

## **Zusammenfassung**

Das menschliche Aggressionsverhalten zeigt ausgeprägte interindividuelle Unterschiede. Einen maßgeblichen Einfluss darauf hat unter anderem die Emotion Ärger, welche ebenfalls starke interindividuelle Unterschiede aufweist (L. Berkowitz & Harmon-Jones, 2004). Hinsichtlich der Untersuchung neurobiologischer Grundlagen von Ärger und Aggression wurden in neueren Arbeiten auch genetische Einflussgrößen berücksichtigt. Diese Studien untersuchten im Wesentlichen den Einfluss dopaminerger, noradrenerger und serotonerger Neurotransmission (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008; Hess et al., 2009; Kang, Namkoong, & Kim, 2008; Kulikova et al., 2008). Die vorliegende Arbeit geht einen Schritt weiter und prüft den potentiellen Einfluss des Gens AKAP5, dessen Genprodukt AKAP79 ein postsynaptisches Adaptermolekül darstellt, welches an intrazellulären Signalkaskaden beteiligt ist. Die Grundlage der Untersuchungen wurde durch eine große Stichprobe gesunder Versuchspersonen geschaffen, bei welchen neben Fragebogenerhebungen und Verhaltensexperimenten auch molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt wurden. Da AKAP5 in für emotionale und kognitive Prozesse relevanten neuroanatomischen Strukturen exprimiert wird, wurde zunächst in einer Fragebogenstudie der Einfluss des AKAP5-Polymorphismus AKAP5 Pro<sup>100</sup>Leu auf Ärger und Aggression untersucht. Dabei zeigte sich, dass Träger des Leucin-Allels geringere physische Aggressivität und höhere Ärgerkontrolle aufweisen als homozygote Prolin-Träger. Da aggressives Verhalten häufig im Zusammenhang mit Exekutivfunktionen betrachtet wird, wurde in neuropsychologischen Verhaltensexperimenten der mögliche Einfluss des AKAP5-Genotyps auf exekutive Funktionen geprüft. Die Verhaltensstudien umfassten die Untersuchung von Aufmerksamkeit und Inhibitionsprozessen mittels einer modifizierten Flankeraufgabe und von Arbeitsgedächtnisprozessen mittels einer 2-back-Aufgabe. Ein klarer Einfluss des AKAP5-Genotyps auf exekutive Funktionen im Allgemeinen ließ sich nicht bestätigen, jedoch zeigten Leucin-Träger in der Flanker-Aufgabe eine Tendenz für eine erfolgreichere Antwort-Inhibition. Im Rahmen zweier fMRT-Studien wurden anschließend die neuronalen Korrelate der Interaktion von emotionalen und exekutiven Prozessen untersucht. Bei emotionaler Interferenz in einer Flanker-Aufgabe zeigte sich ein Vorteil für Leucin-Träger, der sich in kürzeren Reaktionszeiten und stärkerer medio-frontaler Hirnaktivierung niederschlug. Demgegenüber konnte bei Prolin-Homozygoten ein Reaktionszeitvorteil bei der direkten Verarbeitung emotionaler Stimuli im Rahmen einer N-back-Aufgabe beobachtet werden, der mit einer stärkeren Amygdala-Aktivierung einherging. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass AKAP5 einen Einfluss auf negativ-emotionale Prozesse hat und darüber hinaus Frontalhirn-basierte Inhibitionsprozesse moduliert. Der beobachtete Effekt ist jedoch nicht unidirektional, sondern von der emotionalen Salienz der Zielstimuli und potentieller Hintergrundinformationen abhängig.

Dipl.-Psych. Sylvia Richter

“The influence of genetic variability of the synaptic adapter-protein AKAP5 on emotion, executive functions and their interaction”

## Summary

Human aggressive behaviour exhibits distinctive interindividual differences. It is strongly influenced by the emotion of *anger*, which shows considerable interindividual variability itself (L. Berkowitz & Harmon-Jones, 2004). Several recent publications directed at the neurobiological basis of anger and aggression have also taken into account the role of genetic variations. These studies primarily investigated the influence of dopaminergic, noradrenergic and serotonergic neurotransmission (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008; Hess et al., 2009; Kang et al., 2008; Kulikova et al., 2008). The present study extends this work by testing the potential influence of the AKAP5 gene that codes for AKAP79, a postsynaptic adaptor molecule involved in intracellular signalling cascades. The basis of the investigation consists of a large sample of healthy subjects who also underwent molecular genetic testing in addition to the questionnaires and behavioral experiments. Because of the expression of AKAP5 in neuroanatomical structures relevant for emotional and cognitive processing, the influence of the AKAP5 polymorphism AKAP5 Pro<sup>100</sup>Leu on anger and aggression was tested in a questionnaire study. Carriers of the leucine allele showed lower levels of physical aggression and higher levels of anger control than homozygote proline carriers. Because of aggressive behaviour has been frequently investigated in relation to executive functions, a possible influence of AKAP5 Pro<sup>100</sup>Leu on executive functions was tested in neuropsychological behavioural experiments. These behavioural studies included the investigation of attention and inhibition processes by means of a modified flanker task and of working-memory-processes using a 2-back-task. A distinctive general influence of the AKAP5-genotype on executive functions could not be observed. In the flanker-task, however, Leu carriers showed a tendency towards more successful answer-inhibition. In a second step, neural correlates of the interaction between emotional processes and executive function were investigated in two fMRI-studies. During emotional interference in a flanker task, Leu carriers exhibited a behavioral reaction advantage and relatively stronger medio-frontal fMRI activation. On the other hand, in an N-back-task with emotional faces, Pro homozygotes showed shorter reaction times during direct processing of emotional stimuli and relatively stronger amygdala activation. Taken together, that the results show that AKAP5 Pro<sup>100</sup>Leu influences the processing of negative emotions and their interaction with complex frontal lobe-dependent cognitive functions. However, the observed effect is not unidirectional, but depends on the emotional salience of target stimuli versus task-irrelevant distracters.