

# Serotoniinikuljettajageenin polymorfismin (5-HTTLPR) yhteys aikuisten emootioilmaisujen havaitsemiseen

Anni Salminen, LK

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Infant Cognition -tutkimusryhmä

01/2013

Tampereen Yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Infant Cognition -tutkimusryhmä

## ANNI SALMINEN: SEROTONIINIKULJETTAJAGEENIN POLYMORFISMIN (5-HTTLPR) YHTEYS AIKUISTEN EMOOTIOILMAISUJEN HAVAITSEMISEEN

Kirjallinen työ, 19 s.

Ohjaaja: Jukka Leppänen, PsT, Akatemiaturkija, Infant Cognition laboratorio, Lasten terveyden tutkimuskeskus, Lääketieteen yksikkö, Tampereen yliopisto

Avainsanat: 5-HTT, emootio, kasvonilme, serotoniini

Kasvonilmeitä on tutkittu aktiivisesti 70-luvulta lähtien, kun havaittiin, että on olemassa maailmanlaajuisesti samanlaisina esiintyviä universaaleja kasvonilmeitä. Serotoniinirata moduloi tunnepitoisten ärsykkeiden tulkinnasta ja tunnesäätelystä vastaavia aivoalueita. Serotoniinitransportterimolekyylillä on avainasemassa serotoniiniaineenvaihdunnassa välittäen serotoniini vaikutuksen hermosolulta toiselle. Serotoniinitransportteria koodaa sitä vastaava geeni, jonka säätelyalueesta on kahta geneettistä muotoa, lyhyt muoto ja pitkä muoto. Serotoniinigeenin polymorfismin vuoksi serotoniiniaineenvaihdunnassa ja sitä kautta yksilöiden tunneärsykkeiden tulkinnassa ja tunnesäätelyssä on yksilöllistä vaihtelua. Lyhyt muoto liitetään suurempaan todennäköisyyteen sairastua mielialahäiriöihin.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tarkastella serotoniinikuljettajageenin polymorfismin vaikutusta aikuisten koehenkilöiden emootioilmaisujen havaitsemiseen. Tutkimukseen osallistui 37 aikuista naispuolista koehenkilöä, joilta määritettiin serotoniinitransportterigeenin genotyyppi. Tutkimusasetelmassa tutkittaville esitettiin monitorilta lasten kasvonilmekuvia ja samalla otettiin EKG-tallenne, josta määritettiin tarkkaavaisuusvasteena ilmenevä sykevaihtelu ärsykeen esittämisen jälkeen.

Tutkimuksen kannalta tärkein yhteisvaikutus oli emotion, ajan ja genotyypin yhteisvaikutus. Sykevaste positiivisia lasten kasvonilmekuvia katsellessa oli ajan funktiona erilainen homotsygootisti pitkän alleelin kantajilla verrattuna lyhyen alleelin kantajiin. Tuloksesta voidaan päätellä, että serotoniinitransportterimolekyylin polymorfismi saa yksilöiden välillä aikaan erilaisia tarkkavaisuusvasteita emootioilmaisuja tarkasteltaessa.

# SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
2 TUTKITTAVAN ILMIÖN ESITTELY.....	3
3 TUTKITTAVAN ILMIÖN MERKITYS.....	5
4 AIEMMAT TUTKIMUSTULOKSET.....	6
5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS.....	7
6 TUTKIMUKSEN AINEISTO JA MENETELMÄT.....	8
6.1 Koehenkilöt ja genotyypitys.....	8
6.2 Ärsykkeet ja tutkimusasetelma.....	9
6.2.1 Ärsykkeet.....	9
6.2.2 Tutkimusasetelma.....	10
6.2.3 EKG-tallennus ja analyysi.....	11
6.2.4 Genotyypitys.....	11
7 TULOKSET.....	12
8 POHDINTA.....	14
KIITOKSET.....	16
KIRJALLISUUSVIITTEET.....	17

# 1 JOHDANTO

Kasvojen ilmeet ovat kiinnostaneet tutkijoita satojen vuosien ajan. Darwin ehdotti vuonna 1872, että tunnetiloja ilmentävät kasvonilmeet ovat periytyvä ominaisuus, jonka biologinen tarkoitus on helpottaa yksilöiden välistä kommunikaatiota ja ilmaista yksilön sisäistä tilaa kielestä riippumatta. Darwin toi julki myös ajatuksen, jonka mukaan universaalit kasvonilmeet tulisi erottaa opituista eleistä kuten silmäniskusta tai kulmakarvan kohotuksesta, joiden merkitys eri kulttuureissa voi olla hyvinkin erilainen. Universaaleja kasvonilmeitä on määritetty seitsemän: iloinen, tyytyväinen, hämmästyneenä, surullinen, vihainen, pelokas ja vastenmielinen. Darwinin päätelmän jälkeen useat tukijat, kuten Tomkins, Klineberg, LaBarre ja Birdwhistell, esittivät 1900-luvulla ideoita kulttuurin vaikutuksesta kasvonilmeisiin ja ilmeisiin liittyvistä opituista eleistä. Vuosikymmenten psykologisesta tutkimustyöstä huolimatta vakuuttava tutkimusnäyttö siitä, että kasvonilmeet tarjoavat kulttuurista riippumatonta yhtäpitävää informaatiota tunnetiloista, jäi vajaaksi.

Kiinnostus kasvonilmeitä kohtaan heräsi uudelleen 70-luvulla. Amerikkalainen psykologi Paul Ekman tutkimusryhmineen julkaisi vuonna 1969 neurokulttuurallisen teorian. Sen mukaan on olemassa sekä universaaleja kasvonilmeitä että niin kutsuttuja kulttuurisidonnaisia kasvonilmeitä. Universaaleista kasvonilmeistä vastaa geneettisesti periytyvä hermostollinen säätelymalli, jonka mukaan kuhunkin tunnetilaan yhdistyy automaattisesti joukko kasvojen lihasliikkeitä luoden tunteelle tyypillisen ilmeen. Kulttuurilliset tekijät puolestaan vaikuttavat sekä tunneilmaisujen että ilmeiden ja kasvonliikkeiden tietoiseen säätelyyn ja selittävät yksilöllisiä eroja samassa kulttuurissa elävien yksilöiden välillä. Kulttuurillisessa ilmeiden säätelyssä voi tapahtua sekä kulttuurin sisäistä variaatiota että ajan mukanaan tuomaa kehitystä. Kulttuurin sisäinen variaatio näkyy erilaisina eleinä esimerkiksi alakulttuurien keskuudessa ja sukupuolien välillä. Ajan vaikutuksesta ja ympäristötekijöiden kehittyessä vanhenevalla väestöllä voi olla erilaisia eleitä nuorisoon verrattuna. [1]

Sekä geneettisesti säätyvät kasvonilmeet että opitut eleet kertovat yksilön sisäisestä tilasta ja tunteista. Tunnetilan syntymiseen vaikuttavat useat aivojen rakenteet sekä aivojen sisäisissä osissa että aivokuorella. Limbinen järjestelmä osallistuu autonomisten toimintoihin, tunteiden ja motivaation säätelyyn sekä liittyy erilaisiin tunnetiloihin ja muistiin

tallentuneisiin aistihavaintoihin. Limbiseen järjestelmään kuuluu sekä aivokuorialueita että aivokuoren alaisia tumakeryhmiä, kuten mantelitulmakkeet, hippokampus, talamus, hypotalamus, pihtipoimu ja hajukäämi. Alueilla on runsaita yhteyksiä sekä toisiinsa että isoavokuorelle. Isoavokuoren alueista otsalohko ja etenkin siihen kuuluva etuotsalohko eli orbitaalinen lohko liittyvät persoonallisuuden ilmentämiseen, tunteisiin, henkiseen palkitsemiseen, päätöksentekoon ja ennakkoluuloisuuteen. Hippokampus on avainasemassa varhaislapsuuden aikaisten tunnemuistojen syntymisessä. Tunnemuistot eivät useimmiten liity konkreettisiin tapahtumiin vaan ovat tallenteita lapsuudenaikaisista tunnetiloista ja kasvuilmapiiristä. Parillinen mantelitulmake (amygdala) sijaitsee aivojen ohimolohkoissa isoavokuoren ja hippokampuksen välissä. Mantelitulmake vastaa muistojen prosessoinnista ja liitetään tunnereaktioiden, erityisesti ahdistuksen, pelon ja vihan, kokemiseen ja havaitsemiseen toisen ihmisen kasvoniilmeistä. Mantelitulmakeella on runsaita yhteyksiä aivokurkiaisien ja isoavokuoren välissä sijaitsevaan pihtipoimuun (cortex cinguli). [2, 3, 4]

Myös erilaisten välittäjäaineiden merkitys tunteiden säätelyssä on ollut aktiivisen tutkimuksen kohteena osin siksi, että erilaisilla farmakologisilla interventioilla pyritään tasapainottamaan tunnevaihteluita juuri välittäjäainejärjestelmiin (esimerkiksi serotoniiniin) vaikuttamalla. Tunnealueiden väliset vuorovaikutukset välittyvät hermoradoissa hermosolulta toiselle välittäjäaineiden avulla. Serotoniinijärjestelmä on yksi aivojen valvejärjestelmistä. Uni-valve –rytmin lisäksi serotoniinijärjestelmä vaikuttaa oleellisesti mielialaan ja tunteiden säätelyyn. Serotoniini (5-HT) toimii välittäjäaineena hermosolujen välillä vapautuessaan hermosolujen väliseen synapsirakoon. Serotoniinitransporttelimolekyyli (5-HTT) vastaa serotoniinin takaisinotosta hermosolun sisään ja vaikuttaa välittäjäaineen vaikututusaikaan synapsiraossa. Serotoniinin aiheuttaman hermosoluvasteen kesto ja intensiteetti riippuvat siten pääasiassa 5-HTT toiminnasta. Serotoniinitransportteria koodaa SLC6A4-geeni, jonka transkriptioaktiivisuutta säädellään usealla eri tavalla. Yksi geenin transkriptiota säätelevistä alueista on geeniin liittyvä polymorfinen promoottorialue 5-HTTLPR. Promoottorialuetta vastaa kaksi eri alleelia, lyhyt alleeli *s* ja pitkä alleeli *l*. [2, 3]

5-HTTLPR genotyyppi vaikuttaa sekä tunnealueiden välisiin vuorovaikutuksiin että tunteiden ja tunneärsykkeiden käsittelyyn ja tulkintaan [3, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Genotyyppien väliset serotoniiniaineenvaihdunnan erot aiheuttavat yksilöllistä vaihtelua yksilöiden tunnesäätelyyn ja mielialaan sekä siihen, kuinka eri yksilöt tulkitsevat

ympäristöstä välittyvää negatiivista tunnesisältöä. Lyhyen alleelin (*s*) kantajuus on liitetty voimakkaampaan emotionaaliseen reaktiivisuuteen erityisesti negatiivisissa tilanteissa sekä lisääntyneeseen riskiin sairastua ahdistuneisuushäiriöön ja masennukseen verrattuna pitkää alleelia homotsygootisti ilmentäviin (*l/l*) kantajiin [2, 3, 5, 11, 12, 13, 14].

## 2 TUTKITTAVAN ILMIÖN ESITTELY

Se, kuinka turvalliseksi ja miellyttäväksi yksilö kokee ympäristönsä, riippuu pitkälti siitä, millaista aisti-informaatiota ympäristöstä välittyy ja kuinka yksilö tulkitsee vastaanottamiensa ärsykkeiden sisältöä. 5-HTTLPR vaikutusta tunnesisältöä ilmaisevien ärsykkeiden havainnointiin ja käsittelyyn on tutkittu useissa tutkimuksissa [5, 6, 7, 8, 9, 10]. 5-HTTLPR-genotyypin vaikutusta eri tunnetiloista kertovien ilmeiden havaitsemiseen on tutkittu koeasetelman avulla, jossa aikuisille koehenkilöille esitettiin standardoituja aikuisten kasvonilmekuvia (neutraali ilme, iloinen ilme ja pelokas ilme) ja samanaikaisesti koehenkilöiltä otettiin EKG-tallenne. Syketaajuuden muutoksia käytettiin psykofysiologisena autonomisen emotiovasteen mittarina, jonka avulla määritettiin emotiovasteet eri kasvonilmeille. Sydämen syketaajuuden hidastuminen on psykofysiologinen merkki tarkkaavaisuuden kohdistumisesta tarkkailtavaan kohteeseen. Mitä vahvemmin henkilö reagoi kasvonilmekuvan tunnesisältöön, sitä voimakkaampi on tarkkaavaisuusvasteen aiheuttama syketaajuuden lasku. 5-HTTLPR lyhyttä muotoa (*s*) kantavilla koehenkilöillä emotiovaste pelkoa ilmaisevalle kasvonilmeelle oli suurempi verrattuna pitkää muotoa ilmentäviin koehenkilöihin (*l/l*) [6]. Lyhyttä muotoa (*s*) ilmentävät yksilöt vaikuttavat olevan herkempiä kanssaihminen negatiivista tunnetilaa ilmaiseville kasvonilmeille [2, 6, 7, 8, 9, 10, 15].

Tunnekäsittelystä ja -havainnoimisesta vastaavia alueita ja niiden yhteyksiä on tutkittu myös MRI -tekniikan avulla koehenkilöiden katsellessa kasvonilmekuvia.

Tutkimustulokset ovat osoittaneet, että erityisesti negatiiviset ärsykkeet, kuten pelokkaat kasvonilmeet, saavat aikaan voimakkaita toiminnallisia vuorovaikutuksia mantelitulmakkeiden ja pihtipoimun välillä [2, 6, 14]. Neuroanatomisella MRI -kuvantamisella on todettu, että lyhyen alleelin (*s*) kantajilla aivojen on vähentynyt

harmaan aineen määrä paikoitellen mantelimumakkeen ja cortex cingulus anteriorin (ACC) alueella sekä heikentynyt toiminnallinen yhteys mainittujen rakenteiden välillä. Mantelimumakkeiden reagoiessa negatiiviselle ärsykkeelle pihtipoimu hillitsee palautejärjestelmän avulla mantelimumakkeen aktivaatiota tilanteissa, joissa todellista uhkaa ei ole. Lyhyen alleelin (*s*) kantajilla pihtipoimun ja mantelimumakkeen välinen vuorovaikutus on vähäisempää, ja mantelimumakkeen aktivaatio vasteena negatiiviselle ärsykkeelle oli voimakkaampaa kuin pitkän alleelin kantajilla (*l/l*). Heikentynyt toiminnallinen yhteys rakenteiden välillä altistaa mantelimumakkeen toiminnan puutteelliseen säätelyyn ja lisääntyneeseen aktiivisuuteen tilanteissa, joihin liittyy negatiivisia ärsykeitä. [2, 5, 6, 14] Näin ollen mielialaan kohdistuvat vaikutukset näyttäisivät lyhyen alleelin (*s*) kantajilla välittyvän ainakin osittain mantelimumakkeen ja pihtipoimun välisen heikomman palautejärjestelmän kautta. [5]

5-HTTLPR genotyyppiä vertailevissa tutkimuksissa on havaittu, että lyhyttä muotoa (*s*) kantavat yksilöt ovat herkempiä havaitsemaan ympäristön negatiivisia tai potentiaalisesta uhkasta varoittavia ärsykeitä ja reagoivat ärsykkeisiin voimakkaammin kuin pitkää muotoa ilmentävät yksilöt (*l/l*) [6, 7, 9, 10]. Lisäksi on saatu viitteitä siitä, että lyhyttä muotoa kantavat yksilöt (*s*) tulkitsevat neutraaleja ärsykeitä herkemmin negatiivissävytteisiksi kuin pitkää muotoa ilmentävät verrokkit (*l/l*), mikä osaltaan voi johtaa masennukseen ja ahdistuneisuushäiriön kehittymiseen. [5, 6, 7, 8] Erityisesti lyhyttä muotoa (*s*) kantavilla naisilla on kohonnut riski sairastua mielialaongelmiin muuhun väestöön verrattuna [16]. Masennusta ja ahdistuneisuutta hoidetaan selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI -lääkkeet), jotka pidentävät serotoniinin vaikutusta hermosolujen välisissä synapsiraoissa ja tehostavat serotonergisten ratojen toimintaa ja aktivaatiota, jolloin mantelimumakeaktivaatio vähenee ja mielialaan välittyvät oireet lievittyvät. Mielialaongelmien lievittymisen lisäksi on havaittu, että SSRI -lääkkeiden käyttö vähentää reagointia ympäristön negatiivisille ärsykeille [15]. Serotonergiseen rataan kohdistuvan täsmähoidon oirekuvaa oleellisesti lievittävä vaikutus tukee omalta osaltaan tutkimustuloksia serotoniinin ja sen toiminnan merkityksestä tunteiden ja tunneinformaation käsittelyssä.

### 3 TUTKITTAVAN ILMIÖN MERKITYS

Kasvonilmeitä, kuten muutakin visuaalista informaatiota, käsitellään aivojen okkipitotemporaalisilla alueilla, joissa sijaitsevat näköaistin edustusalueet aivokuorella. Näköalueiden lisäksi visuaalisen informaation käsittelyyn vaikuttavat useat rakenteet aivojen syvemmissä osissa, kuten talamus, mantelitulmakkeet ja limbinen järjestelmä [4, 17]. Erityisesti vasen mantelitulmake vaikuttaa kasvonilmeiden tulkintaan [4, 18]. Kasvonilmeiden analysointi näyttäisi tapahtuvan samanaikaisesti, ei jatkumona, kasvojen rakenteelliselle tulkinnalle [19]. Kasvonilmeen analysointi tapahtuu ERP - tutkimusten perusteella 120-150 ms ärsykkeen jälkeen. Myöhemmässä vaiheessa kasvonilmeen tulkinta etenee tarkempaan analyysiin siitä, ilmaisevatko kasvat negatiivisia vai positiivisia tunteita ja mikä tunneilmaisun tarkka sisältö on (pelko, onnellisuus jne.) [20]

Yksilöt, jotka ilmentävät homotsygotisesti 5-HTTLPR –alleelin lyhyttä muotoa (*s/s*), vaikuttaisivat olevan herkempiä ympäristön sosiaalisille signaaleille kuin pitkää muotoa homotsygotisesti ilmentävät yksilöt (*l/l*). Vihaisia ja pelokkaita kasvonilmekuvia katsellessa lyhyen alleelin (*s*) kantajien mantelitulmakkeiden reaktiivisuus on todettu olevan voimakkaampi verrattuna homotsygotisesti pitkän alleelin kantajiin (*l/l*). [6, 21] Lapsuudenaikaisilla stressitekijöillä vaikuttaisi olevan merkitystä siihen, kuinka yksilö voimakkaasti yksilö reagoi negatiivisiin kasvonilmeisiin. Lyhyen alleelin (*s*) kantajilla lapsuudenaikaisten kokemusten merkitys tunneilmaisujen tulkinnassa korostuu verrattuna homotsygotisesti pitkää muotoa (*l/l*) ilmentäviin yksilöihin. Lyhyen alleelin (*s*) kantajat, jotka ovat varttuneet henkisesti kuormittavassa ympäristössä, reagoivat tutkimusten mukaan pelokkaille kasvonilmeille muuta väestöä herkemmin sekä aivojen herätevästeita että sydämen syketaajuutta tarkasteltaessa. Sekä varhaislapsuuden kokemukset että geneettiset tekijät määrittävät, kuinka voimakkaasti yksilö reagoi ympäristön non-verbaaliseen tunneilmaisuuun. [6] Lyhyen alleelin (*s*) kantajilla herkistyminen ja voimakas reagointi negatiivisille ärsykeille ennustaa jossakin määrin suurempaa todennäköisyyttä sairastua myöhemmällä iällä masennukseen ja ahdistuneisuushäiriöihin [5, 6, 22].

Kasvonilmeiden sisältämän informaation merkitys korostuu tilanteissa, joissa kommunikaatio tapahtuu pääasiassa nonverbaalisesti. Vastasyntyneen lapsen ja hänen



äitinsä vuorovaikutus on ennen puhumaan oppimista pitkälti nonverbaalisen vuorovaikutuksen varassa. Imeväisikäisen kasvoniilmeet kertovat äidille lapsen tunnetilasta ja tunnetilan intensiteetistä. Lapsi puolestaan tarkkailee äidin ilmeitä ja eleitä, jotka kertovat ympäristön tunneilmapiiristä ja turvallisuudesta. Raskausajan hormonien on todettu herkistävän äitien tunteiden käsittelyä ja herkistävän negatiivisten kasvoniilmeiden havaitsemiselle erityisesti loppuraskaudessa [23]. Ilmiötä on selitetty sillä, että hormonit valmistavat naista tulevaan äitiyteen lisäämällä emotionaalista herkkyyttä sekä suojella lasta että havaita lapsen tarpeita. Tutkimustulokset osoittavat, että loppuraskaudessa tunteiden käsittelyn tyyli on osittain samantyyppistä kuin ahdistuneessa mielentilassa [23]. 5-HTTLPR genotyypin lyhyen alleelin (*s*) ja äiti-lapsi vuorovaikutussuhteen ongelmien välillä on todettu yhteys. Lyhyttä muotoa (*s*) ilmentävien äitien ja heidän lastensa välillä on havaittu enemmän vuorovaikutussuhteen ongelmia verrattuna pitkää muotoa (*l/l*) ilmentäviin verrokkeihin. [24]

## 4 AIEMMAT TUTKIMUSTULOKSET

Syketaajuuden muutosten mittaamista ja syketaajuuden laskua vastena tarkkaavaisuusvasteelle pidetään yleisesti luotettavana tarkkaavaisuuden mittarina. Bradley löysi vuonna 2009 yhteyden ihmisen orientoitumisvasteen aikaisen sydämen syketaajuuden muutosten ja eläimillä uhkaavassa tilanteessa ilmenevän syketaajuuden laskun välillä. Hän päätteli, että syketaajuuden lasku voi olla osa orientoitumisvastetta, jonka tarkoituksena on helpottaa potentiaalisesti uhkaavan ärsykkeen hahmottamista ja tulkintaa. [25, 26]

Aivoissa tapahtuvia vasteita lasten kasvoniilmeille on tutkittu useissa viimeaikaisissa tutkimuksissa erilaisin tutkimusmenetelmin (ERP, FMRI, EEG). ERP -tekniikan avulla on mitattu aivojen kuoriosissa tapahtuvia herätepotentiaaleja aikuisten tutkimushenkilöiden katsoessa erilaisia vauvojen kasvoniilmekuvia monitorilta [17] tai kuunnellessa imeväisen itkua ja naurua äänitteeltä [27]. ERP tulokset ovat osoittaneet merkittävää eroa aivokuoren vasteissa tuntemattomien vauvojen kasvoniilmekuille riippuen tutkittavan sukupuolesta ja vanhemmuudesta. Naisilla vasteet vauvojen kasvoilmekuille olivat miehiä voimakkaampia [23, 28, 29]. Sukupuolen väliset erot saattavat johtua toisaalta naisten tehokkaammasta visuaalisesta prosessoinnista, joka

mahdollisesti johtuu suuremmasta kiinnostuksesta tiettyjä visuaalisia ärsykyksiä kohtaan [28] tai naisten suuremmasta herkkyydestä tunnistaa kasvonilmeiden välittämää tunneinformaatiota [23, 28, 29].

Tämän lisäksi äitien neuraaliset ja emotionaaliset vasteet ovat merkittävästi suurempia ei-äiteihin verrattuna [28, 29]. Tulokset viittaavat siihen, että vanhemmuus vaikuttaa visuaalisiin vasteisiin vauvojen kasvonilmeille. ERP -tekniikan avulla herätepotentiaalit lapsen naurulle ja itkulle ovat sijoittuneet manteliumakkeen ja limbisen järjestelmän alueelle. Äideillä kyseisillä alueilla huomattiin deaktivaatiota vasteena sekä lapsen itkulle että naurulle. Aktivaatio ilmeni vasemmalla puolella lateraalialueella, joka reagoi visuaalisesti tuttuihin asioihin. Voidaan tulkita, että vauvojen kasvonilmeet ovat äideille tuttuja. Tutkimustulokset voivat viitata suurempaan empaattiseen vasteeseen vauvojen kasvonilmeisiin äideillä verrattuna ei-äiteihin. [17, 23]

Tunneilmauksen intensiteetin (lievä vs. voimakas) on havaittu vaikuttavan aivoissa tapahtuvan herätepotentiaalin suuruuteen. Voimakkaan intensiteetin kasvonilmekuvat saavat aikaan suurempia herätepotentiaaleja kuin vähäisemmän intensiteetin kasvonilmekuvat. [20] Voimakkaasti negatiivista tunnetilaa, kuten kipua, ilmaisevat kasvonilmekuvat herättävät vahvimmat emotionaaliset vasteet katsojassa verrattuna mihinkään muuhun positiivista tai vähäistä negatiivista tunnetilaa ilmaisevaan kasvonilmeeseen. Ilmiön ajatellaan johtuvan siitä, että voimakkaasti negatiivista tunnetta ilmaisevat kasvot herättävät katsojassa empaattisen vasteen. Erityisen voimakkaita vasteita vahvasti negatiivisiin kasvonilmekuviin on mitattu vanhemmilta [17]. Biologiselta kannalta negatiivinen tunneilmaus voi kertoa uhkaavasta tilanteesta, johon voimakas reagoiminen ja sitä seuraava välitön toiminta edesauttavat lajin säilymisessä ja jälkikasvusta huolehtimisessa. [23, 30]

## **5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS**

Vasta hiljattain on alettu tutkia, kuinka biologiset ja kulttuurilliset tekijät, esimerkiksi sukupuoli ja vanhemmuus, vaikuttavat aivojen plastisuuteen ja kykyyn vastaanottaa kasvonilmeiden välittämää tunneinformaatiota. Vastasyntyneet ja imeväiset ilmaiset

tarpeitaan ja fysiologiat tilaansa, kuten kipua, pääasiassa itkemisen ja kasvoniilmeiden avulla. Kasvoniilmeet edustavat tärkeää non-verbaalisen viestinnän välinettä lasten ja heidän vanhempiansa välisessä vuorovaikutuksessa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tarkastella 5-HTTLPR genotyypin vaikutusta siihen, kuinka aikuinen koehenkilö reagoi lasten kasvoniilmeisiin. Lasten ilmeisiin kohdistuvia reaktioita on perusteltua tutkia siksi, että yksilölliset erot reaktioissa lasten tunneilmaisuihin saattavat olla merkityksellisiä vanhemman ja lapsen välisen vuorovaikutuksen ja erityisesti sen poikkeavuuksien kannalta.

Tutkimuksen hypoteesiksi muodostui teoria, että 5-HTTLPR lyhyttä muotoa (*s*) kantavat koehenkilöt reagoivat homotsygotisesti geenin pitkää muotoa (*l/l*) ilmentäviin henkilöihin verrattuna voimakkaammin negatiivisia tunteita osoittaviin lapsen kasvoniilmeisiin. Vastaavaa tutkimusta ei ole koskaan aiemmin toteutettu. Aiemmassa tutkimuksessa aikuisten koehenkilöiden 5-HTTLPR genotyyppiä ja vastetta aikuisen kasvoniilmeisiin on tutkittu. Vastaavaa tutkimusta ei ole tehty näyttämällä aikuisille koehenkilöille kuvia lasten ilmeistä ja vertaamalla saatua tarkkaavaisuusvastetta aikuisen koehenkilön 5-HTTLPR genotyyppiin.

## **6 TUTKIMUKSEN AINEISTO JA MENETELMÄT**

### **6.1 Koehenkilöt ja genotyyppitys**

Aineistona käytetään tutkimushanketta ”Kasvoniilmeiden havaitseminen masennus- ja ahdistusoireista kärsivillä äideillä ja heidän lapsillaan” varten aikuisilta koehenkilöiltä kerättyä EKG-aineistoa ja verikokeella määritettyä 5-HTTLPR genotyyppitystä.

Tutkimushankkeella on Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan puolto (ETL KOODI: R06235). Syventävään työhön liittyvät analyysit ovat osa edellä mainittua tutkimushanketta ja sisältyvät eettisen toimikunnan antamaan lupaan.

Tutkimukseen ilmoittautui yhteensä 47 vapaaehtoista pirkanmaalaista naispuolista koehenkilöä. Osa koehenkilöistä valittiin lastenneuvolan välityksellä ja osa psykologian yliopisto-opiskelijoiden joukosta. Kaikki koehenkilöt olivat terveitä ja taustaltaan

keskiluokkaan kuuluvia kaupunkilaisia. Koehenkilöillä oli joko normaali näöntarkkuus tai näöntarkkuus oli korjattu normaaliksi silmälasien avulla.

Tutkimukseen liittyvän haastattelun perusteella koehenkilöistä hylättiin viisi. Yksi kontrolliryhmän koehenkilöistä hylättiin mielenterveys- ja päihdeongelmataustan sekä kaksi koehenkilöä serotoniinijärjestelmään vaikuttavan SSRI -lääkityksen vuoksi. Kaksi muuta koehenkilöä eivät osallistuneet verikokeisiin. Tutkimukseen osallistuvat 42 koehenkilöä vastasivat mielialakyselyyn (Edinburg Postnatal Depression Scale) synnytyksen jälkeisen masennuksen oireiden selvittämiseksi. Kliinisesti merkittäviä masennuksen oireita ei havaittu yhdelläkään koehenkilöistä. Mielialakyselyn vastauksissa ei ollut eroavaisuuksia äitien ja ei-äitien välillä. Aineistonkäsittelyvaiheessa viisi mittaustulosta hylättiin epäonnistuneen mittauksen vuoksi. Lopulliseksi aineistoksi jäi tämän jälkeen 37 koehenkilöä.

## 6.2 Ärsykkeet ja tutkimusasetelma

### 6.2.1 Ärsykkeet

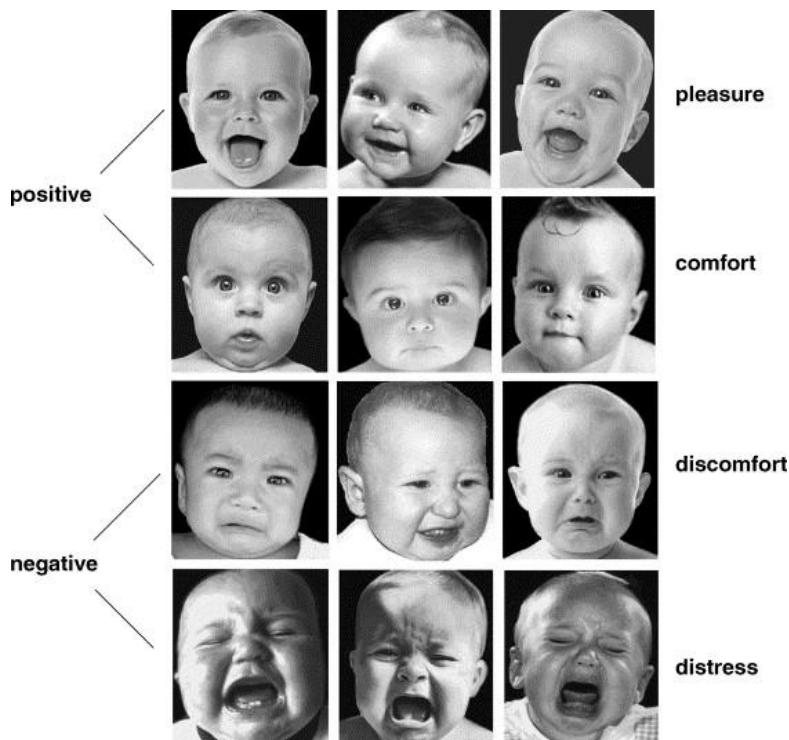
Ärsykkeenä käytettiin mustavalkoisia kasvoniilmevalokuvia, joita oli 40 erilaista. Jokaisessa kuvassa olivat lapsen kasvot selkeästi etualalla. Kasvot olivat kuvattu joko suoraan edestä tai enintään 45 astetta sivusuunnassa ja keskitasossa tai enintään 45 astetta siitä poiketen. Kaikki kuvat olivat käsitelty Adobe Photoshop 6.0 – ohjelmalla niin, että kuvan tausta oli musta ja valotus joka kuvassa samanlainen.

Tutkimukseen valitut kuvat jaettiin aiemman arviointitutkimuksen [17] perusteella seuraaviin luokkiin: vahvasti positiivinen, lievästi positiivinen eli neutraali, lievästi negatiivinen ja vahvasti negatiivinen. Vahvasti positiivisiin kasvoniilmeisiin luokiteltiin selkeää innostumista ja mielihyvää ilmaiseva nauraminen sekä tyytyväisyyttä ilmaiseva hymyily. Lievästi positiivisiin tunnetiloihin luokiteltiin keskittynyt, rentoutunut ja unelias ilme. Lievästi negatiivista tunnetta ilmensivät kulmien kurtistaminen, nenän nyrpistäminen ja suupielten painuminen alaspäin, joiden katsottiin ilmentävän tyytymättömyyttä, inhoa ja surua. Vahvasti negatiivisia tunnetiloja olivat kipu, ärtyneisyys ja epätoivo, jotka ilmenivät selkeänä itkuna silmät joko kiinni tai puoliksi auki. [17]

## 6.2.2 Tutkimusasetelma

Tutkimuksen aikana koehenkilöt istuivat hämärästi valaistussa ja äänieristetyssä kopissa. Kasvonilmekuvia esitettiin videomonitorin kuvaruudulta, joka oli sijoitettu 120 senttimetrin etäisyydelle koehenkilöstä. Videomonitori oli kopin ulkopuolella kytkettynä IBM-PC tietokoneeseen, jonka avulla kuvia esitettiin sattumanvaraisessa järjestyksessä. Koehenkilöitä neuvottiin istumaan paikoillaan ja katsomaan keskelle kuvaruutua, jotta silmien ja kehon liikehdintä olisi mahdollisimman vähäistä.

Kokeen aikana koehenkilöille esitettiin kahdeksan kuvasarjaa, jotka sisälsivät yhteensä 320 kuvaa. Puolet kuvista oli aikuisten ja puolet lasten kuvia. Koehenkilöille annettiin tehtäväksi laskea joko aikuisten kuvia tai lasten kuvia, ja tehtävä vaihtui noin 80 kuvan jälkeen. Tässä tutkimuksessa aikuisten kuvia ei analysoitu. Kuviin sisältyi kustakin neljästä ilmeestä 10 erilaista kuvaa eli ilmekuvia oli kaikkiaan yhteensä 40 erilaista. Kuvien järjestys oli sattumanvarainen jokaisen koehenkilön kohdalla ja tasapuolinen eri koehenkilöiden välillä. Yksittäinen valokuva näkyi kuvaruudulla 900ms ja kuvien vaihtumisen välinen aika oli 1300-1900ms. Sekä kuvien vaihtumisen että kuvasarjojen välillä kuvaruudulla näkyi katseen kiinnityspisteinä valkoinen ruksi, jota koehenkilön tuli katsoa kuvien esittämisen välillä.



Kuva 1. Tutkimuksessa käytettyjä lasten kasvonilmekuvia. [17]

### 6.2.3 EKG:n tallennus ja analyysi

Elektrokardiogrammia tallennettiin koko koetilanteen ajan kahden itsestään kiinnittyvän geelipintaisen elektrodin avulla. Yksi elektrodi kiinnitettiin koehenkilön kumpaakin kyynärvarteeseen. EKG-signaali mitattiin Neuroscan Synamps -laitteistolla aiemmissa tutkimuksissa käytetyillä asetuksilla (0.05 - 30 Hz kaistasuodatuksella ja 1000 vahvistuksella, mittausalue 2750 mV; tarkkuus 0.084 mV/LSB). Digitalisoitu signaali talletettiin tietokoneen kovalevylle 1000 Hz:n näytetaajuudella

EKG-tallenteet analysoitiin käyttämällä Matlab -ohjelmaan ja -algoritmiin perustuvaa EKGtool- sovellusta. Algoritmin avulla EKG-käyrältä tunnistettiin QRS -kompleksit, minkä jälkeen määritettiin ajanjaksot kahden peräkkäisen R-aallon välillä (interbeat intervals tai IBI). Kun R-aallot oli määritetty tietokoneohjelman avulla, data tarkistettiin manuaalisesti siten, että virheellisesti havaitut sekä puuttuvat R-aallot korjattiin. Tässä vaiheessa aineistosta poistettiin edellä mainitut viisi epäonnistunutta mittausta.

Onnistuneiden mittausten kohdalla sykkeen tarkasteluväliksi valittiin ajanjakso alkaen 1000 ms ennen ärsykettä ja päättyen 2000 ms ärsyksen jälkeen, ja tarkasteluväli jaettiin 500 ms intervalleiksi. Syketaajuus määritettiin EKG-käyrältä kullekin 500 ms intervallille EKG-toolin avulla.

### 6.2.4 Genotyypitys

DNA-tyyppitystä varten tutkittavilta otettiin 9,0 ml verta EDTA -koeputkeen. Näytteitä säilytettiin -20 asteessa. Kussakin verinäytteessä oleva DNA eristettiin ja siitä määritettiin fragmenttianalyysiä käyttäen serotoniinikuljettajamolekyylin genotyyppi DNA-koettimien ja PCR -tekniikan avulla. DNA-koettimien emäsjärjestykset olivat 5' FAM-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC-3' ja 5'GTGGTTGTCCAGCTCAGTCCCTC-3'. PCR -monistuksen lopputuotteena saatujen DNA-fragmenttien koko ja edelleen serotoniinikuljettajamolekyylin genotyyppi määritettiin ABI 3730 -jaksottimen ja GeneMapper 3.7 - ohjelman avulla.

Tutkittavat jaettiin 5-HTTLPR -genotyyppien perusteella L-alleelin suhteen homotsygootteihin (*l/l*), S-alleelin suhteen homotsygootteihin (*s/s*) sekä kumpaakin 5-HTTLPR -alleelityyppiä ilmentäviin heterotsygootteihin (*l/s*). Alleeliryhmien sisällä tutkittavat jaettiin edelleen ryhmiin sen perusteella, oliko tutkittavilla lapsia vai ei.

## 7 TULOKSET

Äitejä koehenkilöistä oli 21 ja ei-äitejä 16. Genotyypiltään homotsygotisti pitkää muotoa (*ll*) ilmentäviä koehenkilöitä oli 14 ja lyhyen alleelin (*s*) kantajia 23.

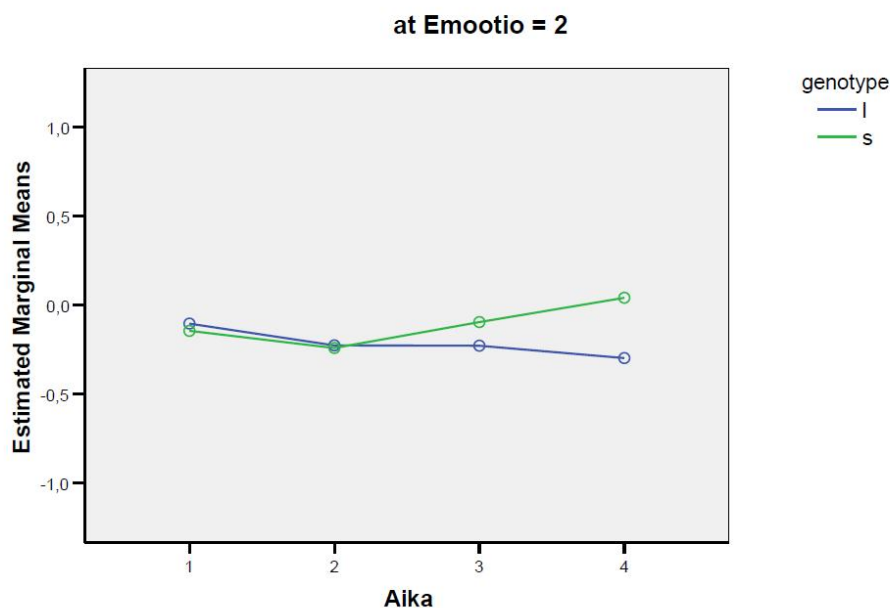
Tarkkaavaisuutta arvioitiin sen perusteella, laskivatko koehenkilöt lasten vai aikuisten kuvia. Lasten kuvat olivat tarkkailtu ärsyke niitä laskettaessa, ja ei-tarkkailtu ärsyke, kun koehenkilö laski aikuisten kuvia. Kuvien tunnesisältö jaettiin positiivisiin (comfort ja pleasure) ja negatiivisiin (discomfort ja distress) tunteisiin. Tämän lisäksi kuvat jaettiin intensiteetin perusteella voimakkaan (pleasure ja distress) ja lievän intensiteetin (comfort ja discomfort) kasvonilmeisiin. Ärsykkeen jälkeinen EKG:n tarkkailuväli 0-2000 ms jaettiin neljään samanmittaiseen jaksoon. Aikaväli, jonka aikana kasvonilmekuvia näytettiin koehenkilölle, jaettiin alku- ja loppuosaan. Tarkoituksena oli analysoida ajanjaksot erikseen ja vertailla tuloksia, jotta voitaisiin havaita mahdollinen habituaatio kasvonilmeille koejärjestelyn edetessä.

SPSS – ohjelman avulla tehtiin  $2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 4$  toistomittausten varianssianalyysi (Repeated Measures ANOVA). Faktoreina olivat jakso (alku vs. loppu), tarkkaavaisuus (tarkkaavainen vs. ei-tarkkaavainen), genotyyppi (*ll* vs. *s*-kantaja), äitiys (ei-äiti vs. äiti), emotion intensiteetti (lievä vs. voimakas), emotion (positiivinen vs. negatiivinen) sekä ajanjakso ärsykkeen jälkeen (0-500 ms, 500-1000 ms, 1000-1500 ms ja 1500-2000 ms).

Kyseessä oli monisuuntainen varianssianalyysi. Kaikkia pää- ja yhdysvaikutuksia ei tutkittu vaan keskityttiin erityisesti tutkimuskysymyksen kannalta keskeisiin pää- ja yhdysvaikutuksiin, joita olivat genotyypin, emotionien ja emotion intensiteetin päävaikutukset ja näiden tekijöiden yhdysvaikutukset. Tarkkaavaisuuden kohdalla  $F(1, 33) = 20.40$ ,  $p < 0.05$  päävaikutus oli selkeä johtuen siitä, että tutkittavat aktiivisesti laskivat joko lasten tai aikuisten kasvonilmekuvia. Melkein merkitsevä päävaikutus oli myös emotion intensiteetillä  $F(1, 33) = 3.12$ ,  $p < 0.10$ , sillä voimakkaan intensiteetin kasvonilmeiden kohdalla sykevasteen muutokset olivat huomattavampia verrattuna lievän intensiteetin kasvonilmeisiin. Ärsykkeen esittämisen jälkeisen ajanjakson kohdalla  $F(3, 99) = 3.70$ ,  $p < 0.05$  sykkeen lasku oli huomattava heti ärsykkeen esittämisen jälkeen ja vaimenivat mittausajan loppua kohden, mikä kertoo tarkkaavaisuuden kohdistumisesta tarkasteltavaan kohteeseen sen ilmestyessä

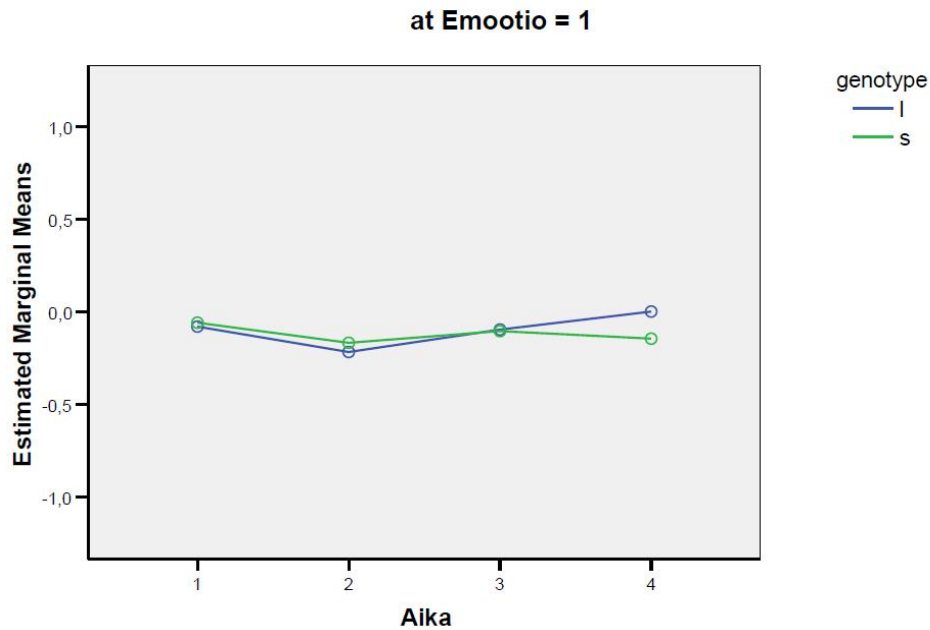
kuvaruudulle. Jakson  $F(1, 33) = 0.51$ ,  $p > 0.10$  ja emotion  $F(1, 33) = 0.81$ ,  $p > 0.10$  kohdalla ei ollut merkittävää päävaikutusta.

Tutkimuksen kannalta tärkein tulos oli emotion, ajan ja genotyypin yhteisvaikutus  $F(3, 99) = 2.85$ ,  $p < 0.05$ , joka osoittaa, että sykevaste positiivisia lasten kasvonilmekuvia katsellessa oli ajan funktiona erilainen homotsygootisti pitkän alleelin ( $l/l$ ) kantajilla verrattuna lyhyen alleelin ( $s$ ) kantajiin. Lyhyen alleelin ( $s$ ) kantajilla positiivisen kasvonilmekuvan näyttämisen jälkeen tarkkaavaisuusvasteena ilmenevän syketason laskun palautuminen perustasolle tapahtui nopeammin kuin homotsygootisti pitkän alleelin ( $l/l$ ) kantajilla (kuva 2). Negatiivisten kasvonilmekuvien kohdalla samanlaista ajan funktiona ilmenevää sykevasteen eroa genotyyppien välillä ei ollut havaittavissa (kuva 3). Äitien ja ei-äitien kohdalla ei tullut esiin selkeää yksiselitteistä vaikutusta tarkasteltaessa eri muuttujien välisiä yhteisvaikutuksia.



Kuva 2. Homotsygootisti pitkän alleelin ( $l/l$ ) kantajien (sininen käyrä) ja lyhyen alleelin ( $s$ ) kantajien (vihreä käyrä) sykevasteet positiivisille kasvonilmekuville ajan funktiona.





Kuva 3. Homotsygotisti pitkän alleelin (*l/l*) kantajien (sininen käyrä) ja lyhyen alleelin (*s*) kantajien (vihreä käyrä) sykevasteet negatiivisille kasvoniilmekuville ajan funktiona.

## 8 POHDINTA

Yhtäpitävänä tuloksena aikaisempiin tutkimuksiin verrattuna oli syketason lasku vasteena kasvoniilmekuville ja sen ilmeneminen 1000-1500 ms kuvan esittämisen jälkeen [25, 31]. Genomin vaikutus ilmeni tarkasteltaessa iloisia lasten kasvoniilmekuvia. Serotoniinitransportterimolekyylin lyhyen muodon (*s*) kantajilla ja homotsygotisti pitkää muotoa (*l/l*) ilmentävillä sykevaste ajafunktiona oli erilainen. Tämä voi viitata siihen, että emootioiden havaitsemisen ja prosessoinnin kohdalla serotoniinitransportterimolekyylin polymorfismi voi saada aikaan erilaisia tarkkaavaisuusvasteita yksilöiden välillä. On selvää, että tarvitaan lisää tutkimusta, jotta voidaan alkaa hahmottamaan ilmiön taustalla olevia neuraalisia mekanismeja sekä sellaisten ärsykkeiden ominaispiirteitä, joihin reagoiminen on voimakkainta. Yhteenvedon voidaan todeta, että tämä tutkimus tukee aikaisempia löydöksiä, joiden perusteella geneettiset erot aivojen serotoniinitoiminnassa moduloivat tunnepitoisten ärsykkeiden prosessointia. Lisäksi tämä tutkimus osoittaa, että tämä moduloiva vaikutus näkyy ekologisesti ja sosiaalisen vuorovaikutuksen kannalta tärkeiden kasvoniilmeiden

havaitsemisessa, ja voi siten vaikuttaa vanhemman ja lapsen väliseen vuorovaikutukseen.

Aikaisemmissa tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että ei-äidit reagoivat äitejä voimakkaammin negatiivisiin lasten kasvonilmeisiin sekä lapsen itkuun [24]. Ilmiötä selitetään sillä, että äidit ovat tottuneet lapsen itkuun ja negatiivisten tunteiden ilmentämiseen. Äidit myös ymmärtävät, että itku johtuu useimmiten nälästä, väsymyksestä tai muusta varsin vaarattomasta tunnetilasta. Kyse on siis habituaatiosta tuttuun ärsykkeeseen ja sen merkitykseen [26]. Ei-äidit saattavat pitää alitajuisesti lapsen itkua merkinä vakavammasta hädestä tai uhkasta, kuten esimerkiksi kivusta. Aikaisemmista tutkimustuloksista [24] poiketen äitien ja ei-äitien tarkkaavaisuusvasteessa eri kasvonilmeille ei havaittu selkeää eroa tässä tutkimuksessa. Tämä voi johtua siitä, että tutkimuksessa käytetty aineisto oli varsin suppea ja tutkimustuloksen varmistaminen vaatisi suuremman otoksen. Lisäksi on huomioita, että aikaisemmissa tutkimuksissa tarkasteltiin aivojen tapahtumasidonnaisia jännitevasteita, kun taas tässä emotioiden prosessointia tutkittiin sykevasteiden avulla.

Aistiärsykkeet ja niiden pohjalta syntyvät hermostolliset vasteet vaikuttavat yksilön käyttäytymiseen. Useiden erillisten tutkimustulosten perusteella 5-HTTLPR – polymorfismin on todettu vaikuttavan hermostolliseen vasteeseen tunnetiloja ilmaiseville kasvonilmekuville, mutta sen vaikutusta käyttäytymismalleihin ei tunneta yhtä hyvin. Tämän tutkimuksen tulokset antoivat viitteitä siitä, että serotoniinitransportterigenotyypin vaikutus tarkkaavaisuusvasteisiin positiivisten kasvonilmeiden havaitsemisen kohdalla. Homotsygootisti pitkää muotoa (*l/l*) ilmentävillä koehenkilöillä tarkkaavaisuusvasteena ilmenevä syketason lasku kesti lyhyttä muotoa (*s*) kantaviin koehenkilöihin verrattuna pidempään. Havainto voi viitata siihen, että pitkää muotoa (*l/l*) ilmentävät yksilöt reagoivat voimakkaammin tai ovat sensitiivisempiä lasten positiivisille kasvonilmeille kuin lyhyen muodon (*s*) kantajat. Äidin ja lapsen välisessä suhteessa äidin reagoivuus positiivisille ja negatiivisille ilmeille voi vaikuttaa vuorovaikutussuhteen laatuun. Äidin kyky havaita ja tulkita lapsen kasvonilmeitä edesauttaa tunnesiteen muodostumista sekä tunteiden jakamista äidin ja lapsen välisessä vuorovaikutuksessa. Mikäli pitkää muotoa ilmentävät yksilöt reagoivat vahvemmin positiivisiin lasten kasvonilmeisiin, äidin ja lapsen vuorovaikutuksessa miellyttävät kokemukset voivat korostua ja lisätä kanssakäymiseen liittyviä myönteisiä tunteita.

## **KIITOKSET**

Jukka Leppänen, PsT, Akatemiatutkija

Kaija Puura, LT, dos.

Ville Jäntti, LT, dos.

Pirkanmaan sairaanhoitopiirin tiedesäätiö, apuraha 9F022

## KIRJALLISUUSVIITTEET

- [1] Ekman P ym: Universals and cultural differences in the judgments of facial expressions of emotion. *J. Pers. Soc. Psychol.* 1987; 53:712–717
- [2] Canli T, Lesch KP: Long Story Short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007; 10:1103-1109
- [3] Hariri AR, Holmes A: Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Tr. Cogn. Sci. Rev.* 2006; 10:182-191
- [4] Leppänen JM, Nelson CA: Tuning the developing brain to social signals of emotions. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10:37–47
- [5] Pezawas L ym: 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulated-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat. Neurosci.* 2005; 8(6):828-834
- [6] Williams LM ym: ‘Negativity bias’ in risk for depression and anxiety: Brain-body fear circuitry correlates, 5-HTTLPR and early life stress. *Neuroimage* 2009; 47: 804-814
- [7] Beevers CG ym: Associations between serotonin transporter gene promotor region (5-HTTLPR) polymorphism and gaze bias for emotional information. *Journal of Abnormal Psychology* 2011; 120:187-197
- [8] Koralý P-E: Variations in the serotonin-transporter gene are associated with attention bias patterns to positive and negative emotion faces. *Biol. Psychol.* 2010; 83(3):269-271
- [9] Dannlowski U ym: Emotion specific modulation of automatic amygdala responses by 5-HTTLPR genotype, *Neuroimage* 2010; 53(3):893-8
- [10] Hagen EAH ym: The serotonin transporter gene polymorphism and the effect of baseline on amygdala response to emotional faces, *Neuropsychologia* 2011; 49(4):674-680
- [11] Lesch KP ym: Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527-1531
- [12] Greenberg BD ym: Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96:202-216
- [13] Mazzanti CM ym: Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 936-940 (1998)
- [14] Kolassa I-T, Miltner WHR: Psychophysiological correlates of face processing in social phobia. *Brain Research* 2006; 1118(1):130-141

- [15] Hinkelmann K ym: Decreased recognition of negative affect after selective serotonin reuptake inhibition is dependent on genotype. *Psychiatry Res.* 2010; 177(3):354-357
- [16] Baune BT ym: Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) association with melancholic depression: a female specific effect? *Depression and Anxiety* 2008; 25(11):920-925
- [17] Proverbio AM ym: Gender and parental status affect the visual cortical response to infant facial expression. *Neuropsychologia* 2006; 44:2987–2999
- [18] Anderson AK, Phelps EA: Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature* 2001; 411:305-330
- [19] Bruce V, Young A: Understanding face recognition. Comment in *Br J Psychol.* 1990; 81(3):361-80
- [20] Batty M, Taylor MJ: Early processing of the six basic facial emotional expressions. *Cognitive Brain Research* 2003; 17:613–620
- [21] Beevers CG ym: Serotonin gene promoter region polymorphism and selective processing of emotional images. *Biol. Psychol.* 2010; 83(3):260-265
- [22] Yang TT ym: Increased amygdala activation is related to heart rate during emotion processing in adolescent subjects, *Neurosci. Lett.* 2007; 428(2-3):109-114
- [23] Pearson RM, Lightman SL, Evans J: Emotional sensitivity for motherhood: Late pregnancy is associated with enhanced accuracy to encode emotional faces, *Hormones and Behavior* 2009; 56:557–563
- [24] Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH: Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2008; 3:128-134
- [25] Bradley MM: Natural selective attention: Orienting and emotion. *Psychophysiology* 2009; 46:1–11
- [26] Bradley MM, Lang PJ, Cuthbert BN: Emotion, novelty, and the startle reflex: habituation in humans. *Behav. Neurosci.* 1993; 107:970–980
- [27] Purhonen M ym: Dynamic behavior of the auditory N100 elicited by baby's cry. *Int. J. Psychophysiol.* 2001; 41(3):271-278
- [28] Seifritz E ym: Differential sex-independent amygdala response to infant crying and laughing in parents versus nonparents. *Biological Psychiatry* 2003; 54: 1367–1375
- [29] Purhonen M ym: Effects of maternity on auditory event-related potentials to human sound. *Neuroreport* 2001; 12(13):2975-2979
- [30] Bowlby J: *Attachment and Loss: Volume III: Loss, Sadness and Depression.* The International Psycho-Analytical Library 1980; 109:1-462

[31] Sanchez-Navarro JP, Martinez-Selva JM, Roman F: Uncovering the relationship between defence and orienting in emotion: cardiac reactivity to unpleasant pictures. *Int. J. Psychophysiol.* 2006; 61:34–46