

Geschlechtsdifferenzen bei der Furchtextinktion und deren Modulation durch Oxytocin und Estradiol

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Franziska Grau

aus Schramberg

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. René Hurlemann, M.Sc.
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Franziska Geiser

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.12.2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Die Bedeutung von Geschlechtsdifferenzen in der Psychiatrie	8
1.1.1 Vernachlässigung von Geschlechtsunterschieden in der Forschung	10
1.1.2 Mögliche Ursachen der Geschlechtsdifferenzen	11
1.2 Angststörungen	12
1.2.1 Furchtkonditionierung und -extinktion	13
1.2.2 Geschlechtsdifferenzen bei der Furchtkonditionierung und -extinktion	15
1.2.3 Ein Überblick über das neuronale Angstnetzwerk.....	17
1.2.4 Geschlechtsdimorphismen im neuronalen Angstnetzwerk	19
1.3 Estradiol	20
1.3.1 Synthese und Regulation	21
1.3.2 Menstruationszyklus und orale Kontrazeptiva	22
1.3.4 Wirkung des Estradiols	24
1.3.5 Einfluss des Estradiols auf die Furchtextinktion	25
1.4 Oxytocin	26
1.4.1 Wirkung des Oxytocins	27
1.4.2 Geschlechtsspezifische Effekte des Oxytocins	28
1.4.3 Einfluss von Oxytocin auf die Furchtextinktion	30
1.4.4 Interaktion von Oxytocin und Estradiol.....	32
1.5 Ziel und Fragestellung der Arbeit	33
2. Material und Methoden	35
2.1 Studiendesign	35
2.2 Probandenkollektiv	35

2.3	Screening	36
2.4	Neuropsychologische Untersuchung.....	36
2.5	Studienablauf	37
2.5.1	Konditionierung	37
2.5.2	Furchtextinktion.....	38
2.5.3	Extinktions-Recall.....	39
2.5.4	Psychophysiologische Untersuchung.....	40
2.6	Hormonapplikation	42
2.7	Hormonbestimmung.....	43
2.8	Analyse der psychophysiologischen Daten	44
2.9	Analyse der statistischen Daten.....	44
3.	Ergebnisse.....	45
3.1	Kinetik-Vorstudie	45
3.1.1	Ablauf der Kinetik-Vorstudie.....	45
3.1.2	Ergebnisse der Kinetik-Vorstudie	45
3.2	Demographische und psychometrische Daten.....	48
3.3	Angst-Ratings.....	49
3.4	Verblindung der ProbandInnen	49
3.5	Analyse der Hormonlevel	50
3.6	Furchtextinktionsparadigma	56
3.6.1	Konditionierung	56
3.6.2	Furchtextinktion.....	57
3.6.3	Extinktions-Recall.....	61
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	65
4.	Diskussion	67
4.1	Einfluss von Oxytocin auf Extinktion und Recall.....	67

4.2	Einfluss von Estradiol auf Extinktion und Recall.....	68
4.3	Interaktion von Oxytocin und Estradiol.....	70
4.4	Methodische Limitationen.....	72
5.	Zusammenfassung	75
6.	Abbildungsverzeichnis.....	77
7.	Tabellenverzeichnis	78
8.	Literaturverzeichnis	79

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
ASQ	Autism Spectrum Quotient
BDI	Beck's Depression Inventory
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body-Mass-Index
CR	konditionierte Furchtreaktion
CS+	konditionierter Stimulus
CS-	neutraler nicht konditionierter Stimulus
dACC	dorsaler anteriorer cingulärer Cortex
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
E+ CS+	extingierter, konditionierter Stimulus
E- CS+	nicht-extingierter, konditionierter Stimulus
EDA	Elektrodermale Aktivität
ER- α/β	Östrogenrezeptor- α/β
EST ^{GEL}	Estradiol-Gel
EU	Europäische Union
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GPR30	G proteine-coupled receptor 30
IE	Internationale Einheit
LH	Luteinisierendes Hormon
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview
mPFC	medialer präfrontaler Cortex
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger ribonucleic acid)
Ncl.	Nucleus
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor

OC	orale Kontrazeptiva
OTR	Oxytocinrezeptor
OXT ^{INT}	Oxytocin-Nasenspray
PL ^{GEL}	Placebo-Gel
PL ^{INT}	Placebo-Nasenspray
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
SD	Standardabweichung
SEM	Standardmittelfehler
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
STAI	Stait-Trait-Angstinventar
TAS	Toronto Alexithymia Scale
US	unkonditionierter Stimulus
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Cortex
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Die Bedeutung von Geschlechtsdifferenzen in der Psychiatrie

In der Europäischen Union (EU) leiden jedes Jahr mehr als 160 Millionen Menschen, das heißt über ein Drittel der Bevölkerung, unter psychischen Erkrankungen (Wittchen et al., 2011). Diese hohen Prävalenzen existieren nicht nur gegenwärtig in der EU, sondern bestehen global und sind über die letzten Jahrzehnte konstant (Steel et al., 2014). Unter allen psychischen Erkrankungen sind Angststörungen mit einer Lebenszeitprävalenz von 31,6 % am häufigsten, gefolgt von den affektiven Störungen, zu denen Depressionen und bipolar affektive Störungen zählen (Kessler et al., 2012; Wittchen et al., 2011). Angststörungen sowie viele weitere psychische Erkrankungen sind in Prävalenz, Symptomen und Therapieerfolg von Geschlechtsdifferenzen geprägt (Kokras und Dalla, 2014). Frauen haben ein signifikant höheres Risiko an einer Angst- oder affektiven Störung zu erkranken (siehe Tabelle 1) sowie nach Erleben eines traumatischen Ereignisses eine Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) zu entwickeln (Breslau et al., 1998). Dagegen erkranken Männer deutlich häufiger an Autismus, Schizophrenie, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS), Substanzmissbrauch oder Impulskontrollstörungen (Kessler et al., 2005; Knickmeyer und Baron-Cohen, 2006; Nicole et al., 1992; Willcutt, 2012).

Tab. 1: modifiziert nach Kessler et al., 2012. Lebenszeitprävalenz ausgewählter Angst- und affektiver Störungen. Die geschlechtsspezifische Lebenszeitprävalenz ist in Prozent (%) angegeben und bezieht sich auf die Bevölkerung der Vereinigten Staaten.

	Frauen	Männer	Gesamt
Angststörungen gesamt	37,3	25,6	31,6
Spezielle Phobien	18,7	12,3	15,6
Soziale Phobie	12,3	8,9	10,7
Generalisierte Angststörung	5,5	3,1	4,3
Panikstörung	4,8	2,7	3,8
Affektive Störungen	21,5	13,5	17,5
Depressive Episode	20,7	12,3	16,6
Bipolar affektive Störung	2,7	2,2	2,5

Neben der Prävalenz unterscheiden sich auch die Krankheitsverläufe zwischen den Geschlechtern. Ein Beispiel hierfür sind Panikstörungen, welche bei Frauen mit einer deutlich früheren Erstmanifestation und einer höheren Frequenz von Panikattacken einhergehen (Reed und Wittchen, 1998). Weitere geschlechtsspezifische Besonderheiten finden sich bei Betrachtung der Komorbiditäten. So leiden Frauen mit sozialer Phobie häufiger an komorbiden Angst- oder depressiven Störungen als Männer mit derselben Grunderkrankung (Falkai et al., 2018). Marazziti et al. (2013) stellen in ihrem Review einen weiteren wichtigen Einflussfaktor von Geschlechtsdifferenzen in der Psychiatrie dar: die Pharmakokinetik und -dynamik vieler Psychopharmaka differieren zwischen Männern und Frauen, was zu unterschiedlichen Effekten sowie Nebenwirkungen führt. Ein besseres Verständnis der Geschlechtsdifferenzen psychischer Erkrankungen ist somit nicht nur unerlässlich, um zugrundeliegende Pathomechanismen besser zu verstehen, sondern auch um eine differenzierte geschlechtsspezifische Prävention und Therapie zu ermöglichen (Bolea-Alamanac et al., 2018; Eaton et al., 2012; Riecher-Rössler, 2017).

1.1.1 Vernachlässigung von Geschlechtsunterschieden in der Forschung

Trotz der offenkundigen Unterschiede in der Prävalenz von Angststörungen und anderen psychischen Erkrankungen betrachten nur wenige Studien das Geschlecht als wesentlichen Einflussfaktor (Lebron-Milad und Milad, 2012). Dies unterminiert nicht nur die wissenschaftliche Validität der Studien, sondern führt im schlimmsten Fall zu falschen Ergebnissen und zu einem inkompletten Verständnis der zugrundeliegenden neurobehavioralen Systeme (Blanchard et al., 1995; Cahill 2012; Riecher-Rössler, 2017). Eine weitere Problematik stellt die lange Zeit vernachlässigte Inklusion von weiblichen Versuchstieren in der neurowissenschaftlichen Forschung dar. So überragen in diesem Fachbereich die Studien, die allein an männlichen Tieren durchgeführt wurden, mit einem Verhältnis von 5,5:1 deutlich jene Studien, welche weibliche Tiere testen (Beery und Zucker, 2011). Dementsprechend fokussiert sich die Forschung zu häufiger Frauen betreffenden Erkrankungen paradoxerweise hauptsächlich auf männliche Tiere (Blanchard et al., 1995; Palanza, 2001). Eine Ursache dieser Disproportion liegt in dem hormonellen Zyklus der weiblichen Tiere begründet, wodurch diese endokrinologisch variabler sind als männliche. Diese Störvariable lässt sich zur Vereinfachung der Studienmethodik umgehen, indem nur männliche Tiere eingeschlossen werden (Berry und Zucker, 2011; Blanchard et al, 1995). Wenn die Ziele experimenteller Studien allerdings die Ermöglichung einer spezifischen Prävention und Therapie psychiatrischer Erkrankungen für beide Geschlechter sind, ist die Betrachtung sowohl weiblicher als auch männlicher Tiere eine grundlegende Anforderung (Kokras und Dalla, 2014). Cover et al. (2014) betrachteten in ihrem Review die Einbeziehung weiblicher Tiere oder Probandinnen in Studien zur Furchtextinktion (siehe Abbildung 1). Obwohl sich im Zeitraum von 2004 bis 2013 ein positiver Trend in der Inklusion weiblicher Individuen abzeichnet, herrscht noch lange keine Ausgewogenheit in den Studienpopulationen.

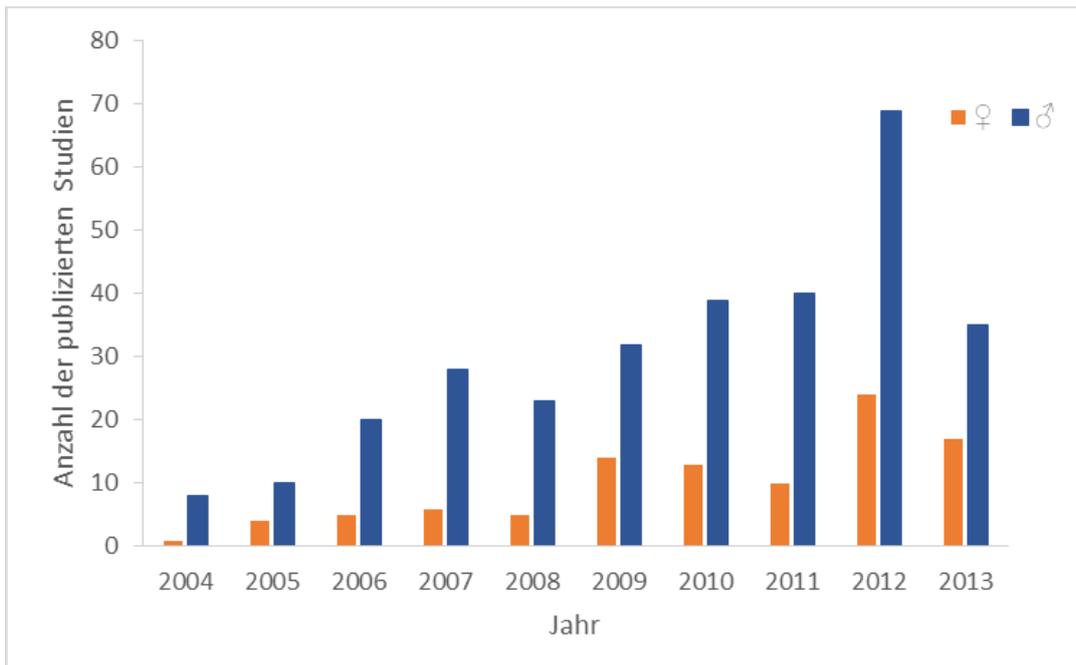


Abb. 1: modifiziert nach Cover et al. (2014). Vernachlässigung von Geschlechtsunterschieden in der Forschung. Als Beispiel dient die Anzahl der publizierten Studien im Zeitraum von 2004 - 2013 zur Furchtextinktion unter Betrachtung des Geschlechts der ProbandenInnen bzw. Versuchstiere.

1.1.2 Mögliche Ursachen der Geschlechtsdifferenzen

Unter dem biologischen Geschlecht versteht man die genetische Eigenschaft eines Menschen, die durch die Präsenz der XX- oder XY-Chromosomen bestimmt wird. Je nachdem welcher Genotyp vorliegt, kommt es durch die Expression verschiedener Gene zu sexuell dimorphen Prozessen. Diese beeinflussen unter anderem die Hirnstruktur, zelluläre Funktionen und die gonadale Hormonproduktion (Arnold, 2017; McCarthy und Arnold, 2011; Velasco et al., 2019;). Neben diesen neurobiologischen Einflüssen liegen viele weitere psychosoziale und emotionale Faktoren den Geschlechtsunterschieden psychiatrischer Erkrankungen zugrunde (Olf, 2017). Beispielsweise unterscheidet sich der Umgang mit Stressoren zwischen den Geschlechtern: während Frauen eher emotionsorientierte, defensive Copingmechanismen anwenden, tendieren Männer eher zu problemfokussierten Bewältigungsstrategien (Olf, 2017). Ein weiterer Faktor ist das soziale Umfeld eines Kindes, das von Geburt an durch dessen genetisches Geschlecht beeinflusst wird. Von Jungen und Mädchen werden unterschiedliche Verhaltensweisen

erwartet, was eine geschlechtsspezifische behaviorale Entwicklung fördert. Diese differierenden Rahmenbedingungen, in denen Jungen und Mädchen aufwachsen, tragen zu Unterschieden im Lebensweg, Berufswahl und Interessen bei. Somit werden lebenslange Geschlechtsdifferenzen in sozialen Rollen, physischen und emotionalen Stress sowie Erkrankungen begünstigt (Arnold, 2017; McCarthy und Arnold, 2011). Oram et al. (2017) verdeutlichen in ihrem Review, dass geschlechtsspezifische Gewalt einen weiteren wichtigen psychosozialen Risikofaktor für die höhere Prävalenz von Angststörungen bei Frauen darstellt. Die Wahrscheinlichkeit, Opfer häuslicher Gewalt oder sexuellen Missbrauchs zu werden, ist für Frauen deutlich größer als für Männer. Solche Gewalterfahrungen erhöhen stark das Risiko für die Entwicklung von Angststörungen sowie anderer psychischer Erkrankungen wie PTBS oder Depressionen (Trevillion et al., 2012).

1.2 Angststörungen

Zu den Angststörungen zählen nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) verschiedene Erkrankungen, die durch exzessive Furcht und angstbezogene Verhaltensauffälligkeiten gekennzeichnet sind. Die häufigsten Angststörungen sind die spezifischen Phobien, gefolgt von der sozialen Phobie, Störungen mit Trennungsangst, generalisierte Angststörung und Panikstörung (Kessler et al., 2012). Mit einem mittleren Erkrankungsalter von elf Jahren treten sie schon sehr früh im Leben auf und gehen mit einer hohen Komorbidität für weitere psychische Erkrankungen einher (Falkai et al., 2018; Kessler et al., 2005). Zudem sind sie mit einer hohen Krankheitslast, reduzierter Lebensqualität sowie starker Inanspruchnahme des Gesundheitssystems assoziiert und führen zu einer schwerwiegenden ökonomischen Belastung der Gesellschaft (Baldwin et al., 2014; Bandelow und Michaelis, 2015). Als therapeutische Möglichkeiten stehen selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) als Psychopharmaka erster Wahl sowie verschiedene Verhaltenstherapien, beispielsweise Konfrontationsverfahren, zur Verfügung (Baldwin et al., 2014). Insbesondere die Konfrontationstherapie, welcher das Prinzip der Furchtextinktion zu Grunde liegt, erweist sich als effektiv in der Behandlung verschiedener Angststörungen (Vervliet et al., 2013). Den PatientenInnen wird hierbei in einer sicheren Umgebung wiederholt der angstausslösende Stimulus präsentiert, was letztendlich zu einer Reduktion der Furcht und zu einer Adaptation der Denk- und Verhaltensweisen führt. Trotz der initialen Effektivität des Therapiekonzepts kann es im Langzeitverlauf zu einem Rückfall und erneutem Auftreten der

Angst kommen. Dementsprechend ist die Erarbeitung neuer, zum Beispiel pharmakologischer Methoden, von großer Bedeutung, um die Wirksamkeit der Konfrontationsverfahren weiter zu steigern (Li und Graham, 2016; Vervliet et al., 2013).

1.2.1 Furchtkonditionierung und -extinktion

Angst ist eine für das Überleben unverzichtbare Emotion. Besteht sie allerdings auch ohne das Vorliegen einer potentiellen Gefahr, kann Angst zur Ursache psychischer Erkrankungen werden (Maeng und Milad, 2015). So sind beispielsweise Panik- oder phobische Störungen im Wesentlichen durch dysregulierte Angstreaktionen charakterisiert (Parsons und Ressler, 2013). Zum besseren Verständnis der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen von Angststörungen dienen die Furchtkonditionierung und -extinktion als hilfreiche Modelle (Cover et al., 2014; Stockhorst und Antov, 2015). Bei der Furchtkonditionierung nach Pavlov wird wiederholt ein neutraler Stimulus zusammen mit einem unkonditionierten, aversiven Stimulus (US), welcher eine Angstreaktion auslöst, präsentiert. Dies führt dazu, dass schließlich auch die alleinige Präsentation des neutralen Stimulus eine Angstreaktion hervorruft. Aus dem neutralen ist ein konditionierter Stimulus (CS+) geworden. Die auf den CS+ folgende Reaktion wird deswegen auch als konditionierte Furchtreaktion (CR) bezeichnet. Wird der CS+ wiederholt ohne US, d.h. ohne negative Konsequenz präsentiert, kommt es zu einer Abnahme der konditionierten Angstreaktion. Dieser Lernprozess nennt sich Extinktion (Shin und Liberzon, 2010). Defizite in diesem Prozess, also der Extinktion von Furcht, sind ein typisches Charakteristikum von Angststörungen (Duits et al., 2015).

Die Extinktion umfasst drei Phasen: Akquirierung, Konsolidierung und Recall (siehe Abbildung 2). Die Extinktionsakquirierung stellt den initialen Lernprozess dar und tritt während des Extinktionstrainings auf, das heißt wenn wiederholt der CS+ ohne assoziierten US präsentiert wird. Eine erfolgreiche Akquirierung zeigt sich in einer Abnahme der CR während des Trainings, wie in Abbildung 3 verdeutlicht. Danach folgt die Konsolidierungsphase, in der das Gelernte stabilisiert und somit ein Extinktions-Langzeitgedächtnis ausgebildet wird. Eine darauffolgende erneute Präsentation des extinguierten CS+ führt zu einem Abruf (Recall) des Extinktionsgedächtnisses. Ein erfolgreicher Extinktions-Recall zeigt sich in einer geringen Angstreaktion nach Präsentation des CS+ (siehe Abbildung 3). Kommt es allerdings zu einer Rückkehr der CR, spricht dies

für einen schlechten Recall und eine starke Expression des Konditionierungsgedächtnisses (Quirk und Mueller, 2008).

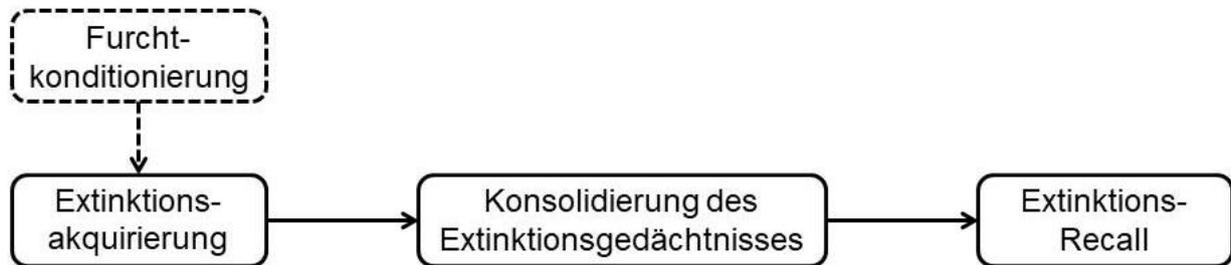


Abb. 2: Die drei Phasen der Furchtextinktion: Akquirierung, Konsolidierung und Recall

Myers und Davis (2007) verdeutlichen in ihrem Review, dass es sich bei der Extinktion um einen inhibitorischen Lernprozess und nicht um eine Löschung des Angstgedächtnisses handelt. Demzufolge ist die Abnahme der CR durch das Extinktionstraining nicht immer permanent. So kann es durch das Vergehen einer gewissen Zeit ohne weiteres Extinktionstraining zum spontanen Wiederauftreten („spontaneous recovery“) der Angstreaktion kommen (Rescorla, 2004). Auch die erneute Präsentation des US nach abgeschlossenem Extinktionstraining kann zu einem Wiedereinsetzen („reinstatement“) der CR als Reaktion auf den CS+ führen (Rescorla und Heth, 1975). Ein weiteres Phänomen ist die Erneuerung der CR („renewal“) bei Präsentation des CS+ in einem anderen Kontext als jenem, in dem die Extinktion stattgefunden hat (Bouton und Ricker, 1994).

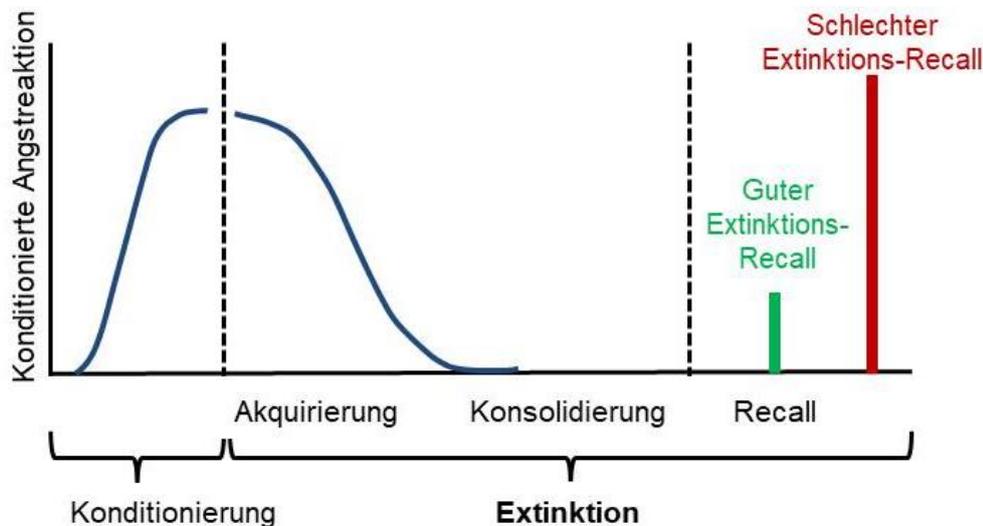


Abb. 3: modifiziert nach Quirk und Mueller (2008). Ausprägung der Furchtreaktion während Konditionierung und Extinktion. Der blaue Graph verdeutlicht die Ausprägung der konditionierten Furchtreaktion (CR) während Konditionierung und der drei Extinktions-Phasen. Der grüne Balken steht für einen guten Extinktions-Recall, d.h. die CR ist deutlich geringer ausgeprägt als vor der Extinktionsakquirierung. Der rote Balken stellt ein starkes Wiederauftreten der Angstreaktion, also einen schlechten Extinktions-Recall dar. Mögliche Gründe hierfür sind „spontaneous recovery“, „renewal“, „reinstatement“ oder ein pathologischer Zustand, der eine suffiziente Extinktion hemmt.

1.2.2 Geschlechtsdifferenzen bei der Furchtkonditionierung und -extinktion

Geschlechtsunterschiede finden sich in verschiedenen Paradigmen der Furchtkonditionierung und -extinktion wieder. Allerdings sind die Ergebnisse in Tier- und Humanstudien inkonsistent und teilweise widersprüchlich. In einigen Studien zeigte sich bei der Furchtkonditionierung, dass männliche Tiere ein stärkeres Angstverhalten entwickelten als weibliche. Die Angst der Tiere wurde an ihrem Freezing-Verhalten, definiert als komplette Immobilität des Tieres abgesehen von der Respiration, bemessen. Die Weibchen zeigten bei der Konditionierung signifikant weniger Freezing als Männchen (Chang et al, 2009; Daviu et al., 2014; Maren et al., 1994). Baran et al. (2009) stellten dagegen keine Geschlechtsunterschiede in der Angstakquirierung bei der Konditionierung fest, männliche und weibliche Ratten entwickelten ein vergleichbares Freezing-Verhalten. Bei der folgenden Furchtextinktion ergab sich allerdings eine Geschlechtsdifferenz: Weibliche Ratten zeigten eine schlechtere Extinktion als männliche und behielten ein hohes Level an Angstverhalten bei. Daviu et al. (2014) beobachteten Gegenteiliges. Hier schnitten

die weiblichen Tiere, mit einer deutlich schnelleren Abnahme der CR sowie höheren Extinktionsraten, besser ab.

Mögliche Ursachen für diese uneinheitlichen Ergebnisse sind geschlechtsspezifische Unterschiede im Angstverhalten der Tiere. Während männliche Ratten eher ein Freezing-Verhalten präsentieren, tendieren weibliche Ratten zu einem Angstverhalten, das durch Flucht oder erhöhte Wachsamkeit geprägt ist. Somit könnte die beobachtete Reaktion der weiblichen Ratten während der Konditionierung als abgeschwächte oder fehlende Angstreaktion fehlinterpretiert werden, was konsekutiv zu einer Fehleinschätzung des Lernvermögens der weiblichen Tiere führt (Gruene et al., 2015; Shansky et Murphy, 2021). Eine weitere Ursache ist der Einfluss des weiblichen Zyklus und der damit verbundenen hormonellen Fluktuationen (siehe Kapitel 1.3.2) auf die Extinktionsleistung der weiblichen Ratten. So beobachteten Chang et al. (2009), dass die Weibchen je nach Hormonstatus während der Konditionierung in ihrer Extinktionsakquirierung differierten. Tiere mit hohen Östrogenspiegeln wiesen eine raschere Extinktion des Angstgedächtnisses auf. Auch Milad et al. (2009) untersuchten den Einfluss des Hormonstatus auf die Extinktionsleistung bei Ratten. Befanden sich die weiblichen Versuchstiere während des Extinktionstrainings in der Metöstrus-Phase (gekennzeichnet durch niedrige Östrogen- und Progesteronspiegel), zeigten sie während des Recalls ein deutlich stärkeres Freezing-Verhalten als Ratten, die das Training in der Proöstrus-Phase (hohe Östrogen- und Progesteronspiegel) absolviert hatten. Weibliche Ratten mit hohem Östrogenlevel wiesen also ein besseres Extinktionsgedächtnis auf, welches mit dem der männlichen Tiere vergleichbar war.

Diese heterogenen Ergebnisse finden sich auch in Humanstudien wieder. Bei der Furchtkonditionierung präsentierten die männlichen Probanden bei Milad et al. (2006) signifikant stärkere Angstreaktionen als die untersuchten Frauen. Dagegen konnten Zorawski et al. (2005) keine Geschlechtsunterschiede während der Konditionierung feststellen, während bei Guimarães et al. (1991) die Probandinnen höhere Level konditionierter Angst aufwiesen. Diese uneinheitlichen Befunde sind möglicherweise darauf zurück zu führen, dass Zorawski et al. (2005) und Guimarães et al. (1991) weder Zykuseffekte, noch den Einfluss oraler Kontrazeptiva berücksichtigten und die Estradiolspiegel der Probandinnen nicht kontrollierten. Schließlich spiegelt sich der in den Tier-

studien beobachtete Einfluss der gonadalen Hormone auch in den Humanstudien wider: Probandinnen mit hohen Estradiolleveln hatten einen signifikant besseren Extinktions-Recall als Frauen mit niedrigem Estradiol. Die Recall-Leistung war dabei zwischen Männern und Frauen mit hohen Estradiolleveln vergleichbar (Milad et al., 2010). Bei der Betrachtung von Geschlechtsdifferenzen in der Furchtextinktion muss demzufolge der Menstruationszyklus als wichtiger Einflussfaktor einbezogen werden.

1.2.3 Ein Überblick über das neuronale Angstnetzwerk

Der Emotion Angst liegt ein komplexes Netzwerk miteinander verschalteter neuronaler Strukturen im zentralen Nervensystem (ZNS) zu Grunde. Bei der Furchtkonditionierung nimmt die Amygdala eine Schlüsselrolle ein: Informationen peripherer Sinneszellen über den US und CS+ werden an die Amygdala übertragen und hier verarbeitet. Durch efferente Projektionen in verschiedene Areale des Hirnstamms kontrolliert die Amygdala die darauffolgende Furchtreaktion (LeDoux, 2000). Ein Funktionsausfall des Kerngebiets führt zu einer Blockade der Furchtkonditionierung, wie Hitchcock und Davis (1986) zeigten. In ihrem Experiment entwickelten Ratten mit Läsionen in der Amygdala kein konditioniertes Angstverhalten. Neben der Amygdala hat auch der dorsale anteriore cinguläre Cortex (dACC) einen regulierenden Einfluss auf die Furchtreaktion. Milad et al. (2007a) demonstrierten in ihrer fMRT Studie eine Aktivierung des dACC bei Präsentation des CS+ sowie eine Korrelation zwischen Cortexdicke des dACC und der Ausprägung der Angstreaktion während der Konditionierung.

Wie in Kapitel 1.2.1 aufgeführt, versteht man unter Extinktion eine Form des Neuerlernens. Auf neuronaler Ebene bedeutet dies eine Suppression des Angstnetzwerkes durch das Extinktionsnetzwerk (siehe Abbildung 4) (Myers und Davis, 2007). In diesem nimmt die Amygdala bei der Extinktionsakquirierung eine zentrale Rolle ein (Herry et al., 2010). Bei der Konsolidierung des Extinktionsgedächtnisses ist insbesondere der ventromediale präfrontale Cortex (vmPFC) involviert. Ratten, deren vmPFC durch eine Läsion ausgeschaltet wurde, waren zwar zur Extinktionsakquirierung in der Lage, konnten das Extinktionsgedächtnis aber nicht wieder abrufen, was zeigt, dass keine Konsolidierung stattfand (Quirk et al., 2000). Der vmPFC steht wiederum mit der Amygdala in Verbindung. Deren basolateraler Kernkomplex sowie der Hippocampus sind ebenfalls an der Konsolidierung beteiligt (Quirk und Mueller, 2008). Während des Abrufs des Ex-

tinktionsgedächtnisses beobachteten Milad et al. (2007b) eine signifikante Aktivierung des vmPFC sowie des Hippocampus bei Präsentation des extinguerten Stimulus verglichen mit einem nicht-extinguerten Reiz. Außerdem korrelierte die Aktivität der beiden Hirnregionen positiv mit der Stärke des Recalls der Probanden. Daraus lässt sich schließen, dass beide Strukturen nicht nur für die Konsolidierung, sondern auch für den Recall der Extinktion essenziell sind. Milad et al. (2005b) erkannten, dass nicht nur die Aktivität sondern auch die Struktur des vmPFC, genauer gesagt die Dicke des Cortex, direkt mit der Stärke des Extinktionsgedächtnisses korreliert. Somit könnten Abweichungen in der strukturellen Beschaffenheit des vmPFC eine Ursache für Unterschiede in der Furchtextinktion verschiedener Individuen darstellen. Wie ebenfalls in Kapitel 1.2.1 aufgeführt, kann das Extinktionsgedächtnis durch den Kontext, in dem die Reize auftreten, beeinflusst werden. Bei dieser kontextabhängigen Modulation der Extinktion spielt der Hippocampus sowie dessen Interaktion mit dem vmPFC eine zentrale Rolle (Ji und Maren, 2007; Kalisch et al., 2006).

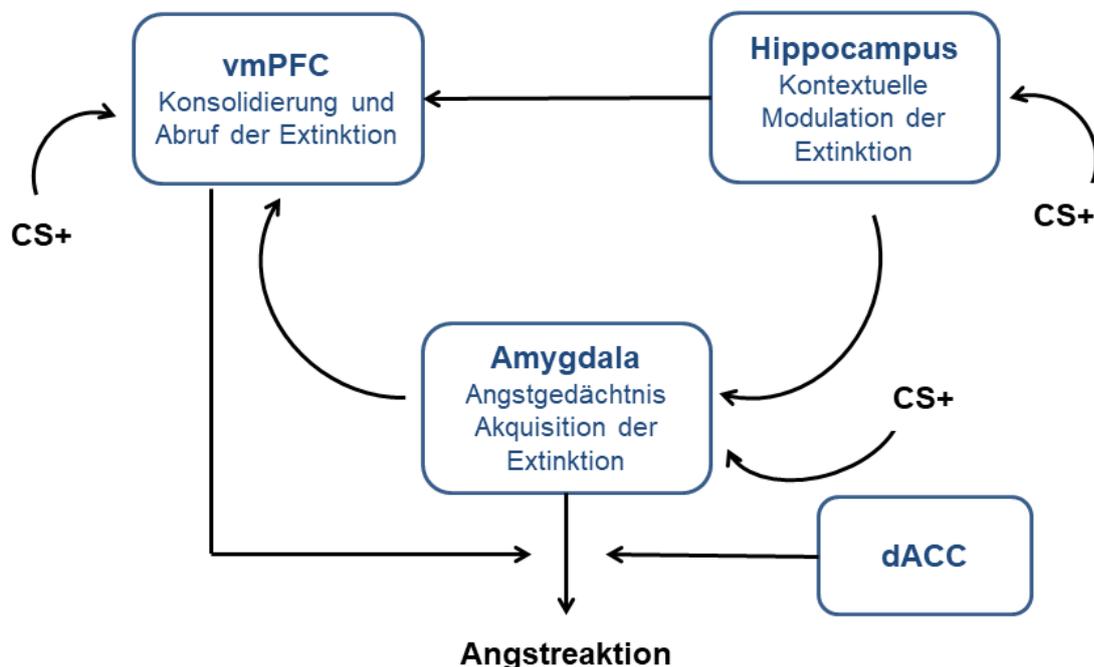


Abb. 4: modifiziert nach Quirk und Mueller (2008). Das neuronale Extinktionsnetzwerk. Vereinfachte Darstellung der an der Extinktion beteiligten Hirnregionen und ihrer Verschaltungen. CS+ = konditionierter Stimulus, vmPFC = ventromedialer präfrontaler Cortex, dACC = dorsaler anteriorer cingulärer Cortex

Es ist naheliegend anzunehmen, dass in dem neuronalen Angstnetzwerk die Ursachen für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Angststörungen liegen. Shin und Liberzon (2010) betrachteten in ihrem Review die aktuelle Studienlage zu dem Thema (siehe Tabelle 2). Viele Studien kamen zu keinen eindeutigen oder gar widersprüchlichen Ergebnissen, mit Ausnahme eines Resultats: eine übersteigerte Aktivität der Amygdala als Reaktion auf störungsspezifische Stimuli konnte bei dem Großteil der Angststörungen nachgewiesen werden. Neben dieser Überaktivierung der Amygdala wird bei Angstpatienten, zum Beispiel mit PTBS, eine verminderte Aktivität des medialen präfrontalen Cortex beobachtet (Etkin und Wager, 2007).

Tab. 2: modifiziert nach Shin und Liberzon (2010). Neuronale Korrelate der Angststörungen: Zusammenfassung der Ergebnisse verschiedener fMRT Studien zu der Aktivität bestimmter Hirnareale bei ausgewählten Angststörungen sowie PTBS. ↑ = erhöhte Funktion (relativ zu gesunden Kontrollgruppen), ↓ = erniedrigte Funktion (relativ zu gesunden Kontrollgruppen), () = Ergebnis in einer kleinen Studienzahl, ↑↓ = gemischte Ergebnisse in den Studien

	Amygdala	dACC	Hippocampus
Spezielle Phobien	↑	↑	-
Soziale Phobie	↑	↑↓	-
Generalisierte Angststörung	↑(↓)	(↑)	-
Panikstörung	↑(↓)	-	↑↓
PTBS	↑	(↑)	↑↓

1.2.4 Geschlechtsdimorphismen im neuronalen Angstnetzwerk

Im menschlichen Gehirn gibt es eine Vielzahl struktureller und funktioneller Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Zum Beispiel verfügen Männer im Durchschnitt über ein größeres Gesamthirnvolumen, während Frauen im Verhältnis zur Gesamtgröße signifikant mehr Cortexvolumen aufweisen (Goldstein et al., 2001; Ruigrok et al., 2014). Auch innerhalb der Strukturen des neuronalen Angstnetzwerkes finden sich Geschlechtsunterschiede. Beispielsweise hat bei Männern die rechte Amygdala ein durchschnittlich größeres Volumen und die linke eine höhere Gewebedichte als bei Frauen. Auch die Hippocampi weisen in der Regel bei Männern eine voluminösere und dichtere graue Substanz auf. Dagegen verfügt bei Frauen der rechte anteriore cinguläre Cortex

über ein ausgeprägteres Volumen (Ruigrok et al., 2014). Nicht nur die Struktur, sondern auch die Aktivität der Hirnregionen differiert zwischen den Geschlechtern. Stevens und Hamann (2012) stellten in ihrer Meta-Analyse Unterschiede bei der Verarbeitung von Emotionen fest: Negative Emotionen führten bei den weiblichen Probandinnen im Vergleich zu den männlichen zu einer stärkeren Aktivierung der linken Amygdala. Umgekehrt zeigte sich bei den Männern eine erhöhte Aktivierung der linken Amygdala bei Konfrontation mit positiven Emotionen. Aus dieser erhöhten neuronalen Reaktivität von Frauen auf negative emotionale Stimuli könnte sich eine der Ursachen herleiten, die zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber Angststörungen führen. Neben solch relativ leicht dektierbaren Geschlechtsunterschieden, finden sich auch auf molekularer Ebene im Angstnetzwerk signifikante Geschlechtsdifferenzen. So führt die Gabe von Estradiol zu Hippocampus-Präparaten von männlichen und weiblichen Ratten zwar in beiden Fällen zu einer erhöhten Glutamattransmission, dieser gemeinsame Endpunkt wird aber bei beiden Geschlechtern durch ganz unterschiedliche molekulare Signalwege erreicht (Oberlander und Woolley, 2016). Auch die neuronale Plastizität der verschiedenen Kerngebiete unterliegt zum Teil erstaunlichen Geschlechtsunterschieden. Ein Beispiel hierfür sind verschiedene Nagetierstudien zur chronischen Stressexposition. Shansky (2009) legte in ihrem Review dar, dass chronischer Stress ganz unterschiedliche und zum Teil gegensätzliche strukturelle Veränderungen der Neurone im Hippocampus und medialen präfrontalen Cortex bei männlichen und weiblichen Versuchstieren induziert. Interessanterweise finden sich sexuelle Dimorphismen vor allem in Hirnarealen, die während der Entwicklung eine hohe Konzentration an Sexualhormonrezeptoren aufweisen (Goldstein et al., 2001). Dies stützt die Erkenntnis, dass Geschlechtsdifferenzen im ZNS durch den Einfluss der Gonosomen sowie zirkulierender Sexualhormone geprägt werden (Pallayova et al., 2019).

1.3 Estradiol

Östrogene zählen zusammen mit den Androgenen und Gestagenen zu den Sexualhormonen des Menschen. Wichtigster Vertreter der Androgene ist das Testosteron und der Gestagene das Progesteron (Rassow et al., 2012). Es lassen sich vier primäre Östrogene unterscheiden, unter denen das Estradiol das potenteste Östrogen bei Männern sowie bei Frauen außerhalb der Schwangerschaft ist. Weitere natürlich vorkommende Östrogene sind Estriol und Estetrol, die während der Schwangerschaft dominieren sowie

das Estron, welches vor allem in der Menopause vorherrscht (Cover et al., 2014; Gillies und McArthur, 2010). Die Konzentration an zirkulierenden Östrogenen ist bei Männern sowie bei Frauen vor der Pubertät und nach der Menopause relativ gering. Befinden sich Frauen allerdings im reproduktiven Alter synthetisieren die Ovarien deutlich mehr Östrogene. Die Konzentration der freigesetzten Östrogene schwankt dabei periodisch und bildet so die Grundlage des Menstruationszyklus (Gillies und McArthur, 2010).

1.3.1 Synthese und Regulation

Die Östrogensynthese findet hauptsächlich in den Gonaden statt, bei Frauen in den Granulosazellen der Ovarialfollikel und bei Männern in den Leydig-Zellen des Hodens. Daneben kommt es auch in anderen Organen, die das Enzym Aromatase aufweisen, wie Nebennierenrinde, Gehirn, Fett- oder Muskelgewebe, zur Bildung von Östrogenen. Ausgangsstoff der Steroidhormonbiosynthese ist Cholesterin, welches über das Zwischenprodukt Pregnenolon in mehreren Reaktionsschritten zu Testosteron umgewandelt wird. Durch die enzymatische Aktivität der Aromatase wird unter Bildung eines aromatischen Rings aus Testosteron das Estradiol gebildet (Rassow et al., 2012).

Die Regulation der Hormonsynthese (siehe Abbildung 5) erfolgt über das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), welches bei Frauen ab Einsetzen der Pubertät bis zum Eintritt in die Menopause pulsatil aus dem Hypothalamus ausgeschüttet wird. GnRH stimuliert in der Hypophyse die Freisetzung der Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon), die ihrerseits auf die Ovarien wirken. Unter dem Einfluss von LH bilden die Thekazellen der Ovarialfollikel Androgene, welche anschließend in die Granulosazellen diffundieren. FSH stimuliert in den Granulosazellen des Ovars die Synthese der Aromatase, welche die Bildung von Östrogenen aus Androgenen ermöglicht. Die synthetisierten Androgene und Östrogene hemmen über einen negativen Feedbackmechanismus wiederum die GnRH, LH und FSH Sekretion (Rassow et al, 2012).

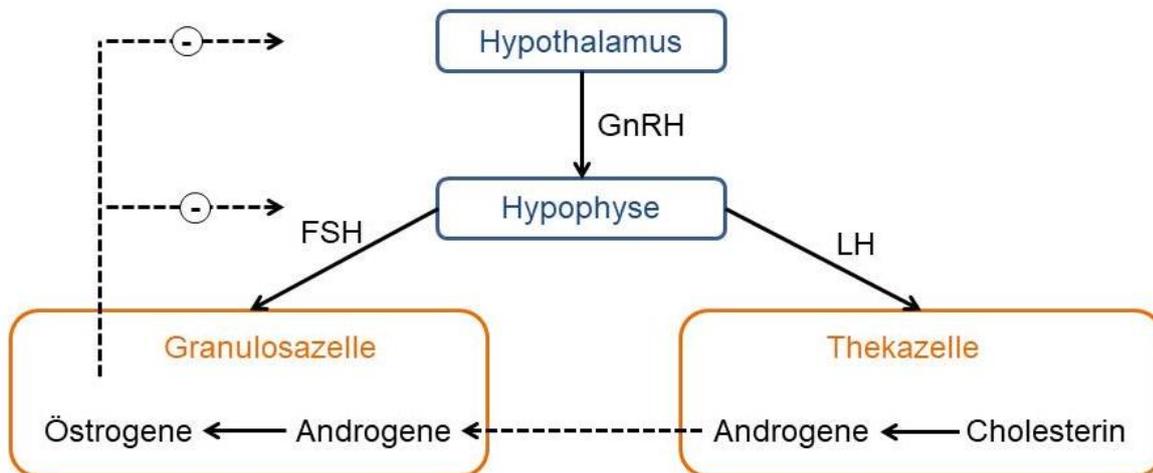


Abb. 5: modifiziert nach Rassow et al. (2012). Regulation der Steroidhormonsynthese im Ovar: Stimulation der Synthese durch die Botenstoffe GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon), LH (Luteinisierendes Hormon) sowie FSH (Follikelstimulierendes Hormon), deren Ausschüttung wiederum über einen negativen Feedbackmechanismus gehemmt wird (-).

Auch bei Männern beginnt die GnRH-Sekretion mit der Pubertät und führt ebenfalls zu einer Freisetzung der Gonadotropine aus der Hypophyse. FSH reguliert bei Männern in Anwesenheit von Testosteron die Spermatogenese in den Sertoli-Zellen des Hodens. LH wirkt primär auf die Leydig-Zellen im Hoden und stimuliert hier die Testosteronsynthese. Testosteron kann wie bei der Frau durch die Aromatase in Estradiol umgewandelt werden. Auch beim Mann hemmen die synthetisierten Androgene über eine negative Rückkopplung die Ausschüttung des GnRH und der Gonadotropine (Rassow et al., 2012).

1.3.2 Menstruationszyklus und orale Kontrazeptiva

Der Menstruationszyklus hat eine durchschnittliche Länge von 28 Tagen und wird durch zyklusabhängige Änderungen der GnRH-Pulsfrequenz reguliert. Verschiedene Frequenzen der GnRH-Pulse haben unterschiedlichen Einfluss auf die LH- und FSH-Bildung in der Hypophyse und führen so zu Schwankungen der Gonadotropine im Verlauf des Zyklus (Rassow et al., 2012). Daraus folgen wiederum zyklische Fluktuationen der Hormone Estradiol und Progesteron (siehe Abbildung 6). Zu Beginn des Zyklus, in der frühen Follikelphase, weisen beide Hormone jeweils die geringsten Konzentrationen auf. Im Ver-

lauf der Follikelphase steigen die Estradiollevel, wobei die höchste Konzentration mit Einsetzen der Ovulation erreicht wird. Postovulatorisch, in der Lutealphase, kommt es zu einem Anstieg des Progesterons bei gleichzeitig hohen Estradiolspiegeln. Vor Einsetzen der Menstruation und damit Beginn eines neuen Zyklus fallen beide Hormone wieder ab (Merz et al., 2018).

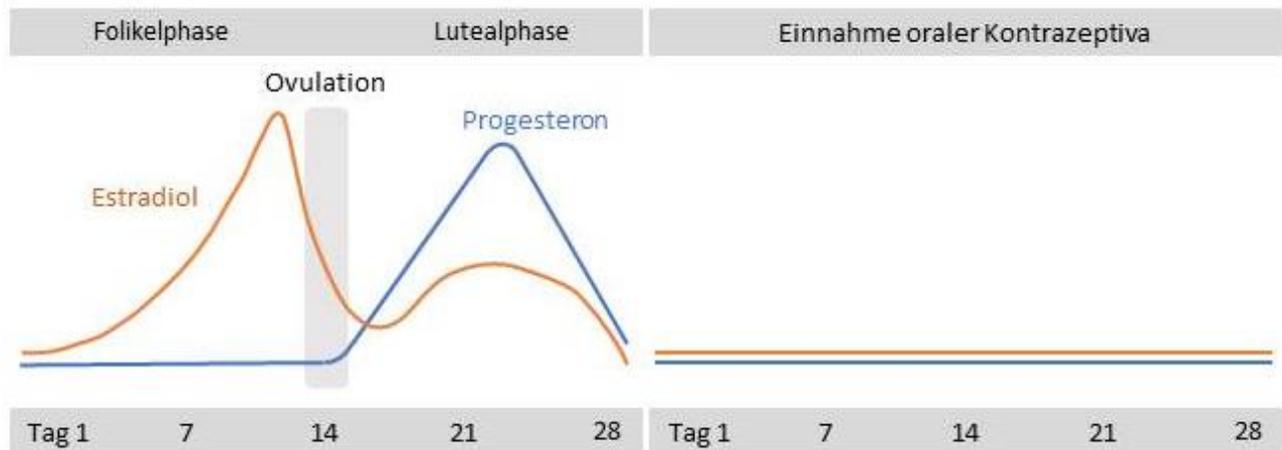


Abb. 6: modifiziert nach Merz et al. (2018). Menstruationszyklus und Einnahme oraler Kontrazeptiva. Fluktuation der Estradiol- und Progesteronspiegel während des Menstruationszyklus sowie fehlende Schwankungen und erniedrigte endogene Hormonlevel unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva.

Weltweit nutzen mehr als 100 Millionen Frauen orale Kontrazeptiva (OC) um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Am häufigsten kommen hierbei Kombinationspräparate zum Einsatz, die ein synthetisches Östrogen und ein Gestagen enthalten (Pettiti, 2003). Durch den negativen Feedbackmechanismus (siehe Abbildung 5) führt die exogene Zufuhr synthetischer Sexualhormone zu einer verminderten Produktion an körpereigenen Hormonen (Fleischmann et al., 2010). Das heißt, die Einnahme von OC führt zu einem konstant erhöhten Level synthetischer Sexualhormone, mit der Konsequenz dauerhaft erniedrigter endogener Sexualhormonspiegel. Die hormonellen Fluktuationen, die während des Menstruationszyklus auftreten, sind unter OC Einnahme nicht mehr vorhanden, wie in Abb. 6 verdeutlicht (Merz et al., 2018).

Graham und Milad (2013) untersuchten den Einfluss monophasischer Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate auf die Furchtextinktion von Probandinnen im Ver-

gleich zu Frauen mit natürlichem Menstruationszyklus. Während der Konditionierung und der Extinktionsakquirierung stellten sie keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen fest. Beim darauffolgenden Extinktionsrecall zeigten allerdings die Probandinnen mit OC ein signifikant stärkeres Wiederauftreten von Angst gegenüber den Probandinnen mit natürlichem Menstruationszyklus. Dies lässt darauf schließen, dass OC die Konsolidierung und den Abruf des Extinktionsgedächtnisses beeinträchtigen. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich der erniedrigte endogene Estradiolspiegel bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva.

1.3.4 Wirkung des Estradiols

Nach Synthese und Freisetzung des Estradiols ins Blut wird es zum Transport an SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) oder Albumin gebunden (Rassow et al., 2012). Wie alle Steroidhormone kann es passiv die Zellmembran überwinden und so aus der Blutbahn in den Intrazellularraum gelangen, um an die hier lokalisierten Östrogenrezeptoren (ER) zu binden (Barakat et al., 2016). Die ER befinden sich im Nucleus und Zytoplasma der Zellen und fungieren als ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren, die als solche die Genexpression beeinflussen. Man unterscheidet zwei klassische Rezeptorsubtypen: ER- α und ER- β . Diese können neben den langfristigen genomischen Effekten auch akute Wirkungen des Estradiols vermitteln. Dies erfolgt über membranständige ER- α und ER- β sowie GPR30, ein G-Protein gekoppelter Rezeptor für Estradiol (Gillies und McArthur, 2010). Über diese Rezeptoren reguliert Estradiol zusammen mit den anderen Östrogenen die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane sowie sekundärer Geschlechtsmerkmale. Des Weiteren führen sie im Rahmen des Menstruationszyklus zur Follikelreifung und stimulieren die Proliferation der Uterusschleimhaut. Daneben haben die Östrogene zahlreiche extragenitale Wirkungen, zum Beispiel spielen sie eine wichtige Rolle beim Knochenwachstum und schützen vor Osteoporose und Arteriosklerose (Rassow et al., 2012). Neben diesen peripheren Wirkungen agiert Estradiol auch im ZNS. So weisen ER- α und ER- β eine breite Verteilung im Gehirn auf, auch in Regionen, die wesentlich an der Furchtkonditionierung und Extinktion beteiligt sind, wie Amygdala oder Hippocampus (Weiser et al., 2008). Interessanterweise berichten Zhang et al. (2002) von Unterschieden in der Expression der ER zwischen den Gehirnen männlicher und weiblicher Ratten. Auch Humanstudien berichten von differierenden Verteilungen

der Rezeptoren, zum Beispiel im Hypothalamus (Kruijver et al., 2002). Dies kann auf unterschiedliche Effekte des Estradiols im weiblichen und männlichen ZNS hindeuten. Die zentral vermittelte Wirkung Estradiols hängt daneben maßgeblich von dem aktivierten Rezeptortyp ab. Während selektive ER- β -Agonisten anxiolytisch wirken, verstärkt die alleinige Aktivierung des ER- α Angst- und Stressreaktionen (Weiser et al., 2008).

1.3.5 Einfluss des Estradiols auf die Furchtextinktion

Die genauen Mechanismen, die dem Einfluss Estradiols auf die Furchtextinktion zugrunde liegen, sind noch weitgehend ungeklärt, scheinen jedoch verschiedene Rezeptoren und Transmittersysteme zu beinhalten. So zeigten Graham und Scott (2018) in einer Studie mit weiblichen Ratten, dass Estradiol über einen NMDA-Rezeptor vermittelten Weg die Furchtextinktion verbesserte. Als weiterer Mechanismus wird die Induktion des Wachstumsfaktors BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) durch Östrogene im Hippocampus vermutet. Sowohl BDNF als auch Estradiol fördern bekanntermaßen Hippocampus-abhängige Lernvorgänge (Scharfman und Maclusky, 2006). Neben dem Hippocampus beeinflussen Östrogene auch andere Strukturen des neuronalen Extinktionsnetzwerks. Zeidan et al. (2011) demonstrierten in ihrer fMRT Studie, dass Frauen mit hohen Estradiolleveln während des Extinktions-Recalls, verglichen mit Probandinnen mit niedrigem Estradiol, eine signifikant stärkere Aktivierung des vmPFC und der Amygdala aufwiesen. Das Hormon scheint demzufolge eine aktivierende Wirkung auf Strukturen des Extinktionsnetzwerkes auszuüben.

Fest steht, wie zahlreiche Studien bestätigen, dass Estradiol vor allem den Recall der Extinktion beeinflusst: Niedrige Estradiollevel verschlechtern und hohe verbessern den Abruf des Extinktionsgedächtnisses (Graham und Milad, 2013; Milad et al., 2009; Milad et al., 2010; Zeidan et al., 2011).

Interessanterweise bestätigten Li und Graham (2016) diesen Zusammenhang auch bei Frauen mit bereits bestehender Angststörung. Probandinnen mit diagnostizierter Spinnenphobie zeigten, ebenso wie die gesunden Probandinnen, nur in Perioden mit niedrigen Estradiolspiegeln Defizite bei der Furchtextinktion. Diese Ergebnisse legen nahe, dass niedrige Estradiollevel bei gesunden Frauen das Risiko erhöhen eine Angststörung zu entwickeln sowie bei Patientinnen mit bereits bestehender Angststörung die Auf-

rechterhaltung der Erkrankung begünstigen (Li und Graham, 2016). Dies könnte erklären, warum Frauen gerade postpartal, also in einer Phase niedriger endogener Östrogenlevel, besonders häufig Angststörungen entwickeln (Le Ross und McLean, 2006). Dagegen scheinen hohe Estradiolspiegel eine protektive Wirkung gegenüber erhöhter Ängstlichkeit zu haben. Somit könnte die Durchführung von Expositionstherapien bei Patientinnen mit Angststörungen in einer Phase mit hohem endogenem Estradiol zu einer Verbesserung des Behandlungserfolges beitragen (Li und Graham, 2016).

Bei Betrachtung der Extinktions-Studien fällt auf, dass sich niedrige Estradiolspiegel scheinbar nur bei Frauen nachteilig auf die Extinktion auswirken, nicht aber bei Männern, welche immer vergleichsweise geringe Level zirkulierender Östrogene aufweisen. Als Ursache wird die im ZNS lokalisierte Aromatase vermutet, welche Testosteron innerhalb kürzester Zeit zu Estradiol konvertieren kann. Somit können Männer trotz niedriger peripherer Estradiollevel eine ausgeprägte zentrale Wirkung des Hormons aufweisen (Stockhorst und Antov, 2015). Diese Hypothese wird durch eine Studie von Graham und Milad (2014) gestützt, bei welcher männlichen Ratten Aromataseinhibitoren verabreicht wurden, was zu einer Blockade der zentralen Estradiolsynthese führte. Diese Ratten zeigten eine signifikant beeinträchtigte Extinktion.

1.4 Oxytocin

Der auch als „Kuschelhormon“ bekannte Botenstoff Oxytocin hat in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit in der Forschung erlangt. (Donaldson und Young, 2008). Bei dem Hormon handelt es sich um ein kurzkettiges Peptid aus neun Aminosäuren und einer internen Disulfidbrücke (Rassow et al., 2012). Oxytocin wird zusammen mit dem verwandten Neuropeptid ADH (antidiuretisches Hormon) im Hypothalamus gebildet. Genauer gesagt in den magnozellulareren Neuronen der Kerngebiete Ncl. supraopticus sowie Ncl. paraventricularis. Per axonalem Transport gelangen beide Hormone vom Hypothalamus in die Neurohypophyse, wo sie in sekretorischen Vesikeln zwischengespeichert und bei Bedarf an die Blutbahn abgegeben werden (Kirsch, 2015). Seine Wirkung vermittelt Oxytocin über die Bindung an Oxytocinrezeptoren (OTR). Diese gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, wobei die OTR mit verschiedenen G-Proteinen verbunden werden und somit unterschiedliche Effekte vermitteln können (Stoop, 2012).

1.4.1 Wirkung des Oxytocins

Allgemein lässt sich eine zentrale und eine periphere Wirkung des Neuropeptids unterscheiden. Die peripheren Effekte werden durch das in der Neurohypophyse gespeicherte Oxytocin vermittelt. Die Aktivierung von Dehnungsrezeptoren im Uterus während des Geburtsvorgangs löst einen neuroendokrinen Reflexbogen aus, der zur Abgabe von Oxytocin ins Blut führt. So gelangt das Hormon an die OTR auf der glatten Muskulatur des Uterus. Durch Bindung an diese Rezeptoren löst Oxytocin eine Kontraktion der Uterusmuskulatur und somit die Wehentätigkeit aus. Ebenso wird ein neuroendokriner Reflexbogen durch Saugen eines Säuglings beim Stillen in Gang gesetzt, der zu einer Oxytocinsekretion führt. Über die folgende Aktivierung der OTR auf den Muskelzellen der Milchgänge kommt es zur Milchejektion (Rassow et al., 2012). Auch andere sensorische Reize, wie Berührungen oder Wärme sowie sexuelle Erregung und Orgasmen stimulieren die Freisetzung des Oxytocins (Carmichael et al., 1987; Uvnas-Moberg und Petersson, 2005).

Ein Teil des im Hypothalamus gebildeten Oxytocins gelangt durch extrazelluläre Diffusion oder neuronale Projektion in Hirnareale, die für soziale und emotionale Prozesse verantwortlich sind, wie die Amygdala (Kirsch, 2015; Knobloch et al., 2012). In verschiedenen Studien, welche allerdings in der Mehrzahl nur männliche Probanden testeten, zeigte Oxytocin eine inhibierende Wirkung auf die Aktivität der Amygdala und somit eine Reduktion von sozialer Angst und Furchtreaktionen (Kirsch et al., 2005; Wigton et al., 2015). Neben dieser anxiolytischen Wirkung vermittelt das Hormon prosoziale Effekte, wodurch es eine zentrale Rolle bei der Regulation zwischenmenschlicher Beziehungen spielt. Beispielsweise stärkt Oxytocin die Mutter-Kind-Bindung und fördert mütterliche Fürsorge (Feldman et al., 2007; Galbally et al., 2011). Außerdem verbessert Oxytocin die Konsolidierung sozialer Gedächtnisinhalte. So besserte sich das Wiedererkennen menschlicher Gesichter bei Probanden nach intranasaler Oxytocin-Applikation signifikant gegenüber solchen, die nur ein Placebo erhielten (Rimmele et al., 2009). Auch die korrekte Identifizierung emotionaler Gesichtsausdrücke wird durch das Neuropeptid gesteigert (Shahrestani et al., 2013). Weiterhin führte die intranasale Gabe von Oxytocin in Studien zu einer signifikanten Steigerung der emotionalen Empathie sowie des Vertrauens in andere Personen (Hurlemann et al., 2010; Kosfeld et al., 2005). Neben diesen

sozialen Effekten hat Oxytocin auch Einfluss auf die Steuerung verschiedener physiologischer Prozesse. Beispielsweise ist das Hormon an der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Metabolismus beteiligt (Lawson, 2017). Außerdem weist Oxytocin eine stressreduzierende Wirkung durch Erniedrigung der Stresshormonlevel auf (Cardoso et al., 2013).

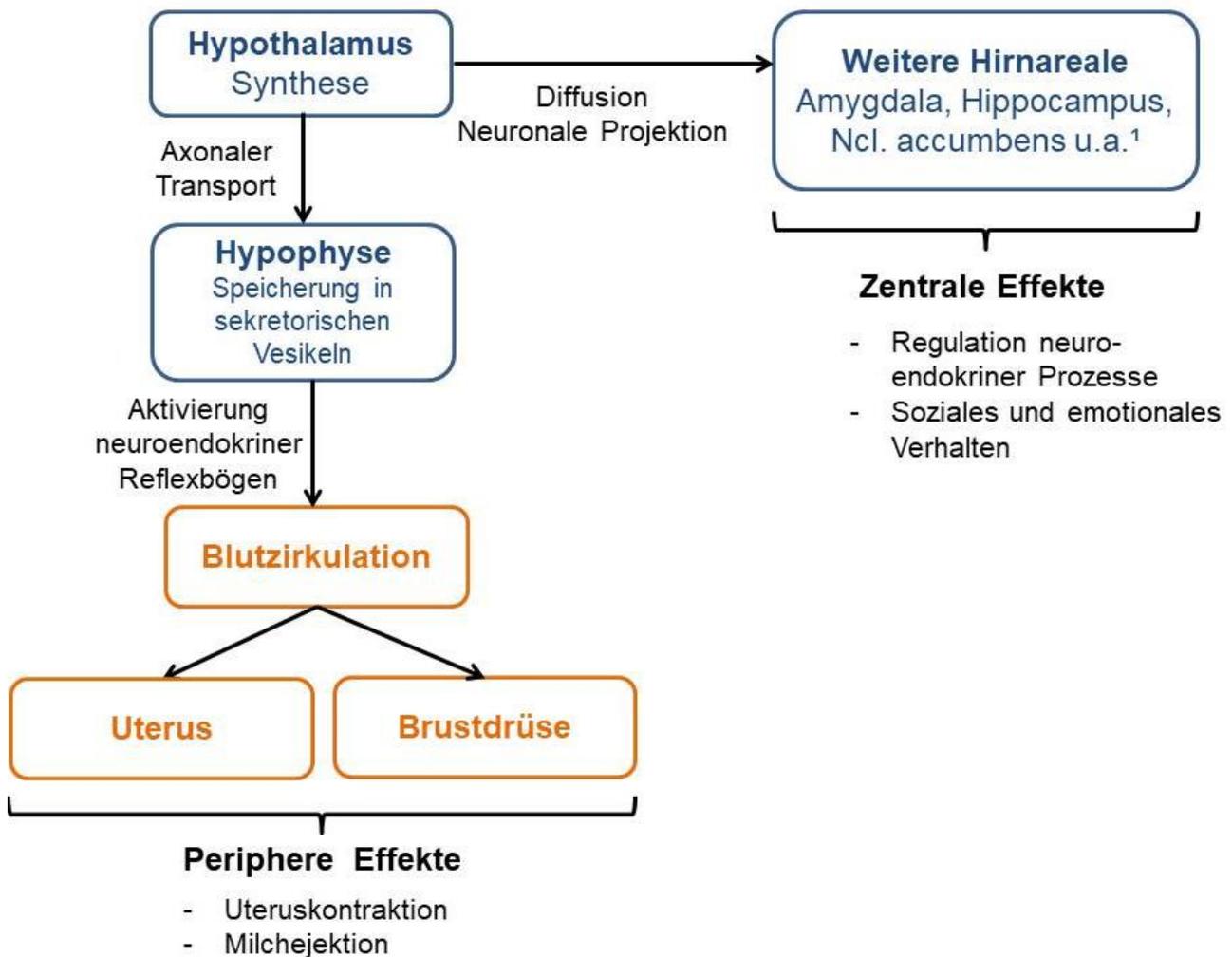


Abb. 7: Distribution und Wirkung des Oxytocins. Je nach Zielorgan wird zwischen peripheren und zentralen Effekten des Hormons unterschieden. ¹siehe Knobloch et al., 2012.

1.4.2 Geschlechtsspezifische Effekte des Oxytocins

MacDonald (2012) beleuchtet in seinem Review drei Faktoren, welche die differierenden Reaktionen von Individuen auf Oxytocin maßgeblich beeinflussen. Dies sind zum einen

genetische Variationen im oxytocinergen System, beispielsweise des OTR, zum anderen frühkindliche Erfahrungen mit zwischenmenschlichen Beziehungen. Als dritten großen Faktor nennt MacDonald (2012) das Geschlecht und den damit verbundenen hormonellen Status. Trotzdem besteht in zahlreichen Studien zu dem Neuropeptid das Problem des Geschlechts-Bias, da die Mehrheit nur männliche Probanden oder Tiere betrachtet (Rilling et al., 2013). Tierstudien, die im gleichen Studiendesign männliche und weibliche Tiere vergleichen, finden zum Teil geschlechtsspezifische Effekte des oxytocinergen Systems auf soziale Verhaltensweisen. Ein Beispiel ist die Studie von Mogi et al. (2014), welche das neonatale oxytocinerge System von Mäusen manipulierten. Die neonatale Blockade der OTR führte bei weiblichen Mäusen zu einer reduzierten Annäherung gegenüber Artgenossen im adulten Alter, während die Hemmung der OTR bei männlichen Tieren keinen Einfluss auf deren Sozialverhalten hatte.

Auch in Humanstudien führte eine intranasale Oxytocingabe zum Teil zu unterschiedlichen Effekten bei Frauen und Männern. So verbesserte Oxytocin bei Fischer-Shofty et al. (2013) die Fähigkeit der Probandinnen familiäre Beziehungen zu identifizieren, während das Hormon bei Männern das Erkennen von Konkurrenz und Rivalität optimierte. Ebenso zeigte sich eine Geschlechtsdifferenz bei der Beurteilung moralischer Dilemmata nach intranasaler Oxytocin-Gabe. Während Probandinnen, die das Hormon erhielten eher ein altruistisches Verhalten befürworteten, tendierten Männern mit Oxytocin zum Egoismus (Scheele et al., 2014). Weiterhin führt Oxytocin zu geschlechtsspezifischen Reaktionen auf Stress, wie Kubzansky et al. (2012) beobachteten. Zwar übte das Hormon in einer stressauslösenden Situation bei beiden Geschlechtern die gleiche Wirkung auf das autonome Nervensystem aus, beeinflusste aber die Affektivität der ProbandInnen auf verschiedene Weisen: bei Männern, die vor der Stressinduktion Oxytocin erhielten, löste die Situation signifikant weniger negative Emotionen aus, als in der Placebogruppe. Dieser protektive Effekt Oxytocins gegenüber Stress trat bei Frauen nicht ein.

Auch im ZNS konnten nach Oxytocin-Gabe geschlechtsspezifische Besonderheiten beobachtet werden. Die im vorherigen Kapitel beschriebene inhibierende Wirkung des Oxytocins auf die Amygdala scheint das Hormon nur bei Männern zu erzielen. Studien, die gezielt die Wirkung des Neuropeptids auf die Aktivität der Amygdala bei Frauen un-

tersuchten, kamen zu einem konträren Ergebnis. Oxytocin führte bei Konfrontation der weiblichen Probandinnen mit aversiven Szenen oder bedrohlichen Gesichtsausdrücken zu einer gesteigerten Reaktivität der Amygdala. Diese geschlechtsspezifischen Effekte des Hormons sind unabhängig von der verabreichten Oxytocinmenge und ebenfalls bei geringen Dosen beobachtbar (Lieberz et al., 2020). Zusammenfassend sprechen die Studienergebnisse dafür, dass Oxytocin bei Frauen die Detektion von Bedrohungen eher fördert, während es bei Männern die Sensitivität gegenüber Gefahren eher abschwächt (Domes et al., 2010; Lischke et al., 2012). Solche geschlechtsspezifischen Effekte des Oxytocins auf die neuronale Aktivität zeigten sich auch in anderen Hirnarealen, beispielsweise im Temporallappen (Wigton et al., 2015).

Neben der Wirkung des Hormons differieren auch strukturelle Eigenschaften des oxytocinergen Systems. Beispielsweise zeigte sich eine vermehrte OTR-Expression in männlichen Gehirnen gegenüber weiblichen (Dumais und Veenema, 2016). Doch nicht in allen Aspekten des oxytocinergen Systems finden sich Geschlechtsdimorphismen, wie Dumais und Veenema (2016) in ihrem Review beleuchteten. Die von ihnen betrachteten Studien stellten beispielsweise keine Geschlechtsunterschiede in der Oxytocinsynthese oder in oxytocinergen Neuronen des Hypothalamus beim Menschen fest.

1.4.3 Einfluss von Oxytocin auf die Furchtextinktion

Oxytocin beeinflusst die Furchtextinktion auf unterschiedliche Weise, abhängig von Ort und Zeit der Hormonapplikation (Lahoud und Maroun, 2013; Toth et al., 2012). Toth et al. (2012) beobachteten eine Verbesserung der Furchtextinktion sowie eine verminderte Angstexpression bei Ratten, die Oxytocin vor der Konditionierung erhielten. Wurde das Hormon den Tieren allerdings vor dem Extinktionstraining verabreicht, beeinträchtigte es sogar die Extinktion. Ebenso ist der Oxytocineffekt vom Wirkungsort abhängig. Lahoud und Maroun (2013) injizierten Ratten ein synthetisches Oxytocin in unterschiedliche, in das Angstnetzwerk involvierte Hirnareale. Während die Hormonapplikation in den zentralen Kern der Amygdala keinen Einfluss auf die Furchtextinktion hatte, führte eine Mikroinjektion in die basolaterale Amygdala zu beeinträchtigten Extinktionsleistungen, gemessen am verstärkten Freezing-Verhalten der Tiere. Die Gabe von Oxytocin in den medialen präfrontalen Cortex verbesserte dagegen die Extinktion. Dabei ist anzumerken, dass beide Studien nur männliche Tiere betrachteten. Maroun et al. (2020) inkludierten

erten auch weibliche Ratten in ihre Studie und beobachteten einen geschlechtsspezifischen Effekt von OTR-Antagonisten, die sie den Tieren vor dem Extinktionstraining verabreichten. Die Blockade der OTR führte bei weiblichen Ratten zu einer beeinträchtigten Extinktion mit mehr Freezing. Eine gegenteilige Wirkung zeigten die männlichen Ratten, welche nach Gabe des Antagonisten eine Verbesserung des Extinktionsgedächtnisses aufwiesen. Die genauen zugrundeliegenden Mechanismen dieses gegensätzlichen Effekts sind noch unklar.

In der Humanstudie zur Furchtextinktion von Acheson et al. (2013) führte Oxytocin in der Behandlungsgruppe zu einem signifikant besseren Recall des Extinktionsgedächtnisses gegenüber der Placebogruppe. Acheson et al. (2013) bezogen weibliche und männliche ProbandenInnen in ihre Studie ein, konnten aber keinen Einfluss des Geschlechts auf die Oxytocinwirkung feststellen. Eckstein et al. (2015) betrachteten den Einfluss Oxytocins auf die Extinktionsakquirierung bei Männern: in der Frühphase der Extinktion führte Oxytocin bei Konfrontation mit dem konditionierten Stimulus zu erhöhten Angstreaktionen der Probanden, gemessen an der Hautleitfähigkeit. In der Spätphase des Extinktionstrainings kehrte sich dieser Effekt um und die Hautleitwerte der Behandlungsgruppe waren signifikant geringer als in der Placebogruppe. Weiterhin beobachteten Eckstein et al. (2015) die Oxytocinwirkung auf neuronale Korrelate des Angst-Netzwerkes. Das Hormon führte in der Frühphase der Extinktion zu einer Aktivitätszunahme im präfrontalen Cortex sowie zu einer Inhibition der Amygdala-Aktivität während der gesamten Akquisition. Diese extinktionsmodulierende Wirkung des Oxytocin durch regulatorische Einflüsse auf die Amygdala und den präfrontalen Cortex konnte auch in anderen Studien beobachtet werden. Beispielsweise demonstrierten Sripada et al. (2013) in ihrer fMRT Studie, dass durch eine intranasale Oxytocin-Gabe die Konnektivität zwischen Amygdala und Regionen des medialen präfrontalen Cortex (mPFC) signifikant gesteigert wird. Diese Verbindung von Amygdala und mPFC ist entscheidend für soziale Kognition sowie Regulation emotionaler Prozesse wie der Furchtextinktion (Kim et al., 2011). Somit ist es nicht verwunderlich, dass bei Erkrankungen mit pathologisch erhöhten Angstzuständen, wie PTBS oder soziale Phobie, die Vernetzung zwischen Amygdala und mPFC gestört ist (Kim et al., 2011).

Auf Basis dieser Erkenntnisse beschäftigten sich verschiedene Studien mit der therapeutischen Wirksamkeit von Oxytocin bei Angststörungen und PTBS. Guastella et al. (2009) ergänzten die Expositionstherapie von Patienten mit sozialer Phobie durch eine intranasale Oxytocingabe. Das Hormon führte zu einer positiveren Selbstwahrnehmung im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhielten. Darüber hinaus konnte es allerdings nicht den generellen Therapieerfolg verbessern. Auch diese Studie inkludierte nur männliche Probanden. Sack et al. (2017) konnten bei Patientinnen mit PTBS einen Behandlungserfolg des Oxytocins verzeichnen: Probandinnen, die vor einer mit dem Trauma verbundenen Exposition das Hormon erhielten, entwickelten deutlich reduzierte PTBS-typische Symptome. Besonders ihr Vermeidungsverhalten fiel im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer aus. Eine gegenteilige Beobachtung machten Acheson et al. (2015), die Oxytocin vor der Expositionstherapie eines gemischten Probandenkollektivs mit Spinnenphobie applizierten. Hier führte das Hormon im Vergleich zum Placebo zu subjektiv stärkeren Angstgefühlen und Vermeidungsverhalten der Patienten. Oxytocin hat demnach nicht nur anxiolytische Effekte, sondern kann Angst auch verstärken und die Furchtextinktion beeinträchtigen.

1.4.4 Interaktion von Oxytocin und Estradiol

Eine mögliche Erklärung für die Entstehung von Geschlechtsdimorphismen bei der Furchtextinktion sowie bei verschiedenen Angststörungen ist die ausgeprägte Modulation des oxytocinergen Systems durch Sexualhormone. Der Einfluss der Östrogene erfolgt dabei im Wesentlichen über zwei Wege: Zum einen stimulieren Östrogene die Synthese von Oxytocin. Dies erfolgt über eine Aktivierung des ER- β im Ncl. paraventricularis, welche eine gesteigerte Transkription des Oxytocinpeptides auslöst (Nomura et al., 2002). Dies ist eine mögliche Erklärung dafür, dass Chiodera et al. (1991) nach Estradiolapplikation signifikant erhöhte Oxytocinlevel im Blutplasma feststellten. Zum anderen üben Östrogene einen starken Einfluss auf den OTR aus. Schon 1975 beobachtete Soloff (1975), dass Östrogene die Zahl und Affinität von OTR im Uterus und somit die Sensitivität der Uterusmuskulatur gegenüber Oxytocin erhöhen. Spätere Studien wiesen östrogene Effekte auch auf zentrale OTR nach: Quiñones-Jenab et al. (1997) beobachteten nach Östrogengabe eine Steigerung der Genexpression des OTR in bestimmten Hirnarealen. Nicht nur die Transkription des OTR wird durch Östrogene erhöht, sondern

auch die Anzahl an zentralen Bindungsstellen für das Oxytocin (Kloet et al., 1985). Essentiell für die Regulation sowie Induktion der Bindung an den OTR ist dabei der Rezeptor ER- α (Young et al., 1998). Beachtenswert ist, dass der Großteil der Studien zur Interaktion zwischen Estradiol und Oxytocin sich allein auf weibliche, ovariectomierte Tiere bezieht. Tribollet et al. (1990) schlossen auch männliche Ratten in ihre Studie ein und beobachteten bei den männlichen Tieren, dass sowohl Estradiol als auch Testosteron die Bindung von Oxytocin an OTR in verschiedenen Hirnregionen steigerten. Die Gabe eines Aromataseinhibitors, welcher die Umwandlung von Testosteron in Östrogene hemmt, zeigte einen gegenteiligen Effekt und verminderte die zentralen Oxytocin-Bindungsstellen der Tiere.

McCarthy et al. (1996) beobachteten den Effekt von Oxytocin und Estradiol auf das Angstverhalten ovariectomierter, weiblicher Mäuse im erhöhten Plus-Labyrinth-Test. Hier zeigte sich eine Verstärkung der anxiolytischen Wirkung des Oxytocins durch Estradiol. Bei ovariectomierten Mäusen ohne Vorbehandlung mit Östrogenen, konnte Oxytocin allerdings keine anxiolytische Wirkung entfalten. Bisher haben noch keine Studien das Zusammenspiel von Östrogenen und Oxytocin bei der Furchtextinktion betrachtet.

1.5 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Die Furchtextinktion bildet die theoretische Grundlage der behavioralen Therapien zahlreicher verbreiteter Erkrankungen, wie Angststörungen oder PTBS. Viele dieser Krankheiten sind durch deutliche Geschlechtsunterschiede in ihrer Epidemiologie und Krankheitslast geprägt, welche lange Zeit in der Forschung außer Acht gelassen wurden. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Geschlechtsdimorphismen von Angststörungen sowie neue therapeutische Ansätze zur Verbesserung der Therapie dieser Volkskrankheiten sind Gegenstand aktueller Forschung. Verschiedene Studien belegen, dass die Hormone Estradiol und Oxytocin die Furchtextinktion unterstützen und somit potentielle anxiolytische Therapeutika darstellen. Wir hypothetisierten, dass sich in unserer Arbeit diese Ergebnisse bestätigen und wir eine Potenzierung der Extinktions-aquierung sowie des Recalls bei Männern und Frauen durch Oxytocin beobachten können (Hypothese 1). Ebenso erwarteten wir, korrespondierend zu der aktuellen Studienlage, eine Verbesserung des Extinktion-Recalls durch Estradiol bei beiden Geschlechtern (Hypothese 2). Studien zur Furchtextinktion, die den Menstruationszyklus und damit

einhergehende hormonelle Fluktuationen beachteten, fanden vor allem eine Inhibition des Abrufs des Extinktionsgedächtnisses während des Recalls durch niedrige Estradiolspiegel bei Frauen, nicht aber bei Männern. Dementsprechend stellten wir als dritte Hypothese auf, dass sich niedrige Estradiollevel nur bei Frauen nachteilig auf den Recall auswirken. Nach unserem Erkenntnisstand hat bisher noch keine kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie den Effekt der gemeinsamen Gabe von Oxytocin und Estradiol auf die Furchtextinktion sowie den direkten Vergleich zwischen Männern und Frauen untersucht. Aufgrund der bekannten stimulierenden Wirkung der Östrogene auf das oxytocinerge System prognostizierten wir, dass die Kombination von Oxytocin und Estradiol bei beiden Geschlechtern synergistisch auf die Extinktionsleistung wirkt und Estradiol die anxiolytische Wirkung des Oxytocins verstärkt (Hypothese 4).

Diese Studie zielte zum einen darauf ab, die oben genannten Hypothesen zu prüfen. Zum anderen diente sie der Untersuchung und des Vergleichs der bekannten anxiolytischen und möglicherweise therapeutischen Potenziale der Hormone Oxytocin und Estradiol. Ein weiteres Ziel war die Identifikation hormoneller Ursachen von Geschlechtsdifferenzen bei der Furchtextinktion und somit im weiteren Sinne auch bei Angststörungen durch den Vergleich der Oxytocin- und Estradioleffekte bei Männern und Frauen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie, welche Teil eines größeren Projekts der NEMO Research Group der Universitätsklinik Bonn ist. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt (Identifikationsnummer: 213/16) und fand auf Basis der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den damit verbundenen gesetzlichen Grundlagen statt.

2.2 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv setzte sich aus 240 gesunden, freiwilligen ProbandInnen (jeweils 120 Frauen und Männer) im Alter zwischen 18 und 38 Jahren zusammen. Das Durchschnittsalter lag bei 23,7 Jahren. Die männlichen Probanden wurden durch Virginia Santoso und Fredericke Pape, die zu dem Zeitpunkt Doktorandinnen der Arbeitsgruppe waren, rekrutiert, betreut und getestet (von September 2016 bis Februar 2017). Die Rekrutierung und Untersuchung der weiblichen Probandinnen fand von Oktober 2017 bis Februar 2018 durch meine Person mit Unterstützung durch eine weitere Doktorandin der NEMO Research Group, Caroline Felicitas Hasse, statt. Die Rekrutierung erfolgte über soziale Medien, persönliche Ansprache und Informationsflyer. Alle ProbandInnen wurden in einem persönlichen Gespräch sowie mittels schriftlicher Aufklärung ausführlich über Ablauf, Ziel und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt und mussten schriftlich der Studienteilnahme zustimmen. Für die Teilnahme erhielten sie eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Fünf der männlichen Probanden mussten wegen psychischer Erkrankungen ($n = 4$) oder Drogenabusus ($n = 1$) von der Studie ausgeschlossen werden, womit ein Probandenkollektiv von $n = 235$ verblieb. Dieses wurde randomisiert in vier Gruppen aufgeteilt, je nachdem ob die ProbandInnen Placebo-Gel (PL^{GEL}) oder Estradiol-Gel (EST^{GEL}) sowie Placebo-Nasenspray (PL^{INT}) oder Oxytocin-Nasenspray (OXT^{INT}) erhielten. Somit ergaben sich vier Behandlungsgruppen: $PL^{GEL} + PL^{INT}$ $n=58$ (30 Frauen); $PL^{GEL} + OXT^{INT}$ $n=59$ (30 Frauen); $EST^{GEL} + PL^{INT}$ $n=60$ (30 Frauen) sowie $EST^{GEL} + OXT^{INT}$ $n=58$ (30 Frauen).

2.3 Screening

Vor Beginn der Studie wurde bei allen ProbandInnen während eines ca. 60 minütigen Screeningtermins die Erfüllung der erforderlichen Einschlusskriterien sowie das Vorliegen von zuvor definierten Ausschlusskriterien überprüft und die ProbandInnen gegebenenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Mittels Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998), einem kurzen, strukturierten Interview mit vorgefassten Fragen zur Erfassung psychischer Störungen sowie anamnestischer Erhebung der medizinischen Vorgeschichte, wurden die ProbandInnen auf aktuelle oder vergangene psychiatrische, neurologische oder internistische Erkrankungen sowie eine Medikamenten- oder Drogeneinnahme innerhalb der letzten 4 Wochen überprüft. Es wurden nur psychisch und physisch gesunde ProbandInnen mit höchstens gelegentlichem Alkoholkonsum und einem Nikotinkonsum von maximal 5 Zigaretten pro Tag inkludiert. Zudem wurden Frauen, welche orale Kontrazeptiva einnehmen, aufgrund der in Kapitel 1.3.2 geschilderten Einflüsse auf die Furchtextinktion, von der Studie ausgeschlossen. Weiterhin sollten die ProbandInnen während der gesamten Studiendauer auf Medikamente, Alkohol und andere Drogen verzichten und ihren normalen Schlaf-Wach-Rhythmus einhalten, um mögliche metabolische Einflüsse zu reduzieren. Des Weiteren wurde der Body-Mass-Index (BMI) bestimmt und ProbandInnen mit einem Über- oder Untergewicht ($BMI < 18$ bzw. $BMI > 25$) ausgeschlossen. Bei den Studienteilnehmerinnen wurde zusätzlich ein Schwangerschaftstest (One + Step 10 miu/ml humanes Choriongonadotropin Schwangerschaftsfrühtest von Medical Device Safety Service GmbH) zum Ausschluss einer bestehenden Gravidität durchgeführt. Um die interindividuellen, zyklusbedingten Hormonschwankungen bei den Probandinnen möglichst gering zu halten, wurden die Termine für die Testungen so gelegt, dass sich alle Probandinnen währenddessen in der frühen Follikelphase befanden (ab Beginn der Menstruation bis 7 Tage danach). Am Ende des Screeningtermins wurde mittels Klebeelektroden überprüft, ob bei den ProbandInnen die elektrodermale Aktivität an den Handinnenflächen ableitbar ist. Falls keine SCR (skin conductance response, nähere Erläuterung siehe Kapitel 2.5.4) messbar war, führte dies zum Studienausschluss.

2.4 Neuropsychologische Untersuchung

Zur genaueren Charakterisierung des Probandenkollektivs wurden neben dem im Screening-Interview durchgeführten MINI weitere, etablierte Fragebögen angewendet,

welche von den ProbandInnen mittels Qualtrics Software (Provo, Vereinigte Staaten) am Computer bearbeitet wurden. Dazu zählten das Beck's Depression Inventory zur Evaluation depressiver Symptome (Beck et al., 1996), die Toronto Alexithymia Scale zur Einschätzung der Alexithymie (Taylor et al., 1985), die Liebowitz Social Anxiety Scale zum Ausschluss sozialer Phobien (Heimberg et al., 1999), der Autism Spectrum Quotient zur Beurteilung von Symptomen der Autismus-Spektrum-Störungen (Baron-Cohen et al., 2001) sowie das State-Trait Anxiety Inventory (STAI) zur Erfassung von Angst (Spielberger et al., 1970).

2.5 Studienablauf

Die Studie bestand aus insgesamt vier Terminen, welche in der Universitätsklinik Bonn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie stattfanden, mit einem zeitlichen Gesamtumfang von 7-8 Stunden. Während der Studie nahmen die ProbandInnen an zwei verschiedenen, voneinander unabhängigen Paradigmen teil, wobei in dieser Dissertation nur das Furchtextinktionsparadigma betrachtet wird. Nach dem Screening folgte der ca. 45-minütige Studientermin zur Konditionierung der ProbandInnen. Am darauffolgenden Tag fand der dritte Termin zur Furchtextinktion mit einer Gesamtdauer (einschließlich Einwirkphasen) von 5 Stunden statt. Zwischen dem dritten und vierten Studientermin lag immer ein Tag Pause. Am vierten, 45-minütigen Termin wurde der Recall der ProbandInnen überprüft.

2.5.1 Konditionierung

Für die Konditionierung wurden drei wütende Männergesichter aus der Karolinska Database als soziale Stimuli sowie drei Bilder von aggressiven Hunden aus dem International Affective Picture System als neutrale, aber potentiell phobische, nicht-soziale Stimuli verwendet. Als unconditionierter Stimulus diente ein 250 ms langer, elektrischer Impuls. Die Stärke des Impulses wurde bereits beim Screeningtermin individuell bestimmt, so dass er als unangenehm aber nicht schmerzhaft von den ProbandInnen wahrgenommen wurde.

Zu Beginn des zweiten Studientermins bewerteten die ProbandInnen zunächst am Computer die sechs oben genannten Bilder auf einer Skala als positiv oder negativ und füllten einen STAI Fragebogen aus. Danach bekamen sie die genauen Instruktionen für

das Furchtextinktionsparadigma zu lesen und wurden über Oberflächenelektroden an eine Messapparatur der Firma Biopac angeschlossen, welche eine kontinuierliche Messung der Hautleitfähigkeit ermöglicht. Vor Beginn des Experimentes wurde eine 60-sekündige Baselinemessung der Hautleitfähigkeit vorgenommen, bei der die ProbandInnen fünf elektrische Impulse erhielten.

Während der Konditionierung wurden den ProbandInnen die sechs Bilder wiederholt, in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Auf jeweils zwei Gesichts- und Hundebilder folgte dabei mit einer 70 % Kontingenz ein elektrischer Impuls. So wurden die zunächst neutralen Reize mit einem aversiven Stimulus gekoppelt und im Verlauf zu einem konditionierten Stimulus (CS+). Jeweils ein Hunde- und Gesichtsbild wurden dagegen nie mit einem elektrischen Impuls gekoppelt und blieben neutral (CS-). Jedes Bild wurde insgesamt 16 Mal für jeweils 4 s präsentiert. Bei den CS+ Bildern erfolgte der elektrische Impuls immer in den letzten 0,5 s der Bildpräsentation. Für das Erwartungs-Rating erhielten die ProbandInnen die Aufgabe, bei jedem neuen Bild möglichst schnell zu entscheiden, ob ein elektrischer Impuls folgen wird oder nicht. Über ein Drücken der Pfeiltasten konnten sie sich für „Ja“, „Weiß ich nicht“ oder „Nein“ entscheiden. Zwischen den einzelnen Bildern lagen Intervalle von 7 - 10 s, in denen die ProbandInnen ein weißes Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund sahen. Insgesamt dauerte die Konditionierung circa 16 Minuten. Danach bewerteten die ProbandInnen erneut die sechs Bilder und füllten einen weiteren STAI Fragebogen aus.

2.5.2 Furchtextinktion

Am darauffolgenden Tag fand der dritte Studientermin statt, bei welchem initial den ProbandInnen Blutdruck und Puls gemessen wurde, gefolgt von einer venösen Blutabnahme zur Bestimmung der peripheren Hormonlevel. Danach wurde den ProbandInnen transdermal 2 mg Estradiol- oder Placebogel auf den Rücken appliziert. Weder die Studienleiterinnen noch die ProbandInnen wussten um welches Gel es sich handelte. Nach einer Einwirkzeit von 3 Stunden, in denen die ProbandInnen erneut den STAI Fragebogen ausfüllten, die sechs Bilder bewerteten und andere Paradigmen bearbeiteten, wurden 24 IE (Internationale Einheit) Oxytocin- oder Placebonasenspray verabreicht. Nach einer weiteren 30-minütigen Einwirkphase des Sprays (und somit 3,5 Stunden nach Applikation des Gels) wurde den ProbandInnen erneut Blutdruck und Puls gemessen sowie

eine Blutprobe entnommen. Anschließend wurden die ProbandInnen über Elektroden an das Biopac Modul angeschlossen und das Furchtextinktionsparadigma gestartet. Während der Extinktion wurden nur die CS- Bilder sowie zwei der CS + Bilder präsentiert, auf welche diesmal kein elektrischer Impuls folgte. Das heißt, nur für zwei der vier CS+ Bilder erfolgte ein Extinktionstraining, wie in Abbildung 8 verdeutlicht. Wie bei der Konditionierung sollten die ProbandInnen vorhersagen, ob ein elektrischer Impuls folgen wird oder nicht (Erwartungs-Rating). Anschließend folgte eine weitere Blutdruck- und Puls-messung und die ProbandInnen bewerteten erneut die sechs Bilder und füllten einen STAI Fragebogen aus.

2.5.3 Extinktions-Recall

Aufgrund der langen Halbwertszeit des Estradiol-Gels, fand der letzte Studientermin 48 Stunden nach dem Extinktionstraining statt. Hier wurde den ProbandInnen erneut venöses Blut abgenommen und die Bewertung der Bilder sowie STAI Fragebögen durchgeführt. Anschließend wurden die ProbandInnen an die Biopac-Messapparatur angeschlossen und das Furchtextinktionsparadigma gestartet. Bei diesem Durchlauf wurden wieder alle sechs bekannten Bilder gezeigt, um so die Reaktionen auf die extingierten sowie die nicht-extingierten Stimuli vergleichen zu können (siehe Abbildung 8). Auch diesmal erhielten die ProbandInnen keine elektrischen Impulse, sollten deren Auftreten aber wieder durch Betätigung der Pfeiltasten vorhersagen. Nach der Messung wurden nochmals die bekannten Fragebögen ausgefüllt.

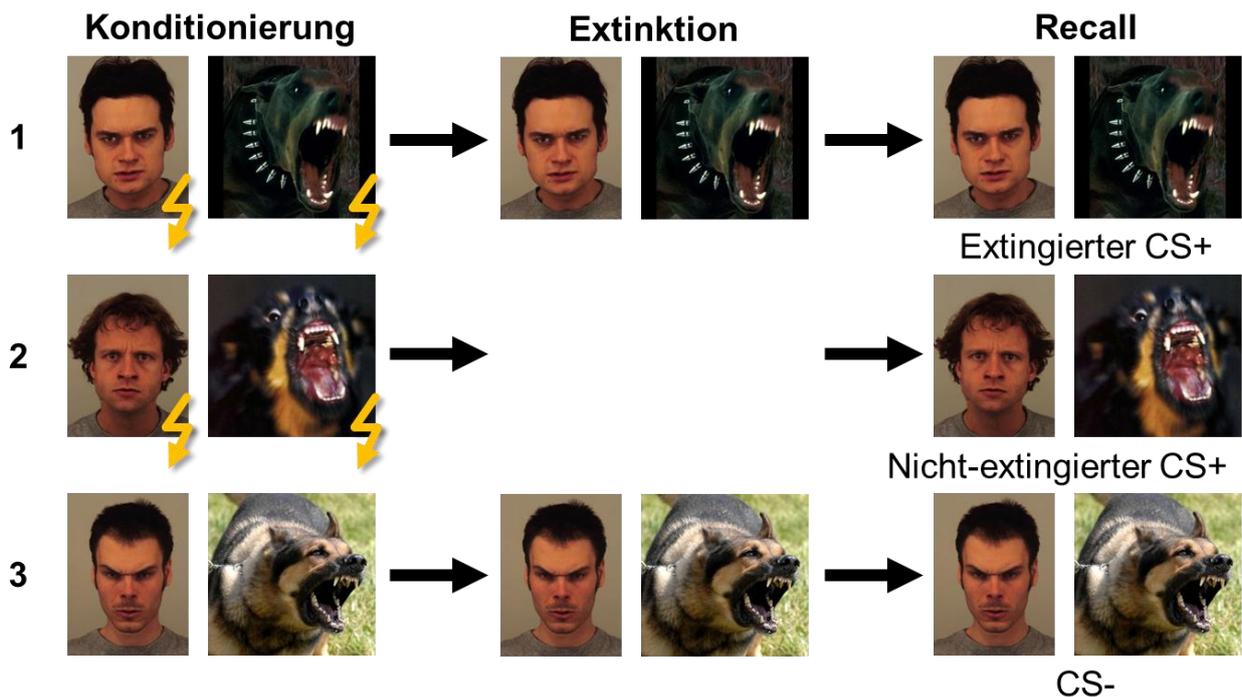


Abb. 8: Ablauf der drei Phasen des Furchtextinktionparadigmas. Bei der Konditionierung wurden jeweils zwei soziale und nicht-soziale Stimuli mit einem elektrischen Schock (unkonditionierter Stimulus) assoziiert und somit zu einem aversiven, konditionierten Stimulus (CS+). Ein sozialer und ein nicht-sozialer Stimulus wurden nie mit einem Schock kombiniert und blieben somit neutral (CS-). In der 2. Phase des Experimentes, der Extinktion, wurde jeweils ein sozialer und nicht-sozialer Stimulus (in diesem Beispiel die 1. Gruppe) den ProbandInnen ohne assoziierten Schock präsentiert. Somit kam es zur Extinktion des zuvor konditionierten Angstgedächtnisses. Aus dem CS+ ist ein extingierter CS+ geworden. Die zwei verbliebenen konditionierten sozialen und nicht-sozialen CS+ (Gruppe 2) wurden den ProbandInnen während der Extinktion nicht gezeigt und somit nicht-extingiert. Der soziale und nicht-soziale CS- (Gruppe 3) blieb neutral und wurde den ProbandInnen erneut ohne assoziierten Schock präsentiert. Während der letzten Phase, des Recall, wurde der Abruf des Extinktionsgedächtnisses der ProbandInnen überprüft und alle 6 Stimuli ohne elektrische Impulse präsentiert. Die sozialen Stimuli (drei Männergesichter) stammen aus der Karolinska Database, die nicht-sozialen Stimuli (3 aggressive Hunde) aus dem International Affective Picture System.

2.5.4 Psychophysiologische Untersuchung

Während der Konditionierung, Extinktion sowie des Recall wurde eine psychophysiologische Methode genutzt, um die Beziehung zwischen psychischen Vorgängen (in diesem Fall Angst) und den damit assoziierten körperlichen Funktionen zu messen. Hierfür wurde die Hautleitfähigkeit (EDA, elektrodermale Aktivität) als etablierter Biomarker ver-

wendet. Die EDA wird durch die Aktivität ekkriner Schweißdrüsen beeinflusst, welche wiederum durch den Sympathikus gesteuert werden. Somit kann die EDA zum Monitoring von Erregung, Achtsamkeit und emotionalen Reaktionen eines Menschen auf äußere Reize verwendet werden (Dawson et al., 2007). Die fMRT Studie zur Furchtextinktion von Eckstein et al. (2015) bestätigte dies und zeigte, dass Veränderungen der Aktivität und Konnektivität im neuronalen Angst-Netzwerk während der Extinktion mit Veränderungen der Hautleitwerte einhergehen. Konsekutiv ist der Hautleitwert seit Jahren ein etablierter Biomarker zum Monitoring von Furchtreaktionen bei der Extinktion (Eckstein et al., 2015; Felmingham et al., 2021; Graham und Milad, 2013; Milad et al., 2005a; Milad et al., 2010). Zur Ableitung der EDA wurden zwei Oberflächenelektroden im Bereich der Thenar- und Hypothenarmuskulatur angebracht und mit dem Biopac Modul gekoppelt. Die so ermittelten Daten wurden mit dem Programm AcqKnowledge 5.0 gespeichert und analysiert.

Es können zwei Komponenten der EDA unterschieden werden, zum einen die tonische elektrische Leitfähigkeit der Haut, welche den generellen Erregungszustand eines Menschen und somit die Baseline der EDA widerspiegelt. Zum anderen die phasische Skin conductance response (SCR), welche eine Auslenkung der Baseline darstellt, wie in Abbildung 9 verdeutlicht. SCRs können spontan oder Stimulus-assoziiert (zum Beispiel durch den CS+) auftreten (Dawson et al., 2007). Während des Furchtextinktionsparadigmas wurden die abgeleiteten SCR-Magnituden als Maß für die Stärke der Furchtreaktionen der ProbandInnen bei Präsentation der verschiedenen Stimuli verwendet.

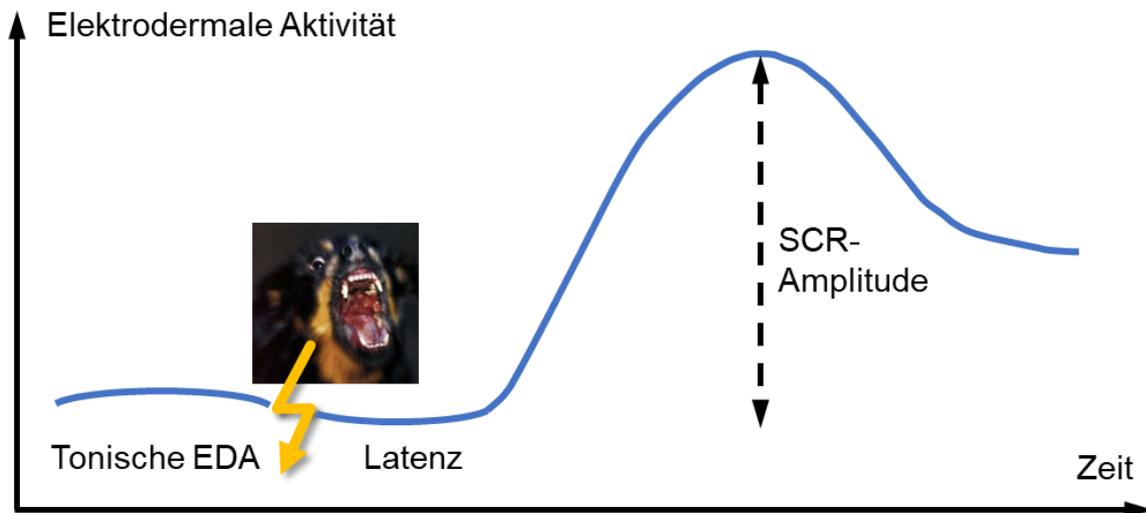


Abb. 9: modifiziert nach Dawson et al., 2007. Darstellung der tonischen und phasischen EDA Komponenten. Die schwach fluktuierende Baseline (tonische EDA) wird durch Aktivierung des Sympathikus, in diesem Fall durch Präsentation eines aversiven Stimulus, erhöht. Diese Auslenkung von der Baseline stellt die phasische Komponente der EDA dar, welche als SCR (Skin conductance response) bezeichnet wird.

2.6 Hormonapplikation

Am dritten Studientermin erhielten alle ProbandInnen eine Einzeldosis Estradiol-Gel (2 mg Estramon-Gel, Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland) bzw. Placebo-Gel. Hierbei handelte es sich um einfaches Ultraschallgel, welches in Farbe und Konsistenz nicht vom Estradiol-Gel zu unterscheiden war. Um die Studie zu verblinden, wurden beide Gele zuvor von einer unabhängigen wissenschaftlichen Mitarbeiterin in Tuberkulinspritzen umgefüllt, welche als Gel A oder Gel B gekennzeichnet wurden. Die Gele wurden über der linken oder rechten Scapula in einem 9 x 16 cm großen Hautbereich durch die verblindeten Untersuchungsleiterinnen aufgetragen. Die Estradiol-Dosierung richtete sich nach einer Studie von Eisenegger et al. (2013), welche allerdings nur männliche Probanden umfasste und ein anderes Estradiol-Gel (Divigel) betrachtete. Aus diesem Grund wurde sowohl mit den männlichen als auch weiblichen ProbandInnen eine Vorstudie durchgeführt, zur Quantifizierung der genauen Pharmakokinetik des Estramon-Gels (siehe Kapitel 3.1). Neben Estradiol enthielt das Estramon-Gel Carbomer 974 P, Triethanolamin, Propylenglykol, Ethanol 96 % und Wasser.

Drei Stunden nach der Applikation des Gels verabreichten sich die ProbandInnen selbst das Nasenspray unter Supervision der Untersuchungsleiterinnen. Bei dem Spray handelte es sich entweder um synthetisches Oxytocin (Syntocinon-Nasenspray, Novartis, Basel, Schweiz) oder ein Placebo, welches abgesehen von dem Neuropeptid die gleichen Bestandteile wie das Verum enthielt. Das Nasenspray wurde, mit einer Chargennummer beschriftet und bereits verblindet, von der Apotheke des Universitätsklinikum Heidelberg geliefert und bis kurz vor der Applikation in einem Medikamentenkühlschrank aufbewahrt. Nach genauer Instruktion, welche sich an aktuellen Guidelines orientierte (Guastella et al., 2013), applizierten sich die ProbandInnen drei Sprühstöße des Sprays pro Nasenloch, was einer Gesamtdosis von 24 IE Oxytocin entsprach. Zur Kontrolle, dass alle ProbandInnen die gleiche Menge Spray applizierten, wurden die Behälter vor und nach der Anwendung gewogen. Anschließend wurde 30 Minuten nach Gabe des Sprays das Furchtextinktionsparadigma gestartet. Die Nasensprays enthielten Oxytocin (ausschließlich das Verum), Parahydroxybenzoesäurepropylester (E 216), Parahydroxybenzoesäuremethylester, Chlorbutanol, wasserfreies Dinatriumphosphat, wasserfreie Zitronensäure, Natriumchlorid, Sorbitol 70 %, Glycerin und gereinigtes Wasser.

2.7 Hormonbestimmung

Insgesamt wurde den ProbandInnen dreimal venöses Blut abgenommen: am dritten Studientag vor Applikation des Gels sowie 3,5 Stunden später vor Beginn des Furchtextinktionsparadigmas. Die dritte Blutentnahme erfolgte am letzten Studientermin vor dem Extinktions-Recall.

Zur Bestimmung von Estradiol, Progesteron und Testosteron wurde venöses Blut in Serum-Monovetten (Sarstedt) abgenommen und mittels vollautomatischem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay in einem Cobas e 801 Modul der Firma Roche Diagnostics (Mannheim) analysiert. Der Variationskoeffizient in der intra-assay und inter-assay-Genauigkeit betrug 1,63 % und 2,51 % für Estradiol; 2,27 % und 3,71 % für Testosteron sowie 2,28 % und 2,83 % für Progesteron.

Die venösen Blutproben zur Oxytocinbestimmung wurden mittels Vacuetten (Greiner Bio-One International, Österreich) abgenommen, welche mit Ethylendiamintetraessigsäure und Aprotinin versetzt waren. Unmittelbar nach der Entnahme wurden die Vacuetten 10 Minuten lang bei 3250 rpm zentrifugiert, der Überstand ab pipettiert und an-

schließlich bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ zwischengelagert. Zur Analyse der Oxytocinkonzentrationen wurde ein hoch sensitives und spezifisches Radioimmunoassay (RIAgnosis, München, Deutschland) verwendet. Hierbei lag die Nachweisgrenze, abhängig vom Alter des Indikators, bei $0,1 - 0,5\text{ pg}$. Der Variationskoeffizient für die intra-assay und inter-assay-Genauigkeit lag bei $<10\%$ und alle Proben wurden in derselben Charge unter intra-assay Bedingungen untersucht.

2.8 Analyse der psychophysiologischen Daten

Nach Akquisition der EDA-Daten wurden diese in ein Kurvendiagramm mit einer Rate von $62,5$ Datenpunkten pro Sekunde und einem Median von 63 Datenpunkten transformiert. Um die Präsenz phasischer SCRs von der tonischen Hintergrund-EDA abzuleiten, wurde ein 1 Hz -low-pass-Filter angewendet. Als Stimulus-abhängige SCR wurde eine Abweichung von mindestens $0,02\text{ }\mu\text{S}$ von der Baseline innerhalb eines Zeitfensters von $0,5 - 5\text{ s}$ nach Präsentation des Stimulus definiert. Zur Reduktion der Heteroskedastizität wurde vor der Analyse die Quadratwurzel aus den Magnituden der SCRs gezogen. Um zeitpunktabhängige Einflüsse analysieren zu können, wurden die EDAs in der ersten Hälfte des Paradigmas (frühe Phase) gesondert von den EDAs der zweiten Hälfte (Spätphase) ausgewertet.

2.9 Analyse der statistischen Daten

Zur Analyse der demographischen, neuropsychologischen und behavioralen Daten der ProbandInnen diente SPSS 27 (IBM, New York, Vereinigte Staaten). Zum Vergleich der quantitativen behavioralen Daten wurden Varianzanalysen (ANOVA, Analysis of Variance) mit Messwiederholung verwendet. Zur Überprüfung der Daten auf Sphärizität wurde der Mauchly-Test herangezogen und als Korrekturverfahren die Greenhouse-Geiser-Korrektur. Zur Korrelationsanalyse diente Pearsons Produkt-Moment Korrelation (r). Die Effektstärke wurde mittels Cohens d und Eta-Quadrat bestimmt. Weiterhin wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test auf kategoriale Variablen angewendet. P-Werte von $P < 0,05$ wurden als signifikant definiert und alle P-Werte wurden zweiseitigen Signifikanztests unterzogen, wenn nicht anders beschrieben. Signifikanzniveaus werden wie folgt titulierte: * für $P < 0,05$; ** für $P < 0,01$ und *** für $P < 0,001$. Von der Analyse des Erwartungs-Ratings wurden Antwortzeiten der ProbandInnen ausgeschlossen, bei denen die Pfeiltasten erst nach Abgabe des Schocks betätigt wurden.

3. Ergebnisse

3.1 Kinetik-Vorstudie

Zur Untersuchung der Pharmakokinetik des Estramon-Gels wurde eine Vorstudie mit 10 gesunden ProbandInnen (jeweils fünf Frauen und fünf Männern, Durchschnittsalter 24,1 Jahre) durchgeführt. Die Testung der Männer erfolgte, wie bei der Hauptstudie, durch Virginia Santoso und Fredericke Pape, die Testung der Frauen durch mich und Caroline Felicitas Hasse. Für die Kinetik-Vorstudie galten die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie für die Hauptstudie. Die ProbandInnen wurden mündlich und schriftlich über Ziele und mögliche Risiken der Vorstudie aufgeklärt und erhielten für ihre Teilnahme eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Die Kinetik-Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn in einem Antrag zusammen mit der Hauptstudie genehmigt (Identifikationsnummer 213/16).

3.1.1 Ablauf der Kinetik-Vorstudie

Die Kinetik-Studie fand an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit einem Gesamtzeitaufwand von 6,5 Stunden statt. Am ersten Studientag erfolgte eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der basalen Konzentrationen von Estradiol, Testosteron und Progesteron. Daraufhin wurde transdermal 2 mg Estramon-Gel in einem 9 x 16 cm großen Hautareal im Bereich der Scapula der ProbandInnen aufgetragen. Nun erfolgte stündlich eine weitere venöse Blutentnahme, bis 5 Stunden nach Gelapplikation bei den Männern. Da sich hier auch noch nach 5 Stunden deutlich erhöhte Estradiolkonzentrationen zeigten, wurde bei den Frauen eine zusätzliche Blutentnahme nach 6 Stunden ergänzt. Um den Abfall der Hormonlevel zu überprüfen, wurde den ProbandInnen 18 Stunden nach Gelapplikation ein letztes Mal Blut abgenommen.

3.1.2 Ergebnisse der Kinetik-Vorstudie

Erwartungsgemäß lagen die basalen Estradiolkonzentrationen der Frauen mit durchschnittlich $34,5 \pm 13,5$ pg/ml über dem durchschnittlichen Ausgangswert der Männer von $27,7 \pm 8,8$ pg/ml. Während alle männlichen Probanden 4 Stunden nach der Estramon-Gabe die höchsten peripheren Estradiolkonzentrationen erreichten, war die Dynamik der

Estradiollevel bei Frauen interindividuell deutlich variabler. Von den fünf Probandinnen erreichten zwei das Maximum bereits nach 2 Stunden, zwei nach 3 Stunden und eine Probandin erst nach 4 Stunden. Somit wurde durchschnittlich die maximale Estradiolkonzentration innerhalb von 3 – 4 Stunden nach Gel-Applikation erzielt. Dieser durchschnittliche Höchstwert lag bei den Probandinnen mit $1025 \pm 503,8$ pg/ml deutlich über dem der Männer von $444,8 \pm 192,3$ pg/ml (siehe Abbildung 10). Ein weiterer Unterschied zwischen den Geschlechtern lag in der interindividuellen Variabilität der Estradiolkonzentrationen, welche bei Frauen mit einer Spannweite der maximalen Konzentrationen von 712,9 pg/ml bis 1703 pg/ml deutlich ausgeprägter war. Bei Männern lag dagegen die höchste Estradiolkonzentration 4 Stunden nach Estramon-Gabe bei 645 pg/ml und die niedrigste bei 224 pg/ml. Auch 18 Stunden nach Gel-Applikation waren die Estradiollevel bei beiden Geschlechtern noch nicht auf den Ausgangswert abgesunken. Infolgedessen wurde der Extinktions-Recall erst 48 Stunden nach der Hormonapplikation durchgeführt, um einer Verfälschung der Testergebnisse durch noch erhöhte Estradiolkonzentrationen vorzubeugen. Die Testosteron- und Progesteronkonzentrationen wurden nicht signifikant durch das Estramon-Gel beeinflusst und verblieben weitestgehend konstant, wie in Abbildung 10 zu sehen ist.

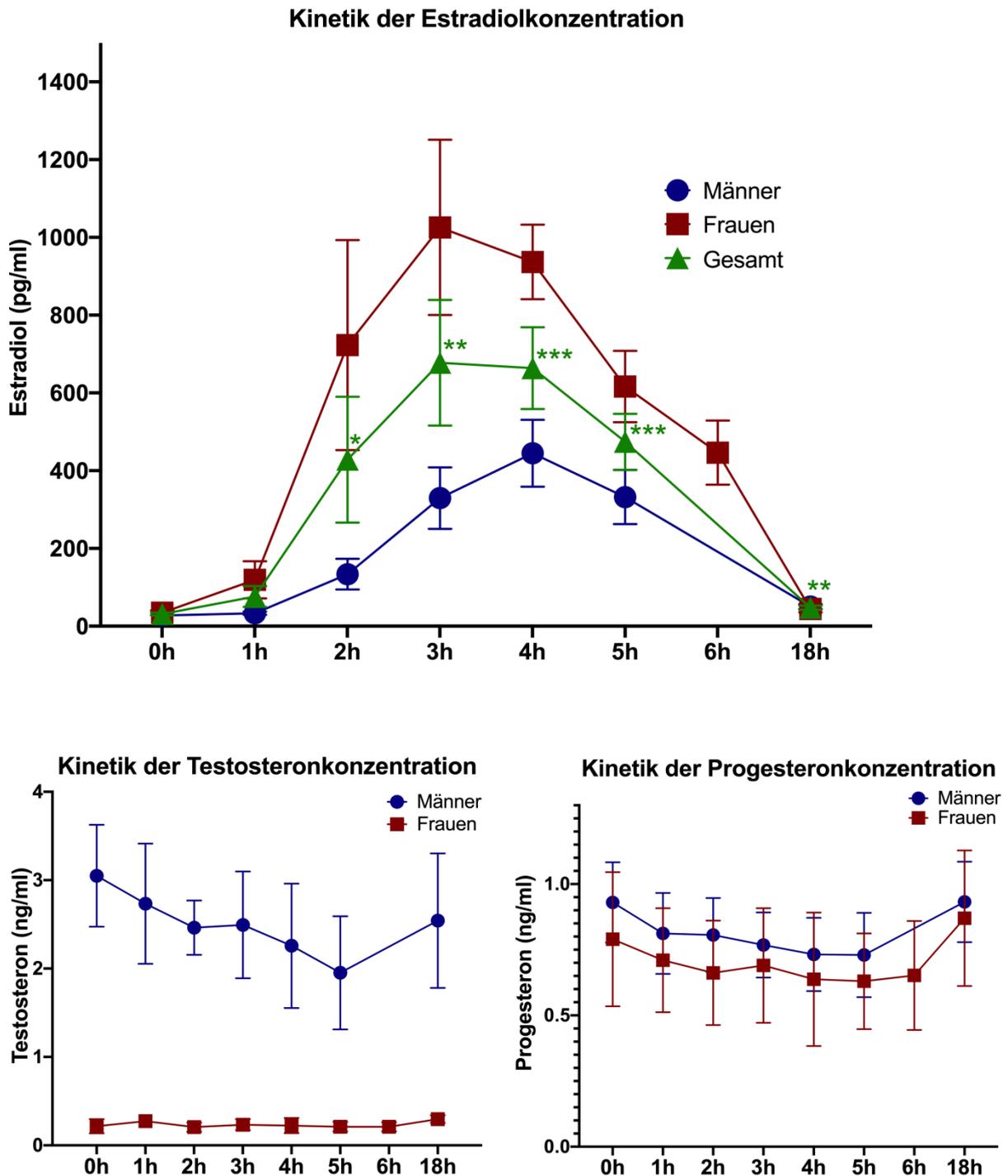


Abb. 10: Ergebnisse der Kinetik-Vorstudie. Vergleich der Dynamik der Estradiol-, Testosteron- und Progesteronkonzentrationen nach transdermaler Gabe von 2 mg Estramon-Gel zwischen Männern und Frauen in einem Zeitintervall von 0 Stunden (=basale Hormonkonzentrationen) bis 18 Stunden nach Gel-Applikation. Die Kurvendiagramme zeigen das arithmetische Mittel sowie den Standardmittelfehler (SEM). * kennzeichnen die statistischen Unterschiede im t-Test zur basalen Estradiolkonzentration gemäß der in 2.9 beschriebenen Signifikanzniveaus bezogen auf die Gesamtstichprobe (grüner Graph). n = 10 (5 Frauen)

3.2 Demographische und psychometrische Daten

Verglichen mit den männlichen Probanden gaben die weiblichen Probandinnen bei der Liebowitz Anxiety Scale signifikant höhere Level sozialer Angst an, was sich durch einen signifikanten Effekt bezüglich des Geschlechts präsentierte ($F_{(1; 226)} = 15,27$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,06$). Darüber hinaus zeigten sich a priori keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wie Tabelle 3 veranschaulicht.

Tab. 3: Zusammenfassung der demographischen und psychometrischen Daten nach Geschlecht in den vier Behandlungsgruppen. Bewertung der depressiven Symptome mittels Beck's Depression Inventory (BDI), Symptome der Autismus-Spektrum-Störungen mittels Autism Spectrum Quotient (ASQ), Grad der Alexithymie mittels Toronto Alexithymia Scale (TAS), Erfassung von Angst mittels State-Trait-Angstinventar (STAI) sowie Neigung zu sozialen Phobien mittels Liebowitz Social Anxiety Scale. Angabe jeweils des Mittelwertes (\pm SD). n = Anzahl der ProbandInnen in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

	Behandlungsgruppen			
	PL ^{GEL} + PL ^{INT} n = 58	PL ^{GEL} + OXT ^{INT} n = 59	EST ^{GEL} + PL ^{INT} n = 60	EST ^{GEL} + OXT ^{INT} n = 58
Alter (Jahre)				
Frauen	23,20 (2,78)	23,27 (3,83)	23,03 (3,35)	23,62 (4,45)
Männer	24,11 (4,73)	25,00 (3,65)	23,76 (3,53)	23,86 (3,78)
BDI				
Frauen	3,37 (3,29)	4,87 (6,00)	4,37 (4,76)	4,00 (4,14)
Männer	3,82 (4,14)	3,59 (4,36)	4,50 (4,71)	2,50 (3,67)
ASQ				
Frauen	15,97 (6,64)	14,47 (4,72)	15,07 (6,86)	16,00 (6,40)
Männer	15,07 (3,97)	14,69 (5,10)	17,69 (6,81)	15,93 (5,27)
TAS				
Frauen	45,93 (10,79)	43,53 (10,07)	42,27 (11,01)	45,37 (9,81)
Männer	43,71 (8,52)	41,28 (11,03)	46,76 (13,34)	41,68 (9,14)
STAI				
Frauen	36,00 (7,96)	36,93 (9,21)	36,97 (8,12)	37,03 (9,35)
Männer	33,75 (6,88)	29,83 (8,14)	29,90 (6,99)	34,68 (5,57)
Liebowitz				
Frauen	27,73 (16,95)	29,07 (16,40)	30,90 (15,32)	35,27 (18,81)
Männer	22,18 (20,81)	19,66 (15,28)	26,93 (19,47)	19,21 (12,40)

3.3 Angst-Ratings

Zur Evaluation der subjektiven Angst wurde das State-Trait-Angstinventar (STAI) angewendet und von den ProbandInnen zu jedem Studientermin jeweils vor und nach dem Furchtextinktionsparadigma bearbeitet. Die so erhaltenen Daten wurden als abhängige Variable in einer gemischten ANOVA mit Geschlecht, Gel (PL^{GEL} , EST^{GEL}) und Nasenspray (PL^{INT} , OXT^{INT}) als Zwischensubjektfaktoren sowie Zeit und Phase (Konditionierung, Extinktion, Recall) als Innersubjektfaktoren ausgewertet. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für die Phase des Experimentes ($F_{(2; 442)} = 10,63$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,05$) und ein signifikanter Interaktionseffekt für Zeit und Phase ($F_{(1,86; 411,60)} = 12,35$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,05$). Die Angst der ProbandInnen nahm während der Konditionierung zu ($t_{(231)} = 4,45$, $P_{cor} < 0,01$, $d = 0,29$), was auf eine erfolgreiche Konditionierung schließen lässt. Allerdings gab es keine signifikanten Veränderungen während der Extinktion oder des Recalls und auch keinen signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekt für Geschlecht, Gel und Nasenspray. Dies bedeutet, dass sowohl bei Männern als auch bei Frauen die subjektive empfundene Angst nicht durch die Gabe von Estradiol und/oder Oxytocin beeinflusst wurde.

3.4 Verblindung der ProbandInnen

Sowohl die Versuchsleiterinnen als auch die ProbandInnen waren bezüglich der zufällig generierten Behandlungsgruppen verblindet. Am Ende des letzten Studientermins sollten die ProbandInnen einschätzen, ob sie Oxytocin, Estradiol oder jeweils Placebo erhalten hatten. Von den 117 ProbandInnen, die Oxytocin erhielten ($OXT^{INT} + PL^{GEL}$ sowie $OXT^{INT} + EST^{GEL}$), nahmen 115 an der Abstimmung teil, von denen wiederum 59,1 % glaubten Verum erhalten zu haben (35 Männer und 33 Frauen). Auch bei den 118 ProbandInnen (116 stimmten ab) mit Placebo-Nasenspray ($PL^{INT} + EST^{GEL}$ und $PL^{INT} + PL^{GEL}$), dachte der Großteil, Oxytocin verabreicht bekommen zu haben (insgesamt 56 %, 33 Männer und 32 Frauen). Die Estradiolgruppe ($EST^{GEL} + OXT^{INT}$ und $EST^{GEL} + PL^{INT}$) umfasste 118 ProbandInnen (115 nahmen an der Befragung teil), von denen nur 30,4 % annahmen (12 Frauen und 23 Männer), das Verum appliziert bekommen zu haben. Ebenso glaubten 29 % der 117 ProbandInnen (116 Abstimmungen) in der Placebogruppe ($PL^{GEL} + OXT^{INT}$ und $PL^{GEL} + PL^{INT}$) Estradiol erhalten zu haben (14 Frauen und 20 Männer). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einschätzung der ProbandInnen und der tatsächlichen Behandlung ermittelt werden (al-

le $P_s > 0,05$), was wiederum impliziert, dass die Verblindung der ProbandInnen erfolgreich war.

3.5 Analyse der Hormonlevel

Eine gemischte ANOVA mit der Oxytocinkonzentration als abhängige Variable zeigte bei beiden Geschlechtern einen signifikanten Anstieg der Oxytocinkonzentrationen im Blutserum nach Gabe des Oxytocin-Nasensprays ($F_{(1; 224)} = 38,22$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,15$), siehe Abbildung 11. Frauen wiesen dabei einen signifikant höheren Anstieg der Oxytocinkonzentrationen als Männer auf ($F_{(1; 224)} = 6,21$, $p = 0,01$, $\eta_p^2 = 0,03$). Weiterhin zeigte sich in t-Tests eine letztendlich unklare signifikante Erhöhung der Oxytocinkonzentrationen im Bluserum der männlichen Probanden, welche Placebonasenspray erhielten ($PL^{GEL} + PL^{INT}$ $p=0,041$; $EST^{GEL} + PL^{INT}$ $p=0,012$). Es zeigte sich kein signifikanter Haupt- oder Interaktionseffekt zwischen den Oxytocinkonzentrationen und der Gabe von Estradiol (alle $P_s > 0,05$), was impliziert, dass die Estradiol-Applikation keinen Einfluss auf die Oxytocinlevel hatte.

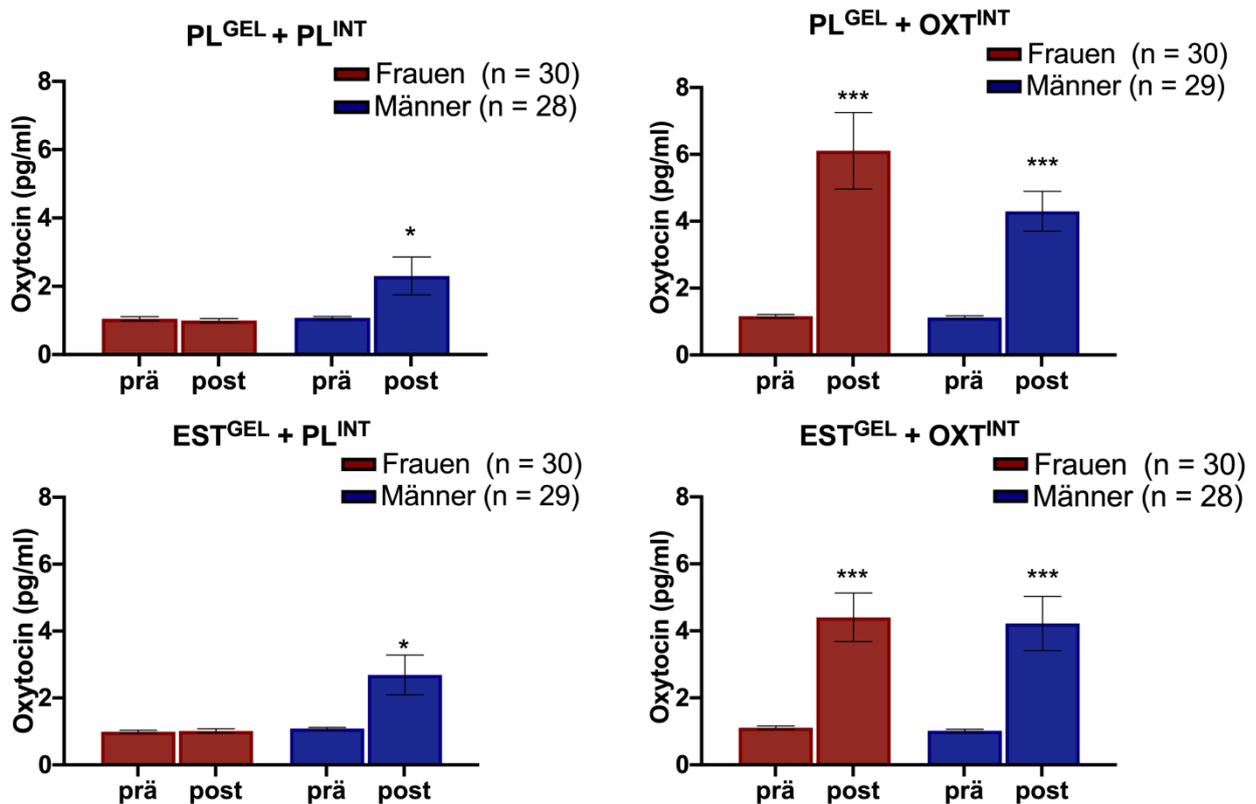


Abb. 11: Dynamik der Oxytocinkonzentrationen. Die Balkendiagramme zeigen das arithmetische Mittel sowie den SEM getrennt nach Behandlungsgruppe und Geschlecht. Die Bestimmung erfolgte vor (prä) und 3,5 Stunden nach (post) Hormon- bzw. Placebogabe während des Extinktions-Studientermins. * kennzeichnen die statistischen Unterschiede im t-Test gemäß der in 2.9 beschriebenen Signifikanzniveaus. Die Oxytocingabe führte bei beiden Geschlechtern zu einem signifikanten Anstieg der Hormonlevel. Zudem fand sich eine signifikante Erhöhung der Oxytocinkonzentration bei den männlichen Probanden, welche Placebonasensspray erhielten. Die transdermale Gabe von Estradiol hatte bei beiden Geschlechtern keinen Einfluss auf die Oxytocinlevel.

Wie bei der Kinetik-Vorstudie waren die basalen-Estradiolkonzentrationen der Frauen signifikant höher als die der Männer ($t_{(154; 63)} = 2,61$, $P = 0,01$, $d = 0,33$) und ihre Testosteronlevel signifikant niedriger ($t_{(112; 45)} = -28,86$, $P < 0,01$, $d = -3,92$). Ebenso lagen die basalen Progesteronkonzentrationen der Frauen signifikant unter denen der Männer ($t_{(230)} = -5,48$, $P < 0,01$, $d = -0,72$). Mutmaßlich da sich alle Probandinnen zum Zeitpunkt der Bestimmung in der frühen Follikelphase befanden, welche durch niedrige Progesteronkonzentrationen gekennzeichnet ist (siehe Kapitel 1.3.2). Innerhalb der verschiedenen Behandlungsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Baseline der Hormone (alle $P_s > 0,05$).

Die transdermale Estradiol-Applikation erhöhte bei beiden Geschlechtern signifikant die peripheren Estradiolkonzentrationen im Blutserum ($F_{(1,01; 221,14)} = 274,66$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,55$). Dabei lag der Anstieg der Estradiollevel bei Frauen deutlich über dem der Männer ($F_{(1,01; 221,14)} = 79,26$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,27$), siehe hierzu Abbildung 12. Eine gemischte ANOVA mit Estradiolkonzentration als abhängige Variable zeigte keinen signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekt zwischen der Oxytocingabe und den Estradiolleveln. Dies lässt darauf schließen, dass die Oxytocin-Applikation keinen Einfluss auf die Estradiolkonzentration hatte (alle $P_s > 0,05$).

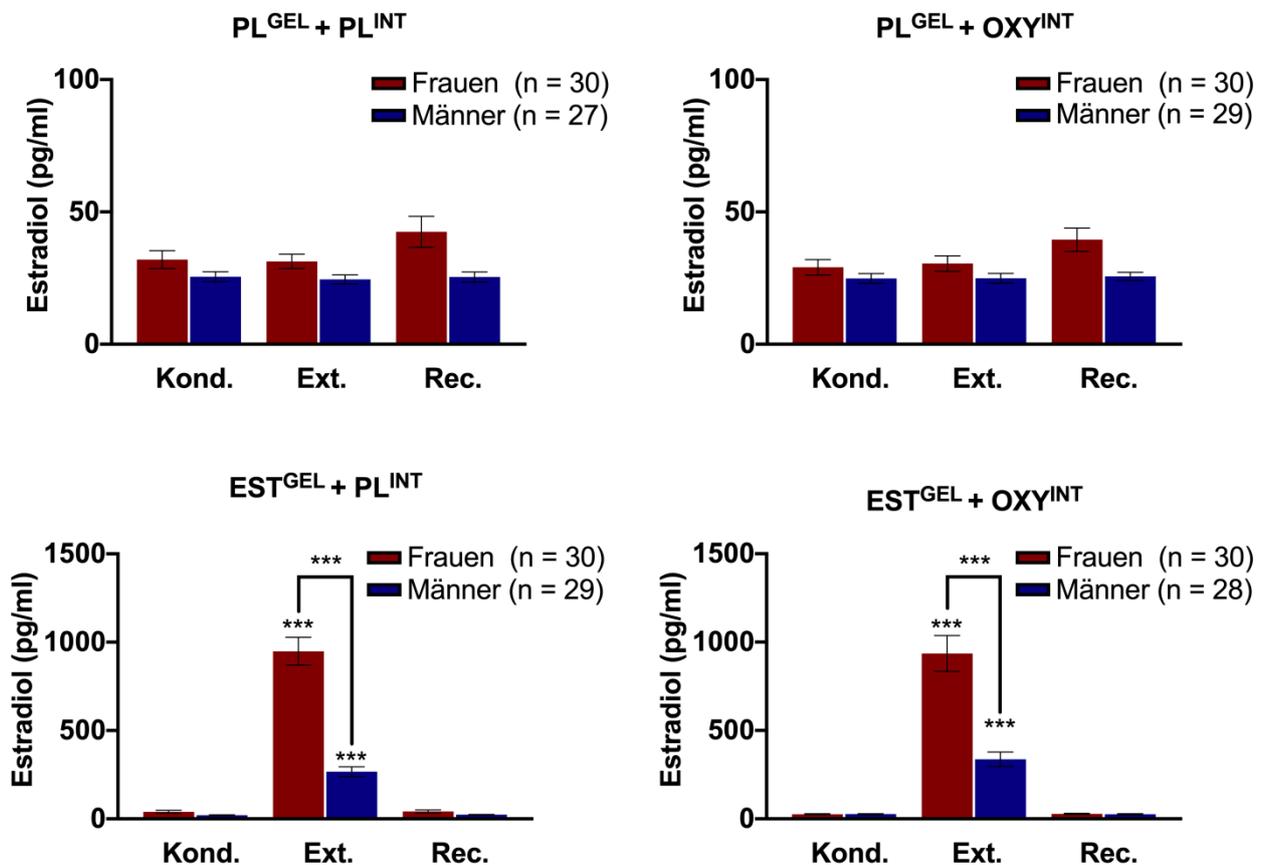


Abb. 12: Dynamik der Estradiolkonzentrationen. Die Balkendiagramme zeigen das arithmetische Mittel sowie den SEM getrennt nach Behandlungsgruppe und Geschlecht während der drei Phasen des Experiments: Konditionierung (Kond.), Extinktion (Ext.) und Recall (Rec.). * kennzeichnen die statistischen Unterschiede im t-Test gemäß der in 2.9 beschriebenen Signifikanzniveaus. Die transdermale Estradiolgabe führte bei beiden Geschlechtern zu einem signifikanten Anstieg der Estradiolkonzentrationen, welcher bei Frauen signifikant höher war als bei Männern. Die Gabe von Oxytocin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Estradioldynamik.

Eine gemischte ANOVA mit den Zwischensubjektfaktoren Gel (EST^{GEL} , PL^{GEL}), Nasenspray (OXT^{INT} , PL^{INT}) und Geschlecht sowie dem Innersubjektfaktor Phase (Konditionierung, Extinktion, Recall) und Progesteronkonzentration als abhängige Variable zeigte einen signifikanten Haupteffekt für Geschlecht ($F_{(1; 219)} = 688,81$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,76$) und Phase ($F_{(1,78; 388,94)} = 11,24$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,20$), eine Interaktion zwischen Geschlecht und Phase ($F_{(1,78; 388,94)} = 9,33$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,04$) sowie Phase und Gel ($F_{(1,78; 388,94)} = 3,71$, $P = 0,03$, $\eta^2 = 0,02$). Die Geschlechtsunterschiede der Progesteronlevel waren in der Extinktionsphase weniger stark ausgeprägt ($t_{(161,60)} = -24,51$, $P < 0,01$, $d = -3,27$), als während der Konditionierung ($t_{(166,84)} = -24,71$, $P < 0,01$, $d = -3,31$) oder des Recalls ($t_{(144,51)} = -26,65$, $P < 0,01$, $d = -3,58$). Ein Post-hoc-t-Test zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und der Phase (alle $P_s > 0,05$).

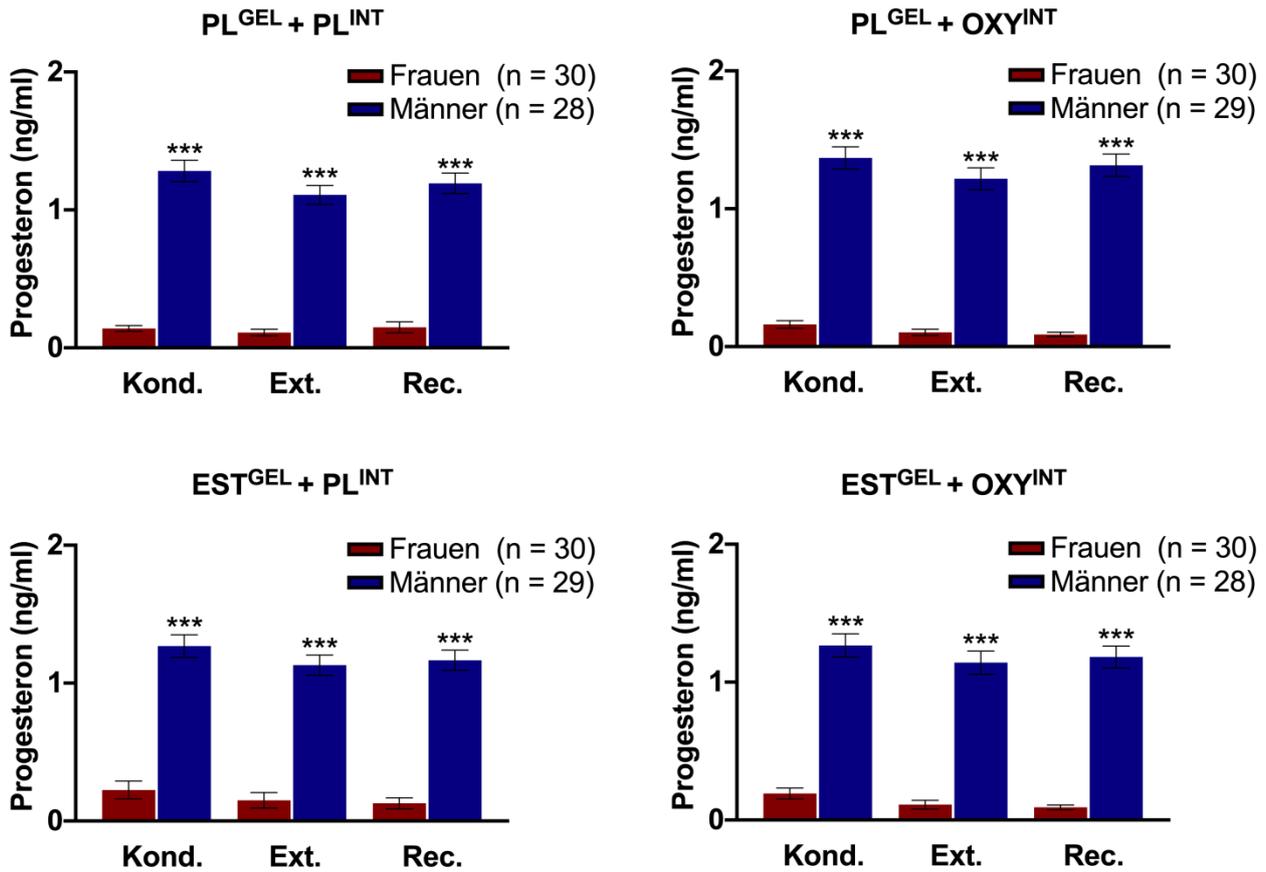


Abb. 13: Dynamik der Progesteronkonzentrationen. Die Balkendiagramme zeigen das arithmetische Mittel sowie den SEM getrennt nach Behandlungsgruppe und Geschlecht während der drei Phasen des Experimentes: Konditionierung (Kond.), Extinktion (Ext.) und Recall (Rec.). * kennzeichnen die statistischen Unterschiede im t-Test gemäß der in 2.9 beschriebenen Signifikanzniveaus. In allen Behandlungsgruppen und Phasen weisen Männer signifikant höhere Progesteronlevel auf. Innerhalb der Behandlungsgruppen zeigt sich bei beiden Geschlechtern kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Progesteronkonzentration.

Eine gemischte ANOVA mit der Testosteronkonzentration als abhängige Variable zeigte einen signifikanten Haupteffekt für Geschlecht ($F_{(1; 217)} = 916,72$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,81$) und einen Interaktionseffekt zwischen Geschlecht, Phase und Gel ($F_{(1,85; 401,70)} = 19,68$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,08$). Die transdermale Applikation von Estradiol hatte keinen signifikanten Effekt auf die Testosteronlevel der Frauen (alle $P_s > 0,05$), reduzierte allerdings signifikant die Testosteronkonzentration der Männer während des Recalls ($t_{(109)} = -3,02$, $P_{\text{cor}} = 0,009$, $d = -0,57$).

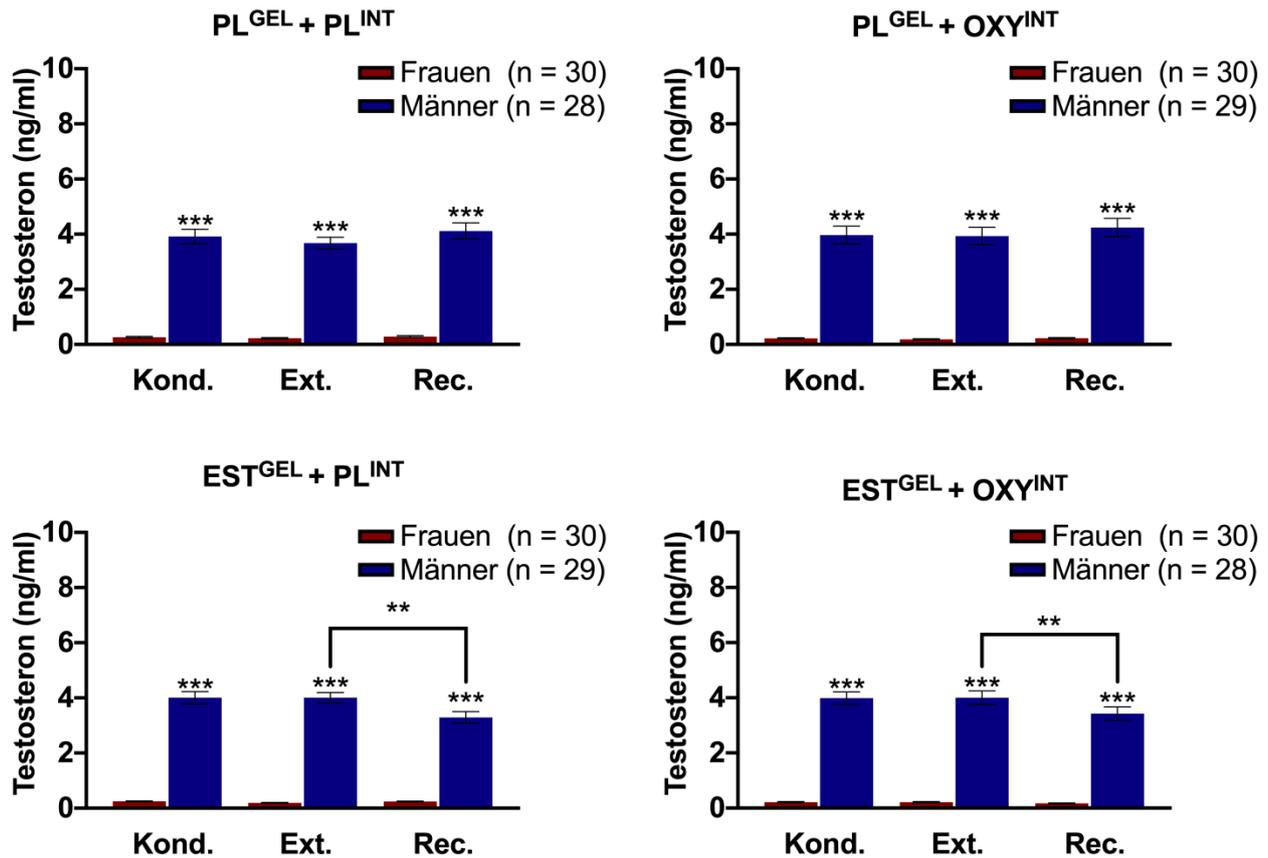


Abb. 14: Dynamik der Testosteronkonzentrationen. Die Balkendiagramme zeigen das arithmetische Mittel sowie den SEM getrennt nach Behandlungsgruppe und Geschlecht während der drei Phasen Konditionierung (Kond.), Extinktion (Ext.) und Recall (Rec.). * kennzeichnen die statistischen Unterschiede im t-Test gemäß der in 2.9 beschriebenen Signifikanzniveaus. Erwartungsgemäß wiesen Männer in allen Behandlungsgruppen signifikant höhere Testosteronlevel auf. In den EST^{GEL}-Gruppen kam es bei den männlichen Probanden zu einer signifikanten Suppression des Testosterons, was sich in einer erniedrigten Konzentration während des Recalls manifestierte.

Zusammengefasst implizieren die Ergebnisse, dass die Estradiol-Gabe keinen Einfluss auf die Oxytocinkonzentration ausübte, ebenso wie Oxytocin nicht die Estradiolspiegel beeinflusste. Die Applikation beider Hormone führte bei beiden Geschlechtern zu einem signifikanten Anstieg der jeweiligen Blutkonzentration, verglichen mit den ProbandInnen, welche Placebos erhielten. Der Anstieg beider Hormone war bei Frauen signifikant höher als bei den Männern. Die Estradiol-Gabe suppressierte längerfristig die Testosteronlevel der Männer, wie die dritte Blutentnahme beim Recall zeigte. Dieser Effekt trat bei Frauen nicht ein.

3.6 Furchtextinktionsparadigma

Das Furchtextinktionsparadigma bestand aus den drei Phasen Konditionierung, Extinktion und Recall, welche in den Kapiteln 2.5.1 bis 2.5.3 näher erläutert werden. Zur besseren Überschaubarkeit werden die Ergebnisse der drei Phasen in separaten Kapiteln aufgeführt. Weiterhin wurde zur genaueren Analyse des Lernvorgangs bei der Konditionierung, Extinktion und des Recalls zwischen einer frühen (erste Hälfte) und späten Phase (zweite Hälfte) differenziert.

3.6.1 Konditionierung

Eine gemischte ANOVA mit den Zwischensubjektfaktoren, Gel, Nasenspray und Geschlecht sowie den Innersubjektfaktoren Zeit (frühe und späte Konditionierungsphase), „CS-Typ“ (CS+, CS-) und sozialer Aspekt der Stimuli (sozialer oder nicht-sozialer Stimulus) und der SCR-Magnitude als abhängige Variable zeigte einen Haupteffekt für Zeit ($F_{(1; 195)} = 66,93$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,26$) und sozialen Aspekt ($F_{(1; 195)} = 13,47$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,07$) sowie einen Interaktionseffekt für Geschlecht und Zeit ($F_{(1; 195)} = 50,19$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,21$) sowie CS-Typ und sozialen Aspekt ($F_{(1; 195)} = 3,91$, $P = 0,049$, $\eta^2 = 0,02$). Darüber hinaus gab es eine signifikante Interaktion zwischen CS-Typ und Zeit ($F_{(1; 195)} = 6,52$, $P = 0,01$, $\eta^2 = 0,03$), mit deutlich erhöhter elektrodermalen Reaktion auf einen CS+ im Vergleich zu einem CS- in der Spätphase der Konditionierung ($t_{(202)} = 2,10$, $P = 0,04$, $d = 0,15$), was für einen erfolgreichen Lernprozess während der Konditionierung spricht.

Auch die Erwartungs-Ratings deuten auf eine gelungene Konditionierung hin: Eine weitere gemischte ANOVA mit den Erwartungs-Ratings als abhängige Variable ergab sowohl einen Haupteffekt für Zeit ($F_{(1; 211)} = 32,96$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,14$) und CS-Typ ($F_{(1; 211)} = 882,64$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,81$), als auch eine Interaktion zwischen Zeit und CS-Typ ($F_{(1; 211)} = 93,87$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,31$). Während der Präsentation eines CS+ war die Erwartung der ProbandInnen, einen elektrischen Impuls zu erhalten, signifikant höher als während eines CS- Durchgangs. Dieser Effekt war in der Spätphase der Konditionierung ($t_{(220)} = 27,62$, $P_{\text{cor}} < 0,01$, $d = 1,86$) deutlich ausgeprägter als in der Frühphase ($t_{(229)} = 25,66$, $P_{\text{cor}} < 0,01$, $d = 1,69$). Zusätzlich gab es eine signifikante Interaktion zwischen CS-Typ, Geschlecht und sozialen Aspekt ($F_{(1; 211)} = 7,62$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,04$). Die Erwartung der Frauen bei Präsentation eines nicht-sozialen CS+ einen Schock zu erhal-

ten, war deutlich höher, als bei Präsentation des sozialen CS+ ($t_{(118)} = 2,87$, $P_{\text{cor}} < 0,01$, $d = 0,27$). Dagegen zeigte sich bei Exposition mit dem CS- kein Unterschied zwischen sozialen und nicht-sozialen Stimulus ($P = 0,18$). Gegensätzliches wurde bei den Männern beobachtet, deren Schock-Erwartung für einen sozialen CS- niedriger als bei einem nicht-sozialen CS- war ($t_{(110)} = -3,64$, $P_{\text{cor}} < 0,01$, $d = 0,35$). Bei den CS+ Stimuli hatte dagegen der soziale Aspekt keinerlei Effekt auf die Schock-Erwartung der Männer ($P = 0,55$).

Weiterhin gab es bei der Antwortzeit der Erwartungs-Ratings einen Haupteffekt für Zeit und CS-Typ ($F_{(1; 211)} = 66,68$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,24$) sowie eine Interaktion zwischen Zeit und CS-Typ ($F_{(1; 211)} = 86,63$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,29$). Während es in der Frühphase der Konditionierung keinen signifikanten Unterschied zwischen der Antwortlatenz der ProbandInnen auf die verschiedenen CS-Typen gab, entwickelte sich in der Spätphase eine deutlich schnellere Reaktion bei Präsentation eines CS+ verglichen mit einem CS- ($t_{(220)} = 7,68$, $P < 0,01$, $d = 0,52$), was ebenso eine gelungene Furchtkonditionierung impliziert.

3.6.2 Furchtextinktion

Eine gemischte ANOVA mit den Zwischensubjektfaktoren Gel, Nasenspray und Geschlecht, den Innersubjektfaktoren Zeit (frühe oder späte Extinktionsphase), CS-Typ (CS+ oder CS-) und sozialer Aspekt (sozialer oder nicht-sozialer Stimulus) und der SCR-Magnitude als abhängige Variable, zeigte einen signifikanten Haupteffekt für Zeit ($F_{(1; 205)} = 38,37$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,16$) und eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Geschlecht ($F_{(1; 205)} = 9,65$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,05$). Allerdings konnte kein Haupt- oder Interaktionseffekt für die Gabe von Estradiol und/oder Oxytocin festgestellt werden (alle $P_s > 0,05$). Separat durchgeführte ANOVAs mit dem weiblichen und männlichen ProbandInnenkollektiv belegten eine signifikante Interaktion zwischen Zeit, CS-Typ, Gel und Nasenspray bei den Männern ($F_{(1; 99)} = 4,50$, $P = 0,04$, $\eta^2 = 0,04$), allerdings nicht bei den Frauen ($P = 0,46$). Weiterhin zeigte sich bei Männern eine Interaktion zwischen CS-Typ, Gel und Nasenspray in Bezug auf die sozialen Stimuli in der frühen Phase ($F_{(1; 99)} = 5,05$, $P = 0,03$, $\eta^2 = 0,05$). Post-hoc-t-Tests zeigten eine signifikante Reduktion der SCRs, die auf einen sozialen CS+ folgten, durch OXT^{INT}. Diese Interaktion war nur in der PL^{GEL}-Kohorte zu beobachten ($t_{(47)} = 2,54$, $P_{\text{cor}} = 0,028$, $d = 0,73$), aber nicht bei

Probanden, die zusätzlich Estradiol erhielten ($P = 0,99$), wie in Abbildung 15 verdeutlicht.

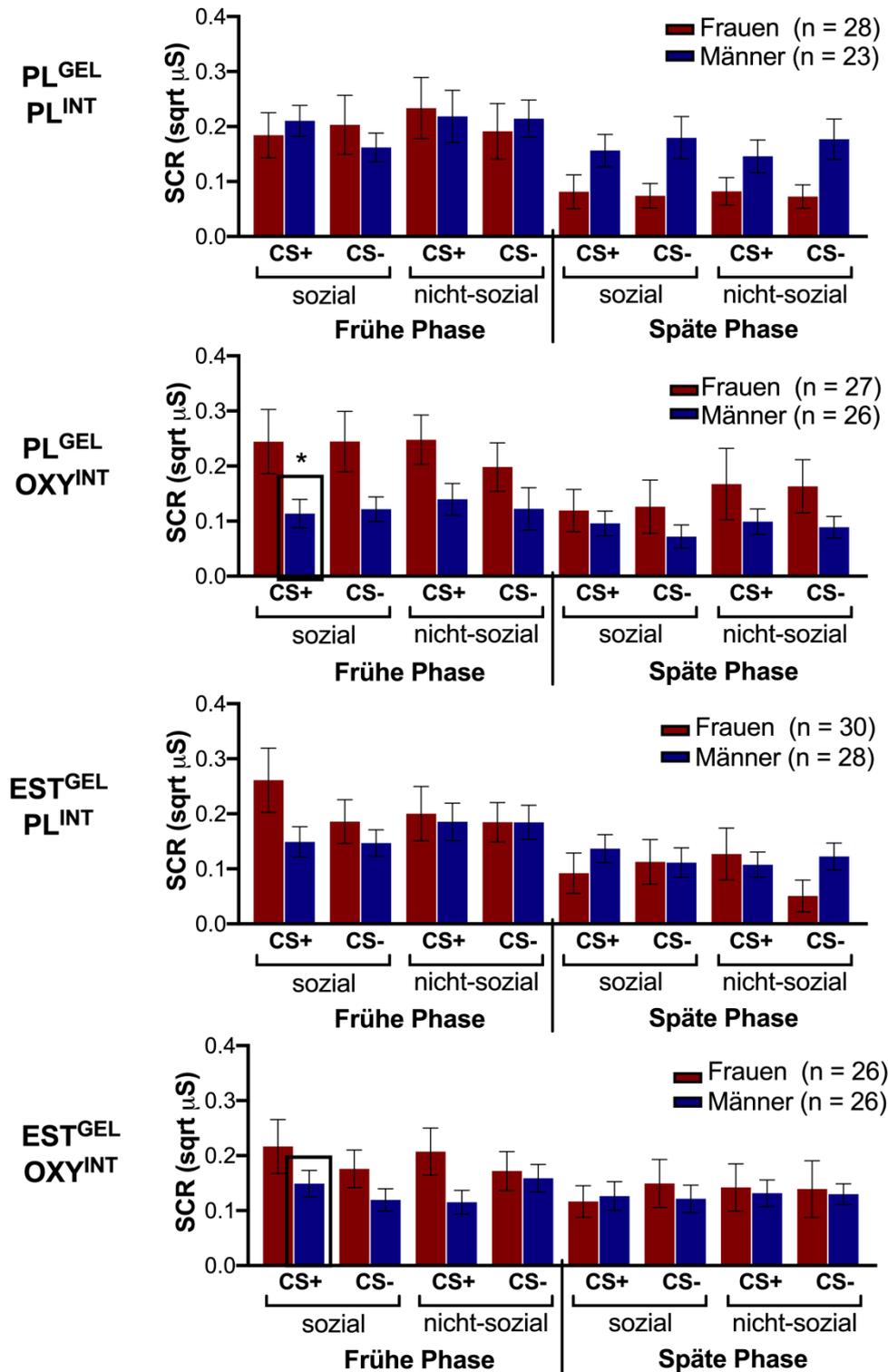


Abb. 15: Ergebnis der Hautleitwerte während der Extinktion. Die Balkendiagramme zeigen das arithmetische Mittel der abgeleiteten SCRs sowie den Standardfehler (SEM).

Die Extinktion wurde in eine frühe Phase (erste Hälfte) und eine späte Phase (zweite Hälfte) unterteilt. Die Stimuli wurden in CS+ (konditionierter Stimulus) und CS- (neutral, nicht konditionierter Stimulus) untergliedert, welche wiederum nach sozialem Aspekt in sozial (Gesichter) und nicht-sozial (Hunde) eingeteilt wurden. * kennzeichnen die statistischen Unterschiede im Post-hoc-t-Test gemäß der in 2.9 beschriebenen Signifikanzniveaus. Männliche Probanden in der PL^{GEL} + OXY^{INT} Gruppe zeigten im Vergleich zur EST^{GEL} + OXY^{INT} Gruppe signifikant niedrigere SCRs bei Präsentation der sozialen CS+ in der Frühphase der Extinktion (schwarze Rahmen). Bei den Frauen zeigte sich in keiner Behandlungsgruppe eine signifikante Hormonwirkung auf die SCR.

Eine weitere gemischte ANOVA mit den Zwischensubjektfaktoren Gel und Nasenspray, den Innersubjektfaktoren Zeit, CS-Typ und sozialen Aspekt sowie den Erwartungs-Ratings als abhängige Variable zeigte einen Haupteffekt für Zeit ($F_{(1; 216)} = 271,02$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,56$) und CS-Typ ($F_{(1; 216)} = 84,34$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,28$) sowie eine Interaktion zwischen Zeit und CS-Typ ($F_{(1; 216)} = 99,31$, $P < 0,01$, $\eta^2 = 0,32$). Während der Frühphase der Extinktion war bei den CS+ Durchgängen die Erwartung der ProbandInnen einen Schock zu erhalten deutlich höher als bei den Durchläufen, in denen ein CS-präsentiert wurde ($t_{(229)} = 11,56$, $P_{\text{cor}} < 0,01$, $d = 0,76$). Diese Differenz in den Erwartungs-Ratings reduzierte sich in der Spätphase der Furchtextinktion ($t_{(224)} = 11,56$, $P_{\text{cor}} = 0,04$, $d = 0,15$). Es gab keinen signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekt von Oxytocin und/oder Estradiol auf die Erwartungs-Ratings sowohl geschlechtsübergreifend als auch separat innerhalb der männlichen oder weiblichen Kohorte (siehe Abbildung 16). Eine ANOVA mit den Antwortlatenzzeiten der Erwartungs-Ratings offenbarte eine signifikante Interaktion zwischen Zeit, CS-Typ, sozialen Aspekt, Nasenspray und Gel bei den männlichen Probanden ($F_{(1; 104)} = 4,91$, $P = 0,03$, $\eta^2 = 0,05$), aber nicht bei den Frauen ($P = 0,68$). Allerdings fand sich kein signifikanter Behandlungseffekt für die Hormone in Post-hoc-t-Tests (alle $P_s > 0,05$).

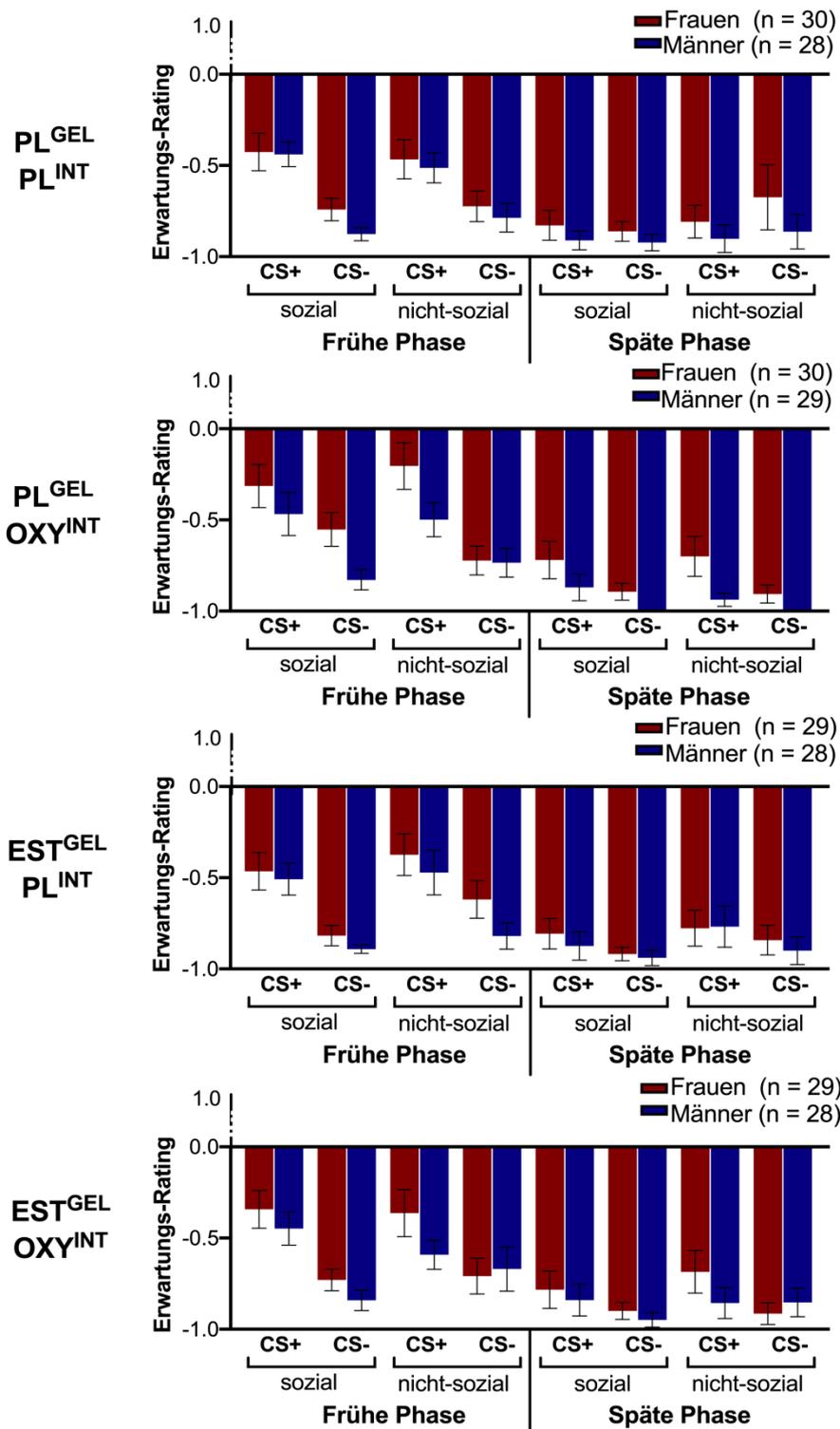


Abb. 16: Ergebnis der Erwartungs-Ratings während der Extinktion. Die Balkendiagramme zeigen das arithmetische Mittel sowie den Standardfehler (SEM). Die ProbandInnen entschieden bei jedem Bild, ob ein elektrischer Stimulus folgen wird oder nicht. Hierbei bedeutet -1 = es wird kein Schock erwartet, 0 = unsicher und 1 = es wird ein Schock erwartet. Bei beiden Geschlechtern hatten Oxytocin und/oder Estradiol keinen signifikanten Einfluss auf die Erwartungs-Ratings während der Extinktion.

3.6.3 Extinktions-Recall

Während der Furchtextinktion wurde den ProbandInnen nur ein sozialer und ein nicht-sozialer CS+ ohne assoziierten Schock präsentiert. Jeweils zwei CS+ wurden von der Furchtextinktion ausgenommen und somit nicht extinguiert. Demzufolge wurde beim Recall zwischen drei CS-Typen unterschieden: extingierter und nicht extingierter CS+ sowie CS-.

Eine gemischte ANOVA mit den Zwischensubjektfaktoren Gel, Nasenspray und Geschlecht, den Innersubjektfaktoren Zeit (Früh- oder Spätphase des Recalls), CS-Typ und sozialer Aspekt des CS zeigte eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht, Gel und Nasenspray ($F_{(1; 205)} = 4,16, P = 0,04, \eta^2 = 0,02$). Separate ANOVAs mit dem männlichen und weiblichen ProbandInnenkollektiv erwiesen eine signifikante Interaktion zwischen Zeit, CS-Typ und Gel in der Männerkohorte ($F_{(2; 198)} = 4,16, P = 0,02, \eta^2 = 0,04$) sowie eine signifikante Interaktion zwischen Zeit, Gel und Nasenspray bei Frauen ($F_{(1; 106)} = 6,34, P = 0,01, \eta^2 = 0,06$). Post-hoc-t-Tests zeigten bei den männlichen Probanden eine signifikant höhere SCR als Reaktion auf den extingierten, sozialen CS+ in der EST^{GEL} + OXT^{INT} Behandlungsgruppe im Vergleich zu der PL^{GEL} + OXT^{INT} Gruppe in der Frühphase des Recalls ($t_{(50)} = 2,53, P_{\text{cor}} = 0,045, d = 0,70$), wie in Abbildung 17 verdeutlicht. Bei den Probanden, die Placebo-Nasenspray erhielten (EST^{GEL} + PL^{INT} und PL^{GEL} + PL^{INT}) konnte kein signifikanter Effekt des Estradiols auf die SCR nachgewiesen werden ($P = 0,44$). Im Frauenkollektiv zeigten Post-hoc-t-Tests eine nicht-signifikante Erhöhung der SCR-Magnitude durch Oxytocin in der Spätphase des Recalls in der PL^{GEL}-Gruppe ($t_{(53)} = 1,70, P = 0,096, P_{\text{cor}} = 0,19, d = 0,46$) sowie eine nicht-signifikante Reduktion der SCR in der EST^{GEL}-Gruppe ($P = 0,21$).

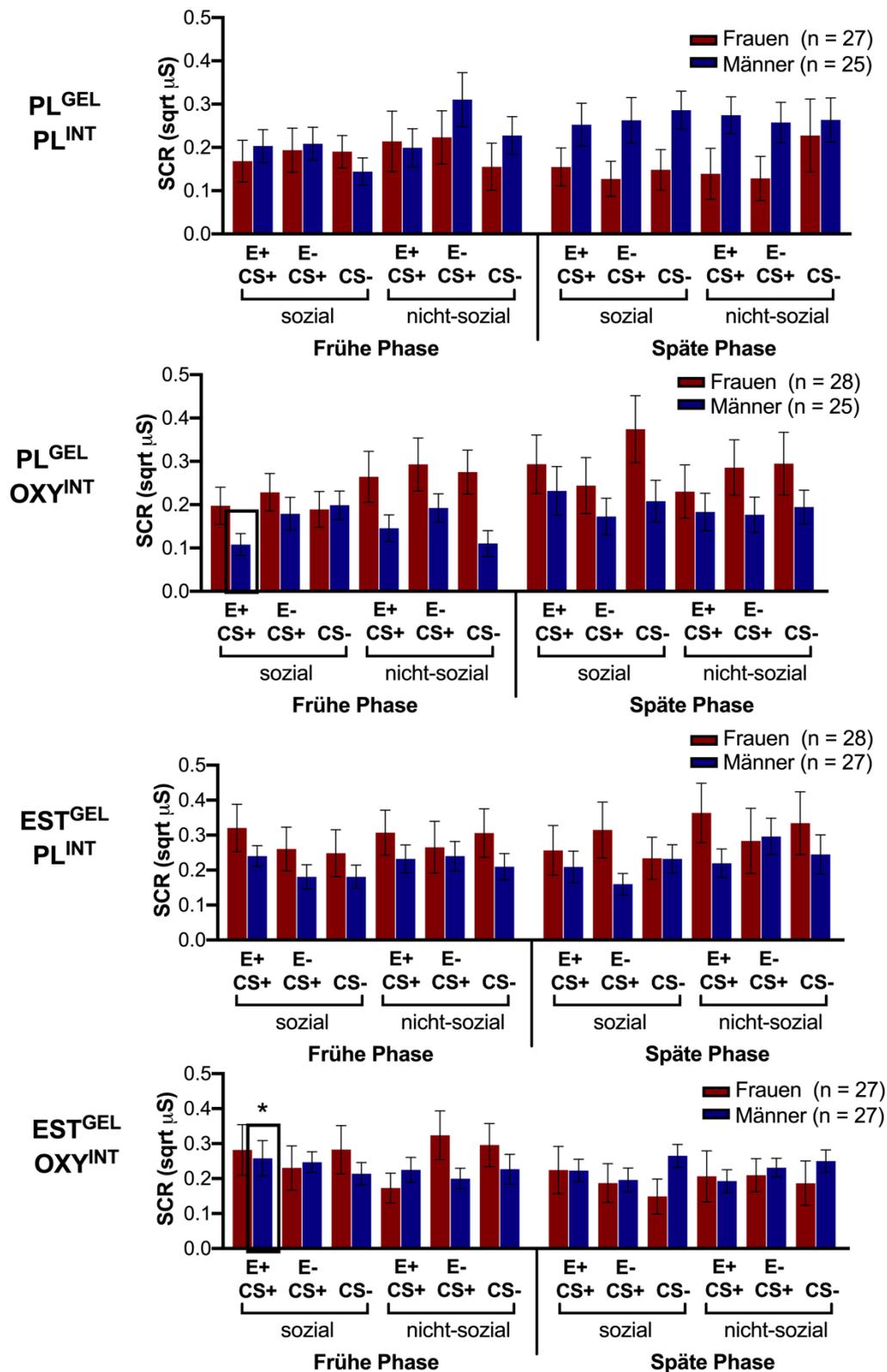


Abb. 17: Ergebnis der Hautleitwerte während des Recalls. Die Balkendiagramme zeigen das arithmetische Mittel der abgeleiteten SCRs sowie den Standardfehler (SEM). Der Recall wurde in eine frühe Phase (erste Hälfte) und eine späte Phase (zweite Hälfte)

unterteilt. Die Stimuli wurden in E+ CS+ (= extingierter, konditionierter Stimulus), E- CS+ (= nicht-extingierter, konditionierter Stimulus) und CS- (= neutraler, nicht konditionierter Stimulus) untergliedert, welche wiederum nach sozialem Aspekt in sozial (Gesichter) und nicht-sozial (Hunde) eingeteilt wurden. * kennzeichnen die statistischen Unterschiede im Post-hoc-t-Test gemäß der in 2.9 beschriebenen Signifikanzniveaus. Bei den männlichen Probanden zeigten sich in der EST^{GEL} + OXY^{INT}-Gruppe signifikant höhere Hautleitwerte als Reaktion auf extingierte, soziale CS+ verglichen mit der PL^{GEL} + OXY^{INT}-Gruppe in der Frühphase des Recalls (schwarze Rahmen). Frauen wiesen eine nicht-signifikante Erhöhung der SCR durch Oxytocin in der Spätphase der PL^{GEL}-Gruppe sowie eine nicht-signifikante Abnahme der SCR durch Oxytocin in der EST^{GEL}-Gruppe auf.

Die Analyse der Erwartungs-Ratings ergab eine signifikante Interaktion zwischen CS-Typ, sozialen Aspekt und Gel bei den männlichen Probanden ($F_{(1,85; 188,16)} = 7,85, P < 0,01, \eta^2 = 0,07$). Explorative t-Tests zeigten eine signifikant höhere Schock-Erwartung bei Präsentation eines sozialen, nicht-extingierten CS+ in der EST^{GEL} + OXT^{INT}-Gruppe als in der PL^{GEL} + OXT^{INT}-Gruppe ($t_{(26,87)} = 2,55, P_{cor} = 0,051, d = 0,45$). Ein signifikanter Unterschied in den Gruppen, die Placebo-Nasenspray erhielten, wurde hingegen nicht gefunden (z.B. EST^{GEL} + PL^{INT} verglichen mit PL^{GEL} + PL^{INT}; $P = 0,30$). Bei Betrachtung der Probandinnen ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen Zeit, CS-Typ, sozialer Aspekt und Gel ($F_{(1,89; 210,11)} = 4,25, P = 0,02, \eta^2 = 0,04$), allerdings ergab sich mittels Post-hoc-t-Tests kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

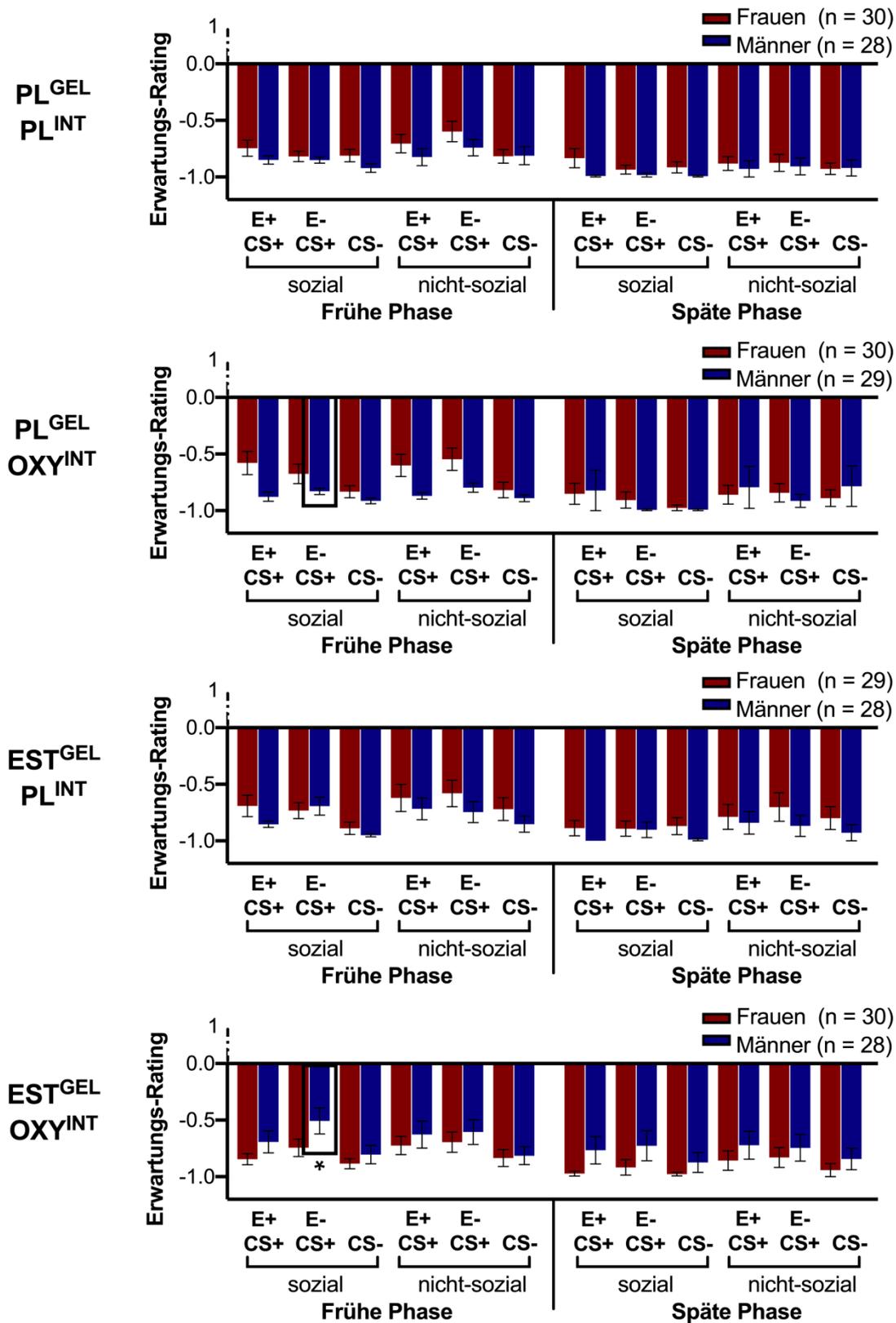


Abb. 18: Ergebnis der Erwartungs-Ratings während des Recalls. Die Balkendiagramme zeigen das arithmetische Mittel sowie den Standardfehler (SEM). Die ProbandInnen

entschieden bei jedem Bild, ob ein elektrischer Stimulus folgen wird oder nicht. Hierbei bedeutet -1 = es wird kein Schock erwartet, 0 = unsicher und 1 = es wird ein Schock erwartet. Die Stimuli wurden in E+ CS+ (= extinguierter, konditionierter Stimulus), E- CS+ (= nicht-extinguierter, konditionierter Stimulus) und CS- (= neutraler, nicht konditionierter Stimulus) untergliedert, welche wiederum nach sozialem Aspekt in sozial (Gesichter) und nicht-sozial (Hunde) eingeteilt wurden. * kennzeichnen die statistischen Unterschiede in explorativen t-Tests gemäß der in 2.9 beschriebenen Signifikanzniveaus. Die Schockerwartung für soziale, nicht extinguerte CS+ war bei den Männern in der EST^{GEL} + OXY^{INT}-Gruppe signifikant höher als in der PL^{GEL} + OXY^{INT}-Gruppe. Die Hormone hatten keinen signifikanten Effekt auf die Erwartungs-Ratings der Frauen.

Bei der Antwortlatenz der Erwartungs-Ratings fand sich ein signifikanter Haupteffekt für Zeit ($F_{(1; 102)} = 22,39, P < 0,01, \eta^2 = 0,18$) und CS-Typ ($F_{(2; 204)} = 6,34, P < 0,01, \eta^2 = 0,06$) bei den Männern, allerdings kein Haupt- oder Interaktionseffekt innerhalb der verschiedenen Behandlungsgruppen. Innerhalb des Frauenkollektivs konnte ein Haupteffekt für Zeit ($F_{(1; 111)} = 20,77, P < 0,01, \eta^2 = 0,16$) sowie eine signifikante Interaktion von Zeit, CS-Typ, sozialer Aspekt und Gel ($F_{(2; 222)} = 3,54, P = 0,03, \eta^2 = 0,03$) festgestellt werden. Die Probandinnen reagierten schneller im Verlauf des Paradigmas, doch auch hier zeigten Post-hoc-t-Tests keine signifikanten Einflüsse der Hormone.

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Verlauf der Konditionierungsphase zeigten die ProbandInnen bei Präsentation der aversiven Stimuli (CS+) einen signifikanten Anstieg der SCR-Magnitude, eine schnellere Reaktion bei den Erwartungs-Ratings sowie eine gesteigerte Erwartung einen Schock zu erhalten. Außerdem nahm die subjektive Angst der ProbandInnen ausweislich der STAI Fragebögen nach der Konditionierung zu. All dies spricht für eine erfolgreiche Konditionierung bei beiden Geschlechtern in allen vier Behandlungsgruppen.

Während der Furchtextinktion konnte bei den männlichen Probanden ein signifikanter Abfall der Hautleitwerte, die auf einen sozialen CS+ folgten, durch Oxytocin beobachtet werden. Dieser Effekt wurde allerdings durch Estradiol aufgehoben und zeigte sich somit nur in der PL^{GEL} Kohorte. Bei Frauen nahm die SCR in allen vier Behandlungsgruppen ab, ohne dass sich hier ein signifikanter Effekt der Hormone zeigte. Ebenso hatte die Hormongabe keinen signifikanten Einfluss auf die Erwartungs-Ratings von Frauen und Männern während der Extinktion.

Weder Oxytocin noch Estradiol unterstützen signifikant den Recall des Extinktionsgedächtnisses bei Frauen oder Männern. Bei den männlichen Probanden konnte, wie bei der Extinktion, eine Angst potenzierende Wirkung bei der gemeinsamen Gabe von Oxytocin und Estradiol beobachtet werden. So hatten Probanden, die zusätzlich Estradiol erhielten ($EST^{GEL} + OXY^{INT}$) signifikant höhere SCRs als die $PL^{GEL} + OXY^{INT}$ Gruppe. Demgegenüber wiesen Frauen einen konträren, aber nicht-signifikanten Trend auf. Hier kam es in der Spätphase des Recalls zu einer nicht-signifikanten Erhöhung der Hautleitwerte durch Oxytocin in der PL^{GEL} -Gruppe. Bei der zusätzlichen Gabe von Estradiol ($EST^{GEL} + OXY^{INT}$) nahm die SCR indes nicht-signifikant ab. Bei alleiniger Estradiol-Applikation (PL^{INT} -Gruppen) zeigte das Hormon weder bei Frauen noch bei Männern eine Wirkung auf Extinktion oder Recall.

Die Erwartungs-Ratings der ProbandInnen lassen auf eine erfolgreiche Extinktion schließen: Die Erwartung, dass auf einen CS+ ein Schock folgen wird, nahm im Laufe der Untersuchungen ab und glich sich dem Erwartungs-Rating der nicht aversiven Stimuli (CS-) an. Weder Estradiol noch Oxytocin beeinflussten während der Extinktion die Erwartungs-Ratings beider Geschlechter.

Auch die Erwartungs-Ratings während des Recalls erwiesen eine angstverstärkende Wirkung der Kombination von Estradiol und Oxytocin bei den Männern, welche bei alleiniger Oxytocin-Applikation aufgehoben wurde. So wies die $PL^{GEL} + OXY^{INT}$ Kohorte signifikant niedrigere Erwartungs-Ratings bei der Präsentation sozialer, nicht-extingierter Stimuli auf, als die $EST^{GEL} + OXY^{INT}$ Gruppe. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied in den Erwartungs-Ratings der vier Behandlungsgruppen der weiblichen Teilnehmerinnen feststellen. Ebenso führte die alleinige Estradiolgabe zu keinen signifikanten Effekten auf die Erwartungs-Ratings beider Geschlechter. Die Auswertungen der Antwortlatenz ergab eine Verkürzung der Reaktionszeiten der Frauen und Männer im Laufe des Recalls, welche nicht durch die Hormongaben beeinflusst wurden. Die STAI Fragebögen zeigten, dass weder Oxytocin noch Estradiol Einfluss auf die subjektiv empfundene Angst bei beiden Geschlechtern hatten.

4. Diskussion

4.1 Einfluss von Oxytocin auf Extinktion und Recall

Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass zwischen einem Oxytocineffekt auf die Extinktionsakquirierung und den Recall unterschieden werden muss. In der Frühphase der Extinktion erhöhte Oxytocin bei Eckstein et al. (2015) zunächst die Sensitivität gegenüber aversive (CS+) und nicht-averse Stimuli (CS-). Auch bei Acheson et al. (2013) wiesen ProbandInnen nach Oxytocingabe eine vorübergehend (nicht-signifikant) erhöhte Furchtreaktion gegenüber dem CS+ während der frühen Extinktion auf. Diese initiale Erhöhung der Furchtreaktion kehrte sich im Laufe der Extinktion um. So konnte bei Acheson et al. (2013) in der Spätphase ein Angleichen an die Angstlevel der Placebo-Gruppe beobachtet werden und bei Eckstein et al. (2015) sogar eine signifikant stärkere Reduktion der Furchtreaktion in der Oxytocin-Gruppe. Konträr zu den Ergebnissen von Eckstein et al. (2015) führte Oxytocin in unserer Studie bereits in der Frühphase der Extinktion bei Männern zu einer signifikanten Reduktion der Furchtreaktion, welche auf die Präsentation eines sozialen CS+ folgte. Diese Beobachtung wiederholte sich nicht bei den weiblichen Probandinnen, bei denen Oxytocin keinerlei Effekt auf die Furchtextinktion ausübte. In Bezug auf die Extinktionsleistung der Probandinnen korrelieren unsere Beobachtungen mit denen von Acheson et al. (2013), welche im Gegensatz zu Eckstein et al. (2015) auch Frauen in ihre Studie einbezogen und keinen signifikanten Oxytocineffekt auf die Extinktionsakquirierung nachweisen konnten. Die Ursache dieser unterschiedlichen Wirkung liegt mutmaßlich in den geschlechtsspezifischen Effekten des Oxytocins bei der Verarbeitung von Angst begründet. So inhibiert beispielsweise Oxytocin die Aktivität der Amygdala bei Männern, welche einen essentiellen Bestandteil des neuronalen Extinktionsnetzwerkes darstellt (siehe Kapitel 1.2.3), während es bei Frauen die Reaktivität der Amygdala bei Konfrontation mit aversiven Reizen verstärkt (Kirsch et al., 2005; Lieberz et al., 2020; Wigton et al., 2015). Bei Betrachtung der Ergebnisse stellt sich weiterhin die Frage, warum Oxytocin die Hautleitwerte der Männer bei Präsentation eines sozialen CS+ reduziert, diese Wirkung allerdings nicht bei einem nicht-sozialen Reiz aufweist. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die vorrangige Verbesserung von

Lernvorgängen durch Oxytocin, welche in einem sozialen Kontext stehen (Hurlemann et al., 2010).

Entgegen unserer Erwartungen konnte weder bei Frauen noch bei Männern ein verbesserter Abruf des Extinktionsgedächtnisses nach Oxytocin-Gabe während des Recalls beobachtet werden. Unsere Ergebnisse stehen somit im Widerspruch zu der Studie von Acheson et al. (2013), bei welcher Oxytocin signifikant den Recall des Extinktionsgedächtnisses bei beiden Geschlechtern verbesserte. Im Rahmen dieser Studie erhielten die ProbandInnen ebenfalls 24 IE Oxytocin. Der zeitliche Ablauf differierte allerdings von unserer Studie: Konditionierung und Extinktion fanden bei Acheson et al. (2013) am gleichen Tag statt und bereits 24 Stunden später erfolgte der Recall. Gegebenenfalls liegt in diesen Unterschieden im Untersuchungsablauf bereits die Ursache für die differierenden Ergebnisse begründet. So demonstrierten Toth et al. (2012) in ihrer Nagetierstudie eine starke Abhängigkeit der Oxytocinwirkung von dessen Applikationszeitpunkt, wobei bei beiden Studien Oxytocin 30 – 45 Minuten vor der Extinktion appliziert wurde. Eine weitere mögliche Ursache wäre die fehlende Konsolidierung des Angstgedächtnisses über Nacht bei Acheson et al. (2013), da Konditionierung und Extinktion an einem Tag stattfanden, während in unserer Studie 24 Stunden dazwischen lagen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Acheson et al. (2013) beobachteten wir sogar eine tendenziell, aber nicht-signifikant erhöhte Furchtreaktion während des Recalls bei Frauen, die nur Oxytocin-Nasenspray erhielten (PL^{GEL} + OXT^{IN}). Dies lässt die Frage aufkommen, ob erhöhte Oxytocinkonzentrationen bei gleichzeitig niedrigen Estradiolleveln die Furchtextinktion bei Frauen hemmen könnten. Passend zu dieser Vermutung demonstrierten verschiedene Studien eine erhöhte Aktivität im neuronalen Angstnetzwerk von Frauen gegenüber potenziellen Bedrohungen durch Oxytocin (Domes et al., 2010; Lischke et al., 2012). Weiterhin ist beachtenswert, dass die intranasale Gabe von Oxytocin-haltigen Nasenspray die Konzentration des Hormons im peripheren Blut bei Frauen signifikant stärker erhöhte als bei Männern. Dies wirft die Frage auf, ob sehr hohe Oxytocin-Konzentrationen wiederum mit der Furchtextinktion interferieren.

4.2 Einfluss von Estradiol auf Extinktion und Recall

In Übereinstimmung mit der Studie von Milad et al. (2010) zeigte Estradiol keinen Effekt auf die Extinktionsakquirierung bei Frauen und Männern. Entgegen unserer Erwartun-

gen und des Konsens der aktuellen Studienlage bestätigte sich der unterstützende Einfluss Estradiols auf den Abruf des Extinktionsgedächtnisses während des Recalls nicht. Die alleinige Gabe von Estradiol hatte weder bei Frauen noch bei Männern Wirkung auf die Furchtreaktionen beim Recall. Eine mögliche Ursache für diese Divergenz zu der Furchtextinktionsstudie von Milad et al. (2010) könnte die exogene Zufuhr von synthetischem Estradiol in unserer Studie darstellen. Bei Milad et al. (2010) wurde der Einfluss zyklusbedingter Unterschiede der endogenen Estradiolkonzentrationen von Frauen auf die Furchtextinktion ohne Zufuhr exogener Hormone untersucht. Dagegen wählten wir Probandinnen mit niedrigen endogenen Estradiol und erhöhten in den Interventionsgruppen durch transdermale Gabe von Estramon-Gel die Estradiolspiegel. Dies führte zu einem isolierten Anstieg der Estradiolkonzentrationen bei weiterhin niedrigem Progesteron. Die Probandinnen bei Milad et al. (2010), welche der „hohen Estradiol-Gruppe“ zugeordnet wurden, befanden sich größtenteils in der Lutealphase und hatten somit ebenfalls hohe endogene Progesteronspiegel. Zudem führte die exogene Estramon-Gabe über negative Feedback-Mechanismen (siehe Kapitel 1.3.1) zu erniedrigten endogenen Progesteronspiegeln während des Recalls. Die durchschnittliche basale Progesteronkonzentration in der EST^{GEL} + PL^{INT}-Probandinnengruppe lag bei 0,23 (SD ± 0,36) ng/ml. Zum Zeitpunkt des Recalls war sie auf durchschnittlich 0,13 (SD ± 0,21) ng/ml supprimiert. Ebenso in der EST^{GEL} + OXY^{INT}-Probandinnengruppe, bei denen der basale Progesteronwert bei durchschnittlich 0,19 (SD ± 0,22) ng/ml lag, welcher bis zum Recall auf 0,09 (SD ± 0,1) ng/ml sank. Weiterhin ist beachtenswert, dass in allen Behandlungsgruppen und Phasen des Experiments Frauen signifikant niedrigere Progesteronkonzentrationen als Männer aufwiesen. Zwar konnten Milad et al. (2010) keinen direkten Einfluss von Progesteron auf Extinktion und Recall feststellen, doch ermöglichte ihr Studiendesign keine Estradiol-unabhängige Analyse der Progesteronwirkung. Verschiedene Studien an Nagern deuten auf einen fördernden Einfluss des Progesterons auf Extinktion und Recall hin. Beispielsweise demonstrierten Milad et al. (2009) eine signifikante Verbesserung des Recalls bei Ratten nach Progesteron-Applikation und eine signifikante Verschlechterung der Extinktionsleistung nach Gabe von Progesteronrezeptor-Antagonisten. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass die erniedrigten Progesteronlevel die anxiolytische Wirkung des Estradiols in der vorliegenden Studie inhibieren. Zum anderen ist es möglich, dass hohe

Estradiol- und Progesteronlevel eine synergistische anxiolytische Potenz aufweisen und somit die isolierte Estradiolerhöhung durch exogene Östrogene nicht den gleichen Effekt zeigt. Ebenso ist es denkbar, dass das Estramon-Gel einen ähnlichen Effekt ausübt wie die exogene Zufuhr von Östrogenen durch orale Kontrazeptiva, welche bekanntermaßen den Abruf des Extinktionsgedächtnisses hemmen (Graham und Milad, 2013). Gegen diese Vermutung sprechen Ergebnisse aus der gleichen Studie von Graham und Milad (2013), die natürlich zirkulierenden Frauen in der frühen Follikelphase vor dem Extinktionstraining oral Estradiol (Femtrace 1,8 mg) verabreichten und hierunter ein signifikant niedrigeres Wiederauftreten von Angst während des 24 Stunden später erfolgten Recalls feststellten. Allerdings ist davon auszugehen, dass die Probandinnen bei dieser Studie auch noch während des Recalls erhöhte Estradiollevel aufwiesen, da laut Beipackzettel von Femtrace die Halbwertszeit von Estradiol 21,4 Stunden beträgt (RxList Inc., 2022). Somit sind die Ergebnisse nicht direkt mit unserer Studie vergleichbar, bei welcher der Recall erst 48 Stunden nach Estradiol-Applikation stattfand. Zusammenfassend kann man sagen, dass unsere zweite Hypothese, die Unterstützung des Recalls durch Estradiol bei beiden Geschlechtern nicht zutraf. Die zugrundeliegenden Ursachen bleiben letztendlich unklar.

Milad et al. (2010) beobachteten, dass Frauen mit hohen Estradiolspiegeln und Männer eine vergleichbare Performance bei der Extinktion aufwiesen, während Frauen mit niedrigem Estradiol mehr Angst während des Recalls zeigten. Hierauf beruhte unsere dritte Hypothese, dass sich niedrige Estradiollevel bei Frauen, nicht aber bei Männern nachteilig auf den Recall auswirken. Auch diese Hypothese bestätigte sich nicht, zwischen den PL^{GEL} + PL^{INT} Gruppen beider Geschlechter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Extinktionsleistungen.

4.3 Interaktion von Oxytocin und Estradiol

Auch unsere vierte Hypothese verifizierete sich nicht, da bei Extinktion und Recall keine synergistische anxiolytische Wirkungsweise der Hormone Oxytocin und Estradiol nachgewiesen werden konnte. Ebenso hatte die Gabe von Estradiol keinen Einfluss auf die Oxytocinlevel bei beiden Geschlechtern und Oxytocin beeinflusste nicht die Estradiolspiegel. Dies kann darin begründet liegen, dass der in Tier- und Humanstudien nachgewiesene stimulierende Effekt der Östrogene auf das oxytocinerge System von langfristi-

ger Natur ist. Die vermehrte Expression von Oxytocin-Rezeptoren sowie die Ausschüttung von Oxytocin sind Ergebnis einer gesteigerten Transkription durch Estradiol (Quiñones-Jenab et al., 1997; Young et al., 1998). Somit tritt die östrogenvermittelte stimulierende Wirkung auf das oxytocinerge System erst zeitlich verzögert ein. Beispielsweise konnten Quiñones-Jenab et al. (1997) erst 48 Stunden nach Östrogenbehandlung eine Erhöhung der Oxytocin-Rezeptor Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) im ZNS der Versuchsratten beobachten. Nach 12 oder 24 Stunden waren noch keine Änderungen der mRNA-Level feststellbar. Da in der vorliegenden Studie die Wirkung beider Hormone bereits 3,5 sowie 48 Stunden nach Estradiol-Applikation geprüft wurde, ist es denkbar, dass der postulierte synergistische anxiolytische Effekt erst nach diesem Beobachtungszeitraum eintritt oder zwischen diesen beiden Zeitpunkten lag. Auf die letztere Vermutung lässt die Studie von Chiodera et al. (1991) schließen, bei welcher es in einem Zeitraum von 18 – 36 Stunden nach oraler Estradiol-Gabe zu einer maximalen Erhöhung der Oxytocin-Konzentration bei den Versuchsteilnehmerinnen kam.

Entgegen unserer Erwartungen kam es stattdessen bei den männlichen Probanden zu einem anxiogenen Effekt bei Kombination beider Hormone mit signifikant stärkerer Furchtreaktion und höheren Schock-Erwartungen in der EST^{GEL} + OXY^{INT}-Gruppe gegenüber der PL^{GEL} + OXY^{INT}-Kohorte. Eine mögliche Erklärung geben Beobachtungen der fMRT Studie von Spengler et al. (2017): hier führten hohe Dosen intranasalen Oxytocins (48 IE) zu einer tendenziellen Erhöhung der Amygdala-Aktivität der Probanden bei Präsentation ängstlicher Gesichter. Die Gabe von 24 IE Oxytocin hatte dagegen anxiolytische Effekte. Demzufolge wäre es denkbar, dass die bekannte, stimulierende Wirkung des Estradiols auf das oxytocinerge System in diesem Fall dazu führt, dass 24 IE wie eine höhere Dosis wirken und dadurch ein gegenteiliger, anxiogener Effekt eintritt. Weitere Ursachen können in der Interaktion von Estradiol und Oxytocin mit anderen Hormonsystemen und ein daraus resultierender Einfluss auf die Extinktionsleistung der Probanden begründet liegen. Beispielsweise haben sowohl Östrogene als auch Oxytocin Einfluss auf die Hormone und Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Acevedo-Rodriguez et al., 2015; Lehner et al., 2021). Nagetierstudien demonstrierten eine ER- α -vermittelte Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit konsekutiver Erhöhung der Cortisollevel (Liu et al., 2012). Erhöhte Stresshormonkonzentrationen können den Abruf des Extinktions-

gedächtnisses beeinträchtigen (Wolf, 2017). Dies wäre ein möglicher Erklärungsansatz für die beobachtete Erhöhung der Furchtreaktionen beim Recall in der EST^{GEL} + OXY^{INT}-Gruppe. Allerdings erklärt dies nicht, warum der gleiche anxiogene Effekt des Estradiols nicht in der EST^{GEL} + PL^{INT}-Gruppe zu beobachten war, sondern nur bei zusätzlicher Oxytocin-Gabe. Weiterhin ist zu bedenken, dass die in Nagetierstudien beobachteten Verbesserungen der anxiolytischen Oxytocinwirkung durch Estradiol nicht eins-zu-eins auf den Menschen übertragen werden können, da es deutliche Spezies-spezifische Unterschiede in der Verteilung von Oxytocin-Rezeptoren sowie in der Response auf eine Oxytocin-Gabe gibt (Acevedo-Rodriguez et al., 2015; McCarthy et al., 1996).

4.4 Methodische Limitationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich nicht vorbehaltlos auf PatientInnen mit Angststörungen oder PTBS übertragen. Zum einen wurden nur gesunde Männer und Frauen ohne psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte eingeschlossen. Zum anderen ist das verwendete Furchtextinktionsparadigma zwar etabliert, aber nur eingeschränkt mit Ängsten im Rahmen einer Angststörung oder erlebten Traumata vergleichbar, da die mittels unangenehmer, aber nicht schmerzhafter elektrischer Stimulation ausgelöste Angst eher schwach ist. Ebenso ist eine Selbstselektion der ProbandInnen nicht auszuschließen, welche von Beginn an darüber informiert waren, dass elektrische Impulse bei der Studie involviert sind. Ängstlichere Personen haben eventuell von Vornherein nicht partizipiert.

Die demographischen und psychometrischen Daten ließen keine a-priori Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennen. Allerdings zeigten sich innerhalb aller Behandlungsgruppen deutliche interindividuelle Unterschiede in den Hormonkonzentrationen sowohl nach Estradiol- als auch nach Oxytocin-Applikation. So stieg bei einigen Probandinnen nach intranasaler Oxytocin-Gabe die Konzentration im Blutplasma um das 23-fache (auf 31,64 pg/ml), während bei anderen die Oxytocinlevel gerade mal um das 1,2-fache zunahmen (auf 1,16 pg/ml). Unter den männlichen Probanden gab es sogar neun Männer, die 30 Minuten nach Applikation Oxytocinkonzentrationen aufwiesen, die geringer waren als ihre Ausgangswerte. Das heißt, dass innerhalb der OXY^{INT}-Gruppen der Anstieg der Oxytocinlevel zum Teil ausblieb oder so gering war, dass ein Effekt auf die Extinktionsleistung der ProbandInnen eher unwahrscheinlich ist. Ursäch-

lich hierfür können Unterschiede bei der Absorption des Nasensprays sein, welche stark von der Handhabung, anatomischen Variationen der oberen Atemwege der ProbandInnen und dem Hauptort der Resorption abhängig sind (Guastella et al., 2013). Dies erschwert die Kontrolle der pharmakokinetischen Eigenschaften und Wirksamkeit der intranasalen Oxytocin-Applikation. Somit besteht die Gefahr der inkorrekten Schlussfolgerung, dass Oxytocin keinen Effekt auf die Furchtextinktion und demzufolge keinen therapeutischen Benefit haben könnte. Ein weiteres Problem verdeutlichen Striepens et al. (2013), die demonstrierten, dass nach intranasaler Oxytocin-Gabe die Blutplasmalevel bereits nach 15 Minuten signifikant ansteigen und nach 75 Minuten wieder abfallen. Die Oxytocinkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis steigen allerdings erst nach 75 Minuten an. Somit haben die ProbandInnen die Extinktion absolviert, bevor es zu einer signifikanten Erhöhung der Oxytocinkonzentration im Liquor kam. Da bisher noch nicht abschließend geklärt ist, über welchen Weg Oxytocin Kognition und Verhalten moduliert, wäre es denkbar, dass die Extinktion stattgefunden hat, bevor das Hormon seine volle Wirkung im ZNS der ProbandInnen entfalten konnte (Guastella et al., 2013). Gegen diese Vermutung spricht allerdings die fMRT Studie von Spengler et al. (2017), die darauf hindeutet, dass nach einer Latenz von 30 – 40 Minuten intranasales Oxytocin (24 IE) eine signifikante inhibitorische Wirkung auf die Amygdala ausübt.

Nach der Gabe des Estramon-Gels konnte ebenso eine große Variabilität der Estradiollevel festgestellt werden. Frauen wiesen Estradiolkonzentrationen zwischen 120 – 2066 pg/ml auf, Männern zwischen 55 – 980 pg/ml. Die Frauen, die der hohen Estradiolgruppe bei Milad et al. (2010) zugeordnet wurden und eine signifikante Reduktion der CR beim Recall zeigten, hatten eine deutlich niedrigere durchschnittliche Estradiolkonzentration von $256,7 \pm 34,4$ pg/ml. Aus diesem Grund wäre für zukünftige klinische Studien interessant zu untersuchen, ob es ein optimales Estradiol-Intervall gibt, in dem die Furchtextinktion unterstützt wird und sich sowohl niedrigere als auch höhere Konzentrationen nachteilig auswirken.

Zusätzlich muss beachtet werden, dass wir lediglich die Akut-Wirkung der Hormone untersucht haben, nicht aber die Auswirkung mehrmaliger Gaben. Demzufolge konnten chronische Effekte nicht eintreten. Dies ist besonders relevant für eine potenzielle therapeutische Anwendung der Hormone, da pharmakologische Substanzen zur Behandlung

neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen im klinischen Alltag normalerweise über längere Zeiträume hinweg verabreicht werden. Wie MacDonald und Feifel (2013) in ihrem Review beleuchten, unterscheiden sich die Wirkungsweisen einer Einmalgabe oder chronischen Anwendung von Psychopharmaka erheblich und können sogar gegenläufige Effekte aufweisen. Auch für intranasales Oxytocin konnte gezeigt werden, dass therapeutisch relevante anxiolytische oder antipsychotische Effekte erst nach regelmäßiger Einnahme über Wochen eintraten.

Neben den Hormonen muss auch die SCR als psychophysiologischer Marker der Furchtreaktion kritisch betrachtet werden. Zum einen konnten im Laufe des Paradigmas bei einigen ProbandInnen keine adäquaten SCRs mehr abgeleitet werden, was an einer Ablösung oder Trocknung der Elektroden liegen könnte. Zum anderen ist die SCR eventuell nicht sensitiv genug, um leichte Veränderungen in der Extinktionsleistung der ProbandInnen zu detektieren (Merz et al., 2012).

5. Zusammenfassung

Das Steroidhormon Estradiol, das Neuropeptid Oxytocin und ihre anxiolytischen Wirkungen sind seit Jahren Gegenstand vielfältiger neuropsychiatrischer Forschungen. Unserem Wissen nach hat noch keine Studie den modulierenden, geschlechtsspezifischen Einfluss von Oxytocin und Estradiol auf Furchtextinktion und Recall nach vorangegangener Konditionierung untersucht und diesen zwischen Frauen und Männern verglichen. Hierzu wurde eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie mit 115 gesunden männlichen und 120 weiblichen ProbandInnen durchgeführt. Nach Überprüfung der ProbandInnen auf Ein- und Ausschlusskriterien wurden diese zufällig in vier Behandlungsgruppen eingeteilt. Die erste Gruppe erhielt Placebo-Gel und Nasenspray (PL^{GEL} + PL^{INT}), die Zweite Placebo-Gel und Oxytocin-Nasenspray (PL^{GEL} + OXY^{INT}), die Dritte Estradiol und Placebo (EST^{GEL} + PL^{INT}) und die letzte Gruppe bekam beide Hormone appliziert (EST^{GEL} + OXY^{INT}). Es wurde ein Furchtextinktionsparadigma verwendet, bei welchem die ProbandInnen am ersten Tag mittels elektrischer Impulse auf verschiedene soziale und nicht-soziale Bilder konditioniert wurden. Die Extinktion erfolgte 24 Stunden später. Hier erhielten die ProbandInnen 3,5 Stunden vor Beginn des Paradigmas Estradiol- oder Placebo-Gel sowie 30 Minuten vorher Oxytocin- oder Placebo-Nasenspray. Der Zeitpunkt der Hormon-Applikation wurde so gewählt, dass während der Extinktion die Hormonlevel im Blut ihre Höchstwerte erreicht haben. Diesbezüglich wurde die Kinetik des verwendeten Estramon-Gels in einer Vorstudie an fünf Frauen und fünf Männern überprüft. Aufgrund der langen Erhöhung des Estradiolspiegels nach Estradiol-Applikation erfolgte der Recall 48 Stunden nach der Extinktion, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch residuell erhöhte Estradiolspiegel zu vermeiden. Während der drei Phasen des Furchtextinktionsparadigmas wurden die ProbandInnen an ein Biopac-Messmodul angeschlossen, was die kontinuierliche Ableitung der Hautleitfähigkeit, als psychophysiologischen Parameter der Furchtreaktion, erlaubte. Weiterhin sollten die ProbandInnen bei jedem präsentierten Stimulus angeben, ob sie einen assoziierten Schock erwarten oder nicht. Zur Kontrolle der Hormonkonzentrationen wurde zweimalig peripheres Blut am Extinktionstag sowie ein weiteres Mal am letzten Studientag vor Beginn des Recalls entnommen. Zur statistischen Erhebung der Daten wurden Vari-

anzanalysen mit Messwiederholungen durchgeführt. Als Ergebnis zeigte sich eine anxiolytische Wirkung des Oxytocins bei der Extinktion der Männer in Bezug auf soziale, aversive Stimuli (CS+). Beim Recall konnte allerdings keine anxiolytische Oxytocin-Wirkung beobachtet werden. Stattdessen führte die zusätzliche Gabe von Estradiol zu einer stärkeren Furchtreaktion und höheren Schockerwartung in der EST^{GEL} + OXY^{INT}-Gruppe als in der PL^{GEL} + OXY^{INT}-Kohorte. Die Kombination beider Hormone hatte statt der erwarteten synergistischen anxiolytischen Potenz eine anxiogene Wirkung. Die alleinige Estradiol-Gabe übte weder bei Männern noch bei Frauen einen Effekt auf Extinktion oder Recall aus. Bei Frauen zeigte auch Oxytocin keine signifikante Wirkung auf Extinktion oder Recall. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie eine Geschlechtsdifferenz im Einfluss Oxytocins auf die Furchtextinktion mit ausbleibender anxiolytischer Wirkung bei Frauen und einer Verbesserung der Extinktionsleistung bei Männern. Die Evaluation, inwieweit Oxytocin zur Therapie von Angststörungen eingesetzt werden kann, welche überwiegend Frauen betreffen, ist demzufolge Aufgabe weiterer klinischer Studien, in denen Geschlechtsdifferenzen als essenzieller Einflussfaktor beachtet werden sollten. Interessant wäre auch die Untersuchung der Wirkung einer chronischen Oxytocin-Applikation. Ebenso sollten folgende klinische Studien prüfen, ob eine langfristige Estradiol-Applikation die anxiolytische Potenz des Oxytocins fördert und ob es konzentrations- und oxytocinabhängige anxiogene und anxiolytische Effekte der Östrogene gibt.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vernachlässigung von Geschlechtsunterschieden in der Forschung	11
Abb. 2: Die drei Phasen der Furchtextinktion	14
Abb. 3: Ausprägung der Furchtreaktion während Konditionierung und Extinktion	15
Abb. 4: Das neuronale Extinktionsnetzwerk	18
Abb. 5: Regulation der Steroidhormonsynthese im Ovar	22
Abb. 6: Menstruationszyklus und Einnahme oraler Kontrazeptiva	23
Abb. 7: Distribution und Wirkung des Oxytocins	28
Abb. 8: Ablauf der drei Phasen des Furchtextinktionparadigmas	40
Abb. 9: Darstellung der tonischen und phasischen EDA Komponenten	42
Abb. 10: Ergebnisse der Kinetik-Vorstudie	47
Abb. 11: Dynamik der Oxytocinkonzentrationen	51
Abb. 12: Dynamik der Estradiolkonzentrationen	52
Abb. 13: Dynamik der Progesteronkonzentrationen	54
Abb. 14: Dynamik der Testosteronkonzentrationen	55
Abb. 15: Ergebnis der Hautleitwerte während der Extinktion	58
Abb. 16: Ergebnis der Erwartungs-Ratings während der Extinktion	60
Abb. 17: Ergebnis der Hautleitwerte während des Recalls	62
Abb. 18: Ergebnis der Erwartungs-Ratings während des Recalls	64

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Lebenszeitprävalenz von Angst- und affektiven Störungen	9
Tab. 2: Neuronale Korrelate der Angststörungen	19
Tab. 3: Zusammenfassung der demographischen und psychometrischen Daten nach Geschlecht in den vier Behandlungsgruppen	48

8. Literaturverzeichnis

Acevedo-Rodriguez A, Mani SK, Handa RJ. Oxytocin and Estrogen Receptor β in the Brain: An Overview. *Frontiers in endocrinology* 2015; 6

Acheson DT, Feifel D, Kamenski M, Mckinney R, Risbrough VB. Intranasal oxytocin administration prior to exposure therapy for arachnophobia impedes treatment response. *Depression and anxiety* 2015; 32

Acheson D, Feifel D, Wilde S de, McKinney R, Lohr J, Risbrough V. The effect of intranasal oxytocin treatment on conditioned fear extinction and recall in a healthy human sample. *Psychopharmacology* 2013; 229: 199–208

Arnold AP. A general theory of sexual differentiation. *Journal of neuroscience research* 2017; 95: 291–300

Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, Christmas DM, Davies S, Fineberg N, Lidbetter N, Malizia A, McCrone P, Nabarro D, O'Neill C, Scott J, van der Wee N, Wittchen H-U. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 2014; 28: 403–439

Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2015; 17: 327–335

Barakat R, Oakley O, Kim H, Jin J, Ko CJ. Extra-gonadal sites of estrogen biosynthesis and function. *BMB reports* 2016; 49: 488–496

Baran SE, Armstrong CE, Niren DC, Hanna JJ, Conrad CD. Chronic stress and sex differences on the recall of fear conditioning and extinction. *Neurobiology of learning and memory* 2009; 91: 323–332

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and

females, scientists and mathematicians. *Journal of autism and developmental disorders* 2001; 31: 5–17

Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996

Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2011; 35: 565–572

Blanchard DC, Guy G, Blanchard RJ. Gender bias in the preclinical psychopharmacology of anxiety: male models for (predominantly) female disorders. *Journal of Psychopharmacology* 1995; 9: 79-82

Bolea-Alamanac B, Bailey SJ, Lovick TA, Scheele D, Valentino R. Female psychopharmacology matters! Towards a sex-specific psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 2018; 32: 125–133

Bouton ME, Ricker ST. Renewal of extinguished responding in a second context. *Animal Learning & Behavior* 1994; 22: 317–324

Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Archives of general psychiatry* 1998; 55: 626–632

Cahill L. A half-truth is a whole lie: on the necessity of investigating sex influences on the brain. *Endocrinology* 2012; 153: 2541–2543

Cardoso C, Ellenbogen MA, Orlando MA, Bacon SL, Jooper R. Intranasal oxytocin attenuates the cortisol response to physical stress: a dose-response study. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 399–407

Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1987; 64: 27–31

Chang Y-J, Yang C-H, Liang Y-C, Yeh C-M, Huang C-C, Hsu K-S. Estrogen modulates sexually dimorphic contextual fear extinction in rats through estrogen receptor beta. *Hippocampus* 2009; 19: 1142–1150

Chiodera P, Volpi R, Capretti L, Marchesi C, d'Amato L, Ferri A de, Bianconi L, Coiro V. Effect of estrogen or insulin-induced hypoglycemia on plasma oxytocin levels in bulimia and anorexia nervosa. *Metabolism* 1991; 40: 1226–1230

Cover KK, Maeng LY, Lebrón-Milad K, Milad MR. Mechanisms of estradiol in fear circuitry: implications for sex differences in psychopathology. *Translational psychiatry* 2014; 4: e422

Daviu N, Andero R, Armario A, Nadal R. Sex differences in the behavioural and hypothalamic-pituitary-adrenal response to contextual fear conditioning in rats. *Hormones and behavior* 2014; 66: 713–723

Dawson ME, Schell AM, Filion DL, Berntson GG. The Electrodermal System. In: Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson G, Berntson GG, Hrsg. *Handbook of psychophysiology*. Cambridge England, New York: Cambridge University Press, 2007: 157–181

Domes G, Lischke A, Berger C, Grossmann A, Hauenstein K, Heinrichs M, Herpertz SC. Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35

Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science (New York, N.Y.)* 2008; 322: 900–904

Duits P, Cath DC, Lissek S, Hox JJ, Hamm AO, Im Engelhard, van dHM, Baas JM. Updated meta-analysis of classical fear conditioning in the anxiety disorders. *Depression and anxiety* 2015; 32

Dumais KM, Veenema AH. Vasopressin and oxytocin receptor systems in the brain: Sex differences and sex-specific regulation of social behavior. *Frontiers in neuroendocrinology* 2016; 40: 1–23

Eaton NR, Keyes KM, Krueger RF, Balsis S, Skodol AE, Markon KE, Grant BF, Hasin DS. An invariant dimensional liability model of gender differences in mental disorder

prevalence: evidence from a national sample. *Journal of abnormal psychology* 2012; 121: 282–288

Eckstein M, Becker B, Scheele D, Scholz C, Preckel K, Schlaepfer TE, Grinevich V, Kendrick KM, Maier W, Hurlmann R. Oxytocin facilitates the extinction of conditioned fear in humans. *Biological psychiatry* 2015; 78: 194–202

Eisenegger C, Eckardstein A von, Fehr E, Eckardstein S von. Pharmacokinetics of testosterone and estradiol gel preparations in healthy young men. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 171–178

Etkin A, Wager TD. Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. *The American Journal of Psychiatry* 2007; 164: 1476–1488

Falkai P, Wittchen H-U, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W, Saß H, Zaudig M. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5[®]. Göttingen: Hogrefe, 2018: 255-305

Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychological science* 2007; 18

Felmington KL, Caruana JM, Miller LN, Ney LJ, Zuj DV, Hsu CMK, Nicholson E, To A, Bryant RA. Lower estradiol predicts increased reinstatement of fear in women. *Behaviour research and therapy* 2021; 142: 103875

Fischer-Shofty M, Levkovitz Y, Shamay-Tsoory SG. Oxytocin facilitates accurate perception of competition in men and kinship in women. *Social cognitive and affective neuroscience* 2013; 8: 313–317

Fleischman DS, Navarrete CD, Fessler DM. Oral contraceptives suppress ovarian hormone production. *Psychological science* 2010; 21

Galbally M, Lewis AJ, Ijzendoorn M, Permezel M. The role of oxytocin in mother-infant relations: a systematic review of human studies. *Harvard review of psychiatry* 2011; 19

Gillies GE, McArthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacological reviews* 2010; 62: 155–198

Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)* 2001; 11: 490–497

Graham BM, Milad MR. Blockade of estrogen by hormonal contraceptives impairs fear extinction in female rats and women. *Biological psychiatry* 2013; 73: 371–378

Graham BM, Milad MR. Inhibition of estradiol synthesis impairs fear extinction in male rats. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 2014; 21: 347–350

Graham BM, Scott E. Estradiol-induced enhancement of fear extinction in female rats: The role of NMDA receptor activation. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2018; 86: 1–9

Gruene TM, Flick K, Stefano A, Shea SD, Shansky RM. Sexually divergent expression of active and passive conditioned fear responses in rats. *eLife* 2015; 4

Guastella AJ, Hickie IB, McGuinness MM, Otis M, Woods EA, Disinger HM, Chan H-K, Chen TF, Banati RB. Recommendations for the standardisation of oxytocin nasal administration and guidelines for its reporting in human research. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 612–625

Guastella AJ, Howard AL, Dadds MR, Mitchell P, Carson DS. A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 917–923

Guimarães FS, Hellewell J, Hensman R, Wang M, Deakin JF. Characterization of a psychophysiological model of classical fear conditioning in healthy volunteers: influence of gender, instruction, personality and placebo. *Psychopharmacology* 1991; 104: 231–236

Heimberg RG, Horner KJ, Juster HR, Safren SA, Brown EJ, Schneier FR, Liebowitz MR. Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Psychological medicine* 1999; 29

Herry C, Ferraguti F, Singewald N, Letzkus JJ, Ehrlich I, Lüthi A. Neuronal circuits of fear extinction. *The European journal of neuroscience* 2010; 31: 599–612

Hitchcock J, Davis M. Lesions of the amygdala, but not of the cerebellum or red nucleus, block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Behavioral neuroscience* 1986; 100: 11–22

Hurlemann R, Patin A, Onur OA, Cohen MX, Baumgartner T, Metzler S, Dziobek I, Galinat J, Wagner M, Maier W, Kendrick KM. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2010; 30: 4999–5007

Ji J, Maren S. Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus* 2007; 17: 749–758

Kalisch R, Korenfeld E, Stephan KE, Weiskopf N, Seymour B, Dolan RJ. Context-dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2006; 26: 9503–9511

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry* 2005; 62: 593–602

Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen H-U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International journal of methods in psychiatric research* 2012; 21: 169–184

Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL, Brown AC, Solomon KM, Marchante AN, Whalen PJ. The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behavioural brain research* 2011; 223: 403–410

Kirsch P. Oxytocin in the socioemotional brain: implications for psychiatric disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2015; 17: 463–476

Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2005; 25: 11489–11493

Kloet ER de, Voorhuis TAM, Elands J. Estradiol induces oxytocin binding sites in rat hypothalamic ventromedial nucleus. *European Journal of Pharmacology* 1985; 118: 185–186

Knickmeyer RC, Baron-Cohen S. Fetal testosterone and sex differences in typical social development and in autism. *Journal of child neurology* 2006; 21

Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, Eliava M, Khrulev S, Cetin AH, Osten P, Schwarz MK, Seeburg PH, Stoop R, Grinevich V. Evoked Axonal Oxytocin Release in the Central Amygdala Attenuates Fear Response. *Neuron* 2012; 73: 553–566

Kokras N, Dalla C. Sex differences in animal models of psychiatric disorders. *British journal of pharmacology* 2014; 171: 4595–4619

Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005; 435: 673–676

Kruijver FPM, Balesar R, Espila AM, Unmehopa UA, Swaab DF. Estrogen receptor-alpha distribution in the human hypothalamus in relation to sex and endocrine status. *The Journal of comparative neurology* 2002; 454: 115–139

Kubzansky LD, Mendes WB, Appleton AA, Block J, Adler GK. A Heartfelt Response: Oxytocin Effects on Response to Social Stress in Men and Women. *Biological Psychology* 2012; 90: 1–9

Lahoud N, Maroun M. Oxytocinergic manipulations in corticolimbic circuit differentially affect fear acquisition and extinction. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 2184–2195

Lawson EA. The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans. *Nature reviews. Endocrinology* 2017; 13: 700–709

Le Ross, McLean LM. Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: A systematic review. *The Journal of clinical psychiatry* 2006; 67

Lebron-Milad K, Milad MR. Sex differences, gonadal hormones and the fear extinction network: implications for anxiety disorders. *Biology of mood & anxiety disorders* 2012; 2: 3

LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience* 2000; 23: 155–184

Lehner M, Skórzewska A, Wisłowska-Stanek A. Sex-Related Predisposition to Post-Traumatic Stress Disorder Development-The Role of Neuropeptides. *International journal of environmental research and public health* 2021; 19

Li S, Graham BM. Estradiol is associated with altered cognitive and physiological responses during fear conditioning and extinction in healthy and spider phobic women. *Behavioral neuroscience* 2016; 130: 614–623

Lieberz J, Scheele D, Spengler FB, Matheisen T, Schneider L, Stoffel-Wagner B, Kinfe TM, Hurlmann R. Kinetics of oxytocin effects on amygdala and striatal reactivity vary between women and men. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2020; 45: 1134–1140

Lischke A, Gamer M, Berger C, Grossmann A, Hauenstein K, Heinrichs M, Herpertz SC, Domes G. Oxytocin increases amygdala reactivity to threatening scenes in females. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1431–1438

Liu J, Bisschop PH, Eggels L, Foppen E, Fliers E, Zhou JN, Kalsbeek A. Intrahypothalamic estradiol modulates hypothalamus-pituitary-adrenal-axis activity in female rats. *Endocrinology* 2012; 153: 3337–3344

MacDonald KS. Sex, receptors, and attachment: a review of individual factors influencing response to oxytocin. *Frontiers in neuroscience* 2012; 6: 194

MacDonald K, Feifel D. Helping oxytocin deliver: considerations in the development of oxytocin-based therapeutics for brain disorders. *Frontiers in neuroscience* 2013; 7: 35

Maeng LY, Milad MR. Sex differences in anxiety disorders: Interactions between fear, stress, and gonadal hormones. *Hormones and behavior* 2015; 76: 106–117

Marazziti D, Baroni S, Picchetti M, Piccinni A, Carlini M, Vatteroni E, Falaschi V, Lombardi A, Dell'Osso L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic drugs: effect of sex. *CNS spectrums* 2013; 18: 118–127

Maren S, Oca B de, Fanselow MS. Sex differences in hippocampal long-term potentiation (LTP) and Pavlovian fear conditioning in rats: positive correlation between LTP and contextual learning. *Brain Research* 1994; 661: 25–34

Maroun M, Sarussi-Elyahu A, Yaseen A, Hatoum OA, Kritman M. Sex-dimorphic role of prefrontal oxytocin receptors in social-induced facilitation of extinction in juvenile rats. *Translational psychiatry* 2020; 10

McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nature neuroscience* 2011; 14: 677–683

McCarthy MM, McDonald CH, Brooks PJ, Goldman D. An Anxiolytic Action of Oxytocin is Enhanced by Estrogen in the Mouse. *Physiology & behavior* 1996; 60: 1209–1215

Merz CJ, Kinner VL, Wolf OT. Let's talk about sex ... differences in human fear conditioning. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 2018; 23: 7–12

Merz CJ, Tabbert K, Schweckendiek J, Klucken T, Vaitl D, Stark R, Wolf OT. Neuronal correlates of extinction learning are modulated by sex hormones. *Social cognitive and affective neuroscience* 2012; 7: 819–830

Milad MR, Goldstein JM, Orr SP, Wedig MM, Klibanski A, Pitman RK, Rauch SL. Fear conditioning and extinction: influence of sex and menstrual cycle in healthy humans. *Behavioral neuroscience* 2006; 120: 1196–1203

Milad MR, Igoe SA, Lebron-Milad K, Novales JE. Estrous cycle phase and gonadal hormones influence conditioned fear extinction. *Neuroscience* 2009; 164: 887–895

Milad MR, Orr SP, Pitman RK, Rauch SL. Context modulation of memory for fear extinction in humans. *Psychophysiology* 2005 a; 42: 456–464

Milad MR, Quinn BT, Pitman RK, Orr SP, Fischl B, Rauch SL. Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005 b; 102: 10706–10711

Milad MR, Quirk GJ, Pitman RK, Orr SP, Fischl B, Rauch SL. A role for the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. *Biological psychiatry* 2007 a; 62: 1191–1194

Milad MR, Wright CI, Orr SP, Pitman RK, Quirk GJ, Rauch SL. Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological psychiatry* 2007 b; 62: 446–454

Milad MR, Zeidan MA, Contero A, Pitman RK, Klibanski A, Rauch SL, Goldstein JM. The influence of gonadal hormones on conditioned fear extinction in healthy humans. *Neuroscience* 2010; 168: 652–658

Mogi K, Ooyama R, Nagasawa M, Kikusui T. Effects of neonatal oxytocin manipulation on development of social behaviors in mice. *Physiology & behavior* 2014; 133: 68–75

Myers KM, Davis M. Mechanisms of fear extinction. *Molecular psychiatry* 2007; 12: 120–150

Nicole L, Lesage A, Lalonde P. Lower incidence and increased male:female ratio in schizophrenia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science* 1992; 161: 556–557

Nomura M, McKenna E, Korach KS, Pfaff DW, Ogawa S. Estrogen receptor- β regulates transcript levels for oxytocin and arginine vasopressin in the hypothalamic paraventricular nucleus of male mice. *Molecular Brain Research* 2002; 109: 84–94

Oberlander JG, Woolley CS. 17β -Estradiol Acutely Potentiates Glutamatergic Synaptic Transmission in the Hippocampus through Distinct Mechanisms in Males and Females. *J. Neurosci.* 2016; 36: 2677–2690

Olff M. Sex and gender differences in post-traumatic stress disorder: an update. *European Journal of Psychotraumatology* 2017; 8

Oram S, Khalifeh H, Howard LM. Violence against women and mental health. *The Lancet Psychiatry* 2017; 4: 159–170

Palanza P. Animal models of anxiety and depression: how are females different? *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2001; 25

Pallayova M, Brandeburova A, Tokarova D. Update on Sexual Dimorphism in Brain Structure-Function Interrelationships: A Literature Review. *Applied psychophysiology and biofeedback* 2019; 44: 271–284

Parsons RG, Ressler KJ. Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. *Nature neuroscience* 2013; 16: 146–153

Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *The New England journal of medicine* 2003; 349: 1443–1450

Quiñones-Jenab V, Jenab S, Ogawa S, Adan RA, Burbach JP, Pfaff DW. Effects of estrogen on oxytocin receptor messenger ribonucleic acid expression in the uterus, pituitary, and forebrain of the female rat. *Neuroendocrinology* 1997; 65: 9–17

Quirk GJ, Mueller D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 56–72

Quirk GJ, Russo GK, Barron JL, Lebron K. The Role of Ventromedial Prefrontal Cortex in the Recovery of Extinguished Fear. *J. Neurosci.* 2000; 20: 6225–6231

Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. *Biochemie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2012: 579-606

Reed V, Wittchen H-U. DSM-IV panic attacks and panic disorder in a community sample of adolescents and young adults: how specific are panic attacks? *Journal of Psychiatric Research* 1998; 32: 335–345

Rescorla RA, Heth CD. Reinstatement of fear to an extinguished conditioned stimulus. *Journal of experimental psychology. Animal behavior processes* 1975; 1: 88–96

Rescorla RA. Spontaneous recovery. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 2004; 11: 501–509

Riecher-Rössler A. Sex and gender differences in mental disorders. *The Lancet Psychiatry* 2017; 4: 8–9

Rilling JK, DeMarco AC, Hackett PD, Chen X, Gautam P, Stair S, Haroon E, Thompson R, Ditzen B, Patel R, Pagnoni G. Sex differences in the neural and behavioral response to intranasal oxytocin and vasopressin during human social interaction. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 39

Rimmele U, Hediger K, Heinrichs M, Klaver P. Oxytocin makes a face in memory familiar. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2009; 29: 38–42

Ruigrok ANV, Salimi-Khorshidi G, Lai M-C, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Tait RJ, Suckling J. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2014; 39: 34–50

RxList Inc., 2022: Femtrace. <https://www.rxlist.com/femtrace-drug.htm#clinpharm> (Zugriffsdatum: 30.04.2022)

Sack M, Spieler D, Wizelman L, Epple G, Stich J, Zaba M, Schmidt U. Intranasal oxytocin reduces provoked symptoms in female patients with posttraumatic stress disorder despite exerting sympathomimetic and positive chronotropic effects in a randomized controlled trial. *BMC medicine* 2017; 15: 40

Scharfman HE, Maclusky NJ. Estrogen and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampus: complexity of steroid hormone-growth factor interactions in the adult CNS. *Frontiers in neuroendocrinology* 2006; 27: 415–435

Scheele D, Striepens N, Kendrick KM, Schwering C, Noelle J, Wille A, Schläpfer TE, Maier W, Hurlmann R. Opposing effects of oxytocin on moral judgment in males and females. *Human brain mapping* 2014; 35: 6067–6076

Shahrestani S, Kemp AH, Guastella AJ. The impact of a single administration of intranasal oxytocin on the recognition of basic emotions in humans: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 1929–1936

Shansky RM. Estrogen, stress and the brain: progress toward unraveling gender discrepancies in major depressive disorder. *Expert review of neurotherapeutics* 2009; 9: 967–973

Shansky RM, Murphy AZ. Considering sex as a biological variable will require a global shift in science culture. *Nature neuroscience* 2021; 24: 457–464

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry* 1998; 59 Suppl 20: 22-33;quiz 34-57

Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 169–191

Soloff MS. Uterine receptor for oxytocin: Effects of estrogen. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1975; 65: 205–212

Spengler FB, Schultz J, Scheele D, Essel M, Maier W, Heinrichs M, Hurlmann R. Kinetics and Dose Dependency of Intranasal Oxytocin Effects on Amygdala Reactivity. *Biological psychiatry* 2017; 82: 885–894

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE (1970) *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

Sripada CS, Phan KL, Labuschagne I, Welsh R, Nathan PJ, Wood AG. Oxytocin enhances resting-state connectivity between amygdala and medial frontal cortex. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2013; 16

- Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, Silove D. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *International journal of epidemiology* 2014; 43: 476–493
- Stevens JS, Hamann S. Sex differences in brain activation to emotional stimuli: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuropsychologia* 2012; 50: 1578–1593
- Stockhorst U, Antov MI. Modulation of Fear Extinction by Stress, Stress Hormones and Estradiol: A Review. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2015; 9: 359
- Stoop R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron* 2012; 76: 142–159
- Striepens N, Kendrick KM, Hanking V, Landgraf R, Wüllner U, Maier W, Hurlemann R. Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. *Scientific reports* 2013; 3: 3440
- Taylor GJ, Ryan D, Bagby RM. Toward the development of a new self-report alexithymia scale. *Psychotherapy and psychosomatics* 1985; 44: 191–199
- Toth I, Neumann ID, Slattery DA. Central administration of oxytocin receptor ligands affects cued fear extinction in rats and mice in a timepoint-dependent manner. *Psychopharmacology* 2012; 223: 149–158
- Trevillion K, Oram S, Feder G, Howard LM. Experiences of domestic violence and mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2012; 7: e51740
- Tribollet E, Audigier S, Dubois-Dauphin M, Dreifuss JJ. Gonadal steroids regulate oxytocin receptors but not vasopressin receptors in the brain of male and female rats. An autoradiographical study. *Brain Research* 1990; 511
- Uvnas-Moberg K, Petersson M. Oxytocin, ein Vermittler von Antistress, Wohlbefinden, sozialer Interaktion, Wachstum und Heilung. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 2005; 51: 57–80
- Velasco ER, Florido A, Milad MR, Andero R. Sex differences in fear extinction. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2019; 103: 81–108

Vervliet B, Craske MG, Hermans D. Fear extinction and relapse: state of the art. *Annual review of clinical psychology* 2013; 9: 215–248

Weiser MJ, Foradori CD, Handa RJ. Estrogen receptor beta in the brain: from form to function. *Brain research reviews* 2008; 57: 309–320

Wigton R, Radua J, Allen P, Averbeck B, Meyer-Lindenberg A, McGuire P, Shergill SS, Fusar-Poli P. Neurophysiological effects of acute oxytocin administration: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled imaging studies. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 2015; 40: E1-22

Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2012; 9: 490–499

Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen H-C. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2011; 21: 655–679

Wolf OT. Stress and memory retrieval: mechanisms and consequences. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 2017; 14: 40–46

Young LJ, Wang Z, Donaldson R, Rissman EF. Estrogen receptor alpha is essential for induction of oxytocin receptor by estrogen. *Neuroreport* 1998; 9: 933–936

Zeidan MA, Igoe SA, Linnman C, Vitalo A, Levine JB, Klibanski A, Goldstein JM, Milad MR. Estradiol modulates medial prefrontal cortex and amygdala activity during fear extinction in women and female rats. *Biological psychiatry* 2011; 70: 920–927

Zhang J-Q, Cai W-Q, Zhou D-S, Su B-Y. Distribution and differences of estrogen receptor beta immunoreactivity in the brain of adult male and female rats. *Brain Research* 2002; 935: 73–80

Zorawski M, Cook CA, Kuhn CM, LaBar KS. Sex, stress, and fear: individual differences in conditioned learning. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 2005; 5: 191–201