen auf ein Minimum zu reduzieren, die Kiefer- und Schultermuskulatur möglichst nicht anzuspannen, nicht zu sprechen und sich auf die Aufgabe zu konzentrieren. Der Raum war wohltemperiert, um Zustände möglichst physiologischer Durchblutung vorauszusetzen. Auch auf eine bequeme Sitzposition wurde geachtet. Nach Ankündigung des Versuchsbeginns wurde die Messung gestartet. Beendet war die

Messung nach etwa 20 min (16-18)<sup>8</sup>. Nach Versuchsende wurde der Proband mit einer finanziellen Aufwandsentschädigung verabschiedet.

## 2.5 *Kombiniert emotional-kognitives Stroop-Paradigma*

Die Messdaten wurden während eines kombinierten emotional-kognitiven Stroop-Paradigmas erhoben, wobei angstassoziierte und neutrale Worte sowie inkongruente und kongruente Farbworte Verwendung fanden. Im kognitiven Stroop-Paradigma wurden ausschließlich Farbworte als Stimuli verwendet. Die Worte waren in den Farben Gelb, Rot oder Grün geschrieben. Insgesamt wurden im kognitiven Stroop-Paradigma je 48 Stimuli in der kongruenten und inkongruenten Bedingung gezeigt. In der inkongruenten Bedingung stimmten Druckfarbe und Wortinhalt nicht überein (Abbildung 2).



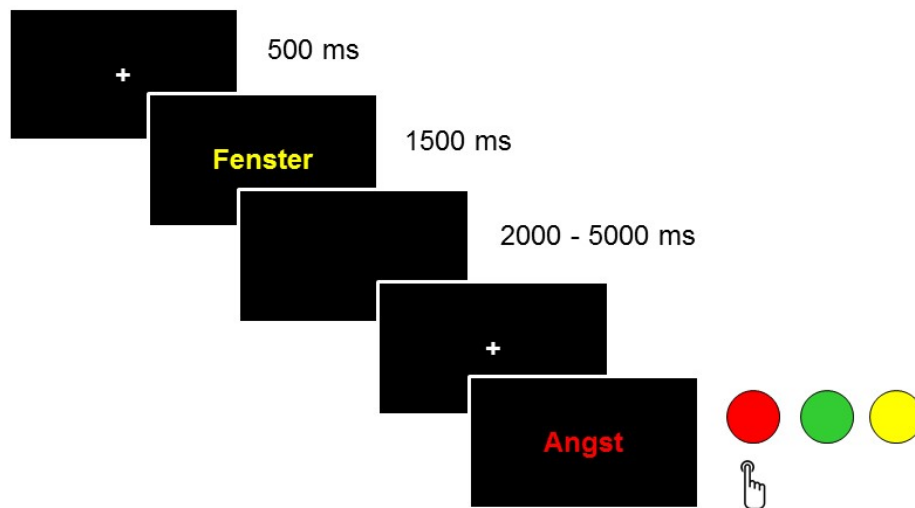
**Abbildung 2:** *Stimuli des kombiniert emotional-kognitiven Stroop-Paradigmas*

*Dargestellt sind alle vier möglichen Bedingungen; die obere Reihe zeigt beispielhaft kongruente und inkongruente Stimuli des kognitiven Stroop-Paradigmas, die untere Reihe neutrale und angstassoziierte Stimuli des emotionalen Stroop-Paradigmas.*

<sup>8</sup> Unterschiede ergaben sich aufgrund des gewählten Studiendesigns des gejitterten Interstimulus-Intervalls.

Die angstassoziierten Stimuli des emotionalen Stroop-Paradigmas bezogen sich auf kognitive und körperliche Symptome, die auch im Rahmen akuter Angstzustände bei Patienten mit PS während Panikattacken auftreten (s. Tabelle A-5). Die Auswahl des Stimulusmaterials erfolgte anhand bereits veröffentlichter Studien. Dresler (2011) sammelte aus mehreren Arbeiten, die sich des emotionalen Stroop-Paradigmas bedienen (z.B. Compton et al. 2003; Dresler et al. 2009; Isenberg et al. 1999; McKenna et al. 1995), sowie aus den diagnostischen Manualen ICD-10 (Dilling et al. 2006) und DSM-IV (Saß et al. 2003) je 96 angstassoziierte und neutrale Worte. Diese wurden von 11 Personen, die in psychiatrischen Kliniken tätig waren, auf einer Skala von 0-9 nach Vertrautheit, Körperbezogenheit und Relevanz für PS bewertet. Alle Worte, die bzgl. Panikrelevanz einen Wert  $\geq 6$  bzw.  $\leq 2$  erreichten, wurden als angstassoziiert bzw. neutral eingestuft. Aus diesen wiederum wurden 15 Substantive gewählt, die sich in Buchstabenanzahl, Silbenanzahl und Häufigkeit ihres Vorkommens in gesprochener und geschriebener Sprache nicht signifikant unterschieden (Dresler 2011). Präsentiert wurden den Probanden unserer Arbeit 15 x 3, also 45 verschiedene Stimuli in jeweils der angstassoziierten und neutralen Bedingung, sodass jedes Wort einmal in jeder der drei verwendeten Farben erschien. Die Präsentation der insgesamt 186 Worte (emotionale und kognitive Stimuli) erfolgte randomisiert. Mittels des Programms *Presentation* (Neurobehavioral Systems, Albany, Kalifornien) wurden die Wortstimuli in einheitlicher Schriftgröße und Schriftart vor schwarzem Hintergrund zentral auf einem Computerbildschirm für 1500 ms in ereigniskorreliertem Design gezeigt. Vor jedem Stimulus erschien für 500 ms ein weißes Fixationskreuz. Jedem Stimulus folgte ein zufällig ge jittertes Interstimulus-Intervall, das zwischen 2000 und 5000 ms variieren konnte. Die Probanden sollten möglichst schnell und fehlerfrei die Druckfarbe des jeweils präsentierten Wortes mittels Tastendruck angeben. Dabei lagen Zeige-, Mittel- und Ringfinger der rechten Hand auf den Zahlen 1, 2 und 3 des numerischen Tastenblocks (Abbildung 3).





**Abbildung 3:** *Stimuli in der Abfolge ihrer Präsentation im Stroop-Paradigma*

*Einem Fixationskreuz auf schwarzem Bildschirm folgt für 1500 ms der Stimulus. Nach einem zufällig wechselnden Interstimulus-Intervall und einem erneuten Fixationskreuz wird der nächste Stimulus präsentiert. Beispielhaft ist eine der drei counterbalancierten Möglichkeiten der Farb-Tasten-Zuordnung dargestellt.*

Die Farb-Tasten-Zuordnung war in drei Versionen vorhanden und wurde counterbalanciert festgelegt. Jeder Proband hatte in einem Vortest die Möglichkeit, sich seine Tastenkombination einzuprägen. Dabei wurden 20 identische nonverbale Stimuli in Form einer X-Reihe in den drei Farben zusammen mit der Farb-Tasten-Zuordnung präsentiert, die am unteren Bildschirmrand im Vortest dauerhaft angezeigt wurde.

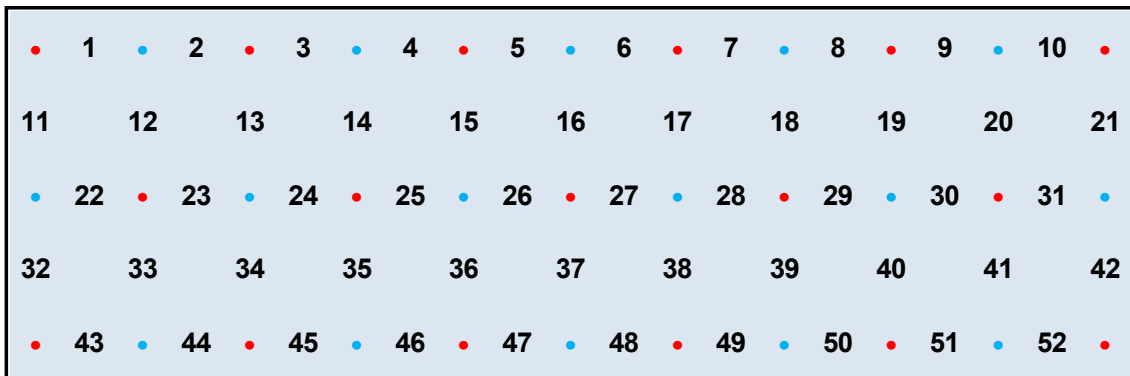
Bewusst wurde ein ereigniskorreliertes Studiendesign einem Blockdesign vorgezogen, um die Gefahr eines denkbaren Habituationseffekts möglichst gering zu halten. Dies erschien besonders im Hinblick auf das emotionale Stroop-Paradigma wichtig, da man vermutlich dazu neigt, negativ oder positiv behaftete Reize besonders schnell im Sinne eines Habituationseffektes wahrzunehmen (McKenna et al. 2004). Die Stimuli wurden somit in randomisierter Reihenfolge präsentiert.

## 2.6 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie

Die Datenaufzeichnung erfolgte mit einem *ETG-4000 Optical Topography System* (Hitachi Medical Company, Japan), dessen zeitliche Auflösung 10 Hz beträgt und

Licht der Wellenlängen  $695 \pm 20$  nm und  $830 \pm 20$  nm verwendet. Die hämodynamische Antwort ist sehr langsam, sodass damit eine ausreichende zeitliche Auflösung erreicht wird. Zudem wurde eine gummiartige Messhaube mit vorgefertigter Halterung für Lichtoptoden verwendet (*Probeset*). 16 Licht-Detektoren und 17 Licht-Emitter waren schachbrettartig im Abstand von 3 cm angeordnet (Obrig et al. 2000), wobei jedes Emitter-Detektoren-Paar zusammen einen Messkanal abbildete. In dieser Arbeit wurden entsprechend eines Multi-Kanal-fNIRS 52 Kanäle erfasst. Die Haube wurde mit der Detektor-Optode 26 auf FPz entlang der Fpz-Fp1-Fp2-Linie (vgl. Internationales "10-20-System"; Jasper 1958) ausgerichtet. Die unterste Optodenreihe reicht dabei entsprechend an Elektrodenpositionen T3 (linke Hemisphäre) bzw. T4 (rechte Hemisphäre). Insgesamt kann damit eine Fläche von 43 x 9 cm fronto-temporaler Hirnareale – einschließlich dorsolateraler und inferiorer Bereiche des PFC – beidseits abgedeckt werden (Abbildung 4 und Abbildung 5). Über Gummibänder konnte das *Probeset* auf jede Versuchsperson passgenau in festen Halt gebracht werden. Die von den Detektoren empfangenen Signale wurden zunächst über einen Verstärker angehoben und schließlich in eine Einheit transformiert, die es erlaubt, die Konzentrationsänderungen der Chromophore O<sub>2</sub>Hb und HHb über die Zeit für jeden einzelnen der 52 Kanäle darzustellen (Abbildung 6). Unter Berücksichtigung des für unser System unbekanntes Pfadlängenfaktors (vgl. Kapitel 1.4) ergibt sich die Einheit mmol x mm. Um einer gegenseitigen Störung benachbarter Kanäle vorzubeugen, macht das System vom *frequency multiplexing* Gebrauch, bei dem das Licht in seiner Frequenz innerhalb eines festgelegten Grenzbereichs variiert ( $695 \pm 20$  nm bzw.  $830 \pm 20$  nm) - spezifisch für jede Wellenlänge und jeden Kanal (Kawaguchi et al. 2001). Die Detektoren können sodann durch die verschiedenen Frequenzen besser zwischen den eingehenden Signalen unterscheiden und jedem Detektor bleibt ein definierter Emitter zugeordnet, um nicht irrtümlich das Signal der übernächsten Optode zu detektieren. Die Verarbeitung der Signale erfolgt über einen *lock-in* Verstärker, der die verschiedenen Frequenzen, aus denen das eingehende Signal zusammengesetzt ist, genau unterscheidet. In dieser Arbeit wurde O<sub>2</sub>Hb als abhängige Variable der Hirnfunktion ausgewertet, da nach aktueller Studienlage (Ehlis et al. 2005; Hoshi et al. 2001) O<sub>2</sub>Hb scheinbar der

sensitivere Äquivalenzparameter für regionale Blutflussveränderungen ist (vgl. Kapitel 4.4.3).



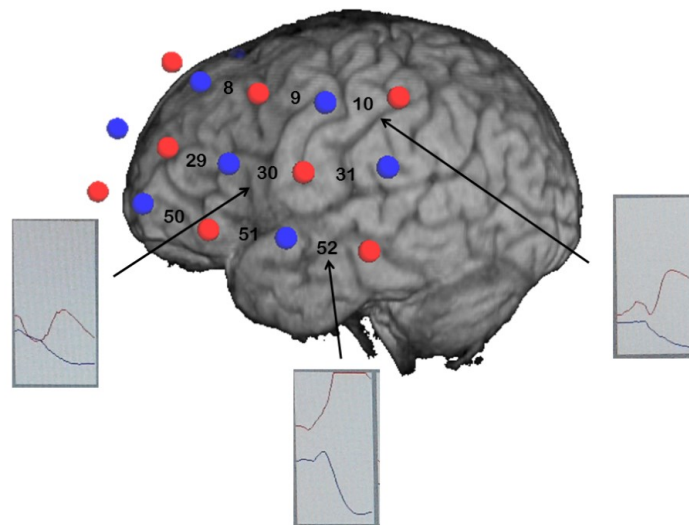
**Abbildung 4: Schema des fNIRS Probesets**

*Anordnung der Optoden eines Multi-Kanal fNIRS; Emittter (rot) und Detektoren (blau) sind im Wechsel in drei Reihen angeordnet, sodass sich insgesamt 52 Kanäle (schwarz beziffert) ergeben*



**Abbildung 5: Multi-Kanal-fNIRS in der Versuchsanordnung**

*Die Oxygenierung im Kortex wird am Topographie System rechts im Bild aufgezeichnet. Das nahinfrarote Licht wird über flexible Lichtleiterkabel aus den Detektoren bzw. in die Emittter zurückgeleitet. Mit freundlicher Genehmigung der Hitachi Medical Systems Europe Holding AG, Schweiz.*



**Abbildung 6:** *Kortex von links temporal mit schematischer Anordnung des Probesets*

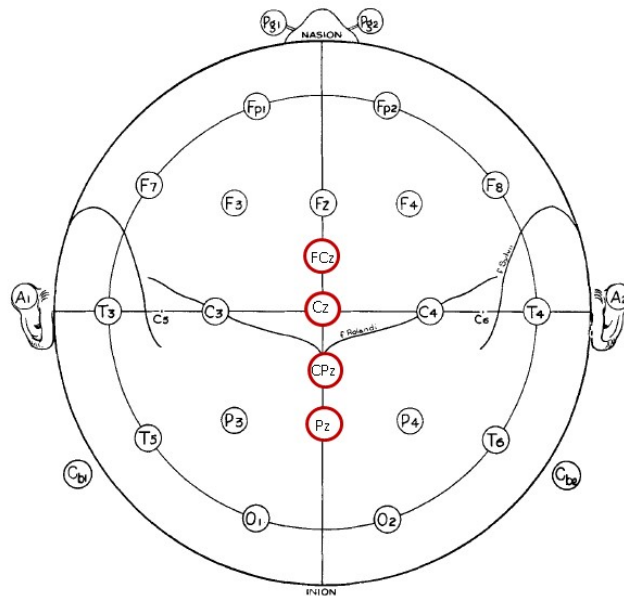
Zur Veranschaulichung exemplarisch dargestellt einige typische hämodynamische Antwortkurven wie man sie während einer Messung mit dem ETG-4000 Optical Topographie System erhält. Rot: Emitter, blau: Detektoren. Zwischen Emitter-Detektor-Paaren sind die Kanäle eingezeichnet. Rote Kurve: O<sub>2</sub>Hb-Konzentration; blaue Kurve: HHb-Konzentration.

## 2.7 EEG Aufzeichnung

Die P300 wurde an den vier Elektrodenpunkten FCz, Cz, CPz und Pz erhoben, wobei die Elektroden gemäß des Internationalen „10-20-Systems“ (Jasper 1958) am Schädel positioniert wurden (Abbildung 7). An dieser Stelle sei explizit darauf hingewiesen, dass es sich dabei um keine wie für den klinischen Gebrauch gewöhnliche EEG-Ableitung mit mindestens 21 Elektroden handelte, sondern eine Reduktion auf diese 4 Elektroden (exklusive Augenkorrektur, Erdung, Referenz) erfolgte, was zur Beantwortung unserer Fragestellung ausreichend war.

Zur Ableitung der Potentiale wurde die Kopfhaut an den entsprechenden Stellen mit einer Granulatpaste (Nuprep®Skin Prep Gel; weaver and company, USA) vorgereinigt und anschließend die gesinterten Ag/AgCl-Oberflächenelektroden der Firma MES Forschungssysteme GmbH mit einem speziellen chlorfreien Elektrodengel (Ten20®conductive neurodiagnostic Electrode Paste; weaver and company, USA) direkt auf die Kopfhaut geklebt. Die Elektrodenimpedanz lag letztlich unter 5 kOhm. Um einen möglichen systemischen Einfluss von Blinzelartefakten und Horizontal- bzw. Vertikalbewegungen der Augen zu

erfassen, wurden weitere Elektroden zwischen lateralem Epikanthus und den Schläfen (horizontales Elektrokulogramm) beidseits sowie jeweils eine Elektrode am infra- und supraorbitalen Rand des rechten Auges (vertikales Elektrokulogramm) (Vanderhasselt et al. 2009) angebracht.



**Abbildung 7:** schematische Darstellung der Elektrodenanordnung gemäß des "10-20-Systems"

Die Elektrodenpositionen werden in relativen Abständen von 20% zu den Bezugspunkten Nasion und Inion (deren Abstand als 100% definiert wird) in der Sagittalebene bzw. den Bezugspunkten Tragus präaurikulär am Ohr rechts und links (Abstand entsprechend definitionsgemäß 100%) in der Koronarebene festgelegt. Zwischenpositionen in 10%-Abständen werden nach den Buchstaben der Nachbarpositionen benannt; somit liegt z.B. FCz zwischen Fz und Cz. Modifiziert nach Jasper (1958)

Die daraus gewonnenen Signale konnten vom Gesamtsignal abgezogen und somit die „wahren Signale“ besser dargestellt werden (vgl. Kapitel 1.5). Als Referenz wird der Mittelwert zwischen den beiden Mastoidelektroden der linken und rechten Seite gewählt. Zum einen weil somit die Repräsentation der beiden Hemisphären besser gewährleistet werden konnte, zum anderen weil bei alternativen Referenzen (z.B. Nasenelektrode) mit mehr Blinzelartefakten zu rechnen ist. Die *Ground*-Elektrode (Nullpotential, Erdung) wurde am rechten Hinterkopf geklebt. In die weitere Datenverarbeitung wurden nur noch die vier Kopfelektroden CPz, Cz, FCz und Pz eingeschlossen. Die Erfassung der EEG-Daten

erfolgte schließlich mit einem 64-Kanal-EEG-Differenzverstärker (QuickAmp amplifier, Brain products GmbH) unter Verwendung eines A/D-Konverters, der die analogen Daten bei einer Abtastrate von 2000 Hz digitalisierte.

## **2.8 Korrelate des autonomen Nervensystems**

### **2.8.1 kontinuierliche Puls- und Blutdruckmessung**

Herzfrequenz, Blutdruck und HRV wurden kontinuierlich mit einem Blutdruck- und Pulsmessgerät erfasst (Finometer® Midi, Finapres Medical Systems B.V. Amsterdam, Niederlande). Dieses zeichnet basierend auf dem Prinzip der nicht-invasiven Volumen-Clamp-Methode (Peñáz 1973) jeden Herzschlag auf (*beat-to-beat sampling rate*). Die Abtastrate ist somit zwischen den Versuchspersonen unterschiedlich. Gemessen wurde über eine am linken Mittelfinger angebrachte Blutdruckmanschette, die über ein eingebautes Luftkissen bei jeder Gefäßdehnung (Systole) mit einem Gegendruck auf die Arterie einwirkt und somit den Gefäßdurchmesser sowie mit ihm auch das Blutvolumen im Finger konstant hält (*clamped*). Der zu ermittelnde Gefäßwandinnendruck entspricht dann dem künstlich erzeugten Außendruck und kann kontinuierlich gemessen werden (Bogert et al. 2005; Schandry 1989). In die Manschette ebenfalls integriert ist ein Infrarot-Plethysmograph, der die Gefäßerweiterung in der Systole registriert. Da Blutvolumina von hydrostatischen Bedingungen abhängig sind, wurde vor der Messung stets auf Herzhöhe tariert. Die HRV-Daten wurden über eine zeitbezogene Analysemethode ausgewertet. Demnach ist die HRV definiert als die Standardabweichung der gemittelten Zeit zwischen zwei Herzschlägen (SDNN; *standard deviation of normal-to-normal-intervals*) des Probanden in Millisekunden, erhoben aus allen NN-Intervallen über ein definiertes Zeitfenster. Die Auswertung der HRV-Daten erfolgte mit der Kubios HRV Software (Version 2.0, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Universität Ost-Finland).

### **2.8.2 Elektrodermale Aktivität**

Zur Messung der EDA wurde nach der exosomatischen Gleichspannungsmethode (Vossel et al. 1998) eine Spannung über zwei Hautelektroden angelegt, die über

den Mittelgliedern der Phalangen IV und V der nichtdominanten Hand angebracht wurden. Um Signalverschiebungen durch Polarisationsvorgänge zu vermeiden, wurden nichtpolarisierende Silberchloridelektroden (Ag/AgCl) verwendet. Zur besseren Haftung wurde ein isotones, der Elektrolytzusammensetzung des Schweißes angepasstes Gel (Discount Disposable TD-246@Skin Conductance Electrode Paste; Becker Meditec, Karlsruhe) verwendet. Bei einer Abtastrate von 2000 Hz wurde mit einer angelegten Spannung von 0,5 V gemessen und die Daten anschließend verstärkt (QuickAmp 72, Brain Products, Munich, Germany).

## **2.9 Datenanalyse und statistische Auswertung**

Die Datenverarbeitung, Auswertung und grafische Bearbeitung erfolgte mit Hilfe der Programme SPSS (IBM SPSS Statistics Inc., USA, Version 19) (fNIRS, EEG, Verhaltensdaten, EDA, ANS, Fragebögen), Vision Analyzer (Brain Products, München, Deutschland) (EEG), Matlab (R2008b, The Math Works Inc., USA, Version 7.9.0) (fNIRS, ANS), Kubios HRV Software (Version 2.0, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Universität Ost-Finland) (ANS), Microsoft Office Excel (Reaktionszeiten) sowie Microsoft Office Power Point (Microsoft Corp., USA) und Adobe Photoshop (Adobe Systems Inc., USA, Version 11) (fNIRS).

**Allgemeines Vorgehen:** Für die statistische Auswertung wurden Varianzanalysen (ANOVAs) mit Messwiederholung durchgeführt. Als Innersubjektfaktoren gingen Hemisphäre (zweistufig: links, rechts) im Falle der fNIRS-Daten bzw. Elektrodenposition (vierstufig: FCz, Cz, CPz und Pz) im Falle der EEG-Daten in die Berechnung ein sowie dabei jeweils die Bedingung (zweistufig: Interferenz, Nichtinterferenz). Als Zwischensubjektfaktor wurde COMT (dreistufig: Val/Val, Val/Met, Met/Met) gewählt.

In der Regel wurde zuerst eine dreifaktorielle (NIRS, EEG) respektive zweifaktorielle (EDA, Reaktionszeit, Fehleranzahl) ANOVA für das kognitive Stroop-Paradigma gerechnet (Bedingung inkongruenter Stimulus vs. kongruenter Stimulus) und im Anschluss daran ebenfalls für das emotionale Stroop-Paradigma (Bedingung angstassoziierter Stimulus vs. neutraler Stimulus). Da für die direkte

Fragestellung bezogen auf die EEG-Daten nur emotionale Effekte von Belang waren, wurden für das kognitive Stroop-Paradigma keine EEG-Daten analysiert.

Für die Auswertung der ANS-Daten wurde nur für die Variablen Blutdruck und Herzfrequenz so verfahren; da die HRV über längere Zeit hin betrachtet werden sollte und eine Einteilung in zwei Stufen (Bedingung inkongruent/kongruent bzw. angstassoziiert/neutral) mit kurzen Abschnitten bei ständig wechselndem Bedingungsstimulus nicht sinnvoll scheint, erfolgte für die HRV (abhängige Variable) eine univariate Varianzanalyse mit abhängigem Faktor COMT.

Bei einer Signifikanz bzw. einem Trend von Haupteffekten wurden die innerhalb der ANOVA geschätzten Randmittel in einem t-Test paarweise gegeneinander getestet, sofern der Effekt mehr als zwei Stufen aufwies und sofern keine mit dem Haupteffekt verbundene Interaktion signifikant war oder einen Trend aufwies. Im Fall einer signifikanten Interaktion bzw. einem Trend für eine Interaktion wurde gleichermaßen die Stufe eines Faktors innerhalb der Stufen des jeweils anderen Faktors verglichen. Dabei handelte es sich stets um zweiseitiges Testen. Um einem hypothesenorientierten Vorgehen gerecht zu werden, wurde im Fall einer Beteiligung von COMT an einer Interaktion stets zuerst der Zwischensubjektfaktor Gruppe als Variable aus der Varianzanalyse genommen und eine nach dem COMT-PM aufgeteilte ANOVA durchgeführt. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  lag bei  $p < 0.050$ , für Trend-Effekte wurde es auf  $p < 0.100$  festgelegt.

Zeigte sich für einen Innersubjektfaktor oder für einen damit verbundenen Interaktions-Effekt im Mauchly-Test eine signifikante Abweichung von der Sphärizitätsannahme - wie es bei der Auswertung der EEG-Daten mit vierstufigem Innersubjektfaktor der Fall war - wurden die mithilfe der Greenhouse-Geisser-Korrektur berechneten p-Werte verwendet, da diese Annahme der Sphärizitätsverletzung im Mauchly-Test stets mit einem Mauchly-Wert  $< 0.750$  ausgegeben wurde.

**Alpha-Fehler-Adjustierung der Daten:** Der dreistufige Zwischensubjektfaktor COMT führte im Sinne einer Kumulation des Alpha-Fehlers bei drei Vergleichen zu multiplem Testen, welchem durch die Bonferroni-Korrektur entgegengewirkt wurde. Demzufolge wurde für die Varianzanalysen und in den Posthoc-Tests das Signifikanzniveau  $\alpha < 0.050$  auf  $\alpha_{adj} = 0.050/3 = 0.017$  gemindert. Entsprechend



wurde für den vierstufigen Innersubjektfaktor Elektrodenposition vorgegangen, sodass nach Bonferroni-Korrektur das Signifikanzniveau bei  $\alpha_{\text{adj}} = 0.050/4 = 0.013$  lag.

**Fragebogen-Auswertung:** Als Voraussetzung für die Durchführung einer ANOVA zum Vergleich der Gruppen erfolgte die Prüfung auf Normalverteilung innerhalb einer Gruppe mittels Shapiro-Wilk-Test. Im Falle einer Signifikanz mindestens einer der Gruppen im Shapiro-Wilk-Test wurde zum Gruppenvergleich ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt und damit für unabhängige Stichproben geprüft, ob die Nullhypothese beibehalten werden kann. Bei normalverteilten Daten (BSQ) wurde eine *One-Way* ANOVA durchgeführt. Falls die Nullhypothese abgelehnt werden musste (signifikantes Ergebnis in einem Kruskal-Wallis-Test bzw. in der ANOVA), sind die paarweisen Vergleiche im Anhang aufgeführt (Tabelle A-4).

### 2.9.1 fNIRS-Daten

**Analyse in erster Ebene:** Zunächst wurden die funktionellen Daten über die Veränderung des O<sub>2</sub>Hb mit einem Cosinusfilter bearbeitet, um Artefakte, die durch den Blutfluss beeinflussende Faktoren (z.B. Herzschlag, Atmung) entstanden, weitestgehend zu eliminieren. In MatLab wurden unter Anwendung eines allgemeinen linearen Modells (z.B. Plichta et al. 2007) beta-Gewichte für O<sub>2</sub>Hb und HHb für alle 45 bzw. 48 Prädiktoren geschätzt.

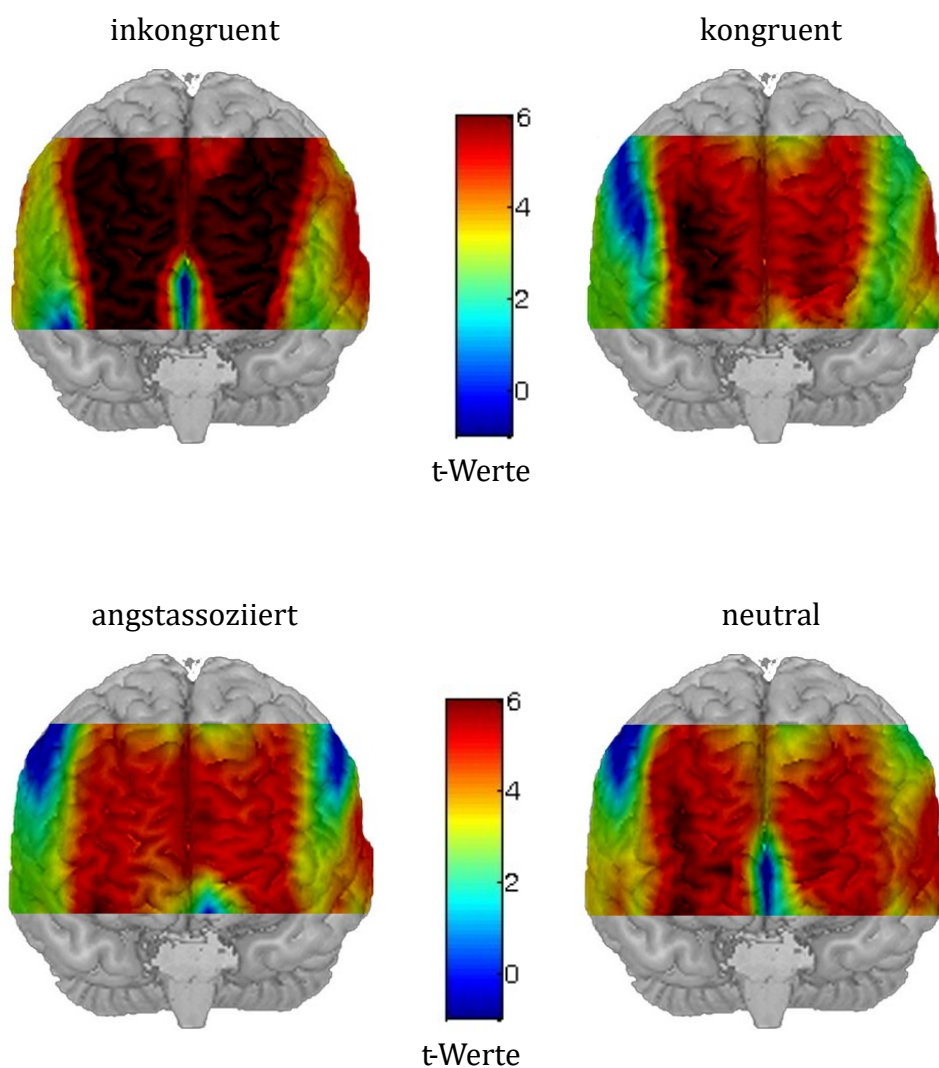
**Analyse in zweiter Ebene:** Über alle Probanden hinweg und nach Ausmusterung der die Fragebogenkriterien nicht erfüllenden Probanden wurden mittels MatLab t-Tests durchgeführt, die jedes beta-Gewicht gegen 0 verglichen. Die also insgesamt pro Bedingung 52 gerechneten t-Tests (4x52 t-Tests; 4 Bedingungen, 52 Messkanäle) wurden dabei einer Korrektur für Mehrfachvergleiche unterzogen (FDR, *false discovery rate*). Das Signifikanzniveau lag bei  $p = 0.050$ .

In der inkongruenten Bedingung zeigten sich 49 Kanäle, in der kongruenten Bedingung 50 Kanäle, in der angstassoziierten Bedingung 47 Kanäle und in der neutralen Bedingung 48 Kanäle signifikant aktiv.

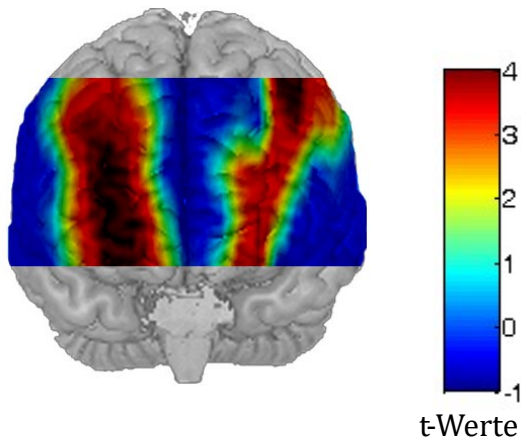
Des Weiteren wurden t-Tests im Hinblick auf Kontraste gerechnet: Im Kontrastvergleich inkongruent vs. kongruent war in 21 Kanälen eine signifikante Aktivierung zu beobachten, im Vergleich angstassoziiert vs. neutral 0 Kanäle. Im

Anhang sind alle signifikanten t-Werte sowohl über die gesamte Stichprobe (Tabelle A-6) als auch für jede Genotyp-Gruppe (Tabelle A-7, Tabelle A-8 und Tabelle A-9) getrennt aufgeführt.

Ebenfalls mit Hilfe von MatLab wurden nun aus diesen t-Werten Maps gewonnen, sodass farbcodiert Rückschlüsse auf das Aktivierungsniveau eines jeden Kanals gezogen werden konnten. Somit wurde die Aktivität über den gesamten Kortex visualisiert (Abbildung 8 bis Abbildung 11).



inkongruent vs. kongruent



**Abbildung 8:** *Kontrastvergleiche über alle Probanden hinweg visualisiert dargestellt*

*Die ersten beiden Reihen zeigen die signifikanten t-Werte (beta-Gewichte gegen 0) für jede Bedingung, die dritte Reihe den Kontrastvergleich zwischen inkongruenter und kongruenter Bedingung (21 Kanäle signifikant).*

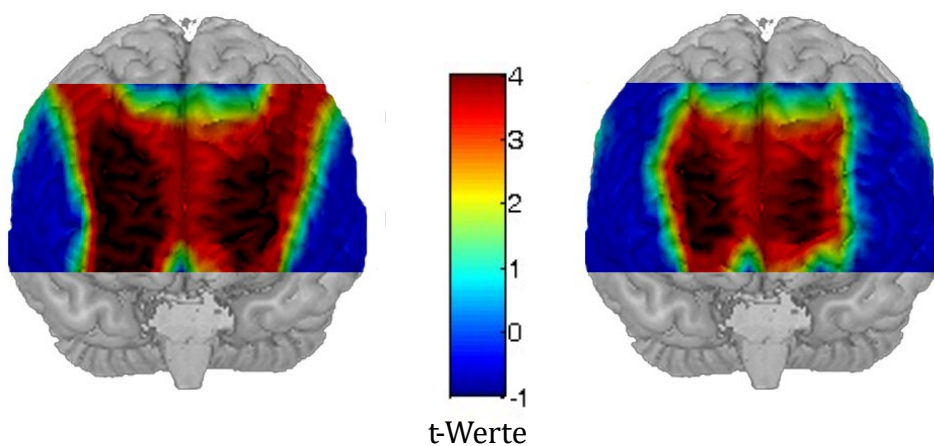
Betrachtet man die Aktivierung für jede COMT-Gruppe getrennt, so stellt sich diese folgendermaßen dar:

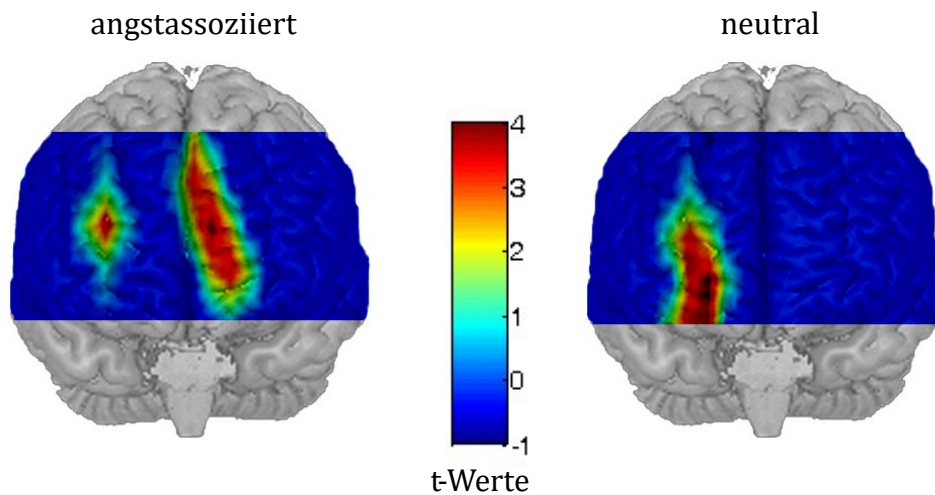
Val/Val

30 Kanäle waren in der Bedingung inkongruent vs. 0 signifikant, 12 in der Bedingung kongruent vs. 0, 4 in der Bedingung angstassoziiert vs. 0 und 3 in der Bedingung neutral vs. 0.

inkongruent

kongruent



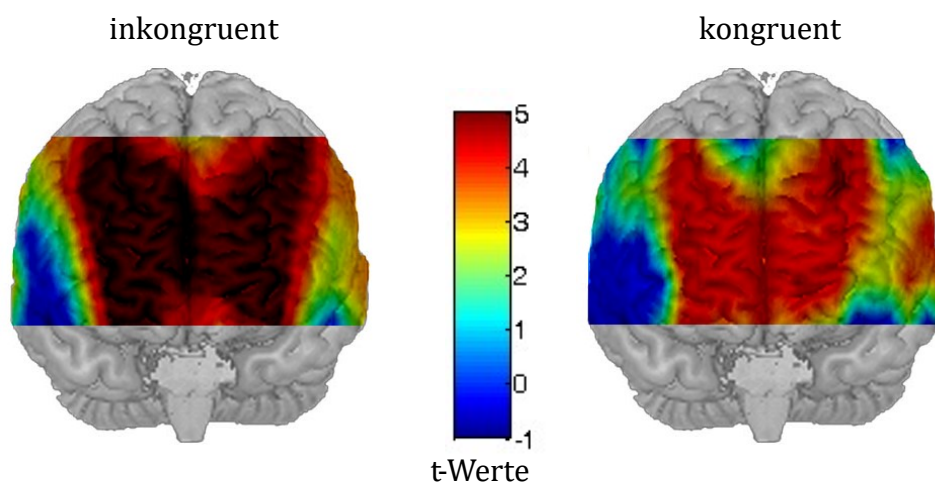


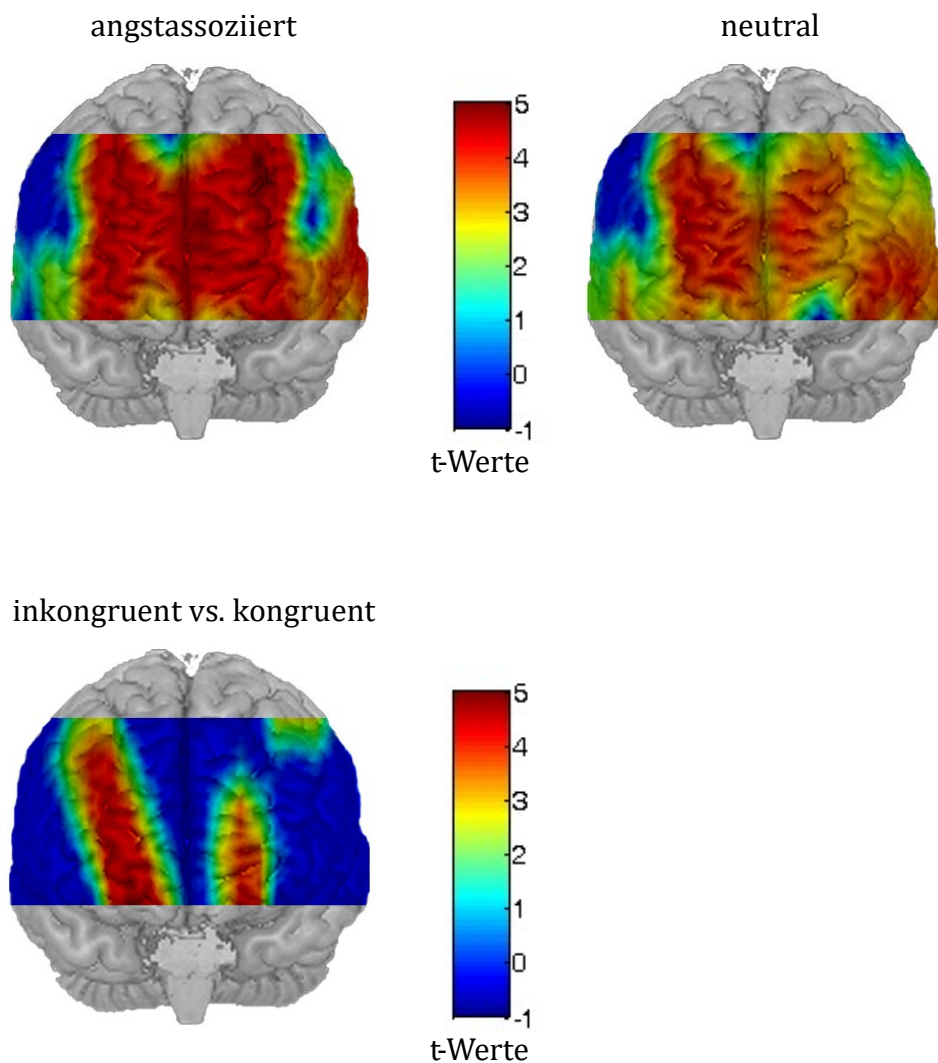
***Abbildung 9: Kontrastvergleiche in der Val/Val-Gruppe visualisiert dargestellt***

*Die beiden Reihen zeigen die signifikanten t-Werte (beta-Gewichte gegen 0) für jede Bedingung für Val-Homozygote. Bezüglich der Kontraste konnte bei den Val-Homozygoten keine signifikante Aktivierung gezeigt werden.*

### Val/Met

47 Kanäle waren in der Bedingung inkongruent vs. 0 signifikant, 37 in der Bedingung kongruent vs. 0, 41 in der Bedingung angstassoziiert vs. 0 und 43 in der Bedingung neutral vs. 0. 15 Kanäle waren im Kontrast inkongruent vs. kongruent signifikant.



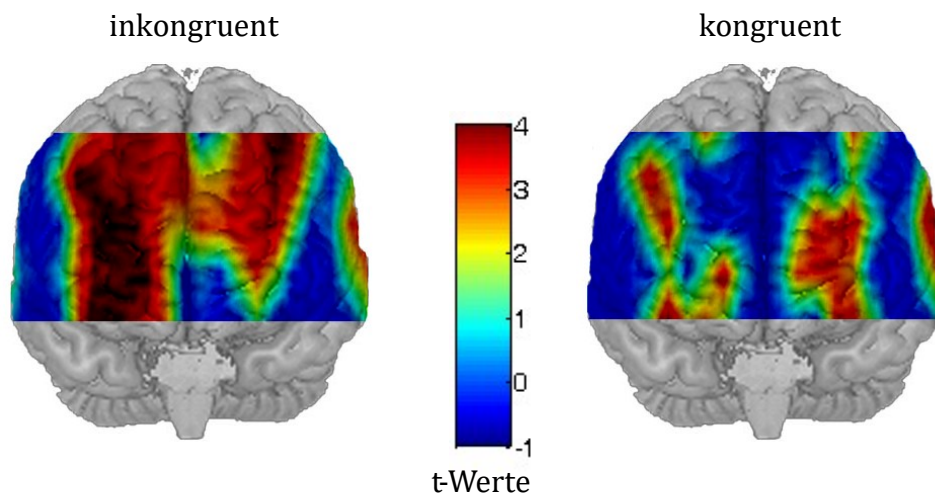


**Abbildung 10: Kontrastvergleiche in der Val/Met-Gruppe visualisiert dargestellt**

*Die beiden ersten Reihen zeigen die signifikanten t-Werte (beta-Gewichte gegen 0) für jede Bedingung für Heterozygote, die dritte Reihe den Kontrastvergleich zwischen inkongruenter und kongruenter Bedingung (15 Kanäle signifikant).*

Met/Met

31 Kanäle waren in der Bedingung inkongruent vs. 0 signifikant und 15 in der Bedingung neutral vs. 0.

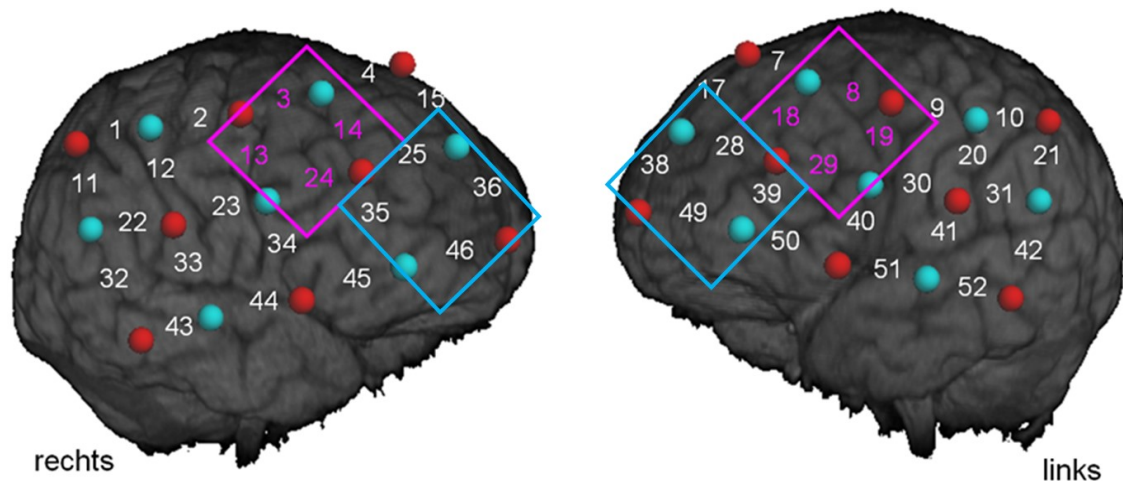


**Abbildung 11: Kontrastvergleiche in der Met/Met-Gruppe visualisiert dargestellt**

*Dargestellt sind die signifikanten t-Werte (beta-Gewichte gegen 0) für die Bedingungen inkongruent und kongruent für Met-Homozygote. Bezüglich der Kontraste konnte bei den Met-Homozygoten keine signifikante Aktivierung gezeigt werden.*

**Weiterführende statistische Analyse:** Für die weitere statistische Auswertung wurden *a-priori* Regionen von Interesse (ROI) festgelegt, die in Anlehnung an Vorstudien definiert wurden (vgl. Tupak et al. 2013a), sodass nicht alle signifikanten Kanäle in die Rechnung eingingen. Für die ROI Analysen wurde die Bonferroni Korrektur angewandt. In der rechten Hemisphäre fassen die Kanäle 3, 13, 14 und 24 eine ROI zusammen, in der linken die Kanäle 8, 18, 19 und 29. Diese Areale entsprechen etwa den BA 9 und 46. Aus diesen definierten Kanälen wurden die abhängigen Variablen für jede Bedingung erstellt (4 x DLPFC linke Hemisphäre und 4 x DLPFC rechte Hemisphäre). Analog bilden die Kanäle 36, 46, 35 und 25 (rechts) bzw. 28, 38, 39 und 49 (links) die ROI für inferiore PFC Bereiche (vgl. Ehlis et al. 2005). Sie entsprechen näherungsweise dem inferioren ventralen Gyrus, der hauptsächlich durch die BA 45 repräsentiert wird (Abbildung 12, Tabelle 2).





**Abbildung 12:** *fNIRS Probeset mit ROI für den DLPFC und INFPFC*

Sicht auf beide Hemisphären des Kortex. Rot dargestellt sind die Emittoren, blau die Detektoren. Die rosa (DLPFC) bzw. hellblauen (INFPFC) Felder kennzeichnen die Kanäle, die als ROI in die Analyse eingehen.

**Tabelle 2:** *Zuordnung der ROI zu den NIRS-Kanälen und entsprechenden BA*

<i>ROI</i>	<i>NIRS-Kanäle</i>	<i>Brodmann-Areale</i>
DLPFC rechts	3, 13, 14, 24	9, 46
DLPFC links	8, 18, 19, 29	9, 46
INFPFC rechts	25, 35, 36, 46	45, Anteile von 10, 46
INFPFC links	28, 38, 39, 49	45, Anteile von 10, 46

## 2.9.2 EEG-Daten

**Analyse in erster Ebene:** Für die Vorverarbeitung der EEG-Rohdaten wurde die Software Vision Analyzer (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) verwendet. Zunächst wurden die Daten zur Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses mit einem Notch-Filter (50 Hz) bearbeitet. Überdies wurden ein Tiefpass- bzw. Hochpassfilter verwendet, welche die Messwerte unterhalb 0,1 Hz bzw. oberhalb 20 Hz eliminierten (12dB/Okt). Die Zeitkonstante betrug dabei 1,59 Sekunden. An dieser Stelle wurden die EEG-Daten von den EDA-Daten für die unterschiedliche Nachbearbeitung getrennt. Eine automatische Augenkorrektur nach Gratton et al. (1983) wurde durchgeführt. Anschließend wurden die Daten einer Segmentierung unterzogen, sodass die vier einzelnen

Bedingungen separat betrachtet und analysiert werden konnten. Auch wurden hier die korrekten Antworten einer jeden Versuchsperson aus allen insgesamt beantworteten Stimuli selektiert, sodass falsch beantwortete sowie nicht innerhalb eines festgelegten Zeitfensters (1,5 Sekunden) bzw. überhaupt nicht beantwortete Stimuli aus der Wertung genommen wurden. Für jeden korrekt beantworteten Stimulus wurde ein Segment festgelegt, das aus einem Zeitfenster von -100 ms vor bis 1300 ms nach dem Auftreten des Stimulus besteht, sodass sich die Kurve zwischen zwei korrekt beantworteten Triggern als solch ein Segment-Trial darstellt.

In einer weiteren und automatischen Artefaktkorrektur wurde als maximal in die Analyse eingehende Spannungsweite der Amplituden -70 bis 70  $\mu\text{V}$  festgelegt. Die Abtastrate lag zwischen 1000-2000 Hz.

Zunächst erfolgte die *average*-Bildung, bei der für jede Versuchsperson getrennt alle Trials einer Bedingung pro Kopfelektrode zusammengefasst wurden. Die Nulllinie wurde auf ein Intervall von -100 ms bis zum Erscheinen des Reizes korrigiert. Schließlich wurde mittels Vision Analyzer eine automatische Peakdetektion durchgeführt. Aufgrund von Angaben in der wissenschaftlichen Literatur (z.B. Delplanque et al. 2004; Klauke et al. 2010) und im Hinblick auf die EEG-Kurven Daten, die sich nach Bildung einer *grand average* und *baseline*-Korrektur (*baseline* von -50ms bis zum Erscheinen des Reizes) über alle Probanden in den vier Einzelbedingungen und für jede Kopfelektrode ersehen ließen, erfolgte die Peakdetektion der P300 im Zeitfenster 300 ms - 700 ms über den vier Elektroden CPz, Cz, FCz und Pz.

**Analyse in zweiter Ebene:** Die hierbei ermittelten Peaks bilden die Grundlage des SPSS Datensatzes, aus dem die ANOVA in oben beschriebener Art und Weise erstellt wurde. Aufgrund technischer Artefakte mussten zusätzlich zur Ausmusterung nach Fragebogenkriterien (vgl. Kapitel 2.1) vier Probanden ausgemustert werden, sodass für die Auswertung der EEG-Daten mit einer Stichprobe von 109 Probanden gerechnet wurde.



### 2.9.3 Daten kontinuierlicher Puls- und Blutdruckmessung

**Analyse in erster Ebene:** Die zur Analyse verwendeten Daten (Herzfrequenz, Blutdruck, Pulsintervalle zur Berechnung der HRV) sind die gemittelten Werte über die ersten drei Herzschläge jeweils nach Auftreten eines neuen Triggers. Durch das Interstimulus-Intervall, das in zufälliger Reihenfolge wechselnd („gejittert“) für 2, 3, 4 oder 5 Sekunden vor jedem neuen Fixationskreuz auftrat, variierte die Gesamtmessdauer zwischen den einzelnen Probanden zwischen 16 und 18 Minuten, sodass sich der analysierte Zeitbereich der HRV nicht auf die gesamte Messdauer beziehen konnte, sondern immer nur die ersten 15 Minuten des Versuches ausgewertet wurden. Diesem zur Analyse der HRV-Daten definierten Zeitbereich wurde die Standardabweichung der gemittelten Pulsintervalle zugrunde gelegt (SDNN).

**Analyse in zweiter Ebene:** Die hierbei gewonnenen Werte bilden die Grundlage des SPSS Datensatzes, aus dem die ANOVAs in oben beschriebener Art und Weise erstellt wurden. Zusätzlich zur Ausmusterung nach Fragebogenkriterien mussten weitere 7 Versuchspersonen aufgrund fehlender Daten (technische Probleme) ausgeschlossen werden, sodass die Stichprobe aus 106 Probanden bestand.

### 2.9.4 EDA-Daten

**Analyse in erster Ebene:** Für die Vorverarbeitung der EDA-Rohdaten wurde die Software Vision Analyzer (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) verwendet. Die aufgezeichneten Daten wurden aus der ursprünglichen Einheit Mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ) in die Einheit Mikrosiemens ( $\mu\text{S}$ ) transformiert (Umrechnungsfaktor QuickAmp amplifier, Brain products GmbH 1/25000) und mit einem Filter der Frequenz 1 Hz vorverarbeitet (High-cut-off-Filter, 12dB/okt). Es folgte eine Segmentierung der Daten in die vier Bedingungen und Selektion der korrekt beantworteten Stimuli, sodass falsch beantwortete sowie nicht innerhalb eines festgelegten Zeitfensters (1,5 Sekunden) beantwortete bzw. überhaupt nicht beantwortete Stimuli nicht mit in die Auswertung gingen. Die selektierten Stimuli wurden in einem Zeitfenster von -1 Sekunde vor bis 7 Sekunden nach Auftreten des Stimulus betrachtet. Die *baseline*-Korrektur erfolgte für das Zeitintervall von -1000 ms vor Auftreten des Stimulus bis zu dessen Auftreten. Es

wurde eine Kurve gebildet, die für jede Versuchsperson die Mittelwerte der selektierten Trials einer jeden Bedingung darstellt (*average*-Bildung). An diesen Kurven erfolgte eine automatische Peakdetektion im Zeitfenster von 1,5 Sekunden bis 7 Sekunden nach Auftreten des Stimulus.

**Analyse in zweiter Ebene:** Die hierbei ermittelten Peaks bilden die Grundlage des SPSS Datensatzes, aus dem die ANOVAs in oben beschriebener Art und Weise erstellt wurden. Da es sich bei den EDA-Daten um extrem niedrige Werte handelt, die sich zudem individuell zwischen den Probanden stark unterscheiden und dadurch eine große Streuung zeigen, wurden die Daten in SPSS logarithmiert ( $\ln[\text{gemessener Wert} + 1]$ ). Zusätzlich zur Ausmusterung nach Fragebogenkriterien (vgl. Kapitel 2.1) mussten 10 Probanden aufgrund technischer Artefakte bzw. von Messfehlern ausgemustert werden. Die Auswertung der EDA-Daten erfolgte folglich mit einer Stichprobe von 103 Probanden.

#### 2.9.5 Verhaltensdaten

**Analyse in erster Ebene:** Mit der Programmsoftware Presentation (Neurobehavioral Systems, Albany, Kalifornien) wurden Reaktionszeiten und Fehleranzahl während des emotional-kognitiven Stroop-Paradigmas erfasst und diese dann anschließend mit Excel weiterverarbeitet.

**Fehleranzahl im emotional-kognitiven Stroop-Paradigma:**

Als Fehler wurden inkorrekt beantwortete und nicht beantwortete Stimuli gewertet. Wenn 80% der Trials korrekt beantwortet wurden, was für alle Probanden zutraf (kein Proband hatte eine Gesamtfehlerquote von 20% oder mehr), gingen die Verhaltensdaten in die Analyse ein. Zusätzlich zur Ausmusterung anhand der Fragebogenkriterien musste ein weiterer Datensatz wegen fehlender Verhaltensdaten ausgeschlossen werden, sodass die ANOVA letztlich mit 112 Probanden gerechnet wurde.

**Reaktionszeit im emotional-kognitiven Stroop-Paradigma:**

In der Auswertung wurde nur mit Reaktionszeiten korrekt beantworteter Trials gerechnet. Zudem wurden nur Reaktionszeiten im Intervall  $>250$  ms und  $<1500$  ms akzeptiert, um ein versehentliches vorschnelles Drücken zu eliminieren. Die obere Grenze ergab sich aus der Präsentationsdauer des jeweiligen Stimulus,

die genau 1500 ms betrug. Trials, die diese Zeitkriterien nicht erfüllten, wurden als falsch beantwortete Trials gewertet, gingen also in die Fehleranzahl ein.

Auch hier konnte die ANOVA mit 112 Probanden gerechnet werden.

### 3 Ergebnisse

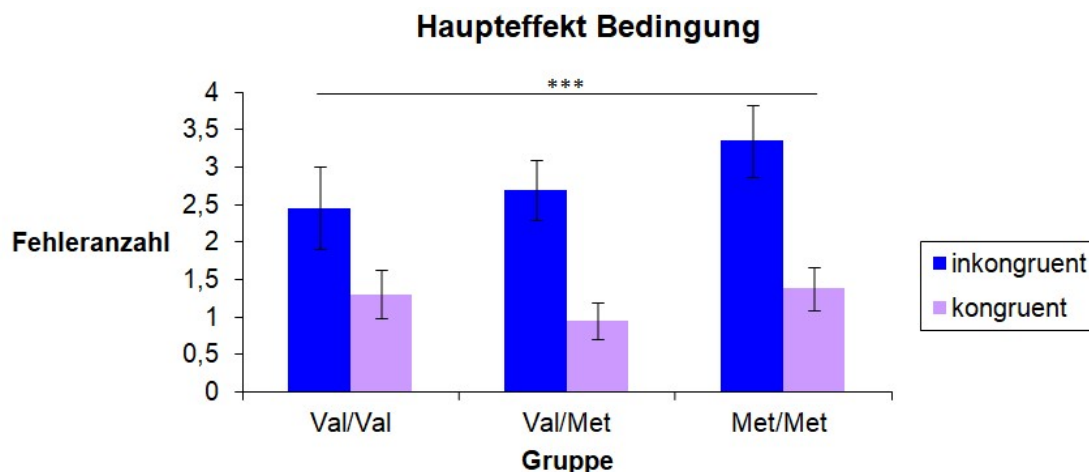
Zur Vollständigkeit werden Ergebnisse, die signifikant sind, jedoch die Hypothesen weder bestätigen noch widerlegen oder schwächen, aufgeführt. Sie sind jedoch im Anschluss nicht Gegenstand der Diskussion. Für eine bessere Übersicht sind in der Regel Mittelwerte und Standardfehler sowie die Komplettierung der Statistik (nicht)signifikanter Ergebnisse tabellarisch im Anhang aufgeführt.

#### 3.1 Verhaltensdaten

##### 3.1.1 Fehleranzahl

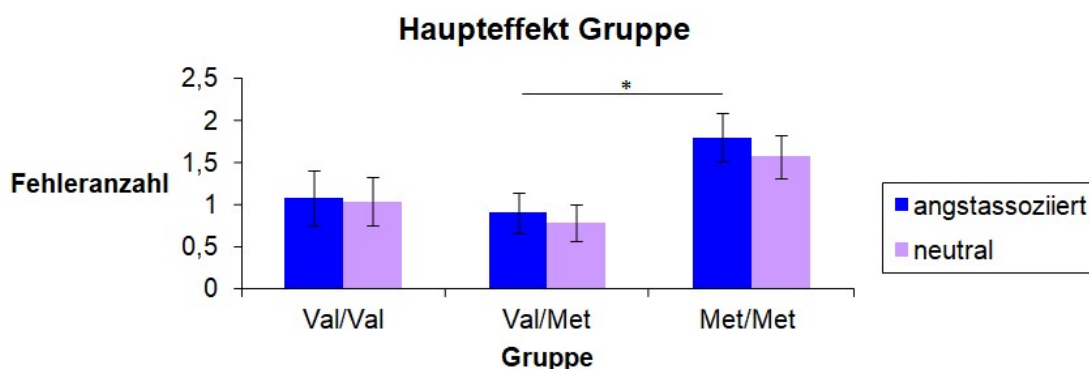
In der zweifaktoriellen ANOVA für das kognitive Stroop-Paradigma zeigte sich kein COMT-Effekt: die Fehleranzahl unterschied sich zwischen den 3 Gruppen nicht signifikant ( $F_{(2,109)}=0.87$ ;  $p=0.424$ ). Nachweisen ließ sich ein Haupteffekt für Bedingung ( $F_{(1,109)}=43.45$ ;  $p<0.001$ ) mit höherer Fehleranzahl bei inkongruenten Worten im Vergleich zu kongruenten (Abbildung 13 und Tabelle A-10).

Das emotionale Stroop-Paradigma hingegen zeigte keinen Bedingungs-Effekt ( $F_{(1,109)}=0.84$ ;  $p=0.363$ ), jedoch einen Haupteffekt für Gruppe ( $F_{(2,109)}=3.66$ ;  $p=0.029$ ). In den paarweisen Vergleichen blieb dieser Effekt nur noch zwischen den Met-Homozygoten und den Heterozygoten bestehen: Die Met-Homozygoten zeigten eine signifikant höhere Fehleranzahl als die Heterozygoten ( $p=0.026$ ) (Abbildung 14 und Tabelle A-11).



**Abbildung 13: Haupteffekt für Bedingung**

Unabhängig von der COMT Gruppe zeigten alle Probanden bei inkongruenten Worten eine höhere Fehlerzahl als bei kongruenten. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Anzahl der Fehler getrennt für beide Bedingungen (inkongruent und kongruent) getrennt für alle 3 COMT Gruppen (Val/Val, Val/Met, Met/Met). \*bezeichnet signifikante Ergebnisse, \*\*\* $p < 0.001$ . Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler des Mittelwertes.



**Abbildung 14: Haupteffekt für die COMT Gruppe**

Met-Homozygote zeigten unabhängig von der Bedingung eine höhere Fehlerzahl verglichen mit Heterozygoten. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Anzahl der Fehler getrennt für beide Bedingungen (angstassoziiert und neutral) getrennt für alle 3 COMT Gruppen (Val/Val, Val/Met, Met/Met). \*bezeichnet signifikante Ergebnisse, \* $p < 0.050$ . Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler des Mittelwertes.

### 3.1.2 Reaktionszeit

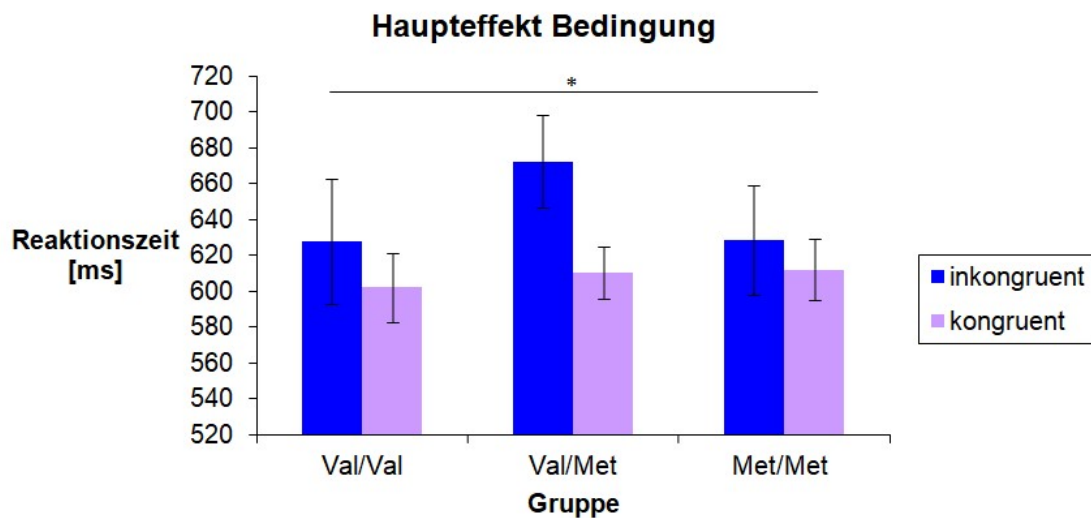
Im kognitiven Stroop-Paradigma konnte kein COMT-Effekt nachgewiesen werden: die 3 Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihrer

Reaktionsgeschwindigkeit bei der Beantwortung der Stimuli ( $F_{(2,109)}=0.49$ ;  $p=0.615$ ). Die zweifaktorielle ANOVA ergab im kognitiven Stroop-Paradigma einen Haupteffekt für Bedingung ( $F_{(1,109)}=5.87$ ;  $p=0.017$ ): Die inkongruenten Worte bedangen eine längere Reaktionszeit als die kongruenten (Abbildung 15 und Tabelle A-12).

Die zweifaktorielle ANOVA für das emotionale Stroop-Paradigma erfüllte für COMT ebenfalls nicht die Kriterien einer statistischen Signifikanz ( $F_{(2,109)}=0.20$ ;  $p=0.823$ ), jedoch lag ein Trend für Bedingung vor ( $F_{(1,109)}=2.80$ ;  $p=0.092$ ): Neutrale Worte gingen mit längeren Reaktionszeiten einher als angstassoziierte.

### Explorative Analyse

Hypothesenorientiert erwarteten wir einen emotionalen Stroop-Effekt in umgekehrter Richtung zumindest für die Val-Homozygoten. Es erfolgte eine explorative Datenanalyse in Anlehnung an Compton et al. (2003) (vgl. Kapitel 4.1). Zum einen war dies ein Versuch, einen möglichen Habituationseffekt während des Paradigmas auszuräumen, zum anderen eine annähernde Erklärung für die unerwarteten Ergebnisse im emotionalen Stroop-Paradigma zu finden. Für die explorative Analyse erfolgten drei separate zweifaktorielle Varianzanalysen. Als Zwischensubjektfaktor gingen dabei nicht die Mittelwerte über die gesamte Messdauer ein, sondern die Mittelwerte jeweils eines Drittels der Messdauer. So ergaben sich drei Abschnitte als fortlaufende Zeitreihe, die den Mittelwerten von je 62 Triggern entsprachen. Jedoch konnten wir in dieser Analyse für das emotionale Stroop-Paradigma keine signifikanten Ergebnisse nachweisen (Tabelle A-15, Tabelle A-17, Tabelle A-19). Im kognitiven Stroop-Paradigma fanden wir in allen drei Zeitabschnitten einen signifikanten Unterschied zwischen inkongruenter und kongruenter Bedingung (Tabelle A-14, Tabelle A-16, Tabelle A-18).



**Abbildung 15:** *Haupteffekt Bedingung der Reaktionszeit*

Unabhängig von der COMT Gruppe zeigten alle Probanden bei inkongruenten Worten eine längere Reaktionszeit als bei kongruenten. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Reaktionszeiten getrennt für beide Bedingungen (inkongruent und kongruent) getrennt für alle 3 COMT Gruppen (Val/Val, Val/Met, Met/Met). \*bezeichnet signifikante Ergebnisse, \* $p < 0.050$ . Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler des Mittelwertes.

## 3.2 Autonomes Nervensystem

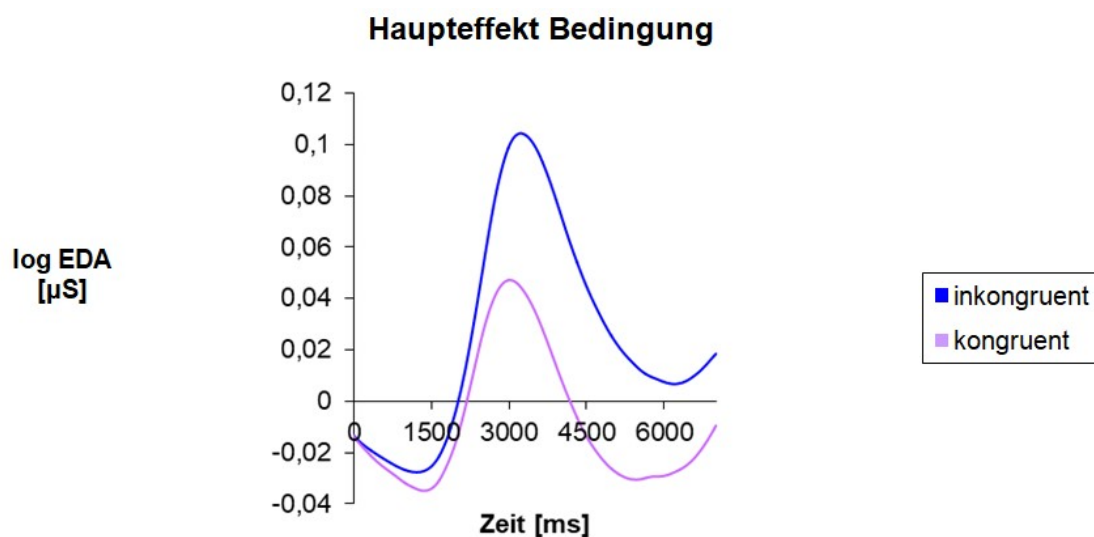
### 3.2.1 Elektrodermale Aktivität

In der zweifaktoriellen ANOVA des kognitiven Stroop-Paradigmas zeigte sich kein COMT-Effekt ( $F_{(2,100)}=0.13$ ;  $p=0.879$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für Bedingung ( $F_{(1,100)}=13.45$ ;  $p < 0.001$ ): Bei inkongruenten Worten zeigten alle Probanden eine höhere EDA als bei kongruenten (Abbildung 16 und Tabelle A-20). Im emotionalen Stroop-Paradigma lieferte die zweifaktorielle ANOVA keine signifikanten Ergebnisse, insbesondere keinen Hinweis darauf, dass angstassoziierte Stimuli bei Val-Homozygoten zu einer signifikant höheren EDA führen als bei Heterozygoten oder Met-Homozygoten (Tabelle A-21).

#### Explorative Analyse

Unsere negativen Ergebnisse zur EDA im emotionalen Stroop-Paradigma widersprechen Studien, die einen Einfluss des emotionalen Stroop-Paradigmas auf die EDA nachgewiesen haben (vgl. Kapitel 4.2; Habituationseffekt). Damit geht die

Frage einher, ob sich die EDA mit der Dauer der Messung ändert, was eine mögliche Erklärung für fehlende Effekte wäre. Aus diesem Grund wurden explorativ EDA-Peaks über nur die ersten 10 Trigger aus den Gesamtdaten der EDA ermittelt. Auch für die ersten 10 Trigger ergab sich lediglich im kognitiven Stroop-Paradigma ein Bedingungs-Effekt ( $F_{(1,100)}=9.01$ ;  $p=0.003$ ), wie er für die gesamten Trigger zu sehen war (Tabelle A-22). Ein durch einen Habituationseffekt verloren gegangener Bedingungs-Effekt im emotionalen Stroop-Paradigma konnte jedoch auch dabei nicht nachgewiesen werden ( $F_{(1,100)}<0.001$ ;  $p=0.996$ ; Tabelle A-23). Aufgrund dieses Ergebnisses wurde auf die Erfassung weiterer Triggerabschnitte verzichtet.



**Abbildung 16:** *Haupteffekt Bedingung der EDA im kognitiven Stroop-Paradigma*

*Unabhängig von der COMT Gruppe zeigten alle Probanden eine höhere EDA bei inkongruenten Worten verglichen mit kongruenten. Dargestellt sind die logarithmierten Mittelwerte für die EDA getrennt für beide Bedingungen (inkongruent und kongruent) über alle 103 Probanden hinweg.*

### 3.2.2 Herzratenvariabilität

Die univariate Varianzanalyse (abhängige Variable HRV, fester Faktor COMT) zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle A-24).



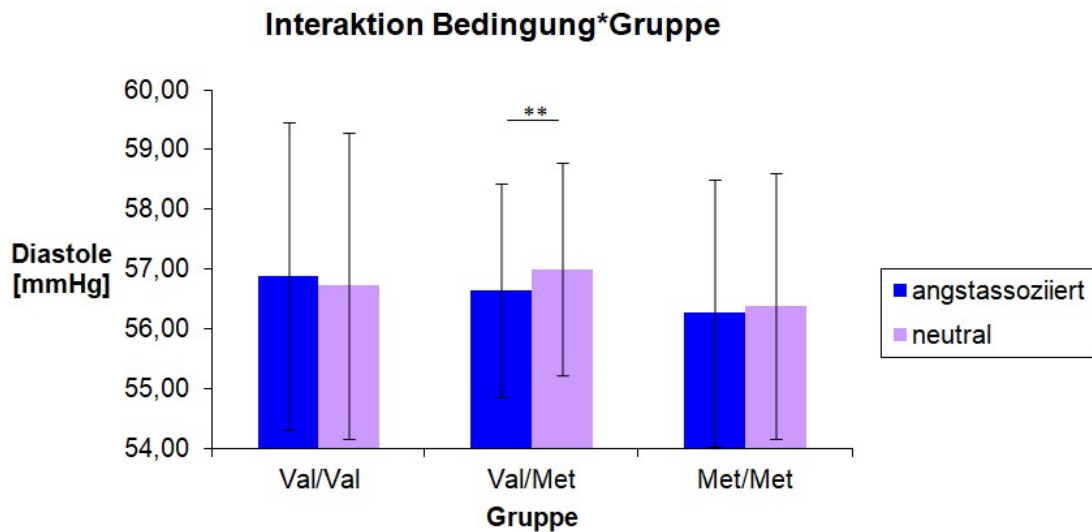
### 3.2.3 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wird nicht von den COMT Gruppen beeinflusst; weder im kognitiven (Tabelle A-25) noch im emotionalen (Tabelle A-26) Stroop-Paradigma konnten signifikante Unterschiede nachgewiesen werden.

### 3.2.4 Blutdruck

Der systolische Blutdruck wurde nicht von den COMT Gruppen beeinflusst; weder im kognitiven (Tabelle A-27) noch im emotionalen (Tabelle A-28) Stroop-Paradigma wurden signifikante Unterschiede gefunden.

Der diastolische Blutdruck im kognitiven Stroop-Paradigma zeigte ebenfalls keinen COMT-Effekt (Tabelle A-29), im emotionalen Stroop-Paradigma ergab sich hingegen ein Trend für die Interaktion Bedingung\*Gruppe ( $F_{(2.000,103.000)}=3.00$ ;  $p=0.054$ ): Die Gruppe Val/Met zeigte bei angstassoziierten Stimuli einen niedrigeren diastolischen Wert ( $m\ 56.64\ \text{mmHg} \pm 1.78$ ) als bei neutralen Stimuli ( $m\ 56.99\ \text{mmHg} \pm 1.78$ ) ( $t_{(49)}=-2.97$ ;  $p=0.005$ ) (Abbildung 17 und Tabelle A-30 1). Bei der Gruppe Val/Met verhielt sich der Mittelwertvergleich beider Bedingungen reziprok zum Mittelwertvergleich der Gruppe Val/Val. Daher wurden außerdem die aus den Mittelwerten beider Bedingungen gebildeten Differenzen einer jeden Gruppe miteinander verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Val/Val und Val/Met ( $t_{(72)}=2,46$ ;  $p=0,016$ ) (Tabelle A-30 3). Der Gruppenvergleich innerhalb einer Bedingung lieferte keine weiteren signifikanten Ergebnisse (Tabelle A-30 2).



**Abbildung 17: COMT-Effekt auf den diastolischen Blutdruck**

Nur die Heterozygoten zeigten einen signifikanten Bedingungs-Effekt. Dargestellt sind die Mittelwerte für den diastolischen Blutdruck getrennt für beide Bedingungen (angstassoziiert und neutral) getrennt für alle 3 COMT Gruppen (Val/Val, Val/Met, Met/Met). \*bezeichnet signifikante Ergebnisse, \*\* $p < 0.010$ . Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler des Mittelwertes.

### 3.3 fNIRS

Weder während des kognitiven noch während des emotionalen Stroop-Paradigmas konnten signifikante Haupteffekte für COMT nachgewiesen werden.

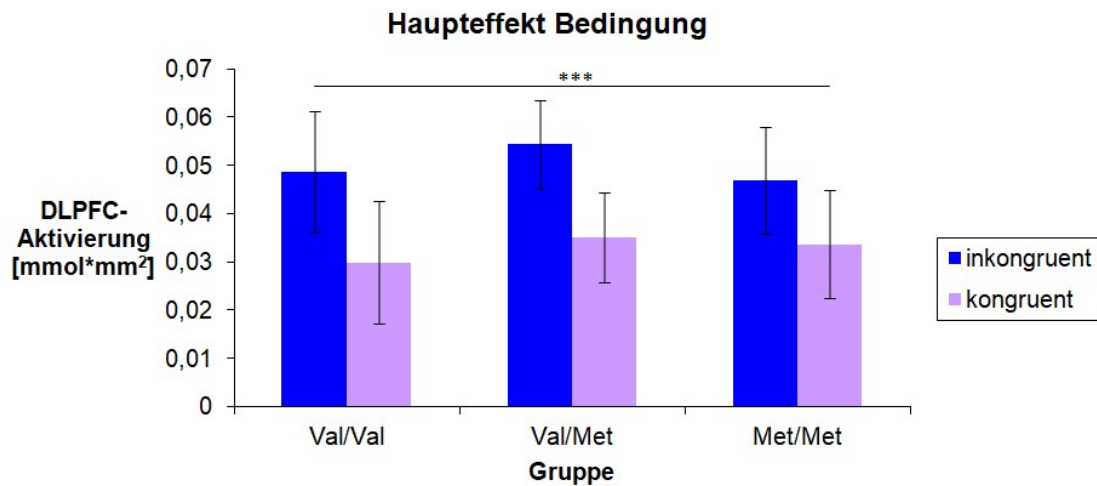
#### 3.3.1 DLPFC

Es wurde zunächst eine dreifaktorielle ANOVA durchgeführt, in der ausschließlich mit Variablen des kognitiven Stroop-Paradigmas gerechnet wurde. Die je zweistufigen Messwiederholungsfaktoren Hemisphäre (links/rechts) und Bedingung (Interferenz ja=inkongruente Worte/ nein=kongruente Worte) und die unabhängige Variable COMT zeigten hier einen signifikanten Haupteffekt Bedingung ( $F_{(1,110)}=14.34$ ;  $p < 0.001$ ). Alle drei COMT Gruppen wiesen bei inkongruenten Worten eine höhere FCA auf als bei kongruenten (Abbildung 18 und Tabelle A-31).

Die Hypothese, dass sich die Val-Homozygoten signifikant von den anderen COMT Gruppen unterscheiden, konnte demnach nicht bestätigt werden ( $F_{(2,110)}=0.09$ ;  $p=0.914$ ).

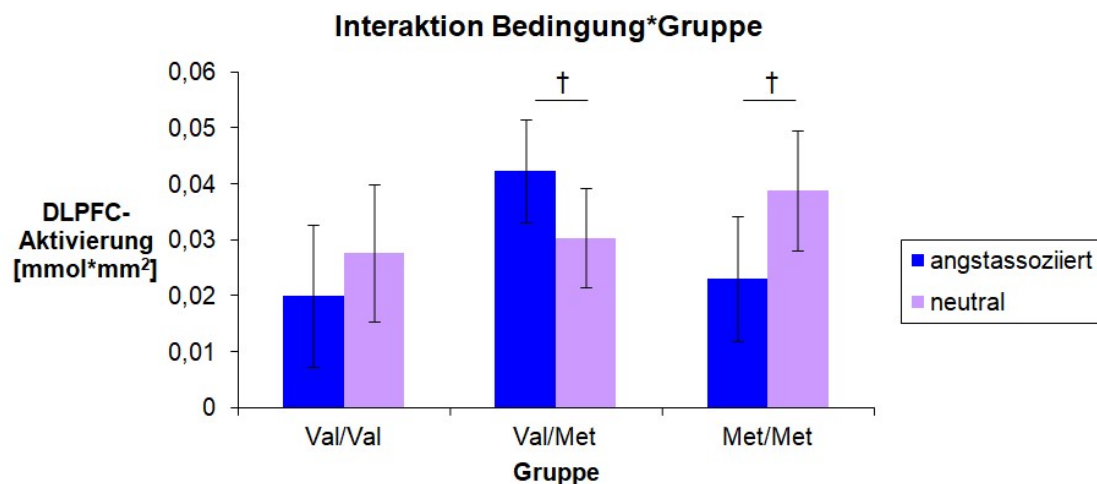
Ein Trend für die Interaktion Hemisphäre\*Bedingung\*COMT ( $F_{(2,110)}=2.69$ ;  $p=0.073$ ) lieferte nach Aufteilung in die einzelnen COMT Gruppen keine weiteren Effekte (Tabelle A-31 1; Tabelle A-31 2).

In der dreifaktoriellen ANOVA für das emotionale Stroop-Paradigma ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen Bedingung und COMT ( $F_{(2,110)}=3.59$ ;  $p=0.031$ ). In einem Posthoc-Test wurden die Bedingungen innerhalb jeder Gruppe miteinander verglichen: Hierbei zeigte sich sowohl für die Heterozygoten ein trendwertiger Unterschied ( $t_{(50)}=1.77$ ;  $p=0.083$ ), als auch für die Met-Homozygoten ( $t_{(34)}=-1.92$ ;  $p=0.063$ ). Dabei war die Hirnaktivität der Met-Homozygoten bei neutralen Worten höher als bei angstassoziierten Worten, während die Hirnaktivität der Heterozygoten jedoch bei angstassoziierten Worten höher war als bei neutralen (Abbildung 19 und Tabelle A-32). Im Posthoc-Test für die Gruppenvergleiche innerhalb jeder Bedingung ergab sich weder für die angstassoziierte noch für die neutrale Bedingung ein signifikanter Unterschied (Tabelle A-32 2), was zu erwarten war, da auch kein Gruppeneffekt über beide Bedingungen hinweg in der vorausgegangenen ANOVA erfassbar war ( $F_{(2,110)}=0.39$ ;  $p=0.681$ ).



**Abbildung 18: Bedingungs-Effekt auf den DLPFC**

Unabhängig von der COMT Gruppe zeigten alle Probanden für inkongruente Worte eine höhere DLPFC-Aktivierung als für kongruente. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Aktivierung des DLPFC über beide Hemisphären hinweg getrennt für beide Bedingungen (inkongruent und kongruent) getrennt für alle 3 COMT Gruppen (Val/Val, Val/Met, Met/Met). \*bezeichnet signifikante Ergebnisse, \*\*\* $p < 0.001$ . Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler des Mittelwertes.



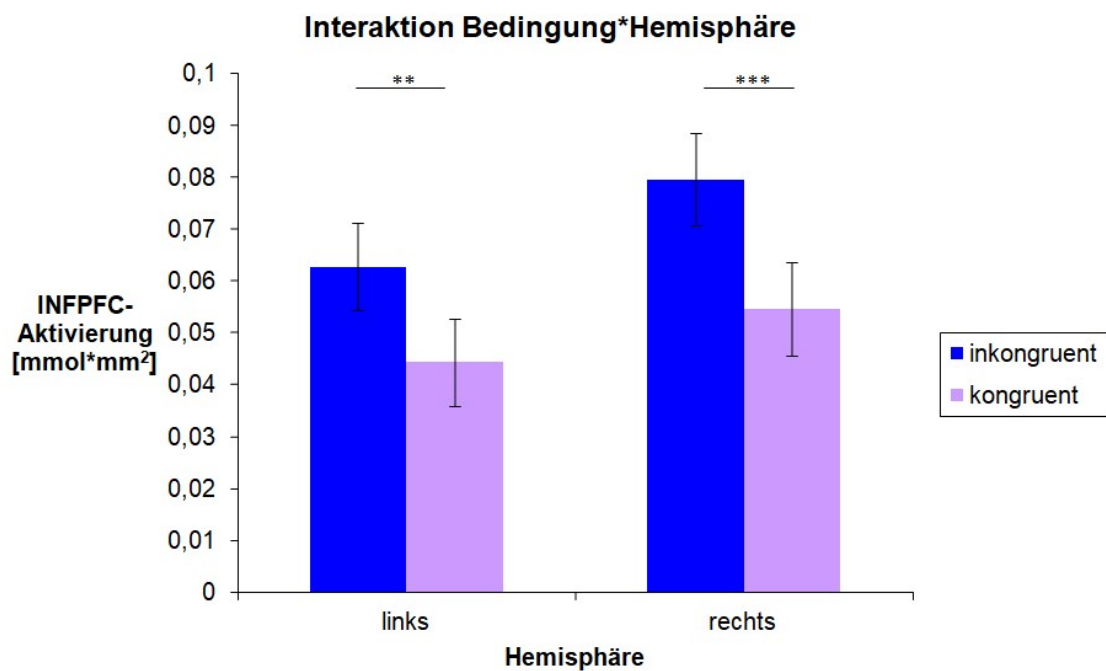
**Abbildung 19: COMT-Effekt auf den DLPFC im emotionalen Stroop-Paradigma**

Die beiden Gruppen Val/Met und Met/Met zeigten ein reziprokes Verhalten hinsichtlich ihrer DLPFC-Aktivität während des emotionalen Stroop-Paradigmas. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Aktivierung des DLPFC über beide Hemisphären hinweg getrennt für beide Bedingungen (angstassoziiert und neutral) getrennt für alle 3 COMT Gruppen (Val/Val, Val/Met, Met/Met). † bezeichnet einen Trend,  $p < 0.1$ . Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler des Mittelwertes.

### 3.3.2 INFPFC

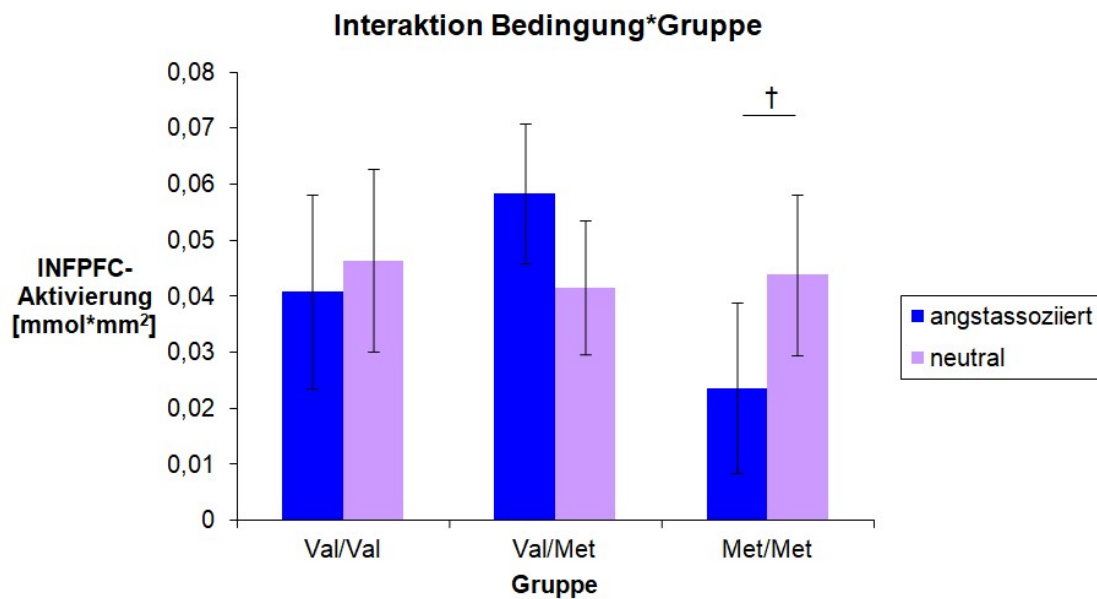
Die dreifaktorielle ANOVA für das kognitive Stroop-Paradigma zeigte keinen COMT-Effekt ( $F_{(2,110)}=0.70$ ;  $p=0.497$ ). Es lagen ein Trend für die Interaktion zwischen Bedingung und Hemisphäre ( $F_{(1,110)}=3.77$ ;  $p=0.055$ ) sowie zwei Haupteffekte vor: Die Hirnaktivität im INFPFC ist grundsätzlich in der rechten Hemisphäre höher als in der linken ( $F_{(1,110)}=9.78$ ;  $p=0.002$ ) und zudem grundsätzlich bei inkongruenten Worten höher als bei kongruenten ( $F_{(1,110)}=12.27$ ;  $p<0.001$ ) (Tabelle A-33). Nach den Posthoc-Tests kann zudem gesagt werden, dass dieser Bedingungs-Effekt in der rechten Hemisphäre stärker ausgeprägt ( $m\ 0.08\pm 0.01$  vs.  $m\ 0.05\pm 0.01$ ) ist als in der linken ( $m\ 0.06\pm 0.01$  vs.  $m\ 0.04\pm 0.01$ ), und der Hemisphären-Effekt in der inkongruenten Bedingung stärker in Erscheinung tritt ( $m\ 0.06\pm 0.01$  vs.  $0.08\pm 0.01$ ) als in der kongruenten ( $m\ 0.04\pm 0.01$  vs.  $m\ 0.05\pm 0.01$ ) (vgl. auch Tabelle A-33 2), wo er aber dennoch signifikant war (Tabelle A-33 1). Dies gilt für alle Probanden unabhängig von ihrer COMT Gruppe ( $F_{(2,110)}=0.22$ ;  $p=0.802$ ) (Abbildung 20).

Die dreifaktorielle ANOVA für das emotionale Stroop-Paradigma lieferte keinen signifikanten COMT-Effekt ( $F_{(2,110)}=0.43$ ;  $p=0.655$ ). Darstellen ließ sich ein Trend für die Interaktion zwischen Bedingung und COMT ( $F_{(2,110)}=3.02$ ;  $p=0.053$ ), welcher als ein solcher in den Posthoc-Tests für den Bedingungsvergleich innerhalb jeder Gruppe (Tabelle A-34 1) für Met-Homozygote ( $t_{(34)}=-1.98$ ;  $p=0.056$ ) bestehen blieb und für Heterozygote äußerst knapp einen statistischen Trend verfehlte ( $t_{(50)}=1.66$ ;  $p=0.103$ ): Met-Homozygote zeigten bei neutralen Worten eine höhere Aktivierung als bei angstassoziierten Worten (Abbildung 21 und Tabelle A-34). Der Gruppenvergleich innerhalb einer jeden Bedingung zeigte keine signifikanten Unterschiede (Tabelle A-34 2).



**Abbildung 20: Bedingungs-Effekt im INFPFC für jede Hemisphäre**

Unabhängig von der COMT Gruppe war grundsätzlich die INFPFC-Aktivität während des kognitiven Stroop-Paradigmas höher in der rechten Hemisphäre. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Aktivierung des INFPFC getrennt für beide Bedingungen (inkongruent und kongruent) getrennt für beide Hemisphären (links und rechts). \*bezeichnet signifikante Ergebnisse, \*\* $p < 0.010$ , \*\*\* $p < 0.001$ . Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler des Mittelwertes.

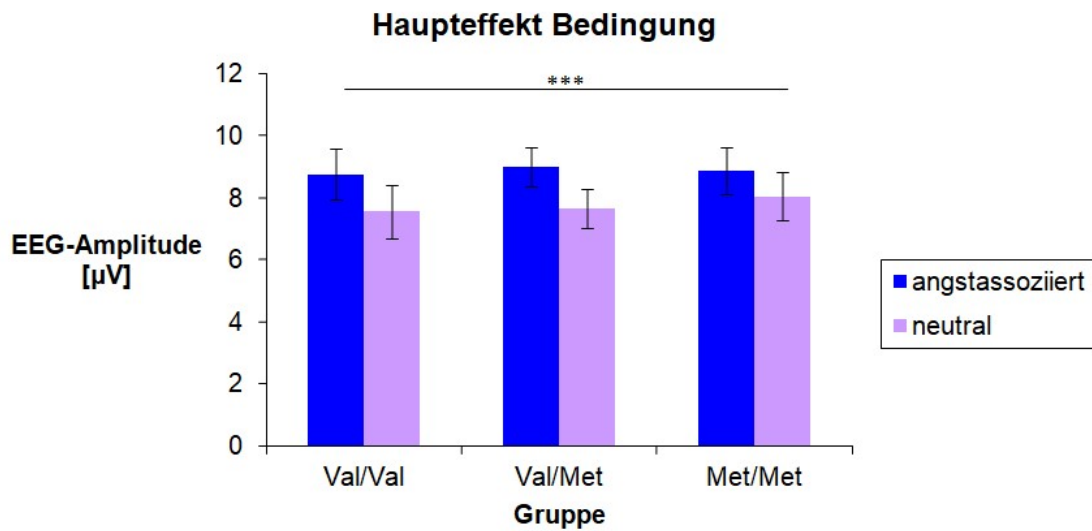


**Abbildung 21: COMT-Effekt im INFPFC im emotionalen Stroop-Paradigma**

Die beiden Gruppen Val/Met und Met/Met zeigten ein reziprokes Verhalten hinsichtlich ihrer INFPFC-Aktivität während des emotionalen Stroop-Paradigmas. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Aktivierung des INFPFC getrennt für beide Bedingungen (angstassoziiert und neutral) getrennt für alle 3 COMT Gruppen (Val/Val, Val/Met, Met/Met). † bezeichnet einen Trend,  $p < 0.100$ . Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler des Mittelwertes.

### 3.4 P300

Die ANOVA für das emotionale Stroop-Paradigma erbrachte keinen COMT-Effekt ( $F_{(2,11)}=0.04$ ;  $p=0.963$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für die Elektrodenposition ( $F_{(1,68,177.69)}=19.18$ ;  $p < 0.001$ ; Tabelle A-35 1). In den anschließend durchgeführten Posthoc-Tests waren alle Mittelwertvergleiche der Amplituden bis auf CPz mit FCz signifikant (Tabelle A-35 2). Zudem war ein Haupteffekt für Bedingung ( $F_{(1,00,106.00)}=22.36$ ;  $p < 0.001$ ) vorhanden: bei angstassoziierten Worten war die P300-Amplitude höher als bei neutralen (Abbildung 22 und Tabelle A-35).



**Abbildung 22: Haupteffekt Bedingung**

Über alle Elektrodenpositionen hinweg und in jeder COMT Gruppe war die P300-Amplitude in der angstassoziierte Bedingung höher. Dargestellt sind die Mittelwerte für die P300-Peaks getrennt für beide Bedingungen (angstassoziiert und neutral) getrennt für alle 3 COMT Gruppen (Val/Val, Val/Met, Met/Met). \*bezeichnet signifikante Ergebnisse, \*\*\* $p < 0.001$ . Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler des Mittelwertes.



## 4 Diskussion

Viele Studien untersuchten den COMT-PM bereits im Hinblick auf seine Bedeutung für kognitive Funktionen - neben verschiedener kognitiver Paradigmen vereinzelt auch mittels kognitivem Stroop-Paradigma. Andere Studien beschäftigten sich damit, welchen Beitrag der COMT-PM zur Diathese von psychischen Erkrankungen wie der PS liefert, was zunächst auf Grundlage konventionell genetischer Studien erfolgte und als *imaging genetics* intensiver fortgesetzt wurde. Diese Forschung bildet die Basis dieser Arbeit. Keine der vorausgegangenen Studien beschäftigte sich jedoch mit den Auswirkungen des COMT-PM auf mehreren Ebenen (verhaltensbezogene, neurale, autonome Ebene) im Hinblick auf kognitive *und* emotionale Prozesse. Diesem Anliegen konnten wir mit einer Kombination aus klassischem Stroop-Paradigma mit dessen emotionaler Variante nachkommen. Mit letzterem die Frage nach einem COMT-assoziert alterierten emotionalen präfrontalen Verarbeitungsmuster beantworten zu können, bedingt die Tauglichkeit des emotionalen Stroop-Paradigmas als angstsensibles Messinstrument. Dies zu prüfen war ein weiteres Ziel und wird nun unter Zuhilfenahme dreierlei Ebenen der Prozessierung argumentiert werden.

### 4.1 *Welchen Einfluss zeigen die COMT Varianten auf Verhaltensebene?*

Alle drei COMT Varianten zeigten einen kognitiven Stroop-Effekt. Dieses Ergebnis bestätigt die Vielzahl an Studien, die den kognitiven Stroop-Effekt ebenfalls nachweisen konnten (Banich et al. 2000; Banich et al. 2001; Compton et al. 2003; Ehlis et al. 2005). Allerdings gibt es nach unseren Resultaten keinen Anhalt dafür, dass der COMT-PM einen Einfluss auf den kognitiven Stroop-Effekt auf Verhaltensebene hat. Dies widerspricht zumindest teilweise der bisherigen Datenlage, nach der viele Autoren einen gewissen kognitiven Vorteil für das Met-Allel sehen (z. B. Barnett et al. 2007; Bruder et al. 2005; Egan et al. 2001). Barnett et al. (2008) warnen jedoch vor eifertigen Rückschlüssen aus relativ früh gewonnenen Studien mit kleiner Stichprobe und überschätzter Effektstärke - ein

Problem, das bei genetischen Studien häufig vorkommt (Barnett et al. 2008). Nach ihrer Metaanalyse zweifeln die Autoren einen eindeutigen Einfluss des COMT-PM auf kognitive Funktionen an. Allerdings kommen zwar die geläufigsten Paradigmen zur Erfassung präfrontaler kognitiver Funktionen in den eingeschlossenen Studien zur Anwendung, in keiner wird dabei jedoch ein kognitives Stroop-Paradigma verwendet, sodass der Vergleich zu unseren Ergebnissen nicht einwandfrei ist. Dabei scheint bei der Frage nach dem Einfluss des COMT-PM die Modalität des angewandten Paradigmas wichtig zu sein: Solis-Ortiz et al. (2010) vergleichen 4 unterschiedliche Paradigmen zur Erfassung spezifischer kognitiver Subkomponenten. Dabei verwenden sie u.a. ein kognitives Stroop-Paradigma zur Erfassung selektiver Aufmerksamkeitsprozesse. Die Gruppeneffekte fallen je nach Paradigma unterschiedlich aus. Im Stroop-Paradigma können jedoch auch diese Autoren im Gegensatz zu uns einen Gruppeneffekt nachweisen; in diesem Fall entgegen unserer Hypothese mit einem Vorteil des Val-Allels hinsichtlich der Fehlerhäufigkeit.

Neben diesen Studien, die vorwiegend mit schizophrenen Patienten durchgeführt wurden (vgl. Einleitung), existieren Untersuchungen an Gesunden, die den Val-Allel assoziierten Nachteil in kognitiven Funktionen sowohl mithilfe eines Stroop-Paradigmas (Jaspar et al. 2014; Rosa et al. 2010) als auch mithilfe anderer Paradigmen zur Erfassung präfrontaler Funktionen wie AG-Aufgaben (Egan et al. 2001) nachweisen. Methodisch am besten vergleichbar mit unserer Studie sind die Arbeiten von Erickson et al. (2008) und O'Hara et al. (2006), die beide mit gesunden Probanden durchgeführt wurden. Während Erickson et al. (2008) ein Paradigma verwenden, bei dem die Probanden ihre Aufmerksamkeit rasch und flexibel von einer Aufgabe auf eine andere richten müssen, bedienen sich O'Hara et al. (2006) eines kognitiven Stroop-Paradigmas. Als Erklärung für ihre abweichenden Ergebnisse führen sie folgenden Gedanken an: "Die höchste Konsistenz einer mit dem Val-Allel assoziierten gestörten kognitiven Funktion wird bei Patienten mit Schizophrenie gesehen. Weil diese Erkrankung gekennzeichnet ist durch ein präfrontales hypodopaminerges Niveau (Weinberger 1987), ist leicht nachzuvollziehen, dass solche Patienten besonders anfällig für defizitäre AG-Aufgaben und weitere präfrontale Funktionsverluste sind, wenn sie

mit einem Val-Allel ausgestattet sind (Akil et al. 2003; Winterer et al. 2003)" (O'Hara et al. 2006, S. 207-208). Gesunde hingegen, die per se kein dopaminerges Defizit aufweisen, können als Val-Träger eine höhere Umsatzrate im DA-Stoffwechsel kompensieren, sodass funktionelle Defizite weniger augenscheinlich ins Gewicht fallen (O'Hara et al. 2006). Andere Studien konnten auf Verhaltensebene während Stroop-Paradigmen ebenfalls keinen Gruppeneffekt nachweisen, berichten allerdings von neuronalen Interferenz-Effekten in Form höherer präfrontaler Aktivierung u.a. in inferioren Arealen bei Val-Trägern (Jaspar et al. 2014; Jaspar et al. 2016). Offenbar benötigen Val-Träger ein höheres Maß an Aktivierung, um bei der Aufgabe eine zu den Met-Trägern gleichwertige Leistung erbringen zu können, was die Autoren als Ineffizienz präfrontaler Funktion auslegen. Sie ziehen aus dieser Divergenz bestehend aus fehlenden Effekten auf Verhaltensebene und nachweisbaren Gruppeneffekten auf neuraler Ebene den Schluss, dass die Bildgebung verglichen mit peripheren Messparametern weniger anfällig für Einflussfaktoren wie bspw. die Mitarbeit des Probanden ist und somit sensitiver (Mattay et al. 2008). Zudem erklären sie fehlende Gruppeneffekte auf Verhaltensebene damit, dass hierfür eine Stichprobe von mindestens 200-300 Probanden erforderlich wäre (Jaspar et al. 2014; Mattay et al. 2008). Man könnte die Ergebnisse auch so verstehen, dass Val-Träger ihr zentrales Defizit peripher kompensieren können. Solch ein Kompensationsmechanismus könnte unsere fehlenden Effekte in den Verhaltensdaten erklären. Bestätigung findet dieser Ansatz in einer PET-Studie mit schizophrenen Patienten, die während Aufgaben zu AG und Aufmerksamkeit ebenfalls keine Gruppeneffekte im Verhalten zeigt, aber einen Aktivierungsanstieg im DLPFC bei Val-Trägern misst (Ho et al. 2005) sowie in einer EKP-Studie mit Gesunden, die bei fehlenden Effekten auf Verhaltensebene eine Verlängerung der P300 Latenz bei Val-Trägern nachweisen konnte (Tsai et al. 2003).

Letztlich könnte man sich die fehlenden Effekte auch durch methodische Einflussfaktoren erklären. Diese betreffen u.a. die analysierte Stichprobe und werden erneut in Kapitel 4.4 aufgegriffen. Eine weitere methodische Erklärung für ausbleibende Gruppeneffekte könnte in der Verwendung eines ereigniskorrelierten Designs liegen. Denn es wurde gezeigt, dass die Reaktionszeit

vom Vorläuferstimulus abhängig ist und kürzer für inkongruente Stimuli ist, die auf inkongruente folgen als für inkongruente die auf kongruente folgen (Egner 2007). Durch den in der inkongruenten Bedingung bestehenden Konflikt zwischen aufgabenrelevanter und -irrelevanter Information kommt es zugunsten der aufgabenrelevanten Information zur Umverteilung der Aufmerksamkeit. Diese erhöhte Aufmerksamkeit kommt auch dem folgenden Stimulus zugute, sodass die Beantwortung eines inkongruente Stimulus, der auf einen inkongruenten folgt, schneller stattfinden kann, als die eines inkongruenten, der auf einen kongruenten folgt. Werden außerdem stets kongruente Stimuli in Folge präsentiert, ergibt sich erst gar keine Konfliktsituation; die Reaktion kann sehr schnell, da automatisiert, erfolgen (*congruency sequence effect*) (Gratton et al. 1992). Dies wiederum hat zur Folge, dass in einem ereigniskorrelierten Design womöglich Stroop-Effekte verwischt werden.

In keiner der 3 Gruppen wurde ein emotionaler Stroop-Effekt gefunden. Vielmehr ergab sich ein antithetischer Trend: alle 3 Gruppen zeigten eine längere Reaktionszeit bei neutralen als bei angstassoziierten Stimuli. Die Hypothese, dass das Val-"Risiko"-Allel zu einer höheren Fehleranzahl führt, hat sich nicht bestätigt. Vielmehr unterlaufen Met-Homozygoten im emotionalen Stroop-Paradigma ganz unabhängig von der Bedingung generell signifikant mehr Fehler als den Heterozygoten.

Einen Erklärungsansatz für den antithetischen Trend könnte die „*vigilance-avoidance*-Theorie“ (Amir et al. 1998) liefern: Für Sozialphobiker wurde bei der Präsentation von Wortpaaren mit unterschiedlicher Präsentationsdauer (200 ms und 500 ms) gezeigt, dass sie ihre Aufmerksamkeit zwar zunächst selektiv auf das für sie bedrohlichere Wort richten (*vigilance*), was zu einem Interferenz-Effekt für das Wortpaar führt, jedoch bei längerer Präsentationsdauer den bedrohlichen Reiz ignorieren, um dadurch eine differenzierte Auseinandersetzung mit dem Reiz zu vermeiden (*avoidance*) und ihren Angstzustand zu reduzieren. Ähnlich könnte der Umgang mit wiederholt dargebotenen angstassoziierten Stimuli sein, sodass sich auch hier ein Vermeidungsverhalten einstellt, welches

sich letztlich sogar in einer reduzierten Reaktionszeit auf angstassoziierte verglichen mit den neutralen Stimuli äußert.

Während ein emotionaler Stroop-Effekt in Studien mit diversen Patientengruppen regelmäßig nachgewiesen werden kann (Domschke et al. 2004; Goldberg et al. 2003; Lundström et al. 1995; Massat et al. 2004; Ohara et al. 1998a), wird übereinstimmend mit unseren Daten in zahlreichen Studien mit gesunden Probanden ein Fehlen des emotionalen Stroop-Effektes beschrieben (Compton et al. 2003; Dresler et al. 2012; Thomas et al. 2007). Dabei scheint in den klinisch betroffenen Gruppen ein Bezug des emotionalen Stimulusmaterials zur psychopathologischen Symptomatik nicht unwesentlich (Becker et al. 2001; Field et al. 2009; Watts et al. 1986). In Anlehnung an eine Studie von Compton et al. (2003), die einen emotionalen Stroop-Effekt nur während den ersten 16 Messungen zeigten, nahmen wir eine Analyse in explorativer Absicht vor, um einen möglichen Habituationseffekt bzgl. der Reaktionszeit erfassen zu können. Jedoch auch in dieser konnten wir keine Verlängerung der Reaktionszeit bei angstassoziierten Worten im Sinne eines emotionalen Stroop-Effektes nachweisen. Eine mögliche Erklärung für den ausbleibenden emotionalen Stroop-Effekt ist die Verwendung des ereigniskorrelierten Designs. In Studien, die den emotionalen Stroop-Effekt auf Verhaltensebene untersuchten, wurde gezeigt, dass es schwieriger ist, emotionale Wort zu ignorieren, wenn sie im Blockdesign aufeinander folgen (Compton et al. 2000; Dalglish 1995; Holle et al. 1997). Nach dem „*carry-over*-Effekt“ (Waters et al. 2005) werden Stimuli, die auf emotionale Stimuli folgen, langsamer beantwortet als solche, die auf neutrale folgen. Weiter konnten Waters und seine Kollegen (2005) zeigen, dass sich dieser *carry-over*-Effekt potenziert, wenn alle besorgniserregenden Stimuli wie in einem Blockdesign unmittelbar aufeinander folgen. Die Konzentration auf den folgenden Stimulus wird dabei dadurch erschwert, dass die Aufmerksamkeit auf dem vorangehenden Stimulus aufgrund dessen Bedeutung noch lange haften bleibt (Waters et al. 2003). Nach dem *carry-over*-Effekt würden emotionale Blöcke zu einer starken Verzögerung der Reaktionszeit führen, während sich im neutralen Wortblock extrem kurze Reaktionszeiten zeigen würden. Ein ereigniskorreliertes Design hat demnach zur Folge, dass sich Stroop-Effekte aufweichen können.

Studien mit verschiedenen Patientengruppen bestätigen den *carry-over*-Effekt (Holle et al. 1997; Kaspi et al. 1995). Bekräftigung findet dieser Aspekt in einer Studie von McNally (1998), die zeigt, dass ein *card*-Stroop, der immer im Blockdesign durchgeführt wird, besser zwischen PTSD-Patienten und Gesunden zu unterscheiden vermag als ein Computer-Stroop (ereigniskorreliert möglich). Auch die Übersichtsarbeit von Bar-Haim et al. (2007), in der emotionale Stroop-Effekte bei Patienten und Gesunden gegenübergestellt werden, sowie die Studie von McKenna et al. (2004) unterstreichen die Annahme, dass emotionale Stroop-Effekte bei Gesunden nur im Blockdesign nachweisbar sind.

Eine weitere Erklärung für unseren negativen Befund könnte sein, dass die Worte nicht von ausreichend ängstlichem Charakter waren, um einen Interferenz-Effekt auf Verhaltensebene zu erwirken. Compton et al. (2003) untersuchen den Einfluss der Intensität emotionaler Wortreize auf das Paradigma und gruppieren die emotionalen Stimuli dabei in „*high-arousal*“ und „*low-arousal*“. Das Ergebnis ist ein Interferenz-Effekt, der nur zwischen *high-arousal* und neutralen Worten auftritt.

Nach bestem Wissen ist unsere Arbeit die bis dato erste, die den COMT-PM im Rahmen eines emotionalen Stroop-Tests untersucht. Anders als erwartet, sind es nach unseren Ergebnissen die Met-Homozygoten, die sich signifikant von den Heterozygoten unterscheiden. Bisher gibt es nur wenige Studien, die emotionales Verhalten mit dem COMT-PM korrelieren. Eine Arbeit von Montag et al. (2008) zeigt jedoch anhand Messungen der Augenmuskel-Aktivität (Schreckreaktion; *startle reflex*), dass Met-Träger während unerfreulichen Stimuli eine deutlichere Verhaltensreaktion zeigen als Val-Träger.

Lonsdorf et al. (2014) mutmaßen, dass das Met-Allel mit einer erhöhten Vulnerabilität für emotionale Instabilität einhergeht (*angry bias*). Einer selektiven Aufmerksamkeitsverschiebung hin zu angstassoziierten Reizen - wie bei Met-Trägern beobachtet - wird eine wesentliche Rolle in der Entstehung affektiver Störungen zugeschrieben (Bar-Haim et al. 2007). Die Probanden sollen ein Bild mit negativ bzw. positiv emotionalem Gesichtsausdruck inmitten neutraler (Ablenkungs-) Stimuli so schnell wie möglich aufsuchen. Nur bei Val-Homozygoten wurde eine schnellere Reaktion auf positive Bilder beobachtet (*happy superiority*

*effect*). Dies wurde als protektive Aufmerksamkeitsverschiebung interpretiert, die den Met-Homozygoten fehlt. In Kombination mit einer *angry bias*, die bei allen Probanden gleichermaßen zu beobachten war, soll dieser fehlende Schutz zu einer mangelnden Widerstandsfähigkeit gegenüber Stressoren und negativen Erlebnissen führen (Lonsdorf et al. 2014).

Wie postuliert zeigen Met-Träger keinen emotionalen Stroop-Effekt, jedoch können wir anders als erwartet auch bei Val-Trägern keinen nachweisen. Allerdings gibt es wie auch bei AG-Aufgaben den Hinweis, dass Gesunde Unterschiede in der emotionalen Verarbeitung auf Verhaltensebene kompensieren können. In der Studie von Smolka et al. (2005) sollten Probanden zunächst *arousal* und Valenz der ihnen im folgenden präsentierten Stimuli (unfreundliche, freundliche, neutrale Bilder) bewerten. Die Auswertung zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen, woraus die Autoren fehlende Effekte auf Verhaltensebene folgern. Lediglich in ihren fMRT-Daten zeigte sich eine höhere Aktivierung im vlPFC bei Met-Trägern während der Präsentation unerfreulicher Bilder, was als fehlende Resilienz gewertet wurde. So könnte man den Gruppeneffekt im emotionalen Stroop-Paradigma, der aber keinen emotionalen Stroop-Effekt inkludiert, als auf Verhaltensebene nicht vollständig kompensierbare Verarbeitung betrachten, wobei die generell höhere Fehleranzahl der Met-Träger im emotionalen Stroop-Paradigma im Sinne reduzierter Resilienz gegenüber angstassoziierten Stimuli interpretierbar ist (Lonsdorf et al. 2014). Damit ließen sich diese Ergebnisse auch in das "tonisch-phasische Modell" der dopaminergen Neurotransmission nach Grace (1991) einordnen: Die höhere Fehleranzahl als Ausdruck mangelnder Fähigkeit der Aufmerksamkeitsverschiebung könnte auf fehlende Flexibilität kognitiver Handlungssteuerung zurückgeführt werden.

Alternativ könnte das ereigniskorrelierte Design Grund dafür sein, dass nur ein Gruppeneffekt jedoch kein Gruppen- *und* emotionaler Stroop-Effekt gesehen wurde (vgl. oben).

Zusammenfassung: Während einen kognitiven Stroop-Effekt eine Reihe vorausgegangener Studien bestätigen, ist auf Verhaltensebene keine Unterscheidung zwischen den COMT Varianten möglich. Neben methodischen

Ursachen könnten periphere Kompensationsmechanismen die Ergebnisse erklären. Das Fehlen eines emotionalen Stroop-Effektes wurde zunächst auf einen Habituationseffekt zurückgeführt, der sich jedoch nicht nachweisen ließ. Daher müssen andere Faktoren wie das gewählte Studiendesign, die Auswahl der Stimuli und insbesondere die Tatsache, dass hier gesunde Probanden untersucht wurden als Ursache in Erwägung gezogen werden. Die Frage, ob das Stroop-Paradigma als angstsensibles Messinstrument geeignet ist, kann auf Verhaltensebene nicht beantwortet werden.

#### ***4.2 Welchen Einfluss zeigen die COMT Varianten auf das autonome Nervensystem?***

Insgesamt ergibt die Erfassung peripherer Korrelate kein einheitliches Ergebnis. So lässt sich im kognitiven Paradigma bei allen Probanden eine höhere EDA bei inkongruenten Worten verglichen mit kongruenten nachweisen, jedoch geht dieser Effekt weder im kognitiven noch im emotionalen Paradigma mit signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz und der Blutdruckwerte einher. Es stellt sich daher die Frage, ob alle gemessenen Aktivierungsparameter in der Kürze der Zeit, für die ein Stimulus in unserem Paradigma präsentiert wurde, reagieren und so schnell Anpassungsvorgänge in unserem Körper einleiten können. Es gibt Studien, die eine Aktivierung des ANS während eines kognitiven Stroop-Paradigmas zeigen (Delaney et al. 2000). Dabei fällt jedoch auf, dass das kognitive Stroop-Paradigma in diesen Arbeiten modifiziert wurde und jeweils eine direkte Stresssituation erwirkt wurde; z.B. durch monetäre Entlohnung abhängig von der erbrachten Leistung (Delaney et al. 2000), durch die Erzeugung verschiedener Schwierigkeitsstufen des Paradigmas (Fechir et al. 2010) oder indem ein zusätzlicher Konflikt (verbaler und auditiver Interferenz-Effekt) generiert wurde (Tulen et al. 1989). Bei Hoshikawa et al. (1997) wird durch ein direktes Feedback, ob die Antwort auf das präsentierte Wort korrekt oder falsch war, eine Stresssituation erzeugt. Dieser explizite Stress könnte zu deutlicheren Ergebnissen als in unserer Untersuchung geführt haben. Zudem könnte man mehr ANS-Effekte



erwarten, wenn wie in der Studie von Delaney et al. (2000) eine ausgesetzte Belohnung das Ausmaß der Aktivierung verstärkend moduliert (Watanabe 1996). Außerdem trägt hier erneut das Argument, dass Interferenz-Effekte im Blockdesign (Hoshikawa et al. 1997; Tulen et al. 1989) deutlicher werden als im ereigniskorrelierten Design (Compton et al. 2003).

Daneben gibt es aber auch andere Autoren, die wie wir zu etwas widersprüchlichen Ergebnissen kommen. So zeigen Probanden in einer Studie von Silva et al. (2000) während eines kognitiven Stroop-Paradigmas ebenfalls einen Effekt auf die EDA, nicht aber auf Herzfrequenz und Blutdruck. Sie erklären ihre Ergebnisse damit, dass kardiovaskuläre Parameter sehr anfällig für äußere Einflussfaktoren sind. Bspw. beobachteten Callister et al. (1992), dass der arterielle Blutdruck vom Schwierigkeitsgrad des Paradigmas beeinflusst wird.

Die Ergebnisse der peripher-physiologischen Daten im emotionalen Stroop-Paradigma sind nicht signifikant. Es findet sich lediglich ein unerwarteter Trend für die Heterozygoten mit niedrigeren diastolischen Blutdruckwerten in der emotionalen verglichen mit der neutralen Bedingung. Jedoch wird im Vergleich der aus beiden Bedingungen gebildeten Differenzen im Vergleich der Genotypen deutlich, dass Heterozygote sich von homozygoten Val-Trägern signifikant in der Verarbeitung emotionaler und neutraler Reize unterscheiden. Dies ist ein Hinweis auf einen relevanten Unterschied in der emotionalen Reagibilität, die nach unseren Ergebnissen unter Heterozygoten größer als bei Val-Homozygoten zu sein scheint. Nachdem im kognitiven Stroop-Paradigma autonome Effekte darstellbar waren und in den Verhaltensdaten entsprechend der ausbleibenden emotionalen autonomen Effekte kein emotionaler Stroop-Effekt nachzuweisen war, wäre die naheliegendste Erklärung, dass das emotionale Stroop-Paradigma kein angstsensibles Messinstrument darstellt und daher nicht zwischen Val- und Met-Trägern unterscheiden kann. Dieser Verdacht ließe sich erhärten durch Studien, in denen ein Nachweis veränderter autonomer Messwerte während der Verarbeitung emotionaler Information gelingt, in denen man sich aber anderer Paradigmen bediente, um emotionale Interferenz-Effekte zu schaffen. Entsprechend fanden Hariri et al. (2003) in ihrem Paradigma bei gesunden Probanden, die einem

vorgegebenen Stimulus ein bedrohliches Bild (*match* Bedingung) zuordnen sollten oder aber diesen Stimulus nach seiner Herkunft (natürlich, z.B. Schlange bzw. artifiziell, z.B. Gewehr) (*label* Bedingung) eingruppierten sollten, einen deutlichen Anstieg der EDA in der *match* Bedingung. Die emotionale Interferenz führte also zur Aktivierung des ANS. Im Übrigen existieren bis dato keine Studien, die autonome Daten während eines emotionalen Stroop-Paradigmas erfassen, sodass die weitere Einordnung und Interpretation der Ergebnisse anhand Stroop-ähnlicher Paradigmen erfolgt.

Man könnte nach unseren Ergebnissen vermuten, dass das emotionale Stroop-Paradigma nur geringe emotionale Interferenzen erzeugen kann (vgl. Kapitel 4.3.2; ein zumindest in Teilen neural nachweisbarer emotionaler Stroop-Effekt), sich aber nicht bis auf die Ebene des Verhaltens (vgl. Kapitel 4.1) und ANS durchsetzt.

Zudem scheinen EDA und kardiovaskuläre Parameter recht labil zu sein: Schwartz et al. (1981) zeigen, dass die Reaktion des ANS mit der Valenz einer Emotion korreliert. Auch das gewählte Studiendesign scheint darüber zu entscheiden, ob Effekte auf autonomer Ebene messbar werden oder nicht. So verwenden Hariri et al. (2003) bspw. ein Blockdesign (vgl. auch Williams et al. 2001). Außerdem scheint das Aufmerksamkeitsniveau die Messung zu beeinflussen: Esteves et al. (1994) präsentieren ihren Probanden angstassoziierte Gesichter sowohl bewusst als auch unbewusst, wobei nur letztere zu einer Veränderung der EDA führten. Bezogen auf unsere Arbeit, die aufgrund der Dauer eines präsentierten Stimulus eine bewusste Darbietung erzeugt, lassen sich fehlende Effekte daher nicht zwangsläufig als mangelnde Zweckmäßigkeit des emotionalen Stroop-Paradigmas interpretieren.

Nach einer fMRT Studie von Williams et al. (2001) können Veränderungen der EDA auch abhängig von der Bewertung des emotionalen Stimulus sein. Sie beobachteten einen Anstieg der EDA während der Verarbeitung ängstlicher Gesichter, jedoch geht dies vornehmlich mit einem Aktivitätsanstieg der Amygdala und dem medialen PFC einher; Areale, die aktiviert werden, wenn der Organismus einen emotionalen Stimulus im Sinne einer *fight or flight* Reaktion und basierend auf subjektiven Erfahrungen beurteilt (LeDoux 1993). Keinen Anstieg der EDA beobachteten sie in Verbindung mit einem Aktivitätsanstieg lateraler präfrontaler

Areale, welche im Rahmen kontextbezogener kontrollierter Verarbeitung emotionaler Informationen involviert sind (Williams et al. 2001) (vgl. Gray 1987). Dies wäre eine weitere Erklärung dafür, warum sich in unserer Arbeit, in der lateraler und inferiorer PFC Gegenstand der Messung waren, im emotionalen Stroop-Paradigma keine Veränderungen der EDA erfassen ließen.

Auch stellt sich die Frage, ob die Präsentation der Stimuli bzw. die Interstimulusintervalle im ereigniskorrelierten Design für einen messbaren Anpassungsvorgang zu kurz gewählt wurden (Codispoti et al. 2006). Bedenkt man, wieviel Zeit die hämodynamische Antwort in Anspruch nimmt (vgl. Kapitel 1.4), könnte auch das eine Erklärung dafür sein, dass wir keine stärkeren oder weniger starken Effekte auf Ebene des ANS sehen.

Schließlich könnte ein Fehlen autonomer Effekte bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli auf einen Habituationseffekt (Foa et al. 1986) zurückzuführen sein. Da es eine gute Datengrundlage mit Hinweisen auf einen EDA-Habituationseffekt sowohl bei emotionalen Stroop-Paradigmen als auch anderen Paradigmen mit emotionalem Stimulusmaterial gibt (Bradley et al. 1993; Codispoti et al. 2006; McKenna et al. 1995), wurde eine explorative Datenanalyse für die EDA-Daten im emotionalen Stroop-Paradigma durchgeführt. Eine Studie von Codispoti et al. (2006) mit gesunden Probanden untersucht den Einfluss repetitiver Darbietungen emotional negativer, positiver und neutraler Stimuli auf EDA, Herzfrequenz und *late positive potential* (LPP). Während der Anstieg der LPP-Amplitude in der emotionalen verglichen mit der neutralen Bedingung über das gesamte Experiment hinweg zu beobachten war, zeigten EDA und Herzfrequenz eine rasche Habituation: Über die ersten 10 Stimuli war noch ein signifikanter Unterschied im Anstieg der EDA und der Herzfrequenz während der emotionalen verglichen mit der neutralen Bedingung zu beobachten, jedoch fielen die Parameter im Verlauf rasch ab, sodass kein Unterschied mehr zwischen den Bedingungen messbar war. Auch auf Verhaltensebene können solche Habituationseffekte nachgewiesen werden (McKenna et al. 1995). Wir konnten hingegen in unserer Arbeit auch in den ersten 10 Wortstimuli keinen Effekt der EDA im Vergleich emotionaler zu neutralen Worte nachweisen. Allerdings könnte dies daran liegen, dass McKenna et al. (1995) ein Blockdesign verwendeten. Außerdem unterscheidet sich die Arbeit

von Codispoti et al. (2006) von der unseren darin, dass den Probanden Bilder präsentiert wurden. Im Vergleich hierzu können Worte weniger emotional wirken (vgl. Kensinger et al. 2006). Zudem mussten unsere Probanden eine Aufgabe mit den präsentierten Worten erfüllen und waren dadurch womöglich so abgelenkt vom emotionalen Inhalt, dass dessen Wirkung abgeschwächt wurde.

Uns interessierte zudem, ob sich die Gruppen auf autonomer Ebene während der Verarbeitung angstassoziierter Worte unterscheiden und es einen Hinweis darauf gibt, dass die mutmaßlich für PS vulnerablen Val-Träger mit einer stärkeren ANS-Reaktion auffallen. Einen signifikanten Gruppeneffekt konnten wir aber weder in den kardialen Parametern noch in der EDA nachweisen.

Hierfür kommen verschiedene Erklärungen infrage. Die naheliegendste Begründung liegt darin, dass wir eine Stichprobe aus Gesunden untersuchten. Einleitend genannte Studien, die eine Alteration der HRV nachweisen, gründen ihre Ergebnisse auf Patientengruppen. Auch die etwas später von Kang et al. (2010) postulierte Assoziation zwischen Met-Trägern und erhöhtem Sympathikotonus bezieht sich auf eine Patientengruppe mit PS. Vergleichbare Studien, die den Zusammenhang zwischen COMT-PM und ANS insbesondere der HRV an Gesunden untersuchten, liegen nach bestem Wissen bisher nicht vor.

Mitverantwortlich für das Ausbleiben von Effekten könnte die Beeinflussbarkeit und Variabilität der HRV sein. Sie verändert sich bspw. abhängig vom Alter und nimmt mit den Lebensjahren ab (Umetani et al. 1998). Dieser Aspekt kann in der vorliegenden Arbeit allerdings vernachlässigt werden: Eine Korrelation zwischen HRV und Alter ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $r=-0.093$ ,  $p=0.344$ ). Des Weiteren wird eine Abhängigkeit von der Tageszeit beschrieben (Malpas et al. 1990). Da unsere Messungen nicht immer zur selben Tageszeit erfolgen konnten, könnte dies ebenfalls die Ergebnisse beeinflusst haben. Außerdem gibt es technisch mehrere Möglichkeiten, HRV Parameter zu erheben. Neben der hier verwendeten zeitbezogenen Analyse existieren frequenzbezogene Analyseverfahren. Zwar gibt es keine Evidenz für eine Überlegenheit des einen oder anderen Verfahrens. Ein verfahrensabhängiger Einfluss auf die Ergebnisse ist aber dennoch nicht auszuschließen.

Zusammenfassung: Im kognitiven Stroop-Paradigma zeigen sich Hinweise auf eine unterschiedliche peripher-physiologische Reaktion in beiden Bedingungen (Ergebnisse EDA). Dagegen scheint es keinen emotionalen Stroop-Effekt auf autonomer Ebene zu geben. Studien, die den Zusammenhang niedriger HRV und erhöhter Amygdala-Aktivierung einhergehend mit verminderter präfrontaler Aktivierung zeigen konnten, unterstützen unsere Hypothese einer verminderten HRV bei Val-Trägern (Thayer et al. 2012). Allerdings lassen sich nach unseren Ergebnissen ähnlich wie auf Verhaltensebene Val-Träger nicht von Met-Trägern im Sinne einer geringeren HRV oder stärkeren Aktivierung des ANS unterscheiden. Eine entscheidende Erklärung dafür könnte sein, dass unsere Stichprobe aus gesunden Probanden bestand.

### **4.3 Welchen Einfluss zeigen die COMT Varianten auf den präfrontalen Kortex?**

#### **4.3.1 fNIRS**

Die Ergebnisse der fNIRS im kognitiven Stroop-Paradigma korrelieren mit denen der Verhaltensdaten und der EDA: Alle drei COMT Varianten zeigen wie erwartet im DLPFC und INFPFC eine höhere Aktivität bei inkongruenten Worten verglichen mit kongruenten. Dies passt gut zu Ergebnissen vorangegangener Bildgebungsstudien (Banich et al. 2000; Banich et al. 2001; Compton et al. 2003; Ehli et al. 2005; Leung et al. 2000; Purmann et al. 2015; Taylor et al. 1997). Die erhöhte Aktivierung während inkongruenter Stimuli kommt einer momentanen höheren kognitiven Leistung gleich, die zur Aufmerksamkeitskontrolle benötigt wird (Leung et al. 2000). Vorstellbar wäre, dass der DLPFC dabei eine Art Kontrolle und Neubewertung der im Paradigma vorgegebenen Regeln im Sinne einer Überprüfung der Einhaltung dieser Regeln übernimmt (BA 46), dass er aber auch bei der Erkennung potentieller Fehler eine Rolle spielt (BA 9) (Leung et al. 2000). Die beobachtete Aktivierung im INFPFC (BA 45) könnte für die Unterdrückung eines automatisierten Vorgangs, in diesem Fall der Verbalisierung und das Lesen der Farbworte relevant sein (Jonides et al. 1998; Leung et al. 2000). Zudem ist die BA 45 darin eingebunden, relevante Informationen aus mehreren

angebotenen Informationen auszuwählen und diese jederzeit abrufen zu können (Thompson-Schill et al. 1997). Die Ergebnisse für den INFPFC, nach denen als statistischer Trend der Interferenz-Effekt in der rechten Hemisphäre deutlicher ausfällt als in der linken, könnten darauf hindeuten, dass der INFPFC besonders rechtshemisphärisch für die Differenzierung aufgabenrelevanter und -irrelevanter Informationen zuständig ist. Nach Vendrell et al. (1995) scheint die rechtsfrontale Hemisphäre insbesondere im Rahmen von anhaltenden Aufmerksamkeitsprozessen während eines Stroop-Paradigmas aktiv zu sein, was für eine fehlerfreie Bearbeitung der Aufgabe über eine längere Zeit hinweg notwendig ist. Sie nehmen dabei Bezug auf Arbeiten von Mesulam (1981) bzw. Mesulam (1990).

Anders als erwartet unterscheidet sich die FCA unter den drei COMT Varianten im kognitiven Stroop-Paradigma nicht. Studien, die keinen COMT assoziierten kognitiven Stroop-Effekt auf Verhaltensebene nachweisen konnten, finden aber zumeist einen modulierenden Einfluss auf neuraler Ebene (z.B. Ho et al. 2005; Jaspard et al. 2014). Die Arbeit von Egan et al. (2001) war eine der ersten, die den COMT-PM im Hinblick auf seinen Einfluss auf die Exekutivfunktion mittels Bildgebung untersuchte. Ein höheres Maß an Aktivierung im DLPFC bei den Val-Homozygoten wurde dabei als ineffiziente Leistung und Störung der Hirnphysiologie interpretiert. Für ein gruppenäquivalentes Ergebnis müssen Val-Träger mehr Aktivierung aufwenden. Egan et al. (2001) führen diesen Aktivierungsunterschied auf ein mit dem Val-Allel assoziiertes dopaminerges Defizit zurück, das ihrer Meinung nach über eine Störung der kognitiven Funktion im PFC zu pathologischen Erkrankungen aus dem psychischen Formenkreis führen kann, wenngleich sie einen nur schwachen Effekt mit geringer *Odds ratio* einräumen. Während die Metaanalyse von Barnett et al. (2008), die kognitive Leistung auf Verhaltensebene im Hinblick auf den COMT-PM untersuchen (vgl. Diskussion der Verhaltensdaten), keine signifikanten Zusammenhänge nachweisen kann, kommt die Metaanalyse von Mier et al. (2010) mit der Idee der intermediären Phänotypen den Einflüssen des COMT-PM auf die kognitive Funktion näher: Aus 20 *imaging genetics* Studien ziehen sie den Schluss, dass sich

der COMT-PM in Form einer effizienteren Nutzung präfrontaler Ressourcen bei den Met-Trägern auswirkt und zeigen, dass der modulierende Effekt wahrscheinlich am deutlichsten im DLPFC zum Tragen kommt. Auch unsere Arbeit bedient sich eines intermediären Phänotypen. Dennoch gelingt es nicht, einen Gruppeneffekt auf neuraler Ebene nachzuweisen. In der Metaanalyse von Mier et al. (2010) fällt auf, dass keiner der Autoren ein Stroop-Paradigma zur Untersuchung der FCA verwendet. Nach bestem Wissen gibt es neben unserer Arbeit nur eine weitere Autorengruppe, die den COMT-PM anhand eines kognitiven Stroop-Paradigmas untersucht und die Ergebnisse zugleich mit einer Art der funktionellen Bildgebung korreliert. Allerdings bedienen sich Jaspar et al. (2014; 2016) eines modifizierten kognitiven Stroop-Paradigmas, bestehend aus drei immer wiederkehrenden Blöcken. Die Blöcke setzen sich alle aus inkongruenten, kongruenten und neutralen Stimuli zusammen, unterscheiden sich jedoch im jeweiligen Anteil. Der erste Block enthält vorwiegend inkongruente, der zweite vorwiegend kongruente und der dritte vorwiegend neutrale Stimuli. Insgesamt werden 45 Blöcke in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Ihr Studiendesign ist eine Mischung aus ereigniskorreliertem Design und Blockdesign. Dass unterschiedliche kognitive Paradigmen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können, wurde nicht nur für die drei COMT Varianten auf Verhaltensebene gezeigt (Solis-Ortiz et al. 2010). Auch lassen sich abhängig von der Gestaltung einer Konfliktaufgabe unterschiedliche Muster der neuralen Aktivierung darstellen (Fan et al. 2003). Letztlich wären weitere Studien nötig, die den COMT-PM in dieser Konstellation untersuchen, um unseren Ergebnissen eine zuverlässige Gewichtung geben zu können. Die einfachste Erklärung für fehlende Gruppeneffekte in unserer Arbeit ist die einer nicht zu bestätigenden Hypothese. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass der COMT-PM keinen Einfluss auf Aktivierungsmuster im kognitiven Stroop-Paradigma hat.

Eine potentielle Begründung für ein falsch negatives Ergebnis liegt in der Stichprobenauswahl, sodass es generell durchaus Effekte auf neuraler Ebene geben könnte, diese jedoch in speziell unserer Stichprobe statistisch nicht signifikant wurden. Bspw. könnte man spekulieren, dass die Anwendung direkter t-Tests zwischen den Val- und Met-Homozygoten zu Gruppeneffekten geführt

hätten, die in unserer Arbeit durch eine strenge Bonferronikorrektur verloren gingen. So finden Ho et al. (2005) in einer Gesamtstichprobe aus mehr als 200 Patienten und Gesunden zunächst keine Assoziation zwischen den drei COMT Varianten und der präfrontalen Aktivierung. Im direkten Vergleich der Homozygoten in einer ausgewählten kleineren Stichprobe von 13 Patienten konnten sie während eines *n-back*-Paradigmas bei Val-Homozygoten jedoch eine höhere PET-Aktivierung im linken DLPFC verglichen mit Met-Homozygoten zeigen. Weitere Aspekte bezüglich der Bedeutung der Stichprobe werden ausführlich in Kapitel 4.4.1 diskutiert.

Schließlich könnten auch Aufhebungs-Effekte das Ausbleiben von Gruppeneffekten erklären. Wie die Auswertung von Mier et al. (2010) zeigt, kann in vielen Studien eine stärkere DLPFC Aktivierung bei Val-Trägern während kognitiver Paradigmen nachgewiesen werden, während bei Met-Trägern emotionale Verarbeitungsprozesse mit erhöhter Aktivierung im PFC einhergehen. Denkbar wäre, dass sich diese mit dem jeweiligen Allel assoziierten Aktivierungs-Effekte im Rahmen des ereigniskorrelierten Modells in unserer Arbeit gegenseitig aufheben.

Während sich unsere Hypothese eines kognitiven Interferenz-Effekts bestätigte, konnte ein emotionaler Interferenz-Effekt über alle drei Gruppen hinweg nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von zahlreichen Studien mit gesunden Probanden (Compton et al. 2003; Etkin et al. 2011; Feng et al. 2018; Isenberg et al. 1999; Whalen et al. 1998). Eine mögliche Ursache für den fehlenden emotionalen Interferenz-Effekt könnte damit zusammenhängen, dass es keine emotionalen Prozesse sind, die beim emotionalen Stroop-Paradigma eine Aktivierung im DLPFC hervorrufen, sondern diese Aktivierung ein Abbild kognitiver Prozesse ist: Beim klassischen kognitiven Stroop-Paradigma bewirkt nicht nur die interferierende Bedingung einen Effekt, auch entstehen Effekte aufgrund sich unterscheidender Schwierigkeitsgrade bei der Angabe der Druckfarbe inkongruenter und kongruenter Farbworte (Ehlis et al. 2005). Zwischen kognitiver Interferenz und Schwierigkeitsgrad der Aufgabe lässt sich im Paradigma also nicht unterscheiden, sodass der Stroop-Effekt stets neben Interferenz-Effekten auch sich unterscheidende Aufgabenschwierigkeiten



impliziert (Ehlis et al. 2005). Demnach könnte man die fehlenden Effekte im emotionalen Stroop-Paradigma dadurch erklären, dass sich die Angaben angstassoziierter und neutraler Stimuli nicht so sehr im Schwierigkeitsgrad unterscheiden wie die Angaben im klassischen Stroop-Paradigma. Die Vorstellung, den DLPFC mit ausschließlich kognitiver Konfliktkontrolle zu verbinden, wird in Kapitel 4.5 nochmals kritisch diskutiert.

Eine naheliegende weitere Erklärung findet sich in der Auswahl der ROI. Zwar erfolgte diese orientierend an literarischen Erkenntnissen (Compton et al. 2003; Mitterschiffthaler et al. 2008), dennoch wäre es möglich, dass emotionale Interferenz-Effekte in Bereichen (des PFC) aufgetreten sind, die in unserer Arbeit nicht analysiert wurden. So gibt es nicht wenige Studien, die den emotionalen Stroop-Effekt in anderen kortikalen (u.a. ACC, medialer PFC, präcentraler Gyrus) bzw. subkortikalen (u.a. Amygdala, Insel) Bereichen sehen (Checkko et al. 2013; Compton et al. 2003; Isenberg et al. 1999; Mohanty et al. 2005; Whalen et al. 1998). Wiederholt angesprochen wurde bereits die Bedeutung des verwendeten Studiendesigns. So kommt bspw. bei Bar-Haim et al. (2007); Compton et al. (2003); Isenberg et al. (1999); Whalen et al. (1998) und Mohanty et al. (2005) ein Blockdesign zur Anwendung, wobei all diese Autoren vom Nachweis eines emotionalen Stroop-Effekts auf neuraler Ebene berichten, den wir im ereigniskorrelierten Design aber nicht sehen.

Einen signifikanten COMT assoziierten emotionalen Interferenz-Effekt können wir ebenfalls nicht nachweisen. Allerdings wird in den Ergebnissen des DLPFC deutlich, dass sich die COMT Varianten zumindest trendwertig in der Verarbeitung emotionaler und neutraler Reize voneinander unterscheiden: Die kortikale Aktivierung bei Heterozygoten verhält sich reziprok zu ebendieser bei Met-Homozygoten. Wieder ergibt sich damit ein Hinweis auf unterscheidbare emotionale Reagibilität unter den COMT Varianten. Allerdings fallen anders als in den Ergebnissen des ANS und anders als hypothetisch erwartet im Vergleich zu den Heterozygoten die Met-Homozygoten mit einer niedrigeren emotionalen Reagibilität auf. Unsere Ergebnisse liefern keinen Hinweis auf eine Val-Allel assoziierte Hypofrontalität während der Verarbeitung emotionaler Stimuli, die im Sinne einer dysfunktionalen *top-down* Kontrolle eine höhere Aktivierung der

Amygdala bedingen könnte (vgl. Kapitel 1.2.2.2). Dies widerspricht dem Gros der Literatur, wonach zumindest ein modulierender Effekt des COMT-PM auf die präfrontale Aktivität angenommen wird. Nach Domschke et al. (2008) sind Val-Träger aufgrund des gesteigerten DA-Abbaus mit konsekutiv veränderter Verarbeitung angstassoziierter Stimuli womöglich anfälliger für die Manifestation einer PS. In einer zweiten Arbeit konnte dann auch bei gesunden Kontrollen eine Val-assoziierte verstärkte Aktivierung in der (vornehmlich linksseitigen) Amygdala und im lateralen PFC nachgewiesen werden (Domschke et al. 2012). Zwar sind mittels fNIRS keine direkten Aussagen über tiefer gelegene Hirnstrukturen wie die Amygdala möglich (vgl. Kapitel 1.4). Allerdings geht man mittlerweile davon aus, dass die Rolle der Amygdala in der Entstehung der PS überschätzt wurde (Dresler et al. 2013) und vielmehr das gesamte neurale Angstnetzwerk, das u.a. ACC (Dresler et al. 2013) und PFC (Berkowitz et al. 2007) miteinschließt, aktiviert wird. Daher nehmen wir an, dass bei ausbleibender präfrontaler Aktivierung in unserer Arbeit auch keine COMT-Effekte bzgl. der Amygdala Aktivierung messbar gewesen wären.

Kempton et al. (2009) weisen bei Val-Homozygoten eine erhöhte Aktivierung in der linkseitigen Amygdala nach, wobei dieser Unterschied besonders in der weiblichen Subgruppe zum Vorschein kam. Die niedrigere Amygdala-Aktivierung bei den weiblichen Met-Homozygoten in dieser Studie wird interpretiert als Folge einer gegenüber Val-Homozygoten effizienteren PFC-Funktion. Auch in der oben bereits aufgeführten Studie von Domschke et al. (2012) wird dieser geschlechterspezifische Unterschied sichtbar. Und auch diese Autoren deuten ihr Ergebnis als ein Defizit effizienter kognitiver Kontrollfunktionen bei der Verarbeitung angstassoziierter Stimuli bedingt durch ein mangelndes dopaminerges Transmissionsangebot insbesondere bei weiblichen Val-Homozygoten. Indem sie zeigen, dass mit der Aktivierung in der Amygdala eine Hyperaktivierung im DLPFC einhergeht, können sie ihre Auslegung weiter bestätigen. Bishop et al. (2006) weisen die mit dem Val-Allel positiv korrelierende Aktivierung ebenfalls in frontalen Kortexarealen (linker vlPFC, linker OFC) nach, nicht jedoch in der Amygdala. Sie interpretieren allerdings ihre Ergebnisse anders und sehen die vergleichsweise niedrige Aktivität des PFC der Met-Träger als deren

eingeschränkte Fähigkeit, Kontrollmechanismen zu akquirieren (*top-down*), die bei der Konfrontation mit negativen nicht aufgabenrelevanten Reizen (*distractor*) notwendig wären, um die Aufgabenstellung noch korrekt beantworten zu können. Zudem lassen sich auch Studien aufführen, die eine positive Korrelation zwischen der Anzahl an Met-Allelen und präfrontaler Hyperaktivierung nachweisen (Drabant et al. 2006; Mier et al. 2010; Smolka et al. 2005; Williams et al. 2010). Die Autoren solcher Studien sehen im Gegensatz zu Bishop et al. (2006) den Nachteil in der Hyperaktivierung, welche die Met-Träger in der Verarbeitung emotionaler Stimuli benachteiligen würde. Sie blieben aufgrund einer gewissen Inflexibilität geradezu auf negativen Reizen haften (Drabant et al. 2006) und würden eine *negativity bias* zeigen (Williams et al. 2010). Unterstützt werden diese Ergebnisse durch Studien, die bei depressiven Patienten höhere basale Katecholamin-Spiegel als bei gesunden Kontrollen fanden (Wyatt et al. 1971), durch Studien, die eine höhere Angstbereitschaft bei Met-Homozygoten zeigen (Enoch et al. 2003), durch solche, die bei weiblichen COMT *Knockout*-Mäusen ein gesteigertes ängstliches Verhalten nachweisen (Gogos et al. 1998), oder auch durch Studien, die eine verminderte Selbstkontrolle bei den Met-Trägern zeigen (Williams et al. 2010) sowie durch bereits einleitend zitierte Studien, die das Met-Allel mit Krankheiten aus dem psychischen Formenkreis assoziiert sehen (Ohara et al. 1998b; Woo et al. 2004).

Der wesentliche Unterschied zu oben aufgeführten Studien, die entweder eine gesteigerte präfrontale Aktivierung bei Val-Trägern oder eine Hypofrontalität respektive gesteigerte Aktivierung präfrontaler Areale bei den Met-Trägern zeigen, liegt darin, dass all diesen Ergebnissen Paradigmen zugrunde liegen, bei denen emotionale Gesichtsausdrücke oder Bilder die Aktivierung neuraler Netzwerke auslösen sollen, wohingegen in unserer Arbeit verbales Stimulusmaterial verwendet wird. Untersuchungen haben gezeigt, dass Bildmaterial verglichen mit verbalen Stimuli schneller und bevorzugt verarbeitet wird (Azizian et al. 2006). So könnte das Erfassen der Wörter von kognitiven Begleitprozessen überlagert werden, die beim Lesen und Wahrnehmen ablaufen und welche die eigentliche emotionale Komponente der Worte dann abmildern. Hinojosa et al. (2009) konnten in einem Stroop-Paradigma, das Worte und Bilder kombinierte,

interessanterweise nachweisen, dass emotionale Interferenz-Effekte nur bei Bild- nicht aber bei Wortstimuli entstanden. Es ist anzunehmen, dass es diese Unterschiede auch auf neuraler Ebene gibt und Gesichter und Bilder dementsprechend neurale Areale gewissermaßen zuverlässiger aktivieren als angstassoziierte Worte (vgl. Kensinger et al. 2006). Auf der anderen Seite sind Worte deutlicher in ihrer Informationsvermittlung, signalisieren eine klare Botschaft und liefern weitaus weniger Spielraum hinsichtlich ihrer Interpretationsmöglichkeit als dies bei Bildern der Fall wäre. So kann ein ärgerliches Gesicht für den einen tatsächlich Ärger bedeuten, für den andern aggressiv wirken, dagegen ist das Wort „Ärger“ klar definiert und jeder weiß, was damit gemeint ist.

Ebenfalls an Eigenschaften des Stroop-Paradigmas geknüpft ist die Frage wie bzw. ob der Proband in die Testaufgabe eingebunden wird: Für fMRT Studien konnte gezeigt werden, dass das Signal während der rein passiven Wahrnehmung von Bildern höher ist verglichen mit Paradigmen, die eine explizite Lautreaktion verlangen oder bei denen eine Zuordnung erfolgen soll (z.B. einem ängstlichen Gesichtsausdruck einen sprachlichen Begriff zuordnen oder wie in einem emotionalen Stroop-Paradigma Antwortgabe mittels Tastendruck) (Hariri et al. 2000). Nicht nur die Signalstärke, sondern auch welche Strukturen innerhalb des neuralen Angstnetzwerkes aktiviert werden, hängt womöglich mit diesem Aspekt zusammen (Drabant et al. 2006; Smolka et al. 2005), sodass dadurch die neural gemessene emotionale Verarbeitung verändert werden könnte (Lange et al. 2003; Taylor et al. 2003). Zudem könnten fehlende Effekte in dem Sinne an das Stroop-Paradigma gebunden sein, dass sich emotionale Worte nicht genug von neutralen unterscheiden, um eine signifikant höhere Aktivierung auszulösen. So zeigt die Studie von Domschke et al. (2008) ebenfalls keine Gruppeneffekte im Vergleich emotionaler vs. neutraler Gesichter. Effekte treten lediglich im Vergleich mit einem Kontrollstimulus auf, der kein Gesicht, also eine andere Stimulusdimension darstellt. Eng damit verknüpft ist die bereits bei den Verhaltensdaten diskutierte Frage, ob die ausgewählten Worte in der Intensität ihrer emotionalen Färbung nicht stark genug waren, signifikant unterschiedliche Effekte auszulösen (Compton et al. 2003).

Weitere Aspekte, die zur Diversität der Studienergebnisse beigetragen haben könnten, werden im Kapitel 4.5 aufgeführt und diskutiert.

In Anbetracht der Heterogenität der literarisch vorbeschriebenen und der unseren Ergebnisse scheint eine sture Einteilung in das "Risiko-Allel" Valin und das „Glücks-Allel“ Methionin zu einfach, um die Beziehung zwischen COMT-PM und PFC zu beschreiben (Winterer et al. 2004). Ein Modell, das die dopaminergen modulierenden Effekte dezidiert darstellt, wurde bereits mit der Theorie von Bilder et al. (2004) beschrieben, die Bezug auf die tonisch-phasisch dopaminerge Neurotransmission nimmt (Grace 1991). Ein weiteres Modell, das zeigt, wie komplex dopaminerge Einflüsse reguliert werden, ist das der invertierten U-förmigen Kurve: Vereinfacht stellt man sich in einem gedachten Koordinatensystem, das die Beziehung zwischen der FCA (y-Achse) und präfrontaler DA-Konzentration (x-Achse) beschreibt, diese als eine umgekehrte U-förmige Kurve vor (Goldman-Rakic et al. 2000). Ausgehend von einem Urzustand befinden sich Met-Homozygoten demnach am Scheitelpunkt der Kurve, Val-Homozygoten mit niedrigeren präfrontalen DA-Konzentrationen am linken aufsteigenden Schenkel. Wo sich der Proband respektive Patient aber tatsächlich befindet, hängt von seiner genetischen Ausstattung (z.B. COMT-PM) ab, aber auch von allen COMT (un)abhängigen Faktoren, die ebenfalls den DA-Spiegel verändern; darunter Stressfaktoren (Buckert et al. 2012), Alter (Nagel et al. 2008; O'Hara et al. 2006), Geschlecht (Domschke et al. 2012; Kempton et al. 2009) oder Medikamente (Mattay et al. 2002; Tunbridge et al. 2004). Durch solche den DA-Spiegel verändernde Einflüsse können Val-Homozygote dem Scheitel näher kommen bzw. sich Met-Homozygote von ihrem nahezu optimalen DA-Niveau entfernen, wodurch sich ihre präfrontale Funktion verschlechtern kann. Dies wiederum erklärt womöglich die heterogenen Messergebnisse. Beispielsweise konnten Mattay et al. (2003) während einer AG-Aufgabe zeigen, dass die Verabreichung eines monoaminergen Medikaments (Amphetamin) zu einer effizienteren Leistung des PFC (gemessen als niedrigere Aktivierung im fMRT) bei gesunden Val-Homozygoten führte, während sich die Met-Homozygoten verschlechterten. Die Wirkung, die COMT auf die präfrontale Aktivität hat, hängt also von der Gesamtheit

weiterer COMT (un)abhängiger Faktoren ab, die Einfluss auf die DA-Verfügbarkeit im PFC haben. Es kommt daher offenbar erheblich darauf an, welche Versuchspersonen innerhalb einer Stichprobe miteinander verglichen werden. Das Fehlen von Gruppeneffekten in unserer Arbeit kann somit durch eine zu heterogene Stichprobe bzw. einen Mangel einbezogener Kovariaten bedingt sein. Ein weiteres Argument, das gegen ein streng dualistisches Modell spricht, findet sich im *warrior/worrier*-Modell von Goldman wieder (Goldman et al. 2005) (vgl. Kapitel 1.6).

Die Frage, ob eine lokale Differenzierung präfrontaler Aktivierungsmuster während eines emotionalen und kognitiven Stroop-Paradigmas möglich ist, kann nach unseren Ergebnissen nicht beantwortet werden, da sich nur kognitive, aber keine emotionalen Stroop-Effekte darstellen ließen.

Dass der Großteil der insgesamt 52 Kanäle beim Vergleich der Bedingungen gegen die Grundaktivität statistische Signifikanz erreichten (49 in der Bedingung inkongruent, 50 in der Bedingung kongruent, 47 in der Bedingung angstassoziiert, 48 in der Bedingung neutral), war Voraussetzung für diese Arbeit und berechtigt überhaupt, sich weiter mit ihrer Fragestellung zu beschäftigen. Es bestätigt die vielfach postulierte Hypothese einer im Vergleich zur Grundaktivität ansteigenden Kortex-Aktivität, die im Rahmen kognitiver und emotionaler Stimuli beobachtet wird. Wir interpretieren diese Aktivität als Nachweis, dass wir sowohl mit inkongruenten und kongruenten, aber auch mit emotionalen und neutralen Worten den Kortex stimulieren können. Im Kontrastvergleich inkongruent vs. kongruent erreichten 21 der insgesamt 52 Kanäle statistische Signifikanz, während im Vergleich angstassoziiert vs. neutral kein einziger Unterschied signifikant wurde. Es deutet sich also bereits beim Vergleich über alle Probanden hinweg und einer Gesamtbetrachtung des Kortex ungeachtet der ROI an, dass im emotionalen Stroop-Paradigma keine Unterscheidung mehr zwischen interferierenden und nicht-interferierenden Informationen stattfindet. Wie bereits angesprochen kann diese fehlende Unterscheidung entweder auf die ähnliche Aufgabenschwierigkeit emotionaler und neutraler Stimuli oder auf eine generelle Unzuverlässigkeit als Messinstrument zur Erfassung emotionaler Prozesse zurückgeführt werden.

Dieser Aspekt und seine Bedeutung für die Interpretation aller Ergebnisse wird in Kapitel 4.5 erneut aufgegriffen.

Zusammenfassung: Unsere Ergebnisse des kognitiven Stroop-Paradigmas reflektieren die Aufgaben des PFC als Kontroll-, Bewertungs- und Prüfungsinstanz von zu erbringenden Leistungen (DA 46) sowie seiner Fehlererkennungsfunktion (BA 9). Aktivierung tritt auch im Rahmen der Inhibition automatisierter Vorgänge (BA 45) auf. Während viele Studien Hinweise darauf liefern, dass Met-Träger gegenüber Val-Trägern einen kognitiven Leistungsvorteil haben, jedoch ein geringes Maß an emotionaler Resilienz besitzen und daher anfälliger für mentale Erkrankungen scheinen, können diese Gruppeneffekte mit unseren Ergebnissen nicht bestätigt werden. Zur Erklärung lassen sich Unterschiede in den verwendeten Paradigmen oder die Ablehnung der Hypothese anführen. Die Anwendung des Stroop-Paradigmas, die Definition der ROI aber auch das ereigniskorrelierte Studiendesign kommen als Begründung für die fehlenden emotionalen Interferenz-Effekte infrage. Als Ursache für den fehlenden Nachweis einer Hypofrontalität bei Val-Trägern im Sinne einer dysfunktionalen *top-down* Kontrolle werden ebenfalls an das Stroop-Paradigma gebundene sowie weitere methodische Erklärungen in Erwägung gezogen. Die Ergebnisse zu erklären, scheint vor dem Hintergrund der heterogenen Studienlage komplex; zumal *Hyper-* und *Hypoaktivierungen* von Autoren unterschiedlich interpretiert werden.

Zu den modulierenden Effekten des COMT-PM auf die präfrontale Aktivität und auf die Emotionsverarbeitung existieren verschiedene Modelle. Eine Möglichkeit, diese unterschiedlichen literarischen Ergebnisse in einen Konsens zu bringen, wurde im Modell der umgekehrten U-förmigen Kurve gezeigt.

#### 4.3.2 P300

Die Ergebnisse der P300 zeigen keinen COMT-Effekt. Die Hypothese, das Val-Allel würde im Gegensatz zum Met-Allel einen modulierenden Einfluss auf die P300 nehmen, ließ sich damit nicht bestätigen. Bisher existieren wenige Studien, die sich mittels EKP spezifisch mit dem emotionalen Einfluss des COMT-PM beschäftigen. Herrmann et al. (2009) erfassen in einem emotionalen EKP-Paradigma mit 81

gesunden Probanden die *early posterior negativity* (EPN), welche occipital bereits zwischen 170-300 msec nach Stimuluspräsentation erfasst wird und die initiale Phase der sensorischen Informationsverarbeitung (*encoding*) emotionaler Stimuli reflektiert (Schupp et al. 2003). Herrmann et al. (2009) zeigen, dass das Met-Allel mit einer höher negativen EPN-Amplitude (= höhere Aktivität) bei der Verarbeitung negativer Stimuli assoziiert ist. Als Interpretation ihrer Ergebnisse bieten sie zwei Möglichkeiten an: entweder die einer eingeschränkten Fähigkeit der Met-Träger, ihre Aufmerksamkeit von negativen Stimuli abzuwenden (Bishop et al. 2006) oder aber die einer gesteigerten Beschäftigung mit negativen Stimuli im Sinne einer Aufmerksamkeitsverschiebung (*attentional bias*; vgl. Kapitel 1.2.2.3). Ungeachtet eines hier postulierten nicht Val-, sondern Met-Allel assoziierten COMT-Effekts, könnte eine Erklärung für den ausbleibenden Gruppeneffekt in unserer Arbeit demnach in der Wahl der EKP Komponente liegen. Möglicherweise hätte die Erfassung einer Komponente, die man mit zeitlich früher stattfindenden Verarbeitungsprozessen assoziiert, zu anderen Ergebnissen geführt, sodass die P300, die späte und bereits bewusst gewordene Verarbeitungsschritte reflektiert (Hunter et al. 2001; Picton 1992), nicht das geeignete Potential darstellt und zeitlich früher ablaufende Effekte der Aufmerksamkeitsverschiebung übersehen wurden (Thomas et al. 2007); zumal angenommen wird, dass die Aufmerksamkeitsverschiebung, die dem Interferenz-Effekt des emotionalen Stroop-Paradigmas zugrundegelegt wird, vornehmlich in frühen und weitestgehend automatisierten Stadien abläuft (Williams et al. 1988). Andererseits wurde zumindest im Zusammenhang mit dem STMN1-PM gezeigt, dass auch späte Potentiale wie die P300 in einem emotionalen Stroop-Paradigma moduliert werden (Ehlis et al. 2011). Somit unterscheidet sich die Arbeit von Herrmann et al. (2009) von unseren Ergebnissen zum einen darin, dass ein Gruppeneffekt nachgewiesen werden konnte. Zum anderen weisen die Resultate entgegen unserer Hypothese auf eine erhöhte Salienz gegenüber negativen Ereignissen bei gleichzeitig erhöhter Amygdala-Aktivierung durch das Met-Allel hin (z.B. Drabant et al. 2006; Smolka et al. 2005). Daneben stehen die Ergebnisse im Einklang mit dem tonisch-phasischen Modell (Bilder et al. 2004) (vgl. Kapitel 1.2.2.3), wonach das Unvermögen der Met-Träger, sich negativen Reizen zu



entziehen, Ausdruck deren mangelnder Flexibilität (bei subkortikal geringer phasischer und hoher tonischer DA-Transmission) ist, so die Interpretation der Autoren (Herrmann et al. 2009).

Beim Versuch, unsere Ergebnisse in vergleichbare Studien einzuordnen, hilft die Frage nach Einflussfaktoren, von denen EKP abhängen können. Eine Quelle von Cano et al. (2009) zeigt, dass physikalische Eigenschaften verbaler Stimuli wie Schriftgröße und Druckfarbe per se die Amplitude beeinflussen können. So war es vor allem die Druckfarbe grün, die hohe Effekte erzielte, blau oder rot hingegen führten zu kleineren Ausschlägen. In unserer Arbeit wurden die Wortstimuli in Gelb, Rot und Grün gedruckt. Aus den Darstellungen von Cano et al. (2009) folgt, dass wir neben Interferenz-Effekten noch ganz andere für uns irrelevante Effekte miterfasst haben.

Gerade im Hinblick auf das Interesse einer möglichen Valenzabhängigkeit stellt sich die Frage, ob nicht andere neurale Netzwerke dargestellt werden, wenn Stimuli verwendet werden, mit denen Probanden eine persönliche Bedeutung verbinden. Gray et al. (2004) konnten zeigen, dass die P300 abhängig von der persönlichen Valenz variiert. Für Kontrollstimuli waren die Amplituden signifikant niedriger. Allerdings waren die Wortstimuli in genannter Studie autobiografischen Inhaltes (z.B. Heimatstadt), sodass keine eindeutige Aussage gemacht werden kann, wie es sich mit angstassoziierten Wortstimuli wie den unseren und einer Selbstkategorisierung verhält. Anzunehmen ist jedoch, dass dieser Effekt bei negativ emotionalen Inhalten mindestens genauso oder sogar stärker in Erscheinung tritt, da ein Gefühl wie "Angst" vermutlich eine potentere Aufmerksamkeits-Wirkung hat als Worte mit autobiografischem Inhalt, die zumindest in großen Teilen mit positiven Gefühlen (Heimat) assoziiert sein dürften (z.B. Bernat et al. 2001).

Eine weitere Erklärung für den ausbleibenden Gruppeneffekt unserer Arbeit könnte die Beeinflussung durch andere Potentiale liefern. So bedingt das Stroop-Paradigma eine Antwortreaktion in Form des Tastendrucks, die möglichst schnell erfolgen soll. Solche zusätzlichen motorischen Potentiale können die übrigen neuronalen Potentiale stören (Bernat et al. 2001; Heitland et al. 2013).

Zusammenfassend lassen sich nach unseren Ergebnissen zwischen Met- und Val-Trägern hinsichtlich der Verarbeitung emotionaler Stimuli keine Unterschiede zeigen. Offensichtlich verteilen alle drei COMT Varianten ihre Aufmerksamkeitsressourcen gleichermaßen.

Eine abschließende Klärung, in welcher Weise der COMT-PM zu einer Modulierung der P300 führt, kann aus diesen Ergebnissen nicht gewonnen werden. Jedoch liefern neben den genannten Studien auch pharmakologische Studien Hinweise auf eine COMT vermittelte dopaminerge Modulierung der P300. So führt bspw. Methylphenidat, ein Medikament, welches das dopaminerge Angebot im synaptischen Spalt erhöht, zu einer Erhöhung der Amplitude bei ADHS Patienten (Ozdag et al. 2004).

Der maximale Ausschlag der P300 lag in unserer Arbeit zentral (Cz). Zum einen könnte dies daran liegen, dass kein *Oddball*-Paradigma im klassischen Sinne zur Anwendung kam, denn emotionale und neutrale Wortstimuli wurden gleich häufig aufgeführt. Zum anderen werden auch in der Literatur andere Gebiete mit der P300 assoziiert wie bspw. posteriore (Stewart et al. 2010) oder subkortikal gelegene (Fabiani et al. 2000) Areale. Des Weiteren wird ein zentroparietales Maximum beschrieben (Cooper et al. 1984). Insgesamt kann man also feststellen, dass eine P300 großflächig über der Kopfhaut gemessen werden kann und je nach Paradigma frontale, temporale und parietale Hirnareale beteiligt sind (Eichele et al. 2005; Kiehl et al. 2005).

## **4.4 Methodische Vorbehalte und Einschränkungen**

### **4.4.1 Stichprobenauswahl**

Im Vergleich zu vielen anderen COMT Studien scheint die Stichprobe unserer Arbeit relativ groß (vgl. Bishop et al. 2006; Domschke et al. 2008; Ehlis et al. 2007; Smolka et al. 2005; Solis-Ortiz et al. 2010; Williams et al. 2010). Insbesondere genetische Studien erfordern jedoch einen extrem hohen Datensatz, um kleine Effekte tatsächlich "sichtbar" machen zu können (Colhoun et al. 2003; Munafo et al. 2004).

Des Weiteren fällt im Vergleich zur Verfügung stehenden Literatur auf, dass viele Autoren die Heterozygoten nur mit einer der beiden Homozygoten-Gruppen vergleichen, weil sie für eines der Allele eine dominierende Rolle annehmen. Womöglich werden dadurch Unterschiede statistisch deutlicher, nicht zuletzt weil die Korrektur für multiples Testen entfällt (vgl. Drabant et al. 2006).

Zudem entsprachen die Stichproben vergleichbarer Studien in der Regel dem Hardy-Weinberg Gleichgewicht. Unsere Stichprobe dagegen wurde stratifiziert rekrutiert mit der Absicht, annähernd gleich große Gruppen zu erhalten, sodass gezielt Einfluss auf die Allel-Verteilung genommen wurde und gemessen an einer idealen Population ohne Einfluss von Evolutionsfaktoren eine Über- respektive Unterrepräsentation der einzelnen Gruppen nicht auszuschließen ist. Dies könnte zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben (Trikalinos et al. 2006). Die Häufigkeitsverteilung der Val- und Met-Allele schwankt stark innerhalb verschiedener Bevölkerungen, obgleich dies nicht unbedingt für die westeuropäische Bevölkerung unserer Studie gilt (Palmatier et al. 1999).

Von der Prüfung auf Normalverteilung für die Daten wurde abgesehen. Allerdings ist die ANOVA vor allem bei großen Stichproben relativ robust gegenüber Verletzung der Normalverteilung (Field 2013), sodass dieser Aspekt in Anbetracht der großen Stichprobe dieser Arbeit vernachlässigbar sein dürfte.

Auch wurde bereits mehrfach gezeigt, dass das Geschlecht eine Rolle beim COMT-PM spielt (bspw. Fauhndrich et al. 1980; Karayiorgou et al. 1999; Puzynski et al. 1983; Taylor 2018). Nicht nur unter Vertretern für ein Met-Risiko-Allel (vgl. Domschke et al. 2007), sondern auch in den Arbeitsgruppen um Domschke (2004) und Hamilton (2002) kommt man zu dem Schluss, dass es ein geschlechtsspezifischer Effekt ist, der die Relevanz für den gesteigerten katecholaminergen Metabolismus in der Pathogenese von PS ausmacht. Die Ergebnisse von Domschke et al. (2012) zeigen bei weiblichen Val-Trägern die höchste neurale Aktivierung (vgl. auch Kempton et al. 2009). In ihrer Arbeit beträgt der Frauenanteil in der Gruppe der Val-Homozygoten mehr als das Doppelte der männlichen Probanden, während die beiden anderen Gruppen ein relativ ausgewogenes Geschlechterverhältnis zeigen. Wenn auch das Geschlecht in unserer Arbeit zwischen den drei Gruppen keinen statistisch signifikanten

Unterschied erreicht, so fällt jedoch eine hohe Frauenlastigkeit in jeder Gruppe auf. Unterschiedliche Verteilungen von Männern und Frauen in der Stichprobe können unter Umständen zu einer Diskrepanz an Studienergebnissen beigetragen haben.

Dass auch das Alter der Probanden eine Rolle spielt, zeigt der Vergleich zweier Studien: Stefanis et al. (2004) führten mit gesunden jungen Männern ein Paradigma zur Erfassung der Exekutivfunktion durch und fanden keinen Zusammenhang zwischen Verhaltensdaten und COMT Variante. Dagegen untersucht die Studie von de Frias et al. (2005) Männer eines sehr weit gefassten Altersspektrums, will ebenfalls die Exekutivfunktion erfassen und zeigt ein Val-allel assoziiertes Leistungsdefizit. Bekannt ist auch ein physiologischer DA-Verlust mit dem Alter (Antonini et al. 1993). Aus diesen Gründen scheint es sinnvoll, in weiter folgenden Studien Alter und Geschlecht als Kovariaten aufzunehmen.

Bei allen gefundenen respektive nicht gefundenen Effekten darf nicht vergessen werden, dass wir in dieser Arbeit gesunde Probanden ohne körperliche und insbesondere psychische Erkrankungen untersucht haben. Dies ist besonders für die Bewertung der Ergebnisse im emotionalen Stroop-Paradigma von Bedeutung, da gesunde Probanden möglicherweise Kompensationsmechanismen bezüglich emotionaler Stimuli besitzen. Studien konnten zudem eine Abhängigkeit des emotionalen Interferenz-Effektes von der Schwere der Depression zeigen, sodass mit wenig ausgeprägter bzw. gar nicht ausgeprägter Symptomatik die Wahrscheinlichkeit eines Effektes geringer wird (Epp et al. 2012).

#### 4.4.2 **Stratifizierung nach dem COMT-Polymorphismus**

Das Gen, von welchem das Enzym COMT exprimiert wird, enthält weitere Polymorphismen, die Einfluss auf das Gen nehmen können und somit auch mittelbar auf das Enzym und seine funktionellen Eigenschaften (Chen et al. 2004; Tunbridge et al. 2006). Zudem gibt es Varianten von Genen, die ebenfalls am Katecholaminabbau beteiligt sind und darüber auf die dopaminerge Signaltransduktion Einfluss nehmen (z.B. MAO-A, Deckert et al. 1999). Diese Einflüsse tragen also zusätzlich zur Komplexität der Zusammenhänge bei, die unserer kognitiven Leistung unterliegen (Meyer-Lindenberg et al. 2005), was wiederum die Diversität der Studienlage erklären könnte. Die fehlenden COMT-

Effekte in unserer Arbeit könnten demnach darauf zurückzuführen sein, dass keine weiteren SNPs Berücksichtigung fanden. Eine umfangreiche Datenlage ist auch zu genetischen Varianten bekannt, die über andere Botenstoffe nicht nur im Hinblick auf kognitive Leistung, sondern auch auf Gemütszustände einwirken. Eine solche Gen-Gen-Interaktionen mit dem COMT-PM wird auch für den Serotonintransporter-Promotorpolymorphismus *5-HTTLPR* (S/L-Varianten) beschrieben (Heinz et al. 2005; Maron et al. 2005; Maron et al. 2004; Smolka et al. 2007) und könnte die COMT-Effekte in dieser Studie unwissentlich mitbestimmt haben (vgl. Williams et al. 2010). Des Weiteren zeigt eine Studie von Reuter et al. (2005), die eine Interaktion zwischen COMT und dem D2-Rezeptor-Gen untersucht, dass die kognitive Leistung der COMT Varianten auch von anderen Genen moduliert wird. Dabei verdeutlichen jedoch die eingangs beschriebenen Studien an COMT *Knockout*-Mäusen, die durch höhere DA-Spiegel eine bessere Gedächtnisleistung erreichen als Wildtypmäuse (Gogos et al. 1998), welche immense Bedeutung speziell dem COMT-Gen für die kognitive Funktion zukommt. Auch hormonelle Einflüsse sind beschrieben, welche die COMT-Aktivität beeinflussen können: So können veränderte Östrogenspiegel bspw. durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einer reduzierten Enzymaktivität führen (Briggs et al. 1973). Xie et al. (1999) zeigen, dass das COMT-Gen eine Vielzahl an *estrogen response elements* aufweist. Eine andere Autorengruppe konnte mit Zellkulturexperimenten nachweisen, dass das Östrogen Estradiol die COMT-Expression herunterreguliert (Jiang et al. 2003). Da der Östrogenspiegel wiederum alters- und geschlechtsabhängig ist, könnte sich dieser Aspekt über das Geschlechtsverhältnis in der Stichprobe auf die Ergebnisse ausgewirkt haben (vgl. Kapitel 4.4.1).

#### 4.4.3 fNIRS

Die fNIRS Ergebnisse wurden bereits ausführlich diskutiert und begründet. Daneben gibt es eine Reihe methodischer Faktoren, die sowohl die Ergebnisse unserer Arbeit beeinflusst haben könnten als auch in Teilen die gegenwärtig heterogene Studienlage bezüglich des COMT-PM erklären könnten.

Erstens der Schichteneffekt: Demnach haben tiefer im Hirngewebe gelegene Schichten wie z.B. die graue Substanz mit zunehmendem Interoptodenabstand mehr Einfluss auf das Signal, oberflächlich gelegene Strukturen (z.B. zerebrospinale Flüssigkeit) entsprechend weniger (Ekkekakis 2009; Hiraoka et al. 1993; Kohri et al. 2002). Somit kann auch der gewählte Abstand zwischen Detektor und Emitter entscheidend für die Ergebnisse sein. Der Abstand von 3 cm in unserer Arbeit wurde auf Grundlage von vorausgegangenen Studien gewählt (bspw. Herrmann et al. 2005b).

Zweitens die Wahl der Chromophore: Welches der drei Chromophore sich am besten eignet, eine lokal gesteigerte Aktivierung zu reflektieren, ist nicht abschließend geklärt. Einerseits zeigen Studien, dass HHb stärker von weiteren Faktoren (venöse Dilatation, venöse Hyperoxigenierung) abhängt und zudem anfälliger für generelle zerebrale Blutflussänderungen ist (Hoshi 2003; Hoshi et al. 2001). Andere Autoren wiederum postulieren, O<sub>2</sub>Hb sei leicht beeinflussbar (bspw. Gesichtsdurchblutung, Blutdruckveränderungen) und führe in Teilen zu deutlichen Messunterschieden. Zudem zeige HHb eine höhere räumliche Spezifität (Obrig et al. 2003). In dieser Arbeit wurde jedoch in Anlehnung an Studien, die für O<sub>2</sub>Hb eine sensitivere Reaktion auf Veränderungen des zerebralen Blutfluss zeigen konnten als für HHb (bspw. Ehlis et al. 2005; Hoshi 2003; Hoshi et al. 2001), bewusst nach O<sub>2</sub>Hb ausgewertet.

Drittens das Phänomen des Verwaschungseffektes: Das Signal, das wir bei der Aktivitätsmessung abgreifen, tritt i.d.R. lokal auf und nicht etwa über dem gesamten Bereich des PFC, welcher durch die NIRS-Haube abgedeckt wurde. Dadurch könnten lokale Effekte verwaschen und in diesem Sinne unterschätzt worden sein (Obrig et al. 2003).

Ein vierter Punkt betrifft die gewählten ROI: Die Interpretation fehlender Stroop- und Gruppeneffekte in unserer Arbeit kann nur unter Vorbehalt erfolgen, weil nur ein Teil präfrontaler Areale mittels fNIRS erfasst wurde. Insbesondere im Hinblick auf das emotionale Stroop-Paradigma wäre die Miterfassung weiterer kortikaler aber auch subkortikaler Areale von Interesse gewesen. Dies gelang in zahlreichen fMRT Studien, die emotionale Interferenz-Effekte untersuchten und dabei ein Nebeneinander von minder- und überaktivierten Regionen sowohl in kortikalen

als auch in subkortikalen Bereichen darstellen konnten (Blair et al. 2007; Chen et al. 2018; Kellermann et al. 2012; Pessoa 2010; Salzman et al. 2010). Reflektiert werden dabei funktionelle Verknüpfungen, die nicht selten reziprok zusammenspielen (z.B. *top-down* Kontrolle). Allen voran der ACC scheint an dieser *top-down* Intervention beteiligt zu sein (Hariri et al. 2003; Kim et al. 2011) und dabei auch im Stroop-Paradigma eine Art Überwachungsfunktion beim Erfüllen der Aufgabe zu haben (MacDonald et al. 2000).

Gerade um die inhomogenen Ergebnisse zu emotionalen Interferenz-Effekten, die sich lediglich in der P300 nicht aber in den erfassten PFC Arealen und ebenfalls nicht als emotionaler Stroop-Effekt und nicht auf autonomer Ebene nachweisen ließen, besser interpretieren zu können, wäre eine Analyse im Sinne von Netzwerkaktivitäten hilfreich. Dies ist umso mehr der Fall, da ein dopaminerges Wirken nicht nur kortikal, sondern auch subkortikal als gesichert gilt und die dopaminerge Signaltransduktion nur im Zusammenspiel verstanden werden kann (Bertolino et al. 2006; Meyer-Lindenberg et al. 2005; Schmack et al. 2008).

#### 4.4.4 EEG

Die Ermittlung der maximalen Werte der P300-Amplituden in dieser Arbeit folgte anhand einer automatischen Peakdetektion (vgl. Kapitel 2.9.2) in einem definierten Zeitfenster orientierend an Vorstudien (Delplanque et al. 2004; Klauke et al. 2010). Es ist nicht ausgeschlossen, dass außerhalb dieses Intervalls liegende höhere Werte der Messung entgangen sind und stattdessen falsch niedrige Werte in die Analyse gingen, was letztlich zu einer Abminderung der Effekte hin zu nichtsignifikanten Ergebnissen oder falschen Effekten geführt haben könnte. Andererseits wurde dieses Vorgehen bewusst gewählt, um den Vorwürfen einer zu starken Subjektivität und willkürlichen Manipulation der Daten bei einer manuellen Auswahl zu entgehen.

#### **4.5 *Das emotionale Stroop-Paradigma: lediglich eine kognitive Arbeitsgedächtnisaufgabe?***

In der Einleitung wurde bereits dargelegt, dass im emotionalen Stroop-Paradigma keine mit dem kognitiven Stroop-Paradigma vergleichbaren Interferenz-Effekte gemessen werden können, weil sich die beiden Paradigmen in der aufgabenirrelevanten Information unterscheiden. Etkin et al. (2006) schlagen daher eine Lösung zur Modifizierung des emotionalen Stroop-Paradigmas vor, die der Idee des klassischen Paradigmas näher kommen soll: Dabei sind die Worte „fröhlich“ bzw. „bedrohlich“ auf emotionale Gesichtsausdrücke gedruckt. Der Proband soll auch hier - analog zum emotionalen Stroop-Paradigma - die Wortbedeutung ignorieren. Statt jedoch die Druckfarbe anzugeben ist er aufgefordert, den gezeigten Gesichtsausdruck zu benennen. So schaffen sie nach ihrer Vorstellung einen emotionalen Interferenz-Effekt, also einen direkten Konflikt zwischen aufgabenrelevanter und -irrelevanter Stimulusdimension. In ihrem Paradigma messen sie bei ihren Probanden entsprechend längere Reaktionszeiten in der interferierenden Bedingung. Damit übereinstimmend wird in einer Metaanalyse von Song et al. (2017) eine von der Intensität des emotionalen Stroop-Paradigmas abhängige lokale Aktivierung postuliert: Hiernach aktivieren Stroop-Paradigmen mit gering emotionaler Interferenz nach Art des konventionellen emotionalen Farbwort-Stroop-Paradigmas nur den prä- und postcentralen Gyrus, während Stroop-Paradigmen mit starker emotionaler Interferenz, die analog des Vorschlags von Etkin et al. (2006) modifiziert wurden, auch den DLPFC, INFPFC und dorsalen ACC aktivieren.

Trotzdem erklärt die unterschiedliche Natur der Interferenz-Effekte nicht hinreichend, warum sich die Ergebnisse des emotionalen Stroop-Paradigmas sowohl in dieser Arbeit aber auch innerhalb der allgemeinen Studienlage derartig inhomogen darstellen. Zumal andere Autoren aus demselben Grund und in ähnlicher Weise wie Etkin et al. (2006) das emotionale Stroop-Paradigma abwandeln, jedoch trotzdem keine Verhaltenseffekte nachweisen können, wie bspw. Thomas et al. (2007), die statt der Druckfarbe eine explizite Einordnung von den Probanden verlangten, ob die Stimuli auf sie bedrohlich wirkten oder nicht.



Allerdings finden sie eine im Vergleich zum konventionellen emotionalen Stroop-Paradigma erhöhte P300 während der Verarbeitung emotionaler Stimuli (vgl. unten).

Wie ebenfalls einleitend ausführlich dargestellt, werden sowohl beim kognitiven als auch beim emotionalen Stroop-Paradigma Hyperaktivitäten im DLPFC, aber auch im INFPFC beschrieben (vgl. Kapitel 1.3). Dies führte uns zu der Frage, ob solche im Sinne unterschiedlicher funktioneller Aktivierungen zu werten sind und das emotionale Stroop-Paradigma tatsächlich emotionale Verarbeitungsprozesse reflektiert oder aber vielmehr solche präfrontalen Hyperaktivitäten im Sinne einer kognitiven Funktion während einer AG-Aufgabe sowohl im kognitiven als auch im emotionalen Stroop-Paradigma auftreten. Die Beantwortung dieser Frage ist nicht zuletzt deshalb relevant, als sich die ausbleibenden Gruppeneffekte dann anders bewerten und interpretieren ließen. Weder in den fNIRS- noch in den peripheren und auch nicht in den Verhaltensdaten konnten wir emotionale Interferenz-Effekte nachweisen. Würde man daraus den Schluss ziehen, dass das emotionale Stroop-Paradigma als reine AG-Aufgabe zu werten ist, so würde das bedeuten, dass emotionale und neutrale Bedingungen schlichtweg gleich schwere Aufgaben für die Probanden darstellten (vgl. Kapitel 4.3.1). Dass sich die beiden Bedingungen des kognitiven Paradigmas hingegen im Schwierigkeitsgrad unterscheiden lassen, was wir an den gemessenen kognitiven Interferenz-Effekten sehen, könnte auf den Unterschied in ihrer Natur wie oben beschrieben zurückgeführt werden. Sollte das emotionale Stroop-Paradigma tatsächlich AG-Aufgaben reflektieren, wirft dies die Frage auf, wie sinnvoll es dann ist, die Vulnerabilität für AS anhand des hier angewendeten emotionalen Stroop-Paradigmas zu untersuchen, oder konkret gesagt der Frage nachzugehen, ob Val-Träger anfällig für die Entwicklung einer PS sind. Eine Betrachtung des emotionalen Stroop-Paradigmas als reine AG-Aufgabe, würde jedenfalls zumindest in Teilen (emotionales Stroop-Paradigma) die hier ausbleibenden Gruppeneffekte erklären. Der einzige signifikante Gruppeneffekt in der gesamten Arbeit zeigte sich in der höheren Fehleranzahl der Met-Homozygoten verglichen mit den Heterozygoten im emotionalen Stroop-Paradigma und wurde an entsprechender Stelle diskutiert. Dabei konnte das emotionale Stroop-Paradigma nicht zwischen emotionalen und neutralen Worten

unterscheiden, sodass zwar ein Gruppeneffekt jedoch kein emotionaler Interferenz-Effekt nachweisbar war. Der nachgewiesene Gruppeneffekt kommt exklusiv auf Verhaltensebene zum Ausdruck und dabei auch nur in der Fehleranzahl. Auf neuraler Ebene lässt sich dieser Gruppeneffekt nicht nachweisen und speziell die erwartete Hypofrontalität bei den Val-Trägern wurde nicht gesehen. Folglich können hieraus keine Rückschlüsse auf die Funktionalität des COMT-PM bzgl. des AG gezogen werden. Indes könnte die Analyse der P300 einen Beitrag zur Klärung leisten: Neben dem ausbleibenden valenzabhängigen Gruppeneffekt, welcher bereits Gegenstand der Diskussion war, liefern die P300-Daten ein weiteres Ergebnis: den einzigen emotionalen Interferenz-Effekt der gesamten Arbeit. Der gefundene emotionale Haupteffekt spielte für die direkte Fragestellung keine Rolle, weshalb er daher bisher nicht diskutiert wurde. Zu gleichen Ergebnissen wie wir kommen Thomas et al. (2007), die keinen emotionalen Stroop-Effekt auf Verhaltensebene jedoch in der P300 Modulation (angstassoziiert > neutral) nachweisen konnten. Weiter liefern Ito et al. (1998) und Weinstein (1995) ähnliche Ergebnisse. Derart konstituierte Resultate sprechen dafür, dass das emotionale Stroop-Paradigma kein geeignetes Messinstrument ist, Aufmerksamkeitsverschiebungen auf Verhaltensebene zu messen. Sie zeigen aber auch, dass es scheinbar sensibel genug ist, neurale Effekte zu erwirken, die zwar nicht in den NIRS Aktivierungen, sehr wohl aber in der P300-Amplitude in Erscheinung treten. Da die P300 sowohl mit der Seltenheit als auch mit der Bedeutung eines Reizes anwächst (Johnson 1993), in der vorliegenden Arbeit emotionale und neutrale Reize jedoch gleich häufig gezeigt wurden, liegt nahe, dass der Effekt allein durch die Wortbedeutung bedingt war. Aufgrund dieser Tatsache wiederum könnte man dem gefundenen emotionalen Interferenz-Effekt eine funktionelle Ursache zugrundelegen.

Folglich lässt sich nicht hinreichend klären, ob das emotionale Stroop-Paradigma tatsächlich emotionale Prozesse widerspiegelt oder aber vielmehr im Sinne einer AG-Aufgabe zu werten ist. Insgesamt sprechen die Ergebnisse jedoch eher dafür, dass das emotionale Stroop-Paradigma womöglich bei Patienten ein sensibles Messinstrument ist, Aufmerksamkeitsverschiebungen zu messen (Wells et al.

1996), jedoch weniger bei Gesunden, die ihr Verhalten gegenüber emotionalen Stimuli wahrscheinlich besser kompensieren können. Dabei können wir uns jedoch nur auf laterale PFC Bereiche beziehen, da wir weitere für die Emotionsverarbeitung wichtige Areale nicht in unsere Analysen einbezogen haben. Gerade aus diesem Grund wäre es durchaus denkbar, dass das emotionale Stroop-Paradigma mehr als eine AG-Aufgabe reflektiert und damit geeignet wäre, zumindest auf neuraler Ebene zwischen den COMT Varianten zu unterscheiden. Dafür sprechen Studien, die einen emotionalen Stroop-Effekt in diesen Arealen nachweisen konnten (z.B. OFC: Compton et al. 2003; ACC: Egner et al. 2008), sowie der in unseren Daten nachgewiesene emotionale Interferenz-Effekt der P300. In Anlehnung an die Ergebnisse der aktuellen Metaanalyse von Chen et al. (2018) und der heutigen Vorstellung eines Domänen-übergreifenden neuronalen Netzwerkes würde man keine unterschiedliche Lokalisierung erwarten, wenn es eine Überlappung kognitiver Kontrollsysteme gibt, die während kognitiver und emotionaler Interferenz aktiv sind. Aus aktueller Sicht wird die Bedeutung traditionell mit kognitiver Konfliktsteuerung assoziierter Gebiete wie dem DLPFC neu interpretiert: die Annahme, im Rahmen emotionaler Interferenzkonflikte wesentliche Kontrollfunktionen zu übernehmen, hat sich inzwischen weitestgehend durchgesetzt (Song et al. 2017). Entsprechend kommen auch Feng et al. (2018) zu dem Schluss, dass einleitend angesprochene Konstrukte wie das ACC- und CTC-Modell, die eine durch emotionale Distraktoren induzierte Einschränkung kognitiver Handlungssteuerung postulieren (z.B. Stolicyn et al. 2017), zunehmend in den Hintergrund rücken, während dagegen kognitive Kontrollareale, die insbesondere an selektiver Aufmerksamkeit, AG und Antwortselektion beteiligt sind, in emotionale Interferenz-Effekte eingebunden sind (Duncan et al. 2000). Im speziellen Kontext des emotionalen Stroop-Paradigmas wird der DLPFC dafür benötigt, auch in Gegenwart emotionaler Distraktoren, zielorientiert zu handeln und gemäß der Aufgabenstellung ungeachtet des Wortinhaltes, die Druckfarbe zu beachten (gerichtete Aufmerksamkeit; vgl Posner et al. 2007). Insbesondere über die vergangenen 10 Jahre veröffentlichte Studien drängen auf die Anerkennung eines kognitiven Kontrollnetzwerkes, das sowohl emotionale als auch kognitive Prozesse reguliert:

Feng et al. (2018) argumentieren dies unter anderem anhand von Studien, die in ein und derselben Stichprobe kognitive Areale sowohl während eines emotionalen als auch eines kognitiven Stroop-Paradigmas aktiviert sahen (Kaiser et al. 2015; Mincic 2010; Rahm et al. 2014), als auch anhand solcher, die eine Antwort dort lokalisierter Neuronen-Populationen auf beide Paradigmen zeigen (Davis et al. 2005; vgl. Feng et al. 2018, S. 268).

#### **4.6 Ausblick**

Ergebnisse einzuordnen, indem man sie mit denen anderer Autoren vergleicht, um sich von ihnen abzugrenzen respektive sich ihnen anzuschließen, ist aufgrund der großen methodischen Unterschiedlichkeit der Studien sehr schwierig. Es gibt zwar viele Studien, die den COMT-PM im Zusammenhang mit emotionaler und insbesondere kognitiver Verarbeitung untersuchten; in der frühen Publikations-Phase haben sich nicht wenige Autoren dabei eines kognitiven Stroop-Paradigmas bedient. Jedoch gibt es nach bestem Wissen keine Studien, die anhand eines emotionalen Stroop-Paradigmas den Einfluss des COMT-PM auf neuraler Ebene geschweige denn auf autonomer Ebene untersuchten. Künftige Studien könnten darauf achten, eine bessere Grundlage für Vergleichbarkeit zu schaffen, insbesondere methodisch. Selbst ungeachtet der Frage nach einem Einfluss des COMT-PM lässt sich diese Arbeit schwer mit aktuellen Metaanalysen vergleichen, da insbesondere neuere Studien zum Thema emotionaler Interferenz üblicherweise auf der Verwendung von Blockdesigns basieren und es zu wenig Studien im ereigniskorrelierten Design gibt, die eine qualifizierte Metaanalyse erlauben würden (Feng et al. 2018). Zudem beschäftigen sich die in Metaanalysen eingehenden aktuelleren Studien im Gegensatz zu unserer Arbeit mit direkten Konflikten zwischen aufgabenrelevanten und -irrelevanten Informationen (Song et al. 2017; Xu et al. 2017).

Während sich ältere funktionelle Bildgebungsstudien auf Paradigmen stützen, die vor dem Hintergrund einer bestimmten Aufgabe gezielte neurale Effekte darzustellen versuchen, wurden im Laufe der letzten Jahre vermehrt Daten gewonnen, die sich auch mit neuralen Aktivierungen im Ruhezustand (*resting*

*state*) befassen. Ein direkter Vergleich von Netzwerkaktivitäten während bestimmten Aufgabenstellungen mit neuraler Ruheaktivität hilft, die funktionellen Aufgaben auf neuraler Ebene besser zu verstehen (Chen et al. 2018).

Auch für die Klärung der Frage, ob das emotionale Stroop-Paradigma ein angstsensibles Messinstrument ist und somit zwischen gesunden COMT Varianten unterscheiden kann, sind die Methoden neuerer Studien hilfreich, die sich nicht mehr auf Analysen einzelner Hirnareale (ROI) beschränken, sondern im Sinne von *whole brain* Analysen weitere relevante Gebiete wie ACC, parietale Kortexareale und limbisches System in ihre Analysen einschließen (z.B. Raschle et al. 2017).

Werden genetische Polymorphismen mithilfe intermediärer Phänotypen untersucht, ist man mehr oder weniger abhängig von der Annahme, dass sich die Probanden einzig in ihrem Genotyp und in keinem anderen Faktor unterscheiden, was in Teilen kritisch betrachtet wird (Smolka et al. 2005). Um ein besseres Verständnis von Gen-Gen bzw. Gen-Umwelt Interaktionen sowie intermediären Phänotypen zu bekommen, wurden Longitudinalstudien mit Patienten vorgeschlagen, um herauszufinden, wie genetische Endophänotypen mit der Schwere, dem Verlauf und einzelnen Subtypen von AS zusammenhängen (Domschke et al. 2010a). Das Resultat der Berücksichtigung solcher Aspekte sind Metaanalysen, die uns bereits genannte Zusammenhänge des COMT-PM näher darlegen konnten (siehe dafür Taylor 2018).

Weiter wurden bereits Konsequenzen aus den heterogenen Studienergebnissen von Kandidatengenuntersuchungen gezogen. So können mit Hilfe genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) mittlerweile über 1 Million SNP-Varianten auf Assoziation mit Erkrankungen und intermediären Phänotypen untersucht werden und auf diese Art und Weise das Zusammenspiel hunderter, wenn nicht tausender Gene mit Hilfe sogenannter polygener Risiko-Scores (PRS) analysiert werden. Für die Aufklärung der Funktionalität genomweit signifikanter Genvarianten wird die gezielte Untersuchung sorgsam rekrutierter kleinerer Kohorten, wie in dieser Untersuchung erfolgt, aber sicherlich bedeutsam bleiben.

## 5 Zusammenfassung

Hintergrund: Das Catechol-O-Methyltransferase-Gen (COMT) ist ein vielversprechendes Kandidatengen zur Untersuchung kognitiver und emotionaler Funktionen sowie deren pathologischer Veränderungen. Ein einzelner Basenaustausch in diesem Gen führt zu einer 3-4fach höheren COMT-Aktivität der Val Variante. Ein dadurch vermitteltes dopaminerges Defizit wird als relevanter Faktor für eine veränderte Hirnfunktion angenommen.

Mit dem kognitiven Stroop-Paradigma wurden kognitive Verarbeitungsprozesse bisher gut erforscht. Zur Erfassung emotionaler Verarbeitungsprozesse wurde eine emotionale Variante entwickelt, deren neurale Grundlagen bislang weniger gut bekannt sind.

Ziel: Unsere *imaging genetics*-Arbeit untersucht den Einfluss genetischer Varianten auf die neurale Funktion. Ziel dieser experimentellen Arbeit war es, den Einfluss des COMT-Polymorphismus (COMT-PM) auf die Frontalkortex-Funktion in ausgewählten Regionen von Interesse (ROI) zu erfassen und der Frage nachzugehen, ob das Val-Allel als Risiko-Allel zur Pathogenese einer Angststörung (AS) beitragen könnte. Zudem sollte die Tauglichkeit des emotionalen Stroop-Paradigmas als angstsensibles Messinstrument zur Untersuchung dieser Fragestellung geprüft werden. Demgegenüber steht die Annahme, das emotionale Stroop-Paradigma könnte lediglich eine Arbeitsgedächtnis (AG)-Aufgabe darstellen.

Methoden: Mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) und ereigniskorrelierter Potentiale untersuchten wir 121 gesunde nach dem COMT-Val<sup>158</sup>Met-PM stratifizierte Probanden während eines kombiniert emotional-kognitiven Stroop-Paradigmas. Als neurale Korrelate von Exekutivfunktionen und AG-Aufgaben waren die ROI dabei der laterale präfrontale und inferiore Kortex, die auch mit emotionaler Regulation in Verbindung gebracht werden. Als Parameter der Reaktion des autonomen Nervensystems (ANS) diente die Erfassung der elektrodermalen Aktivität sowie die kontinuierliche Messung von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzratenvariabilität.

Ergebnisse: Bei allen drei COMT Varianten zeigte sich ein kognitiver Stroop-Effekt mit verlängerter Reaktionszeit und erhöhter Fehleranzahl während der Präsentation inkongruenter Farbworte. Als Reaktion des ANS stellte sich eine erhöhte elektrodermale Aktivität bei inkongruenten Farbworten dar. Die funktionelle Bildgebung ließ in den analysierten Regionen eine erhöhte präfrontale Aktivierung während der Verarbeitung inkongruenter Farbworte nachweisen. Es fanden sich keine Gruppenunterschiede im kognitiven Stroop-Paradigma. Der einzige emotionale Stroop-Effekt zeigte sich in der P300. Der einzig nachweisbare Gruppeneffekt stellte sich im emotionalen Stroop-Paradigma als höhere Fehleranzahl bei Met-Homozygoten verglichen mit Heterozygoten dar.

Schlussfolgerung: Genetische Information und funktionelle Bildgebung kombiniert sollten ermöglichen, neurale Mechanismen zu definieren, die mit genetischen Varianten verlinkt sind. Die Ergebnisse bezogen auf die analysierten Regionen liefern keinen Hinweis auf ein Val-Allel assoziiertes Risiko für die Entwicklung einer AS. Damit gelingt es nicht, bisher gewonnene Ergebnisse zum Einfluss des COMT-PM auf die präfrontale Funktion zu replizieren. Fraglich ist jedoch, ob sich das emotionale Stroop-Paradigma zur Untersuchung dieser Frage eignet, da weder in den fNIRS-, noch in den autonomen oder Verhaltensdaten ein emotionaler Stroop-Effekt nachgewiesen werden konnte.

## Literaturverzeichnis

Akil, M., Kolachana, B. S., Rothmond, D. A., Hyde, T. M., Weinberger, D. R. & Kleinman, J. E. (2003). Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *J Neurosci*, 23(6), 2008-2013.

Allison, T., Wood, C. C. & McCarthy, G. (1986). The central nervous system. In M. G. H. Coles, E. Donchin, & S. W. Porges (Eds.), *Psychophysiology: Systems, Processes, and Applications* (S. 5-25). New York: Guilford.

Amir, N., Foa, E. B. & Coles, M. E. (1998). Automatic activation and strategic avoidance of threat-relevant information in social phobia. *J Abnorm Psychol*, 107(2), 285-290.

Antonini, A. & Leenders, K. L. (1993). Dopamine D2 receptors in normal human brain: effect of age measured by positron emission tomography (PET) and [11C]-raclopride. *Ann N Y Acad Sci*, 695, 81-85.

Aoki, Y., Fujihara, S. & Kitamura, T. (1994). Panic attacks and panic disorder in a Japanese non-patient population: epidemiology and psychosocial correlates. *Journal of Affective Disorders*, 32(1), 51-59.

Assicot, M. & Bohuon, C. (1971). Presence of two distinct catechol -O-methyltransferase activities in red blood cells. *Biochimie*, 53(8), 871-874.

Association, A. P. (2003). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *BMC Med*, 17.

Axelrod, J. & Tomchick, R. (1958). Enzymatic O-Methylation of Epinephrine and Other Catechols. *Journal of Biological Chemistry*, 233(3), 702-705.

Azizian, A., Watson, T. D., Parvaz, M. A. & Squires, N. K. (2006). Time course of processes underlying picture and word evaluation: an event-related potential approach. *Brain Topogr*, 18(3), 213-222.

Balconi, M., Grippa, E., & Vanutelli, M. E. (2015). What hemodynamic (fNIRS), electrophysiological (EEG) and autonomic integrated measures can tell us about emotional processing. *Brain and cognition*, 95, 67-76.

Ball, T. M., Ramsawh, H. J., Campbell-Sills, L., Paulus, M. P. & Stein, M. B. (2013). Prefrontal dysfunction during emotion regulation in generalized anxiety and panic disorders. *Psychol Med*, 43(7), 1475-1486.

Bandelow, B. (1997). *Panik-und Agoraphobie-Skala*. Göttingen (Germany): Hogrefe, Verlag für Psychologie.



- Banich, M. T., Milham, M. P., Atchley, R., Cohen, N. J., Webb, A., Wszalek, T., et al. (2000). fMRI studies of Stroop tasks reveal unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(6), 988-1000.
- Banich, M. T., Milham, M. P., Jacobson, B. L., Webb, A., Wszalek, T., Cohen, N. J., et al. (2001). Attentional selection and the processing of task-irrelevant information: insights from fMRI examinations of the Stroop task. *Prog Brain Res*, 134, 459-470.
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J. & Van, I. M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychol Bull*, 133(1), 1-24.
- Barnett, J. H., Jones, P. B., Robbins, T. W. & Muller, U. (2007). Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry*, 12(5), 502-509.
- 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.
- Baudena, P., Halgren, E., Heit, G. & Clarke, J. M. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 94(4), 251-264.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4(6), 561-571.
- Becker, E. S., Rinck, M., Margraf, J. & Roth, W. T. (2001). The emotional Stroop effect in anxiety disorders: general emotional or disorder specificity? *J Anxiety Disord*, 15(3), 147-159.
- Begleiter, H., Porjesz, B. & Garozzo, R. (1979). Visual evoked potentials and affective ratings of semantic stimuli. In *Evoked brain potentials and behavior* (S. 127-141): Springer.
- Bench, C., Frith, C., Grasby, P., Friston, K., Paulesu, E., Frackowiak, R., et al. (1993). Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*, 31(9), 907-922.
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 87(1), 527-570.
- Berkowitz, R. L., Coplan, J. D., Reddy, D. P. & Gorman, J. M. (2007). The human dimension: how the prefrontal cortex modulates the subcortical fear response. *Rev Neurosci*, 18(3-4), 191-207.

- Bernat, E., Bunce, S. & Shevrin, H. (2001). Event-related brain potentials differentiate positive and negative mood adjectives during both supraliminal and subliminal visual processing. *Int J Psychophysiol*, 42(1), 11-34.
- Bertolino, A., Blasi, G., Latorre, V., Rubino, V., Rampino, A., Sinibaldi, L., et al. (2006). Additive effects of genetic variation in dopamine regulating genes on working memory cortical activity in human brain. *J Neurosci*, 26(15), 3918-3922.
- 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.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2003). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer.
- Bishop, S., Duncan, J., Brett, M. & Lawrence, A. D. (2004). Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nat Neurosci*, 7(2), 184-188.
- Bishop, S. J. (2009). Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nat Neurosci*, 12(1), 92-98.
- 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.
- Blair, K. S., Smith, B. W., Mitchell, D. G., Morton, J., Vythilingam, M., Pessoa, L., et al. (2007). Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion. *NeuroImage*, 35(1), 430-440.
- Bogert, L. W. J. & Van Lieshout, J. J. (2005). Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. *Experimental Physiology*, 90(4), 437-446.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S. & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, 108(3), 624-652.
- Bradley, M. M., Lang, P. J. & Cuthbert, B. N. (1993). Emotion, novelty, and the startle reflex: habituation in humans. *Behav Neurosci*, 107(6), 970-980.
- Briggs, M. H. & Briggs, M. (1973). Hormonal influences on erythrocyte catechol-O-methyl transferase activity in humans. *Experientia*, 29(3), 278-280.
- Bruder, G. E., Keilp, J. G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J. M., et al. (2005). Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol Psychiatry*, 58(11), 901-907.

Buchner, H. & Noth, J. (2005). *Evozierte Potentiale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

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.

Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., et al. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 24(11), 2981-2990.

Callister, R., Suwarno, N. O. & Seals, D. R. (1992). Sympathetic activity is influenced by task difficulty and stress perception during mental challenge in humans. *J Physiol*, 454, 373-387.

Campbell-Sills, L., Simmons, A. N., Lovero, K. L., Rochlin, A. A., Paulus, M. P. & Stein, M. B. (2011). Functioning of neural systems supporting emotion regulation in anxiety-prone individuals. *NeuroImage*, 54(1), 689-696.

Cano, M. E., Class, Q. A. & Polich, J. (2009). Affective valence, stimulus attributes, and P300: color vs. black/white and normal vs. scrambled images. *Int J Psychophysiol*, 71(1), 17-24.

Carlson, N. R. (2004). *Physiologische Psychologie* (Vol. 8). München: Pearson Studium.

Carter, C. S. & Van Veen, V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 7(4), 367-379.

Cechetto, D. & Gelb, A. W. (2001). The amygdala and cardiovascular control. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 13(4), 285-287.

Cedarbaum, J. M. & Aghajanian, G. K. (1978). Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. *Journal of Comparative Neurology*, 178(1), 1-15.

Chambless, D., Caputo, G., Bright, P. & Gallagher, R. (1984). Assessment of Fear of Fear in Agoraphobics: the Bodily Sensations Questionnaire and the Agoraphobic Cognitions Questionnaire. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 1090-1097.

Chambless, D., Caputo, G., Jasin, S., Gracely, E. & Williams, C. (1985). The Mobility Inventory for Agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy*, 23(1), 35-44.

Chechko, N., Augustin, M., Zvyagintsev, M., Schneider, F., Habel, U. & Kellermann, T. (2013). Brain circuitries involved in emotional interference task in major depression disorder. *J Affect Disord*, 149(1-3), 136-145.

Chechko, N., Wehrle, R., Erhardt, A., Holsboer, F., Czisch, M. & Sämann, P. G. (2009). Unstable Prefrontal Response to Emotional Conflict and Activation of Lower Limbic Structures and Brainstem in Remitted Panic Disorder. *PLOS ONE*, 4(5), e5537.

Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., et al. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*, 75(5), 807-821.

Chen, T., Becker, B., Camilleri, J., Wang, L., Yu, S., Eickhoff, S. B., et al. (2018). A domain-general brain network underlying emotional and cognitive interference processing: evidence from coordinate-based and functional connectivity meta-analyses. *Brain Struct Funct*, 223(8), 3813-3840.

Cisler, J. M. & Koster, E. H. (2010). Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. *Clin Psychol Rev*, 30(2), 203-216.

Codispoti, M., Ferrari, V. & Bradley, M. M. (2006). Repetitive picture processing: autonomic and cortical correlates. *Brain Res*, 1068(1), 213-220.

Cohen, J. D., Aston-Jones, G. & Gilzenrat, M. S. (2004). A Systems-Level Perspective on Attention and Cognitive Control: Guided Activation, Adaptive Gating, Conflict Monitoring, and Exploitation versus Exploration. In M. I. Posner (Ed.), *Cognitive Neuroscience of Attention* (S. S. 71-90). New York: Guilford Press

Cohen, J. D., Dunbar, K. & McClelland, J. L. (1990). On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychol Rev*, 97(3), 332-361.

Colhoun, H. M., Mckeigue, P. M. & Davey Smith, G. (2003). Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet*, 361(9360), 865-872.

Compton, R. J., Banich, M. T., Mohanty, A., Milham, M. P., Herrington, J., Miller, G. A., et al. (2003). Paying attention to emotion: an fMRI investigation of cognitive and emotional stroop tasks. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3(2), 81-96.

Compton, R. J., Heller, W., Banich, M. T., Palmieri, P. A. & Miller, G. A. (2000). Responding to threat: hemispheric asymmetries and interhemispheric division of input. *Neuropsychology*, 14(2), 254-264.

Cooper, R., Osselton, J. W. & Shaw, J. C. (1984). *Elektroenzephalographie*: Fischer Stuttgart; New York.

Coppen, A. (1967). The Biochemistry of Affective Disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 113(504), 1237-1264.

Critchley, H. D., Elliott, R., Mathias, C. J. & Dolan, R. J. (2000). Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 20(8), 3033-3040.

Cromheeke, S. & Mueller, S. C. (2014). Probing emotional influences on cognitive control: an ALE meta-analysis of cognition emotion interactions. *Brain Struct Funct*, 219(3), 995-1008.

D'esposito, M., Postle, B. R. & Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Experimental Brain Research*, 133(1), 3-11.

Dagleish, T. (1995). Performance on the emotional Stroop task in groups of anxious, expert, and control subjects: A comparison of computer and card presentation formats. *Cogn Emot*, 9(4), 341-362.

Davis, K. D., Taylor, K. S., Hutchison, W. D., Dostrovsky, J. O., Mcandrews, M. P., Richter, E. O., et al. (2005). Human anterior cingulate cortex neurons encode cognitive and emotional demands. *J Neurosci*, 25(37), 8402-8406.

De Frias, C. M., Annerbrink, K., Westberg, L., Eriksson, E., Adolfsson, R. & Nilsson, L. G. (2005). Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with cognitive performance in nondemented adults. *J Cogn Neurosci*, 17(7), 1018-1025.

De Oca, B. M., Decola, J. P., Maren, S. & Fanselow, M. S. (1998). Distinct regions of the periaqueductal gray are involved in the acquisition and expression of defensive responses. *Journal of Neuroscience*, 18(9), 3426-3432.

Deckert, J., Catalano, M., Syagailo, Y. V., Bosi, M., Okladnova, O., Di Bella, D., et al. (1999). Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet*, 8(4), 621-624.

Delaney, J. P. & Brodie, D. A. (2000). Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart-rate variability. *Percept Mot Skills*, 91(2), 515-524.

Delplanque, S., Lavoie, M. E., Hot, P., Silvert, L. & Sequeira, H. (2004). Modulation of cognitive processing by emotional valence studied through event-related potentials in humans. *Neurosci Lett*, 356(1), 1-4.

Dick, P. & Katsuyuki, S. (2004). The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging. *Current opinion in neurobiology*, 14(2), 163-168.

- Dieler, A. C., Tupak, S. V. & Fallgatter, A. J. (2012). Functional near-infrared spectroscopy for the assessment of speech related tasks. *Brain and language*, 121(2), 90-109.
- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M. H. (2006). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F): diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis*. Bern: H. Huber.
- Dishman, R. K., Nakamura, Y., Garcia, M. E., Thompson, R. W., Dunn, A. L. & Blair, S. N. (2000). Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *International Journal of Psychophysiology*, 37(2), 121-133.
- Dolan, R. J., Morris, J. S. & De Gelder, B. (2001). Crossmodal binding of fear in voice and face. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(17), 10006-10010.
- Domschke, K., Baune, B. T., Havlik, L., Stuhmann, A., Suslow, T., Kugel, H., et al. (2012). Catechol-O-methyltransferase gene variation: impact on amygdala response to aversive stimuli. *NeuroImage*, 60(4), 2222-2229.
- Domschke, K. & Dannlowski, U. (2010a). Imaging genetics of anxiety disorders. *NeuroImage*, 53(3), 822-831.
- Domschke, K., Deckert, J., O'donovan M, C. & Glatt, S. J. (2007). Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144b(5), 667-673.
- 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.
- Domschke, K., Reif, A., Weber, H., Richter, J., Hohoff, C., Ohrmann, P., et al. (2010b). Neuropeptide S receptor gene—converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry*, 16(9), 938-948.
- 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.

Dresler, T. (2011). *Die neuronale Verarbeitung emotionaler Reize bei Patienten mit Panikstörung—eine Betrachtung der neuroanatomischen Hypothese*. Universität Würzburg,

Dresler, T., Guhn, A., Tupak, S. V., Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Fallgatter, A. J., et al. (2013). Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *J Neural Transm (Vienna)*, 120(1), 3-29.

Dresler, T., Hindi Attar, C., Spitzer, C., Lowe, B., Deckert, J., Buchel, C., et al. (2012). Neural correlates of the emotional Stroop task in panic disorder patients: an event-related fMRI study. *J Psychiatr Res*, 46(12), 1627-1634.

Dresler, T., Meriau, K., Heekeren, H. R. & Van Der Meer, E. (2009). Emotional Stroop task: effect of word arousal and subject anxiety on emotional interference. *Psychol Res*, 73(3), 364-371.

Duncan-Johnson, C. C. & Donchin, E. (1982). The P300 component of the event-related brain potential as an index of information processing. *Biol Psychol*, 14(1-2), 1-52.

Duncan, J. & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci*, 23(10), 475-483.

Dunn, J. D. & Whitener, J. (1986). Plasma corticosterone responses to electrical stimulation of the amygdaloid complex: cytoarchitectural specificity. *Neuroendocrinology*, 42(3), 211-217.

Dunner, D. L., Cohn, C. K., Gershon, E. S. & Goodwin, F. K. (1971). Differential catechol-o-methyltransferase activity in unipolar and bipolar affective illness. *Archives of General Psychiatry*, 25(4), 348-353.

Eaton, W. W., Kessler, R. C., Wittchen, H. U. & Magee, W. J. (1994). Panic and panic disorder in the United States. *The American Journal of Psychiatry*, 151(3), 413-420.

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.

Egner, T. (2007). Congruency sequence effects and cognitive control. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 7(4), 380-390.

Egner, T., Etkin, A., Gale, S. & Hirsch, J. (2008). Dissociable neural systems resolve conflict from emotional versus nonemotional distracters. *Cereb Cortex*, 18(6), 1475-1484.

Ehlis, A. C., Bauernschmitt, K., Dresler, T., Hahn, T., Herrmann, M. J., Roser, C., et al. (2011). Influence of a genetic variant of the neuronal growth associated protein

Stathmin 1 on cognitive and affective control processes: an event-related potential study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 156b(3), 291-302.

Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Wagener, A. & Fallgatter, A. J. (2005). Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. *Biol Psychol*, 69(3), 315-331.

Ehlis, A. C., Reif, A., Herrmann, M. J., Lesch, K. P. & Fallgatter, A. J. (2007). Impact of catechol-O-methyltransferase on prefrontal brain functioning in schizophrenia spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*, 32(1), 162-170.

Ehlis, A. C., Ringel, T. M., Plichta, M. M., Richter, M. M., Herrmann, M. J. & Fallgatter, A. J. (2009). Cortical correlates of auditory sensory gating: a simultaneous near-infrared spectroscopy event-related potential study. *Neuroscience*, 159(3), 1032-1043.

Eichele, T., Specht, K., Moosmann, M., Jongsma, M. L., Quiroga, R. Q., Nordby, H., et al. (2005). Assessing the spatiotemporal evolution of neuronal activation with single-trial event-related potentials and functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(49), 17798-17803.

Ekkekakis, P. (2009). Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy. *Journal of sport & exercise psychology*, 31(4).

Eley, T. C. & Craig, I. W. (2005). Introductory guide to the language of molecular genetics. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(10), 1039-1041.

Engels, A. S., Heller, W., Spielberg, J. M., Warren, S. L., Sutton, B. P., Banich, M. T., et al. (2010). Co-occurring anxiety influences patterns of brain activity in depression. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 10(1), 141-156.

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.

Epp, A. M., Dobson, K. S., Dozois, D. J. & Frewen, P. A. (2012). A systematic meta-analysis of the Stroop task in depression. *Clin Psychol Rev*, 32(4), 316-328.

Erickson, K. I., Kim, J. S., Suever, B. L., Voss, M. W., Francis, B. M. & Kramer, A. F. (2008). Genetic contributions to age-related decline in executive function: a 10-year longitudinal study of COMT and BDNF polymorphisms. *Front Hum Neurosci*, 2, 11.

Escera, C., Alho, K., Schroger, E. & Winkler, I. (2000). Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiol Neurootol*, 5(3-4), 151-166.



- Esteves, F., Dimberg, U. & Öhman, A. (1994). Automatically elicited fear: Conditioned skin conductance responses to masked facial expressions. *Cognition and Emotion*, 8(5), 393-413.
- Etkin, A., Buchel, C. & Gross, J. J. (2015). The neural bases of emotion regulation. *Nat Rev Neurosci*, 16(11), 693-700.
- Etkin, A., Egner, T. & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 15(2), 85-93.
- Etkin, A., Egner, T., Peraza, D. M., Kandel, E. R. & Hirsch, J. (2006). Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron*, 51(6), 871-882.
- Etkin, A., Prater, K. E., Hoeft, F., Menon, V. & Schatzberg, A. F. (2010). Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 167(5), 545-554.
- Fabiani, M., Gratton, G. & Coles, M. G. H. (2000). Event-Related Brain Potentials, Methods, Theory, and Applications. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (2 ed., S. 53-76). Cambridge: Cambridge University Press.
- Fabiani, M., Gratton, G. & Karis, D. (1987). Definition, identification, and reliability of measurement of the P300 component of the event-related brain potential. In P. K. Ackles, J. R. Jennings, & M. G. H. Coles (Eds.), *Advances in Psychophysiology* (Vol. 1, S. 1-78). Greenwich.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A. C., Wagnener, A., Michel, T. & Herrmann, M. J. (2004). Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie (Near-infrared spectroscopy in psychiatry). *Der Nervenarzt*, 75(9), 911-916.
- Fallgatter, A. J., Roesler, M., Sitzmann, L., Heidrich, A., Mueller, T. J. & Strik, W. K. (1997). Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy. *Cognitive Brain Research*, 6(1), 67-72.
- Fallgatter, A. J. & Strik, W. K. (1998). Frontal brain activation during the Wisconsin Card Sorting Test assessed with two-channel near-infrared spectroscopy. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 248(5), 245-249.
- Fan, J., Flombaum, J. I., Mccandliss, B. D., Thomas, K. M. & Posner, M. I. (2003). Cognitive and brain consequences of conflict. *NeuroImage*, 18(1), 42-57.

Fauhdreich, E., Coper, H., Christ, W., Helmchen, H., Müller-Oerlinghausen, B. & Pietzcker, A. (1980). Erythrocyte COMT-activity in patients with affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 61(5), 427-437.

Fechir, M., Gamer, M., Blasius, I., Bauermann, T., Breimhorst, M., Schindwein, P., et al. (2010). Functional imaging of sympathetic activation during mental stress. *NeuroImage*, 50(2), 847-854.

Feng, C., Becker, B., Huang, W., Wu, X., Eickhoff, S. B. & Chen, T. (2018). Neural substrates of the emotion-word and emotional counting Stroop tasks in healthy and clinical populations: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *NeuroImage*, 173, 258-274.

Field, M., Munafò, M. R. & Franken, I. H. (2009). A meta-analytic investigation of the relationship between attentional bias and subjective craving in substance abuse. *Psychol Bull*, 135(4), 589-607.

Foa, E. B. & Kozak, M. J. (1986). Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychol Bull*, 99(1), 20-35.

Fox, M. D., Snyder, A. Z., Zacks, J. M. & Raichle, M. E. (2006). Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nat Neurosci*, 9(1), 23-25.

Fox, P. T. & Raichle, M. E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(4), 1140-1144.

Friedman, D., Cycowicz, Y. M. & Gaeta, H. (2001). The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav Rev*, 25(4), 355-373.

Froeliger, B., Modlin, L. A., Kozink, R. V., Wang, L. & McClernon, F. J. (2012). Smoking abstinence and depressive symptoms modulate the executive control system during emotional information processing. *Addict Biol*, 17(3), 668-679.

Fyer, A. J., Hamilton, S. P., Durner, M., Haghghi, F., Heiman, G. A., Costa, R., et al. (2006). A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci. *Biological Psychiatry*, 60(4), 388-401.

Galderisi, S., Maj, M., Kirkpatrick, B., Piccardi, P., Mucci, A., Invernizzi, G., et al. (2005). Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: associations with cognitive and motor impairment. *Neuropsychobiology*, 52(2), 83-89.

Gelernter, J., Bonvicini, K., Page, G., Woods, S. W., Goddard, A. W., Kruger, S., et al. (2001). Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 105(6), 548-557.

Gevins, A., Smith, M. E., Leong, H., Mcevoy, L., Whitfield, S., Du, R., et al. (1998). Monitoring working memory load during computer-based tasks with EEG pattern recognition methods. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, 40(1), 79-91.

Godinez, D. A., Mcrae, K., Andrews-Hanna, J. R., Smolker, H. & Banich, M. T. (2016). Differences in frontal and limbic brain activation in a small sample of monozygotic twin pairs discordant for severe stressful life events. *Neurobiol Stress*, 5, 26-36.

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.

Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (2004). Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends Cogn Sci*, 8(7), 325-335.

Goldman-Rakic, P. S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13473-13480.

Goldman-Rakic, P. S., Muly, E. C., 3rd & Williams, G. V. (2000). D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev*, 31(2-3), 295-301.

Goldman, D., Oroszi, G. & Ducci, F. (2005). The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet*, 6(7), 521-532.

Gordeev, S. (2008). Cognitive functions and the state of nonspecific brain systems in panic disorders. *Neuroscience and behavioral physiology*, 38(7), 707-714.

Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M. & Coplan, J. D. (2000). Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*, 157(4), 493-505.

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.

Grace, A. A. (1993). Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *J Neural Transm Gen Sect*, 91(2-3), 111-134.

Grace, A. A. (2000). The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction*, 95 Suppl 2, S119-128.

Gratton, G., Coles, M. G. & Donchin, E. (1992). Optimizing the use of information: strategic control of activation of responses. *J Exp Psychol Gen*, 121(4), 480-506.

Gratton, G., Coles, M. G. H. & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 55(4), 468-484.

Gray, H. M., Ambady, N., Lowenthal, W. T. & Deldin, P. (2004). P300 as an index of attention to self-relevant stimuli. *Journal of Experimental Social Psychology*, 40(2), 216-224.

Gray, J. A. (1987). *The psychology of fear and stress* (Vol. 2). New York: Cambridge Univ. Press.

Gruber, S. A., Rogowska, J., Holcomb, P., Soraci, S. & Yurgelun-Todd, D. (2002). Stroop performance in normal control subjects: an fMRI study. *NeuroImage*, 16(2), 349-360.

Gu, X., Liu, X., Van Dam, N. T., Hof, P. R. & Fan, J. (2013). Cognition-emotion integration in the anterior insular cortex. *Cereb Cortex*, 23(1), 20-27.

Haas, B. W., Omura, K., Constable, R. T. & Canli, T. (2006). Interference produced by emotional conflict associated with anterior cingulate activation. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 6(2), 152-156.

Hamilton, S. P., Haghghi, F., Heiman, G. A., Klein, D. F., Hodge, S. E., Fyer, A. J., et al. (2000). Investigation of dopamine receptor (DRD4) and dopamine transporter (DAT) polymorphisms for genetic linkage or association to panic disorder. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 96(3), 324-330.

Hamilton, S. P., Slager, S. L., Heiman, G. A., Deng, Z., Haghghi, F., Klein, D. F., et al. (2002). Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biological Psychiatry*, 51(7), 591-601.

Hamilton, S. P. S., Susan L.; Heiman, Gary A.; Deng, Zemin; Haghghi, Fatemeh; Klein, Donald F.; Hodge, Susan E.; Weissman, Myrna M.; Fyer, Abby J.; Knowles, James A. (2002). Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biol Psychiatry*, 51(7), 591-601.

Han, S., Qin, J. & Ma, Y. (2010). Neurocognitive processes of linguistic cues related to death. *Neuropsychologia*, 48(12), 3436-3442.

- 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.
- Hart, S. J., Green, S. R., Casp, M. & Belger, A. (2010). Emotional priming effects during Stroop task performance. *NeuroImage*, *49*(3), 2662-2670.
- Heinz, A., Braus, D. F., Smolka, M. N., Wrase, J., Puls, I., Hermann, D., et al. (2005). Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci*, *8*(1), 20-21.
- Heitland, I., Kenemans, J. L., Oosting, R. S., Baas, J. M. & Bocker, K. B. (2013). Auditory event-related potentials (P3a, P3b) and genetic variants within the dopamine and serotonin system in healthy females. *Behav Brain Res*, *249*, 55-64.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C. & Fallgatter, A. J. (2003). Prefrontal activation through task requirements of emotional induction measured with NIRS. *Biol Psychol*, *64*(3), 255-263.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C. & Fallgatter, A. J. (2004). Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *16*(2), 170-175.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Scheuerpflug, P. & Fallgatter, A. J. (2005a). Optical Topography with Near-Infrared Spectroscopy During a Verbal-Fluency Task. *Journal of Psychophysiology*, *19*(2), 100-105.
- Herrmann, M. J., Plichta, M. M., Ehlis, A.-C. & Fallgatter, A. J. (2005b). Optical topography during a Go-NoGo task assessed with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Behav Brain Res*, *160*(1), 135-140.
- 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., Neale, M. C. & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, *158*(10), 1568-1578.
- Hinojosa, J. A., Carretie, L., Valcarcel, M. A., Mendez-Bertolo, C. & Pozo, M. A. (2009). Electrophysiological differences in the processing of affective information in words and pictures. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *9*(2), 173-189.

Hiraoka, M., Firbank, M., Essenpreis, M., Cope, M., Arridge, S. R., Van Der Zee, P., et al. (1993). A Monte Carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology*, *38*, 1859-1876.

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.

Holle, C., Neely, J. H. & Heimberg, R. G. (1997). The effects of blocked versus random presentation and semantic relatedness of stimulus words on response to a modified Stroop task among social phobics. *Cognitive Therapy and Research*, *21*(6), 681-697.

Horowitz, S. G. & Gore, J. C. (2004). Simultaneous event-related potential and near-infrared spectroscopic studies of semantic processing. *Hum Brain Mapp*, *22*(2), 110-115.

Hoshi, Y. (2003). Functional near-infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology*, *40*(4), 511-520.

Hoshi, Y., Kobayashi, N. & Tamura, M. (2001). Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol* (1985), *90*(5), 1657-1662.

Hoshi, Y., Tsou, B. H., Billock, V. A., Tanosaki, M., Iguchi, Y. & Shimada, M., . . . Oda, I. . (2003). Spatiotemporal characteristics of hemodynamic changes in the human lateral prefrontal cortex during working memory tasks. *NeuroImage*, *20*(3), 1493-1504.

Hoshikawa, Y. & Yamamoto, Y. (1997). Effects of Stroop color-word conflict test on the autonomic nervous system responses. *Am J Physiol*, *272*(3 Pt 2), H1113-1121.

Hunter, M., Turner, A. & Fulham, W. R. (2001). Visual signal detection measured by event-related potentials. *Brain Cogn*, *46*(3), 342-356.

Huppert, T. J., Hoge, R. D., Diamond, S. G., Franceschini, M. A. & Boas, D. A. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *NeuroImage*, *29*(2), 368-382.

Hwu, H. G., Yeh, E. K. & Chang, L. Y. (1989). Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *79*(2), 136-147.

Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., et al. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*, 167(7), 748-751.

Isenberg, N., Silbersweig, D., Engelen, A., Emmerich, S., Malavade, K., Beattie, B., et al. (1999). Linguistic threat activates the human amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(18), 10456-10459.

Ito, T. A., Larsen, J. T., Smith, N. K. & Cacioppo, J. T. (1998). Negative information weighs more heavily on the brain: the negativity bias in evaluative categorizations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 75(4), 887-900.

Jack M. Gorman, Justine M. Kent, Gregory M. Sullivan & Jeremy D. Coplan. (2000). Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 493-505.

Janke, W., Schmidt-Daffy, M. & Debus, G. (Eds.). (2008). *Experimentelle Emotionspsychologie*. Lengerich: Pabst.

Jaspar, M., Genon, S., Muto, V., Meyer, C., Manard, M., Dideberg, V., et al. (2014). Modulating effect of COMT genotype on the brain regions underlying proactive control process during inhibition. *Cortex*, 50, 148-161.

Jaspar, M., Manard, M., Dideberg, V., Bours, V., Maquet, P. & Collette, F. (2016). Influence of COMT Genotype on Antero-posterior Cortical Functional Connectivity Underlying Interference Resolution. *Cereb Cortex*, 26(2), 498-509.

Jasper, H. (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 10, 370-375.

Jiang, H., Xie, T., Ramsden, D. B. & Ho, S. L. (2003). Human catechol-O-methyltransferase down-regulation by estradiol. *Neuropharmacology*, 45(7), 1011-1018.

Jobsis, F. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198(4323), 1264-1267.

Jochum, C. (2016). *Der Einfluss von Ängstlichkeit auf die Frontalkortex-Aktivierung während einer kombinierten emotionalen und kognitiven Stroop-Aufgabe*. Eberhard Karls Universität Tübingen.,

Johnson, R., Jr. (1993). On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology*, 30(1), 90-97.

Jong-Min Woo, Kyung-Sik Yoon & Bum-Hee Yu. (2002). Catechol O-Methyltransferase Genetic Polymorphism in Panic Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1785-1787.

- Jonides, J., Smith, E. E., Marshuetz, C., Koeppe, R. A. & Reuter-Lorenz, P. A. (1998). Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(14), 8410-8413.
- Joober, R., Gauthier, J., Lal, S., Bloom, D., Lalonde, P., Rouleau, G., et al. (2002). Catechol-O-methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry*, 59(7), 662-663.
- Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Spielberg, J. M., Warren, S. L., Sutton, B. P., Miller, G. A., et al. (2015). Distracted and down: neural mechanisms of affective interference in subclinical depression. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10(5), 654-663.
- Kang, E. H., Song, Y. J., Kim, K. J., Shim, H. B., Park, J. E. & Yu, B. H. (2010). Sympathetic nervous function and the effect of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in patients with panic disorder. *Journal of affective disorders*, 123(1-3), 337-340.
- Karayiorgou, M., Sobin, C., Blundell, M. L., Galke, B. L., Malinova, L., Goldberg, P., et al. (1999). Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 45(9), 1178-1189.
- Karnath, H.-O. & Thier, P. (2006). *Neuropsychologie* (2 ed.). Heidelberg, Berlin, New York, Tokio: Springer-Verlag.
- Karoum, F., Chrapusta, S. J. & Egan, M. F. (1994). 3-Methoxytyramine Is the Major Metabolite of Released Dopamine in the Rat Frontal Cortex: Reassessment of the Effects of Antipsychotics on the Dynamics of Dopamine Release and Metabolism in the Frontal Cortex, Nucleus Accumbens, and Striatum by a Simple Two Pool Model. *Journal of neurochemistry*, 63(3), 972-979.
- Kaspi, S. P., McNally, R. J. & Amir, N. (1995). Cognitive processing of emotional information in posttraumatic stress disorder. *Cognitive Therapy and Research*, 19(4), 433-444.
- Kawachi, I., Sparrow, D., Vokonas, P. S. & Weiss, S. T. (1995). Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the normative aging study). *The American Journal of Cardiology*, 75(14), 882-885.
- Kawaguchi, F., Ichikawa, N., Fujiwara, N., Yamashita, Y. & Kawasak, S. (2001). Clinically Available Optical Topography System. *Hitachi Review*, 50, 18-22.
- Kayser, J., Tenke, C., Nordby, H., Hammerborg, D., Hugdahl, K. & Erdmann, G. (1997). Event-related potential (ERP) asymmetries to emotional stimuli in a visual half-field paradigm. *Psychophysiology*, 34(4), 414-426.



Kellermann, T. S., Sternkopf, M. A., Schneider, F., Habel, U., Turetsky, B. I., Zilles, K., et al. (2012). Modulating the processing of emotional stimuli by cognitive demand. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 7(3), 263-273.

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(03), 371-381.

Kendler, K., Karkowski, L. & Prescott, C. (1999). Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychological Medicine*, 29(3), 539-553.

Kensinger, E. A. & Schacter, D. L. (2006). Processing emotional pictures and words: effects of valence and arousal. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 6(2), 110-126.

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R. & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593-602.

Kiehl, K. A., Stevens, M. C., Laurens, K. R., Pearlson, G., Calhoun, V. D. & Liddle, P. F. (2005). An adaptive reflexive processing model of neurocognitive function: supporting evidence from a large scale (n = 100) fMRI study of an auditory oddball task. *NeuroImage*, 25(3), 899-915.

Kim, M. J., Loucks, R. A., Palmer, A. L., Brown, A. C., Solomon, K. M., Marchante, A. N., et al. (2011). The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res*, 223(2), 403-410.

Klasen, M., Kenworthy, C. A., Mathiak, K. A., Kircher, T. T. & Mathiak, K. (2011). Supramodal representation of emotions. *J Neurosci*, 31(38), 13635-13643.

Klauke, B., Deckert, J., Reif, A., Pauli, P. & Domschke, K. (2010). Life events in panic disorder—an update on “candidate stressors”. *Depression and anxiety*, 27(8), 716-730.

Klein, E., Cnaani, E., Harel, T., Braun, S. & Ben-Haim, S. A. (1995). Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry*, 37(1), 18-24.

Kleinschmidt, A., Obrig, H., Requardt, M., Merboldt, K.-D., Dirnagl, U., Villringer, A., et al. (1996). Simultaneous Recording of Cerebral Blood Oxygenation Changes During Human Brain Activation by Magnetic Resonance Imaging and Near-Infrared Spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16(5), 817-826.

Knight, R. T., Scabini, D., Woods, D. L. & Clayworth, C. C. (1989). Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Res*, 502(1), 109-116.

- Kohn, N., Eickhoff, S. B., Scheller, M., Laird, A. R., Fox, P. T. & Habel, U. (2014). Neural network of cognitive emotion regulation--an ALE meta-analysis and MACM analysis. *NeuroImage*, 87, 345-355.
- Kohri, S., Hoshi, Y., Tamura, M., Kato, C., Kuge, Y. & Tamaki, N. (2002). Quantitative evaluation of the relative contribution ratio of cerebral tissue to near-infrared signals in the adult human head: A preliminary study. *Physiological Measurement*, 23, 301-312.
- 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 and Genomics*, 6(3), 243-250.
- Lang, P. J. (1968). *Fear reduction and fear behavior: Problems in treating a construct*. Paper presented at the Research in psychotherapy conference, 3rd, May-Jun, 1966, Chicago, IL, US.
- Lang, P. J., Bradley, M. M. & Cuthbert, B. N. (1990a). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev*, 97(3), 377-395.
- Lang, S. F., Nelson, C. A. & Collins, P. F. (1990b). Event-related potentials to emotional and neutral stimuli. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12(6), 946-958.
- Lange, K., Williams, L. M., Young, A. W., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Williams, S. C., et al. (2003). Task instructions modulate neural responses to fearful facial expressions. *Biol Psychiatry*, 53(3), 226-232.
- Ledoux, J. (1998). *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*: Simon and Schuster.
- Ledoux, J. E. (1993). Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res*, 58(1-2), 69-79.
- Ledoux, J. E., Cicchetti, P., Xagoraris, A. & Romanski, L. M. (1990). The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 10(4), 1062-1069.
- Ledoux, J. E., Iwata, J., Cicchetti, P. & Reis, D. (1988). Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *Journal of Neuroscience*, 8(7), 2517-2529.
- Lee, C. K., Kwak, Y. S., Yamamoto, J., Rhee, H., Kim, Y. S., Han, J. H., et al. (1990). Psychiatric Epidemiology in Korea: Part I: Gender and Age Differences in Seoul. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 178(4), 242-246.

- Lehrl, S. (1977). Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B). *Straube, Erlangen*.
- Leung, H. C., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Peterson, B. S. & Gore, J. C. (2000). An event-related functional MRI study of the stroop color word interference task. *Cereb Cortex, 10*(6), 552-560.
- Löllgen, H. (1999). Herzfrequenzvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt, 96*(31-32), 1602-1605.
- Lonsdorf, T. B., Juth, P., Rohde, C., Schalling, M. & Ohman, A. (2014). Attention biases and habituation of attention biases are associated with 5-HTTLPR and COMTval158met. *Cogn Affect Behav Neurosci, 14*(1), 354-363.
- 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.
- Lundh, L.-G., Wikström, J., Westerlund, J. & Öst, L.-G. (1999). Preattentive bias for emotional information in panic disorder with agoraphobia. *J Abnorm Psychol, 108*(2), 222.
- Lundström, K., Tenhunen, J., Tilgmann, C., Karhunen, T., Panula, P. & Ulmanen, I. (1995). Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology, 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.
- Macleod, C. M. (1992). The Stroop task: The "gold standard" of attentional measures. *Journal of Experimental Psychology: General, 121*(1), 12-14.
- Maier, M. E. & Di Pellegrino, G. (2012). Impaired conflict adaptation in an emotional task context following rostral anterior cingulate cortex lesions in humans. *J Cogn Neurosci, 24*(10), 2070-2079.
- Malpas, S. C. & Purdie, G. L. (1990). Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovascular Research, 24*(3), 210-213.
- Maron, E., Lang, A., Tasa, G., Liivlaid, L., Toru, I., Must, A., et al. (2005). Associations between serotonin-related gene polymorphisms and panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol, 8*(2), 261-266.
- Maron, E., Tasa, G., Toru, I., Lang, A., Vasar, V. & Shlik, J. (2004). Association between serotonin-related genetic polymorphisms and CCK-4-induced panic

attacks with or without 5-hydroxytryptophan pretreatment in healthy volunteers. *World J Biol Psychiatry*, 5(3), 149-154.

Massat, I., Souery, D., Del-Favero, J., Nothen, M., Blackwood, D., Muir, W., et al. (2005). Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Molecular psychiatry*, 10(6), 598.

Massat, I., Souery, D., Del-Favero, J., Nothen, M., Blackwood, D., Muir, W., et al. (2004). Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Mol Psychiatry*, 10(6), 598-605.

Mathews, A. & Macleod, C. (1985). Selective processing of threat cues in anxiety states. *Behaviour Research and Therapy*, 23(5), 563-569.

Mathiak, K. & Fallgatter, A. J. (2005). Combining Magnetoencephalography and Functional Magnetic Resonance Imaging. In P. Hubert (Ed.), *International Review of Neurobiology* (Vol. Volume 68, S. 121-148): Academic Press.

Matsuo, K., Taneichi, K., Matsumoto, A., Ohtani, T., Yamasue, H., Sakano, Y., et al. (2003). Hypoactivation of the prefrontal cortex during verbal fluency test in PTSD: a near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Res*, 124(1), 1-10.

Mattay, V. S., Berman, K. F., Ostrem, J. L., Esposito, G., Van Horn, J. D., Bigelow, L. B., et al. (1996). Dextroamphetamine enhances "neural network-specific" physiological signals: a positron-emission tomography rCBF study. *J Neurosci*, 16(15), 4816-4822.

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.

Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Sambataro, F. & Weinberger, D. R. (2008). Neurobiology of cognitive aging: insights from imaging genetics. *Biol Psychol*, 79(1), 9-22.

Mattay, V. S., Tessitore, A., Callicott, J. H., Bertolino, A., Goldberg, T. E., Chase, T. N., et al. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 51(2), 156-164.

Mccraty, R., Atkinson, M., Tomasino, D. & Stuppy, W. P. (2001). Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biol Psychol*, 56(2), 131-150.

- Mckenna, F. P. & Sharma, D. (1995). Intrusive cognitions: An investigation of the emotional Stroop task. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 21(6), 1595.
- Mckenna, F. P. & Sharma, D. (2004). Reversing the emotional Stroop effect reveals that it is not what it seems: the role of fast and slow components. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 30(2), 382.
- McNally, R. J. (1998). Experimental approaches to cognitive abnormality in posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev*, 18(8), 971-982.
- McNally, R. J., Riemann, B. C., Louro, C. E., Lukach, B. M. & Kim, E. (1992). Cognitive processing of emotional information in panic disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 30(2), 143-149.
- Mead, L. A., Mayer, A. R., Bobholz, J. A., Woodley, S. J., Cunningham, J. M., Hammeke, T. A., et al. (2002). Neural basis of the Stroop interference task: response competition or selective attention? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(6), 735-742.
- Mesulam, M. M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol*, 10(4), 309-325.
- Mesulam, M. M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol*, 28(5), 597-613.
- Meyer-Lindenberg, A. (2009). Neural connectivity as an intermediate phenotype: brain networks under genetic control. *Hum Brain Mapp*, 30(7), 1938-1946.
- Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P. D., Kolachana, B., Kippenhan, S., Mcinerney-Leo, A., Nussbaum, R., et al. (2005). Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nat Neurosci*, 8(5), 594-596.
- Meyer-Lindenberg, A. & Weinberger, D. R. (2006). Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 7(10), 818-827.
- Mier, D., Kirsch, P. & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 15(9), 918-927.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202.
- Mincic, A. M. (2010). Neural substrate of the cognitive and emotional interference processing in healthy adolescents. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 70(4), 406-422.

- Mirkin, A. M. & Coppen, A. (1980). Electrodermal activity in depression: clinical and biochemical correlates. *The British Journal of Psychiatry*, 137(1), 93-97.
- Mitterschiffthaler, M. T., Williams, S. C., Walsh, N. D., Cleare, A. J., Donaldson, C., Scott, J., et al. (2008). Neural basis of the emotional Stroop interference effect in major depression. *Psychol Med*, 38(2), 247-256.
- Mogg, K., Mathews, A., Bird, C. & Macgregor-Morris, R. (1990). Effects of stress and anxiety on the processing of threat stimuli. *Journal of Personality and Social Psychology*, 59(6), 1230.
- Mohanty, A., Engels, A. S., Herrington, J. D., Heller, W., Ho, M. H., Banich, M. T., et al. (2007). Differential engagement of anterior cingulate cortex subdivisions for cognitive and emotional function. *Psychophysiology*, 44(3), 343-351.
- Mohanty, A., Herrington, J. D., Koven, N. S., Fisher, J. E., Wenzel, E. A., Webb, A. G., et al. (2005). Neural mechanisms of affective interference in schizotypy. *J Abnorm Psychol*, 114(1), 16-27.
- 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.
- Munafo, M. R. & Flint, J. (2004). Meta-analysis of genetic association studies. *Trends Genet*, 20(9), 439-444.
- 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.
- O'hara, R., Miller, E., Liao, C. P., Way, N., Lin, X. & Hallmayer, J. (2006). COMT genotype, gender and cognition in community-dwelling, older adults. *Neurosci Lett*, 409(3), 205-209.
- Obrig, H. & Villringer, A. (2003). Beyond the Visible-Imaging the Human Brain With Light. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23(1), 1-18.
- Obrig, H., Wenzel, R., Kohl, M., Horst, S., Wobst, P., Steinbrink, J., et al. (2000). Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *International Journal of Psychophysiology*, 35(2-3), 125-142.
- Ochsner, K. N., Silvers, J. A. & Buhle, J. T. (2012). Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Ann N Y Acad Sci*, 1251, E1-24.

Ohara, K., Nagai, M., Suzuki, Y., Ochiai, M. & Ohara, K. (1998a). No association between anxiety disorders and catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatry Res*, 80(2), 145-148.

Ohara, K., Nagai, M., Suzuki, Y. & Ohara, K. (1998b). Low activity allele of catechol-o-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport*, 9(7), 1305-1308.

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.

Ozdog, M. F., Yorbik, O., Ulas, U. H., Hamamcioglu, K. & Vural, O. (2004). Effect of methylphenidate on auditory event related potential in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 68(10), 1267-1272.

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.

Patterson, J. C., 2nd, Ungerleider, L. G. & Bandettini, P. A. (2002). Task-independent functional brain activity correlation with skin conductance changes: an fMRI study. *NeuroImage*, 17(4), 1797-1806.

Peñáz, J. (1973). *Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger*. Paper presented at the 10th International Conference on Medicine and Biological Engineering, Dresden.

Pessoa, L. (2010). Emergent processes in cognitive-emotional interactions. *Dialogues Clin Neurosci*, 12(4), 433-448.

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.

Peterson, B. S., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Zhang, H., Anderson, A. W. & Gore, J. C. (1999). An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological Psychiatry*, 45(10), 1237-1258.

Peterson, R. & Reiss, S. (1992). *Anxiety sensitivity index manual*. Worthington, OH: International Diagnostic Systems.

Phillips, C., Rugg, M. D. & Friston, K. J. (2002). Systematic Regularization of Linear Inverse Solutions of the EEG Source Localization Problem. *NeuroImage*, 17(1), 287-301.

Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol*, 9(4), 456-479.

- Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, R., et al. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: Recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, *37*(2), 127-152.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., et al. (2007). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: Reproducibility of activation? *Hum Brain Mapp*, *28*(8), 733-741.
- Polich, J. & Kok, A. (1995). Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol*, *41*(2), 103-146.
- Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biol Psychol*, *74*(2), 116-143.
- Posner, M. I. & Rothbart, M. K. (2007). Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annu Rev Psychol*, *58*, 1-23.
- Pratto, F. & John, O. P. (1991). Automatic Vigilance: The Attention-Grabbing Power of negative Social Information. *Journal of personality and social psychology*, *61*, 380-391.
- Price, J. & Amaral, D. (1981). An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. *Journal of Neuroscience*, *1*(11), 1242-1259.
- Price, R. B., Eldreth, D. A. & Mohlman, J. (2011). Deficient prefrontal attentional control in late-life generalized anxiety disorder: an fMRI investigation. *Transl Psychiatry*, *1*, e46.
- Purmann, S. & Pollmann, S. (2015). Adaptation to recent conflict in the classical color-word Stroop-task mainly involves facilitation of processing of task-relevant information. *Front Hum Neurosci*, *9*, 88.
- Puzynski, S., Hauptmann, M. & Zaluska, M. (1983). Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(2), 101-108.
- Rahm, C., Liberg, B., Kristoffersen-Wiberg, M., Aspelin, P. & Msghina, M. (2014). Differential Effects of Single-Dose Escitalopram on Cognitive and Affective Interference during Stroop Task. *Front Psychiatry*, *5*, 21.
- Rahm, C., Liberg, B., Wiberg-Kristoffersen, M., Aspelin, P. & Msghina, M. (2013). Rostro-caudal and dorso-ventral gradients in medial and lateral prefrontal cortex during cognitive control of affective and cognitive interference. *Scand J Psychol*, *54*(2), 66-71.



- Ranganath, C., Johnson, M. K. & D'esposito, M. (2003). Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia*, 41(3), 378-389.
- Raschle, N. M., Fehlbauer, L. V., Menks, W. M., Euler, F., Sterzer, P. & Stadler, C. (2017). Investigating the Neural Correlates of Emotion-Cognition Interaction Using an Affective Stroop Task. *Front Psychol*, 8, 1489.
- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N. & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 128(Pt 6), 1314-1322.
- Reuter, M., Peters, K., Schroeter, K., Koebke, W., Lenardon, D., Bloch, B., et al. (2005). The influence of the dopaminergic system on cognitive functioning: A molecular genetic approach. *Behav Brain Res*, 164(1), 93-99.
- Rey, G., Desseilles, M., Favre, S., Dayer, A., Piguët, C., Aubry, J. M., et al. (2014). Modulation of brain response to emotional conflict as a function of current mood in bipolar disorder: preliminary findings from a follow-up state-based fMRI study. *Psychiatry Res*, 223(2), 84-93.
- Richard, I. H., Schiffer, R. B. & Kurlan, R. (1996). Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8(4), 383-392.
- Rosa, E. C., Dickinson, D., Apud, J., Weinberger, D. R. & Elvevag, B. (2010). COMT Val158Met polymorphism, cognitive stability and cognitive flexibility: an experimental examination. *Behav Brain Funct*, 6, 53.
- Rothe, C., Gutknecht, L., Freitag, C., Tauber, R., Mossner, R., Franke, P., et al. (2004). Association of a functional 1019C>G 5-HT1A receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7(2), 189-192.
- Rothe, C., Koszycki, D., Bradwejn, J., King, N., Deluca, V., Tharmalingam, S., et al. (2006). Association of the Val158Met catechol O-methyltransferase genetic polymorphism with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31(10), 2237-2242.
- Sadeh, N., Spielberg, J. M., Heller, W., Herrington, J. D., Engels, A. S., Warren, S. L., et al. (2013). Emotion disrupts neural activity during selective attention in psychopathy. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 8(3), 235-246.
- Salzman, C. D. & Fusi, S. (2010). Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci*, 33, 173-202.
- Samochowiec, J., Hajduk, A., Samochowiec, A., Horodnicki, J., Stępień, G., Grzywacz, A., et al. (2004). Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes

polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Research*, 128(1), 21-26.

Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I. (2003). Diagnostische Kriterien DSM-IV-TR. *Göttingen: Hogrefe*.

Sato, H., Kiguchi, M., Maki, A., Fuchino, Y., Obata, A., Yoro, T., et al. (2006). Within-subject reproducibility of near-infrared spectroscopy signals in sensorimotor activation after 6 months. *J. Biomed. Opt.* 11, 014021.

Schandry, R. (1989). *Lehrbuch der Psychophysiologie*: Psychologie-Verlag-Union.

Schecklmann, M., Ehlis, A.-C., Plichta, M. M. & Fallgatter, A. J. (2008a). Functional near-infrared spectroscopy: A long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *NeuroImage*, 43(1), 147-155.

Schecklmann, M., Ehlis, A.-C., Plichta, M. M., Romanos, J., Heine, M., Boreatti-Hümmer, A., et al. (2008b). Diminished prefrontal oxygenation with normal and above-average verbal fluency performance in adult ADHD. *J Psychiatr Res*, 43(2), 98-106.

Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122(5), 509-522.

Schimmack, U. & Derryberry, D. (2005). Attentional interference effects of emotional pictures: threat, negativity, or arousal? *Emotion*, 5(1), 55-66.

Schmack, K., Schlagenhaut, F., Sterzer, P., Wrase, J., Beck, A., Dembler, T., et al. (2008). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation. *NeuroImage*, 42(4), 1631-1638.

Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P. R. (1997). A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science*, 275(5306), 1593-1599.

Schupp, H. T., Junghofer, M., Weike, A. I. & Hamm, A. O. (2003). Emotional facilitation of sensory processing in the visual cortex. *Psychol Sci*, 14(1), 7-13.

Schwartz, G. E., Weinberger, D. A. & Singer, J. A. (1981). Cardiovascular differentiation of happiness, sadness, anger, and fear following imagery and exercise. *Psychosom Med*, 43(4), 343-364.

Schwenkmezger, P., Hodapp, V. & Spielberger, C. (1992). *Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar STAXI*. Bern: Huber.

Seamans, J. K., Floresco, S. B. & Phillips, A. G. (1998). D1 receptor modulation of hippocampal-prefrontal cortical circuits integrating spatial memory with executive functions in the rat. *J Neurosci*, 18(4), 1613-1621.

Segalowitz, S. J. & Barnes, K. L. (1993). The reliability of ERP components in the auditory oddball paradigm. *Psychophysiology*, 30(5), 451-459.

Shin, L. M., Whalen, P. J., Pitman, R. K., Bush, G., Macklin, M. L., Lasko, N. B., et al. (2001). An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 50(12), 932-942.

Shulman, R., Griffiths, J. & Diewold, P. (1978). Catechol-O-methyl transferase activity in patients with depressive illness and anxiety states. *The British Journal of Psychiatry*, 132(2), 133-138.

Silva, F. T. & Leite, J. R. (2000). Physiological modifications and increase in state anxiety in volunteers submitted to the Stroop Color-Word Interference Test: A preliminary study. *Physiol Behav*, 70(1-2), 113-118.

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.

Solis-Ortiz, S., Perez-Luque, E., Morado-Crespo, L. & Gutierrez-Munoz, M. (2010). Executive functions and selective attention are favored in middle-aged healthy women carriers of the Val/Val genotype of the catechol-o-methyltransferase gene: a behavioral genetic study. *Behav Brain Funct*, 6, 67.

Song, S., Zilverstand, A., Song, H., D'oleire Uquillas, F., Wang, Y., Xie, C., et al. (2017). The influence of emotional interference on cognitive control: A meta-analysis of neuroimaging studies using the emotional Stroop task. *Sci Rep*, 7(1), 2088.

Spielberger, C., Gorusch, R. & Lushene, R. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press.

Stauss, H. M. (2003). Heart rate variability. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 285(5), R927-R931.

Stefanis, N. C., Van Os, J., Avramopoulos, D., Smyrnis, N., Evdokimidis, I., Hantoumi, I., et al. (2004). Variation in catechol-o-methyltransferase val158 met genotype associated with schizotypy but not cognition: a population study in 543 young men. *Biol Psychiatry*, 56(7), 510-515.

Stein, M. B., Fallin, M. D., Schork, N. J. & Gelernter, J. (2005). COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacology*, 30(11), 2092.

- Stewart, J. L., Siltan, R. L., Sass, S. M., Fisher, J. E., Edgar, J. C., Heller, W., et al. (2010). Attentional bias to negative emotion as a function of approach and withdrawal anger styles: an ERP investigation. *Int J Psychophysiol*, 76(1), 9-18.
- Stöhr, M., Dichgans, J., Buettner, U. W., Hess, C. W. & Gerloff, C. (2005). Ereignis-korrelierte Potenziale (EKP)  
Evozierte Potenziale. In (S. 499-537): Springer Berlin Heidelberg.
- Stolicyn, A., Steele, J. D. & Series, P. (2017). Conditioned task-set competition: Neural mechanisms of emotional interference in depression. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 17(2), 269-289.
- Strangman, G., Boas, D. A. & Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, 52(7), 679-693.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.
- Taake, I., Jaspers-Fayer, F. & Liotti, M. (2009). Early frontal responses elicited by physical threat words in an emotional Stroop task: Modulation by anxiety sensitivity. *Biol Psychol*, 81(1), 48-57.
- Takeuchi, Y., Mclean, J. H. & Hopkins, D. A. (1982). Reciprocal connections between the amygdala and parabrachial nuclei: ultrastructural demonstration by degeneration and axonal transport of horseradish peroxidase in the cat. *Brain Research*, 239(2), 583-588.
- Taylor, S. (2018). Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: A comprehensive meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 177(2), 199-210.
- Taylor, S. F., Kornblum, S., Lauber, E. J., Minoshima, S. & Koeppe, R. A. (1997). Isolation of specific interference processing in the Stroop task: PET activation studies. *NeuroImage*, 6(2), 81-92.
- Taylor, S. F., Phan, K. L., Decker, L. R. & Liberzon, I. (2003). Subjective rating of emotionally salient stimuli modulates neural activity. *NeuroImage*, 18(3), 650-659.
- Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., 3rd & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(2), 747-756.
- Thayer, J. F., Friedman, B. H. & Borkovec, T. D. (1996). Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry*, 39(4), 255-266.

Thomas, S. J., Johnstone, S. J. & Gonsalvez, C. J. (2007). Event-related potentials during an emotional Stroop task. *Int J Psychophysiol*, 63(3), 221-231.

Thompson-Schill, S. L., D'Esposito, M., Aguirre, G. K. & Farah, M. J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(26), 14792-14797.

Torres-Quesada, M., Korb, F. M., Funes, M. J., Lupianez, J. & Egner, T. (2014). Comparing neural substrates of emotional vs. non-emotional conflict modulation by global control context. *Front Hum Neurosci*, 8, 66.

Trikalinos, T. A., Salanti, G., Khoury, M. J. & Ioannidis, J. P. (2006). Impact of violations and deviations in Hardy-Weinberg equilibrium on postulated gene-disease associations. *Am J Epidemiol*, 163(4), 300-309.

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.

Tulen, J. H., Moleman, P., Van Steenis, H. G. & Boomsma, F. (1989). Characterization of stress reactions to the Stroop Color Word Test. *Pharmacol Biochem Behav*, 32(1), 9-15.

Tunbridge, E. M., Bannerman, D. M., Sharp, T. & Harrison, P. J. (2004). Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *J Neurosci*, 24(23), 5331-5335.

Tunbridge, E. M., Harrison, P. J. & Weinberger, D. R. (2006). Catechol-o-Methyltransferase, Cognition, and Psychosis: Val<sup>158</sup>Met and Beyond. *Biol Psychiatry*, 60(2), 141-151.

Tupak, S. V., Dresler, T., Badewien, M., Hahn, T., Ernst, L. H., Herrmann, M. J., et al. (2013a). Inhibitory transcranial magnetic theta burst stimulation attenuates prefrontal cortex oxygenation. *Hum Brain Mapp*, 34(1), 150-157.

Tupak, S. V., Reif, A., Pauli, P., Dresler, T., Herrmann, M. J., Domschke, K., et al. (2013b). Neuropeptide S receptor gene: Fear-specific modulations of prefrontal activation. *NeuroImage*, 66, 353-360.

Tyrer, P. & Shawcross, C. (1988). Monoamine oxidase inhibitors in anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 22, 87-98.

Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R. & Atkinson, M. (1998). Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(3), 593-601.

- Van Beijsterveldt, C. E. & Boomsma, D. I. (1994). Genetics of the human electroencephalogram (EEG) and event-related brain potentials (ERPs): a review. *Hum Genet*, 94(4), 319-330.
- Vanderhasselt, M. A. & De Raedt, R. (2009). Impairments in cognitive control persist during remission from depression and are related to the number of past episodes: An event related potentials study. *Biol Psychol*, 81(3), 169-176.
- Vanderploeg, R. D., Brown, W. S. & Marsh, J. T. (1987). Judgments of emotion in words and faces: ERP correlates. *Int J Psychophysiol*, 5(3), 193-205.
- Vendrell, P., Junque, C., Pujol, J., Jurado, M. A., Molet, J. & Grafman, J. (1995). The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia*, 33(3), 341-352.
- Villringer, A., Planck, J., Hock, C., Schleinkofer, L. & Dirnagl, U. (1993). Near infrared spectroscopy (NIRS): A new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett*, 154(1-2), 101-104.
- Vossel, G. & Zimmer, H. (1998). *Psychophysiologie, Volume 4 of Grundriss der Psychologie*: Stuttgart: Kohlhammer.
- Wardle, S. P. & Weindling, A. M. (1999). Peripheral oxygenation in preterm infants. *Clinics in perinatology*, 26(4), 947-966, ix-x.
- Watanabe, M. (1996). Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature*, 382(6592), 629-632.
- Waters, A., Sayette, M. & Wertz, J. (2003). BRIEF REPORT: Carry-over effects can modulate emotional Stroop effects. *Cogn Emot*, 17(3), 501-509.
- Waters, A. J., Sayette, M. A., Franken, I. H. A. & Schwartz, J. E. (2005). Generalizability of carry-over effects in the emotional Stroop task. *Behaviour Research and Therapy*, 43(6), 715-732.
- Watson, D., Clark, L. & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063-1070.
- Watts, F. N., Mckenna, F. P., Sharrock, R. & Trezise, L. (1986). Colour naming of phobia-related words. *Br J Psychol*, 77 ( Pt 1), 97-108.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44(7), 660-669.

- Weinstein, A. M. (1995). Visual ERPs evidence for enhanced processing of threatening information in anxious university students. *Biol Psychiatry*, 37(12), 847-858.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J. & Et Al. (1997). The cross-national epidemiology of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54(4), 305-309.
- Wells, A. & Matthews, G. (1996). Modelling cognition in emotional disorder: the S-REF model. *Behav Res Ther*, 34(11-12), 881-888.
- Wells, A. & Matthews, G. (2014). *Attention and emotion (Classic edition): A clinical perspective*: Psychology Press.
- Wentura, D., Rothermund, K. & Bak, P. (2000). Automatic vigilance: the attention-grabbing power of approach- and avoidance-related social information. *J Pers Soc Psychol*, 78(6), 1024-1037.
- Whalen, P. J., Bush, G., McNally, R. J., Wilhelm, S., Mcinerney, S. C., Jenike, M. A., et al. (1998). The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biol Psychiatry*, 44(12), 1219-1228.
- Williams, G. V. & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*, 376(6541), 572-575.
- Williams, J. M. G., Mathews, A. & Macleod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychol Bull*, 120(1), 3.
- Williams, J. M. G., Watts, F. N., Macleod, C. & Mathews, A. (1988). *Cognitive psychology and emotional disorders*: Oxford, England: John Wiley & Sons.
- 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.
- Williams, L. M., Phillips, M. L., Brammer, M. J., Skerrett, D., Lagopoulos, J., Rennie, C., et al. (2001). Arousal dissociates amygdala and hippocampal fear responses: evidence from simultaneous fMRI and skin conductance recording. *NeuroImage*, 14(5), 1070-1079.
- Winterer, G. & Goldman, D. (2003). Genetics of human prefrontal function. *Brain Res Brain Res Rev*, 43(1), 134-163.
- Winterer, G. & Weinberger, D. R. (2004). Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends Neurosci*, 27(11), 683-690.

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.

Woody, C. (1967). Characterization of an adaptive filter for the analysis of variable latency neuroelectric signals. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 5(6), 539-554.

Woody, M. L., Mcgeary, J. E. & Gibb, B. E. (2014). Brooding rumination and heart rate variability in women at high and low risk for depression: group differences and moderation by COMT genotype. *J Abnorm Psychol*, 123(1), 61-67.

Wray, S., Cope, M., Delpy, D. T., Wyatt, J. S. & Reynolds, E. O. R. (1988). Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 933(1), 184-192.

Wyatt, R. J., Portnoy, B., Kupfer, D. J., Snyder, F. & Engelman, K. (1971). Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety. *Arch Gen Psychiatry*, 24(1), 65-70.

Wyble, B., Sharma, D. & Bowman, H. (2008). Strategic regulation of cognitive control by emotional salience: A neural network model. *Cognition and Emotion*, 22(6), 1019-1051.

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.

Xu, J., Qin, W., Li, Q., Li, W., Liu, F., Liu, B., et al. (2017). Prefrontal Volume Mediates Effect of COMT Polymorphism on Interference Resolution Capacity in Healthy Male Adults. *Cereb Cortex*, 27(11), 5211-5221.



## Anhang

**Tabelle A-3: Fragebogenauswertung - Prüfung auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk aufgeteilt nach COMT Gruppen**

Metrische Variablen	Val/Val (27)	Val/Met (51)	Met/Met (35)	Statistik Kruskal-Wallis/ANOVA
STAXI Teil 1	$W_{(27)}=0.42; p<0.001$	$W_{(51)}=0.57; p<0.001$	$W_{(35)}=0.71; p<0.001$	$p=0.242$ $H_{(2)}=2.83$
PANAS negativ	$W_{(27)}=0.72; p<0.001$	$W_{(51)}=0.80; p<0.001$	$W_{(35)}=0.67; p<0.001$	$p=0.011$ $H_{(2)}=9.03$
PANAS positiv	$W_{(27)}=0.91; p=0.023$	$W_{(51)}=0.95; p=0.042$	$W_{(35)}=0.97; p=0.395$	$p=0.233$ $H_{(2)}=2.91$
STAI G X 1	$W_{(27)}=0.97; p=0.702$	$W_{(51)}=0.92; p=0.002$	$W_{(35)}=0.84; p<0.001$	$p=0.674$ $H_{(2)}=0.79$
STAI G X 2	$W_{(27)}=0.93; p=0.073$	$W_{(51)}=0.96; p=0.055$	$W_{(35)}=0.93; p=0.034$	$p=0.125$ $H_{(2)}=4.16$
BDI-II	$W_{(27)}=0.89; p=0.008$	$W_{(51)}=0.89; p<0.001$	$W_{(35)}=0.78; p<0.001$	$p=0.098$ $H_{(2)}=4.64$
BSQ	$W_{(27)}=0.95; p=0.209$	$W_{(51)}=0.97; p=0.259$	$W_{(35)}=0.97; p=0.337$	$p=0.013$ $F_{(2)}=4.51$
ACQ	$W_{(27)}=0.73; p<0.001$	$W_{(51)}=0.96; p=0.098$	$W_{(35)}=0.80; p<0.001$	$p=0.013$ $H_{(2)}=8.65$
MI b	$W_{(27)}=0.47; p<0.001$	$W_{(51)}=0.64; p<0.001$	$W_{(35)}=0.56; p<0.001$	$p=0.187$ $H_{(2)}=3.35$
MI a	$W_{(27)}=0.82; p<0.001$	$W_{(51)}=0.84; p<0.001$	$W_{(35)}=0.76; p<0.001$	$p=0.111$ $H_{(2)}=4.39$
PAS	$W_{(27)}=0.37; p<0.001$	$W_{(51)}=0.74; p<0.001$	$W_{(35)}=0.52; p<0.001$	$p=0.001$ $H_{(2)}=14.02$
MWT-B	$W_{(27)}=0.95; p=0.268$	$W_{(51)}=0.97; p=0.149$	$W_{(35)}=0.92; p=0.019$	$p=0.866$ $H_{(2)}=0.29$

**Tabelle A-4: Fragebogenitems bei signifikantem Kruskal-Wallis-Test / signifikanter ANOVA**

Paarweise Vergleiche	Val/Val - Met/Met	Val/Val - Val/Met	Met/Met - Val/Met
PANAS negativ	$p=0.083; H=-17.99$	$p=0.009; H=-22.49$	$p=1.000; H=4.49$
ACQ	$p=0.512; H=-11.45$	$p=0.011; H=-22.51$	$p=0.367; H=11.06$
PAS	$p=1.000; H=-5.04$	$p=0.002; H=-21.04$	$p=0.016; H=16.00$
BSQ	$p=1.000;$ $MW-Differenz=-0.13$ $SD-Fehler=0.15$	$p=0.017$ $MW-Differenz=0.39$ $SD-Fehler=-0.14$	$p=0.134$ $MW-Differenz=-0.26$ $SD-Fehler=0.13$

**Tabelle A-5: Wortstimuli im emotionalen Stroop-Paradigma**

angstassoziierte Worte (15)	neutrale Worte(15)
Anfall	Papier
Sorge	Hafer
Kollaps	Fenster
Gefahr	Gesetz

Notfall	Dampfer
Schwindel	Parkplatz
Atemnot	Laterne
Opfer	Formel
Panik	Schema
Herzinfarkt	Unterschrift
Furcht	Kreis
Angst	Knopf
Schweiß	Bleistift
Tod	Monitor
Katastrophe	Kaugummi

**Tabelle A-6: t-Werte der betas der NIRS-Daten – signifikante Kanäle gesamte Stichprobe (121 Versuchspersonen)**

inkongruent versus 0		kongruent versus 0	
Kanal	t-Wert	Kanal	t-Wert
1	3.3506	1	2.3051
2	3.8565	2	2.4447
3	6.3232	3	4.6492
4	5.5441	4	3.8953
5	4.3267	5	3.4012
6	3.8701	6	2.9350
7	5.0879	7	3.3947
8	7.7552	8	4.3302
9	4.7770	9	2.2168
11	5.9580	10	2.1140
12	3.0214	11	4.6512
13	7.4231	13	4.2904
14	7.3594	14	5.3390
15	7.1200	15	4.9905
16	5.3212	16	4.0199
17	5.7354	17	4.2607
18	7.0128	18	5.2301
19	6.0672	19	3.2385
20	4.0768	20	2.3371
21	6.1510	21	5.0423
22	2.9512	22	2.3126
23	3.4326	24	6.1914
24	8.6454	25	5.7161
25	8.3791	26	5.1992
26	6.5446	27	5.3653
27	6.8491	28	5.4820
28	7.5360	29	4.6426
29	6.9569	30	2.3497
30	2.9062	31	4.7250
31	4.7076	32	2.7786
32	3.7604	33	2.5591
33	2.4801	34	2.6917
34	4.4337	35	6.0367
35	9.2039	36	6.0059
36	6.8435	37	3.9610
38	7.1302	38	5.8195
39	7.4438	39	4.7569
40	3.0053	40	2.4323

41	3.5318	41	3.5054
42	4.4746	42	4.1568
43	2.5959	43	2.7729
45	7.3638	44	2.0278
46	7.9706	45	5.0217
47	4.8533	46	4.9210
48	3.8391	47	4.2827
49	5.5976	48	2.7308
50	3.9086	49	3.6117
51	2.2758	50	2.8742
52	3.1566	51	2.1643
		52	2.2089

<b>angstassoziiert versus 0</b>		<b>neutral versus 0</b>	
<b>Kanal</b>	<b>t-Wert</b>	<b>Kanal</b>	<b>t-Wert</b>
3	3.9801	1	2.0543
4	3.6079	3	4.4632
5	3.0514	4	3.7793
6	2.8067	5	3.2219
7	3.2796	6	2.5988
8	4.2596	7	3.3304
9	2.1327	8	3.9508
10	2.4519	9	2.3258
11	3.2700	11	4.1007
13	3.9150	13	4.9763
14	4.3837	14	4.7871
15	4.6226	15	4.4574
16	4.6792	16	3.5039
17	4.2935	17	3.9891
18	4.5444	18	4.6133
19	3.8047	19	3.8518
21	4.3260	20	2.9744
22	2.1951	21	4.8166
23	2.7722	22	2.7017
24	4.9293	23	3.1297
25	4.5100	24	5.9014
26	4.7106	25	4.6689
27	5.7450	26	4.4560
28	4.4131	27	4.9819
29	5.2325	28	5.1695
30	2.3285	29	5.1347
31	4.4461	30	3.5285
32	3.1310	31	4.9945
33	2.6298	32	3.6058
34	4.4650	33	3.5997
35	4.9076	34	3.8229
36	4.0379	25	5.4618
37	4.2744	36	5.7973
38	5.0176	38	5.4348
39	5.0095	39	4.9881
40	3.2164	40	4.3696
41	3.6024	41	4.3305
42	4.4786	42	5.1691
43	2.5925	43	3.3323
44	2.7127	44	3.0405
45	5.9734	45	5.9458

46	4.1595	46	4.4734
47	3.2981	47	4.2403
49	3.3699	48	2.0709
50	4.9121	49	3.5882
51	3.1828	50	5.2243
52	3.0355	51	3.0076
		52	3.3319

inkongruent versus kongruent	
Kanal	t-Wert
3	2.8015
4	2.3735
8	4.1627
9	3.1226
13	3.6210
14	3.6572
15	2.6022
19	3.9731
20	2.5297
24	3.8296
25	3.7997
28	2.9098
29	3.7601
34	2.3921
35	4.2980
36	3.5275
39	3.7044
45	3.0140
46	4.1132
47	2.3834
49	3.2113

**Tabelle A-7: t-Werte der betas der NIRS-Daten – signifikante Kanäle Val/Val**

inkongruent versus 0		kongruent versus 0	
Kanal	t-Wert	Kanal	t-Wert
1	2.5090	10	2.5519
2	3.0481	11	3.1002
3	2.6136	14	3.4559
8	3.5765	15	2.6159
9	2.8996	16	2.7343
10	2.6775	17	2.5160
11	3.4908	18	2.8719
13	3.1078	21	3.3800
14	3.5882	24	3.8464
15	2.9484	25	3.8579
16	2.5808	26	3.1467
17	2.7370	27	3.7796
18	3.6335	28	3.8549
19	2.6871	35	4.5020
21	3.9480	36	3.8884
24	5.1153	37	3.6024
25	4.2489	38	4.3666
26	3.3283	39	2.8234
27	3.7481	46	3.2940

28	4.1915	48	2.5261
29	3.7118		
35	6.2425		
36	3.9588		
37	3.6042		
38	4.8231		
39	4.0142		
45	4.2802		
46	4.5610		
48	2.5513		
49	3.3007		

angstassoziiert versus 0		neutral versus 0	
Kanal	t-Wert	Kanal	t-Wert
16	3.2522	24	3.3003
24	3.3002	35	4.0568
27	4.1280	45	3.4568
38	3.5654		

**Tabelle A-8: t-Werte der betas der NIRS-Daten – signifikante Kanäle Val/Met**

inkongruent versus 0		kongruent versus 0	
Kanal	t-Wert	Kanal	t-Wert
1	2.6461	3	4.1170
2	3.0208	4	2.1963
3	4.9492	6	2.3718
4	3.6497	7	2.9607
5	2.5221	8	4.3676
6	2.8708	11	2.7164
7	3.8645	12	2.1885
8	5.4305	13	3.1737
9	2.9816	14	3.8641
10	2.7248	15	3.5185
11	3.7155	16	2.4878
12	2.6694	17	3.5417
13	5.3123	18	4.7610
14	5.5159	19	3.3218
15	5.4876	20	2.4887
16	3.5373	21	3.1406
17	4.6405	24	4.4072
18	5.2065	25	4.0422
19	4.3001	26	4.1440
20	3.1948	27	3.8834
21	3.9957	28	3.6683
23	2.1701	29	3.7114
24	5.8875	30	2.4959
25	5.9446	31	3.7326
26	5.6594	35	4.3681
27	5.2509	36	4.2074
28	5.5308	37	3.6492
29	4.5644	38	4.6437
30	2.3631	39	4.0763
31	3.2917	40	2.3430
32	3.0511	41	3.4964
34	3.0046	42	3.1363

35	6.6152	45	3.5143
36	4.6303	46	3.2105
37	4.8187	47	3.1583
38	5.7697	48	3.0640
39	5.7085	49	2.6287
40	2.5149		
41	2.9705		
42	3.3041		
45	4.0950		
46	5.4539		
47	3.6531		
48	3.2354		
49	4.4372		
50	2.8288		
52	3.1084		

<b>angstassoziiert versus 0</b>		<b>neutral versus 0</b>	
<b>Kanal</b>	<b>t-Wert</b>	<b>Kanal</b>	<b>t-Wert</b>
3	3.9155	3	3.3768
4	2.9742	4	2.2104
6	2.4785	6	2.2349
7	3.2782	7	2.5998
8	4.2088	8	2.4675
13	3.1626	11	2.1941
14	4.3410	13	3.2350
15	3.7263	14	3.5000
16	3.3322	15	3.4459
17	4.0976	16	2.4905
18	4.6617	17	3.4873
19	3.7702	18	3.2654
20	2.3641	19	2.7340
21	3.2033	20	2.5919
24	4.1043	21	2.6210
25	4.0476	24	3.8267
26	4.0356	25	3.5390
27	4.7718	26	3.4437
28	3.5116	27	3.8051
29	4.4440	28	3.2338
31	3.5481	29	2.8838
32	2.2420	30	3.1054
33	2.3126	31	3.0139
34	3.4352	32	2.1915
35	4.1265	33	2.9570
36	3.1431	34	2.2764
37	4.0496	35	3.5451
38	4.5270	36	3.7780
39	4.2636	37	2.5803
40	3.3023	38	3.4592
41	3.4342	39	2.9132
42	3.6510	40	3.6275
44	2.3043	41	3.5980
45	3.9886	42	3.1463
46	3.0106	43	2.2457
47	2.5570	44	2.5055
48	2.6932	45	3.0923
49	2.9012	46	2.4287

50	3.8145	47	3.0849
51	3.0035	48	2.9954
52	2.7217	50	3.3939
		51	2.7920
		52	2.8936

<b>inkongruent versus kongruent</b>	
<b>Kanal</b>	<b>t-Wert</b>
3	2.6731
8	2.6309
9	2.8810
13	2.9264
14	3.7512
24	3.5191
25	3.5647
28	3.4007
35	4.2911
36	3.3173
38	2.7513
39	3.3515
46	4.6557
47	3.1088
49	3.8024

**Tabelle A-9: t-Werte der betas der NIRS-Daten – signifikante Kanäle Met/Met**

<b>inkongruent versus 0</b>		<b>neutral versus 0</b>	
<b>Kanal</b>	<b>t-Wert</b>	<b>Kanal</b>	<b>t-Wert</b>
3	3.0245	4	2.6410
4	3.6394	8	2.7625
5	3.1650	13	3.4246
7	2.4395	21	3.7442
8	4.2766	24	3.3112
9	2.4233	28	3.0375
11	3.0683	29	3.4492
13	4.1741	31	3.3062
14	3.4690	36	3.3646
15	3.5123	38	2.8742
16	2.9406	39	2.8386
17	2.3086	42	3.1696
18	3.1031	45	3.8565
19	3.2637	46	2.6135
21	2.8328	50	3.0062
24	4.1159		
25	4.1598		
26	2.3446		
27	2.8292		
28	3.2729		
29	3.6656		
31	2.6822		
32	2.4616		
34	2.5858		
35	3.6408		
36	3.9684		
39	3.0146		

42	2.6012		
45	4.7314		
46	3.6708		
47	2.5823		

**Tabelle A-10: Fehleranzahl - Statistik kognitives Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=112)
inkongruent	2.44±0.55	2.68±0.40	3.34±0.48	2.82±0.28
kongruent	1.30±0.33	0.94±0.24	1.37±0.29	1.20±0.17

COMT:  $F_{(2,109)}=0.87$ ;  $p=0.424$   
Haupteffekt Bedingung inkongruent > kongruent:  $F_{(1,109)}=43.45$ ;  $p<0.001$   
Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,109)}=0.85$ ;  $p=0.431$

**Tabelle A-11: Fehleranzahl - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=112)
angstassoziiert	1.07±0.33	0.90±0.24	1.80±0.29	1.26±0.17
neutral	1.04±0.3	0.78±0.21	1.57±0.26	1.13±0.15

Haupteffekt COMT:  $F_{(1,109)}=3.66$ ;  $p=0.029$ ;

Paarweise Vergleiche	Mittelwertdifferenz	Standardfehler	Statistik
Val/Val - Val/Met	0.22	0.34	$p=1.000$
Val/Val - Met/Met	-0.63	0.37	$p=0.268$
Val/Met - Met/Met	-0.85	0.32	$p=0.026$

Bedingung angstassoziiert vs. neutral:  $F_{(1,109)}=0.84$ ;  $p=0.363$   
Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,109)}=0.134$ ;  $p=0.871$

**Tabelle A-12: Reaktionszeit in ms - gesamt - Statistik kognitives Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=112)
inkongruent	627.31± 34.83	671.98±25.60	628.43±30.59	642.57±17.65
kongruent	601.70±19.42	610.08±14.27	611.54±17.05	607.77±9.84

COMT:  $F_{(2,109)}=0.49$ ;  $p=0.615$   
Haupteffekt Bedingung inkongruent > kongruent:  $F_{(1,109)}=5.87$ ;  $p=0.017$   
Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,109)}=1.11$ ;  $p=0.333$



**Tabelle A-13: Reaktionszeit in ms - gesamt - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=112)
angstassoziiert	598.43±29.74	599.88±21.86	627.58±26.12	608.63±15.07
neutral	622.44±19.56	635.74±14.37	629.23±17.18	629.14±9.91
COMT:		F <sub>(2,109)</sub> =0.20; p=0.823		
Trend Bedingung angstassoziiert vs. neutral:		F <sub>(1,109)</sub> =2.80; p=0.092		
Interaktion Bedingung*COMT:		F <sub>(2,109)</sub> =0.77; p=0.468		

**Tabelle A-14: Reaktionszeit in ms - erstes Drittel - Statistik kognitives Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=112)
inkongruent	678.65±29.55	684.90±21.71	688.48±26.00	684.01±14.97
kongruent	602.92±22.02	615.92±16.18	624.58±19.34	614.47±11.16
COMT:		F <sub>(2,109)</sub> =0.11; p=0.895		
Haupteffekt Bedingung inkongruent > kongruent:		F <sub>(1,109)</sub> = 95.02; p<0.001		
Interaktion Bedingung*COMT:		F <sub>(2,109)</sub> =0.20; p=0.820		

**Tabelle A-15: Reaktionszeit in ms - erstes Drittel - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=112)
angstassoziiert	638.06±21.93	639.06±16.12	637.48±19.26	638.20±11.11
neutral	623.49±21.77	636.88±16.00	642.61±19.12	634.32±11.03
COMT:		F <sub>(2,109)</sub> =0.06; p=0.94		
Bedingung angstassoziiert vs. neutral:		F <sub>(1,109)</sub> =0.58; p=1.092		
Interaktion Bedingung*COMT:		F <sub>(2,109)</sub> =1.09; p=0.34		

**Tabelle A-16: Reaktionszeit in ms - zweites Drittel - Statistik kognitives Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=112)
inkongruent	690.11±27.27	681.32±20.04	676.67±23.95	682.70±13.82
kongruent	608.30±20.32	599.95±14.94	605.81±17.85	604.68±10.30
COMT:		F <sub>(2,109)</sub> =0.05; p=0.95		
Haupteffekt Bedingung inkongruent > kongruent:		F <sub>(1,109)</sub> =116.76; p<0.001		
Interaktion Bedingung*COMT:		F <sub>(2,109)</sub> =0.25; p=0.78		

**Tabelle A-17: Reaktionszeit in ms - zweites Drittel - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=112)
angstassoziiert	618.36±20.20	635.43±14.84	617.84±17.74	623.88±10.24
neutral	620.42±21.23	636.01±15.60	620.77±18.65	625.73±10.76
COMT:		F <sub>(2,109)</sub> =0.34; p=0.714		

Bedingung angstassoziiert vs. neutral:  $F_{(1,109)}=1.15$ ;  $p=1.092$   
 Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,109)}=0.02$ ;  $p=0.976$

**Tabelle A-18: Reaktionszeit in ms - drittes Drittel - Statistik kognitives Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=112)
inkongruent	683.12±28.06	656.87±20.62	674.93±24.64	671.64±14.22
kongruent	603.07±20.38	617.25±14.98	606.78±17.90	609.03±10.33

COMT:  $F_{(2,109)}=0.02$ ;  $p=0.976$   
 Haupteffekt Bedingung inkongruent > kongruent:  $F_{(1,109)}=63.75$ ;  $p<0.001$   
 Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,109)}=2.60$ ;  $p=0.079$

**Tabelle A-19: Reaktionszeit in ms - drittes Drittel - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=112)
angstassoziiert	613.62±21.33	636.52±15.68	631.16±18.74	627.10±10.81
neutral	618.17±19.88	634.31±14.61	629.84±17.46	627.44±10.07

COMT:  $F_{(2,109)}=0.31$ ;  $p=0.733$   
 Bedingung angstassoziiert vs. neutral:  $F_{(1,109)}=1.01$ ;  $p=1.092$   
 Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,109)}=0.18$ ;  $p=0.840$

**Tabelle A-20: Elektrodermale Aktivität in log  $\mu S$  - alle Peaks - Statistik kognitives Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=23)	Val/Met (n=47)	Met/Met (n=33)	Gesamt (n=103)
inkongruent	0.11±0.04	0.11±0.02	0.09±0.03	0.10±0.02
kongruent	0.06±0.02	0.04±0.02	0.08±0.02	0.06±0.01

COMT:  $F_{(2,100)}=0.13$ ;  $p=0.879$   
 Haupteffekt Bedingung inkongruent > kongruent:  $F_{(1,100)}=13.45$ ;  $p<0.001$   
 Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,100)}=1.96$ ;  $p=0.147$

**Tabelle A-21: Elektrodermale Aktivität in log  $\mu S$  - alle Peaks - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=23)	Val/Met (n=47)	Met/Met (n=33)	Gesamt (n=103)
angstassoziiert	0.06± 0.03	0.08± 0.02	0.07± 0.03	0.07±0.02
neutral	0.07± 0.03	0.09± 0.02	0.07± 0.03	0.08±0.02

COMT:  $F_{(2,100)}=0.15$ ;  $p=0.863$   
 Bedingung angstassoziiert vs. neutral:  $F_{(1,100)}=0.35$ ;  $p=0.555$   
 Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,100)}=0.08$ ;  $p=0.928$

**Tabelle A-22: Elektrodermale Aktivität in log  $\mu\text{S}$  - erste 10 Peaks - Statistik kognitives Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=23)	Val/Met (n=47)	Met/Met (n=33)	Gesamt (n=103)
inkongruent	0.16±0.05	0.15±0.04	0.13±0.04	0.15±0.02
kongruent	0.10±0.04	0.07±0.03	0.11±0.03	0.09±0.02

COMT:  $F_{(2,100)}=0.08$ ;  $p=0.926$ Haupteffekt Bedingung inkongruent > kongruent:  $F_{(1,100)}=9.01$ ;  $p=0.003$ Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,100)}=0.90$ ;  $p=0.412$ **Tabelle A-23: Elektrodermale Aktivität in log  $\mu\text{S}$  - erste 10 Peaks - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=23)	Val/Met (n=47)	Met/Met (n=33)	Gesamt (n=103)
angstassoziiert	0.12±0.04	0.12±0.03	0.08±0.04	0.10±0.02
neutral	0.09±0.04	0.10±0.03	0.13±0.04	0.10±0.02

COMT:  $F_{(2,100)}=0.01$ ;  $p=0.998$ Bedingung angstassoziiert vs. neutral:  $F_{(1,100)}<0.001$ ;  $p=0.996$ Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,100)}=1.77$ ;  $p=0.175$ **Tabelle A-24: Herzratenvariabilität in ms**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=24)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=32)	Gesamt (n=106)
Univariate ANOVA	62.58±19.77	62.72±20.12	59.15±18.71	61.61±19.51

 $p=0.092$ ;  $F_{(2,103)}=0.36$ **Tabelle A-25: Herzfrequenz in bpm - Statistik kognitives Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=24)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=32)	Gesamt (n=106)
inkongruent	72.62±2.06	75.84±1.43	73.40±1.78	73.95±1.03
kongruent	72.60±2.06	76.04±1.43	73.50±1.79	74.05±1.03

COMT:  $F_{(2,103)}=1.10$ ;  $p=0.336$ Bedingung inkongruent vs. kongruent:  $F_{(1,103)}=1.16$ ;  $p=0.284$ Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,103)}=0.57$ ;  $p=0.570$ **Tabelle A-26: Herzfrequenz in bpm - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=24)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=32)	Gesamt (n=106)
angstassoziiert	72.78±2.07	76.448±1.43	73.40±1.79	74.21±1.03
neutral	72.74±2.07	76.251±1.44	73.40±1.79	74.13±1.03

COMT:  $F_{(2,103)}=1.37$ ;  $p=0.260$ Bedingung angstassoziiert vs. neutral:  $F_{(1,103)}=0.56$ ;  $p=0.455$ Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,103)}=0.46$ ;  $p=0.631$

**Tabelle A-27: Systolischer Blutdruck in mmHg - Statistik kognitives Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=24)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=32)	Gesamt (n=106)
inkongruent	113.45±3.49	114.97±2.42	111.28±3.02	113.23±1.74
kongruent	113.34±3.50	114.79±2.43	111.30±3.03	113.14±1.74
COMT:		F <sub>(2,103)</sub> =0.43; p=0.652		
Bedingung inkongruent vs. kongruent:		F <sub>(1,103)</sub> =0.41; p=0.521		
Interaktion Bedingung*COMT:		F <sub>(2,103)</sub> =0.19; p=0.828		

**Tabelle A-28: Systolischer Blutdruck in mmHg - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=24)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=32)	Gesamt (n=106)
angstassoziiert	113.2±3.47	114.63±2.41	111.00±3.01	112.96±1.73
neutral	113.2±3.50	114.99±2.43	111.24±3.03	113.15±1.74
COMT:		F <sub>(2,103)</sub> =0.46; p=0.634		
Bedingung angstassoziiert vs. neutral:		F <sub>(1,103)</sub> =1.54; p=0.217		
Interaktion Bedingung*COMT:		F <sub>(2,103)</sub> =0.49; p=0.611		

**Tabelle A-29: Diastolischer Blutdruck in mmHg - Statistik kognitives Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=24)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=32)	Gesamt (n=106)
inkongruent	56.72±2.58	56.68±1.79	56.32±2.23	56.57±1.28
kongruent	56.74±2.59	56.67±1.79	56.36±2.24	56.59±1.29
COMT:		F <sub>(2,103)</sub> =0.01; p=0.991		
Bedingung inkongruent vs. kongruent:		F <sub>(1,103)</sub> =0.03; p=0.856		
Interaktion Bedingung*COMT:		F <sub>(2,103)</sub> =0.03; p=0.968		

**Tabelle A-30: Diastolischer Blutdruck in mmHg - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=24)	Val/Met (n=50)	Met/Met (n=32)	Gesamt (n=106)
angstassoziiert	56.87±2.57	56.64±1.78	56.26±2.23	56.59±1.28
neutral	56.72±2.56	56.99±1.78	56.37±2.22	56.69±1.28
COMT:		F <sub>(2,103)</sub> =0.02; p=0.983		
Bedingung angstassoziiert vs. neutral:		F <sub>(1,103)</sub> =1.46; p=0.229		
Trend Interaktion Bedingung*COMT:		F <sub>(2,103)</sub> =3.00; p=0.054		

**Tabelle A-30 1: t-Statistik der Interaktion Bedingung\*COMT - angstassoziiert vs. neutral**

Verbundene Stichproben	t-Statistik
Val/Val (n=24)	$t_{(23)}=0.94$ ; $p=0.359$
Val/Met (n=50)	$t_{(49)}=-2.97$ ; $p=0.005$
Met/Met (n=32)	$t_{(31)}=-0.74$ ; $p=0.463$

**Tabelle A-30 2: t-Statistik der Interaktion Bedingung\*COMT - Gruppenvergleich innerhalb einer Bedingung**

Unabhängige Stichproben		t-Statistik
angstassoziiert	Val/Val - Val/Met	$t_{(72)}=0.08$ ; $p=0.940$
	Val/Val - Met/Met	$t_{(54)}=0.17$ ; $p=0.862$
	Val/Met - Met/Met	$t_{(80)}=0.14$ ; $p=0.891$
neutral	Val/Val - Val/Met	$t_{(72)}=-0.09$ ; $p=0.932$
	Val/Val - Met/Met	$t_{(54)}=0.10$ ; $p=0.921$
	Val/Met - Met/Met	$t_{(80)}=0.22$ ; $p=0.825$

**Tabelle A-30 3: t-Statistik der Interaktion Bedingung\*COMT - Gruppenvergleich der Differenzen aus den Mittelwerten der Bedingungen**

Unabhängige Stichproben	t-Statistik
Val/Val - Val/Met	$t_{(72)}=2,46$ ; $p=0,016$
Val/Val - Met/Met	$t_{(54)}=1,18$ ; $p=0,244$
Val/Met - Met/Met	$t_{(80)}=-1,22$ ; $p=0,225$

**Tabelle A-31: NIRS DLPFC in  $mmol*mm^2$ - Statistik kognitives Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=51)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=113)
inkongruent	0.05±0.01	0.05±0.01	0.05±0.01	0.05±0.01
kongruent	0.03±0.01	0.04±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01
links	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01
rechts	0.04±0.01	0.05±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01

COMT:	$F_{(2,110)}=0.09$ ; $p=0.914$
Hemisphäre links vs. rechts:	$F_{(1,110)}=0.58$ ; $p=0.449$
Interaktion Hemisphäre*COMT:	$F_{(2,110)}=0.12$ ; $p=0.885$
Haupteffekt Bedingung inkongruent > kongruent:	$F_{(1,110)}=14.34$ ; $p<0.001$
Interaktion Bedingung*COMT:	$F_{(2,110)}=0.19$ ; $p=0.828$
Interaktion Hemisphäre*Bedingung:	$F_{(1,110)}=0.30$ ; $p=0.583$
Trend Interaktion Hemisphäre*Bedingung*COMT:	$F_{(2,110)}=2.69$ ; $p=0.073$

**Tabelle A-31 1: F-Statistik der nach COMT aufgeteilten Interaktion Hemisphäre\*Bedingung**

F-Statistik	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=51)	Met/Met (n=35)
	p=0.364	p=0.132	p=0.152
	$F_{(1,26)}=0.85$	$F_{(1,50)}= 2.35$	$F_{(1,34)}=2.15$

**Tabelle A-31 2: Interaktion Hemisphäre\*Bedingung aufgeteilt nach COMT**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=51)	Met/Met (n=35)
inkongruent	0.05±0.01	0.05±0.01	0.05±0.01
kongruent	0.03±0.01	0.04±0.01	0.03±0.01
links	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01
rechts	0.04±0.01	0.05±0.01	0.04±0.01

**Tabelle A-32: NIRS DLPFC in mmol\*mm<sup>2</sup> - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=51)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=113)
angstassoziiert	0.02±0.01	0.04±0.01	0.02±0.01	0.03±0.01
neutral	0.03±0.01	0.03±0.01	0.04±0.01	0.03±0.01
links	0.02±0.01	0.04±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01
rechts	0.02±0.01	0.04±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01

COMT:	$F_{(2,100)}=0.39$ ; p=0.681
Hemisphäre links vs. rechts:	$F_{(1,110)}=0.08$ ; p=0.784
Interaktion Hemisphäre*COMT:	$F_{(2,110)}=0.05$ ; p=0.951
Bedingung angstassoziiert vs. neutral:	$F_{(1,110)}=0.61$ ; p=0.435
signifikante Interaktion Bedingung*COMT:	$F_{(2,110)}=3.59$ ; p=0.031

**Tabelle A-32 1: t-Statistik der Interaktion Bedingung\*COMT - angstassoziiert vs. neutral**

Verbundene Stichproben	t-Statistik
Val/Val (n=27)	$t_{(26)}=-0.76$ ; p=0.452
Val/Met (n=51)	$t_{(50)}=1.77$ ; p=0.083
Met/Met (n=35)	$t_{(34)}=-1.92$ ; p=0.063

**Tabelle A-32 2: t-Statistik der Interaktion Bedingung\*COMT - Gruppenvergleich innerhalb einer Bedingung**

Unabhängige Stichproben	t-Statistik
angstassoziiert	Val/Val - Val/Met $t_{(76)}=-1.49$ ; p=0.140
	Val/Val - Met/Met $t_{(60)}=-0.18$ ; p=0.861
	Val/Met - Met/Met $t_{(84)}=1.27$ ; p=0.206
neutral	Val/Val - Val/Met $t_{(76)}=-0.18$ ; p=0.856
	Val/Val - Met/Met $t_{(60)}= -0.66$ ; p= 0.513
	Val/Met - Met/Met $t_{(84)}=-0.61$ ; p=0.545

Interaktion Hemisphäre*Bedingung:	$F_{(1,110)}=2.01$ ; p=0.159
Interaktion Hemisphäre*Bedingung*COMT:	$F_{(2,110)}=0.83$ ; p=0.437

**Tabelle A-33: NIRS INFPFC in mmol\*mm<sup>2</sup> - Statistik kognitives Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=51)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=113)
inkongruent	0.08±0.02	0.08±0.01	0.05±0.02	0.07±0.01
kongruent	0.06±0.02	0.05±0.01	0.04±0.02	0.05±0.01
links	0.07±0.02	0.06±0.01	0.04±0.01	0.05±0.01
rechts	0.07±0.02	0.07±0.01	0.05±0.02	0.07±0.01

COMT:  $F_{(2,110)}=0.70$ ;  $p=0.497$   
 Haupteffekt Hemisphäre links < rechts:  $F_{(1,110)}=9.78$ ;  $p=0.002$   
 Interaktion Hemisphäre\*COMT:  $F_{(2,110)}=0.67$ ;  $p=0.514$   
 Haupteffekt Bedingung inkongruent > kongruent:  $F_{(1,110)}=12.27$ ;  $p<0.001$   
 Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,110)}=1.06$ ;  $p=0.350$   
 Trend Interaktion Hemisphäre\*Bedingung:  $F_{(1,110)}=3.77$ ;  $p=0.055$

**Tabelle A-33 1: t-Statistik der Interaktion Hemisphäre\*Bedingung**

Verbundene Stichproben	t-Statistik	
inkongruent	links - rechts	$t_{(112)}=-3.93$ ; $p<0.001$
kongruent	links - rechts	$t_{(112)}=-2.62$ ; $p=0.010$
links	inkongruent - kongruent	$t_{(112)}=3.15$ ; $p=0.002$
rechts	inkongruent - kongruent	$t_{(112)}=4.48$ ; $p<0.001$

**Tabelle A-33 2: Interaktion Hemisphäre\*Bedingung**

Mittelwerte und Standardfehler	links	rechts
inkongruent	0.06±0.01	0.08±0.01
kongruent	0.04±0.01	0.05±0.01

Interaktion Hemisphäre\*Bedingung\*COMT:  $F_{(2,110)}=0.22$ ;  $p=0.802$

**Tabelle A-34: NIRS INFPFC in mmol\*mm<sup>2</sup> - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=51)	Met/Met (n=35)	Gesamt (n=113)
angstassoziiert	0.041±0.017	0.058±0.013	0.024±0.015	0.041±0.009
neutral	0.046±0.016	0.041±0.012	0.044±0.014	0.044±0.008
links	0.045±0.016	0.045±0.011	0.033±0.014	0.041±0.008
rechts	0.043±0.016	0.054±0.012	0.034±0.014	0.044±0.008

COMT:  $F_{(2,110)}=0.43$ ;  $p=0.655$   
 Hemisphäre links vs. rechts:  $F_{(1,110)}=0.53$ ;  $p=0.468$   
 Interaktion Hemisphäre\*COMT:  $F_{(2,110)}=0.82$ ;  $p=0.441$   
 Bedingung angstassoziiert vs. neutral:  $F_{(1,110)}=0.19$ ;  $p=0.667$   
 Trend Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,110)}=3.02$ ;  $p=0.053$

**Tabelle A-34 1: t-Statistik der Interaktion Bedingung\*COMT - angstassoziiert vs. neutral**

Verbundene Stichproben	t-Statistik
Val/Val (n=27)	$t_{(26)}=-0.38; p=0.710$
Val/Met (n=51)	$t_{(50)}=1.66; p=0.103$
Met/Met (n=35)	$t_{(34)}=-1.98; p=0.056$

**Tabelle A-34 2: t-Statistik der Interaktion Bedingung\*COMT - Gruppenvergleich innerhalb einer Bedingung**

Unabhängige Stichproben		t-Statistik
angstassoziiert	Val/Val - Val/Met	$t_{(76)}=-0.83; p=0.408$
	Val/Val - Met/Met	$t_{(60)}=0.79; p=0.434$
	Val/Met - Met/Met	$t_{(84)}=1.69; p=0.095$
neutral	Val/Val - Val/Met	$t_{(76)}=0.25; p=0.807$
	Val/Val - Met/Met	$t_{(60)}=0.12; p=0.903$
	Val/Met - Met/Met	$t_{(84)}=-0.12; p=0.904$

Interaktion Hemisphäre\*Bedingung:  $F_{(1,110)}=0.24; p=0.624$

Interaktion Hemisphäre\*Bedingung\*COMT:  $F_{(2,110)}=0.56; p=0.572$

**Tabelle A-35: P300 in  $\mu V$  - Statistik emotionales Stroop-Paradigma**

Mittelwerte und Standardfehler	Val/Val (n=27)	Val/Met (n=48)	Met/Met (n=34)	Gesamt (n=109)
angstassoziiert	8.76 $\pm$ 0.83	9.00 $\pm$ 0.62	8.87 $\pm$ 0.74	8.88 $\pm$ 0.43
neutral	7.55 $\pm$ 0.86	7.65 $\pm$ 0.65	8.05 $\pm$ 0.77	7.75 $\pm$ 0.44

COMT:  $F_{(2,11)}=0.04; p=0.963$

Haupteffekt Elektrodenposition:  $F_{(1,68,177.69)}=19.18; p<0.001$

**Tabelle A-35 1: Haupteffekt Elektrodenposition - Mittelwerte und Standardfehler in  $\mu V$** 

Elektrodenposition	Mittelwert $\pm$ Standardfehler
CPz	8.45 $\pm$ 0.45
Cz	9.06 $\pm$ 0.47
FCz	8.35 $\pm$ 0.40
PZ	7.38 $\pm$ 0.43

**Tabelle A-35 2: Haupteffekt Elektrodenposition - Paarweise Vergleiche in  $\mu V$** 

Paarweise Vergleiche		Mittelwertdifferenz	Standardfehler	p-Wert
CPz	- Cz	-0.61	0.14	<0.001
	- FCz	0.10	0.24	1.00
	- Pz	1.07	0.16	<0.001
Cz	- FCz	0.71	0.17	<0.001
	- Pz	1.68	0.27	<0.001
FCz	- Pz	0.96	0.31	0.01

Interaktion Elektrodenposition\*COMT:  $F_{(3,35,177.69)}=1.07; p=0.367$

Haupteffekt Bedingung angstassoziiert > neutral:  $F_{(1,106)}=22.36; p<0.001$

Interaktion Bedingung\*COMT:  $F_{(2,106)}=0.50; p=0.611$



Interaktion Elektrodenposition\*Bedingung:  $F_{(1.51,159.97)}=1.16$ ;  $p=0.325$   
Interaktion Elektrodenposition \*Bedingung\*COMT: $F_{(3.02,159.97)}=0.22$ ;  $p=0.882$

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich meinen beiden Doktorvätern danken: Herrn Professor Fallgatter, der mir dieses Thema zur Promotion überließ und mir die Möglichkeit gab, in seiner Arbeitsgruppe für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung in Würzburg mitzuwirken. Und auch Herrn Professor Herrmann gilt mein großer Dank, da er ohne Einwände die Doktorvaterschaft übernommen und mir die Fertigstellung meiner Dissertation an meinem Studienort an der Julius-Maximilians-Universität ermöglicht hat.

Dabei möchte ich mich auch bei Herrn Professor Frosch, Herrn Professor Deckert und Herrn Professor Hünig sowie Frau Mewis bedanken für die unkomplizierte Organisation und Genehmigung eines Doktorvaterwechsels.

Für die Einführung in das Thema, die fachliche Unterstützung bei der methodischen Umsetzung und statistischen Auswertung der Arbeit danke ich Dr. Sara Tupak als meiner Betreuerin für die ersten Promotionssemester.

Auch bei den vielen Probanden möchte ich mich bedanken, nicht nur, weil meine Studie ohne sie nicht möglich gewesen wäre, sondern auch für einige interessante Gespräche und die Neugier an meinem Thema.

Inge Gröbner, Peter Wermke und Sabine Karl danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und uneingeschränkte Unterstützung bei allen Fragen.

Danken möchte ich auch meiner Studienfreundin Clara Jochum, mit der ich nicht nur viele Stunden des Recherchierens verbrachte, sondern vor allem auch wertvolle gemeinsame Zeit im Rahmen der Datenerhebung hatte, in der wir Gespräche weit über die Doktorarbeit hinaus führten.

Für die konstruktive Durchsicht und Korrektur gilt mein ganz besonderer Dank meiner lieben Tante Regine Kullen und meinem sehr geschätzten Freund Georg Ziegler.

Außerdem möchte ich mich bei Gisela Keller bedanken, die mir in den letzten Zügen der Fertigstellung meiner Arbeit ganz besonders wertvollen moralischen

Beistand geleistet und die mich auf ganz erstaunliche Weise begleitet und unterstützt hat.

Meinen größten Dank möchte ich meiner Familie aussprechen: Meinem Ehemann Nicholas Haas, der mich bei unserem Kennenlernen ermutigt hat, diese Arbeit wieder anzugehen und fertigzustellen und der mir mit seinem nie endenden Optimismus täglich zur Seite stand. Meiner Schwester Constanze Haas danke ich für ihre stets ermutigenden Worte. Und nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinen lieben Eltern, Cornelia Haas und Alfred Haas: Neben vielem anderen habe ich ihnen mein Medizinstudium und die Realisierung dieser Promotionsarbeit zu verdanken, sie begleiten und unterstützen mich mein Leben lang, wohin ich auch gehe. Sie haben mir ermöglicht, das zu erreichen, was ich bisher geschafft habe.