

Einsamkeit und Angstgedächtnis
Geschlechts- und Einsamkeitsspezifische Amygdala-
Fehlregulation bei der Konditionierung und Extinktion von
Angstreizen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Daphne-Sophie Sassin

aus Solingen

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Rene Hurlemann, M.Sc.
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Florian Mormann

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.10.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Bonn
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Alexandra Philipsen

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Einleitung	9
1.1	Einsamkeit	9
1.1.1	Definition von Einsamkeit	9
1.1.2	Funktion von Einsamkeit	9
1.1.3	Relevanz von Einsamkeit	9
1.1.4	Einfluss von Einsamkeit auf die Gesundheit	10
1.1.5	Physiologische Korrelate von Einsamkeit	12
1.1.6	Neuronale Grundlagen von Einsamkeit	12
1.2	Angstkonditionierung und Extinktion	16
1.2.1	Grundlagen der Angstkonditionierung und Extinktion	16
1.2.2	Physiologische Korrelate von Angstkonditionierung und Extinktion	18
1.2.3	Neuronale Prozesse der Angstkonditionierung	18
1.2.4	Neuronale Prozesse der Extinktion	21
1.2.5	Geschlechtsunterschiede bei Angstkonditionierung und Extinktion	23
1.2.6	Die Rolle der Amygdala bei PTBS	25
1.2.7	Die Rolle des Geschlechts bei PTBS	26
1.2.8	Experimentelles Hervorrufen eines Traumas	27
1.3	Fragestellung	28
2.	Material und Methoden	30
2.1	Studienablauf	30
2.2	Power-Analyse	31
2.3	ProbandInnen	33
2.4	Screening und Auswahlkriterien	33
2.5	Fragebögen	34
2.6	Analyse neuroendokriner Parameter	37
2.7	fMRT-Paradigmen	37

2.8	fMRT-Datenerfassung	39
2.9	fMRT-Datenvorbereitung	40
2.10	Analyse der fMRT-Daten zur Angstkonditionierung und Extinktion	40
2.11	Physiologische Daten	42
2.12	Experimentelles Traumaparadigma	43
2.13	Statistische Analysen	43
2.14	Eigenanteil der Autorin	44
3.	Ergebnisse	45
3.1	Experimentelles Traumaparadigma	45
3.1.1	Psychiatrische Symptome und soziale Netzwerke	45
3.1.2	Psychologische und physiologische Reaktionen	48
3.1.3	Intrusive Gedanken	51
3.1.4	Hormonelle Blutparameter	53
3.2	Angstkonditionierung und Extinktion	54
3.2.1	Kontingenzbewertung	54
3.2.2	Reaktionszeiten	55
3.2.3	Hautleitfähigkeit	56
3.2.4	fMRT: Aufgaben-assozierte Aktivierungen	57
3.2.5	fMRT: Einsamkeits- und Geschlechtsinteraktionen	60
3.2.6	fMRT: Konnektivität	62
4.	Diskussion	63
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	63
4.2	Diskussion der Ergebnisse	65
4.2.1	Verhaltenspsychologische Ergebnisse	65
4.2.1.1	Physiologische und psychologische Akuteffekte	65
4.2.1.2	Traumaverarbeitung	66
4.2.2	Neuronale Ergebnisse	69
4.3	Kritik und Limitationen der Studie	72
4.4	Ausblick	74
5.	Zusammenfassung	75

6.	Abbildungsverzeichnis	77
7.	Tabellenverzeichnis	77
8.	Literaturverzeichnis	78
9.	Danksagung	101

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ANOVA	Varianzanalyse
ART	Artifact Detection Tools
AQ	Autism Spectrum Quotient
BDI	Becks Depression Inventory
BMI	Body-Mass-Index
CAN	Zentrales autonomes Netzwerk
CR	Konditionierte Reaktion
CS/CS+	Konditionierter Reiz
CS-	Nicht-konditionierter Reiz, Sicherheitssignal
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
dIPFC	Dorsolateraler Präfrontalcortex
dmPFC	Dorsomedialer Präfrontalcortex
DMN	Default-Mode-Netzwerk
DSS	Dissociative Symptoms Scale
EDA	Elektrodermale Aktivität
EEG	Elektroencephalogramm
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
FC	Angstkonditionierung (Fear Conditioning)
FE	Extinktion von Angst (Fear Extinction)
(f)MRT	(Funktionelle) Magnetresonanztomographie
FoV	Bildausschnitt (Field of View)

FPS	Durch Angst potenziertes Schreck (Fear Potentiated Startle)
F-SozU	Fragebogen zur Sozialen Unterstützung
FWHM	Halbwertsbreite
gPPI	Generalisierte psychophysiologische Interaktion
HL	High-lonely, UCLA-Score ≥ 50
HRF	Hämodynamische Antwortfunktion (Hemodynamic Response Function)
LL	Low-lonely, UCLA-Score ≤ 25
LSAS	Liebowitz Social Anxiety Scale
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interviews
MNI	Montreal Neurological Institute
MW	Mittelwert
mOFC	Medialer orbitofrontaler Cortex
mPFC	Medialer Präfrontalcortex
NEO-FFI	NEO Personality Inventory
NS	Natürlicher Reiz
PANAS	Positive And Negative Affect Schedule
PCC	Posteriorer cingulärer Cortex
FWE	Familienweise fehlerkorrigiert
PSS-10	Perceived Stress Scale
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
ROI	Regions of Interest
(r)TMS	(Repetitive) Transkranielle Magnetstimulation
RZ	Reaktionszeit

SCL	Hautleitfähigkeit (Skin Conductance Level)
SCR	Hautleitfähigkeitsreaktion (Skin Conductance Response)
SD	Standardabweichung
SIAS	Social Interaction Anxiety Scale
SNS	Social Network Size Questionnaire
SPF	Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen zur Messung von Empathie
STAI	State Trait Anxiety Inventory
TAS	Toronto Alexithymia Scale
TE	Echozeit
TR	Wiederholungszeit
UCR	Unkonditionierte Reaktion
UCS	Unkonditionierter Reiz
UKB	Universitätsklinikum Bonn
UCLA LS	UCLA Loneliness Scale
VDM	Voxel Displacement Map
vmPFC	Ventromedialer Präfrontalcortex

1. Einleitung

1.1 Einsamkeit

1.1.1 Definition von Einsamkeit

Einsamkeit ist definiert als subjektiv wahrgenommene soziale Isolation, die eine Diskrepanz zwischen den eigenen sozialen und intimen Bedürfnissen und der Quantität sowie Qualität der vorhandenen sozialen Beziehungen darstellt (Peplau, 1982; Pinquart und Sorensen, 2001; Hawkley et al., 2008). Um sich nicht einsam zu fühlen, braucht der Mensch Bezugspersonen, denen er vertrauen kann, mit denen er im sozialen Kontext interagieren kann und denen er sich verbunden fühlt (Cacioppo und Patrick, 2008). Einsamkeit hängt nicht von der tatsächlichen Anzahl der sozialen Kontakte ab, sondern stellt eine Inkongruenz zwischen gewünschtem und tatsächlichem sozialem Umgang dar (Cacioppo et al. 2015c). Daher ist die subjektive Wahrnehmung entscheidend für die Entstehung von Einsamkeit.

1.1.2 Funktion von Einsamkeit

Einsamkeit ist jedoch nicht nur ein Gefühl, sondern hat als biologisches aversives Signal die Funktion, dass sich der Mensch anderen Menschen annähert und mit ihnen in Interaktion tritt (Cacioppo und Cacioppo, 2018a). Man kann Einsamkeit daher als soziales Äquivalent zu Hunger, Durst oder physischem Schmerz ansehen (Hawkley und Cacioppo, 2010). Der Mensch sichert sich durch soziale Kompetenzen einen evolutionären Vorteil: Wer in der Lage ist, in einer Gruppe zu kommunizieren, mit anderen zu arbeiten und Beziehungen aufzubauen, der hat gute Chancen, sich fortzupflanzen und seine Gene weiterzugeben (Cacioppo et al., 2006a; Cacioppo und Hawkley, 2009). Aus diesem Grund verbindet der Mensch sein Konstrukt des Selbst unweigerlich mit sozialen Beziehungen und Identitäten (z.B. Brewer und Gardner, 1996; Leary, 1999).

1.1.3 Relevanz von Einsamkeit

Besonders durch die Arbeiten von J.T. Cacioppo ist die Einsamkeit in den Fokus der Wissenschaft gerückt und wird auch in populärwissenschaftlichen Medien immer häufiger behandelt. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass Einsamkeit ein wachsendes

Problem in der Gesellschaft der Ersten Welt darstellt. Rund ein Drittel der Menschen fühlt sich einsam, eine von 12 Personen ist schwer davon betroffen, mit steigender Tendenz (Cacioppo und Cacioppo, 2018b; McPherson et al., 2006). Durch die Covid-19-Pandemie ist die Prävalenz von Einsamkeit erneut gestiegen (Smith und Lim, 2020). Während der Covid-19-Pandemie wurde weltweit über Monate zum Social Distancing aufgerufen. Zu dieser Zeit erfüllten über 40 % der Menschen die Kriterien einer starken Einsamkeit nach der UCLA Loneliness Scale und über 60 % gaben an, sich oft sozial isoliert zu fühlen (Killgore et al., 2020a).

1.1.4 Einfluss von Einsamkeit auf die Gesundheit

Während das zeitlich begrenzte Gefühl von Einsamkeit als sinnvoll angesehen werden kann, ist die chronifizierte Einsamkeit in besonderem Maße eine Gefährdung für die Gesundheit. Jedoch kann auch eine vorübergehende Einsamkeit die psychische und physische Gesundheit beeinträchtigen (Martín-María et al., 2019).

Mehrere Längsschnittstudien legen nahe, dass Einsamkeit eine erhöhte Morbidität und Mortalität prognostiziert (Luo et al., 2012). Es besteht ein Zusammenhang zwischen Einsamkeit und kardiovaskulären Risikofaktoren bei jungen Erwachsenen, wie erhöhte Cholesterinwerte (Caspi et al., 2006), erhöhter Blutdruck (Cacioppo et al., 2002a; Hawkey et al., 2006) und erhöhter Body-Mass-Index (BMI) bzw. Adipositas (Lauder et al., 2006). Überdies erhöht sich die Gefahr eines wiederholten Schlaganfalls (Cacioppo et al., 2014). Außerdem wird Einsamkeit als präklinisches Symptom von Morbus Alzheimer diskutiert (d'Oleire Uquillas et al., 2018), wobei Einsamkeit den Fortschritt von Morbus Alzheimer und den kognitiven Abbau beschleunigt (Wilson et al., 2007; d'Oleire Uquillas et al., 2018). Auch auf das Immunsystem scheint Einsamkeit hemmend einzuwirken. Insbesondere die Aktivität der natürlichen Killerzellen ist bei einsamen Individuen herabgesetzt (Kiecolt-Glaser et al., 1984a). Zudem sind Cortisollevel in Serum und Urin signifikant höher als bei nicht-einsamen Menschen, wobei Cortisol in hohen Konzentrationen eine Herabregulation des Immunsystems bewirkt (Kiecolt-Glaser et al., 1984a; 1984b; Pressman et al., 2005). Ebenso gibt es Hinweise darauf, dass die Antikörperantwort auf Impfungen bei Einsamkeit geringer ausfällt als bei Abwesenheit von Einsamkeit (Pressman et al., 2005).

Des Weiteren ist das Gefühl von Einsamkeit mit einem schlechten Zustand der geistigen Gesundheit assoziiert und spielt bei einer Vielzahl von psychischen Symptomen und Erkrankungen eine Rolle (Kearns et al., 2015). Ein typisches Symptom, welches durch Einsamkeit verstärkt wird, ist Angst (Yanguas et al., 2018). Einsamkeit kann als Risikofaktor für Angsterkrankungen gesehen werden (Loades et al., 2020). So vermittelt Einsamkeit insbesondere bei jungen Menschen vermehrt Angstgefühle (Moeller und Seehuus, 2019), allerdings ist Angst auch im Alter mit Einsamkeit korreliert (Jakobsson und Hallberg, 2005). Ebenso gilt Einsamkeit als Risikofaktor für Depressionen. Erhöhte Einsamkeitswerte korrelieren mit depressiver Symptomatik, jedoch kann auch eine Depression das Gefühl der Einsamkeit verstärken (Cacioppo et al., 2006b). Hier liegt also eine synergetische Beeinflussung beider Faktoren aufeinander vor. In diesem Zusammenhang sei noch genannt, dass Einsamkeit die Schlafqualität herabsetzt (Cacioppo et al., 2002a), wobei Ein- und Durchschlafstörungen bei Depressionen generell auftreten können. Schlafentzug wiederum kann Einsamkeit auslösen und den Rückzug aus dem sozialen Umfeld weiter verstärken (Ben Simon und Walker, 2018). Die Suizidalität als weiteres Symptom einer Depression ist ebenso mit Einsamkeit in Zusammenhang zu bringen. So korreliert Einsamkeit mit Suizidgedanken (Rudatsikira et al., 2007), und besonders die Kombination von Einsamkeit mit Hoffnungslosigkeit erhöht das Risiko von durchgeführten Suiziden (Niu et al., 2020). Ebenso wird Einsamkeit häufig bei Schizophrenie beschrieben, wobei das Gefühl von Einsamkeit bei diesem Krankheitsbild mit dem fortschreitenden Krankheitsverlauf zunimmt (DeNiro, 1995). Bei Persönlichkeitsstörungen vom Borderline-Typ geben Betroffene generell ein höheres Maß an Einsamkeit an, als beispielsweise bei Zwangserkrankungen (Richman und Sokolove, 1992). Auch Suchterkrankte fühlen sich einsamer als der Durchschnitt der Bevölkerung (Åkerlind und Hörnquist, 1992; Mozafar Saadati et al., 2021; Polenick et al., 2019). Des Weiteren ist das Erleben von Kindheitstraumata mit Einsamkeit korreliert (Wang et al., 2022). Einsamkeit spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle als Mediator für die Entwicklung psychiatrischer Störungen im Erwachsenenalter (Shevlin et al., 2015). Ebenso ist Einsamkeit bei weiteren Traumaerkrankungen bedeutsam, wie bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) (Dagan und Yager, 2019).

1.1.5 Physiologische Korrelate von Einsamkeit

Der Einfluss von Einsamkeit auf das kardiovaskuläre System ist einer der wichtigsten Gründe für die erhöhte Morbidität und Mortalität von einsamen Menschen. Daher sind Veränderungen der regulatorischen physiologischen Mechanismen des kardiovaskulären Systems durch Einsamkeit Bestandteil vieler Studien. Piejka et al. (2021) suggerierten in ihrer Studie den ProbandInnen, dass sie zukünftig ein einsames Leben führen würden. Dies führte zu einer verminderten oder ausbleibenden Veränderung der Herzfrequenzvariabilität während Aufgaben zur Emotionsregulation, d.h. es konnte kein Abfall der Herzfrequenz in den Pausen zwischen den Aufgaben und nach Beendigung der Aufgaben festgestellt werden. Ein Abfall der Herzfrequenz wird durch den parasympathischen Nervus vagus indiziert. Eine verminderte vagale Aktivität ist positiv korreliert mit einer erhöhten Mortalität (Cole et al., 1999), welche einerseits durch das erhöhte Risiko einer koronaren Herzerkrankung (Thayer et al., 2010) zustande kommt, und andererseits beeinflusst wird durch eine verminderte Erholung von Stress (Baert et al., 2012), erhöhte Entzündungsmarker (Jarczok et al., 2015) und eine beschleunigte Zellalterung (Wilson et al., 2019). Piejka et al. (2021) konnten zeigen, dass bereits eine kurze Intervention zur Suggestion von Einsamkeit zu einer verminderten vagalen Antwort während der Verarbeitung von sozialen Reizen führen kann. Auch der Einfluss von Hormonen auf die vagale Aktivität scheint durch Einsamkeit vermindert zu sein. Das Hormon Oxytocin erhöht die autonome Kontrolle über das Herz (Norman et al., 2011), wobei es zu einer erhöhten Herzfrequenzvariabilität, d.h. erhöhter parasympathischer Kontrolle, auf der einen Seite und zu einer verkürzten Präejektionsperiode, d.h. erhöhter sympathischer Kontrolle, auf der anderen Seite führt. Je einsamer ein Mensch ist, desto geringer ist seine parasympathische Reaktivität auf intranasales Oxytocin (Norman et al., 2011). Insgesamt scheint also bei Einsamkeit ein Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems vorzuliegen, wobei das sympathische System zu überwiegen scheint.

1.1.6 Neuronale Grundlagen von Einsamkeit

Die Ergebnisse von bildgebenden Studien zeigen, dass Einsamkeit mit einer Vielzahl an neuronalen Regionen in Verbindung gebracht werden kann. Es handelt sich hierbei um

verschiedene Hirnregionen, die für die Verarbeitung von sozialen Informationen verantwortlich sind.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die Größe der Amygdala in Zusammenhang mit Einsamkeit steht. Einige Studien zeigen, dass Einsamkeit mit einem geringeren Volumen der grauen Substanz der Amygdala assoziiert ist (Düzel et al., 2019) und Menschen mit größerer Amygdala signifikant besser auf Interventionen gegen Einsamkeit ansprechen als Menschen mit kleinerer Amygdala (Ehlers et al., 2017). Zusätzlich zu einem geringeren Volumen bei Einsamkeit konnte auch eine schwächere Konnektivität zwischen der Amygdala und dem superioren Gyrus frontalis gezeigt werden (Wong et al., 2016). Eine Studie gibt jedoch Hinweise darauf, dass ein großes Volumen der Amygdala mit Einsamkeit korreliert ist (Tian et al., 2016), wobei neuere Studien das Amygdala-Volumen in Bezug auf Einsamkeit als geschlechtsspezifisch einordnen. So wurden bei einsamen Männern kleinere Amygdala-Volumen gefunden, jedoch nicht bei einsamen Frauen (Scheele et al., 2019b). Cacioppo und Hawkley (2009) zeigten außerdem, dass Hirnregionen wie Amygdala und ventrales Striatum, die bei Belohnung eine wichtige Rolle spielen, eine geringere Aktivierung bei positiven sozialen Bildern als bei positiven neutralen Bildern bei Einsamen aufweisen, was darauf hindeuten könnte, dass einsame Individuen möglicherweise weniger Freude an belohnenden sozialen Stimuli empfinden. Jedoch wurde in einer anderen Studie keine signifikante Korrelation zwischen Einsamkeit und der Aktivität des ventralen Striatums als Antwort auf positive soziale Bilder gefunden (D'Agostino et al., 2019). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese widersprüchlichen Ergebnisse bietet die Berücksichtigung der Vertrautheit des sozialen Kontexts der gezeigten Bilder. In einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)-Studie wurde gezeigt, dass einsame Personen selektiv stärker auf Bilder von nahestehenden als auf fremde Personen reagieren, was möglicherweise auf die Angst vor Entfremdung oder Ablehnung zurückzuführen ist (Inagaki et al., 2016).

Eine weitere relevante Hirnregion in Bezug auf Einsamkeit ist die Insel. Die rechte anteriore Insel wurde als Schlüsselregion zur Wahrnehmung von Einsamkeit identifiziert (Cristofori et al., 2019), und sowohl ein vermindertes Volumen der grauen (Düzel et al., 2019) als auch der weißen Substanz (Nakagawa et al., 2015) in der Insel sind mit Einsamkeit assoziiert. Der vorderen Insel wird die Selbstwahrnehmung und die interozepti-

ve Verarbeitung zugeschrieben (Eisenberger, 2012) sowie auch Vertrauen. Negative kognitive Verzerrungseffekte bei Einsamkeit können auf eine verminderte Sensibilität für interne physiologische Signale in sozialen Situationen durch die vordere Insel zurückgeführt werden, welche eine externe Aufmerksamkeitsfokussierung zur Folge haben könnte (Morr et al., 2022a). Des Weiteren halten einsame Menschen größere soziale Distanzen zu Unbekannten ein, was wiederum mit einer verringerten Aktivität in der vorderen Insula in Zusammenhang gebracht werden kann. Einsame Personen zeigen eine gestörte funktionelle Konnektivität zwischen der vorderen Insula und occipito-parietalen Regionen, was in verminderten affektiven und oxytocinergen Reaktionen auf positive soziale Interaktion resultiert (Lieberz et al., 2021). Eine gemeinsame Aktivierung der anterioren Insel mit dem anterioren cingulären Cortex (ACC) wird in Zusammenhang mit Aufmerksamkeit und Emotion gebracht. Die beiden Areale sind gemeinsam bei der Umwandlung sensorischer Eindrücke in subjektive Gefühle und Verhalten aktiv (Medford und Critchley, 2010). Cacioppo et al. (2009) stellten unter anderem fest, bei einsamen Individuen eine geringere Aktivierung durch angenehme Bilder von Menschen im Vergleich zu Objekten in einer Hirnregion vorliegt, die sowohl die rechte Amygdala, die subgenitale Region des ACC, als auch die Insula einschließt. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass die anteriore Insel und der ACC zusammen mit dem Nucleus caudatus ein neuronales Netzwerk bilden, welches bei sozialer Unsicherheit, Grübeln, Kummer und Verlangen aktiv ist (Cacioppo et al., 2013).

Ferner ist Einsamkeit negativ korreliert mit dem Volumen der grauen Substanz (Kanai et al., 2012) und mit der Dichte der weißen Substanz im linken superioren posterioren temporalen Sulcus, welcher für das Erkennen sozialer Stimuli zuständig ist (Nakagawa et al., 2015). Cacioppo und Hawkey (2009) konnten in einer fMRT-Studie zeigen, dass einsame Menschen eine erhöhte bilaterale Aktivierung des visuellen Cortex bei Präsentation von unangenehmen sozialen Bildern im Vergleich zu unangenehmen, nicht-sozialen Bildern aufweisen. Einsamkeit könnte somit zu einer Hypervigilanz gegenüber negativen sozialen Stimuli, bspw. soziale Gefahren, Zurückweisung und Ausschluss führen (Cacioppo et al., 2016). Körperlich kann dies z.B. festgemacht werden an einem erhöhten systemischen Gefäßwiderstand (Cacioppo et al., 2002a), welcher als Marker für empfundene Bedrohung angesehen werden kann (Mendes et al., 2002). Einsame machen sich im Vergleich zu nicht-einsamen Individuen mehr Sorgen darüber, ob sie von

anderen als negativ bewertet werden, und empfinden in sozialen Situationen generell ein höheres Maß an Bedrohung (Jones et al., 1981). Dies führt zu der Annahme, dass Einsamkeit zu einem schnelleren Zugang von negativen sozialen Informationen führt, was erklären würde, dass einsame Schmerz in Gesichtern sensitiver erkennen als nicht-einsame Individuen (Yamada und Decety, 2009). Zwar kann die Hypervigilanz gegenüber sozialen negativen Stimuli einen Schutzmechanismus darstellen, jedoch führt chronische Einsamkeit dazu, die Aufmerksamkeit auf vermeintliche soziale Gefahren zu lenken (Bangee et al., 2014; Cacioppo et al., 2015b) und somit unbedenkliche soziale Situationen zu verkennen. Dieser kritische Kreislauf kann dazu führen, dass sich Einsame noch weiter aus sozialen Interaktionen zurückziehen.

Neuere Studien zeigen Geschlechterunterschiede bezüglich der neuronalen Korrelate von Einsamkeit. Spreng et al. (2020) beobachteten stärkere Assoziationen zwischen Einsamkeit und Unterschieden in sowohl Hirnstruktur als auch Hirnfunktion bei Männern im Vergleich zu Frauen. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind besonders deutlich bei der funktionellen Konnektivität und der Architektur der weißen Substanz. Einsame Männer zeigen eine deutlich gesteigerte funktionelle Kommunikation im Default-Mode-Netzwerk (DMN). Das DMN scheint einerseits für das Entstehen von sogenannten diskreten Emotionen, d.h. Kernemotionen wie Angst, Trauer, Freude, wichtig zu sein (Satpute und Lindquist, 2019). Andererseits spielt das DMN bei sozialen und die eigene Person betreffenden selbst-generierten Gedanken eine Rolle (Andrews-Hanna et al., 2014). Weiter zeigen einsame Männer eine größere strukturelle Integrität des Fornix im Vergleich zu Frauen. Auch ist Einsamkeit bei Männern mit einer funktionellen Entkopplung der unteren visuell-sensorischen Netzwerke verbunden (Spreng et al., 2020). Bezüglich der Hirnstruktur zeigt sich eine stärkere negative Assoziation zwischen dem Volumen des rechten dorsomedialen Präfrontalcortex (dmPFC) und Einsamkeit bei Männern als bei Frauen. Nicht zuletzt ist auch die mikrostrukturelle Integrität der drei auf den Fornix bezogenen Leitungsbahnen und die größte ausgehende Leitungsbahn des Hippocampus, die Informationen zu höheren integrativen Hirnregionen weiterleitet, bei einsamen Männern ausgeprägter als bei einsamen Frauen (Spreng et al., 2020). Spreng et al. (2020) erklären diese Ergebnisse dadurch, dass es durch Einsamkeit zu einer Verschiebung des Gleichgewichts von neuronalen Netzwerken kommen kann. So werden sensorische Netzwerke auf einer neuronalen Verarbeitungshierarchie tendenziell niedri-

ger angesiedelt als integrative Netzwerke. Bei Männern scheint diese Verschiebung größer zu sein.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass bezüglich der Effekte von sozialer Isolation auf das Gehirn unterschiedliche Hirnareale und funktionelle Mechanismen des Hirns eine Rolle spielen (Cacioppo et al., 2015a). Im Fokus stehen die Einschätzung sozialer Bedrohung und Aversion (Amygdala, anteriore Insel, ACC), Belohnung durch soziale Stimuli (z.B. ventrales Striatum) und die Aufmerksamkeit auf die eigene Selbsterhaltung im sozialen Kontext (z.B. tempoparietale Schnittstelle, orbitofrontaler Cortex) (Bickart et al., 2012; Cacioppo et al., 2009; 2013; Eisenberger und Cole, 2012; Klumpp et al., 2012). Einsamkeit scheint die strukturelle und funktionelle Integrität verschiedener Hirnregionen in Abhängigkeit des Geschlechts unterschiedlich zu modulieren (Spreng et al., 2020).

Aufgrund der genannten Ausführungen beschäftigt sich diese Studie mit Einsamkeit im Zusammenhang mit sozialen Stimuli. Eine besondere Rolle nimmt die Angstkonditionierung und Extinktion ein.

1.2 Angstkonditionierung und Extinktion

1.2.1 Grundlagen der Angstkonditionierung und Extinktion

Die Angstkonditionierung (Fear Conditioning, FC) basiert auf den Grundlagen der klassischen Konditionierung nach dem Behavioristen Ivan Petrovich Pavlov. Pavlov zeigte in seinem bekanntesten Experiment, dass ein Hund einen neutralen Reiz, in dem Fall das Läuten einer Glocke, als Reiz für eine bevorstehende Fütterung erlernen kann (Pavlov, 2010; Yerkes und Morgulis, 1909): Er beobachtete im Rahmen seiner Studien zu Speicheldrüsen, dass Hunde bereits beim Anblick von Futter vermehrt Speichel bilden und ordnete das Hundefutter als unconditionierten Reiz (UCS) und den Speichelfluss als unconditionierte Reaktion (UCR) ein. Das Läuten einer Glocke als neutraler Stimulus (NS) hingegen löste keine spezifische Reaktion aus. Pavlov kombinierte wiederholt den UCS mit dem NS und beobachtete, dass nach kurzer Zeit das Glockenläuten allein, nun als konditionierter Reiz (CS), bereits vermehrten Speichelfluss und somit eine konditionierte Reaktion (CR) auslöste. Dieses erlernte Verhalten kann ebenso wieder umgelernt

werden, was als Extinktion bezeichnet wird: Wurde der CS (Glockenläuten) wiederholt geboten, ohne dass der UCS (Futter) folgte, erfolgte die CR (Speichelfluss) schwächer und schließlich gar nicht mehr (Yerkes und Morgulis, 1909).

Pavlov wiederholte das Experiment etwas verändert: Statt Futter auf das Glockenläuten folgen zu lassen, entschied er sich für einen aversiven UCS: die Applikation von schwacher Säure (Yerkes und Morgulis, 1909). Der Hund zeigte auf das Glockenläuten nach der Konditionierung ein schreckhaftes Verhalten. Diese Form der Konditionierung ist die Angstkonditionierung. Die Extinktion von Angst (Fear Extinction, FE) ist ebenso möglich wie die Extinktion von anderem Verhalten, jedoch wird das Angstgedächtnis in der Regel nicht ausgelöscht, wie es die eigentliche Bedeutung des Begriffs Extinktion suggeriert, sondern es wird eine neue Assoziation mit dem CS verknüpft. Diese neue Assoziation unterdrückt das vorherige gelernte Angstgedächtnis (Wotjak und Pape, 2013). In aktuellen Studien wird in der Regel ein konditionierter Reiz einem nicht-konditionierten Reiz im Sinne eines Sicherheitssignals gegenübergestellt. In diesem Fall wird der konditionierte Reiz als CS+ bezeichnet, und der nicht-konditionierte Reiz als CS- (z.B. Moratti et al., 2006; Lipp et al., 2020).

Eine große Bekanntheit bezüglich der Angstkonditionierung hat das Experiment „Little Albert“ aus 1920. Watson und Rayner (2000) erschreckten Albert, damals 11 Monate alt, jedes Mal mit einem lauten Geräusch, wenn er eine weiße Ratte streichelte. Bald wurde die Ratte zum CS und Albert wollte sie nicht mehr streicheln, sondern hatte Angst vor ihr (CR). Watson und Rayner beobachteten weiterhin, dass Albert nicht nur Angst vor der weißen Ratte, sondern auch vor anderen Dingen und Tieren hatte, die der Ratte auf die eine oder andere Art ähnlich waren, darunter ein Wattebausch, ein schwarzer Pelzmantel und ein brauner Hase. Diese Reaktion lässt sich als generalisierte Angstreaktion einordnen und zeigt als Lerntheorie mögliche Erklärungen zur Entstehung von Angsterkrankungen (Dunsmoor und Paz, 2015), unter anderem der PTBS (Lis et al., 2020; Foa et al., 1989).

1.2.2 Physiologische Korrelate von Angstkonditionierung und Extinktion

Um eine Angstreaktion physiologisch zu quantifizieren, sind die Messungen der Hautleitfähigkeit, aber auch eine Messung der Herzfrequenz oder der Veränderung der Pupillengröße gängige Methoden (Lonsdorf et al., 2017). Die elektrodermale Aktivität (EDA) kann als Hautleitfähigkeitsreaktion (SCR) oder als Hautleitfähigkeit (SCL) gemessen werden. Während sich die SCR auf die Differenz zwischen einem Wert vor dem Reiz und dem Spitzenwert des Hautleitwerts nach dem Reiz bezieht, bezieht sich die SCL wiederum auf den Durchschnitt während einer bestimmten Zeitspanne (Lykken und Venables, 1971). Die SCR wird daher üblicherweise in Konditionierungsparadigmen genutzt, bei denen konditionierte (CS+) und nicht konditionierte (CS-) Reize miteinander verglichen werden. Sie reflektiert ein emotionales Arousal und die Aktivierung des sympathischen Nervensystems als Reaktion auf neue, emotionalisierende Reize (Dawson et al., 2017). Somit bietet die SCR die Möglichkeit zu untersuchen, ob das Erlernen einer Konditionierung oder Extinktion erfolgreich war oder nicht (Jentsch et al., 2020). Die SCL hingegen wird allgemein bei der Kontextkonditionierung verwendet, bei der ein Bedrohungs-assoziiertes Kontext einem Sicherheits-assoziierten Kontext gegenüber steht (Lonsdorf et al., 2017). Die Herzfrequenz ist eines der frühen Messinstrumente von Angst, und sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall der Herzfrequenz sind als Reaktionen auf einen konditionierten Reiz beschrieben worden (Lonsdorf et al., 2017). Konditionierte Herzfrequenzänderungen scheinen das Stadium der Abwehrkaskade zu reflektieren, das während der Verarbeitung von Reizen dominant ist (Lang et al., 2016). Mithilfe der Pupillenreaktion, welche durch Eye-Tracking oder Pupillometrie erfasst werden kann, lässt sich eine konditionierte Reaktion durch psychologisches Arousal messen (Granholm und Steinhauer, 2004). Im Gegensatz zur SCR, die 1-4 Sekunden nach dem Reiz beginnt und ihren Höhepunkt nach weiteren 0,5-5 Sekunden erreicht, beginnt die Dilatation der Pupillen spätestens 0,4 Sekunden nach dem Reiz (Kuchinke et al., 2007) und unterliegt keiner Habituation (Leuchs et al., 2019).

1.2.3 Neuronale Prozesse der Angstkonditionierung

Dass die Amygdala bei der Angstkonditionierung eine wichtige Rolle einnimmt, ist durch Tiermodelle bekannt geworden (LeDoux et al., 1990; Romanski und LeDoux, 1992).

Auch beim Menschen zeigen fMRT-Studien, dass der Amygdalakomplex sowohl bei der Angstkonditionierung als auch bei der Extinktion involviert ist (Cheng et al., 2003; Knight et al., 2004). Insgesamt wird der Amygdala sowohl das konditionierte Erlernen der Angst als auch die Angstexpression zugeschrieben (Duvarci und Pare, 2014; Davis, 1992). Jedoch ist aus Metastudien bekannt, dass die Amygdala während der Angstkonditionierung eine eingeschränkte Aktivität zeigt und uneinheitlich aktiv während der Extinktion ist (Knight et al., 2004; Fullana et al., 2016; Milad et al., 2007). Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivität der Amygdala deutlich gesteigert ist, wenn den ProbandInnen ein zuvor erlernter CS gezeigt wird im Vergleich zur Präsentation eines UCS (Knight et al., 1999). Dies unterstützt die Aussage, dass die Amygdala mit dafür verantwortlich ist gelernte behavioristische Reaktionen während der Angstkonditionierung zu zeigen. Die Tatsache, dass die Aktivität der Amygdala besonders zunimmt, sobald während des Experiments Variablen geändert werden, gibt Hinweise darauf, dass die Amygdala Veränderungen von Assoziationen bezüglich verschiedener Reize verarbeitet (Knight et al., 2004). Wotjak und Pape (2013) betrachten in einer Mäusestudie die Amygdala nicht als Ganzes, sondern als Zusammenschluss ihrer Kernkomplexe. Für die Angstkonditionierung scheinen der basolaterale Kernkomplex und der zentrale Kern der Amygdala von besonderer Bedeutung zu sein. Der zentrale Kern lässt sich differenzieren in einen medialen Teil, der einer passiven Angstreaktion dient, und einen lateralen Teil, der durch Aktivierung des Neocortex eine gesteigerte Aufmerksamkeit herbeiführt und eine aktive Angstreaktion auslöst (Ciocchi et al., 2010). Die aktive und passive Angstreaktion kann durch den Einfluss des prälimbischen Cortex zusätzlich verstärkt werden. Im lateralen Teil des zentralen Kerns befinden sich des Weiteren spezielle inhibitorische Interneuronen, sogenannte ON-/OFF-Neuronen, die Teil der lernabhängigen Signalverstärkung sind und zudem Anfang und Ende des CS anzeigen (Ciocchi et al., 2010). Der basolaterale Kernkomplex hingegen verbindet Informationen aus dem Hippocampus mit dem aversiven Reiz. Während der Angstkonditionierung ist beim Menschen neben der Amygdala ebenso der Hippocampus aktiv (Knight et al., 2004). Der Hippocampus ist für die Integration von Informationen über die Lernumgebung (z.B. Geruch) verantwortlich. Er projiziert in den basolateralen Kernkomplex der Amygdala, wo schließlich die Verknüpfung mit dem aversiven Reiz erfolgt (Wotjak und Pape, 2013).

Das neuronale Netzwerk der Angstkonditionierung ist jedoch noch viel größer. In einer Metaanalyse wurden neben der Amygdala noch weitere Hirnareale als Teil des Angstnetzwerks festgestellt, nämlich der orbitofrontale Cortex, der anteriore Thalamus, das ventrale Putamen und Pallidum, das ventrale Tegmentum sowie der ACC und die anteriore Inselrinde (Etkin und Wager, 2007). In einer weiteren Metaanalyse fiel auf, dass Aktivierungsmuster in den Arealen des ACC und in der anterioren Inselrinde besonders häufig in den verschiedensten Studien genannt wurden und somit diese Regionen eine wichtige Rolle im Angstnetzwerk einnehmen dürften (Fullana et al., 2016). ACC und anteriore Inselrinde bilden zusammengekommen mit der Amygdala ein Vorderhirnnetzwerk, welches integraler und gleichzeitig regulatorischer Bestandteil des zentralen autonomen Netzwerks (CAN) ist (Valenza et al., 2020). Somit beeinflussen sie unterschiedlichste autonome Funktionen wie neuroendokrine und visceromotorische, aber auch behavioristische Reaktionen (Benarroch, 1993). Insbesondere ist das CAN auch verantwortlich für die Interozeption, die eigene Körperwahrnehmung durch Propriozeption und Viscerozeption, einschließlich interozeptiven Gefühlen höherer Ordnung wie ein subjektives emotionales Bewusstsein (Craig, 2009). ACC und anteriore Inselrinde bilden die wichtigsten corticalen Input-Output-Komponenten des CAN. Die anteriore Inselrinde ist dabei verantwortlich für die Erzeugung eines integrierten Bewusstseins für den eigenen kognitiven, affektiven und physischen Zustands, welcher im ACC erneut repräsentiert wird, um homöostatische autonome Reaktionen und Verhaltensreaktionen zu erleichtern (Fullana et al., 2016). Diese Überschneidung von Angstnetzwerk und CAN gibt eine Erklärung für die Expression von Angst durch das autonome Nervensystem, beispielsweise durch die Änderung der Herzfrequenz oder des Blutdrucks. Möglicherweise vermittelt der ACC außerdem übergeordnete Beurteilungs- und Antizipationsprozesse, die für das bewusste Erleben von Angst relevant sind (Paulus und Stein, 2006). Neben dem dorsalen ACC spielt außerdem der dmPFC eine Schlüsselrolle als neuronales Korrelat für die bewusste Bewertung von Bedrohung, was unter anderem deutlich wird durch eine Überaktivierung der beiden Regionen bei Symptomen von Angsterkrankungen wie Katastrophisierung und Grübeln (Kalisch und Gerlicher, 2014).

Zuletzt sind nicht nur Regionen relevant, die während der Angstkonditionierung aktiviert werden, sondern auch solche, die deaktiviert werden, um den Unterschied zwischen konditionierten (CS+) und nicht konditionierten Reizen (CS-) neuronal abzubilden

(Fullana et al., 2016). Fullana et al. (2016) haben ein Netzwerk aus Regionen identifiziert, in dem während der Angstkonditionierung eine Änderung der Aktivität hin zur Deaktivierung stattfindet. Dieses Netzwerk beinhaltet den ventromedialen Präfrontalcortex (vmPFC), den posterioren cingulären Cortex (PCC), den Hippocampus und den lateralen orbitofrontalen Cortex. Insbesondere die Deaktivierung des vmPFC und des PCC ist charakteristisch für das DMN. Das DMN zeigt eine geringere Aktivität bei Aufgaben, die Aufmerksamkeit benötigen im Vergleich zu Resting State Aufnahmen. Insgesamt schlussfolgern Fullana et al. (2016), dass die Miteinbeziehung des DMN als ein neuronales Korrelat der Verarbeitung des Sicherheitssignals CS- gesehen werden kann. Dies wird auch unterstützt durch Ergebnisse von früheren fMRT-Studien, in denen die These aufgestellt wurde, dass im vmPFC die Unterscheidung von CS+ und CS- stattfindet, und weiter, dass die Deaktivierung des vmPFC als Verarbeitung des CS- angesehen werden kann, unter anderem durch die Hemmung der Angstreaktion (z.B. Schiller und Delgado, 2010; Schiller et al., 2008).

1.2.4 Neuronale Prozesse der Extinktion

Auch bei der Extinktion gibt es ein neuronales Netzwerk aus unterschiedlichen Hirnregionen, das bereits in vielen Studien untersucht wurde. Wieder spielt die Amygdala, trotz ihrer uneinheitlichen Aktivität in Neuroimaging-Studien, eine wichtige Rolle. Die Extinktion von Angst beginnt damit, dass sensorische Signale von basal liegenden exzitatorischen „Fear“-Neuronen der Amygdala an den zentralen Amygdalakern weitergeleitet werden (Herry et al., 2008). Diese „Fear“-Neuronen werden durch unterschiedliche Hirnregionen modelliert. Sie werden durch den vmPFC aktiviert und durch den Hippocampus modifiziert. Die „Fear“-Neuronen inhibieren den medialen Kern der zentralen Amygdala, wodurch die Angstreaktion unterdrückt wird (Wotjak und Pape, 2013). Über den Hippocampus werden zusätzlich Neuronen des vmPFC inhibiert, welche angstverstärkend wirken. Auch hypothalamische Hormone wie Oxytocin haben einen verstärkenden Einfluss auf die Extinktion (Scholz, 2017). Neben der Amygdala sind die bereits genannten Regionen des vmPFC und des Hippocampus wesentlich für die Extinktion. Die Unterscheidung von CS+ und CS- durch den vmPFC ist nicht nur bei der Angstkonditionierung, sondern auch während der Extinktion fundamental, da sich hier die Bedeutung des

CS+ zu einem neuen Sicherheitssignal ändert (Fullana et al., 2018). Eine gegenseitige Kommunikation zwischen Hippocampus und Amygdala hingegen ist dafür verantwortlich, den Lerninhalt in einen Kontext zu betten. Dies geschieht durch hippocampale Effenzen zu den basolateralen und basomedialen Amygdalakernen und durch eine Modulation der kontextuellen Codierung des Hippocampus durch die Amygdala (Maren und Holmes, 2016). Der Hippocampus ist von entscheidender Bedeutung, um exterozeptive und interozeptive Informationen zu verarbeiten, die den Hintergrund für die Konditionierungs- und Extinktionserfahrungen bilden, z.B. wann, wo und mit wem die Erfahrungen gemacht wurden (Maren, 2001). Somit ist der Hippocampus notwendig für die Codierung und Abfrage von detaillierten kontextuellen Repräsentationen (Maren und Holmes, 2016). Die Ansicht, dass lediglich die Regionen Amygdala, vmPFC und Hippocampus als Extinktionsnetzwerk fungieren, ist jedoch überholt (Fullana et al., 2018). Stattdessen gibt es noch viele weitere Hirnregionen, die die neuronalen Korrelate der Extinktion abbilden. Während die Mitwirkung des vmPFC in der Extinktion bereits lange bekannt ist, ist die Beteiligung des dorsolateralen PFC (dlPFC) weniger gut untersucht. Die Mitwirkung des dlPFC ist mit der Annahme verknüpft, dass kognitiv-regulierende Faktoren von Emotionen eine größere Rolle bei der Extinktion als bei der Angstkonditionierung spielen (Lovibond, 2004). Die Extinktion wird einerseits als eine Form der impliziten Emotionsregulation betrachtet (Schiller und Delgado, 2010), jedoch kann sie auch als kognitive Änderungen von Überzeugungen im Langzeitgedächtnis angesehen werden (Lovibond, 2004). Es ist daher zu vermuten, dass die Extinktion höhere Prozesse wie Erwartungen und Auffassungen mit niederen Prozessen wie die selektive Aufmerksamkeit und das episodische Gedächtnis verknüpft (Fullana et al., 2018). Diese Leistung würde die Beteiligung des dlPFC während der Extinktion erklären und richtet den Fokus auf höhere kognitive neuronale Schaltkreise von Angstprozessen (LeDoux und Pine, 2016). Weiter werden bei der Extinktion Hirnregionen aktiviert, die mit Angstbewertung und Angsterfahrungen in Zusammenhang gebracht werden und dementsprechend besser im Rahmen der Angstkonditionierung bekannt sind. Hierbei handelt es sich um den dorsalen ACC und die anteriore Inselrinde (Fullana et al., 2018). Die Angstreaktionen auf den CS+ und CS- werden während der Extinktion nicht vollständig aus dem Gehirn gelöscht (Wotjak und Pape, 2013), sodass Aktivitäten in diesen Bereichen zu erwarten sind (Fullana et al., 2018).

1.2.5 Geschlechtsunterschiede bei Angstkonditionierung und Extinktion

Da Frauen ein doppelt so hohes Risiko wie Männer aufweisen, eine Angsterkrankung zu entwickeln (Velasco et al., 2019), wurde der Zusammenhang von Geschlechtsunterschieden während der Angstkonditionierung und Extinktion eingehend untersucht. Milad et al. (2006) stellten fest, dass Männer eine größere konditionierte Angstreaktion während der Angstkquisition zeigten als Frauen, ohne vergleichbare Unterschiede während der Extinktion zu finden. Allerdings zeigten Frauen in der Mitte ihres Zyklus eine verminderte Fähigkeit, ihr Extinktionsgedächtnis abzurufen, im Vergleich zu Frauen am Anfang ihres Zyklus und Männern. Im Gegensatz dazu zeigten in einer anderen Studie gesunde Frauen im Vergleich zu Männern eine stärkere Angstkonditionierung auf einen CS, der mit dem Betrachten von simulierten Panikattacken gepaart wurde. Sie wiesen eine erhöhte elektrodermale Reaktion auf und bewerteten die Erfahrung als bedrängender als Männer (Kelly und Forsyth, 2007). Eine weitere Studie konnte keine behavioralen Unterschiede zwischen den Geschlechtern während der Angstkonditionierung und Extinktion feststellen (Milad et al., 2009). Maeng und Milad (2015) erklären die unterschiedlichen Resultate unter anderem damit, dass einerseits die erwähnten Studien mit unterschiedlichen Angst-Paradigmen durchgeführt worden sind, und andererseits bei den Frauen nur teilweise der Menstruationszyklus oder die Einnahme von oralen Kontrazeptiva miteinbezogen wurde. Tatsächlich scheinen Hormone einen großen Einfluss auf die Angstverarbeitung im Gehirn zu haben, sodass ihre Schwankungen unterschiedliche Ergebnisse hervorrufen können, wie auch von Milad et al. (2006) beschrieben. Velasco et al. (2019) hat diese Auswirkungen insbesondere in Bezug auf die Extinktion zusammengetragen und bestätigt die Unterschiede im Extinktionsgedächtnis von Frauen während des gesamten Menstruationszyklus. Während Frauen mit hohem Estradiollevel gute Ergebnisse beim Abruf des Extinktionsgedächtnisses erreichen, schnitten Frauen in der Mitte ihres Menstruationszyklus mit niedrigem Estradiollevel oder Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, schlechter ab (Lebron-Milad et al., 2012). Der Einfluss von Estradiol wird auch in der physiologischen Antwort auf Angst sichtbar. Frauen mit niedrigem Estradiollevel im Speichel zeigten eine höhere Hautleitfähigkeitsreaktion während des Extinktionstrainings als Frauen mit hohem Estradiollevel (Wegerer et al., 2014). Zusammengefasst weist dies darauf hin, dass die Festigung der Extinktion durch Sexualhormone beeinflusst wird (Lebron-Milad et al., 2012). Passend dazu wird ein niedriges

Estradiollevel als Risikofaktor für die Entwicklung von PTBS angenommen (Lebron-Milad et al., 2012). Weniger klar ist die Rolle von Testosteron. Wird die Synthese von Testosteron durch Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten künstlich angehoben, wird die Extinktion gefestigt (Maeng et al., 2017), so wie es auch bei einem hohem Estradiollevel beobachtet wird. Möglicherweise entsteht dieser Effekt dadurch, dass Testosteron durch seine Umwandlung in Estradiol wirkt (Velasco et al., 2019). Betrachtet man Studien über das Testosteronlevel von PTBS-Erkrankten, findet man uneinheitliche Ergebnisse, von denen manche erhöhte und manche erniedrigte Testosteronlevel in Blut, Speichel oder Liquor im Vergleich zu Kontrollgruppen finden (Velasco et al., 2019). Ein Einfluss von Testosteron auf die Angstverarbeitung im Gehirn scheint somit wahrscheinlich, allerdings ist weitere Forschung notwendig, um die Rolle von Testosteron diesbezüglich besser zu verstehen.

Ein weiterer Unterschied von Männern und Frauen während der Angstkonditionierung und Extinktion liegt in der Aktivierung von Hirnarealen. Obwohl Männer und Frauen prinzipiell dieselben Reaktionen auf eine Angstkonditionierung und Extinktion zeigen, gibt es Hinweise darauf, dass bei den Geschlechtern unterschiedliche Hirnregionen aktiv sind, um das gleiche Verhalten auszuführen. Eine fMRT-Studie zur Angstkonditionierung und Extinktion stellte keine signifikanten Unterschiede der Hautleitfähigkeitsreaktion bei Frauen und Männern fest, aber unterschiedliche Hirnregionen des neuronalen Schaltkreises der Angst waren dabei aktiv (Lebron-Milad et al., 2012). Frauen zeigten während des Extinktionstrainings deutlich größere Änderungen in der Aktivierung der Amygdala und des dorsalen und ventromedialen ACC, während Männer beim Abruf des Extinktionsgedächtnisses eine stärkere Aktivierung des ventromedialen ACC zeigten (Lebron-Milad et al., 2012). Unterscheidet man nun Frauen nach ihrem Estradiollevel, beobachtete man bei Frauen mit hohem Estradiollevel mehr Aktivität im ACC und medialen cingulären Cortex während des Extinktionstrainings und -abrufs als bei Frauen mit niedrigem Estradiollevel und Männern (Hwang et al., 2015). Betrachtet man die funktionelle Konnektivität im Resting State, so zeigen sich Aktivierungen zwischen der Amygdala und dem dorsalen ACC bzw. dem dmPFC nach Angstkonditionierungen (Schultz et al., 2012), von denen vermutet wird, dass sie die stattfindende Festigung des Angstgedächtnisses reflektieren (Zhu et al., 2017). Männer zeigen dabei eine erhöhte Aktivität

zwischen Amygdala und vmPFC, und Frauen mit niedrigem Estradiollevel zeigen mehr Aktivität zwischen der Amygdala und dem dorsalen ACC (Engman et al., 2016).

Sowohl die Einflüsse durch Hormone als auch die Aktivierungen der verschiedenen Hirnareale machen deutlich, dass es bezüglich der Angstkonditionierung und Extinktion bei Männern und Frauen Unterschiede gibt, die es zu beachten gilt.

1.2.6 Die Rolle der Amygdala bei PTBS

Es ist unübersehbar, dass die Amygdala bei Männern genauso wie bei Frauen eine zentrale Rolle bei der Entstehung, Expression und Aufrechterhaltung von Angst spielt. Der Schluss liegt nahe, dass sie ebenso bei Traumaerkrankungen wie der PTBS von großer Wichtigkeit ist. In dieser Arbeit wird die PTBS näher betrachtet, daher soll sie hier kurz skizziert werden. Die PTBS ist eine Reaktion, die innerhalb von einigen Monaten nach einem traumatischen und emotional belastenden Ereignis auftreten kann, welches entweder beobachtet oder selbst erlebt wurde. Die Diagnose wurde erstmalig bei Wehrdienstleistenden gestellt, die aus Kriegsgebieten nach Hause zurückkehrten (Riffer, 2017). Typische Symptome sind Hyperarousal, die Vermeidung traumaassoziierter Reize sowie außerdem Intrusionen, welche definiert sind als ungewollte Flashbacks, d.h. Wiedererlebnisse des Traumas, die sich beim Auftreten so real anfühlen, als würde das Erlebte in Echtzeit stattfinden. Die PTBS kann eingeordnet werden als Gedächtnisstörung, bei der eine verminderte Integration der traumatischen Ereignisse in das autobiografische Gedächtnis vorliegt (Brewin, 2014). Ein Erklärungsmodell der PTBS beschreibt die Ausbildung eines Traumagedächtnisses, indem die Angstverarbeitung statt vom Thalamus über eine corticale Schleife zu der Amygdala auf direktem Wege vom Thalamus zur Amygdala stattfindet (Wessa und Flor, 2002). So entstehen unbewertete Fragmente von Gedächtnisinhalten, die in keinen Gesamtzusammenhang eingeordnet sind. Die Erinnerungen an das Trauma werden also auf einer bewussten Ebene unterdrückt und können im Alltag nicht geordnet abgerufen werden, sondern werden durch Trigger ungewollt als Flashbacks hervorgeholt (Ehlers und Clark, 2000). Die Symptome der PTBS können teilweise durch eine erhöhte Amygdala-Reaktivität erklärt werden (Brashers-Krug und Jorge, 2015), da die Amygdala verantwortlich ist für die Festigung von Erinnerungen an emotional erregende Erfahrungen (McGaugh, 2004). Ist die

Amygdala in einem hyperaktiven Zustand, ist die Extinktion von Angst beeinträchtigt (Milad et al., 2009), was zur Aufrechterhaltung der Angstsymptome beiträgt. Der Fokus der Hyperaktivität liegt insbesondere in der basalen Amygdala (Etkin und Wager, 2007) und geht typischerweise einher mit einer Hypoaktivität des Hippocampus und des vmPFC (Etkin und Wager, 2007). Es wird angenommen, dass die erhöhte Amygdala-Aktivität durch eine verminderte Inhibition des ACC auf die Amygdala zustande kommt (Brashers-Krug und Jorge, 2015). Der Zusammenhang zwischen dem Hyperarousal durch intrusive Symptome und der Hyperaktivität der Amygdala ist gut belegt (Koek et al., 2014). Aber auch ohne dass akut eine Intrusion vorliegt, konnte eine erhöhte Aktivität der Amygdala im Resting State des fMRT bei Kriegsveteranen mit PTBS im Vergleich zu Kriegsveteranen ohne PTBS festgestellt werden (Yan et al., 2013). Interessanterweise ist inzwischen nicht nur die erhöhte Amygdala-Aktivität als Reaktion auf ein traumatisches Ereignis als Risikofaktor für die Ausbildung einer PTBS identifiziert worden, sondern möglicherweise auch die erhöhte Amygdala-Aktivität als Reaktion auf negative emotionale Reize generell (McLaughlin et al., 2014). Dieses Erkenntnis birgt das Potenzial eines präventiven Ansatzes, da Menschen mit erhöhter PTBS-Vulnerabilität identifiziert werden können, bevor eine PTBS entsteht. Zusammenfassend finden sich bei PTBS-Erkrankten strukturelle und funktionelle Veränderungen in der Amygdala (Velasco et al., 2019), aber auch in anderen angstassoziierten Hirnarealen.

1.2.7 Die Rolle des Geschlechts bei PTBS

Christiansen und Berke (2020) haben in einer Metaanalyse von 19 Studien verschiedene Auswirkungen auf PTBS durch das Geschlecht zusammengetragen. Dabei nennen sie Geschlechterrollen, genetische Prädisposition und Hormone als wichtigste Einflüsse, die zusammengenommen dazu führen, dass Frauen ein höheres PTBS-Risiko aufweisen als Männer. Passend dazu weist Männlichkeit per se keine eindeutige Assoziation mit PTBS auf. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Testosteron anxiolytische Effekte aufweist, wodurch die Reaktion auf Stress und Trauma gedämpft werden könnte (McHenry et al., 2014). Jedoch sind männliche Ideale und der Stress durch die männliche Geschlechterrolle durchaus mit PTBS assoziiert (Christiansen und Berke, 2020). Auch der Einfluss von weiblichen Geschlechtshormonen ist deutlich: Frauen mit PTBS

zeigen Symptomschwankungen über ihren Menstruationszyklus hinweg, wobei sie signifikant mehr Symptome, insbesondere Depressionen und phobische Ängste, während der frühen Follikelphase im Vergleich zur mittleren Lutealphase aufweisen (Glover et al., 2012; Nillni et al., 2015). Im Gegensatz zu Frauen ohne PTBS schneiden Frauen mit PTBS bei Extinktionsaufgaben schlechter während ihrer Lutealphase mit hohem Estradiol- und Progesteronlevel ab (Pineles et al., 2016). Liegt keine PTBS vor, schneiden Frauen generell schlechter bei Extinktionsaufgaben ab, wenn ihr Estradiollevel niedrig ist (Lebron-Milad et al., 2012).

1.2.8 Experimentelles Hervorrufen eines Traumas

In unserer Studie nutzen wir das Trauma-Film-Paradigma, um in gesunden ProbandInnen experimentell Stresssymptome einer PTBS, insbesondere die pathognomonischen Intrusionen, hervorzurufen. Das Trauma-Film-Paradigma wurde bereits in den 1960er Jahren entwickelt (Lazarus, 1964) und wurde über die Jahre in über 70 Studien validiert (James et al., 2016). Es untersucht abweichendes Verhalten der gesunden ProbandInnen, um Prozesse, die für die Entstehung einer PTBS verantwortlich sind, zu analysieren (James et al., 2016). Die ProbandInnen zeigen während und nach dem Schauen eines Trauma-Films ein physiologisches Arousal, messbar an der Hautleitfähigkeit (Lang et al., 1998), außerdem eine negative Stimmungslage und Wahrnehmung sowie intrusive Gedanken, d.h. ungewollte Erinnerungen an Details des Trauma-Films (Butler et al., 1995; Holmes et al., 2004; James et al., 2016; Weidmann et al., 2009). Letztere Symptome werden in der Regel anhand eines Tagebuchs abgefragt. Während die Symptome einer PTBS ohne therapeutische Behandlung jahrelang persistieren, sind sie nach einem experimentellen Trauma nur stunden- oder tagelang vorhanden (Holmes et al., 2004; James et al., 2016). Die Gründe für die Entstehung von starken PTBS-Symptomen bei einzelnen Menschen sind Gegenstand der Forschung. Scheele et al. (2019a) untersuchten den Einfluss von Oxytocin auf die Intrusionenentstehung und bestätigten in ihrer Studie, dass die bekannten prosozialen und angstlösenden Effekte von Oxytocin abhängig von Kontextfaktoren sind. So konnte durch Oxytocin die Anzahl von Intrusionen gesenkt werden, wenn die Verarbeitung des Traumas durch vermehrtes offenes Erzählen (Trauma Disclosure) stattfand. Fand dies nicht statt, hatte auch Oxytocin

keinen mäßigenden Einfluss auf die Intrusionenanzahl. Auch konnte Oxytocin die stressabbauende Wirkung durch soziale Unterstützung verstärken, jedoch wurden ebenso subjektive Gefühle von psychosozialen Stress verstärkt, wenn die soziale Unterstützung nicht verfügbar war (Scheele et al., 2019a). Da das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für PTBS darstellt, wurde in mehreren Studien der Einfluss des Geschlechts auf das Hervorrufen von experimentellen Traumata untersucht. Jedoch konnte kein eindeutiger Einfluss des Geschlechts auf die Anzahl der Intrusionen (Wessel et al., 2008) oder auf Unterschiede zwischen willkürlichen und unwillkürlichen Erinnerungen an das Trauma festgestellt werden (Kamboj et al., 2014). Allerdings beobachteten Kamboj et al. (2014) einen Geschlechtseffekt in Bezug auf geschlechtsassoziierte Charaktereigenschaften und die Intrusionenanzahl. Ein hoher Sinn an Gemeinschaftlichkeit war assoziiert mit weniger Intrusionen bei männlichen Probanden, während Probandinnen mit einem hohen Sinn an Gemeinschaftlichkeit mit einer schlechteren Leistung in einer Aufgabe zu willkürlichen Erinnerungen abschnitten (Kamboj et al., 2014). Da eine geringere Spezifität die Vergangenheit zu erinnern assoziiert ist mit mehr Intrusionen (Belcher und Kangas, 2015), kann ein hoher Sinn an Gemeinschaftlichkeit als Risikofaktor für die Entwicklung von einem maladaptiven emotionalen Gedächtnis mit übermäßiger Enkodierung von sensorischen Informationen bei Männern und reduzierter Enkodierung von willkürlichem Gedächtnis bei Frauen angesehen werden (James et al., 2016).

1.3 Fragestellung

Es gibt bereits Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Einsamkeit und Traumaerkrankungen wie PTBS beschäftigen. Dagan und Yager (2019) postulieren, dass Einsamkeit eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von PTBS spielt. Dies ist unter anderem dadurch zu stützen, dass, wie bereits erwähnt, Einsamkeit zu einer Hypervigilanz gegenüber negativen sozialen Stimuli und gegenüber sozialen Gefahren führen kann (Cacioppo et al., 2016). Daraus schließen wir, dass einsame Menschen besonders empfänglich für Traumata sind, und möglicherweise anfälliger für intrusive Gedanken sein könnten als nicht-einsame Menschen. Da es große Überschneidungen der relevanten Hirnareale in Bezug auf Einsamkeit auf der einen und Angstkonditionierung und Extinktion auf der anderen Seite gibt, evaluieren wir insbe-

sondere die Aktivität von Amygdala, Insel und ACC vor der Traumatisierung durch ein experimentelles Trauma-Paradigma in einer Angstkonditionierungs- und Extinktionsaufgabe. Wir erwarten, dass wir die Anfälligkeit von einsamen Menschen für intrusive Gedanken bereits vor der Traumatisierung prospektiv in Trauma- und Einsamkeitsassoziierten neuronalen Netzwerken im Rahmen einer Angstkonditionierung nachweisen können. In der vorliegenden Studie rekrutierten wir daher 82 gesunde Freiwillige, die wir in eine einsame (HL-) Gruppe und eine nicht-einsame (LL-) Gruppe aufteilten. Wir führten mit den ProbandInnen zunächst eine Angstkonditionierung und Extinktion durch. Im Anschluss erfolgte ein experimentelles Trauma-Paradigma, um den Einfluss von Einsamkeit und Geschlecht auf die Entstehung von intrusiven Gedanken zu beobachten. Als erste Hypothese stellen wir auf, dass durch das Trauma-Paradigma ein Arousal in allen ProbandInnen ausgelöst wird, welches unabhängig von Einsamkeit und Geschlecht ist. Dies wird anhand von physiologischen Daten (der Hautleitfähigkeit bzw. -response, Pupillengröße), dem Abfragen des positiven und negativen Affekts und von Angst mithilfe von Fragebögen und dem Oxytocin-Level im Speichel vor und nach dem Trauma-Film analysiert. Zu der Annahme eines Arousals unabhängig von Einsamkeit und Geschlecht führt uns die Tatsache, dass bereits in früheren Studien kein signifikanter Unterschied zwischen Einsamen und Nicht-Einsamen bezüglich physiologischer Daten wie Hautleitfähigkeit (Piejka et al., 2021), oder lediglich widersprüchliche Daten wie beim Cortisol-Level im Speichel (vgl. Cacioppo et al., 2000 und Cacioppo et al., 2002b) gefunden wurden. Es stellt sich jedoch im Anschluss die Frage, ob das erlebte traumatisierende Ereignis auf unterschiedliche Weise verarbeitet wird, in diesem Fall abhängig von Einsamkeit und Geschlecht. Dafür fragten wir in einem Online-Tagebuch in den drei Tagen nach der Traumaexposition das Auftreten von Intrusionen und den Wunsch nach bzw. tatsächlich geführten Gesprächen über das Erlebte (Trauma Disclosure) ab. Wir stellen die Hypothese auf, dass sowohl Einsamkeit als auch Geschlecht Auswirkungen auf die Entstehung von Intrusionen nach dem Trauma-Film-Paradigma haben. Es ist anzunehmen, dass einsame Menschen mehr Intrusionen erleben als ihre nicht-einsamen Äquivalente und dass dieser Effekt vom Geschlecht der ProbandInnen moderiert wird. Zu dieser Hypothese führen uns die Tatsachen, dass Einsamkeit die induzierten PTBS-Symptome aufrecht erhält (Dagan und Yager, 2019) und dass das Geschlecht in Bezug auf den Gemeinschaftlichkeitssinn einen großen Einfluss auf die Entstehung

von Intrusionen hat (Kamboj et al., 2014). Zuletzt erwarten wir, ebenso Unterschiede bei der Angstkonditionierung und der Extinktion aufgrund von Geschlecht und Einsamkeit zu beobachten, die jedoch lediglich auf einer neuronalen Ebene und nicht auf einer physiologischen Ebene (Hautleitfähigkeit) auftreten. Wir nehmen an, dass Einsamkeit keine veränderte SCR-Antwort nach sich zieht (vgl. Piejka et al., 2021), jedoch zu einer erhöhten Aktivität in Hirnregionen führt, die sowohl mit Angst als auch mit Einsamkeit assoziiert sind. Für Angst (Fullana et al., 2016) und Einsamkeit (Düzel et al., 2019; Cacioppo und Hawkley, 2009) sind dabei Amygdala, Insel und ACC zu nennen. Aufgrund der Hypervigilanz gegenüber negativen sozialen Stimuli (Cacioppo et al., 2016) erwarten wir, dass eine Aktivierung insbesondere bei sozialen Reizen auftreten wird. Wir erwarten, dass die Effekte der Einsamkeit im neuronalen Angstnetzwerk geschlechtsspezifisch vermittelt werden.

2. Material und Methoden

Beim Studiendesign des vorliegenden Experiments handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, fMRT-gestützte Querschnittsstudie, die den Standard der zugrundeliegenden ärztlichen Ethik erfüllt und den Vorgaben gemäß der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki entspricht. Der Ethikantrag bezüglich dieser Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt (Anerkennung Nr. 248/16). Die Beschreibung des Materials und der Methoden erfolgt angelehnt an die Publikation der Studie von Morr et al. (2022b).

2.1 Studienablauf

Vor den eigentlichen Testungen erfolgte ein Screening, in welchem Daten über die medizinische Vorgeschichte sowie demographische Daten der ProbandInnen erhoben wurden. Zusätzlich zu multiplen Fragebögen führten wir während der Testung einen fMRT-Scan durch. Dieser beinhaltete einen hochauflösenden strukturellen Scan und ein Paradigma für Angstkonditionierung und Extinktion (FC/FE), wie bereits von Eckstein et al. (2015) genutzt. Nach dem fMRT-Scan nahmen die ProbandInnen an einem experimen-

tellen Traumaparadigma nach Scheele et al. (2019a) teil. Während des FC/FE- und des Traumaparadigmas erfolgte eine Messung von physiologischen Daten (z.B. Hautleitfähigkeit). Die Beurteilung von Schlafqualität und intrusiven Gedanken erfolgte durch ein Onlinetagebuch, welches über die folgenden drei Tage geführt wurde. Blutproben zur Erfassung der Hormone Estradiol, Progesteron und Testosteron wurden vor dem fMRT-Paradigma abgenommen. Speichelproben zur Oxytocin-Messung wurden vor dem fMRT-Scan zur Erfassung von Basiswerten sowie vor und nach dem experimentellen Traumaparadigma entnommen. Ein Überblick über das Studienprotokoll bietet Abb. 1.

2.2 Power-Analyse

Um eine a-priori-Power-Analyse für das Projekt durchzuführen, nutzten wir G*Power 3. Die Power-Analyse basierte auf der Effektgröße, die in einer fMRT-Studie zur neuronalen Verarbeitung sozialer Reize als eine Funktion der wahrgenommenen sozialen Isolation enthalten ist (Cacioppo et al., 2009). Cacioppo et al. beobachteten eine Korrelation von $r = -0,46$ mit dem UCLA-Score von ProbandInnen für die Reaktivität des ventralen Striatums auf positive soziale Reize. Um diesen Effekt der Einsamkeit auf die neuronale Verarbeitung zuverlässig zu replizieren (mit einem $\alpha = 0,05$ und power = 0,99), mussten mindestens 71 ProbandInnen getestet werden. In Anbetracht von möglichen Drop-outs planten wir mindestens 80 ProbandInnen zu testen.

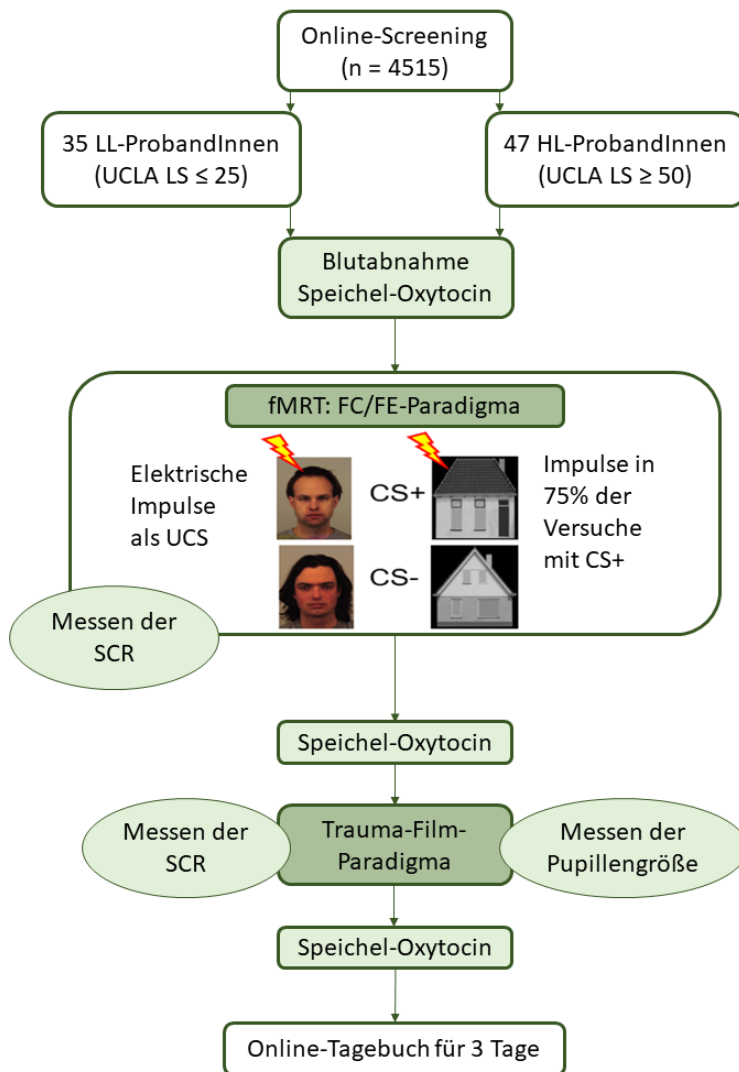


Abb. 1: Schematische Darstellung des Studienprotokolls. Die Studienteilnehmenden wurden über einen Online-Fragebogen rekrutiert ($n = 4515$). Von den geeigneten 97 ProbandInnen mussten 15 Teilnehmende in einem Screening über die medizinische inklusive psychiatrische Vorgeschichte ausgeschlossen werden, sodass eine Stichprobe von 82 gesunden ProbandInnen (38 Frauen, 44 Männer, Durchschnittsalter \pm Standardabweichung $26,39 \pm 5,83$ Jahre) eingeschlossen wurde. Es folgte ein fMRT-Scan mit einem hochauflösenden strukturellen Scan und einem Angstkonditionierungs- (FC) und Extinktions-Paradigma (FE). Daraufhin wurde den ProbandInnen ein Trauma-Film gezeigt. Während des FC/FE- und Traumaparadigmas wurden physiologische Daten erhoben (Hautleitfähigkeitsreaktion = SCR und Pupillengröße). Um intrusive Gedanken zu messen, füllten die ProbandInnen Online-Tagebücher über die folgenden 3 Tage aus. Weitere Abkürzungen: CS+ – konditionierter, angstbesetzter Reiz; CS- – nicht konditionierter Reiz, Sicherheitssignal; HL – einsam, high-lonely; LL – nicht-einsam, low-lonely; UCLA LS – UCLA Loneliness Scale, UCS – unkonditionierter Reiz. Grafik angelehnt an Morr et al. (2022b).

2.3 ProbandInnen

Die Rekrutierung der ProbandInnen erfolgte über einen Onlinefragebogen, in welchem wir den Score auf der UCLA Loneliness Scale (UCLA LS) ermittelten und Ein- und Ausschlusskriterien abfragten. Der Fragebogen wurde über Aushänge und in sozialen Netzwerken beworben. Es gab insgesamt 4515 Teilnehmende, von denen 97 die Einschlusskriterien erfüllten und für ein Screening eingeladen wurden. 15 der 97 ProbandInnen mussten aufgrund der Einnahme von psychiatrischer Medikation oder dem Fernbleiben der Folgetermine ausgeschlossen werden, sodass eine Stichprobe von 82 gesunden ProbandInnen, 38 Frauen und 44 Männern, im Durchschnittsalter von 26,39 Jahren (mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 5,83$) in die Studie eingeschlossen werden konnte. Die Teilnahme an der Studie erfolgte nach ausführlicher Aufklärung freiwillig und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden. Die Bestätigung der Aufklärung und die Einverständniserklärung zur Teilnahme der ProbandInnen wurden schriftlich eingeholt. Die ProbandInnen erhielten nach Abschluss der Studie eine monetäre Aufwandsentschädigung sowie ihre eigenen MRT-Aufnahmen, sofern gewünscht.

Die Einschlusskriterien der ProbandInnen beinhalteten unter anderem einen hohen oder niedrigen Score auf der UCLA LS. Die UCLA LS ist ein weit verbreitetes Instrument zur Messung von Einsamkeit (Russell et al., 1980), eine ausführliche Beschreibung dazu in Kapitel 2.5 *Fragebögen*. ProbandInnen mit UCLA-Scores ≥ 50 wurden als einsam (high-lonely = HL) und ProbandInnen mit UCLA-Scores ≤ 25 als nicht-einsam (low-lonely = LL) definiert, letztere dienten somit als Kontrollgruppe. Die Scores ≥ 50 und ≤ 25 liegen jeweils mindestens eine Standardabweichung oberhalb bzw. unterhalb des Mittelwerts von Studenten auf der UCLA LS (Killgore et al., 2020b). Der Gruppe HL wurden insgesamt 47 ProbandInnen zugeteilt, davon 20 weiblich und 27 männlich, der Gruppe LL wurden 35 ProbandInnen zugeteilt, davon 18 weiblich und 17 männlich.

2.4 Screening und Auswahlkriterien

Am Anfang des Screenings wurden die ProbandInnen, die im Online-Fragebogen UCLA-Scores von ≥ 50 oder ≤ 25 erreicht hatten, ausführlich über die Studie aufgeklärt und erhielten eine umfassende Probandeninformation. Daraufhin wurde eine schriftliche

Einwilligungserklärung eingeholt. Es folgte der Ausschluss von aktuellen oder ehemaligen körperlichen und psychischen Erkrankungen mithilfe eines Fragebogens zur medizinischen Vorgeschichte sowie des Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) 4 (Sheehan et al., 1998). Ein Einschluss in die Studie konnte nur erfolgen, wenn keine Einnahme aktueller Medikation mit Ausnahme von Kontrazeptiva und Schilddrüsenpräparaten vorlag. Darüber hinaus wurde die MRT-Tauglichkeit der ProbandInnen sichergestellt: Die ProbandInnen hatten eine normale oder normal-korrigierte Sehstärke, keine Klaustrophobie und kein Metall im oder am Körper mit der Ausnahme, dass eine MRT-Tauglichkeit nachgewiesen werden konnte. Sie hatten auch keine großflächigen Tattoos sowie kein permanentes Make-Up. Die ProbandInnen wurden darüber informiert, dass sie über mögliche Zufallsbefunde im MRT aufgeklärt werden. Frauen wurden über die Möglichkeit einer Schwangerschaft abgefragt und vor der MRT-Testung wurde zusätzlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Alle ProbandInnen füllten während des Screenings eine Reihe von Fragebögen aus, die sich auf die Soziodemographie, Anamnese, Gesundheitsverhalten, die Größe ihres sozialen Netzwerkes, Filme mit Gewalt und den Gebrauch von sozialen Medien bezogen.

2.5 Fragebögen

Alle Fragebögen wurden mit der Software Qualtrics (Provo, USA) dargestellt und beruhen auf Selbsteinschätzung. Um zu evaluieren, wie einsam sich die ProbandInnen fühlen, nutzten wir die UCLA LS, da es sich um ein weit verbreitetes, reliables und valides Instrument zur Messung von Einsamkeit handelt (Hawkley et al., 2005). Der UCLA LS ist ein Fragenkatalog mit 20 Items (10 positiv, 10 negativ gerichtet), der die Gefühle sozialer Isolation und die Unzufriedenheit mit den eigenen sozialen Interaktionen misst (Russell et al., 1980). Die Items lassen sich in die Gruppen Isolation, beziehungsbezogene Verbundenheit und kollektive Verbundenheit einteilen, sodass einerseits die individuelle Analyseebene und andererseits das soziale Selbst in einem beziehungsbezogenen und kollektiven Kontext miteinbezogen werden (Hawkley et al., 2005). Beispiele dieser Items lauten: „Keiner kennt mich wirklich gut“ (Isolation), „Es gibt Leute, an die ich mich jederzeit wenden kann“ (beziehungsbezogene Verbundenheit), „Ich fühle mich zu einem Freundeskreis gehörig“ (kollektive Verbundenheit). Die ProbandInnen geben bei

der UCLA LS an, wie häufig die Aussagen über Einsamkeit auf die eigene Person zutreffen (1 = nie, 2 = selten, 3 = häufig, 4 = immer) und diese Scores werden wenn notwendig umgepolt und schließlich zu einem aufaddiert (Cronbachs $\alpha = 0.88$) (Cacioppo et al., 2009). Ein hoher Summenscore steht dabei für Einsamkeit. Wie bereits beschrieben wurden lediglich ProbandInnen mit UCLA-Scores ≥ 50 und ≤ 25 in die Studie miteinbezogen, um eine einsame Gruppe (HL) mit einer nicht-einsamen Gruppe (LL) vergleichen zu können. Die UCLA LS wurde ursprünglich als eindimensionales Messinstrument konzipiert, um subjektive Einsamkeit zu messen, und wird in dieser Arbeit ebenso verwendet. Jedoch wird sie von vielen Autoren aufgrund der Gruppeneinteilung als bis zu dreifaktoriell genutzt (Döring und Bortz, 1993). Die UCLA LS hat geeignete testtheoretische Eigenschaften für die deutsche Population (Döring und Bortz, 1993).

Im Screening erhoben wir eine Reihe von Fragebögen, angefangen mit dem Becks Depression Inventory (BDI) II (Beck et al., 1961), ein reliabler und valider 21-Item Fragebogen, der unterschiedliche kognitive und physische Symptome einer Depression evaluiert (Shahid et al., 2012). Der BDI-Fragebogen wurde ursprünglich erstellt, um den Schweregrad einer Depression festzustellen. Er enthält pro Item vier unterschiedliche Aussagen, wovon die Option ausgewählt werden soll, die den Befragten am besten repräsentiert (Shahid et al., 2012). Wir untersuchten die Symptome einer Depression im Screening, um depressive ProbandInnen auszuschließen. Die depressive Symptomatik wurde analysiert, da PTBS und Depressionen häufige Komorbiditäten sind (Brady et al., 2000). Ferner sind Einsamkeit und Depressionen positiv korreliert (Cacioppo et al., 2006b). Ebenso ist eine Vorgeschichte von Misshandlungen in der Kindheit wie emotionaler Missbrauch und emotionale Vernachlässigung mit Einsamkeit korreliert (Nenov-Matt et al., 2020). Ein Kindheitstrauma fragten wir mit dem Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) ab (Bernstein et al., 1994). Dieses Instrument deckt physische und emotionale Misshandlung, emotionale Vernachlässigung, sexuellen Missbrauch und physische Vernachlässigung während der Kindheit reliabel und valide ab (Bernstein et al., 1994).

Die weiteren Fragebögen im Screening sind im Folgenden aufgelistet. Wir beurteilten Stress mit der Perceived Stress Scale (PSS-10) (Cohen et al., 1983), Empathie mit dem Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen zur Messung von Empathie (SPF) (Paulus, 2009), soziale Unterstützung mit dem Fragebogen zur Sozialen Unterstützung, kurze

Version K-14 (F-SozU) (Fydrich et al., 2009) sowie die Größe des sozialen Netzwerks durch den Social Network Size Questionnaire (SNS) (Cohen, 1997). Wir betrachteten die Angst vor sozialer Interaktion mithilfe der Social Interaction Anxiety Scale (SIAS) sowie die soziale Phobie mit der Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) (Mattick und Clarke, 1998; Liebowitz, 1987), autistische Züge mit dem Autism Spectrum Quotient (AQ) (Baron-Cohen et al., 2001) sowie Alexithymie mithilfe der Toronto Alexithymia Scale (TAS) (Taylor et al., 1985). All diese Werte konnten für spätere Analysen als Kontrollvariablen genutzt werden.

Um die experimentelle Traumatisierung beurteilen zu können, wurden weitere Fragebögen herangezogen. Das Arousal nach dem Traumaparadigma beurteilten wir, indem wir vor und nach dem experimentellen Traumaparadigma den positiven und negativen Affekt mit dem Positive And Negative Affect Schedule (PANAS) erhoben (Watson et al., 1988). PANAS besteht aus zwei 10-Item Stimmungsskalen und ist ein reliables und valides Messinstrument, um den positiven und negativen Affekt zu bestimmen (Crawford und Henry, 2004). Es ist bekannt, dass Einsamkeit positiv mit negativem Affekt assoziiert ist, während sie negativ mit positivem Affekt assoziiert ist (Chen et al., 2021). Trauma führt zu einem größeren negativen Affekt und zu einem geringeren positiven Affekt (Weiss et al., 2018). Nach dem Traumaparadigma wurden ferner dissoziative Symptome, beispielsweise Gedächtnislücken, Depersonalisation, Derealisation und kognitives bzw. behaviorales Wiedererleben, auf der Dissociative Symptoms Scale (DSS) (Stiglmayr et al., 2003) erhoben. Die DSS ist ein reliables und valides Instrument, um gegenwärtige dissoziative Zustände sowie das Maß der aversiven inneren Anspannung zu beurteilen (Stiglmayr et al., 2003). Sie enthält 21 Items, um Dissoziationen abzufragen, und ein Item, um die innere Anspannung zu ermitteln, wobei die Items auf die letzten sieben Tage bezogen werden und von 0% (nie) bis 100% (konstant) bewertet werden können (Stiglmayr et al., 2010). Posttraumatische dissoziative Zustände sind ein Risikofaktor für die Entwicklung für PTBS und sind daher ein relevanter Faktor, um das Ausmaß der Vulnerabilität für PTBS zu bestimmen. Vor und nach dem Traumaparadigma wurde ebenso Angst mithilfe des State Trait Anxiety Inventory (STAI) abgefragt (Spielberger, 2010). In diesem Fragebogen werden Gefühle von Besorgnis, Anspannung, Nervosität und Sorge erhoben, wobei körperliche Gefahr und psychische Belastung zu höheren Scores führen. Er lässt zudem eine Unterscheidung zwischen einem

temporären Zustand von Angst und einem generellen Persönlichkeitszug Angst zu (Spielberger, 1983).

2.6 Analyse neuroendokriner Parameter

Die Speichelproben zur Oxytocinmessung wurden mithilfe einer kommerziellen Watterolle (Salivette®, Sarstedt, Deutschland) gewonnen und sofort nach der Entnahme gekühlt. Die Proben wurden für 2 Minuten mit einer Geschwindigkeit von 4,000 U/min zentrifugiert und bei -80 °C gelagert, bis sie mit einem ELISA-Kit (ENZO Life Sciences GmbH, Lörrach, Deutschland) mit einer Nachweisgrenze von 15 pg/ml analysiert wurden. Die Intra- und Inter-Assay-Präzision lagen bei 7,4 % und 11,22 %.

Vor der fMRT-Testung wurden Blutproben abgenommen, um Estradiol, Progesteron und Testosteron zu messen. Estradiol und Testosteron wurden nach Herstelleranweisung (Siemens Healthineers, Eschborn, Deutschland) mit vollautomatischen homogenen chemilumineszenten Sandwich-Immunoassays basierend auf der LOCI™-Technik mit dem Dimension Vista™ System analysiert. Die Nachweisgrenze von Testosteron lag bei 0,025 ng/ml und die Koeffizienten der Variation für Intra- und Inter-Assay-Präzision lagen bei 4,7 % und 6,7 %. Die Nachweisgrenze von Estradiol lag bei 5 pg/ml und die Koeffizienten der Variation für Intra- und Inter-Assay-Präzision lagen bei 5,5 % und 5,9 %. Progesteron wurde durch die Anwendung eines vollautomatischen kompetitiven chemilumineszenten Festphasen-Enzym-Immunoassays auf einem Immulite™ 2000xpi System nach den Herstellerangaben (Siemens Healthineers) analysiert. Die Nachweisgrenze von Progesteron lag bei 0,1 ng/ml. Die Intra- und Inter-Assay-Präzision lagen bei 4,2 % und 5,5 %. Es gab eine minimale Kreuzreaktivität aller Assays mit anderen ähnlichen Bestandteilen.

2.7 fMRT-Paradigmen

Die funktionellen MRT-Scans bestanden aus einem Paradigma zur Angstkonditionierung (FC) und einem zur Extinktion (FE). Die beiden Paradigmen waren in ihrem Grundaufbau gleich: Den ProbandInnen wurden vier unterschiedliche Bilder gezeigt, zwei davon neutrale Gesichter als soziale Stimuli und zwei neutrale Häuser als nicht-soziale Stimuli.

Jedes Bild wurde 16-mal auf einem 32 Zoll MRT-kompatiblen TFT LCD Monitor (NordicNeuroLab, Bergen, Norwegen) präsentiert, der am hinteren Ende der Magnetöffnung angebracht war. Die Darbietung der Bilder wurde durch ein Inter-Stimulus Intervall (ISI) unterbrochen, welches zwischen 5 und 7 Sekunden (im Mittel 6 s) lag. Das Paradigma wurde mit der Presentation Software programmiert (Presentation 14 Software, Neurobehavioral Systems, Albany, CA).

In der Phase der Konditionierung wurde ein Bild aus jeder Kategorie zum konditionierten Reiz (CS+) und das andere zum Sicherheitssignal (CS-) ausgewählt. In 50% der Fälle wurde jeweils das eine Bild zum CS+ ausgewählt und in 50% der Fälle das andere Bild, sodass es zwei Versionen des Paradigmas gab. Die Entscheidung, welches Bild zum CS+ ausgewählt wird, wurde vor dem Paradigma über eine Randomisierungsliste getroffen. In 75% der Fälle, wenn ein CS+ gezeigt wurde, bekamen die ProbandInnen vier Sekunden nach Beginn der Anzeige einen elektrischen Impuls als UCS über ein Biopac System (MP150, Biopac Systems Inc., Goleta USA). Die Intensität des Impulses wurde so ermittelt, dass sie für die ProbandInnen als unangenehm, aber nicht schmerzhaft empfunden wurde. Dies geschah vor Beginn des Paradigmas, indem die ProbandInnen unterschiedliche Intensitäten des elektrischen Impulses auf einer Skala von 0 bis 100 (0 = gar nicht unangenehm, 100 = so unangenehm, wie man es sich nur vorstellen kann) bewerteten. Die Intensität des Impulses während des Paradigmas wurde so gewählt, dass sie der jeweiligen subjektiven Bewertung von 60 entsprach. Die Ermittlung der Intensität erfolgte, indem die Stimulationsintensität schrittweise erhöht wurde, bis die ProbandInnen das erste Mal einen Wert von 60 angaben. Um das Ergebnis zu validieren, wurde die Intensität zweimal um zwei Intensitätsstufen erniedrigt und schließlich die Intensität erneut auf die Stufe erhöht, die zuvor als 60 bewertet wurde. Wenn die Ergebnisse vergleichbar waren, bekamen die ProbandInnen drei UCS zur Habituation. Wenn die Bewertungen von der Originalbewertung abwichen, wurde die Intensität erneut schrittweise erhöht, bis eine Bewertung von 60 erreicht wurde, gefolgt von dem bereits beschriebenen adaptiven Prozess.

Nach der Konditionierungsphase wurde den ProbandInnen angekündigt, dass dasselbe Experiment noch einmal wiederholt werden würde. Jedoch folgte die Extinktionsphase, in welcher keine elektrischen Impulse appliziert wurden. In beiden Phasen wurden die

ProbandInnen angewiesen, einen Knopf zu drücken, wenn sie glauben, dass sie einen elektrischen Impuls erhalten werden und einen anderen Knopf, wenn sie keinen Impuls erwarteten. Die Abfrage diente als Kontingenzbewertung, in der +1 für einen erwarteten Impuls (CS+) und -1 für keinen Impuls (CS-) codiert war. Die Kontingenzbewertung nutzen wir als Probemaß, um zu kontrollieren, ob tatsächlich eine Konditionierung stattgefunden hat. Die ProbandInnen konnten mithilfe eines MRT-kompatiblen Griff-Systems antworten (NordicNeuroLab AS, Bergen, Norwegen). Die Reaktionszeit (RZ) der Kontingenzbewertungen wurde festgestellt, sofern die Bewertung ab dem ersten Anzeigen des Bildes und vor dem Abgeben des elektrischen Impulses stattfand.

2.8 fMRT-Datenerfassung

Alle fMRT-Daten wurden mit einem 3-Tesla Siemens TRIO MRT-System (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit einer Siemens 32-Kanal-Kopfspule erhoben. Die funktionellen Daten wurden mit einer T2*-gewichteten echoplanaren Sequenz gewonnen mit einer Wiederholungszeit (TR) von 2690 ms und einer Echozeit (TE) von 30 ms. Es wurden 41 axiale, aufsteigende Schnitte mit einer Schichtdicke von 3,0 mm und einem Schichtabstand von 10 % aufgenommen. Die Matrixgröße betrug 96 x 96 bei einer Voxelgröße von 2 x 2 x 3 mm³ und einem Bildausschnitt (Field of View, FoV) von 192 mm. Der Anregungswinkel lag bei 90 °. Im gleichen Scanner wurden zusätzlich hochauflösende anatomische Aufnahmen mithilfe einer T1-gewichteten Sequenz erfasst. Die Messparameter betragen: TR: 1660 ms, TE: 2,54 ms, Matrixgröße: 256 x 256, Voxelgröße: 0,8 x 0,8 x 0,8 mm³, FoV: 256 mm, Anregungswinkel; 9 °, 208 sagittale Schnitte, Schichtdicke: 0,8 mm. Um die Inhomogenitäten des magnetischen Feldes zu kontrollieren, wurden Fieldmaps für jede T2*-gewichtete EPI-Sequenz erstellt und in die Vorbearbeitung der fMRT-Daten miteinbezogen [Messparameter: TR = 392 ms, TE(1) = 4,92, TE(2) = 7,38, Matrixgröße: 64 x 64, Voxelgröße: 3 x 3 x 3 mm³, Schichtdicke = 3,0 mm, Schichtabstand = 10 %, FoV = 192 mm, Anregungswinkel = 60 °, 37 axiale Schnitte].

2.9 fMRT-Datenvorbereitung

Zunächst erfolgte eine Vorbereitung und Analyse der fMRT-Daten mithilfe von Standardprozeduren in der Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) Toolbox SPM12 (Wellcome Center for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Um eine T1-Equilibration zu erreichen, wurden die ersten fünf Volumina jeder funktionellen Zeitreihe verworfen. Es erfolgte eine Korrektur der funktionellen Aufnahmen durch eine affine Registrierung für Kopfbewegungen zwischen den Scans. Zunächst wurden die Aufnahmen auf das erste Bild der Zeitreihe ausgerichtet, bis sie schließlich auf den Mittelwert aller Bilder neu ausgerichtet wurden. Um Signalverzerrungen aufgrund von B0-Feld-Inhomogenität zu korrigieren, wurden die Bilder durch Anwendung der Voxel Displacement Map (VDM-Datei) auf die EPI-Zeitreihe entzerrt (Realign & Unwarp). Die Normalisierungsparameter wurden durch Segmentierung und nicht-lineares Verzerren (Warping) der strukturellen Aufnahme bezogen auf Gewebewahrscheinlichkeitskarten (Tissue Probability Maps) im Montreal Neurological Institute (MNI)-Raum bestimmt. Die Normalisierungsparameter wurden auf alle funktionalen Aufnahmen angewandt, die auf eine Voxelgröße von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ neu strukturiert wurden. Es folgte die räumliche Glättung mithilfe eines Gauß-Filters mit einer 6 mm-Halbwertsbreite (FWHM). Die Zeitreihen der Rohdaten wurden mit einem Hochpassfilter trendkorrigiert (Cut-off-Periode, 128 s).

2.10 Analyse der fMRT-Daten zur Angstkonditionierung und Extinktion

Für statistische Analysen des FC/FE-Paradigmas wurde ein zweistufiger Ansatz verwendet, der auf dem in SPM12 implementierten, allgemeinen linearen Modell basiert. Auf der ersten Stufe wurden die individuellen Daten der ProbandInnen mithilfe eines Paneldatenmodells mit festen Effekten modelliert. Durch eine Stick-Funktion, die mit einer Funktion der hämodynamischen Antwort (Hemodynamic Response Function, HRF) gefaltet worden war, wurden Start und Dauer der sechs experimentellen Phasen („Konditionierung“, „Extinktion“, „sozial“, „nicht-sozial“, „CS+“, „CS-“) modelliert. Bewegungsparameter wurden mithilfe der Toolbox zur Artefakterkennung (ART, https://www.nitrc.org/projects/artifact_detect, RRID: SCR_005994) in die Designmatrix als Regressor miteinbezogen. Jeder Proband und jede Probandin, bei dem/der mehr als 20 % der Volumina als Ausreißer durch ART erkannt wurden, wurde von der weiteren

Analyse ausgeschlossen. Drei ProbandInnen wurden aufgrund von technischen Fehlern ausgeschlossen und drei ProbandInnen aufgrund von überschießenden Kopfbewegungen ($> 1,5 \text{ mm/}^\circ$), was zu einer endgültigen Stichprobengröße von 76 Personen führte. Die Daten zur Atmung wurden als Regressoren genutzt, die mit der Matlab PhysIO Toolbox erzeugt wurden (<https://www.nitrc.org/projects/physio>, Kasper et al., 2017). Auf der zweiten Stufe wurden die bedeutenden Hauptkontraste zwischen den Gruppen berechnet unter Verwendung eines vollfaktoriellen Modells mit vier Gruppen: „weiblich HL“, „weiblich LL“, „männlich HL“ und „männlich LL“. Knopfdrücke und die elektrischen Impulse wurden als Regressoren miteinbezogen. Als anatomische Regions of Interest (ROI) wurden die Amygdala, die Inselrinde, der anteriore cinguläre Cortex (ACC), der mediale Präfrontalcortex (mPFC) und der Hippocampus ausgewählt. Die Definitionen dieser Areale erfolgte mithilfe des Wake Forest University Pickatlas (https://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/, RRID: SCR_007378). Die verwendeten ROI wurden aus aktuellen Meta-Analysen von fMRT-gestützten Angstkonditionierungs- und Extinktionsexperimenten abgeleitet (Fullana et al., 2018; Fullana et al., 2016). Die Signifikanzschwelle für die ROI-Analysen wurde auf $p < 0,05$ gesetzt und für multiple Vergleiche basierend auf der Größe der ROI familienweise fehlerkorrigiert (p_{FWE}). Parameterschätzungen signifikanter Kontraste wurden mit Marsbar extrahiert (<https://www.nitrc.org/projects/marsbar>, RRID: SCR_009605) und weiter in SPSS 25 analysiert (IBM Corp., Armonk, NY). Um Aufgabeneffekte zu erkennen, wurde außerdem eine explorative Analyse des gesamten Gehirns durchgeführt (Cluster-Definitionsschwelle $p < 0,001$; Signifikanzschwelle auf Peak-Level $p_{FWE} < 0,05$ korrigiert). Als zweite Analyse wurde eine generalisierte psychophysiologische Interaktions (gPPI)-Analyse für die anatomischen ROI, die in der ersten Analyse genutzt wurden, durchgeführt. Dadurch wurde der mögliche Einfluss von Geschlecht und Einsamkeit auf die aufgabenbasierte funktionelle Konnektivität untersucht. Die Analyse wurde ebenso mit den gleichen vorbereiteten Daten, Regressoren und Kontrasten durchgeführt, die in der SPM-Analyse verwendet wurden. Mithilfe der CONN Toolbox 18.a (www.nitrc.org/projects/conn, RRID:SCR_009550, Whitfield-Gabrieli und Nieto-Castanon, 2012) wurde die aufgabenbasierte funktionelle Konnektivität schließlich analysiert. Sofern anatomische ROI ein signifikantes Ergebnis in der SPM-Analyse gezeigt hatten, wurden sie als Seed-Regionen für eine Seed-to-Voxel-Analyse verwendet. Das

ProbandInnenlevel wurde mit dem psychologischen (Aufgabeneffekt) und dem physiologischen Faktor (BOLD-Zeitreihe) kalkuliert. Mithilfe der bivariaten Regression konnte die aufgabenspezifische Konnektivität im Vergleich zur impliziten Baseline gemessen werden. Um signifikante Cluster zu definieren, wurde eine Höschwelle von $p < 0,001$ und eine Clusterbildungsschwelle von $p_{FWE} < 0,05$ verwendet. Die Beta-Gewichte der signifikanten Effekte wurden mit Marsbar extrahiert und in SPSS durch Berechnung von Bonferroni-korrigierten post-hoc t -Tests (p_{korrr}) weiter analysiert.

2.11 Physiologische Daten

Während des FC/FE-Paradigmas wurden physiologische Reaktionen mit einem Biopac MP150 System gemessen. Die Atmung wurde mit einem TSD221-MRT Wandler erfasst (MP150, Biopac Systems Inc., Goleta CA, USA). Die elektrodermale Aktivität (EDA) wurde mithilfe von Ag/AgCl-Elektroden, die mit einem isotonischen Elektrolytgel gefüllt und auf dem Thenar und Hypothenar der linken Hand befestigt waren, mit einer Abtastrate von 1000 Hz gemessen. Die EDA-Daten wurden vorbearbeitet und analysiert mit AcqKnowledge 4.3 Software (Biopac Systems Inc., Goleta CA, USA). Sie wurden geglättet (Medianwert-Glättungsfaktor: 63) und durch einen Tiefpassfilter (Frequenz-Cutoff: 1Hz) gefiltert. Durch visuelle Inspektion wurden verbleibende nicht-physiologische Artefakte entfernt. Phasische Komponenten wurden von der tonischen EDA abgeleitet, bevor die SCL bewertet wurde. Eine SCR wurde definiert als eine Veränderung von mindestens $0,01 \mu\text{S}$. Die SCR wurde in einem Zeitfenster von 0,5 bis 4,5 s nach einer Reizpräsentation gemessen. Vor der Datenanalyse wurde eine Quadratwurzeltransformation auf die SCR-Amplituden angewendet. Die Konditionierungs- und Extinktionsphase wurden jeweils in zwei Hälften aufgeteilt (erste Hälfte vs. zweite Hälfte), die 8 Versuche umfassten. Mit SPSS 25 wurden die SCR zwischen den Gruppen weiter analysiert. Die EDA-Daten des experimentellen Traumaparadigmas wurden vorverarbeitet und auf gleiche Weise analysiert.

2.12 Experimentelles Traumaparadigma

In unserer Studie nutzten wir ein Traumaparadigma, das an dem von Scheele et al. (2019a) angelehnt wurde. Ziel des Paradigmas war es, experimentell Intrusionen hervorzurufen. Als Trauma-Film erstellten wir einen 24-minütigen Filmausschnitt aus "I spit on your grave", in welchem die mehrfache Vergewaltigung einer jungen Frau durch eine Gruppe von Männern dargestellt ist. Die ProbandInnen saßen beim Anschauen des Trauma-Films vor einem Tobii TX300 binokularen Augentracker mit einem 23-Zoll Display. Der Augentracker hatte eine maximale Auflösung von 1920 x 1080 Pixel, einen Genauigkeitsgrad von 0,01 ° und eine Abtastrate von 300 Hz. Vor Beginn des Films wurden die Augenbewegungen der ProbandInnen durch den Augentracker kalibriert. Eine Baseline-Messung der physiologischen Daten Pupillengröße, EDA und Atmung wurde durchgeführt, indem die ProbandInnen zunächst eine 40-sekündige neutrale Szene des Films sahen. Mithilfe eines Biopac MP150 Systems wurden die EDA-Daten gemessen. Die Vorbearbeitung der Daten wurde wie bereits in Kapitel 2.10 *fMRT-Datenvorbereitung* beschrieben durchgeführt. Während des Films wurde zusätzlich die Pupillengröße mit der Tobii Studio Augentracker Software (Version 3.2.3) gemessen. Die ProbandInnen führten abends ein Onlinetagebuch über intrusive Gedanken während der drei Folgetage nach der Traumaexposition. Intrusionen wurden definiert als ungewollte Erinnerungen, die sich auf Filmereignisse des Trauma-Films beziehen und scheinbar spontan im Bewusstsein auftauchen. Im Onlinetagebuch wurde die Häufigkeit der Intrusionen erhoben sowie der Inhalt der Intrusionen abgefragt. Zudem wurde nach der Bewertung des durch die Intrusionen ausgelösten, bedrängenden Gefühls auf einer visuellen Analogskala von 0 (kein bedrängendes Gefühl) bis 100 (extrem bedrängendes Gefühl) gefragt. Zusätzlich bewerteten die ProbandInnen, wie stressig ihr Tag gewesen war. Zuletzt wurde der soziale Kontakt zu anderen Menschen abgefragt. Die ProbandInnen gaben an, ob und wie lange sie mit anderen Menschen geredet haben und ob und wie lange sie den Trauma-Film mit anderen Menschen besprochen haben.

2.13 Statistische Analysen

Es wurden Varianzanalysen (ANOVA) und Bonferroni-korrigierte post-hoc *t*-Tests mit SPSS 25 berechnet, um Veränderungen der intrusiven Gedanken, offenes Erzählen

(Disclosure) über das Trauma (z.B. ob und wie lange sie den Trauma-Film mit anderen Menschen besprochen haben), dissoziative Symptome und physiologische Reaktionen gegenüber der Traumaexposition mit den Between-Subject Faktoren Geschlecht und Einsamkeit zu untersuchen. Außerdem wurden mithilfe einer ANOVA mit Messwiederholungen mit den Between-Subject Faktoren Geschlecht und Einsamkeit die Änderungen im Speichel-Oxytocin berechnet. Auch wurden ANOVA mit Messwiederholungen verwendet, um Änderungen der Kontingenzbewertungen mit den Within-Subject Faktoren der Aufgaben (FC vs. FE), des Reizes (CS+ vs. CS-), und den Between-Subject Faktoren Geschlecht und Einsamkeit zu untersuchen. Zusätzliche ANOVA mit gemischtem Design beinhalteten außerdem die Between-Subject Faktoren Sozialität (sozial vs. nicht-sozial) und Zeit (erste Hälfte vs. zweite Hälfte). Hormonelle Blutparameter wurden mithilfe von Standardprozeduren inklusive ANOVA mit den Between-Subject Faktoren Geschlecht und Einsamkeit und Bonferroni-korrigierten post-hoc *t*-Tests analysiert. ANOVA mit Messwiederholungen wurden im FC/FE-Paradigma verwendet, um Unterschiede in RZ und SCR mit den Within-Subject Faktoren Aufgabe (FC vs. FE), Reiz (CS+ vs. CS-), und den Between-Subject Faktoren Geschlecht und Einsamkeit festzustellen. Zusätzliche ANOVA mit Messwiederholungen beinhalteten außerdem die Between-Subject Faktoren Sozialität (sozial vs. nicht-sozial) und Zeit (Erste Hälfte vs. Zweite Hälfte). Wenn die Annahme der Sphärizität signifikant verletzt wurde, was durch Mauchly-Tests getestet wurde, wurden Greenhouse-Geisser-Korrekturen angewendet. Als Maß für die Effektgröße wurden das partielle Eta-Quadrat und Cohens *d* berechnet. Auch wurden Pearson-Korrelationen zwischen Parameterschätzungen signifikanter ROI-Cluster und intrusiven Gedanken berechnet. Die Datenanalyse wurde vor der Durchführung jeglicher Analysen vorregistriert.

2.14 Eigenanteil der Autorin

Die vorliegende Studie ist Teil eines großen Gesamtprojekts, daher wird mein Eigenanteil daran im Folgenden beschrieben. Zu meinem Aufgabenbereich gehörte die Rekrutierung von insgesamt ca. 200 ProbandInnen für die vorliegende sowie einer Folgestudie. Meine Kolleginnen Jule Daniels und Jeanine Noell und ich verteilten Flyer und schalteten Anzeigen im Internet, die die potenziellen ProbandInnen zu einem Vor-Screening-

Fragebogen inklusive des UCLA-Fragebogens führte. ProbandInnen, die in die Studie eingeschlossen werden konnten, wurden von uns per E-Mail kontaktiert. Durch uns erfolgte die Einladung zum und die Durchführung des Screenings. In diesem übernahmen wir die Aufklärung über die Studie, das Einholen der Einwilligungserklärung, das Erheben von Fragebögen über physische und psychische Vorerkrankungen und das Feststellen der MRT-Tauglichkeit. Die Fragebögen wurden von uns ausgewertet und der Studienein- oder -ausschluss entschieden. Weiter erfolgte die Anleitung zur computer-gestützten Beantwortung von mehreren Fragebögen. Die folgende Terminkoordination für den MRT-Termin sowie Termine für die Folgestudie übernahmen wir. Am MRT-Termin begleiteten wir die ProbandInnen durch die Studie, indem wir ihnen den Ablauf erklärten, weitere Fragebögen aushändigten, sie bei der Durchführung von computergestützten Aufgaben anleiteten, Blut abnahmen und Speichelproben sammelten sowie sie für die MRT-Aufnahme vor- und nachbereiteten. Auch halfen wir bei der Durchführung der MRT-Messungen. Ich habe ca. 1/3 der Screenings durchgeführt und bei ca. 1/3 der MRT-Messungen mitgewirkt. Zusätzlich habe ich bei der Durchführung von zahlreichen Terminen im Rahmen der Folgestudie mitgearbeitet. Dort habe ich erneut an Screening-Terminen und MRT-Testungen mitgewirkt, die Anleitung zu computergestützten Aufgaben übernommen sowie Transkranielle Magnetstimulationen (TMS) eigenhändig durchgeführt oder bei deren Durchführung assistiert. Bei der Datenerhebung übernahm ich eine dokumentierende Rolle. Neben der Dokumentation des Screenings inklusive Fragebögen und des MRT-Termins übernahm ich die Erfassung von 1/3 der Blutwerte in einer Excel-Tabelle. Die anschließende Aufbereitung der Daten übernahmen unser Studienleiter Herr Morr. Die Datenanalyse und -interpretation der Daten im Rahmen dieser Dissertation erfolgte durch Herrn Morr gemeinsam mit mir.

3. Ergebnisse

3.1 Experimentelles Traumaparadigma

3.1.1 Psychiatrische Symptome und soziale Netzwerke

Es konnten keine signifikanten Interaktionen zwischen Geschlecht und Einsamkeit bezüglich der psychiatrischen Symptome und der Qualität des sozialen Netzwerks festge-

stellt werden (jedes $p > 0,05$). Allerdings gibt es deutliche Unterschiede zwischen der HL- und LL-Gruppe. HL-ProbantInnen zeigten im Vergleich zu LL-ProbantInnen eine erhöhte depressive Symptomatik ($t_{(80)} = 2,96$, $p < 0,01$, $d = 0,65$). Ebenso wurden in der HL-Gruppe vermehrte Misshandlungen in der Kindheit ($t_{(80)} = 2,60$, $p = 0,01$, $d = 0,59$) festgestellt. Weiter zeigten HL-ProbantInnen im Vergleich zu LL-ProbantInnen häufiger Alexithymie ($t_{(78)} = 5,79$, $p < 0,01$, $d = 1,23$). Auch hatten HL-Individuen mehr Angst vor sozialer Interaktion ($t_{(80)} = 2,87$, $p = 0,01$, $d = 0,55$) und mehr subjektiven Stress ($t_{(80)} = 3,93$, $p < 0,01$, $d = 0,85$) als Individuen aus der LL-Gruppe. Die sozialen Netzwerke von HL-ProbantInnen waren signifikant kleiner ($t_{(80)} = 2,67$, $p < 0,01$, $d = 0,60$) und weniger divers ($t_{(80)} = 2,68$, $p < 0,01$, $d = 0,61$) als die von LL-ProbantInnen. Überdies bekam die HL-Gruppe weniger soziale Unterstützung ($t_{(80)} = -4,77$, $p < 0,01$, $d = 1,03$), wobei Probandinnen generell mehr soziale Unterstützung bekamen als männliche Probanden ($F_{(1,78)} = 5,12$, $p = 0,03$, $\eta_p^2 = 0,06$). Darüber hinaus wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede von psychiatrischen Symptomen oder der Größe der sozialen Netzwerke festgestellt (jedes $p > 0,05$). Eine Übersicht über die psychiatrische Symptomatik und die sozialen Netzwerke der HL- und LL-Gruppe ist in Tab. 1 und Tab. 2 zu finden.

Tab. 1: Psychometrische Unterschiede zwischen der HL- und LL-Gruppe

Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der einsamen (high-lonely, HL) und nicht-einsamen (low-lonely, LL) Gruppe sind mit *t*-Test und Signifikanz für verschiedene Fragebögen aufgelistet. Auflistung der verwendeten Fragebögen: depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory, Version II (BDI); Angst vor sozialer Interaktion – Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS); Kindheitstrauma – Childhood Trauma Questionnaire (CTQ); Alexithymie – Toronto Alexithymia Scale (TAS); soziale Unterstützung – Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-SozU); subjektiver Stress – Perceived Stress Scale (PSS-10); Ängstlichkeit – State Trait Anxiety Inventory (STAI); soziale Netzwerk – Social Network Index.

Psychiatrische Fragebögen	HL (n=47)	LL (n=35)	<i>t</i>	<i>p</i>
Einsamkeit	54,9 (4,5)	23,8 (1,1)	45,6	< 0,01
Depressive Symptomatik	4,0 (3,7)	1,8 (3,0)	3,0	< 0,01
Angst vor sozialer Interaktion	22,4 (18,1)	12,6 (12,7)	2,9	0,01
Kindheitstrauma	37,0 (9,8)	30,8 (11,5)	2,6	0,01
Alexithymie	44,1 (10,3)	33,3 (6,5)	5,8	< 0,01
Soziale Unterstützung	55,6 (12,2)	66,9 (9,2)	-4,8	< 0,01
Subjektiver Stress	13,1 (6,7)	8,1 (4,9)	3,9	< 0,01
Ängstlichkeit	38,8 (9,0)	27,0 (4,9)	7,6	< 0,01
Soziales Netzwerk				
Zahlen	15,9 (7,5)	20,3 (7,4)	2,7	0,01
Rollen	4,9 (1,3)	5,7 (1,5)	2,7	0,01
Netzwerke	1,5 (1,2)	2,1 (1,2)	2,4	0,02

Tab. 2: Psychometrische Unterschiede zwischen der HL- und LL-Gruppe, aufgeteilt nach Geschlecht

Abgebildet sind die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der einsamen (high-lonely, HL) und nicht-einsamen (low-lonely, LL) Gruppe für verschiedene Fragebögen, aufgeteilt nach Geschlecht. Auflistung der verwendeten Fragebögen: depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory, Version II (BDI); Angst vor sozialer Interaktion – Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS); Kindheitstrauma – Childhood Trauma Questionnaire (CTQ); Alexithymie – Toronto Alexithymia Scale (TAS); soziale Unterstützung – Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-SozU); subjektiver Stress – Perceived Stress Scale (PSS-10); Ängstlichkeit – State Trait Anxiety Inventory (STAI); soziale Netzwerk – Social Network Index. Diese Tabelle ist angelehnt an Morr et al. (2022b).

	HL-Gruppe		LL-Gruppe	
	Frauen (n = 20)	Männer (n = 27)	Frauen (n = 18)	Männer (n = 17)
Einsamkeit	54,60 (5,62)	55,19 (3,53)	23,56 (1,20)	24,06 (1,03)
Depressive Symptomatik	4,25 (3,51)	3,85 (3,91)	2,11 (3,64)	1,53 (2,15)
Angst vor sozialer Interaktion	22,20 (17,20)	22,52 (18,99)	13,39 (9,85)	11,82 (15,40)
Kindheitstrauma	35,00 (9,43)	38,44 (10,06)	32,11 (15,32)	29,47 (5,30)
Alexithymie	41,15 (9,53)	46,22 (10,43)	32,39 (6,46)	34,29 (6,54)
Soziale Unterstützung	60,40 (9,50)	52,11 (12,88)	68,11 (3,10)	65,59 (12,88)
Subjektiver Stress	13,25 (7,09)	12,96 (6,48)	8,78 (5,11)	7,35 (4,64)
Ängstlichkeit	36,95 (7,71)	40,15 (9,82)	27,67 (5,13)	26,35 (4,76)
Soziales Netzwerk				
Zahlen	18,35 (9,18)	14,04 (5,40)	21,22 (7,58)	19,35 (7,31)
Rollen	5,30 (1,56)	4,56 (1,05)	5,78 (1,44)	5,65 (1,62)
Netzwerke	1,80 (1,40)	1,33 (1,00)	2,22 (1,06)	2,06 (1,20)

3.1.2 Psychologische und physiologische Reaktionen

Psychologisch gesehen zeigten alle ProbandInnen nach dem Traumaparadigma unabhängig von Geschlecht und Einsamkeit einen geringeren positiven Affekt (Haupteffekt von Zeit: $F_{(1,72)} = 67,88$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,49$; siehe Abb. 2A) und einen stärkeren negativen Affekt (Haupteffekt von Zeit: $F_{(1,72)} = 139,58$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,66$; siehe Abb. 2B). Außerdem stieg der temporäre Zustand von Angst signifikant an (Haupteffekt von Zeit:

$F_{(1,72)} = 154,91$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,68$; siehe Abb. 2C). Physiologisch gab es einen signifikanten Anstieg des Hautleitfähigkeitslevels (Haupteffekt von Zeit: $F_{(1,61)} = 13,57$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,18$; siehe Abb. 2D) und der Pupillengröße (linker Haupteffekt von Zeit: $F_{(1,66)} = 98,13$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,60$; post-hoc t -Test: $t_{(69)} = -9,74$, $p < 0,01$, $d = -0,74$; rechter Haupteffekt von Zeit: $F_{(1,65)} = 147,94$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,70$; post-hoc t -Test: $t_{(68)} = -11,84$, $p < 0,01$, $d = -0,82$; siehe Abb. 2E) während des Traumaparadigmas. Auch die Oxytocinkonzentration im Speichel stieg nach dem Traumaparadigma signifikant an ($F_{(2,130)} = 3,39$, $p = 0,04$, $\eta_p^2 = 0,05$; Post-hoc t -Test: $t_{(72)} = 4,05$, $p_{\text{korr}} < 0,01$, $d = 0,47$; siehe Abb. 2F). Weiter wurden dissoziative Symptome (Mittelwert \pm SD = $1,24 \pm 1,18$, t -Test bei einer Stichprobe gegen Null: $t_{(77)} = 9,36$, $p < 0,01$, $d = 1,06$), ein subjektiv empfundenes hohes Arousal ($76,87 \pm 23,53$) sowie eine niedrige Valenz des Films ($9,35 \pm 16,16$) festgestellt. Die genannten Parameter wurden weder durch Einsamkeit noch durch Geschlecht beeinflusst (jedes $p > 0,05$).

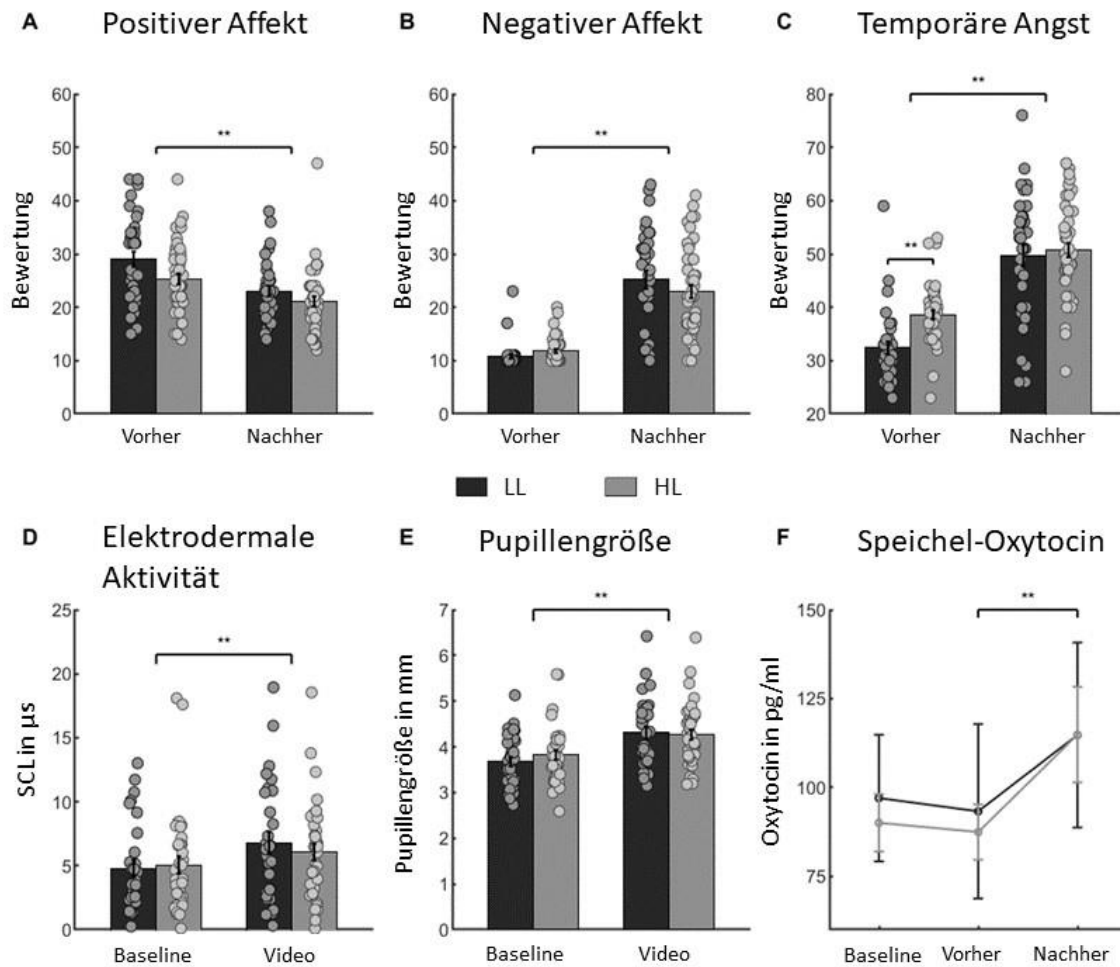


Abb. 2: Direkte psychologische und physiologische Reaktionen auf das Traumaparadigma der einsamen und nicht-einsamen ProbandInnen. Die einsame (high-lonely, HL-) und nicht-einsame (low-lonely, LL-) Gruppe hatten vergleichbare Ergebnisse. Der positive und negative Affekt, gemessen mithilfe des Positive And Negative Affect Schedule (PANAS), änderte sich signifikant: Der positive Affekt sank ($t_{(75)} = 8,13$, $p < 0,01$, $d = 0,74$; **A**), während der negative Affekt stieg ($t_{(75)} = 11,48$, $p < 0,01$, $d = 1,89$; **B**). Die Baseline-Ängstlichkeit, gemessen mit dem State Trait Anxiety Inventory (STAI), war bei HL-ProbandInnen höher ($t_{(76)} = 4,42$, $p < 0,01$, $d = 1,02$; **C**) und steigerte sich im Verlauf bei beiden Gruppen ($t_{(75)} = 11,49$, $p < 0,01$, $d = 1,65$; **C**). Ein physiologisches Arousal wurde durch die steigende Hautleitfähigkeit ($t_{(64)} = 3,67$, $p < 0,01$, $d = 0,36$; **D**) und die Pupillengröße ($t_{(68)} = 11,28$, $p < 0,01$, $d = 1,36$; **E**) während des Films gemessen. Auch die Oxytocinkonzentration im Speichel stieg signifikant nach dem Traumaparadigma ($t_{(72)} = 4,05$, $p < 0,01$, $d = 0,24$; **F**). Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwerts. Weitere Abkürzungen: Vorher – direkt vor dem Traumaparadigma; Nachher – direkt nach dem Traumaparadigma; SCL – Hautleitfähigkeit, ** $p < 0,01$. Grafik angelehnt an Morr et al. (2022b).

Überdies gab es bezüglich des temporären Zustands von Angst einen Interaktionseffekt zwischen Zeit und Geschlecht (Interaktion Geschlecht * Zeit: $F_{(1,72)} = 6,86$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,09$), sowie Zeit und Einsamkeit (Interaktion Einsamkeit * Zeit: $F_{(1,72)} = 4,44$, $p < 0,04$, $\eta_p^2 = 0,06$). Post-hoc t -Tests ergaben einen Baseline-Unterschied von Angst zwischen HL- und LL-ProbandInnen ($t_{(76)} = 4,42$, $p_{\text{korrr}} < 0,01$, $d = 1,02$), welcher zeigte, dass HL-ProbandInnen vor dem Traumaparadigma vermehrt Angst aufwiesen. Nichtsdestotrotz war der Angstanstieg in allen Gruppen signifikant (Haupteffekt von Zeit: $F_{(1,72)} = 154,91$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,68$; post-hoc t -Tests: HL-Gruppe: $t_{(41)} = 8,98$, $p < 0,01$, $d = 1,39$; LL-Gruppe: $t_{(33)} = 7,99$, $p < 0,01$, $d = 1,37$). Betrachtet man die Differenz zwischen der Angst nach dem Trauma-Film und der Angst vor dem Trauma-Film, so fällt auf, dass Frauen unabhängig von Einsamkeit eine größere Steigerung von Angst zeigten als Männer ($t_{(74)} = 2,72$, $p < 0,01$, $d = 0,64$). Abgesehen davon gab es keine signifikanten post-hoc Unterschiede (jedes $p > 0,05$). Tendenziell zeigten HL-ProbandInnen weniger Mitgefühl mit dem Opfer als LL-ProbandInnen (Haupteffekt von Einsamkeit: $F_{(1,72)} = 3,95$, $p = 0,05$, $\eta_p^2 = 0,05$; post-hoc t -Test: $t_{(76)} = 2,19$, $p = 0,03$, $d = 0,48$).

Insgesamt lässt sich sagen, dass das Traumaparadigma in allen ProbandInnen unabhängig von Einsamkeit und Geschlecht eine psychologische und physiologische Stressantwort ausgelöst hat.

3.1.3 Intrusive Gedanken

Wie erwartet nahmen die intrusiven Gedanken über die Zeit ab (Haupteffekt von Zeit: $F_{(2,132)} = 34,58$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,34$; siehe Abb. 3A). Es konnte ein Geschlechtseffekt auf die Anzahl von Intrusionen festgestellt werden ($F_{(1,77)} = 8,53$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,10$), welcher zeigte, dass Frauen von mehr Intrusionen berichteten als Männer ($t_{(79)} = 2,63$, $p < 0,01$, $d = 0,59$). Um genau zu sein, zeigten LL-Frauen signifikant mehr Intrusionen als LL-Männer ($t_{(33)} = 3,97$, $p < 0,01$, $d = 1,39$), wobei kein Geschlechtsunterschied in der HL-Gruppe festgestellt werden konnte ($t_{(44)} = 0,39$, $p = 0,70$, $d = 0,12$). Es konnte überdies eine signifikante Interaktion zwischen Einsamkeit und Geschlecht bezüglich der intrusiven Gedanken beobachtet werden (Interaktionseffekt: $F_{(1,77)} = 5,57$, $p = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,07$). Diese zeigte, dass Einsamkeit mit mehr intrusiven Gedanken bei Männern ($t_{(42)} = -1,65$, $p = 0,05$, $d = -0,52$), bei Frauen jedoch mit weniger Intrusionen assoziiert war ($t_{(35)}$

= 1,66, $p = 0,05$, $d = 0,56$; siehe Abb. 3A). Die Stressbewertung durch die Intrusionen von LL-Frauen fiel signifikant höher aus als von HL-Frauen ($t_{(30)} = 1,85$, $p < 0,04$, $d = 0,67$), wohingegen bei der Stressbewertung von Männern kein Unterschied in Bezug auf Einsamkeit festgestellt wurde. HL-ProbandInnen sprachen insgesamt weniger über den Trauma-Film als die LL-Gruppe ($t_{(33,17)} = 4,42$, $p < 0,01$, $d = 0,95$; siehe Abb. 3B). Das Bedürfnis nach einem Gespräch war jedoch anders verteilt, wobei es eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Einsamkeit gab (Interaktionseffekt: $F_{(1,65)} = 5,62$, $p = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,08$). HL-Frauen hatten ein geringeres Bedürfnis nach einem Gespräch als LL-Frauen ($t_{(30)} = 2,35$, $p = 0,01$, $d = 0,86$), während HL-Männer tendenziell ein erhöhtes Bedürfnis aufzeigten als LL-Männer ($t_{(35)} = -0,77$, $p > 0,05$, $d = -0,26$). Auch zeigten LL-Frauen einen größeren Redebedarf als LL-Männer ($t_{(32)} = 2,66$, $p_{\text{cor}} = 0,046$, $d = 0,91$, siehe Abb. 3C). Die Diskrepanz zwischen Redebedarf und tatsächlichem Gespräch bei HL-Männern könnte die vermehrte Entstehung von intrusiven Gedanken verstärkt haben.

Als Kontrollanalysen wurden die psychiatrischen Symptome, die Qualität des sozialen Netzwerks und die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva als separate Kovariaten in die Berechnung aufgenommen. Dies ändert nicht die signifikanten Interaktionen von Geschlecht und Einsamkeit, die für die Intrusionen und das Gesprächsbedürfnis beobachtet wurden (jedes $p > 0,05$).

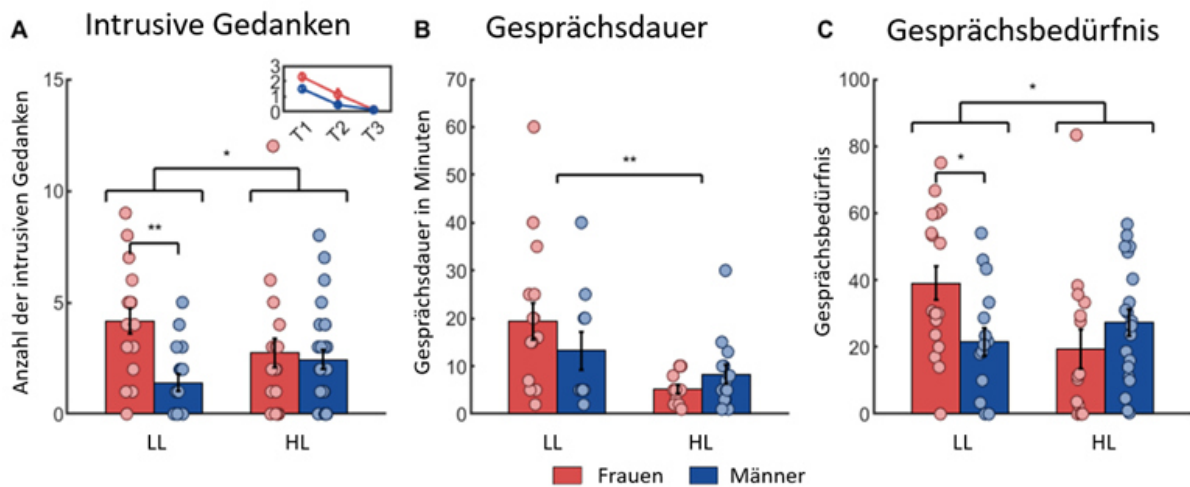


Abb. 3: Gesamtanzahl der Intrusionen, Gesprächsdauer und Gesprächsbedürfnis nach dem Traumaparadigma. Einsame (high-lonely, HL-) Männer erlebten mehr Intrusionen als nicht-einsame (low-lonely, LL-) Männer während der drei Tage nach dem Traumaparadigma, während es sich bei den Frauen umgekehrt verhielt (Interaktionseffekt: $F_{(1,77)} = 5,57$, $p = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,07$; **A**). Der Graph oben rechts in **A** zeigt die Abnahme von Intrusionen über die drei folgenden Tage hinweg. HL-ProbandInnen sprachen weniger über ihre traumatische Erfahrung als LL-ProbandInnen (Haupteffekt von Einsamkeit: $F_{(1,49)} = 9,85$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,17$; **B**). Außerdem zeigten HL-Männer ein erhöhtes Bedürfnis, über das Erlebte zu sprechen, im Vergleich zu LL-Männern. Bei den Frauen verhielt es sich umgekehrt (Interaktionseffekt: $F_{(1,65)} = 5,62$, $p = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,08$; **C**). Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwerts. Weitere Abkürzungen: T1-T3 – Tage nach der Traumaexposition; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Grafik angelehnt an Morr et al. (2022b).

3.1.4 Hormonelle Blutparameter

Eine Blutabnahme erfolgte vor dem fMRT-FC/FE-Paradigma, um Baseline-Konzentrationen von Estradiol, Progesteron und Testosteron zu messen. Abgesehen von den offenkundigen Geschlechtsunterschieden konnte eine signifikante Interaktion von Geschlecht und Einsamkeit bezüglich der Estradiol-Konzentration beobachtet werden ($F_{(1,65)} = 7,60$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,11$). Diese zeigte, dass HL-Frauen deutlich höhere Estradiol-Konzentrationen aufwiesen als LL-Frauen ($t_{(16,55)} = 2,62$, $p = 0,02$, $d = 0,87$). Dieser Effekt war weiterhin signifikant, als Frauen, die eine orale Kontrazeption nutzten, aus dieser Analyse ausgeschlossen wurden ($t_{(13,39)} = 2,74$, $p = 0,02$, $d = 0,97$). Die Hor-

monkonzentrationen im Blut jeder Gruppe sind in Tab. 3 aufgeführt. Betrachtet man nun die Blutkonzentration von Estradiol als Kovariate, so ändert auch dies die signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Einsamkeit nicht, die bei den Intrusionen gefunden wurde. Allerdings war der Interaktionseffekt bezüglich des Gesprächsbedürfnisses nicht mehr signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 3: Hormonelle Baseline-Blutkonzentrationen der HL- und LL-Gruppe

Die Tabelle zeigt die Blutkonzentrationen als Mittelwerte und dahinter die Standardabweichung in Klammern. Auffallend sind deutlich höhere Estradiol-Konzentrationen bei einsamen (high-lonely, HL) Frauen als bei nicht-einsamen (low-lonely, LL) Frauen. Die Konzentration von Estradiol ist in pg/ml angegeben. Die Konzentrationen von Progesteron und Testosteron sind in ng/ml angegeben. Tabelle angelehnt an Morr et al. (2022b).

	HL		LL	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Estradiol	25,10 (8,33)	109,57 (113,00)	25,49 (5,32)	33,53 (22,39)
Progesteron	0,18 (0,13)	3,41 (6,22)	0,14 (0,05)	0,31 (0,52)
Testosteron	4,29 (1,50)	0,66 (1,31)	5,05 (1,44)	0,25 (0,12)

3.2 Angstkonditionierung und Extinktion

3.2.1 Kontingenzbewertung

Da höhere Kontingenzbewertungen des CS+ im Vergleich zum CS- in der zweiten Hälfte der Aufgabe festgestellt wurden (Interaktionseffekt von Zeit * Bedingung: $F_{(1,64)} = 54,79$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,46$), ist von einer erfolgreichen Konditionierung auszugehen. Auch zeigte die Interaktion von Zeit und Bedingung ($F_{(1,63)} = 49,23$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,44$) der Kontingenzbewertungen der Extinktionsaufgabe reduzierte Erwartungen von Impulsen im Verlauf der Aufgabe, sodass auch die Extinktion erfolgreich verlief (siehe Tab. 4). Eine Interaktion von Zeit * Bedingung mit Geschlecht und Einsamkeit zeigte, dass HL-Männer höhere Kontingenzbewertungen in Bezug auf CS+ in der zweiten Hälfte der Konditionie-

ung hatten als HL-Frauen (Zeit * Bedingung * Geschlecht * Einsamkeit: $F_{(1,64)} = 5,41$, $p = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,08$). HL-Männer erwarteten demnach mehr elektrische Impulse als HL-Frauen. Es gab keine signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte von Geschlecht und Einsamkeit in der Extinktionsphase.

Tab. 4: Reaktionszeiten (RZ) und Kontingenzbewertungen (CR) der Angstkonditionierung und Extinktion

Reaktionszeiten (RZ) und ihre Standardabweichungen (SD) sind in Sekunden, Kontingenzbewertungen (CR) und ihre SD sind in Prozent angegeben. Die RZ der Extinktionsaufgabe (FE) fallen kürzer aus als die der Angstkonditionierungsaufgabe (FC). Die Kontingenzbewertungen des angstbesetzten, konditionierten Reizes (CS+) während der FE gleichen sich denen des nicht-konditionierten Reizes bzw. Sicherheitssignals (CS-) an, wobei während der FC noch ein sichtbarer Unterschied besteht.

FC/FE	RZ (s)		CR	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
FC				
CS+	1,38	0,38	0,43	0,54
CS-	1,41	0,51	-0,70	0,45
FE				
CS+	1,08	0,47	-0,7	0,44
CS-	1,06	0,46	-0,91	0,32

3.2.2 Reaktionszeiten

Eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen mit den Reaktionszeiten (RZ) als abhängige Variable, Aufgabe (Konditionierung, Extinktion), Reiz (CS+, CS-) und Sozialität (sozial, nicht-sozial) als Within-Subject Faktoren sowie Geschlecht und Einsamkeit als Between-Subject Faktoren erbrachten einen signifikanten Haupteffekt der Aufgabe ($F_{(1,64)} = 104,30$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,62$). Dieser besagt, dass die ProbandInnen schneller in der Extinktionsphase reagierten als in der Konditionierungsphase. Zudem waren die

RZ in beiden Aufgaben bei sozialen Stimuli signifikant schneller als RZ bei nicht-sozialen Stimuli (Haupteffekt von Sozialität: $F_{(1,64)} = 17,43$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,21$). Es wurden keine signifikanten Interaktionen zwischen Geschlecht und Einsamkeit beobachtet (jedes $p > 0,05$).

In der Konditionierungsphase konnten folgende Ergebnisse eruiert werden. Die ProbandInnen reagierten in der zweiten Hälfte schneller als in der ersten Hälfte der Konditionierung (Haupteffekt von Zeit: $F_{(1,64)} = 29,87$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,32$). Weiter zeigten die ProbandInnen signifikant schnellere RZ zu sozialen Stimuli als zu nicht-sozialen Stimuli (Haupteffekt von Sozialität: $F_{(1,64)} = 34,47$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,35$). Darüber hinaus wurde eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Bedingung beobachtet ($F_{(1,64)} = 28,16$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,31$), welche zeigte, dass RZ in Bezug auf den CS- schneller abfielen als solche in Bezug auf den CS+. Diese Beobachtung erinnert an den Lerneffekt der Konditionierung.

Die Ergebnisse der Extinktionsphase fielen ähnlich aus. Auch hier kamen schnellere RZ in der zweiten Hälfte des Paradigmas vor (Haupteffekt von Zeit: $F_{(1,64)} = 35,48$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,36$). Weiter konnte ebenso eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Bedingung beobachtet werden ($F_{(1,64)} = 4,17$, $p = 0,045$, $\eta_p^2 = 0,06$), welche im Gegensatz zur Konditionierung einen deutlicheren Abfall von RZ bei den CS+ als bei den CS- verzeichnete. Außerdem hatten HL-ProbandInnen höhere RZ in der ersten Hälfte, jedoch niedrigere RZ in der zweiten Hälfte der Extinktion als LL-ProbandInnen (Interaktionseffekt von Zeit * Einsamkeit: $F_{(1,64)} = 6,75$, $p = 0,01$, $\eta_p^2 = 0,10$). Die Kontingenzbewertungen und Reaktionszeiten des FC/FE-Paradigmas sind in Tab. 4 aufgeführt.

3.2.3 Hautleitfähigkeit

Während des FC/FE-fMRT-Paradigmas zeigte die Analyse der SCR höhere Reaktionsausmaße auf den CS+ als auf den CS- ($F_{(1,66)} = 5,80$, $p = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,08$). Zudem beobachteten wir über alle Bedingungen hinweg während der Konditionierungsphase höhere Ausmaße als in der Extinktionsphase (Haupteffekt der Aufgabe: $F_{(1,66)} = 4,01$, $p = 0,049$, $\eta_p^2 = 0,06$). Diese Ergebnisse wurden weder von Geschlecht noch von Einsamkeit beeinflusst (jedes $p > 0,05$). Weiter waren die Reaktionsausmaße der SCR über die

Bedingungen hinweg in den ersten acht Versuchen der Konditionierung ($F_{(1,71)} = 45,68$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,39$) und der Extinktion ($F_{(1,67)} = 8,20$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,11$) signifikant höher im Vergleich zu den letzten acht Versuchen. Außerdem zeigten HL-Männer eine gesteigerte SCR-Aktivität bei nicht-sozialen Stimuli während der Extinktion im Vergleich zu LL-Männern (Interaktion Sozialität * Einsamkeit * Geschlecht: $F_{(1,67)} = 6,45$, $p = 0,01$, $\eta_p^2 = 0,09$).

3.2.4 fMRT: Aufgaben-assozierte Aktivierungen

Betrachtet man die Aktivierungen von Hirnregionen während der Aufgaben Konditionierung und Extinktion unabhängig von Einsamkeit und Geschlecht, so fallen unterschiedliche Muster auf. ROI-Analysen zeigten in der Konditionierungsphase auf den CS+ Aktivierungen im neuronalen Angstnetzwerk (vgl. Fullana et al., 2016), bestehend aus Amygdala, medialem orbitofrontalen Cortex (mOFC), ACC und Insel ($FC_{CS+ > CS-} | FC_{CS+ < CS-}$, für MNI-Koordinaten und Statistiken siehe Tab. 6). In der Ganzhirnanalyse rief der CS+ während der Konditionierung Aktivierungen im Präcuneus und im Gyrus post-centralis hervor ($FC_{CS+ > CS-}$, siehe Tab. 5), während der Extinktion hingegen rief er Aktivierungen in der rechten Insel, dem supramarginalen Gyrus, dem superioren frontalen Gyrus und im supplementär-motorischen Areal hervor ($FE_{CS+ > CS-}$; siehe Tab. 5). Vergleicht man die Konditionierungs- und Extinktionsphase, so findet man stärkere Aktivierungen im Gyrus temporalis superior und Gyrus präcentralis ($FC_{CS+ > CS-} > FE_{CS+ > CS-}$, siehe Tab. 5).

Das Geschlecht hat einen Einfluss auf Ganzhirn-Aktivierungen. Die explorative Ganzhirnanalyse zeigte einen Haupteffekt von Geschlecht, bei dem Männer eine stärkere bilaterale Aktivierung auf den sozialen CS+ im superioren Occipitallappen aufwiesen als Frauen (R: $MNI_{xyz}: 14, -94, 18$, $k_E = 155$, $p_{FWE} < 0,01$; L: $MNI_{xyz}: -22, -84, 22$, $k_E = 387$, $p_{FWE} < 0,01$; $FC_{CS+ \text{ sozial} > CS+ \text{ nicht-sozial}} > FE_{CS- \text{ sozial} > CS- \text{ nicht-sozial}}$). Zudem wies eine auf die erste Hälfte des Experiments fokussierte Analyse nach, dass Männer eine stärkere Aktivität des linken ACC auf den CS+ zeigten als Frauen ($MNI_{xyz}: -8, 42, 0$, $k_E = 77$, $p_{FWE} = 0,05$; $FC_{CS+} > FE_{CS+}$). Im Gegensatz dazu zeigten Frauen eine ausgeprägtere Aktivität auf den sozialen CS+ als Männer im rechten mittleren Gyrus temporalis ($MNI_{xyz}: 52, -4, -24$, $F_{(1,72)} = 32,18$, $p_{FWE} = 0,03$; $FC_{CS+ \text{ sozial} > CS+ \text{ nicht-sozial}}$).

Tab. 5: Ganzhirn-Befunde für die Angstkonditionierungs- und Extinktionsaufgaben über alle Gruppen hinweg

Der anfängliche Schwellenwert für die Höhe der Clusterbildung betrug $p < 0,001$. Es sind lediglich Cluster mit FWE-korrigierten $ps < 0,05$ auf dem Maximum aufgeführt. ROI-Analysen während der Konditionierung (FC) zeigten erhöhte Aktivierungen in der Amygdala, im anterioren cingulären Cortex und der Insel, sowie verminderte Aktivierungen im medialen präfrontalen Cortex. Weitere Abkürzungen: L – links; R – rechts; MNI – Montreal Neurological Institute; FE – Extinktion; CS+ – konditionierter, angstbesetzter Reiz; CS- – nicht-konditionierter Reiz, Sicherheitssignal. Tabelle angelehnt an Morr et al. (2022b).

Aktivierungsareal	Cluster- Größe	MNI-Koordinaten			Maximum <i>t</i>
		x	y	z	
FC cs+ > cs-					
Gyrus postcentralis L	34197	-58	-22	26	13,34
Präcuneus R	1016	14	-66	38	7,40
FE cs+ > cs-					
Insel R	660	32	18	-8	5,75
Gyrus supramarginalis R	150	58	-42	26	5,53
Supplementärmotorisches Areal R	217	10	14	56	5,47
Gyrus frontalis superior R	539	8	22	26	5,34
FC cs+ > cs- > FE cs+ > cs-					
Gyrus temporalis superior L	23920	-46	-34	22	12,29
Gyrus präcentralis L	579	-44	-6	52	6,53
FE cs+ > cs- > FC cs+ > cs-					
Keine signifikanten Effekte					

Tab. 6: ROI-Befunde für die Angstkonditionierung über alle Gruppen hinweg

Die Aktivierungen der Areale sind mit *t*-Tests und Signifikanz angegeben. Es bestehen signifikant stärkere Aktivierungen auf den konditionierten, angstbesetzten Reiz (CS+) in der Amygdala, im anterioren cingulären Cortex (ACC) und in der Insel während der Konditionierungsphase, sowie schwächere Aktivierungen auf den CS+ im medialen orbitofrontalen Cortex (mOFC). Abkürzungen: MNI – Montreal Neurological Institute; FC – Konditionierung; CS- – nicht-konditionierter Reiz, Sicherheitssignal; L – links; R – rechts; mOFC – medialer orbitofrontaler Cortex. Tabelle angelehnt an Morr et al. (2022b).

Aktivierungsareal	MNI-Koordinaten			Statistik	
	x	y	z	<i>t</i> -Test mit $t_{(75)}$	p_{FWE}
FC cs+ > cs-					
Amygdala L	-18	-2	-12	4,70	<0,01
Amygdala R	20	0	-12	4,85	<0,01
ACC L	0	16	28	9,25	<0,01
ACC R	2	12	28	9,45	<0,01
Insel L	-28	20	10	12,24	<0,01
Insel R	36	16	4	10,92	<0,01
FC cs+ < cs-					
mOFC L	-6	42	-14	4,63	<0,01
mOFC R	12	44	-8	4,84	<0,01

3.2.5 fMRT: Einsamkeits- und Geschlechtsinteraktionen

Nicht nur Geschlecht oder Einsamkeit an sich, sondern insbesondere die Interaktion der beiden wirkt sich unterschiedlich auf die Verarbeitung von Konditionierung und Extinktion aus. Besonders hervorzuheben und Hauptbefund dieser Arbeit ist die Reaktivität der Amygdala auf Angstsignale in der frühen Phase der Konditionierung im Vergleich zur Extinktion, welche mit einer Interaktion von Geschlecht und Einsamkeit assoziiert ist (MNI_{xyz}: 30, 0, -20, $F_{(1,72)} = 12,62$, $p_{FWE} = 0,046$; FC $CS+ > CS- > FE_{CS+ > CS-}$, siehe Abb. 4). Dieser Effekt ist von einer Interaktion von Geschlecht und Einsamkeit in der frühen Konditionierungsphase getrieben (MNI_{xyz}: 30, 4, -20, $F_{(1,72)} = 14,37$, $p_{FWE} = 0,02$; FC $CS+ > CS-$). HL-Männer zeigten also eine stärkere Aktivierung der Amygdala als HL-Frauen, in der LL-Gruppe wurde ein gegenteiliger Effekt beobachtet.

In der frühen Phase der Konditionierung gibt es außerdem eine Interaktion von Geschlecht und Einsamkeit bezüglich der Aktivität des linken mOFC auf soziale CS+ (MNI_{xyz}: -12, 44, -8, $F_{(1,72)} = 19,89$, $p_{FWE} < 0,01$; FC $CS+_{sozial} > CS-_{sozial} > FE_{CS+_{sozial} > CS-_{sozial}}$), welche beinhaltet, dass HL-Männer verminderte Antworten im OFC zeigten als HL-Frauen und umgekehrt bei LL-Individuen. Der gleiche Effekt im mOFC ist nicht nur in der frühen Phase, sondern über die gesamte Konditionierung hinweg zu beobachten (MNI_{xyz}: -12, 42, -6, $F_{(1,72)} = 15,51$, $p_{FWE} = 0,04$). Eine zusätzliche Interaktion von Geschlecht und Einsamkeit in der ersten Hälfte der Konditionierungsphase fand sich für hippocampale Reaktionen auf soziale Stimuli. HL-Männer zeigten eine stärkere Aktivität des Hippocampus in Reaktion auf soziale Angst-Stimuli im Vergleich zu nicht-sozialen Stimuli (MNI_{xyz}: 26, -42, 2, $F_{(1,72)} = 21,36$, $p_{FWE} = 0,01$; FC $CS+_{sozial} > CS+_{nicht-sozial} > FC_{CS-_{sozial} > CS-_{nicht-sozial}}$).

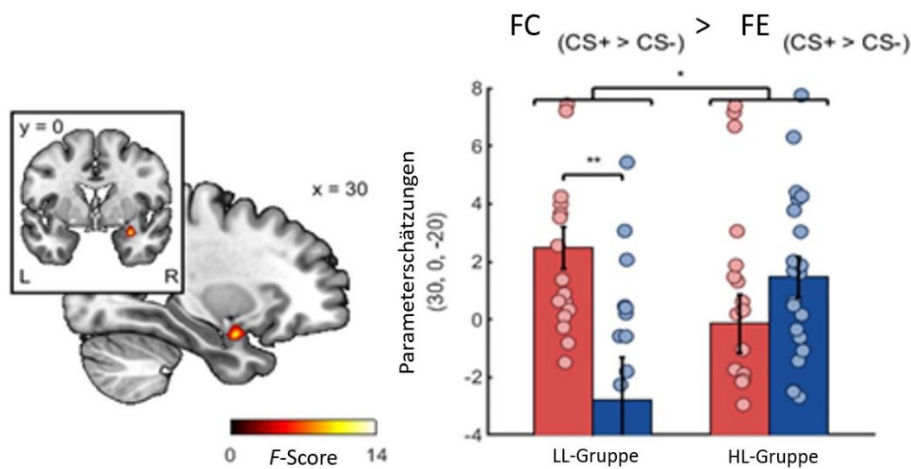


Abb. 4: Amygdala-Aktivierungen während der Angstkonditionierung. Einsame (high-lonely, HL-) Männer (blaue Balken) zeigten eine stärkere Aktivierung der rechten Amygdala (MNI_{xyz}: 30, 0, -20, $F_{(1,72)} = 12,62$, $p_{FWE} = 0,046$) als nicht-einsame (low-lonely, LL-) Männer. Bei den HL- und LL- Frauen (rote Balken) war ein umgekehrter Effekt zu beobachten. Signifikante rechte Amygdala-Cluster sind auf der rechten Seite zu sehen, extrahierte Parameterschätzungen signifikanter Peak-Voxel auf der rechten Seite. Die Koordinaten beziehen sich auf das MNI. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwerts. Abkürzungen: FC – Konditionierung; FE – Extinktion; CS+ – konditionierter, angstbesetzter Reiz; CS- – nicht-konditionierter Reiz, Sicherheitssignal; L – links; R – rechts; MNI – Montreal Neurological Institute; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Grafik angelehnt an Morr et al. (2022b).

Ferner konnte eine Interaktion von Geschlecht und Einsamkeit über die gesamte Extinktionsphase hinweg im bilateralen ACC als Reaktion auf soziale CS+ im Vergleich zu nicht-sozialen CS- beobachtet werden (L: MNI_{xyz}: 0, 34, 20, $F_{(1,72)} = 22,37$, $p_{FWE} < 0,01$; R: MNI_{xyz}: 2, 32, 20, $F_{(1,72)} = 18,94$, $p_{FWE} = 0,02$; FE CS+ sozial > CS+ nicht-sozial > FE CS- sozial > CS- nicht-sozial). Diese ist durch eine verminderte ACC-Aktivität (L: MNI_{xyz}: 0, 34, 18, $F_{(1,72)} = 21,48$, $p_{FWE} = 0,01$; R: MNI_{xyz}: 2, 32, 20, $F_{(1,72)} = 17,34$, $p_{FWE} = 0,04$) bei HL-Männern im Kontrast zu HL-Frauen zu erklären, insbesondere bei sozialen CS+ (FE CS+ sozial > CS- sozial).

3.2.6 fMRT: Konnektivität

Zuletzt sind auch in der Konnektivität relevante Einflüsse von Einsamkeits- und Geschlechtsinteraktionen zu nennen. Wir beobachteten eine Interaktion von Einsamkeit und Geschlecht in der funktionellen Konnektivität der Amygdala während der Angstkonditionierung und Extinktion, welche zeigte, dass HL-Männer eine stärkere Verbindung zwischen der linken Amygdala und dem orbitofrontalen Cortex im Vergleich zu HL-Frauen während der Konditionierung von Angstreizen aufwiesen ($MNI_{xyz}: -44, 28, -16, k_{E(1,72)} = 98, p_{FWE} = 0,02$; $FC_{CS+ > CS-} > FE_{CS+ > CS-}$, siehe Abb. 5). LL-ProbandInnen zeigten wiederum eine gegenteilige Interaktion. Des Weiteren gab es eine stärkere Verbindung zwischen der rechten Amygdala und dem Frontalcortex ($MNI_{xyz}: 30, 50, -20, k_{E(1,72)} = 120, p_{FWE} = 0,01$) bei HL-Männern in Bezug auf soziale Stimuli im Vergleich zu nicht-sozialen Stimuli ($FE_{CS+ \text{ sozial} > \text{ nicht-sozial}} > FE_{CS- \text{ sozial} > \text{ nicht-sozial}}$).

Außerdem wiesen die Analysen der funktionellen Konnektivität eine weitere Interaktion von Geschlecht und Einsamkeit nach. In der Extinktionsphase zeigten HL-Männer eine stärkere Verbindung zwischen dem linken Hippocampus als Kernregion und dem linken superioren Gyrus frontalis ($MNI_{xyz}: -22, -4, 56, k_{E(1,72)} = 123, p_{FWE} = 0,01$) im Vergleich zu LL-Männern in Bezug auf soziale Stimuli ($FE_{CS+ \text{ sozial} > \text{ nicht-sozial}} > FE_{CS- \text{ sozial} > \text{ nicht-sozial}}$). Weiter zeigten HL-Männer in der ersten Hälfte der Konditionierung und Extinktion eine gesteigerte Verbindung zwischen der rechten Insel als Kernregion und dem rechten mittleren Gyrus frontalis ($MNI_{xyz}: 40, 14, 38, k_{E(1,72)} = 111, p_{FWE} = 0,01$) im Gegensatz zu HL-Frauen, die eine abgeschwächte Verbindung aufwiesen ($(FC_{CS+ \text{ sozial} > \text{ nicht-sozial}} > FE_{CS+ \text{ sozial} > \text{ nicht-sozial}})$).

Insgesamt wird deutlich, dass insbesondere ein Netzwerk aus der Amygdala und dem mOFC verschiedene Konditionierungs- und Extinktionsmechanismen abbilden, die von Einsamkeit und Geschlecht abhängig sind. Jedoch sind auch weitere Areale des Angstnetzwerks daran beteiligt, wie der ACC, die Insel, der Hippocampus, und zudem übergeordnete integrative Zentren, wie der Gyrus frontalis medius und superior und der Gyrus temporalis medius. Auch sie werden durch Einsamkeit und Geschlecht beeinflusst.

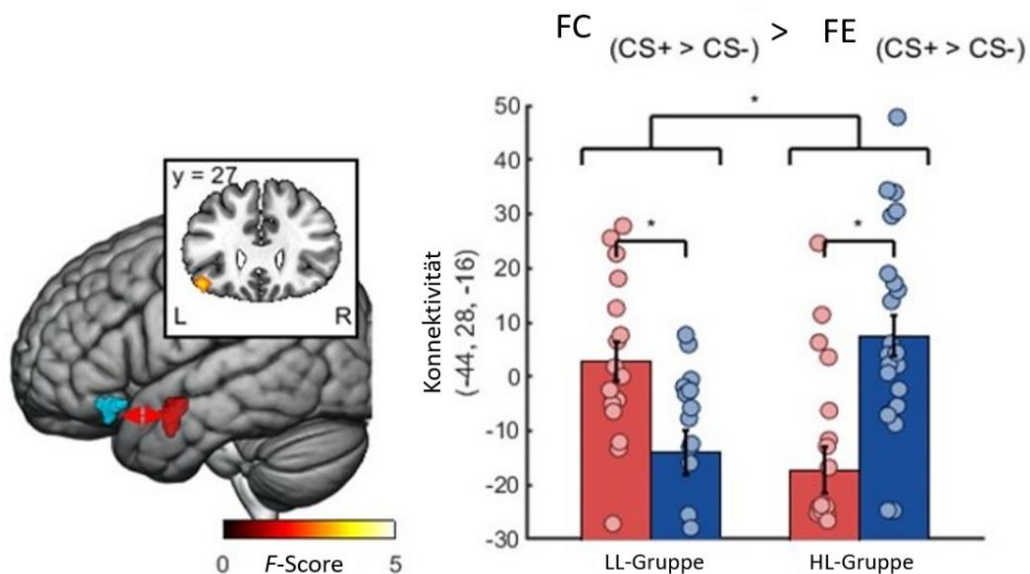


Abb. 5: Konnektivität zwischen Amygdala und linkem OFC während der Angstkonditionierung. Die Konnektivität zwischen der linken Amygdala (rotes Cluster) und den linken orbitofrontalen Arealen (blaues Cluster; MNI_{xyz} : -44, 28, -16, $k_E = 98$, $p_{FWE} = 0,03$) steigerte sich bei HL-Männern deutlich im Vergleich zu LL-Männern (blaue Balken). Bei HL- und LL-Frauen verhielt es sich umgekehrt (rote Balken). Signifikante Cluster der rechten Amygdala sind auf der linken Seite gezeigt, extrahierte Parameterschätzungen signifikanter Peak-Voxel auf der rechten Seite. Die Koordinaten beziehen sich auf den MNI. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwerts. Abkürzungen: FC – Konditionierung; FE – Extinktion; CS+ – konditionierter, angstbesetzter Reiz; CS- – unkonditionierter Reiz, Sicherheitssignal; L – links; R – rechts; LL – nicht-einsam, low-lonely; HL – einsam, high-lonely; * $p < 0,05$. Grafik angelehnt an Morr et al. (2022b).

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Wie erwartet konnte kein Unterschied zwischen den Einsamkeits- und Geschlechtsgruppen bezüglich der physiologischen Reaktionen während und nach dem Traumaparadigma festgestellt werden. Der Anstieg der Hautleitfähigkeit und der Oxytocinkonzentration, die Dilatation der Pupillen sowie die Verschiebung des Affekts zugunsten des negativen Affekts und die Steigerung der temporären Angst als Reaktionen unabhängig von Einsamkeit und Geschlecht nach dem Paradigma machen deutlich, dass die expe-

rimentelle Traumatisierung aller Gruppen erfolgreich durchgeführt wurde. Die vermehrten dissoziativen Symptome, das hohe Arousal und die niedrige Valenzbewertung des Films nach dem Paradigma unterstützen dies zusätzlich. Eine unterschiedliche Verarbeitung des Traumas je nach Gruppenzugehörigkeit ist anzunehmen, da Unterschiede im Auftreten von Intrusionen, im Gesprächsbedarf und im tatsächlich durchgeführten Gespräch je nach Gruppe beobachtet werden konnten. Einerseits zeigten Frauen insgesamt mehr Intrusionen als Männer, andererseits war Einsamkeit bei Frauen mit weniger und bei Männern mit mehr Intrusionen assoziiert. Einsame Männer hatten tendenziell auch ein größeres Gesprächsbedürfnis als nicht-einsame Männer, ohne dieses Bedürfnis adäquat in die Tat umzusetzen. Die erste Hypothese, dass zunächst jeder Proband und jede Probandin eine negative emotionale und physiologische Reaktion auf das Traumaparadigma unabhängig von Geschlecht und Einsamkeit zeigt, und die zweite Hypothese, dass es einen geschlechtsspezifischen Effekt von Einsamkeit auf die Intrusionen gibt, wurden somit bestätigt.

Während des FC/FE-Paradigmas wurde eine erfolgreiche Konditionierung und Extinktion unabhängig von Einsamkeit und Geschlecht durchgeführt, validiert durch die Kontingenzbewertungen. Die Kontingenzbewertungen zeigten in der zweiten Hälfte der Konditionierung deutlich höhere Werte für den CS+ als für den CS- und während der Extinktion nahm die Erwartung, einen CS+ zu bekommen, signifikant ab. Wie erwartet wurden insgesamt höhere Reaktionsausmaße der SCR auf den CS+ als auf den CS- festgestellt, ohne Einfluss von Einsamkeit oder Geschlecht. Die Erwartung, geschlechtsspezifisch höhere Aktivierungen in angstassoziierten Hirnarealen bei einsamen Individuen zu finden, bestätigte sich. Während der Konditionierung konnten wir bei einsamen Männern eine stärkere Aktivierung der Amygdala und verminderte Antworten im mOFC beobachten als bei einsamen Frauen, in der nicht-einsamen Gruppe verhielt es sich umgekehrt. Auch eine durch Einsamkeit geschlechtsspezifisch veränderte funktionelle Konnektivität konnten wir während der Konditionierung und Extinktion bestätigen. Einsame Männer wiesen im Vergleich zu einsamen Frauen eine stärkere Verbindung zwischen der linken Amygdala und dem orbitofrontalen Cortex während der Konditionierung des CS+ auf und hatten außerdem eine gesteigerte Verbindung zwischen der rechten Insel und dem rechten mittleren Gyrus frontalis in der ersten Hälfte der Konditionierung und Extinktion. In der Extinktionsphase war bei einsamen Männern eine stärkere Verbindung zwischen

dem linken Hippocampus als Kernregion und dem linken superioren Gyrus frontalis im Vergleich zu nicht-einsamen Männern in Bezug auf soziale Stimuli zu beobachten.

Im Folgenden werden die dargestellten Ergebnisse kritisch diskutiert. Daraufhin folgt eine Erläuterung der Limitationen der Studie, bevor im Anschluss ein Ausblick auf mögliche weitere Forschung und die Bedeutung der Studie für den klinischen Alltag besprochen wird.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Verhaltenspsychologische Ergebnisse

4.2.1.1 Physiologische und psychologische Akuteffekte

Die physiologischen Reaktionen auf das Trauma-Film-Paradigma beinhalteten über alle Gruppen hinweg einen signifikanten Anstieg des Hautleitfähigkeitslevels (vgl. Lang et al., 1998) und der Oxytocinkonzentration im Speichel (vgl. Onaka und Takayanagi, 2019) als Messinstrument für Arousal bzw. Stress und der Pupillengröße als Messinstrument für Angst (vgl. Lonsdorf et al., 2017). Auch psychologisch reagierten die ProbandInnen unabhängig von Einsamkeit und Geschlecht mit einem stärkeren negativen Affekt (vgl. Holmes et al., 2004), hohem Arousal sowie vermehrt dissoziativen Symptomen (vgl. James et al., 2016) nach dem Film. An diesen Parametern lässt sich festmachen, dass das Trauma-Film-Paradigma unabhängig von Einsamkeit und Geschlecht eine psychologische und physiologische Stressantwort in allen ProbandInnen ausgelöst hat.

Bei einsamen ProbandInnen konnte bereits vor dem Film eine größere temporäre Angst festgestellt werden als bei der nicht-einsamen Gruppe. Diese vermehrte Angst in Zusammenhang mit Einsamkeit könnte unterschiedliche Gründe haben. Einerseits könnte sie lediglich ein weiterer Ausdruck von Einsamkeit sein, denn Einsamkeit ist positiv korreliert mit erhöhten Werten im STAI-Fragebogen (Moore und Schultz, 1983), d.h. Einsame sind a priori ängstlicher als Nicht-Einsame. Bei einsamen, jungen Erwachsenen vermittelt Einsamkeit Angstgefühle (Moeller und Seehuus, 2019). Unsere Studienteilnehmenden mit einem Durchschnittsalter von 26,39 Jahren könnten, sofern sie einsam waren, demnach generell mehr Angst verspürt haben als nicht-einsame ProbandInnen.

Andererseits ist die Situation zu betrachten: Die temporäre Angst wird zeitlich nach dem FC/FE-Paradigma und vor dem Traumaparadigma angegeben, nachdem die ProbandInnen darauf hingewiesen wurden, dass sie einen aversiven Film unter Aufzeichnung ihrer Pupillengröße zu sehen bekommen werden, während eine Doktorandin der Studie im Raum bleibt und die Aufzeichnung kontrolliert. Einsame Menschen empfinden in sozialen Situationen generell ein höheres Maß an Bedrohung (Jones et al., 1981), und eine Hypervigilanz gegenüber sozialen Bedrohungen (Cacioppo et al., 2016) hätte in dieser stressigen Situation dazu geführt haben können, dass bereits die Ankündigung des aversiven Films unter ungewohnten Bedingungen Angst ausgelöst hat.

4.2.1.2 Traumaverarbeitung

Mehrere Parameter deuten auf eine unterschiedliche Verarbeitung des Traumas je nach Gruppenzugehörigkeit hin. Auf den ersten Blick zeigten Frauen insgesamt mehr Intrusionen als Männer, allerdings lediglich aus dem Grund, dass LL-Frauen am meisten und LL-Männer am wenigsten Intrusionen zeigten. Denn in der HL-Gruppe wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der Intrusionen festgestellt, der allein auf das Geschlecht zurückzuführen ist (vgl. Wessel et al., 2008). Demnach ist in unserer Studie der Einfluss des Geschlechts auf die Anzahl der Intrusionen mit der Interaktion von Geschlecht und Einsamkeit zu erklären. Es lässt sich ein ähnlicher Effekt von fehlender Einsamkeit auf die Intrusionenanzahl nachweisen, wie Kamboj et al. (2014) einen Effekt durch einen hohen Sinn an Gemeinschaftlichkeit gefunden haben: Ein hoher Sinn an Gemeinschaftlichkeit war assoziiert mit weniger Intrusionen bei männlichen Probanden (Kamboj et al., 2014), und wie bereits erwähnt hatten in unserer Studie nicht-einsame Männer die wenigsten Intrusionen, während Einsamkeit bei Männern mit mehr Intrusionen assoziiert war. Bei den Frauen allerdings wurde ein hoher Sinn an Gemeinschaftlichkeit als Risikofaktor für die Entstehung von Intrusionen identifiziert (Kamboj et al., 2014; James et al., 2016). Probandinnen mit einem geringen Einsamkeitsgefühl hatten in unserem Experiment mit Abstand die meisten Intrusionen, sodass man spekulieren könnte, dass Einsamkeit bei Frauen sogar einen abmildernden Effekt auf die Ausbildung von Intrusionen haben könnte. Die Erhebung des Baseline-Hormonstatus bei den ProbandInnen ergab erhöhte Estradiollevel bei HL-Frauen im Vergleich zu LL-Frauen. Man könnte also argumentieren, dass lediglich die erhöhten Estradiollevel zu verminderten Intrusionen führten (Lebron-Milad et al., 2012). Allerdings blieb die Interaktion zwischen

Einsamkeit und Geschlecht auch signifikant, wenn Estradiol als korrigierende Kovariate in die Analyse aufgenommen wurde. Am Ende kann man Einsamkeit und ein geringes Gemeinschaftsgefühl zwar nicht gleichsetzen, jedoch sind die Überschneidungen beachtlich.

Nicht nur die Intrusionenanzahl wurde durch Einsamkeit und Geschlecht beeinflusst, sondern der Gesprächsbedarf nach dem Traumaparadigma der einsamen Männer überwog tendenziell den Gesprächsbedarf der nicht-einsamen Männer, und bei den Frauen verhielt es sich genau gegenteilig. Die Diskrepanz zwischen Redebedarf und tatsächlichem Gespräch bei einsamen Männern könnte die vermehrte Entstehung von intrusiven Gedanken verstärkt haben. Denn das offene Erzählen über das Trauma (Trauma Disclosure) und soziale Akzeptanz sind Vorhersagefaktoren für die erfolgreiche Bewältigung von posttraumatischem Stress (Mueller et al., 2008). Das offene Erzählen ist ein mächtiges Instrument, um Stress zu verringern, indem die Integration und die Extinktion der traumatischen Erinnerungen vorangetrieben wird (Scheele et al., 2019a). Scheele et al. (2019a) zeigten, dass insbesondere das offene Erzählen in Kombination mit einem hohen Oxytocinlevel die Intrusionenanzahl senken konnte. In der vorliegenden Studie registrieren die einsamen Männer ihr Bedürfnis nach einem Gespräch und sozialer Unterstützung deutlich, konnten ihr Bedürfnis im Vergleich zur nicht-einsamen Gruppe jedoch nicht ausreichend befriedigen. Ein vermehrtes offenes Erzählen, welches assoziiert ist mit weniger negativen sozialen Reaktionen, die wiederum einen Risikofaktor für die Ausbildung schwerer PTBS-Symptome darstellen (Ullman und Filipas, 2001), blieb aus. Der wahrgenommene Stress konnte nicht abgebaut und die traumatischen Erinnerungen nicht weiterverarbeitet werden. Im Gegensatz zu den einsamen Männern hatten einsame Frauen am wenigsten Gesprächsbedarf. Die Diskrepanz zwischen Redebedarf und tatsächlich geführtem Gespräch über das Trauma (Trauma Disclosure) ist demnach bei einsamen Frauen nicht so hoch wie bei einsamen Männern. All das zusammengenommen führt uns zu der Erkenntnis, dass eine Anfälligkeit von einsamen Männern für vermehrte intrusive Gedanken vorliegt. Auffällig dabei ist, dass die Diskrepanz zwischen gewünschtem und erhaltenem Gespräch über das Trauma ähnlich zu der Definition von Einsamkeit ist, welche als Diskrepanz zwischen gewünschter und haltener sozialer Interaktion gilt.

Dass die Konditionierung und Extinktion stattfanden, wurde mithilfe von Kontingenzbewertungen kontrolliert. Ein Lerneffekt zeigte sich ferner dadurch, dass die ProbandInnen jeweils in den zweiten Hälften der Konditionierungs- und Extinktionsaufgabe schneller als in der ersten reagierten. Auch diese Effekte sind unabhängig von Geschlecht und Einsamkeit. Während der Konditionierung fielen die Reaktionszeiten der CS- schneller ab als die der CS+, wohingegen während der Extinktion ein gegenteiliges Muster auftrat, was den jeweiligen Lerneffekt der Aufgabe bestätigt. Die Kontingenzbewertungen (Andreatta und Pauli, 2019) zusammengenommen mit dem Abfall von Reaktionszeit (Craddock et al., 2012) und SCR (Jentsch et al., 2020; Andreatta und Pauli, 2019) im Verlauf der Aufgaben zeichnen ein klares Bild der erfolgreichen Konditionierung und Extinktion.

Interessanterweise waren die Reaktionszeiten unabhängig von Einsamkeit und Geschlecht in beiden Aufgaben bei sozialen Stimuli signifikant schneller als bei nicht-sozialen CS. Als soziale Stimuli wurden Gesichter und als neutrale Stimuli Häuser verwendet. Eine mögliche Erklärung bietet die Tatsache, dass Gesichter evolutionär gesehen wesentlich relevanter sind. Dies wird verdeutlicht durch die Fähigkeit des Gehirns, Gesichter extrem schnell zu detektieren und zu erkennen bzw. zu unterscheiden (Jacques und Rossion, 2006) und insbesondere schneller zu erkennen als Objekte (Crouzet und Thorpe, 2011). Es ist demnach anzunehmen, dass die Gesichter schneller wiedererkannt wurden und daher eine schnellere Reaktion auf sie erfolgen konnte als auf die mit einem Impuls gekoppelten Häuser.

Die SCR reflektiert das emotionale Arousal und die Aktivierung des sympathischen Nervensystems als Reaktion auf neue, emotionalisierende Reize (Dawson et al., 2017), so dass wir höhere Reaktionsausmaße der SCR auf den CS+ als auf den CS- erwartet hatten (vgl. Reichenberger et al., 2019; Andreatta und Pauli, 2019). Diese Erwartungen wurden bestätigt und weiter gestützt durch die Tatsache, dass auch in der Konditionierungsphase im Vergleich zur Extinktionsphase sowie über die Bedingungen hinweg in der ersten Hälfte der Konditionierung und der Extinktion höhere SCR-Ausmaße vorkamen. Wie im Vorhinein vermutet, konnte kein Unterschied zwischen der HL- und LL-Gruppe in Bezug auf die Hautleitfähigkeit bei sozialen und nicht-sozialen Stimuli des FC/FE-Paradigmas festgestellt werden. Da einsame Individuen eine Hypervigilanz ge-

genüber sozialen Stimuli aufweisen können (vgl. Cacioppo et al., 2016), wäre die Vermutung denkbar gewesen, dass sich dies in der SCR der HL-Gruppe widerspiegeln würde. Piejka et al. (2021) fanden bei Teilnehmenden ihrer Studie, denen eine einsame Zukunft suggeriert wurde, keine signifikant unterschiedliche SCR als bei Teilnehmenden, denen eine Zukunft mit Familie und Freunden suggeriert wurde. Tendenziell hatten Teilnehmende der Einsamen-Zukunft-Gruppe sogar niedrigere SCR-Werte. In unserer Studie hatten einsame Individuen insgesamt eine vergleichbare SCR-Antwort wie nicht-einsame Individuen, während der Extinktion zeigten einsame Männer sogar höhere SCR-Ausmaße auf nicht-soziale Reize. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die einsamen ProbandInnen nicht dennoch sensibler für (soziale) Angstreize sind. Die vermehrte Aktivität von angstassoziierten Hirnarealen vor allem bei einsamen Männern (s.u.) ist richtungsweisend, dass die von Cacioppo et al. (2016) beschriebene Hypervigilanz gegenüber negativen sozialen Stimuli bestehen könnte.

4.2.2 Neuronale Ergebnisse

Während der Konditionierungs- und Extinktionsphase wurde eine Aktivierung von verschiedenen Hirnregionen beobachtet. Löste der CS+ während der Konditionierung insbesondere Aktivierungen des Präcuneus und des linken Gyrus postcentralis aus, wobei ROI-Analysen erhöhte Aktivierungen im neuronalen Angstnetzwerk (vgl. Fullana et al., 2016) bestehend aus Amygdala, ACC und Insel zeigten, so aktivierte er während der Extinktion hingegen den superioren frontalen Gyrus als Teil des PFC, die rechte Insel, den supramarginalen Gyrus und das supplementär-motorische Areal. Auch hier lässt sich eine Übereinstimmung mit Arealen erkennen, die bekanntermaßen die Ausführung der Extinktion repräsentieren (vgl. Fullana et al., 2018). Unsere Ergebnisse unterstützen demnach die Aussage, dass während der Konditionierung und Extinktion unterschiedliche Hirnareale relevant sind unabhängig von Einsamkeit und Geschlecht.

Die erhöhte Amygdala-Aktivität der einsamen Männer während der Konditionierung bestätigt die vermutete geschlechtsspezifische erhöhte Aktivität von angstassoziierten Hirnarealen. Eine weitere geschlechtsspezifische stärkere Aktivierung findet im Hippocampus von einsamen Männern während der Konditionierung statt. Einsamkeit führt bei einsamen Männern zu einer Amygdala-Hyperreaktivität, welche ein Ausdruck für erhöhte Konditionierbarkeit darstellen könnte. Diese erhöhte Konditionierbarkeit drückt sich in

unserer Studie neuronal und nicht in den physiologischen Messungen während der Konditionierung aus. Die erhöhte Amygdala-Aktivität als Reaktion auf soziale CS+ lässt sich auch mit dem Einfluss von Einsamkeit auf das Gehirn in Verbindung bringen. Die Einschätzung von sozialer Bedrohung, hier in Form eines elektrischen Impulses im Kombination mit dem Zeigen eines Gesichts, geschieht u.a. durch die Amygdala und steht bei einsamen Individuen besonders im Fokus (Cacioppo et al., 2016). Die Tatsache, dass die Einflüsse von Einsamkeit auf die Hirnstruktur bei Männern prominenter vorhanden sind, wurde bereits von Spreng et al. (2020) beschrieben und wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Die Vulnerabilität einsamer Männer in Bezug auf Angstkonditionierung lassen sich außerdem in Zusammenhang bringen mit ihren vermehrten Intrusionen, sodass zwar keine direkten Auswirkungen auf die Konditionierungsreaktionen während des Konditionierungsparadigmas vorliegen, aber dennoch Veränderungen auf der Verhaltensebene bezüglich der experimentellen Traumatisierung beobachtet werden können. Die Anfälligkeit einsamer Männer für Intrusionen könnte durch die verstärkte Amygdala-Aktivität zu erklären sein, die wir bei dieser Gruppe während des FC/FE-Paradigmas gesehen haben. Dass eine erhöhte Amygdala-Reaktivität auch im Zusammenhang steht mit vermehrten PTBS-Symptomen wie Angst und innere Unruhe (Brashers-Krug und Jorge, 2015), ist bereits bekannt. McLaughlin et al. (2014) fanden außerdem Hinweise darauf, dass eine erhöhte Amygdala-Aktivität als Reaktion auf negative emotionale Reize ein Risikofaktor für die Ausbildung einer PTBS sein könnte. Dies wird von den Ergebnissen der vorliegenden Studie unterstützt, da die einsamen Männer vor der experimentellen Traumatisierung eine erhöhte Amygdala-Aktivität aufwiesen und nach dem Traumaparadigma von mehr intrusiven Gedanken berichteten als ihre nicht-einsame Gegenstücke. Es lässt sich daher schlussfolgern, dass die mit Einsamkeit assoziierte Amygdala-Hyperreaktivität zu einer erhöhten Angstkonditionierung führt, die sich in erhöhten Intrusionen nach einem Trauma niederschlagen könnte. Es ist möglich, dass es durch die erhöhte Anzahl von Intrusionen zu einer gesteigerten Anfälligkeit von einsamen Männern für die Ausbildung einer PTBS kommen könnte.

Auffällig bei den folgenden Ergebnissen der Konnektivität des Gehirns ist, dass wieder stärkere Assoziationen zwischen Einsamkeit und der Konnektivität verschiedener Hirnareale bei Männern im Vergleich zu Frauen zu finden sind, wie bereits von Spreng et al. (2020) beschrieben. Die stärkere Verbindung zwischen der linken Amygdala und dem

orbitofrontalen Cortex bei einsamen Männern lässt sich auf die Einschätzung der sozialen Bedrohung durch die Amygdala zurückführen, die bei einsamen Männern erhöhte Priorität hat (Cacioppo et al., 2016). Auch die gesteigerte Verbindung zwischen rechter Insel als relevante Hirnregion sowohl für FC/FE als auch für Einsamkeit und rechtem mittleren Gyrus frontalis einsamer Männer während der ersten Hälfte der Konditionierung und Extinktion als Reaktion auf den CS+ ist so einzuordnen. Da die Konnektivität des Hippocampus bei einsamen Männern besonders ausgeprägt ist und eine Weiterleitung von Informationen zu integrativen Hirnregionen bei einsamen Männern im Vordergrund steht (Spreng et al., 2020), passt die stärkere Verbindung zwischen Hippocampus und superiorem Gyrus frontalis als Teil des Arbeitsgedächtnisses in Bezug auf soziale Stimuli während der Extinktionsphase genau ins Bild.

Bisher wenig erforscht sind die Interaktionen von Geschlecht und Einsamkeit, die die neuronalen Aktivierungsmuster der Konditionierung und Extinktion beeinflussen. Die in der vorliegenden Studie von Geschlecht und Einsamkeit beeinflussten Hirnareale sind allesamt Anteile des neuronalen Angstnetzwerks: Amygdala, ACC, Insel, Hippocampus und orbitofrontaler Cortex (vgl. Fullana et al., 2016). Die Amygdala (Cacioppo et al., 2016; Eisenberger und Cole, 2012), der ACC (Eisenberger und Cole, 2012), die Insel (Klumpp et al., 2012; Eisenberger und Cole, 2012) sowie der orbitofrontale Cortex (Cacioppo et al., 2013) sind außerdem Hirnregionen, die mit Einsamkeit besonders assoziiert sein könnten. Daneben werden übergeordnete Zentren im Rahmen der Konnektivität erwähnt, in denen eine Weiterverarbeitung der Informationen stattfindet.

Es wird deutlich, dass Geschlecht und Einsamkeit einen großen Einfluss auf die Aktivierung und Konnektivität von Hirnarealen während der Angstkonditionierung und Extinktion haben. Die Verarbeitung von Konditionierung und Extinktion verläuft demnach nicht nur geschlechtsspezifisch ab, sondern auch abhängig von Einsamkeit. Die erhöhte Amygdala-Aktivität einsamer Männer ist besonders hervorzuheben, da sie einen Risikofaktor für die Entstehung und Aufrechterhaltung von PTBS-Symptomen darstellen könnte. Somit lassen sich einsame Männer als potenzielle Risikogruppe identifizieren, die eine erhöhte PTBS-Vulnerabilität aufweist.

4.3 Kritik und Limitationen der Studie

Eine Limitation ergibt sich aus der Stichprobe der vorliegenden Studie. Zunächst sind zum Eigenschutz der ProbandInnen lediglich gesunde Individuen eingeschlossen worden. Die Komorbidität anderer psychiatrischen Diagnosen bei PTBS ist allerdings sehr hoch und wird mit bis zu 80% betitelt (Brady, 1997; Nyberg, 2005). Die ProbandInnen haben ein Durchschnittsalter von 26,4 Jahren und bei der Mehrheit handelt es sich zudem um Studierende. Im Jahr 2017 lag das Durchschnittsalter von PTBS-Erkrankten in Deutschland bei 47,2 Jahren (Bachmann et al., 2021), sodass anzunehmen ist, dass die Lebensumstände der Betroffenen in den meisten Fällen nicht mit denen unserer ProbandInnen zu vergleichen sind. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Studie in Bezug auf PTBS-Erkrankte ist demnach nur bedingt möglich.

Des Weiteren umfasst die Stichprobe der vorliegenden Studie zwar 82 ProbandInnen, jedoch wird sie für die meisten Ergebnisse in vier Gruppen unterteilt: einsame bzw. nicht-einsame ProbandInnen und die Einteilung dieser Gruppen in Männer und Frauen. Die Gruppengröße, die durch diese Einteilung entsteht, liegt zwischen 17 (LL-Männer) und 27 (HL-Männer). Aufgrund dieser unterteilten Stichprobengröße ist die Aussagekraft und Signifikanz der Ergebnisse eingeschränkt (Mascha und Vetter, 2018). Dabei ist zu beachten, dass die zu Beginn der Studie durchgeführte Power-Analyse ergab, dass insgesamt 71 ProbandInnen ausreichen sollten, um robuste Effekte zu beobachten, und dieser Wert wurde sogar überschritten.

Eine weitere Limitation ist auf das Trauma-Film-Paradigma zurückzuführen. Da in der vorliegenden Studie lediglich ein experimentelles Trauma hervorgerufen werden kann, ist die ökologische Validität der Studie eingeschränkt. Bereits das Hervorrufen des experimentellen Traumas ist nicht zu vergleichen mit einer realen Traumatisierung: Die ProbandInnen sahen nach Vorankündigung einen Ausschnitt eines fiktiven aversiven Films. Nicht nur war weder ihr eigenes noch das Leben der Schauspieler zu keinem Punkt in Gefahr, sondern sie ProbandInnen konnten zu jederzeit entscheiden, den Film bzw. die Studie abubrechen, ohne dass ihnen daraus ein Nachteil entstanden wäre. Die ICD-10-Diagnosekriterien einer PTBS sind durch das Ansehen des Filmausschnitts auch in Kombination mit den aufgetretenen Symptomen nicht erfüllt (Paulitsch, 2009). Das Trauma-Film-Paradigma ist ein geeignetes Instrument, um für eine kurze Zeit Symptome

hervorzurufen, die denen einer PTBS ähneln, sodass Einflüsse auf die Symptome untersucht werden können (vgl. James et al., 2016). In diesem Rahmen bewegt sich auch die vorliegende Studie. Die Übertragbarkeit der Einflüsse der experimentell hervorgerufenen Symptome auf Einflüsse einer PTBS nach ICD-10-Diagnosekriterien ist abgesehen von der Stichprobe auch aufgrund des Trauma-Film-Paradigmas eingeschränkt.

Zusätzlich zur geringeren Übertragbarkeit birgt das Trauma-Film-Paradigma eine weitere Limitation. Während PTBS-Symptome oft erst Monate nach dem traumatisierenden Ereignis auftreten und über Wochen, Monate, und im Falle chronischer Formen sogar Jahre anhalten, sind die Symptome nach dem Trauma-Film-Paradigma im besten Fall über wenige Tage zu beobachten (James et al., 2016). Konkret bedeutet dies, dass nur kurzfristige Einflüsse von Einsamkeit beobachtet und mögliche spätere Auswirkungen auf die Symptome durch Einsamkeit nicht untersucht werden konnten. Während die Langzeiteffekte unbeachtet bleiben, konnten allerdings die akuten Effekte einer Traumatisierung hervorragend untersucht und sogar prospektive Risikofaktoren wie erhöhte Intrusionenanzahl und Amygdala-Hyperreaktivität identifiziert werden.

Zuletzt ist der gezeigte Film des Trauma-Film-Paradigmas kritisch zu hinterfragen. Hierbei handelt es sich um eine Vergewaltigungsszene, bei der eine Frau das Opfer darstellt. Da Vergewaltigungsfilme zu den meisten PTBS-ähnlichen Symptomen führen, wie die Steigerung von Herzfrequenz und Stress sowie vermehrte Intrusionen (Weidmann et al., 2009), wurde ein solcher in der vorliegenden Studie ausgewählt. Bereits Weidmann et al. (2009) stellten jedoch die Hypothese auf, dass Frauen eine stärkere Reaktion auf Vergewaltigungsfilme zeigen würden, insbesondere da Vergewaltigung den häufigsten Grund für das Auftreten einer PTBS bei Frauen darstellt (Tiihonen Möller et al., 2014). Somit stellt sich die Frage, ob Frauen durch Vergewaltigungsfilme generell eine stärkere experimentelle Traumatisierung erleben als Männer. Jedoch konnten diese Hypothesen bisher nicht bestätigt werden. Weidmann et al. (2009) fanden keinen signifikanten Unterschied der Intrusionenanzahl von Männern und Frauen bei Filmen, die Vergewaltigungen zeigen. In einer PTBS-Studie, die ein Traumaparadigma mit einer Angstkonditionierung verknüpfte, bewerteten Frauen zwar die gezeigten Filme negativer als Männer, allerdings wurde keine Vergewaltigung gezeigt (Rattel et al., 2019). Betrachtet man lediglich die Differenz zwischen der Angst nach und der Angst vor dem Trauma-Film, so

fällt jedoch auf, dass Frauen unabhängig von Einsamkeit eine größere Steigerung von Angst zeigten als Männer. Auch zeigten in unserer Studie Frauen generell mehr Intrusionen als Männer. Diese geschlechtsspezifische Reaktion könnte durch die erhöhte Vulnerabilität des weiblichen Geschlechts in Bezug auf Angsterkrankungen erklärt werden (Velasco et al., 2019). Jedoch ist zu betonen, dass in dieser Studie keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der physiologischen akuten Stressreaktion gab.

Ein bedeutender Kritikpunkt der vorliegenden Studie ist die fehlende Miteinbeziehung des Menstruationszyklus der Probandinnen und der Einschluss von Probandinnen mit oralen Kontrazeptiva. Eine Hormonbestimmung inklusive Estradiol im Serum vor dem FC/FE-Paradigma ermöglichte zwar eine Momentaufnahme am Tag der Testung, jedoch ist es versäumt worden, die einsamen und nicht-einsamen Frauen weiter zu unterteilen und während des Anfangs bzw. in der Mitte ihres Zyklus einzuladen oder alternativ alle Frauen während der gleichen Zyklusphase zu betrachten, um eine Vergleichbarkeit zu schaffen. Eine Interpretation der Ergebnisse des Konditionierungs- und Extinktionsparadigmas und der Hautleitfähigkeitsreaktionen währenddessen ist bei den Probandinnen aus diesem Grund nur eingeschränkt möglich (vgl. Lebron-Milad et al., 2012; Wegerer et al., 2014). Auch der Einfluss von Estradiol und Progesteron auf die Ausbildung von PTBS-Symptomen kann in der vorliegenden Studie nicht beurteilt werden (vgl. Glover et al., 2012). Die Estradiollevel der Probandinnen sind zwar bekannt, jedoch aufgrund der verschiedenen Zyklusphasen und der Kontrazeptiva-Einnahme einiger Probandinnen schwankend. Zufällig hatten die einsamen Probandinnen im Vergleich zu den nicht-einsamen Probandinnen höhere Estradiollevel, auch nach Herausrechnen der Probandinnen, die orale Kontrazeptiva nahmen. Allerdings konnte unsere Kontrollanalyse zeigen, dass die Intrusionenanzahl durch einen Interaktionseffekt von Einsamkeit und Geschlecht zustande kommt und die Estradiolkonzentration die Ergebnisse nicht beeinflussten. Ferner konnten auch keine Estradioleffekte auf die neuronalen Resultate nachgewiesen werden.

4.4 Ausblick

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Interaktion zwischen Einsamkeit und Geschlecht einen Einfluss auf die Angstkonditionierung und Extinktion und auf die Verar-

beitung von experimentellen Traumata hat. Dass Einsamkeit bei Männern mit vermehrten Intrusionen assoziiert ist, deutet darauf hin, dass hier eine erhöhte Anfälligkeit und Vulnerabilität für PTBS vorliegen könnte. Die Diskrepanz der Geschlechter bei Intrusionen, dass im Gegensatz zu den einsamen Männern einsame Frauen weniger Intrusionen zeigten als nicht-einsame Frauen, ist eine wichtige Erkenntnis, die weiterer Forschung bedarf.

Um die Anfälligkeit für PTBS zu senken, sind unterschiedliche Interventionen denkbar. Zunächst wäre ein Neurofeedback mit Elektroenzephalographie (EEG) oder fMRT nach Erleben des Traumas möglich, mit dem Ziel, die Amygdala-Aktivität zu senken. Es gibt bereits Neurofeedback-Studien, die den Einfluss auf chronische PTBS-Formen untersuchen (vgl. van der Kolk et al., 2016; Gerin et al., 2016; Kluetsch et al., 2014). Sie verzeichnen einen deutlichen Rückgang der PTBS-Symptome unter dem Neurofeedback. In der fMRT-Studie konnte eine Normalisierung von PTBS-spezifischen Aktivierungsmustern im Hirn beobachtet werden (Gerin et al., 2016). Interessant wäre nun zu untersuchen, ob ein Neurofeedback als Prävention geeignet ist und das Auftreten von PTBS-Symptomen nach einem experimentellen und in Zukunft nach einem real erlebten Trauma verhindern kann. Neben dem Neurofeedback wäre eine Neurostimulation eine mögliche Intervention. Isserles et al. (2013) und Kozel et al. (2018) stellten fest, dass die TMS eine alternative nicht-invasive Therapiemöglichkeit für PTBS bietet. Auf dieser Datengrundlage knüpften wir der vorliegenden Studie eine Folgestudie an, bei der eine Stimulation des dlPFC mit repetitiver TMS (rTMS) nach erfolgter experimenteller Traumatisierung durch ein weiteres Trauma-Film-Paradigma durchgeführt wird. Ziel der Folgestudie ist es herauszufinden, ob rTMS geeignet ist, um die Symptome einer PTBS nach einem experimentellen Trauma zu verringern, und ob diese Art der Neurostimulation in der klinischen Prävention oder Therapie von PTBS von Nutzen sein könnte.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Querschnittsstudie wurde der Einfluss geschlechtsspezifischer Einsamkeit auf Angstkonditionierung und Extinktion sowie auf

ein experimentelles Trauma untersucht. Es wurden 82 gesunde ProbandInnen (44 männlich) eingeschlossen und mit der UCLA-Loneliness Scale in eine einsame und eine nicht-einsame Gruppe eingeteilt. Per funktioneller Magnetresonanztomographie erfolgte ein Angstkonditionierungs- und Extinktions-Paradigma, daraufhin folgte ein experimentelles Trauma-Film-Paradigma. Während des experimentellen Trauma-Film-Paradigmas wurden physiologische Daten gemessen, sowie vor- und nachher mithilfe von Fragebögen psychologische Daten erfasst. Intrusive Gedanken und Kommunikationsverhalten wurden durch ein Onlinetagebuch über drei Tage beurteilt.

Das Traumaparadigma führte unabhängig von Einsamkeit und Geschlecht zu einer experimentellen Traumatisierung im Sinne einer psychologischen und physiologischen Stressantwort aller ProbandInnen. Einsame Männer zeigten mehr Intrusionen als nicht-einsame Männer und der gegenteilige Effekt war bei Frauen zu beobachten. Die Anfälligkeit einsamer Männer für Intrusionen könnte sich mit der Diskrepanz zwischen Gesprächsbedürfnis über das Trauma und tatsächlich geführten Gesprächen erklären lassen. Einsame Männer konnten ihr Gesprächsbedürfnis im Vergleich zu nicht-einsamen nicht ausreichend befriedigen. Die Verarbeitung der traumatischen Erinnerungen konnte nicht durch offenes Erzählen vorangetrieben werden. Diese Diskrepanz zwischen gewünschter und tatsächlich erhaltener Traumabewältigung könnte in Verbindung mit der Definition von Einsamkeit als Diskrepanz zwischen erhaltener und gewünschter sozialer Interaktion stehen. Bei der Angstkonditionierung und Extinktion gab es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Aktivierung des neuronalen Angstnetzwerks. Auffallend waren eine erhöhte Amygdala-Aktivität von einsamen Männern während der Konditionierung sowie eine stärkere Konnektivität einsamer Männer zwischen Arealen des neuronalen Angstnetzwerks und übergeordneten Zentren. Dies bestätigt die einsamkeits- und geschlechtsspezifische erhöhte Aktivität von angstassoziierten Hirnarealen, die die vermehrten Intrusionen bei einsamen Männern erklären könnte.

Das Unvermögen einsamer Männer, ihr Bedürfnis nach offenem Erzählen zu befriedigen, zusammengenommen mit der erhöhten Aktivität angstassoziiertter Hirnareale, zeigt, dass eine Vulnerabilität einsamer Männer für vermehrte intrusive Gedanken und demzufolge möglicherweise für eine Posttraumatische Belastungsstörung vorliegt.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung des Studienprotokolls	32
Abb. 2: Direkte psychologische und physiologische Reaktionen auf das Traumaparadigma der einsamen und sozialen ProbandInnen	50
Abb. 3: Gesamtanzahl der Intrusionen, Gesprächsdauer und Gesprächsbedürfnis nach dem Traumaparadigma	53
Abb. 4: Amygdala-Aktivierungen während der Angstkonditionierung	61
Abb. 5: Konnektivität zwischen Amygdala und linkem OFC während der Angstkonditionierung	63

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Psychometrische Unterschiede zwischen der HL- und LL-Gruppe	47
Tab. 2: Psychometrische Unterschiede zwischen der HL- und LL-Gruppe, aufgeteilt nach Geschlecht	48
Tab. 3: Hormonelle Baseline-Blutkonzentrationen der HL- und LL-Gruppe	54
Tab. 4: Reaktionszeiten (RZ) und Kontingenzbewertungen (CR) der Angstkonditionierung und Extinktion	55
Tab. 5: Ganzhirn-Befunde für die Angstkonditionierungs- und Extinktionsaufgaben über alle Gruppen hinweg	58
Tab. 6: Aktivierung des neuronalen Angstnetzwerks während der Angstkonditionierung unter Berücksichtigung des auslösenden Stimulus	59

8. Literaturverzeichnis

Åkerlind I, Hörnquist JO. Loneliness and alcohol abuse: A review of evidences of an interplay. *Soc Sci Med* 1992; 34: 405–414

Andreatta M, Pauli P. Generalization of appetitive conditioned responses. *Psychophysiology* 2019; 56: e13397

Andrews-Hanna JR, Smallwood J, Spreng RN. The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1316: 29–52

Bachmann CJ, Czwikla J, Jacobs H, Fegert JM, Hoffmann F. Prävalenz und Versorgung der Posttraumatischen Belastungsstörung in Deutschland: Eine bundesweite Auswertung von Krankenkassendaten aus den Jahren 2008 und 2017. *Psychiatr Prax* 2021

Baert S, Casier A, Raedt R de. The effects of attentional training on physiological stress recovery after induced social threat. *Anxiety Stress Coping* 2012; 25: 365–379

Bangee M, Harris RA, Bridges N, Rotenberg KJ, Qualter P. Loneliness and attention to social threat in young adults: Findings from an eye tracker study. *Scand J Psychol* 2014; 63: 16–23

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. *Rev J Autism Dev Disord* 2001; 31: 5–17

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Gen Psychiatr* 1961; 4: 561–571

Belcher J, Kangas M. Autobiographical Memory and Imagining Future Personal Events: Event Specificity and Symptoms of Depression and Stress Following Exposure to an Analogue Trauma. *Stress Health* 2015; 31: 419–431

Ben Simon E, Walker MP. Sleep loss causes social withdrawal and loneliness. *Nat Commun* 2018; 9: 3146

Benarroch EE. The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 1993; 68: 988–1001

Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Sapareto E, Ruggerio J. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1132–1136

Bickart KC, Hollenbeck MC, Barrett LF, Dickerson BC. Intrinsic amygdala-cortical functional connectivity predicts social network size in humans. *J Neurosci* 2012; 32: 14729–14741

Brady KT. Posttraumatic stress disorder and comorbidity: recognizing the many faces of PTSD. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 9: 12–15

Brady KT, Killeen TK, Brewerton T, Lucerini S. Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 7: 22–32

Brashers-Krug T, Jorge R. Bi-Directional Tuning of Amygdala Sensitivity in Combat Veterans Investigated with fMRI. *PloS one* 2015; 10: e0130246

Brewer MB, Gardner W. Who is this "We"? Levels of collective identity and self representations. *J Pers Soc Psychol* 1996; 71: 83–93

Brewin CR. Episodic memory, perceptual memory, and their interaction: foundations for a theory of posttraumatic stress disorder. *Psychol Bull* 2014; 140: 69–97

Butler G, Wells A, Dewick H. Differential Effects of Worry and Imagery After Exposure to a Stressful Stimulus: A Pilot Study. *Behav Cogn Psychothe* 1995; 23: 45–56

Cacioppo JT, Cacioppo S. Loneliness in the Modern Age: An Evolutionary Theory of Loneliness (ETL). In: Olson JM, Hrsg. *Advances in experimental social psychology*. Amsterdam [etc.]: Elsevier, 2018a: 127–197

Cacioppo JT, Cacioppo S. The growing problem of loneliness. *Lancet* 2018b; 391: 426

Cacioppo JT, Cacioppo S, Capitanio JP, Cole SW. The neuroendocrinology of social isolation. *Annu Rev Psychol* 2015a; 66: 733–767

Cacioppo JT, Ernst JM, Burleson MH, McClintock MK, Malarkey WB, Hawkley LC, Kowalewski RB, Paulsen A, Hobson J, Hugdahl K, Spiegel D, Berntson GG. Lonely traits and concomitant physiological processes: the MacArthur social neuroscience studies. *Int J Psychophysiol* 2000; 35: 143–154

Cacioppo JT, Hawkley LC. Perceived social isolation and cognition. *Trends Cogn Sci* 2009; 13: 447–454

Cacioppo JT, Hawkley LC, Berntson GG, Ernst JM, Gibbs AC, Stickgold R, Hobson JA. Do lonely days invade the nights? Potential social modulation of sleep efficiency. *Psychol Sci* 2002a; 13: 384–387

Cacioppo JT, Hawkley LC, Crawford LE, Ernst JM, Burleson MH, Kowalewski RB, Malarkey WB, van Cauter E, Berntson GG. Loneliness and health: potential mechanisms. *Psychosom Med* 2002b; 64: 407–417

Cacioppo JT, Hawkley LC, Ernst JM, Burleson M, Berntson GG, Nouriani B, Spiegel D. Loneliness within a nomological net: An evolutionary perspective. *J Res Pers* 2006a; 40: 1054–1085

Cacioppo JT, Hughes ME, Waite LJ, Hawkley LC, Thisted RA. Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: cross-sectional and longitudinal analyses. *Psychol Aging* 2006b; 21: 140–151

Cacioppo JT, Norris CJ, Decety J, Monteleone G, Nusbaum H. In the Eye of the Beholder: Individual Differences in Perceived Social Isolation Predict Regional Brain Activation to Social Stimuli. *J Cogn Neurosci* 2009; 21: 83–92

Cacioppo JT, Patrick W. *Loneliness: Human nature and the need for social connection*. New York: WW Norton & Company 2008

Cacioppo S, Balogh S, Cacioppo JT. Implicit attention to negative social, in contrast to nonsocial, words in the Stroop task differs between individuals high and low in loneliness: Evidence from event-related brain microstates. *Cortex* 2015b; 70: 213–233

Cacioppo S, Bangee M, Balogh S, Cardenas-Iniguez C, Qualter P, Cacioppo JT. Loneliness and implicit attention to social threat: A high-performance electrical neuroimaging study. *Cogn Neurosci* 2016; 7: 138–159

Cacioppo S, Capitanio JP, Cacioppo JT. Toward a neurology of loneliness. *Psychol Bull* 2014; 140: 1464–1504

Cacioppo S, Frum C, Asp E, Weiss RM, Lewis JW, Cacioppo JT. A quantitative meta-analysis of functional imaging studies of social rejection. *Sci Rep* 2013; 3: 2027

Caspi A, Harrington H, Moffitt TE, Milne BJ, Poulton R. Socially isolated children 20 years later: risk of cardiovascular disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 805–811

Chen X, Qiu N, Chen C, Zhai L. Personality Traits, Loneliness, and Affect Among Boxers. *Front Psychol* 2021; 12: 609153

Cheng DT, Knight DC, Smith CN, Stein EA, Helmstetter FJ. Functional MRI of human amygdala activity during Pavlovian fear conditioning: Stimulus processing versus response expression. *Behav Neurosci* 2003; 117: 3–10

Christiansen DM, Berke ET. Gender- and Sex-Based Contributors to Sex Differences in PTSD. *Curr Psychiatry Rep* 2020; 22: 19

Ciocchi S, Herry C, Grenier F, Wolff SBE, Letzkus JJ, Vlachos I, Ehrlich I, Sprengel R, Deisseroth K, Stadler MB, Müller C, Lüthi A. Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature* 2010; 468: 277–282

Cohen S. Social Ties and Susceptibility to the Common Cold. *JAMA* 1997; 277: 1940

Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A Global Measure of Perceived Stress. *J Health Soc Behav* 1983; 24: 385

Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341: 1351–1357

Craddock P, Molet M, Miller RR. Reaction time as a measure of human associative learning. *Behav Processes* 2012; 90: 189–197

Craig ADB. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 59–70

Crawford JR, Henry JD. The positive and negative affect schedule (PANAS): construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol* 2004; 43: 245–265

Cristofori I, Pal S, Zhong W, Gordon B, Krueger F, Grafman J. The lonely brain: evidence from studying patients with penetrating brain injury. *Soc Neurosci* 2019; 14: 663–675

Crouzet SM, Thorpe SJ. Low-level cues and ultra-fast face detection. *Front Psychol* 2011; 2: 342

Dagan Y, Yager J. Addressing Loneliness in Complex PTSD. *J Nerv Ment Dis* 2019; 207: 433–439

D'Agostino AE, Kattan D, Canli T. An fMRI study of loneliness in younger and older adults. *Soc Neurosci* 2019; 14: 136–148

Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 1992; 15: 353–375

Dawson ME, Schell AM, Filion DL. The Electrodermal System. In: Berntson GG, Cacioppo JT, Tassinary LG, Hrsg. *Handbook of psychophysiology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2017: 217–243

DeNiro DA. Perceived alienation in individuals with residual-type schizophrenia. *Issues Ment Health Nurs* 1995; 16: 185–200

d'Oleire Uquillas F, Jacobs HIL, Biddle KD, Properzi M, Hanseeuw B, Schultz AP, Rentz DM, Johnson KA, Sperling RA, Donovan NJ. Regional tau pathology and loneliness in cognitively normal older adults. *Transl Psychiatry* 2018; 8: 282

Döring N, Bortz J. Psychometrische Einsamkeitsforschung: Deutsche Neukonstruktion der UCLA Loneliness Scale. *Diagnostica* 1993; 39: 224–239

Dunsmoor JE, Paz R. Fear Generalization and Anxiety: Behavioral and Neural Mechanisms. *Biol Psychiatry* 2015; 78: 336–343

Duvarci S, Pare D. Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron* 2014; 82: 966–980

Düzel S, Drewelies J, Gerstorf D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Lindenberger U, Kühn S. Structural Brain Correlates of Loneliness among Older Adults. *Sci Rep* 2019; 9: 13569

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

Ehlers A, Clark DM. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther* 2000; 38: 319–345

Ehlers DK, Daugherty AM, Burzynska AZ, Fanning J, Awick EA, Chaddock-Heyman L, Kramer AF, McAuley E. Regional Brain Volumes Moderate, but Do Not Mediate, the Effects of Group-Based Exercise Training on Reductions in Loneliness in Older Adults. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 110

Eisenberger NI. The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 421–434

Eisenberger NI, Cole SW. Social neuroscience and health: neurophysiological mechanisms linking social ties with physical health. *Nat Neurosci* 2012; 15: 669–674

Engman J, Linnman C, van Dijk KRA, Milad MR. Amygdala subnuclei resting-state functional connectivity sex and estrogen differences. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63: 34–42

Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1476–1488

Foa EB, Steketee G, Rothbaum BO. Behavioral/cognitive conceptualizations of post-traumatic stress disorder. *Behavior therapy* 1989; 20: 155–176

Fullana MA, Albajes-Eizagirre A, Soriano-Mas C, Vervliet B, Cardoner N, Benet O, Radua J, Harrison BJ. Fear extinction in the human brain: A meta-analysis of fMRI studies in healthy participants. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 88: 16–25

Fullana MA, Harrison BJ, Soriano-Mas C, Vervliet B, Cardoner N, Àvila-Parcet A, Radua J. Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 500–508

Fydrich T, Sommer G, Tydecks S, Brähler E. Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-SozU): Normierung der Kurzform (K-14). *Z Med Psychol* 2009; 18: 43–48

Gerin MI, Fichtenholtz H, Roy A, Walsh CJ, Krystal JH, Southwick S, Hampson M. Real-Time fMRI Neurofeedback with War Veterans with Chronic PTSD: A Feasibility Study. *Front Psychiatry* 2016; 7: 111

Glover EM, Jovanovic T, Mercer KB, Kerley K, Bradley B, Ressler KJ, Norrholm SD. Estrogen levels are associated with extinction deficits in women with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 19–24

Granholm E, Steinhauer SR. Pupillometric measures of cognitive and emotional processes. *Int J Psychophysiol* 2004; 52: 1–6

Hawkley LC, Browne MW, Cacioppo JT. How can I connect with thee? Let me count the ways. *Psychol Sci* 2005; 16: 798–804

Hawkley LC, Cacioppo JT. Loneliness Matters: A Theoretical and Empirical Review of Consequences and Mechanisms. *Ann Behav Med* 2010; 40

Hawkley LC, Hughes ME, Waite LJ, Masi CM, Thisted RA, Cacioppo JT. From social structural factors to perceptions of relationship quality and loneliness: the Chicago health, aging, and social relations study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2008; 63: 375-384

Hawkley LC, Masi CM, Berry JD, Cacioppo JT. Loneliness is a unique predictor of age-related differences in systolic blood pressure. *Psychol Aging* 2006; 21: 152–164

Herry C, Ciocchi S, Senn V, Demmou L, Müller C, Lüthi A. Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature* 2008; 454: 600–606

Holmes EA, Brewin CR, Hennessy RG. Trauma films, information processing, and intrusive memory development. *J Exp Psychol Gen* 2004; 133: 3–22

Hwang MJ, Zsido RG, Song H, Pace-Schott EF, Miller KK, Lebron-Milad K, Marin M-F, Milad MR. Contribution of estradiol levels and hormonal contraceptives to sex differences within the fear network during fear conditioning and extinction. *BMC psychiatry* 2015; 15: 295

Inagaki TK, Muscatell KA, Moieni M, Dutcher JM, Jevtic I, Irwin MR, Eisenberger NI. Yearning for connection? Loneliness is associated with increased ventral striatum activity to close others. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016; 11: 1096–1101

Isserles M, Shalev AY, Roth Y, Peri T, Kutz I, Zlotnick E, Zangen A. Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder--a pilot study. *Brain Stimul* 2013; 6: 377–383

Jacques C, Rossion B. The speed of individual face categorization. *Psychol Sci* 2006; 17: 485–492

Jakobsson U, Hallberg IR. Loneliness, fear, and quality of life among elderly in Sweden: a gender perspective. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17: 494–501

James EL, Lau-Zhu A, Clark IA, Visser RM, Hageraars MA, Holmes EA. The trauma film paradigm as an experimental psychopathology model of psychological trauma: intrusive memories and beyond. *Clin Psychol Rev* 2016; 47: 106–142

Jarczok MN, Kleber ME, Koenig J, Loerbroks A, Herr RM, Hoffmann K, Fischer JE, Benyamini Y, Thayer JF. Investigating the associations of self-rated health: heart rate variability is more strongly associated than inflammatory and other frequently used biomarkers in a cross sectional occupational sample. *PLoS one* 2015; 10: e0117196

Jentsch VL, Wolf OT, Merz CJ. Temporal dynamics of conditioned skin conductance and pupillary responses during fear acquisition and extinction. *Int J Psychophysiol* 2020; 147: 93–99

Jones WH, Freemon JE, Goswick RA. The persistence of loneliness: Self and other determinants. *J Pers* 1981; 49: 27–48

Kalisch R, Gerlicher AMV. Making a mountain out of a molehill: on the role of the rostral dorsal anterior cingulate and dorsomedial prefrontal cortex in conscious threat appraisal, catastrophizing, and worrying. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 42: 1–8

Kamboj SK, Oldfield L, Loewenberger A, Das RK, Bisby J, Brewin CR. Voluntary and involuntary emotional memory following an analogue traumatic stressor: the differential effects of communality in men and women. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2014; 45: 421–426

Kanai R, Bahrami B, Duchaine B, Janik A, Banissy MJ, Rees G. Brain Structure Links Loneliness to Social Perception. *Curr Biol* 2012; 22: 1975–1979

Kasper L, Bollmann S, Diaconescu AO, Hutton C, Heinzle J, Iglesias S, Hauser TU, Sebold M, Manjaly Z-M, Pruessmann KP, Stephan KE. The PhysIO Toolbox for Modeling Physiological Noise in fMRI Data. *J Neurosci Methods* 2017; 276: 56–72

Kearns A, Whitley E, Tannahill C, Ellaway A. Loneliness, social relations and health and well-being in deprived communities. *Psychol Health Med* 2015; 20: 332–344

Kelly MM, Forsyth JP. Sex differences in response to an observational fear conditioning procedure. *Behav Ther* 2007; 38: 340–349

Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher C, Penn GM, Holliday J, Glaser R. Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom Med* 1984a; 46: 7–14

Kiecolt-Glaser JK, Ricker D, George J, Messick G, Speicher CE, Garner W, Glaser R. Urinary cortisol levels, cellular immunocompetency, and loneliness in psychiatric inpatients. *Psychosom Med* 1984b; 46: 15–23

Killgore WDS, Cloonan SA, Taylor EC, Dailey NS. Loneliness: A signature mental health concern in the era of COVID-19. *Psychiatry Res* 2020a; 290: 113117

Killgore WDS, Cloonan SA, Taylor EC, Lucas DA, Dailey NS. Loneliness during the first half-year of COVID-19 Lockdowns. *Psychiatry Res* 2020b; 294: 113551

Kluetsch RC, Ros T, Théberge J, Frewen PA, Calhoun VD, Schmahl C, Jetly R, Lanius RA. Plastic modulation of PTSD resting-state networks and subjective wellbeing by EEG neurofeedback. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 123–136

Klumpp H, Angstadt M, Phan KL. Insula reactivity and connectivity to anterior cingulate cortex when processing threat in generalized social anxiety disorder. *Biol Psychol* 2012; 89: 273–276

Knight DC, Smith CN, Cheng DT, Stein EA, Helmstetter FJ. Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2004; 4: 317–325

Knight DC, Smith CN, Stein EA, Helmstetter FJ. Functional MRI of human Pavlovian fear conditioning: patterns of activation as a function of learning. *NeuroReport* 1999; 10: 3665–3670

Koek RJ, Langevin J-P, Krahl SE, Kosoyan HJ, Schwartz HN, Chen JWY, Melrose R, Mandelkern MJ, Sultzer D. Deep brain stimulation of the basolateral amygdala for treatment-refractory combat post-traumatic stress disorder (PTSD): study protocol for a pilot randomized controlled trial with blinded, staggered onset of stimulation. *Trials* 2014; 15: 356

Kozel FA, Motes MA, Didehbani N, DeLaRosa B, Bass C, Schraufnagel CD, Jones P, Morgan CR, Spence JS, Kraut MA, Hart J. Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: A randomized clinical trial. *J Affect Disord* 2018; 229: 506–514

Kuchinke L, Võ ML-H, Hofmann M, Jacobs AM. Pupillary responses during lexical decisions vary with word frequency but not emotional valence. *Int J Psychophysiol* 2007; 65: 132–140

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. Emotion, motivation, and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1248–1263

Lang PJ, Simons RF, Balaban M, Simons R. *Attention and Orienting*. New York: Psychology Press 2016

Lauder W, Mummery K, Jones M, Caperchione C. A comparison of health behaviours in lonely and non-lonely populations. *Psychol Health Med* 2006; 11: 233–245

Lazarus RS. A laboratory approach to the dynamics of psychological stress. *Am Psychol* 1964; 19: 400–411

Leary MR. Making Sense of Self-Esteem. *Curr Dir Psychol Sci* 1999; 8: 32–35

Lebron-Milad K, Abbs B, Milad MR, Linnman C, Rougemont-Bücking A, Zeidan MA, Holt DJ, Goldstein JM. Sex differences in the neurobiology of fear conditioning and extinction: a preliminary fMRI study of shared sex differences with stress-arousal circuitry. *Biol Mood Anxiety Disord* 2012; 2: 7

LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci* 1990; 10: 1062–1069

LeDoux JE, Pine DS. Using Neuroscience to Help Understand Fear and Anxiety: A Two-System Framework. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 1083–1093

Leuchs L, Schneider M, Spoomaker VI. Measuring the conditioned response: A comparison of pupillometry, skin conductance, and startle electromyography. *Psychophysiology* 2019; 56: e13283

Lieberz J, Shamay-Tsoory SG, Saporta N, Esser T, Kuskova E, Stoffel-Wagner B, Hurlermann R, Scheele D. Loneliness and the Social Brain: How Perceived Social Isolation Impairs Human Interactions. *Adv Sci (Weinh)* 2021; 8: e2102076

Liebowitz MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1987; 22: 141–173

Lipp OV, Luck CC, Muir AC. Evaluative conditioning affects the subsequent acquisition of differential fear conditioning as indexed by electrodermal responding and stimulus evaluations. *Psychophysiology* 2020; 57: e13505

Lis S, Thome J, Kleindienst N, Mueller-Engelmann M, Steil R, Priebe K, Schmahl C, Hermans D, Bohus M. Generalization of fear in post-traumatic stress disorder. *Psychophysiology* 2020; 57: e13422

Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, Linney C, McManus MN, Borwick C, Crawley E. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020; 59: 1218-1239.e3

Lonsdorf TB, Menz MM, Andreatta M, Fullana MA, Golkar A, Haaker J, Heitland I, Hermann A, Kuhn M, Kruse O, Meir Drexler S, Meulders A, Nees F, Pittig A, Richter J, Römer S, Shiban Y, Schmitz A, Straube B, Vervliet B, Wendt J, Baas JMP, Merz CJ.

Don't fear 'fear conditioning': Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 77: 247–285

Lovibond PF. Cognitive processes in extinction. *Learn Mem* 2004; 11: 495–500

Luo Y, Hawkey LC, Waite LJ, Cacioppo JT. Loneliness, health, and mortality in old age: a national longitudinal study. *Soc Sci Med* 2012; 74: 907–914

Lykken DT, Venables PH. Direct measurement of skin conductance: a proposal for standardization. *Psychophysiology* 1971; 8: 656–672

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

Maeng LY, Taha MB, Cover KK, Glynn SS, Murillo M, Lebron-Milad K, Milad MR. Acute gonadotropin-releasing hormone agonist treatment enhances extinction memory in male rats. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 82: 164–172

Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 897–931

Maren S, Holmes A. Stress and Fear Extinction. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41: 58–79

Martín-María N, Caballero FF, Miret M, Tyrovolas S, Haro JM, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S. Differential impact of transient and chronic loneliness on health status. A longitudinal study. *Psychol Health* 2019: 1–19

Mascha EJ, Vetter TR. Significance, Errors, Power, and Sample Size: The Blocking and Tackling of Statistics. *Anesth Analg* 2018; 126: 691–698

Mattick RP, Clarke J. Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety. *Behav Res Ther* 1998; 36: 455–470

McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 1–28

McHenry J, Carrier N, Hull E, Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35: 42–57

McLaughlin KA, Busso DS, Duys A, Green JG, Alves S, Way M, Sheridan MA. Amygdala response to negative stimuli predicts PTSD symptom onset following a terrorist attack. *Depress Anxiety* 2014; 31: 834–842

McPherson M, Smith-Lovin L, Brashears ME. Social Isolation in America: Changes in Core Discussion Networks over Two Decades. *Am Sociol Rev* 2006; 71: 353–375

Medford N, Critchley HD. Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Struct Funct* 2010; 214: 535–549

Mendes WB, Blascovich J, Lickel B, Hunter S. Challenge and Threat During Social Interactions With White and Black Men. *Pers Soc Psychol Bull* 2002; 28: 939–952

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. *Behav Neurosci* 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, 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. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 446–454

Moeller RW, Seehuus M. Loneliness as a mediator for college students' social skills and experiences of depression and anxiety. *J Adolesc* 2019; 73: 1–13

Moore D, Schultz NR. Loneliness at adolescence: Correlates, attributions, and coping. *J Youth Adolesc* 1983; 12: 95–100

Moratti S, Keil A, Miller GA. Fear but not awareness predicts enhanced sensory processing in fear conditioning. *Psychophysiology* 2006; 43: 216–226

Morr M, Liu X, Hurlemann R, Becker B, Scheele D. Chronic Loneliness: Neurocognitive Mechanisms and Interventions. *Psychother Psychosom* 2022a: 1–11

Morr M, Noell J, Sassin D, Daniels J, Philipsen A, Becker B, Stoffel-Wagner B, Hurlemann R, Scheele D. Lonely in the Dark: Trauma Memory and Sex-Specific Dysregulation of Amygdala Reactivity to Fear Signals. *Adv Sci (Weinh)* 2022b; 9: e2105336

Mozafar Saadati H, Mirzaei H, Okhovat B, Khodamoradi F. Association between internet addiction and loneliness across the world: A meta-analysis and systematic review. *SSM Popul Health* 2021; 16: 100948

Mueller J, Moergeli H, Maercker A. Disclosure and social acknowledgement as predictors of recovery from posttraumatic stress: a longitudinal study in crime victims. *Can J Psychiatry* 2008; 53: 160–168

Nakagawa S, Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Miyauchi CM, Iizuka K, Yokoyama R, Shinada T, Yamamoto Y, Hanawa S, Araki T, Hashizume H, Kunitoki K, Sassa Y, Kawashima R. White matter structures associated with loneliness in young adults. *Sci Rep* 2015; 5

Nenov-Matt T, Barton BB, Dewald-Kaufmann J, Goerigk S, Rek S, Zentz K, Musil R, Jobst A, Padberg F, Reinhard MA. Loneliness, Social Isolation and Their Difference: A

Cross-Diagnostic Study in Persistent Depressive Disorder and Borderline Personality Disorder. *Front Psychiatry* 2020; 11: 608476

Nillni YI, Pineles SL, Patton SC, Rouse MH, Sawyer AT, Rasmusson AM. Menstrual cycle effects on psychological symptoms in women with PTSD. *J Trauma Stress* 2015; 28: 1–7

Niu L, Jia C, Ma Z, Wang G, Sun B, Zhang D, Zhou L. Loneliness, hopelessness and suicide in later life: a case-control psychological autopsy study in rural China. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020; 29: e119

Norman GJ, Cacioppo JT, Morris JS, Malarkey WB, Berntson GG, Devries AC. Oxytocin increases autonomic cardiac control: moderation by loneliness. *Biol Psychol* 2011; 86: 174–180

Nyberg E. Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS). *psychoneuro* 2005; 31: 25–29

Onaka T, Takayanagi Y. Role of oxytocin in the control of stress and food intake. *J Neuroendocrinol* 2019; 31: e12700

Paulitsch K. Grundlagen der ICD-10-Diagnostik. Stuttgart: UTB GmbH 2009

Paulus C. Der Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen SPF(IRI) zur Messung von Empathie. Saarbrücken: Universität des Saarlandes 2009

Paulus MP, Stein MB. An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 383–387

Pavlov PI. Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Ann Neurosci* 2010; 17: 136–141

Peplau LA. Loneliness: A sourcebook of current theory, research, and therapy 1982

Piejka A, Wiśniewska M, Thayer JF, Okruszek Ł. Brief induction of loneliness decreases vagal regulation during social information processing. *Int J Psychophysiol* 2021; 164: 112–120

Pineles SL, Nillni YI, King MW, Patton SC, Bauer MR, Mostoufi SM, Gerber MR, Hauger R, Resick PA, Rasmusson AM, Orr SP. Extinction retention and the menstrual cycle: Different associations for women with posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 2016; 125: 349–355

Pinquart M, Sorensen S. Influences on Loneliness in Older Adults: A Meta-Analysis. *Basic Appl Soc Psych* 2001; 23: 245–266

Polenick CA, Cotton BP, Bryson WC, Birditt KS. Loneliness and Illicit Opioid Use Among Methadone Maintenance Treatment Patients. *Substance use & misuse* 2019; 54: 2089–2098

Pressman SD, Cohen S, Miller GE, Barkin A, Rabin BS, Treanor JJ. Loneliness, social network size, and immune response to influenza vaccination in college freshmen. *Health Psychol* 2005; 24: 297–306

Rattel JA, Wegerer M, Miedl SF, Blechert J, Grünberger LM, Craske MG, Wilhelm FH. Peritraumatic unconditioned and conditioned responding explains sex differences in intrusions after analogue trauma. *Behav Res Ther* 2019; 116: 19–29

Reichenberger J, Pfaller M, Forster D, Gerczuk J, Shiban Y, Mühlberger A. Men Scare Me More: Gender Differences in Social Fear Conditioning in Virtual Reality. *Front Psychol* 2019; 10: 1617

Richman NE, Sokolove RL. The experience of aloneness, object representation, and evocative memory in borderline and neurotic patients. *Psychoanal Psychol* 1992; 9: 77–91

Riffer F. Zur Geschichte der Konzeption der Posttraumatischen Belastungsstörung. In: Riffer F, Kaiser E, Sprung M, Streibl L, Hrsg. Die Vielgestaltigkeit der Psychosomatik. Berlin: Springer, 2017: 144

Romanski LM, LeDoux JE. Equipotentiality of thalamo-amygdala and thalamo-cortico-amygdala circuits in auditory fear conditioning. *J Neurosci* 1992; 12: 4501–4509

Rudatsikira E, Muula AS, Siziya S, Twa-Twa J. Suicidal ideation and associated factors among school-going adolescents in rural Uganda. *BMC psychiatry* 2007; 7: 67

Russell D, Peplau LA, Cutrona CE. The revised UCLA Loneliness Scale: Concurrent and discriminant validity evidence. *J Pers Soc Psychol* 1980; 39: 472–480

Satpute AB, Lindquist KA. The Default Mode Network's Role in Discrete Emotion. *Trends Cogn Sci* 2019; 23: 851–864

Scheele D, Lieberz J, Goertzen-Patin A, Engels C, Schneider L, Stoffel-Wagner B, Becker B. Trauma Disclosure Moderates the Effects of Oxytocin on Intrusions and Neural Responses to Fear. *Psychother Psychosom* 2019a; 88: 61–64

Scheele D, Zimbal S, Feinstein JS, Delis A, Neumann C, Mielacher C, Philippsen A, Hurlermann R. Treatment-Resistant Depression and Ketamine Response in a Patient With Bilateral Amygdala Damage. *Am J Psychiatry* 2019b; 176: 982–986

Schiller D, Delgado MR. Overlapping neural systems mediating extinction, reversal and regulation of fear. *Trends Cogn Sci* 2010; 14: 268–276

Schiller D, Levy I, Niv Y, LeDoux JE, Phelps EA. From fear to safety and back: reversal of fear in the human brain. *J Neurosci* 2008; 28: 11517–11525

Scholz C. Erleichterte Extinktion von konditionierter Angst durch Oxytocin. Bonn 2017

Schultz DH, Balderston NL, Helmstetter FJ. Resting-state connectivity of the amygdala is altered following Pavlovian fear conditioning. *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 242

Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. Beck Depression Inventory. In: Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM, Hrsg. *STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales*. New York: Springer, 2012: 63–64

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. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 20: 22-33; Quiz 34-57

Shevlin M, McElroy E, Murphy J. Loneliness mediates the relationship between childhood trauma and adult psychopathology: evidence from the adult psychiatric morbidity survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015; 50: 591–601

Smith BJ, Lim MH. How the COVID-19 pandemic is focusing attention on loneliness and social isolation. *Public Health Res Pract* 2020; 30

Spielberger CD. State-trait anxiety inventory for adults (STAI-AD): *PsycTESTS* 1983

Spielberger CD. State-Trait Anxiety Inventory. In: Weiner IB, Craighead WE, Hrsg. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc, 2010

Spreng RN, Dimas E, Mwilambwe-Tshilobo L, Dagher A, Koellinger P, Nave G, Ong A, Kernbach JM, Wiecki TV, Ge T, Li Y, Holmes AJ, Yeo BTT, Turner GR, Dunbar RIM, Bzdok D. The default network of the human brain is associated with perceived social isolation. *Nat Commun* 2020; 11: 6393

Stiglmayr C, Schimke P, Wagner T, Braakmann D, Schweiger U, Sipos V, Fydrich T, Schmahl C, Ebner-Priemer U, Kleindienst N, Bischof J, Auckenthaler A, Kienast T.

Development and psychometric characteristics of the Dissociation Tension Scale. *J Pers Assess* 2010; 92: 269–277

Stiglmayr CE, Braakmann D, Haaf B, Stieglitz R-D, Bohus M. Entwicklung und psychometrische Charakteristika der Dissoziations-Spannungs-Skala akut (DSS-akut). *Psychother Psychosom Med Psychol* 2003; 53: 287–294

Taylor GJ, Ryan D, Bagby RM. Toward the development of a new self-report alexithymia scale. *Psychother Psychosom* 1985; 44: 191–199

Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 141: 122–131

Tian X, Hou X, Wang K, Wei D, Qiu J. Neuroanatomical correlates of individual differences in social anxiety in a non-clinical population. *Soc Neurosci* 2016; 11: 424–437

Tiihonen Möller A, Bäckström T, Söndergaard HP, Helström L. Identifying risk factors for PTSD in women seeking medical help after rape. *PloS one* 2014; 9: e111136

Ullman SE, Filipas HH. Predictors of PTSD symptom severity and social reactions in sexual assault victims. *J Trauma Stress* 2001; 14: 369–389

Valenza G, Passamonti L, Duggento A, Toschi N, Barbieri R. Uncovering complex central autonomic networks at rest: a functional magnetic resonance imaging study on complex cardiovascular oscillations. *J R Soc Interface* 2020; 17: 20190878

van der Kolk BA, Hodgdon H, Gapen M, Musicaro R, Suvak MK, Hamlin E, Spinazzola J. A Randomized Controlled Study of Neurofeedback for Chronic PTSD. *PloS one* 2016; 11: e0166752

Velasco ER, Florido A, Milad MR, Andero R. Sex differences in fear extinction. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 103: 81–108

Wang Y, Warmenhoven H, Feng Y, Wilson A, Guo D, Chen R. The relationship between childhood trauma and suicidal ideation, the mediating role of identification of all humanity, indifference and loneliness. *J Affect Disord* 2022; 299: 658–665

Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 1988; 54: 1063–1070

Watson JB, Rayner R. Conditioned emotional reactions. *Am Psychol* 2000; 55: 313–317

Wegerer M, Kerschbaum H, Blechert J, Wilhelm FH. Low levels of estradiol are associated with elevated conditioned responding during fear extinction and with intrusive memories in daily life. *Neurobiol Learn Mem* 2014; 116: 145–154

Weidmann A, Conradi A, Groger K, Fehm L, Fydrich T. Using stressful films to analyze risk factors for PTSD in analogue experimental studies--which film works best? *Anxiety Stress Coping* 2009; 22: 549–569

Weiss NH, Bold KW, Contractor AA, Sullivan TP, Armeli S, Tennen H. Trauma exposure and heavy drinking and drug use among college students: Identifying the roles of negative and positive affect lability in a daily diary study. *Addict Behav* 2018; 79: 131–137

Wessa M, Flor H. Posttraumatische Belastungsstörung und Traumagedächtnis — eine psychobiologische Perspektive. *Z Psychosom Med Psychother* 2002; 48: 28–37

Wessel I, Overwijk S, Verwoerd J, Vrieze N de. Pre-stressor cognitive control is related to intrusive cognition of a stressful film. *Behav Res Ther* 2008; 46: 496–513

Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2012; 2: 125–141

Wilson RS, Krueger KR, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Barnes LL, Tang Y, Bennett DA. Loneliness and risk of Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 234–240

Wilson SJ, Woody A, Padin AC, Lin J, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK. Loneliness and Telomere Length: Immune and Parasympathetic Function in Associations With Accelerated Aging. *Ann Behav Med* 2019; 53: 541–550

Wong NML, Liu H-L, Lin C, Huang C-M, Wai Y-Y, Lee S-H, Lee TMC. Loneliness in late-life depression: structural and functional connectivity during affective processing. *Psychol Med* 2016; 46: 2485–2499

Wotjak CT, Pape H-C. Neuronale Schaltkreise von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion. *e-Neuroforum* 2013; 19

Yamada M, Decety J. Unconscious affective processing and empathy: an investigation of subliminal priming on the detection of painful facial expressions. *Pain* 2009; 143: 71–75

Yan X, Brown AD, Lazar M, Cressman VL, Henn-Haase C, Neylan TC, Shalev A, Wolkowitz OM, Hamilton SP, Yehuda R, Sodickson DK, Weiner MW, Marmar CR. Spontaneous brain activity in combat related PTSD. *Neurosci Lett* 2013; 547: 1–5

Yanguas J, Pinazo-Henandis S, Tarazona-Santabalbina FJ. The complexity of loneliness. *Acta Biomed* 2018; 89: 302–314

Yerkes RM, Morgulis S. The method of Pawlow in animal psychology. *Psychol Bull* 1909; 6: 257–273

Zhu X, Helpman L, Papini S, Schneier F, Markowitz JC, van Meter PE, Lindquist MA, Wager TD, Neria Y. Altered resting state functional connectivity of fear and reward circuitry in comorbid PTSD and major depression. *Depress Anxiety* 2017; 34: 641–650

9. Danksagung

Mein erster Dank gilt Mitjan Morr als Leiter der COOL-Studie, auf der einerseits das Paper „Lonely in the dark: trauma memory and sex-specific dysregulation of amygdala reactivity to fear signals“ (Morr et al., 2022b) und andererseits diese Dissertation beruht. Ohne ihn, unsere Planungstreffen und seine Korrekturen hätte die Arbeit in dieser Form nicht entstehen können. Auch meinen Mit-Doktorandinnen Jule Daniels und Jeanine Noell gilt ein großer Dank, denn die Arbeit, die wir in die COOL-Studie und ihre Folge-studie gesteckt haben, hätte keine von uns allein stemmen können. Weiter möchte ich Simon Thomä danken, der mir bei jeglichen Fragen zur Statistik, aber auch generell mit Rat und Tat zur Seite stand. Vielen Dank außerdem an alle Korrekturlesenden, allen voran meine Eltern.