



Von den Genen zum Verhalten:

Der Einfluss des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus auf
visuell-räumliche Aufmerksamkeitslenkung bei
emotionalen Verarbeitungsprozessen

From Genes to Behavior: The Impact of the *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphism on visual-spatial Attention
Control in Emotional Processing

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Sektion *Neuroscience*

Vorgelegt von

Kathrin M. Gschwendtner

aus

Esslingen am Neckar

Würzburg 2013



Eingereicht am:

Bürostempel

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzende/r: Professor Dr. Michael Sendtner

1. Betreuer: PD Dr. Martin J. Herrmann
2. Betreuer: Professor Dr. Claudia Sommer
3. Betreuer: Professor Dr. Andrea Kübler

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunden ausgehändigt am:

Zusammenfassung

Der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) *Val₁₅₈Met* Polymorphismus (rs4680) ist am Abbau von Dopamin und Noradrenalin im menschlichen Gehirn beteiligt. In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass das Met-Allel mit einer erhöhten Reaktivität auf negative Stimuli assoziiert ist. Auf Basis der Tonischen/ Phasischen Dopaminhypothese wird postuliert, dass diese erhöhte Reaktivität auf negative Reize durch defizitäre Disengagementprozesse verursacht sein könnte. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, diese theoretische Annahme mithilfe von Blickbewegungsmessungen zu überprüfen und zu untersuchen, ob die erhöhte Reaktivität sich auch in verlängerten Disengagementlatenzen von negativen Reizen widerspiegelt. Es wurden dafür drei Studien durchgeführt, in denen eine adaptierte Version der emotionalen Antisakkadenaufgabe in Verbindung mit einer Blickbewegungsmessung eingesetzt wurde. In der zweiten Studie wurde zusätzlich eine EEG-Messung durchgeführt. Außerdem wurde in der dritten Studie die Aufmerksamkeitslokation manipuliert. In der ersten und zweiten Studie zeigte sich nicht wie erwartet ein linearer Effekt in Relation zum *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus, sondern ein Heterosiseffekt. Dieser Effekt zeigte sich nur in der einfacheren Prosakkadenbedingung. In der ersten Studie wurde der Heterosiseffekt bei negativen Reizen gefunden, wohingegen in der zweiten Studie der Heterosiseffekt nur in einer EEG-Komponente, der Early Posterior Negativity (EPN), aber sowohl bei positiven als auch negativen Reizen gefunden wurde. In der dritten Studie zeigte sich kein Genotypeffekt. Es wird vermutet, dass der *COMT* Effekt in der emotionalen Verarbeitung aufgabenspezifisch sein könnte und daher, neben linearen Zusammenhängen, unter bestimmten Umständen auch ein Heterosiseffekt auftreten kann. Die Ergebnisse sollten nicht auf eine männliche Stichprobe generalisiert werden, da in allen Studien lediglich weibliche Versuchspersonen teilnahmen.

Abstract

The catechol-O-methyltransferase (COMT) *Val₁₅₈Met* polymorphism (rs4680) moderates dopamine and norepinephrine degradation in the prefrontal cortex. It has been shown that the Met-Allele is associated with an increased reactivity to negative stimuli. With regard to the tonic-phasic dopamine model it is hypothesized that this increased reactivity to negative stimuli derives from deficient disengagement from negative stimuli. The aim of this work was therefore to investigate whether this increased reactivity is reflected in prolonged disengagement from negative pictures. Three studies were conducted, in which an adapted version of the emotional antisaccade task in combination with Eye Tracking was used. This paradigm allows for varying task difficulty. In the second study additionally an EEG measurement was recorded. Furthermore, in the third study the location of the attention was manipulated. Unexpectedly, in the first and second study we did not find a linear effect in relation to the *COMT* polymorphism, but a heterosis effect. This effect was found only in the simpler Prosaccade condition. In the first study the heterosis effect was found for negative stimuli, whereas in the second study the heterosis effect was found for positive as well as negative stimuli in one EEG component, the Early Posterior Negativity (EPN). The third study yielded no Genotype effect. It is suggested that the *COMT* effect on emotional processing is task-specific and therefore besides linear effects a heterosis effect might also occur under certain circumstances. In all three studies, only female subjects participated. Therefore the results should not be generalized to a male sample.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract.....	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Katecholamine als Neurotransmitter und ihre Wirkung im menschlichen Gehirn.....	2
1.1.1 Noradrenalin.....	4
1.1.2 Dopamin.....	6
1.2 Der funktionelle Val ₁₅₈ Met Polymorphismus des COMT Gens	9
1.2.1 Auswirkung auf kognitive Verarbeitung.....	12
1.2.2 <i>COMT</i> und die tonische/phasische Dopaminhypothese.....	17
1.2.3 Auswirkung auf emotionale Verarbeitung	21
1.3 Aufmerksamkeit und emotionale Reize	26
1.3.1 Visuoräumliche Aufmerksamkeit bei emotionalen Stimuli.....	28
1.3.2 Die Blickbewegungsmessung und ihre Möglichkeiten in der Emotionsverarbeitung.....	33
1.4 Zusammenfassung und Fragestellung.....	40
2 Einfluss des COMT Val ₁₅₈ Met Polymorphismus auf Disengagementprozesse bei emotionalen Reizen	43
2.1 Methode	44
2.1.1 Fragebögen.....	44
2.1.2 Stichprobe	46
2.1.3 Eye Tracking-System	47
2.1.4 Eye Tracking-Aufgabe	47
2.1.5 Datenanalyse.....	49
2.1.6 Genotypisierung	51
2.1.7 Ablauf.....	51
2.2 Ergebnisse	52
2.2.1 Subjektive Ratings	52
2.2.2 Eye Tracking-Ergebnisse	54
2.2.3 Zusammenhang zwischen Positivem Affekt (PA) und Sakkadenlatenzen	58
2.3 Zusammenfassung	59
3 Replikation des COMT Heterosiseffekts in der emotionalen Verarbeitung – eine kombinierte Blickbewegungs- und EEG-Studie.....	62
3.1 Methode	65
3.1.1 Fragebögen.....	65
3.1.2 Stichprobe und Genotypisierung	66
3.1.3 Aufgabe.....	67
3.1.4 Eye Tracking-System und Analyse der Eye Tracking-Daten	69
3.1.5 EEG-System und Analyse der EEG-Daten	70
3.1.6 Statistische Datenanalyse	72
3.1.7 Ablauf.....	73
3.2 Ergebnisse	74
3.2.1 Subjektive Ratings	74
3.2.2 Eye Tracking-Ergebnisse	76

3.2.3	EKP-Ergebnisse.....	77
3.2.3.1	Antisakkadenaufgabe.....	77
3.2.3.2	Passive Viewing.....	83
3.2.4	Zusammenhang zwischen Eye Tracking und EPN/LPP.....	85
3.3	Zusammenfassung.....	86
4	Zeitlicher Einfluss des COMT Val158Met Polymorphismus auf emotionale Verarbeitungsprozesse.....	92
4.1	Methode.....	94
4.1.1	Stichprobe und Genotypisierung.....	94
4.1.2	Eye Tracking-Aufgabe.....	95
4.1.3	Datenanalyse.....	98
4.1.4	Ablauf.....	99
4.2	Ergebnisse.....	100
4.2.1	Subjektive Ratings.....	100
4.2.2	Eye Tracking-Ergebnisse.....	102
4.2.3	Zusammenhang zwischen Depressivität bzw. Trait Anxiety und Sakkadenlatenzen.....	103
4.3	Zusammenfassung.....	104
5	Gesamtdiskussion.....	109
5.1	Heterosiseffekt und COMT.....	110
5.1.1	Aufgabenspezifität als Ursache des Heterosiseffekts.....	111
5.1.2	Gen-Gen- oder Haplotypinteraktionen als Ursache des Heterosiseffekts.....	114
5.1.3	Weitere Hinweise für einen Heterosiseffekt bei <i>COMT</i>	116
5.1.4	Schlussfolgerungen aus dem Heterosiseffekt.....	117
5.2	Genotyp-Analysen und statistische Power: Ein Problem?.....	118
5.3	Valenz oder Arousal?.....	121
5.4	Prosakkaden vs. Antisakkaden.....	123
5.5	Defizitäres Disengagement als Konsequenz erhöhter Salienz?.....	124
5.6	Einschränkungen.....	126
5.6.1	Einfluss des Geschlechts.....	126
5.6.2	Einfluss von Dopamin oder Noradrenalin.....	127
5.7	Ausblick.....	128
5.8	Schlussfolgerung.....	130
6	Literatur.....	134
7	Anhang.....	147
7.1	Förderung.....	148
7.2	Danksagung.....	149
7.3	Affidavit (Eidesstattliche Erklärung).....	150
7.4	Curriculum Vitae.....	151
7.5	Publikationsliste.....	152
7.6	Deskriptive Daten Studie 1.....	153
7.7	Deskriptive Daten Studie 2.....	154
7.8	Deskriptive Daten Studie 3.....	156
7.9	Effektstärken und statistische Power (Studie 1 - 3).....	157

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1</i> : Synthese- und Abbauschema von Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin (vgl. Hennig & Netter, 2005)	2
<i>Abbildung 2</i> : Strukturformeln der Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin.	3
<i>Abbildung 3</i> : Die dopaminerge Signalübertragung in Relation zur Präfrontale Aktivierung	16
<i>Abbildung 4</i> : Trialablauf von Studie 1.....	49
<i>Abbildung 5</i> : Subjektive Ratings hinsichtlich der Valenz in Studie 1.	53
<i>Abbildung 6</i> : Subjektive Ratings hinsichtlich des Erregungslevels in Studie 1.....	54
<i>Abbildung 7</i> : Valenzeffekte in der Prosakkadenbedingung	55
<i>Abbildung 8</i> : Interaktionseffekt zwischen Genotyp und Valenz in Studie 1 bei einem Square Onset von 1250 ms in der Prosakkadenbedingung.	56
<i>Abbildung 9</i> : Interaktionseffekt zwischen Genotyp und Valenz in Studie 1 bei einem Square Onset von 2000 ms in der Prosakkadenbedingung.	57
<i>Abbildung 10</i> : Valenzeffekte der Antisakkadenbedingung in Studie 1	58
<i>Abbildung 11</i> : Subjektive Ratings hinsichtlich des Valenzlevels in Studie 2.	75
<i>Abbildung 12</i> : Subjektive Ratings hinsichtlich des Erregungslevels in Studie 2.....	76
<i>Abbildung 13</i> : Valenzeffekte in beiden Square Onsets der Prosakkadenbedingung für die Sakkadenlatenzen im Eye Tracking in Studie 2	77
<i>Abbildung 14</i> : Verlauf der Amplituden für beide Sakkadenbedingungen bei einem Square Onset von 500 ms über OZ.	78
<i>Abbildung 15</i> : Verlauf der Amplituden für beide Sakkadenbedingungen bei einem Square Onset von 2000 ms über OZ.....	79
<i>Abbildung 16</i> : Interaktionseffekt in der EPN zwischen Genotyp und Valenz bei einem Square Onset von 500 ms in der Prosakkadenbedingung.	80
<i>Abbildung 17</i> : Verlauf der Amplituden für beide Sakkadenbedingungen bei einem Square Onset von 500 ms über PZ.....	81
<i>Abbildung 18</i> : Verlauf der Amplituden für beide Sakkadenbedingungen bei einem Square Onset von 2000 ms über PZ.	81
<i>Abbildung 19</i> : Verlauf der Amplituden für beide Sakkadenbedingungen bei einem Square Onset von 2000 ms über PZ.	83
<i>Abbildung 20</i> : Verlauf der Amplituden in der Passive Viewing-Aufgabe über OZ.....	84
<i>Abbildung 21</i> : Kontrasteffekte in der EPN zwischen beide homozygoten Gruppe im Vergleich zur heterozygoten Gruppe in der Passive Viewing-Aufgabe.	84
<i>Abbildung 22</i> : Verlauf der Amplituden in der Passive Viewing-Aufgabe über PZ.	85
<i>Abbildung 23</i> : Fünf Emotionsregulationstrategien in ihrer zeitlichen Reihenfolge nach Gross (1998, 2002).	92
<i>Abbildung 24</i> : Trialdurchgang in Studie 3.....	97
<i>Abbildung 25</i> : Subjektive Ratings hinsichtlich des Valenzlevels in Studie 3.....	101
<i>Abbildung 26</i> : Subjektive Ratings hinsichtlich des Arousallevels in Studie 3.....	102
<i>Abbildung 27</i> : Valenzeffekte in den unterschiedlichen Aufmerksamkeitsbedingungen in Studie 3.....	103

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Funktion und Vorkommen der fünf Dopamin-Rezeptortypen	7
<i>Tabelle 2:</i> Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der deskriptiven Erhebungen von Studie 1	47
<i>Tabelle 3:</i> Korrelationskoeffizienten zwischen den Mittelwerten der Skala für Positiven Affekt und den Sakkadenlatenzen über alle Probanden von Studie 1	58
<i>Tabelle 4:</i> Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der deskriptiven Erhebungen von Studie 2	67
<i>Tabelle 5:</i> Statistische Werte der vier ANOVA für die EPN	78
<i>Tabelle 6:</i> Statistische Werte der vier ANOVA für die frühe LPP	82
<i>Tabelle 7:</i> Korrelationskoeffizienten zwischen den Sakkadenlatenzen und Amplituden der EPN, der frühen und späten LPP der jeweilig korrespondierenden Bedingung	86
<i>Tabelle 8:</i> Auflistung aller Hypothesen der zweiten Studie und die entsprechenden Ergebnisse sowie die Einordnung, inwieweit jeweilige Hypothesen bestätigt werden konnten	89
<i>Tabelle 9:</i> Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der deskriptiven Erhebungen von Studie 3	95
<i>Tabelle 10:</i> Korrelationskoeffizienten zwischen den Mittelwerten der Skala für ADS und den Sakkadenlatenzen über alle Probanden von Studie 3	104
<i>Tabelle 11:</i> Korrelationskoeffizienten zwischen den Mittelwerten der Skala für Trait Anxiety des STAI und den Sakkadenlatenzen über alle Probanden von Studie 3	104
<i>Tabelle 12:</i> Übersicht, welche verschiedenen Interpretationsmöglichkeiten für die wahrscheinlichen Valenz- und Interaktionseffekte zwischen Genotyp und Valenz in dieser Studie möglich gewesen wären.	107
<i>Tabelle 13:</i> Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der subjektiven Ratings .	153
<i>Tabelle 14:</i> Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der Sakkadenlatenzen für jede Bedingung (in ms)	153
<i>Tabelle 15:</i> Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der subjektiven Ratings .	154
<i>Tabelle 16:</i> Mittelwerte und Standardabweichungen in ms der Eye Tracking-Ergebnisse in der Sakkadenaufgabe (in ms).....	154
<i>Tabelle 17:</i> Ergebnisse der EPN in der Sakkadenaufgabe (in μV)	154
<i>Tabelle 18:</i> Ergebnisse der LPP von 350 bis 450 ms in der Sakkadenaufgabe (in μV)	155
<i>Tabelle 19:</i> Ergebnisse der LPP von 550 bis 650 ms in der Sakkadenaufgabe (in μV).....	155
<i>Tabelle 20:</i> Mittelwerte und Standardabweichungen der EEG-Ergebnisse in der Passive Viewing-Aufgabe (in μV)	155
<i>Tabelle 21:</i> Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der subjektiven Ratings .	156
<i>Tabelle 22:</i> Mittelwerte und Standardabweichungen in ms der Eye Tracking-Ergebnisse in der Sakkadenaufgabe (in ms).....	156
<i>Tabelle 23:</i> Effektstärken und Angaben für die statistische Power für alle drei Studien	157

Abkürzungsverzeichnis

COMT	Catechol- <i>O</i> -Methyltransferase
DA	Dopamin
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontalkortex
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potenzial
EPN	Early Posterior Negativity
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GAD	Generalisierte Angststörung
LC	Locus Coeruleus
LPP	Late Positive Potential
MAO	Monoaminoxidase
Met	Methionin
NA (NE)	Noradrenlin (Norepinephrin)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFK	Präfrontalkortex
Val	Valin
ZNS	Zentralnervöses Nervensystem

1 Einleitung

Es ist bekannt, dass neben Umwelteinflüssen auch genetische Variablen eine Rolle in der Ätiologie von affektiven Erkrankungen spielen. So wird die Erbllichkeit bei Depressionen auf um die 40 % geschätzt (Sullivan, Neale, & Kendler, 2000). Auch bei Angsterkrankungen wie der Panikstörung, der Generalisierten Angststörung und sogar den spezifischen Phobien scheinen genetische Faktoren in hohem Maße am Entstehungsprozess beteiligt zu sein (Hettema, Neale, & Kendler, 2001). Bisher ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt, welche Gene eine spezifische Rolle bei den jeweiligen Erkrankungen spielen. Zudem stellt sich auch die Frage, welche Funktionen durch Gene beeinflusst werden, die wiederum die Vulnerabilität für eine psychische Erkrankung erhöhen. Gerade bei affektiven Erkrankungen waren bisher besonders Gene bzw. Genvariationen, die im serotonergen System eine Rolle spielen, Zielvariablen der Forschung. Das liegt im besonderen Maße daran, dass Psychopharmaka, die auf das serotonerge System Einfluss nehmen, sich bei der Behandlung von affektiven Erkrankungen als wirksam erwiesen haben. Inzwischen sind jedoch auch Genvariationen im dopaminergen System in den Interessensfokus dieser Forschung gerückt (Opmeer, KorteKaas, & Aleman, 2010). Eine Genvariation, die das dopaminerge System beeinflusst, ist der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus. COMT (Catechol- *O*-Methyltransferase) ist ein Enzym, das Katecholamine wie Dopamin abbaut und somit deaktiviert. So ist COMT dabei jedoch nicht spezifisch für Dopamin, sondern ist auch an der Inaktivierung anderer Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin beteiligt.

Diese Arbeit möchte untersuchen, wie der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus affektive Verarbeitungsprozesse beeinflusst. Um diese Fragestellung spezifischer darlegen zu können, werden im Weiteren die katecholaminergen Neurotransmittersysteme beschrieben, die durch das Enzym COMT beeinflusst werden. Im Anschluss daran wird geklärt, um was genau es sich bei dem *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus handelt und wie dieser Polymorphismus sowohl kognitive als emotionale Verarbeitung beeinflusst. Aus diesem Unterkapitel ergibt sich, dass möglicherweise der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus die emotionale Verarbeitung über Aufmerksamkeitsprozesse moduliert. Darum wird im vorletzten Unterkapitel auf Aufmerksamkeitsprozesse bei emotionalen

Stimuli eingegangen, bevor am Ende dieses Kapitels die Ziele und Fragestellung dieser Arbeit stehen.

1.1 Die Katecholamine als Neurotransmitter und ihre Wirkung im menschlichen Gehirn

In der Gruppe der Monoamine bilden die Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin (auch Norepinephrin genannt) und Adrenalin (auch Epinephrin genannt) die Gruppe der Katecholamine. Die Monoamine, zu denen auch Serotonin zählt, werden auch biogene Amine genannt, da sie sich von Aminosäuren ableiten (Campbell & Reece, 2011). Alle drei katecholaminergen Neurotransmitter werden aus der Aminosäure Thyrosin synthetisiert (vgl. *Abbildung 1*).

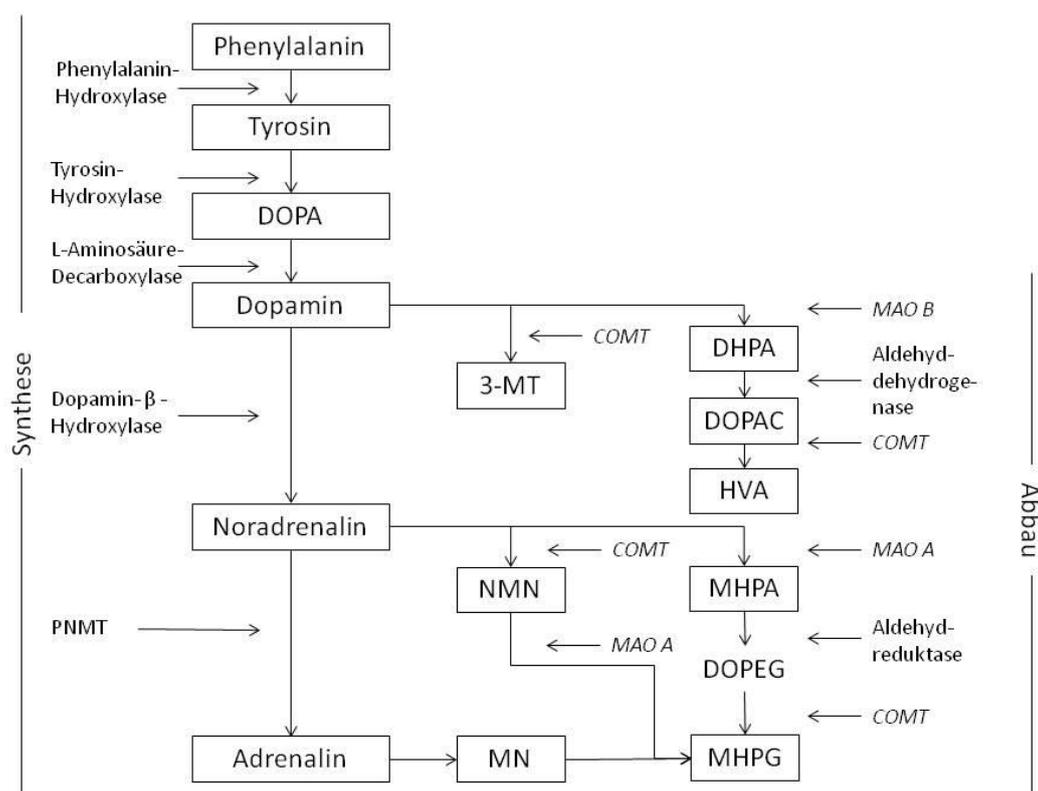


Abbildung 1: Synthese- und Abbauschema von Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin (vgl. Hennig & Netter, 2005)

Abkürzungen: DOPA = Dihydroxyphenylalanin; 3-MT = 3-Methoxytyramin; DHPA = 3,4 Dihydroxyphenylacetaldehyd; DOPAC = 3,4 Dihydroxyphenyllessigsäure; HVA = Homovanillinsäure; NMN = Normetanephrin; MN = Metanephrin; MHPA = 3,4 Dihydroxyphenylglykolaldehyd; DOPEG = 3,4 Dihydroxyphenylglykol; MHPG = 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglykol; MAO = Monoaminooxidase; PNMT = Phenylethanolamin-N-Methyltransferase; COMT = Catechol-O-Methyltransferase; eingerahmt = funktionell bedeutsame Substrate; kursiv = besonders wichtige Enzyme

Zudem bauen Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin aufeinander auf, da Noradrenalin aus Dopamin und Adrenalin wiederum aus Noradrenalin synthetisiert wird. Die Verwandtschaft ist auch aus den Strukturformeln (siehe *Abbildung 2*) ersichtlich, die das gemeinsame Grundgerüst dieser Transmitter, ein aromatischer Ring mit einer Aminogruppe, zeigen. Da Adrenalin vor allem in der Nebenniere produziert wird und nur begrenzt eine Rolle im zentralnervösen Nervensystem (ZNS) spielt, wird im Weiteren nur auf Dopamin und Noradrenalin eingegangen. Dopamin und Noradrenalin werden als komplex wirkende Neurotransmitter klassifiziert, da sie sowohl eine erregende als auch hemmende Wirkung haben können. Die Inaktivierung von sowohl Dopamin als auch Noradrenalin im synaptischen Spalt geschieht auf verschiedenen Wegen. Zum einen wird der Neurotransmitter über sogenannte Transporter an einer Wiederaufnahmestelle an der Präsynapse zurück in die Präsynapse befördert. Zum anderen werden die Transmitter durch bestimmte Enzyme abgebaut. Dies geschieht z.T. direkt im synaptischen Spalt oder nachdem die Transmitter aus dem synaptischen Spalt diffundiert sind. Auf die spezifischen Inaktivierungsenzyme eines Transmitters sowie dessen Rezeptortypen und die Funktionen der jeweiligen Systeme wird in den folgenden Kapiteln näher eingegangen.

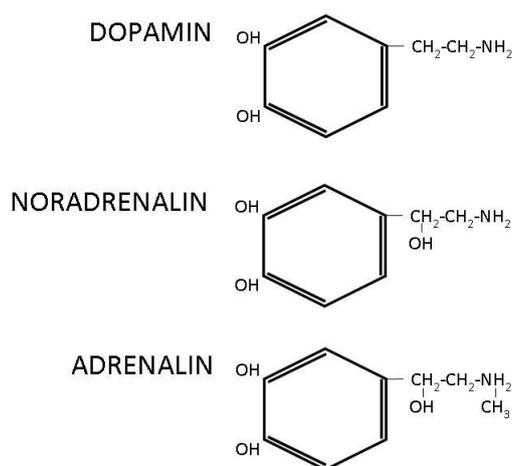


Abbildung 2: Strukturformeln der Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin.

1.1.1 Noradrenalin

Noradrenerge Neuronen sind hauptsächlich in zwei Arealen zu finden: im Locus Coeruleus (LC), der zum oberen Pons zählt, und in den nach Dahlström und Fuxe (1964) benannten Arealen A1 und A2. Die Neuronen des zweiten Zentrums sind vorwiegend an der Steuerung vegetativer und endokriner Funktionen beteiligt und daher für diese Arbeit von keiner weiteren Bedeutung. Vom relativ kleinen LC geht ein dorsales Bündel von Projektionen zur Amygdala, dem Bulbus Olfactorius, dem Septum, Hippocampus, dem gesamten Neokortex, Thalamus und Hypothalamus. Zudem projiziert ein zweites rostrales Bündel zum Cerebellum, dem Rückenmark und der Medulla Oblongata (Moore & Bloom, 1979).

Grundsätzlich können die Noradrenalinrezeptoren (Adrenorezeptoren) in α - und β -Rezeptoren eingeteilt werden, die sich jedoch wiederum in Subgruppen unterteilen lassen. Dabei sind nicht alle Rezeptorgruppen im ZNS zu finden bzw. üben eine Funktion als klassische Neurotransmitterrezeptoren aus. In der α -Gruppe werden die Rezeptorensubgruppen α_1 (α_{1a} , α_{1b} und α_{1d}) und α_2 ($\alpha_{2a/d}$, α_{2b} und α_{2d}) unterschieden. Die Rezeptoruntergruppe α_1 ist vorwiegend im ZNS zu finden und zwar mit einer besonders hohen Dichte im Kortex und Thalamus. Im ZNS ist der α_1 -Rezeptor postsynaptisch lokalisiert und vermittelt ein exzitatorisches Signal. Der α_2 -Rezeptor ist prä- und postsynaptisch lokalisiert und übernimmt die Funktion eines Autorezeptors, d.h. bei einer vermehrten Stimulation durch Noradrenalin wird die weitere Ausschüttung von Noradrenalin gehemmt. Sowohl α_1 - als auch α_2 -Rezeptoren sind zudem im peripheren Nervensystem zu finden. Bei den β -Adrenorezeptoren werden vier Subgruppen (β_1 , β_2 , β_3 und β_4) unterschieden. Der β_3 - und β_4 -Rezeptor sind im ZNS von keiner weiteren Bedeutung. Da der β_2 -Rezeptor eine sehr viel höhere Affinität gegenüber Adrenalin im Gegensatz zu Noradrenalin hat, geht man davon aus, dass der β_2 -Rezeptor eher eine Funktion als „Hormonrezeptor“ in der Peripherie ausübt als im ZNS, wo er im Cerebellum und Thalamus lokalisiert ist. Der β_1 -Rezeptor hat eine vergleichbare Affinität zu Noradrenalin und Adrenalin und ist im ZNS vorwiegend im Kortex, Striatum, Thalamus, Hippocampus und im Globus Pallidus lokalisiert. Er scheint damit eher eine Funktion als klassischer Neurotransmitter ausüben zu können.

Die Wirkung von Noradrenalin im präsynaptischen Spalt wird, wie schon erwähnt, über zwei Wege beendet. Zum einen wird Noradrenalin durch die Enzyme Catechol-O-Methyltransferase (COMT) oder Monoaminoxidase der Form A (MAO A) abgebaut. Hier ist darauf hinzuweisen, dass auch Dopamin sowohl durch COMT als auch MAO metabolisiert wird, jedoch im Gegensatz zu Noradrenalin von MAO der Form B (MAO B) und nicht durch MAO A. Zudem wird die noradrenerge Signalübertragung neben den Enzymen durch eine Wiederaufnahme in die Präsynapse durch einen Noradrenalintransporter (NAT) beendet. Der Noradrenalintransporter ist nicht spezifisch für Noradrenalin, sondern spricht auch auf Dopamin an, für das der Noradrenalintransporter sogar eine höhere Substrataffinität besitzt.

Das Locus Coeruleus-Noradrenalin-System (LC-NA-System) ist besonders wichtig für die Regulation der sensorischen Signaltransmission (Nieuwenhuis, Aston-Jones, & Cohen, 2005). Dabei sind zwei Prozesse im LC-NA-System zu unterscheiden. Zum einen gibt es eine tonische Komponente, die als Baseline-Aktivierung verstanden wird. Diese Aktivierung verändert sich in Abhängigkeit des Bewusstseinszustandes und kann auch als Maß des generellen Arousal verstanden werden: Im Schlaf ist die tonische Aktivität relativ niedrig, wohingegen die Aktivierung mit steigendem „Wachsein“ erhöht ist. Bei einer zu hohen Aktivierung kommt es zu einer verstärkten Distraktibilität (vgl. Nieuwenhuis, et al., 2005). Die phasische Aktivität verstärkt sich als Reaktion auf die Wahrnehmung von hoch-salienten Reizen und aufgabenrelevanten Stimuli (Aston-Jones, Segal, & Bloom, 1980).

Verschiedenen Auffälligkeiten im LC-NA-System sind mit der Panikstörung assoziiert. Pyke und Greenberg konnten z.B. in einer Challenge-Studie zeigen, dass eine Noradrenalininfusion bei Panikpatienten verstärkt zu Panikattacken führen kann (Pyke & Greenberg, 1986). In der Verarbeitung emotionaler Stimuli konnte vor allen Dingen durch die Entwicklung und Einsatz des selektiven NE-Wiederaufnahmehemmers Reboxetin Erkenntnisse gewonnen werden. Durch ein Wiederaufnahmehemmer wird selektiv die Aktivität von Transportern unterdrückt, so dass die Gabe von Reboxetin zu einem erhöhten Transmitterspiegel und einer verlängerten Wirkung von Norepinephrin im synaptischen Spalt führt. Die Gabe von Reboxetin führte bei gesunden

Versuchspersonen zu einer erhöhten Amygdala-Aktivierung bei der Präsentation von ängstlichen Gesichtern (Onur et al., 2009). In einer weiteren Studie führte die Gabe von Reboxetin zu erhöhten Aktivierungen im Thalamus, rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex und in okzipitalen Regionen (Bruhl, Jancke, & Herwig, 2011). Aufgrund der Funktion des LC-NA-Systems geht man davon aus, dass das LC-NA-System Aufmerksamkeitsprozesse für emotionale Prozesse moduliert.

1.1.2 Dopamin

80% des Katecholamingehaltes im Gehirn stellt Dopamin dar (vgl. Hennig & Netter, 2005). Das Dopaminsystem kann in vier Untersysteme klassifiziert werden (Moore & Bloom, 1978).

Das mesostriatale System, das auch nigrostriale System genannt wird, entspringt der Substantia Nigra im Mittelhirn und hat Projektionen zu den Basalganglien. Die Bahnen des mesolimbischen Systems ziehen von dem ventralen Tegmentum zum limbischen System (Hippocampus, Amygdala, Corpus Mammillare, Fornix). Auch das mesokortikale System entspringt dem ventralen Tegmentum, projiziert jedoch zum Frontallappen. Das vierte System wird tuberoinfundibuläres System genannt und die Projektionen dieses Systems verlaufen vom Nucleus Arcuatus zum Hypophysenvorderlappen.

Den einzelnen Systemen können weitestgehend auch verschiedene Funktionen zugeordnet werden (vgl. Hennig & Netter, 2005). Das mesostriatale System ist durch die Projektionen zu den Basalganglien stark mit der Extrapyramidalmotorik verknüpft, d.h. mit der Ausführung gelernter motorischer Programme und dem Verhaltensablauf. Zudem scheint dieses System auch für die funktionale Anpassung von Verhaltensstrategien an neue Umweltsituationen verantwortlich zu sein. Gerade bei der Parkinson-Erkrankung, Chorea-Huntington und dem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom scheint die Degeneration der dopaminergen mesostriatalen Neuronen besonders in den Basalganglien zu den motorischen Symptomen der jeweiligen Erkrankung zu führen. Das mesolimbische System steuert die motivationale Ausrichtung auf ein Ziel, d.h. sowohl Vermeidungs- als auch Annäherungsprozesse. Dabei hat das mesolimbische System keine auslösende Funktion für ein Verhalten, vielmehr erleichtert oder erschwert es ein

bestimmtes Verhalten. Die Grundlage dafür scheinen assoziative Lernprozesse zu sein, die wiederum bei Suchterkrankungen, aber auch affektiven Erkrankungen eine Rolle spielen. Das mesokortikale System, das z. T. auch dem mesolimbischen System zugerechnet und dann als mesolimbokortikale System bezeichnet wird, hat eine Funktion für exekutive Funktionen, z.B. Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozesse. Es scheint jedoch auch bei Motivationsprozessen eine Rolle zu spielen. Das tuberoinfundibuläre System ist für die Freisetzung von Prolaktin in der Hypophyse verantwortlich. Prolaktin ist ein Hormon, das vor allen Dingen in der Schwangerschaft das Brustdrüsenwachstum und während der Stillzeit die Milchsekretion bewirkt.

Es werden fünf Dopamin-Rezeptortypen (D1 – D5) unterschieden (Moore & Bloom, 1978). Je nach ihrer Funktion werden die fünf Rezeptoren zwei Gruppen zugeordnet: D1-artige Rezeptoren (D1, D5) wirken exzitatorisch und sind meist postsynaptisch lokalisiert. D2-artige Rezeptoren (D2, D3, D4) haben eine inhibitorische Funktion und sind sowohl prä- als auch postsynaptisch zu finden. Die Rezeptoren mit ihrer jeweiligen spezifischen Funktion und den Arealen, an denen sie verstärkt auftreten, sind in Tabelle 1 tabellarisch dargestellt (vgl. Hennig & Netter, 2005).

Tabelle 1: Funktion und Vorkommen der fünf Dopamin-Rezeptortypen

<i>Rezeptortyp</i>	<i>Vorkommen</i>	<i>Funktion</i>
D ₁	Striatum, Tuberculum olfaktorium, Neokortex, Hippocampus, Retina	Kognition, Motivation
D ₂	Striatum, Tuberculum olfaktorium, Septum, Hypothalamus, Hippocampus, Kortex, Substantia Nigra, VTA, Hypophyse	Motorik, Kognition, Motivation, Hormonsekretion der Hypophyse

<i>Rezeptortyp</i>	<i>Vorkommen</i>	<i>Funktion</i>
D ₃	Purkinjezellen des Cerebellums, Tuberculum olfactorium, Nucleus Accumbens, Hypothalamus, Substantia Nigra, VTA	Motivation
D ₄	Cingulum, entorhinaler Kortex, lateraler Nucleus des Septums, medialer präoptischer Nucleus, Hippocampus, Cerebellum, Medulla Oblangata	unbekannt
D ₅	Hippocampus, parafasciculärer Nucleus des Thalamus, lateraler Nucleus mamillarius, Hypothalamus	unbekannt

Die dopaminerge Signaltransmission wird zum einen durch Dopamintransporter (DAT) beendet, die das Dopamin zurück in die Zelle befördern und in der Präsynapse zum größten Teil wieder in die Vesikel einbauen. Des Weiteren wird Dopamin über die Enzyme COMT und MAO B (siehe auch *Abbildung 1*) verstoffwechselt. Je nach Gehirnregion ist das Verhältnis, ob die Enzyme oder DAT stärker an der Beendigung beteiligt sind, unterschiedlich (Moore & Bloom, 1978).

Obwohl das dopaminerge System so stark an motivationalen und kognitiven Prozessen beteiligt ist, ist seine Rolle bei der Verarbeitung affektiver Stimuli unklar und bisher wenig erforscht. Hariri und Kollegen (2002) untersuchten die Verarbeitung negativer Stimuli in der Amygdala mittels fMRT vor und nach einer Dextroamphetamin-Gabe. (Dextro-)Amphetamin blockiert die Wirkung von Dopamin- und Noradrenalintransportern an der synaptischen Zelle und erhöht so die dopaminerge Signalübertragung. Es zeigte sich nach der

Dextroamphetamin-Gabe eine verstärkte Reaktion der Amygdala auf die Präsentation negativer Stimuli. Takahashi und Kollegen (2005) hingegen verwendeten Sultoprid, ein selektiver DA D₂-Rezeptor-Antagonist. Auch in dieser Studie wurden gesunden Versuchspersonen negative sowie neutrale Bilder präsentiert. Durch das Medikament erniedrigte sich die Aktivierung im limbischen System sowie dem visuellen Kortex, Cerebellum und dem Mittelhirn bei der Präsentation negativer Stimuli. Frontale, temporale und parietale Bereiche waren auf der anderen Seite stärker aktiviert. In einer weiteren Studie (Franken, Nijs, & Peppinkhuizen, 2008) wurde Bromocriptin, ein D₂-Agonist, und Haloperidol, ein D₂-Antagonist, eingesetzt. Es wurden ereigniskorrelierte Potentiale im EEG bei der Präsentation emotionaler Stimuli untersucht. In diesem Fall zeigte sich jedoch keine Veränderung der LPP (Late Positive Potential) und EPN (Early Posterior Negativity), sowohl bei der Gabe des D₂-Antagonisten als auch des D₂-Agonisten. Die LPP und EPN gelten als neuronale Korrelate der emotionalen Verarbeitung. Die Hinweise, in wie weit Dopamin in der Verarbeitung affektiver Stimuli eine Rolle spielt, sind also unterschiedlich - wie und in welcher Form muss zudem noch weiter untersucht werden.

1.2 Der funktionelle Val₁₅₈Met Polymorphismus des COMT Gens

Wie schon in den vorherigen Kapiteln erwähnt, spielt das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) eine wichtige Rolle beim Abbau von Neurotransmittern aus der katecholaminergen Familie wie Dopamin und Noradrenalin (Axelrod, 1957). Es existieren zwei unterscheidbare Isoformen des menschlichen Enzyms. Zum einen gibt es die membrangebundene Form (MB-COMT; 1,5-kb), die vor allen Dingen in Neuronen zu finden ist, und die lösliche Form (S-COMT; 1,3-kb), die verstärkt in Gliazellen lokalisiert wurde und daher im Weiteren eine untergeordnete Rolle spielt (Rivett, Francis, & Roth, 1983). MB-COMT besitzt ein zusätzliches Segment von 50 Aminosäuren (Tenhunen et al., 1994). Beide Isoformen von COMT werden im ganzen menschlichen zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert (Hong, Shu-Leong, Tao, & Lap-Ping, 1998). COMT ist in einem einzelnen Gen enkodiert, welches sich auf Chromosom 22 (22q11.1 – q11.2) befindet. Das autosomale Gen besteht aus 6 Exons, wobei Exon 1 und 2 nicht codierend sind. Für S-COMT befindet sich der

Promoter (P1) in Exon 3, für das längere MB-COMT ist der Promoter (P2) in Exon 1 lokalisiert.

Für das COMT-Gen wurden mehrere Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP, engl. Single Nucleotide Polymorphism) beschrieben (Lachman et al., 1996; Meyer-Lindenberg et al., 2006). Ein SNP ist eine genetische Punktmutation, bei der eine der vier Nukleotid-Basen, Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T), durch eine andere Base ausgetauscht wird. Dieser Austausch kann dazu führen, dass das Codon dann für eine andere Aminosäure codiert (codingSNP). Falls dieser Aminosäureaustausch zu einer Veränderung der Proteinfunktion führt, spricht man von einem funktionellen Einzelnukleotidpolymorphismus. Der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus (rs 4680) ist solch ein funktioneller Polymorphismus innerhalb des COMT-Gens. Bei diesem speziellen SNP wird Guanin durch Adenin am Codon 158 bei der MB-COMT-Variante (äquivalent Codon 108 bei der S-COMT-Variante) ausgetauscht. Dieser Austausch führt dazu, dass die Aminosäure Valin (Val) durch Methionin (Met) substituiert wird (Lachman, et al., 1996). Es konnte festgestellt werden, dass das Enzym mit Met₁₅₈ eine thermolabilere Struktur aufweist (Lotta et al., 1995). Diese erhöhte Thermolabilität bedeutet, dass bei Met₁₅₈ das Enzym bereits bei einer niedrigeren physiologischen Temperatur (37°C) denaturiert. Die Enzymaktivität dieser Enzyme ist damit geringer als bei Enzymen mit einer niedrigeren Thermolabilität. Im Falle des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus zeigte sich in humanem Post-Mortem-Gewebe, dass - bei einer homozygoten Ausprägung von Met (Met/Met) - COMT eine drei- bis vierfach geringere Enzymaktivität aufweist als bei einer homozygoten Ausprägung von Val (Val/Val) (Chen et al., 2004). Die beiden Allele des COMT-Gens verhalten sich codominant, d.h. bei einer heterozygoten Ausprägung des COMT-Gens (Val/Met) zeigt sich eine mittlere Enzymaktivität (Weinshilboum, Otterness, & Szumlanski, 1999). Die Genotypverteilung in kaukasischen Humanpopulationen liegt ungefähr bei 23% Homozygotität für Val, 27% Homozygotität für Met und 50 % Heterozygotität (McLeod, Fang, Luo, Scott, & Evans, 1994). Dabei ist diese Verteilung als spezifisch für kaukasische Populationen anzusehen und sollte nicht für andere ethnische Populationen generalisiert werden.

Bei männlichen COMT-Knockout-Mäusen wurde ein zwei- bis dreifach erhöhter Dopaminspiegel im präfrontalen Kortex im Vergleich zu Wildtypmäusen gefunden (Gogos et al., 1998). Dieser Unterschied zeigte sich weder im Striatum noch im Hypothalamus. Der Dopaminspiegel von weiblichen COMT-Knockout-Mäusen unterschied sich hingegen in keinem Hirnareal von dem Dopaminspiegel der Wildtypmäuse. Zudem zeigte sich sowohl bei den männlichen als auch den weiblichen Knockout-Mäusen keine Veränderung im Noradrenalin Spiegel. Bemerkenswerterweise zeigten die weiblichen Knockout-Mäuse verstärkt ängstliches Verhalten, obwohl bei den Weibchen der Dopaminspiegel nicht verändert war. Ein Unterschied, der wiederum bei den männlichen Mäusen nicht auftrat. Diese Studie zeigt damit auch, dass COMT trotz autoomaler Vererbung möglicherweise ein sexuell dimorphischen Effekt hat. Als Wirkweise wird neben anderen Möglichkeiten besonders eine inhibitorische Regulation durch Östrogen in Erwägung gezogen (Harrison & Tunbridge, 2008). Das Konzept der COMT-Knockout-Mäuse in dieser Studie sind jedoch nur begrenzt mit einem Polymorphismus zu vergleichen, da bei dem *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus die Aktivität des Enzyms zwar verändert, jedoch nicht völlig inaktiv ist. Daher wurde an einem anderen Mausmodell (Papaleo et al., 2008) die Auswirkungen von Veränderungen in COMT nochmals untersucht. In diesem Fall wurde eine Maus verwendet, die verstärkt Valin exprimiert, um so ein Mausmodell zu testen, das der Wirkweise des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus näher kommt als die Knockout-Variante. Auch bei diesem Mausmodell konnte eine Veränderung in der Dopaminsynthese, nicht jedoch in der Noradrenalin-Synthese gefunden werden. Diese transgene Maus (Val-tg) wurde mit COMT-Knockout-Mäusen und Wildtypmäusen verglichen. Die erhöhte COMT-Aktivität führte bei den Val-Tg-Mäusen zu schlechteren Leistungen im „Attentional Set-shifting“ und bei Arbeitsgedächtnis- und Wiedererkennungsaufgaben. Zudem zeigte sich eine verminderte Stress- und Schmerzreaktion. Bei den COMT-Knockout-Mäusen (am ehesten vergleichbar mit der humanen Met-Variante) hingegen war eine bessere Leistung bei Arbeitsgedächtnisaufgaben zu sehen und, äquivalent dazu, eine erhöhte Schmerz- und Stressreaktion. Die Gabe von Amphetamin verbesserte die Arbeitsgedächtnisleistung bei den Val-tg-Mäusen und verschlechterte im Gegenzug die Arbeitsgedächtnisleistung bei Wildtyp-

Mäusen. Dies weist auf einen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang zwischen kognitiven Prozessen und Dopamin hin.

Es kann nur eingeschränkt von Tierstudien auf das menschliche zentrale Nervensystem geschlossen werden. Bemerkenswerterweise spiegelten sich jedoch die Ergebnisse der Tiermodelle in den Ergebnissen von Humanstudien wider. Auch aufgrund dieser Tierstudien wurde der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus mit Unterschieden in der kognitiven und emotionalen Verarbeitung von Reizen in Verbindung gebracht. Forschungsergebnisse hierzu sollen im Folgenden näher beschrieben werden.

1.2.1 Auswirkung auf kognitive Verarbeitung

Durch den möglichen Zusammenhang zwischen dem *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus und Schizophrenie gelangten auch kognitive Prozesse in den Fokus der Aufmerksamkeit. Genetische Kopplungsanalysen¹ lokalisierten mehrere mögliche Regionen, die mit der Erblichkeit der Schizophrenie in Verbindung stehen könnten, darunter Regionen auf den Chromosomen 1q, 6p, 8p, 13q und 22q (Brzustowicz, Hodgkinson, Chow, Honer, & Bassett, 2000; Pulver, Karayiorgou, Lasseter, et al., 1994; Pulver, Karayiorgou, Wolynec, et al., 1994; Straub et al., 1995). Da bei schizophrenen Erkrankungen das dopaminerge System eine wesentliche Rolle spielt und das Gen für COMT auf Chromosom 22q lokalisiert wurde, wurde in mehreren Studien untersucht, ob nicht möglicherweise der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus mit einer Vulnerabilität für Schizophrenie assoziiert werden kann. Dabei wurde die Hypothese formuliert, dass das Val-Allel durch eine erhöhte Aktivität des Enzyms mit einer erhöhten Vulnerabilität für Schizophrenie einhergeht. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien waren inkonsistent und es konnte so nicht geklärt werden, in wie weit der *COMT* Polymorphismus mit dem Risiko für Schizophrenie zusammenhängen könnte (Fan et al., 2005; Glatt, Faraone, & Tsuang, 2003; Hosak, 2007; Witte & Floel, 2012). Als Ursache für die inkonsistenten Ergebnisse sahen viele Autoren die Komplexität der Erkrankung, die sich auch in der Benennung mehrerer Subtypen widerspiegelt. Daher ging

¹ Kopplungsanalysen (Linkage Analysis) untersuchen, inwiefern mehrere Merkmale innerhalb einer Familie überzufällig häufig zusammen vererbt werden. Man geht davon aus, dass Merkmale, für die diese Überzufälligkeit zutrifft, nah beieinander auf dem gleichen Chromosom lokalisiert sind, weil die räumliche Nähe die Wahrscheinlichkeit für eine Trennung der Gene für diese Merkmale verringert.

man davon aus, dass es zielführender wäre, Zusammenhänge zwischen spezifischen verstärkt biologisch-orientierten Eigenschaften, die sowohl bei den Erkrankten als auch ihren gesunden nahen Verwandten zu finden sind, und dem Gen zu untersuchen als zwischen dem Vollbild der Erkrankung und dem Gen. Diese biologisch-orientierten Eigenschaften liegen damit auf einem Kontinuum zwischen dem Geno- und Phänotyp und werden daher auch als Endophänotypen bezeichnet (Gottesman & Gould, 2003; Gottesman & Shields, 1967; Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006). Für die Schizophrenie gelten die abnormale Funktion des Präfrontalen Kortex (PFK) und damit einhergehend spezifische kognitive Prozesse, die sogenannten Exekutivfunktionen, als solch biologisch-orientierten Eigenschaften. Unter Exekutivfunktionen werden die Funktionen verstanden, die das Verhalten im Hinblick auf die Umwelt steuern. Darunter fallen Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozesse, aber auch Verhaltensregulation und motivationale Aspekte. Die Exekutivfunktionen werden anatomisch dem PFK zugeordnet.

Eine der ersten Studien, die mit dieser Begründung die Auswirkung des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus auf Exekutivfunktionen explorierte, war eine Studie von Egan und Kollegen im Jahr 2001 (Egan et al., 2001). Da diese Studie an der genetischen Grundlage der Schizophrenie und weniger an der präfrontalen Funktion an sich interessiert war, wurden als Stichproben Patienten mit Schizophrenie, ihre gesunden Geschwister und Kontrollprobanden gewählt. Um präfrontale Defizite zu untersuchen, wurden zwei verschiedene Ansätze gewählt. Zum einen wurde die Leistung im Wisconsin Card Sorting Test (WCST) erhoben. Der WCST ist ein häufig verwendeter Test zur Messung der Exekutivfunktionen, bei dem Karten anhand bestimmter Regeln zueinander zugeordnet werden sollen. Diese Regel, die selbstständig erkannt werden muss, wird nach mehreren Durchgängen immer wieder geändert. Eine schlechtere Leistung im WCST ist sowohl bei schizophrenen Patienten als auch ihren gesunden Geschwistern zu finden. Auch in dieser Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen den schizophrenen Patienten und ihren Geschwistern, jedoch eine schlechtere Leistung im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Zudem ergab sich ein Unterschied im Hinblick auf Variationen durch den *COMT* Polymorphismus, der nicht mit den Versuchsgruppen interagierte.

Val/Val-Homozygote schnitten im WCST schlechter ab als Heterozygote oder Met/Met-Homozygote.

Zum anderen wurde in dieser Studie die präfrontale Aktivierung bei der N-Back-Aufgabe mittels fMRT-Messung untersucht. Bei der N-Back-Aufgabe werden verschiedene Stimuli nacheinander gezeigt, die sich randomisiert wiederholen. Die Probanden sollen angeben, ob der gerade gezeigte Stimulus mit einem vorherigen Stimulus übereinstimmt. Je nach Instruktion wird der Stimulus mit dem vorhergehenden (1-Back) oder länger zurückliegenden Stimuli (2-Back, 3-Back) verglichen. Im fMRT ist zu sehen, dass diese Aufgabe den dorsolateralen präfrontalen Kortex und weitere Netzwerke, die mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert sind, aktiviert. Schizophrene Patienten und ihre gesunden Geschwister schneiden bei dieser Aufgabe nicht schlechter ab, jedoch zeigt sich eine verstärkte Aktivierung der genannten Hirnareale im Vergleich zu Gesunden in beiden Gruppen. Dies wird als ineffizientere Leistung interpretiert, die kompensatorisch erbracht werden muss, um die Aufgabe vergleichbar gut zu bearbeiten. Im Hinblick auf den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus zeigte sich in dieser Studie von Egan und Kollegen (2001) bei Val/Val-homozygoten eine verstärkte Aktivierung im dorsolateralen Präfrontalkortex im Vergleich zu beiden anderen Gruppen, was wiederum als Defizit assoziiert mit dem Val-Allel gedeutet wurde.

Dieser Studie folgte eine Vielzahl von Studien, die den Zusammenhang zwischen dem *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus und kognitiven Prozessen sowohl auf der Verhaltensebene als auch der physiologischen Ebene untersuchten. Die Ergebnisse waren sehr unterschiedlich (Dickinson & Elvevag, 2009). In verschiedenen Metaanalysen ergab sich auf der Verhaltensebene sowohl im WCST als auch der N-Back-Aufgabe eine sehr geringe Effektstärke, so dass mit einer hohen Wahrscheinlichkeit angenommen werden muss, dass sich auf der Verhaltensebene die verschiedenen *COMT*-Genotypen nicht unterscheiden (Barnett, Scoriels, & Munafo, 2008; Dickinson & Elvevag, 2009). Auf der hirnhysiologischen Ebene ist dies jedoch anders. Mier und Kollegen (Mier, Kirsch, & Meyer-Lindenberg, 2010) führten eine Metaanalyse zum Einfluss des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus auf die präfrontale Aktivierung durch. Für Paradigmen, die die Leistung der Exekutivfunktionen untersuchen,

konnte ein Zusammenhang zwischen dem Val-Allel und einer verstärkten Aktivierung im Präfrontalkortex festgestellt werden. Die Effektstärke lag bei $\Delta = -0,91$. Diese verstärkte Aktivierung wurde wie zuvor schon von Egan und Kollegen als kompensatorische Anstrengung verstanden. Aus den Ergebnissen dieser Metaanalysen kann geschlossen werden, dass für Endophänotypen auf der hirnpfysiologischen Ebene von höheren Effektstärken ausgegangen werden kann als für Endophänotypen auf der Verhaltensebene. Zum anderen scheint es, dass zumindest auf der hirnpfysiologischen Ebene das Val-Allel mit defizitären Exekutivfunktionen, gemessen über die Aktivierung im Präfrontalkortex, assoziiert ist.

Die Leistung des Präfrontalkortex wird vor allen Dingen über das dopaminerge System moduliert (Goldman-Rakic, 1998). Es wird angenommen, dass der Zusammenhang zwischen Dopamin und PFK-Funktionen umgekehrt u-förmig und nicht linear ist, d.h. sowohl zu wenig als auch zu viel Dopamin wirken sich negativ auf die Leistung des Präfrontalkortex aus (Goldman-Rakic, 1998; G. V. Williams & Goldman-Rakic, 1995). Eine Studie von Mattay und Kollegen (Mattay et al., 2003) zeigte sehr elegant, dass die Variationen des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus wahrscheinlich auf der linken Seite des umgekehrt u-förmigen Verlaufs anzuordnen sind. In dieser Studie wurde Probanden doppelblind placebo-kontrolliert Amphetamin verabreicht. Nach der Gabe des Amphetamins wurde die präfrontale Aktivierung mittels fMRT bei der Ausführung des WCST gemessen. Bei Probanden, die ein Placebo erhalten hatten, zeigte sich der zu erwartende Effekt: Val-Homozygote zeigten eine höhere, ineffizientere Aktivierung im Präfrontalkortex als Met-Homozygote. Bei Gabe von Amphetamin kehrte sich der Effekt um: Nun wiesen Met-Homozygote die ineffizientere, höhere Aktivierung auf als die Val-Homozygoten. Dies könnte bedeuten, dass Met-Homozygote unter normalen Bedingungen am Optimum der dopaminergen Signalübertragung liegen. Dieses Optimum (siehe *Abbildung 3*) erreichen Val-Homozygote erst durch die Gabe von Amphetamin, was die dopaminerge Signalübertragung erhöht. Dieses Ergebnis wurde durch eine weitere Studie bestätigt, die Tolcapon, ein COMT-Inhibitor, statt Amphetamin verwendete (Farrell, Tunbridge, Braeutigam, & Harrison, 2012). In der Placebogruppe zeigte sich eine bessere Leistung der Met-Allel-Träger bei Bearbeitung der N-Back-Aufgabe im Gegensatz zu den Val-Allel-Trägern. Nach

der Gabe von Tolcapon jedoch erzielten die Val-Allel-Träger ein besseres Ergebnis als die Met-Allel-Träger, so dass auch hier sich ein umgekehrt u-förmiger Verlauf abzeichnete.

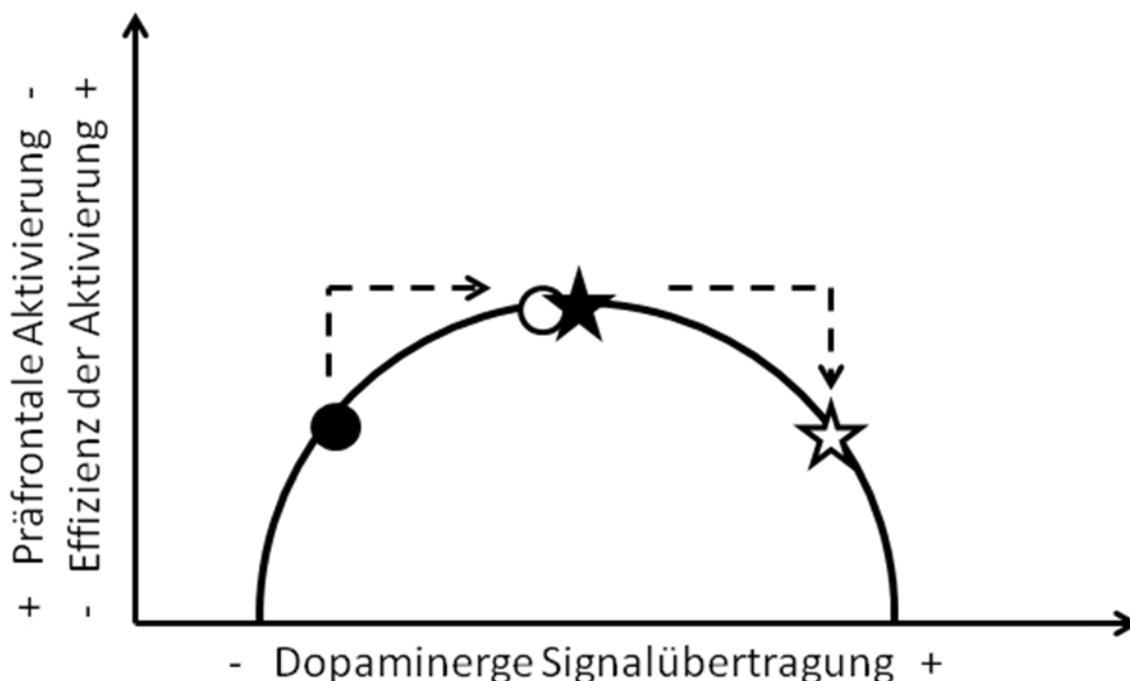


Abbildung 3: Die dopaminerge Signalübertragung in Relation zur Präfrontale Aktivierung (Abbildung in Anlehnung an Matthey et al., 2003).

● Homozygote Val-Allel-Träger/ Placebogruppe ○ Homozygote Val-Allel-Träger/ Amphetamingruppe ★ Homozygote Met-Allel-Träger/ Placebogruppe ☆ Homozygote Met-Allel-Träger/ Amphetamingruppe

In einer Postmortem-Studie stellten Akil und Kollegen (Akil et al., 2003) fest, dass das Val-Allel mit einem erhöhten Dopaminspiegel im Mittelhirn korrelierte. Möglicherweise moduliert der *COMT*-Polymorphismus auch die Interaktion zwischen Präfrontalkortex und Mittelhirn und zwar insofern, dass eine geringere dopaminerge Signalübertragung präfrontal - verursacht durch einen schnelleren Abbau von Dopamin durch das Val-Allel - reziprok zu einem erhöhten Dopaminspiegel im Mittelhirn führt. Diesen Zusammenhang zwischen dopaminergem Signalübertragung im Präfrontalkortex und Mittelhirn untersuchten Meyer-Lindenberg und Kollegen (Meyer-Lindenberg et al., 2005) in vivo in einer PET-Studie. Sie fanden im Mittelhirn bei homozygoten Val-Allel-Trägern eine höhere Dopamin-„Uptake“-Rate als bei homozygoten Met-Allel-Trägern im „Resting-State“. Sie gingen davon aus, dass die höhere Dopaminsynthese im Mittelhirn durch eine niedrigere Dopaminverfügbarkeit

im Präfrontalkortex verursacht wurde. Das nächste Kapitel soll einen Einblick geben, wie *COMT* in unterschiedlicher Weise präfrontale und limbische/ striatale Areale beeinflussen könnte.

1.2.2 *COMT* und die tonische/phasische Dopaminhypothese

Obwohl *COMT* im gesamten Gehirn exprimiert wird, ist *COMT* nicht in allen Bereichen des Gehirns in gleicher Weise an der dopaminergen Signalübertragung beteiligt. Dies liegt vor allen Dingen an der Unterscheidung von tonischem und phasischem Dopamin (Grace, 2000). Im limbischen System und im Striatum wird Dopamin über zwei Prozesse reguliert. Zum einen wird hochamplitudig Dopamin als Antwort auf relevante Stimuli ausgeschüttet. Dies wird auch als phasisches Dopamin bezeichnet und zielt auf die postsynaptische D₂-Aktivierung weiterer Neuronen. Diese phasische Signalübertragung wird im Mittelhirn hauptsächlich durch die Wiederaufnahme in die Präsynapse mittels Dopamintransporter beendet. Neben dem phasischen Dopamin wird konstant eine niedrige Menge an Dopamin ausgeschüttet. Dieses niedrige Dopamin ist nicht Ziel des schnellen Reuptake-Prozesses und gelangt so außerhalb der synaptischen Spalte. Das nun extrazelluläre Dopamin wird als tonisches Dopamin bezeichnet und stimuliert wiederum inhibitorische D₁-Autorezeptoren. Zusätzlich werden D₁-Rezeptoren durch kortikostriatare glutaminerge Neuronen stimuliert. Die Stimulation der Autorezeptoren erniedrigt die Reaktivität des Neurons, so dass phasische Dopaminausschüttungen inhibiert werden. In dieser Art reguliert das tonische Dopamin die Reaktivität des phasischen Dopamins auf aktivierende Stimuli. Wie erwähnt wird in subkortikalen Bereichen phasisches Dopamin schnell durch einen Reuptake durch Dopamintransporter beendet. Dieser Reuptake wird nicht von *COMT* beeinflusst, da *COMT* vor allen Dingen extrazellulär zu finden ist. *COMT* hat erst einen Einfluss im Katabolismus von extraneuronalem, tonischen Dopamin in Gliazellen und postsynaptischen Neuronen, d.h. wenn das Dopamin die synaptische Spalte verlassen hat.

Eine höhere Aktivität von *COMT* (wie beim Val-Allel) verursacht damit eine selektive Erniedrigung des tonischen Dopamins subkortikal und erhöht damit die Aktivierung von phasischen Dopamin-Aktivierungen. Im Gegensatz dazu erhöht eine niedrigere aktive Form von *COMT* (Met-Allel) das tonische

Dopamin und erniedrigt damit die phasische Dopaminübertragung subkortikal (Bilder, Volavka, Lachman, & Grace, 2004).

Im präfrontalen Kortex sind die regulatorischen Mechanismen der dopaminergen Signalübertragung jedoch anders, da im PFC weniger Dopamintransporter verfügbar sind als in subkortikalen Arealen. Dies ist wahrscheinlich auch der Grund, warum im PFK mehr extrazelluläres Dopamin zu finden ist als im Striatum. Generell ist die Annahme, dass im präfrontalen Kortex aufgrund der geringen Mengen an Dopamintransportern das meiste Dopamin über einen Reuptake an noradrenergen Präsynapsen abgebaut wird. Dafür muss Dopamin über lange Strecken diffundieren, bevor es über einen Reuptake deaktiviert werden kann. Bei diffundierendem Dopamin hat COMT einen stärkeren Einfluss im Katabolismus und somit besonders auch auf D₁-Rezeptoren. Im PFC erhöht Met-Allel somit die gesamte Dopaminkonzentration, wohingegen Val die gesamte Dopaminkonzentration erniedrigt (Bilder, et al., 2004).

Zusammengefasst bedeutet dies, in subkortikalen Regionen erhöht Met das tonische Dopamin und erniedrigt das phasische Dopamin. Dies heißt auch, Met erhöht die Funktionen, die mit dem tonischen Dopaminsystem assoziiert sind. Im präfrontalen Kortex wird durch Met das Dopaminlevel generell erhöht und damit auch die D₁-Stimulation. Im Gegensatz dazu erhöht Val subkortikal über die Erniedrigung des tonischen Dopamins das phasische Dopamin und damit D₂-Aktivierung. Im präfrontalen Kortex erniedrigt es die D₁-Neurotransmission.

Diese unterschiedliche Wirkung des *COMT* Polymorphismus in präfrontalen und subkortikalen Bereichen soll sich auf die Stabilität und Flexibilität kognitiver Funktionen auswirken. Die Pyramidalzellen des dorsolateralen PFK und ihre striatalen Projektionsziele sind maßgeblich an der anhaltenden Aktivität der neuronalen Netzwerke beteiligt, in die sie eingefügt sind. Diese anhaltende Aktivität hängt stark von den Antworten der präfrontalen Pyramidalneuronen durch D₁-Rezeptor-Stimulationen und tonischen Dopaminübertragungen in subkortikalen Bereichen ab. Phasisches Dopamin und somit die D₂-Stimulation erhöht die Plastizität der Aktivierungszustände und unterdrückt die anhaltende Aktivierung dieser neuronalen Netzwerke. Dies ermöglicht den Wechsel in andere Aktivierungszustände. Nach Durstewitz und

Kollegen (Durstewitz & Seamans, 2002) führt eine anhaltende D₁-Aktivierung dazu, dass eine Stabilität aufgebaut wird, die unkontrollierte, spontane Sprünge verhindert, z.B. spontane Aktivierungen durch aufgabenirrelevante Repräsentationen. Somit sind bei einer verstärkten D₁-Stimulation (Met) die zu erreichenden Schwellen erhöht, um von einem Zustand in den anderen zu wechseln. Die Ausschüttung von phasischem Dopamin und D₂-Aktivierung (Val) sind hingegen mit dem Update bei neuen Informationen assoziiert. Bilder ordnet kognitive Stabilität und tonische Aktivität dorsomedialen und dorsolateralen Bereichen zu und kognitive Flexibilität mehr orbitofrontalen und ventrolateralen Bereichen. Zusammengefasst gehen Bilder und Kollegen davon aus, dass das Val-Allel zu einer erhöhten kognitiven Flexibilität und das Met-Allel zu einer erhöhten kognitiven Stabilität führen.

Die Wirkung des *COMT* Polymorphismus auf kognitive Variablen wurde bis zu dieser Hypothese vor allen Dingen mit der N-Back-Aufgabe und dem Wisconsin Card Sorting Test (WCST) untersucht - beides Paradigmen, die sowohl kognitive Flexibilität als auch Stabilität verlangen. An diesen Studien konnte daher Bilders Hypothese nicht überprüft werden. Es folgten jedoch Studien, die Paradigmen verwendeten, die gezielt zwischen Flexibilität und Stabilität unterschieden. In einer Studie mit schizophrenen Patienten setzten Nolan und Kollegen (Nolan, Bilder, Lachman, & Volavka, 2004) den „Competing Programs Task“ ein. Bei dieser Aufgabe sehen die Probanden jeweils ein oder zwei Reize und müssen darauf per Tastendruck reagieren. In den „Imitate“-Blöcken sollen die Probanden so oft drücken, wie sie Stimuli sehen, das bedeutet, ein Stimulus heißt ein Tastendruck, zwei Stimuli zwei Tastendrucke. In den „Reversal“-Blöcken müssen sie jeweils umgekehrt die Taste drücken, das bedeutet, ein Stimulus heißt zwei Tastendrucke, zwei Stimuli heißt ein Tastendruck. Die Ergebnisse zeigten, dass Met-Allel-Träger weniger Fehler in den „Imitate“-Blöcken machten als die Val-Allel-Träger. In der „Reverse“-Bedingung ergab sich kein Unterschied zwischen den Genotypen, jedoch taten sich die Met-Allel-Träger schwerer von einer zu anderen Instruktion („Imitate“ vs. Reversal“) zu wechseln. Diese Studie scheint tatsächlich darauf hinzuweisen, dass Met-Allel-Träger eine höhere kognitive Stabilität aufweisen, dafür jedoch nicht so flexibel reagieren können. Colzato und Kollegen (Colzato, Waszak, Nieuwenhuis, Posthuma, & Hommel, 2010) hingegen testeten Bilders Hypothese an gesunden

Probanden. Auch sie nahmen die Zeit, die ein Proband braucht, um von einer zu einer anderen Aufgabe zu wechseln, als Index für kognitive Flexibilität. Colzato und Kollegen gingen davon aus, dass je kürzer die Zeitdauer zwischen den Aufgaben wäre, desto stärker würde ein Mangel an Flexibilität hervortreten, denn umso weniger konnten die Probanden sich auch auf einen Wechsel einstellen. Homozygote und heterozygote Met-Allel-Träger brauchten länger, um sich auf einen Aufgabenwechsel einzustellen, wenn die Vorbereitungszeit kürzer war. Bei einer längeren Vorbereitungszeit konnte kein Unterschied zwischen den Genotypgruppen gefunden werden. Dieses Ergebnis widerspricht der bisherigen Annahme, dass das Met-Allel immer mit einer besseren kognitiven Leistung assoziiert werden kann. Bei Aufgaben, die unter Zeitdruck kognitive Flexibilität verlangen, scheint das Val-Allel wie von Bilder vorhergesagt von Vorteil zu sein. Diese Annahme konnte in einer weiteren Studie (Schulz et al., 2012) mit einem anderen Paradigma nochmals bestätigt werden. In diesem Fall wurde ein „Change Detection Task“ verwendet. Die Probanden sahen zwei Balken und mussten in 75% der Fälle erkennen, ob sich die Helligkeit eines Balkens verändert. In 25% der Fälle trat nur ein Helligkeitswechsel auf, ohne dass sich sonst etwas veränderte. In weiteren 25% der Fälle wechselte der Balken, der seine Helligkeit veränderte, zusätzlich noch die Orientierung. In den verbleibenden 25% der 75% veränderte ein Balken die Helligkeit und ein Balken veränderte die Orientierung. Es kann davon ausgegangen werden, dass die letzte Bedingung am meisten kognitive Ressourcen verlangt. In der vierten (25%) Bedingung änderte sich nur die Orientierung eines Balkens und es gab keine Helligkeitsveränderung. In diesem Fall sollten die Versuchspersonen auf den Orientierungswechsel reagieren. Interessanterweise gab es keinen Unterschied zwischen den *COMT*-Genotypgruppen in den Bedingungen, in denen die Probanden auf den Helligkeitswechsel reagieren sollten. Jedoch in der Bedingung, in der auf den Orientierungswechsel reagiert werden musste, was nur in 25% der Fälle passierte, machten die homozygoten Met-Allel-Träger signifikant mehr Fehler als die anderen zwei Gruppen. Die Autoren interpretierten dies als ein Mangel an Flexibilität assoziiert mit dem Met-Allel. Der *COMT*-Genotyp hatte bemerkenswerterweise keinen Einfluss in den anderen drei Bedingungen, die eine reine Kontrolle der Aufmerksamkeit bei verschiedenen Maßen an

Aufmerksamkeitskonflikten verlangte. Der funktionelle DAT1-Polymorphismus, der die Effizienz der Dopamintransporter variiert, hatte keinen Einfluss auf die Leistung in den vier Bedingungen des Change Detection Tasks.

1.2.3 Auswirkung auf emotionale Verarbeitung

Neben dem möglichen Zusammenhang zwischen Schizophrenie und dem *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus wurden darüber hinaus die Auswirkungen des Polymorphismus auf eine ganze Reihe von psychischen Störungen untersucht. Dabei standen vor allen Dingen die psychischen Erkrankungen im Vordergrund, bei denen explizit das dopaminerge System den Forschungsschwerpunkt bildet wie ADHS oder Suchterkrankungen, aber auch die affektiven Erkrankungen blieben nicht unberücksichtigt. Dabei wurden die depressive und bipolare Erkrankung, die Zwangsstörung, Anorexia Nervosa, die Posttraumatische Belastungsstörung sowie die Panikstörung untersucht (Hosak, 2007; Kolassa, Kolassa, Ertl, Papassotiropoulos, & De Quervain, 2010; Valente et al., 2011; vgl. Witte & Floel, 2012). Bis auf die Panikstörung waren die Ergebnisse für die affektiven Erkrankungen wie bei der Schizophrenie inkonsistent und lassen keinen Rückschluss auf einen Zusammenhang zwischen einer Veränderung von COMT und einer erhöhten Vulnerabilität für die jeweilige Erkrankung zu. Für die Panikstörung konnte eine Metaanalyse aufzeigen, dass der Val-Genotyp bei kaukasischen Frauen eine Risikovariante für Panikerkrankungen darstellt, während der Val-Genotyp bei asiatischen Frauen eine protektive Variante darstellt (Domschke, Deckert, O'Donovan M, & Glatt, 2007). Dies zeigt, wie sehr geschlechtsspezifische und interkulturelle Unterschiede in der Genetik einen Einfluss haben können. Trotz der eindeutigen Ergebnisse dieser Metaanalyse muss einschränkend bemerkt werden, dass im Gesamten nur sechs Studien in die Analyse eingingen, die wiederum in die zwei Bedingungen kaukasisch und asiatisch gepoolt wurden. So verblieben in der asiatischen Gesamtstichprobe nur 258 Patienten und in der kaukasischen Gesamtstichprobe 305 Patienten. Das Ergebnis für die kaukasische Stichprobe konnte 2010 nochmals repliziert werden (Annerbrink et al., 2010). Auch diese Studie ergab eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Val-Allel in der Gruppe der Panikpatienten, wenn auch kein Einfluss des Geschlechts gefunden wurde.

Aufgrund dieser schwierigen Ergebnisse schien auch in diesem Feld das Endophänotypenkonzept einen hoffnungsvoller Ansatz zu sein, um den Einfluss des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus auf emotionale Prozesse besser verstehen zu können. Allerdings wurden in der Emotionsverarbeitung bisher weitaus weniger Studien durchgeführt als bei kognitiven Prozessen.

Domschke und Kollegen (Domschke et al., 2008) zeigten einer Gruppe von Panikpatienten Gesichter mit neutralem, ängstlichem, glücklichem oder wütendem Gesichtsausdruck, während sie eine fMRT-Messung durchführten. Bei den Val-Allel-Trägern der Panikpatienten konnte eine erhöhte Aktivierung der rechten Amygdala bei der Präsentation von ängstlichen Gesichtern festgestellt werden. Bei der Präsentation von glücklichen, wütenden und ängstlichen Gesichtern zeigte sich zusätzlich eine erhöhte Aktivierung im orbitofrontalen und ventromedialen Präfrontalkortex bei den Val-Allel-Trägern im Vergleich zu homozygoten Met-Allel-Trägern. Dieses Ergebnis entspricht vermeintlich dem Ergebnis, dass das Val-Allel mit dem Auftreten der Panikstörung korreliert ist. Allerdings wurde in dieser Studie kein Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe angestellt, so dass aus dieser Studie nicht hervorgeht, ob die Ergebnisse spezifisch für Panikpatienten sind oder eher unabhängig von der Erkrankung auftreten, wie man es in der Studie von Lelli-Chiesa und Kollegen (Lelli-Chiesa et al., 2011) sieht. In diesem Fall wurden eine Gruppe von Patienten mit einer bipolaren Erkrankung, ihre Verwandten und eine Kontrollgruppe mittels fMRT untersucht. Die Versuchspersonen sahen neutrale und traurige Gesichter und sollten per Tastendruck diese Gesichter nach ihrem emotionalen Gesichtsausdruck klassifizieren. Auch hier wurde eine erhöhte Aktivierung der Amygdala bei Val-Allel-Trägern gefunden - diese Aktivierung war tatsächlich unabhängig vom Status der Erkrankung und zeigte sich in allen drei Gruppen. Zudem war eine erhöhte Aktivierung im ventrolateralen und ventromedialen Präfrontalkortex bei allen drei Gruppen zu finden, allerdings bei den Met-Allel-Trägern. In dieser Studie kann man erkennen, dass nur der Vergleich mit gesunden Probanden die Möglichkeit gibt, die Erkrankung von der Nichterkrankung zu differenzieren. Daher sollen zuerst Studien bei gesunden Probanden betrachtet werden, um diese Ergebnisse einordnen zu können.

Smolka und Kollegen führten 2005 (Smolka et al., 2005) die erste Studie durch, die das Zusammenspiel zwischen dem *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus und emotionaler Verarbeitung auf neuronaler Ebene mittels fMRT bei gesunden Probanden untersuchte. Sie zeigten Männer und Frauen stratifiziert nach *COMT* positive, neutrale und negative Bilder. Bei den positiven Bildern gab es keinen Unterschied zwischen den *COMT*-Genotypgruppen. Doch bei den negativen Bildern zeigte sich eine erhöhte Aktivierung im limbischen System (linker Hippocampus, rechte Amygdala, rechter Thalamus) und in präfrontalen Arealen (bilateral ventrolateraler PFK, rechter dorsolateraler PFK) bei den Met-Allel-Trägern. In drei weiteren Studien (Lonsdorf et al., 2011; Rasch et al., 2010; Smolka et al., 2007), die ihre Analyse auf das limbische System bzw. die Amygdala beschränkten, konnte der Teileffekt in der Amygdala untermauert werden. In allen Studien war das Met-Allel mit einer erhöhten Aktivierung in der Amygdala bei negativen Bildern in einem „Passive Viewing“-Paradigma assoziiert. „Passive Viewing“ bedeutet, dass emotionale Stimuli lediglich präsentiert werden, ohne dass die Versuchspersonen in irgendeiner Weise reagieren müssen. In zwei weiteren Studien (Drabant et al., 2006; L. M. Williams et al., 2010) konnte nicht nur eine erhöhte Aktivierung der Amygdala bei der Präsentation von negativen Bildern bei den Met-Allel-Trägern gefunden werden, sondern auch in präfrontalen Arealen wie in der Studie von Smolka et al. (Smolka, et al., 2005). In der Studie von Williams et al. (2010) zeigte sich sogar eine erhöhte Aktivierung im Hirnstamm bei maskierten negativen Bildern. Die Studie von Drabant und Kollegen (2006) verwendete im Gegensatz zu den anderen Studien (Lonsdorf, et al., 2011; Rasch, et al., 2010; Smolka, et al., 2007; Smolka, et al., 2005; L. M. Williams, et al., 2010) kein Passive Viewing-Paradigma. In dieser Studie mussten die Probanden emotionale und neutrale Gesichter mit einem zusätzlich präsentierten Gesicht vergleichen und per Tastendruck angeben, ob die Gesichter übereinstimmen – der sogenannte „Face-Matching-Task“. Mit einer ähnlichen Aufgabe ergab sich bei Domschke et al. (Domschke et al., 2012) ein ganz anderes Bild. In diesem Fall wurden gesunden Versuchspersonen ein Zielstimulus in Form eines Gesichtes gezeigt und zwei Auswahlstimuli. Die Versuchspersonen mussten nun das Gesicht aus den Auswahlstimuli wählen, das mit dem Zielstimulus übereinstimmt. In dieser Studie wurden nur negative und neutrale Gesichter

verwendet. Bei den Frauen aus der Stichprobe zeigte sich eine erhöhte Aktivität in lateralen präfrontalen Bereichen, die mit dem Val-Allel assoziiert war. Auch in den Studien von Kempton und Kollegen (Kempton et al., 2009) sowie Bishop und Kollegen (Bishop, Cohen, Fossella, Casey, & Farah, 2006) schien das Val-Allel für eine höhere Reaktivität auf negative Stimuli zu sprechen. In der einen Studie bearbeiteten die Probanden die gleiche Aufgabe wie bei Lelli-Chiesa und Kollegen, bei der ängstliche und neutrale Gesichter nach ihrer Emotion klassifiziert werden müssen. Bei Frauen zeigte sich eine erhöhte Amygdalaaktivierung, die bei Val-homozygoten Frauen höher war als bei Met-homozygoten Frauen. Interessanterweise ergab eine Verhaltensstudie, bei der unterschiedliche Emotionen bei Gesichtern möglichst schnell benannt werden sollten, dass Val-homozygoten Frauen die Emotion eines traurigen Gesichtes schneller und korrekter klassifizieren konnten als Met-homozygote Frauen (Weiss et al., 2007). Dies bedeutet, dass die erhöhte Aktivierung in der Amygdala möglicherweise dazu führt, dass Emotionen besser und schneller benannt werden können. Die Frage, ob diese Fähigkeit als dysfunktional oder funktional im Hinblick auf affektive Erkrankungen einzuordnen ist, bleibt offen. In der Studie von Bishop und Kollegen (Bishop, et al., 2006) wurden emotionale Bilder als Distraktoren bei einer Matching-Aufgabe mit neutralen Häusern eingesetzt. Hier zeigte sich eine erhöhte Aktivierung in präfrontalen Bereichen verbunden mit dem Val-Allel bei negativen Distraktoren. Die Ergebnisse dieser Studie sollten vorsichtig interpretiert werden, da die Stichprobengröße sehr gering war (Val/Val=4, Val/Met=4, Met/Met=5).

Zusammengefasst scheint es so, als ob es von der Aufgabenart abhängig ist, ob das Val- oder das Met-Allel zu einer erhöhten Reaktivität auf negative Stimuli im fMRT führt. Bei Aufgaben, denen die Emotionalität der Bilder eher als Distraktor zu sehen ist, ist das Val-Allel mit einer erhöhten Aktivierung bei negativen Stimuli verbunden. Neben der Aufgabe von Bishop und Kollegen (2006) werden auch die Aufgaben zu den Distraktor-Aufgaben gezählt, in denen Emotionen klassifiziert werden müssen wie bei Kempton et al. (2009), da hier möglicherweise die kognitive Leistung des Benennens die emotionale Verarbeitung des Bildes unterdrückt. Bei so einer Aufgabe unterscheiden sich bipolare Patienten auch nicht von gesunden (Lelli-Chiesa, et al., 2011). Schwieriger ist es die „Face-Matching“-Aufgaben einzuordnen, da hier die

Ergebnisse von Domschke und Kollegen (2008) und Drabant und Kollegen (2006) sich widersprechen. Eindeutiger hingegen sind die Ergebnisse bei Aufgaben, in denen die Emotionalität der Stimuli ohne Nebenaufgabe wie bei einem Passive Viewing verarbeitet werden kann. Bei diesen Aufgaben führt das Met-Allel zu einer erhöhten Aktivierung bei negativen Stimuli in der Amygdala, aber auch in präfrontalen Arealen. Insofern scheint auch das Ergebnis in der Studie von Domschke und Kollegen spezifisch für Panikpatienten zu sein, da auch hier die emotionalen Bilder lediglich präsentiert wurden, aber in diesem Fall das Val-Allel mit einer verstärkten Aktivierung bei der Präsentation von negativen Stimuli korrelierte. Auch Ergebnisse weiterer Studien, die eine andere Messmethode, aber dennoch eine "Passive Viewing"-Aufgabe verwendeten, ergaben dieses Muster.

Ein Beispiel hierfür ist eine Studie von Herrmann und Kollegen (Herrmann et al., 2009), bei der die ereigniskorrelierte Potentiale bei der Betrachtung von affektiven Stimuli analysiert wurden. Als Stimuli wurden positive, negative und neutrale Bilder des International Affective Picture System (IAPS; P.J. Lang, Bradley, & Cuthbert, 2005) verwendet. Der *COMT*-Genotyp interagierte mit der Valenz der Bilder in der Weise, dass bei den homozygoten Met-Trägern die „Early Posterior Negativity“ (EPN) bei der Betrachtung negativer Bilder höher war als bei den homozygoten Val-Trägern. Dieser Unterschied war wie bei den fMRT-Messungen nur bei negativen Bildern, nicht jedoch bei positiven Bildern zu finden. Die EPN ist ein ereigniskorreliertes Potential, das im Zeitrahmen von 170 ms bis 300 ms nach Präsentation des Stimulus okzipital abgeleitet wird. Die EPN steht für eine erleichterte Verarbeitung von affektiven Stimuli bei natürlich auftretender selektiver Wahrnehmung (Schupp, Junghofer, Weike, & Hamm, 2003).

Ein weiteres Beispiel ist eine Startle-Untersuchung aus dem Jahr 2008 (Montag et al.). Der Startle-Reflex ist die Reaktion auf einen unerwarteten, intensiven Stimulus, eine Angst-Reaktion. Beim Menschen wird der Startle-Reflex durch die Messung des Lidschluss-Reflexes bei einem lauten Geräusch operationalisiert. Auch in dieser Studie sollten die Probanden – ausschließlich Frauen - die emotionalen Bilder nur betrachten. Synchronisiert mit den Bildern hörten die Probandinnen immer wieder ein lautes Geräusch, das den Startle-

Reflex auslöst. Generell moduliert die Präsentation von emotionalen Bildern den Startle-Reflex. Bei negativen Bildern ist der Startle-Reflex erhöht, bei positiven Bildern ist der Startle-Reflex erniedrigt (M. M. Bradley, Codispoti, Cuthbert, & Lang, 2001). Die Ergebnisse dieser Studie ergaben, dass homozygote Met-Allel-Trägerinnen eine stärkere Startle-Reaktion bei negativen Bildern aufwiesen als homozygote Val-Allel-Trägerinnen.

Montag und Kollegen schlugen zwei mögliche Theorien für den Zusammenhang zwischen dem Met-Allel und einer erhöhten Reaktivität auf negative Reize (Montag, et al., 2008) in Passive Viewing-Aufgaben vor, die beide auf die tonische/phasische Dopaminhypothese von Bilder (2004) aufbauen.

Betrachtet man den Einfluss von COMT im dopaminergen System, ergeben sich zwei mögliche Erklärungen. Zum einen kann es durch einen erhöhten phasischen Dopaminspiegel in der Amygdala und dem ventralen Striatum zu einer erhöhten Salienz für negative Cues in der Umwelt kommen. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Ergebnisse von Kienast und Kollegen (Kienast et al., 2008), die in einer Positronen-Emission-Tomographie-Studie feststellen konnten, dass die dopaminerge Speicherkapazität in der Amygdala mit der Aktivität der Amygdala bei der Präsentation aversiver Stimuli korreliert. Als zweite mögliche Erklärung dient der erhöhte tonischen Dopaminspiegel in präfrontalen Arealen und damit eine Verstärkung der kognitiven Stabilität bei den Met-Trägern (Bilder, et al., 2004). Dies könnte sich in einer verminderten Fähigkeit äußern, den Aufmerksamkeitsfokus zu aktualisieren und zu verschieben. Dies hätte zur Folge, dass Met-Träger Probleme haben, ihre Aufmerksamkeit von negativen Stimuli zu lösen und dadurch die Repräsentationen negativer Bilder entsprechend länger und intensiver verarbeitet werden. Zusammenfassend bedeutet dies, dass sich die erhöhte Reaktivität der Met-Allel-Träger bei der Betrachtung negativer Bilder möglicherweise entweder durch eine erhöhte Salienz für negative Stimuli oder durch ein defizitäres Loslösen von negativen Stimuli erklären lässt. Beide Hypothesen wurden bisher nicht weiter untersucht und getestet.

1.3 Aufmerksamkeit und emotionale Reize

Das Zusammenspiel zwischen Aufmerksamkeit und Emotionen wurde auf vielfältige Art untersucht. Es hat sich gezeigt, dass emotionale Reize

Aufmerksamkeit auf sich ziehen, aber auch dass die Manipulation der Aufmerksamkeit die Verarbeitung emotionale Reize beeinflusst (siehe Kapitel 1.3.1). Aufmerksamkeit als solches untergliedert sich in verschiedene Teilgebiete. Die grundsätzliche Aufgabe von Aufmerksamkeit ist es, aus einer Fülle an Reizen die Reize zu selektieren, die für die Bearbeitung einer Aufgabe im Vordergrund stehen. Dies beinhaltet sowohl die Selektion wichtiger Reize als auch die Inhibition unwichtiger Reize. Eines der Teilgebiete der Aufmerksamkeit ist die visuelle Aufmerksamkeit, die wiederum ortsbasiert, objektbasiert und dimensionsbasiert oder eine Kombination dieser drei Varianten sein kann. Bezogen auf die ortsbasierte Aufmerksamkeit verglich Posner (1980) Aufmerksamkeit mit einem Scheinwerfer, der ein bestimmtes visuelles Areal beleuchtet und die Verarbeitung der Reize innerhalb dieses Areals erleichtert und außerhalb des Areals unterdrückt. Dieses Modell wird daher auch als „Spotlight“-Modell bezeichnet. Er konnte zeigen, dass die Geschwindigkeit der Reizentdeckung davon abhängt, auf welches Areal wir unsere Aufmerksamkeit gerichtet haben: Wenn der Reiz sich im „Spotlight“ befindet, wird er schnell entdeckt. Umso weiter der Reiz von unserem momentanen „Spotlight“ entfernt ist, umso länger brauchen wir, um ihn zu entdecken. Die Theorie, dass das „Spotlight“ eine unveränderliche Größe besitzt, konnte widerlegt werden (LaBerge, 1983). Auch konnte gezeigt werden, dass – hingegen Posners Annahme - eine geteilte Aufmerksamkeit möglich ist und dass die Dauer einer Aufmerksamkeitsverschiebung nicht linear zur räumlichen Strecke ist (Fischer, 1999). Posner prägte darüber hinaus auch die Begriffe „Disengagement“, „Shift“ und „Engagement“. Posner ging davon aus, dass die visuell-räumliche Aufmerksamkeit erst von einer Stelle oder einem Reiz losgelöst werden muss, um die Aufmerksamkeit verschieben und auf einen neuen Reiz fokussieren zu können. Diesen Prozess nannte er Disengagement. Die Verschiebung der Aufmerksamkeit bezeichnete er als Shift. Die Fokussierung des Reizes, der die Verarbeitung des Reizes verstärken soll, nannte er Engagement. Die Hypothesen, dass die erhöhte Reaktivität der Met-Allel-Träger bei der Betrachtung negativer Bilder möglicherweise entweder durch eine erhöhte Salienz für negative Stimuli oder durch ein defizitäres Loslösen von negativen Stimuli (Disengagement) verursacht wird, finden sich z.T. in Posners Engagement/Disengagement-Konzept wieder.

Defizitäre Engagement- und Disengagementprozesse bei emotionalen Stimuli sind aber darüber hinaus immer wieder ein zentrales Thema für die Erklärung und Aufrechterhaltung verschiedener psychopathologischer Erkrankungen, z.B. affektive Erkrankungen und Angsterkrankungen. Dabei wird Engagement oft mit dem Konzept der erhöhten Salienz gleichgesetzt, was so nur bedingt getan werden sollte, da nach Posner Engagement mehr ist als eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, einen bestimmten Reiz zu entdecken. Zunächst sollen zum einen Befunde in Bezug auf affektive Erkrankungen und Posners Aufmerksamkeitskonzept dargestellt werden. Dabei soll zum anderen auch speziell auf die verwendeten Paradigmen eingegangen werden, um im zweiten Teil dieses Kapitels durch Studien zur Emotionsverarbeitung den Vorteil der Blickbewegungsmessung in diesem Forschungsbereich verdeutlichen zu können.

1.3.1 Visuoräumliche Aufmerksamkeit bei emotionalen Stimuli

Visuoräumliche Aufmerksamkeit wird in der Emotionsverarbeitung vor allen Dingen durch drei Paradigmen untersucht, denen alle zugeschrieben wird, sowohl Engagement als auch Disengagement zu erfassen.

Dies ist zum einen die „Dot-Probe“ (MacLeod, Mathews, & Tata, 1986). In der Dot-Probe werden Probanden zwei Reize nebeneinander oder übereinander präsentiert. Diese Reize sind zumeist ein emotionaler Stimulus und ein neutraler Stimulus. Nach einer gewissen Zeit verschwinden diese Reize und an der Stelle eines Reizes erscheint ein Zielreiz. Die Probanden müssen nun möglichst schnell durch Tastendruck angeben, an welcher Stelle sich der Zielreiz befindet. Die Hypothese war, dass gerade ein emotionaler Reiz zu Beginn die Aufmerksamkeit auf sich zieht. Erscheint der Zielreiz nun anstelle des emotionalen Reizes (kongruent), ist die Reaktionszeit verkürzt im Vergleich dazu, wenn der Zielreiz anstelle des neutralen Stimulus (inkongruent) erscheint. In dem inkongruenten Fall muss nun die Aufmerksamkeit vom emotionalen Stimulus bzw. der Stelle, an der der emotionale Reiz war, gelöst werden, um den Zielreiz zu entdecken. Im kongruenten Fall wurde die Aufmerksamkeit durch die Emotionalität des Reizes auf die Stelle des Zielreizes gelenkt, so dass der Zielreiz schneller entdeckt wird. Als abhängige Variable wird die Reaktionszeit

gemessen. Mit kongruenten Durchgängen wird Engagement, mit inkongruenten Durchgängen Disengagement gemessen.

Als zweite Aufgabe wird die „Visual Search Task“ eingesetzt (Ohman, Flykt, & Esteves, 2001). In dieser Aufgabe werden den Probanden viele Reize gezeigt und sie sollen möglichst schnell einen Zielreiz entdecken. Man stellte fest, dass ein emotionaler Zielreiz besonders schnell in einer Menge von neutralen Reizen entdeckt wird und deutete dies als Engagement/Salienz. Dies wird auch als Pop-Out-Phänomen bezeichnet. Um Disengagement zu messen, werden in den Distraktorreizen auch emotionale Reize, die jedoch nicht als Zielreiz fungieren, eingebettet. Der Zielreiz ist ein neutraler Stimulus. Falls sich durch die Emotionalität eines Distraktorreizes die Suchzeit verlängerte, ging man davon aus, dass die Versuchspersonen ihre Aufmerksamkeit nicht effizient genug von emotionalen Stimuli lösen konnten (defizitäres Disengagement).

Ein weiteres Paradigma ist der „Spatial Cueing Task“. Diese Aufgabe wurde zu Beginn mit neutralen Stimuli allein zur Messung von räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen eingesetzt (Posner, Snyder, & Davidson, 1980). Dabei sollen die Versuchspersonen ihre Aufmerksamkeit auf die Mitte zwischen zwei Rechtecke richten. Nun leuchtet eines der Rechtecke als Hinweisreiz (Cue) auf. Zu einer größeren Wahrscheinlichkeit erscheint der Zielreiz in dem zuvor erleuchteten Rechteck (kongruenter Durchgang). Zu einem kleineren Prozentsatz erscheint der Zielreiz in dem nicht-erleuchteten Rechteck (inkongruent). Um emotionale Verarbeitungsprozesse zu untersuchen, wurden als Hinweisreize positive, neutrale und negative Stimuli eingesetzt (Fox, Russo, Bowles, & Dutton, 2001). Um Engagementprozesse zu untersuchen, wurden kongruente Trials untersucht. Um Disengagement zu erheben, wurden inkongruente Trials verwendet. Im Spatial Cueing Task werden meistens die Reaktionszeiten bei emotionalen Stimuli in Relation zu den Reaktionszeiten bei neutralen Stimuli gesetzt.

2005 führte Bar-Haim und Kollegen (Bar-Haim, Lamy, Pergamin, Bakermans-Kranenburg, & van, 2007) eine Metaanalyse durch, in die 172 Studien – publiziert von 1986 bis 2005 - eingingen. Dabei konzentrierten sie sich auf Studien, die die Dot-Probe, den Spatial Cueing Task und die emotionale Stroop-Aufgabe verwendeten. Die emotionale Stroop-Aufgabe untersucht, inwieweit die

Präsentation emotionale Stimuli, zumeist Wörter, das Bearbeiten einer neutralen Aufgabe (Nennung der Schriftfarbe) beeinflusst. Die Stroop-Aufgabe unterscheidet sich insofern von der Dot-Probe und dem Spatial Cueing Task, als dass die Aufgabe keine räumlichen Aufmerksamkeitsprozesse erfasst. Die Visual-Search Task wurde zu selten verwendet, um Studien mit diesem Paradigma mit einzuschließen. In der Metaanalyse konzentrierten sich die Autoren auf eine generelle Aufmerksamkeitsverzerrung bei emotionalen Stimuli und unterschieden nicht zwischen Engagement und Disengagement. Dies war aufgrund zu weniger Studien, die zwischen diesen zwei Aufmerksamkeitsprozessen trennten, nicht möglich. Die Analyse ergab, dass ängstliche Probanden eine verstärkte Aufmerksamkeit für negative Stimuli (traurig oder furchterregend) im Vergleich zu neutralen Reizen zeigten im Gegensatz zu nicht-ängstlichen Probanden. Bei den ängstlichen Probanden war die Aufmerksamkeitsverzerrung sowohl bei nicht-klinischen als auch klinischen Stichproben zu finden. Zudem war in den klinischen Stichproben die Aufmerksamkeitsverzerrung nicht diagnose-spezifisch, d.h. die Verzerrung zeigte sich bei Patienten mit generalisierter Angststörung (GAD), Panikstörung, posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD), Soziale Phobie, spezifische Phobie oder einer Zwangsstörung. Weiterhin machte es bei bewusster Wahrnehmung der Reize keinen Unterschied, ob Bilder oder Wörter präsentiert wurden. Bei Stimuli, die subliminal präsentiert wurden, verursachten jedoch Bilder stärkere Effekte als Wörter. Mogg und Bradley (Mogg & Bradley, 2005) fokussierten sich in ihrem Review auf den Unterschied in der Aufmerksamkeit für negative Stimuli bei GAD-Patienten versus Patienten mit einer depressiven Erkrankung. Auch sie stellten fest, dass Studien mit GAD-Patienten konsistent eine stärkere Aufmerksamkeit für negative Reize ergaben, wohingegen dies bei depressiven Patienten nicht der Fall war. Dies ist unerwartet, da bei depressiven Erkrankungen in einem großen Teil der Fälle ängstliche Symptome komorbid auftreten. Wenn eine erhöhte Aufmerksamkeit für negative Reize bei depressiven Patienten gefunden werden konnte, dann zumeist in den Studien, in denen selbstrelevante negative Reize präsentiert wurden und unter Bedingungen, in denen eine elaborierte Verarbeitung des Stimulus möglich war. Sowohl in der beschriebenen Metaanalyse als auch in dem Review wurde nicht zwischen Engagement- und Disengagementprozessen unterschieden. Cisler et

al. (Cisler, Bacon, & Williams, 2009) auf der anderen Seite betrachteten die Ergebnisse verschiedenener Studien im Hinblick auf diese unterschiedlichen Aufmerksamkeitsprozesse getrennt nach unterschiedlichen Paradigmen. Bei Studien, die die Spatial Cueing Task verwendeten, trat bei kurzen Präsentationszeiten (um die 100 ms) sowohl ein verstärktes Engagement als auch ein defizitäres Disengagement bei negativen Reizen auf. Bei längeren Präsentationszeiten (ab 200 ms) zeigte sich nur noch ein defizitäres Disengagement. In der Visual Search Task wurde in den meisten Studien verstärktes Engagement und Disengagement bei Patienten mit Angsterkrankungen in Bezug auf negative Stimuli gefunden. Allerdings konnte dieses Ergebnis nicht in allen Studien gefunden werden. Die Dot-Probe wurde am häufigsten zur Erfassung von Aufmerksamkeitsmustern eingesetzt. Die ersten Studien mit der Dot-Probe fanden eine erhöhte Aufmerksamkeit im Sinne von Engagement bei negativen Reizen. Koster stellte jedoch methodische Unsicherheiten bei der Dot-Probe fest (Koster, Crombez, Verschuere, & De Houwer, 2004). Zu Beginn wurden kongruente Durchgänge mit inkongruenten Durchgängen verglichen. Eine verkürzte Reaktionszeit bei kongruenten im Vergleich zu inkongruenten Durchgängen bei negativen Reizen trifft jedoch keine Aussage, ob der Zielreiz in kongruenten Durchgängen bei negativen Reizen schneller oder langsamer entdeckt wird als bei neutralen Reizen. Daher wurden Durchgänge mit einem neutralen Stimulus zur Baseline-Messung eingeführt. In kongruenten Durchgängen unterschieden sich die Reaktionszeiten innerhalb einer Stichprobe mit hoch-ängstlichen Personen nicht zur Baseline, in inkongruenten Durchgängen zeigte sich aber eine verlängerte Reaktionszeit, was für ein defizitäres Disengagement spricht (Cisler, et al., 2009). Insgesamt scheint sowohl ein erhöhtes Engagement als auch Disengagement bei hoch-ängstlichen Personen in Bezug auf negative Stimuli aufzutreten, auch wenn Inkonsistenzen in den Ergebnissen dafür sprechen, dass Variablen wie Stimulusart oder –präsentationsdauer sowie Paradigma einen starken Einfluss haben (Cisler, et al., 2009; Cisler & Koster, 2010). Zudem wird Engagement eher als automatischer Bottom-Up- und Disengagement als strategischer Top-Down-Prozess verstanden (Cisler, et al., 2009; Cisler & Koster, 2010). So ist es auch nicht unerwartet, dass eine verstärkte Aufmerksamkeit für negative Stimuli mit einer erhöhten Amygdala-Reaktion in

Verbindung gebracht wird und defizitäres Disengagement mit einer abweichenden Reaktion des präfrontalen Kortex im Vergleich zu Gesunden (Cisler & Koster, 2010).

Mehrere Studien variierten die Präsentationsdauer der Stimuli, um so einen Einblick in den zeitlichen Verlauf der Aufmerksamkeitsprozesse zu gewinnen (B. P. Bradley, Mogg, Falla, & Hamilton, 1998; Koster, Verschuere, Crombez, & Van Damme, 2005; Mogg, Bradley, de Bono, & Painter, 1997; Yiend & Mathews, 2001). Dies ist für Engagementprozesse zunächst insofern interessant, um zu untersuchen, ob eine verstärkte Aufmerksamkeit von der bewussten Verarbeitung der Reize abhängt. Falls selbst bei einer subliminalen Präsentation der Reize ein verstärktes Engagement auftritt, sollte eine erhöhte Aufmerksamkeit unabhängig von der Stimuluspräsentationsdauer auftreten. Engagement bezieht sich auf den ersten Moment, wenn der Reiz die Aufmerksamkeit auf sich zieht- eine längere Präsentationsdauer verändert daran nichts. Falls dies jedoch nicht der Fall ist, ist es möglich, dass ein Reiz erst nach einer gewissen Zeit die Aufmerksamkeit auf sich zieht. Bar-Heim und Kollegen (2007) zeigten in ihrer Metaanalyse jedoch, dass ein Aufmerksamkeitsbias selbst bei subliminal präsentierten Stimuli auftritt.

Bei Disengagementprozessen hingegen kann generell davon ausgegangen werden, dass diese nur auftreten, sobald der Stimulus die Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat. Es ist jedoch möglich, dass Disengagementprozesse von der Verarbeitungstiefe abhängen, die wiederum möglicherweise von der gegebenen Präsentationsdauer beeinflusst ist. Yiend und Kollegen (2001) zeigten, dass verlängerte Disengagementprozesse sowohl bei 500 ms als auch bei 2000 ms Präsentationsdauer zu finden ist. Bei 500 ms war dieser Prozess jedoch verstärkt bei hoch-ängstlichen Versuchspersonen zu sehen.

Wie eben erwähnt, wird mit den bisher genannten Paradigmen Disengagement immer in Abhängigkeit von Engagement gemessen. Um dies zu umgehen, verwendeten Fox et al. (Exp. 5 in Fox, et al., 2001) ein weiteres Paradigma, welches spezifisch Disengagement messen sollte. Den Probanden wurde ein neutraler oder emotionaler Reiz präsentiert. Zusätzlich zu diesem Reiz erschien nach 600 ms ein Buchstabe in der Peripherie. Die Versuchsperson sollte den Buchstaben so schnell wie möglich benennen, wobei der Versuchsleiter die

Antwort per Tastendruck vermerkte. Hoch-ängstliche Versuchspersonen brauchten länger um den Buchstaben zu benennen, wenn negative Reize gezeigt wurden im Vergleich zu positiven und neutralen Reizen. Die Autoren interpretierten dies als defizitäres Disengagement, was bei niedrig-ängstlichen Personen nicht auftrat. Dieses Ergebnis konnte durch Georgiou und Kollegen (Georgiou et al., 2005) repliziert werden, wobei in diesem Fall die Versuchspersonen selbst die Antworttasten drückten. Problematisch bleibt jedoch, dass bei allen genannten Paradigmen nur Reaktionszeiten gemessen wurden - ein sehr indirektes Maß, das eine hohe Variabilität aufweist. Blickbewegungsmessungen bieten eine Alternative zu Reaktionszeiten, um Aufmerksamkeitsprozesse zu untersuchen.

1.3.2 Die Blickbewegungsmessung und ihre Möglichkeiten in der Emotionsverarbeitung

Die Blickbewegungsmessung – auch Eye Tracking genannt – ist eine non-invasive Methode zur Messung der visuellen Verarbeitung, die vor allen Dingen in der Leseforschung eingesetzt wird (Radach & Kennedy, 2004). Zu Anfang wurden Blickbewegungen zumeist über ein sogenanntes Elektrookulogramm (EOG) erhoben. Dabei werden Elektroden zum einen ober- und unterhalb des Auges angebracht, um vertikale Bewegungen zu messen. Zum anderen werden Elektroden an der rechten und linken Seite des Auges angebracht, um horizontale Augenbewegungen zu messen. Das EOG bietet eine hohe zeitliche Auflösung, aber sowohl in der räumlichen Auflösung als auch der Datenverarbeitung ist diese Methode sehr unkomfortabel (Fischer, 1999). Daher wird inzwischen als eine mögliche Methode eine Videomethode in Kombination mit infrarotem Licht eingesetzt (Fischer, 1999; Toh, Rossell, & Castle, 2011). Diese Methode ist von der Infrarotlicht-Reflexmethode (IR) abzugrenzen, die zwar auch Infrarotlicht einsetzt, aber dann das reflektierte Infrarotlicht durch Photozellen links und rechts neben dem Auge erfasst und verrechnet. Bei der Videookulographie wird infrarotes Licht dazu eingesetzt, die Pupille besser von der Iris unterscheiden zu können. Infrarotes Licht ist für das menschliche Auge nicht sichtbar und daher nicht störend. Das Auge bzw. die Pupille wird dann über eine kleine infrarotsensitive Videokamera erfasst und die Bewegungen der Pupille werden mit Hilfe des Computers in ein zweidimensionales System, d. h.

in x- und y-Daten, in Relation zum zeitlichen Verlauf umgesetzt (Toh, et al., 2011). Zwar ist die Videookulographie mit 60 bis 500 Hz im Gegensatz zur IR (1000 bis 2000 Hz) stärker in ihrer Erhebungsrate beschränkt, jedoch ist die räumliche Auflösung vergleichbar. Zudem ist die Videookulographie kostengünstiger.

Beim Eye Tracking werden grundsätzlich zwei Maße erhoben: Fixationen und Sakkaden. Mit Fixationen werden Zeitperioden bezeichnet, in denen das Auge relativ stabil an einer Stelle verharrt (Toh, et al., 2011), um so das Bild auf der Fovea abzubilden und zu verarbeiten. Die Fovea befindet sich im Zentrum der Netzhaut und ist auf hochauflösendes Sehen spezialisiert. Die Fixation dient also dazu, den fokussierten Reiz im Detail zu verarbeiten. Bei einer genaueren Untersuchung ist zu erkennen, dass das Auge auch bei einer Fixation minimale unbewusste Augenbewegungen wie Drifts und Mikrosakkaden ausführt. Dies ist notwendig, damit der sogenannte Troxler-Effekt nicht eintritt: Ein stabilisiertes Netzhautbild kann nicht lange bewusst wahrgenommen werden, weil eine Daueraktivität der visuellen Neurone nicht ausreichen würde, um die Kontrastübergänge eines Bildes zu erhalten. Diese Augenbewegungen während einer Fixation sind aber nicht mehr als ein Grad (1°) groß. Fixationen sind meistens zwischen 180 ms und 300 ms lang (Fischer, 1999). Im Gegensatz zu Fixationen sind Sakkaden Augenbewegungen, die dazu dienen, Objekte in den Bereich des fovealen Sehens zu bringen (Karatekin, 2007; Pierrot-deseilligny, Rivaud, Gaymard, Muri, & Vermersch, 1995). Beim natürlichen Sehen führen wir ungefähr drei bis fünf Sakkaden pro Sekunde aus und eine Sakkade dauert nur etwa 30 ms (Fischer, 1999). Man unterscheidet bei den Sakkaden willkürliche und volitionale Sakkaden. Bei willkürlichen Sakkaden werden die Augen durch den sogenannten optomotorischen Reflex automatisch zu neu auftauchenden Objekten gelenkt (Fischer, 1999). Diese reflexhaften Sakkaden können jedoch auch unterdrückt werden, wobei der dorsolaterale Präfrontalkortex bei dieser Hemmung eine wesentliche Rolle spielt (Gaymard, Ploner, Rivaud, Vermersch, & Pierrot-Deseilligny, 1998). Bei volitionalen Sakkaden hingegen werden die Augen willentlich auf einen anderen Punkt gelenkt. Sowohl die willkürliche als auch volitionale Sakkade können exogen durch einen Reiz ausgelöst bzw. ihre Ausführung erleichtert werden. Volitionale Sakkaden können jedoch auch in Richtungen ausgeführt werden, an denen sich

bisher kein visueller Reiz befindet. Dies tun wir zum Beispiel, um unseren Blick schon frühzeitig an eine Stelle zu lenken, an denen wir einen Reiz erwarten oder um eine gezielte Reihenfolge der Verarbeitung zu gewährleisten. Diese Sakkaden werden auch als internal ausgeführte Sakkaden bezeichnet. Internal gesteuerte Sakkaden sind langsamer und ihre zeitliche Latenz ist länger als bei external ausgelösten Sakkaden (Karatekin, 2007). Im Sinne der kognitiven Verarbeitung werden Fixationen damit assoziiert, welcher Bildinhalt verarbeitet wird und Sakkaden, in welcher Sequenz etwas verarbeitet wird. Diese genaue zeitliche und räumliche Erfassung von Blickbewegungsabläufen ist ein großer Vorteil im Vergleich zur Reaktionszeitmessung. Als Variablen werden bei Fixationen meistens der Ort und die Dauer der Fixationen erhoben, wohingegen bei Sakkaden die Richtung, die Länge und die Latenz von Interesse sind.

Die Blickbewegungsmessung ermöglicht es uns, die Punkte eines Bildes zu ermitteln, die foveal betrachtet werden. Dies legt im ersten Moment nahe, die Aussage zu treffen, dass auch diese fovealen Bildpunkte im Zentrum unserer Aufmerksamkeit stehen. Dies stimmt so jedoch nicht. Auch periphere Bildpunkte werden verarbeitet und können im Zentrum unserer Aufmerksamkeit liegen, wenn auch nicht im Zentrum unseres Blickfeldes (Fischer, 1999). Man unterscheidet daher die offene, im Gegensatz zur verdeckten Aufmerksamkeit. Offene Aufmerksamkeitsprozesse können durch die Blickbewegungsmessung erfasst werden, für verdeckte Aufmerksamkeitsprozesse ist das nicht möglich. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass einer Augenbewegung immer eine Verschiebung der Aufmerksamkeit vorausgeht (Kowler, Anderson, Doshier, & Blaser, 1995). Das bedeutet, dass durch die Erfassung der Blickbewegungen nicht automatisch jede Verschiebung der räumlichen Aufmerksamkeit erfasst wird, aber falls eine Augenbewegung gemessen wird, auch eine vorangegangene Aufmerksamkeitsverschiebung damit verbunden ist. Im Forschungsbereich der emotionalen Verarbeitung hat die Blickbewegungsmessung ein besonders wichtigen Vorteil im Vergleich zur Reaktionszeitmessung: Sie ist nicht von sogenannten „Freezing“-Prozessen beeinflusst (McNaughton & Corr, 2004). Angsteinflößenden Reizen wird zugeschrieben, dass sie die motorische Reaktion verlangsamen. Diese Reaktionsverlangsamung nennt man „Freezing“ und kann

sehr gut bei Tieren, aber auch beim Menschen beobachtet werden, die wörtlich „vor Angst erstarren“.

Um die Verarbeitung emotionaler Reize zu untersuchen, können bei der Blickbewegungsmessung zwei Aufgaben unterschieden werden: In „Free Viewing Tasks“ werden ein oder mehrere Reize präsentiert und die Probanden sollen die Reize einfach in natürlicher Weise betrachten. Fixationen und Sakkaden geben dann z. B. darüber Aufschluss, welche Bildpunkte von besonderer Wichtigkeit waren, in welchem zeitlichen Ablauf die Reize verarbeitet wurden oder welcher Teil des Bildes bzw. welcher Reiz als erstes die Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat. Auf der anderen Seite stehen die „Visual Search tasks“, bei denen Probanden instruiert werden, eine bestimmte Aufgabe zu erfüllen wie einen bestimmten Reiz zu finden (Armstrong & Olatunji, 2012). Die schon erwähnten Aufgaben zur räumlichen Aufmerksamkeit wie Dot-Probe oder Spatial Cueing Task können somit auch in Verbindung mit der Blickbewegungsmessung verwendet werden. Die Erfassung der Blickbewegungen gibt dann z.B. darüber Aufschluss, ob ein Stimulus tatsächlich fixiert oder ob er möglicherweise nicht sogar vermieden wurde.

In einer Metaanalyse stellten Armstrong und Kollegen (2012) fest, dass hoch-ängstliche Versuchspersonen sowohl in „Free Viewing“-Aufgaben als auch „Visual Search“-Aufgaben furchterregende Reize schneller entdecken als nicht-ängstliche Versuchspersonen. Diese Orientierung hin zu furchterregenden Reizen war bei depressiven Probanden in der Metaanalyse nicht zu finden, jedoch zeigte sich in beiden Aufgabenbereichen, dass depressive Patienten länger bei dysphorischen Stimuli verharren. Zudem ergab die Analyse, dass bei „Free Viewing“-Aufgaben ängstliche Personen nicht länger auf furchterregende Reize/ Bildpunkte schauen als nicht-ängstliche Personen. Dabei ist anzumerken, dass „Free Viewing“-Aufgaben nicht dazu geeignet sind, Disengagement zu untersuchen. Falls eine Gruppe von Probanden ihren Blick länger auf bestimmte Reize richten, kann nicht unterschieden werden, ob sie ihren Blick von den Stimuli nicht lösen können oder nicht lösen wollen. Dies trifft auf „Visual Search“-Aufgaben nicht zu. Bei diesen Aufgaben ergab sich eine Tendenz, dass ängstliche Probanden länger auf furchterregende Distraktoren

schauen als nicht-ängstliche Probanden. Dies kann auch als defizitäres Disengagement bezeichnet werden.

Das Eye Tracking ermöglicht Aufgabenstellungen, die nicht auf eine Reaktionszeitmessung angewiesen sind. Eine solche Aufgabe ist die Antisakkadenaufgabe (Hallett, 1978), die ursprünglich für die Blickbewegungsforschung entwickelt wurde, doch inzwischen durch den Einsatz emotionaler Reize auch Eingang in die Emotionsforschung gefunden hat. Bei der Antisakkadenaufgabe sind die Probanden instruiert, einen Reiz – meistens ein Kreuz - in der Mitte eines (Computer-)Bildschirms zu fixieren, bis das Kreuz verschwindet und gleichzeitig in der Peripherie des Bildschirms ein weiterer Reiz erscheint. Nun sollen die Probanden je nach Instruktion ihren Blick entweder zu dem peripheren Zielreiz lenken oder gespiegelt auf die andere, leere Seite des Bildschirms schauen. Blickbewegungen in Richtung des Zielreizes werden als Prosakkaden bezeichnet, wohingegen Sakkaden entgegen der Richtung des Zielreizes Antisakkaden genannt werden. Bei der Ausführung von Antisakkaden muss die reflexhafte Sakkade in Richtung des auftretenden peripheren Reizes unterdrückt werden, um intentional die Antisakkade in den leeren Raum ausführen zu können (Munoz & Everling, 2004). Die Auslösung einer korrekten Antisakkade – erhoben über ihre Latenz – dauert im Schnitt 100 bis 150 ms länger als die Auslösung einer Prosakkade (Munoz & Everling, 2004). Es besteht die Hypothese, dass diese erhöhte Latenz dadurch verursacht wird, dass visuelle Zielsignale auf neuronaler Ebene fehlen und so eine rasche Auslösung der Sakkade nicht möglich ist (Fischer, 1999). Prosakkaden werden meist fehlerfrei ausgeführt, bei Antisakkaden zeigt sich auch bei gesunden, jungen Erwachsenen eine Fehlerrate um die 20% (Hutton & Ettinger, 2006). Zu einem großen Teil wird eine fehlerhafte Antisakkade korrigiert, doch selbst bei gesunden Versuchspersonen im Alter von 20 bis 30 Jahren geschieht das in nur 98% der Fälle. Zudem sind sich die Versuchspersonen nur zum Teil der nicht-korrekt ausgeführten Sakkaden bewusst- selbst wenn sie korrigiert wurden (Hutton & Ettinger, 2006). Die Fehlerrate bei der Ausführung von Antisakkaden wird mit der Funktionsfähigkeit des präfrontalen Kortex assoziiert und daher wird die Leistung in der Antisakkadenaufgabe auch als Maß für die präfrontale kognitive Leistung eingesetzt (Hutton & Ettinger, 2006). Je nach Fragestellung werden die Sakkadenlatenz (die Zeitspanne vom

Erscheinen des peripheren Reizes bis zum Beginn der Pro- oder Antisakkadenbewegung), die Fehlerrate, der Prozentsatz und die Latenz ausgeführter Korrektursakkaden sowie die räumliche Genauigkeit sowohl der Pro- als auch der Antisakkade erhoben.

Bei der Ausführung von Sakkaden spielt eine Vielzahl von neuronalen Strukturen eine Rolle. So sind die parietalen Augenfelder bei der visuell-räumlichen Integration und der Auslösung reflexiver Sakkaden funktional bedeutsam. An Fixierungsprozessen sowie der Vorbereitung und Ausführung volitionaler Sakkaden sind die frontalen Augenfelder beteiligt. Wie schon erwähnt ist der Präfrontalkortex bei der Hemmung reflexiver Sakkaden involviert (Pierrot-Deseilligny, et al., 1995). Zusätzlich ist auch das Arbeitsgedächtnis mit dem Präfrontalkortex assoziiert, was für die Aufrechterhaltung der Aufgabeninstruktion wichtig ist (Gaymard, et al., 1998). Bei Antisakkaden ergaben sich zudem in einer PET-Studie erhöhte Aktivierungen in den frontalen Augenfeldern, den supplementären motorischen Arealen, dem Thalamus, Putamen, superiorem Parietallappen sowie dem primären visuellen Kortex im Vergleich zu Prosakkaden (O'Driscoll et al., 1995).

Der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus hat auf der Verhaltensebene keine Auswirkung auf die Leistung in der Antisakkadenaufgabe - weder bei der prosakkadischen noch bei der antisakkadischen Instruktion (Ettinger et al., 2008; Stefanis et al., 2004).

Das Konzept der Antisakkadenaufgabe wurde 2008 für Fragenstellungen zur emotionalen Verarbeitung adaptiert (Kissler & Keil, 2008). In der Antisakkadenaufgabe kann über die Prosakkadenbedingung eine Orientierungsreaktion hin zu einem Reiz untersucht werden, wohingegen in der Antisakkadenbedingung Erkenntnisse darüber gewonnen werden können, wie aufgabenirrelevante Reize unterdrückt werden. Man ersetzte den peripheren neutralen Reiz durch emotionale und neutrale Gesichter oder Bilder, umso die Salienz für bestimmte Reize untersuchen zu können. In der Studie von Kissler und Keil (Kissler & Keil, 2008) machten gesunde, erwachsene Versuchspersonen mehr Fehler in der Antisakkadenbedingung bei emotionalen peripheren Reizen als bei neutralen Reizen. Dieses Ergebnis legt nahe, dass emotionale Reize stärker Aufmerksamkeit auf sich ziehen und dadurch eine

kontralaterale Augenbewegung erschwert wird. Dieses Ergebnis zeigte sich jedoch nur, wenn zwischen Verschwinden des zentralen Fixationsreizes und Erscheinen des peripheren Reizes eine zeitliche Lücke von 200 ms war. Diese zeitliche Lücke erhöht die Fehlerwahrscheinlichkeit bei Antisakkaden (Hutton & Etinger, 2006). In der prosakkadischen Bedingung waren die Sakkaden schneller in Richtung emotionaler Reize, allerdings nur in der linken visuellen Hemisphäre. Auf der rechten Seite zeigte sich eine Reaktionserleichterung nur bei positiven Bildern, wohingegen die Reaktion bei negativen Bildern verlangsamt war. Die Ergebnisse in der Prosakkadenbedingung zeigen, dass die Lateralität in der emotionalen Verarbeitung eine Rolle spielen kann.

Neben dieser Untersuchung bei gesunden Erwachsenen wurde die emotionale Version der Antisakkadenaufgabe auch dazu verwendet, Aufmerksamkeitsprozesse bei emotionalen Stimuli in spezifischen klinischen Subgruppen zu untersuchen. So zeigte sich bei dysphorischen Probanden eine höhere Antisakkadenfehlerrate bei emotionalen Gesichtern – besonders bei glücklichen Gesichtern – als bei nicht-dysphorischen Probanden (Derakshan, Salt, & Koster, 2009). In der Prosakkadenbedingung zeigte sich kein Unterschied in den Sakkadenlatenzen zwischen den Gruppen. Das gleiche Aufgabensetting wurde dazu verwendet, um Aufmerksamkeitsprozesse von hoch-ängstlichen Versuchspersonen mit niedrig-ängstlichen Versuchspersonen zu vergleichen (Derakshan, Ansari, Hansard, Shoker, & Eysenck, 2009). Diesmal unterschieden sich die Gruppen nicht in der Fehlerrate bei den Antisakkaden in Abhängigkeit der gezeigten Stimuli. Allerdings führten die hoch-ängstlichen Versuchspersonen korrekte Antisakkaden bei furchterregenden Gesichtern langsamer aus als die niedrig-ängstlichen Versuchspersonen. Es scheint also, dass allein die periphere Präsentation von furchterregenden Stimuli bei hoch-ängstlichen Versuchspersonen dazu ausreicht, eine korrekte Reaktion zu erschweren. Im Hinblick auf die Prosakkaden unterschieden sich die Gruppen auch in dieser Studie nicht. Wieser und Kollegen (Wieser, Pauli, & Mühlberger, 2009) fokussierten sich in ihrer Studie auf sozialphobische Probanden. Auch in dieser Studie zeigte sich bei den Prosakkaden kein Unterschied zwischen der klinischen und der Kontrollgruppe. In der Antisakkadenbedingung jedoch machten die sozialphobischen Versuchspersonen mehr antisakkadische Fehler bei allen

Gesichtern als die nicht-phobischen Versuchspersonen. Die Autoren verstehen dieses Ergebnis als Hinweis, dass Sozialphobiker eine generell erhöhte Salienz für soziale Stimuli wie Gesichter haben.

Diese Studien zeigen, wie die emotionale Adaption der Antisakkadenaufgabe dazu verwendet werden kann, Aufmerksamkeitsprozesse im Sinne einer erhöhten Salienz/ Engagement zu untersuchen. Bisher wurde die Antisakkadenaufgabe nicht dazu verwendet, um Disengagementprozesse zu untersuchen. Wie schon beschrieben, zeigten Fox et al. (Fox, et al., 2001) und Georgiou et al. (Georgiou, et al., 2005) in ihren Studien, den Probanden emotionale Bilder, von denen sie ihren Blick lösen mussten, um einen neutralen Reiz in der Peripherie klassifizieren zu können. Dies erinnert stark an die Prosakkadenbedingung in der Antisakkadenaufgabe. In dieser Art, nämlich über die Präsentation eines emotionalen Stimulus als zentraler Reiz, könnte jedoch die Antisakkadenaufgabe auch zur Messung von Disengagementprozessen eingesetzt werden.

1.4 Zusammenfassung und Fragestellung

COMT ist ein Enzym im menschlichen Gehirn zum Abbau von Dopamin und Noradrenalin. Beide Transmittersysteme scheinen bei der Emotionsverarbeitung eine Rolle zu spielen. Die Aktivität des Enzyms ist abhängig von der Ausprägung eines Polymorphismus im COMT Gen. Das Met-Allel führt zu einer weniger aktiven Form des Enzyms. Es ist bisher nicht klar, wie und in welchem Ausmaß die unterschiedlichen Aktivitätsniveaus des Enzyms die tatsächlichen Transmitterspiegel bei Noradrenalin und Dopamin beim Menschen beeinflussen. Mehrere Studien konnten aber zeigen, dass Variationen in COMT durch den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus mit Veränderungen in kognitiven als auch emotionalen Verarbeitungsprozessen assoziiert sind. Bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli scheint in Abhängigkeit des Aufgabentyps das Val- oder das Met-Allel zu einer verstärkten Reaktion auf negative Reize zu führen. Bei Passive Viewing Aufgaben bzw. Aufgaben, in denen der emotionale Inhalt nicht aktiv unterdrückt werden muss, ergibt sich eine erhöhte präfrontale sowie limbische Aktivierung im fMRT bei gesunden Met-Allel-Trägern. Dieses Muster zeigte sich auch bei psychophysiologischen Korrelaten der Emotionsverarbeitung wie der EPN im EEG oder dem Startle-Reflex.

Bisher ist nicht geklärt, wodurch diese erhöhte Reaktivität auf negative Stimuli bei Met-Allel-Trägern verursacht wird. Es wurden zwei Hypothesen formuliert: Zum einen kann es durch einen erhöhten phasischen Dopaminspiegel in der Amygdala und dem ventralen Striatum zu einer erhöhten Salienz für negative Cues in der Umwelt kommen. Als zweite mögliche Erklärung dient der erhöhte tonische Dopaminspiegel in präfrontalen Arealen und damit eine Verstärkung der kognitiven Stabilität bei den Met-Trägern (Bilder, et al., 2004). Dies könnte sich in einer verminderten Fähigkeit äußern, den Aufmerksamkeitsfokus zu aktualisieren und zu verschieben. Dies hätte zur Folge, dass Met-Träger Probleme haben, ihre Aufmerksamkeit von negativen Stimuli zu lösen (defizitäres Disengagement). Beide Hypothesen wurden bisher nicht untersucht. In dieser Arbeit soll letztgenannte Hypothese untersucht werden, das heißt: Führt das Met-Allel des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus zu defizitären Disengagementprozessen bei negativen Reizen?

Disengagement bei räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen wurde bisher vor allen Dingen durch Reaktionszeitexperimente untersucht. Negative Stimuli können jedoch zu einer motorischen Verlangsamung („Freezing“) führen, die die Reaktionszeit unabhängig von Aufmerksamkeitsprozessen beeinflusst. Bei der Messung von Blickbewegungen umgeht man den Einfluss der motorischen Verlangsamung bei negativen Reizen und es ist ein sehr direktes und einfaches Maß für offene Aufmerksamkeitsprozesse. Eine Blickbewegungsaufgabe ist die Antisakkadenaufgabe, bei der Probanden ihren Blick von einem zentralen Reiz lösen müssen, um entweder zu einem auftauchenden peripheren Reiz zu schauen (Prosakkade) oder ihren Blick auf die entgegengesetzte Seite des peripheren Reizes zu lenken (Antisakkade). Ersetzt man den zentralen Reiz in der Mitte durch emotionale Reize, lässt sich über die Sakkadenlatenz messen, wie lange der Proband gebraucht hat, um sich vom emotionalen Stimulus zu lösen. Dabei ist die Prosakkadeninstruktion einfacher auszuführen, wohingegen die Ausführung der Antisakkaden kognitiv beanspruchender ist.

Es wird vermutet, dass in der Prosakkadeninstruktion Met-Allel-Träger im Gegensatz zu Val-Allel-Trägern eine längere Sakkadenlatenz bei negativen Reizen zeigen werden. Die Ausführung von Prosakkaden geschieht in reflexhafter Weise und daher ist anzunehmen, dass die prosakkadische

Bedingung einer Passive Viewing Aufgabe entspricht. Bei der Antisakkade ist es weniger eindeutig, was zu erwarten ist, und soll daher explorativ mit in die Untersuchung eingehen. Daraus lassen sich folgende Gesamthypothesen formulieren:

H_{1_Gesamt}: In einer prosakkadischen Blickbewegungsaufgabe zeigen homozygote Met-Allel-Träger längere Sakkadenlatenzen als homozygote Val-Allel-Träger bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern. Der Zusammenhang mit dem Met-Allel ist linear.

H_{2_Gesamt}: Dieser Unterschied in der Prosakkadenbedingung ist selektiv für negative Reize im Vergleich zu neutralen Reizen.

H_{3_Gesamt}: In einer antisakkadischen Blickbewegungsaufgabe unterscheiden sich homozygote Met-Allel-Träger in ihren Sakkadenlatenzen von homozygoten Val-Allel-Trägern bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern.

Zur Untersuchung dieser Hypothesen wurden drei Studien durchgeführt, die in den nächsten Abschnitten dargestellt werden sollen. In allen drei Studien wurde eine Blickbewegungsmessung verwendet. In der zweiten Studie wurde diese Blickbewegungsmessung durch eine parallele EEG-Erhebung ergänzt.

2 Einfluss des COMT Val158Met Polymorphismus auf Disengagementprozesse bei emotionalen Reizen

In der ersten Studie dieser Arbeit soll untersucht werden, ob Met-Allel-Träger des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus länger brauchen, um ihren Blick von negativen Reizen zu lösen. Dazu wird eine adaptierte Form der Antisakkadenaufgabe verwendet. Zuerst wird ein neutrales oder emotionales Bild in der Mitte des Bildschirms gezeigt. Nach einer gewissen Zeitspanne, in der das Bild verarbeitet werden kann, erscheint zusätzlich zu dem Bild auf der linken oder rechten Seite des Bildschirms ein neutraler Reiz in Form eines Quadrates. Blockweise sollen die Versuchspersonen Prosakkaden oder Antisakkaden ausführen. Um Disengagementprozesse messen zu können, ist es wichtig, dass ein Stimulus lang genug präsentiert wird, um Aufmerksamkeit auf sich zu ziehen, so dass die Aufmerksamkeit auch gelöst werden muss. In bisherigen Studien zu räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen wurden verschiedene Präsentationsdauern bis 2000 ms verwendet. Diese Form der emotionalen Antisakkadenaufgabe wurde bisher noch nicht eingesetzt, daher kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie sich unterschiedliche Präsentationsdauern auswirken. Auch beim *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus kann bisher nicht eingeschätzt werden, ob die emotionale Verarbeitung generell oder in bestimmten zeitlichen Abschnitten beeinflusst wird, da zumeist fMRT-Studien durchgeführt wurden, deren zeitliche Auflösung stark eingeschränkt ist. Es bietet sich daher an, die Präsentationsdauer (500 ms, 1250 ms, 2000 ms) zu variieren, um diese Fragen beantworten zu können.

Wie dargelegt, hat der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus möglicherweise einen sexuell dimorphen Effekt, daher sollten geschlechtstypische Effekte nicht unbeachtet bleiben. Die Probanden dieser Studie wurden aus einer schon bestehenden Versuchspersonendatenbank rekrutiert. Da diese Datenbank hauptsächlich aus weiblichen Versuchspersonen besteht und um eine Ungleichverteilung von Geschlechtern zwischen den Genotypgruppen zu vermeiden, fokussiert sich diese erste Studie auf Unterschiede durch den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus in weiblichen Probanden. Dies erhöht zudem die statistische Power der Analyse in Relation zu der Gesamtstichprobe.

Im Hinblick auf die spezifischen experimentellen Bedingungen der ersten Studie werden folgende Studienhypothesen aufgestellt.

H_{1_Studie1}: In einer prosakkadischen Blickbewegungsaufgabe zeigen homozygote Met-Allel-Trägerinnen längere Sakkadenlatenzen als homozygote Val-Allel-Trägerinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern. Der Zusammenhang mit dem Met-Allel ist linear.

H_{2a_Studie1}: Dieser Unterschied in der Prosakkadenbedingung ist selektiv für negative Reize im Vergleich zu neutralen Reizen.

H_{2b_Studie1}: Dieser Unterschied in der Prosakkadenbedingung ist in allen drei Präsentationsdauern zu finden.

H_{3_Studie1}: In einer antisakkadischen Blickbewegungsaufgabe unterscheiden sich homozygote Met-Allel-Trägerinnen in ihren Sakkadenlatenzen von homozygoten Val-Allel-Trägerinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in allen drei Präsentationsdauern.

2.1 Methode

2.1.1 Fragebögen

Zu Beginn des Experiments wurde den Versuchspersonen ein Fragebogenkatalog zur Bearbeitung ausgeteilt. Dieser Katalog enthielt einen demographischen Fragebogen, der das Alter, das Geschlecht, die Händigkeit, den höchsten Bildungsabschluss und die derzeitige Tätigkeit der Versuchspersonen erfragte. Zudem wurde durch verschiedene Fragebögen, die im Weiteren näher beschrieben sind, Maße zur Depressivität, aktueller (State-) und habitueller (Trait-)Angst und zur aktuellen positiven und negativen Affektivität erhoben.

Die Allgemeine Depressions-Skala (ADS-K; Hautzinger & Bailer, 1993) erfasst eine dispositionelle Neigung zur Depression, die jedoch auch situationale Veränderungen mit einbezieht. 18 Items, die sich auf die letzte Woche beziehen, erfragen sowohl das Vorliegen negativer Symptome als auch die Abwesenheit positiver Affekte und können auf einer vierstufigen Skala von 0 = „selten“ bis 3 = „meistens“ bewertet werden. Der Fragebogen erfasst auf symptomatisch-deskriptive Weise affektive, motivationale, kognitive und soziale Aspekte der

Depression. Der ADS-K differenziert gleichermaßen sowohl in nicht-klinischen als auch in klinischen Stichproben (Grace, 2000).

Das State-Trait-Anxiety-Inventar (STAI; Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981) ist die deutsche Adaption des State-Trait-Anxiety-Inventory (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983). Der Fragebogen unterteilt sich in zwei Fragebogenteile, die jeweils 20 Items enthalten. Der eine Fragebogenteil (STAI-G Form X1) erfasst die aktuelle Angst, die sogenannte State Anxiety, und bezieht sich auf den augenblicklichen Gefühlszustand. Ein Anstieg der State Anxiety geht einher mit einem verstärkten Gefühl der Anspannung, Nervosität und Besorgtheit sowie eine erhöhte Aktivität des autonomen Nervensystems. Die Items der State Anxiety können auf einer vierstufigen Skala von 1 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr“ geratet werden. Der zweite Teil des Fragebogens (STAI-G Form X2) erfasst die habituelle Angst, die sogenannte Trait Anxiety. Dieser Teil bezieht sich auf die stabile Persönlichkeitsneigung, Situationen als bedrohlich zu bewerten, was wiederum zu einem Anstieg der State Anxiety führen kann. Auf die zeitliche Dimension wird in der Instruktion mehrmals durch die Formulierung „(...) wie Sie sich im allgemeinen fühlen.“ hingewiesen. Die Items der Trait Anxiety werden auf einer vierstufigen Skala von 1 = „fast nie“ bis 4 = „fast immer“ bewertet.

Die Positive and Negative Affective Scale (PANAS; Chen, et al., 2004; Krohne, Egloff, Kohlmann, & Tausch, 1996) ist ein Instrument zur generellen Messung der positiven und negativen Stimmung. Der PANAS misst als zwei unabhängige Konstrukte sowohl die negative (NA) als auch die positive (PA) Affektivität. Diese zweifaktorielle Struktur wurde sowohl in der englischen (Chen, et al., 2004) als auch der deutschen Version (Krohne, et al., 1996) des Fragebogens durch explorative Faktorenanalysen validiert. Der Fragebogen enthält je Dimension 10 gefühlsbeschreibende Adjektive, z.B. freudig erregt (PA) oder ängstlich (NA). Um die Affektivität zu messen, schätzen die Probanden die Intensität der vorgegebenen Affekte auf einer 5-stufigen Skala von 0 = „ganz wenig oder gar nicht“ bis 4 = „äußerst“ ein. Für den PANAS existieren 6 unterschiedliche Instruktionen, die die zeitliche Einordnung bestimmen. In dieser Studie wurde die Instruktion „Bitte geben Sie an, wie Sie sich im Moment fühlen.“ verwendet, um die aktuelle Affektivität zu messen.

2.1.2 Stichprobe

An der Studie nahmen 47 psychisch gesunde Frauen teil. Die Versuchspersonen wurden aus einer größeren, bereits Genotypisierten Stichprobe rekrutiert, um so eine Gleichverteilung der drei Genotypgruppen zu gewährleisten. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki entworfen. Alle Versuchspersonen gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie durch eine schriftliche Einwilligungserklärung. Die Probanden dieser Studie waren von kaukasischer (mitteleuropäischer) Herkunft, nach eigenem Ermessen psychisch gesund sowie bereits stratifiziert für den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus. Zudem zeigten alle Versuchspersonen ein normales Sehvermögen bzw. ein durch Kontaktlinsen normalisiertes Sehvermögen. Reine Brillenträger wurden wegen auftretender Messproblematik aufgrund eines Brillengestells ausgeschlossen. Eine Versuchsperson des Met/Met Genotyps, zwei Versuchspersonen mit heterozygoten Genotyp und eine Versuchsperson des Val/Val Genotyps mussten ausgeschlossen werden. Eine dieser Versuchspersonen führte weniger als 50% richtige Antisakkaden aus, so dass eine zufällige Wahl der Sakkadenrichtung nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei weiteren drei Versuchspersonen fehlten in einigen Bedingungen mehr als 50% (10 Trials je Bedingung) der Daten. Die Gründe für fehlende Daten sind in Kapitel 2.1.5 aufgeführt. So konnte letztendlich die Daten von 15 Met-homozygoten, 14 heterozygoten und 14 Val-homozygoten Frauen analysiert werden. Die drei genetischen Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters ($F(2,40) = 1.77, p = 0.292$). Zudem unterschieden sich die Gruppen nicht hinsichtlich des generellen oder aktuellen Angstlevels (erhoben durch den STAI: State Anxiety: $F(2,40) = 1,51, p = .232$; Trait Anxiety: $F(2,40) = 1,95, p = .156$), des negativen Affektzustandes (erhoben durch den PANAS: Negative Affekt: $F(2,40) = 2,16, p = .129$) oder der Depressivität (erhoben durch den ADS-K: $F(2,40) = 1,52, p = .230$). Jedoch unterschieden sich die Gruppen signifikant bezüglich ihres positiven Affekts (erhoben durch den PANAS: Positiver Affekt: $F(2,40) = 6,16, p < .05$). Die Tukey-korrigierte Post-hoc-Analyse ergab, dass sich die homozygoten Met-Allel-Träger signifikant von den heterozygoten Allel-Trägern unterschieden ($p < .05$). Die beiden homozygoten Gruppen unterschieden sich jedoch nicht ($p = .069$), so wie sich auch die homozygoten

Val-Allel-Träger nicht von den heterozygoten Met/Val-Allel-Trägern ($p = .501$) unterschieden. Mittelwerte und Standardabweichungen der deskriptiven Erhebungen sind *Tabelle 2* in aufgelistet.

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der deskriptiven Erhebungen von Studie 1

	Met/Met	Met/Val	Val/Val	Gesamt
N	15	14	14	43
Alter	24,20 ($\pm 2,65$)	22,92 ($\pm 1,59$)	23,00 ($\pm 2,83$)	23,40 ($\pm 2,44$)
State Anxiety	1,74 ($\pm 0,26$)	1,94 ($\pm 0,43$)	1,79 ($\pm 0,28$)	1,82 ($\pm 0,33$)
Trait Anxiety	1,73 ($\pm 0,32$)	2,00 ($\pm 0,44$)	1,92 ($\pm 0,36$)	1,88 ($\pm 0,38$)
Positiver Affekt*	3,23 ($\pm 0,43$)	2,70 ($\pm 0,51$)	2,88 ($\pm 0,28$)	2,94 ($\pm 0,47$)
Negativer Affekt	1,12 ($\pm 0,16$)	1,29 ($\pm 0,38$)	1,12 ($\pm 0,12$)	1,17 ($\pm 0,25$)
Depressivität	0,53 ($\pm 0,35$)	0,78 ($\pm 0,51$)	0,55 ($\pm 0,31$)	0,62 ($\pm 0,42$)

*Erhebungen, bei denen sich signifikante Unterschiede zwischen den Genotypgruppen gezeigt haben

2.1.3 Eye Tracking-System

Um die Blickbewegungsdaten aufzunehmen, wurde ein ViewPointEyeTracker® (Arrington Research, Scotsdale, USA) in Verbindung mit Z800 HMD® Displays (eMagin, Washington, USA) eingesetzt. Der Eyetracker wird am Kopf befestigt und verwendet zur Messung Infrarottechnik. Als Aufnahmeprogramm wurde die korrespondierende Software ViewPoint verwendet. Die Aufnahmezeit betrug 60 Hz. Der Sehwinkel der Diagonale eines Displays beträgt 40°. Dies ist vergleichbar zu einem 72,92 cm großen Bildschirm, der aus 1 m Entfernung betrachtet wird. Die Auflösung der Displays beträgt 800 x 600 Pixel. Vor jedem Blickbewegungsblock wurde eine 12-Punkt-Kalibrierung durchgeführt. Diese Kalibrierung wurde so oft wiederholt, bis eine zufriedenstellende Datenqualität erreicht war.

2.1.4 Eye Tracking-Aufgabe

Die Blickbewegungsaufgabe wurde mit der Software Presentation® (Neurobehavioral Systems, Albany, USA) programmiert. Jeder Trial begann mit einem weißen Fixationskreuz (Breite: 0,04°, Höhe: 0,8°) in der Mitte des Bildschirms. Der Hintergrund war schwarz. Das Fixationskreuz wurde für eine Dauer von 300 bis 500 ms präsentiert. Dann erschien ein emotionales oder

neutrales Bild auf dem Display (horizontale Bilder: Breite: 5,8°, Höhe: 4,4°; vertikale Bilder: Breite: 4,4°, Höhe: 5,8°) auf schwarzem Hintergrund. Die Versuchspersonen waren instruiert, das Bild so lange zu fokussieren, bis ein weißes Quadrat (Breite und Höhe: 0,8°) auf der rechten ($x = 103$ Pixel, $y = 300$ Pixel) oder linken ($x = 503$ Pixel, $y = 300$ Pixel) Seite des Bildes erschien. In Experimenten, in denen die Dot-Probe-Aufgabe oder der Spatial Cueing Task eingesetzt wurden, variierte der Zeitraum, bis der Zielreiz erschien, von 100 ms bis zu 2000 ms (Koster, et al., 2005; Mogg & Bradley, 2005). Für diese Studie wurden drei verschiedene Zeitdauern gewählt (500 ms, 1250 ms, 2000 ms nach Erscheinen des Bildes), bis der Zielreiz, das weiße Quadrat, gezeigt wurde (Square Onset). Das Bild und das weiße Quadrat wurden parallel für 1000 ms gezeigt. Als Interstimulusintervall wurde ein schwarzer Bildschirm für 1000 bis 1500 ms präsentiert, bis der nächste Trial startete. Die eigentliche Aufgabe der Probanden war es entweder ihre Blickbewegung zum weißen Quadrat zu lenken (Prosakkade) oder vom Quadrat weg, auf die andere, leere Seite des Bildschirms, zu schauen (Antisakkade). Die Aufgabe wird in *Abbildung 4* dargestellt. Die Blickbewegungen sollten so korrekt und so schnell wie möglich ausgeführt werden. Die Instruktion, ob eine Anti- oder Prosakkade ausgeführt werden sollte, wurde den Versuchspersonen vor jedem Block gegeben (Antisakkade: „Schauen Sie vom weißen Quadrat weg“, Prosakkade: „Schauen Sie zum weißen Quadrat hin“). Ein Block bestand aus 90 Trials. Es wurden in zufälliger Reihenfolge zwei Antisakkadenblöcke und zwei Prosakkadenblöcke gezeigt.

Für das Experiment wurden 20 hoch-erregende positive, 20 neutrale und 20 hoch-erregende negative Bilder aus dem „International Affective Picture System“ (IAPS; P.J. Lang, et al., 2005) als Stimuli verwendet. Die Bildauswahl² und die Größe der Bilder waren vergleichbar zum verwendeten Bilderset von Kissler and Keil (2008). Als positive Bilder wurden affiliative und erotische Bilder eingesetzt, als neutrale Bilder wurden Bilder von neutral aussehenden

² Neutrale Bilder: 2190, 2200, 2210, 2230, 2381, 2440, 2480, 2570, 2850, 7002, 7009, 7010, 7020, 7030, 7040, 7080, 7175, 7233, 7235, 9070

Positive Bilder: 2050, 2070, 2080, 2160, 2165, 2170, 2311, 2340, 2341, 2360, 4650, 4651, 4652, 4658, 4659, 4660, 4664, 4670, 4680, 4690

Negative Bilder: 1050, 1120, 1201, 1300, 1930, 3000, 3010, 3053 (3050 wurde durch das negative Bild 3053 ersetzt, da das Bild 3050 nicht zur Verfügung stand. 3053 ist bezüglich der Valenz- und Erregungsbewertungen vergleichbar), 3060, 3071, 3080, 3102, 3110, 3130, 3530, 6260, 6350, 6510, 6540, 9405

Menschen und von Objekten verwendet und als negative Bilder wurden Bilder aus den Kategorien „Verletzungen“, „Bedrohung“ und „Gefährliche Tiere“, z.B. Schlange, Hai usw. verwendet. 20 Trials wurden je Bedingung präsentiert und ein Bild wurde über den ganzen Versuch sechs Mal wiederholt.

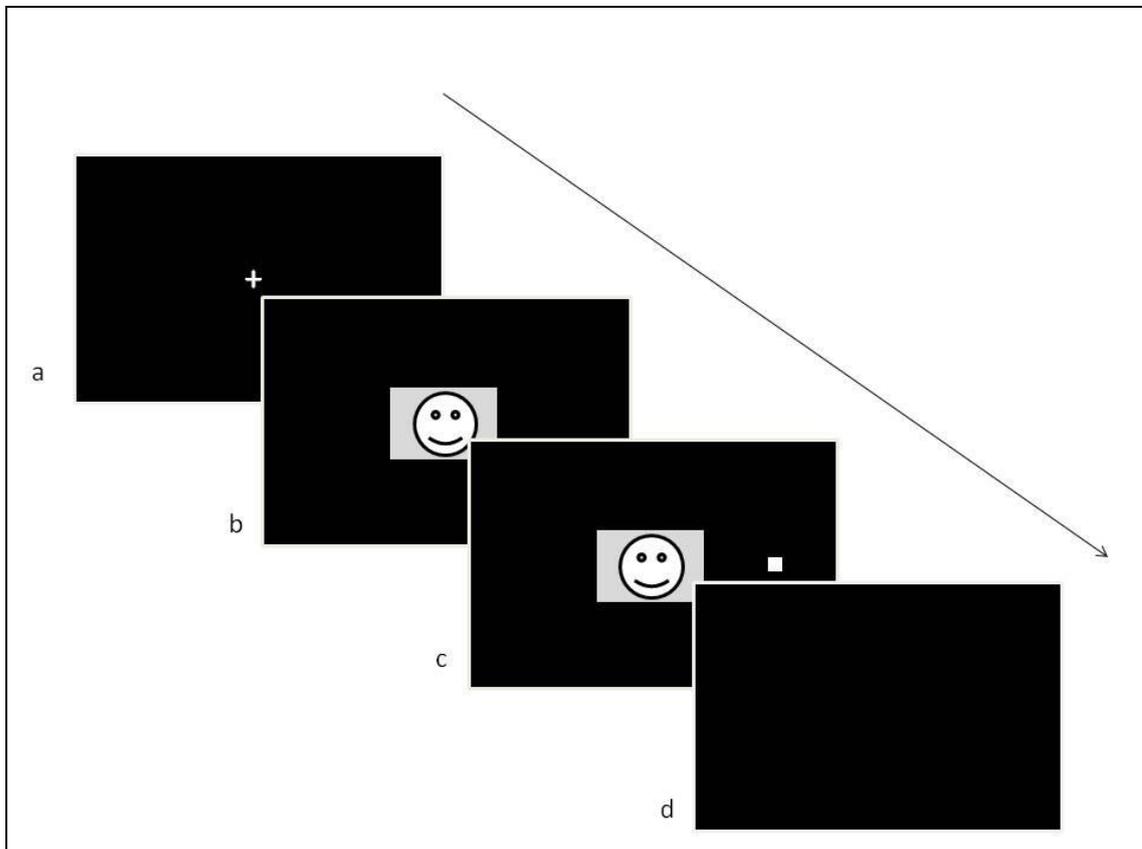


Abbildung 4: Trialablauf von Studie 1

- a) Zu Beginn jedes Trials wurde ein Fixationskreuz für 300 – 500 ms gezeigt.
- b) Dann erschien ein emotionales oder neutrales Bild.
- c) Randomisiert erschien nach 500 ms, 1250 ms oder 2000 ms ein weißes Quadrat auf der linken oder rechten Seite des Bild. Vor jedem Block wurden die Versuchspersonen instruiert, entweder prosakkadische oder antisakkadische Augenbewegungen auszuführen. Das Bild und das Quadrat wurden parallel für 1000 ms präsentiert.
- d) Im Anschluss erschien ein Interstimulusintervall für 1000 – 1500 ms, das einen schwarzen Bildschirm zeigte.

2.1.5 Datenanalyse

Um die Blickbewegungsdaten zu analysieren, wurde die BrainVision Analyzer® 1.05 Software (Brain Products, Gilching, Deutschland) sowie selbstgeschriebene Macros (Wieser, et al., 2009) für den BrainVision Analyzer® eingesetzt, um die Rohdaten zu importieren, die Sakkaden zu markieren und die Daten in ein Text-File Format zu exportieren. Eine Sakkade wurde definiert als eine horizontale Augenbewegung, die schneller als 30°/Sekunde ausgeführt wurde und mindestens 1,5° (37,5 Pixel) lang war. Der Zeitpunkt, zu dem die

Augenbewegung die Geschwindigkeit von 30°/Sekunde überschritt, markierte den Beginn der Sakkade. Die Zeitdauer vom Erscheinen des weißen Quadrates bis zum Beginn der Sakkade wird als Sakkadenlatenz bezeichnet (Reuter, Herzog, & Kathmann, 2006). Da der Eyetracker z.T. während eines Blockes verrutscht, wurde eine Baseline-Korrektur für jeden Trial durchgeführt. Als Baseline wurde der Mittelwert von -150 ms bis -50 ms vor Erscheinen des Quadrates gewählt. Nach dem Export der Sakkadenlatenzen und der Sakkadenrichtung in SPSS® 18.0 (IBM, Chicago, USA) wurden Sakkaden, die in die falsche Richtung ausgeführt wurden, ausgeschlossen (Fehlertrial). Weiterhin wurden Trials ausgeschlossen, in denen die Sakkadenlatenz kürzer als 80 ms war, da diese Sakkaden als antizipatorisch eingestuft werden (z.B. Fischer et al., 1993; Gilchrist & Proske, 2006; Wenban-Smith & Findlay, 1991). Datensätze von Probanden, die weniger als 50% korrekte Anti- oder Prosakkaden ausgeführt hatten, wurden ausgeschlossen. Zudem wurden Datensätze ausgeschlossen, die in einer oder mehr Bedingungen mehr als 50% fehlende Daten aufwiesen. Mögliche Gründe für fehlende Daten konnten sein: (a) keine Sakkade wurde ausgeführt (b) Fehlertrial (c) die Sakkadenlatenz war kürzer als 80 ms oder (d) ungenügende Datenqualität.

Die Sakkadenlatenzen wurden durch sechs 3 x 3 gemischte Varianzanalysen (mixed-design ANOVA) mit dem Faktor „Bildvalenz“ (positiv, neutral, negativ) sowie dem Gruppenfaktor „Genotyp“ (Met/Met, Met/Val, Val/Val) analysiert. Dabei wurde je Sakkadenbedingung (Prosakkade, Antisakkade) die Sakkadenlatenzen jedes „Square Onsets“ (500 ms, 1250 ms, 2000 ms) separat analysiert. Es wurden davon abgesehen, eine vierfache Omnibus-ANOVA mit den Faktoren „Valenz“, „Genotyp“, „Präsentationsdauer“ und „Sakkadenbedingung“ durchzuführen, um für diese Arbeit irrelevante Ergebnisse, z.B. signifikanter Haupteffekt „Sakkadenbedingung“ zu vermeiden und darüber hinaus die bestmögliche statistische Power hinsichtlich der Stichprobengröße und Fragestellung zu erhalten.

Die Effektstärken der jeweiligen Analysen werden in *Tabelle 23* im Anhang aufgeführt. Zur Post-Hoc Analyse der Ergebnisse wurden univariate Varianzanalyse (one-way ANOVA) sowie *t*-Tests eingesetzt.

Die Arousal- und Valenzratings wurden jeweils durch eine gemischte 3 x 3 ANOVA mit dem Faktor „Bildvalenz“ (positiv, neutral, negativ) und dem Gruppenfaktor „Genotyp“ (Met/Met, Met/Val, Val/Val) analysiert.

2.1.6 Genotypisierung

Die zu Genotypisierende genomische DNA wurde aus Blut extrahiert. Die Genotypisierung des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus erfolgte mittels einer Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) gefolgt von einem Restriktionsverdau. Das PCR-Protokoll basiert auf einer Veröffentlichung von 2001 (Egan, et al., 2001). Es wurden folgende Oligonukleotide als Primer verwendet: 5'-GGG GCC TAC TGT GGC TAC TC-3' (forward) und 5' -TTT TTC CAG GTC TGA CAA CG-3' (reverse). Das Gesamtreaktionsvolumen für die PCR betrug 25 µl, wobei für jede Reaktion 50 ng genomische DNA, 10 pmol jedes Primers, 2.5 mM jedes dNTPs, 0.75 mM MgCl₂, und 1 U Taq DNA Polymerase verwendet wurden. Die Reaktionsbedingungen waren wie folgt:

94°C	5min	
94°C	45sec	
58°C	45sec	35x
72°C	45sec	
72°C	5min	

Die PCR-Produkte wurden für 3h bei 37°C einem Restriktionsverdau mit NlaIII unterzogen und anschließend mittels Agarose-Gelelektrophorese analysiert. Für die elektrophoretische Auftrennung der DNA-Fragmente wurde ein 4% Agarosegel verwendet. Die erwarteten Fragmentgrößen betragen für die G1947-Variante 114 bp und für die 1947A-Variante 96 und 13 bp. Die gesamte Analyse wurde durch das Labor für psychiatrische Neurobiologie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Uniklinikum Würzburg durchgeführt.

2.1.7 Ablauf

Zu Beginn des Versuches füllten die Versuchspersonen den Fragebogenkatalog aus. Anschließend erhielten die Probanden die Versuchsinstruktion als Papierversion. Es wurde schriftlich und mündlich darauf hingewiesen, dass die

Sakkaden so schnell und korrekt wie möglich ausgeführt werden sollen. Zudem wurde in der Instruktion sowohl der Zweck und der Ablauf der Kalibrierung als auch der Ablauf des Experimentes beschrieben. Der Blickbewegungsversuch fand in einem abgedunkelten Raum statt. Eine Kinnstütze wurde eingesetzt, um Kopfbewegungen zu minimieren. Der Eyetracker wurde so angebracht, dass die Versuchspersonen ein möglichst scharfes Bild sahen und die rechte Pupille optimal erfasst wurde. Das eigentliche Experiment startete mit zwei Übungsblöcken mit jeweils 12 Trials. In einem Übungsblock sollten die Versuchspersonen Antisakkaden und im anderen Prosakkaden ausführen. Dabei wurden neutrale Bilder gezeigt. Es wurden alle drei Square Onsets (500 ms, 1250 ms, 2000 ms) in zufälliger Reihenfolge geübt. Falls die Probanden die Blickbewegungen korrekt ausführten und damit zeigten, dass sie die Aufgabe verstanden hatten, starteten die vier Experimentalblöcke. Vor jedem Experimentalblock wurden Kalibrierungen durchgeführt. Nach dem Blickbewegungsversuch wurde der Eyetracker abgenommen und die Probanden bewerteten auf einer neunstufigen Likert-Skala das subjektive Valenz- (von 1 = sehr angenehm bis 9 = sehr unangenehm) und Erregungslevel (von 1 = nicht erregend bis 9 = sehr erregend) der Bilder (Papierform), um die emotionale Manipulation durch die Bilder zu untersuchen. Es wurde hierfür die „Self Assessment Manikin Scale“ (SAM; P.J. Lang, 1980) verwendet.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Subjektive Ratings

Mittelwerte und Standardabweichungen der Valenz- und Erregungsratings sind im Anhang zu finden. In den Valenzratings zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für Bildvalenz ($F(2,80) = 386,14, p < .001$). Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Tests ergaben, dass negative Bilder unangenehmer bewertet wurden als neutrale Bilder und positive Bilder angenehmer als neutrale Bilder (siehe *Abbildung 5*). Auch negative und positive Bilder unterschieden sich signifikant (alle $p < .001$). Es wurde weder ein signifikanter Haupteffekt für Genotyp ($F(2,40) = 0,03, p = .969$) noch eine signifikante Interaktion zwischen Genotyp und Valenz ($F(4,80) = 0,62, p = .647$) gefunden.

Auch bei den Erregungsratings ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für Bildvalenz ($F(2,80) = 323,34, p < .001$). Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Tests ergaben, dass neutrale Bilder als am wenigsten erregend und negative Bilder als am stärksten erregend eingestuft wurden (siehe *Abbildung 6*). Die Bewertungen für positive Bilder lag zwischen den Bewertungen für negative und neutrale Bilder (alle $p < .001$). Es zeigte sich weder ein signifikanter Haupteffekt für Genotyp ($F(2,40) = 0,60, p = .553$) noch eine signifikante Interaktion zwischen Genotyp und Bildvalenz ($F(4,80) = 1,63, p = .176$) in den Erregungsratings.

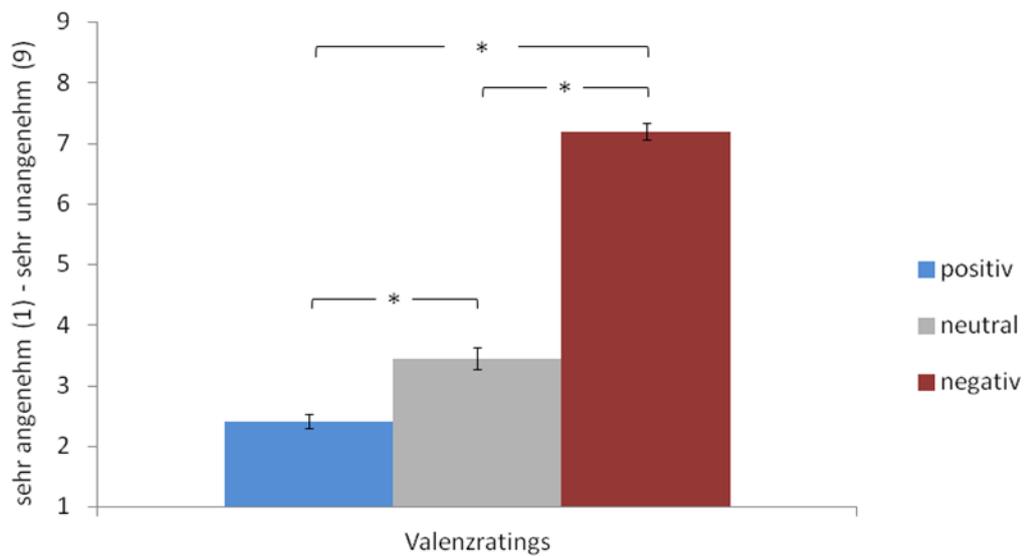


Abbildung 5: Subjektive Ratings hinsichtlich der Valenz in Studie 1. Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .001$ (Bonferroni-korrigiert)

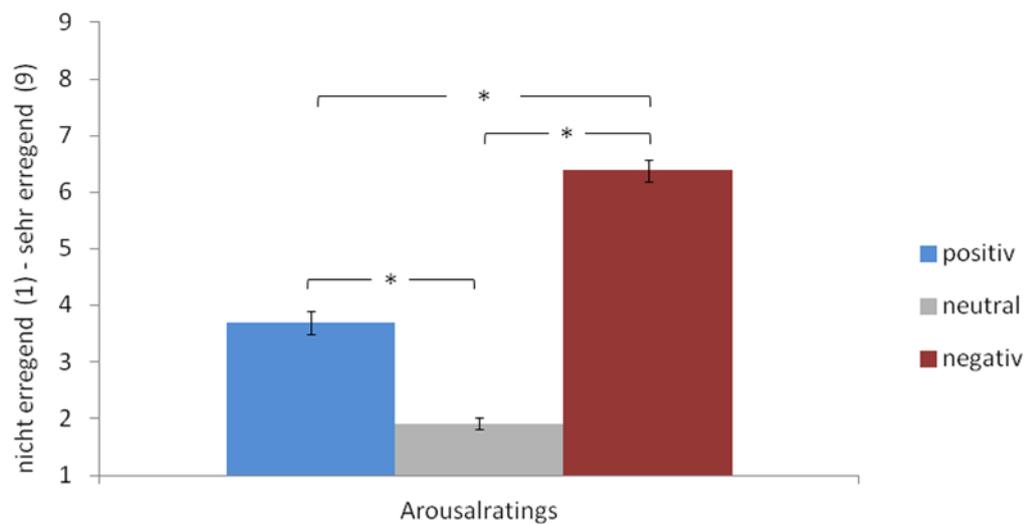


Abbildung 6: Subjektive Ratings hinsichtlich des Erregungslevels in Studie 1. Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .05$ (Bonferroni-korrigiert)

2.2.2 Eye Tracking-Ergebnisse

Prosakkaden: Die Varianzanalysen für die Prosakkadenbedingung wiesen auf einen signifikanten Einfluss durch die Valenz der Bilder sowohl im Square Onset von 500 ms ($F(2,80) = 11,16, p < .001$) als auch von 1250 ms hin ($F(2,80) = 9,45, p < .001$). In beiden Bedingungen lösten die Probandinnen ihren Blick schneller von neutralen Bildern als von positiven (500 ms: $p < .001$; 1250 ms: $p < .01$) und negativen Bildern (500 ms: $p < .01$; 1250 ms: $p < .001$), wobei sich negative und positive Bilder nicht unterschieden (500 ms: $p = 1.0$, 1250 ms: $p = 1.0$). In der Varianzanalyse der längsten Square Onset-Bedingung von 2000 ms unterschieden sich die Sakkadenlatenzen der verschiedenen Valenzen nicht signifikant ($F(2,80) = 2,88, p = .062$). Die Unterschiede sind in *Abbildung 7* veranschaulicht.

In allen drei prosakkadischen Square Onset-Bedingungen ergaben sich keine signifikanten Haupteffekte des Genotyps (500 ms: $F(2,40) = 2,55, p = .090$; 1250 ms: $F(2,40) = 0,63, p = .540$; 2000 ms: $F(2,40) = 0,54, p = .588$). Zudem zeigte sich in der Square Onset-Bedingung von 500 ms keine signifikante Interaktion zwischen Genotyp und Valenz ($F(4,80) = 2,35, p = .062$).

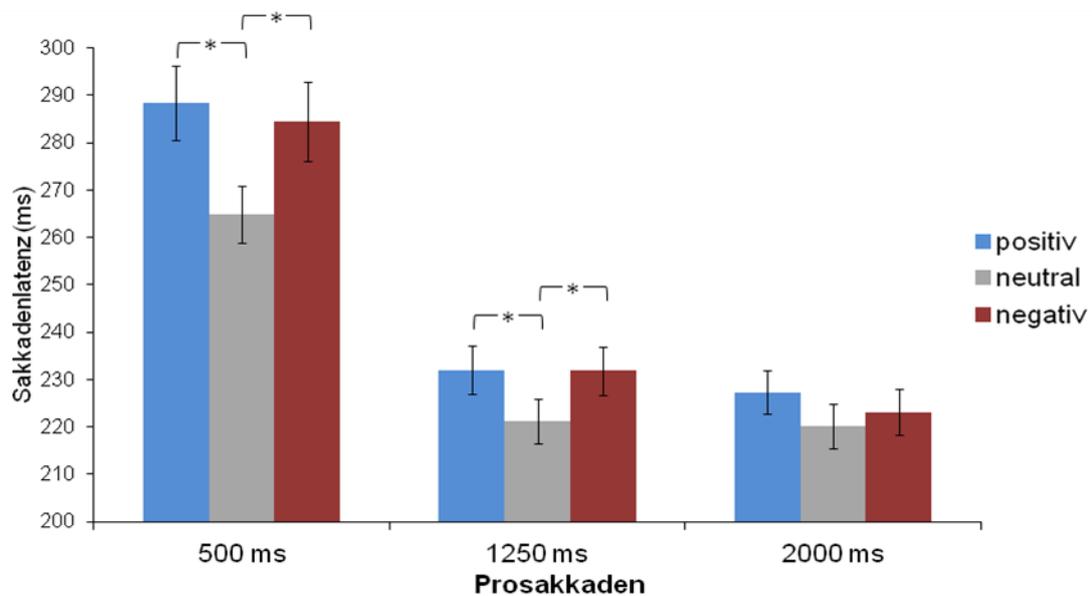


Abbildung 7: Valenzeffekte in der Prosakkadenbedingung
Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .05$ (Bonferroni-korrigiert)

Sowohl für die mittlere ($F(4,80) = 3,78$, $p < .01$) als auch die längste ($F(4,80) = 3,585$, $p < .05$) prosakkadische Square Onset-Bedingungen interagierte jedoch der Genotyp signifikant mit der Valenz der Bilder. Um die Interaktionseffekte näher zu bestimmen, wurden in beiden Square Onset-Bedingungen jeweils die Differenz zwischen den Sakkadenlatenzen für positive Bilder und den Sakkadenlatenzen für neutrale Bildern (Δ_{positiv}) sowie die Differenz zwischen den Sakkadenlatenzen für negative Bilder und den Sakkadenlatenzen für neutrale Bildern (Δ_{negativ}) gebildet. In einfaktoriellen ANOVA zeigte sich, dass sich die Differenzen der Sakkadenlatenzen bei positiven Bildern in beiden Square Onset-Bedingungen nicht zwischen den Genotypgruppen unterscheiden (Δ_{positiv} 1250 ms: $F(2,40) = 0,85$, $p = .437$; Δ_{positiv} 2000 ms: $F(2,40) = 0,20$, $p = .820$). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den Differenzen der negativen Bilder ein signifikanter Unterschied zwischen den Genotypgruppen (Δ_{negativ} 1250 ms: $F(2,40) = 6,16$, $p < .01$; Δ_{negativ} 2000 ms: $F(2,40) = 5,53$, $p < .01$). Beim Square Onset von 1250 ms zeigte sich in tukey-korrigierten Post-hoc Tests (vgl. *Abbildung 8*) für homozygote Met-Allel-Träger ein größerer Unterschied zwischen negativen und neutralen Bildern als für heterozygote Versuchspersonen (Met/Met vs. Val/Met: $p < .01$). Der Wert für Δ_{negativ} der homozygoten Val-Allel-Träger lag zwischen dem Wert der homozygoten Met-Allel-Träger und dem Wert der heterozygoten

Versuchspersonen, unterschied sich jedoch von beiden Gruppen nicht signifikant (Val/Val vs. Val/Met: $p = .116$; Val/Val vs. Met/Met: $p = .339$).

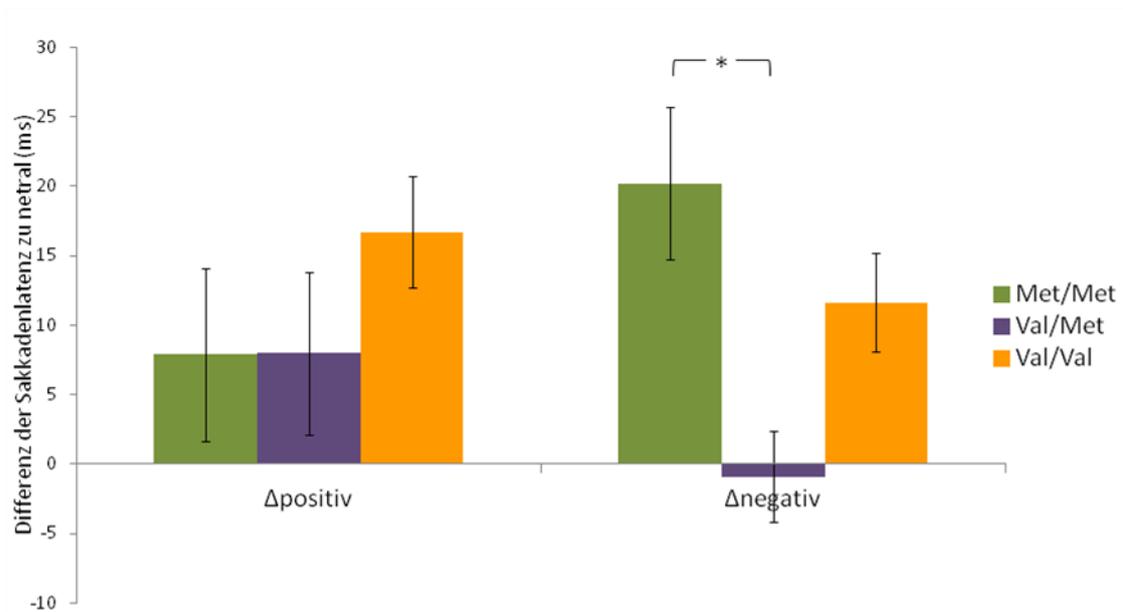


Abbildung 8: Interaktionseffekt zwischen Genotyp und Valenz in Studie 1 bei einem Square Onset von 1250 ms in der Prosakkadenbedingung. Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .01$ (tukey-korrigiert).

In der Square Onset-Bedingung von 2000 ms war in den Post-hoc Tests die Differenz Δ_{negativ} der heterozygoten Gruppe geringer im Vergleich zu beiden homozygoten Gruppen (Val/Met vs. Met/Met: $p < .05$; Val/Met vs. Met/Met: $p < .05$). Die homozygoten Gruppen unterschieden sich hingegen nicht signifikant (Val/Val vs. Met/Met: $p = .996$). Diese Unterschiede sind in *Abbildung 9* veranschaulicht.

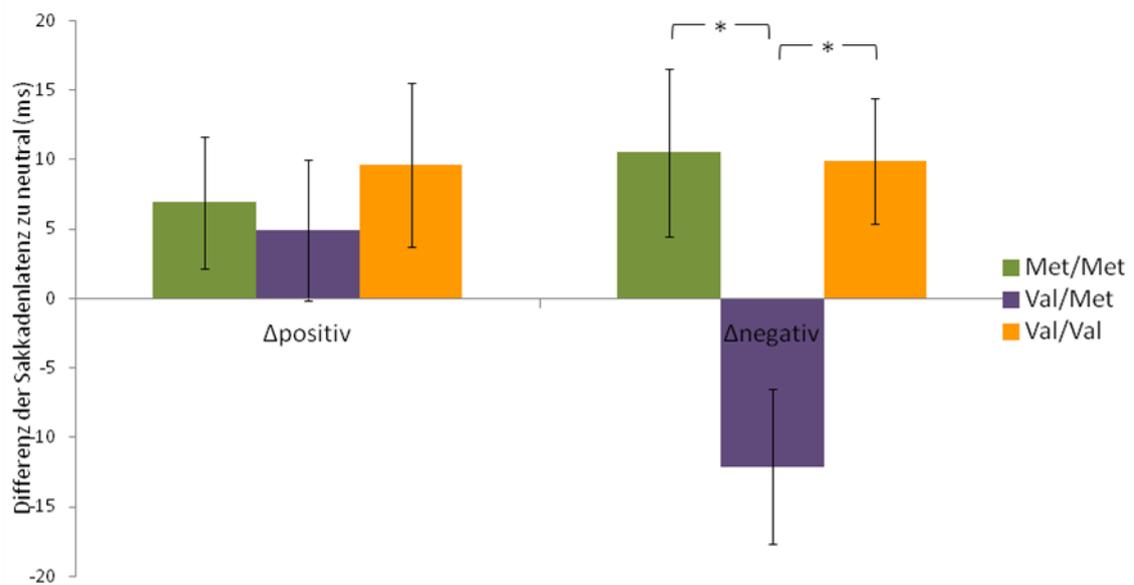


Abbildung 9: Interaktionseffekt zwischen Genotyp und Valenz in Studie 1 bei einem Square Onset von 2000 ms in der Prosakkadenbedingung. Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .05$ (tukey-korrigiert).

Antisakkaden: In der Antisakkadenbedingung zeigten sich weder signifikante Haupteffekte für die Genotypgruppen (500 ms: $F(2,40) = 0,59$, $p = .561$; 1250 ms: $F(2,40) = 0,61$, $p = .549$; 2000 ms: $F(2,40) = 0,29$, $p = .749$) noch signifikante Interaktionen zwischen den verschiedenen Valenzen der Bilder und den Genotypgruppen (500 ms: $F(4,80) = 1,39$, $p = .245$; 1250 ms: $F(4,80) = 1,96$, $p = .108$; 2000 ms: $F(4,80) = 1,87$, $p = .124$). Weiterhin hatten in der Antisakkadenbedingung mit der langen Square Onset-Bedingung von 2000 ms die unterschiedlichen Valenzen der Bilder keinen Einfluss auf die Sakkadenlatenz ($F(2,80) = 0,79$, $p < .457$). Jedoch sowohl in der 500 ms ($F(2,80) = 4,47$, $p < .05$) als auch in der 1250 ms ($F(2,80) = 3,30$, $p < .05$) unterschieden sich die Sakkadenlatenzen hinsichtlich der Bildvalenz. In der kurzen Antisakkadenbedingung lösten die Probandinnen ihren Blick schneller sowohl von den positiven ($p < .05$) als auch den neutralen Bildern ($p < .05$) im Vergleich zu den negativen Bildern. Die Sakkadenlatenzen bei positiven und neutralen Bildern unterschieden sich nicht signifikant ($p = 1.0$). In der mittleren Square Onset-Bedingung zeigten die Probandinnen kürzere Antisakkadenlatenzen bei positiven Bildern als bei negativen Bildern ($p < .05$). Die mittlere Sakkadenlatenz hinsichtlich der neutralen Bilder unterschied sich weder von den positiven Bildern ($p = .395$), noch von den negativen Bildern

($p < .978$). Die Unterschiede zwischen den Valenzen in der Antisakkadenbedingung sind in *Abbildung 10* veranschaulicht.

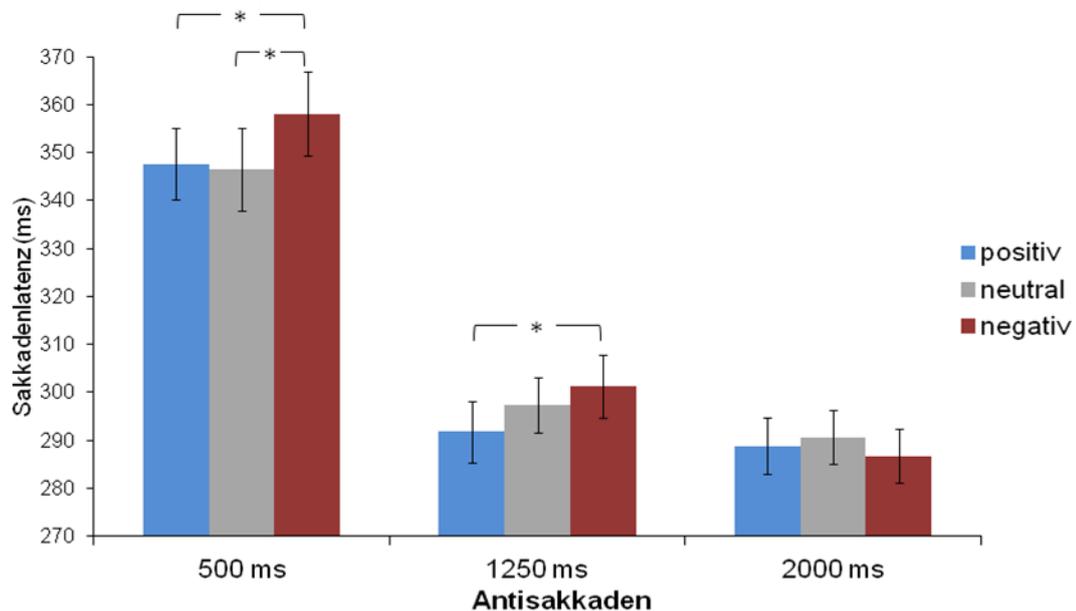


Abbildung 10: Valenzeffekte der Antisakkadenbedingung in Studie 1
Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .05$ (Bonferroni-korrigiert)

2.2.3 Zusammenhang zwischen Positivem Affekt (PA) und Sakkadenlatenzen

Um zu überprüfen, ob die Genotypunterschiede in den Sakkadenlatenzen nicht mit dem aktuellen positiven Affekt, gemessen durch den PANAS, zusammenhängen, wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen den Mittelwerten für den positiven Affekt des PANAS und den einzelnen Sakkadenlatenzen berechnet. Wie *Tabelle 3* zu entnehmen ist, ergibt sich in keiner Bedingung ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Sakkadenlatenzen und den Fragebogenergebnissen.

Tabelle 3: Korrelationskoeffizienten zwischen den Mittelwerten der Skala für Positiven Affekt und den Sakkadenlatenzen über alle Probanden von Studie 1

	Prosakkaden			Antisakkaden		
	500 ms	1250 ms	2000 ms	500 ms	1250 ms	2000 ms
<i>Positiv</i>	-.10	-.13	-.21	-.11	.01	.04
<i>Neutral</i>	.04	-.16	-.16	-.02	-.03	-.06
<i>Negativ</i>	-.05	-.04	-.08	.01	-.08	.01

Daraus ist zu schließen, dass die Unterschiede im aktuellen positiven Affekt nicht im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Sakkadenlatenzen stehen und somit ist auch davon auszugehen, dass die Genotypunterschiede in den

Sakkadenlatenzen nicht durch Unterschiede im positiven Affekt verursacht wurden.

2.3 Zusammenfassung

Das Ziel der ersten Studie war es, zu untersuchen, ob Met-Allel-Trägerinnen höhere Sakkadenlatenzen bei negativen Bildern aufweisen als Val-Allel-Trägerinnen.

In der Blickbewegungsaufgabe zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse für Prosakkaden und Antisakkaden. Über alle Versuchspersonen ergaben sich in der Prosakkadenbedingung Valenzeffekte lediglich in den beiden frühen Bedingungen, in denen die Bilder für 500 ms und 1250 ms präsentiert wurden. In beiden Fällen brauchten die Probandinnen länger, um von emotionalen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern wegzuschauen. Dies bestätigt vorherige Ergebnisse zu räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen, die zeigen, dass bei gesunden Versuchspersonen kein verlängertes Disengagement bei negativen Reizen im Vergleich zu positiven Reizen zu finden ist (Bar-Haim, et al., 2007). Dieser Valenzeffekt in der Prosakkadenbedingung wird jedoch durch Interaktionen zwischen Genotyp und Valenz relativiert. In der 1250 ms- und 2000 ms-Bedingung unterschieden sich die Genotypgruppen in den Sakkadenlatenzen bei negativen Bildern. Es zeigte sich jedoch kein linearer Verlauf in Relation zum Met-Allel, sondern ein u-förmiger Verlauf. Jeweils die beiden homozygoten Gruppen wiesen höhere Differenzen zwischen Sakkadenlatenzen bei negativen Bildern im Vergleich zu Sakkadenlatenzen bei neutralen Bildern auf als heterozygote Versuchspersonen. Damit muss die Hypothese $H_{1_Studie1}$ verworfen werden. Der gefundene Heterosiseffekt zeigte sich jedoch bei negativen Reizen, so dass die Hypothese $H_{2a_Studie1}$ bestätigt werden kann. In der kurzen Square-Onset-Bedingung von 500 ms wurde die Interaktion nur tendenziell signifikant, aber auch hier zeigt sich zumindest deskriptiv der gleiche u-förmige Verlauf (Gschwendtner et al., 2012). Dies bedeutet, dass die dritte Hypothese $H_{2b_Studie1}$ eingeschränkt durch die Ergebnisse bestätigt wurde. Ein u-förmiger Verlauf war nicht zu erwarten, da in vorherigen Studien zum *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus eine erhöhte Reaktivität auf negative Reize entweder linear zum Met-Allel (Drabant, et al., 2006; Herrmann, et al., 2009; Kempton, et al., 2009; Lonsdorf, et al., 2011;

Montag, et al., 2008; Rasch, et al., 2010; Smolka, et al., 2007; Smolka, et al., 2005; L. M. Williams, et al., 2010) oder linear zum Val-Allel auftrat (Bishop, et al., 2006; Domschke, et al., 2012; Kempton, et al., 2009).

In der Antisakkadenbedingung zeigte sich kein Einfluss des *COMT*-Genotyps - weder als Haupteffekt noch als Interaktion mit der Valenz der Bilder und somit kann die Hypothese H_{3_Studie1} nicht verifiziert werden. Es zeigte sich jedoch wie in der Prosakkadenbedingung ein Einfluss der Valenz auf die Sakkadenlatenz in den kurzen Square Onset-Bedingungen von 500 ms und 1250 ms. Im Gegensatz zur Prosakkadenbedingung unterschieden sich in der Antisakkadenbedingung die Sakkadenlatenzen für negative und positive Bilder. Die Versuchspersonen lösten ihren Blick langsamer von negativen Bildern im Vergleich zu positiven und neutralen Bildern. Positive und neutrale Bilder unterschieden sich nicht. Dieses Ergebnis kann als „Negativity-Bias“, d.h. eine besondere Aufmerksamkeit für negative Reize, bezeichnet werden. Möglicherweise zeigt sich dieser Bias nur in der Antisakkadenbedingung, da hier kognitive Ressourcen stärker beansprucht werden. Dies könnte dazu führen, dass eine gezieltere Selektion für wichtige Reize getroffen wird, so dass bevorzugt negative Reize verarbeitet werden.

Es stellt sich sowohl in der Pro- als auch der Antisakkadenbedingung die Frage, ob sich negative Reize aufgrund der Valenz oder des Arousal von positiven Bildern unterscheiden. In den subjektiven Ratings zeigten sich in der Bewertung der Valenz die erwarteten Effekte. Positive Bilder wurden auch am positivsten bewertet, so wie negative Bilder am negativsten bewertet wurden. In den Arousalratings dieser Studie wurden jedoch negative Bilder auch als erregender bewertet als positive Bilder, obwohl positive und negative Bilder aufgrund vorheriger Erregungsratings so ausgewählt wurden, dass sie vergleichbar hätten sein sollen (P.J. Lang, et al., 2005). Daher ist es möglich, dass ein Unterschied zwischen positiven und negativen Bildern sowohl auf Unterschiede in der Valenz, aber auch auf Unterschiede des Arousal zurückzuführen sind. Der Genotyp hatte bei den subjektiven Bewertungen keinen Einfluss.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, dass der Genotyp allein keinen Einfluss auf die Sakkadenlatenzen hatte. Dies bestätigt vorherige Studien, die zeigen konnten, dass Variationen in *COMT* zumindest nicht im ausgeprägten

Maß die generelle Leistung in der Antisakkadenaufgabe beeinflussen (Ettinger, et al., 2008; Stefanis, et al., 2004).

Letztlich bleibt noch die Frage, ob möglicherweise andere Unterschiede zwischen den Gruppen diesen Effekt in der Prosakkadenbedingung verursacht haben könnten. Die Genotypgruppen unterscheiden sich weder im Alter, noch hinsichtlich subjektiver Bewertungen in Bezug auf Angst, Depressivität und des negativen Effekts. Allerdings unterschieden sie sich im positiven Affekt, gemessen durch den PANAS. Der positive Affekt scheint aber nicht in systematischem Zusammenhang mit den Sakkadenlatenzen zu stehen. Es kann daher angenommen werden, dass die Sakkadenlatenzen nicht durch den positiven Affekt, sondern tatsächlich durch die Genotypzugehörigkeit beeinflusst wurden.

Es hat sich gezeigt, dass der Menstruationszyklus bei weiblichen Versuchspersonen einen starken Einfluss auf die Verarbeitung emotionaler Stimuli hat (Andreano & Cahill, 2010). Auch dies könnte – gerade in einer rein weiblichen Stichprobe - ein Grund sein, warum Unterschiede zwischen den Genotypgruppen gefunden wurden.

3 Replikation des COMT Heterosiseffekts in der emotionalen Verarbeitung – eine kombinierte Blickbewegungs- und EEG-Studie

In der ersten Studie zeigten die beiden homozygoten Gruppen längere Sakkadenlatenzen bei negativen Bildern im Vergleich zur heterozygoten Gruppe. Da in dieser Studie die Gruppengröße relativ klein war, könnte das Ergebnis ein Zufallsbefund sein. Daher ist das primäre Ziel der zweiten Studie das Ergebnis zu überprüfen und zu replizieren. Zudem sollen in der zweiten Studie Bilder verwendet werden, durch die Unterschiede zwischen positiven und negativen Reizen eindeutig auf die Valenz zurückzuführen sind und nicht mit Arousal konfundiert sind. Ebenso sollen die Genotypgruppen so ausgewählt sein, dass ein Einfluss des Menstruationszyklus vermieden wird. Um dies gewährleisten zu können, wurden nur Frauen als Studienteilnehmer eingeschlossen, die hormonale einphasige Kontrazeptiva verwendeten und sich während des Versuchstermins in der Einnahme- /Tragephase des Kontrazeptivums befanden.

Aufgrund der unerwarteten Ergebnisse aus der ersten Studie werden für die zweite Studie z.T. neue Hypothesen formuliert und an den gefundenen u-förmigen Verlauf angepasst:

H_{1_Studie2}: In einer prosakkadischen Blickbewegungsaufgabe zeigen heterozygote Probandinnen kürzere Sakkadenlatenzen als homozygote Val- und Met-Allel-Probandinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern. Der Zusammenhang ist u-förmig.

H_{2a_Studie2}: Dieser Unterschied bei den Sakkadenlatenzen in der Prosakkadenbedingung ist selektiv für negative Reize im Vergleich zu neutralen Reizen.

H_{2b_Studie2}: Dieser Unterschied bei den Sakkadenlatenzen in der Prosakkadenbedingung ist in beiden Präsentationsdauern (500 ms und 2000 ms) zu finden.

Weiterhin soll überprüft werden, ob in der Antisakkadenbedingung tatsächlich kein Zusammenhang zwischen den Sakkadenlatenzen und den Genotypgruppen zu finden ist:

H₃ Studiez: In einer antisakkadischen Blickbewegungsaufgabe unterscheiden sich homozygote Met-Allel-Trägerinnen in ihren Sakkadenlatenzen von homozygoten Val-Allel-Trägerinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in beiden Präsentationsdauern.

Wie schon erwähnt hat die Aufnahme von Blickbewegungen im Kontext der Emotionsforschung viele Vorteile. Allerdings können so nur offene Aufmerksamkeitsprozesse gemessen werden. Außerdem kann gerade bei der verwendeten Version der emotionalen Antisakkadenaufgabe keine Aussage darüber getroffen werden, was vor der Sakkadenbewegung passiert, da die Versuchspersonen angewiesen werden, bei der Betrachtung der Bilder Augenbewegungen so lange zu vermeiden, bis das periphere Quadrat erscheint. Eine Methode, die sich anbietet, um in der Phase der passiven Betrachtung verdeckte Aufmerksamkeitsprozesse zu erheben, ist das EEG bzw. spezifischer die Methode der ereigniskorrelierten Potentiale (EKP). Bei EKP werden stimulusbezogene EEG-Erhebungsabschnitte gemittelt. So zeigen sich charakteristische Wellenformen auf bestimmte Reize, die wiederum mit spezifischen Wahrnehmungs- oder Kognitionsprozessen korreliert sind. EKP haben zudem den Vorteil, dass sie eine hohe zeitliche Auflösung besitzen.

Sowohl frühe, mittlere als auch späte Komponenten im EEG zeigen eine Sensitivität für emotionale Inhalte von Reizen. Frühe Komponenten in den EKP werden verstärkt mit der basalen visuellen Verarbeitung emotionaler Stimuli in Verbindung gebracht (Schupp, Junghofer, Weike, & Hamm, 2004). Späten Komponenten hingegen wird eher eine Bedeutung als Maß für die elaborierte Verarbeitung des emotionalen Inhalts zugeschrieben (Hajcak, Moser, & Simons, 2006). Disengagementprozesse sollten von ihrem zeitlichen Ablauf stärker von mittleren bis späten Verarbeitungsprozessen beeinflusst sein. In der Emotionsforschung wird die Early Posterior Negativity (EPN; Schupp, et al., 2003) als mittleres EKP und das Late Positive Potential (LPP; Cuthbert, Schupp, Bradley, Birbaumer, & Lang, 2000) als spätes EKP verwendet. In beiden EKP unterscheiden sich emotionale Bilder zu neutralen Bildern (Olofsson, Nordin, Sequeira, & Polich, 2008). Die EPN zeigt sich als positive Amplitude über temporal-okzipitalen Bereichen zwischen 230 und 300 ms. Emotionale Stimuli weisen dabei eine niedrigere Amplitude auf als neutrale

Stimuli. Daher wird auch von „Negativity“ gesprochen, obwohl EPN eigentlich eine Positivierung ist. Die EPN wird als erleichterte Stimulusverarbeitung durch natürlich auftretende selektive Aufmerksamkeitprozesse interpretiert (Schupp, et al., 2003). Die LPP zeigt sich als Positivierung über parietalen Bereichen ab ca. 300 ms und kann bis zu 6 Sekunden erhalten bleiben (Cuthbert, et al., 2000). Emotionale Reize lösen in der LPP eine höhere Amplitude aus als neutrale Reize. Interessanterweise kann die LPP durch Emotionsregulationsstrategien beeinflusst werden (Hajcak, MacNamara, & Olvet, 2010). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die LPP sowohl von Bottom-Up- als auch Top-Down-Prozessen beeinflusst wird. Zudem konnte gezeigt werden, dass die LPP mit Gedächtnisprozessen assoziiert ist (vgl. Olofsson, et al., 2008).

Bisher wurde noch nicht direkt untersucht, ob vorangehende EKP systematisch mit anschließenden Blickbewegungen, wie sie in der Antisakkadenaufgabe ausgeführt werden, zusammenhängen. Dies soll in dieser Studie überprüft werden. Außerdem wird untersucht, ob sich der *COMT*-Genotyp in gleicher Weise auf die EPN und LPP auswirkt wie auf die Blickbewegungen. Da das Signal-Rausch-Verhältnis im EEG schlechter ist als in der Blickbewegungsmessung, müssen mehr Trials je Bedingung präsentiert werden. Daher werden von den ehemals drei Square-Onset-Bedingung nur die zwei Extremzeiten (500 ms und 2000 ms) beibehalten. Zusätzlich wird als Kontrollbedingung eine rein Passive Viewing-Aufgabe in Kombination mit einer EEG-Messung eingeführt, um zu überprüfen, ob emotionale Bilder in der Antisakkadenaufgabe genauso oder verschieden zu einer Passive Viewing-Aufgabe verarbeitet werden. Aus diesen verschiedenen Annahmen für die EEG-Messung ergeben sich folgende weitere Hypothesen:

H_{4_Studie2}: In einer prosakkadischen Blickbewegungsaufgabe zeigen heterozygote Probandinnen eine kleinere EPN als homozygote Val- und Met-Allel-Probandinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern. Der Zusammenhang ist u-förmig.

H_{5_Studie2}: In einer prosakkadischen Blickbewegungsaufgabe zeigen heterozygote Probandinnen eine kleinere LPP als homozygote Val- und Met-Allel-

Probandinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern. Der Zusammenhang ist u-förmig.

H_{6a_Studie2}: Dieser Unterschied in der Prosakkadenbedingung bei beiden EKP ist selektiv für negative Reize im Vergleich zu neutralen Reizen.

H_{6b_Studie2}: Diese Unterschiede in den EKP in der Prosakkadenbedingung ist in beiden Präsentationsdauern (500 ms und 2000 ms) zu finden.

H_{7_Studie2}: Der u-förmige Verlauf ist spezifisch für die prosakkadische Antisakkadenaufgabe und nicht in einer Passive Viewing-Aufgabe zu finden.

H_{8_Studie2}: In einer antisakkadischen Blickbewegungsaufgabe unterscheiden sich homozygote Met-Allel-Trägerinnen in mindestens einem EKP von homozygoten Val-Allel-Trägerinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in beiden Präsentationsdauern.

H_{9_Studie2}: In der antisakkadischen Blickbewegungsaufgabe zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen den EKP-Ergebnissen und den Sakkadenlatenzen, d.h. je stärker ausgeprägt das jeweilige EKP (EPN, LPP) in einer bestimmten Bedingung auftritt, desto länger sind die Sakkadenlatenzen in dieser Bedingung.

3.1 Methode

3.1.1 Fragebögen

Der Fragebogenkatalog enthielt wie in der ersten Studie einen demographischen Fragebogen sowie die Allgemeine Depressionsskala (ADI; Hautzinger & Bailer, 1993), das State-Trait-Anxiety-Inventar (STAI; Laux, et al., 1981) und die Positive and Negative Affective Scale (PANAS; Krohne, et al., 1996).

Zusätzlich wurde noch der Angstsensitivitätsindex-3 (ASI-3, Kemper, Ziegler, & Taylor, 2009; Taylor et al., 2007) in den Fragebogenkatalog mit aufgenommen. Dieser Fragebogen besteht aus 18 Items, die die Furcht vor Angstsymptomen, die sogenannte Angstsensitivität messen. Eine erhöhte Ausprägung der Angstsensitivität ist bei Angstpatienten zu finden und man geht davon aus, dass die Angstsensitivität bei der Genese und Aufrechterhaltung von Angsterkrankungen eine Rolle spielt (Kemper, et al., 2009). Die Items können von 0 = „stimme gar nicht zu“ bis 4 = „stimme völlig zu“ bewertet werden und

erfassen Bedenken hinsichtlich somatischer, sozialer und kognitiver Folgen von Angstsymptomen. Die dreifaktorielle Struktur konnte sowohl in der englischen (Taylor, et al., 2007) als auch in der deutschen Version (Kemper, et al., 2009) des Fragebogens bestätigt werden.

3.1.2 Stichprobe und Genotypisierung

Die Stichprobe der zweiten Studie betrug insgesamt 63 Frauen. 33 dieser Probandinnen wurden neu über eine Internetanzeige rekrutiert, so dass bei dieser Gruppe während des Versuchstermins noch eine Speichel- oder Blutprobe entnommen wurde. Die zu Genotypisierende genomische DNA wurde anschließend aus Blut oder Speichel extrahiert und nach dem gleichen Protokoll wie in Studie 1 analysiert (siehe *Kapitel 2.1.6*). Die übrigen 30 Versuchspersonen wurden über die in Studie 1 erwähnte vorGenotypisierte Versuchspersonendatenbank rekrutiert. Alle Versuchspersonen gaben ihr Einverständnis an der Teilnahme an dieser Studie durch eine schriftliche Einwilligungserklärung. Insgesamt mussten 11 Versuchspersonen ausgeschlossen werden. Eine Versuchsperson wurde ausgeschlossen, da sie aktuell Antidepressiva einnahm. Eine weitere Versuchsperson wurde aufgrund selbstverletzenden Verhaltens in der Vergangenheit ausgeschlossen. Bei drei Versuchspersonen konnten die Eye Tracking-Daten wegen zu schlechter Datenqualität nicht ausgewertet werden. Weitere drei Probandinnen führten weniger als 50% richtige Antisakkaden aus und bei einer Probandin verblieben nach der Artefaktkorrektur der EEG-Daten weniger als 18 Trials je Bedingung. Bei zwei Versuchspersonen konnten die Daten aufgrund von Computerschwierigkeiten nicht ausgewertet werden. So konnte letztendlich in der Sakkadenaufgabe die Daten von 15 Met-homozygoten, 23 heterozygoten und 14 Val-homozygoten Frauen analysiert werden. Die Passive Viewing-Aufgabe und die subjektiven Ratings führten nur 21 der 23 heterozygoten Probandinnen aus, da in diesen Fällen die Standardmesszeit nicht ausreichend war. Alle Versuchspersonen zeigten ein normales Sehvermögen bzw. ein durch Kontaktlinsen normalisiertes Sehvermögen. Des Weiteren befanden sich alle bis auf drei Teilnehmerinnen zum Messzeitpunkt in der Einnahme- bzw. Tragephase eines hormonellen einphasigen Kontrazeptivums. Nach den Erhebungen stellte sich heraus, dass zwei Probandinnen homozygot für das

Met-Allel sich in der Einnahmepause ihres Kontrazeptivums befanden und eine Val-homozygote Teilnehmerin kein Kontrazeptivum verwendete.

Die Probanden dieser Studie waren von kaukasischer (mitteleuropäischer) Herkunft, nach eigenem Ermessen psychisch gesund und stratifiziert für den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus. Die genetischen Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters ($F(2,49) = 0,05$, $p = .954$). Zudem unterschieden sich die Gruppen nicht hinsichtlich des generellen oder aktuellen Angstlevels (erhoben durch den STAI: State Anxiety: $F(2,49) = 1,20$, $p = .309$; Trait Anxiety: $F(2,49) = 1,01$, $p = .372$), der Paniksensitivität (erhoben durch den ASI-3. $F(2,49) = 0,38$, $p = .689$), des positiven oder negativen Affektzustandes (erhoben durch den PANAS: Positiver Affekt: $F(2,48) = 0,91$, $p = .408$; Negative Affekt: $F(2,48) = 0,20$, $p = .816$) oder der Depressivität (erhoben durch den ADS-L: $F(2,49) = 1,25$, $p = .296$). Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen deskriptiven Erhebungen sind in *Tabelle 4* aufgelistet.

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der deskriptiven Erhebungen von Studie 2

	Met/Met	Met/Val	Val/Val	Gesamt
N	15	23	14	52
Alter	23,27 (± 2,46)	23,04 (± 3,64)	22,93 (± 2,40)	23,08 (± 2,98)
State Anxiety	1,71 (±0,27)	1,81 (±0,29)	1,67 (±0,24)	1,74 (±0,27)
Trait Anxiety	1,79 (±0,31)	1,86 (±0,36)	1,70 (±0,28)	1,80 (±0,28)
Positiver Affekt	2,21 (±0,51)	1,95 (±0,64)	2,08 (±0,61)	2,08 (±0,61)
Negativer Affekt	0,16 (±0,21)	0,14 (±0,19)	0,11 (±0,11)	0,14 (±0,18)
Paniksensitivität	0,92 (±0,65)	0,88 (±0,54)	0,11 (±0,11)	0,14 (±0,18)
Depressivität	0,60 (±0,38)	0,51 (±0,24)	0,43 (±0,24)	0,51 (±0,29)

3.1.3 Aufgabe

Die Blickbewegungsaufgabe wurde mit der Software Presentation® (Neurobehavioral Systems, Albany, USA) programmiert. Jeder Trial begann mit einem schwarzem Fixationskreuz (Breite: 0,04°, Höhe: 0,8°) in der Mitte des Bildschirms. Der Hintergrund war im Gegensatz zu ersten Studie weiß, um so den Lichteinfall auf das Auge zu vergrößern. Dadurch kontrahiert die Pupille stärker und lässt sich so besser erfassen. Das Fixationskreuz wurde für eine

Dauer von 300 bis 500 ms präsentiert. Dann erschien wie in Studie 1 ein emotionales oder neutrales Bild auf dem Display auf weißem Hintergrund. Im Gegensatz zu Studie 1 wurden nur Bilder im Querformat gewählt und diese größer als in Studie 1 dargestellt (Breite: 10° , Höhe: $7,5^\circ$). Die Versuchspersonen waren instruiert, das Bild so lange zu fokussieren, bis ein schwarzes Quadrat (Breite und Höhe: $0,8^\circ$) auf der rechten ($x = 103$ Pixel, $y = 300$ Pixel) oder linken ($x = 503$ Pixel, $y = 300$ Pixel) Seite des Bildes erschien. Für diese Studie wurden wie schon beschrieben nur zwei der drei Zeitdauern aus Studie 1 gewählt, bis der Zielreiz, das schwarze Quadrat, erschien: 500 ms und 2000 ms. Als Interstimulusintervall wurde ein weißer Bildschirm für 1000 bis 1500 ms präsentiert, bis der nächste Trial startete. Wie in Studie 1 wurden wieder in zufälliger Reihenfolge zwei Antisakkadenblöcke und zwei Prosakkadenblöcke gezeigt. Die Anweisung, ob eine Anti- oder Prosakkade ausgeführt werden sollte, wurde vor dem jeweiligen Block präsentiert. Ein Block bestand aus 108 Trials.

Da in Studie 1 das Erregungslevel von positiven und negativen Bildern als unterschiedlich bewertet wurde, wurde in dieser Studie versucht, durch eine andere Auswahl an Bildern das Erregungslevel anzugleichen. Daher wurde bei positiven Bildern nur Bilder aus der Kategorie „Erotika“ und bei negativen Bildern nur Bilder aus der Kategorie „Verletzung“ gewählt, da diese Bilder ein in bisherigen Bewertungen (P.J. Lang, et al., 2005) sehr hohes, vergleichbares Erregungsniveau aufwiesen. Es wurden somit in diesem Experiment 18 hoch-erregende positive („Erotika“), 18 neutrale und 18 hoch-erregende negative („Verletzungen“) Bilder³ aus dem „International Affective Picture System“ (IAPS; P.J. Lang, et al., 2005) als Stimuli verwendet. Als neutrale Bilder wurden Bilder von neutralen Objekten verwendet. Je Bedingung wurden 36 Durchgänge präsentiert und ein Bild wurde über den ganzen Versuch acht Mal wiederholt.

Im Anschluss an die vier Experimentalblöcke der Sakkadenaufgabe wurde noch ein Block präsentiert, in dem die Versuchspersonen die Bilder der

³ Neutrale Bilder: 6150, 7000, 7003, 7004, 7006, 7009, 7010, 7012, 7020, 7030, 7040, 7056, 7080, 7090, 7150, 7175, 7190, 7233

Positive Bilder: 4604, 4611, 4650, 4653, 4658, 4659, 4660, 4668, 4669, 4680, 4687, 4690, 4692, 4693, 4694, 4695, 4697, 4698

Negative Bilder: 3000, 3010, 3030, 3053, 3060, 3071, 3080, 3100, 3101, 3102, 3103, 3110, 3120, 3130, 3140, 3225, 9253, 9405

Sakkadenaufgabe nochmals betrachten sollten, jedoch ohne eine Blickbewegung auszuführen - eine sogenannte Passive Viewing-Aufgabe. Die Instruktion lautete: „ Jetzt werden Ihnen nochmals die gleichen Bilder wie in den Blöcken zuvor präsentiert. In diesem Block sollen Sie die Bilder einfach nur betrachten ohne Blickbewegung auszuführen.“. Ein Durchgang der Passive Viewing-Aufgabe begann mit einem Interstimulusintervall, das für 1000 ms bis 1500 ms ein weißes Display zeigte. Dann erschien ein emotionales oder neutrales Bild in zufälliger Reihenfolge auf weißem Hintergrund, welches für 1500 ms präsentiert wurde. Die Größe der Bilder war gleich zu der Sakkadenaufgabe. Jedes Bild wurde dreimal gezeigt und somit bestand der Passive Viewing-Block aus 162 Durchgängen.

3.1.4 Eye Tracking-System und Analyse der Eye Tracking-Daten

Um die Blickbewegungsdaten aufzunehmen, wurde derselbe ViewPointEyeTracker® (Arrington Research, Scotsdale, USA) wie in Studie 1 in Verbindung mit Z800 HMD® Displays (eMagin, Washington, USA) eingesetzt. Der Eyetracker war in dieser Studie jedoch fest an einer Kinnstütze montiert, um so zusätzlich das EEG-System anbringen zu können. Als Aufnahmeprogramm wurde wieder die korrespondierende Software Viewpoint des Eyetrackers verwendet. Die Aufnahmezeit des Eyetrackers, die Größe und Auflösung der Displays waren gleich zu Studie 1. Vor jedem Blickbewegungsblock wurde wieder eine 12-Punkt-Kalibrierung durchgeführt. Diese Kalibrierung wurde so oft wiederholt, bis eine zufriedenstellende Datenqualität erreicht war.

Um die Blickbewegungsdaten zu analysieren wurde wie in Studie 1 die BrainVision Analyzer® 1.05 Software (Brain Products, Gilching, Deutschland) sowie dieselben selbstgeschriebene Macros (BrainVision Analyzer®) für den Datenimport, Markierung der Sakkaden und den Datenexport verwendet. Eine Sakkade wurde definiert als eine horizontale Augenbewegung, die schneller als 30°/Sekunde ausgeführt wurde und mindestens 1,5° (37,5° Pixel) lang war. Auch in dieser Studie wurde Baseline-Korrektur für jeden Trial durchgeführt. Als Baseline wurde der Mittelwert von -150 ms bis -50 ms vor Erscheinen des Quadrates gewählt. Nach dem Export der Sakkadenlatenzen und der Sakkadenrichtung in SPSS® 19.0 (IBM, Chicago, USA) wurden Fehlertrials

ausgeschlossen. Weiterhin wurden Trials ausgeschlossen, in denen die Sakkadenlatenz kürzer als 80 ms war. Datensätze von Probanden, die weniger als 50% korrekte Anti- oder Prosakkaden ausgeführt hatten, wurden ausgeschlossen. Zudem wurden Datensätze ausgeschlossen, die in einer oder mehr Bedingungen nicht mehr als 10 Werte aufwiesen. Mögliche Gründe für fehlende Daten waren: (a) keine Sakkade wurde ausgeführt (b) die Sakkade wurde in die falsche Richtung ausgeführt (c) die Sakkadenlatenz war schneller als 80 ms oder (d) ungenügende Datenqualität.

3.1.5 EEG-System und Analyse der EEG-Daten

Für die Erhebung des EEGs (Elektroenzephalogramm) wurde das ActiCap®-System (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) in Verbindung mit einem BrainAmp® 32-Kanal DC-Verstärker (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) verwendet. Zur Datenaufzeichnung wurde die Software BrainVision Recorder® 1.20 (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) eingesetzt. Die Auswertung der EEG-Daten erfolgte mit der dazugehörigen Software BrainVision Analyzer 1.05® (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland). 28 Aktiv-Elektroden wurde nach dem international standardisierten 10/20 System (F7, F3, Fz, F4, F8, Fc5, Fc6, T7, C3, Cz, C4, T8, Tp9, Cp5, Cp1, Cp2, Cp6, Tp10, P7, P3, Pz, P4, P8, Po9, O1, Oz, O2, Po10) angebracht. Zusätzlich wurden zwei Elektroden am rechten und linken äußeren Augenwinkel angebracht, um horizontale Augenbewegungen zu erfassen. Des Weiteren wurden zwei Elektroden oberhalb und unterhalb des linken Auges angebracht, um vertikale Augenbewegungen zu erfassen. Als Aufnahmereferenz wurde eine Referenzelektrode an Fcz angebracht, die Erdungselektrode war bei AFz appliziert. Die A/D-Rate lag bei 1000 Hz. Es wurde während der Datenaufnahme ein Notch-Filter mit 50 Hz verwendet und die Impedanzen wurden <10 kOhm gehalten.

Bei der Sakkadenaufgabe gingen die Daten aller 28 Elektroden in die Analyse mit ein, in der Passive Viewing-Aufgabe mussten 3 Elektrodenpaare (F7, F8, T7, T8 und PO9, PO10) wegen schlechter Aufnahmequalität ausgeschlossen werden. Es wird davon ausgegangen, dass es durch die Länge der Aufnahme bei der Passive Viewing-Aufgabe als letzter Block verstärkt zu Muskelanspannungen im Nacken und in der Stirnpartie kam, was zu

Muskelartefakten führte. Zunächst wurden die EEG-Daten mit einem Bandpass-Filter von 0.5 – 20 Hz gefiltert. Anschließend wurden Artefakte durch Augenbewegungen mit Hilfe eines Algorithmus nach Gratton & Coles (Gratton, Coles, & Donchin, 1983) korrigiert. Im Anschluss wurden die Daten zu einer Durchschnittsreferenz (Average Reference) re-referenziert. Nun wurden die Daten nach ihren Bedingungen segmentiert. Bei der Sakkadenaufgabe ergaben sich daraus 12 Bedingungen (Valenz: positiv, neutral, negativ; Square Onset: 500 und 2000 ms; Sakkadenbedingung: Prosakkade und Antisakkade), in der Passive Viewing-Aufgabe wurden nur drei Segment-Arten unterschieden (Valenz: positiv, negativ und neutral). Die Länge aller Segmente in der Passive Viewing-Aufgabe betrug 1600 ms (-100 ms vor Onset des Bildes bis 1500 ms nach Onset des Bildes). In der Sakkadenaufgabe waren die Segmente unterschiedlich lang: Bei einem Square Onset von 500 ms betrug die Segmentlänge 600 ms (-100 ms vor Onset des Bildes bis 500 ms während der Bildpräsentation), bei einem Square Onset von 2000 ms betrug die Segmentlänge 2100 ms (-100 ms vor Onset des Bildes bis 2000 ms während der Bildpräsentation). Nun wurde durch eine automatische Artefakt-Detektion Segmente mit Amplituden von unter -100 und über 100 μV oder maximalen Spannungsanstiegen von 100 μV von einem Abtastpunkt zum nächsten Abtastpunkt ausgeschlossen. Die verbleibenden artefaktfreien Epochen wurden dann jeweils nach ihrer Bedingung gemittelt. Versuchspersonen, bei denen weniger als 18 artefaktfreie Epochen (50%) je Bedingung verblieben, wurden ausgeschlossen. Dies traf auf eine homozygote Val-Allel-Trägerin sowohl in der Sakkaden- als auch der Passive Viewing-Aufgabe zu. Zuletzt wurde eine Baseline-Korrektur durchgeführt, wobei als Baseline die gemittelte Aktivierung von -100 bis 0 ms vor der Bildpräsentation verwendet wurde. Im Gegensatz zu den Blickbewegungsdaten können aufgrund technischer Einschränkungen durch die Software Fehlertrials nicht ausgeschlossen werden, so dass bei den EEG-Daten sowohl korrekte als auch fehlerhafte Trials in die jeweiligen Mittelwerte eingingen.

Zur Bestimmung der EPN und LPP wurden die Daten über alle Versuchspersonen nach den verschiedenen Bedingungen gemittelt und sogenannte Grand Averages gebildet. Über OZ war deutlich eine verstärkte Negativierung im Zeitfenster von 240 ms bis 280 ms der emotionalen Bilder im

Vergleich zu den neutralen Bilder zu sehen, die bei ca. 260 ms ihr Maximum aufwies (siehe *Abbildung 14* und *Abbildung 15*). Dieses Potential wurde als EPN definiert. Die mittlere Aktivierung (mean activity) in dem genannten Zeitfenster wurde für jede Versuchsperson in SPSS 19.0 exportiert. Über PZ zeichnete sich ab 350 ms eine Positivierung ab, die verstärkt bei den emotionalen Bildern hervortrat, die der beschriebenen LPP entsprachen. Diese Positivierung war deutlich bis 450 ms in allen Bedingungen zu sehen. Ab 450 ms zeigte sich eine weitere Verstärkung, die wahrscheinlich durch den möglichen Square Onset bei 500 ms hervorgerufen wurde. Daher wurde als frühe Komponente der LPP (LPP-früh) eine mittlere Aktivität von 350 bis 450 ms in allen Bedingungen extrahiert (siehe *Abbildung 17* und *Abbildung 18*). Ab 550 ms normalisierte sich die Positivierung in den langen Square Onset-Bedingungen wieder, so dass zusätzlich die Aktivität im Zeitfenster von 550 bis 650 ms über Pz als späte Komponente der LPP (LPP-spät) in den Bedingungen, mit einem langen Square Onset, extrahiert wurde (siehe *Abbildung 19*). In der Passive Viewing-Aufgabe wurde in Anlehnung an die Antisakkadenaufgabe die EPN über OZ im Zeitfenster von 240 bis 280 ms, LPP-früh über Pz im Zeitfenster von 350 bis 450 ms und LPP-spät über Pz im Zeitfenster von 550 bis 650 ms vergleichbar zu der Sakkadenaufgabe extrahiert.

3.1.6 Statistische Datenanalyse

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS® 19.0 (IBM, Chicago, USA) durchgeführt. In der Sakkadenaufgabe wurden sowohl die Sakkadenlatenzen als auch die jeweiligen ERP (EPN, LPP-früh, LPP-spät) durch gemischte 3 x 3 ANOVA mit dem Faktor „Bildvalenz“ (positiv, neutral, negativ) und dem Gruppenfaktor „Genotyp“ (Met/Met, Met/Val, Val/Val) analysiert. Dies wurde separat für die jeweilige Square Onset-Bedinungung (500 ms, 2000 ms) und die jeweilige Sakkadenbedingung (Prosakkaden, Antisakkaden) durchgeführt. Die Effektstärken der jeweiligen Analysen werden in *Tabelle 23* im Anhang aufgeführt. Zur Post-Hoc Analyse der Ergebnisse wurden univariate Varianzanalyse (one-way ANOVA) sowie *t*-Tests eingesetzt. Im Anschluss wurde durch bivariate Korrelationen nach Pearson (einseitig) überprüft, ob möglicherweise ein Zusammenhang zwischen den Sakkadenlatenzen und der Amplitudenhöhe des jeweiligen EKPs bestehen könnte. In der Hypothese

$H_{0_Studie2}$ wird davon ausgegangen, dass ein positiver Zusammenhang zwischen der Amplitudenhöhe in den EKP und den Sakkadenlatenzen besteht (gerichtete Hypothese), so dass damit eine einseitige Testung gerechtfertigt ist.

Die EKP-Daten (EPN, LPP-früh, LPP-spät) der Passive Viewing-Aufgabe wurden wie in der Sakkadenaufgabe jeweils für jedes EKP durch gemischte 3 x 3 ANOVA mit dem Faktor „Bildvalenz“ (positiv, neutral, negativ) und dem Gruppenfaktor „Genotyp“ (Met/Met, Met/Val, Val/Val) analysiert für die Post-Hoc Analyse der Ergebnisse wurden wiederum univariate Varianzanalyse (one-way ANOVA) sowie *t*-Tests eingesetzt.

Die Arousal- und Valenzratings wurden wie in Studie 1 jeweils durch eine gemischte 3 x 3 ANOVA mit dem Faktor „Bildvalenz“ (positiv, neutral, negativ) und dem Gruppenfaktor „Genotyp“ (Met/Met, Met/Val, Val/Val) analysiert.

Im Falle einer Verletzung der Sphärizität-Annahme (überprüft durch den Mauchly-Test) wurde der *F*-Wert nach Greenhouse-Geisser⁴ korrigiert. Insgesamt wurde wie in der ersten Studie von einer Analyse durch vierfaktorielle Omnibus-ANOVA („Valenz“, „Genotyp“, „Präsentationsdauer“ und „Sakkadenbedingung“) zugunsten der statistischen Power und der Übersichtlichkeit in Relation zu den Hypothesen abgesehen.

3.1.7 Ablauf

Zu Beginn des Experimentes füllten die Versuchspersonen den Fragebogenkatalog aus. Anschließend wurde den Versuchspersonen, bei denen keine genetischen Daten vorhanden waren, eine Blutprobe, in Ausnahmefällen eine Speichelprobe entnommen. Danach wurde den Versuchspersonen in einer EEG-Kabine das EEG-System angebracht. Währenddessen lasen sich die Probanden die Instruktion in Papierform durch. In der Instruktion wurde wiederholt darauf hingewiesen, dass alle Sakkaden so schnell und so korrekt wie möglich ausgeführt werden sollen. Nachdem das EEG korrekt angebracht und eine zufriedenstellende Datenqualität erreicht war, wurde den Probanden der Eyetracker angepasst. Der Eyetracker und die Kinnstütze wurden so angebracht, dass die Versuchspersonen ein möglichst scharfes Bild sahen und die rechte Pupille optimal erfasst wurde. Wie in Studie 1 startete das eigentliche

⁴ Bei Greenhouse-Geisser-Korrekturen werden Dezimalzahlen durch Punkt (.) statt Komma getrennt.

Experiment mit zwei Übungsblöcken mit jeweils 12 Trials, in denen neutrale Bilder verwendet wurden. In einem Übungsblock sollten die Versuchspersonen Antisakkaden und im anderen Prosakkaden ausführen. Es wurden beide Square Onsets (500 ms und 2000 ms) in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Falls die Probanden die Blickbewegungen korrekt ausführten und damit zeigten, dass sie die Aufgabe verstanden hatten, starteten die vier Experimentalblöcke. Vor jedem Experimentalblock wurde eine Kalibrierung durchgeführt. Im Anschluss an die Sakkadenaufgabe wurde die Passive Viewing-Aufgabe präsentiert. Nachdem die Sakkaden- und Passive Viewing-Aufgabe beendet waren, wurden der Eyetracker und das EEG-System entfernt. Zuletzt bewerteten die Probanden wie in Studie 1 anhand der „Self Assessment Manikin Scale“ (SAM; P.J. Lang, 1980) das subjektive Valenz- und Erregungslevel der Bilder, um die emotionale Manipulation durch die Bilder zu untersuchen. In dieser Studie wurde das Rating jedoch an einem Computer durchgeführt. Die Sakkadenaufgabe, die Passive Viewing-Aufgabe und das Rating fanden in einer schalldichten, isolierten und beleuchteten EEG-Kabine statt. Der Versuchsleiter kommunizierte über eine Sprechanlage mit den Versuchspersonen.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Subjektive Ratings

Mittelwerte und Standardabweichungen der Valenz- und Erregungsratings sind im Anhang zu finden. In den Valenzratings (siehe *Abbildung 11*) zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für Bildvalenz ($F(2,94) = 212,02$, $p < .001$). Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Tests ergaben, dass negative Bilder unangenehmer bewertet wurden als neutrale Bilder und positive Bilder (alle $p < .001$). Im Gegensatz zu Studie 1 unterschieden sich die Bewertungen für neutrale und positive Bilder nicht ($p = .466$). Es wurde kein signifikanter Haupteffekt für Genotyp ($F(2,47) = 1,80$, $p = .176$) und keine signifikante Interaktion zwischen Genotyp und Valenz ($F(4,94) = 0,99$, $p = .418$) gefunden.

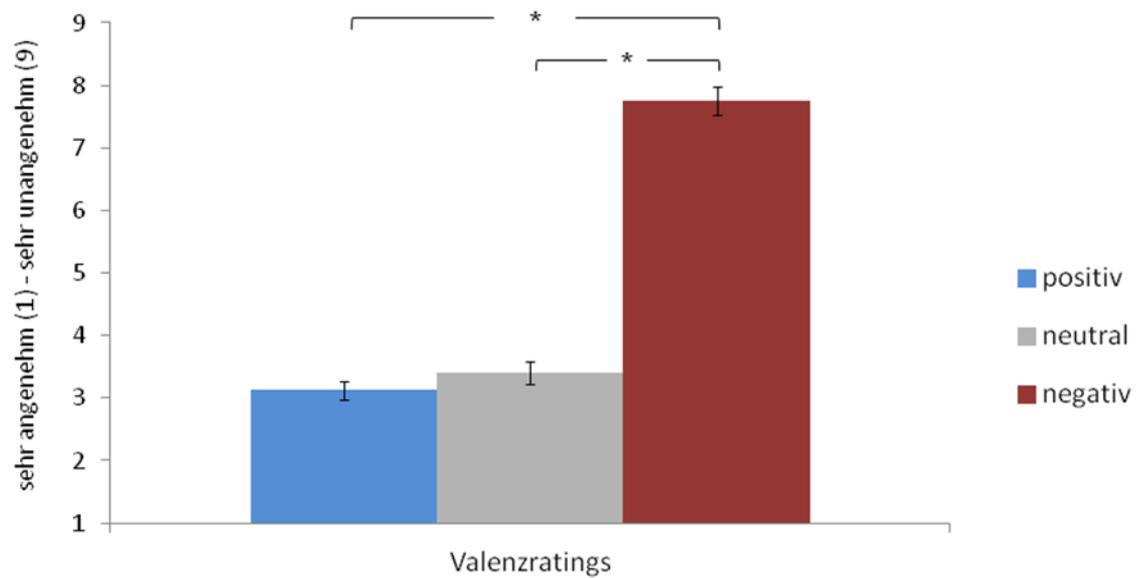


Abbildung 11: Subjektive Ratings hinsichtlich des Valenzlevels in Studie 2.
 Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .001$ (Bonferroni-korrigiert)

Auch bei den Erregungsratings ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für Bildvalenz ($F(2,94) = 203,90, p < .001$). Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Tests ergaben wie in Studie 1, dass neutrale Bilder als am wenigsten erregend und negative Bilder am stärksten erregend eingestuft wurden (siehe *Abbildung 12*). Die Bewertungen für positive Bilder lag zwischen den Bewertungen für negative und neutrale Bilder (alle $p < .001$). Es zeigte sich weder ein signifikanter Haupteffekt für Genotyp ($F(2,47) = 0,37, p = .691$) noch eine signifikante Interaktion zwischen Genotyp und Bildvalenz ($F(4,94) = 0,44, p = .776$) bei den Erregungsratings.

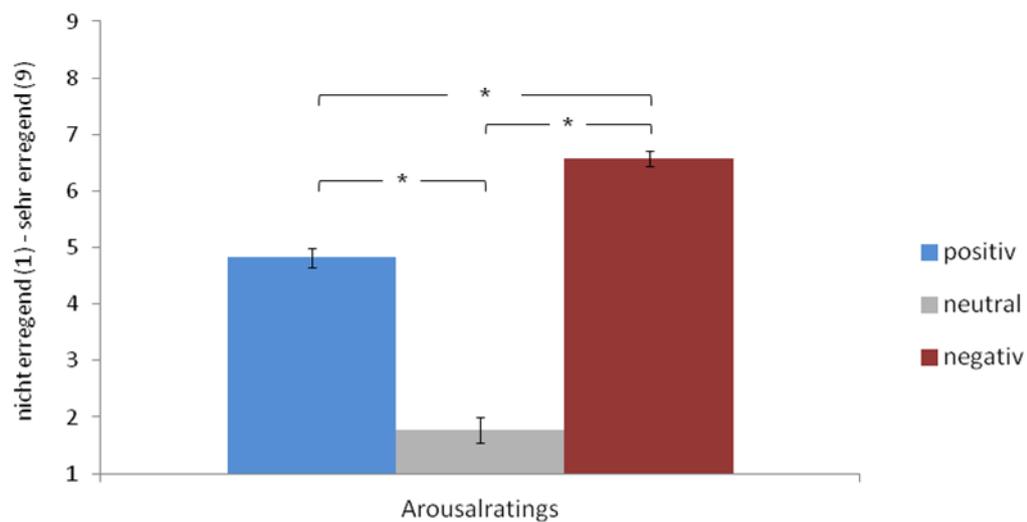


Abbildung 12: Subjektive Ratings hinsichtlich des Erregungslevels in Studie 2. Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .05$ (Bonferroni-korrigiert)

3.2.2 Eye Tracking-Ergebnisse

Prosakkaden: In den Prosakkaden-Bedingungen (siehe Abbildung 13) ergab sich für die Sakkadenlatenzen in beiden Square Onset-Bedingungen weder ein signifikanter Haupteffekt für Genotyp (500 ms: $F(2,49) = 0,76$, $p = .471$; 2000 ms: $F(2,49) = 0,73$, $p = .448$) noch eine signifikante Interaktion zwischen Genotyp und Valenz (500 ms: $F(4,98) = 0,30$, $p = .875$; 2000 ms: $F(4,98) = 0,93$, $p = .448$). Bei einem Square Onset von 500 ms zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für Valenz ($F(2,98) = 8,83$, $p < .001$), wobei die Versuchspersonen signifikant höhere Sakkadenlatenzen für positive ($p < .05$) und negative Bilder ($p < .001$) im Vergleich zu neutralen Bildern aufwiesen. Die Sakkadenlatenzen für positive und negative Bilder unterschieden sich nicht ($p = 1.0$). Auch bei einem Square Onset von 2000 ms zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für Valenz ($F(2,98) = 10,91$, $p < .001$). Wie bei der Square Onset-Bedingung von 500 ms ergaben sich längere Sakkadenlatenzen für negative Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern ($p < .05$). Es zeigten sich jedoch auch längere Sakkadenlatenzen für negative Bilder im Vergleich zu positiven Bildern ($p < .001$) und in diesem Fall unterschieden sich die Werte von neutralen und positiven Bildern nicht ($p = 1.00$).

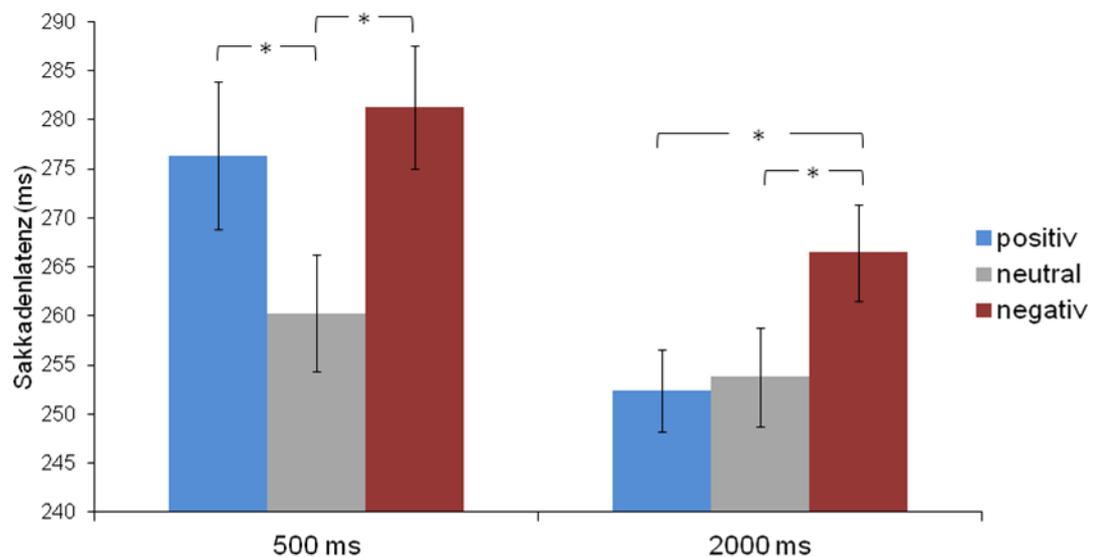


Abbildung 13: Valenzeffekte in beiden Square Onsets der Prosakkadenbedingung für die Sakkadenlatenzen im Eye Tracking in Studie 2
 Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .05$ (Bonferroni-korrigiert)

Antisakkaden: In der Antisakkaden-Bedingung ergaben sich für die Sakkadenlatenzen weder ein signifikanter Haupteffekt für die Valenz der Bilder (500 ms: $F(1,75,85.68) = 2,78$, $p = .074$; 2000 ms: $F(2,98) = 0,03$, $p < .975$) noch signifikante Genotypgruppenunterschiede (500 ms: $F(2,49) = 0,51$, $p = .602$; 2000 ms: $F(2,49) = 0,135$, $p = .874$) in beiden Square Onsets. Auch zeigten sich in der antisakkadischen Bedingung kein interaktiver Effekt zwischen Genotyp und Valenz (500 ms: $F(3,5,85.68) = 2,46$, $p = .060$; 2000 ms: $F(4,98) = 0,776$, $p = .545$).

3.2.3 EKP-Ergebnisse

3.2.3.1 Antisakkadenaufgabe

EPN (240 ms – 280 ms): In jeder der vier ANOVA zur Analyse der EPN ergab sich ein signifikanter Valenzeffekt. In allen Bedingungen zeigte sich wie erwartet eine erniedrigte Amplitude (vgl. *Abbildung 14* und *Abbildung 15*) hinsichtlich der emotionalen Bilder im Vergleich zu den neutralen Bildern (alle $p < .001$). In beiden Antisakkadenbedingungen (500 ms: $p = .428$; 2000 ms: $p = .149$) und in der Prosakkadenbedingung bei einem Square Onset von 500 ms ($p = 1.0$) unterschieden sich die Amplituden nicht zwischen positiven und negativen Bildern. In der Prosakkadenbedingung von 2000 ms unterschieden sich jedoch die Amplituden für positive und negative Bilder ($p < .05$) und zwar ergab sich

ein verstärkt erniedrigte Amplitude für positive Bilder im Vergleich zu negativen Bildern. In keiner Bedingung zeigte sich bei der EPN ein signifikanter Einfluss des Genotyps. Die statistischen Werte sind in *Tabelle 5* vermerkt.

Tabelle 5: Statistische Werte der vier ANOVA für die EPN

	<i>Square Onset</i>	<i>Effekt</i>	<i>df₁</i>	<i>df₂</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Prosakkade	500 ms	Valenz	2	98	50,60	< .001*
		Genotyp	2	49	0,95	.395
		Valenz X Genotyp	4	98	3,14	< .05*
	2000 ms	Valenz	2	98	37,88	< .001*
		Genotyp	2	49	1,01	.370
		Valenz X Genotyp	4	98	0,14	.968
Antisakkade	500 ms	Valenz	2	98	53,03	< .001*
		Genotyp	2	49	0,62	.540
		Valenz X Genotyp	4	98	1,75	.145
	2000 ms	Valenz	2	98	38,18	< .001*
		Genotyp	2	49	1,10	.342
		Valenz X Genotyp	4	98	1,16	.335

* signifikante Analysen

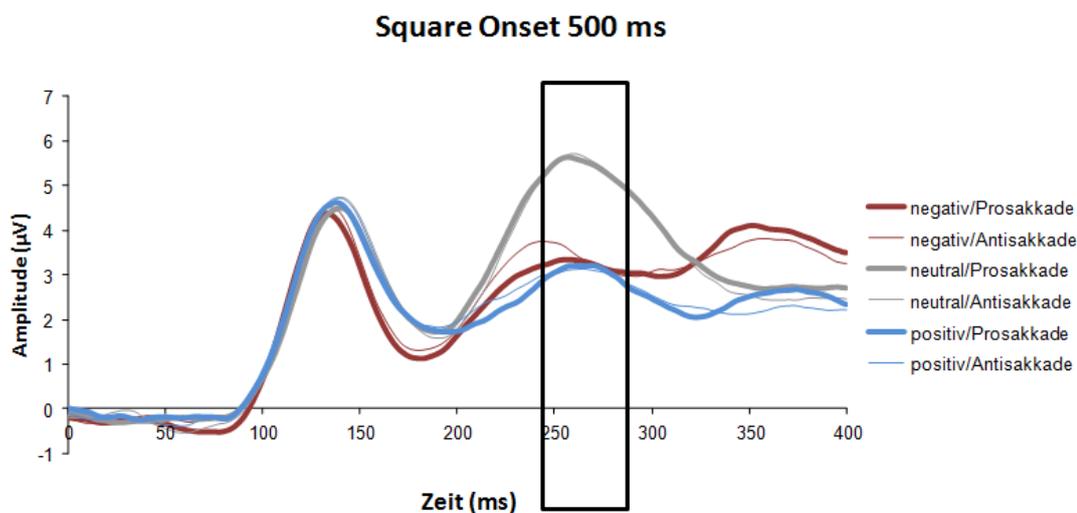


Abbildung 14: Verlauf der Amplituden für beide Sakkadenbedingungen bei einem Square Onset von 500 ms über OZ.

Das Rechteck signalisiert das Zeitfenster von 240 -280 ms der EPN.

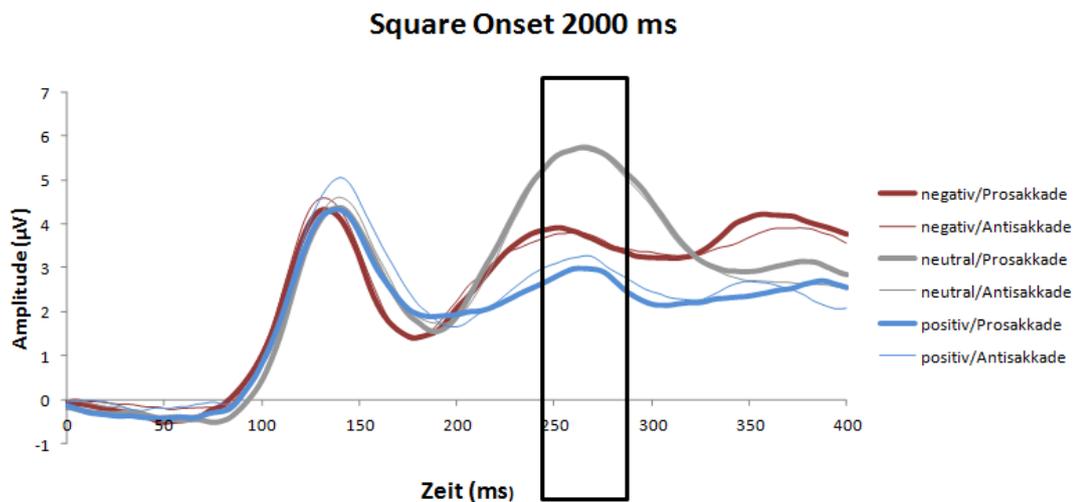


Abbildung 15: Verlauf der Amplituden für beide Sakkadenbedingungen bei einem Square Onset von 2000 ms über OZ.

Das Rechteck signalisiert das Zeitfenster von 240 -280 ms der EPN.

In der ANOVA für die Prosakkadenbedingung bei einem Square Onset von 500 ms zeigte sich ein signifikant interaktiver Effekt zwischen Genotyp und Valenz ($F(4,98) = 3,14, p < .05$). Um diese Interaktion näher zu spezifizieren, wurde jeweils eine Differenz zwischen der Amplitude für emotionale und der Amplitude für neutrale Bilder gebildet (Δ_{negativ} und Δ_{positiv}). Zur Post-Hoc-Analyse wurden jeweils einfaktorielle ANOVA mit dem Faktor Genotyp verwendet. Es zeigte sich sowohl für Δ_{negativ} ($F(2,49) = 4,15, p < .05$) als auch Δ_{positiv} ($F(2,49) = 4,68, p < .05$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Genotypgruppen. Tukey-korrigierte Post-hoc-Tests ergaben für Δ_{negativ} , dass bei der heterozygoten Gruppe eine kleinere Differenz (siehe *Abbildung 16*) als bei der Val-homozygote Gruppe zu finden ist ($p < .05$). Die Met-homozygote Gruppe unterschied sich nicht von der heterozygoten Gruppe ($p = .063$), aber auch nicht von der Val-homozygoten Gruppe ($p = .981$). Bei Δ_{positiv} ergab sich eine signifikant kleinere Differenz für die heterozygote Genotypgruppe im Vergleich zur Met-homozygoten ($p < .05$) und zur Val-homozygoten ($p < .05$) Gruppe (siehe *Abbildung 16*). Die homozygoten Gruppen unterschieden sich nicht ($p = .995$).

Interessanterweise zeigte sich diese Interaktion nicht in der Prosakkadenbedingung mit einem Square Onset von 2000 ms ($F(4,98) = 0,14, p = .968$). Auch in der Antisakkadenbedingung zeigte sich bei beiden Square Onsets keine signifikante Interaktion zwischen Genotyp und Valenz.

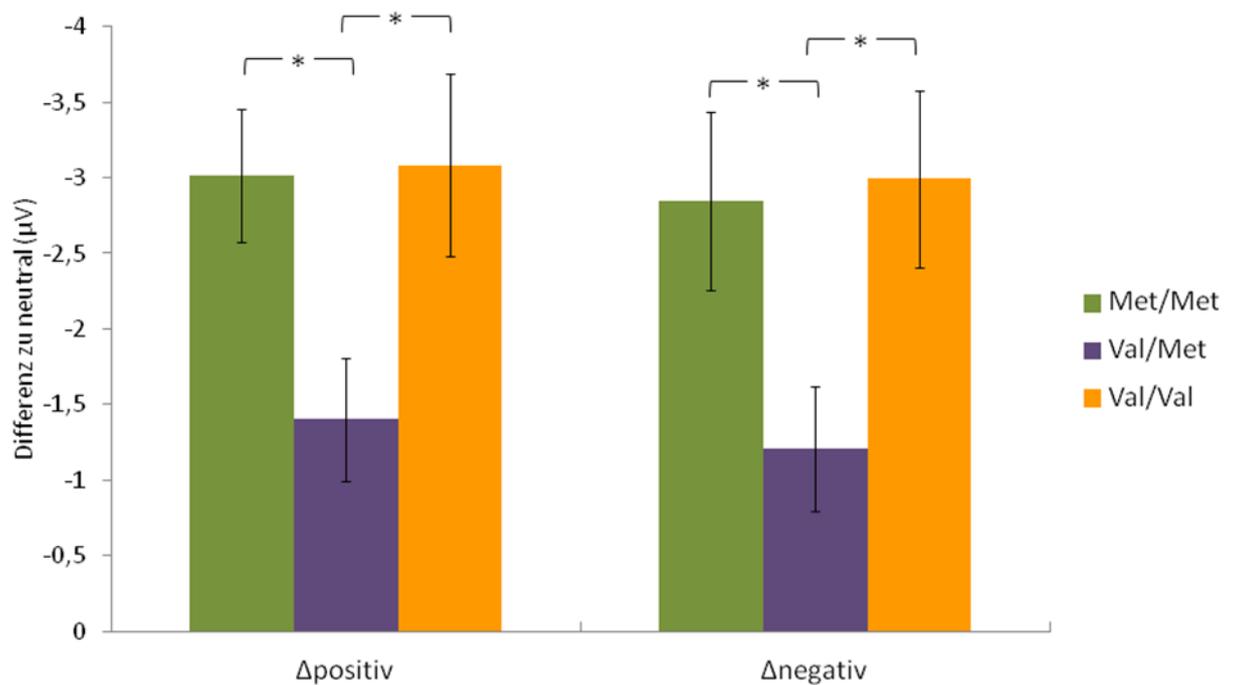


Abbildung 16: Interaktionseffekt in der EPN zwischen Genotyp und Valenz bei einem Square Onset von 500 ms in der Prosakkadenbedingung. Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .05$ (tukey-korrigiert).

Frühe LPP (350 – 450 ms): In keiner der beiden Sakkadenbedingungen ergab sich in beiden Square Onset-Bedingungen ein signifikanter Einfluss des Genotyps auf die frühe LPP - weder als Haupteffekt noch als Interaktion mit Valenz. In allen ANOVAS hinsichtlich der frühen LPP zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Bildvalenzen (alle statistischen Werte sind abgebildet in *Tabelle 6*). In allen vier Bedingungen war eine erhöhte LPP (vgl. *Abbildung 17* und *Abbildung 18*) für emotionale Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern zu finden (alle $p < .001$). In der Prosakkadenbedingung bei einem Square Onset von 2000 ms ($p = .848$) und beiden Antisakkadenbedingungen (beide $p = 1.0$) unterschied sich die frühe LPP nicht zwischen positiven und negativen Bildern. In der Prosakkadenbedingung bei einem Square Onset von 500 ms zeigte sich jedoch auch eine signifikant erhöhte frühe LPP für positive Bilder im Vergleich zu negativen Bildern ($p < .01$).

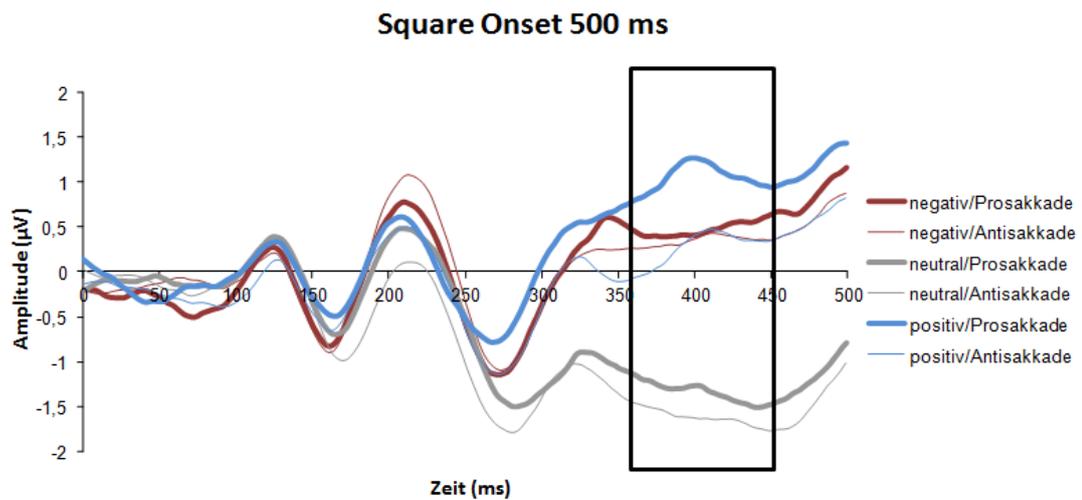


Abbildung 17: Verlauf der Amplituden für beide Sakkadenbedingungen bei einem Square Onset von 500 ms über PZ.

Das Rechteck signalisiert das Zeitfenster von 350 -450 ms der frühen LPP.

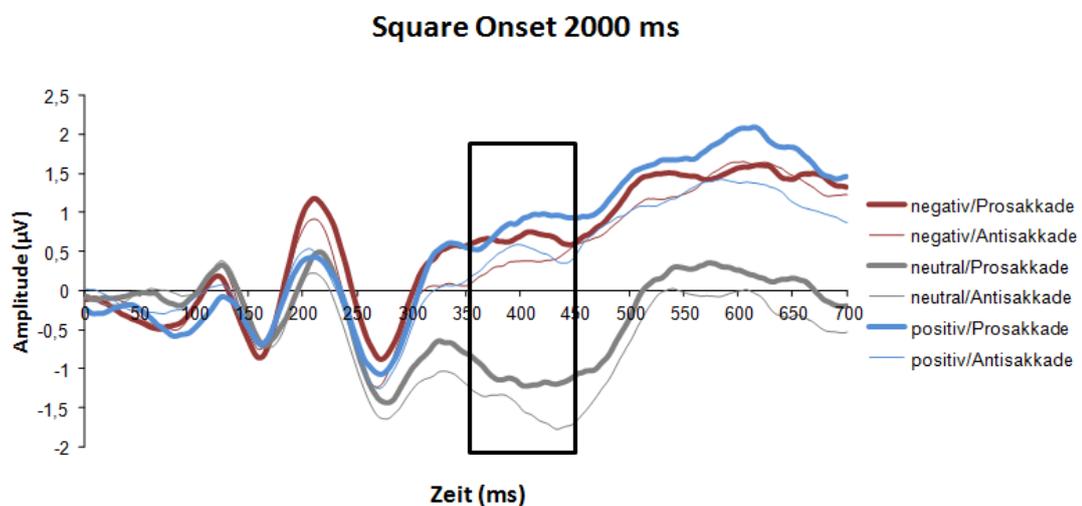


Abbildung 18: Verlauf der Amplituden für beide Sakkadenbedingungen bei einem Square Onset von 2000 ms über PZ.

Das Rechteck signalisiert das Zeitfenster von 350 -450 ms der frühen LPP.

Tabelle 6: Statistische Werte der vier ANOVA für die frühe LPP

	Square Onset	Effekt	df_1	df_2	F	p
Prosakkade	500 ms	Valenz	1.73	84.54	56,46	< .001*
		Genotyp	2	49	0,52	.598
		Valenz X Genotyp	3.45	84.54	0,40	.783
	2000 ms	Valenz	2	98	47,13	< .001*
		Genotyp	2	49	0,30	.741
		Valenz X Genotyp	4	98	0,60	.664
Antisakkade	500 ms	Valenz	1.77	86.70	57,97	< .001*
		Genotyp	2	49	1,11	.337
		Valenz X Genotyp	3.54	86.70	1,13	.344
	2000 ms	Valenz	2	98	51,55	< .001*
		Genotyp	2	49	0,29	.752
		Valenz X Genotyp	4	98	0,71	.586

* signifikante Analysen

Späte LPP (550 – 650 ms): Für die LPP im späten Zeitfenster von 550 -650 ms zeigte sich weder für die prosakkadische noch für die antisakkadische Bedingung ein signifikanter Haupteffekt für Genotyp (Prosakkade/Square Onset 2000 ms: $F(2,49) = 1,39, p = .259$; Antisakkade/Square Onset 2000 ms: $F(2,49) = 1,39, p = .259$) noch eine signifikante Interaktion zwischen Genotyp und Valenz ($F(4,98) = 0,36, p = .835$); Antisakkade/Square Onset 2000 ms: $F(4,98) = 1,74, p = .148$). Wie zu erwarten, ergaben sich jedoch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Valenz der Bilder in beiden sakkadischen Bedingungen (Prosakkade: $F(2,98) = 31,02, p < .001$; Antisakkade: $F(2,98) = 31,95, p < .001$). In beiden Fällen war eine signifikant stärkere Positivierung (siehe *Abbildung 19*) bei positiven und negativen Bildern aufgetreten als bei neutralen Bildern (alle $p < .001$). Positive und negative Bilder unterschieden sich jedoch nicht (Prosakkade: $p = .239$; Antisakkade: $p = 1.0$).

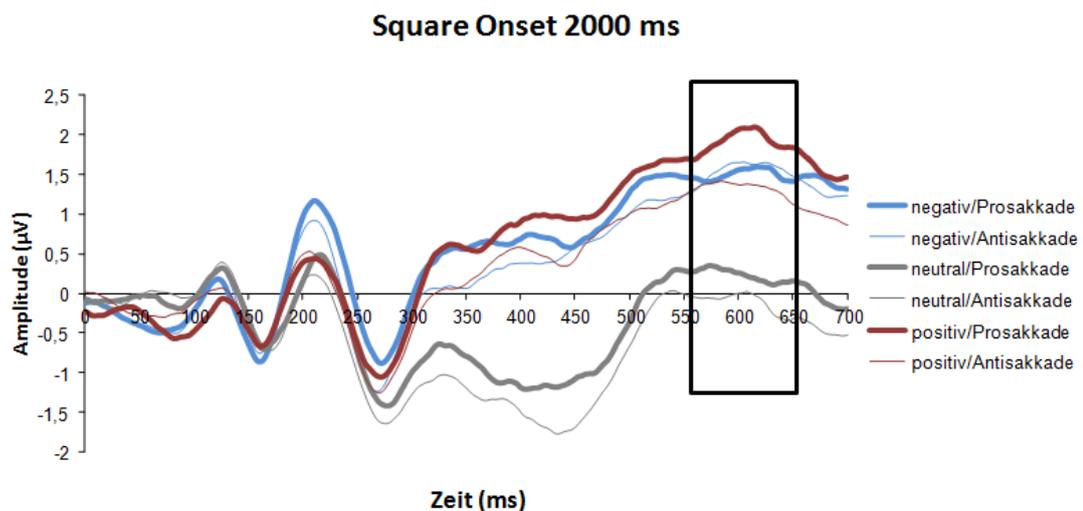


Abbildung 19: Verlauf der Amplituden für beide Sakkadenbedingungen bei einem Square Onset von 2000 ms über PZ. Das Rechteck signalisiert das Zeitfenster von 550 -650 ms der späten LPP.

3.2.3.2 Passive Viewing

EPN (240 – 280 ms): In der EPN im Passive Viewing unterschieden sich die Amplituden für die einzelnen Bildvalenzen, wie erwartet, signifikant ($F(1,62,75.90) = 60,88, p < .001$). Es zeigte sich auch hier eine niedrigere Amplitude für neutrale Bilder im Vergleich zu emotionalen Bildern (beide $p < .001$). Negative und positive Bilder unterschieden sich nicht signifikant ($p = 1.0$). Diese Unterschiede sind in *Abbildung 20* veranschaulicht. Der Genotyp hatte keinen signifikanten Effekt auf die Amplitude der EPN ($F(2,47) = 1,32, p = .277$). Auch ergab sich eine nur tendenziell signifikante Interaktion zwischen Valenz und Genotyp ($F(3,23,75.90) = 2,18, p = .093$). Wie man jedoch aus *Abbildung 21* erkennen kann, scheinen auch im Passive Viewing die beiden homozygoten Gruppen größere Amplitudendifferenzen in der EPN für emotionale Bilder aufzuweisen als die heterozygote Gruppe. Diese Vermutung wurde durch Kontrasttests (einseitig), bei denen beide homozygote Gruppen gegen die heterozygote Gruppe kontrastiert wurden, unterstützt ($\Delta_{\text{negativ}}: t(47)=2,14, p < .05$; $\Delta_{\text{positiv}}: t(47)=1,83, p < .05$).

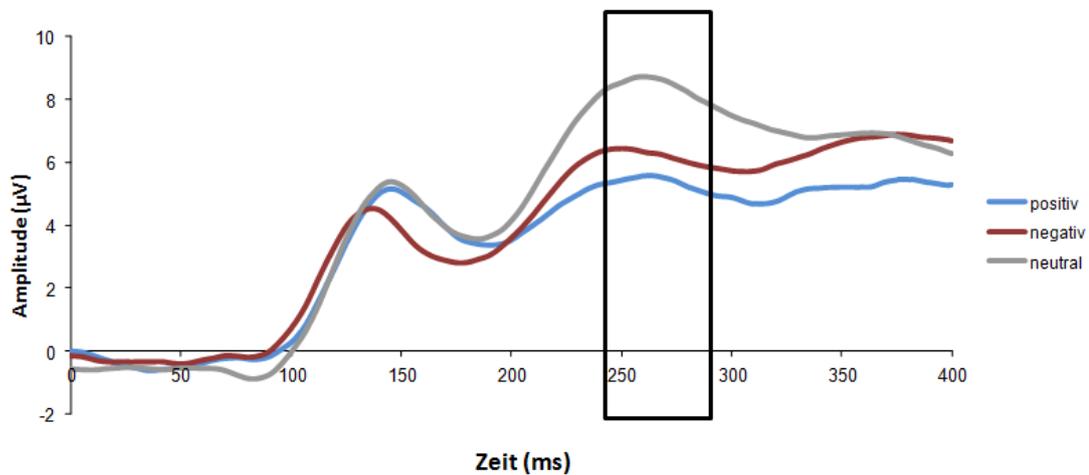


Abbildung 20: Verlauf der Amplituden in der Passive Viewing-Aufgabe über OZ. Das Rechteck signalisiert das Zeitfenster von 240 -280 ms der frühen EPN.

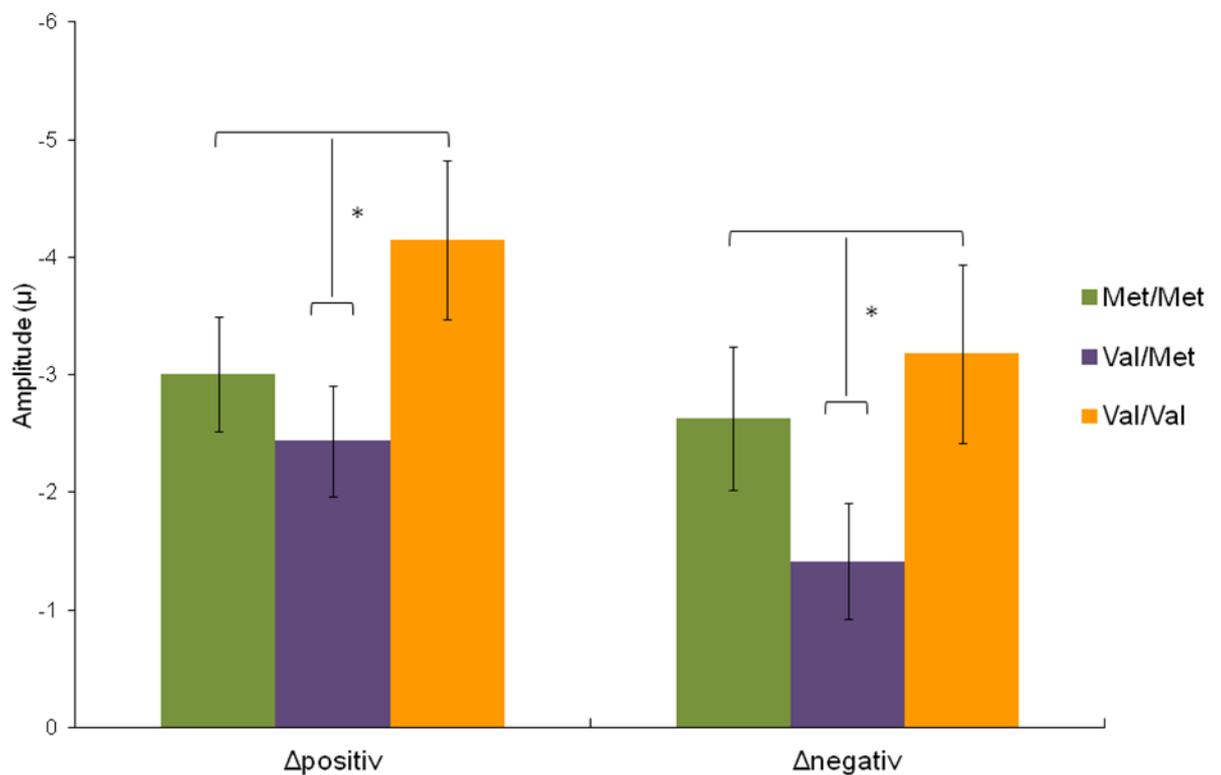


Abbildung 21: Kontrasteffekte in der EPN zwischen beide homozygoten Gruppe im Vergleich zur heterozygoten Gruppe in der Passive Viewing-Aufgabe. Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .05$ (tukey-korrigiert).

Frühe LPP (350 -450 ms) und späte LPP (550 -650 ms): Weder in der frühen noch in der späten LPP zeigte sich im Passive Viewing ein signifikanter Einfluss von Genotyp (frühe LPP: $F(2,47) = 0,63$, $p = .536$; späte LPP: $F(2,47) = 0,42$,

$p = .959$) oder eine signifikante Interaktion zwischen Genotyp und Valenz (frühe LPP: $F(2.71,63.72) = 0,61$, $p = .597$; späte LPP: $F(2.43,56.98) = 0,60$, $p = .585$). Es zeigte sich jedoch in beiden Zeitfenstern ein signifikanter Effekt (vgl. *Abbildung 22*) der Valenz (frühe LPP: $F(1.36,63.72) = 16,62$, $p < .001$; späte LPP: $F(1.21,56.98) = 7,02$, $p < .01$), wobei zu beiden Zeitpunkten eine stärkere Positivierung für emotionale Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern zu finden ist (alle $p < .001$). Im frühen Zeitfenster der LPP zeigte sich zudem eine höhere Amplitude für positive im Vergleich zu negativen Bildern ($p < .01$). Im späten Zeitfenster der LPP im Passive Viewing unterschieden sich negative und positive Bilder nicht ($p = 1.0$).

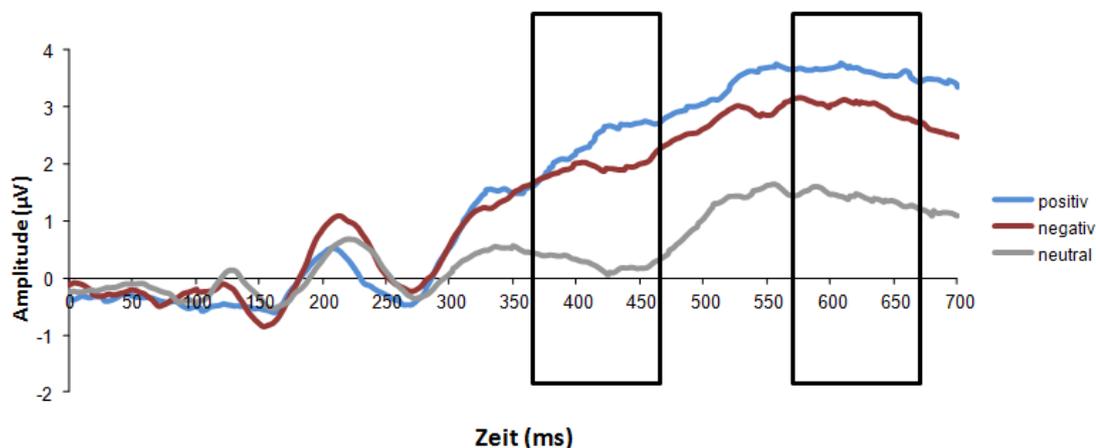


Abbildung 22: Verlauf der Amplituden in der Passive Viewing-Aufgabe über PZ. Das linke Rechteck signalisiert das Zeitfenster von 350 -450 ms der frühen LPP und das rechte Rechteck das Zeitfenster von 550 -650 ms der späten LPP.

3.2.4 Zusammenhang zwischen Eye Tracking und EPN/LPP

Wie *Tabelle 7* zu entnehmen ist, ergaben sich für die frühe LPP keine signifikanten Korrelationen zwischen den Sakkadenlatenzen und der Amplitudenhöhe. Sowohl für das Zeitfenster der späten LPP als auch der EPN zeigten sich vereinzelt signifikante Zusammenhänge, die jedoch kein bestimmtes Muster aufwiesen. Wird weiterhin eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen wie eine Bonferroni-Korrektur angewendet, ergeben sich für die EPN und frühe LPP ein neues Signifikanzniveau von 0,4% und für die späte LPP von 0,8%. Keine der Korrelationen erreichte das adjustierte Signifikanzniveau und daher sollte davon ausgegangen werden, dass kein systematischer Zusammenhang zwischen den gemessenen ERP in der

Bildverarbeitungsphase und den anschließenden Disengagementprozessen existiert.

Tabelle 7: Korrelationskoeffizienten zwischen den Sakkadenlatenzen und Amplituden der EPN, der frühen und späten LPP der jeweilig korrespondierenden Bedingung

* $p < .05$, ** $p < .01$ (einseitig)

			EPN	LPP-früh	LPP-spät
Prosakkade	500 ms	negativ	-.204	.092	
		positiv	-.224	.122	
		neutral	-.211	.082	
	2000 ms	negativ	.150	.122	
		positiv	.021	-.103	
		neutral	-.283*	.194	
Antisakkade	500 ms	negativ	-.172	-.051	.182
		positiv	-.328**	.053	.023
		neutral	-.196	.083	.195*
	2000 ms	negativ	-.244*	-.076	-.013
		positiv	-.249*	.058	.195
		neutral	-.320*	.094	.350*

3.3 Zusammenfassung

In den subjektiven Ratings wurden positive und negative Bilder als erregender eingeschätzt als neutrale Bilder. Auch in dieser Studie wurden die negativen Bilder als erregender bewertet als die positiven Bilder. Doch im Vergleich zur ersten Studie wurden die positiven Bilder in diesem Fall als erregender eingestuft, so dass in dieser Studie der Unterschied zwischen positiven und negativen Bildern geringer war. Bei der Einschätzung der Valenz wurden die negativen Bilder am unangenehmsten bewertet. Interessanterweise wurden neutrale Bilder als gleich angenehm bewertet wie positive Bilder. Dabei wurden im Vergleich zur ersten Studie nicht die neutralen Bilder als angenehmer bewertet, sondern die positiven Bilder, die in dieser Studie ausschließlich erotische Inhalte zeigten, als weniger angenehm.

In *Tabelle 8* am Ende dieser Zusammenfassung sind alle für die zweite Studie aufgestellten Hypothesen aufgelistet und den entsprechenden Ergebnissen zugeordnet. Auf die jeweiligen Ergebnisse sowie reine Valenz- oder Genotypeneffekte wird im Weiteren zusätzlich eingegangen.

Bei den Blickbewegungen in der Antisakkadenaufgabe zeigten sich in der Prosakkadenbedingung Valenzeffekte, deren Muster sich jedoch zwischen der Square Onset-Bedingung von 500 ms und 2000 ms unterschieden. In der 500 ms-Bedingung brauchten die Probandinnen länger um ihren Blick von

positiven und negativen Bildern zu lösen im Vergleich zu neutralen Bildern. In der 2000 ms-Bedingung hingegen zeigte sich ein Negativity-Bias: Die Probandinnen brauchten länger um ihren Blick von negativen Bildern zu lösen, aber positive und neutrale Bilder unterschieden sich nicht. Der Genotyp hatte keinen Einfluss in der Prosakkadenbedingung ($H_{1_Studie2}$; $H_{2a_Studie2}$; $H_{2b_Studie2}$). Auch in der Antisakkadenbedingung hatte der Genotyp keinen Einfluss. Auch zeigte sich in dieser Bedingung kein Einfluss der Valenz ($H_{3_Studie2}$).

Bei den EKP in der Antisakkadenaufgabe wurde bei allen untersuchten EKP der zu erwartende Valenzeffekt gefunden - unabhängig ob in der Anti- oder Prosakkadenbedingung. In der EPN zeigten emotionale Bilder eine niedrigere Amplitude als neutrale Bilder. In der LPP sowohl in dem frühen als auch in dem späten Zeitfenster war die Positivierung bei emotionalen Bildern ausgeprägter als bei neutralen Bildern. Amplituden für positive und negative Bilder unterschieden sich nur in zwei Fällen: In der EPN bei einem Square Onset von 2000 ms in der Prosakkadenbedingung und in dem frühen Zeitfenster der LPP bei einem Square Onset von 500 ms in der Prosakkadenbedingung. In beiden Fällen war die Amplitude für positive Bilder höher als für negative Bilder. In Relation zu den anderen nicht-signifikanten Ergebnissen gesehen scheint dieser Unterschied zwischen positiven und negativen Bildern jedoch nicht systematisch zu sein. In der LPP wirkte sich der Genotyp in keinem der beiden Zeitfenster aus ($H_{5_Studie2}$). In der EPN war das jedoch anders. Hier zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen dem *COMT*-Genotyp und der Valenz in der Prosakkadenbedingung ($H_{4_Studie2}$) bei einem Square Onset von 500 ms ($H_{6b_Studie2}$). Ähnlich wie in der ersten Studie ergab sich ein u-förmiger Zusammenhang – allerdings in dieser Studie zwischen dem *COMT*-Genotyp und beiden emotionalen Bildkategorien ($H_{6a_Studie2}$). Beide homozygote Gruppen zeigten eine größere Differenz zwischen der Amplitude bei emotionalen Bildern und der Amplitude bei neutralen Bildern im Vergleich zur heterozygoten Gruppe. Erstaunlicherweise konnte dieser Effekt in der EPN bei der Prosakkadenbedingung bei einem Square Onset von 2000 ms nicht gefunden werden. Möglicherweise konnten die Probandinnen, verursacht durch eine nicht genügende Randomisierung der beiden Square Onsets, abschätzen, ob der zentrale Reiz kurz oder lang präsentiert werden würde. In der

Antisakkadenbedingung hatte der Genotyp keinen Einfluss auf die Amplitude der EPN (H_{8_Studie2}).

Die Valenzeffekte in der Passive Viewing-Aufgabe entsprachen denen in der Antisakkadenaufgabe (H_{7_Studie2}). In der EPN und in beiden Zeitfenstern der LPP unterschieden sich die emotionalen Bilder von den neutralen Bildern. In der EPN und in dem späten Zeitfenster der LPP unterschieden sich negative und positive Bilder nicht. Im frühen Zeitfenster der LPP zeigten positive Bilder eine stärkere Positivierung als negative Bilder. Der Genotyp hatte in der Interaktion mit der Valenz der Bilder in der Passive Viewing-Aufgabe nur einen tendenziellen Einfluss. Durch Kontrasttests konnte gezeigt werden, dass auch in dieser Aufgabe beide homozygoten Gruppen höhere Differenzen der Amplituden zwischen emotionalen und neutralen Bildern aufwiesen als die heterozygote Gruppe. Allerdings ist dieses Ergebnis sehr kritisch zu beurteilen, da in der ANOVA das eigentliche Signifikanzniveau nicht unterschritten wurde. Dennoch zeigt es, dass in dieser Stichprobe sowohl in der Prosakkadenaufgabe als auch in der Passive Viewing-Aufgabe das gleiche Muster zu vermuten ist. Dies bedeutet zum einen, dass die Prosakkadenbedingung stärker einer Passive Viewing-Aufgabe gleicht als die Antisakkadenbedingung. Zum anderen bedeutet es aber auch, dass der u-förmige Verlauf möglicherweise nicht der Blickbewegungsaufgabe zuzuschreiben ist. Es könnte jedoch auch sein, dass die Antisakkadenaufgabe die Ergebnisse der nachfolgenden Passive Viewing-Aufgabe beeinflusst hat. Bei den Ergebnissen sowohl in der Antisakkadenaufgabe als auch der Passive Viewing-Aufgabe ist hervorzuheben, dass der Genotyp nur einen Einfluss auf das frühere Potential, die EPN, hatte und nicht auf die LPP. Intuitiv wäre anzunehmen, dass Disengagement von dem Prozess beeinflusst wird, der während der Blickbewegungsauslösung stattfindet und nicht von Prozessen davor. Eine weitere starke Einschränkung bei der Interpretation der EKP-Ergebnisse ist, dass in der Antisakkadenaufgabe sowohl korrekte als auch Fehlertrials eingingen. Bei den Blickbewegungsergebnissen ist es möglich, Fehlertrials auszuschließen, bei den EEG-Ergebnissen ist das jedoch aufgrund Software-bezogener Einschränkungen nicht möglich. Um die Konsequenzen dieser Einschränkungen zumindest teilweise zu umgehen, wurden mit Hilfe der Blickbewegungsdaten die Versuchspersonen ausgeschlossen, die zu viele Fehler gemacht haben, so dass bei den

eingeschlossenen Versuchspersonen mindestens 70 % der Trials korrekt ausgeführt wurden. Trotzdem ist nicht klar, wie das Ergebnis in den Antisakkaden ohne die Fehlertrials ausgesehen hätte.

Es konnte kein systematischer Zusammenhang zwischen den Blickbewegungen und den EKP gefunden werden, insofern können zumindest einzelne EKP nicht als Prädiktor für räumliche Disengagementprozesse fungieren ($H_{9_Studie2}$). In dieser Studie stellt sich die Frage, warum ein Genotypeffekt in einem EKP gefunden wurde, der vergleichbar ist zu den Ergebnissen im Eye Tracking aus der ersten Studie, aber nicht in den Blickbewegungsdaten. In dieser Studie war die Vorbereitungszeit bis zum Beginn des Versuchs sehr lang. Es musste Blut/Speichel abgenommen, ein EEG und ein Eyetracker angebracht und eine ausreichende Datenqualität erreicht werden. Dies könnte die Versuchspersonen ermüdet haben, was sich negativ auf die Ausführung von Augenbewegungen ausgewirkt haben könnte, so dass dadurch kleine Effekte durch den Genotyp übertönt wurden.

Im Gegensatz zur ersten Studie war ein u-förmiger Verlauf in Relation zum *COMT*-Genotyp bei negativen und positiven Bildern zu sehen. In dieser Studie wurden stärker erregende positive Bilder verwendet als in der ersten Studie. Dies könnte den Genotypeffekt bei positiven Bildern erklären. Allerdings wurden die positiven Bilder auch als weniger angenehm bewertet (vergleichbar zu neutralen Bildern), was wiederum ungünstig ist, um positive Bilder wirklich als positiv bezeichnen zu können.

Tabelle 8: Auflistung aller Hypothesen der zweiten Studie und die entsprechenden Ergebnisse sowie die Einordnung, inwieweit jeweilige Hypothesen bestätigt werden konnten

Hypothese	Ergebnisse	Einordnung
$H_{1_Studie2}$: In einer prosakkadischen Blickbewegungsaufgabe zeigen heterozygote Probandinnen kürzere Sakkadenlatenzen als homozygote Val- und Met-Allel-Probandinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern. Der Zusammenhang ist u-förmig.	Es zeigte sich keine signifikante Interaktion in den Blickbewegungslatenzen in der Prosakkadenbedingung zwischen Valenz und Genotyp.	falsifiziert
$H_{2a_Studie2}$: Dieser Unterschied bei den Sakkadenlatenzen in der Prosakkadenbedingung ist selektiv für negative Reize im Vergleich zu neutralen Reizen.	Durch Falsifizierung von $H_{1_Studie2}$ nicht mehr relevant.	falsifiziert

Replikation des COMT Heterosiseffekts in der emotionalen Verarbeitung – eine kombinierte Blickbewegungs- und EEG-Studie: Zusammenfassung

Hypothese	Ergebnisse	Einordnung
H _{2b_Studie2} : Dieser Unterschied bei den Sakkadenlatenzen in der Prosakkadenbedingung ist in beiden Präsentationsdauern (500 ms und 2000 ms) zu finden.	Durch Falsifizierung von H _{1_Studie2} nicht mehr relevant.	falsifiziert
H _{3_Studie2} : In einer antisakkadischen Blickbewegungsaufgabe unterscheiden sich homozygote Met-Allel-Trägerinnen in ihren Sakkadenlatenzen von homozygoten Val-Allel-Trägerinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in beiden Präsentationsdauern.	Auch in der Antisakkadenbedingung hatte der Genotyp keinen Einfluss. Auch zeigte sich in dieser Bedingung kein Einfluss der Valenz.	falsifiziert
H _{4_Studie2} : In einer prosakkadischen Blickbewegungsaufgabe zeigen heterozygote Probandinnen eine kleinere EPN als homozygote Val- und Met-Allel-Probandinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern. Der Zusammenhang ist u-förmig.	Es zeigte sich eine signifikante Interaktion in der EPN in der Prosakkadenbedingung bei einer Präsentationsdauer von 500 ms zwischen Valenz und Genotyp. Beide homozygote Gruppen zeigen eine höhere Amplitude als die heterozygote Gruppe (u-förmiger Verlauf).	verifiziert
H _{5_Studie2} : In einer prosakkadischen Blickbewegungsaufgabe zeigen heterozygote Probandinnen eine kleinere LPP als homozygote Val- und Met-Allel-Probandinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern. Der Zusammenhang ist u-förmig.	Es zeigte sich keine signifikante Interaktion in der LPP in der Prosakkadenbedingung zwischen Valenz und Genotyp.	falsifiziert
H _{6a_Studie2} : Dieser Unterschied in der Prosakkadenbedingung bei beiden EKP ist selektiv für negative Reize im Vergleich zu neutralen Reizen.	Die Interaktion zwischen Valenz und Genotyp bei der EPN in der Prosakkadenbedingung von 500 ms zeigte sich sowohl bei positiven als auch negativen Reizen.	falsifiziert
H _{6b_Studie2} : Diese Unterschiede in den EKP in der Prosakkadenbedingung ist in beiden Präsentationsdauern (500 ms und 2000 ms) zu finden.	Die Interaktion zwischen Genotyp und Valenz in der EPN unterschreitet nur bei einer Präsentationsdauer von 500 ms das Signifikanzniveau.	falsifiziert
H _{7_Studie2} : Der u-förmige Verlauf ist spezifisch für die prosakkadische Antisakkadenaufgabe und nicht in einer Passive Viewing-Aufgabe zu finden.	Die Interaktion zwischen Valenz und Genotyp wurde in der Passive Viewing-Aufgabe nur tendenziell signifikant. Durch Kontrasttests konnte gezeigt werden, dass auch in dieser Aufgabe beide homozygoten Gruppen höhere Differenzen der Amplituden zwischen emotionalen und neutralen Bildern aufweisen als die heterozygote Gruppe.	Nicht eindeutig

Hypothese	Ergebnisse	Einordnung
H _{8_Studie2} : In einer antisakkadischen Blickbewegungsaufgabe unterscheiden sich homozygote Met-Allel-Trägerinnen in mindestens einem EKP von homozygoten Val-Allel-Trägerinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in beiden Präsentationsdauern.	In keiner antisakkadischen Bedingung in Bezug auf die EPN und LPP zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen Valenz und Genotyp.	falsifiziert
H _{9_Studie2} : In der antisakkadischen Blickbewegungsaufgabe zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen den EKP-Ergebnissen und den Sakkadenlatenzen, d.h. je stärker ausgeprägt das jeweilige EKP (EPN, LPP) in einer bestimmten Bedingung auftritt, desto länger sind die Sakkadenlatenzen in dieser Bedingung.	Die Korrelationen zwischen den Sakkadenlatenzen und Amplituden der EKP unterschritten nur vereinzelt, das nicht-korrigierte Signifikanzniveau, daher ist davon auszugehen, dass kein systematischer Zusammenhang zwischen Blickbewegungen und den EKP besteht.	falsifiziert

In dieser Studie unterschieden sich die Gruppen nicht hinsichtlich verschiedener Fragebogenerhebungen, die eine Erhebung für die Paniksensitivität einschlossen. Allerdings konnte auch in dieser Studie keine volle Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich der hormonellen Einstellung gewährleistet werden. Jedoch war die Anzahl der Frauen ohne Kontrazeptivum bzw. in der Einnahmepause in Relation zur gesamten Gruppengröße so gering (Met/Met: 2 zu 13, Val/Val: 1 zu 13), dass ein Einfluss des Hormonspiegels mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

4 Zeitlicher Einfluss des COMT Val158Met Polymorphismus auf emotionale Verarbeitungsprozesse

Wie es sich in der zweiten Studie gezeigt hat, scheint der *COMT*-Genotyp tatsächlich Aufmerksamkeitsprozesse bei emotionalen Stimuli zu modulieren. Zudem zeigen die Effekte in der EPN, dass die Aufmerksamkeitmodulation relativ früh stattfindet. Allerdings ist bisher nicht klar, in welcher Weise der Genotyp die Aufmerksamkeitsprozesse beeinflusst.

Nach Gross (1998, 2002) können verschiedene Strategien zur Emotionsregulation eingesetzt werden, die sich jeweils zeitlich auf einen anderen Aspekt der Emotionsverarbeitung beziehen (siehe *Abbildung 23*).

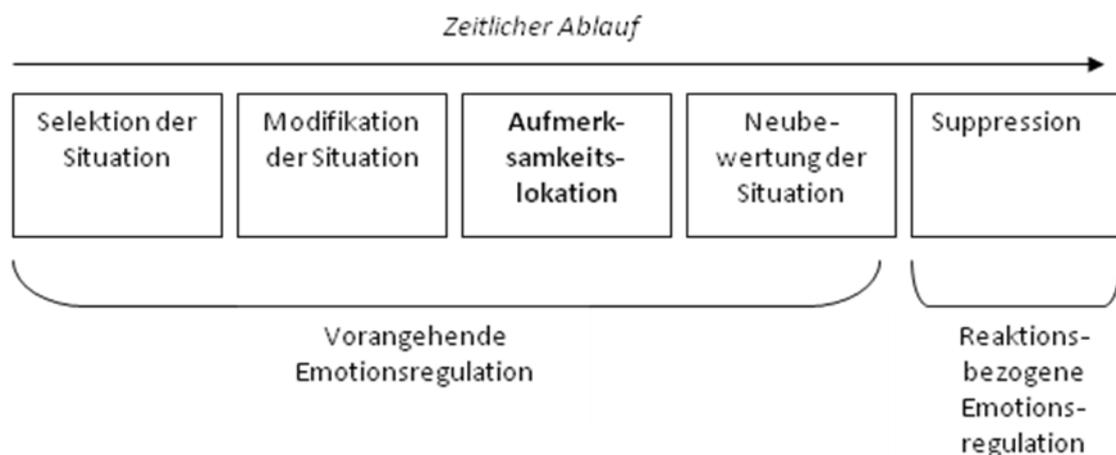


Abbildung 23: Fünf Emotionsregulationstrategien in ihrer zeitlichen Reihenfolge nach Gross (1998, 2002).

Die Situation im Versuch ist für die Probandinnen unveränderlich und bietet daher keine Möglichkeit für eine Emotionsregulationsstrategie. Es folgt als nächster Schritt in den zeitlich gesehen frühen Emotionsregulationsstrategien die Aufmerksamkeitslokation, d.h. auf welche Aspekte der Situation bzw. des Bildes richten die Probandinnen ihre Aufmerksamkeit. Gross ging davon aus, dass durch diese Selektion Emotionen verstärkt oder erniedrigt werden können. Studien konnten tatsächlich zeigen, dass durch eine gezielte Aufmerksamkeitslenkung auf hoch- bzw. niedrigerregende Teile des Bildes die LPP als neuronales Korrelat der Emotionsverarbeitung erhöht bzw. erniedrigt werden konnte (Dunning & Hajcak, 2009; Hajcak, Dunning, & Foti, 2009). Nach der Aufmerksamkeitslokation folgt der nächste Schritt in der

Emotionsregulation: Wie wird die Situation bzw. der Inhalt des Bildes interpretiert? Auch hier konnte gezeigt werden, dass je nach Interpretation bei demselben Bild die LPP erhöht oder erniedrigt werden kann (vgl. Hajcak, et al., 2010).

Bezogen auf den *COMT*-Genotyp bedeutet dies, dass homozygote Versuchspersonen möglicherweise eine verstärkte Reaktivität auf emotionale Bilder in der Antisakkadenaufgabe zeigen, weil sie entweder selektiv andere Teile des Bildes fokussieren oder das Bild als solches anders verarbeiten/interpretieren. Dies kann überprüft werden, indem die Aufmerksamkeit aller Versuchspersonen auf dieselbe Stelle des Bildes gelenkt wird. Zeigt sich dann immer noch ein Genotyp-Effekt, dann scheinen die Bilder bzw. Bildteile generell je nach Genotyp anders verarbeitet zu werden. Zeigt sich kein Genotyp-Effekt mehr, dann scheinen die vorherigen Genotyp-Effekte tatsächlich durch eine unterschiedliche Aufmerksamkeitslokation verursacht gewesen zu sein. Wichtig ist, dass durch eine Kontrollbedingung untersucht wird, ob ein Genotyp-Effekt an sich auch in dieser Stichprobe zu sehen ist. Da bisher der Einfluss von *COMT* nur in der Prosakkadenbedingung zu finden war, wird in dieser Studie die Antisakkadenbedingung nicht mehr eingesetzt. Daraus ergeben sich für die dritte Studie folgende Hypothesen:

H_{1_Studie3}: In der Blickbewegungsaufgabe ohne Fokussierung (No Focus) zeigen heterozygote Probandinnen kürzere Sakkadenlatenzen als homozygote Val- und Met-Allel-Probandinnen bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern. Der Zusammenhang ist u-förmig.

H_{2_Studie3}: In der Bedingung, in der die Probandinnen ihre Aufmerksamkeit auf hoch-emotionale Bildteile richten sollen, zeigt sich ein u-förmiger Genotypeneffekt.

H_{3_Studie3}: In der Bedingung, in der die Probandinnen ihre Aufmerksamkeit auf niedrig-emotionale Bildteile richten sollen, zeigt sich kein Genotypeneffekt.

Weiterhin sollen in dieser Studie die Stimulusauswahl aus Studie 1 verwendet werden, so dass die subjektive Valenz der Bilder auch der objektiven Valenz entspricht- auch wenn dies wahrscheinlich dazu führt, dass sich negative und positive Bilder in den Arousalratings stärker unterscheiden.

4.1 Methode

4.1.1 Stichprobe und Genotypisierung

In der dritten Studie nahmen 84 weibliche Versuchspersonen an dem Experiment teil. 19 bereits Genotypisierte Versuchspersonen wurden über die Versuchspersonendatenbank rekrutiert. Die übrigen Versuchspersonen konnten über eine Internetanzeige rekrutiert werden und somit musste bei dieser Gruppe von Versuchspersonen während des Messtermins noch eine Speichel- oder Blutprobe entnommen werden. Die zu Genotypisierende genomische DNA wurde anschließend aus dem Blut oder Speichel extrahiert und nach dem gleichen Protokoll wie in Studie 1 und 2 analysiert (siehe *Kapitel 2.1.6*). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki entworfen. Alle Versuchspersonen gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie durch eine schriftliche Einwilligungserklärung. Von diesen 84 Versuchspersonen mussten 13 Versuchspersonen aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen werden. Bei acht Probandinnen konnte der Genotyp aus den vorliegenden Blut- bzw. Speichelproben nicht bestimmt werden. Bei zwei Versuchspersonen war eine Auswertung durch eine unterdurchschnittliche Datenqualität nicht möglich. Bei einer weiteren Versuchsperson wurden die Daten aufgrund von technischen Problemen nicht vollständig aufgenommen. Eine Probandin befand sich in der Einnahmepause des Kontrazeptivums. So konnte letztendlich in dieser Studie die Daten von 17 Met-homozygoten, 35 heterozygoten und 19 Val-homozygoten Frauen analysiert werden. Alle Versuchspersonen zeigten ein normales Sehvermögen bzw. ein durch Kontaktlinsen normalisiertes Sehvermögen. Die Probanden dieser Studie waren von kaukasischer (mitteleuropäischer) Herkunft, nach eigenem Ermessen psychisch gesund. Des Weiteren befanden sich alle Probandinnen zum Messzeitpunkt in der Einnahmephase bzw. Tragephase eines hormonellen einphasigen Kontrazeptivums.

Die genetischen Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich des durchschnittlichen Alters ($F(2,68) = 0,68, p = .511$). Zudem unterschieden sich die Gruppen nicht hinsichtlich des aktuellen State Anxiety Levels ($F(2,67) = 0,07, p = .934$), der Paniksensitivität ($F(2,68) = 0,65, p = .526$)

sowie des positiven oder negativen Affektzustandes (Positiver Affekt: $F(2,68) = 0,19$, $p = .830$; Negativer Affekt: $F(2,68) = 1,28$, $p = .285$). Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen deskriptiven Erhebungen sind in *Tabelle 9* aufgelistet.

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der deskriptiven Erhebungen von Studie 3

	Met/Met	Met/Val	Val/Val	Gesamt
N	17	35	19	71
Alter	22,41 ($\pm 2,55$)	23,54 ($\pm 3,68$)	23,16 ($\pm 3,06$)	23,17 ($\pm 3,27$)
State Anxiety	1,74 ($\pm 0,24$)	1,81 ($\pm 0,25$)	1,72 ($\pm 0,19$)	1,74 ($\pm 0,23$)
Trait Anxiety*	2,05 ($\pm 0,40$)	1,81 ($\pm 0,35$)	1,74 ($\pm 0,28$)	1,84 ($\pm 0,36$)
Positiver Affekt	2,03 ($\pm 0,56$)	2,08 ($\pm 0,59$)	2,09 ($\pm 0,46$)	2,07 ($\pm 0,54$)
Negativer Affekt	0,24 ($\pm 0,56$)	0,13 ($\pm 0,30$)	0,11 ($\pm 0,16$)	0,15 ($\pm 0,26$)
Paniksensitivität	1,13 ($\pm 0,48$)	0,98 ($\pm 0,51$)	1,00 ($\pm 0,53$)	1,00 ($\pm 0,51$)
Depressivität*	0,81 ($\pm 0,34$)	0,53 ($\pm 0,27$)	0,38 ($\pm 0,21$)	0,55 ($\pm 0,31$)

* Erhebungen, bei denen sich signifikante Unterschiede zwischen den Genotypgruppen gezeigt haben

Es zeigten sich jedoch Unterschiede zwischen den Genotyogruppen in der Depressivität ($F(2,68) = 11,34$, $p < .001$). Die Versuchspersonen mit Met/Met-Status schätzten sich depressiver ein im Vergleich zu heterozygoten Versuchspersonen ($p < .01$) und Val/Val-homozygoten Versuchspersonen ($p < .001$). Heterozygote Probandinnen und Val/Val-homozygote Probandinnen unterschieden sich nicht ($p = .142$).

Weiterhin unterschieden sich die Genotypgruppen hinsichtlich des generellen Trait Anxiety Levels ($F(2,68) = 3,69$, $p < .05$). Auch bei diesem Fragebogen schätzen sich die Versuchspersonen mit Met/Met-Status als generell ängstlicher ein im Vergleich zu Val/Val-homozygoten Versuchspersonen ($p < .05$). Die heterozygote Probandinnen unterschieden sich nicht von beiden homozygoten Gruppen (Met/Met: $p = .060$; Val/Val: $p = .849$).

4.1.2 Eye Tracking-Aufgabe

Der erste Teil der Aufgabe der dritten Studie ähnelt den Aufgaben aus Studie 1 und 2. Auch in diesem Fall wurde die Blickbewegungsaufgabe mit der Software

Presentation® (Neurobehavioral Systems, Albany, USA) programmiert. Jeder Trial begann mit einem schwarzen Fixationskreuz (Breite: $0,04^\circ$, Höhe: $0,8^\circ$) auf weißem Hintergrund in der Mitte des Bildschirms. Das Fixationskreuz wurde für eine Dauer von 300 bis 500 ms präsentiert. Dann erschien ein schwarzes Rechteck (Breite: 10° , Höhe: $7,5^\circ$), auf dem ein gelb-violetter Kreis (Durchmesser äußerer Rand: $3,1^\circ$; Durchmesser innerer Rand: $2,8^\circ$; Breite des Kreises: $0,1^\circ$) platziert war. Nach 500 ms wurde dieses Rechteck durch ein neutrales oder emotionales Bild in der gleichen Größe wie das Rechteck ersetzt, auf dem wie auf dem schwarzen Rechteck ein gelb-violetter Kreis platziert war. Der Kreis auf dem Bild befand sich jeweils an derselben Stelle wie bei dem schwarzen Rechteck davor. Der Kreis auf dem schwarzen Rechteck diente als Hinweisreiz, an welcher Stelle auf dem Bild der Kreis platziert sein würde. Es gab zwei Bedingungen je Bild, an welcher spezifischen Stelle der Kreis platziert war: Bei jedem Bild wurde er sowohl an einer hocharregenden (Focus High-Arousal) als auch an einer niedrigerregenden (Focus Low-Arousal) Stelle platziert (jeweils 50%). Die Versuchsleiterin und zwei weitere weibliche Personen markierten unabhängig voneinander auf jedem Bild eine hocharregende und eine niedrigerregende Stelle. Stimmten mindesten zwei dieser Markierungen überein, wurde diese Stelle der Markierungen für den Kreis übernommen. Unterschieden sich alle drei Markierungen, markierten unabhängig voneinander drei weitere weibliche Rater eine der drei zuvor ausgewählten Stellen. Stimmten mindestens zwei der drei markierten Stellen im zweiten Ratingvorgang überein, wurde diese Stelle für den Kreis übernommen. Durch dieses Auswahlverfahren konnte für jedes Bild eine hoch- und eine niedrigerregende Stelle gefunden werden.

Die Versuchspersonen waren instruiert, sich auf den Teil des Bildes zu konzentrieren, der sich im Kreis befand. Sie sollten diesen Ausschnitt des Bildes so lange fokussieren, bis nach 500 ms ein vertikaler schwarzer Balken (Breite: $0,8$; Höhe: 10°) auf der rechten ($x = 103$ Pixel, $y = 300$ Pixel) oder linken ($x = 503$ Pixel, $y = 300$ Pixel) Seite des Bildes erschien (jeweils 50%). Das Bild mit dem Kreis wurde zusammen mit dem Balken 1000 ms gezeigt. Als Interstimulusintervall wurde ein weißer Bildschirm für 1000 bis 1500 ms präsentiert, bis der nächste Trial startete. Der Ablauf eines Trials ist in *Abbildung 24* verdeutlicht. In dieser Studie sollten nur prosakkadische

Augenbewegungen ausgeführt werden („Schauen Sie zum schwarzen Balken hin“). Insgesamt wurden in dieser Art vier Blöcke gezeigt, wobei ein Block aus 60 Trials bestand.

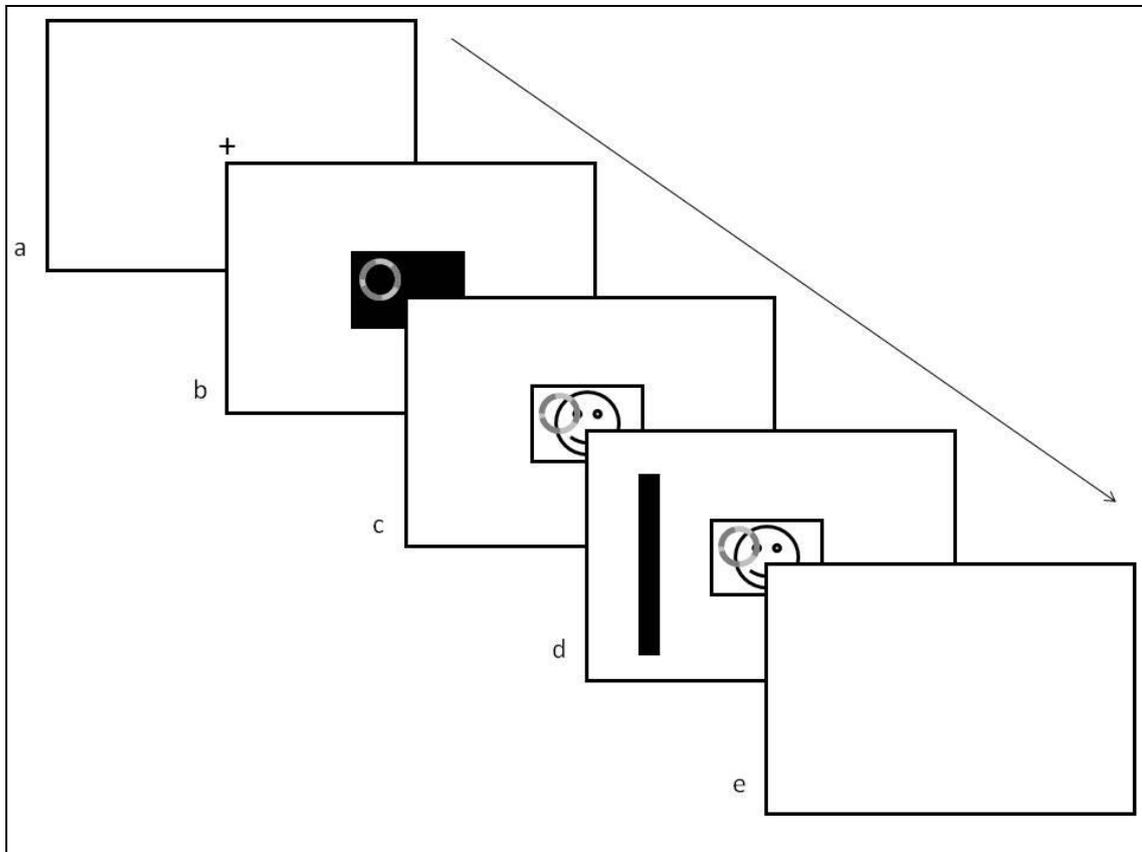


Abbildung 24: Trialdurchgang in Studie 3

- a) Zu Beginn jedes Trials wurde ein Fixationskreuz für 300 – 500 ms gezeigt.
- b) Dann erschien ein schwarzes Rechteck mit einem gelb-violetten Kreis.
- c) Nach 500 ms wurde das schwarze Rechteck durch ein emotionales oder neutrales Bild ersetzt, auf dem ein gelb-violetter Kreis an derselben Stelle wie auf dem schwarzen Rechteck platziert war. Die Versuchspersonen wurden instruiert, sich nur auf den Teil des Bildes innerhalb des Kreises zu konzentrieren. Der Kreis war entweder an einer hoch- oder einer niedrigerregenden Stelle platziert (jeweils 50%).
- d) Nach weiteren 500 ms erschien auf der linken oder rechten Seite des Bildes ein schwarzer Balken. Die Versuchspersonen sollten nun eine prosakkadische Augenbewegung zum Balken hin ausführen. Das Bild und das Quadrat wurden parallel für 1000 ms präsentiert.
- e) Im Anschluss erschien ein Interstimulusintervall für 1000 – 1500 ms, das einen weißen Bildschirm zeigte.

Im zweiten Teil der Aufgabe sollte nicht ein Teil des Bildes, sondern das ganze Bild wahrgenommen werden (No Focus: „Bitte betrachten Sie nun das ganze Bild.“). Hierzu wurde wie im ersten Teil der Aufgabe zuerst ein Fixationskreuz (Breite: $0,04^\circ$, Höhe: $0,8^\circ$) für 300 bis 500 ms präsentiert. Dann wurde ein neutrales oder emotionales Bild in derselben Größe wie in der ersten Teilaufgabe präsentiert. Nach 500 ms erschien ein Balken auf der rechten ($x = 103$ Pixel, $y = 300$ Pixel) oder linken ($x = 503$ Pixel, $y = 300$ Pixel) Seite des

Bildes (jeweils 50%). Der Balken und das Bild wurden zusammen für 1000 ms gezeigt. Auch in diesem Fall sollten die Versuchspersonen so schnell und so korrekt wie möglich prosakkadische Augenbewegungen zu dem Balken hin ausführen. In dieser Art wurden 120 Trials präsentiert, aufgeteilt in zwei Blöcke. Als Stimuli wurden in dieser Studie die Bildauswahl aus Studie 1² verwendet. Ein Bild wurde über den Versuch (Teilaufgabe 1 und 2) 6 Mal gezeigt.

4.1.3 Datenanalyse

Um die Blickbewegungsdaten aufzunehmen, wurde derselbe ViewPointEyeTracker® (Arrington Research, Scotsdale, USA) wie in Studie 1 und 2 in Verbindung mit Z800 HMD® Displays (eMagin, Washington, USA) eingesetzt. Als Aufnahmeprogramm wurde wieder die korrespondierende Software Viewpoint des Eyetrackers verwendet. Die Aufnahmezeit des Eyetrackers, die Größe und Auflösung der Displays waren gleich zu Studie 1 und 2. Vor jedem Blickbewegungsblock wurde wieder eine 12-Punkt-Kalibrierung durchgeführt. Diese Kalibrierung wurde so oft wiederholt, bis eine zufriedenstellende Datenqualität erreicht war.

Um die Blickbewegungsdaten zu analysieren, wurde wie in den vorherigen Studien die BrainVision Analyzer® 1.05 Software (Brain Products, Gilching, Deutschland) sowie dieselben selbstgeschriebenen Macros (BrainVision Analyzer®) für den Datenimport, Markierung der Sakkaden und den Datenexport verwendet. Eine Sakkade wurde definiert als eine horizontale Augenbewegung, die schneller als 30°/Sekunde ausgeführt wurde und mindestens 1,5° (37,5° Pixel) lang war. Auch in dieser Studie wurde Baseline-Korrektur für jeden Trial durchgeführt. Als Baseline wurde der Mittelwert von -150 ms bis -50 ms vor Erscheinen des Quadrates gewählt. Nach dem Export der Sakkadenlatenzen und der Sakkadenrichtung in SPSS® 20.0 (IBM, Chicago, USA) wurden Fehlertrials ausgeschlossen. Weiterhin wurden Trials ausgeschlossen, in denen die Sakkadenlatenz kürzer als 80 ms war. Da in dieser Studie nur die einfache Prosakkadenbedingung verwendet wurde, mussten keine Versuchspersonen aufgrund einer zu hohen Fehlerquote oder einer zu großen Menge an fehlenden Daten ausgeschlossen werden.

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS® 20.0 (IBM, Chicago, USA) durchgeführt. Die Sakkadenlatenzen wurden separat für die jeweilige Aufmerksamkeitsbedingung (Focus High-Arousal, Fokus Low-Arousal, No Focus) durchgeführt. Daraus ergaben sich für die statistischen Analysen drei gemischte 3 x 3 ANOVA mit dem Faktor „Bildvalenz“ (positiv, neutral, negativ) und dem Gruppenfaktor „Genotyp“ (Met/Met, Met/Val, Val/Val). Die Effektstärken der jeweiligen Analysen werden in *Tabelle 23* im Anhang aufgeführt. Zur Post-Hoc Analyse der Ergebnisse wurden univariate Varianzanalyse (one-way ANOVA) sowie *t*-Tests eingesetzt. Auch in dieser Studie wurden keine (dreifaktoriellen) Omnibus-ANOVA („Valenz“, „Genotyp“ und „Focus“) durchgeführt, sondern drei separate ANOVA. Dies erhöht die statistische Power und vermeidet irrelevante Ergebnisse, aber darüber hinaus entspricht das auch dem Analyseschema der beiden vorherigen Studien.

Die Arousal- und Valenzratings wurden wie in Studie 1 und 2 jeweils durch eine gemischte 3 x 3 ANOVA mit dem Faktor „Bildvalenz“ (positiv, neutral, negativ) und dem Gruppenfaktor „Genotyp“ (Met/Met, Met/Val, Val/Val) analysiert.

Im Falle einer Verletzung der Sphärizität-Annahme (überprüft durch den Mauchly-Test) wurde der *F*-Wert nach Greenhouse-Geisser⁵ korrigiert.

4.1.4 Ablauf

Zu Beginn des Versuches unterschrieben die Versuchspersonen die Einwilligungserklärung, alle Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie wurden nochmals überprüft und es wurde bei Bedarf eine Blut- oder Speichelprobe genommen. Dann füllten die Probanden einen demographischen Fragebogen sowie ein Fragebogenkatalog aus. Der Fragebogenkatalog enthielt wie in Studie 2 die Allgemeine Depressionsskala (ADI; Hautzinger & Bailer, 1993), das State-Trait-Anxiety-Inventar (STAI; Laux, et al., 1981), die Positive and Negative Affective Scale (PANAS; Krohne, et al., 1996) und den Angstsensitivitätsindex-3 (ASI-3, Kemper, et al., 2009; Taylor, et al., 2007). Anschließend bekamen die Probanden die Instruktion für den Versuch als Papierversion. Es wurde schriftlich und mündlich darauf hingewiesen, dass die Sakkaden so schnell und korrekt wie möglich ausgeführt werden sollen. Zudem

⁵ Bei Greenhouse-Geisser-Korrekturen werden Dezimalzahlen durch Punkt (.) statt Komma getrennt.

wurde in der Instruktion sowohl der Zweck und der Ablauf der Kalibrierung als auch der Ablauf des Experimentes beschrieben. Der Blickbewegungsversuch fand in einer abgeschirmten EEG-Kabine statt. Eine Kinnstütze wurde eingesetzt, um Kopfbewegungen zu minimieren. Der Eyetracker wurde so angebracht, dass die Versuchspersonen ein möglichst scharfes Bild sahen und die rechte Pupille optimal erfasst wurde. Das eigentliche Experiment startete mit zwei Übungsblöcken mit jeweils 12 Trials. Bei diesen Übungsblöcken sollten sich die Versuchspersonen auf den Inhalt eines Bildes in einem auf dem Bild platzierten Kreises konzentrieren und dann, sobald der Balken erschien, eine möglichst schnelle Blickbewegung zum Balken ausführen. Falls die Probanden die Blickbewegungen korrekt ausführten und damit zeigten, dass sie die Aufgabe verstanden hatten, starteten die vier Experimentalblöcke. Der zweite Teil der Aufgabe startete erneut mit einem Übungsblock mit 12 Trials, bei denen sich die Versuchspersonen auf das gesamte Bild konzentrieren und dann genauso wie im ersten Teil der Aufgabe eine Blickbewegung zum Balken ausführen sollten. Im Anschluss an den Übungsblock starteten die zwei Experimentalblöcke des zweiten Teils der Aufgabe. Vor jedem Experimentalblock wurde eine Kalibrierung durchgeführt. Nach dem Blickbewegungsversuch wurde der Eyetracker abgenommen und die Probanden bewerteten auf einer neunstufigen Likert-Skala das subjektive Valenz- und Erregungslevel der Bilder am Computer, um die emotionale Manipulation durch die Bilder zu untersuchen. Es wurde hierfür wiederum die „Self Assessment Manikin Scale“ (SAM; P.J. Lang, 1980) verwendet.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Subjektive Ratings

In den Valenz- und Arousalratings (siehe Anhang für deskriptive Werte) zeigte sich auch in der dritten Studie jeweils ein Valenzeffekt (Valenz: $F(1.67, 113.53) = 296,48, p < .001$; Arousal: $F(1.79, 121.97) = 254,19,44, p < .001$). Wie in *Abbildung 25* verdeutlicht, wurden bei den Valenzratings negative Bilder am unangenehmsten im Vergleich zu neutralen und positiven Bildern bewertet. Die positiven Bilder wurde zudem auch als angenehmer bewertet als die neutralen Bilder (alle $p < .001$).

In den Arousalratings (siehe *Abbildung 26*) wurden die negativen Bilder als stärker erregend eingeschätzt als positive und neutrale Bilder. Die positiven Bilder wiederum wurden als stärker erregend als die neutralen Bilder bewertet (alle $p < .001$).

In beiden Bewertungskategorien ergaben sich weder signifikante Effekte durch den Genotyp (Valenz: $F(2,68) = 0,20$, $p = .816$; Arousal: $F(2,68) = 0,60$, $p = .554$) noch signifikante Interaktionen zwischen Genotyp und Valenz (Valenz: $F(4,136) = 2,23$, $p = .069$; Arousal: $F(4,136) = 1,89$, $p = .116$).

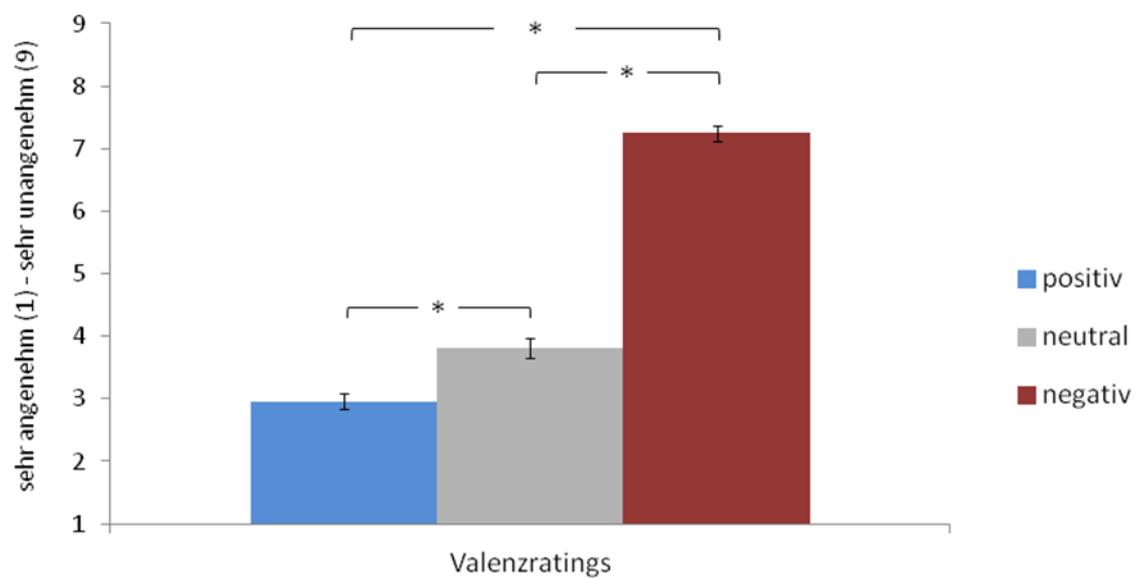


Abbildung 25: Subjektive Ratings hinsichtlich des Valenzlevels in Studie 3.
Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .001$ (Bonferroni-korrigiert)

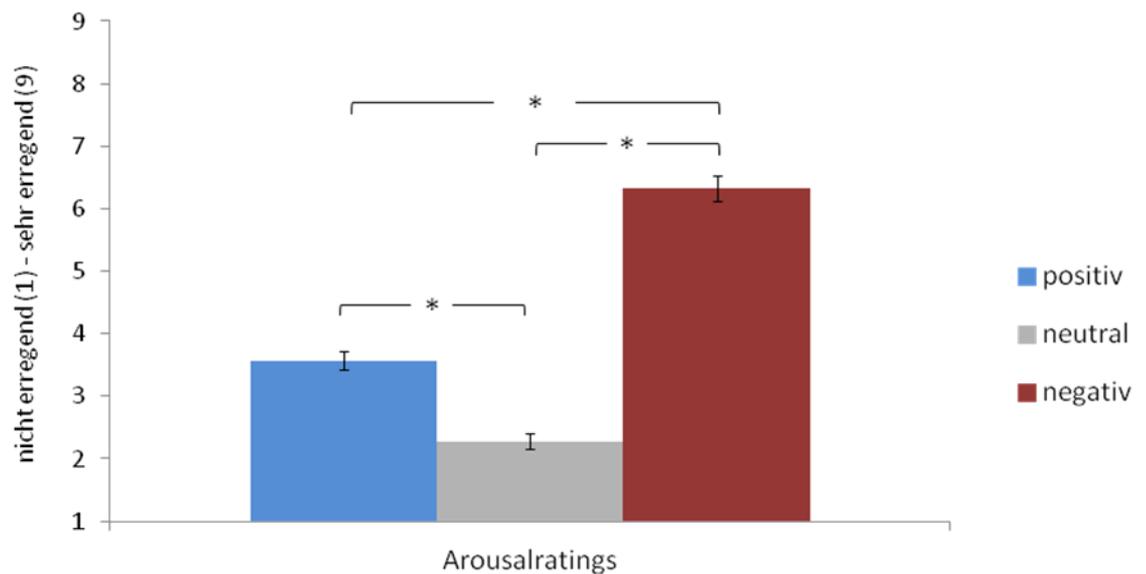


Abbildung 26: Subjektive Ratings hinsichtlich des Arousallevels in Studie 3. Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .001$ (Bonferroni-korrigiert)

4.2.2 Eye Tracking-Ergebnisse

Focus High-Arousal: In der Bedingung, in der die Aufmerksamkeit der Probanden gezielt auf hoch-emotionale Stellen der Bilder gelenkt wurde, zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Sakkadenlatenz zwischen den Bildkategorien ($F(2,136) = 4,44, p < .05$). Wie in *Abbildung 27* verdeutlicht wurde, lösten die Probanden ihren Blick langsamer von negativen im Vergleich zu neutralen Bildern ($p < .05$). Bei den positiven Bildern zeigte sich eine mittlere Latenz. Sie unterschieden sich jedoch nicht zu neutralen ($p = .427$) oder negativen Bildern ($p = .286$). In dieser Bedingung zeigte sich keine Genotyp-Effekt ($F(2,68) = 0,53, p = .591$) und auch keine signifikante Interaktion zwischen Valenz und Genotyp ($F(4,136) = 0,55, p = .703$).

Focus Low-Arousal: In der Bedingung, in der die Aufmerksamkeit hingegen auf wenig emotionale Stellen der Bilder gelenkt wurde, ergab sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Bildvalenzen ($F(2,136) = 0,52, p = .598$). Auch zeigte sich in dieser Bedingung kein Einfluss des Genotyps ($F(2,68) = 1,04, p = .358$) noch eine Einfluss des Genotyps in Verbindung mit der Valenz der Bilder ($F(4,136) = 1,62, p = .173$).

No Focus: In der dritten Bedingung war den Versuchspersonen nicht vorgegeben, auf welche Stelle sie ihre Aufmerksamkeit lenken sollten. In diesem

Fall unterschieden sich die Sakkadenlatenzen für die Bilder hinsichtlich der Valenzkategorien wieder signifikant ($F(1.80, 122.47) = 3,55, p < .05$). Wie in *Abbildung 27* zu sehen ist, ist das Muster gleich zur High-Arousal-Bedingung: Die Probanden lösten ihren Blick langsamer von negativen im Vergleich zu neutralen Bildern ($p < .05$). Bei den positiven Bildern zeigte sich auch in dieser Bedingung eine mittlere Latenz und die positiven Bilder unterschieden sich wiederum nicht von neutralen ($p = .884$) oder negativen Bildern ($p = .483$). Der *COMT*-Genotyp der Versuchspersonen hatte keinen Einfluss auf die Blickbewegungslatenzen ($F(2,68) = 0,79, p = .079$). Auch ergab sich keine signifikante Interaktion zwischen Genotyp und Valenz ($F(3.60, 122.47) = 2,17, p = .083$).

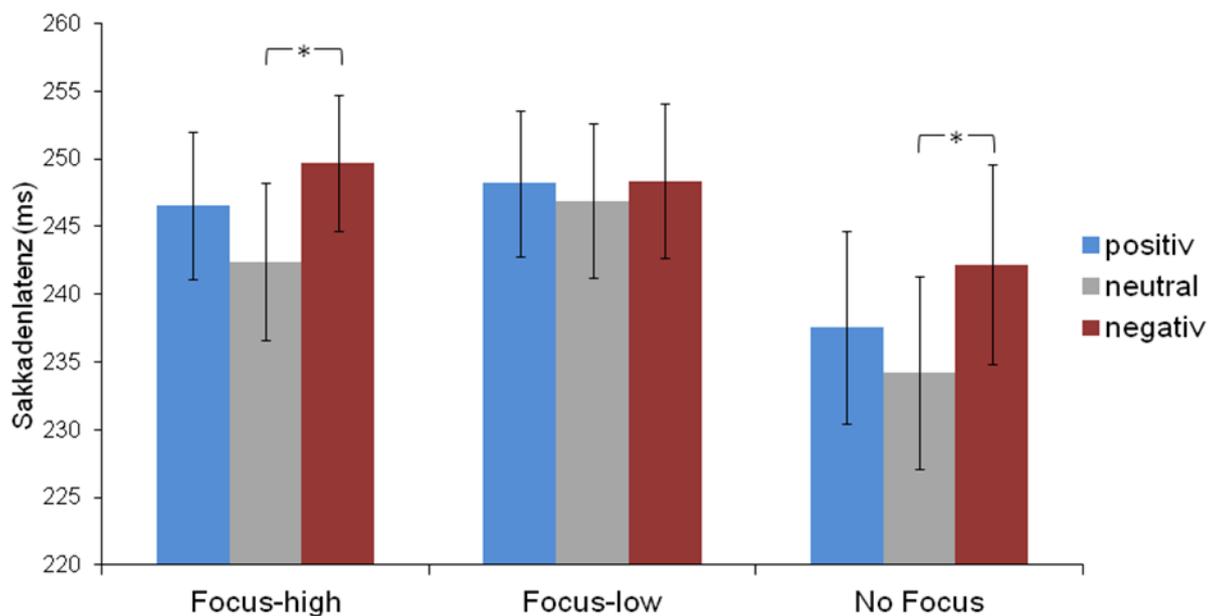


Abbildung 27: Valenzeffekte in den unterschiedlichen Aufmerksamkeitsbedingungen in Studie 3.

Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab; * $p < .05$ (Bonferroni-korrigiert)

4.2.3 Zusammenhang zwischen Depressivität bzw. Trait Anxiety und Sakkadenlatenzen

Um zu überprüfen, ob die Genotypunterschiede in den Sakkadenlatenzen nicht mit dem Depressivitätsniveau, gemessen durch den ADS, bzw. generellen Angstlevel, gemessen durch den STAI-X2, zusammenhängen, wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen den Mittelwerten für den positiven Affekt des PANAS und den einzelnen Sakkadenlatenzen berechnet. Wie *Tabelle 10* und *Tabelle 11* zu entnehmen ist, ergibt sich in keiner Bedingung

ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Sakkadenlatenzen und den beiden Fragebogenergebnissen.

Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten zwischen den Mittelwerten der Skala für ADS und den Sakkadenlatenzen über alle Probanden von Studie 3

	<i>High-Arousal</i>	<i>Low-Arousal</i>	<i>No Focus</i>
<i>Positiv</i>	.10	.11	.08
<i>Neutral</i>	.04	.05	.01
<i>Negativ</i>	.14	.19	.04

Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten zwischen den Mittelwerten der Skala für Trait Anxiety des STAI und den Sakkadenlatenzen über alle Probanden von Studie 3

	<i>High-Arousal</i>	<i>Low-Arousal</i>	<i>No Focus</i>
<i>Positiv</i>	.07	.07	.03
<i>Neutral</i>	.04	.06	-.02
<i>Negativ</i>	.08	.14	.05

Daraus ist zu schließen, dass die Unterschiede im Depressivitätsniveau und dem generellen Trait Anxiety Level nicht im Zusammenhang mit den Sakkadenlatenzen stehen und somit ist auch wahrscheinlich davon auszugehen, dass die Genotypunterschiede nicht durch Unterschiede in der Depressivität oder Trait Anxiety verursacht wurden.

4.3 Zusammenfassung

In der letzten Studie dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob der bisher gefundene *COMT*-Genotyp-Effekt durch die selektive Aufmerksamkeit auf spezifische Bildausschnitte verursacht werden könnte.

In der dritten Studie wurde die Bildauswahl aus Studie 1 verwendet. Dementsprechend zeigten sich ähnliche subjektive Bewertungen. Die positiven Bilder wurden am angenehmsten bewertet und unterschieden sich diesmal auch signifikant zu den neutralen Bildern. Die negativen Bilder wurden am unangenehmsten bewertet und unterschieden sich zudem auch signifikant von den positiven und neutralen Bildern. Bei den Arousalratings ergaben sich ähnliche Werte wie in der ersten Studie: Die neutralen Bilder wurden am wenigsten erregend und die negativen Bilder am stärksten erregend eingeschätzt. Die positiven Bilder lagen hinsichtlich der Erregungsratings zwischen den neutralen und den negativen Bildern. Der mittlere Wert für die positiven Bilder war niedriger als in der zweiten Studie und entsprach der

Einschätzung aus der ersten Studie. Dies bedeutet, dass das verwendete Bildersetz zwar besser innerhalb der Dimension Valenz trennt, sich so jedoch positive und negative Bilder in ihrem Erregungslevel unterscheiden.

In den Blickbewegungsergebnissen hat sich gezeigt, dass in der High-Focus- und der No Focus-Bedingung die Bildkategorien die Sakkadenlatenz beeinflussen haben. In diesen beiden Bedingungen brauchten die Probandinnen länger, um ihren Blick von negativen Bildern zu lösen im Vergleich zu neutralen Bildern. In der Low-Focus-Bedingung, in der die Aufmerksamkeit der Versuchspersonen auf möglichst neutrale Bildausschnitte gelenkt wurde, unterschieden sich die Sakkadenlatenzen bei positiven, negativen und neutralen Bildern nicht. Daraus lässt sich schließen, dass die Fokussierung tatsächlich einen Einfluss auf die Bildverarbeitung und so auch Disengagementprozesse haben und die Fokussierung erfolgreich durch die hier verwendete Methode manipuliert werden kann (vgl. auch *Tabelle 12*). Dieses Ergebnis bedeutet weiterhin, dass eine Aufmerksamkeitsfokussierung nicht nur mit EKP wie der LPP (Dunning & Hajcak, 2009; Hajcak, et al., 2009), sondern auch mit Blickbewegungen im Zusammenhang stehen. In dieser Studie wurden in der Low-Focus-Bedingung im Gegensatz zu vorherigen Studien (Dunning & Hajcak, 2009) die Aufmerksamkeit auch auf neutrale Hintergrundbereiche der Bilder gelenkt. Bei der High-Focus-Bedingung wurde die Aufmerksamkeit verstärkt auf Objekte, z.B. den Kopf einer Schlange oder eine Wunde gelenkt. Dies lässt die Interpretation offen, dass allein der Unterschied Objekt versus Hintergrund die unterschiedlichen Ergebnisse in der Low bzw. der High-Focus-Bedingung hervorgerufen hat. Allerdings kann eingewendet werden, dass das gleiche Muster bezüglich der Valenz auch in der No Focus-Bedingung ohne Fokussierungshinweise zu sehen war. Zudem zeigte sich ein Unterschied zwischen emotionalen und neutralen Bildern in der High-Focus-Bedingung, obwohl bei allen Bildkategorien sowohl emotional als auch neutral in der High-Focus-Bedingung die Aufmerksamkeit auf Objekte gerichtet wurde. Es scheint auch in Bezug auf die Aufmerksamkeitslokation als mögliche Emotionsregulationsstrategie plausibel, dass gerade die neutralste Stelle eines Bildes wie der Hintergrund zur Emotionsregulation ausgewählt wird und nicht ein Objekt, das möglichst neutral ist.

Im Gegensatz zu den ersten zwei Studien hatte der *COMT*-Genotyp in der Interaktion mit dem Faktor Valenz in dieser Studie in der No Focus-Bedingung keinen Einfluss auf die Sakkadenlatenz. Somit kann die Hypothese $H_{1_Studie3}$ nicht verifiziert werden. Auch in den beiden Focus-Bedingungen zeigt sich kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Genotyp und Valenz. Somit ist auch die Hypothese $H_{2_Studie3}$ falsifiziert. Die dritte Hypothese $H_{3_Studie3}$ für die Focus-Low-Bedingung kann zwar bestätigt werden, da die Interaktion nicht signifikant wurde, jedoch ist dieses Ergebnis irrelevant, da sich auch in den beiden anderen Bedingung kein Genotyp-Effekt gezeigt hat. Das nicht-signifikante Ergebnis in der Focus-High-Bedingung wäre relevant gewesen, wenn sich eine signifikante Interaktion in der No Focus-Bedingung gezeigt hätte. Denn hätten sich die Genotypgruppen in der High-Focus-Bedingung nicht unterschieden, aber in der No Focus-Bedingung wäre es wahrscheinlich gewesen, dass eine unterschiedliche Selektion die Ursache für den Genotyp-Effekt darstellt. Dieser Rückschluss wäre jedoch nur möglich gewesen, wenn in der No Focus-Bedingung ein Effekt des Genotyps aufgetreten wäre. So stellt dieses Ergebnis die Ergebnisse der vorangehenden Studien grundsätzlich in Frage. Die verschiedenen Interpretationsvarianten in Abhängigkeit der Bedingung sind nochmals in einer Übersicht in *Tabelle 12* dargestellt.

Möglicherweise sind auch methodische Unterschiede im Vergleich zu den anderen Studien dafür verantwortlich, dass sich in dieser Studie kein Einfluss des *COMT*-Genotyps in den Ergebnissen zeigt. Zum einen mussten in dieser Studie die Probandinnen nur Prosakkaden ausführen und die Präsentationsdauer der Bilder wurde nicht mehr variiert. Dies könnte dazu geführt haben, dass die Probandinnen sich weniger anstrengen mussten, da sie abschätzen konnten, nach welcher Zeit der periphere Reiz erscheint und sie dann nur eine einfache prosakkadische Augenbewegung ausführen mussten. Dies wäre ein Deckeneffekt, ähnlich wie er bei starker Müdigkeit der Versuchspersonen auftreten kann. Müdigkeit dürfte in dieser Studie nicht als Erklärung dienen, da der Versuch zeitlich sehr kurz gehalten war und die Vorbereitungszeit wesentlich kürzer war als in Studie 2. In dieser Studie war die No Focus-Bedingung den Focus-Bedingungen nachgeschaltet. Ähnlich wie in Studie 2 wäre zu überlegen, ob die vorangehenden Bedingungen einen Einfluss auf die letzte Bedingung gehabt haben könnten. Ein weiterer Unterschied in

dieser Studie im Vergleich zu den anderen Studien war die Gruppengröße. Insgesamt waren die Gruppen in allen drei Genotypgruppen größer, aber besonders in der heterozygoten Gruppe waren mehr Versuchspersonen als in beiden homozygoten Gruppen, d.h. die Gruppengrößen war stärker ungleich verteilt als in den Studien davor. Natürlich ist eine größere Stichprobengröße von Vorteil, um zufällige Effekte ausschließen zu können. Dennoch sind unterschiedliche Gruppengrößen bei einer ANOVA für die statistische Analyse und deren Aussagekraft ungünstig.

Tabelle 12: Übersicht, welche verschiedenen Interpretationsmöglichkeiten für die wahrscheinlichen Valenz- und Interaktionseffekte zwischen Genotyp und Valenz in dieser Studie möglich gewesen wären.

	<i>No Focus</i>	<i>Focus-High</i>	<i>Focus-Low</i>	<i>Interpretation</i>
Haupteffekt Valenz	Valenzeffekt	Valenzeffekt	Kein Valenzeffekt	Emotionsmanipulation durch Aufmerksamkeitslenkung erfolgreich
	Valenzeffekt	Kein Valenzeffekt	Kein Valenzeffekt	Aufmerksamkeitslokation unterdrückt generell Emotionsverarbeitung
	Kein Valenzeffekt	Kein Valenzeffekt	Kein Valenzeffekt	Paradigma nicht wirksam
Interaktion Valenz x Interaktion	Signifikante Valenz X Genotyp-Interaktion	Signifikante Valenz X Genotyp-Interaktion	Signifikante Valenz X Genotyp-Interaktion	Der <i>COMT</i> -Genotyp hat generell eine Auswirkung auf räumliche Disengagementprozesse-unabhängig von der Aufmerksamkeitslokation.
	Signifikante Valenz X Genotyp-Interaktion	Signifikante Valenz X Genotyp-Interaktion	Keine Signifikante Valenz X Genotyp-Interaktion	Der <i>COMT</i> -Genotyp wird durch eine Aufmerksamkeitslokation auf bestimmte Bildteile hervorgerufen.
	Keine Signifikante Valenz X Genotyp-Interaktion	Keine Signifikante Valenz X Genotyp-Interaktion	Keine Signifikante Valenz X Genotyp-Interaktion	Der <i>COMT</i>-Genotyp hat generell keine Auswirkung auf räumliche Disengagementprozesse

Die Interpretationsvarianten, die sich in der Ergebnissen der dritten Studie zeigten, wurden fett markiert

In dieser Studie konnte gewährleistet werden, dass der Menstruationszyklus der weiblichen Probandinnen nicht als mögliche Erklärung für Gruppenunterschiede herangezogen werden kann, da alle Probandinnen sich in der Einnahmephase eines hormonellen Kontrazeptivums befanden. Zwar unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich Fragebogenerhebungen zu

Depressivität und Trait Angst, jedoch waren die Fragebogenergebnisse nicht systematisch mit den Sakkadenlatenzen assoziiert. Da jedoch insgesamt keine Gruppenunterschiede in den Sakkadenlatenzen gefunden werden konnte, sind auch Gruppenunterschiede in Fragebogenerhebungen und Menstrationszyklus nur von nebensächlicher Bedeutung.

5 Gesamtdiskussion

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus räumliche Disengagementprozesse bei negativen Reizen beeinflusst. Es wurde vermutet, dass Met-Allel-Träger des *COMT* Polymorphismus länger brauchen, um ihren Blick von negativen Bildern zu lösen als Val-Allel-Träger. Dafür wurden folgende spezifischen Hypothesen aufgestellt:

H_{1_Gesamt}: In einer prosakkadischen Blickbewegungsaufgabe zeigen homozygote Met-Allel-Träger längere Sakkadenlatenzen als homozygote Val-Allel-Träger bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern. Der Zusammenhang mit dem Met-Allel ist linear.

H_{2_Gesamt}: Dieser Unterschied in der Prosakkadenbedingung ist selektiv für negative Reize im Vergleich zu neutralen Reizen.

H_{3_Gesamt}: In einer antisakkadischen Blickbewegungsaufgabe unterscheiden sich homozygote Met-Allel-Träger in ihren Sakkadenlatenzen von homozygoten Val-Allel-Trägern bei negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern.

Dieses defizitäre Disengagement könnte möglicherweise der zugrundeliegende Prozess für die erhöhte psychophysiologische Reaktivität auf negative Stimuli sein, die in mehreren Studien gefunden wurde (Drabant, et al., 2006; Herrmann, et al., 2009; Montag, et al., 2008; Rasch, et al., 2010; Smolka, et al., 2007; Smolka, et al., 2005; L. M. Williams, et al., 2010).

Um diese Hypothesen zu testen, wurden drei Studien mit einem adaptierten emotionalen Antisakkadenparadigma durchgeführt. In der ersten Studie wurden einer weiblichen Stichprobe emotionale und neutrale Bilder präsentiert, von denen die Probandinnen ihren Blick nach 500 ms, 1250 ms und 2000 ms lösen sollten. Es wurde sowohl eine prosakkadische als auch eine antisakkadische Bedingung eingesetzt. Als abhängige Variable wurde die Sakkadenlatenz mittels Blickbewegungsmessung erhoben. Auch in der zweiten Studie sollten die Probandinnen Pro- und Antisakkaden ausführen und der Square Onset lag bei 500 ms und 2000 ms. In der zweiten Studie wurde zusätzlich zur Sakkadenlatenz die EPN und die LPP mit Hilfe einer EEG-Messung untersucht. Zudem wurde in dieser Studie zusätzlich eine

Passive Viewing-Aufgabe eingeführt, bei der wie in der Antisakkadenaufgabe die EPN und die LPP analysiert wurden. In der dritten Studie mussten die weiblichen Versuchspersonen nur noch Prosakkaden nach einer Präsentationsdauer von 500 ms ausführen. In dieser Studie wurde außerdem durch die Manipulation der Aufmerksamkeitslokation getestet, inwieweit Unterschiede zwischen den Genotypgruppen durch eine selektive Aufmerksamkeit auf spezifische Bildausschnitte verursacht werden. Zusätzlich sollten bei allen Studien die Probandinnen die eingesetzten Reize auf den Dimensionen Valenz und Erregung subjektiv bewerten.

Die aufgestellte Hypothese H_{1_Gesamt} konnte in keiner der drei Studien bestätigt werden, auch wenn in zwei der Studien ein Einfluss des Genotyps auf die Ergebnisse gefunden werden konnte. Es zeigte sich jedoch nicht wie erwartet ein linearer Effekt in Abhängigkeit eines Allels, sondern ein u-förmiger Zusammenhang. Beide homozygoten Gruppen zeigten eine erhöhte Reaktivität auf emotionale Bilder im Vergleich zur heterozygoten Gruppe. In der ersten Studie war in der prosakkadischen 1250 ms- und 2000 ms-Bedingung sowie deskriptiv auch in der 500 ms-Bedingung (Gschwendtner, et al., 2012) bei beiden homozygoten Genotypgruppen die Differenz der Sakkadenlatenzen zwischen negativen und neutralen Bildern größer als bei der heterozygoten Gruppe. Dieser Unterschied konnte nicht bei positiven Bildern festgestellt werden. In der zweiten Studie zeigte sich ein ähnliches Muster in der prosakkadischen 500 ms-Bedingung bei der EPN, jedoch in diesem Fall sowohl bei positiven als auch negativen Bildern, womit auch die Hypothese H_{2_Gesamt} nicht bestätigt werden konnte. Wenn die heterozygote Gruppe eines Polymorphismus, der mit einem einzelnen Gen assoziiert ist, einen signifikant unterschiedlichen Effekt im Vergleich zu beiden homozygoten Gruppen zeigt, wird dies als molekularer Heterosiseffekt bezeichnet (Comings & MacMurray, 2000). Auf diesen Heterosiseffekt soll im folgenden Kapitel eingegangen werden.

5.1 Heterosiseffekt und COMT

Ein Heterosiseffekt kann entweder positiv sein, wenn die abhängige Zieleigenschaft stärker ausgeprägt ist in der heterozygoten Gruppe als in den homozygoten Gruppen, oder er kann negativ sein, wenn die abhängige

Zieleigenschaft niedriger in der heterozygoten Gruppe ausgeprägt ist als in beiden homozygoten Gruppen. Comings und MacMurray (2000) nennen in ihrem Review verschiedene Beispiele für molekulare Heterosiseffekte beim Menschen wie den u-förmigen Zusammenhang zwischen Variationen im DRD2 Gen und Alkoholismus. Der molekulare Heterosiseffekt kann auf verschiedenen Ebenen agieren wie der Ebene der Genregulation, der Ebene von Proteininteraktionen oder sogar der Ebene der ganzen Zelle sowie des ganzen Organs. Beim *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus wurden bisher jedoch sowohl auf Proteinebene als auch Organebene kein Heterosiseffekt gefunden, sondern eindeutig lineare Zusammenhänge: Auf Proteinebene konnte in humanem Post-Mortem-Gewebe gezeigt werden, dass bei einer homozygoten Ausprägung von Met (Met/Met) COMT eine geringere Enzymaktivität aufweist als bei einer homozygoten Ausprägung von Val (Val/Val) (Chen, et al., 2004) und die heterozygote Ausprägung des COMT Gens (Val/Met) mit einer mittleren Enzymaktivität assoziiert ist (Weinshilboum, et al., 1999). Auf Organebene, nämlich dem Gehirn, zeigen sich zwar auch lineare Effekte, diese sind aber je nach Funktionsbereich gegenläufig. Bei rein kognitiven Prozessen ist auf der hirnhysiologischen Ebene das Val-Allel linear mit der Aktivierung im Präfrontalkortex assoziiert, was wiederum mit Defiziten in den Exekutivfunktionen verbunden ist (Mier, et al., 2010). Auch wenn also bei konsequent kognitiven und konsequent emotionalen Paradigmen kein Heterosiseffekt auftritt, könnte dies möglicherweise für Aufgaben, die sowohl kognitive als auch emotionale Komponenten enthalten, anders sein.

5.1.1 Aufgabenspezifität als Ursache des Heterosiseffekts

Ein Hinweis darauf, dass je nach Aufgabenart ein gegenläufiger Effekt beim *COMT*-Genotyp zu sehen sein kann, ist, dass auch bei bestimmten emotionalen Paradigmen das Val-Allel und nicht das Met-Allel zu einer erhöhten Reaktivität auf negative Stimuli führt. In der Studie von Kempton und Kollegen (Kempton, et al., 2009), in der gesunde Probanden emotionale und neutrale Gesichter benennen sollten (Labelling-Aufgabe), zeigten Val/Val-Allel-Träger eine höhere Aktivität in der Amygdala und angrenzenden temporalen polaren Regionen. Bei Aufgaben, bei denen die Versuchspersonen emotionale Bilder nur betrachten sollten (Smolka, et al., 2007; Smolka, et al., 2005) oder eine Matching-Aufgabe

(Drabant, et al., 2006) bearbeiten mussten, konnte eine erhöhte Aktivität in den präfrontalen Bereichen und limbischen System bei Met-homozygote Allel-Trägern festgestellt werden. Dieser Widerspruch kann durch eine Studie, die sich unabhängig von genetischen Einflüssen mit der Verarbeitung emotionaler Stimuli bei unterschiedlichen Aufgabenstellungen beschäftigt hat, aufgeklärt werden. Diese Studie hat gezeigt, dass Labelling-Aufgaben nicht mit Matching-Aufgaben zu vergleichen sind (Hariri, Bookheimer, & Mazziotta, 2000). In der Matching-Aufgabe wurde bei der Präsentation negativer Stimuli eine erhöhte Amygdala-Reaktion festgestellt. Bei einer Labelling-Aufgabe hingegen wurde bei der Präsentation negativer Stimuli eine erhöhte Aktivierung des rechten Präfrontalkortex, aber eine erniedrigte Amygdala-Aktivität gefunden. Die Autoren dieser Studie schließen aus diesen Ergebnissen, dass kortikale Strukturen wie der Präfrontalkortex emotionale Reaktionen, die wiederum durch subkortikale Strukturen wie die Amygdala moduliert werden, regulieren.

Übertragen auf den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus könnte dies bedeuten, dass je nach Aufgabentyp das Met oder Val-Allel von Vorteil ist. Wenn, wie schon in der Einleitung angedeutet, emotionale Reize bei Aufgaben verwendet werden, die keine kognitive Aktivität erfordern wie in einem Matching-Task oder auch einer Passive Viewing-Aufgabe, dann zeigen Met/Met-Allel-Träger eine höhere Reaktivität auf negative Stimuli (Drabant, et al., 2006; Smolka, et al., 2007; Smolka, et al., 2005; L. M. Williams, et al., 2010). Auf der anderen Seite, wenn die Aufgabe eine kognitive Anstrengung verlangt, dann sind Val/Val-Allel-Träger langsamer bzw. weniger effektiv, die Amygdala-Reaktion auf negative Stimuli zu unterdrücken aufgrund einer geringeren präfrontalen Effizienz (Kempton, et al., 2009). Dies führt dazu, dass z.B. bei Labelling-Aufgaben Val/Val-Allel-Träger eine stärkere Reaktion bei negativen Reizen zeigen. Diese Hypothese wird von den Ergebnissen einer Studie (Domschke, et al., 2012) in Frage gestellt, die wie Drabant und Kollegen (2006) eine Matching-Aufgabe durchgeführt haben, aber im Gegensatz zu Drabant et al. erhöhte Aktivierungen im PFK und in der Amygdala bei homozygoten Val-Allel-Trägern gefunden haben. Aber im Hinblick auf den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus scheint sich zumindest die Passive Viewing-Aufgabe konsistent von anderen Aufgaben abzugrenzen. Es wurde a priori angenommen, dass die adaptierte emotionale Antisakkadenaufgabe, die in dieser Arbeit eingesetzt wurde, einer

Passive Viewing-Aufgabe entspricht. Wenn man jedoch den zeitlichen Verlauf der Aufgabe näher betrachtet, muss diese Annahme revidiert werden. Bei der verwendeten Aufgabe gibt es zu Beginn eine Phase, in der das Bild wie in einer Passive Viewing-Aufgabe verarbeitet werden kann, bis der periphere Reiz in Form eines Quadrats oder eines Balkens erscheint. Um dann möglichst schnell eine pro- oder antisakkadische Blickbewegung ausführen zu können, sollten in diesem Moment emotionale Prozesse unterdrückt werden. Obwohl Val-homozygote und Met-homozygote Versuchspersonen beide langsamer waren als heterozygote Probandinnen, könnten unterschiedliche Prozesse zu den gleichen Ergebnissen geführt haben. Bei einer Homozygotität des Met-Allels erfolgte möglicherweise eine stärkere emotionale Reaktion, die es den Versuchspersonen erschwerte, sich von den negativen Reizen zu lösen. Bei einer Homozygotität des Val-Allels wird postuliert, dass zwar die emotionale Reaktion nicht stärker war als bei homozygoten Met-Allel-Trägern, diese Versuchspersonen konnten diese emotionale Reaktion jedoch weniger effizient inhibieren. Bei heterozygoten Versuchspersonen war möglicherweise das Zusammenspiel zwischen Präfrontalkortex und limbischen System ausgeglichener, so dass bei dieser Aufgabe, die sowohl emotionale als auch kognitive Komponenten enthält, heterozygote Versuchspersonen den stärksten Vorteil hatten. Diese Annahme würde jedoch auch entgegen der aufgestellten Hypothese bedeuten, dass Disengagementprozesse bzw. Sakkadenlatenzen die Konsequenz und nicht Ursache der bisher gefundenen Ergebnisse hinsichtlich des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus und emotionaler Verarbeitung sind, d.h. dass das Ungleichgewicht verschiedener Hirnprozesse zu Problemen im Disengagement führt und nicht Schwierigkeiten im Verschieben des Aufmerksamkeitsfokus zu erhöhten Aktivierungen in limbischen Bereichen. Zudem fügt sich diese Annahme nur zum Teil in die tonischen/phasischen Dopaminhypothese für COMT ein (Bilder, et al., 2004). Zwar wird auch hier angenommen, dass sich Variationen in *COMT* unterschiedlich auf kortikale und subkortikale Hirnareale auswirken, jedoch scheinen die Ergebnisse nicht primär mit Unterschieden in der kognitiven Flexibilität und Stabilität zusammenzuhängen, sondern vielmehr mit der Interaktion von kognitiven und emotionalen Prozessen. Allerdings war die emotionale Verarbeitung auch nicht Diskussionspunkt in der Hypothese von Bilder und Kollegen (2004).

5.1.2 Gen-Gen- oder Haplotypinteraktionen als Ursache des Heterosiseffekts

Es wurde bisher also die Annahme getroffen, dass Spezifität der Aufgabe den Heterosis-Effekt verursacht hat. Allerdings könnten auch Gen-Gen- oder Haplotyp-Interaktionen für die gefundenen Ergebnisse verantwortlich sein. Gen-Gen-Interaktionen können von der Transkription eines Gens bis hin zu Zellinteraktionen auftreten. Ein Beispiel für eine Gen-Gen-Interaktion, an der der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus beteiligt ist, ist eine Interaktion innerhalb des dopaminergen Systems mit dem D2-Rezeptor Polymorphismus DRD 2 (Gosso et al., 2008). Das DRD 2-Gen liegt auf Chromosom 11 q22 – q23. Die *DRD2 Taq IA* Polymorphismus hat Einfluss auf die Rezeptordichte. Beim A1-Allel des Polymorphismus konnte eine 30 – 40% Reduktion in der D2-Rezeptordichte festgestellt werden im Vergleich zum A2-Allel. In der Studie wurde bei einer dänischen Kohorte von 371 Kindern und einer weiteren Kohorte von 391 Erwachsenen die Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe erhoben. In Abhängigkeit des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus wurde ein positiver Heterosiseffekt festgestellt. Beide homozygoten Gruppen zeigten eine schlechtere Leistung in der Arbeitsgedächtnisaufgabe (Wechsler Intelligence Scale). In der Interaktion mit dem DRD2 Polymorphismus ergab sich jedoch, dass dieser Heterosiseffekt nur in den Gruppen mit der niedrigen Rezeptordichte (A1/A2 und A1/A1) auftrat. Dieser Effekt war stärker bei den Erwachsenen als bei den Kindern ausgeprägt. Dass der Einfluss des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus unterschiedlich bei Kindern und Erwachsenen ist, konnte auch in einer anderen Studie festgestellt werden. Dumontheil und Kollegen (Dumontheil et al., 2011) zeigten, dass eine bessere Leistung in Arbeitsgedächtnisaufgaben assoziiert mit dem Met-Allel erst ab einem Alter von 10 Jahren auftritt.

Im Gegensatz zu einer Gen-Gen-Interaktion werden bei Haplotypanalysen Interaktionen in genetischen Variationen untersucht, die eng gekoppelt auf einem DNA-Molekül vorkommen und sehr selten durch Rekombinationen getrennt werden (Knippers, 2006). Meyer-Lindenberg et al. (2006) untersuchten den Zusammenhang zwischen einem 3-SNP Haplotyp des COMT Gens und der präfrontalen Aktivierung bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe. In der Studie wurden drei funktionale Einzelnukleotidpolymorphismen verwendet: Der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus (rs 4680), der im Fokus dieser Arbeit

steht, ein P2 Promoter Polymorphismus (rs2097603) und ein Polymorphismus in der 3' Region (rs165599). Die Ergebnisse zeigten, dass COMT einen Einfluss auf präfrontale Funktionen hat. Wurde nur der Einfluss des *Val₁₅₈Met* Polymorphismus betrachtet, ergab sich ein linearer Zusammenhang zwischen präfrontaler Aktivierung und dem Val-Allel. In Abhängigkeit des zweiten Polymorphismus zeigte sich jedoch ein u-förmiger Verlauf, bei dem je nach Ausprägung des Promoter-Polymorphismus beim Val- und Met-Allel eine vergleichbar große Aktivierung zu finden war. In Verbindung mit dem dritten Polymorphismus war die präfrontale Aktivierung gänzlich nonlinear.

Beide genannten Beispiele zu möglichen Gen-Gen-Interaktionen oder Haplotypeffekten bezogen sich auf die Arbeitsgedächtnisleistung bzw. die präfrontale Aktivierung ausgelöst durch Arbeitsgedächtnisaufgaben. In dieser Studie wurde jedoch die emotionale Verarbeitung untersucht. Nichtsdestotrotz können nonlineare Einflüsse des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus auf die kognitive Leistung, den gefundenen Heterosiseffekt in dieser Studie hervorgerufen haben. Zudem wäre es auch denkbar, dass Haplotyp- oder Gen-Gen-Interaktionen auch Heterosiseffekte in der emotionalen Verarbeitung hervorgerufen haben. Ein Hinweis dafür wäre, dass ein Heterosiseffekt nicht nur in der Antisakkadenaufgabe gefunden wurde, sondern zumindest in Kontrasttests auch in der Passive Viewing-Aufgabe, in der die Bilder nur betrachtet werden sollten, ohne dass zusätzlich Blickbewegungen ausgeführt werden mussten. Für eine Analyse in Verbindung mit weiteren Polymorphismen ist jedoch die Stichprobengröße in allen drei Studien zu klein und daher kann der Einfluss weiterer genetischer Variablen nicht ausgeschlossen werden. Ob nun die spezifische Aufgabe, die in dieser Studie verwendet wurde, den Heterosiseffekt hervorgerufen hat oder die genetische Verteilung in der Stichprobe, kann somit nicht geklärt werden. Es erscheint aber plausibel, dass bei Aufgaben, die sowohl kognitive als emotionale Komponenten enthalten, die heterozygote Ausprägung des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus von Vorteil ist, wenn das Met-Allel zu einer stärkeren Reaktivität bei negativen Stimuli führt und das Val-Allel zu einer schlechteren kognitiven Leistung.

5.1.3 Weitere Hinweise für einen Heterosiseffekt bei *COMT*

Obwohl bisher bei klassischen Paradigmen zu kognitiven und emotionalen Verarbeitungsprozessen kein Heterosiseffekt in Abhängigkeit des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus gefunden wurde, gibt es Anzeichen für einen Heterosiseffekt bei der Erkrankung der Schizophrenie. Costas und Kollegen (Costas et al., 2011) konstatierten in einer Metaanalyse, die 51 Studien und damit 13 894 schizophrene Patienten sowie 16 087 Kontrollprobanden einschloss, dass die heterozygote Ausprägung des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus einen protektiven Effekt bei der schizophrenen Erkrankung haben kann. In südwesteuropäischen Stichproben war dieser Heterosiseffekt stärker ausgeprägt. In einer weiteren Studie (Jones et al., 2001) zeigte sich, dass aggressives Verhalten bei *COMT*-heterozygoten Schizophrenen weniger häufig auftrat als bei homozygoten Schizophrenen. Auch in diesem Fall scheint eine Heterozygotität beim *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus eine protektive Wirkung zu haben. Wenn auch nur tendenziell signifikant, scheint eine heterozygote Ausprägung auch mit einem geringeren Auftreten tardiver Dyskinesien bei Schizophrenen assoziiert zu sein (Kang et al., 2008). Tardive Dyskinesien sind Bewegungsstörungen, die meist im Gesichtsbereich auftreten, und wahrscheinlich durch eine Langzeiteinnahme von antipsychotischen Medikamenten verursacht wird. Die tardiven Dyskinesien gehören mit zu den schwersten Nebenwirkungen bei der Einnahme von Neuroleptika und können irreversibel sein. Neben den schizophrenen Erkrankungen wurde desweiteren ein Heterosiseffekt beim *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus in Verbindung mit der Rückfälligkeit in der Abstinenz von Metamphetaminabhängigen gefunden (Hosak, Horacek, Beranek, & Cermakova, 2007). In diesem Fall wurde jedoch kein protektiver Effekt festgestellt, sondern eine höhere Rückfälligkeitsrate in der heterozygoten Gruppe im Vergleich zu beiden homozygoten Gruppen. Metamphetamin greift ins das dopaminerge System ein und auch bei der Schizophrenie wird als Hauptursache ein Ungleichgewicht im Dopaminsystem vermutet. Wie schon zu Beginn diese Arbeit beschrieben, wird angenommen, dass der Zusammenhang zwischen Dopamin und PFK-Funktionen umgekehrt u-förmig und nicht linear ist, d.h. sowohl zu wenig als auch zu viel Dopamin wirken sich negativ auf die Leistung des Präfrontalkortex aus (Goldman-Rakic, 1998; G. V. Williams & Goldman-Rakic, 1995). Das Ergebnis in der Studie von

Mattay und Kollegen (2003) deutete allerdings darauf hin, dass die Variationen des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus eher auf der linken Seite des umgekehrt u-förmigen Verlaufs anzuordnen sind und sich damit als linearer Verlauf darstellt. Allerdings bezog sich diese Studie von Mattay und Kollegen (2003) nur auf die präfrontale Aktivierung beim Wisconsin Card Sorting Task und es wäre möglich, dass je nach Aufgabenstellung oder Erkrankung, wenn nicht nur die Effektivität präfrontaler Hirnbereiche im Vordergrund steht, sich die Variationen des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus auch mittig im umgekehrt u-förmigen Verlauf platzieren, womit die heterozygote Gruppe am Optimum der dopaminergen Signalübertragung anzusiedeln wäre.

5.1.4 Schlussfolgerungen aus dem Heterosiseffekt

Der Heterosiseffekt für den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus dieser und anderer Studien zeigt, wie wichtig es ist, Ergebnisse separat für alle drei Genotypvarianten zu betrachten. In mehreren Studien (Colzato, et al., 2010; Domschke, et al., 2008; Lonsdorf, et al., 2011) wurden Gruppen nach Auftreten eines Allels gebildet, so dass z.B. eine Gruppe aus Met/Met- und Met/Val-Allel-Trägern bestand und die zweite Gruppe aus Nicht-Met-Allel-Trägern, also Val/Val-homozygoten Probanden. Auf diese Weise können mögliche Heterosiseffekte unerkannt bleiben und es zeigen sich stattdessen keine Unterschiede zwischen den Genotypgruppen oder ein linearer Effekt verursacht durch die heterozygote Gruppe. Die Einteilung in drei statt zwei Gruppen erschwert zwar die Durchführung von Genotypstudien insofern, als dass die Stichprobenzahl insgesamt erhöht werden muss, um die nötige statistische Power zu erreichen, aber nur so können Heterosiseffekte entdeckt werden. Ein weiteres methodisches Problem ist die Analyse von „allele dose-dependent effects“: In diesem Fall werden in fMRT-Studien (Bishop, et al., 2006; Drabant, et al., 2006; Lelli-Chiesa, et al., 2011; Smolka, et al., 2007; Smolka, et al., 2005) die Hirnaktivität mit der Auftretenshäufigkeit eines Allels korreliert (0, 1, 2). Durch diese Analyseverfahren können zwar lineare Effekte festgestellt werden, Heterosiseffekte werden jedoch nicht erkannt.

Der Heterosiseffekt zeigte sich jedoch nicht durchgängig in allen drei Studien dieser Arbeit und lässt somit an der Validität des möglichen Heterosiseffekts zweifeln. Auf der Ebene der Blickbewegungsmessung konnte die

Wechselwirkung zwischen dem *COMT*-Genotyp und der Valenz der präsentierten Reize, die sich in der ersten Studie zeigte, weder in der zweiten noch in der dritten Studie repliziert werden. Dies könnte daran liegen, dass diverse Randbedingungen im Vergleich zur ersten Studie verändert wurden. In der zweiten Studie wurde zum einen ein leicht verändertes Bilderset verwendet und zum anderen dauerte die Versuchsvorbereitung durch den parallelen Einsatz einer EEG- und Blickbewegungsmessung wesentlich länger. In der dritten Studie wurde zwar das gleiche Bilderset aus Studie 1 eingesetzt, aber in dieser Studie mussten die Probandinnen nur eine prosakkadische Blickbewegung ausführen und als Square Onset wurden nicht zwei oder drei Zeitperioden verwendet, sondern nur eine, die immer 500 ms dauerte. Diese Faktoren könnten dazu geführt haben, dass kein Heterosiseffekt auftrat. Das würde aber auch bedeuten, dass der Heterosiseffekt nur unter sehr spezifischen Bedingungen auftritt, was wiederum die Aussagekraft des gefunden Effektes stark einschränken würde. Auch auf der Ebene der EKP kann die gefundene Interaktion in Frage gestellt werden. Zwar unterstützte das Ergebnis in der EPN in der prosakkadischen Bedingung bei einem Square Onset von 500 ms die Blickbewegungsergebnisse aus Studie 1, aber es bleibt fraglich, warum sich dieser Effekt nicht auch bei einem prosakkadischen Square Onset von 2000 ms zeigte. Da der Square Onset randomisiert wurde, sollte davon ausgegangen werden, dass die Probandinnen nach einer Verarbeitungszeit von ca. 220 ms immer gleich auf einen Reiz reagieren würden, unabhängig davon, ob nun eine Blickbewegung im Anschluss daran nach weiteren ca. 280 ms oder 1780 ms verlangt wurde. Eine Erklärung für diese nicht-signifikanten Ergebnisse wäre möglicherweise eine mangelnde Teststärke.

5.2 *Genotyp-Analysen und statistische Power: Ein Problem?*

Eine zu geringe Teststärke führt dazu, dass sehr kleine, jedoch vorhandene Effekte aufgrund einer zu kleinen Stichprobengröße nicht gefunden werden können. Gerade im Forschungsbereich der Endophänotypenkonzepte wird die Teststärke und damit einhergehend die Stichprobengröße kritisch diskutiert. Es wird davon ausgegangen, dass einzelne genetische Variationen, verursacht durch Einzelnukleotidpolymorphismen, nur einen kleinen Teil an der Varianzaufklärung bei psychischen Erkrankungen beitragen, da diese Art von

Erkrankungen zum einen eine komplexe genetische Architektur aufweisen und zum anderen multikausal verursacht werden (Flint & Munafo, 2007; Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006). Flint und Kollegen (2007) konnten durch den Vergleich verschiedener Metaanalysen zeigen, dass die Effektstärke für den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus bei Untersuchungen auf der Verhaltensebene wie dem Wisconsin Card Sorting Test nicht größer ist als bei einer Erkrankung, z.B. der Schizophrenie selbst. Allerdings wird auch die Meinung vertreten, dass nicht Messungen auf der Verhaltensebene, sondern Messungen auf psychophysiologischer oder bildgebender Ebene mehr Potential als Endophänotypmessung bestimmter Erkrankungen bieten (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006). Das läge daran, dass diese Erhebungen einen direkteren Effekt des genetischen Einflusses zeigen. Im Falle des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus konnte diese Überlegung bestätigt werden, da in einer Metaanalyse eindeutig ein Zusammenhang zwischen dem *COMT*-Genotyp und der präfrontalen Aktivierung bei Arbeitsgedächtnis- und Exekutivfunktionsaufgaben gefunden werden konnte (Mier, et al., 2010). Die hauptsächlich in dieser Arbeit verwendete Messmethode der Blickbewegungsmessung ist aber eigentlich eine Verhaltensmessung, auch wenn diese wahrscheinlich näher an der Ebene einer fMRT-Messung liegt als eine Reaktionszeitmessung. Hinzu kommt, dass das Paradigma, das in dieser Arbeit eingesetzt wurde, sowohl kognitive als auch emotionale Bereiche ansprach und daher komplexer war als z.B. simple Passive Viewing-Aufgaben. Daraus lässt sich zunächst einmal schließen, dass die Teststärke wahrscheinlich in den einzelnen Studien dieser Arbeit zu niedrig war und dass das möglicherweise dazu geführt hat, dass die Ergebnisse aus der ersten Studie nicht repliziert werden konnten. Wenn man nun die post-hoc geschätzte Teststärke (siehe *Tabelle 23* im Anhang) für die einzelnen Analysen betrachtet, sieht man, dass tatsächlich die Power beim reinen Vergleich der Genotyp-Gruppen (Haupteffekt Genotyp) in keiner Studie als ausreichend eingestuft werden kann. Die statistische Power erreichte höchstens 59%, lag aber meistens eher bei 20%. Daraus kann geschlossen werden, dass die Stichprobenzahl aller drei Studien zu niedrig war, um Unterschiede, sollten sie denn vorhanden sein, zwischen Genotypgruppen zu entdecken. Reine Genotypeffekte waren jedoch auch nicht Zielkriterium dieser Arbeit, sondern mögliche Wechselwirkungen zwischen dem

Genotyp und der jeweiligen Valenz der Bilder. Für diese Analyse einer möglichen Interaktion zwischen Genotyp und Valenz lag die post-hoc geschätzte Power wesentlich höher als für den reinen Genotyp-Effekt. Dies liegt daran, dass die Analyse der Interaktion Genotyp x Valenz Valenz als einen within-Faktor miteinschließt und die Korrelationen zwischen den einzelnen Stufen des within-Faktors Valenz sehr hoch sind. Sowohl in den nicht-signifikanten Interaktionsanalysen der ersten als auch der dritten Studie wurde die Power auf nahezu 100% geschätzt, d.h. es kann davon ausgegangen werden, hätte es einen Interaktionseffekt zwischen dem *COMT*-Genotyp und der Valenz der Bilder gegeben, wäre dieser Effekt entdeckt worden. In der zweiten Studie hingegen wurde in nur ca. 60% der nicht-signifikanten Analysen eine ausreichende Power von über 80% geschätzt und gerade in den prosakkadischen Bedingungen, in denen ein Effekt des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus erwartet wurde, waren die Teststärken zu niedrig. Es kann daher angenommen werden, dass die Stichprobengröße der zweiten Studie zu niedrig war, um die gefundenen Effekte in den prosakkadischen Bedingungen aus Studie 1 zu replizieren. Eine Erweiterung der Stichprobe in Studie 2 war jedoch aufgrund zeitlicher Einschränkungen nicht möglich. Die Teststärke war aber sowohl in Studie 1 als Studie 2 ausreichend, um zu zeigen, dass eine Interaktion zwischen Genotyp und Valenz wahrscheinlich nicht in der antisakkadischen Bedingung auftritt. Zudem zeigen die Poweranalysen, dass die Teststärke in Studie 3 ausreichend war, um mögliche Interaktionen in einer prosakkadischen Bedingung bei einem Square Onset von 500 ms zu entdecken. Da dies nicht der Fall war, scheint der Interaktionseffekt entweder ausgeprägter bei späteren Square Onset zu sein oder eine Varianz im Square Onset und ein Wechsel zwischen pro- und antisakkadischen Bedingungen ist notwendig, um Unterschiede zwischen den Genotypgruppen zu zeigen. Zusammengefasst bedeutet das somit, dass Studie 2 und 3 experimentelle Schwächen aufweisen, die eine Replikation der Blickbewegungsergebnisse aus Studie 1 erschwert haben. Allerdings zeigt der signifikante Effekt in der EPN in Studie 1 trotzdem, dass ein Heterosiseffekt beim *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus unter bestimmten Bedingungen in Betracht gezogen werden sollte.

5.3 Valenz oder Arousal?

Studien zum *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus zeigten bisher eine besondere Reaktivität der Met- bzw. Val-Allel-Träger auf negative Reize. Die Ergebnisse in Bezug auf positive Stimuli unterschieden sich hingegen nicht zwischen den Genotypgruppen (Herrmann, et al., 2009; Montag, et al., 2008; Rasch, et al., 2010; Smolka, et al., 2007; Smolka, et al., 2005). Auch in der ersten Studie dieser Arbeit ergab sich ein Unterschied in den Sakkadenlatenzen zwischen Genotypgruppen nur bei negativen Reizen. Allerdings wurden in dieser Studie die eingesetzten negativen Bilder auch als stärker erregend eingeordnet als die positiven Bilder. Dies bedeutet, dass nicht unbedingt nur die Valenz der Bilder (von angenehm bis unangenehm) den Unterschied zwischen positiven und negativen Bildern verursacht haben kann, sondern auch motivationale Aspekte der Bilder, gemessen durch das Arousallevel. In der zweiten Studie wurden stärker erregende positive Bilder eingesetzt, um so das Arousallevel an die verwendeten negativen Bilder anzugleichen. In den subjektiven Bewertungen wurden die positiven Bilder dann auch als stärker erregend eingestuft als die positiven Bilder aus der ersten Studie, aber dennoch unterschieden sie sich immer noch zu den negativen Bildern. Problematischerweise wurden die stärker erregenden positiven Bilder, bei denen erotische Motive gewählt wurden, nicht nur als erregender, sondern auch als weniger angenehm bewertet im Vergleich zur ersten Studie und unterschieden sich nicht mehr von den neutralen Bildern hinsichtlich dieser Bewegungsdimension. In dieser Studie zeigte sich der Heterosiseffekt in der EPN dann sowohl bei negativen als auch bei positiven Bildern. Man kann durch dieses Ergebnis nun vermuten, dass der motivationale Arousalaspekt zu den verlängerten Disengagementlatenzen in beiden homozygoten Gruppen in Studie 1 geführt hat und da in dieser Studie Arousal und Valenz stärker konfundiert waren, zeigt sich der Heterosiseffekt nur bei den negativen, aber auch stärker erregenden Bildern. Eine andere Erklärung dafür, warum der Heterosiseffekt in Studie 1 nur bei negativen oder in Studie 2 generell bei emotionalen Bildern auftrat, könnte die Messmethode sein. Bei der EPN und LPP unterscheiden sich in der Regel positive und negative Bilder nicht, aber beide emotionalen Kategorien unterscheiden sich in ihrer Amplitude von neutralen Bildern (Hajcak, et al., 2010). Daraus ist zu schließen, dass der Effekt bei diesen beiden EKP durch das Arousallevel bestimmt wird und nicht

durch die Valenz der Reize. Bei einer anderen Messmethode, dem Startle-Reflex, zeigt sich jedoch ein Negativity-Bias (M. M. Bradley, Cuthbert, & Lang, 1990; P. J. Lang, Bradley, & Cuthbert, 1990): Der Startle-Reflex ist gedämpft bei positiven Reizen und erhöht bei negativen Reizen, auch wenn das Arousallevel für positive und negative Stimuli vergleichbar ist. Der Startle-Reflex bei neutralen Reizen liegt zwischen dem bei positiven Reizen und dem bei negativen Reizen. Im Fall der Startle-Messung scheint somit die Valenz der Reize und nicht ihr Arousallevel einen Einfluss auf die Reaktion zu haben. Wenn man nun unabhängig vom *COMT*-Genotyp die Blickbewegungsergebnisse bei der adaptierten emotionalen Antisakkadenaufgabe, die in dieser Arbeit eingesetzt wurde, betrachtet, erkennt man zumindest in den prosakkadischen Bedingungen bei einem Square Onset von 500 ms und 1250 ms einen Arousaleffekt. In den antisakkadischen Bedingungen und der längsten prosakkadischen Bedingung zeigten sich z.T. verlängerte Sakkadenlatenzen für negative Reize und verkürzte Latenzen für positive Reize im Vergleich zu neutralen Bildern – also ein Effekt der Valenz. Da dieser Effekt jedoch nicht konsistent auftrat, kann jedoch angenommen werden, dass diese Ergebnisse eher Zufallseffekte sind. Auch bei bisherigen Studien zu räumlichen Disengagementprozessen, die die Dot-Probe oder den Emotional Spatial Cueing Task verwendet haben, hat sich bei gesunden Versuchspersonen kein Valenz-, sondern wenn, ein Arousaleffekt gezeigt (Bar-Haim, et al., 2007). Somit unterstützen die Ergebnisse des Paradigmas, welches in dieser Arbeit eingesetzt wurde, zumindest in den kurzen prosakkadischen Bedingungen diese Ergebnisse. Der Vorteil dabei ist, dass durch die Blickbewegungsmessung offene Disengagementprozesse sehr direkt erhoben werden, ohne den Einfluss vorheriger Engagementprozesse oder „Freezing“-Effekte bei negativen Stimuli. Dieser Disengagementeffekt kann sogar durch eine gezielte Aufmerksamkeitsfokussierung moduliert werden, wie die Ergebnisse der dritten Studie zeigen. Das bedeutet aber auch, dass die motivationale Salienz der Reize, manipuliert über das Arousallevel, generell zu verlängerten Sakkadenlatenzen führt und daher das unterschiedliche Arousallevel der Stimuli in der ersten Studie wahrscheinlich eher nicht dafür verantwortlich ist, dass der Heterosiseffekt nur bei negativen Reizen aufgetreten ist. Weiterhin zeigte sich in der zweiten Studie kein Zusammenhang zwischen den Sakkadenlatenzen und

den Amplituden in der EPN und LPP. Daher können die Effekte in den EKP wahrscheinlich unabhängig von den Blickbewegungen betrachtet werden.

5.4 *Prosakkaden vs. Antisakkaden*

In der antisakkadischen Bedingung wurde kein Einfluss des *COMT*-Genotyps und keine oder inkonsistente Effekte der Valenz auf die Sakkadenlatenzen gefunden. Damit muss auch H_{3_Gesamt} verworfen werden. Um korrekte antisakkadische Blickbewegungen auszuführen, muss zum einen die Aufgabeninstruktion im Arbeitsgedächtnis über den Block aufrechterhalten werden und zum anderen muss bei jedem Trial die reflexive Augenbewegung hin zum peripheren Reiz unterdrückt werden. Dies könnte eine Erklärung sein, warum im Gegensatz zu der prosakkadischen Bedingung keine bzw. inkonsistente Valenzeffekte bei den antisakkadischen Blickbewegungen zu sehen waren. Eine Startle-Untersuchung hat z.B. gezeigt, dass die parallele Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe emotionale Modulation des Startle-Reflexes vermindern kann (King, Schäfer, 2011). Die Blickbewegungsergebnisse unterscheiden sich in dieser Hinsicht zu den EKP-Ergebnissen in Studie 2, in der sowohl in der EPN als auch der LPP Valenzeffekte in der Antisakkadenbedingung gefunden wurden. Auch in diesem Fall scheinen sich Sakkadenlatenzen von Blickbewegungen zu unterscheiden. Allerdings kann durch die Valenzeffekte in den EKP zumindest in den prosakkadischen Bedingungen davon ausgegangen werden, dass längere Sakkadenlatenzen nicht dadurch zustande kamen, dass die Versuchspersonen die Verarbeitung der emotionalen Inhalte der Reize aktiv unterdrückt haben. Allerdings wurde bei den Blickbewegungen nur die Sakkadenlatenzen aller richtigen Blickbewegungen analysiert und bei den EKP gingen alle Durchgänge in die Analyse mit ein. In der prosakkadischen Bedingung werden insgesamt nur sehr wenige falsche Blickbewegungen ausgeführt, so dass der Unterschied zwischen Blickbewegungen und EKP sehr gering ist. Bei den Antisakkaden ist das anders. Zwar wurden die Versuchspersonen mit einer zu hohen Anzahl von Fehlern ausgeschlossen, aber trotzdem können für die Antisakkaden Blickbewegungsdaten und EKP-Daten nur bedingt verglichen werden. Hinzu kommt, dass bei den Antisakkaden nur die Sakkadenlatenzen der korrekten Blickbewegungen betrachtet wurden, nicht jedoch die Fehler. Möglicherweise

hätte die Fehleranzahl einen weiteren Aufschluss über die emotionale Verarbeitung in der antisakkadischen Bedingung auch in Bezug auf den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus geliefert.

5.5 Defizitäres Disengagement als Konsequenz erhöhter Salienz?

Zu Beginn dieser Arbeit stand die Hypothese, dass die weniger aktive Variante von COMT zu einer verminderten Fähigkeit führt, den Aufmerksamkeitsfokus aktualisieren und verschieben zu können. Dies hätte zur Folge, dass Met-Träger Probleme haben, ihre Aufmerksamkeit von negativen Stimuli zu lösen (defizitäres Disengagement) und dadurch die Repräsentationen negativer Bilder entsprechend länger und intensiver verarbeitet werden. Dieses defizitäre Disengagement wurde in dieser Arbeit durch die Erhebung von Sakkadenlatenzen operationalisiert. Dabei wurde bisher angenommen, dass eine längere Latenz bedeutet, dass die Versuchspersonen länger brauchen, um ihre Aufmerksamkeit vom zentralen Reiz zu lösen, damit später den peripheren Reiz wahrnehmen und so später die Blickbewegung auslösen. Eine andere Möglichkeit der Interpretation könnte jedoch auch sein, dass der periphere Reiz gleich schnell bei emotionalen und neutralen Bildern wahrgenommen wird, die Emotionalität der Reize aber dazu führt, dass die Blickbewegung nur später ausgelöst wird. Diese Unterscheidung kann anhand der Blickbewegungs- und EKP-Ergebnisse dieser Arbeit nicht getroffen werden. Allerdings wurde in einer Studie von Briggs und Kollegen (2008) festgestellt, dass sich weder die Amplitude und Latenz der P1 (früher Aufmerksamkeitsprozess) noch die Amplitude der P3b (später Aufmerksamkeitsprozess) zwischen validen und invaliden Durchgängen bei einem emotionalen Spatial Cueing Task unterscheiden. Das bedeutet, dass ein neutraler Reiz auf die gleiche Weise und nach der gleichen Zeit wahrgenommen wird, unabhängig davon, ob die Aufmerksamkeit schon an den Ort des Reizes gelenkt wurde (valider Durchgang) oder erst von einem emotionalen oder neutralen Stimulus gelöst werden musste (invaliden Durchgang). Die Studie zeigte zudem, dass die Wahrnehmung des neutralen Cues durch erotische Bilder und Abbildungen, die Verletzungen zeigen, sowohl in validen als auch invaliden Durchgängen erleichtert wird. Diese Studie wies darauf hin, dass wahrscheinlich der periphere Reiz gleich schnell bei emotionalen und neutralen Bildern

wahrgenommen wird, die Blickbewegung bei emotionalen Bildern jedoch später ausgelöst wird.

Das Konzept, dass die Aufmerksamkeit von einem Reiz gelöst werden muss, um sie dann auf einen anderen Reiz lenken zu können, legt nahe, dass dies ein eher später Prozess im Zusammenspiel zwischen Aufmerksamkeit und Emotion ist. In den EKP wurden Valenzeffekte jedoch sowohl bei der EPN bei einer mittleren Latenz als auch bei der LPP bei einer späten Latenz gefunden. Weiterhin zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Amplituden der jeweiligen EKP und den Sakkadenlatenzen in den Blickbewegungen, so dass auch dies kein Hinweis gibt, ob ein bestimmtes EKP vor Auftauchen des peripheren Reizes mit Disengagementprozessen assoziiert werden kann. Möglicherweise werden Disengagementprozesse auch nicht durch Aufmerksamkeitsprozesse zu einem bestimmten Zeitpunkt moduliert, sondern durch additive oder auch interaktive Effekte über die gesamte Zeitspanne der Verarbeitung eines emotionalen Bildes. Darüber hinaus können auch Prozesse, die erst bei Auftauchen des peripheren Reizes ausgelöst werden, zu Variationen in Disengagementlatenzen führen. Im Hinblick auf die Effekte durch den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus zeigt die erste Studie, dass Sakkadenlatenzen durch die genetische Variation beeinflusst werden, was als defizitäres Disengagement interpretiert wurde. Die zweite Studie deutet aber durch einen signifikanten Unterschied in der EPN darauf hin, dass die verlängerten Sakkadenlatenzen eher durch frühere Aufmerksamkeitsprozesse verursacht werden. Dies könnte auch als eine erhöhte Salienz für emotionale Reize interpretiert werden, so dass die verlängerten Sakkadenlatenzen in der ersten Studie möglicherweise nicht durch defizitäre Disengagementprozesse verursacht wurden, sondern durch eine verstärkte Salienz für die emotionalen Reize. Da jedoch in der ersten Studie die Verarbeitung der emotionalen Bilder vor der Blickbewegung nicht mit Hilfe einer EEG-Messung erhoben wurde, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob auch in dieser Studie nur frühe Aufmerksamkeitsprozesse moduliert waren oder auch späte Aufmerksamkeitsprozesse wie die LPP. In der zweiten Studie ergab sich aber kein Unterschied in den Blickbewegungen zwischen den *COMT*-Genotyp-Gruppen und das lässt die Vermutung offen, dass die *COMT*-modulierten Effekte in Studie 1 und 2 unterschiedliche Aufmerksamkeitsprozesse zeigen. Erhöhte Salienz bzw. Engagement und

Disengagement müssen keine sich ausschließenden Prozesse sein, d.h. wenn das eine auftritt, kann auch das andere auftreten. Montag und Kollegen (2008) haben die Vermutung geäußert, dass sich die erhöhte Reaktivität der Met-Allel-Träger bei der Betrachtung negativer Bilder möglicherweise entweder durch eine erhöhte Salienz für negative Stimuli oder durch ein defizitäres Loslösen von negativen Stimuli erklären lässt. Auch wenn in dieser Arbeit ein Heterosiseffekt und kein linearer Zusammenhang mit dem Met-Allel gefunden wurde, könnten die Ergebnisse aus Studie 1 und 2 ein Hinweis darauf sein, dass sowohl frühe als auch späte Aufmerksamkeitsprozesse durch den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus beeinflusst werden.

5.6 Einschränkungen

5.6.1 Einfluss des Geschlechts

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus in der Emotionsverarbeitung und auch in der Assoziation mit psychischen Erkrankungen wie der Panik- oder Zwangsstörung ein geschlechtsdimorphen Effekt hat (Harrison & Tunbridge, 2008). Daher ist es gerade in der Emotionsverarbeitung wichtig, neben dem möglichen Effekt des Genotyps auch geschlechtsspezifische Effekte zu untersuchen. Dies verlangt jedoch, dass die Stichprobe vergrößert werden muss, um die nötige Teststärke für einen weiteren Faktor zu erreichen. In dieser Arbeit wurde ein anderer Ansatz gewählt und nur Frauen untersucht. Dies ermöglicht eine kleinere Stichprobe, hat aber den Nachteil, dass die Ergebnisse nicht auf Effekte des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus bei Männern zu generalisieren sind. In einer weiblichen Stichprobe muss jedoch auch der Einfluss hormoneller Schwankungen durch den Menstruationszyklus auf die Verarbeitung emotionaler Stimuli in Betracht gezogen werden. Um solche Einflüsse in dieser Arbeit auszuschließen, sollten in Studie 2 und 3 nur Frauen in die Auswertung eingeschlossen werden, die hormonelle Kontrazeptiva am Messzeitpunkt verwendet haben. Dies war in der dritten Studie möglich, in der zweiten Studie war das bei drei Probandinnen nicht der Fall, aber in Relation zu der Stichprobengröße sollte dies kein zu großes Gewicht bei den Ergebnissen haben. Dadurch kann aber in Studie 1 ein hormoneller Effekt nicht ausgeschlossen werden, auch wenn sich der gefundene Heterosiseffekt in der zweiten Studie

wiederholt hat. Problematischerweise lässt sich so jedoch keine Aussage treffen, ob und inwieweit hormonelle Unterschiede bedingt durch den Menstruationszyklus, aber auch durch den Einsatz hormoneller Kontrazeptiva einen Effekt des *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus in einer weiblichen Stichprobe modulieren.

5.6.2 Einfluss von Dopamin oder Noradrenalin

COMT und der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus werden meistens in Verbindung mit Veränderungen im dopaminergen System und nicht dem Noradrenalinssystem diskutiert. Dies hat zwei Gründe: Zum einen konnte in Tierstudien bei Mäusen und Ratten festgestellt werden, dass Veränderungen in der COMT-Aktivität - verursacht entweder durch einen Knockout von COMT (Gogos, et al., 1998) oder durch den Einsatz des COMT-Inhibitors Tolcapon (Tunbridge, Bannerman, Sharp, & Harrison, 2004) - zwar zu Veränderungen des Dopaminspiegels führen, nicht jedoch zu Veränderungen im Noradrenalinsspiegel. Zum anderen lag der Forschungsfokus bedingt durch die Assoziation mit der Schizophrenie beim *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus zu Beginn stärker auf der Untersuchung, ob und wie der *COMT*-Genotyp die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflusst. Da bei der Schizophrenie und der Leistung des Präfrontalkortex, der als anatomisches Korrelat kognitiver Funktionen angesehen wird, das Dopaminsystem eine stärkere Bedeutung als das Noradrenalinssystem hat, war der Einfluss von COMT auf das Noradrenalinssystem bei diesen Studien nicht wichtig. Als dann festgestellt wurde, dass der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus nicht nur bei kognitiven Prozessen, sondern auch in der Verarbeitung emotionaler Reize eine Rolle spielt, wurden Veränderungen im Noradrenalinssystem als Ursache für diese Effekte in der Emotionsverarbeitung von Beginn an eher ausgeschlossen (Smolka, et al., 2005). Allerdings zeigte sich in der Studie von Gogos und Kollegen (1998) auch kein Unterschied im Dopaminspiegel bei weiblichen COMT-Knockout-Mäusen im Vergleich zum Wildtyp und trotzdem zeigten die weiblichen Knockout-Mäuse verstärkt ängstliches Verhalten im Vergleich zum Wildtyp. Dieser Unterschied war wiederum bei den männlichen Mäusen nicht zu finden. Dies bedeutet, dass, obwohl bei den weiblichen Mäusen keine Veränderungen im Dopaminspiegel zu sehen sind, trotzdem eine

Verhaltensänderung auftrat. Wendet man diesen Befund zu Dopamin auf Noradrenalin an, bedeutet das, obwohl der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus nicht zu Veränderungen im Noradrenalin Spiegel führt, es trotzdem möglich wäre, dass Noradrenalin eine Rolle bei den (Verhaltens-)Effekten durch den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus spielt. Studien haben aber gezeigt, dass sowohl Dopamin (z. B. Takahashi, et al., 2005) als auch Noradrenalin (z. B. Onur, et al., 2009) einen Einfluss bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli haben. In dieser Arbeit wurde a priori davon ausgegangen, dass ein Wechselspiel des tonischen und phasischen Dopamins in präfrontalen und subkortikalen Regionen zu der erhöhten Reaktivität von Met-Allel-Trägern auf negative Stimuli führt. Das experimentelle Design, das in den drei Studien dieser Arbeit verwendet wurde, lassen jedoch keinen Rückschluss auf Veränderungen in spezifischen Transmitterspiegeln zu und daher kann auch keine Aussage getroffen werden, ob Noradrenalin, Dopamin oder eine Wechselwirkung beider Systeme zu den Ergebnissen dieser Studie geführt haben. Um dies zu klären, wären Challenge-Studien, d.h. der Einsatz selektiver Wiederaufnahmehemmer wie Reboxetin bei Noradrenalin angebracht.

5.7 Ausblick

Dysfunktionale Disengagementprozesse werden sowohl bei Angst- als auch bei depressiven Erkrankungen als grundlegendes Merkmal diskutiert (Cisler & Koster, 2010; Eysenck, Derakshan, Santos, & Calvo, 2007; Koster, De Lissnyder, Derakshan, & De Raedt, 2011). Gerade bei Angst steht zumeist eine erhöhte Vigilanz für angst-relevante Stimuli im Vordergrund, aber auch Disengagementprozesse werden in den Theorien zu Angst erörtert (vgl. Cisler & Koster, 2010). Bei beiden affektiven Erkrankungen wird postuliert, dass eine verminderte Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu kontrollieren, dazu führt, dass die Aufmerksamkeit nicht von dysfunktionalen Reizen gelöst wird und so Angst oder depressive Schemata verstärkt werden. Dabei werden dysfunktionale Aufmerksamkeitsstrategien nicht unbedingt als Ursache in Betracht gezogen, sondern als Verhalten, welches die Krankheit aufrechterhält. Sind es bei Angsterkrankungen angst-relevante Reize, so sind es in der Depression eher negative selbstrelevante Aspekte, von denen Patienten ihre Aufmerksamkeit nicht lösen können (Koster, et al., 2011). Dieses Verhalten wird auch als

Grübelverhalten (Rumination) bezeichnet. Diese Überlegungen und daraus folgenden Forschungsergebnisse liefern die Basis für neue Therapieansätze psychischer Erkrankungen (MacLeod, Koster, & Fox, 2009; Siegle, Ghinassi, & Thase, 2007). Diese fokussieren sich verstärkt auf biologische Mechanismen, die den psychischen Störungen zu Grunde liegen sollen (Siegle, et al., 2007). In Bezug auf Disengagementprozesse z.B. bedeutet dies, dass versucht wird, durch Aufmerksamkeitstraining Patienten zu helfen, ihre Aufmerksamkeit von negativen Reizen besser lösen zu können. Solche Trainings können z.B. adjuvant bei einer kognitiven Verhaltenstherapie durchgeführt werden. Da psychische Erkrankungen komplexe multikausal verursachte Phänomene sind, wäre eine alleinige Behandlung durch solche Trainings wahrscheinlich eher unwirksam. Siegle und Kollegen (2007) zeigten, dass ein zweiwöchiges adjuvantes Aufmerksamkeitstraining mit einer Verbesserung bei depressiven Patienten assoziiert werden kann. Dieser Effekt in der Experimentalgruppe war größer als in der Placebogruppe. Es ergab sich zudem eine erhöhte Amygdalareaktion bei positiven Worten und eine erniedrigte Amygdalareaktion bei neutralen und negativen Worten in der Experimentalgruppe nach der Trainingszeit. Auch im DLPFC zeigten sich Veränderungen über die Zeit.

Wie beschrieben wirkt sich der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus auf die Funktionsfähigkeit des präfrontalen Kortex, aber auch der Amygdala bei der Verarbeitung emotionaler Reize aus. Auch konnte diese Arbeit zeigen, dass gerade bei Aufmerksamkeitsprozessen der *COMT*-Genotyp eine wichtige Rolle spielen kann. Man könnte annehmen, dass je nach Ausprägung des *COMT* Polymorphismus manche Personen stärker von einem Aufmerksamkeitstraining profitieren könnten als andere. Allerdings muss zuvor untersucht werden, wie sich der *COMT* Polymorphismus bei Aufmerksamkeitsprozessen bei spezifischen psychischen Erkrankungen auswirkt – dies kann je nach Erkrankung auch gegenläufig sein, wie die Ergebnisse bei Panikpatienten zeigen (Domschke, et al., 2007). Hinzu kommt, dass die Wahl des Paradigmas und die Auswahl der verwendeten Reize die Ergebnisse modifizieren können. So könnte bei Angsterkrankungen spezifische angst-relevante Stimuli verwendet werden und bei depressiven Erkrankungen selbstrelevantes Material, z.B. Bilder, die mit persönlichen positiven oder negativen Erlebnissen assoziiert werden. Im Hinblick auf die Paradigmenwahl wären Aufgaben möglich, die sich nicht auf

räumliche Aufmerksamkeitsprozesse beschränken und so eher dem Aufmerksamkeitsverhalten in den jeweiligen Erkrankungen entsprechen. Ein weiterer wichtiger Punkt im Verständnis von Aufmerksamkeitsprozessen ist der zeitliche Verlauf. Gerade bei den Angsterkrankungen wird postuliert, dass zwar eine erhöhte Saliens negativer Reize auftritt, die aber gefolgt ist von einer kognitiven Vermeidung der Reize. Dies soll dazu führen, dass die Angst aufrechterhalten wird, da keine natürliche Exposition stattfinden kann (Cisler & Koster, 2010). Diese Hypothese wird als Vigilanz-Vermeidungs-Hypothese bezeichnet. Für diese Annahme gibt es Hinweise durch EEG-Experimente (Weinberg & Hajcak, 2011). Im Bereich der Blickbewegungen müssen für die Untersuchung dieser Annahme jedoch Paradigmen gefunden werden, die klar zwischen Engagement und Disengagement trennen. Auch hier wäre es dann interessant zu sehen, ob und wie der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus diesen zeitlichen Verlauf beeinflusst. Dabei muss jedoch bedacht werden, dass nicht nur *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus oder das dopaminerge/norepineerge System einen Einfluss auf Aufmerksamkeits- und Emotionsprozesse hat. Als Beispiel soll eine Studie von Beevers und Kollegen (Beevers, Wells, Ellis, & McGeary, 2009) genannt werden. In dieser Studie wurde ein emotionaler Spatial Cueing Task verwendet und der Einfluss des 5-HTTLPR Polymorphismus untersucht. Der 5-HTTLPR Polymorphismus beeinflusst die Wiederaufnahme von Serotonin durch Serotonintransporter (Lesch et al., 1996). In einer homozygoten Variante des Polymorphismus waren die Disengagementlatenzen signifikant erhöht für traurige, furchterregende und positive Stimuli. Dieser Effekt könnte mit Aufmerksamkeitseffekten, hervorgerufen durch Variationen in der COMT Aktivität, interagieren.

5.8 Schlussfolgerung

Aufgrund der Wirkweise von COMT im dopaminergen System wurde postuliert, dass Met-Allel Träger Probleme haben, ihre Aufmerksamkeit von negativen Stimuli zu lösen, und dadurch die Repräsentationen negativer Bilder entsprechend länger und intensiver verarbeitet werden. Dies könnte wiederum zu der erhöhten Reaktivität von Met-Allel-Trägern auf negative Reize in bisher durchgeführten fMRT-, EEG- und Startle-Untersuchungen geführt haben. Einschränkend muss erwähnt werden, dass nicht immer das Met-Allel mit einer

erhöhten Reaktivität assoziiert wurde, sondern zum Teil auch das Val-Allel. Bisher wurden aber unabhängig vom Val- oder Met-Allel immer lineare Zusammenhänge bei dem *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus und emotionalen Verarbeitungsprozessen gefunden. In dieser Arbeit hingegen wurde sowohl in den Blickbewegungen als auch der EPN im EEG ein Heterosiseffekt gefunden: Die heterozygote Gruppe zeigte kürzere Sakkadenlatenzen bzw. eine niedrigere Amplitude als die homozygoten Gruppen. Für diesen Heterosiseffekt gibt es zwei mögliche Erklärungen: Zum einen können Einflüsse anderer genetischer Variationen, sowohl auf dem COMT-Gen (Haplotyp) als auch von anderen Genen, mit dem *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus interagieren. Um diese Interaktionen für eine kleine Stichprobe kontrollieren zu können, müsste der Einfluss anderer Genvariationen kontrolliert werden, was jedoch äußerst schwierig ist und auch nur bis zu einem gewissen Grad möglich. Für diese Erklärung würde jedoch sprechen, dass auch andere Studien unabhängig von ihrem Forschungsinhalt Heterosiseffekte gefunden haben. Auch in dieser Arbeit zeigte sich in zwei verschiedenen Aufgabentypen (Antisakkadenaufgabe und Passive Viewing-Aufgabe) ein Heterosiseffekt. Als zweite mögliche Erklärung könnte die Spezifität des verwendeten Paradigmas in dieser Arbeit dienen. Die emotionale Antisakkadenaufgabe enthielt sowohl kognitive als auch emotionale Komponenten und auch unterschiedliche Phasen, in denen die Reize entweder nur betrachtet werden konnten oder inhibiert werden sollten, um die Blickbewegung ausführen zu können. Je nach Aufgabeninhalt haben sich beim *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus auch in bisherigen Studien schon pleiotrope Effekte gezeigt. In Aufgaben mit einem rein kognitiven Inhalt, z.B. eine Arbeitsgedächtnisaufgabe machten Met-Allel-Träger weniger Fehler und es zeigte sich bei ihnen eine geringere präfrontale Aktivität. In Aufgaben mit einem emotionalen Inhalt wie das passive Betrachten emotionaler Bilder hatten die Met-Allel-Träger eine verstärkte Aktivierung in präfrontalen und subkortikalen Bereichen im Vergleich zu den Val-Allel-Trägern. Auch innerhalb von emotionalen Aufgaben zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. Wie beschrieben wurde bei Passive Viewing-Aufgaben eine erhöhte kortikale und subkortikale Aktivität bei Met-Allel-Trägern gefunden, wohingegen bei Aufgaben, in denen die emotionalen Reize unterdrückt werden mussten, wurde eine erhöhte präfrontale Aktivität bei Val-Allel-Trägern gefunden. In der

komplexen emotionalen Antisakkadenaufgabe könnte möglicherweise eine Homozygotität des Met-Allels zu einer stärkeren emotionalen Reaktion geführt haben, wohingegen eine Homozygotität des Val-Allels dazu geführt hat, dass die emotionale Reaktion weniger effizient unterdrückt wurde. Bei heterozygoten Versuchspersonen war möglicherweise das Zusammenspiel zwischen Präfrontalkortex und subkortikalen Bereichen ausgeglichener, so dass bei Aufgaben mit emotionalen und kognitiven Komponenten heterozygote Versuchspersonen den stärksten Vorteil hatten. Aus diesen Überlegungen lässt sich jedoch auch schließen, dass bei weiteren Untersuchungen zum *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus und emotionalen Verarbeitungsprozessen die Wahl des Paradigmas sorgsam getroffen werden muss. Auch hat sich in dieser Arbeit gezeigt, dass der *COMT*-Genotyp nicht nur die Verarbeitung negativer, sondern auch positiver Reize beeinflussen kann. Ob dies von einer bestimmten Messmethode oder von anderen Einflüssen abhängt, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden, die jedoch immer negative und positive Reize miteinbeziehen sollten. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch auch, dass sowohl die Aufgabenschwierigkeit als auch zeitliche Verarbeitungsaspekte eine Rolle spielen könnten. So scheinen einfache Aufgaben wie die Prosakkadenbedingung und längere Verarbeitungsphasen zu Unterschieden in der emotionalen Verarbeitung durch den *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus zu führen.

Auch diese Arbeit kann nicht vollständig klären, wie Variationen in der *COMT* Aktivität die Verarbeitung emotionaler Stimuli beeinflusst. Es scheint jedoch, dass räumliche Aufmerksamkeitsprozesse eher die Konsequenz als die Ursache darstellen, d.h. dass möglicherweise ein Ungleichgewicht verschiedener Hirnprozesse zu Problemen im Disengagement führt und nicht Schwierigkeiten im Verschieben des Aufmerksamkeitsfokus zu erhöhten Aktivierungen im limbischen Bereichen. Zudem muss durch andere Messmethoden und Paradigmen untersucht werden, ob Salienz-, Disengagementprozesse oder beides durch den Polymorphismus beeinflusst werden. Obwohl der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus also zu dem am häufigsten untersuchten Polymorphismus gehört, bleiben noch viele Fragen offen und neue Ansätze, aber auch Replikationsstudien sind nötig, um diese beantworten zu können. Gerade der direkte Vergleich zwischen gesunden Kontrollprobanden, Patienten

und ihre gesunden Verwandten lassen Rückschlüsse auf den Einfluss genetischer Variablen wie dem *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus innerhalb eines spezifischen Erkrankungsspektrums zu.

Zusammenfassend gibt diese Arbeit einen weiteren Hinweis darauf, dass der *COMT Val₁₅₈Met* Polymorphismus einen Einfluss auf die Verarbeitung emotionaler Reize hat. Je nach Aufgabenart und deren Randbedingungen kann jedoch das Val-Allel, das Met-Allel oder eine heterozygote Ausprägung von Vorteil sein.

6 Literatur

- Akil, M., Kolachana, B. S., Rothmond, D. A., Hyde, T. M., Weinberger, D. R., & Kleinman, J. E. (2003). Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *Journal of Neuroscience*, *23*(6), 2008-2013.
- Andreano, J. M., & Cahill, L. (2010). Menstrual cycle modulation of medial temporal activity evoked by negative emotion. *Neuroimage*, *53*(4), 1286-1293.
- Annerbrink, K., Westberg, L., Olsson, M., Allgulander, C., Andersch, S., Sjodin, I., Holm, G., & Eriksson, E. (2010). Association between the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and panic disorder: a replication. *Psychiatry Research*, *178*(1), 196-198.
- Armstrong, T., & Olatunji, B. O. (2012). Eye Tracking of attention in the affective disorders: A meta-analytic review and synthesis. *Clinical Psychology Review*, *32*(8), 704-723.
- Aston-Jones, G., Segal, M., & Bloom, F. E. (1980). Brain aminergic axons exhibit marked variability in conduction velocity. *Brain Research*, *195*(1), 215-222.
- Axelrod, J. (1957). O-Methylation of epinephrine and other catechols invitro and invivo. *Science*, *126*(3270), 400-401.
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van, I. M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychological Bulletin*, *133*(1), 1-24.
- Barnett, J. H., Scoriels, L., & Munafò, M. R. (2008). Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biological Psychiatry*, *64*(2), 137-144.
- Beevers, C. G., Wells, T. T., Ellis, A. J., & McGeary, J. E. (2009). Association of the serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with biased attention for emotional stimuli. *Journal of Abnormal Psychology*, *118*(3), 670-681.
- Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M., & Grace, A. A. (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, *29*(11), 1943-1961.
- Bishop, S. J., Cohen, J. D., Fossella, J., Casey, B. J., & Farah, M. J. (2006). COMT genotype influences prefrontal response to emotional distraction. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *6*(1), 62-70.
- Bradley, B. P., Mogg, K., Falla, S. J., & Hamilton, L. R. (1998). Attentional bias for threatening facial expressions in anxiety: Manipulation of stimulus duration. *Cognition & Emotion*, *12*(6), 737-753.

- Bradley, M. M., Codispoti, M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (2001). Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion, 1*(3), 276-298.
- Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (1990). Startle-Reflex modification: emotion or attention? *Psychophysiology, 27*(5), 513-522.
- Bruhl, A. B., Jancke, L., & Herwig, U. (2011). Differential modulation of emotion processing brain regions by noradrenergic and serotonergic antidepressants. *Psychopharmacology, 216*(3), 389-399.
- Brzustowicz, L. M., Hodgkinson, K. A., Chow, E. W., Honer, W. G., & Bassett, A. S. (2000). Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science, 288*(5466), 678-682.
- Campbell, N. A., & Reece, J. B. (2011). *Biology*. München: Pearson Education Australia.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., Hyde, T. M., Herman, M. M., Apud, J., Egan, M. F., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *The American Journal of Human Genetics, 75*(5), 807-821.
- Cisler, J. M., Bacon, A. K., & Williams, N. L. (2009). Phenomenological Characteristics of Attentional Biases Towards Threat: A Critical Review. *Cognitive Therapy and Research, 33*(2), 221-234.
- Cisler, J. M., & Koster, E. H. (2010). Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. *Clinical Psychology Review, 30*(2), 203-216.
- Colzato, L. S., Waszak, F., Nieuwenhuis, S., Posthuma, D., & Hommel, B. (2010). The flexible mind is associated with the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism: evidence for a role of dopamine in the control of task-switching. *Neuropsychologia, 48*(9), 2764-2768.
- Comings, D. E., & MacMurray, J. P. (2000). Molecular heterosis: a review. *Molecular Genetics and Metabolism, 71*(1-2), 19-31.
- Costas, J., Sanjuan, J., Ramos-Rios, R., Paz, E., Agra, S., Ivorra, J. L., Paramo, M., Brenlla, J., & Arrojo, M. (2011). Heterozygosity at catechol-O-methyltransferase Val158Met and schizophrenia: new data and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research, 45*(1), 7-14.
- Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology, 52*(2), 95-111.

- Dahlstrom, A., & Fuxe, K. (1964). Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia*, *20*(7), 398-399.
- Derakshan, N., Ansari, T. L., Hansard, M., Shoker, L., & Eysenck, M. W. (2009). Anxiety, inhibition, efficiency, and effectiveness. An investigation using antisaccade task. *Journal of Experimental Psychology*, *56*(1), 48-55.
- Derakshan, N., Salt, M., & Koster, E. H. (2009). Attentional control in dysphoria: an investigation using the antisaccade task. *Biological Psychology*, *80*(2), 251-255.
- Dickinson, D., & Elyavag, B. (2009). Genes, cognition and brain through a COMT lens. *Neuroscience*, *164*(1), 72-87.
- Domschke, K., Baune, B. T., Havlik, L., Stuhmann, A., Suslow, T., Kugel, H., Zwanzger, P., Grotegerd, D., Sehlmeier, C., Arolt, V., & Dannlowski, U. (2012). Catechol-O-methyltransferase gene variation: impact on amygdala response to aversive stimuli. *Neuroimage*, *60*(4), 2222-2229.
- Domschke, K., Deckert, J., O'Donovan M, C., & Glatt, S. J. (2007). Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, *144B*(5), 667-673.
- Domschke, K., Ohrmann, P., Braun, M., Suslow, T., Bauer, J., Hohoff, C., Kersting, A., Engelien, A., Arolt, V., Heindel, W., Deckert, J., & Kugel, H. (2008). Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatry Research*, *163*(1), 13-20.
- Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol O-methyltransferase val(158)met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Archives of General Psychiatry*, *63*(12), 1396-1406.
- Dumontheil, I., Roggeman, C., Ziermans, T., Peyrard-Janvid, M., Matsson, H., Kere, J., & Klingberg, T. (2011). Influence of the COMT genotype on working memory and brain activity changes during development. *Biological Psychiatry*, *70*(3), 222-229.
- Dunning, J. P., & Hajcak, G. (2009). See no evil: directing visual attention within unpleasant images modulates the electrocortical response. *Psychophysiology*, *46*(1), 28-33.
- Durstewitz, D., & Seamans, J. K. (2002). The computational role of dopamine D1 receptors in working memory. *Neural Networks*, *15*(4-6), 561-572.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(12), 6917-6922.

- Ettinger, U., Kumari, V., Collier, D. A., Powell, J., Luzi, S., Michel, T. M., Zedomi, O., & Williams, S. C. (2008). Catechol-O-methyltransferase (COMT) val158met genotype is associated with BOLD response as a function of task characteristic. *Neuropsychopharmacology*, *33*(13), 3046-3057.
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion*, *7*(2), 336-353.
- Fan, J. B., Zhang, C. S., Gu, N. F., Li, X. W., Sun, W. W., Wang, H. Y., Feng, G. Y., St Clair, D., & He, L. (2005). Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *Biological Psychiatry*, *57*(2), 139-144.
- Farrell, S. M., Tunbridge, E. M., Braeutigam, S., & Harrison, P. J. (2012). COMT Val(158)Met Genotype Determines the Direction of Cognitive Effects Produced by Catechol-O-Methyltransferase Inhibition. *Biological Psychiatry*, *71*(6), 538-544.
- Fischer, B. (1999). *Blick-Punkte: Neurologische Prinzipien des Sehens und der Blicksteuerung*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Fischer, B., Weber, H., Biscaldi, M., Aiple, F., Otto, P., & Stuhr, V. (1993). Separate populations of visually guided saccades in humans: reaction times and amplitudes. *Experimental Brain Research*, *92*(3), 528-541.
- Flint, J., & Munafò, M. R. (2007). The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological Medicine*, *37*(2), 163-180.
- Fox, E., Russo, R., Bowles, R., & Dutton, K. (2001). Do threatening stimuli draw or hold visual attention in subclinical anxiety? *Journal of Experimental Psychology: General*, *130*(4), 681-700.
- Franken, I. H., Nijs, I., & Peplinkhuizen, L. (2008). Effects of dopaminergic modulation on electrophysiological brain response to affective stimuli. *Psychopharmacology*, *195*(4), 537-546.
- Gaymard, B., Ploner, C. J., Rivaud, S., Vermersch, A. I., & Pierrot-Deseilligny, C. (1998). Cortical control of saccades. *Experimental Brain Research*, *123*(1-2), 159-163.
- Georgiou, G. A., Bleakley, C., Hayward, J., Russo, R., Dutton, K., Eltiti, S., & Fox, E. (2005). Focusing on fear: Attentional disengagement from emotional faces. *Visual Cognition*, *12*(1), 145-158.
- Gilchrist, I. D., & Proske, H. (2006). Anti-saccades away from faces: evidence for an influence of high-level visual processes on saccade programming. *Experimental Brain Research*, *173*(4), 708-712.
- Glatt, S. J., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2003). Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *American Journal of Psychiatry*, *160*(3), 469-476.

- Gogos, J. A., 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 Sciences*, *95*(17), 9991-9996.
- Goldman-Rakic, P. S. (1998). The cortical dopamine system: role in memory and cognition. *Advances in Pharmacology*, *42*, 707-711.
- Gosso, M. F., de Geus, E. J., Polderman, T. J., Boomsma, D. I., Heutink, P., & Posthuma, D. (2008). Catechol O-methyl transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis and gene-gene interaction on working memory functioning. *European Journal of Human Genetics*, *16*(9), 1075-1082.
- Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, *160*(4), 636-645.
- Gottesman, II, & Shields, J. (1967). A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *58*(1), 199-205.
- Grace, A. A. (2000). The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction*, *95 Suppl 2*, S119-128.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *55*(4), 468-484.
- Gross, J. J. (1998). Antecedent- and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. *Journal of Personality and Social Psychology*, *74*(1), 224-237.
- Gross, J. J. (2002). Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*, *39*(3), 281-291.
- Gschwendtner, K. M., Biehl, S. C., Mühlberger, A., Sommer, C., Kübler, A., Reif, A., & Herrmann, M. J. (2012). The Relationship Between Valence, Task Difficulty, and the COMT Val158Met Polymorphism in Disengagement Processes. *Journal of Psychophysiology*, *26*(3), 124-131.
- Hajcak, G., Dunning, J. P., & Foti, D. (2009). Motivated and controlled attention to emotion: time-course of the late positive potential. *Clinical Neurophysiology*, *120*(3), 505-510.
- Hajcak, G., MacNamara, A., & Olvet, D. M. (2010). Event-related potentials, emotion, and emotion regulation: an integrative review. *Developmental Neuropsychology*, *35*(2), 129-155.
- Hajcak, G., Moser, J. S., & Simons, R. F. (2006). Attending to affect: appraisal strategies modulate the electrocortical response to arousing pictures. *Emotion*, *6*(3), 517-522.

- Hallett, P. E. (1978). Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Research*, 18(10), 1279-1296.
- Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mazziotta, J. C. (2000). Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, 11(1), 43-48.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., Smith, W. G., & Weinberger, D. R. (2002). Dextroamphetamine modulates the response of the human amygdala. *Neuropsychopharmacology*, 27(6), 1036-1040.
- Harrison, P. J., & Tunbridge, E. M. (2008). Catechol-O-methyltransferase (COMT): a gene contributing to sex differences in brain function, and to sexual dimorphism in the predisposition to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3037-3045.
- Hautzinger, M., & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressionsskala- Manual*. Weinheim: Beltz.
- Hennig, J., & Netter, P. (2005). *Biopsychologische Grundlagen der Persönlichkeit*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Herrmann, M. J., Wurflein, H., Schreppel, T., Koehler, S., Muhlberger, A., Reif, A., Canli, T., Romanos, M., Jacob, C. P., Lesch, K. P., & Fallgatter, A. J. (2009). Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype affects neural correlates of aversive stimuli processing. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 9(2), 168-172.
- Hettema, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158(10), 1568-1578.
- Hong, J., Shu-Leong, H., Tao, X., & Lap-Ping, Y. (1998). Distribution of catechol-O-methyltransferase expression in human central nervous system. *Neuroreport*, 9(12), 2861-2864.
- Hosak, L. (2007). Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. *European Psychiatry*, 22(5), 276-281.
- Hosak, L., Horacek, J., Beranek, M., & Cermakova, E. (2007). Molecular heterosis in metamphetamine abusers. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 11(3), 250-252.
- Hutton, S. B., & Ettinger, U. (2006). The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology*, 43(3), 302-313.
- Jones, G., Zammit, S., Norton, N., Hamshere, M. L., Jones, S. J., Milham, C., Sanders, R. D., McCarthy, G. M., Jones, L. A., Cardno, A. G., Gray, M., Murphy, K. C., & Owen, M. J. (2001). Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *The British Journal of Psychiatry*, 179, 351-355.

- Kang, S. G., Choi, J. E., Park, Y. M., Lee, H. J., Han, C., Kim, Y. K., Kim, S. H., Lee, M. S., Joe, S. H., Jung, I. K., & Kim, L. (2008). Val158Met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene is not associated with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, *57*(1-2), 22-25.
- Karatekin, C. (2007). Eye Tracking studies of normative and atypical development. *Developmental Review*, *27*(3), 283-348.
- Kemper, C. J., Ziegler, M., & Taylor, S. (2009). Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex - 3. *Diagnostica*, *55*(4), 223-233.
- Kempton, M. J., Haldane, M., Jogia, J., Christodoulou, T., Powell, J., Collier, D., Williams, S. C., & Frangou, S. (2009). The effects of gender and COMT Val158Met polymorphism on fearful facial affect recognition: a fMRI study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*(3), 371-381.
- Kienast, T., Hariri, A. R., Schlagenhaut, F., Wrase, J., Sterzer, P., Buchholz, H. G., Smolka, M. N., Grunder, G., Cumming, P., Kumakura, Y., Bartenstein, P., Dolan, R. J., & Heinz, A. (2008). Dopamine in amygdala gates limbic processing of aversive stimuli in humans. *Nature Neuroscience*, *11*(12), 1381-1382.
- Kissler, J., & Keil, A. (2008). Look-don't look! How emotional pictures affect pro- and anti-saccades. *Experimental Brain Research*, *188*(2), 215-222.
- Knippers, R. (2006). *Molekulare Genetik*. Stuttgart: Thieme.
- Kolassa, I. T., Kolassa, S., Ertl, V., Papassotiropoulos, A., & De Quervain, D. J. (2010). The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-o-methyltransferase Val(158)Met polymorphism. *Biological Psychiatry*, *67*(4), 304-308.
- Koster, E. H., Crombez, G., Verschuere, B., & De Houwer, J. (2004). Selective attention to threat in the dot probe paradigm: differentiating vigilance and difficulty to disengage. *Behavioral Research and Therapy*, *42*(10), 1183-1192.
- Koster, E. H., De Lissnyder, E., Derakshan, N., & De Raedt, R. (2011). Understanding depressive rumination from a cognitive science perspective: the impaired disengagement hypothesis. *Clinical Psychological Review*, *31*(1), 138-145.
- Koster, E. H., Verschuere, B., Crombez, G., & Van Damme, S. (2005). Time-course of attention for threatening pictures in high and low trait anxiety. *Behavioral Research and Therapy*, *43*(8), 1087-1098.
- Kowler, E., Anderson, E., Doshier, B., & Blaser, E. (1995). The role of attention in the programming of saccades. *Vision Research*, *35*(13), 1897-1916.
- Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C.-W., & Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and Negative

- Affect Schedule" (PANAS). Investigations with a German version of the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). *Diagnostica*, 42(2), 139-156.
- LaBerge, D. (1983). Spatial extent of attention to letters and words. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 9(3), 371-379.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6(3), 243-250.
- Lang, P. J. (1980). Self-assessment manikin. Gainesville, Florida: University of Florida.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the Startle-Reflex. *Psychological Review*, 97(3), 377-395.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2005). *International affective picture system (IAPS): affective ratings of pictures and instruction manual*. Gainesville, Florida: University of Florida.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *Das Stait-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X1 und Fragebogen STAI-G Form X)*. Weinheim: Beltz.
- Lelli-Chiesa, G., Kempton, M. J., Jogia, J., Tatarelli, R., Girardi, P., Powell, J., Collier, D. A., & Frangou, S. (2011). The impact of the Val158Met catechol-O-methyltransferase genotype on neural correlates of sad facial affect processing in patients with bipolar disorder and their relatives. *Psychological Medicine*, 41(4), 779-788.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C. R., Hamer, D. H., & Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), 1527-1531.
- Lonsdorf, T. B., Golkar, A., Lindstom, K. M., Fransson, P., Schalling, M., Ohman, A., & Ingvar, M. (2011). 5-HTTLPR and COMTval158met genotype gate amygdala reactivity and habituation. *Biological Psychology*, 87(1), 106-112.
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I., & Taskinen, J. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34(13), 4202-4210.
- MacLeod, C., Koster, E. H. W., & Fox, E. (2009). Whither Cognitive Bias Modification Research? Commentary on the Special Section Articles. *Journal of Abnormal Psychology*, 118(1), 89-99.

- MacLeod, C., Mathews, A., & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *Journal of Abnormal Psychology, 95*(1), 15-20.
- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., Egan, M. F., Kolachana, B., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2003). Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 100*(10), 6186-6191.
- McLeod, H. L., Fang, L., Luo, X., Scott, E. P., & Evans, W. E. (1994). Ethnic differences in erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in black and white Americans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 270*(1), 26-29.
- McNaughton, N., & Corr, P. J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 28*(3), 285-305.
- Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P. D., Kolachana, B., Kippenhan, S., McInerney-Leo, A., Nussbaum, R., Weinberger, D. R., & Berman, K. F. (2005). Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nature Neuroscience, 8*(5), 594-596.
- Meyer-Lindenberg, A., Nichols, T., Callicott, J. H., Ding, J., Kolachana, B., Buckholtz, J., Mattay, V. S., Egan, M., & Weinberger, D. R. (2006). Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. *Molecular Psychiatry, 11*(9), 867-877, 797.
- Meyer-Lindenberg, A., & Weinberger, D. R. (2006). Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience, 7*(10), 818-827.
- Mier, D., Kirsch, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry, 15*(9), 918-927.
- Mogg, K., & Bradley, B. P. (2005). Attentional bias in generalized anxiety disorder versus depressive disorder. *Cognitive Therapy and Research, 29*(1), 29-45.
- Mogg, K., Bradley, B. P., de Bono, J., & Painter, M. (1997). Time course of attentional bias for threat information in non-clinical anxiety. *Behavior Research and Therapy, 35*(4), 297-303.
- Montag, C., Buckholtz, J. W., Hartmann, P., Merz, M., Burk, C., Hennig, J., & Reuter, M. (2008). COMT genetic variation affects fear processing: psychophysiological evidence. *Behavioral Neuroscience, 122*(4), 901-909.
- Moore, R. Y., & Bloom, F. E. (1978). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the dopamine systems. *Annual Review of Neuroscience, 1*, 129-169.

- Moore, R. Y., & Bloom, F. E. (1979). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annual Review of Neuroscience*, 2, 113-168.
- Munoz, D. P., & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(3), 218-228.
- Nieuwenhuis, S., Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychological Bulletin*, 131(4), 510-532.
- Nolan, K. A., Bilder, R. M., Lachman, H. M., & Volavka, J. (2004). Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 359-361.
- O'Driscoll, G. A., Alpert, N. M., Matthyse, S. W., Levy, D. L., Rauch, S. L., & Holzman, P. S. (1995). Functional neuroanatomy of antisaccade eye movements investigated with positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Science*, 92(3), 925-929.
- Ohman, A., Flykt, A., & Esteves, F. (2001). Emotion drives attention: Detecting the snake in the grass. *Journal of Experimental Psychology-General*, 130(3), 466-478.
- Olofsson, J. K., Nordin, S., Sequeira, H., & Polich, J. (2008). Affective picture processing: an integrative review of ERP findings. *Biological Psychology*, 77(3), 247-265.
- Onur, O. A., Walter, H., Schlaepfer, T. E., Rehme, A. K., Schmidt, C., Keysers, C., Maier, W., & Hurlemann, R. (2009). Noradrenergic enhancement of amygdala responses to fear. *Social, Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(2), 119-126.
- Opmeer, E. M., Kortekaas, R., & Aleman, A. (2010). Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Progress in Neurobiology*, 92(2), 112-133.
- Papaleo, F., Crawley, J. N., Song, J., Lipska, B. K., Pickel, J., Weinberger, D. R., & Chen, J. (2008). Genetic dissection of the role of catechol-O-methyltransferase in cognition and stress reactivity in mice. *Journal of Neuroscience*, 28(35), 8709-8723.
- Pierrot-deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., Muri, R., & Vermersch, A. I. (1995). Cortical Control of Saccades. *Annals of Neurology*, 37(5), 557-567.
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32(1), 3-25.
- Posner, M. I., Snyder, C. R., & Davidson, B. J. (1980). Attention and the detection of signals. *Journal of Experimental Psychology*, 109(2), 160-174.

- Pulver, A. E., Karayiorgou, M., Lasseter, V. K., Wolyniec, P., Kasch, L., Antonarakis, S., Housman, D., Kazazian, H. H., Meyers, D., Nestadt, G., & et al. (1994). Follow-up of a report of a potential linkage for schizophrenia on chromosome 22q12-q13.1: Part 2. *American Journal of Medical Genetics*, 54(1), 44-50.
- Pulver, A. E., Karayiorgou, M., Wolyniec, P. S., Lasseter, V. K., Kasch, L., Nestadt, G., Antonarakis, S., Housman, D., Kazazian, H. H., Meyers, D., & et al. (1994). Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1: Part 1. *American Journal of Medical Genetics*, 54(1), 36-43.
- Pyke, R. E., & Greenberg, H. S. (1986). Norepinephrine challenges in panic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 6(5), 279-285.
- Radach, R., & Kennedy, A. (2004). Theoretical perspectives on eye movements in reading: Past controversies, current issues, and an agenda for future research. *European Journal of Cognitive Psychology*, 16(1-2), 3-26.
- Rasch, B., Spalek, K., Buholzer, S., Luechinger, R., Boesiger, P., de Quervain, D. J., & Papassotiropoulos, A. (2010). Aversive stimuli lead to differential amygdala activation and connectivity patterns depending on catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype. *Neuroimage*, 52(4), 1712-1719.
- Reuter, B., Herzog, E., & Kathmann, N. (2006). Antisaccade performance of schizophrenia patients: evidence of reduced task-set activation and impaired error detection. *Journal of Psychiatric Research*, 40(2), 122-130.
- Rivett, A. J., Francis, A., & Roth, J. A. (1983). Distinct cellular localization of membrane-bound and soluble forms of catechol-O-methyltransferase in brain. *Journal of Neurochemistry*, 40(1), 215-219.
- Schulz, S., Arning, L., Pinnow, M., Wascher, E., Epplen, J. T., & Beste, C. (2012). When control fails: influence of the prefrontal but not striatal dopaminergic system on behavioural flexibility in a change detection task. *Neuropharmacology*, 62(2), 1028-1033.
- Schupp, H. T., Junghofer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2003). Emotional facilitation of sensory processing in the visual cortex. *Psychological Science*, 14(1), 7-13.
- Schupp, H. T., Junghofer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2004). The selective processing of briefly presented affective pictures: an ERP analysis. *Psychophysiology*, 41(3), 441-449.
- Siegle, G. J., Ghinassi, F., & Thase, M. E. (2007). Neurobehavioral therapies in the 21st century: Summary of an emerging field and an extended example of cognitive control training for depression. *Cognitive Therapy and Research*, 31(2), 235-262.
- Smolka, M. N., Buhler, M., Schumann, G., Klein, S., Hu, X. Z., Moayer, M., Zimmer, A., Wrase, J., Flor, H., Mann, K., Braus, D. F., Goldman, D., &

- Heinz, A. (2007). Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli. *Molecular Psychiatry*, *12*(3), 307-317.
- Smolka, M. N., Schumann, G., Wrase, J., Grusser, S. M., Flor, H., Mann, K., Braus, D. F., Goldman, D., Buchel, C., & Heinz, A. (2005). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *25*(4), 836-842.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, P. R., Vagg, P. R., & Jacobs, A. G. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y)*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Stefanis, N. C., Van Os, J., Avramopoulos, D., Smyrnis, N., Evdokimidis, I., Hantoumi, I., & Stefanis, C. N. (2004). Variation in catechol-o-methyltransferase val158 met genotype associated with schizotypy but not cognition: a population study in 543 young men. *Biological Psychiatry*, *56*(7), 510-515.
- Straub, R. E., MacLean, C. J., O'Neill, F. A., Burke, J., Murphy, B., Duke, F., Shinkwin, R., Webb, B. T., Zhang, J., Walsh, D., & et al. (1995). A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity. *Nature Genetics*, *11*(3), 287-293.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *157*(10), 1552-1562.
- Takahashi, H., Yahata, N., Koeda, M., Takano, A., Asai, K., Suhara, T., & Okubo, Y. (2005). Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage*, *27*(4), 991-1001.
- Taylor, S., Zvolensky, M. J., Cox, B. J., Deacon, B., Heimberg, R. G., Ledley, D. R., Abramowitz, J. S., Holaway, R. M., Sandin, B., Stewart, S. H., Coles, M., Eng, W., Daly, E. S., Arrindell, W. A., Bouvard, M., & Cardenas, S. J. (2007). Robust dimensions of anxiety sensitivity: development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychological Assessment*, *19*(2), 176-188.
- Tenhunen, J., Salminen, M., Lundstrom, 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*(3), 1049-1059.
- Toh, W. L., Rossell, S. L., & Castle, D. J. (2011). Current visual scanpath research: a review of investigations into the psychotic, anxiety, and mood disorders. *Comprehensive Psychiatry*, *52*(6), 567-579.
- Tunbridge, E. M., Bannerman, D. M., Sharp, T., & Harrison, P. J. (2004). Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *24*(23), 5331-5335.

- Valente, N. L., Vallada, H., Cordeiro, Q., Bressan, R. A., Andreoli, S. B., Mari, J. J., & Mello, M. F. (2011). Catechol-O-methyltransferase (COMT) val158met Polymorphism as a Risk Factor for PTSD After Urban Violence. *Journal of Molecular Neuroscience*, *43*(3), 516-523.
- Weinberg, A., & Hajcak, G. (2011). Electrocortical evidence for vigilance-avoidance in Generalized Anxiety Disorder. *Psychophysiology*, *48*(6), 842-851.
- Weinshilboum, R. M., Otterness, D. M., & Szumlanski, C. L. (1999). Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *39*, 19-52.
- Weiss, E. M., Stadelmann, E., Kohler, C. G., Brensinger, C. M., Nolan, K. A., Oberacher, H., Parson, W., Pitterl, F., Niederstatter, 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 International Neuropsychological Society*, *13*(5), 881-887.
- Wenban-Smith, M. G., & Findlay, J. M. (1991). Express saccades: is there a separate population in humans? *Experimental Brain Research*, *87*(1), 218-222.
- Wieser, M. J., Pauli, P., & Mühlberger, A. (2009). Probing the attentional control theory in social anxiety: an emotional saccade task. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *9*(3), 314-322.
- Williams, G. V., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*, *376*(6541), 572-575.
- Williams, L. M., Gatt, J. M., Grieve, S. M., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Gordon, E., & Schofield, P. R. (2010). COMT Val(108/158)Met polymorphism effects on emotional brain function and Negativity-Bias. *Neuroimage*, *53*(3), 918-925.
- Witte, A. V., & Floel, A. (2012). Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Research Bulletin*, *88*(5), 418-428.
- Yiend, J., & Mathews, A. (2001). Anxiety and attention to threatening pictures. *Quarterly Journal of Experimental Psychology A*, *54*(3), 665-681.

7 Anhang

7.1 Förderung

Diese Arbeit wurde gefördert von der Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen der Research Training Group (RTG) 1253/2 "Processing of affective stimuli: From the molecular basis to the emotional experience" (GK Emotions).

7.2 Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. Herrmann, dass er mir die Promotion im Rahmen des Graduiertenkollegs ermöglicht hat. Des Weiteren danke ich allen meinen drei Principal Investigators Herr PD Dr. Herrmann, Frau Prof. Sommer und Frau Prof. Kübler für die immer sehr hilfreichen Ideen sowie Korrekturen und ihre Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt meinen zwei studentischen Mitarbeiterinnen Lea Liebchen und Anna Lunewski für ihr Engagement und ihre tatkräftige Unterstützung.

Ich danke meiner Arbeitsgruppe für ihre Kompetenz, ihren Humor, aufbauende Worte und tolle, unvergessliche drei Jahre. Ich möchte in diesem Kontext auch Inge Gröbner danken- ohne diese würde das Labor schon längst im Chaos versinken.

Ich danke Herrn Prof. Mühlberger und seiner Arbeitsgruppe, hier im besonderen Christian Tröger, für ihre Hilfe und den Austausch bezüglich des Themas „Blicksbewegungsmessung leicht gemacht mit Arrington“.

Ich danke Herrn Prof. Reif und seiner Arbeitsgruppe, hier im Besonderen Joyce Auer und Carolin Gagel, für die DNA-Analysen. Zudem danke ich Lena Weißflog für Ihre Mühe, eine deutsche Übersetzung für die Beschreibung dieser DNA-Analyse zu finden.

Auch danke ich Su-Yin Dang und Agnes Gajewska für die Unterstützung bei der Blutentnahme.

Ich möchte auch einen besonderen Dank an alle Mitglieder des GK Emotions richten. Das GK Emotions war lehrreich, inspirierend, herausfordernd, lustig und immer ein Erlebnis. Dabei danke ich besonders Frau Gerhard und Herrn Prof. Pauli für ihr Engagement, welches das GK Emotions zu dem macht, was es ist.

Ich danke Gabriele Gschwendtner für ihre kompetente Korrekturarbeit, die NIEMALS durch eine Word-Rechtschreib- und Grammatikprüfung ersetzt werden kann. Zudem danke ich ihr, David Merz und Barbara Schwerdtle für die emotionale Unterstützung.

7.3 Affidavit (Eidesstattliche Erklärung)

I hereby confirm that my thesis entitled "From Genes to Behavior: The Impact of the COMT Val158Met Polymorphism on visual-spatial Attention Control in Emotional Processing" is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Würzburg
Place, Date

Signature

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation "Von den Genen zum Verhalten: Der Einfluss des COMT Val158Met Polymorphismus auf visuell-räumliche Aufmerksamkeitslenkung bei emotionalen Verarbeitungsprozessen" eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Würzburg
Ort, Datum

Unterschrift

7.4 *Curriculum Vitae*

7.5 Publikationsliste

Gschwendtner, K. M., Biehl, S. C., Mühlberger, A., Sommer, C., Kübler, A., Reif, A., & Herrmann, M. J. (2012). The Relationship between Valence, Task Difficulty, and the COMT Val158Met Polymorphism in Disengagement Processes. *Journal of Psychophysiology*, 26(3), 124-131.

Glotzbach, E., Mühlberger, A., Gschwendtner, K., Fallgatter, A.J., Pauli, P., & Herrmann, M.J. (2011). Prefrontal Brain Activation During Emotional Processing: A Functional Near Infrared Spectroscopy Study (fNIRS). *Open Neuroimaging Journal*, 5, 33-39.

Publizierte Poster Abstracts:

Gschwendtner, K.M., Mühlberger, A., Kübler, A., Sommer, C., & Herrmann (2010). Look away: The relationship between valence, task difficulty and presentation duration in disengagement. *Psychophysiology*, 47 (suppl. 1), 92.

Gschwendtner, K.M., Waning, Y., Reif, A., Herrmann, M.J. (2011). Impact of COMT Val158Met Polymorphism on Neuronal Correlates of Emotional Processing.. *Psychophysiology*, 48 (suppl. 1), 40.

7.6 Deskriptive Daten Studie 1

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der subjektiven Ratings

		Met/Met (n= 15)	Val/Met (n= 14)	Val/Val (n= 14)	Total (N= 43)	
Valenz	Neutral	3,38 (± 1,07)	3,51 (± 1,15)	3,45 (± 1,36)	3,45 (± 1,17)	
	Angenehm (1) –	Positiv	2,32 (± 0,75)	2,44 (± 0,60)	2,48 (± 0,92)	2,41 (± 0,75)
	Unangenehm (9)	Negativ	7,46 (± 0,85)	7,02 (± 0,96)	7,11 (± 0,90)	7,20 (± 0,90)
Arousal	Neutral	1,90 (± 0,70)	2,01 (± 0,74)	1,84 (± 0,67)	1,92 (± 0,69)	
	Nicht erregend (1) –	Positiv	4,18 (± 1,54)	3,23 (± 1,27)	3,67 (± 1,11)	3,71 (± 1,35)
	Erregend (9)	Negativ	6,56 (± 1,11)	6,34 (± 1,25)	6,25 (± 1,54)	6,39 (± 1,28)

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der Sakkadenlatenzen für jede Bedingung (in ms)

		Met/Met (n= 15)	Val/Met (n= 14)	Val/Val (n= 14)	Total (N= 43)	
Prosakade	500 ms	neutral	264,38 (±36,36)	248,64 (±29,50)	281,39 (±50,39)	264,79 (±40,93)
		positiv	280,77 (±38,64)	281,37 (±42,46)	303,68 (±68,72)	288,42 (±51,30)
		negativ	285,96 (±41,50)	254,53 (±31,56)	312,72 (±79,01)	284,44 (±58,14)
	1250 ms	neutral	217,01 (±24,91)	220,79 (±34,29)	226,27 (±32,87)	221,26 (±30,33)
		positiv	224,89 (±28,68)	228,78 (±34,92)	242,98 (±37,51)	232,04 (±33,90)
		negativ	237,23 (±34,54)	219,90 (±33,48)	237,90 (±31,95)	231,81 (±33,63)
	2000 ms	neutral	217,20 (±26,93)	220,51 (±30,56)	222,87 (±36,50)	220,13 (±30,80)
		positiv	224,13 (±26,11)	225,44 (±32,52)	232,50 (±30,38)	227,28 (±29,22)
		negativ	227,73 (±31,81)	208,42 (±28,83)	232,78 (±34,16)	223,09 (±32,66)
Antisakade	500 ms	neutral	337,62 (±56,33)	349,46 (±30,37)	353,13 (±55,14)	346,53 (±48,27)
		positiv	335,62 (±52,29)	348,16 (±46,48)	359,88 (±70,67)	347,60 (±57,07)
		negativ	351,92 (±58,86)	348,50 (±44,03)	374,37 (±66,51)	358,11 (±57,07)
	1250 ms	neutral	287,93 (±37,17)	304,56 (±33,20)	300,44 (±42,27)	297,42 (±37,51)
		positiv	289,05 (±54,44)	293,81 (±27,57)	292,62 (±37,44)	291,77 (±40,76)
		negativ	287,55 (±42,72)	302,63 (±38,44)	314,88 (±46,96)	301,36 (±43,34)
	2000 ms	neutral	282,28 (±41,20)	299,03 (±29,30)	291,35 (±38,34)	290,69 (±36,54)
		positiv	282,29 (±43,57)	287,41 (±24,66)	297,37 (±45,59)	288,87 (±38,79)
		negativ	285,15 (±43,32)	285,54 (±29,35)	289,72 (±36,02)	286,77 (±36,03)

7.7 Deskriptive Daten Studie 2

Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der subjektiven Ratings

		Met/Met (n= 15)	Val/Met (n= 21)	Val/Val (n= 14)	Total (N= 52)
Valenz	Neutral	3,01 (± 1,64)	3,32 (± 1,84)	3,94 (± 1,28)	3,40 (± 1,65)
	Positiv	2,57 (± 1,11)	3,47 (± 1,29)	3,19 (± 1,29)	3,12 (± 1,27)
	Negativ	7,71 (± 0,91)	7,75 (± 1,12)	7,84 (± 0,89)	7,76 (± 0,98)
Arousal	Neutral	1,87 (± 1,33)	1,80 (± 1,18)	1,63 (± 0,79)	1,75 (± 1,12)
	Positiv	5,23 (± 1,68)	4,68 (± 1,77)	4,60 (± 1,71)	4,82 (± 1,71)
	Negativ	6,64 (± 1,25)	6,43 (± 1,49)	6,71 (± 1,00)	6,57 (± 1,28)

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen in ms der Eye Tracking-Ergebnisse in der Sakkadenaufgabe (in ms)

		Met/Met (n= 15)	Val/Met (n= 14)	Val/Val (n= 14)	Total (N= 43)	
Prosakkade	500 ms	neutral	264.38 (±36.36)	248.64 (±29.50)	281.39 (±50.39)	264.79 (±40.93)
		positiv	280.77 (±38.64)	281.37 (±42.46)	303.68 (±68.72)	288.42 (±51.30)
		negativ	285.96 (±41.50)	254.53 (±31.56)	312.72 (±79.01)	284.44 (±58.14)
	2000 ms	neutral	217.20 (±26.93)	220.51 (±30.56)	222.87 (±36.50)	220.13 (±30.80)
		positiv	224.13 (±26.11)	225.44 (±32.52)	232.50 (±30.38)	227.28 (±29.22)
		negativ	227.73 (±31.81)	208.42 (±28.83)	232.78 (±34.16)	223.09 (±32.66)
Antisakkade	500 ms	neutral	337.62 (±56.33)	349.46 (±30.37)	353.13 (±55.14)	346.53 (±48.27)
		positiv	335.62 (±52.29)	348.16 (±46.48)	359.88 (±70.67)	347.60 (±57.07)
		negativ	351.92 (±58.86)	348.50 (±44.03)	374.37 (±66.51)	358.11 (±57.07)
	2000 ms	neutral	282.28 (±41.20)	299.03 (±29.30)	291.35 (±38.34)	290.69 (±36.54)
		positiv	282.29 (±43.57)	287.41 (±24.66)	297.37 (±45.59)	288.87 (±38.79)
		negativ	285.15 (±43.32)	285.54 (±29.35)	289.72 (±36.02)	286.77 (±36.03)

Tabelle 17: Ergebnisse der EPN in der Sakkadenaufgabe (in µV)

		Met/Met (n= 15)	Val/Met (n= 23)	Val/Val (n= 14)	Total (N= 52)	
Prosakkade	500 ms	neutral	6,11 (±1,71)	5,27 (±4,42)	4,94 (±3,01)	5,42 (±3,43)
		positiv	3,10 (±2,28)	3,87 (±4,22)	1,85 (±3,13)	3,10 (±3,51)
		negativ	3,27 (±2,75)	4,06 (±3,98)	1,94 (±3,27)	3,26 (±3,52)
	2000 ms	neutral	5,67 (±2,41)	5,97 (±4,31)	4,77 (±2,97)	5,56 (±3,48)
		positiv	3,01 (±2,07)	3,41 (±3,85)	1,81 (±2,40)	2,86 (±3,08)
		negativ	3,75 (±3,04)	4,40 (±3,88)	2,71 (±3,31)	3,76 (±3,51)
Antisakkade	500 ms	neutral	5,58 (±1,96)	5,56 (±3,92)	5,18 (±3,52)	5,46 (±3,30)
		positiv	2,81 (±2,16)	3,60 (±3,68)	2,42 (±3,24)	3,06 (±3,17)
		negativ	3,30 (±2,15)	4,27 (±3,82)	2,35 (±3,25)	3,48 (±3,30)
	2000 ms	neutral	5,42 (±1,20)	5,83 (±4,11)	5,09 (±3,23)	5,51 (±3,26)
		positiv	2,77 (±2,76)	4,05 (±3,97)	1,99 (±3,24)	3,13 (±3,51)
		negativ	3,23 (±2,49)	4,61 (±3,77)	2,82 (±3,89)	3,73 (±3,51)

Tabelle 18: Ergebnisse der LPP von 350 bis 450 ms in der Sakkadenaufgabe (in μV)

		<i>Met/Met (n= 15)</i>	<i>Val/Met (n=23)</i>	<i>Val/Val (n= 14)</i>	<i>Total (N= 52)</i>	
Prosakade	500 ms	neutral	-0,89 ($\pm 2,07$)	-1,60 ($\pm 2,06$)	-1,30 ($\pm 1,22$)	-1,31 ($\pm 1,86$)
		positiv	1,16 ($\pm 2,01$)	0,77 ($\pm 2,22$)	1,32 ($\pm 2,58$)	1,03 ($\pm 2,23$)
		negativ	0,97 ($\pm 2,06$)	0,18 ($\pm 2,34$)	0,42 ($\pm 2,08$)	0,47 ($\pm 2,18$)
	2000 ms	neutral	-1,12 ($\pm 1,89$)	-1,16 ($\pm 2,14$)	-1,00 ($\pm 1,05$)	-1,11 ($\pm 1,80$)
		positiv	1,14 ($\pm 2,25$)	0,40 ($\pm 2,10$)	1,17 ($\pm 2,13$)	0,82 ($\pm 2,14$)
		negativ	0,90 ($\pm 2,25$)	0,45 ($\pm 2,48$)	0,75 ($\pm 1,99$)	0,66 ($\pm 2,26$)
Antisakade	500 ms	neutral	-1,20 ($\pm 1,56$)	-1,89 ($\pm 2,05$)	-1,54 ($\pm 1,50$)	-1,60 ($\pm 1,77$)
		positiv	0,45 ($\pm 2,20$)	-0,32 ($\pm 1,76$)	0,94 ($\pm 1,68$)	0,24 ($\pm 1,91$)
		negativ	0,76 ($\pm 1,45$)	-0,01 ($\pm 2,38$)	0,45 ($\pm 2,07$)	0,34 ($\pm 2,05$)
	2000 ms	neutral	-1,37 ($\pm 1,68$)	-1,57 ($\pm 1,82$)	-1,55 ($\pm 1,16$)	-1,51 ($\pm 1,60$)
		positiv	0,34 ($\pm 2,12$)	0,27 ($\pm 2,10$)	0,76 ($\pm 1,42$)	0,42 ($\pm 1,92$)
		negativ	0,21 ($\pm 1,73$)	0,10 ($\pm 2,35$)	0,87 ($\pm 1,97$)	0,34 ($\pm 2,07$)

Tabelle 19: Ergebnisse der LPP von 550 bis 650 ms in der Sakkadenaufgabe (in μV)

		<i>Met/Met (n= 15)</i>	<i>Val/Met (n=23)</i>	<i>Val/Val (n= 14)</i>	<i>Total (N= 52)</i>
Prosakade	neutral	0,33 ($\pm 1,15$)	-0,01 ($\pm 1,59$)	0,54 ($\pm 1,16$)	0,24 ($\pm 1,36$)
	positiv	2,11 ($\pm 2,26$)	1,54 ($\pm 1,80$)	2,28 ($\pm 1,95$)	1,90 ($\pm 1,97$)
	negativ	1,85 ($\pm 2,14$)	0,97 ($\pm 1,87$)	2,03 ($\pm 1,59$)	1,51 ($\pm 1,91$)
Antisakade	neutral	0,49 ($\pm 1,14$)	-0,32 ($\pm 1,40$)	-0,39 ($\pm 1,09$)	-0,11 ($\pm 1,29$)
	positiv	1,55 ($\pm 2,13$)	0,99 ($\pm 1,64$)	1,71 ($\pm 1,39$)	1,35 ($\pm 1,73$)
	negativ	1,47 ($\pm 1,80$)	1,24 ($\pm 2,01$)	2,10 ($\pm 1,59$)	1,54 ($\pm 1,85$)

Tabelle 20: Mittelwerte und Standardabweichungen der EEG-Ergebnisse in der Passive Viewing-Aufgabe (in μV)

		<i>Met/Met (n= 15)</i>	<i>Val/Met (n= 22)</i>	<i>Val/Val (n= 13)</i>	<i>Total (N= 50)</i>
EPN	neutral	7,91 ($\pm 1,61$)	9,04 ($\pm 5,07$)	8,36 ($\pm 4,61$)	8,53 ($\pm 4,15$)
	positiv	4,90 ($\pm 2,78$)	6,60 ($\pm 3,95$)	4,21 ($\pm 4,99$)	5,47 ($\pm 4,01$)
	negativ	5,28 ($\pm 2,92$)	7,63 ($\pm 4,32$)	5,18 ($\pm 4,27$)	6,29 ($\pm 4,05$)
LPP 350 - 450 ms	neutral	0,66 ($\pm 1,80$)	-0,18 ($\pm 1,61$)	0,69 ($\pm 1,87$)	0,30 ($\pm 1,75$)
	positiv	2,21 ($\pm 1,55$)	2,13 ($\pm 4,14$)	2,20 ($\pm 2,39$)	2,17 ($\pm 3,07$)
	negativ	2,37 ($\pm 1,97$)	1,27 ($\pm 2,11$)	2,22 ($\pm 2,75$)	1,85 ($\pm 2,27$)
LPP 550 - 550 ms	neutral	1,62 ($\pm 1,30$)	1,48 ($\pm 3,41$)	1,29 ($\pm 1,20$)	1,47 ($\pm 2,42$)
	positiv	3,03 ($\pm 1,47$)	4,35 ($\pm 9,41$)	3,19 ($\pm 1,88$)	3,65 ($\pm 6,31$)
	negativ	3,27 ($\pm 1,90$)	2,82 ($\pm 2,78$)	3,18 ($\pm 2,37$)	3,05 ($\pm 2,40$)

7.8 Deskriptive Daten Studie 3

Tabelle 21: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der subjektiven Ratings

		<i>Met/Met (n= 17)</i>	<i>Val/Met (n= 35)</i>	<i>Val/Val (n= 19)</i>	<i>Total (N= 71)</i>	
Valenz	Neutral	3,70 (± 1,41)	3,90 (± 1,23)	3,76 (± 1,02)	3,81 (± 1,21)	
	Angenehm (1) – Unangenehm (9)	Positiv	3,32 (± 1,02)	2,85 (± 1,08)	2,84 (± 0,92)	2,96 (± 1,04)
	Negativ	6,72 (± 1,35)	7,34 (± 0,87)	7,56 (± 1,02)	7,25 (± 1,05)	
Arousal	Neutral	2,39 (± 1,14)	2,33 (± 1,07)	2,13 (± 0,73)	2,28 (± 1,00)	
	Nicht erregend (1) – Erregend (9)	Positiv	3,51 (± 1,25)	3,36 (± 1,15)	4,00 (± 1,14)	3,57 (± 1,19)
	Negativ	5,87 (± 1,76)	6,39 (± 1,56)	6,63 (± 1,51)	6,33 (± 1,60)	

Tabelle 22: Mittelwerte und Standardabweichungen in ms der Eye Tracking-Ergebnisse in der Sakkadenaufgabe (in ms)

		<i>Met/Met (n= 15)</i>	<i>Val/Met (n= 22)</i>	<i>Val/Val (n= 13)</i>	<i>Total (N= 50)</i>
High- Arousal	neutral	244,30 (±58,79)	245,62 (±44,84)	234,75 (±35,48)	242,40 (±45,96)
	positiv	247,43 (±58,30)	251,54 (±46,61)	236,61 (±33,41)	246,56 (±46,46)
	negativ	255,91 (±51,08)	251,64 (±45,35)	240,65 (±32,54)	249,72 (±43,60)
Low- Arousal	neutral	245,29 (±53,75)	252,64 (±46,18)	237,79(±36,80)	246,91 (±45,65)
	positiv	256,38 (±52,62)	252,24 (±44,41)	233,43 (±39,48)	248,20 (±45,56)
	negativ	255,50 (±51,25)	251,89 (±42,26)	235,54 (±36,29)	248,38 (±43,24)
No Focus	neutral	228,87 (±57,36)	234,45 (±56,67)	238,54 (±58,19)	234,21 (±56,52)
	positiv	240,65 (±63,56)	237,89 (±59,66)	234,12 (±45,24)	237,54 (±56,43)
	negativ	238,06 (±58,14)	237,70 (±51,65)	254,18 (±71,67)	242,19 (±58,67)

7.9 Effektstärken und statistische Power (Studie 1 - 3)

Tabelle 23: Effektstärken und Angaben für die statistische Power für alle drei Studien

Die mittlere Korrelation wird ergibt sich aus dem Mittelwert der möglichen Korrelationen zwischen den drei Stufen des Within-Faktors „Valenz“ (positiv, neutral, negativ) und ist notwendig für die Schätzung der Power. *signifikante Tests, so dass sich in diesen Fällen immer eine Power von 100% ergibt.

		Effektstärke η^2			Mittlere Korrelation	Poweranalyse			
		Haupteffekt Valenz	Interaktion Valenz x Genotyp	Haupteffekt Genotyp		Haupteffekt Valenz	Interaktion Valenz x Genotyp	Haupteffekt Genotyp	
Studie 1	Prosakkade: 500 ms	0,218*	0,105	0,113	0,763	1,000*	0,999	0,587	
	Prosakkade: 1250 ms	0,191*	0,159*	0,030	0,822	1,000*	1,000*	0,169	
	Prosakkade: 2000 ms	0,067	0,152*	0,026	0,775	0,999	1,000*	0,173	
	Antisakkade: 500 ms	0,101*	0,065	0,028	0,872	1,000*	1,000	0,155	
	Antisakkade: 1250 ms	0,076*	0,089	0,030	0,801	0,999*	0,999	0,171	
	Antisakkade: 2000 ms	0,019	0,085	0,014	0,829	0,929	1,000	0,101	
Studie 2	Eye Tracking	Prosakkade: 500 ms	0,153*	0,012	0,030	0,749	1,000*	0,553	0,208
		Prosakkade: 2000 ms	0,178*	0,037	0,029	0,765	1,000*	0,987	0,206
		Antisakkade: 500 ms	0,054	0,091	0,021	0,755	0,999*	0,999	0,157
		Antisakkade: 2000 ms	0,001	0,031	0,005	0,855	0,137	0,999	0,071
Studie 2	EKP Antisakkadenaufgabe	EPN - Prosakkade: 500 ms	0,508*	0,114*	0,037	0,828	1,000*	1,000*	0,237
		EPN - Prosakkade: 2000 ms	0,436*	0,006	0,040	0,788	1,000*	0,338	0,261
		EPN - Antisakkade: 500 ms	0,520*	0,067	0,025	0,837	1,000*	0,999	0,170
		EPN - Antisakkade: 2000 ms	0,438*	0,045	0,043	0,811	1,000*	0,999	0,275
		Frühe LPP - Prosakkade: 500 ms	0,535*	0,016	0,021	0,706	1,000*	0,618	0,296

Anhang

		Effektstärke η^2			Mittlere Korrelation	Poweranalyse			
		Haupteffekt Valenz	Interaktion Valenz x Genotyp	Haupteffekt Genotyp		Haupteffekt Valenz	Interaktion Valenz x Genotyp	Haupteffekt Genotyp	
Studie 3	EKP Passive View wing	Frühe LPP - Prosakkade: 2000 ms	0,490*	0,024	0,012	0,713	1,000*	0,828	0,109
		Frühe LPP - Antisakkade: 500 ms	0,542*	0,044	0,043	0,714	1,000*	0,986	0,294
		Frühe LPP - Antisakkade: 2000 ms	0,513*	0,028	0,012	0,677	1,000*	0,972	0,111
		Späte LPP - Prosakkade: 2000 ms	0,388*	0,015	0,054	0,615	1,000*	0,461	0,393
		Frühe LPP - Antisakkade: 2000 ms	0,395*	0,066	0,038	0,512	1,000*	0,975	0,309
		EPN	0,564*	0,085	0,053	0,863	1,000*	1,000	0,229
		Späte LPP	0,261*	0,025	0,026	0,619	1,000*	0,696	0,279
	Frühe LPP	0,529*	0,017	0,002	0,754	1,000*	0,717	0,059	
		Prosakkade: Focus High-Arousal	0,061*	0,016	0,015	0,894	1,000*	0,998	0,143
		Prosakkade: Focus Low-Arousal	0,008	0,045	0,030	0,892	0,951	1,000	0,250
	Prosakkade: No Focus	0,050*	0,060	0,002	0,873	1,000*	1,000	0,061	