

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Deckert

Gen-Umwelt-Interaktionen für die Catechol-O-Methyl-  
Transferase und ihre Auswirkungen auf die  
Verhaltensantwort der emotionalen Verarbeitung

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von  
Heidi Würflein  
aus Neubronn bei Weihenzell  
Würzburg, September 2009

Referent: Herr Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter

Koreferent: Herr Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch

Dekan: Herr Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

25.03.2010

Die Promovendin ist Ärztin.

*meinen Eltern gewidmet*

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung .....	1
1.1 Genetik – Ein Forschungsgebiet von großem Interesse .....	1
1.1.1 Die Ursprünge der Verhaltensgenetik.....	2
1.1.2 Grundlagen des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase.....	3
1.1.2.1 Die Aufgaben der Catechol-O-Methyltransferase .....	4
1.1.2.2 Der COMT-Polymorphismus und seine Auswirkungen.....	5
1.1.2.2.1 Die Auswirkungen auf die Persönlichkeit .....	7
1.1.2.2.2 Die Auswirkungen auf psychische Erkrankungen.....	8
1.2 Verhalten: Die emotionale Verarbeitung .....	9
1.2.1 Neuroanatomie der Emotionen.....	10
1.2.2 Emotionen im Fokus der Forschung .....	13
1.2.2.1 Wie können Emotionen erzeugt werden? .....	13
1.2.2.2 Wie können Emotionen gemessen werden? .....	14
1.2.2.2.1 Messung durch autonome Reaktionen und funktionelle Bildgebung .....	14
1.2.2.2.2 Messung durch das EEG .....	15
1.2.3 Emotionale Verarbeitung wird moduliert durch die individuelle genetische Ausstattung.....	18
1.3 Gen-Umwelt-Interaktionen .....	20
2. Ziel dieser Arbeit .....	22
3. Material und Methoden .....	24
3.1 Material.....	24
3.1.1 Probanden .....	24
3.1.2 EEG und Zubehör.....	24
3.1.3 Fragebögen .....	25
3.2 Methoden.....	26
3.2.1 Räumlichkeiten und Untersuchungsvorbereitungen .....	26

3.2.2 Der gesamte Versuchsablauf .....	27
3.2.3 Das EMO-Paradigma.....	28
3.3 Die Auswertung .....	29
3.3.1 Auswahl der Versuchspersonen für die Auswertung .....	29
3.3.2 Auswertung der EEG-Daten .....	31
3.3.2.1 Verarbeitung der EEG-Rohdaten.....	31
3.3.2.2 Bestimmung der zu analysierenden Elektrode .....	33
3.3.3 Genotypisierung.....	33
3.3.4 Auswertungen der Fragebögen .....	34
3.3.4.1 Auswertung des NEO-PI-R.....	34
3.3.4.2 Auswertung des Fragebogens zu den Lebensereignissen	36
3.3.5 Statistische Auswertung .....	38
3.3.5.1 Varianzanalysen .....	39
3.3.5.2 Korrelationen .....	39
3.3.5.3 Post Hoc-Tests .....	39
4. Ergebnisse.....	41
4.1 COMT und Persönlichkeitseigenschaften.....	41
4.1.1 Extraversion (E).....	41
4.1.2 Offenheit für Erfahrungen (O).....	41
4.1.3 Neurotizismus (N), Verträglichkeit (A) und Gewissenhaftigkeit (C)	41
4.2 Persönlichkeit, Genotyp und Lebensereignisse.....	42
4.3 Zusammenhang von COMT und EEG-Effekt.....	43
4.4 Die Dreifachinteraktion von COMT, EEG und Lebensereignissen.....	46
4.5 Korrelation von Persönlichkeitseigenschaften mit der EEG-Antwort.....	50
5. Diskussion .....	53
5.1 Diskussion der Ergebnisse von Persönlichkeit und Genotyp.....	53
5.2 Diskussion zu den Ergebnissen von Persönlichkeit, Genotyp und Lebensereignissen .....	55
5.3 Diskussion zu den Ergebnissen von Genotyp und EEG-Antwort.....	56

5.4 Diskussion zu den Ergebnissen von Genotyp, EEG-Antwort und Lebensereignissen .....	57
5.5 Diskussion zur Korrelation von Extraversion und EEG-Antwort.....	59
5.6 Einflüsse auf die emotionale Verarbeitung .....	60
5.7 Ausblick .....	61
6. Zusammenfassung .....	63
7. Literaturverzeichnis .....	65

Anhang:

Danksagung

Lebenslauf

## Abkürzungsverzeichnis:

5-HTT	Serotonintransporter
A	Verträglichkeit (Agreeableness)
Abb.	Abbildung
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
AEP	akustisch evozierte Potential
BOLD	Blood oxygen level dependence
C	Gewissenhaftigkeit (Conscientiousness)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DW	Differenzwelle
E	Extraversion
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereignis-korreliertes Potential
ELS	Early Life Stress
EP	evoziertes Potential
EPN	Early Posterior Negativity
fMRI	functional Magnetic Resonanz Imaging
GLM	Allgemein Lineares Modell (general linear model)
HA	harm avoidance
IAPS	International Affective Picture System
ISI	Interstimulusintervall
LE	Lebensereignisse
LPP	Late Posterior Potential
MAO A	Monoaminoxidase A
Met	Methionin
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
N	Neurotizismus
NEO-PI-R	NEO Personality Inventory Revised Form
NS	Novelty Seeking
O	Offenheit

PCR	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)
PFC	präfrontaler Kortex
RD	reward dependence
RSVP	Rapid serial visual paradigm
SCR	Hautleitfähigkeit (skin conductance response)
SD	Standardabweichung
SEP	somatisch evozierte Potential
SNP	Single Nucleotid Polymorphismus
SS	Sensation Seeking
STP	Single Trial Potential
SW	Slow Wave
TCI	Temperament and Character Inventory
TPH-2	Tryptophanhydroxylase-2
TPQ	Tridimensional Personality Questionnaire
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
Val	Valin
VEP	visuell evozierte Potential
ZNS	Zentrales Nervensystem



# 1. Einleitung

## 1.1 Genetik – Ein Forschungsgebiet von großem Interesse

„Du bist ja wie dein Vater!“ Immer wieder kann man solche Sätze nicht nur von den eigenen Verwandten hören. Noch in der Jugendzeit versucht man sich häufig mit allen Mitteln zu wehren um eine solche Aussage nicht zu bestätigen. Doch später kann einem durchaus bewusst werden, dass man die Verhaltensweisen, die einen am meisten an den eigenen Eltern gestört haben, doch annimmt, obwohl man alles getan hat, um das zu verhindern. Woran liegt das? Ist es alles eine Frage der Erziehung? Lernen am Vorbild? Oder eine Art von Abwehrmechanismus auf eine unliebsame Charaktereigenschaft? Oder sind es etwa doch die Gene?

Die Erforschung der einzelnen Gene ist nicht erst seit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms am 26. Juni 2000 ins Interesse der Wissenschaft gerückt. Die Anfänge des genetischen Denkens gehen auf Mendels „Versuche über Pflanzenhybriden“ 1866 zurück. Doch als Avery 1944 die DNA als Träger der Erbsubstanz entdeckte und 1953 Watson, Crick und Wilkins die DNA als Doppelhelixstruktur beschrieben, war die Entwicklung in diesem Forschungsbereich nicht mehr aufzuhalten. 1973 wurde erstmalig ein Plasmid geklont, 1997 bereits ein Schaf namens „Dolly“. 1990 startete dann das Humangenomprojekt, das in der Entschlüsselung der menschlichen Gene endete. Dabei wurde herausgefunden, dass es 2,1 Millionen Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) gibt, worunter der Austausch einzelner Basen, der aber in nur 1% der Fälle zu einer Proteinänderung führt, zu verstehen ist (Venter et al., 2001).

Diese Dissertationsschrift befasst sich damit, wie sich unsere Gene auf unser Verhalten auswirken können. Auf Seiten der Gene wird die COMT (Catechol-O-Methyl-Transferase), ein Enzym, das für den Abbau der Katecholamine zuständig ist, mit ihrem Polymorphismus Val<sup>158</sup>Met dargestellt. Als Verhalten dient dabei die emotionale Verarbeitung, elektrophysiologisch gemessen als EEG-Antwort auf die Präsentation von Bildern mit neutralen und emotionalen

Inhalten. Zusätzlich wurde bei dieser Arbeit noch die Gen-Umwelt-Interaktion durch die Bestimmung der Anzahl verschiedener Lebensereignisse mit einbezogen. Frühere Studien (Mandelli et al., 2007, Canli et al., 2006, Caspi et al., 2003) zeigten, dass solche Lebensereignisse einen modulierenden Effekt auf das Verhalten von Personen, abhängig von ihrer genetischen Ausstattung, haben können.

### 1.1.1 Die Ursprünge der Verhaltensgenetik

Der Beginn der Verhaltensgenetik lässt sich auf Francis Galton (1822-1911), einem britischen Biologen, zurückführen. Er ging einen Schritt weiter als frühere Forscher, die lediglich Äußerlichkeiten bei der Vererbungslehre betrachteten, wie z.B. sein Vetter Charles Darwin. Nach anfänglichem Misstrauen konnte er sich aber dennoch mit seinen Ergebnissen in der Wissenschaftswelt behaupten. Galton erhielt von Darwin nach Lektüre seines Werkes „Hereditary Genius“ folgende Zeilen:

*„You have made a convert of an opponent in one sense, for I have always maintained that excepting fools, men did not differ much in intellect, only in zeal and hard work...“ (Galton & Galton, 1998).*

Galton verglich für seine Studien eineiige und zweieiige Zwillinge und kam zu der Erkenntnis, dass sich eineiige Zwillinge so entwickeln, dass sie sich nicht nur in körperlichen Eigenschaften gleichen, sondern auch in Persönlichkeit, Intelligenz und Interessen, d.h. heißt in ihrem Verhalten.

*„Es ergibt sich die zwingende Schlussfolgerung, dass die Anlage sich ungeheuer stark gegen die Umwelt behauptet, wenn die Unterschiede der Umwelt nicht größer werden als das, was man gewöhnlich bei Personen desselben Ranges in der Gesellschaft und im selben Land vorfindet. Ich befürchte, dass meine Belege vielleicht zuviel zu beweisen scheinen und deshalb diskreditiert werden, weil es aller Erfahrung*

*widerspricht, dass die Umwelt so wenig gelten soll.“ (vgl. Hamer & Copeland, 2000).*

Galton hatte mit seiner Einschätzung ganz Recht, dass seine Arbeit in Misskredit gezogen werden könnte, aber nicht aus dem von ihm genannten Grund. Galton zog nämlich selbst aus seinen Untersuchungen die Konsequenz, dass man die menschliche Rasse verbessern könne. Er wurde dadurch zu einem Begründer der Eugenik.

In der heutigen Zeit, in denen Zwillingsstudien mitunter aus ethischen Gründen nicht mehr tragbar sind, ist es wichtig, solche Studien mit den aktuell möglichen Mitteln zu konzipieren. So kann Verhalten auch in einer anderen Weise gemessen werden. Hirnfunktionsmessungen, wie z.B. die Messung der EEG-Ströme, zeigen Verarbeitungsprozesse an, die weitaus weniger von der Umwelt beeinflusst zu sein scheinen. Diese Methode, das Verhalten zu messen, zeigt vor allem schon geringe Veränderungen der Verhaltensantwort an, noch bevor es im Verhalten phänotypisch zu erkennen ist. Daher ist dies ein geeignetes Mittel für die Verhaltensforschung.

### 1.1.2 Grundlagen des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase

Wie weiter oben schon erwähnt, gibt es in unserem Genom viele Polymorphismen, von denen aber nicht jeder zu einer Veränderung der Proteinstruktur führt. Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) ist ein anschauliches Beispiel dafür, dass der Austausch einer einzelnen Base eine Variation eines Enzyms (Endophänotyp) zur Folge hat, ohne dabei einen neuen Phänotypen zu erzeugen. Im folgenden Kapitel werden ihre physiologische Bedeutung und die Auswirkungen des Polymorphismus auf kognitive Prozesse, auf Persönlichkeitsstrukturen und auf psychische Krankheiten näher beleuchtet.

### 1.1.2.1 Die Aufgaben der Catechol-O-Methyltransferase

Die COMT ist ein für den Abbau der Katecholamine benötigtes Enzym. Dieses Enzym gibt es in einer löslichen, vor allem in Leber und Niere vorkommenden und in einer membrangebundenen, vor allem im Gehirn vorkommenden Form. Adrenalin und Noradrenalin werden zuerst durch die COMT in Methanephrin und Normethanephrin durch eine O-Methylierung umgewandelt, um anschließend durch die Monoaminoxidase in 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure desaminiert zu werden. Über eine weitere Reduktion/Oxidation entsteht dann 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol bzw. Vanilinmandelsäure (3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure). Noradrenalin kann auch direkt nach Desaminierung durch MAO in 3,4-Dihydroxymandelsäure durch COMT in Vanilinmandelsäure methyliert werden. Dies geschieht aber nur in den adrenergen Nervenendigungen.

Adrenalin und Noradrenalin sind im menschlichen Körper für die Bewältigung von Stresssituationen von besonderer Bedeutung. Syntheseorte sind adrenerge Nervenzellen und das Nebennierenmark. Dort werden sie aus der Aminosäure Tyrosin hergestellt. Das breite Wirkungsspektrum (Herz-Kreislaufsystem, Stoffwechsel, Neurotransmitter) lässt sich aufgrund der Vielfalt der Rezeptoren erklären. Es gibt einige verschiedene alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren, auf die Adrenalin und Noradrenalin je nach Rezeptortyp und Konzentration des Katecholamins unterschiedlich wirken. Desweiteren ist Noradrenalin ein wichtiger Bestandteil in der Pathogenese der Depressionen. So führt in vielen Fällen eine Steigerung der Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt durch Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zu einer Besserung der depressiven Symptomatik.

Die COMT ist aber nicht nur für den Abbau von Noradrenalin und Adrenalin wichtig, sondern, weil Adrenalin und Noradrenalin aus dem Abbau von Dopamin entstehen, ebenso für den Abbau des Dopamins. Allen drei Transmittern ist gemeinsam, dass sie in die Nervenendigungen zum größten Teil reabsorbiert werden und nur ein kleiner Teil von der intramyochondrialen MAO und der extraneuralen COMT abgebaut werden. Dopamin wirkt hemmend vor allem in der Substantia nigra. Dopaminarmut ist charakteristisch für den Morbus

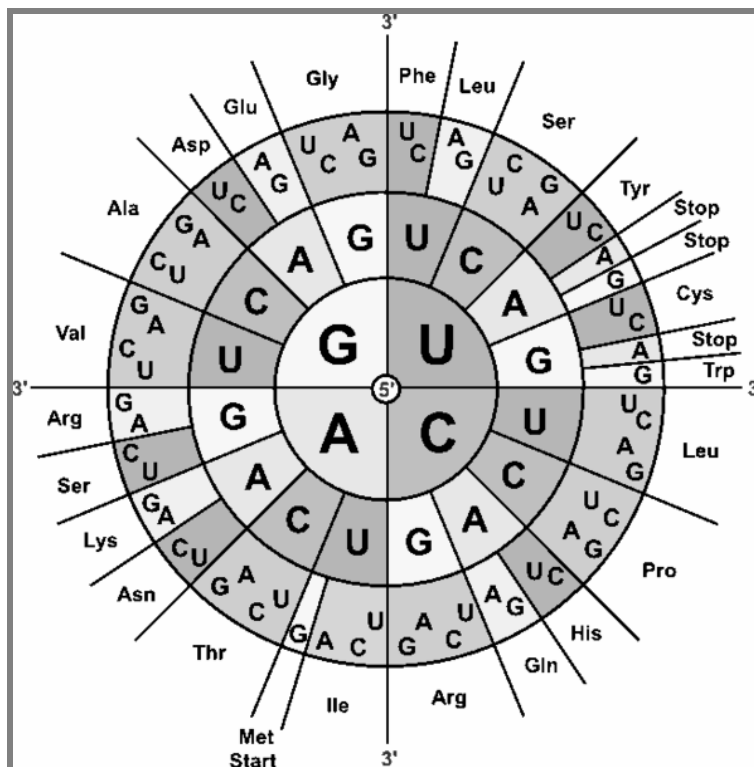
Parkinson mit seiner Trias Rigor, Tremor und Akinese. Ein Dopaminüberschuss kann im mesokortikalen System bzw. die Wirkung von Dopaminantagonisten bei der Therapie von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis beobachtet werden.

Eine weitere Bedeutung hat die COMT für den Abbau der Östrogene, da dabei Zwischenstufen (die 2- und 4-Hydroxyderivate) durch COMT methoxiliert werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine hohe Aktivität der COMT im menschlichen Körper zu einem schnelleren Abbau und damit zu geringeren Mengen von Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin im synaptischen Spalt und eine geringe Aktivität dieses Enzyms dort zu einer höheren Konzentration dieser Transmitter führen kann.

#### 1.1.2.2 Der COMT-Polymorphismus und seine Auswirkungen

Unter dem COMT-Polymorphismus versteht man einen Basenaustausch (SNP) der Base Guanin (G) zur Base Adenosin (A) am Codon 158 des Chromosoms 22q11 (Lachman et al., 1996). Hierbei handelt es sich um die membrangebundene Form des Enzyms, die im Gehirn vorkommt, da bei der löslichen Form ein Austausch an Codon 108 benötigt werden würde. Aus diesem Grund wird dieser Polymorphismus in der Literatur auch gelegentlich als Met<sup>108/158</sup>Val bezeichnet. Die lösliche Form ist am N-Terminus um 50 Aminosäuren kürzer (Tenhunen et al., 1994). Um die Bedeutung eines solchen Basenaustausches zu zeigen, ist in Abbildung 1 der genetische Code als so genannte Code-Sonne dargestellt. Dieser Code gilt als universell, kommafrei und degeneriert, das heißt mehrere Codons können die gleiche Aminosäure codieren. Immer drei Basen der Nukleinsäure stehen für eine Aminosäure. Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass die Aminosäure Methionin (Met) ausschließlich durch die Basenkombination AUG (U = Uracil) entsteht. Beim COMT-Polymorphismus wird nun das A durch ein G ausgetauscht, wobei die Kombination GUG entsteht und damit die Aminosäure Valin (Val).



**Abbildung 1** Der genetische Code als Code-Sonne mit den vier Basen **A** Adenin, **C** Cytosin, **G** Guanin und **U** Uracil. Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Code-Sonne>

In einer Studie von Galderisi zeigt sich folgende Verteilung der COMT-Allele in einer gesunden Kontrollgruppe europäischer Abstammung: Val/Val 36,9%, Val/Met 44,1% und Met/Met 19,0% (Galderisi et al. 2001). Das Val-Allel ist mit 59% etwas häufiger als das Met-Allel (41%) anzutreffen. Ebenso bestätigt das die Studie von Palmatier, dass das Val-Allel in allen Bevölkerungsgruppen stärker vertreten ist als das Met-Allel, wobei seine Ergebnisse bei der europäischen Bevölkerung eine nahezu ausgeglichene Verteilung von 51% Val-Allel-Trägern erbrachten (Palmatier et al., 1999).

Die Variation (Val<sup>158</sup>Met) innerhalb der Gensequenz für das Enzym führt zu einer um den Faktor vier veränderten Aktivität der COMT (Lotta et al., 1995). Der weniger aktiven Form Met/Met ist eine Thermolabilität bei 37°C zueigen. Weil diese Allele kodominant vererbt werden, das heißt beide Allele unabhängig voneinander zum Ausdruck kommen, gibt es Individuen mit hoher Enzymaktivität (Val/Val), welche mit geringer (Met/Met) und eben auch welche, die von ihrer Aktivität her zwischen den beiden anderen liegen (Val/Met)

(Weinshilbom et al., 1999). Dieser Unterschied in der Aktivität führt zu einem besseren Arbeitsgedächtnis bei den weniger aktiven Met/Met-Trägern (Goldberg et al., 2003). Beim Einsatz von COMT-Inhibitoren (z.B. Tolcaptone) konnte eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses beim Menschen nachgewiesen werden (Gasparini et al., 1997). Auch scheint COMT die extrazelluläre Konzentration von Dopamin im präfrontalen Kortex (PFC) zu regulieren, was einige Studien an Ratten, Knock-out-Mäusen und Affen belegen (z.B. Gogos et al., 1998). Dies zeichnet sich jedoch nur für den PFC und nicht für andere Bereiche des Gehirns ab, in denen Dopamin eine wichtige Rolle spielt, wie z.B. für die Basalganglien. Dort ist die Dopaminkonzentration weniger von der COMT, sondern mehr von der Wiederaufnahme durch Dopamintransporter abhängig. Einer Arbeit von Bilder zufolge wirkt sich das Met-Allel positiv auf die tonische Dopaminkonzentration aus, auf die phasische hingegen negativ. Das würde eine bessere Stabilität, aber eben auch eine verlorene Flexibilität des ZNS bedeuten (Bilder et al., 2004). Egan und seine Mitarbeiter zeigten, dass das Val-Allel mit einer höheren Aktivität der COMT beim Dopaminabbau im PFC und damit verbunden mit niedrigeren extrazellulären Dopaminkonzentrationen ebendort einhergeht, was zu einer Beeinträchtigung der präfrontalen Leistungsfähigkeit führt (Egan et al., 2001).

#### 1.1.2.2.1 Die Auswirkungen auf die Persönlichkeit

Der COMT-Polymorphismus hat auch Auswirkungen auf die Persönlichkeit des einzelnen Individuums. In einer Studie von Reuter und Hennig zeigten gesunde Probanden mit Val/Val-Genotyp höhere Werte für Extraversion (E) verglichen mit den beiden anderen Genotypen (Reuter & Hennig 2005). Mit dem Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) arbeiteten Tsai und Kollegen und erhielten höhere Werte für Novelty Seeking (NS) für Val/Val und höhere Werte für Reward Dependence (RD) bei den gesunden heterozygoten Val/Met-Trägern (Tsai et al., 2004). Diese Studie wurde allerdings nur mit Frauen durchgeführt. Met/Met-Träger sind weniger extrovertiert und dafür aber mehr neurotisch, so das Ergebnis einer Studie von Stein (Stein et al., 2005). Val/Val-Genotypen erreichen höhere Werte für Sensation Seeking (SS) (Lang et al.,

2007). Kim und Mitarbeiter erhoben den Temperament and Character Inventory (TCI) und kamen zu dem Ergebnis, dass in einer Gruppe von gesunden Koreanern die Met/Met-Genotypen niedrigere Werte für Harm Avoidance (HA) erreichen als welche mit Val/Val oder Val/Met (Kim et al., 2006). Aber es gab auch durchaus Studien, die keinerlei Zusammenhang zwischen COMT allein und Persönlichkeit fanden (Urata et al., 2007). Erst als noch weitere genetische Polymorphismen (MAO-A, DRD2, DRD3) hinzugerechnet wurden, konnte eine Assoziation zwischen diesen beiden Faktoren hergestellt werden.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass der Genotyp Val/Val in diesen Studien mit höheren Werten für E, NS und SS, der Genotyp Met/Met mit höheren Werten für Neurotizismus (N) und niedrigeren Werten für HA einhergeht.

#### 1.1.2.2.2 Die Auswirkungen auf psychische Erkrankungen

Persönlichkeitseigenschaften allein können schon für spezielle Krankheiten eine Prädisposition darstellen, z.B. Neurotizismus für Angststörungen. Daher scheint es auch nicht verwunderlich, dass der COMT-Polymorphismus bei ADHS eine Rolle spielen kann, da Persönlichkeitseigenschaften wie Novelty und Sensation Seeking, die durch COMT beeinflusst werden, auch gleichzeitig für das Erscheinungsbild eines ADHS-Patienten typisch sind (Qian et al., 2003). Doch gibt es auch Belege für einen direkten Einfluss von COMT auf das Auftreten psychischer Erkrankungen. Das Met-Allel ist assoziiert mit Panikstörungen (Woo et al., 2004), erhöhten Werten für Angst bei Frauen (Enoch et al., 2003), Alkoholismus (Wang et al., 2001), Depressionen (Ohara et al., 1998a), bipolaren Störungen (Papolos et al., 1998) und Zwangsstörungen (Karayiorgou et al., 1999). Dennoch gibt es auch andere Studien, die von Ergebnissen in ganz konträrer Richtung berichten. So findet Ohara keinerlei Assoziation zwischen dem Met-Allel und Angststörungen (Ohara et al., 1998b) und Domschke wiederum eine Assoziation des Val-Allels mit Panikstörungen bei Frauen (Domschke et al., 2004). Außerdem wird das Val-Allel bei Kindern mit ADHS mit der Entwicklung von aggressivem Verhalten, Bindungsstörungen und Kriminalität in Verbindung gebracht (Caspi et al., 2008). Nach Egan haben



Val-Allel-Träger ein leicht erhöhtes Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, da dieses den Abbau von Dopamin im präfrontalen Kortex steigert und somit die kognitiven Prozesse dort beeinträchtigt (Egan et al., 2001). Das konnten aber Galderisi und Kollegen nicht bestätigen (Galderisi et al., 2004). Eine Studie mit Patienten mit emotional-instabiler Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ deckte sogar einen interaktiven Gen-Gen-Effekt für das Met-Allel (COMT) und das S-Allel (5-HTT) in Bezug auf diese Krankheit auf (Tadic et al., 2008). Es ist zu erwarten, dass COMT noch durch weitere Interaktionen mit anderen Genen und ihren Polymorphismen an der Entstehung psychischer Krankheiten beteiligt sein kann.

## **1.2 Verhalten: Die emotionale Verarbeitung**

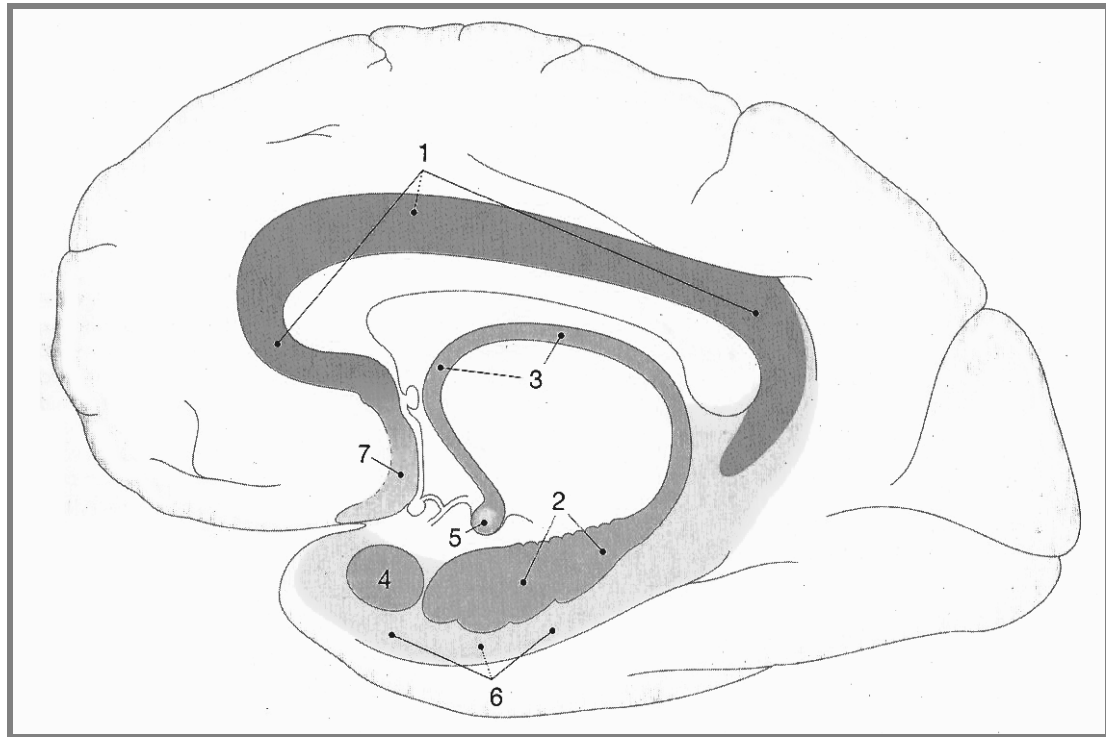
Emotionen sind intensive, subjektive und schwankende Gefühlszustände. Sie geben dem Organismus Auskunft darüber, wie ein Stimulus zu bewerten ist. Wenn es sich um eine positive Bewertung wie z.B. um Zuneigung handelt, ermöglicht uns die Emotion, Annäherungsverhalten zu erzeugen. Gelten die Stimuli als negativ wie z.B. Angst, folgt Flucht- oder Vermeidungsverhalten (vgl. Szily et al. 2008). Emotionen äußern sich in allen Kulturkreisen auf nahezu die gleiche Weise. Gleichgültig welche Kultur man betrachtet, bedeuten ein Lachen Fröhlichkeit und Tränen Traurigkeit. Emotionen scheinen in unseren Genen fest verankert zu sein. Sogar bei Tieren lassen sich Emotionen wie Angst, Freude und Trauer erkennen. Darüber berichtete schon Charles Darwin in seinem Werk „The Expressions of the emotions in man and animal“ (1873). Aufgrund ihrer Unbegreiflichkeit und Unfassbarkeit waren Emotionen schon in der Vergangenheit im Interesse der Wissenschaft. So nahm James 1885 an, dass der Kern des emotionalen Erlebens in der Wahrnehmung des Körpergeschehens, d.h. der vegetativen Symptome wie zum Beispiel Herzrasen, Schwitzen, Gänsehaut, weiche Knie und flaves Gefühl im Magen, liegt. Ähnlich dachte Lange (1887), dass Vorgänge im Körper den Emotionen gleichzusetzen seien. Cannon 1927 und Bard 1934 beschrieben wiederum emotionales Erleben als unabhängig von Körperprozessen, da diese nur

Begleiterscheinungen des Gefühlserlebens seien. Schachter und Singer fügten beide Extreme 1962 zusammen und postulierten, dass die Wahrnehmung einer Körperveränderung eine notwendige Bedingung für die Entstehung von Emotionen und somit die Emotion eine Bewertung sowohl einer Körperreaktion als auch der äußeren Umstände sei. Aber Emotionen entstehen nicht nur in Magen, Herz oder Beinen, sondern haben durchaus ein anatomisches Korrelat in unserem Gehirn. Diese Orte im ZNS ließen sich durch etliche Studien an Patienten mit Läsionen an den für die Emotionsgenerierung wichtigen Regionen des Gehirns aufgrund der daraus resultierenden Ausfälle eruieren, z.B. im Bereich der Amygdala und des Hippocampus (Adolphs et al., 1997, Bechara et al., 1995, Cahill et al., 1995).

### 1.2.1 Neuroanatomie der Emotionen

Da der heutige Wissenschaftsstand nicht annähernd befriedigend die emotionale Verarbeitung erklären kann und eine vollständige Darlegung der bisherigen Ergebnisse den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, soll das hier Aufgeführte nur eine grobe Übersicht dieser komplexen Inhalte bieten und trägt für sich nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Als der Ort der Emotion im Gehirn gilt das limbische System (siehe Abbildung 2). Erstmals wurde dieser Locus in dem genannten Zusammenhang von James Papez 1939 beschrieben. Diese saumartige (Limbus [lat.]: Saum) Übergangsregion zwischen Neokortex und Hirnstamm umgibt Balken und Zwischenhirn. Neben den Gefühlen spielt sie auch eine Rolle für Triebverhalten, Motivation, Antrieb und kognitive Leistungen.



**Abbildung 2** Die wichtigsten Komponenten des limbischen Systems: **1** Gyrus cinguli, **2** Hippocampus mit Gyrus dentatus, **3** Fornix, **4** Corpus mamillare, **6** Gyrus parahippocampalis, **7** Septumregion  
 (Abbildung aus Trepel, 2004)

Zu einer der Hauptstrukturen der Limbik zählt die Amygdala. Sie erhält Afferenzen nicht nur aus den übergeordneten Hirnstrukturen, sondern auch aus den subkortikal gelegenen auditiven und visuellen Thalamuskernen. Abgehende Verbindungen enden unter anderem im Gyrus cinguli, im orbitofrontalen Kortex, im Hypothalamus und in viszeromotorischen Regionen des Hirnstamms. Die Amygdala, auch als Mandelkern bezeichnet, bildet eine Vermittlungsstelle bestimmter emotionaler Verhaltensweisen wie Flucht und Angstreaktionen. Patienten mit Amygdalaläsion ist es schwer möglich, Gesichtsausdrücke auf ihren emotionalen Inhalt hin zu beurteilen (Adolphs & Tranel, 1999). Diese Patienten haben Schwierigkeiten mit dem Langzeitgedächtnis für emotional erregende Inhalte (Adolphs et al., 1997) und sind emotional abgestumpft (Szily et al., 2007). Der Hippocampus, eine weitere Struktur des limbischen Systems, ist neben seiner Hauptfunktion der Gedächtnisbildung auch für emotionale und vegetative Funktionen zuständig. Läsionen in diesem Bereich führen zu anterograder Amnesie (Aggleton &

Brown, 1999). Die Corpora mamillaria stellen ebenfalls einen Teil des limbischen Systems dar und beeinflussen das Affektverhalten. Der Gyrus parahippocampalis mit der Area entorhinalis bilden das Tor des limbischen Systems und leiten Sinnesinformationen zu dessen verschiedenen Strukturen. Der Gyrus cinguli trägt zur Deutung von externen Stimuli und deren vegetativer Modulation bei. Funktionell können zwei Bereiche unterschieden werden: Der ventrale für die Emotion und der dorsale für die Kognition. Da das limbische System weniger als anatomische Struktur als als funktionelle Einheit zu begreifen ist, können ferner noch Teile des Riechhirns, das Indusium griseum und Teile des Thalamus hinzugezählt werden. Auch Teile des Kortex wirken in den komplexen Bereich der emotionalen Verarbeitung mit hinein, der linke Präfrontalkortex für positive, der rechte für negative Emotionen, der dorsolaterale für Ziele von Emotionen und damit Belohnungsempfinden und der ventromediale für die Grundstimmung. Beim Menschen führt eine Läsion in diesem Bereich zu einer Beeinträchtigung beim Erkennen von emotionalen Zuständen von Gesichtern und zur Missdeutung der Stimmungen anderer Leute (Hornak et al., 1996). Ebenso berichteten Patienten mit Läsionen des PFC, weniger negative Gefühle wie Angst und Ekel empfinden zu können. Der orbitofrontale Kortex scheint für die Emotionsregulation, für die Integration von Sinneswahrnehmungen, für das Abschätzen von Zielen und Konsequenzen (Bewertung von Verstärkern) und für die Entscheidungsfindung von Bedeutung zu sein (Kringelbach, 2005). Auch darf die Inselrinde als Vermittlungsstelle zwischen Vegetativum und emotionaler Verarbeitung nicht außer Acht gelassen werden. Sie erhält Afferenzen aus dem viszeralen, somatosensorischen, gustatorischen, auditiven und visuellen Bereich. Sie ist verschaltet mit der Amygdala, dem Hypothalamus, dem Gyrus cinguli und dem orbitofrontalen Kortex. In Studien, auch mit Läsionspatienten, zeigte sich, dass die Insel zusammen mit den Basalganglien einen entscheidenden Einfluss auf die Generierung der Emotion Ekel zu haben scheint (Calder et al., 2001). Stimulationsversuche in bestimmten Gehirnregionen können zusätzliche Aufschlüsse über deren Aufgabe bringen. Stimuliert man nämlich die Inselrinde, kommt es beim Menschen zu den verschiedensten Wahrnehmungen im

Gastrointestinaltrakt wie Übelkeit und Kribbeln, aber auch zum Empfinden von unbeschreiblichem Geschmack (Penfield & Faulk, 1955).

Alle Teile dieses Systems zeichnen sich durch starke Konnektivität untereinander aus. So ist es oft mitunter schwierig, eine bestimmte Aufgabe nur einer Komponente zuzuordnen. Daher scheint es durchaus angemessen zu sein, die emotionale Verarbeitung als Ganzes z.B. mit EEG-Methoden zu messen und sich nicht auf einzelne Bereiche zu fixieren.

## 1.2.2 Emotionen im Fokus der Forschung

### 1.2.2.1 Wie können Emotionen erzeugt werden?

Im Rahmen der Emotionsforschung stellt sich die Frage, wie Emotionen am besten zu erzeugen sind. Nach Lang und seinen Mitarbeitern können Emotionen hauptsächlich durch zwei Werte gemessen werden: die Valenz, die die Wertigkeit z.B. positiv oder negativ, und das Arousal, das die Erregung, z.B. wie stark positiv oder negativ etwas ist, bezeichnet. Der von ihnen ebenso beschriebene Aspekt der Dominanz konnte sich nicht weiter durchsetzen. Um Emotionen, bzw. den Effekt eines emotionalen Stimulus, vergleichen zu können, wurde von Lang ein Untersuchungswerkzeug entwickelt, für das Bilder ganz unterschiedlichen Inhaltes (Sport, Erotik, Kriegsszenen, Haushaltsgegenstände, etc.) zusammengestellt wurden (Lang et al., 1997). So generierten sie eine Sammlung aus 700 farbigen Bildern, das International Affective Picture System (IAPS), von denen jedes Bild einen Wert für Arousal und Valenz erhielt. Diese dienten vielen Arbeitsgruppen als genormtes und anerkanntes Mittel zur Erregung von Emotionen über den visuellen Weg (z.B. Schupp et al., 2003, Junghöfer et al., 2001, Smolka et al., 2005 & 2007). Emotionen können aber nicht nur durch diese IAPS-Bilder erzeugt werden. So gibt es Studien, in denen Gesichter mit emotionalem Ausdruck wie z.B. ängstlich oder ärgerlich gezeigt wurden (Canli et al., 2006, Hariri et al., 2002, Herrmann et al., 2004, Mériaux et al., 2006), Studien, bei denen IAPS-Bilder mit emotionaler klassischer Musik verbunden wurden (Baumgartner et al., 2006),

oder auch Studien, bei denen ganze Filmszenen gezeigt wurden (Reiman et al., 1997). Es lassen sich aber auf fast allen Kanälen unseres Sinnessystems Emotionen erzeugen, nicht nur über den visuellen Weg. Shestyuk und Hamann und Mao spielten ihren Probanden positive, negative und neutrale Worte vor (Shestyuk et al., 2005, Hamann & Mao, 2002), Anderson arbeitete mit angenehmen und unangenehmen Gerüchen (Anderson et al., 2003). Angenehme und unangenehme Geschmacksstoffe wurden von O'Doherty verwendet (O'Doherty et al., 2001).

Die Erzeugung von Emotionen ist der eine wichtige Aspekt der Emotionsforschung, die Messung dieser der andere, den es sich genauer zu betrachten lohnt.

#### 1.2.2.2 Wie können Emotionen gemessen werden?

##### 1.2.2.2.1 Messung durch autonome Reaktionen und funktionelle Bildgebung

Es stellt sich die Frage, wie die Verarbeitung von Reizen emotionalen Inhaltes, egal über welches Sinnesorgan sie zum Gehirn Zugang finden, am besten zu messen ist. Bradley und Mitarbeiter fanden eine signifikante Beziehung zwischen der Hautleitfähigkeit (SCR = skin conductance response) und der Valenz von Bildern heraus (Bradley et al., 2001) und Palomba und Kollegen zeigten, dass negative Bilder eine stärkere Veränderung der Herzfrequenz hervorrufen als neutrale oder positive (Palomba et al., 1997). Mittels solcher Verfahren kann die physiologische körperliche Antwort auf emotionale Stimuli untersucht werden. Doch braucht die Reaktion des autonomen Nervensystems einige Sekunden Zeit bis ein Effekt messbar wird. Eine andere Möglichkeit ist es durch fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) Orte höherer und niedriger Aktivität im Gehirn ausfindig zu machen. Bei diesem Verfahren werden Schlüsse aus einer stärkeren oder schwächeren Durchblutung bestimmter Bereiche des Gehirns gezogen, die über die sogenannte BOLD (Blood Oxygen Level Dependence)-Antwort gemessen wird. Funktionelle Bildgebung zeigte eine erhöhte Aktivität bei positiven und negativen Bildern im

visuellen Kortex und dies in positiver Korrelation zur Höhe des Arousal eines Bildes (Bradley et al., 2003). Auch etliche andere Studien nutzen die fMRI-Technologie (z.B. Canli et al. 2006, Smolka et al. 2007).

#### 1.2.2.2.2 Messung durch das EEG

Die Ableitung der Hirnströme mittels Enzephalogramm (EEG) ist eine sehr wichtige Methode zur Erfassung vor allem der frühen emotionalen Verarbeitung. Dieses hat wegen seiner guten zeitlichen Auflösung und seiner einfachen und kostengünstigen Handhabung weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der Untersuchung kognitiver Prozesse.

Das EEG zeigt die spontane elektrische Aktivität des Gehirns. Es bildet die dendritischen Prozesse der Gehirnstrukturen als Ladungsänderungen auf der Schädeloberfläche ab, die durch erregende synaptische Potentiale der apikalen Dendriten der Pyramidenzellen entstehen. Spezifische Gehirnaktivitäten lassen sich durch ein sogenanntes Ereignis korreliertes Potential (EKP) messen. Diese elektrischen Potentiale entstehen nach visuellen, auditiven oder elektrischen Stimuli, aber auch wenn ein Stimulus erwartet wird, aber nicht eintrifft. Ein einzelner Bestandteil des EKP wird als Single Trial Potential (STP) bezeichnet, das kleiner ist und mit bloßem Auge wegen des Rauschens des Spontan-EEGs in diesem nicht zu detectieren ist. Erst durch Summationstechniken werden sie deutlich. Bildet man aus vielen kleinen STPs den Durchschnitt, erhält man ein EKP. EKP sind charakterisiert durch positive und negative Ausschläge, die als Polarität (plus oder minus), Latenz (zeitlicher Abstand zum Reiz) und Amplitude (Höhe des Ausschlags) gemessen werden können. So stellt z.B. die P300 einen positiven Ausschlag zum Zeitpunkt etwa 300ms nach Stimuluspräsentation als Antwort auf seltene, bedeutende oder unerwartete Reize dar (vgl. Dustman et al., 1996). Als evozierte Potentiale (EP) bezeichnet man diejenigen EKP, die im zentralen Nervensystem aufgrund einer Reizung von Sensoren, peripheren Nerven oder sensorischen Bahnen oder Kernen entstehen. Die bekanntesten sind das AEP (akustisch evoziertes Potential), das VEP (visuell evoziertes Potential) und das SEP (somatisch evoziertes Potential). Ferner wird noch ein primär evoziertes Potential, was einer ersten Potentialänderung in einem dem

Potential streng zugehörigen Rindbereich entspricht, von einem sekundär evozierten Potential, das deutlich länger und im Kortexbereich um das primäre weiter ausgebreitet ist, unterschieden. Endogene ereigniskorrelierte Potentiale stellen die späten Komponenten von EKP dar, die durch die psychologische Bewertung des Reizes entstehen.

Das scheint auch für die emotionale Verarbeitung zu gelten. Die Antworten auf emotionale, visuelle Reize lassen sich in drei Gruppen einteilen: frühe (nach 100-200ms), mittlere (nach 200-300ms) und späte Effekte (nach mehr als 300ms) (Olofsson et al., 2008). Frühe EKP-Effekte zeigen die erste Verarbeitung der affektiven Stimuli an, späte stellen höhere Stufen der kognitiven Verarbeitung dar (Schupp et al. 2003). So sind EKP als Antwort auf affektive, visuelle Stimuli ein geeignetes Werkzeug, um Prozesse der frühen Emotionsverarbeitung zu untersuchen.

EKP nach Präsentation von emotionalen Bildern beginnen früh und bleiben aber auch lange Zeit erhalten, so dass verschiedene Stufen der Verarbeitungsprozesse angezeigt werden. Als Antworten mit kurzer Latenz gelten die P1 und die N1. Die P1 (occipital gelegen bei ca. 117ms) ist für negative Stimuli stärker ausgebildet als für positive (Smith et al., 2003). Die N1 bei ca. 176ms hat höhere Amplituden nach negativen Bildern im Vergleich zu den anderen Bedingungen. Eine Habituation findet für negative weniger als für positive oder neutrale Bilder statt (Carretie et al., 2003). Beiden EKP P1 und N1 ist gemeinsam, dass sie die erste Sinnesverarbeitung anzeigen, wobei negative Informationen sofort identifiziert werden. Man darf sich an diese aus evolutionstheoretischen Gründen nicht gewöhnen, um potentielle Gefahren frühzeitig zu erkennen. Die erste Ausfilterung von neutralen im Gegensatz zu emotionalen Reizen findet im Zeitfenster von 200-300ms statt. In diesem ist die Early Posterior Negativity (EPN) positiver über temporal/occipital für erregende emotionale Bilder im Vergleich zu neutralen. Erstmals wurde die EPN von Schupp und seinen Mitarbeitern 2003 beschrieben. Diese fanden eine maximale noch im positiven befindliche Negativität 312ms nach Stimuluspräsentation im temporo-occipitalen Bereich und daraus folgender centro-medialer Positivität für emotionale Bilder im Vergleich zu neutralen



Bildern (Schupp et al., 2003). Bei dieser scheint es sich um eine Wertung der Bilder zu handeln, die festlegt welche Bilder von Interesse für die weitere Verarbeitung sind (natürliche selektive Aufmerksamkeit) (Schupp et al., 2004). Dies ist sogar dann zu beobachten, wenn die Bilder in sehr schneller Abfolge von 3-5Hz präsentiert werden (Rapid serial visual paradigm = RSVP) (Junghöfer et al., 2001). Die N2, die sich teilweise mit der EPN überlappt, entsteht als eine verringerte Negativität bei unangenehmen im Vergleich zu angenehmen Bildern im anterioren cingulären Kortex (Carretie et al., 2004). Im späten Zeitabschnitt (ab 300ms) entsteht eine P300 über dem parietalen Schädelbereich. Diese kann in P3a und P3b eingeteilt werden. Die P3a bildet sich mehr im frontalen Bereich ab und ist ein Marker für die Aufmerksamkeit während der Arbeitsausführung und die P3b weist temporo-parietal auf Aufmerksamkeitsprozesse hin und zeigt zusätzlich die frühe Gedächtnisbildung an (Polich, 2007). Die P300 wird positiver für erregende als für neutrale Bilder und hat einen eher schwachen Effekt auf die Valenz (Rozenkrantz et al., 2008). Die Slow Wave (SW) bildet sich centro-parietal und ist wie die P300 stärker positiv für hoch erregende im Vergleich zu neutralen Bildern (Palomba et al., 1997). Die P300 wird zusammen mit der SW als Late Positive Potential (LPP) bezeichnet, da es sich bei beiden um späte positive Effekte handelt. Einige Studien zeigen, dass positive und negative Bilder ein stärkeres LPP als neutrale Bilder bilden (Cuthbert et al., 2000, Schupp et al., 2000 & 2003). In Studien, in denen sowohl EEG als auch fMRI zum Einsatz kamen, wurden die anatomischen Ursprünge dieses LPP nachgewiesen. So gab es eine positive Korrelation zwischen dem LPP und der BOLD-Intensität in occipitalen, infrotemporalen und parietalen, visuellen Rindenfeldern (Sabatinelli et al., 2007). Zusammengefasst stellen diese späten ERP die emotionale Bewertung und die kognitive Verarbeitung der Stimuli dar.

Betrachtet man nun dabei das Vegetativum, so zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen EEG-Positivität von 600ms bis 900ms und einer Änderung der Herzfrequenz (Palomba et al., 1997). Bei negativen Stimuli kam es zu einer stärkeren Verlangsamung der Herzfrequenz im Vergleich zu neutralen (abhängig von der Valenz). Ein Zusammenhang zwischen der bereits

erwähnten SCR, der EEG-Positivität von 400 bis 1000ms und der Arousal Ratings konnte durch Cuthbert und seine Mitarbeiter dargestellt werden (Cuthbert et al., 2000). Dabei stellt eine erhöhte SCR ein erhöhtes Arousal des präsentierten Bildes dar (abhängig vom Arousal).

Diese Studien belegen, dass die gemessenen Hirnströme einer emotionalen Erregung entsprechen und bestätigen somit das Postulat von Schachter und Singer, dass für eine Emotion die kognitive Bewertung und die körperliche Reaktion obligat seien.

### 1.2.3 Emotionale Verarbeitung wird moduliert durch die individuelle genetische Ausstattung

Es belegen etliche Studien, dass die Verarbeitung emotionaler Reize durch genetische Polymorphismen modulierbar ist (Aleman et al., 2008). So zeigen Drabant und Kollegen mittels fMRI, dass es zu einem Anstieg der Aktivität in Hippocampus und ventrolateralem PFC abhängig von der Anzahl der Met-Allele des COMT-Polymorphismus bei Darbietung von Bildern mit Gesichtern, die einen negativen Ausdruck zeigen, kommt (Drabant et al., 2006). In der gleichen Studie stellte sich heraus, dass homozygote Individuen für das Met-Allel eine stärkere funktionelle Verbindung zwischen limbischem System und präfrontalem Kortex aufweisen. Auch für das Met-Allel zeigte sich eine dosisabhängige Steigerung der Aktivität im limbischen System (v.a. Amygdala, Hypothalamus und Thalamus), den damit verbundenen Bereichen des PFC und des visuellen Systems für negative im Gegensatz zu positiven emotionalen Stimuli (Smolka et al., 2005). Eine Funktionssteigerung im PFC, der ja bekanntlich einen zentralen Beitrag an der emotionalen Verarbeitung hat, abhängig vom Met-Allel konnten Egan und seine Kollegen durch den Wisconsin Card Sorting Test (WCST) belegen (Egan et al. 2001). Doch nicht nur auf die Aktivität haben diese genetischen Variationen Einfluss, sondern auch auf die Geschwindigkeit der Verarbeitungsprozesse. So konnten Homozygote für das Val-Allel im Vergleich schneller negative Gesichtsausdrücke (z.B. Ärger und Traurigkeit) wahrnehmen und zuordnen als Homozygote für das Met-Allel (Weiss et al., 2007). Die Einwirkungen von Genen auf die emotionalen

Schaltkreise beschränken sich dabei aber nicht auf die COMT-Genotypen alleine. Ein Enzym, das auch wie die COMT für den Abbau von Neurotransmittern wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin zuständig ist, besitzt einige Polymorphismen, die mit einer hohen und niedrigen Enzymaktivität, vergleichbar mit COMT, einhergehen. Diese Monoaminoxidase (MAO) bzw. ihre Unterform MAO-A, führt, wenn sie gering aktiv im Organismus vorliegt, zu erhöhter Aktivität in der linken Amygdala und zu erniedrigter Aktivität im ventralen Gyrus Cinguli, im linken lateralen orbitofrontalen Kortex und in der linken Inselrinde nach Präsentation von Gesichtern mit negativem Gesichtsausdruck (Meyer-Lindenberg et al., 2006). Dieselbe Studie stellte dar, dass Männer mit weniger aktiver MAO-A erhöhte Aktivität in linker Amygdala und Hippocampus beim Erinnern negativer Inhalte im Vergleich zu Frauen haben. Der Geschlechtereffekt ist mit der X-chromosomalen Vererbung von MAO zu erklären. Beim Serotonintransporter (5-HTT)-Polymorphismus handelt es sich um einen Transporter, der in einer weniger aktiven SS- bzw. SL-Form und einer stärker aktiven LL-Form vorliegen kann (Lesch et al., 1996). Auch dieser hat einen Effekt auf die emotionale Verarbeitung. S-Allel-Träger wiesen eine fünffach höhere Amygdalaaktivität nach Betrachtung ängstlicher und ärgerlicher Gesichter im Vergleich zu den Homozygoten für das L-Allel auf (Hariri et al., 2002). Pezawas und seine Mitarbeiter fanden bei S-Allelträgern weniger graue Substanz in Amygdala und perigenuealem anteriorem Gyrus cinguli und eine geringere Konnektivität zwischen diesen beiden Strukturen im Vergleich zu LL-Allel-Trägern (Pezawas et al., 2005). Die Tryptophanhydroxylase-2 (TPH-2) besitzt auch einen Polymorphismus, den es sich näher zu betrachten lohnt. Sie ist ein Enzym, das für die Serotoninsynthese verantwortlich ist. T-Allel Träger (TT oder TG) zeigen eine erhöhte Amygdalaaktivität, sowohl beim Amygdala Reaktivitäts Paradigma (Brown et al., 2005), als auch nach Präsentation von emotionalen (positiven und negativen) Bildern (Canli et al., 2006).

Aufgrund dieser verwobenen Gefüge liegt es nahe, dass sich die genannten Gene auch untereinander beeinflussen und dabei Gen-Gen-Interaktionen entstehen. Nur wenige Studien konnten bisher einen additiven Effekt mittels

EEG nachweisen. Eine von diesen zeigt dies für die Gene der TPH-2 und des 5-HTT-Polymorphismus. Träger des S-Allels (5-HTT) und des T-Allels (TPH-2) haben eine signifikant gesteigerte Gehirnaktivität, gemessen mittels EEG, nach Darbietung emotionaler Stimuli (Herrmann et al., 2006). Canli konnte das mit einer fMRI-Studie belegen und lokalisierte diesen Effekt im Striatum (Canli et al., 2008). Auch für COMT konnte solch eine Interaktion schon nachgewiesen werden. Aktivitätsänderungen (gemessen mittels fMRI) von Amygdala, Hippocampus und Kortexbereichen der Limbik waren von der Interaktion von COMT mit dem 5-HTT abhängig (Smolka et al., 2007). Dabei handelte es sich ebenfalls um einen additiven Effekt.

Daraus wird ersichtlich wie komplex die Einflüsse der Gene auf die Verarbeitung von Emotionen sein können. Künftige Studien werden sich wohl zum Ziel setzen, diese Zusammenhänge weiter aufzuschlüsseln.

### **1.3 Gen-Umwelt-Interaktionen**

Dass die Umwelt einen Menschen krank machen kann, ist nicht erst seit der zunehmenden Umweltverschmutzung bekannt. Im psychiatrischen Zusammenhang sind aber nicht Umweltgifte im eigentlichen Sinne, sondern die seelischen Belastungen, Lebensumstände und schweren Lebensereignisse wie z.B. Tod eines geliebten Menschen, die jeder Einzelne zu ertragen hat, gemeint. So kann eine pathogene „Umwelt“ zu psychischen Erkrankungen wie Depressionen (Kendler et al., 2002 & 2006), Alkoholabhängigkeit (Heath & Nelson, 2002) und Schizophrenien (Tsuang et al., 2001) führen. Wichtig dabei ist zu sagen, dass ein bestimmtes Umweltpathogen, z.B. Gewalterfahrung in der Kindheit, per se nicht die eine oder andere Krankheit zur Folge hat. So reagiert jeder Mensch individuell anders auf schwere äußere Begebenheiten. Diese Verletzbarkeit ist aber nicht nur von Temperament und Charakter abhängig, sondern eben auch von der individuellen genetischen Ausstattung. Schon frühere Studien haben den Einfluss von Polymorphismen mit der Umwelt in Zusammenhang gebracht. Caspi zeigte, dass Kinder, die misshandelt wurden, später, wenn sie zu der MAO-A-Gruppe mit geringerer Aktivität

gehörten, verstärkt zu Bindungsstörungen, Kriminalität und antisozialer Persönlichkeit neigten, als die Untergruppe mit der höheren Aktivität (Caspi et al., 2002). Caspi und seine Mitarbeiter untersuchten ebenso den 5-HTT-Polymorphismus auf eine Interaktion mit schweren Lebensereignissen. Sie fanden heraus, dass S-Allel-Träger mit schweren Lebensereignissen häufiger unter depressiven Symptomen und Suizidalität litten, als die L-Homozygoten mit ähnlich schweren Lebensereignissen (Caspi et al., 2003). Canli und seine Mitarbeiter wiesen sogar anatomische Korrelate dafür nach. Sie belegten Effekte für Lebensereignisse und 5-HTT im Hinblick auf Ruheaktivität von Amygdala und Hippocampus, auf Masse und Dichte der grauen Substanz in diesen Bereichen und auf Verknüpfungen mit anderen Gehirnregionen (Canli et al., 2006). Auch für COMT können ähnliche Zusammenhänge dargelegt werden. Wie weiter oben schon beschrieben, ist das Met-Allel dosisabhängig mit einer Steigerung der Amygdalaaktivität für negative im Gegensatz zu positiven emotionalen Stimuli korreliert (Smolka et al., 2005). Außerdem wurde ein Effekt für negative Lebensereignisse untersucht. Met-Allel-Träger haben nach Belastung mit schweren Lebensereignissen eine höhere Wahrscheinlichkeit an Depressionen zu erkranken, als Homozygote für Val (Mandelli et al., 2007). Mit einer anderen Studie wurde gezeigt, dass traumatische Ereignisse und genetische Komponenten einen Einfluss auf die Entwicklung einer Psychose haben können. Soldaten wurden vor und nach einem Kriegseinsatz auf psychotische Symptome hin untersucht und dabei neigten die Val-Allel-Träger stärker zu solchen Symptomen als die Gruppe der Met/Met-Allel-Träger (Stefanis et al., 2007).

Aufgrund der Ähnlichkeiten zwischen 5-HTT und COMT mit ihrer Wirkung auf negative Emotionen und affektive Erkrankungen liegt es nahe, dass sich der Polymorphismus von COMT ähnlich dem von 5-HTT verhält und Lebensereignisse in Verbindung mit einer bestimmten genetischen Variante einen Einfluss auf die Gehirnregionen haben werden, die für die Verarbeitung von Emotionen zuständig sind, so wie es für den 5-HTT-Polymorphismus gezeigt wurde (Canli et al., 2006).

## **2. Ziel dieser Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkung von Gen-Umwelt-Interaktionen auf das menschliche Verhalten näher zu untersuchen. Als Gen wurde der COMT-Polymorphismus ausgewählt, für den es schon frühere Studien mit fMRI gab (Smolka et al., 2005 & 2007). Dabei zeigte sich eine positive Assoziation zwischen der Anzahl der Met-Allele und der Gehirnaktivität in der Amygdala für negative Reize, aber nicht für positive. Von Interesse ist es nun, ob sich diese Ergebnisse auch auf die EPN im EEG übertragen lassen. Eine solche Entsprechung ließ sich unter anderem schon für einen additiven Effekt von TPH-2 und 5-HTT auf die emotionale Verarbeitung durch die Studien von Herrmann (EPN) und Canli (fMRI) nachweisen (Herrmann et al., 2006, Canli et al., 2008).

Das Verhalten stellt die EEG-Antwort auf die Präsentation emotionaler und neutraler Bildern dar. Es wurde ein Hauptaugenmerk auf das Zeitintervall von 200-300ms, die EPN, gelegt, da in diesem die frühen emotionalen Verarbeitungsprozesse abgebildet werden. Diese frühen Stufen der emotionalen Verarbeitung lassen sich gut mittels EEG messen und sind frei von kognitiven Bewertungen.

Für diese Untersuchungen wurden die IAPS-Bilder verwendet, die schon in zahlreichen Studien als Werkzeug dienten (Schupp et al., 2003, Smolka et al., 2005 & 2007, Junghöfer et al., 2001). Dadurch ist eine gute Vergleichbarkeit mit diesen und anderen Studien gewährleistet.

Da sich frühere Studien mit dem Einfluss des Genotyps auf die Persönlichkeitsmerkmale befassten (Reuter & Hennig 2005, Stein et al. 2005, Tsai et al., 2004), wurde zusätzlich ein Persönlichkeitsassessment erhoben. Somit sollten die bisherigen Ergebnisse bestätigt und eventuell durch neue Erkenntnisse ergänzt werden.

Vor allem sollte aber geprüft werden, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Genotyp (COMT), Verhalten (EPN) und Umwelteinflüsse (LE) gibt. Dies konnte schon für andere Polymorphismen (5-HTT) nachgewiesen werden (Canli et al., 2006) und soll jetzt für die COMT betrachtet werden. So wurde ein

Lebensereignissfragebogen erhoben, um einen modulierenden Effekt auf das Verhalten bzw. die EPN zu erfassen.

Es wurden folgende sechs Hypothesen formuliert:

1. Val/Val-Allel-Träger besitzen höhere Werte für Extraversion.
2. Met/Met-Allel-Träger besitzen höhere Werte für Neurotizismus.
3. Die EPN zeigt keine Veränderung für positive Stimuli in Abhängigkeit vom Genotyp.
4. Die EPN für negative Stimuli ist stärker positiv bei Met/Met-Allel-Trägern.
5. Lebensereignisse haben einen Einfluss auf die emotionale Verarbeitung.
6. Met-Allel-Träger zeigen einen stärkeren Effekt auf viele Lebensereignisse in der emotionalen Verarbeitung, d.h. Val/Val-Allel-Träger sind widerstandsfähiger gegen Einflüsse von außen.

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Material

#### 3.1.1 Probanden

Es wurden 178 Probanden im Alter von 20 bis 50 Jahren aus dem Bekanntenkreis der Versuchsleiter rekrutiert, die anamnestisch gesund, d.h. frei von neurologischen oder psychischen Erkrankungen, waren. Ebenso waren ein Zustand nach schwerem Schädelhirntrauma, aktueller Drogenkonsum oder Psychopharmakaeinnahme Ausschlusskriterien. Es wurde darauf geachtet ausnahmslos Rechtshänder zu untersuchen. Unter den 178 Personen waren 99 Frauen und 79 Männer. Das mittlere Alter lag bei 26,71 (SD = 7,02). Die Teilnahme an den Versuchen war freiwillig, auch gab es keine Aufwandsentschädigung. Die Studie wurde gemäß der Richtlinien der „Declaration of Helsinki“ entworfen und anschließend von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt. Alle Teilnehmer wurden vor Durchführung der Untersuchung detailliert über den Versuchsaufbau und den Sinn und Zweck dieser Studie aufgeklärt. Schriftlich wurde danach ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung, zur Datenspeicherung und Veröffentlichung ihrer Daten in anonymisierter Form eingeholt.

#### 3.1.2 EEG und Zubehör

- 21 Oberflächenelektroden
- Drei Elektroden für das Elektrokulogramm
- Eine Referenzelektrode
- Eine Erdungselektrode
- EEG-Aufnahmegerät
- Stimulus-Präsentationsrechner
- Reinigungspeeling für die Kopfhaut
- Elektroden-Klebe-Creme



### 3.1.3 Fragebögen

Es wurden für diese Dissertationsschrift mehrere Fragebögen erhoben.

Um die Persönlichkeit der Probanden ausführlich zu erfassen, wurde das „NEO-PI-R-Persönlichkeitsinventar“ (Ostendorf & Angleitner, 2004) in der deutschen Version verwendet. Durch dieses werden in 240 Fragen selbsteinschätzend die „Big Five“ der Persönlichkeit abgefragt: Neurotizismus („Neurotizismus“), Extraversion („Extraversion“), Offenheit („Openess“), Verträglichkeit („Agreeableness“) und Gewissenhaftigkeit („Conscientiousness“).

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen emotionaler Verarbeitung, Genotyp und Lebensereignissen wurde ein Fragebogen zu Lebensereignissen (deutsche Version, basierend auf dem „life history calendar“), der auch schon von Canli verwendet wurde (Canli et al., 2006), erhoben. Bei diesem werden die Probanden aufgefordert anzugeben, ob sie die genannten Lebensereignisse durchgemacht haben, und wenn ja wann und wie häufig. Diese 27 abgefragten Ereignisse beziehen sich auf Arbeit, Heirat, ernsthafte finanzielle oder strafrechtliche Probleme, Tod von engen Bezugspersonen oder lieb gewonnenen Haustieren, schwere Erkrankung von der Person selbst oder von Familienmitgliedern, Beziehungsprobleme, Hauskauf, Hausbau oder Renovierung, Opfer von körperlichem oder sexuellem Missbrauch, Probleme in der Schwangerschaft oder Schwangerschaftsabbruch und andere belastende Geschehnisse.

Zusätzlich wurden noch Fragebögen zur Erfassung der ADHS Symptomatik erhoben: ASRS (Adult Self Report Scale, deutsche Version), CAARS (Connors Adult ADHD Rating Scale, deutsche Version) und WURS (Wender-Utah-Rating-Scale), und ebenso das Becks Depression Inventory (BDI).

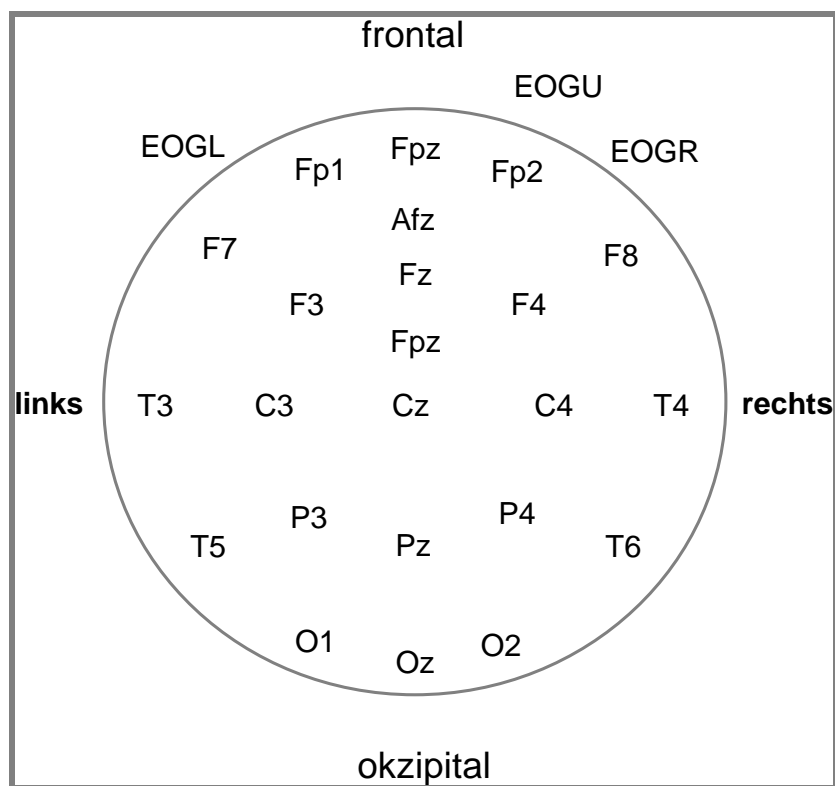
Die vorliegende Arbeit bezieht sich aber nur auf den Fragebogen zu den Lebensereignissen und auf das Neo-PI-R.

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Räumlichkeiten und Untersuchungsvorbereitungen

Die Messungen wurden von August 2005 bis September 2006 in den Räumen des Labors für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung (Leiter: Prof. Dr. med. A. J. Fallgatter) in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg, Fuchsleinstraße 15, 97080 Würzburg, durchgeführt. Aufgrund von Kollisionen mit einer weiteren Studie musste der Raum ab Versuchsperson 092 gewechselt werden. Es wurde darauf geachtet, dass der zweite Raum dem ersten soweit als möglich entsprach. Der Raum war abgedunkelt und kühl. Es befanden sich darin ein bequemer Stuhl, ein EEG-Rechner und ein Präsentations-Rechner mit zwei Bildschirmen (je einen für den Versuchsleiter und für den Probanden). Zu Beginn wurden die Probanden über die Art und das Ziel der folgenden Versuche aufgeklärt. Um zu gewährleisten, dass das EEG bei jedem Probanden individuell korrekt abgeleitet wird, wurde ihnen, nachdem sie schriftlich ihr Einverständnis zu diesem Versuch gegeben hatten, nach dem Internationalen 10-20-System (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fpz, Fz, Cz, Pz und Oz) der Kopf ausgemessen und die entsprechenden Punkte mit einem deutlich erkennbaren, weichen Stift markiert. Diese Punkte wurden mit einem speziellen Reinigungspeeling von Talg, Schmutz und Schuppen gesäubert, um dann die Elektroden mit Hilfe einer selbstklebenden Elektroden-Creme dort auf dem gescheitelten Haar zu befestigen. Neben den 21 Oberflächenelektroden wurden noch eine Referenzelektrode zwischen Cz und Fz (FCz) und eine Erdungselektrode zwischen Fz und Fpz (Afz) angebracht. Um bei der späteren Auswertung Augenartefakte von Gehirnaktivitäten sicher unterscheiden zu können, wurden noch drei weitere Elektroden an den Augen für ein Elektrokulogramm benötigt; eine auf jeder Seite am lateralen Lidwinkel (EOGR und EOGL) und eine weitere unterhalb des rechten Auges (EOGU). Für die genaue Anbringung der Elektroden siehe Abbildung 3. Nach dem Ankleben wurde nun die Impedanz jeder einzelnen Elektrode überprüft. Wurde die Grenze von 5 kOhm überschritten, wurden sie so lange bearbeitet bis dieser

Zielwert erreicht wurde. Die Aufnahme-Rate (A/D-Rate) lag bei 1000 Hz. Die EEG-Daten wurden während der Erhebung online mit einem 0,1 Hz Hochpass- und einem 70 Hz Tiefpassfilter gefiltert. Vor Aufzeichnung des EEGs wurden die Probanden noch instruiert, sich während der Versuche nicht zu bewegen, vor allem Bewegungen der Augen und der Gesichtsmuskeln zu vermeiden und so wenig wie möglich zu zwinkern. Ihnen wurde des Weiteren mitgeteilt, dass sie den Versuch jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne negative Folgen für sie hätten beenden können.



**Abbildung 3** Lokalisation der Elektroden, inklusive der Elektroden für das Elektrookulogramm

### 3.2.2 Der gesamte Versuchsablauf

Da noch Versuche für weitere Studien im Rahmen der ADHS-Forschung mit den Probanden durchgeführt wurden, folgt hier eine Übersicht über den gesamten Versuchsablauf.

Begonnen wurde mit einem Ruhe-EEG von fünf-minütiger Dauer, bei der die Probanden mit geschlossenen Augen entspannt auf dem Stuhl sitzen sollten.

Dann kam das EMO-Paradigma, das im nächsten Abschnitt genauer erklärt wird und auf welches sich die vorliegende Dissertationsschrift stützt. Nach diesem Teil wurde ein dreiminütiger Probedurchlauf für einen Reaktionstest durchgeführt. Der Reaktionstest nach dem Paradigma von Luu und Kollegen dauerte anschließend 20 Minuten (Luu et al., 2000). Zum Abschluss wurde, wie zu Beginn, erneut ein Ruhe-EEG über fünf Minuten mit geschlossenen Augen aufgezeichnet. Nach dem Versuchsdurchlauf wurden die Probanden wieder von den Elektroden befreit und es bestand die Möglichkeit sich die Haare zu waschen. Danach wurden 9 ml EDTA-Blut von jedem Probanden zur Bestimmung der Genotypen des Probanden abgenommen, welches direkt in das im gleichen Haus befindliche Labor für klinische Psychobiologie (Leiter: Prof. Dr. K.P. Lesch) gebracht wurde. Die Fragebögen wurden in der Regel mit nach Hause gegeben, um sie dort in Ruhe und ohne Zeitdruck beantworten zu können.

### 3.2.3 Das EMO-Paradigma

Um deutliche Ergebnisse zu erhalten, wurden positive und negative emotionale Bilder, mit einem hohen oder niedrigen Arousal, aus dem IAPS ausgewählt. Arousal bezeichnet die emotionale Erregbarkeit durch das gezeigte Bild. Die Valenz steht für die Bewertung als positives oder negatives Bild. Diese Werte für Arousal und Valenz wurden in früheren Studien genormt (z.B. Ito et al., 1998) und dienen seitdem als Referenzwert für die Emotionalität der Bilder. Die Werte sind Durchschnittswerte mit den Polwerten von 1 bis 9, wobei die Zahl 1 bei den Arousals als niedrig-erregend und bei der Valenz als negativ gilt, dem entgegengesetzt die Zahl 9 als hocherregend und positiv. 40 Bilder mit hohem Arousal und geringer Valenz (Arousal = 6.3, Valenz = 2.3), was negativ gewerteten Bildern entspricht (z.B. Verstümmelungen, Gewaltszenen), 40 Bilder mit hohem Arousal und hoher Valenz (Arousal = 5.6, Valenz = 7.1), was positiv gewerteten Bildern entspricht (z.B. erotische Paare, Kleinkinder, Familienszenen), und 40 Bilder mit niedrigem Arousal und mittlerer Valenz (Arousal = 2.8, Valenz = 4.9) (z.B. Haushaltsgegenstände, neutrale Personen),

im Folgenden als „neutral“ bezeichnet, wurden für den Versuch aus dem International Affective Picture System (Lang et al., 1997) ausgewählt. Es handelt sich bei den angegebenen Werten für Valenz und Arousal um die Mittelwerte der genormten Werte der verwendeten Bilder. Die Probanden wurden instruiert, sich diese Bilder passiv und frei von jeglicher Bewertung anzusehen, denn sogar kleinste Bewertungsaufgaben können das Muster der Gehirnströme beeinflussen (Taylor et al., 2003).

Zu Beginn der Studie hatte sich herausgestellt, dass nach nur einmaliger Darbietung der Bilder zu viele Epochen aufgrund von Augenartefakten für die Auswertung unbrauchbar wurden. Daraus ergab sich die Konsequenz, jedes Bild in zufälliger Reihenfolge zweimal zu präsentieren. Die Bilder wurden auf dem einen Meter vor dem Probanden stehenden 17-Zoll Bildschirm (45 cm im Durchmesser) für 1000ms gezeigt, wo sie in der Mitte des Bildschirms mit einer Größe von 27 x 20 cm (34 cm im Durchmesser) erschienen. Das Interstimulus-Intervall (ISI) zeichnete sich durch einen randomisierten Zeitabschnitt von 1000 bis 2000ms (in Schritten von 250ms) als ein schwarzer Bildschirm aus. Ziel des ISI ist es, Antizipation und damit verbundene erniedrigte EKP zu vermeiden. Daher ist diese Randomisierung für den Versuch von Bedeutung. Die Bilder wurden im aufgezeichneten EEG mit unterschiedlichen Triggern (Zahlen von 2-4, 2 = positiv, 3 = negativ, 4 = neutral) markiert, so konnten dann bei der Auswertung den verschiedenen Zeitabschnitten die richtigen Stimuli zugeordnet werden.

### **3.3 Die Auswertung**

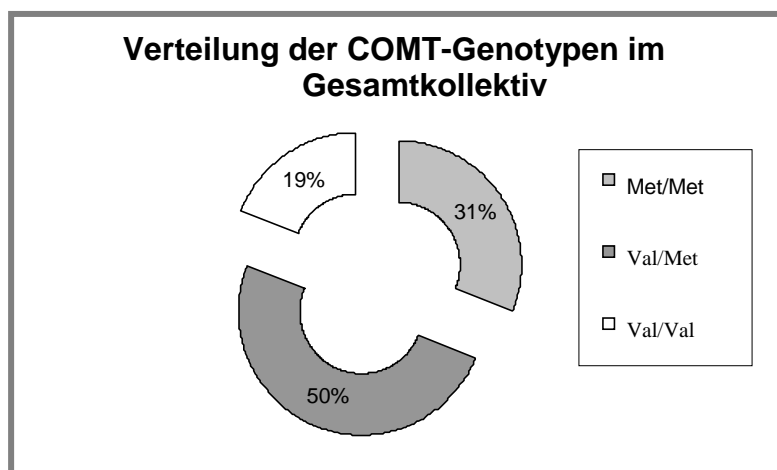
#### **3.3.1 Auswahl der Versuchspersonen für die Auswertung**

Von den 178 am Versuch teilgenommenen Probanden fielen 6 Probanden wegen Fehler bei der Genbestimmung vorzeitig für die weitere Auswertung heraus. Unter den verbleibenden 172 Personen befanden sich 78 Männer und 94 Frauen. Der Genotyp war, wie in Tabelle 1 und Abbildung 4 dargestellt, folgendermaßen verteilt: 54 Homozygote für das Met-Allel, 86 Heterozygote und

33 Homozygote für das Val-Allel. Das Val-Allel lag mit einem Vorkommen von 69% über den in der Einleitung dargestellten Durchschnittszahlen für die europäische Bevölkerung. Die kleinste Gruppe waren die männlichen Val/Val-Genotyp-Träger mit einer Anzahl von 15.

**Tabelle 1** Genotypverteilung in der Gesamtstichprobe nach Frauen und Männer aufgeteilt mit Prozentangaben

COMT-Genotyp	Frauen		Männer		Gesamt	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Met/Met	26	15%	27	16%	54	31%
Val/Met	51	30%	35	20%	86	50%
Val/Val	18	10%	15	9%	33	19%
<b>Gesamt</b>	95	55%	77	45%	172	100%



**Abbildung 4** Grafische Darstellung der Genotypenverteilung in der Gesamtstichprobe

Da nach anfänglichen Berechnungen sich ein Zusammenhang zwischen Genotyp und Alter herausstellte, was rein von der Vererbungslehre her nicht zu erklären ist, wurde nach homogenen Gruppen für Alter und COMT-Gen gesucht. Um für die Auswertung gleichgroße, vergleichbare Gruppen zu generieren, wurden die Probanden nach ihrem Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/Met) in drei Gruppen aufgeteilt. Da der Genotyp mit der geringsten Häufigkeit (Val/Val) den Maßstab hinsichtlich Anzahl, Alter- und Geschlechtsverteilung bildete und dann noch entscheidend war, ob die Träger

dieser Genotypen genügend artefaktfreie Epochen (mindestens 20 Bilder je Valenz) im EEG hatten und die Fragebogen in ausgefüllter Form vorlagen, ergab sich eine neue Gruppeneinteilung. Val/Val, 27 Probanden, 17 Frauen und 10 Männer, mit einem durchschnittlichen Alter von 23,9 Jahren; SD = 5,3 (20 bis 47 Jahre), Gruppe Val/Met mit gleicher Anzahl und Geschlechterverhältnis bei einem Durchschnittsalter von 23,8 Jahren; SD = 5,1 (20 bis 47 Jahre) und die Met/Met-Gruppe bei ebenso gleicher Anzahl und Geschlechterverteilung mit einem mittleren Alter von 23,7 Jahren; SD = 3,2 (20 bis 34 Jahre). Durch diese neue Einteilung konnte garantiert werden, dass Gruppen gebildet wurden, die sich in Anzahl, Geschlecht und Alter ähneln und deshalb zu vergleichende Ergebnisse zu erhoffen waren.

### 3.3.2 Auswertung der EEG-Daten

#### 3.3.2.1 Verarbeitung der EEG-Rohdaten

Die Daten wurden sofort nach der Aufzeichnung auf mobile Datenträger (CD-ROM) gespeichert, um anschließend in den Brain Vision Analyser Version 1.05 als Raw Data eingelesen zu werden. Mit diesem Programm konnte die Weiterverarbeitung begonnen werden. Nachdem eine Linear Derivation (Umbenennung der Kanäle in Standardnamen) durchgeführt wurde, konnten die Daten mit Hilfe einer Average Reference neu referenziert werden, d.h. die Daten wurden ab diesem Schritt vergleichbar mit Daten anderer Studien, die andere Referenzelektroden verwendet hatten. Dabei wurde von allen Elektrodenpotentialen eines Probanden zu allen Messzeitpunkten der Mittelwert der Potentiale bestimmt. Dieser wurde dann von allen zu diesem Zeitpunkt vorliegenden einzelnen Elektrodenpotentialen abgezogen. Letztlich blieb aber der Unterschied zwischen den einzelnen Elektroden unverändert. Um genügend artefaktfreie Zeitabschnitte zu erhalten, wurde eine Augenartefaktkorrektur nach Gratton und Kollegen durchgeführt, da sowohl Augenbewegungen als auch Lidschläge die zu untersuchenden EKP überlagern können (Gratton et al., 1983). Das Auge ist als Dipol zwischen Linse und Retina

zu verstehen. Durch Augenbewegungen verändert sich dessen elektrisches Potential, was wiederum zur Veränderung der EKP führen kann. Durch Verschaltung der beiden lateralen Augenelektroden miteinander und der Elektrode unterhalb des rechten Auges mit der Fp2-Elektrode, können dann die Augenartefakte aus den betroffenen EKP herausgefiltert werden. Danach wurden die Daten segmentiert, indem sie um den Stimulus (-200ms vor bis 800ms nach dem Stimulus) in Segmente von 1000ms Länge und nach negativ (S3), positiv (S2) und neutral (S4) aufgeteilt wurden. Die Zahlen geben die im Versuchsaufbau beschriebenen Marker für die Wertigkeit der Bilder wieder. Um auch noch andere Artefakte z.B. Ausschläge durch Bewegungen des Probanden zu beseitigen, diente eine Artifact Rejection, die Segmente, die Artefakte mit einer Amplitude von mehr als  $\pm 100\mu\text{V}$  enthalten, erkennt und eliminiert. Nach Durchführung einer Baselinekorrektur (Kanalspannung minus Mittelung), bei der der Wert 200ms vor dem Stimulus als Baseline verwendet wurde, wurde ein Filter (Butterworth Zero Phase Filters) eingesetzt, da die Kurven am Ende des Zeitabschnitts nicht wieder das als Baseline definierte Niveau erreicht hatten. Dieser Filter eliminierte Frequenzen unter 0.5 Hz und Frequenzen über 20 Hz.

Zur weiteren Verarbeitung wurden nur Probanden zugelassen, die je Bedingung mindestens 20 artefaktfreie Epochen aufwiesen. Um nun den Unterschied zwischen der emotionalen Bedingung und der neutralen Bedingung anschaulich zu machen, wurde eine Differenzwelle für positiver abzüglich neutraler Bedingung und negativer minus neutraler Bedingung berechnet. Es folgte eine Peak-Bestimmung, die zwei Komponenten mit maximal negativer Auslenkung bei 139ms und 265ms mit Hauptausprägung über dem occipitalen Cortex hervorbrachte. Da Schupp und seine Kollegen die EPN in einem Zeitfenster von 200ms bis 300ms berechneten (Schupp et al., 2003), scheint es sich beim zweiten Peak um die oben erwähnte EPN zu handeln. Für beide Peaks berechneten wir im graphisch bestimmten Zeitfenster um den Peak (Zeitfenster 1: 120ms-160ms; Zeitfenster 2: 230ms-300ms) die Area under the Curve der Differenzwelle für jede Person und jede Bedingung und speisten die Werte in SPSS deutsche Version 15.0 für Windows zur weiteren Verarbeitung ein.



### 3.3.2.2 Bestimmung der zu analysierenden Elektrode

Da die Differenzwellen von negativer minus neutraler Bedingung und positiver minus neutraler Bedingung zwei negative Ausschläge (Zeitfenster eins 120-160ms und zwei 230-300ms) über dem occipitalen Kortex zeigten (siehe dazu auch Abb. 8 im Ergebnisteil), war es nun nötig zu ermitteln, über welchen Elektroden am Hinterkopf dafür ein signifikanter Effekt entsteht. T-Tests gegen Null für die Elektroden O1, Oz und O2 erbrachten für das erste Zeitfenster die Elektroden O1 und Oz und für das zweite Zeitfenster O1, Oz und O2. In Tabelle 2 sind die T-Werte und Signifikanzen für beide Zeitfenster zum Vergleich dargestellt. Zur Erleichterung der statistischen Auswertung wurden für die weitere Berechnung die Elektroden verwendet, die hochsignifikante Werte anzeigten. Für das erste Zeitfenster war das die Elektrode Oz und für das zweite Zeitfenster waren alle drei Elektroden O1, Oz und O2 hochsignifikant.

**Tabelle 2** Ergebnisse der T-Tests für die Elektroden O1, Oz und O2 für die beiden Zeitfenster, aufgeteilt nach den Bedingungen

	Bedingung	Elektrode	T	df	Signifikanz
Zeitfenster 1	positiv	O1	-3,05	80	$p < .01$
		Oz	-5,06	80	$p < .001$
		O2	-1,40	80	$p = 0,16$
	negativ	O1	-2,27	80	$p < .05$
		Oz	-5,15	80	$p < .001$
		O2	-2,51	80	$p < .05$
Zeitfenster 2	positiv	O1	-5,14	80	$p < .001$
		Oz	-5,99	80	$p < .001$
		O2	-7,20	80	$p < .001$
	negativ	O1	-5,23	80	$p < .001$
		Oz	-5,77	80	$p < .001$
		O2	-5,42	80	$p < .001$

### 3.3.3 Genotypisierung

Für die Genbestimmung wurde jedem Probanden ein 9ml EDTA-Röhrchen Blut abgenommen und im Labor für Klinische Psychobiologie (Leiter: Prof. Dr. K. P. Lesch) der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg auf die entsprechenden genetischen

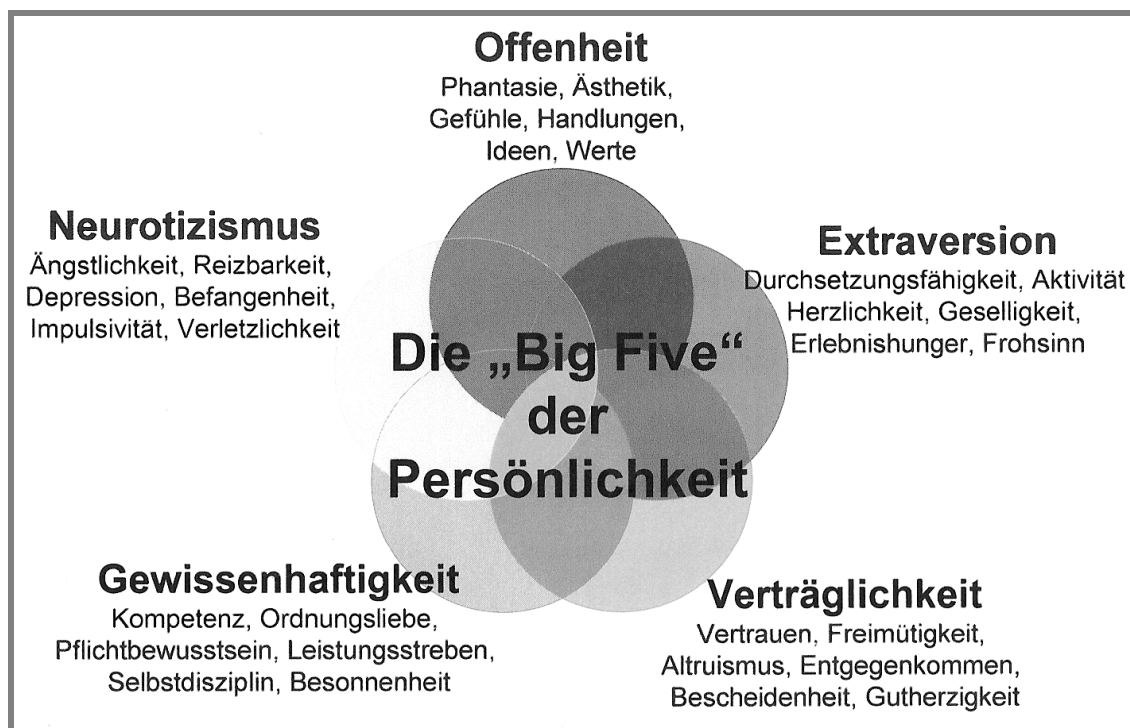
Varianten hin untersucht. Neben dem für diese Dissertationsschrift bedeutenden COMT-Gen, wurde das Blut noch auf weitere Gene hin untersucht: z.B. MAO-A (Monoaminoxidase A), DAT (Dopamintransporter), TPH/ARMS und TPH/SNP 25 (beide für die Tryptophanhydroxylase kodierend). Die DNA wurde aus dem Vollblut extrahiert. Um den COMT- Polymorphismus Val<sup>158</sup>Met zu bestimmen, wurde eine Polymerasekettenreaktion (PCR) nach einem Protokoll von Egan bestimmt (Egan et al., 2001). Als Primer wurden folgende Sequenzen verwendet: 5'-GGG GCC TAC TGT GGC TAC TC-3' (vorwärts) und 5'-TTT TTC CAG GTC TGA CAA CG-3' (rückwärts). Die PCR wurde mit einem Reaktionsvolumen von 25 µl durchgeführt, in dem sich circa 50 ng der zu untersuchenden DNA, jeweils 10 pMol der beiden Primer, 1,5 mM von dNTP, 0,75 mM MgCL<sub>2</sub> und eine Einheit der Taq-Polymerase befanden. Die Annealing Temperatur war bei 58 °C, was 35 Zyklen entspricht. Die Produkte der PCR wurden mit NlaIII angereichert (3 Stunden bei 37 °C; Fragmentgrößen: Wildtyp G1947, 114 bp; 1947A-Variante: 96 bp und 13 bp) und daraufhin auf einem 4%-igen Agarosegel dargestellt. G1947 entspricht dem aktiven Val<sup>158</sup> Allel; 1947A codiert das weniger aktive Met-Allel. Jedes Individuum besitzt zwei Allele (auf den zwei homologen Chromosomen) und so ergeben sich nach den Mendelschen Regeln drei unterschiedliche Genotypen (Met/Met, Val/Met und Val/Val). Diese konnten dann in numerischer Form in das Programm SPSS mit eingelesen werden.

### 3.3.4 Auswertungen der Fragebögen

#### 3.3.4.1 Auswertung des NEO-PI-R

Da den Probanden schon vor dem Ausfüllen der Fragebögen eine Kurzauswertung (Kurzform nach Costa und McCrae, 1992) des Bogens zugesichert wurde, konnte eine hohe Rücklaufquote von 97% erreicht und Ernsthaftigkeit beim Ausfüllen gewährleistet werden. Abgefragt wurden die „Big Five“ der Persönlichkeit: Neurotizismus (N), Extraversion (E), Openess (O), Verträglichkeit (A) und Gewissenhaftigkeit (C). In Abbildung 5 sind diese mit

ihren jeweils 6 zugehörigen Facetten je Persönlichkeitseigenschaft abgebildet. Bei der Auswertung des NEO-PI-R wurde nach dem dem Fragebogen zugehörigen Auswertungsmanual vorgegangen (Ostendorf et al., 2004). Fehlten über 10% der Antworten wurden die Probanden gebeten, diese fehlenden (meist handelte es sich um eine einzelne Seite) nachträglich zu bearbeiten. Geschah dies nicht, konnten diese Probanden nicht in die Auswertung mit einbezogen werden. Die einzelnen Werte je Persönlichkeitseigenschaft wurden aus deren sechs in Abbildung 5 dargestellten Facetten addiert. Der erhaltene Wert wurde dann mit Hilfe von genormten Profilbögen unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht in T-Werte umgewandelt. Folglich wurde je ein T-Wert pro Proband und Persönlichkeitseigenschaft in SPSS übertragen.



**Abbildung 5** Die „Big Five“ der Persönlichkeit und ihre Facetten

Eine Auswertung des NEO-PI-R-Fragebogens ergab die in Tabelle 3 dargestellten Mittelwerte der T-Werte für jede Persönlichkeitseigenschaft. Diese durchschnittlichen T-Werte befinden sich im Bereich von 45-55 Punkten. In Tabelle 3 sind außerdem zur Veranschaulichung der Streuung die Standardabweichungen und die Maxima und Minima angegeben. Im Bereich

von 35-65 Punkten lagen für Extraversion 90%, für Neurotizismus 91%, für Offenheit 85%, für Verträglichkeit 91% und für Gewissenhaftigkeit ebenfalls 91% der Probanden.

**Tabelle 3** gerundete Mittelwerte der einzelnen Persönlichkeitseigenschaften (T-Werte) mit zugehörigen Standardabweichungen (SD), Maxima und Minima

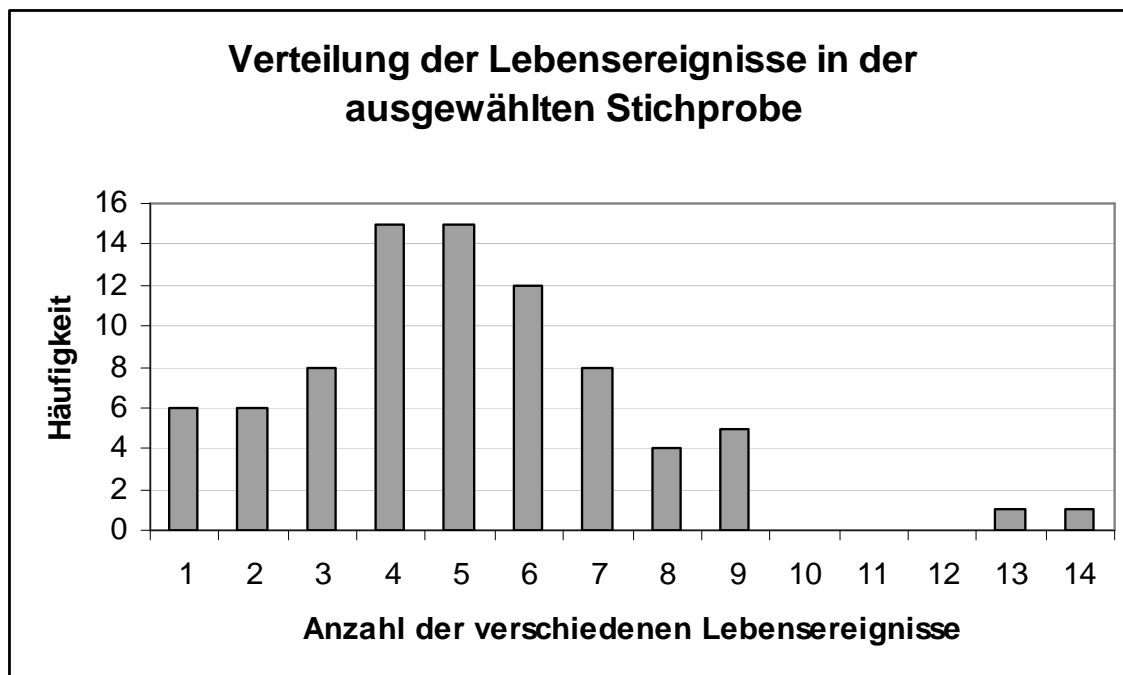
<b>Persönlichkeitseigenschaft</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Extraversion	51	8,25	30	75
Neurotizismus	48	8,79	28	68
Offenheit	45	8,65	20	60
Verträglichkeit	53	8,53	30	70
Gewissenhaftigkeit	53	8,90	34	73

Als Aussage lässt sich treffen, dass es sich bei der nach den Genotypen ausgewählten Gruppe den Persönlichkeitsfragebögen zufolge um eine der Gesamtbevölkerung entsprechenden Gruppe von Personen handelt. Die durchschnittlichen T-Werte der Persönlichkeitseigenschaften befinden sich im Bereich von 45-55 Punkten. 38% der Gesamtbevölkerung liegen in diesem Bereich (Ostendorf & Angleitner, 2004). Im Auswertungsmanual ist der T-Wertbereich von 35 bis einschließlich 65 Punkten mit durchschnittlichen 86% der Bevölkerung angegeben. In der hier ausgewählten Stichprobe lagen in diesem Bereich für Extraversion 90%, für Neurotizismus 91%, für Offenheit 85%, für Verträglichkeit 91% und für Gewissenhaftigkeit ebenfalls 91% der Probanden. Im Großen und Ganzen liegt diese Stichprobe also im Bevölkerungsdurchschnitt und ist somit von der Persönlichkeitsausprägung her als repräsentativ zu werten.

#### 3.3.4.2 Auswertung des Fragebogens zu den Lebensereignissen

Beim Fragebogen zu den Lebensereignissen wurde, wie auch schon Canli davon ausgegangen, dass es bei den Lebensereignissen keinen kumulativen Effekt gibt (Canli et al., 2006). So ist nur von Interesse, wie viele verschiedene Kategorien an Lebensereignissen ein Proband durchlebt hat und nicht, wie viele insgesamt. Dieser Annahme nach ist es nämlich nicht von Bedeutung, ob sich

jemand einmal oder dreimal hat scheiden lassen, da sich der Stress in Zusammenhang mit dem Lebensereignis auf die Art des Lebensereignisses und nicht auf dessen Häufigkeit bezieht. Der Fragebogen wurde genauso wie auch schon bei Canli ausgewertet. Folglich konnte ein Proband bei diesem Fragebogen 0 bis 27 Punkte, entsprechend den 27 abgefragten Lebensereignissen, erreichen, wobei keine Rücksicht auf die Art des Lebensereignisses genommen wurde. In der ausgewählten Stichprobe lag die Verteilung der Gesamtlebensereignisse bei einer Spannweite von 14 mit dem Minimum 1 und dem Maximalwert von 14 durchlebten Lebensereignissen (siehe Abbildung 6). Im Durchschnitt waren das 5,09 Lebensereignisse (SD = +/- 2,5; Median = 5). Um für die statistische Auswertung Gruppen zu bilden, wurden die Probanden entsprechend dem berechneten Median durch einen Mediansplit in zwei Gruppen geteilt. Probanden mit 1-5 verschiedenen Lebensereignissen und Probanden mit 6 oder mehr verschiedenen Lebensereignissen bildeten diese Gruppen. Daraus ergaben sich eine Gruppe von 49 Probanden (60,49%) mit wenigen (1-5) Lebensereignissen und eine Gruppe von 32 Personen (39,51%) mit vielen (> 5) Lebensereignissen. Die Verteilung dieser innerhalb der unterschiedlichen Genotypen unterschied sich nicht ( $\chi^2 = 1.34$ , n.s.; Met/Met: wenig LE: 18, viele LE: 9; Val/Met: wenig LE: 17, viele LE: 10; Val/Val: wenig LE: 14, viele LE: 13). Die Anzahl der Lebensereignisse je Proband und die dazugehörige Gruppeneinteilung wurde zur weiteren statistischen Auswertung in SPSS eingelesen.



**Abbildung 6** Verteilung der Gesamtlebensereignisse in der ausgewählten Stichprobe

### 3.3.5 Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung wurde mit einer umfangreichen Datei in SPSS gearbeitet. Zusammengefasst handelte es sich um folgende, oben bereits erwähnte Variablen: Angaben zum Probanden (Versuchspersonenkürzel, Alter, Händigkeit), Anzahl der unterschiedlichen durchlebten Lebensereignisse (eingeteilt in die beiden Gruppen für viele und wenige Lebensereignisse), T-Werte für die fünf Persönlichkeitseigenschaften, Genotyp für COMT der Versuchsperson (Val/Val, Val/Met, Met/Met) und die EEG-Daten: Area under the curve der Peaks der Differenzwellen (negativ-neutral und positiv-neutral) für Oz (Zeitfenster 1) und für O1, Oz und O2 (Zeitfenster 2). Mit diesen Variablen konnten dann statistische Rechnungen wie Varianzanalysen und t-Tests berechnet werden, die im Folgenden genauer erläutert werden.

### 3.3.5.1 Varianzanalysen

Zur genaueren Analyse der Zusammenhänge zwischen Genotyp und Persönlichkeitseigenschaften wurden univariate Varianzanalysen getrennt für die einzelnen Zeitfenster mit dem festen Faktor Genotyp und der Testvariable Persönlichkeitszug berechnet. Varianzanalysen mit Messwiederholung halfen bei der Entschlüsselung der Interaktion von Genotyp und EEG-Reaktion (wiederum für beide Zeitfenster getrennt). Dafür wurden als Zwischensubjektfaktor der COMT-Genotyp und als Innersubjektfaktoren für das erste Zeitfenster die Messwerte von Oz für beide Bedingungen und für das zweite Zeitfenster die Messwerte von O1, Oz und O2 auch für beide Bedingungen verwendet. Beim zweiten Zeitfenster wurde dabei noch, da es sich um drei Elektroden und nicht nur um eine handelte, die Elektrodenposition berücksichtigt. Diese beiden genannten Variablen (EEG-Antwort und COMT-Genotyp) wurden dann noch um den Faktor Lebensereignisse (zwei Gruppen nach Mediansplit: viele und wenige LE) erweitert. Bei dieser Dreifachinteraktion dienten COMT und LE als Zwischensubjektfaktoren und die beiden Bedingungen unter Berücksichtigung der Elektroden als Innersubjektfaktoren.

### 3.3.5.2 Korrelationen

Für die Erarbeitung des Zusammenhanges zwischen der EPN und der Persönlichkeit (ohne Berücksichtigung von Genotyp und Lebensereignissen) wurden bivariate Korrelationen nach Pearson berechnet. Dabei wurden die fünf Persönlichkeitseigenschaften mit den EEG-Amplituden über Oz für das erste Zeitfenster und über O1, Oz und O2 für das zweite Zeitfenster jeweils für die zwei unterschiedlichen Bedingungen korreliert.

### 3.3.5.3 Post Hoc-Tests

Als Post Hoc-Tests dienten Varianzanalysen und t-Tests. Um den COMT \* EEG-Effekt zu veranschaulichen, wurden t-Tests bei unabhängigen Stichproben berechnet, bei denen der Mittelwert von O1, Oz und O2 (zweites Zeitfenster)

immer für zwei der drei COMT-Genotypen miteinander verglichen wurde. Von besonderem Interesse bei den Post Hoc-Tests war die Entschlüsselung der Dreifachinteraktion im zweiten Zeitfenster. Es wurde ähnlich wie eben beschrieben vorgegangen. Dafür wurden zuerst einzeln für die positive und für die negative Bedingung Varianzanalysen mit den festen Faktoren COMT und LE berechnet. Für eine weitere Aufklärung wurden dann noch t-Tests bei unabhängigen Stichproben angeschlossen, bei denen jeweils zwei der drei Genotypen für die positive und negative Bedingung getrennt voneinander verglichen wurden, wobei als EEG-Antwort der Mittelwert von O1, Oz und O2 gebildet wurde. Bei diesen Vergleichen wurden dann zur besseren Anschaulichkeit die ausgegebenen Ergebnisse nach den LE-Gruppen aufgeteilt.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 COMT und Persönlichkeitseigenschaften

#### 4.1.1 Extraversion (E)

COMT steht in direktem Zusammenhang mit der Persönlichkeitseigenschaft Extraversion, d.h. Extraversion variiert in Abhängigkeit von den Genotypen der COMT ( $F [2,78] = 3,67; p < .05$ ). Es zeigt sich dabei, dass das Vorhandensein des Met-Allels mit geringeren Werten für Extraversion und nur der Val/Val-Genotyp mit höheren Werten für Extraversion assoziiert ist (Met verhält sich dominant über Val) (siehe Tabelle 4).

#### 4.1.2 Offenheit für Erfahrungen (O)

Auch für Offenheit konnte ein Effekt zwischen Persönlichkeit und COMT-Genotyp nachgewiesen werden ( $F [2,78] = 4,94; p < .01$ ), wobei sich dieser Zusammenhang annähernd linear darstellt. Val/Val-Träger haben die höchsten Werte für Offenheit, Met/Met-Träger die niedrigsten und die Val/Met-Träger liegen als heterozygoter Genotyp zwischen den beiden Homozygoten (siehe Tabelle 4).

#### 4.1.3 Neurotizismus (N), Verträglichkeit (A) und Gewissenhaftigkeit (C)

Für die anderen drei Persönlichkeitseigenschaften konnte kein signifikanter Effekt alleine für die COMT-Genotypen gefunden werden (vgl. Tabelle 4).

**Tabelle 4** Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen COMT und den T-Werten der Persönlichkeitsmerkmale mit Angabe der Standardabweichung

COMT-Genotyp	<i>E</i>	<i>N</i>	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>C</i>
Met/Met	48,70 ± 7,72	49,04 ± 8,77	41,81 ± 9,91	51,96 ± 9,25	51,59 ± 10,29
Val/Met	49,04 ± 8,46	45,41 ± 6,53	43,93 ± 8,04	53,78 ± 9,51	55,41 ± 7,02
Val/Val	54,30 ± 9,29	48,52 ± 9,04	48,71 ± 6,43	52,71 ± 6,60	52,96 ± 9,00
<i>F</i> [2,78] <i>p</i>	3,67 <b><i>p</i> &lt; .05</b>	1,55 <i>p</i> = .22	4,94 <b><i>p</i> &lt; .01</b>	0,74 <i>p</i> = .48	1,28 <i>p</i> = .28

## 4.2 Persönlichkeit, Genotyp und Lebensereignisse

Es zeigte sich, dass bei keiner Persönlichkeitseigenschaft in Abhängigkeit vom Genotyp mit der Anzahl der Lebensereignisse (LE) ein signifikanter Effekt auftritt. Interessanterweise konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Anzahl der Lebensereignisse sowohl für die Eigenschaft Verträglichkeit als auch für die Eigenschaft Offenheit dargestellt werden. Personen, die mehr als 5 verschiedene Lebensereignisse durchlebten, gaben im Persönlichkeitsfragebogen deutlich höhere Werte für Offenheit an als welche, die fünf oder weniger erlitten hatten. Personen mit wenigen (unter 6) verschiedenen Lebensereignissen zeigten geringere Werte für Verträglichkeit als welche, die 6 oder mehr Lebensereignisse gehabt hatten (Offenheit \* Lebensereignisse  $F[1,75] = 5,62$ ;  $p < .05$ ; Verträglichkeit \* Lebensereignisse  $F[1,75] = 10,07$ ;  $p < .01$ ). Dies wird aus Tabelle 6 ersichtlich. Für Extraversion, Neurotizismus und Gewissenhaftigkeit sind hier keine Effekte nachweisbar. In Tabelle 5 sind die einzelnen F- und p-Werte für die fünf Persönlichkeitseigenschaften zum Vergleich abgebildet.

**Tabelle 5** F-Werte und Signifikanzen für Persönlichkeitseigenschaften verglichen mit LE und LE\*COMT (**E** = Extraversion, **N** = Neurotizismus, **O** = Offenheit, **A** = Verträglichkeit, **C** = Gewissenhaftigkeit)

	<i>E</i>	<i>N</i>	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>C</i>
<b>LE</b>	$F[1,75] = 0,74$ , $p = 0,39$	$F[1,75] = 0,06$ , $p = 0,81$	$F[1,75] = 5,62$ , <b><math>p &lt; .05</math></b>	$F[1,75] = 10,07$ , <b><math>p &lt; .01</math></b>	$F[1,75] = 0,06$ , $p = 0,81$
<b>LE*COMT</b>	$F[2,78] = 0,20$ , $p = 0,82$	$F[2,78] = 0,26$ , $p = 0,77$	$F[2,78] = 1,54$ , $p = 0,22$	$F[2,78] = 1,50$ , $p = 0,23$	$F[2,78] = 0,51$ , $p = 0,60$

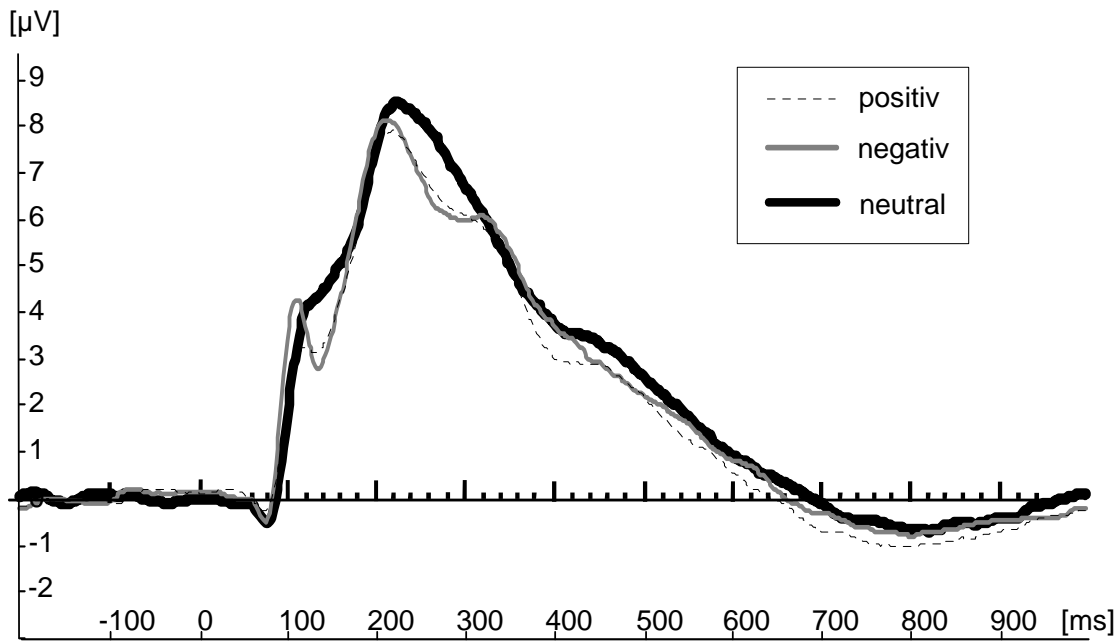
**Tabelle 6** Mittelwerte und ihre Standardfehler für den Zusammenhang von Lebensereignissen mit den Eigenschaften Offenheit und Verträglichkeit (**O** = Offenheit, **A** = Verträglichkeit)

	<b>O</b>		<b>A</b>	
	<i>Mittelwert</i>	<i>Std-fehler</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Std-fehler</i>
<b>1-5 LE</b>	43,24	1,15	50,34	1,16
<b>&gt; 5 LE</b>	47,58	1,43	56,22	1,44

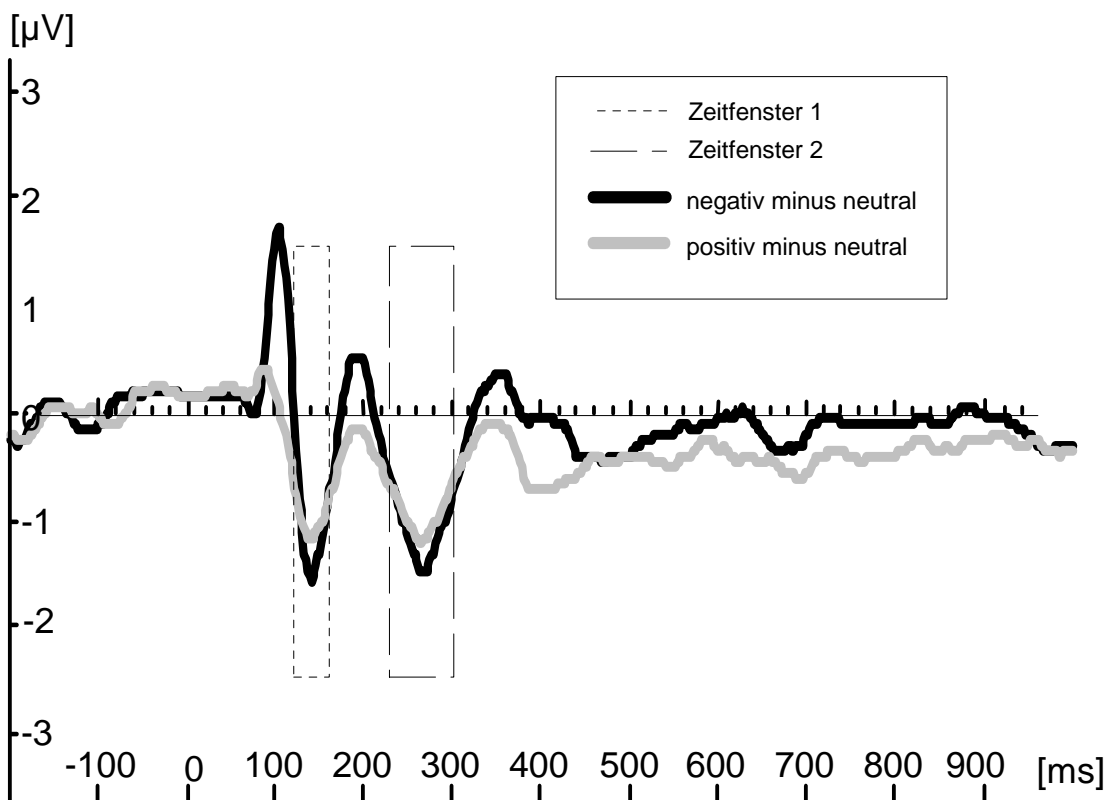
### 4.3 Zusammenhang von COMT und EEG-Effekt

Die im Einleitungsteil beschriebene EKP-Antwort auf visuelle Stimuli ist in Abbildung 7 dargestellt. Dort ist ein Grandaverage, d.h. eine Zusammenfassung des EKP aller 81 Probanden in einer Kurve zu sehen. Das EKP ist in die drei Bedingungen von positiv, negativ und neutral aufgeteilt. Erkennbar ist allein schon aus dem Kurvenverlauf, dass es einen Unterschied zwischen emotionalen (positiv und negativ) und neutralen Bildern in der Verarbeitung gibt.

In Abbildung 8 sind die Differenzwellen der Grandaverages, der beiden emotionalen Bedingungen minus der neutralen Bedingung, abgebildet. In den im Methodenteil bereits beschriebenen Zeitfenstern stechen die zwei markierten Peaks hervor, um welche die Zeitfenster gebildet wurden.



**Abbildung 7** Grandaverage (Mittlung der 81 Probanden) der EEG Antwort über Oz auf visuelle Stimuli; Stimuluspräsentation zum Zeitpunkt 0, **schwarz**: neutrale Bedingung, **grau**: negative Bedingung, **gestrichelt**: positive Bedingung



**Abbildung 8** Differenzwellen der Grandaverages über Oz; **schwarz**: negativ minus neutral, **grau**: positiv minus neutral; die Rechtecke markieren die beiden ausgewerteten Zeitfenster 1 (120-160ms) und 2 (230-300ms)

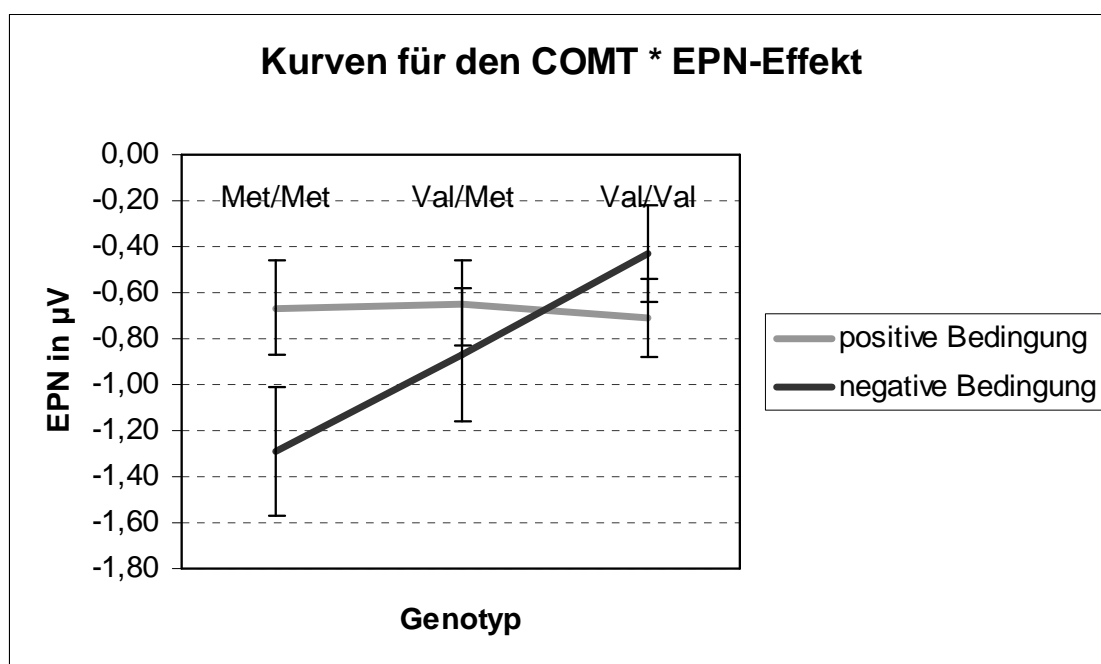
Die in der EEG-Grafik ablesbaren Effekte für die beiden Zeitfenster wurden nun mit den COMT-Genotypen auf Interaktionen hin untersucht. Folglich wurde die EPN als Area under the Curve, also als Fläche unter der Differenzwelle, um eventuell vorhandene Unterschiede der verschiedenen Bedingungen anzuzeigen, in einem GLM mit Messwiederholung mit COMT in Zusammenhang gebracht.

Für das erste Zeitfenster lässt sich kein signifikanter Effekt nachweisen, weder für COMT alleine ( $F [2,78] = 0,11; p = 0,90$ ) noch für die verschiedenen Bedingungen (positiv und negativ) untereinander ( $F [2,78] = 1,22; p = 0,27$ ), noch für beides zusammen betrachtet ( $F [2,78] = 0,26; p = 0,78$ ).

Doch für das zweite Zeitfenster ergibt sich ein anderes Bild. Hier konnte bestätigt werden, dass COMT die emotionale Verarbeitung beeinflusst. Es zeigte sich, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der durch das zweite Zeitfenster beschriebenen EPN für die beiden unterschiedlichen Bedingungen und dem COMT-Genotyp besteht ( $F [2,78] = 3,96; p < .05$ ). Dabei konnte kein Effekt für die Bedingungen alleine ( $F [2,78] = 2,05; p = 0,16$ ) oder für COMT alleine ( $F [2,78] = 1,05; p = 0,35$ ) nachgewiesen werden. Dafür wurde aber ein Haupteffekt für die drei unterschiedlichen Elektroden ( $F [2,78] = 3,91; p < .05$ ) und ein Effekt für die Interaktion von Bedingung mit Elektrode ( $F [2,78] = 9,54; p < .001$ ) gefunden.

Aus Abbildung 9 wird deutlich, dass bei den positiven Bildern der Genotyp keinen, beziehungsweise einen stabilen Einfluss auf die emotionale Verarbeitung hat (graue Kurve). Dagegen lässt sich für die negativen Bilder ein linearer Zusammenhang herauslesen (schwarze Kurve), was bedeutet, dass Probanden mit dem Met/Met-Genotyp wesentlich stärker auf negative Bilder reagieren als die Val/Val-Träger. Die Val/Val-Träger reagieren sogar auf positive Reize noch stärker als auf die negativen, was sich bei den anderen Genotypen genau entgegengesetzt verhält. Diese reagieren nämlich auf positive Bilder weniger stark als auf negative. Die Post Hoc durchgeführten t-Tests bestätigten diesen schon grafisch erkennbaren Zusammenhang: So sind die Mittelwerte der EPN bei den Val/Val-Trägern im Vergleich zu Met/Met-Trägern für die positiven Bilder nicht signifikant ( $t [52] = 0,16; p = 0,87$ ), aber

dafür für die negativen Bildern ( $t [52] = -2,44; p < .05$ ). Bei den anderen Genotypen lassen sich für die einzelnen Bedingungen keine signifikanten Unterschiede erkennen: positive Bedingung Val/Val zu Met/Val ( $t [52] = 0,25; p = 0,80$ ) und Met/Val zu Met/Met ( $t [52] = -0,07; p = 0,95$ ), negative Bedingung Val/Val zu Met/Val ( $t [52] = -1,23; p = 0,23$ ) und Met/Val zu Met/Met ( $t [52] = -1,04; p = 0,30$ ).



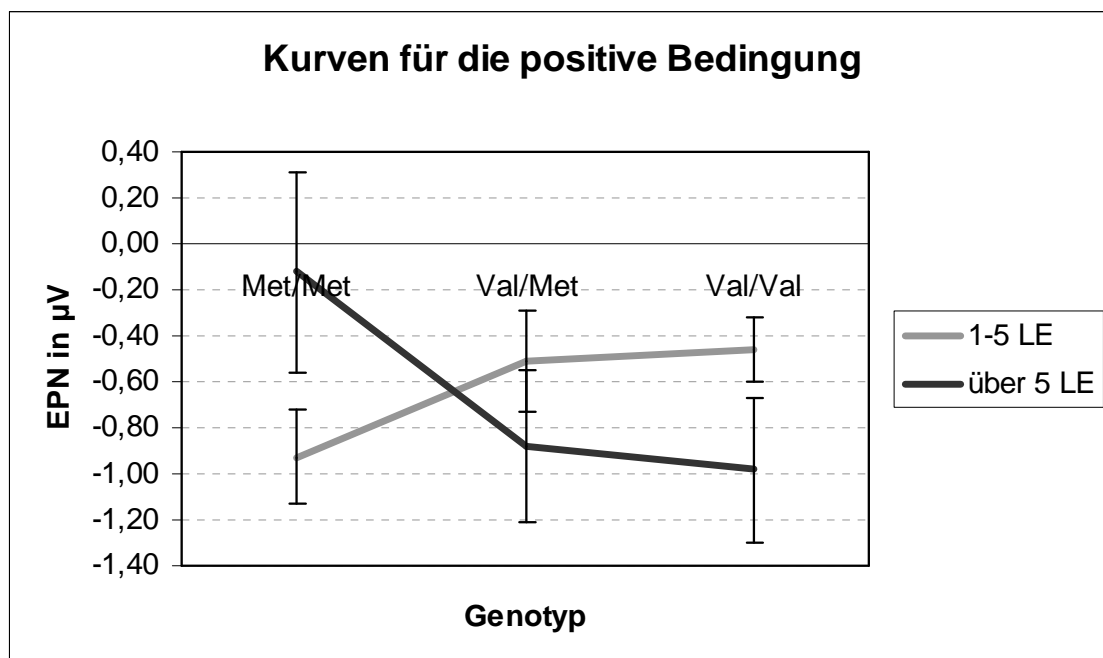
**Abbildung 9** Zusammenhang von Genotyp und EEG-Reaktion für die positive und negative Bedingung mit Standardfehlern

#### 4.4 Die Dreifachinteraktion von COMT, EEG und Lebensereignissen

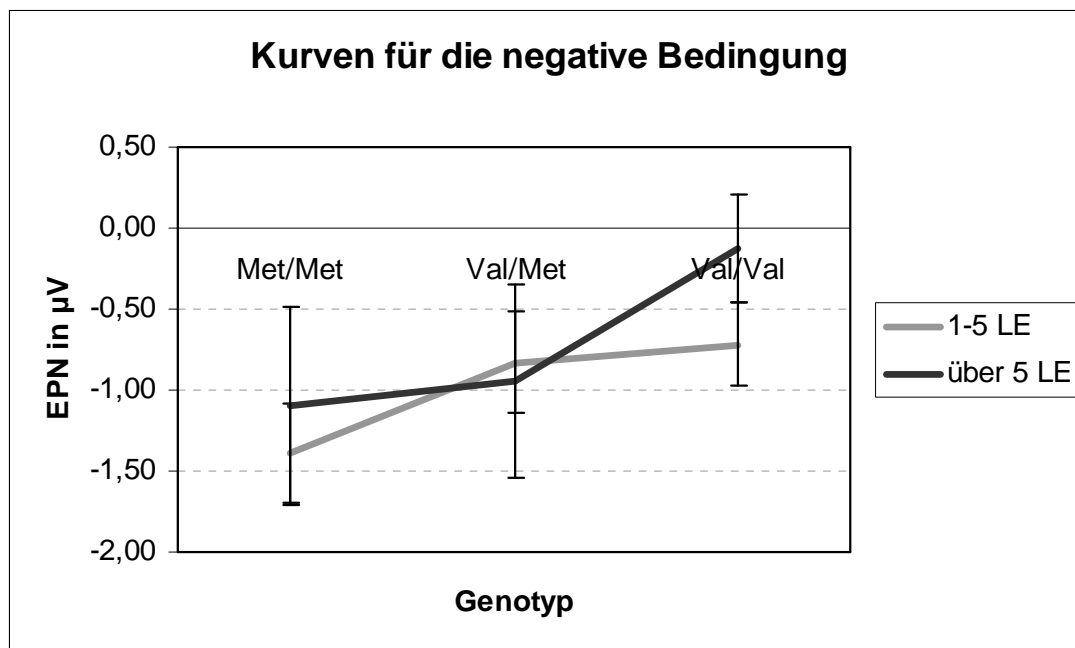
Um nun herauszufinden, ob Lebensereignisse einen Einfluss auf den oben beschriebenen Zusammenhang haben, wurde zu den Analysen noch der Faktor der Lebensereignisse, wie im Methodenteil beschrieben, dichotomisiert als zwei Gruppen mit vielen und wenigen LE hinzugerechnet und dieses wieder mit einem GLM mit Messwiederholung berechnet. Begonnen wurde dieser Auswertungsschritt wiederum mit dem ersten Zeitfenster. Doch auch für die Dreifachinteraktion ließ sich weder ein Haupteffekt für LE ( $F [1,75] = 0,36; p = 0,55$ ), Bedingung ( $F [1,75] = 1,22; p = 0,27$ ) oder Genotyp ( $F [2,75] = 0,07; p =$

0,93) finden, noch für eine Interaktion aus den drei eben genannten Variablen untereinander (LE \* COMT  $F [2,75] = 2,42; p = 0,10$ , LE \* Bedingung  $F [1,75] = 0,20; p = 0,66$ , Bedingung \* COMT  $F [2,75] = 0,31; p = 0,74$ ) oder miteinander (LE \* Bedingung \* COMT  $F [2,75] = 0,66; p = 0,52$ ).

Für das zweite Zeitfenster (die EPN) konnte allerdings der bereits oben beschriebene Effekt nachgewiesen werden: COMT \* EPN ( $F [2,75] = 4,95; p < .01$ ). Besonders hervorzuheben ist das Ergebnis der Dreifachinteraktion von COMT mit der Bedingung und den Lebensereignissen ( $F [2,75] = 3.27; p < .05$ ). Auch für diese Berechnungen konnte eine Interaktion von Bedingung und Elektroden ( $F [2,150] = 9,45; p < .001$ ) gefunden werden, wobei aber auch hier abermals kein Haupteffekt für Bedingung ( $F [1,75] = 2,30; p = 0,13$ ), COMT ( $F [2,75] = 0,62; p = 0,54$ ) oder LE ( $F [2,75] = 0,24; p = 0,63$ ) oder für eine Zweifachinteraktion aus diesen (COMT \* LE  $F [2,75] = 0,24; p = 0,63$ , Bedingung \* LE  $F [1,75] = 1,17; p = 0,28$ ) nachgewiesen werden konnte. Ein Zusammenhang von COMT und Bedingung war auch hierbei zu erkennen ( $F [2,75] = 4,95; p < .01$ ).



**Abbildung 10** Unterschied in den EPN-Amplituden für die positive Bedingung in Abhängigkeit von Genotyp und Lebensereignisse mit Standardfehlern



**Abbildung 11** Unterschied in den EPN-Amplituden für die negative Bedingung in Abhängigkeit von Genotyp und Lebensereignisse mit Standardfehlern

Aus den Abbildungen 10 und 11 wird deutlich, dass sich für diese drei Variablen nur ein signifikanter Zusammenhang ableiten lässt, wenn man die positive Bedingung betrachtet. Einzelne für die Bedingungen positiv und negativ durchgeführte Post hoc ANOVAs bestätigten diesen graphisch abgelesenen Verdacht. Eine signifikante Interaktion von COMT mit Lebensereignissen zeigt sich nur für die positiven Stimuli ( $F [2,75] = 3,66; p < .05$ ) ohne einen Haupteffekt für COMT ( $F [2,75] = 0,29; p = 0,90$ ). Wie in Abbildung 10 ersichtlich entsteht bei Trägern des Genotyps Met/Met, wenn sie 6 oder mehr Lebensereignisse durchgemacht haben, eine signifikant niedrigere Gehirnaktivität als bei denen, die wenige durchlebt haben. Met/Met-Träger haben eine hohe Aktivität, wenn sie weniger als 6 Lebensereignisse im Fragebogen angegeben. Genau entgegengesetzt verhält es sich bei den Val/Val-Trägern. Diese haben bei einer hohen Lebensereignislast eine hohe Gehirnaktivität auf die Darbietung positiver emotionaler Bilder und bei wenigen Lebensereignissen eine niedrige EPN. Bei der negativen Bedingung konnte kein Zusammenhang im Hinblick auf die Lebensereignisse mit COMT hergestellt werden. Personen mit Met/Met reagieren, wie Abbildung 11 zeigt, allgemein stärker auf negative Bilder als Personen mit Val/Val. Bei vielen



Lebensereignissen ist diese Reaktion etwas weniger stark ausgeprägt. Hier lässt sich ein Zusammenhang nahezu tendentiell signifikant für COMT alleine erkennen ( $F [2,75] = 2,28; p = .11$ ) mit keiner Interaktion von COMT \* LE ( $F [2,75] = 0,43; p = 0,65$ ).

Um den COMT\*LE-Effekt noch weiter aufzuklären, wurden T-Tests durchgeführt, bei denen die Mittelwerte der EEG-Werte von O1, Oz und O2 der verschiedenen Genotypen jeweils für viele und wenige LE miteinander verglichen wurden. Dabei zeigten Met/Met-Träger etwas höhere EPN-Werte als die Val/Val-Träger mit einem tendentiell signifikantem Zusammenhang ( $t [30] = -1,85; p = 0,07$ ) in der Gruppe mit den wenigen LE. Vergleicht man nun die Genotypgruppen für sich so haben Met/Met-Träger mit vielen LE niedrigere EPN-Werte für die positive Bedingung als der gleiche Genotyp mit wenigen LE. Dieser Zusammenhang wird signifikant ( $t [25] = -1,96; p < .05$ ). Alle Mittelwerte können zusammen mit ihren Standardabweichungen im Vergleich von LE, Bedingung und Genotyp aus Tabelle 6 entnommen werden.

**Tabelle 6** Die Mittelwerte der Elektroden O1, Oz, O2 aufgeteilt nach Lebensereignissen, Bedingungen und Genotypen

<b>LE-Anzahl</b>	<b>Bedingung</b>	<b>COMT</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>
<b>1-5 LE</b>	positiv	Met/Met	-0,94	0,86
		Val/Met	-0,51	0,91
		Val/Val	-0,46	0,52
	negativ	Met/Met	-1,39	1,29
		Val/Met	-0,83	1,28
		Val/Val	-0,72	0,95
<b>über 5 LE</b>	positiv	Met/Met	-0,12	1,30
		Val/Met	-0,88	1,05
		Val/Val	-0,98	1,14
	negativ	Met/Met	-1,09	1,84
		Val/Met	-0,94	1,88
		Val/Val	-0,12	1,19

#### 4.5 Korrelation von Persönlichkeitseigenschaften mit der EEG-Antwort

Für das erste Zeitfenster konnten auch für die Persönlichkeitseigenschaften keine Zusammenhänge gefunden werden. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der Korrelationen nach Pearson für die EEG-Werte des ersten Zeitfensters und die fünf Persönlichkeitsmerkmale abgebildet. Wie zu erwarten war ist auch hierbei kein signifikanter Zusammenhang erkennbar.

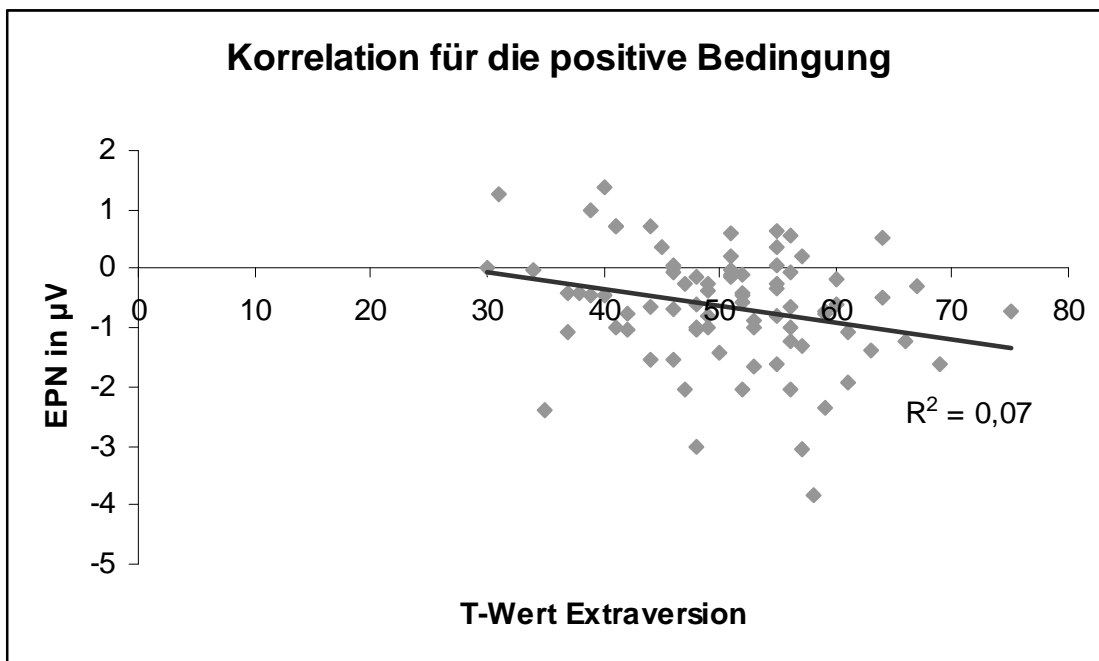
Doch lässt sich auch wieder ein Effekt für das zweite Zeitfenster beschreiben. Demnach gibt es eine negative Korrelation zwischen der Eigenschaft Extraversion und den Amplituden der EPN. Das gilt aber nur für die positive Bedingung, über allen drei Elektroden O1 ( $r = -0,24$ ;  $p < .05$ ), Oz ( $r = -0,26$ ;  $p < .05$ ) und O2 ( $r = -0,24$ ;  $p < .05$ ). Die Korrelationskoeffizienten und die dazugehörigen zweiseitigen Signifikanzen sind in Tabelle 8 für das zweite Zeitfenster angegeben. In Abbildung 12 sind die Mittelwerte aus den drei analysierten Elektroden für die positive Bedingung von jedem Probanden mit den T-Werten der Eigenschaft Extraversion in einem Streudiagramm mit Regressionsgeraden dargestellt. Dazu zeigt im Vergleich Abbildung 13 den gleichen Zusammenhang für die negative Bedingung.

**Tabelle 7** Übersicht über die Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen für die Persönlichkeitseigenschaften und die EEG-Antwort über Oz im ersten Zeitfenster, aufgeteilt nach positiver und negativer Bedingung;

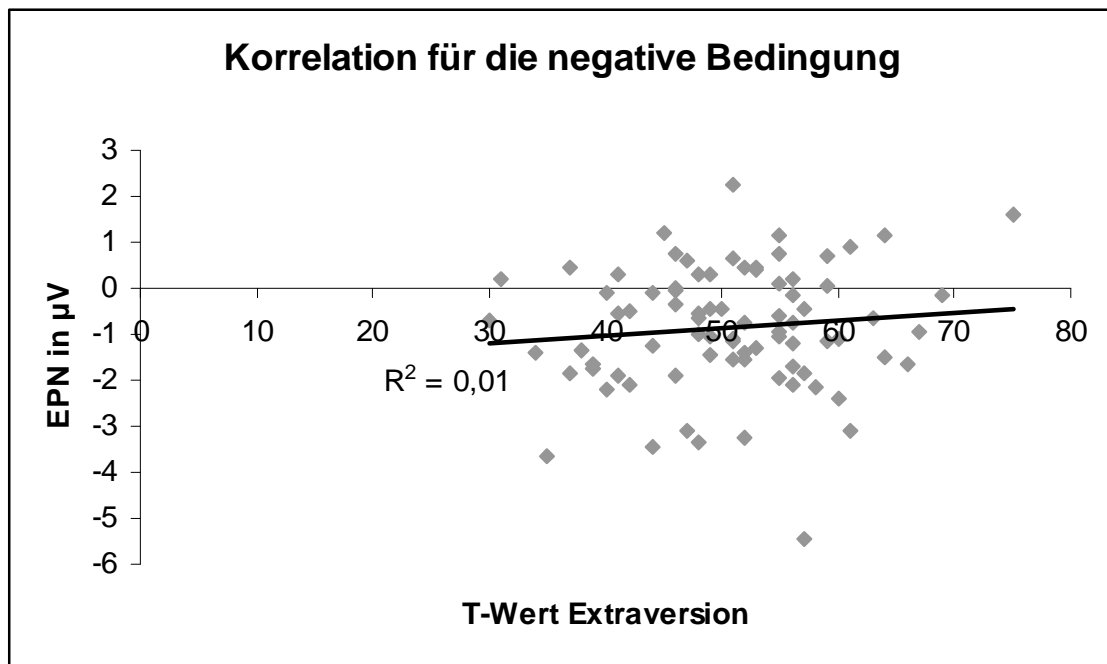
		Oz	
		positiv	negativ
<b>N</b>	Korr. n. Pearson	-0,07	0,00
	Signifikanz	0,51	1,00
<b>E</b>	Korr. n. Pearson	-0,08	-0,02
	Signifikanz	0,46	0,89
<b>O</b>	Korr. n. Pearson	-0,13	-0,13
	Signifikanz	0,26	0,26
<b>A</b>	Korr. n. Pearson	-0,03	0,12
	Signifikanz	0,77	0,27
<b>C</b>	Korr. n. Pearson	-0,12	-0,17
	Signifikanz	0,30	0,12

**Tabelle 8** Übersicht über die Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen für die Persönlichkeitseigenschaften und der EPN, aufgeteilt nach positiver und negativer Bedingung und den drei Elektroden O1, Oz und O2;

		O1		Oz		O2	
		positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
<b>N</b>	Korr. n. Pearson	-0,07	-0,08	-0,04	-0,05	0,02	-0,02
	Signifikanz	0,54	0,46	0,74	0,63	0,89	0,84
<b>E</b>	Korr. n. Pearson	-0,24	0,16	-0,26	0,11	-0,24	0,09
	Signifikanz	<b>0,03</b>	0,15	<b>0,02</b>	0,33	<b>0,03</b>	0,45
<b>O</b>	Korr. n. Pearson	-0,03	0,12	-0,04	0,14	-0,08	0,13
	Signifikanz	0,78	0,30	0,74	0,22	0,49	0,26
<b>A</b>	Korr. n. Pearson	-0,09	0,06	-0,07	0,05	-0,05	0,02
	Signifikanz	0,43	0,58	0,53	0,66	0,68	0,88
<b>C</b>	Korr. n. Pearson	-0,17	-0,12	-0,16	-0,11	-0,14	-0,13
	Signifikanz	0,13	0,27	0,15	0,32	0,21	0,24



**Abbildung 12** Korrelation der EPN über Oz mit den T-Werten für Extraversion für die positive Bedingung



**Abbildung 13** Korrelation der EPN über Oz mit den T-Werten für Extraversion für die negative Bedingung

## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion der Ergebnisse von Persönlichkeit und Genotyp

COMT korreliert mit der Persönlichkeitseigenschaft Extraversion. In der vorliegenden Studie schien sich das Met-Allel dominant über das Val-Allel zu verhalten, da nur der Val/Val-Genotyp deutlich höhere Werte für Extraversion hervorbringt. Ein ähnlicher, aber eher linear wirkender Effekt zeigte sich auch bei der Eigenschaft Offenheit. Dabei haben Met/Met-Träger die niedrigsten Werte, Val/Val-Träger die höchsten und der Genotyp Val/Met liegt dabei zwischen den beiden erstgenannten. Der vorher beschriebene Effekt vom Met/Met-Genotyp auf die Eigenschaft Neurotizismus konnte hier nicht bestätigt werden (Stein et al., 2005). Auch für die anderen Persönlichkeitseigenschaften der „Big Five“ (Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit) konnte in dieser Studie keine Assoziation mit dem Genotyp von COMT nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass Persönlichkeitseigenschaften auch durch die genetische Ausstattung beeinflusst werden. Dies wurde schon für andere Gene gezeigt (z.B. für den 5-HTT-Polymorphismus; Lesch et al., 1996). Auch belegen andere Studien Einflüsse des COMT-Polymorphismus auf die Persönlichkeit. Der Effekt auf die Eigenschaft Extraversion wurde schon von früheren Autoren (Reuter & Hennig, 2005, Stein et al., 2005) beschrieben. Reuter und Hennig fanden eine höhere Signifikanz beim Vergleich von Met-Allel-Trägern (Met/Met, Val/Met) mit Homozygoten für Val (Val/Val). Doch für das Merkmal Offenheit ließen sich keine Studien ausfindig machen, die einen Zusammenhang bestätigt hätten. Das könnte auch daran liegen, dass es sehr viele verschiedene Möglichkeiten gibt, die Persönlichkeit zu erfassen. Vor allem sind dies unterschiedliche Fragebögen (NEO-PI-R, TPQ, TCI), die ähnliche aber nicht direkt zu vergleichende Eigenschaften abfragen. Zum Beispiel wurden für die Val/Val-Träger von Tsai und Kollegen höhere Werte für Novelty Seeking und von Lang und seinen Mitarbeitern höhere Werte für Sensation Seeking bei eben diesen herausgefunden (Tsai et al., 2004, Lang et al., 2007). Bei der hier vorliegenden

Studie würde das wohl am ehesten dem Merkmal der Offenheit entsprechen, das auch bei Val/Val-Träger signifikant höhere Werte verursachte. Ein wieder ganz anderes Ergebnis brachte eine aktuelle Studie an 522 Probanden. Bei dieser konnte keine Assoziation zwischen einer der Big-Five-Persönlichkeits-eigenschaften gemessen durch NEO-FFI und dem COMT-Genotyp gesehen werden (Sheldrick et al., 2008). Ein Nachteil dieser Art der Persönlichkeits-erfassung liegt zusätzlich darin, dass es sich bei diesen und bei dem in dieser Studie verwendeten um einen Selbsteinschätzungsfragebogen handelt, der somit nur widerspiegelt wie sich jemand selbst sieht und nicht unbedingt wie jemand ist.

Was in dieser Arbeit leider aufgrund der mangelnden Gruppengröße für Männer und Frauen (17 Frauen und 10 Männer je Genotyp) nicht beachtet werden konnte, ist der Einfluss des Geschlechts auf den Zusammenhang zwischen Genotyp und Persönlichkeitszügen. So zeigten etliche Studien, dass Eigenschaften mit Genotypen nur bei Frauen signifikant assoziiert sind. Met/Met-Frauen zeigten stärkere Harm Avoidance, was bei Männern allerdings nicht signifikant wurde (Kim et al., 2006). Auch die bereits oben zitierten Studien belegen dies. Tsai und Mitarbeiter untersuchten nur Frauen und Lang berichtet, dass sich nur, wenn die Variable Geschlecht mit eingerechnet wurde, ein signifikantes Ergebnis erhalten ließ. So scheint es notwendig zu sein, bei neueren Studien zu COMT und Persönlichkeit den Faktor Geschlecht noch stärker zu berücksichtigen.

Es ist auch plausibel, dass sich die Persönlichkeit nicht nur von einem einzelnen Gen oder einem einzelnen äußeren Faktor bestimmen lässt. Wie auch schon Urata und Mitarbeiter (Urata et al., 2007) belegten, ist die Persönlichkeit durch ein komplexes Zusammentreffen der unterschiedlichsten Gen-Polymorphismen beeinflusst. Es besteht daher noch weiterhin ein großer Forschungsbedarf, um diese Komplexität weiter zu entschlüsseln. Da die Ergebnisse im Allgemeinen wenig konsistent sind, ist es unbedingt notwendig noch nach weiteren miteinfließenden Faktoren zu suchen. Ähnliche Studien wie die von Golimbet und Mitarbeitern, die zeigte, dass hohe Werte von Extraversion bei Met/Met-Trägern abhängen von einem bestimmten Allel eines

anderen Polymorphismus (DRD4) (Golimbet et al., 2007), sollten folgen. Dennoch konnte diese Studie hier schon Bekanntes replizieren (COMT \* Extraversion) und Neues den bisherigen Erkenntnissen hinzufügen (COMT \* Offenheit). Der vorher beschriebene Einfluss des Genotyps auf die Eigenschaft Neurotizismus war aber nicht zu bestätigen.

## **5.2 Diskussion zu den Ergebnissen von Persönlichkeit, Genotyp und Lebensereignisse**

Es konnte kein Zusammenhang für Persönlichkeit, COMT und LE eruiert werden. Aber dennoch stellte sich bei der Analyse heraus, dass LE mit den Eigenschaften Offenheit und Verträglichkeit assoziiert sind, jedoch ohne Einfluss des Genotyps. So haben Probanden, die viele LE erlebten, signifikant höhere Werte für Offenheit und auch für Verträglichkeit. Ein Grund dafür könnte sein, dass viele LE, bei denen es sich ja in dem hier verwendeten Fragebogen um schwere Ereignisse wie Tod, schwere Krankheit, Missbrauch, Trennung, Hausbau, etc handelte, den Menschen zu jemanden machen, der das für ihn wichtige im Leben zu schätzen weiß, jemand, der offen ist für Phantasie, Ideen, Ästhetik, Handlungen und der Werte und Gefühle schätzt (die Nuancen der Eigenschaft Offenheit) (Ostendorf & Angleitner, 2004). Auch kann es sich um eine Person handeln, die gutherzig ist, entgegenkommt, bescheiden, altruistisch, Vertrauen hat und Freimütigkeit zeigt (die Nuancen der Verträglichkeit) (Ostendorf & Angleitner, 2004), da es ein Mensch ist, der sich weniger streitet, weil er schon schwierige Ereignisse hinter sich hat und sich nicht durch Unwichtiges aufregen lässt. Doch könnte man ebenso genau entgegengesetzte Ergebnisse vermuten. So wäre ja auch zu erwarten, dass Menschen die schon viel durchgemacht haben, anderen nicht mehr vertrauen, sich eher um sich selbst kümmern und auf ihr Recht beharren oder aber wenig offen für neue Orte, Handlungen und Werte sind und am Altbekanntem festhalten, da Veränderungen auch immer Schlechtes bringen können. Auch könnte der Befund in die Richtung gedeutet werden, dass Menschen, gerade weil sie von ihrem Wesen her offen bzw. verträglich sind, viel sich in ihrem

Leben, eben auch Negatives, ereignet. Diese Überlegungen sind aber reine Spekulationen.

In der Literatur konnte bisher nur ein Zusammenhang von frühen schweren Lebensereignissen (ELS = Early Life Event) mit der Eigenschaft Offenheit belegt werden, wobei Leute mit ELS höhere Werte für Offenheit besaßen (McFarlane et al., 2005). Dies würde daraufhin weisen, dass Offenheit also eine Folge der Lebensereignisse darstellt.

Im Ganzen lässt sich sagen, dass sich hinsichtlich dieses Ergebnisses aufgrund der kleinen Stichprobengröße ( $n = 81$ ) mit relativ wenigen Lebensereignissen (1-14 LE, MW = 5,09) keine konkrete Aussage zu diesen Verhältnissen machen lässt. Interessant wäre diesen Zusammenhang mit einer größeren und bezüglich Lebensereignissen breiter verteilten Untersuchungsgruppe zu replizieren. Auch scheint eine Unterscheidung in früher und später im Leben auftretende Lebensereignisse sinnvoll zu sein, unter Umständen auch in positiv erlebte und negativ erlebte, um genauere Aussagen zum Zusammenhang mit den Persönlichkeitsmerkmalen treffen zu können.

### **5.3 Diskussion zu den Ergebnissen von Genotyp und EEG-Antwort**

Bei der Analyse der EEG-Daten (2. Zeitfenster) und des Genotypes von COMT, wurde eine Assoziation der Dosis des Met-Allels mit der Aktivität nur für negative Bilder deutlich. Met/Met-Träger reagieren signifikant stärker auf negative Bilder als Val/Val-Träger und Val/Met-Träger liegen von der Aktivität her dazwischen. Bei der positiven Bedingung scheint COMT keinen Einfluss zu haben. Da Smolka und Kollegen ein vergleichbares Ergebnis mittels fMRI erhielten, ist davon auszugehen, dass die EPN als elektrophysiologisches Korrelat für die emotionale Verarbeitung nach visueller Stimulation angesehen werden kann. Die anatomischen Ursprünge befanden sich dabei im limbischen System, im präfrontalen Kortex und in Sehrindenfeldern (Smolka et al., 2005). Diese stärkere Reaktion des Met/Met-Genotyps auf negative Stimuli ist mit einer erhöhten Dopaminkonzentration im PFC und einem starren Fokus auf negative Reize verbunden (Bilder et al., 2004). Die Folge könnte eine geringere



Widerstandsfähigkeit gegen negative Geschehnisse von außen, wie z.B. schwere Lebensereignisse sein. So neigen ja auch Met-Allel-Träger zu Depressionen und Angst-assoziierten Störungen (Enoch et al., 2003, Ohara et al., 1998a, Woo et al., 2004). Dies könnte als eine mangelnde Resilienz in Abhängigkeit vom Genotyp verstanden werden. Demzufolge würden Met-Allel-Träger stärker auf negative Lebensereignisse reagieren als z.B. Val/Val-Träger. Depressionen könnten die Folge davon sein. Daher ist es von großer Bedeutung, den Faktor der Lebensereignisse, als wichtiges Pathogen für Depressionen, bei diesen Überlegungen zu berücksichtigen.

#### **5.4 Diskussion zu den Ergebnissen von Genotyp, EEG-Antwort und Lebensereignissen**

Von besonderem Interesse ist bei dieser Arbeit die Dreifachinteraktion von COMT, EPN und LE. Erneut reagierten die Met/Met-Träger am stärksten auf die negativen Bilder. Betrachtet man jedoch diesen Zusammenhang getrennt nach vielen und wenigen Lebensereignissen, ändert sich für die negative Bedingung nahezu nichts. Bei der positiven Bedingung konnte dadurch aber ein Effekt für die LE herausgearbeitet werden. Met/Met-Träger reagieren dann sehr schwach auf positive Stimuli, wenn sie viele LE durchlebten. Haben sie wenige erlebt, zeigen sie eine starke Reaktion auf die positiven Reize. Die Val-Homozygoten hatten bei vielen LE eine starke EPN-Antwort. Bei wenigen reagierten sie entgegengesetzt, die Val/Val-Träger reagierten schwächer. Die Lebensereignisanzahl scheint die Bewertung von emotionalen Stimuli zu beeinflussen. Dieser Effekt wird maskiert, wenn man die LE nicht beachtet. Dies könnte auch der Grund sein, warum bei bisherigen Studien für die positive Bedingung kein modulierender Effekt für COMT zu erkennen war (z.B. Smolka et al., 2007). Da bei vielen Lebensereignissen die positive Bewertung bei Met-Homozygoten verringert wird, die ja bereits auf negative Stimuli stärker reagieren, könnte durch die Gen-Umwelt-Interaktion wiederum ein Grund für die Entwicklung von depressiven und neurotischen Störungsbildern gefunden worden sein. Demzufolge könnte ein mangelndes Erkennen von positiven Reizen und ein

starkes reagieren auf negative Reize bei den Met/Met-Träger solche Erkrankungen als logische Folge nach sich ziehen. Einige Studien zeigten schon, dass das Met-Allel zwar mit einem besseren Arbeitsgedächtnis, aber eben auch mit einer geringeren emotionalen Widerstandsfähigkeit gegenüber negativen äußeren Einflüssen assoziiert ist (Heinz & Smolka, 2006). Depressive Erkrankungen könnten dann unter anderem aufgrund einer verschobenen Wahrnehmung der Umwelt als einer belastenden und wenig positiven entstehen. Diese Hypothese wurde schon von Jacobs und Kollegen für den Zusammenhang von 5-HTT, Neurotizismus und Lebensereignisse postuliert (Jacobs et al., 2006). Jacobs ging davon aus, dass Menschen mit hohen Neurotizismus-Werten alleine schon aus dem Grund, dass sie ihre Umwelt anstrengender und stressbeladener empfinden, zu Depressionen neigen.

Auch von Bedeutung dafür sind die Ergebnisse von Shestyuk und Mitarbeitern. Sie fanden heraus, dass bei Patienten mit einer Depression die Gehirnaktivität für positive Reize, erzeugt durch Wörter, verringert ist (Shestyuk et al., 2005). Da Met/Met-Träger zu Depressionen stärker neigen als die anderen beiden Genotypen, könnte die Tatsache, dass Met/Met-Träger mit vielen LE geringere Gehirnaktivitäten zeigen, ein Beleg sein, dass diese verminderte Aktivität ein Effekt der Lebensereignisanzahl sein könnte. Interessant dabei wäre noch zu untersuchen, ob depressive Patienten nur dann eine geringere Aktivität nach Präsentation positiver Stimuli haben, wenn sie viele schwere Lebensereignisse durchlitten haben, was bei Patienten mit Depressionen häufig der Fall ist. Somit könnte die Aktivitätsminderung den Lebensereignissen zugerechnet werden.

Ein Schwachpunkt dieser Analyse ist die Einarbeitung der Lebensereignisse als Mediansplit. Bei dieser relativ homogenen Gruppe handelte es sich zumeist um Studenten Mitte 20, mit einer ähnlichen Anzahl an Lebensereignissen. In weiteren Studien mit mehr Probanden sollte darauf geachtet werden, genügend verschiedene Lebensereignisanzahlen zu erreichen.

Wählt man keine Dichotomisierung der LE in zwei Gruppen sondern verwendet z.B. eine Regressionsanalyse, bleibt der erwähnte Effekt leider nicht bestehen. Aus diesem Grund ist nicht davon auszugehen, dass die Ergebnisse allgemein

gültig sind. Daher sollten sie nochmals repliziert und noch genauer analysiert werden.

Da es sich um gesunde, d.h. nicht psychisch kranke Patienten handelte, könnte es auch sein, dass diejenigen unter ihnen, die viele LE hatten und nicht psychisch erkrankten, zu einer besonders widerstandsfähigen und emotional andersartig verarbeitenden Gruppe gehören. So ist es zu überlegen Vergleichsstudien mit psychiatrischen Patienten zu erheben oder solche in diese Art von Studien zu integrieren.

Dennoch wurden hiermit erste Hinweise erbracht, dass Lebensereignisse die Aktivität auf positive visuelle Reize in Abhängigkeit vom COMT-Genotyp senken.

## **5.5 Diskussion zur Korrelation von Extraversion und EEG-Antwort**

In dieser Studie wurde eine positive Korrelation von Extraversion mit der EPN für angenehme Bilder gefunden. Das bedeutet, dass je extrovertierter die Probanden waren, desto mehr reagierten sie auf positive Reize im EEG. Keine Korrelation gab es für die negativen Reize oder für andere Persönlichkeitszüge. In einer fMRI-Studie korrelierte auch schon die Eigenschaft Extraversion mit der Amygdala-Aktivität für fröhliche Gesichter aber nicht für ängstliche Gesichter (Canli et al., 2002). Folglich wurden die Inhalte dieser Studie bestätigt, die besagen, dass die Persönlichkeit Einfluss auf die Gehirnaktivität, die emotionale Verarbeitung, haben kann. Interessant für weitere Analysen wäre noch, ob die höhere Aktivität der EPN nach Präsentation von positiven Stimuli bei Probanden mit hohen Werten in der Eigenschaft Extraversion auch Einfluss auf den zuvor beschriebenen Zusammenhang von EPN und COMT hat, weil Met/Met-Träger signifikant geringere Werte für Extraversion haben. Da Met/Met-Träger wenig auf positive Reize reagieren, wenn sie viele Lebensereignisse hatten, wäre es möglich, dass Extraversion einen modulierenden Effekt auf die Wirkung von Lebensereignissen auf die emotionale Verarbeitung haben könnte. Ein solcher modulierender Effekt wurde von Jacobs und Kollegen schon für Neurotizismus und Lebensereignisse auf

das Verhalten (Entwicklung von Depression) in Abhängigkeit vom Genotyp beschrieben (Jacobs et al., 2006).

## **5.6 Einflüsse auf die emotionale Verarbeitung**

Um zu zeigen, was alles bei der Diskussion der Daten zu berücksichtigen ist, soll hier ein grober Überblick über bereits bekannte Einflüsse auf die emotionale Verarbeitung gegeben werden. Diese ist von vielen verschiedenen Variablen abhängig und beeinflussbar, z.B. Persönlichkeit, Genotyp und Geschlecht (Hamann & Canli, 2002).

Der Faktor Persönlichkeit (Extraversion) als wichtige Einflussgröße auf die emotionale Verarbeitung wurde im vorherigen Abschnitt genauer behandelt.

Als Genotyp spielt nicht nur COMT eine Rolle, sondern, wie im Einleitungsteil beschrieben, auch MAO-A, TPH-2 und 5-HTT.

So wie auch aus dem alltäglichen Leben zu vermuten ist, verarbeiten Männer und Frauen auf unterschiedliche Weise emotionale Informationen von außen im Gehirn. Frauen reagieren mit einer stärker abwehrenden Reaktion auf negative Reize, Männer dagegen mit einer stärkeren Reaktion auf positive Reize v.a. erotischer Art (Bradley et al., 2001). Emotionale Gesichter, vor allem mit ärgerlichem Ausdruck, lösen bei Männern eine höhere Gehirnaktivität aus als bei Frauen (Kesler-West et al., 2001).

Auch das Alter kann zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Eine Verzögerung der Latenz und eine reduzierte EPN wurde bei älteren Leuten im Vergleich zu jüngeren beobachtet, wobei jedoch das Arousal Rating unabhängig vom Alter war (keine Abgestumpftheit aufgrund der Lebenserfahrung) (Wieser et al., 2006).

Ein weiterer Punkt, der die Verarbeitung beeinflussen kann, ist der Studienaufbau. Es haben einige Studien gezeigt, dass sich die EPN auf Bilder verändern kann, wenn zuvor ein stark erregendes positives Bild gezeigt wurde. Dann entsteht auf neutrale und positive Bilder eine verminderte EPN-Antwort (Fleisch et al., 2008). Man spricht von einer „Emotional Induced Blindness“.

Wie diese Studie hier zeigen konnte, haben auch Lebensereignisse einen modulierenden Effekt auf die emotionale Verarbeitung. Da aber relativ wenige LE von den einzelnen Probanden durchlebt wurden, scheinen weitere Studien sinnvoll zu sein. Ein Problem könnte allerdings sein, dass eine hohe Lebensereignisanzahl nicht in vitro erzeugt oder in vivo erzwungen werden kann. Auch Tiermodelle versprechen dabei keine Abhilfe. Es wird also noch notwendig sein, ein geeigneteres Erhebungswerkzeug für Lebensereignisse zu entwickeln.

Neben manchen Ergebnissen, die die vorliegende Studie zu dieser Thematik lieferte, konnten einige hier genannten Variablen aufgrund der Gruppengröße (Geschlecht) und der Alterszusammensetzung (MW = 23,8 Jahre) nicht beachtet werden und stellen die größten Schwachpunkte der Studie dar. Es wäre von großem Interesse für die Wissenschaft, künftige Studien so zu gestalten, dass diese Punkte berücksichtigt werden, um die hier erlangten Erkenntnisse zu replizieren und zu verifizieren.

## **5.7 Ausblick**

Bei den vielfältigen Gedanken um Genetik und Verhalten sollte man auch das Ursache-Wirkungs-Prinzip beachten. Was kam zuerst? Reagiert jemand auf emotionale Reize auf eine Weise, weil er einen bestimmten Persönlichkeitszug hat, oder ist die Eigenschaft eine Folge davon, dass jemand schon von Kindheit an auf eine bestimmte Weise reagiert hat? Ist die EEG-Antwort Ursache oder Folge der Persönlichkeit? Solche Überlegungen dürfen bei allen statistischen Berechnungen nicht außen vor gelassen werden. Auch sind die eigenen Grundannahmen immer wieder neu zu überprüfen. Können die Gene verantwortlich für die Anzahl oder Schwere der Lebensereignisse sein? Zum einen nein, da die Umwelt nicht von der individuellen genetischen Ausstattung abhängig ist. Zum anderen ja, weil wir uns aufgrund unserer Gene auf eine Weise Verhalten, die wiederum die Umwelt zur Reaktion bringt. Sicherlich bestimmen unsere Gene aber darüber, wie wir unsere Umwelt wahrnehmen. Oder kann unsere Umwelt unsere Gene verändern? Wenn man sich Studien

zur Molekulargenetik betrachtet, wird das zumindest nicht ausgeschlossen. Zum Beispiel haben Umweltfaktoren Auswirkungen auf die Epigenetik und folglich auf den Genotyp, wie es für die DNA-Methylierung gezeigt wurde (Reik & Dean, 2001). Neben allen Ergebnissen und Erkenntnissen der Forschung ist es von großer Wichtigkeit, mit klarem Verstand und logischem Denken solche Zusammenhänge weiter zu betrachten. Doch ist es auch nötig, dem natürlichen Wissensdurst des Menschen Grenzen zu setzen, da alles Streben und Forschen im Bereich der Genetik auch seine Schattenseiten hat. Wenn Versicherungen erst nach Gentests eine Police genehmigen oder ungeborene Kinder nach ihren Anlagen für bestimmte Krankheiten untersucht werden, dann stellt sich die Frage nach dem Sinn all dieser Bemühungen. Doch letztlich können sie Erklärungen bieten, wann welche Medikamente eine Wirkung versprechen und bewahren somit viele Patienten vor unnötigem Ausprobieren von Medikamenten. Im hier vorliegenden Fall könnte das bei der Behandlung einer Depression von Bedeutung sein. Erkrankt jemand an einer Depression, könnte durch Analyse der Gene festgestellt werden, ob dieser rein von genetischer Seite her eher auf Antidepressiva oder auf Psychotherapie ansprechen wird. Und noch viel wichtiger ist es Faktoren zu finden, die Menschen vor der Entstehung einer Depression schützen. Zum Beispiel wäre eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe, nachdem eine Person schwere Lebensereignisse erlebt hat, bei einem bestimmten Genotyp denkbar. So ist es für die Patienten von großem Nutzen neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet zu sammeln. Weitere Studien versprechen interessante Ergebnisse zu erbringen.

## 6. Zusammenfassung

Gen-Umwelt-Interaktionen sind nicht erst seit Entschlüsselung des menschlichen Genoms von großem Interesse für die Wissenschaft. Sie sind von großer Bedeutung bei der Aufklärung der Pathogenese verschiedenster psychischer Erkrankungen, wie z.B. Depressionen. Der Polymorphismus der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) ist ein solches Gen, das für den Abbau der Katecholamine und des Dopamins in unserem Organismus zuständig ist. Frühere Studien haben gezeigt, dass die COMT Einfluss auf die Entstehung von Depressionen und anderen angstassoziierten Störungen hat. Außerdem zeigen die verschiedenen Genotypen des Polymorphismus Unterschiede in der emotionalen Verarbeitung, bei der die COMT Einfluss auf die Verarbeitung von negativen, aber nicht von positiven Stimuli hat (gemessen mittels fMRI). In dieser Studie hier sollte daher überprüft werden, ob sich der Zusammenhang auch mit der Elektroenzephalographie, wobei das Hauptaugenmerk auf der EPN lag, reproduzieren lässt. Ob es zusätzliche Effekte für die Berücksichtigung der Lebensereignissanzahl gibt, wie schon für den 5-HTT-Polymorphismus nachgewiesen werden konnte, war ein zweiter Punkt von großem Interesse.

Dafür wurde bei 178 gesunden, freiwilligen Probanden, während der Präsentation von IAPS-Bildern mit positivem, negativem und neutralem Inhalt, ein EEG abgeleitet. Außerdem wurden neben der Genotypisierung noch von den Teilnehmern Fragebögen zu Lebensereignissen und zur Persönlichkeit (NEO-PI-R) erhoben.

Wie angenommen spiegelte die EPN die Ergebnisse der fMRI-Studien wider: keine Abhängigkeit der EEG-Reaktion vom Genotyp für positive, aber für negative Bilder. Met/Met-Träger reagierten auf diese stärker. Mit dem mit eingerechneten Faktor der Lebensereignisse konnte jedoch gezeigt werden, dass es sehr wohl eine unterschiedliche Reaktion auf die positiven Reize in Abhängigkeit vom Genotyp gab, da Met/Met-Träger, wenn sie viel schwere LE erlebt haben, schwächer auf diese reagierten.

Bei den Persönlichkeitseigenschaften konnten einige Ergebnisse reproduziert und neue Erkenntnisse hinzugefügt werden. Ein signifikanter Effekt für Extraversion und Offenheit, aber nicht, wie in anderen Studien schon beschrieben, für Neurotizismus konnte gefunden werden. Ferner scheinen Lebensereignisse die Eigenschaften Offenheit und Verträglichkeit zu beeinflussen. Auch eine positive Korrelation für den Persönlichkeitszug Extraversion mit der Gehirnaktivität konnte, wie vormals in einer fMRI-Studie gezeigt, durch die EPN mit EEG bestätigt werden.

Wie schon für andere Gen-Polymorphismen dargelegt wurde, konnte hier zum ersten Mal für COMT gezeigt werden, dass Lebensereignisse für die Verarbeitung von Emotionen in Abhängigkeit vom Genotyp einen Einfluss haben. Es wurde ein erster Hinweis für eine solche Gen-Umwelt-Interaktion für die COMT gegeben, auf welchen nun weitere Studien aufbauen können und sollen.



## 7. Literaturverzeichnis

Adolphs R, Cahill L, Schul R, Babinsky R. (1997) Impaired declarative memory for emotional material following bilateral damage in humans. *Learning & Memory* 4: 291-300.

Adolphs R, Tranel D. (1999) Preferences for visual stimuli following amygdala damage. *Journal of Cognitive Neuroscience* 11: 610-616.

Aggleton JP, Brown MW. (1999) Episodic memory, amnesia and the hippocampal-anterior thalamic axis. *The Behavioral and Brain Science* 22: 425-489.

Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JD, Sobel N. (2003) Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience* 6: 196-202.

Aleman A, Swart M, van Rijn S. (2008) Brain imaging, genetics and emotion. *Biological Psychology* 79: 58-69.

Baumgartner T, Esslen M, Jäncke L. (2006) From emotion perception to emotion experience: Emotions evoked by pictures and classical music. *International Journal of Psychophysiology* 60: 34-43.

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

Bilder RM, Volavka J, Lachmann HM, Grace AA. (2004) The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 29: 1943-1961.

Bradley MM, Codispoti M, Sabatinelli D, Lang PJ. (2001) emotion and motivation II: sex differences in picture processing. *Emotion* 1: 300-319.

Bradley MM, Sabatinelli D, Lang PJ, Fitzsimmons JR, King P. (2003) Activation of the visual cortex in motivated attention. *Behavioral Neuroscience* 117: 369-380.

Brown SM, Peet E, Manuck SB, Williamson DE, Dahl RE, Ferrell RE, Hariri AR. (2005) A regulatory variant of the human tryptophan hydroxylase-2 gene biases amygdala reactivity. *Molecular Psychiatry* 10: 884-888.

Cahill L, Babinsky R, Markowitsch H, McGaugh JL. (1995) The amygdala and emotional memory. *Nature* 377: 295-296.

Calder AJ, Lawrence AD, Young AW. (2001) Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Reviews. Neuroscience* 2: 352-363.

Canli T, Congdon E, Constable RT, Lesch KP. (2008) Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on neural correlates of affective processing. *Biological Psychology* 79: 118-125.

Canli T, Qiu M, Omura K, Congdon E, Haas BW, Amin Z, Herrmann MJ, Constable RT, Lesch KP. (2006) Neural correlates of epigenesis. *Proceedings of the National Academy of Science* 103: 16033-16038.

Canli T, Sivers H, Whitfield SL, Gotlib IH, Gabrieli JD. (2002) Amygdala response to happy faces as a function of extraversion. *Science* 296: 2191.

Carretié L, Hinojosa JA, Martín-Loeches M, Mercado F, Tapia M. (2004) Automatic attention to emotional stimuli: Neural Correlates. *Human Brain Mapping* 22: 290-299.

Carretié L, Hinosjosa JA, Mercado F. (2003) Cerebral patterns of attentional habituation to emotional visual stimuli. *Psychophysiology* 40: 381-388.

Caspi A, Langley K, Milne B, Moffitt TE, O'Donovan M, Owen MJ, Polo Tomas M, Poulton R, Rutter M, Taylor A, Williams B, Thapar A. (2008) A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 65: 203-210.

Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. (2002) Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 297: 851-854.

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301: 386-389.

Costa PT, McCrae RR. (1992) Professional manual of the Revised NEO Personality Inventory and NEO Five-Factor Inventory. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.

Cuthberg BN, Schupp HT, Bradley MM, Birbaumer N, Lang PJ. (2000) Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology* 52: 95-111.

Domschke K, Freitag CM, Kühlenbaumer G, Schirmacher A, Sand P, Nyhuis P, Jacob C, Fritze J, Franke P, Rietschel M, Garritsen HS, Fimmers R, Nothen MM, Lesch KP, Stogbauer F, Deckert J. (2004) Association of the functional V158M catechol-o-methyl-transferase polymorphism with panic disorder in women. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 7: 183-188.

Drabant EM, Hariri AR, Meyer-Lindenberg A, Munoz KE, Mattay VS, Kolachana BS, Egan MF, Weinberger DR. (2006) Catechol-o-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Archives of General Psychiatry* 63: 1396-1406.

Dustman RE, Emmerson RY, Shearer DE. (1996) Life Span changes in electrophysiological measures of inhibition. *Brain and Cognition* 30: 109-126.

Enoch MA, Xu K, Ferro E, Harris CR, Goldmann D. (2003) Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-o-methyltransferase polymorphism. *Psychiatry Genetics* 13: 33-41.

Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. (2001) Effect of COMT val108/158met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 98: 6917-6922.

Flaisch T, Stockburger J, Schupp HT. (2008) Affective prime and target picture Processing: An ERP analysis of early and late Interference effects. *Brain Topography* 20: 183-191.

Galderisi S, Maj M, Kirkpatrick B, Picardi P, Mucci A. (2004) COMT Val158Met and BDNF C270T polymorphisms in Schizophrenia: a case-control study. *Schizophrenia Research* 73: 27-30.

Galton DJ, Galton CJ. (1998) Francis Galton: and eugenics today. *Journal of Medical Ethics* 24: 99-105.

Gasparini M, Fabrizio E, Bonifati E, Meo G. (1997) Cognitive improvement during Tolcapone treatment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 104: 887-894.

Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D, Karayiorgou M. (1998) Catechol-o-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in Catecholamine levels and behavior. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 95: 9991-9996.

Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, Goldman D, Weinberger DR. (2003) Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-o-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 60: 889-896.

Golimbet VE, Alfimova MV, Gritsenko IK, Ebstein RP. (2007) Relationship between dopamine system genes and extraversion and novelty seeking. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 37: 601-606.

Gratton G, Coles MGH, Donchin E. (1983) A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 55: 468-484.

Hamann S, Canli T. (2004) Individual differences in emotion processing. *Current Opinion in Neurobiology* 14: 233-238.

Hamann S, Mao H. (2002) Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport* 13: 15-19.

Hamer D, Copeland, P. *Das unausweichliche Erbe. Wie unser Verhalten von unseren Genen bestimmt ist.* 2000.

Hariri A, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Weinberger DR. (2002) Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological Psychiatry* 53: 494-501.

Heath A, Nelson EC. (2002) Effects of the interaction between genotype and environment: research into genetic epidemiology of alcohol dependence. *Alcohol Research Health* 26: 193-201.

Heinz A, Smolka MN. (2006) The effects of catechol-o-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Reviews in the Neurosciences* 17:359-67.

Herrmann MJ, Ellgring H, Fallgatter AJ. (2004) Early-stage face processing dysfunction in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161: 915-917.

Herrmann MJ, Huter T, Müller F, Mühlberger A, Pauli P, Reif A, Renner T, Canli T, Fallgatter AJ, Lesch KP. (2006) Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on emotional processing. *Cerebral Cortex* 17: 1160-1163.

Hornak J, Rollis ET, Wade D. (1996) Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 34: 247-261.

Ito TA, Cacioppo JT, Lang PJ. (1998) Eliciting affect using the International Affective Picture System: Trajectories through evaluative space. *Personality & Social Psychology Bulletin* 24: 855-879.

Jacobs N, Kenis G, Peeters F, Derom C, Vlietinck R, van Os J. (2006) Stress-related negative affectivity and genetically altered serotonin transporter function. *Archives of General Psychiatry* 63: 989-996.

Junghöfer M, Bradley MM, Elbert TR, Lang PJ. (2001) Fleeting images: a new look at early emotion discrimination. *Psychophysiology* 38: 175-178.

Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, Galke BL, Malinova L, Goldberg P, Ott J, Gogos JA. (1999) Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 45: 1178-1189.

Kendler KS, Gardner CO, Prescott, CA. (2002) Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *American Journal of Psychiatry* 159: 1133-1145.

Kendler KS, Gardner CO, Prescott, CA. (2006) Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *American Journal of Psychiatry* 163: 115-124.

Kesler-West ML, Andersen AH, Smith CD, Avison MJ, Davis CE, Kryscio RJ, Blonder LX. (2001) Neural substrates of facial emotion processing using fMRI. *Cognitive Brain Research* 11: 213-226.

Kim SJ, Kim YS, Kim SY, Lee HS, Kim C-H. (2006) An association study of catechol-o-methyltransferase and monoamine oxidase a polymorphism and personality traits in Koreans. *Neuroscience* 401: 154-158.

Kringelbach ML. (2005) The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Review. Neuroscience* 6: 691-702.

Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. (1996) Human catechol-o-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism an its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6: 243-250.

Lang UE, Bajbouj M, Sander T, Gallinat J. (2007) Gender-dependent association of the functional catechol-o-methyltransferase val158met genotype with sensation seeking personality trait. *Neuropsychopharmacology* 1-6.

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. (1997) International Affective Picture System (IAPS)-Technical manual and Affective Ratings.

Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. (1996) Association of anxiety-related traits with the polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274: 1527-1531.

Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melen K, Julkunen I, Taskinen J. (1995) Kinetics of human soluble and membranebound catechol-o-methyltransferase: A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 34: 4202-4210.

Luu P, Flaisch T, Tucker DM. (2000) Medial frontal cortex in action monitoring. *The Journal of Neuroscience* 20: 464-469.

Mandelli L, Serretti A, Marino E, Pirovano A, Calati R, Colombo C. (2007) Interaction between serotonin transporter gene, catechol-o-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 10: 437-447.

McFarlane A, Clark CR, Bryant RA, Williams LM, Niaura R, Paul RH, Hitsman, BL, Stroud L. (2005) The impact of early life stress on psychophysiological, personality and behavioral measures in 740 non-clinical subjects. *Journal of Integrative Neuroscience* 4: 27-40.

Mériaux K, Wartenburger I, Kazzner P, Prehn K, Lammers C-H, van der Meer E, Villringer A, Heekeren HR. (2006) A neural network reflecting individual differences in cognitive processing of emotions during perceptual decision making. *Neuroimage* 33: 1016-1027.



Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, Hariri AR, Pezawas L, Blasi G, Wabnitz A, Honea R, Verchinski B, Callicott JH, Egan M, Mattay V, Weinberger DR. (2006) Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 103: 6269-6274.

O'Doherty J, Rollis ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F. (2001) Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *Journal of Neurophysiology* 85: 1315-1321.

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

Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ochiai M, Ohara K. (1998b) No association between anxiety disorders and catechol-o-methyltransferase polymorphism. *Psychiatry Research* 80: 145-148.

Olofsson JK, Nordin S, Sequeira H, Polich J. (2008) Affective picture processing: An integrative review of ERP findings. *Biological Psychology* 77: 247-265.

Ostendorf F, Angleitner A. NEO-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae, Revidierte Fassung Hogrefe: Göttingen, 2004.

Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK. (1999) Global variation in the frequencies of functionally different catechol-o-methyltransferase alleles. *Biological Psychiatry* 46: 557-567.

Palomba D, Angrilli A, Mini A. (1997) Visual evoked potentials, heart rate responses and memory to emotional pictorial stimuli. *International Journal of Psychophysiology* 27: 55-67.

Papoulos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM. (1998) Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with low activity catecholamine-o-methyltransferase allele. *Molecular Psychiatry* 3: 346-349.

Penfield W, Faulk ME. (1955) The insula: further observations of its function. *Brain* 78: 445-470.

Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature* 8: 828-834.

Polich J. (2007) Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology* 118: 2128-2148.

Qian Q, Wang Y, Zhou R, Li J, Wang B, Glatt S, Faraone SV. (2003) Family-based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatry Genetics)* 118B: 103-109.

Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE. (1997) Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *American Journal of Psychiatry* 154: 918-925.

Reik W, Dean W. (2001) DNA methylation and mammalian epigenetics. *Electrophoresis* 22: 2838-2843.

Reuter M, Hennig J. (2005) Association of the functional catechol-o-methyltransferase VAL158MET polymorphism with the personality trait of extraversion. *Neuroreport* 16: 1135-1138.

Rozenkrants B, Olofsson JK, Polich J. (2008) Affective visual event-related potentials: Arousal, valence, and repetition effects for normal and distorted pictures. *Psychophysiology* 67: 114-123.

Sabatinelli D, Lang PJ, Keil A, Bradley MM. (2007) Emotional perception : correlation of functional MRI and event-related potentials. *Cerebral Cortex* 5: 1085-1091.

Schandry R. *Biologische Psychologie. Ein Lehrbuch. 2. überarbeitete Auflg.*, Weinheim 2006.

Schupp HT, Cuthbert BN, Bradley MM, Cacioppo JT, Ito T, Lang PJ. (2000) Affective picture processing is modulated by motivational relevance. *Psychophysiology* 37: 257-261.

Schupp HT, Junghöfer M, Weike AI, Hamm AO. (2003) Emotional facilitation of sensory processing in the visual cortex. *Psychological Science* 14: 7-13.

Schupp HT, Junghöfer M, Weike AI, Hamm AO. (2004) The selective processing of briefly presented affective pictures: An ERP analysis. *Psychophysiology* 41: 441-449.

Sheldrick AJ, Krug A, Markov V, Leube D, Michel TM, Zerres K, Eggermann T, Kircher T. (2008) Effect of COMT val158met genotype on cognition and personality. *European Psychiatry* 23: 385-389.

Shestyuk AY, Deldin PJ, Brand EJ, Deveney CM. (2005) Reduced sustained brain activity during processing of positive emotional stimuli in major depression. *Biological Psychiatry* 57: 1089-1096.

Smith NK, Cacioppo JT, Larsen JT, Chartrand TL. (2003) May I have your attention, please: Electrocortical responses to positive and negative stimuli. *Neuropsychologia* 41: 171-183.

Smolka MN, Bühler M, Schumann G, Klein S, Hu X-Z, Moayer M, Zimmer A, Wrase J, Flor H, Mann K, Braus DF, Goldman D, Heinz A. (2007) Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli. *Molecular Psychiatry* 12: 307-317.

Smolka MN, Schumann G, Wrase J, Grusser SM, Flor H, Mann K, Braus DF, Goldmann D, Büchel C, Heinz A. (2005) Catechol-o-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience* 25: 836-842.

Stefanis NC, Henquet C, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Myin-Germeys I, Stefanis CN, Van Os J. (2007) COMT val158met moderation of stress induced psychosis. *Psychological Medicine* 37: 1651-1656.

Stein MB, Fallin MD, Schork NJ, Gelernter J. (2005) COMT polymorphism and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacology* 30: 2092-2102.

Szily E, Kéri S. (2008) Emotion-related brain regions. *Ideggyógyászati szemle* 3-4: 77-86.

Tadic A, Victor A, Bařkaya A, von Cube R, Hoch J, Kouti I, Anicker NJ, Höppner W, Lieb K, Dahmen N. (2008) Interaction between gene variants of the serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol-o-methyltransferase (COMT) in borderline personality disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 150B: 487-495.

Taylor SF, Phan KL, Decker LR, Liberzon I. (2003) Subjective rating of emotionally salient stimuli modulates neural activity. *Neuroimage* 18: 650-659.

Tenhunen J, Salminen M, Lundström K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I. (1994) Genomic organization of the human catechol-O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *European Journal of Biochemistry* 223:1049-1059.

Trepel M. Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 3. Aufl., München 2004.

Tsai S-J, Hong S-J, Yu YW-Y, Chen T-J. (2004) Association study of catechol-o-methyltransferase gene and dopamine D4 receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy young Chinese females. *Neuropsychobiology* 50: 153-156.

Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. (2001) Genes, environment and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 178: S18-S24.

Urata T, Takahashi N, Hakamata Y, Iijima Y, Kuwahara N, Ozaki N, Ono Y, Amano M, Inada T. (2007) Gene-gene interaction analysis of personality traits in a Japanese population using an electrochemical DNA array chip analysis. *Neuroscience* 147: 209-212.

Venter JC, Adams MD, Meyers EW, et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science* 291: 1304-1351.

Wang T, Franke P, Neidt H, Cichon S, Knapp M, Lichtermann D, Maier W, Propping P, Nothen MM. (2001) Association study of the low-activity allele of catechol-O-methyltransferase and alcoholism using a family based approach. *Molecular Psychiatry* 6: 109-111.

Weinshilboum RM, Otterness DM, Szumlanski CL. (1999) Methylation pharmacogenetics: Catechol-o-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 39: 19-52.

Weiss EM, Stadelmann E, Kohler CG, Brensinger CM, Nolan KA, Oberacher H, Parson W, Pitterl F, Niederstätter H, Kemmler G, Hinterhuber H, Marksteiner J. (2007) Differential effect of catechol-o-methyltransferase val158met genotype on emotional recognition abilities in healthy men and women. *Journal of the International Neuropsychology Society* 18: 1-7.

Wieser MJ, Mühlberger A, Kenntner-Mabiala R, Pauli P. (2006) Is emotion processing affected by advancing age? An event-related brain potential study. *Brain Research* 1096: 138-147.

Woo JM, Yoon KS, Choi YH, Oh KS, Lee YS, Yu BH. (2004) The association between panic disorder and the L/L genotype of catechol-o-methyltransferase. *Journal of Psychiatric Research* 38: 365-370.

<http://de.wikipedia.org/wiki/Code-Sonne>

# Danksagung

Ich bedanke mich von ganzem Herzen bei allen Probanden, die freiwillig und unentgeltlich an dieser Studie teilgenommen haben.

Herrn Prof. A.J. Fallgatter danke ich für das Vertrauen, dass er mir entgegenbrachte, indem er mir das Thema überlassen hat.

Den Mitarbeitern des Labors von Herrn Prof. Lesch bin ich großen Dank schuldig für die rasche Genotypisierung.

Bei Herrn Dr. M.J. Herrmann bedanke ich mich für die erstklassige Betreuung und seine unermessliche Geduld.

Frau Theresa Schreppel gilt mein Dank für die Hilfe während der Datenerhebung und Claudia Saathoff für die emotionale Unterstützung.

Bei Annette Michalik und Siegfried Krutsche möchte ich mich fürs Korrekturlesen und die Verbesserungsvorschläge bedanken.

Meinen Eltern danke ich für ihre Unterstützung in jeglicher Hinsicht, obwohl ihnen die akademische Welt so fremd ist.

# Lebenslauf

**Name:** Heidi Würflein  
**Geboren:** 08.10.1982  
**Geburtsort:** Neuendettelsau  
**Konfession:** evangelisch-lutherisch  
**Wohnort:** Neubronn 10  
91629 Weihenzell

## Bisheriger Werdegang:

1989 - 1993 Besuch der Grundschule in Weihenzell  
1993 - 2002 Besuch des Laurentius-Gymnasiums in Neuendettelsau  
28.06.2002 Allgemeine Hochschulreife  
04.11.2002 Immatrikulation an der Julius-Maximilians-Universität in  
Würzburg im Studienfach Humanmedizin  
15.09.2004 Ärztliche Vorprüfung  
10.06.2009 Approbation als Ärztin

## Praktisches Jahr und Auslandsaufenthalte:

Aug - Okt 2006 Famulatur im Mbesa Mission Hospital Mbesa, Tunduru  
District, Tanzania  
20.08.07 - 08.12.07 Praktisches Jahr in der Inneren Medizin am Klinikum  
Coburg, Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg  
09.12.07 - 30.03.08 Praktisches Jahr in der Chirurgie Klinikum Coburg,  
Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg  
31.03. - 20.07.08 Praktisches Jahr an der Klinik Sonnenhalde,  
Psychiatrische Klinik, Riehen, Universität Basel, Schweiz