

**Vergleich von behavioralen und neuralen Korrelaten  
sozialer Angst und Einsamkeit und daraus  
resultierende Konsequenzen für die Behandlung von  
Einsamkeit**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Jessica Gorni**

aus Gummersbach

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Johannes Wolfram Robert Schultz, PhD
2. Gutachter: Prof. Dr. Henning Boecker

Tag der Mündlichen Prüfung: 03.07.2024

Aus dem Institut für Epileptologie und Kognitionswissenschaften  
Direktor: Prof. Dr. med. Heinz Beck

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	5
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	7
1.1	Definition von Einsamkeit	9
1.2	Gesundheitliche Folgen von Einsamkeit	9
1.3	Mechanismen der Einsamkeit	11
1.4	Interventionen gegen Einsamkeit	13
1.5	Einsamkeit und Depression	14
1.6	Einsamkeit und soziale Angst	15
1.7	Therapie von sozialer Angst	17
1.8	Fragestellung	17
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	20
2.1	Proband*innen	20
2.2	Versuchsaufbau und Fragebögen	21
2.3	Aufgabe zum sozialen Glücksspiel	22
2.4	Virtuelle Auktionsaufgabe	27
2.5	fMRT-Datenerfassung und Vorverarbeitung	29
2.6	Analyse der Verhaltensdaten	30
2.7	fMRT-Datenanalyse	31
2.8	Multivariate Datenanalyse	34
2.9	Funktionelle Konnektivitätsanalysen	35
2.10	Bayes-Analysen	36
2.11	Untersuchung von Auswirkungen potenzieller Störvariablen	37
2.12	Moderationsanalysen: Interaktionen zwischen Einsamkeit und sozialer Angst	39
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	41
3.1	Verhaltensbasierte Ergebnisse	41
3.2	fMRT-Ergebnisse	46
3.3	Bayes-Analysen	54
3.4	Auswirkungen von Störvariablen	55
3.5	Interaktionen zwischen Einsamkeit und sozialer Angst	56

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	60
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	60
4.2	Interpretation der Ergebnisse	61
4.3	Stärken und Schwächen	64
4.4	Ausblick und klinische Relevanz	64
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	67
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	69
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	71
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	72
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	86

## Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse ( <i>ANalysis Of VAriance</i> )
BDI-II	<i>Beck's Depression Inventory-II</i>
BF	Bayes-Faktor
BOLD	vom Blutsauerstoffgehalt abhängiges Signal ( <i>Blood Oxygenation Level Dependent</i> )
CE	Sicherheitsäquivalent ( <i>Certainty Equivalents</i> )
CTQ	<i>Childhood Trauma Questionnaire</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5</i>
EPI	echoplanare Aufnahmen ( <i>Echo-Planar-Imaging</i> )
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	<i>Field of View</i>
FWE	<i>Familywise Error-Rate</i>
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
gPPI	generalisierte psychophysiologische Interaktionsanalysen
H <sub>0</sub>	Nullhypothese
H <sub>1</sub>	Alternativhypothese
HE	hoch Einsame
HRF	hämodynamische Antwortfunktion ( <i>Hemodynamic Response Function</i> )
JASP	<i>Jeffrey's Amazing Statistics Program</i>
KI	Konfidenzintervall

LSAS	<i>Liebowitz Social Anxiety Scale</i>
MINI	<i>Mini-International Neuropsychiatric Interviews</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institutes</i>
NAcc	Nucleus accumbens
NE	niedrig Einsame
SA	soziale Angst
SD	Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )
SE	Suppressoreffekt ( <i>Suppressor Effect</i> )
SEM	Standardfehler des Mittelwerts ( <i>Standard Error of the Mean</i> )
TE	Echozeit ( <i>Echo Time</i> )
TR	Wiederholungszeit ( <i>Time of Repetition</i> )
UCLA-L	<i>University of California, Los Angeles-Loneliness Scale</i>

## 1. Einleitung

Die zunehmende Bedeutung von Einsamkeit in unserer heutigen Gesellschaft spiegelt sich darin wider, dass Einsamkeit in jeglichen Lebenssituationen auftreten kann und schwere Auswirkungen auf die psychosoziale Gesundheit hat (Loades et al., 2020; Luhmann und Hawkley, 2016). Jede zehnte Person in Deutschland berichtet über einen leichten bis starken Leidensdruck durch Einsamkeit (Beutel et al., 2017). Davon sind besonders Personen jungen und späteren Lebensalters betroffen und insbesondere Frauen sowie Alleinlebende, Alleinerziehende, Alleinstehende und Personen ohne Kinder (Beutel et al., 2017, Fardghassemi und Joffe, 2021; Luhmann und Hawkley, 2016). Die Ursachen für Einsamkeit können vielfältig sein: So ist Einsamkeit im Alter z. B. häufiger bedingt durch einen Verlust von Familienangehörigen oder durch körperliche Einschränkungen (z. B. Gehbehinderung, Hörverlust), die das Aufrechterhalten von sozialen Kontakten erschweren (Kotwal et al., 2021; Sung et al., 2016). In jüngeren Generationen wird Einsamkeit überwiegend durch ein verändertes soziales Umfeld begünstigt (z. B. kürzlich gewordene Eltern, die eine Reduktion der sozialen Kontakte erfahren; Personen, die eine Ausbildung oder ein Studium beginnen) (Nomura et al., 2022; Nowland et al., 2021). Neben unterschiedlichen kulturellen Normen, Werten und soziodemographischen Zusammensetzungen (z. B. schlechter Gesundheitszustand, geringes Einkommen) fördern die fortschreitende Urbanisierung und die zunehmende Digitalisierung das Einsamkeitsgefühl der Bevölkerung (Chen und Gong, 2022; Cohen-Mansfield et al., 2016; Luhmann et al., 2022; Nowland et al., 2018). Darüber hinaus zeigen politisch initiierte Isolationsmaßnahmen zur Eindämmung des Coronavirus, sowie aktuell weitere Vorkommnisse wie Kriege und Flüchtlingswellen, dass Einsamkeit größere Bevölkerungsgruppen unerwartet betreffen kann (Belau et al., 2021; Bu et al., 2020; Hwang et al., 2020; Sayin Kasar und Karaman, 2021). Die zunehmende Einsamkeit, insbesondere während der Covid-Pandemie, hat die Bedrohung des gesundheitlichen Wohlbefindens deutlich gemacht (Hwang et al., 2020; Valtorta et al., 2018). So ist Einsamkeit mit vermehrt auftretenden psychischen (z. B. soziale Angst (SA), Depressionen), physischen Erkrankungen (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen) und mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (Steptoe et al., 2013; Valtorta et al., 2018; Wang et al., 2018). Folglich ist bei zunehmender Einsamkeit mit einer erhöhten

Inanspruchnahme von medizinischer Versorgung und erhöhten finanziellen Kosten für das Gesundheitssystem zu rechnen (Beutel et al., 2017; Mihalopoulos et al., 2020). Entsprechend wurden in verschiedenen Ländern bereits erste Maßnahmen zur Reduktion von Einsamkeit eingeleitet. Länder, wie Dänemark, Australien und Japan gehen Einsamkeit auf politischer Ebene an und die britische Regierung hat z. B. das „Ministerium für Einsamkeit“ ins Leben gerufen (Krieger und Seewer, 2022). Das Bundesfamilienministerium in Deutschland hat eine „Strategie gegen Einsamkeit“ eingeführt, in welcher die Sensibilisierung für das Thema „Einsamkeit“ und Informationen über Hilfsangebote für Einsame im Vordergrund stehen (Paus, 2022).

Es ist jedoch ein besseres wissenschaftliches Verständnis für Einsamkeit notwendig, um z. B. zu verstehen, welche Mechanismen Einsamkeit ausmachen, begünstigen und aufrechterhalten und welche Interventionen tatsächlich wirksam zur Reduktion von Einsamkeit sind (Hajek et al., 2020). Erste Evidenzen konnten bereits zeigen, dass Einsamkeit und Depression durch gemeinsame Faktoren (z. B. durch eine verzerrte Wahrnehmung) beeinflusst werden und SA und Einsamkeit vergleichbare Phänotypen (z. B. soziale Vermeidung) aufzeigen (Disner et al., 2011; Domènech-Abella et al., 2017; Grennan et al., 2021; Maes et al., 2020). Insofern könnte eine Übertragung der etablierten Therapien von Depression und SA zur Reduktion von Einsamkeit erfolgversprechend sein. Entsprechend ist das Ziel der Studie, zentrale Korrelate verwandter Psychopathologien mit denen der Einsamkeit zu vergleichen und Rückschlüsse zu ziehen, ob etablierte Interventionen psychischer Erkrankungen Einsamkeit reduzieren können.

In den folgenden Unterkapiteln wird Einsamkeit zunächst definiert und die bekannten Mechanismen und Folgen von Einsamkeit beschrieben. Danach werden aktuelle Interventionen zur Reduktion von Einsamkeit aufgeführt und Depression und SA im Hinblick auf ihre Korrelate mit Einsamkeit verglichen, um eine potenzielle Übertragung der Therapien auf Einsamkeit zu diskutieren. Im Anschluss werden etablierte Therapieformen von SA dargestellt, die Hypothesen der Studie und die Fragestellung der vorliegenden Doktorarbeit ausführlich dargestellt.

## 1.1 Definition von Einsamkeit

Einsamkeit beschreibt eine unzufriedene Bewertung der eigenen sozialen Interaktion im Hinblick auf deren Qualität sowie Quantität (Schmidt und Sermat, 1983). Die daraus resultierende Diskrepanz zwischen den gewünschten und den tatsächlich bestehenden sozialen Kontakten kann mit dem subjektiven Gefühl einhergehen, allein zu sein oder sich in jeglicher Situation nicht heimisch zu fühlen (Cacioppo et al., 2015; Perlman und Peplau, 2008; Plattner et al., 2022). Demgegenüber kann von der subjektiven Isolation die objektive Isolation abgegrenzt werden, die Einsamkeit begünstigen kann (Yildirim und Kocabiyik, 2010). Zwar besteht zwischen beiden Konstrukten eine Abhängigkeit und sie werden (z. B. während der Covid-Pandemie) gemeinsam negativ beeinflusst, aber Einsamkeit ist nicht zwingend mit geringen sozialen Interaktionen verbunden und umgekehrt (Cacioppo und Cacioppo, 2018; Heinrich und Gullone, 2006; Holt-Lunstad et al., 2015). Tatsächlich ist das Empfinden von Einsamkeit vielen Menschen bekannt und kurzfristig evolutionär sogar vorteilhaft, da das unangenehme Gefühl von Einsamkeit das Knüpfen von Kontakten fördern kann (Cacioppo und Cacioppo, 2018).

Langfristig kann Einsamkeit jedoch zu gesundheitlichen Problemen führen, die im Folgenden dargestellt werden:

## 1.2 Gesundheitliche Folgen von Einsamkeit

Einsamkeit ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden und die Ursachen für den Zusammenhang können multifaktoriell bedingt sein (Holt-Lunstadt et al., 2010). Einsamkeit ist häufiger mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert, wie z. B. mit einer geringeren körperlichen Aktivität im Alltag, mit Übergewicht und Rauchen (Beutel et al., 2017; Lauder et al., 2006; Pamminger und Mayr, 2022; Schrepft et al., 2019). Tatsächlich ist Einsamkeit jedoch unabhängig von den o. g. kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) verbunden (Valtorta et al., 2018). So geht Einsamkeit mit erhöhten Blutdruckwerten einher, die das kardiovaskuläre Risikoprofil erhöhen: Der durch die Einsamkeit erlebte psychosoziale Stress fördert eine verstärkte Expression von Zytokinen, sodass die Gefäßwände arteriosklerotisch geschädigt werden (Steptoe et al.,

2004; Steptoe und Kivimäki, 2013; Xia und Li, 2018). Folglich erhöht die Arteriosklerose der Gefäßwände den peripheren Gefäßwiderstand und es konnte in einer Tierstudie gezeigt werden, dass im Vergleich zu nicht-einsamen Individuen höhere Blutdruckwerte resultierten (Kaplan et al., 1983). Sogar das Zurückerinnern an einsame Situationen konnte mit höheren Blutdruckwerten in Verbindung gebracht werden (Zawadzki und Gavrilova, 2021). Zusätzlich geht chronischer Stress mit einer zunehmenden Aktivierung des sympathischen Nervensystems und einer erhöhten Sekretion von Hormonen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse einher (Cacioppo und Cacioppo, 2015). Die damit verbundene vermehrte Ausschüttung von Stresshormonen (z. B. Cortisol) erhöht ebenfalls den Blutdruck und bedingt weitere Gefäßwandveränderungen. Neben dem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen geht der chronische soziale Stress mit veränderten Reaktionen des Immunsystems einher, die über eine Abschwächung der körpereigenen Immunabwehr mit der Entstehung von Krebserkrankungen assoziiert werden (Dai et al., 2020). Zudem wiesen Studienergebnisse darauf hin, dass Einsamkeit mit einer erhöhten kortikalen Amyloid-Belastung verbunden ist, die der Alzheimer-Erkrankung zugrunde liegt (Donovan et al., 2016; Wilson et al., 2007). Es gibt zusätzlich Hinweise darauf, dass die Reduktion von Einsamkeit, das Risiko an Demenz zu erkranken, verringern konnte (Akhter-Khan et al., 2021).

Einsamkeit stellt zudem einen Risikofaktor für eine Verschlechterung der psychischen Gesundheit dar (Creese et al., 2021; Leigh-Hunt et al., 2017; Paluska und Schwenk, 2000). So ist das Risiko, an einer Depression oder einer Angststörung zu erkranken, durch Einsamkeit erhöht und sie kann die Genesung psychischer Erkrankungen (z. B. Depression, Angststörungen, Schizophrenie) negativ beeinflussen (Loades et al., 2020, Wang et al., 2018). Das hat zur Folge, dass Ärzt\*innen häufig Psychopharmaka (z. B. Antidepressiva) verschreiben, weil einsame Patient\*innen zusätzlich über psychische Begleitsymptome (z. B. Depression) berichten (Boehlen et al., 2015). Umgekehrt treten Einsamkeitsgefühle und eine geringe wahrgenommene soziale Unterstützung häufiger bei Menschen mit schweren Depressionen auf (Domènech-Abella et al., 2017). Ebenfalls sind Personen, die an neuropsychiatrischen Erkrankungen wie z. B. Schizophrenie, Autismus oder Morbus Parkinson leiden, häufiger von Einsamkeit betroffen (Eglit et al., 2018; Umagami et al., 2022). Hierbei konnte das Gefühl der Unsicherheit in sozialen

Interaktionen und der verstärkten Wahrnehmung von sozialen Bedrohungen, Einsamkeitsgefühle begünstigen (Eglit et al., 2018; Meng et al., 2020).

Die gesundheitlichen Folgen, die mit Einsamkeit assoziiert sind, machen einen dringlichen Bedarf an wissenschaftlich-fundierten Interventionen erforderlich. Um wirksame und wissenschaftlich-fundierte Interventionen zu entwickeln, müssen jedoch Mechanismen der Einsamkeit bekannt sein. Im Folgenden soll daher der aktuelle Wissensstand zu Mechanismen dargestellt werden, die Einsamkeit begünstigen oder zu ihrer Aufrechterhaltung beitragen können.

### 1.3 Mechanismen der Einsamkeit

Die Veranlagung zu Einsamkeit wird sowohl von genetischen als auch von umweltbedingten Faktoren beeinflusst (Boomsma et al., 2005). Tatsächlich kann das Gefühl von Einsamkeit einen sozialen Vorteil mit sich bringen (Cacioppo et al., 2014). So wie das Gefühl von Hunger durch eine Nahrungsaufnahme befriedigt werden kann, kann das belastende und negative Gefühl von Einsamkeit dazu beitragen, dass die Motivation zur sozialen Interaktion steigt (Inagaki et al., 2014; Tomova et al., 2020). Allerdings wiesen Studienergebnisse darauf hin, dass sich das Verhalten bei einsamen Personen unterschiedlich äußerte (Saporta et al., 2021). Einerseits förderte situative Einsamkeit (z. B. im Rahmen der Covid-Pandemie) das Knüpfen von sozialen Kontakten, um das negative Gefühl zu reduzieren (Reissmann et al., 2021). Andererseits war chronische Einsamkeit mit der Vermeidung von sozialen Interaktionen und einem sozialen Rückzug assoziiert (Saporta et al., 2021). Eine Studie konnte zudem zeigen, dass einsame Personen sich selbst und andere häufiger negativ bewerten und erwarten, dass das eigene soziale Umfeld sie zurückweist (Yildirim und Kocabiyik, 2010). Infolgedessen könnten einsame Personen soziale Interaktionen zunehmend meiden und einen geringeren Anspruch für soziale Unterstützungen wahrnehmen (Cacioppo et al., 2014). Ein daraus resultierendes verringertes zwischenmenschliches Vertrauen könnte wiederum zu einer Sensibilisierung für bedrohliche soziale Interaktionen führen und zu einem Aufrechterhalten von Einsamkeit beitragen (Lieberz et al., 2021; Meng et al., 2020). Weiterhin wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Reduktion von sozialen Interaktionen

ein egozentrisches Verhalten fördert (Cacioppo et al., 2017), sodass einsame Personen Verhaltensweisen an den Tag legen, die die Wahrscheinlichkeit einer sozialen Ablehnung erhöhen (Horowitz, 1983). Ebenfalls konnte eine weitere Studie zeigen, dass einsame Personen ein geringeres Selbstwertgefühl aufweisen und eher dazu neigen, sich selbst die Schuld für soziales Versagen zu geben (Anderson et al., 1983; Peplau und Perlmann, 1982). Entsprechend könnten Personen mit Persönlichkeitsstörungen (z. B. Borderline-Persönlichkeitsstörung, Schizophrenie), die ebenfalls durch eine Beeinträchtigung des Selbstbildes (z. B. Identität, Selbststeuerung) und zwischenmenschlicher Interaktionen (z. B. Empathie) charakterisiert sind, häufiger von Einsamkeit betroffen (Liebke et al., 2017; Reinhard et al., 2022).

Neben einer strukturellen Abnahme von Gehirnregionen bei chronischer Einsamkeit, die für das Gedächtnis sowie für das Steuern von Verhalten, von Aufmerksamkeit und von Gefühlen zuständig sind (Tao et al., 2022), zeigten Studien, dass Einsamkeit mit neuralen Veränderungen assoziiert sein kann (Spreng et al., 2020). So weisen einsame Personen eine geringere neurale Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex auf (Golde et al., 2019), welcher u. a. mit der Planung von zukünftigem Handeln assoziiert ist (Spreng et al., 2020). Ebenfalls zeigten sich neurologische Korrelate für eine erhöhte Aufmerksamkeit von bedrohlichen sozialen Situationen (Cacioppo et al., 2016): Die mittels Elektroenzephalographie aufgenommenen elektrischen Ströme von parahippocampalen Hirnstrukturen zeigten, dass soziale Bedrohungsreize schneller von nicht-sozialen Bedrohungsreizen unterschieden wurden als von weniger Einsamen. Darüber hinaus gab es Hinweise, dass Vertrauensentscheidungen mit einer abgeschwächten belohnungsassoziierten limbischen und einer bedrohungsassoziierten striatalen Aktivität einhergingen, die mit einer verminderten affektiven Reaktion auf positive soziale Interaktionen korrelierten (Cacioppo et al., 2009).

Zusammenfassend ist chronische Einsamkeit mit einer verzerrten sozialen Kognition, mit verringerten sozialen Fähigkeiten und einer reduzierten sozialen Unterstützung verbunden, die zu einem sozialen Vermeidungsverhalten führen können. Zudem zeigen Studien, dass Einsamkeit mit einer veränderten neuralen Reaktion in sozialer Interaktion assoziiert sein kann. Im Folgenden werden erste bereits bestehende Interventionen dargestellt, welche die hier präsentierten Mechanismen von Einsamkeit angehen.

#### 1.4 Interventionen gegen Einsamkeit

Die Interventionen zur Reduktion von Einsamkeit zielen auf mögliche Pathomechanismen von Einsamkeit ab, wie z. B. der Verbesserung der sozialen Fähigkeiten, der Verstärkung der sozialen Unterstützung, der Erweiterung der Möglichkeiten für soziale Kontakte oder der Behebung von Fehlentwicklungen der sozialen Kognition (Masi et al., 2011; Zagic et al., 2022). Letztere waren dabei mit den erfolgversprechendsten Ergebnissen zur Reduktion von Einsamkeit verbunden (Masi et al., 2011; Zagic et al., 2022). Maßnahmen zur Entwicklung und Aufrechterhaltung von sozialer Zugehörigkeit in Form von Gruppeninterventionen (z. B. „Groups 4 Help“) waren ebenso wirksam zur Behandlung von Einsamkeit (Haslam et al., 2019). Darüber hinaus zeigten kognitive Verhaltenstherapien eine höhere Wirksamkeit zur Reduktion von Einsamkeit als andere Therapieformen (z. B. interpersonelle Psychotherapie) (Käll et al., 2021). Eine größere Meta-Analyse untersuchte die Ergebnisse unterschiedlicher Interventionen (Veronese et al., 2021): Hierbei waren die Meditation, das soziale kognitive Training und die soziale Unterstützung zwar statistisch signifikant zur Reduktion von Einsamkeit, aber es zeigte sich eine geringe bis sehr geringe Evidenzstärke.

Es besteht daher ein dringender Bedarf an wirksamen Interventionen, die die therapeutischen Ergebnisse zur Verringerung von Einsamkeit verbessern können. Die Mechanismen der Einsamkeit überlappen teilweise mit denen verwandter Psychopathologien (z. B. SA und Depression), weswegen etablierte Therapieverfahren hiervon eventuell übertragen werden könnten. Interessanterweise gibt es sogar vorläufige Belege dafür, dass etablierte kognitiv-behaviorale Behandlungen, die auf SA abzielen, gleichzeitig Einsamkeitsgefühle verringern könnten und umgekehrt (O'Day et al., 2021). Im Folgenden soll daher auf die Gemeinsamkeit von Einsamkeit und Depression und anschließend auf die Gemeinsamkeit von Einsamkeit und SA eingegangen werden, um ähnliche Mechanismen von Einsamkeit und der verwandten Psychopathologie herauszustellen, die von bereits etablierten Therapien der SA oder der Depression angegangen werden können.

## 1.5 Einsamkeit und Depression

Die Diagnosekriterien der Depression lassen sich in dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5* (DSM-5) in Hauptsymptome (z. B. einer gedrückten Stimmung, eines Freud- und Interessenverlustes, eines verminderten Antriebs) sowie Zusatzsymptome (z. B. geringes Selbstwertgefühl, verminderte Konzentrationsfähigkeit, reduzierter Appetit) gliedern (American Psychiatric Association, 2015). Eine leichte depressive Episode ist diagnostiziert, wenn mindestens zwei Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome über einen Zeitraum von zwei Wochen auftreten (American Psychiatric Association, 2015). Die Entstehung und die Aufrechterhaltung von Depression gehen mit einer verzerrten Aufmerksamkeit, Verarbeitung und Wahrnehmung von sozialen Interaktionen einher, die ebenfalls Merkmale der Einsamkeit darstellen (Disner et al., 2011; Grennan et al., 2021; Meng et al., 2020; Spreng et al., 2020). Ebenso konnte Einsamkeit mit einem geringeren Selbstwertgefühl und einer verminderten Konzentrationsfähigkeit in Verbindung gebracht werden (Lara et al., 2019). Tatsächlich werden Einsamkeit und Depression von denselben Genen beeinflusst und einsame Personen leiden häufiger an einer depressiven Symptomatik (Matthews et al., 2016). Allerdings zeigte sich lediglich eine Korrelation zwischen Einsamkeit und einem depressiven Affekt („sich niedergeschlagen, deprimiert oder hoffnungslos fühlen“) und andere Symptome (z. B. in Bewegung und Sprache verlangsamt, weniger Freude und Interesse an Tätigkeiten) korrelierten nicht signifikant mit Einsamkeit (Känel et al., 2021). Zusätzlich sind unterschiedliche neurobiologische Mechanismen für Einsamkeit und Depression bekannt (Shao et al., 2020). Etablierte Therapien der Depression zielen jedoch auf den Pathomechanismus der Erkrankung ab (Byerley und Risch, 1985; Ghaffari et al., 2020; Kraus et al., 2017; Methfessel et al., 2021): So konnten die Symptome einer Depression erfolgreich mittels einer Elektrokonvulsionstherapie oder der Einnahme von Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Antidepressiva: Escitalopram) verringert werden, indem die Neuroplastizität der veränderten synaptischen Serotonin- („Glückshormon“) und Rezeptorspiegel verbessert werden konnte.

Einsamkeit und Depression können sich demnach in ihren Korrelaten zwar überschneiden, aber sie stellen voneinander differenzierbare Konstrukte dar (Cacioppo et al., 2006). Entsprechend ist es notwendig, Einsamkeit nicht nur als Beiprodukt der

Depression, sondern als eigenständige Erkrankung zu betrachten (Cacioppo et al., 2006). Etablierte Therapien zielen auf neurobiologische Korrelate der Depression ab, die der Einsamkeit nicht zugrunde liegen, sodass eine Übertragung der Therapie auf Einsamkeit vermutlich nicht erfolgsversprechend wäre. Umgekehrt ist noch unklar, ob Einsamkeit und SA vergleichbare neurale und behaviorale Korrelate teilen und inwiefern eine Übertragung der etablierten Therapie von SA auf Einsamkeit möglich ist.

## 1.6 Einsamkeit und soziale Angst

Nach den DSM-5 Kriterien liegt definitionsgemäß eine SA vor, wenn die Angst vor sozialen Interaktionen und vor einer öffentlichen Aufmerksamkeit mit einer daraus resultierenden Vermeidung unangenehmer Situationen länger als sechs Monate bestehen (American Psychiatric Association, 2015). Der Schweregrad der SA wird mittels der *Liebowitz Social Anxiety Skale* (LSAS) bestimmt (Liebowitz, 1987): In 24 Fragen wird eingeschätzt, wie stark das Meiden von bestimmten Situationen ausfällt. Häufiger von SA betroffen waren Frauen, da sie im Vergleich zu Männern über eine niedrigere Angschwelle und eine erhöhte Wahrnehmung von Gefahren verfügen (Ernst, 2001). Zusätzlich wird die Angschwelle durch einen ängstlichen Charakter, ein verringertes Selbstwertgefühl und genetische Faktoren beeinflusst (Clauss und Blackford, 2012; Gkika et al., 2018; He, 2022). Die Entstehung von SA stellt einen schleichenden und sich verstärkenden Prozess dar, welcher mittels der operanten Konditionierung, einer Lerntheorie des Behaviorismus erklärt werden kann (Bodenmann und Schaer, 2006). Das Vermeiden von unangenehm behafteten Situationen führt zur eingeschränkten Konfrontation mit diesen und zu reduzierten vegetativen Symptomen wie Herzklopfen, Erröten und negative Gedanken (Rapee und Heimberg, 1997). Diese negative Verstärkung begünstigt eine soziale Isolation und geht mit einer unzufriedenen Bewertung der vorhandenen sozialen Interaktion einher, die ebenfalls ein Merkmal der Einsamkeit darstellt (Peplau und Caldwell, 1978; Rapee et al., 2015). Die Vermeidung von sozialen Kontakten stellt einen zentralen Mechanismus von SA dar und obwohl sich Einsamkeit als Motivation entwickelt haben könnte, soziale Kontakte zu fördern, zeigten Studienergebnisse, dass einsame Personen ebenfalls bevorzugten soziale Interaktionen zu vermeiden (siehe Kapitel 1.3).

Neben Auffälligkeiten im Verhalten, konnten bei sozial-ängstlichen Individuen veränderte neurale Reaktionen in sozialer Interaktion beobachtet werden. So ist SA mit einer erhöhten Amygdala-Aktivität während sozialer Interaktionen (Brühl et al., 2014; Schultz et al., 2019) sowie mit einer verringerten Aktivität des belohnungsassoziierten Nucleus accumbens (NAcc) während des Erhalts von positivem Feedback assoziiert (A Richey et al., 2017; Schultz et al., 2019). Dahingehend ist bekannt, dass die Amygdala, ein Teil des limbischen Systems im Gehirn, eine physiologisch erhöhte neurale Aktivität in bedrohlichen Situationen aufweist (Etkin und Wager, 2007). Tatsächlich weisen Studienergebnisse darauf hin, dass Einsamkeit ebenfalls mit einer strukturellen und funktionellen Veränderung der Amygdala (Lam et al., 2021; Morr et al., 2022) sowie mit einer verminderten neuronalen Reaktionsfähigkeit auf positive soziale Interaktionen einhergehen könnte (Lieberz et al., 2021). Dies könnten Hinweise dafür sein, dass Einsamkeit ebenfalls mit einem sozial-meidenden Phänotyp assoziiert ist und positives soziales Feedback für weniger lohnend empfinden.

Zusammenfassend konnte eine Überlappung zentraler Mechanismen von SA und Einsamkeit gezeigt werden. Während für Depression bereits herausgestellt werden konnte, dass Einsamkeit von dieser differenziert werden kann, ist dies für Einsamkeit und SA noch nicht untersucht worden. Etablierte Therapien von SA könnten zur Behandlung von Einsamkeit wirksam sein, sofern die Konstrukte tatsächlich auf den gleichen Mechanismen beruhen. Dies wird an den Therapieinhalten der SA deutlich, die im Folgenden vorgestellt werden:

### 1.7 Therapie von sozialer Angst

Mittel der ersten Wahl und Standardtherapie zur Behandlung von SA ist die kognitive Verhaltenstherapie (Demal, 2009). Sie geht insbesondere das Vermeidungsverhalten in sozialen Interaktionen an, welches auch der Einsamkeit nachgesagt wird (Demal, 2009; Saporta et al., 2021). Tatsächlich haben Studienergebnisse, in denen beide Konstrukte untersucht wurden, zeigen können, dass kognitive Verhaltenstherapien neben SA auch Einsamkeitsgefühle reduzierten (O'Day et al., 2021). Das Mittel der zweiten Wahl zur Behandlung von SA ist die Psychodynamische Psychotherapie nach Freud (Geiser und

Köllner, 2015): Sie erfolgt in Form einer konfliktorientierten Gesprächstherapie und soll unbewusste Konflikte identifizieren und explorieren. Diese Form der Psychotherapie könnte die Grundkonflikte, wie einen Selbstwertkonflikt (verringertes Selbstbewusstsein), einen Identitätskonflikt (negatives Selbstbild) oder ein verringertes zwischenmenschliches Vertrauen, die der Einsamkeit zugrunde liegen, ebenfalls angehen (siehe Kapitel 1.3).

Es konnte herausgestellt werden, dass etablierte Therapien der SA, Mechanismen der Einsamkeit, wie das Vermeidungsverhalten in sozialen Interaktionen, sowie negativ behaftete Charaktereigenschaften (z. B. negatives Selbstbild, verringertes Selbstwertgefühl) angehen könnten. Entsprechend könnte eine Übertragung der Therapie vermutlich erfolgversprechend sein. Da es Hinweise darauf gibt, dass die Amygdala-Aktivität bei SA mit der Symptomschwere und dem Therapieerfolg zusammenhängen (Klumpp und Fitzgerald, 2018), ist es zusätzlich bedeutsam, zu untersuchen, inwiefern Einsamkeit und SA tatsächlich auf den gleichen behavioralen und neuralen Mechanismen beruhen.

## 1.8 Fragestellung

In den vorangegangenen Kapiteln wurde aufgezeigt, dass Einsamkeit und Depression voneinander differenzierbare Konstrukte darstellen und eine Übertragung der Therapie vermutlich nicht erfolgversprechend ist. Im Gegensatz dazu gibt es bei SA und Einsamkeit noch keine expliziten Untersuchungen, inwiefern die hypothetisch überlappenden Mechanismen tatsächlich bei Einsamkeit vorliegen bzw. wurde noch nicht direkt untersucht, ob die Kernmechanismen der SA auch der Einsamkeit zugrunde liegen. Da etablierte Therapien der SA diese Korrelate wirksam angehen, könnte eine Übertragung der Therapie auf Einsamkeit erfolgversprechend sein. Daher wurde im Rahmen der Studie untersucht, ob bekannte zentrale Korrelate der SA auch der Einsamkeit zugrunde liegen und ob Therapien der SA zur Reduktion von Einsamkeit beitragen könnten (vgl. Lieberz et al., 2022). Für die Untersuchung der Korrelate soll ein Paradigma, das soziale Glücksspiel, verwendet werden, welches bereits zur Analyse der zentralen Mechanismen der SA genutzt wurde (vgl. Schultz et al., 2019, siehe Kapitel *Behaviour (study 1/ study 2)*). Das soziale Glücksspiel ermöglicht die Untersuchung der behavioralen und neuralen

Korrelate, die nicht nur das Vermeidungsverhalten in sozialen Situationen, sondern auch die Verarbeitung von sozialer Belohnung bei Einsamkeit einbeziehen. Hierbei konnten sich die Teilnehmer\*innen zwischen einer sicheren Auszahlung eines Geldbetrages oder der Option zum Glücksspiel mit einem virtuellen menschlichen Partner (soziale Interaktion) oder Computerpartner (nicht-soziale Interaktion) entscheiden. Im Anschluss sollte nach dem Erhalt von sozialen Feedbackvideos (positiver Gesichtsausdruck bei gewonnenem Spieldurchlauf vs. negativer Gesichtsausdruck bei verlorenem Spieldurchlauf) bewertet werden, wie angenehm das jeweilige Feedback empfunden wurde. Die neuronalen Korrelate während der Entscheidungs- und Feedbackphase wurden mittels einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) aufgezeichnet. Proband\*innen mit SA wählten häufiger die sichere Option bei einem virtuellen menschlichen Partner im Vergleich zum Computerpartner und damit die Vermeidung einer sozialen Interaktion (Schultz et al., 2019). Zusätzlich war SA während der Entscheidungs- und Feedbackphase mit einer erhöhten angstassoziierten Amygdala-Aktivität verbunden (Schultz et al., 2019). Der Erhalt von positivem sozialem Feedback (virtueller menschlicher Partner) war mit weniger angenehmen Bewertungen und einer verringerten NAcc-Aktivität assoziiert und gibt Hinweise für ein verringertes Ansprechen auf positive soziale Interaktionen (Schultz et al., 2019). In der vorliegenden Studie führten daher HE und NE (Kontrollgruppe) die soziale Glücksspielaufgabe ebenfalls durch, um die untersuchten Befunde von SA mit den Ergebnissen von HE zu vergleichen. Es ergeben sich somit folgende Hypothesen, die im Rahmen der Studie überprüft wurden (vgl. Lieberz et al., 2022):

Hypothese 1: HE zeigen im Vergleich zu NE ein vermindertes soziales Engagement in der sozialen Glücksspielaufgabe (riskante Option) auf. HE wählen bei einer Interaktion mit einem virtuellen menschlichen Partner weniger häufig die riskante Option (vs. sichere Option) als bei der Interaktion mit einem Computerpartner.

Hypothese 2: Im Vergleich zu NE bewerten HE positives Feedback weniger angenehm.

Hypothese 3: Im Vergleich zu NE zeigen HE bei der Entscheidung, die riskante Option in der sozialen Interaktion einzugehen eine erhöhte Amygdala-Aktivität.

Hypothese 3.1: Es zeigt sich eine erhöhte Amygdala-Aktivität bei HE (vs. NE) während der Entscheidung zur riskanten Option im Vergleich zur Entscheidung der sicheren Option bei einem virtuellen menschlichen Partner.

Hypothese 3.2: Es zeigt sich eine erhöhte Amygdala-Aktivität bei HE (vs. NE) während der Entscheidung zur riskanten Option mit einem virtuellen menschlichen Partner im Vergleich mit einem Computerpartner.

Hypothese 4: Im Vergleich zu NE zeigen HE eine erhöhte Amygdala-Aktivität in Reaktion auf soziales Feedback (vs. nicht-soziales Feedback)

Hypothese 5: Die belohnungsassoziierte Hirnaktivität (NAcc) ist bei HE im Vergleich zu NE bei Erhalt von positivem sozialem Feedback (vs. positives nicht-soziales Feedback) vermindert.

Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass zentrale Korrelate der SA zwar bei niedrig Einsamen (NE) teilweise repliziert werden konnten, nicht aber bei hoch Einsamen (HE). Neue explorative Beobachtungen zeigten, dass HE im Vergleich zu NE negatives soziales Feedback angenehmer bewerteten als negatives Computerfeedback. Im Rahmen der Studie blieb unklar, inwiefern Einsamkeit die Befunde moderiert, die mit sozialer Angst (SA) in der Gruppe der niedrig Einsamen (NE) assoziiert wurden und inwiefern SA die explorativen Befunde der Studie beeinflusst. Interaktionen zwischen Einsamkeit und SA könnten Aufschluss darüber geben, ob die Phänomene sich gegenseitig begünstigen, aufrechterhalten oder verstärken und inwiefern sie Einfluss auf das Wohlbefinden und das künftige Verhalten haben. Die Erkenntnisse könnten wichtige Hinweise über eine mögliche Übertragung der etablierten Therapien von SA auf Einsamkeit liefern. Um die Interaktionen zwischen SA und Einsamkeit zu untersuchen, wurden im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit Moderationsanalysen durchgeführt und basierend auf den Ergebnissen der Studie, den Befunden der vorliegenden Doktorarbeit und aktueller Literaturrecherchen diskutiert, ob eine Übertragung von etablierten Therapien der SA auf Einsamkeit erfolgversprechend wäre.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Proband\*innen

Für ein besseres Verständnis und zur Einordnung der Analysen der vorliegenden Doktorarbeit wird der gesamte Studienaufbau dargestellt (vgl. Lieberz et al., 2022). Für eine ausführliche Darstellung des Studiendesigns und der Methoden siehe auch Lieberz et al. (2022). Insgesamt haben 3678 Proband\*innen einen Onlinefragebogen ausgefüllt (validierte deutsche Version der Einsamkeitsskala der *University of California, Los Angeles* (UCLA-L; Schwab, 1986), der über verschiedene Medien wie Flyer und Webseiten (z. B. Facebook, Kleinanzeigen) veröffentlicht wurde. Die Befragten beantworteten 20 Fragen im Single-Choice Format, die sich auf Einsamkeitsgefühle sowie wahrgenommene emotionale und soziale Isolation beziehen. Ergaben sich Werte von 50 oder mehr (d. h. mindestens eine Standardabweichung (SD) über dem Mittelwert junger Erwachsener), so wurden die Proband\*innen den hoch Einsamen (HE) zugeordnet (vgl. Schwab, 1986). Waren die Werte kleiner gleich 25 (d. h. mindestens eine SD unter dem Mittelwert junger Erwachsener), wurden die Teilnehmer\*innen den niedrig Einsamen (NE) bzw. den Kontrollproband\*innen zugewiesen (vgl. Schwab, 1986). Die Proband\*innen (HE und NE) wurden nach dem Geschlecht und den Altersgruppen sortiert und es wurde eine 1:1 Zuordnung zwischen einem\*r Proband\*in der HE und einem\*r Proband\*in der NE vorgenommen, um entsprechende Vergleiche durchzuführen. Die Proband\*innen mussten zudem weitere Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden: Das Alter wurde zwischen 18 und 65 Jahren eingegrenzt. Mittels des *Mini-International Neuropsychiatric Interviews* (MINI) wurden aktuelle physische und psychiatrische Erkrankungen erfragt und konnten entsprechend ausgeschlossen werden (Sheehan et al., 1998). Teilnehmer\*innen, die während der Untersuchungen in psychotherapeutischer Behandlung waren oder in den letzten vier Wochen psychotrope Medikamente oder illegale Drogen konsumierten wurden von der Studie ausgeschlossen. Für eine vergleichbare Auswertung der fMRT-Untersuchungen wurden nur rechtshändige Personen ausgewählt, die keine Kontraindikationen für das fMRT aufwiesen (z. B. Herzschrittmacher, Schwangerschaft, großflächige Tattoos am Kopf-Hals-Bereich).

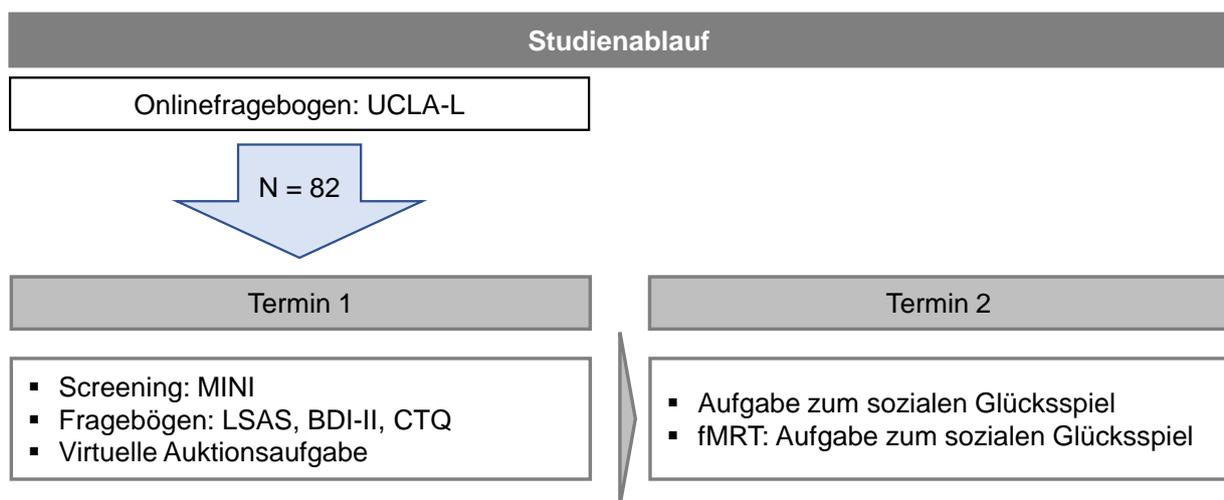
Insgesamt wurde eine Stichprobe von 42 HE (21 Frauen) und 40 NE (20 Frauen) gesunden Proband\*innen (aus einer geschichteten Stichprobe von 3678 Erwachsenen; mittleres Alter  $\pm$  (SD): 26,83  $\pm$  7,47 Jahre) rekrutiert. Die Stichprobengröße beruht auf einer a-priori durchgeführten Poweranalyse (vgl. Lieberz et al., 2021) mittels G\*Power 3 (Faul et al., 2007). Hierbei wurde als Schätzung der zu erwartenden Effektgröße eine vorherige Studie von Cacioppo et al. (2009) herangezogen, da in der vorliegenden Studie ebenfalls der Zusammenhang von Einsamkeit und der neuralen Aktivität des ventralen Striatum (NAcc ist eine Teilregion) und der Amygdala auf positive soziale Interaktionen untersucht werden soll. Je einsamer die Proband\*innen waren, desto weniger wurde das ventrale Striatum bei positiven sozialen Interaktionen aktiviert (Cacioppo et al., 2009). Die Poweranalyse ergab, dass eine Stichprobe von mindestens 71 Proband\*innen notwendig ist, um die Auswirkung von Einsamkeit auf die ventrale Striatum- /Amygdala-Aktivität mit einer Power von 0,99 ( $\alpha = 0,05$ ) zu replizieren (Lieberz et al., 2022). Um die Stichprobengröße trotz fehlender Werte (z. B. aufgrund von technischen Problemen während der fMRT-Untersuchungen) zu erreichen, wurde das Ziel gesetzt, mindestens 80 Proband\*innen zu testen. Insgesamt resultierte eine finale Stichprobe von N = 82 (Lieberz et al., 2022).

Mit der Studiennummer 016/18 wurde die Studie von der institutionellen Prüfungskommission der medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt und in Übereinstimmung der letzten Revision der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Teilnehmer\*innen gaben vor dem Studienbeginn eine schriftliche Einwilligungserklärung ab und erhielten nach dem Abschluss der Studienteilnahme eine Aufwandsentschädigung (Lieberz et al., 2022).

## 2.2 Versuchsaufbau und Fragebögen

Die Datenerhebung dieser Studie wurde noch vor dem Beginn der Corona-Pandemie 2019 fertiggestellt (vgl. Lieberz et al., 2022). Die Proband\*innen nahmen vorab an einem Onlinefragebogen (UCLA-L) teil und konnten entsprechend der Einsamkeitswerte in HE und NE eingeteilt werden (siehe Kapitel 2.1). Der weitere Ablauf der Studie beinhaltete zwei Termine (Abb. 1): In einem ersten Studientermin wurde die Eignung der

Proband\*innen für die Studie geprüft. Zusätzlich wurden für jede\*n Proband\*in die sozialen Angst-Scores mittels der LSAS erhoben (Liebowitz, 1987). Um potenzielle Auswirkungen von Störvariablen auf die hier vorliegenden Studienergebnisse zu untersuchen (siehe hierzu Kapitel 2.10), wurden Symptome einer Depression (*Beck's Depression Inventory-II*, BDI-II) und Misshandlungen in der Kindheit (*Childhood Trauma Questionnaire*, CTQ) abgefragt (Beck et al., 1987; Bernstein et al., 1998). Des Weiteren absolvierten die Proband\*innen eine virtuelle Auktionsaufgabe (siehe Kapitel 2.4). Hierbei sollte der monetäre Wert für den Erhalt von positivem oder der Vermeidung von negativem sozialem Feedback für jede\*n Proband\*in erfasst werden. In einem zweiten Studientermin führten die Proband\*innen die Aufgabe zum sozialen Glücksspiel durch, um das Engagement in sozialen Interaktionen zu erfassen (siehe Kapitel 2.3). Diese Aufgabe wurde während der fMRT-Untersuchung wiederholt.

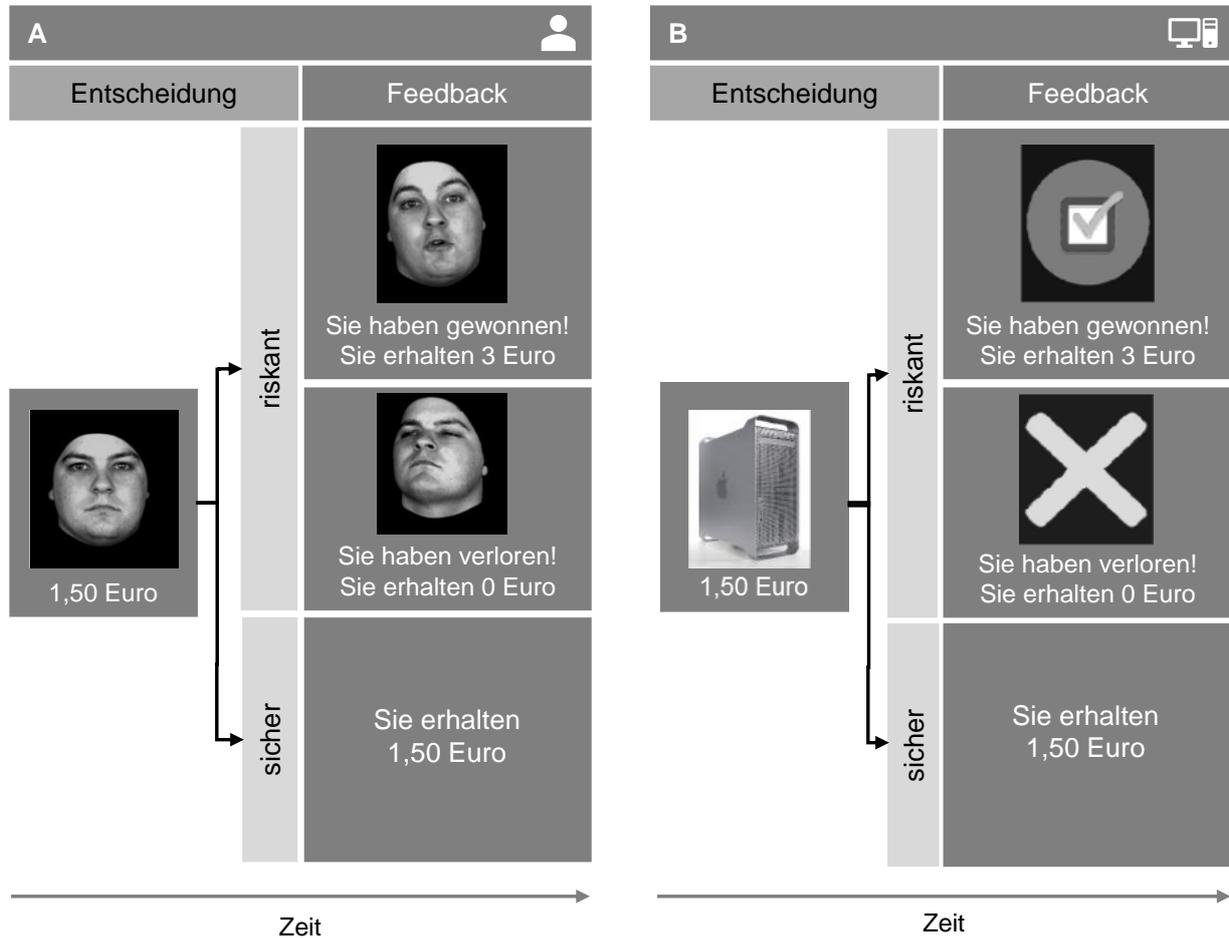


**Abb. 1:** Studienablauf. MINI, *Mini-International Neuropsychiatric Interviews*; UCLA-L, *University of California, Los Angeles-Loneliness Scale*; LSAS, *Liebowitz Social Anxiety Scale*; BDI-II, *Beck's Depression Inventory-II*; CTQ, *Childhood Trauma Questionnaire*; fMRT, funktionelle Magnetresonanztomographie

### 2.3 Aufgabe zum sozialen Glücksspiel

Mithilfe der Aufgabe des sozialen Glücksspiels konnten zentrale behaviorale und neurale Korrelate der SA bei HE erfasst werden. Den Proband\*innen wurde mitgeteilt, dass sie ein fiktives Würfelspiel gegen einen virtuellen menschlichen Partner (soziale Interaktion,

Abb. 2 A; vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 1 A) oder einen Computerpartner (nicht-soziale Interaktion, Abb. 2 B; vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 1 B) spielen.

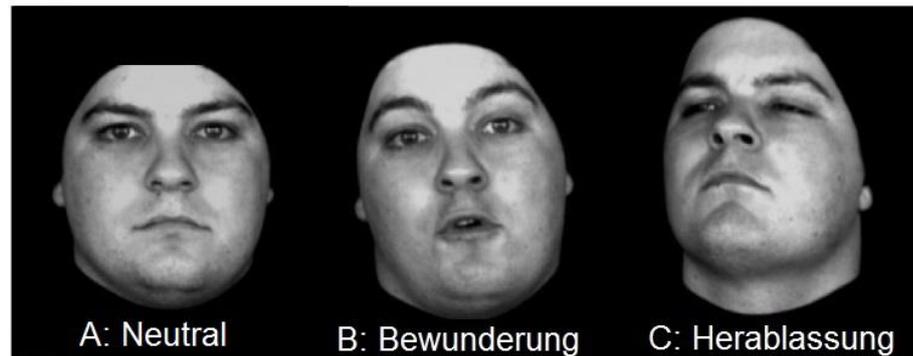


**Abb. 2:** Entscheidungs- und Feedbackphase bei riskanter oder sicherer Option beim Spieldurchlauf mit dem virtuellen menschlichen Partner (A) und mit dem Computerpartner (B) in der sozialen Glücksspielaufgabe (Verhaltensaufgabe). Die Abbildung stellt ein Beispiel dar und als sichere Option wurde 1,50 Euro angeboten. Der tatsächliche Aufbau unterscheidet sich von der Abbildung und dient lediglich der schematischen Übersicht der unterschiedlichen Optionen (modifiziert aus Lieberz et al., 2022).

Die Aufgabe wurde am selben Tag zwei Mal durchgeführt: In der Verhaltensaufgabe wurde erfasst, wie stark soziale Interaktionen vermieden werden und wie angenehm positives soziales Feedback von Proband\*innen bewertet werden. In einem zweiten Versuch wurde zusätzlich zum Verhalten die Amygdala-Aktivität während der Entscheidungs- und Feedbackphase sowie die NAcc-Aktivität während der Feedbackphase im fMRT erfasst. Zunächst wird die Verhaltensaufgabe der sozialen

Glücksspielaufgabe beschrieben: Jeder Durchgang der sozialen Glücksspielaufgabe bestand aus einer Entscheidungs- und einer Feedbackphase. In der Entscheidungsphase wurde ein Geldbetrag zwischen 0 € und 3 € in 50 Cent-Schritten angeboten. Zusätzlich wurde zu dem präsentierten Geldbetrag ein neutraler Gesichtsausdruck mit dem Namen des virtuellen menschlichen Partners (z. B. Hans) oder ein Computerbild mit dem Wort „Computer“ präsentiert.

In dieser Phase konnten sich die Proband\*innen zwischen einer sicheren (fixer Geldbetrag) oder einer riskanten (Spiel mit dem präsentierten Spielpartner) Option entscheiden. Wählten sie die sichere Option, wurde sich gegen das soziale Glücksspiel und für die feste Auszahlung des präsentierten Geldbetrages entschieden. Wurde die riskante Option gewählt, wurde bei gewonnenem Würfelspiel 3 € und bei verlorenem Durchgang 0 € erspielt. Die Teilnehmer\*innen erfuhren lediglich, ob sie den Durchgang gewonnen oder verloren haben und die Würfelaugen wurden nicht präsentiert. Das fiktive Würfelspiel konnte mit gleich hoher Wahrscheinlichkeit gewonnen oder verloren werden. In der Feedbackphase wurde zusätzlich bei gewonnenem Spieldurchlauf mit dem virtuellen menschlichen Partner ein Feedback-Video des entsprechenden Partners mit bewunderndem Gesichtsausdruck und bei verlorenem Durchgang ein herablassender Gesichtsausdruck präsentiert (Abb. 3; vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 1 D). Wurde sich beim Spieldurchgang mit dem Computerpartner für die riskante Option entschieden, wurde bei gewonnenem Durchgang ein Häkchen mit dem gewonnenen Betrag und bei verlorenem Durchgang ein Kreuz eingeblendet. Die Feedback-Videos wurden unmittelbar nacheinander zweimal präsentiert. Wählten die Proband\*innen sowohl im Durchgang mit dem virtuellen menschlichen Partner als auch im Durchgang mit dem Computerpartner die sichere Option, so wurde lediglich der in der Entscheidungsphase präsentierte und damit in der Spielrunde erhaltene Geldbetrag eingeblendet.



**Abb. 3:** Präsentierte Gesichtsausdrücke beispielsweise an einem virtuellen menschlichen Partner in der sozialen Glücksspielaufgabe dargestellt (modifiziert aus Lieberz et al., 2022). A: Präsentierter neutraler Gesichtsausdruck in der Entscheidungsphase; B: Präsentierter bewundernder Gesichtsausdruck in der Feedbackphase bei gewonnenem Durchgang; C: Präsentierter herablassender Gesichtsausdruck in der Feedbackphase bei verlorenem Durchgang.

Insgesamt wurden vier virtuelle menschliche Partner präsentiert (Abb. 4; vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 1 C). Die virtuellen menschlichen Bilder und Videos wurden aus einer geprüften Datenbank verwendet (Kaulard et al., 2012).



**Abb. 4:** Präsentierte virtuelle menschliche Partner während der Entscheidungsphase (neutraler Gesichtsausdruck) in der sozialen Glücksspielaufgabe (modifiziert aus Lieberz et al., 2022).

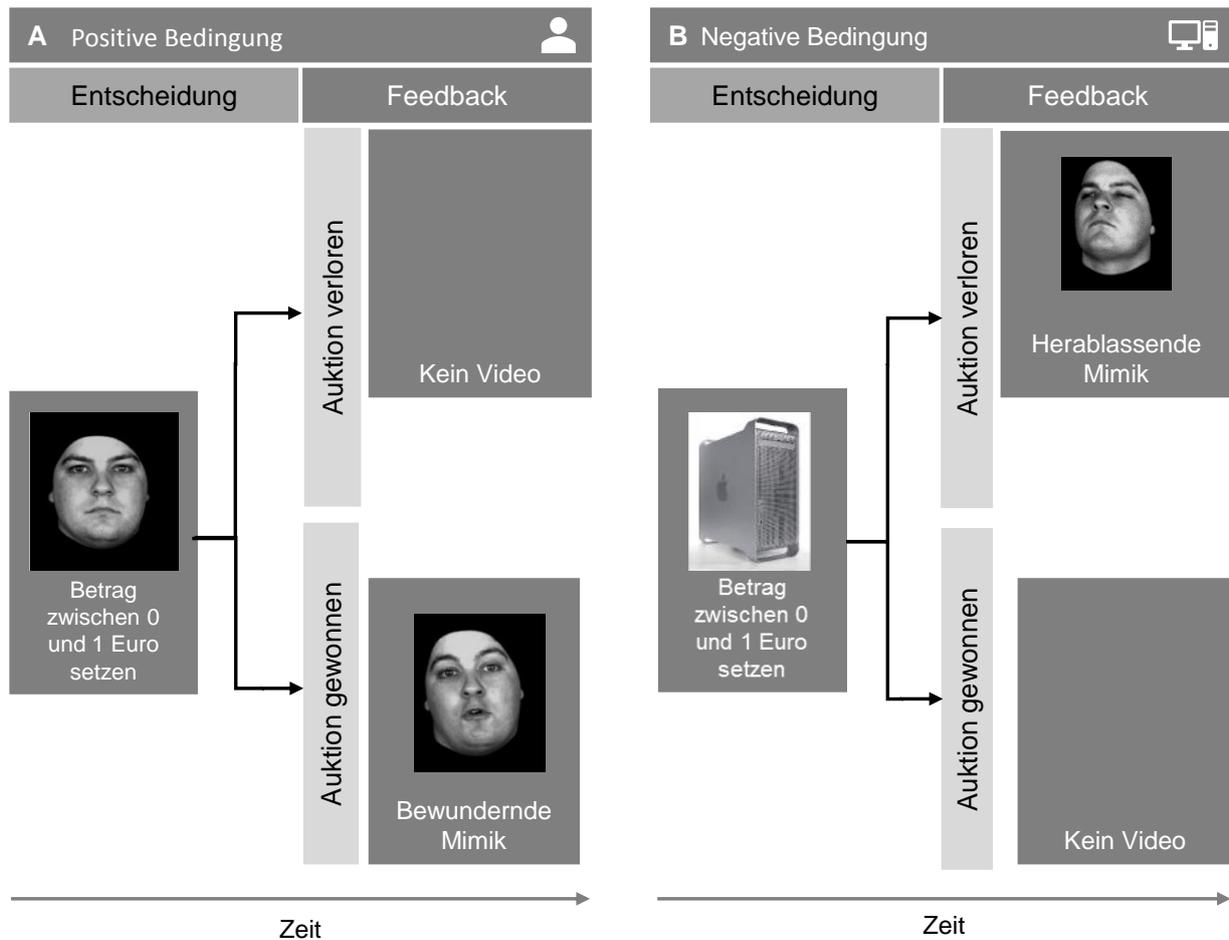
Jeder virtuelle menschliche Partner wurde zwei Mal mit jedem möglichen Geldbetrag (0 €; 0,5 €; 1 €; 1,5 €; 2 €; 2,5 €; 3 €), der als Alternative für die riskante Option angeboten wurde, präsentiert. Insofern wurden insgesamt 56 Durchgänge pro Proband\*in durchgeführt. Nach Beendigung der Aufgabe sollten die Probanden\*innen jedes positive und negative Feedback-Video anhand einer visuellen Analogskala von 0 („überhaupt nicht angenehm“) bis 100 („sehr angenehm“) bewerten.

Folgende Anpassungen wurden im zweiten Versuch des sozialen Glücksspiels durchgeführt, um die Anzahl der sicheren und riskanten Entscheidungen bei allen Proband\*innen möglichst vergleichbar zu halten: Für jede\*n Teilnehmer\*in wurde mittels einer kumulativen Gaußverteilung der individuelle Sicherheitsäquivalent (CE) für eine 50 %-ige Wahrscheinlichkeit (CE50) zur Entscheidung der sicheren Option ermittelt, also der präsentierte Geldbetrag, bei der der\*die Proband\*in sich mit gleicher Wahrscheinlichkeit für die riskante und die sichere Option entscheiden würde. Mit demselben Verfahren wurde der benötigte Geldbetrag für die Auswahl der sicheren Option mit einer 20 %-igen und einer 80 %-igen Wahrscheinlichkeit (CE20, CE80) geschätzt. Die individuelle Bereitschaft zur sozialen Interaktion wurde über den Unterschied zwischen dem geschätzten CE50 für virtuelle menschliche Partner (soziale Interaktion) und Computerpartner (nicht-soziale Interaktion) geschätzt. Im Gegensatz zur Verhaltensaufgabe der sozialen Glücksspielaufgabe sahen die Proband\*innen lediglich die Namen der virtuellen menschlichen Partner oder das Wort „Computer“ für den Computerpartner und es wurden in der Entscheidungsphase keine Bilder präsentiert. Die Durchgänge mit einem der vier virtuellen menschlichen Partner oder dem Computerpartner wurden pseudorandomisiert (der gleiche Partner wurde nicht mehr als zweimal mit dem gleichen Geldbetrag hintereinander präsentiert) dargeboten. Dabei wurden die präsentierten Geldbeträge zufällig zwischen den drei individuellen festgelegten Werten (CE20, CE50 und CE80) für die sichere Option ausgewählt. Die Teilnehmer\*innen erhielten im fMRT kompatible Joysticks (NordicNeuroLab AS, Bergen, Norwegen). Zur Auswahl der sicheren oder der riskanten Option betätigten sie jeweils die linke oder die rechte Taste. Die Position der riskanten Option (links oder rechts auf dem Bildschirm) war über allen Durchgängen hinweg randomisiert und gleich verteilt. Alle vier virtuellen menschlichen Partner und der Computerpartner wurden mit jedem der CE-Werte zweimal kombiniert. Insgesamt ergaben sich somit 24 Spieldurchgänge mit den

virtuellen menschlichen Partnern und 24 Spieldurchgänge mit dem Computerpartner pro Durchlauf (insgesamt zwei Durchläufe). Jedes Feedback-Video wurde zweimal über 2,6 Sekunden präsentiert. Mit abnehmender Wahrscheinlichkeit variierten die zeitlichen Abstände (Inter-Stimulus-Intervall) zwischen der Entscheidungs- und Feedbackphase sowie zwischen zwei Durchgängen von zwei bis elf Sekunden. Am Ende der Studienteilnahme wurde den Teilnehmer\*innen der erspielte Geldbetrag aus einem zufällig ausgewählten Durchgang pro Durchlauf, zusätzlich zu der Aufwandsentschädigung, ausgezahlt.

#### 2.4 Virtuelle Auktionsaufgabe

Mithilfe der virtuellen Auktionsaufgabe wurden die individuellen Geldbeträge ermittelt, die für den Erhalt von positivem oder dem Vermeiden von negativem sozialem Feedback gesetzt wurden (vgl. Lieberz et al., 2022). Den Proband\*innen wurde mitgeteilt, dass sie an einer virtuellen Auktion gegen den Computer teilnehmen, der mithilfe eines zufälligen Algorithmus Geld investierte. Es wurden zwei Bedingungen gespielt, die den Proband\*innen eingeblendet wurden: Sie wurden darüber informiert, dass es wahrscheinlicher ist, ein positives Feedback-Video der dargestellten Person bei positiver Feedback-Bedingung zu sehen, wenn sie einen höheren Geldbetrag setzen. Umgekehrt war es wahrscheinlicher, ein negatives Feedback-Video der zuvor präsentierten Person zu meiden, wenn sie bei der negativen Feedback-Bedingung mehr Geld setzen. Insgesamt wurden sechs Auktionen pro Feedback-Bedingung gespielt. In jeder Auktion wurde ein Bild von einem von sechs virtuellen menschlichen Personen präsentiert. Die Proband\*innen setzten daraufhin in 5 Cent-Schritten, ohne zeitliche Begrenzung, einen Betrag zwischen 0 und 1 €. Wurde die Auktion während der positiven Feedback-Bedingung gewonnen, wurde ein positives soziales Feedback-Video (Person, die Bewunderung ausdrückt) eingeblendet. Bei verlorener Auktion wurde kein Video präsentiert (Abb. 5 A).



**Abb. 5:** Virtuelle Auktionsaufgabe bei positiver (A) und negativer (B) Feedback-Bedingung. Der tatsächliche Aufbau unterscheidet sich von der Abbildung und dient lediglich der schematischen Übersicht der unterschiedlichen Optionen.

Verlor der\*die Proband\*in die Auktion bei negativer Feedback-Bedingung, wurde ein Video mit negativem sozialen Feedback (Person, die Herablassung ausdrückt) gezeigt. Bei gewonnener Auktion wurde hingegen kein Video gezeigt (Abb. 5 B). Die Feedback-Videos wurden so lange präsentiert, bis der\*die Proband\*in eine beliebige Taste drückte. Insgesamt wurden für jede Bedingung sechs Auktionen gespielt. Pro Bedingung wurde der investierte Geldbetrag einer Auktion zufällig ausgewählt und mit dem investierten Geldbetrag des Zufallgenerators verglichen. Wurde die Auktion verloren, behielt der\*die Proband\*in das Geld (1 €) unabhängig des investierten Geldbetrages. Gewinn der\*die Proband\*in die Auktion, erhielt er oder sie 1 € abzüglich des investierten Geldes. Entsprechend war der Gewinn der Auktion mit einer geringeren Geldauszahlung

verbunden als der Verlust der Auktion. Daher war es möglich die Bereitschaft der Proband\*innen zu untersuchen, auf Geld zu verzichten, um positives Feedback zu erhalten oder negatives Feedback zu vermeiden.

Es wurden die aus dem sozialen Glücksspiel verwendeten Bilder und Videos der virtuellen menschlichen Partner und zwei zusätzliche Partner im ähnlichen Bild- und Videostil präsentiert. Aus einer zufällig ausgewählten Auktion wurde den Proband\*innen in Abhängigkeit vom Ergebnis der Auktion der entsprechende Geldbetrag am Ende der Studienteilnahme, zusätzlich zu der Aufwandsentschädigung, ausgezahlt.

## 2.5 fMRT-Datenerfassung und Vorverarbeitung

Die fMRT-Aufnahmen wurden mit einem 3T Siemens TRIO MRT-System (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit einer Siemens 32-Kanal Kopfspule aufgenommen (vgl. Lieberz et al., 2022). Die funktionellen Aufnahmen des sozialen Glücksspiels wurden mit T2-gewichteten echoplanaren (EPI) Aufnahmen (Wiederholungszeit (TR) = 2500 ms, Echozeit (TE) = 30 ms, aufsteigender Schnitfführung, Matrixgröße = 96 x 96, Voxelgröße = 2 x 2 x 3 mm<sup>3</sup>, Schichtdicke = 3 mm, Abstandsfaktor = 10 %, Sichtfeld (FoV) = 192 x 192 mm<sup>2</sup>, Flipwinkel = 90°, 37 axiale Schichten) aufgezeichnet. Die Aufnahmen der T1-gewichteten Strukturbilder erfolgten mit demselben Scanner (TR = 1660 ms, TE = 2,54 ms, Matrixgröße = 256 x 256, Voxelgröße = 0,8 x 0,8 x 0,8 mm<sup>3</sup>, Schichtdicke = 0,8 mm, FoV = 256 x 256 mm<sup>2</sup>, Flipwinkel = 9°, 208 sagittale Schichten). Um die Inhomogenität der magnetischen Feldstärke, welche durch das äußere Feld beeinflusst werden können, zu korrigieren, wurden „*field maps*“ für die T2-gewichteten EPI-Aufnahmen erstellt (TR = 392 ms, TE [1] = 4,92, TE [2] = 7,38, Matrixgröße: 64 x 64, Voxelgröße: 3 x 3 x 3 mm<sup>3</sup>, Schichtdicke = 3,0 mm, Abstandsfaktor = 10 %, FoV = 192 x 192 mm<sup>2</sup>, Flipwinkel 60°, 37 axiale Schichten). Zur Vorverarbeitung der fMRT-Aufnahmen wurden die in Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA) implementierten Standardverfahren von SPM12 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK) verwendet. Die ersten fünf Aufnahmen jeder funktionellen Zeitreihe wurden entfernt, um eine T1-Signaläquibrierung zu gewährleisten. Die Aufnahmen wurden zunächst an der ersten Aufnahme der Zeitreihe ausgerichtet und im Anschluss an dem Mittelwert aller Aufnahmen neu ausgerichtet. Des Weiteren wurde

das *Unwarping* mittels der Anwendung der *Voxel Displacement Map* auf die EPI-Zeitreihe durchgeführt, um Artefakte zu minimieren. Weiterhin erfolgte die Normalisierung der T1-Aufnahmen mittels Segmentierung und nichtlinearem *Warping*, indem die strukturelle Aufnahme in die graue und weiße Hirnsubstanz sowie in den Liquor zerlegt wurde, um für jeden Voxel die Zugehörigkeit zu ermitteln. Danach erfolgte der Vergleich der strukturellen Aufnahmen mit den Gehirnaufnahmen des *Montreal Neurological Institutes* (MNI). So konnten die Aufnahmen der Proband\*innen, trotz individueller anatomischer Verhältnisse des Gehirns miteinander verglichen werden. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurde eine räumliche Glättung durchgeführt. Die Korrektur erfolgte über die Verrechnung der Aktivität (= Grauwerte) der umliegenden Voxel. So wurden alle Aufnahmen auf einen  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$  Voxelraum neu abgetastet und mit einem 6 mm *Full Width at Half Maximum* (FWHM) Gauß-Kernel räumlich geglättet. Weitere Artefakte wurden mittels eines Hochpassfilters minimiert (*Cutt of period* = 128 s), indem niedrige Frequenzen aus den Zeitreihendaten entfernt wurden.

## 2.6 Analyse der Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten wurden mit SPSS 24 analysiert (IBM Corp., Armonk, NY; (vgl. Lieberz et al., 2022)). Zur genaueren Beurteilung von einer möglichen signifikanten Interaktion von Zwischensubjektfaktoren und Innersubjektfaktoren, wurden gemischte Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt. Die HE und NE wurden in der Analyse des sozialen Glücksspiels als Zwischensubjektfaktoren herangezogen. Als Innersubjektfaktor wurden die virtuellen menschlichen Partner und Computerpartner festgelegt. Um zu analysieren, ob sich der Anteil der gewählten sicheren Optionen (abhängige Variable) je nach Auszahlung signifikant unterschied, wurden die präsentierten Geldbeträge (0 € bis 3 € in 50 Cent-Schritten) in der Verhaltensaufgabe des sozialen Glücksspiels und die jeweilige Bedingung (CE20, CE50 oder CE80) im zweiten Versuch ebenfalls als Innersubjektfaktor miteinbezogen. Zudem wurden in einer weiteren ANOVA die positiven und negativen Feedbackvideos als unabhängige und das angenehme bzw. weniger angenehme Empfinden der Feedbackvideos, als abhängige Variable festgelegt. Hierbei sollte zunächst überprüft werden, ob die Ergebnisse der Datenanalyse von Schultz et al. (2019) repliziert werden konnten: Gehen steigende Geldbeträge (zwischen 0 € und 3 €)

bei beiden Versuchen des sozialen Glücksspiels mit einem erhöhten Anteil an sicheren Optionen einher (Hypothese 1) und wird positives Feedback im Vergleich zu negativem Feedback angenehmer bewertet (Hypothese 2)? Darüber hinaus wurde überprüft, ob die zuvor beobachteten Zusammenhänge der SA in der Gruppe der NE repliziert werden konnten: Zeigen NE mit höheren SA-Scores ein erhöhtes Vermeidungsverhalten in sozialen Interaktionen auf und gehen höhere SA-Scores in der Gruppe der NE mit einer verringerten positiven Bewertung des positiven Feedbacks einher? Des Weiteren wurde die Auswirkung von Einsamkeit auf das Engagement in sozialen Interaktionen untersucht und inwieweit die Feedbackvideos für angenehm bzw. weniger angenehm bewertet wurden.

Für die virtuelle Auktionsaufgabe wurden die HE und NE als Zwischensubjektfaktor und die positiven und negativen Feedback-Videos als Innersubjektfaktor festgelegt. Die in der virtuellen Auktionsaufgabe eingesetzten Geldbeträge (zwischen 0 € und 1 € in 5 Cent-Schritten) stellten die abhängige Variable dar.

Die Sphärizität der vorliegenden Daten der beiden Verhaltensaufgaben wurde mittels des Mauchly-Tests überprüft. Wurde die Annahme der Sphärizität verletzt, wurden die Freiheitsgrade mit dem Greenhouse-Geisser-Verfahren korrigiert. Die durchgeführten Post-Hoc t-Tests ermöglichten die Aufgliederung der erfassten Wechselwirkungen. Weiterhin erfolgten Bonferroni-Korrekturen ( $p_{cor}$ ), um der Alphafehlerkumulierung (Fehler 1. Art, Nullhypothese fälschlicherweise ablehnen) entgegenzuwirken. Es wurden alle zweiseitigen  $p$ -Werte  $< 0,05$  als signifikant registriert.

## 2.7 fMRT- Datenanalyse

Die fMRT-Daten wurden in zwei Ebenen in SPM12 untersucht (IBM Corp., Armonk, NY; (vgl. Lieberz et al., 2022)). Auf der ersten Ebene wurden die u. g. Bedingungen und die hämodynamische Antwortfunktion (HRF) des Gehirns innerhalb eines\* einer Proband\*in analysiert. Im Anschluss daran wurden die Daten aller Proband\*innen auf zweiter Ebene mittels der t-Statistik verglichen. So wurde auf der ersten Ebene ein *Fixed-effects-Modell* erstellt und folgende acht Bedingungen berücksichtigt: „riskante Option Computer“,

„sichere Option Computer“, „riskante Option Mensch“, „sichere Option Mensch“, „positives Computer-Feedback“, „negatives Computer-Feedback“, „positives menschliches Feedback“ und „negatives menschliches Feedback“. Das Einsetzen sowie die Dauer der jeweiligen Bedingung wurden dabei mittels einer *stick function* mit der HRF gefaltet und modelliert. Obwohl für jede\*n Proband\*in individuelle CE-Werte gewählt wurden, um die Anzahl der o. g. Bedingungen zwischen den beiden durchgeführten Durchläufen in ein gleiches Verhältnis zu setzen, variierte sie in beiden Durchläufen. Die Zeitreihen beider Durchläufe wurden daher miteinander verkettet (vgl. Cho et al., 2021). Dabei wurden die unterschiedlichen Ausgangswerte der beiden Durchläufe berücksichtigt, indem für beide Durchläufe separate Baselineregressoren mit einbezogen wurden. Der Hochpassfilter und die Schätzung der Sphärizität wurden zudem ebenfalls separat für beide Durchläufe angepasst. Die sechs Bewegungsparameter wurden als konfundierende Regressoren in die Designmatrix aufgenommen. Auf der ersten Ebene wurden aus den o. g. Bedingungen für jede\*n Proband\*in Kontraste erstellt und auf der zweiten Ebene wurden diese mittels Ein- und Zweiprobentests t-Tests analysiert (d. h. Option Mensch > Option Computer, riskante Option Mensch > riskante Option Computer, sichere Option Mensch > sichere Option Computer, Feedback Mensch > Feedback Computer, positives Feedback > negatives Feedback). Darüber hinaus wurde die Hirnaktivität in Ganzhirnanalysen exploriert, um die Aufgabe zu validieren. Zur Hypothesenprüfung wurden *Region-of-interests-Analysen* gerechnet. In einem ersten Schritt wurde die Replizierbarkeit der Aufgabeneffekte von SA geprüft (vgl. Schultz et al., 2019). In einem zweiten Schritt wurde untersucht, ob die hypothetisch angenommenen Einsamkeitseffekte repliziert werden konnten. So wurde untersucht, ob die soziale Entscheidungsphase (riskante Option Mensch > sichere Option Mensch und riskante Option Mensch > riskante Option Computer) und der Erhalt von sozialem Feedback (Feedback Mensch > Feedback Computer) ebenfalls mit einer erhöhten Amygdala-Aktivität einherging. Hierfür wurde die gemittelte Aktivität der Voxel der anatomisch definierten Amygdala mit den SA-Scores in Korrelation gestellt. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen SA und einer verringerten NAcc-Aktivität auf positives menschliches Feedback im Vergleich zu positivem Computerfeedback analysiert. Um zu verhindern, dass Einsamkeit die Ergebnisse beeinflusste, wurden erneut ausschließlich Daten der NE für die Replikation der SA Befunde herangezogen. In einem weiteren Schritt wurden die untersuchten

Kontraste zwischen der Gruppe der HE und der NE mittels Zweistichproben t-Tests berechnet. Zur Überprüfung der Annahme, dass HE mit einer erhöhten Amygdala-Aktivität während der sozialen Entscheidungsphase im Vergleich zu NE assoziiert sind (Hypothese 3), wurden folgende t-Tests berechnet: HE  $\text{riskante Option Mensch} > \text{sichere Option Mensch} > \text{NE riskante Option Mensch} > \text{sichere Option Mensch}$  (Hypothese 3.1), HE  $\text{riskante Option Mensch} > \text{riskante Option Computer} > \text{NE riskante Option Mensch} > \text{riskante Option Computer}$  (Hypothese 3.2). Die hypothetisch erhöhte Amygdala-Aktivität bei Erhalt von sozialem Feedback wurde mit folgendem Kontrast überprüft (Hypothese 4): HE  $\text{Feedback Mensch} > \text{Computer-Feedback} > \text{NE Feedback Mensch} > \text{Computer-Feedback}$ . Ebenfalls sollte die hypothetisch reduzierte NAcc-Aktivität auf positives soziales Feedback (Hypothese 5) untersucht werden (HE  $\text{positives soziales Feedback} > \text{positives Feedback Computer} > \text{NE positives soziales Feedback} > \text{positives Feedback Computer}$ ). Darüber hinaus wurden Gruppenunterschiede in der Reaktion auf negatives soziales Feedback im NAcc (HE  $\text{negatives soziales Feedback} > \text{negatives Computer-Feedback} > \text{NE negatives soziales Feedback} > \text{negatives Feedback Computer}$ ) exploriert, da die analysierten Verhaltensdaten Hinweise auf eine veränderte Verarbeitung von negativem Feedback gegeben haben (siehe Kapitel 3.1). Alle Kontraste wurden auch in umgekehrter Richtung berechnet (z. B. NE  $\text{riskante Option Mensch} > \text{riskante Option Computer} > \text{HE riskante Option Mensch} > \text{riskante Option Computer}$ ). Für die Ganzhirnaufgabeneffekte wurde ein unkorrigierter Schwellenwert für benachbarte Voxel (Cluster) von  $p < 0,001$  angewendet.

Für die Gruppenvergleiche im Hinblick auf die Effekte der Einsamkeit wurden die  $p$ -Werte mittels *Familywise Error-Rate* (FWE) basierend auf der Größe der anatomisch definierten Amygdala und des NAcc im *Wake Forest University PickAtlas (small-volume correction)* korrigiert (Maldjian et al., 2003).

Insgesamt mussten fünf Proband\*innen von den fMRT-Analysen ausgeschlossen werden, weil sie entweder ihren Kopf übermäßig bewegt haben ( $> 4 \text{ mm}^\circ$  in jede Richtung;  $N = 2$ ), sie anatomische Anomalien aufwiesen ( $N = 1$ ) oder aufgrund von technischen Problemen ( $N = 1$ ) bzw. aufgrund von unvollständigem Datenmaterial ( $N = 1$ ). Ebenfalls mussten drei Proband\*innen von den Analysen der Entscheidungsphase ausgeschlossen werden, da sie ausschließlich die riskante Option für mindestens einen der Partner (virtueller menschlicher Partner oder Computerpartner) wählten. Die Daten eines\*einer weiteren Teilnehmer\*in mussten von den Analysen der Feedbackphase

ausgeschlossen werden, da während beider Durchläufe kein positives menschliches Feedback gezeigt wurde.

## 2.8 Multivariate Datenanalyse

Um zu untersuchen, ob die Entscheidungen (riskant vs. sicher) unabhängig vom präsentierten Partner (virtueller menschlicher Partner vs. Computerpartner) aus früheren Ergebnissen der Amygdala-Aktivität dekodiert werden können, wurde eine multivariate Datenanalyse durchgeführt (vgl. Schultz et al., 2019). Die Analyse erfolgte mittels der Decoding Toolbox (Hebart et al., 2014). Hierfür wurden die nicht-normalisierten und ungeglätteten Daten jedes\*jeder Proband\*in mit den gleichen Bedingungen und Regressoren getrennt für beide Durchläufe verwendet. Die Entscheidung für die riskante oder die sichere Option wurde als unabhängige Variable gewählt und die Parameterschätzungen der entsprechenden Regressoren der ersten Ebene als *Features* verwendet. Mithilfe der Standardparameter der Decoding Toolbox wurde eine Klassifikationsanalyse (*classification searchlight analysis*) mit einem 9-mm Radius (*searchlight radius*) durchgeführt und ein Support-Vector-Maschinen-Klassifikator (*support vector machine classifier*) auf den Daten eines Durchgangs trainiert. Hierbei wurde mittels des Aktivitätsmusters der Amygdala die Entscheidung dekodiert, die riskante oder die sichere Option des sozialen Glücksspiels zu wählen. Die Präzision der Dekodierung wurde mit den Daten des anderen Durchlaufs überprüft und die resultierenden individuellen Vorhersagegenauigkeiten abzüglich des Zufalls (*accuracy maps minus chance*, Zufall = 50 % Genauigkeit) auf den MNI-Koordinaten normalisiert und mit einem 6-mm FWHM Gaus-Kernel geglättet. Auf der zweiten Ebene wurde dann ein Einstichproben-t-Test errechnet, der die Daten beider Gruppen (HE und NE) umfasste. Die FWE-Korrektur wurde auf der Grundlage der Größe der anatomisch definierten Amygdala angewendet (Maldjian et al., 2003). Um zu untersuchen, ob sich die Vorhersagegenauigkeit der Entscheidungen, basierend auf den Aktivitätsmustern der Amygdala während der allgemeinen Entscheidungsfindung (d. h. bei virtuellem menschlichem Partner und Computerpartner) zwischen den Gruppen (HE vs. NE) unterscheidet, wurde zudem ein Zweistichproben-t-Test berechnet.

## 2.9 Funktionelle Konnektivitätsanalysen

Die soziale Entscheidungsfindung und die Verarbeitung sozialer Belohnungen gehen mit einem komplexen neuronalen Netzwerk einher und betreffen nicht nur einzelne Hirnregionen (Ruff & Fehr, 2014). Schultz et al. (2019) zeigten bereits, dass Assoziationen zwischen SA und der veränderten funktionellen Konnektivität zwischen den beteiligten Hirnregionen (d. h. Amygdala oder NAcc) und anderen Hirnregionen bestehen. Daher wurden die in Kapitel 2.7 aufgeführten Kontraste, für die signifikante Gruppeneffekte in den univariaten Aktivitätsanalysen gefunden wurden, mittels explorativen generalisierten psychopathologischen Interaktionsanalysen (gPPI) unter Verwendung der CONN-Toolbox 19.b weitergehend untersucht. Hierfür wurden zusätzliche Schritte der Präprozessierung der fMRT-Daten durchgeführt: Die CONN-Toolbox identifizierte artefaktreiche Aufnahmen, die in den folgenden Analysen als nicht relevant betrachtet und daher als konfundierende Regressoren behandelt wurden. Zur Identifikation dieser Aufnahmen wurden konservative Einstellungen genutzt (d. h. es wurden Schwellenwerte von 0,5 mm Verschiebung (*framewise displacement*) und 3 SD über den globalen, vom Blutsauerstoffgehalt abhängigen (BOLD) Signaländerungen verwendet. Zusätzlich wurde ein Hochpassfilter von 0,008 Hz angewendet, um bewegungsbedingte Artefakte zu reduzieren und um langsame Frequenzen zu entfernen, die eine signifikante Korrelation in allen Voxeln aufwiesen, bedingt durch einen vorhandenen "*baseline drift*". Zusätzlich wurde eine Bereinigung der Signalstränge durch das Herauspartialisieren der weißen Substanz und des Liquors durchgeführt, da diese durch ihre unterschiedlichen Graustufen die Ergebnisse beeinflussen könnten. Konstante aufgabenbezogene Effekte wurden in eine lineare Regression der Störvariablen aufgenommen.

In der anschließenden *Seed-based* Korrelationsanalyse dienten die mit Gruppeneffekten assoziierten Hirnregionen (Amygdala oder NAcc) als *Seed-region*. Darauf basierend wurde auf der ersten Ebene für jede\*n Proband\*in die Interaktionsterme auf der Verhaltensebene (Aufgabenbedingungen) und auf der physiologischer Ebene (BOLD-Effekt) berechnet. In einem weiteren Schritt wurde mittels einer bivariaten Regressionsmaße das relative Maß der Konnektivität im Vergleich zum implizierten Ausgangswert der Gehirnregionen ermittelt. Im Anschluss erfolgte der Vergleich der

funktionellen Konnektivität zwischen den Gruppen der HE und NE in einer gemischten ANOVA.

## 2.10 Bayes-Analysen

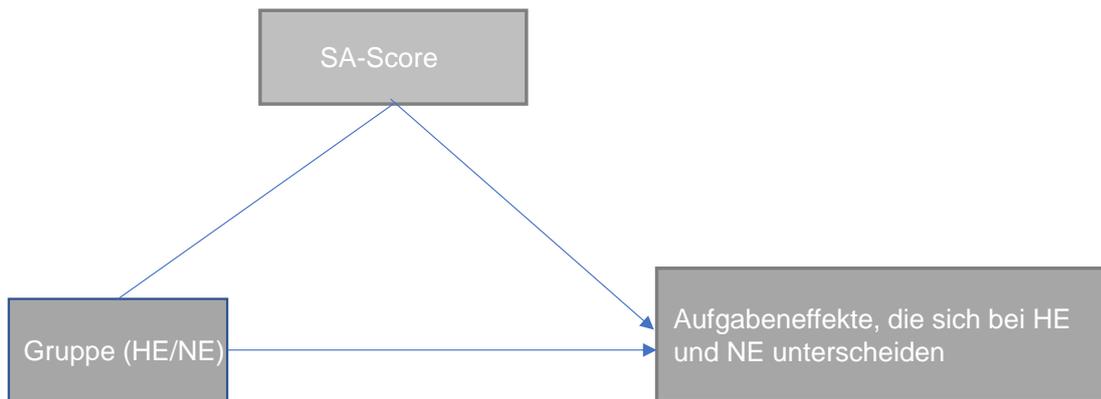
Im Rahmen der Studie wurde untersucht, ob sich die Gruppe (HE vs. NE) in Variablen unterscheiden, die in Verbindung mit zentralen behavioralen und neuralen Korrelaten der SA stehen (vgl. Lieberz et al., 2022). Neben frequentistischen Analysen, die die Signifikanz eines beobachteten Gruppenunterschieds überprüfen (d. h. die Nullhypothese kann verworfen werden und es gibt einen Unterschied), wurden Bayes-Analysen durchgeführt, die bei einem nicht-signifikantem Ergebnis ermitteln können, wie hoch die Evidenz dafür ist, dass sich die Gruppen tatsächlich nicht unterscheiden (Keysers et al., 2020). Somit können Bayes-Analysen Aufschluss darüber geben, ob mehr Datenmaterial benötigt wird, um ein signifikantes Ergebnis zu erhalten oder ob der Aufgabeneffekt der Variablen fehlt (*absence of evidence* oder *evidence of absence*). Falls sich die neuralen Korrelate während der sozialen Entscheidungsfindung bei HE und NE nicht unterscheiden (d. h. die Nullhypothese wird angenommen), könnte daraus geschlossen werden, dass Einsamkeit nicht mit zentralen Mechanismen der SA einhergeht. Das Ergebnis könnte somit eine klinische Konsequenz für die Beschleunigung der Therapieplanung von Einsamkeit haben, da die kognitiv-behavioralen Therapiemaßnahmen die Pathomechanismen der SA abzielen.

Die in der Studie angenommenen Hypothesen für HE und NE, die nicht durch frequentistische Analysen bestätigt werden konnten, wurden daher zusätzlich mittels Bayes-Analysen geprüft. Um die Evidenz der Nullhypothese zu prüfen, wurden die in *Jeffrey's Amazing Statistics Program* (JASP Team, 2020) implementierten zweiseitigen unabhängigen Bayes-t-Tests durchgeführt. Zuerst wurde das Engagement in sozialen Interaktionen für HE und NE analysiert (d. h. die Differenz der individuellen CE50-Werte von den virtuellen menschlichen Partnern und Computerpartnern, Hypothese 1). Weitere Analysen beziehen die Bewertung des positiven Feedbacks (Differenz der Bewertung des positiven Feedbacks vom virtuellen menschlichen Partner und Computerpartner) mit ein (Hypothese 2). Die neurale Aktivität wurde zudem über alle Voxel der anatomisch

definierten Amygdala und des NAcc für die jeweilige Bedingung der sozialen Glücksspielaufgabe gemittelt. Es wurde angenommen, dass die Entscheidung der riskanten Option bei einem virtuellen menschlichen Partner mit einer erhöhten Amygdala-Aktivität assoziiert ist (Hypothese 3). Hierfür wurden folgende Kontraste gebildet: riskante Option Mensch > riskante Option Computer und riskante Option Mensch > sichere Option Mensch. Gleichzeitig wurde geprüft, ob die Amygdala-Aktivität während der Feedbackphase bei menschlichem Feedback im Vergleich zum Computerfeedback erhöht ist (Hypothese 4). Im Anschluss wurde erneut geprüft, ob die Reaktion auf positives menschliches Feedback im Vergleich zum Computerfeedback mit einer reduzierten NAcc-Aktivität bei HE assoziiert ist (Hypothese 5).

## 2.11 Untersuchung von Auswirkungen potenzieller Störvariablen

Die folgenden Analysen zur Untersuchung von Auswirkungen potenzieller Störvariablen wurden mit dem PROCESS Makro v3.4 für SPSS durchgeführt (Hayes, 2017; vgl. Lieberz et al., 2022). Mediationsanalysen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob die beobachteten Aufgabeneffekte der Einsamkeit durch verwandte Psychopathologien (z. B. SA-Scores mittels der LSAS erfasst) mediiert wurden. Entsprechend wurde untersucht, ob beobachtete Unterschiede zwischen den Gruppen der HE und NE auf erhöhte SA-Scores in der Gruppe der HE zurückzuführen waren (Abb. 6). Die Gruppe (HE oder NE) diente dabei als unabhängige Variable und der SA-Score als Mediatorvariable.

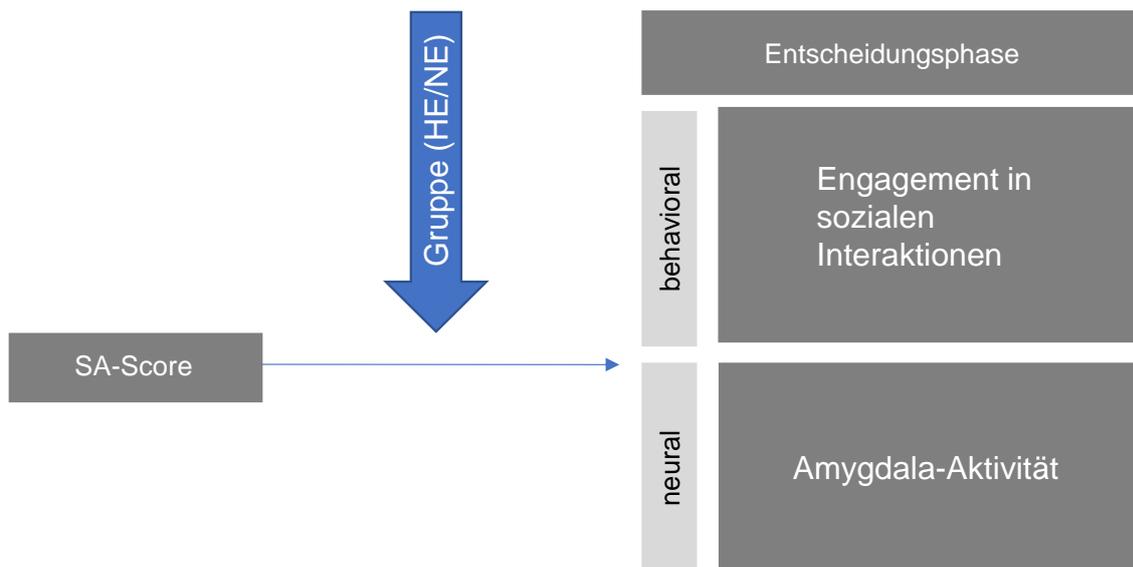


**Abb. 6:** Bildhafte Darstellung der Mediationsanalyse zwischen der Mediationsvariable (SA-Score), der unabhängigen Variable (Gruppe) und der abhängigen Variable (Aufgabeneffekte, die sich bei HE und NE unterscheiden). SA, soziale Angst; HE, hoch Einsame; NE, niedrig Einsame.

Mittels weiterer Moderations- und Mediationsanalysen wurde zudem der Einfluss von potenziellen Störvariablen (z. B. Depression, Misshandlungen in der Kindheit) im Hinblick auf signifikante Gruppeneffekte (HE vs. NE) untersucht. Die Scores der Fragebögen (BDI-II, CTQ) dienten entsprechend jeweils als Mediator- und Moderatorenvariablen, um den Einfluss bzw. die Interaktionen zwischen den Gruppen der HE und NE auf die Gruppeneffekte zu untersuchen. Für alle Mediationsanalysen wurden zur Präzision von Parameterschätzungen 10.000 *Bootstrap* Stichproben verwendet und die Scores wurden vor Berechnung der Moderationsanalysen mittelwertzentriert. Mediationen wurden als signifikant angesehen, wenn das 95 %-Konfidenzintervall (KI) eines indirekten Effekts Null ausschloss. Moderationen wurden als signifikant betrachtet, wenn die p-Werte für den Interaktionseffekt der Gruppenzugehörigkeit mit dem potenziellen Moderator  $< 0,5$  galt. Zusätzlich wurde überprüft, ob die Gruppeneffekte signifikant blieben ( $p < 0,05$  für den direkten Gruppeneffekt), nachdem die potenziellen Störvariablen (SA-, BDI- und CTQ-Scores) als Kovariaten in das Regressionsmodell aufgenommen wurden.

## 2.12 Moderationsanalysen: Interaktionen zwischen Einsamkeit und SA

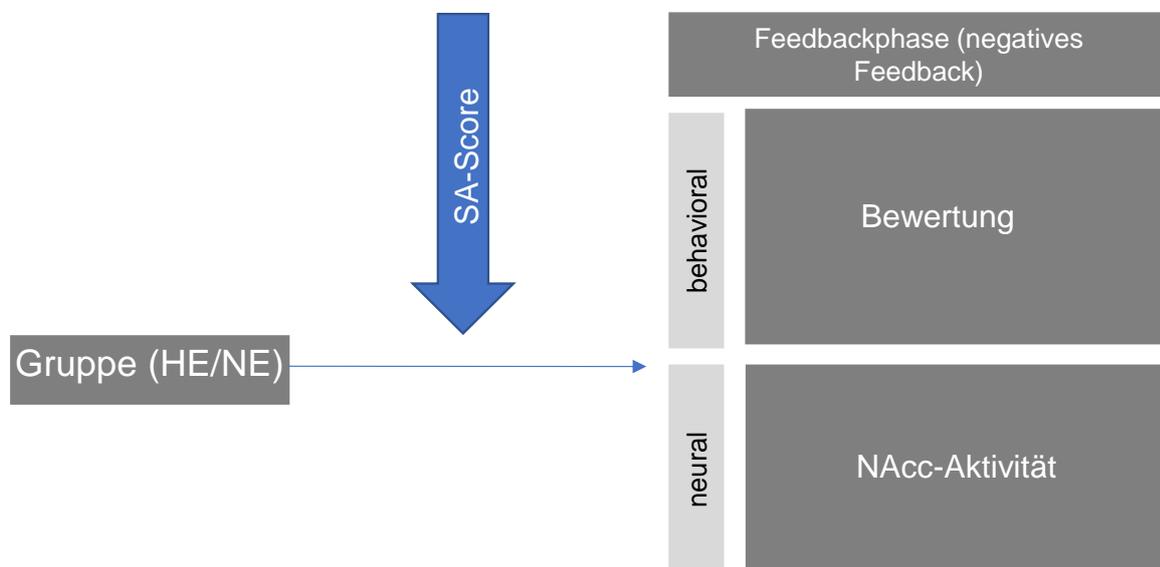
Moderationsanalysen wurden durchgeführt, um eine potenzielle Interaktion von Einsamkeit mit den Moderationsvariablen zu untersuchen. Die Analysen wurden mit dem PROCESS Makro v3.4 für SPSS durchgeführt (Hayes, 2017). Es wurden Moderationsanalysen für Variablen durchgeführt, die bei NE mit SA assoziiert waren: Entsprechend wurde die Amygdala-Aktivität während der Entscheidungsphase (riskante Option Mensch > sichere Option Mensch und riskante Option > riskante Option Computer) und das Engagement in sozialen Interaktionen als abhängige Variablen, die SA-Scores als unabhängige Variable und die Gruppe (HE vs. NE) als Moderator gewählt (Abb. 7). Eine signifikante Interaktion zwischen der Gruppe (HE vs. NE) und SA würde darauf hindeuten, dass sich der Zusammenhang zwischen SA und der abhängigen Variable zwischen HE und NE unterscheiden würde.



**Abb. 7:** Bildhafte Darstellung der Moderationsanalyse zwischen der Moderatorvariable (Gruppe), der unabhängigen Variable (SA-Score) und der abhängigen Variablen (Amygdala-Aktivität während der Entscheidungsphase und Engagement in sozialen Interaktionen). SA-Score, soziale Angst-Score; HE, hoch Einsame; NE, niedrig Einsame.

Weiterhin wurde untersucht, ob sich die Verarbeitung von negativem Feedback zwischen den Gruppen der HE und NE in Abhängigkeit von den SA-Scores unterscheidet. Eine

Interaktion der Gruppe mit SA könnte Aufschluss darüber geben, dass ein Zusammenhang von Einsamkeit mit der Verarbeitung von negativem Feedback unterschiedlich stark ausfällt, abhängig davon, wie stark die Ausprägung der SA ist. Die Gruppe (HE und NE) diene hierbei als unabhängige Variable, die SA-Scores als Moderator und die Verarbeitung von negativem Feedback (wie angenehm diese von den Proband\*innen bewertet wurden sowie die NAcc-Aktivität) als abhängige Variable (Abb. 8).



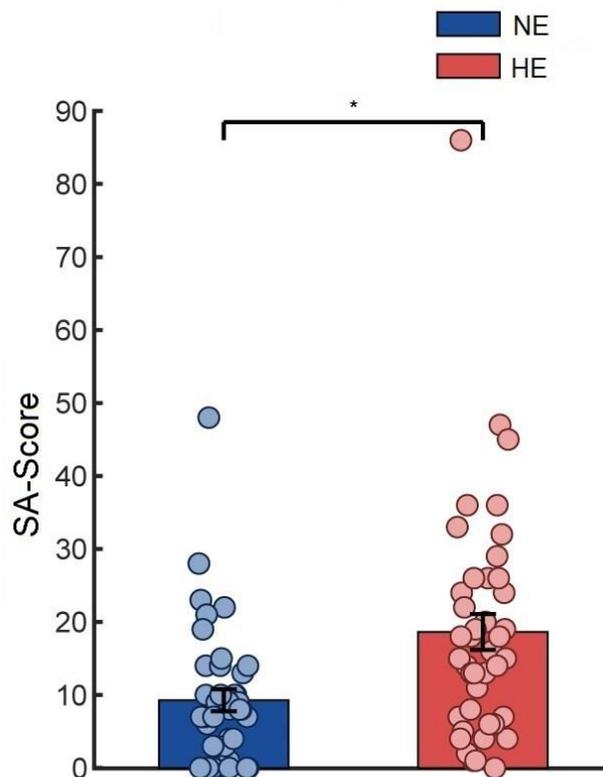
**Abb. 8:** Bildhafte Darstellung der Moderationsanalyse zwischen Moderatorvariable (SA-Score), der unabhängigen Variable (Gruppe) und der abhängigen Variablen (NAcc-Aktivität während des Erhalts von negativem Feedback und Bewertung des negativen Feedbacks). Abkürzungen: NAcc, Nucleus accumbens; SA, soziale Angst; HE, Hoch Einsame; NE, Niedrig Einsame.

Die Ergebnisse wurden als signifikant betrachtet, wenn die p-Werte für den Interaktionseffekt der Gruppenzugehörigkeit mit dem potenziellen Moderator kleiner als 0,5 waren.

### 3. Ergebnisse

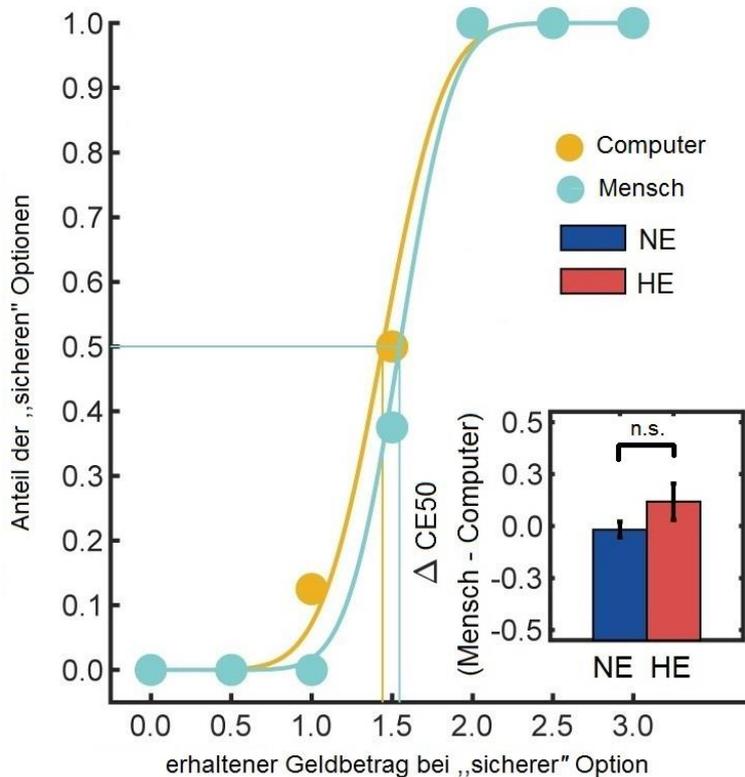
#### 3.1 Verhaltensbasierte Ergebnisse

Zur Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden Doktorarbeit werden die gesamten Ergebnisse der Studie dargestellt (vgl. Lieberz et al., 2022). Für eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse siehe auch Lieberz et al. (2022). Wie angenommen, wiesen HE signifikant erhöhte SA-Scores auf ( $t_{(67,74)} = 3,25$ ;  $p = 0,002$ ;  $d = 0,72$ ; mittlerer SA-Score  $\pm$  SD in HE:  $18,64 \pm 15,91$ ; Spannweite: 0 bis 86; NE:  $9,28 \pm 9,56$  Spannweite: 0 bis 48) (Abb. 9; vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 2 A).



**Abb. 9:** Vergleich der SA-Scores zwischen HE und NE. Die Punkte stehen für jeweils eine\*n Proband\*in. Die Balken stellen die Mittelwerte der Gruppe HE und NE dar. Die Fehlerbalken zeigen den SEM an (modifiziert aus Lieberz et al., 2022).  $*p < 0,01$ ; SA, soziale Angst; HE, hoch Einsame; NE, niedrig Einsame; SEM, Standardfehler des Mittelwerts.

Die bereits bekannten Effekte der sozialen Glücksspielaufgabe bei sozial-ängstlichen Proband\*innen konnten in der vorliegenden Studie repliziert werden (vgl. Schultz et al., 2019): Der Anteil der Entscheidungen für die sichere Option in der sozialen Glücksspielaufgabe stieg sowohl für HE als auch für NE signifikant mit höheren Auszahlungen an (Haupteffekt der angebotenen Auszahlung:  $F_{(2,95; 236,14)} = 183,77$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,70$ ) und war bei dem angebotenen Höchstbetrag von 3€ am höchsten (mittlerer Anteil sicherer Optionen  $\pm$  SD bei einer angebotenen Auszahlung von 0 €:  $8,16 \pm 17,06$  %; 0,5 €:  $8,38 \pm 16,44$  %; 1 €:  $19,36 \pm 28,44$  %; 1,5 €:  $37,96 \pm 36,12$  %; 2 €:  $76,98 \pm 30,70$  %; 2,5 €:  $84,98 \pm 25,85$  %; 3€:  $88,11 \pm 23,48$  %). In Abbildung 10 (vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 2 B) ist der Anteil der Entscheidungen für die sichere Option in Abhängigkeit von den angebotenen Geldbeträgen beispielhaft für einen Probanden während der Verhaltensaufgabe dargestellt. HE und NE unterscheiden sich nicht signifikant im Engagement in sozialen (vs. nicht sozialen) Situationen (d. h. CE50, die Auszahlung, die bei der sicheren Option angeboten wird, die mit 50 % der Entscheidung zur sicheren Option verbunden ist;  $t_{(47,81)} = 1,42$ ;  $p = 0,16$ ; Bayes-Faktor [BF10] = 0,57).

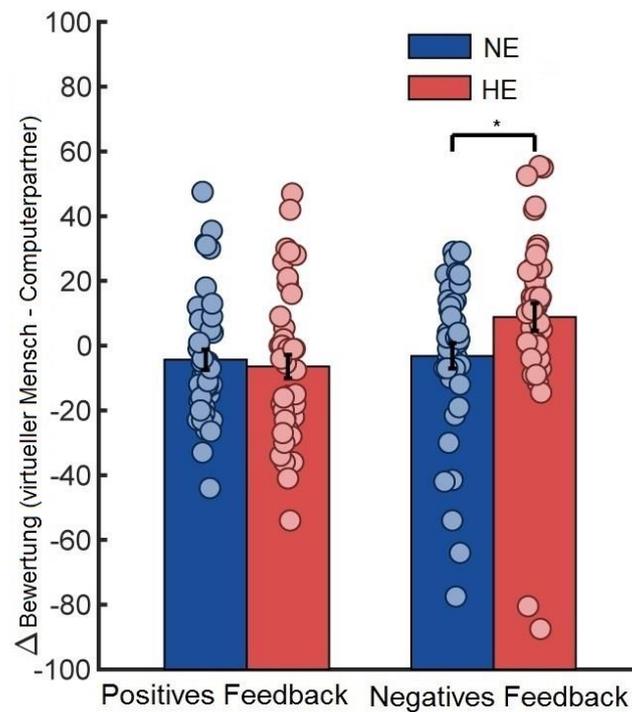


**Abb. 10:** Anteil der Entscheidungen für die sichere Option in Abhängigkeit der erhaltenen Geldbeträge im Vergleich vom Computerpartner und virtuellem menschlichem Partner beispielhaft an eine\*r HE Proband\*in während der Verhaltensaufgabe des sozialen Glücksspiels. Jeder Marker (oranger/ blauer Kreis) stellt den Mittelwert von 8 Durchgängen mit einem Spielpartner (Computerpartner oder virtueller menschlicher Partner) dar. Zusätzlich ist im Inlay das Engagement in sozialen (vs. nicht-sozialen) Situationen im Vergleich von HE und NE zu sehen (d. h. CE50, die Auszahlung, die bei der sicheren Option angeboten wird, die mit 50 % der Entscheidung zur sicheren Option verbunden ist). Die Balken stellen die Mittelwerte der Gruppe HE und NE dar. Die Fehlerbalken zeigen den SEM an (modifiziert aus Lieberz et al., 2022). HE, Hoch Einsame; NE, Niedrig Einsame; SEM, Standardfehler des Mittelwerts; CE, Sicherheitsäquivalent; n. s., nicht signifikant.

In einem zweiten Versuch des sozialen Glücksspiels unterschied sich ebenfalls der Anteil der Entscheidungen für die sichere Option zwischen den drei angebotenen Auszahlungen (CE20, CE50, CE80) während der fMRT-Aufnahmen (Haupteffekt der angebotenen Auszahlung:  $F_{(2,158)} = 185,43$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,70$ ; post-hoc Vergleiche: CE20 vs. CE50:  $t_{(80)} = 8,27$ ;  $p_{\text{cor}} < 0,001$ ;  $d = 1,08$ ; CE50 vs. CE80:  $t_{(80)} = 11,02$ ;  $p_{\text{cor}} < 0,001$ ;  $d = 1,44$ ; mittlerer Anteil sicherer Optionen  $\pm$  SD für eine angebotene Auszahlung von CE20:  $12,13 \pm 18,91$  %; CE50:  $41,57 \pm 32,27$  %; CE80:  $82,30 \pm 22,69$  %). Wie zu erwarten,

unterschieden sich die Wahrscheinlichkeiten zur Entscheidung für die sichere Option während der fMRT-Aufnahmen weder zwischen den Partnern (Computer vs. virtueller menschlicher Partner) noch zwischen den Gruppen (HE vs. NE), da die individuellen Auszahlungen für die fMRT-Aufgabe getrennt für virtuelle menschliche Partner und Computerpartner berechnet wurden, um das Verhältnis von riskanten und sicheren Optionen auszugleichen (alle Haupteffekte oder Interaktionen der Partnerbedingung oder Gruppe (HE vs. NE)  $F < 1,48$ ;  $p > 0,05$ ).

Positive Feedback-Videos wurden, wie erwartet, angenehmer bewertet als negative Feedback-Videos (Haupteffekt der Feedback-Valenz:  $F_{(1,80)} = 174,73$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,69$ ). Wie Schultz et al. (2019) bereits beschrieb, korrelierte zwar das Engagement in sozialen Situationen negativ mit den SA- Scores in der NE-Gruppe, aber im Rahmen der vorliegenden Studie zeigte sich keine signifikante Korrelation ( $r_{(38)} = -0,22$ ;  $p = 0,21$ ). Die vorliegenden Analysen zeigten, dass Einsamkeit (HE vs. NE) weder einen Einfluss auf das Engagement in sozialen Interaktionen während der Verhaltensaufgabe noch Einfluss auf die Bereitschaft positives Feedback anzunehmen und negatives Feedback zu vermeiden hatte (alle  $p$ -Werte  $> 0,05$ ). Dennoch ergab sich im Hinblick auf die Bewertungen der Feedback-Videos eine signifikante Interaktion von Gruppe (HE vs. NE), Partner (virtueller menschlicher Partner vs. Computerpartner) und Feedback-Valenz (negatives vs. positives Feedback) ( $F_{(1,80)} = 4,02$ ;  $p = 0,048$ ;  $\eta_p^2 = 0,05$ ). Abbildung 11 (vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 2 C) zeigt die Differenz der Bewertung (virtueller menschlicher Partner minus Computer) für negatives und positives Feedback im Vergleich von HE und NE.



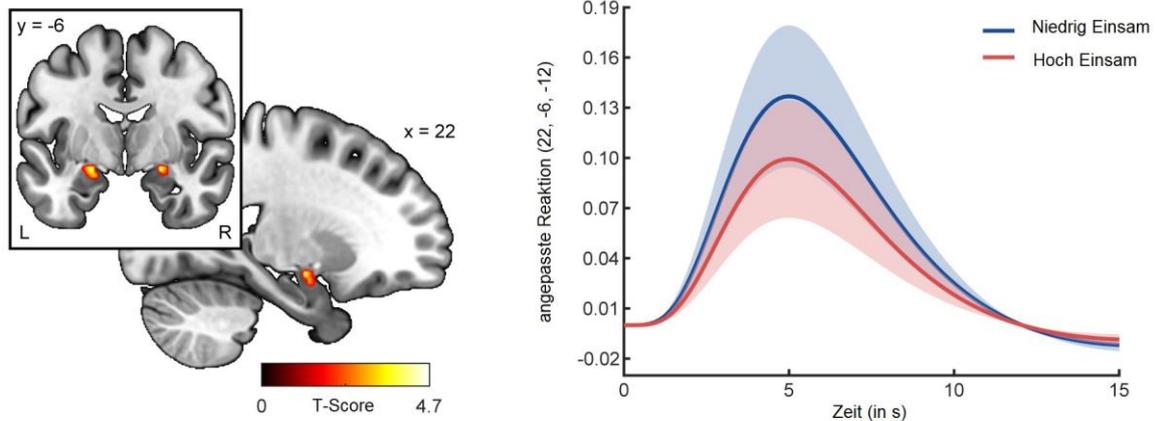
**Abb. 11:** Bewertung von positivem und negativem sozialen Feedback (virtueller menschlicher Partner minus Computerpartner) im Vergleich von HE und NE. Die Punkte stehen für jeweils eine\*n Proband\*in. Die Balken stellen die Mittelwerte der Gruppe der HE und NE dar. Die Fehlerbalken zeigen den SEM an. \* $p < 0,05$  (modifiziert aus Lieberz et al., 2022). Abkürzungen: SA, soziale Angst; NE, Niedrig Einsame; HE, Hoch Einsame; SEM, Standardfehler des Mittelwerts.

Für die weitere Analyse der Interaktion wurden gemischte ANOVAs separat für positive und negative Feedback-Videos berechnet. Es wurden allerdings keine Gruppeneffekte für die positiven Feedback-Videos (alle  $p$ -Werte  $> 0,05$ ) beobachtet, wie ursprünglich erwartet. Im Gegensatz dazu wurde eine signifikante Interaktion zwischen den Gruppen (HE vs. NE) und den Partnerbedingungen (virtueller menschlicher Partner vs. Computerpartner) für das negative Feedback beobachtet ( $F_{(1,80)} = 4,34$ ;  $p = 0,04$ ;  $\eta_p^2 = 0,05$ ). Die Gruppe der HE empfand das negative menschliche Feedback angenehmer im Vergleich zum negativen Computer-Feedback ( $t_{(41)} = 2,09$ ;  $p_{\text{cor}} = 0,09$ ), wohingegen die Gruppe der NE die negativen Feedback-Videos der virtuellen menschlichen Partner als weniger angenehm empfanden ( $t_{(39)} = -0,82$ ;  $p_{\text{cor}} = 0,84$ ). Des Weiteren bewerteten HE das negative Computer-Feedback im Vergleich zu NE weniger angenehm (HE vs. NE:

$t_{(80)} = -2,09$ ;  $p_{\text{cor}} = 0,08$ ; mittleres angenehmes bzw. weniger angenehmes Empfinden  $\pm$  SD bei HE:  $25,91 \pm 22,94$ ; NE:  $36,85 \pm 24,38$ ). Wurde das negative Feedback hingegen von einem virtuellen menschlichen Partner präsentiert, zeigten sich keine Gruppenunterschiede mehr ( $t_{(80)} = 0,34$ ;  $p_{\text{cor}} \approx 1,00$ ; mittleres angenehmes bzw. weniger angenehmes Empfinden  $\pm$  SD bei HE:  $34,77 \pm 15,28$ ; NE:  $33,68 \pm 14,29$ ).

### 3.2 fMRT-Ergebnisse

Die durchgeführten multi- und univariaten Analysen konnten die neuronalen Korrelate zwischen den Gruppen der früheren Aufgabeneffekte replizieren (vgl. Schultz et al. 2019). Die Entscheidung einer riskanten oder sicheren Option konnte mithilfe eines linearen Support-Vector-Maschinen-Klassifikators (*support vector machine classifier*), basierend auf der Amygdala-Aktivität, signifikant besser dekodiert werden als es der Zufall (50% vs. 50%) getan hätte (mittlere Genauigkeit  $\pm$  SD =  $53,64 \pm 9,07$  %; 30; -4; 28;  $t_{(73)} = 3,45$ ;  $p_{\text{FWE}} = 0,048$ ). Hierbei zeigte sich bei Entscheidungen mit einem virtuellen menschlichen Partner im Vergleich zum Computerpartner eine erhöhte Amygdala-Aktivität bei HE und NE (rechts: 22; -6; -12;  $t_{(73)} = 3,68$ ;  $p_{\text{FWE}} = 0,03$ ; links: -22; -8; -12;  $t_{(73)} = 4,00$ ;  $p_{\text{FWE}} = 0,01$ ). Insbesondere war die Amygdala-Aktivität erhöht, wenn sich die Proband\*innen für die riskante Option mit einem menschlichen Partner im Vergleich zum Computerpartner entschieden (rechts: 22; -6; -12;  $t_{(73)} = 4,58$ ;  $p_{\text{FWE}} = 0,002$ ; links: -22; -8; -12;  $t_{(73)} = 4,23$ ;  $p_{\text{FWE}} = 0,006$ ; Abb. 12; vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 3 A). Für die Entscheidung zur sicheren Option zeigte sich hinsichtlich der Amygdala-Aktivität zwischen den Partnern kein Unterschied.



**Abb. 12:** Amygdala-Aktivität im Kontrast riskante Option virtueller menschlicher Partner minus riskante Option Computerpartner während der sozialen Glücksspielaufgabe im Vergleich von HE und NE. Zur Veranschaulichung sind die Cluster mit Signifikanzniveaus von  $p < 0,05$  unkorrigiert dargestellt (modifiziert aus Lieberz et al., 2022). Abkürzungen: L, links; R, rechts; HE, Hoch Einsame; NE, Niedrig Einsame.

Die Amygdala-Aktivität war in der Feedbackphase (positives und negatives Feedback) signifikant stärker beim virtuellen menschlichen Partner im Vergleich zum Computerpartner (rechts: 22; -6; -14;  $t_{(75)} = 9,67$ ;  $p_{FWE} < 0,001$ ; links: -22; -8; -12;  $t_{(75)} = 9,66$ ;  $p_{FWE} < 0,001$ ). Die NAcc-Aktivität war hingegen bei beiden Spielpartnern (virtueller menschlicher Partner und Computerpartner) während des Erhalts von positivem Feedback im Vergleich zu negativem Feedback erhöht (rechts: 12; 8; -6;  $t_{(75)} = 6,45$ ;  $p_{FWE} < 0,001$ ; links: -14; 10; -10;  $t_{(75)} = 4,91$ ;  $p_{FWE} < 0,001$ ). Allerdings konnte keine signifikante Korrelation zwischen der SA und der neuronalen Korrelate während der Feedbackphase festgestellt werden. Die mit SA assoziierte erhöhte Amygdala-Aktivität während der sozialen Entscheidungsphase konnte hingegen bei NE repliziert werden (vgl. Schultz et al., 2019). Dabei korrelierten die SA-Scores der jeweiligen Proband\*innen mit der Aktivität der Amygdala (riskante Option Mensch > riskante Option Computer:  $r_{(35)} = 0,41$ ;  $p = 0,01$ ; riskante Option Mensch > sichere Option Mensch:  $r_{(35)} = 0,44$ ;  $p = 0,007$ ). Die Ganzhirn-Aufgabeneffekte sind in Tabelle 1 (Entscheidungsphase) und 2 (Feedbackphase) dargestellt (vgl. Lieberz et al., 2022, Tab. 1 und 2).

**Tab. 1:** Gruppenübergreifende Befunde der Ganzhirnanalyse in der Entscheidungsphase. Die Clustergrößen basieren auf der anfänglichen Schwelle für die Clusterbildung von  $p < 0,001$ . Spitzenwert T und MNI-Koordinaten sind für FWE-korrigierte  $p$ -Werte  $< 0,05$  auf Spitzenwert-Ebene aufgeführt (modifiziert aus Lieberz et al., 2022). Abkürzungen: MNI, *Montreal Neurological Institute*; FWE, *Familywise Error-Rate*.

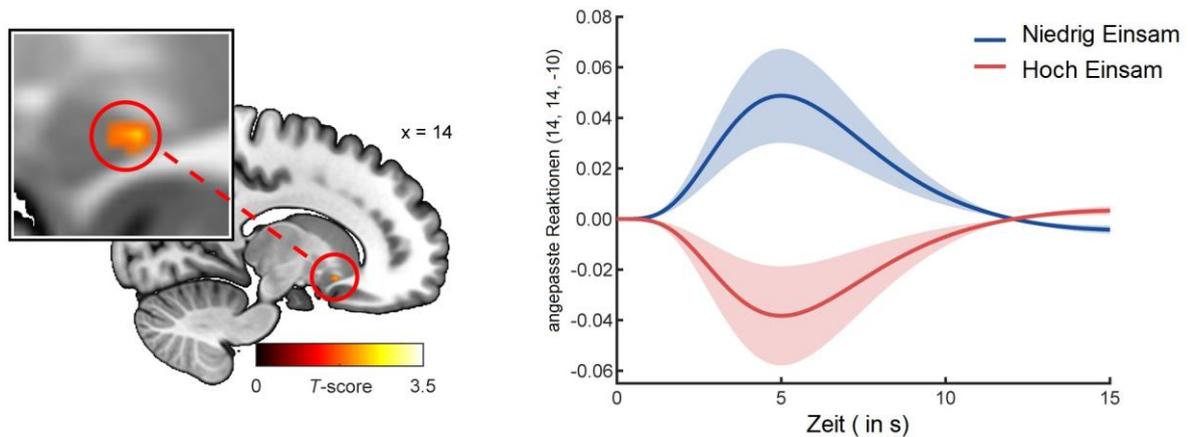
Hirnregion	rechts/ links/ bilateral	Clustergröße (Voxel)	Spitzen- wert T	MNI- Koordinaten		
				x	y	z
<b>Entscheidung Mensch &gt; Entscheidung Computer</b>						
Gyrus orbitofrontalis medialis	bilateral	351	6,28	2	44	-14
Precuneus	bilateral	800	6,04	4	-56	28
<b>Riskante Option &gt; Sichere Option</b>						
Gyrus frontalis inferior, triangularis	rechts	2218	8,77	44	24	24
Mittlerer Gyrus occipitalis	links	588	7,65	-44	-68	4
Gyrus fusiformis	links	249	7,29	-22	-80	-8
Mittlerer Gyrus temporalis	rechts	452	6,77	42	-58	10
Gyrus lingualis	rechts	595	6,6	4	-80	-4
Cortex cingularis anterior	bilateral	331	6,26	8	-14	30
Gyrus precentralis	links	557	6,15	-42	-6	48
Supplementärmotorischer Cortex	rechts	633	6,09	8	8	60
Gyrus supramarginalis	rechts	313	6,07	44	-40	14
Gyrus parietalis superior	links	203	5,99	-26	-52	48
Gyrus temporalis superior	rechts	110	5,90	50	-22	-4
Gyrus temporalis inferior	links	120	5,73	-40	-44	-14
Gyrus occipitalis superior	links	220	5,58	-14	-66	38
Cortex insularis	links	214	5,47	-30	26	2
Gyrus parietalis inferior	rechts	139	5,28	28	-52	52
<b>Riskante Option Mensch &gt; Riskante Option Computer</b>						
Gyrus temporalis superior	rechts	448	7,6	48	-40	10
Precuneus	bilateral	496	6,64	6	-56	28
Gyrus orbitofrontalis medialis	bilateral	328	5,79	2	42	-14
Gyrus frontalis inferior, triangularis	rechts	315	5,49	42	16	22

**Tab. 2:** Gruppenübergreifende Befunde der Ganzhirnanalyse in der Feedbackphase. Die Clustergrößen basieren auf dem anfänglichen Schwellenwert für die Clusterbildung von  $p < 0,001$ . Spitzenwert T und MNI-Koordinaten sind für FWE-korrigierte  $p$ -Werte  $< 0,05$  auf Spitzenwert-Ebene aufgeführt. Für den Kontrast positives Feedback  $>$  negatives Feedback ist der Nucleus accumbens im Cluster der Nuclei caudati enthalten. (modifiziert aus Lieberz et al., 2022) Abkürzungen: MNI, *Montreal Neurological Institute*; FWE, *Familywise Error-Rate*.

Hirnregion	rechts/links/ bilateral	Clustergröße (Voxel)	Spitzenwert T	MNI- Koordinaten		
				x	y	z
<b>Feedback Mensch &gt; Feedback Computer</b>						
Mittlerer Gyrus temporalis	rechts	6837	12,07	54	-40	8
Sulcus calcarinus	rechts	141	12,01	22	-94	-2
Amygdala	links	3273	9,66	-22	-8	-12
Gyrus fusiformis	rechts	361	9,29	40	-48	-16
Gyrus fusiformis	links	296	8,44	-38	-48	-20
Mittlerer gyrus occipitalis	links	32	7,65	-20	-94	-2
Gyri rectus	bilateral	295	6,54	6	38	-16
Gyrus occipitalis inferior	rechts	42	5,29	44	-76	-6
<b>Positives Feedback &gt; Negatives Feedback</b>						
Gyrus occipitalis inferior	rechts	341	8,32	26	-92	-2
Nuclei caudati	bilateral	2792	8,1	8	10	-2
Mittlere gyri cingulare	bilateral	2897	6,8	-2	-34	34
Gyrus occipitalis inferior	links	101	6,63	-28	-88	-6
Gyrus angularis	links	3721	6,15	-40	-66	46
Mittlerer Gyrus frontalis	links	2771	6,11	-30	16	52
Gyrus precentralis	rechts	2059	5,62	36	-28	62
Gyrus frontalis superior	rechts	722	5,59	20	34	48
Gyrus orbitofrontalis inferior	links	55	5,53	-26	30	-16
Gyrus fusiformis	links	229	5,43	-26	-46	-18
<b>Positives menschliches Feedback &gt; Negatives menschliches Feedback</b>						
Nuclei caudati	bilateral	685	7,52	8	10	-2
Gyrus angularis	links	937	6,23	-40	-68	34

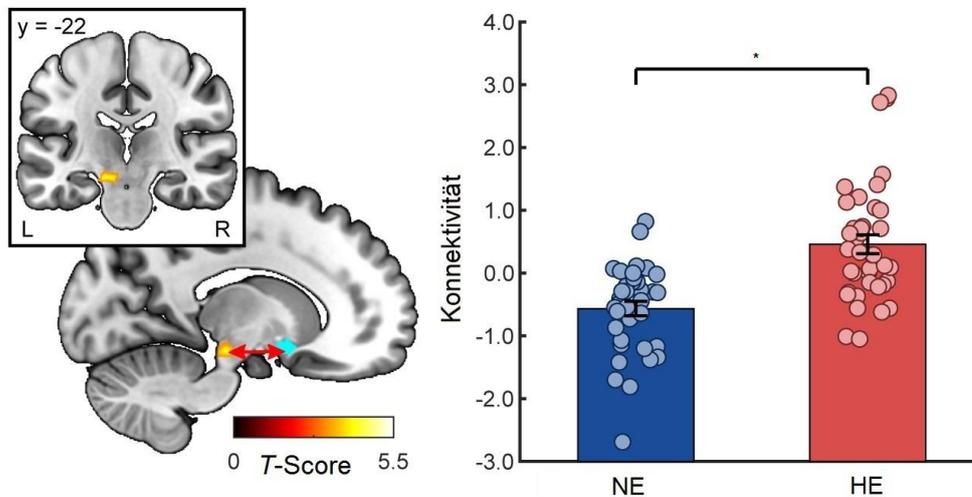
Mittlerer Gyrus temporalis	rechts	1487	6,09	56	-36	6
Hirnregion	rechts/links/ bilateral	Clustergröße (Voxel)	Spitzenwert T	<u>MNI- Koordinaten</u> x y z		
Mittlerer Gyrus temporalis	links	551	5,63	-58	-42	10
Mittlerer Gyrus temporalis	links	280	5,47	-48	-70	6
Gyrus precentralis	rechts	1087	5,31	40	-26	64

Es wurden zwar während der Entscheidungs- und Feedbackphase keine signifikanten Unterschiede zwischen den HE und NE in der Amygdala-Aktivität beobachtet, jedoch zeigten sich signifikante Unterschiede in der neuronalen Aktivität während der Feedbackphase im NAcc: HE reagierten weniger auf menschliches Feedback als auf Computer-Feedback im Vergleich zu NE (14; 14; -10;  $t_{(74)} = 3,07$ ;  $p_{FWE} = 0,02$ ). Bei Erhalt von positivem Feedback wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede für die neurale Aktivität im NAcc beobachtet, während bei Erhalt von negativem Feedback signifikante Unterschiede zwischen HE und NE festgestellt wurden (14; 14; -10;  $t_{(74)} = 3,21$ ;  $p_{FWE} = 0,01$ ; Abb. 13; vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 3 B). HE waren im Vergleich zu NE mit einer erhöhten NAcc-Aktivität für negatives Computerfeedback assoziiert (HE vs. NE:  $t_{(74)} = 2,80$ ;  $p_{cor} = 0,01$ ;  $d = 0,62$ ), während HE im Vergleich zu NE mit einer verringerten NAcc-Aktivität für negatives menschliches Feedback verbunden waren ( $t_{(74)} = -0,98$ ;  $p_{cor} = 0,64$ ). Weitere post-hoc-Tests ergaben, dass bei HE eine verringerte NAcc-Aktivität bei Erhalt von negativem menschlichem Feedback im Vergleich zum Computer-Feedback beobachtet werden konnte ( $t_{(38)} = -1,96$ ;  $p_{cor} = 0,12$ ), während NE hingegen eine erhöhte NAcc-Aktivität aufzeigten ( $t_{(36)} = 2,59$ ;  $p_{cor} = 0,03$ ;  $d = 0,53$ ).



**Abb. 13:** NAcc-Aktivität im Kontrast negatives soziales Feedback minus negatives nicht-soziales Feedback während der sozialen Glücksspielaufgabe im Vergleich von HE und NE. Zur Veranschaulichung sind die Cluster mit Signifikanzniveaus von  $p < 0,05$  unkorrigiert dargestellt (modifiziert aus Lieberz et al., 2022). Abkürzungen: NAcc, Nucleus accumbens; HE, Hoch Einsame; NE, Niedrig Einsame.

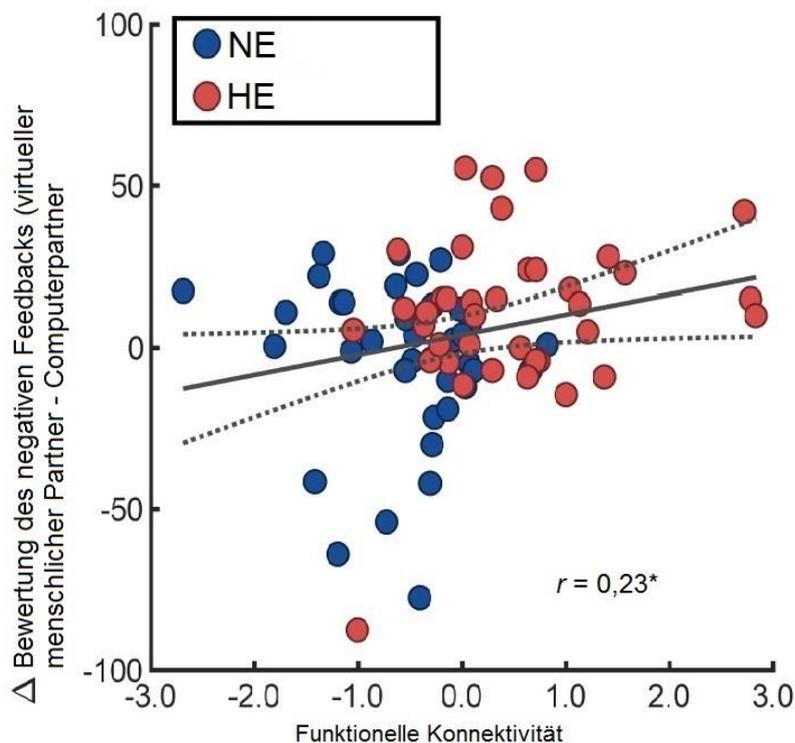
Um zu untersuchen, ob die neurale Interaktion des NAcc mit anderen Hirnregionen bei Erhalt von negativem menschlichen Feedback bei HE ebenfalls verändert war, wurden funktionelle Konnektivitätsanalysen durchgeführt. Die gPPI-Analysen der Feedbackphase zeigten bei HE im Vergleich zu NE eine erhöhte funktionelle Konnektivität des linken NAcc mit einem Cluster, das den Hippocampus einschloss (-14; -22; -14;  $k = 73$ ;  $t_{(74)} = 5,38$ ;  $p_{FWE} = 0,049$  auf Clusterebene; Abb. 14; vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 4).



**Abb. 14:** Funktionelle Konnektivität des linken NAcc und einem Cluster, das Teile des Hippocampus einschließt, im Kontrast soziales Feedback minus nicht-soziales Feedback im Vergleich von NE und HE. Die Punkte stehen für jeweils eine\*n Proband\*in. Die Balken stellen die Gruppenmittelwerte dar. Die Fehlerbalken geben den SEM an.  $*p < 0,001$  (modifiziert aus Lieberz et al., 2022). Abkürzungen: NAcc, Nucleus accumbens; HE, hoch Einsame; NE, niedrig Einsame; L, links; R, rechts; SEM, Standardfehler des Mittelwerts.

Post-hoc-Tests bestätigten eine erhöhte funktionelle Konnektivität bei negativem menschlichen Feedback im Vergleich zum Computer-Feedback bei HE ( $t_{(38)} = 3,06$ ;  $p_{\text{cor}} = 0,01$ ;  $d = 0,63$ ) und eine verringerte funktionelle Konnektivität bei NE ( $t_{(36)} = -4,93$ ;  $p_{\text{cor}} < 0,001$ ;  $d = -1,15$ ). Es wurden zwei weitere Post-hoc-Tests errechnet, um die Gruppen (HE und NE) für den Erhalt von negativem Computerfeedback miteinander zu vergleichen: HE zeigten im Vergleich zu NE eine verringerte funktionelle Konnektivität (HE vs. NE:  $t_{(74)} = -4,62$ ;  $p_{\text{cor}} < 0,001$ ;  $d = 1,06$ ), während sich die funktionelle Konnektivität im Vergleich zu NE erhöhte, wenn menschliches Feedback präsentiert wurde (HE vs. NE:  $t_{(74)} = 2,40$ ;  $p_{\text{cor}} = 0,04$ ;  $d = 0,55$ ). Weiterhin konnte eine negative Korrelation zwischen der funktionellen Konnektivität von NAcc und Hippocampus und der NAcc-Aktivität bei negativem menschlichem Feedback (vs. Computerfeedback) beobachtet werden ( $r_{(74)} = -0,33$ ;  $p = 0,004$ ). Dementsprechend war eine erhöhte funktionelle Konnektivität mit einer verringerten NAcc-Aktivität bei Erhalt von negativem menschlichem Feedback verbunden.

Zusätzlich korrelierte die funktionelle Konnektivität des NAccs und dem Cluster, das Teile vom Hippocampus beinhaltet, positiv mit angenehmen Bewertungen für das negative menschliche Feedback ( $r_{(74)} = 0,23$ ;  $p = 0,04$ ; Abb. 15; vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 4). Zwar zeigte sich, dass eine geringe NAcc-Aktivität ebenfalls mit angenehmeren Bewertungen für negatives menschliches Feedback einherging, die Ergebnisse waren allerdings statistisch nicht signifikant ( $r_{(74)} = -0,20$ ;  $p = 0,09$ ).



**Abb. 15:** Differenz der Bewertung der negativen Feedbackvideos (virtueller menschlicher Partner minus Computerpartner) während der sozialen Glücksspielaufgabe in Abhängigkeit von der funktionellen Konnektivität des linken NAcc und einem Cluster, das Teile des Hippocampus einschließt, im Vergleich von NE und HE. Die Punkte stehen für jeweils eine\*n Proband\*in. Die gestrichelte Linie zeigt den 95%- KI der gezeichneten Regressionslinie an. \* $p < 0,05$  (modifiziert aus Lieberz et al., 2022). Abkürzungen: NAcc, Nucleus accumbens; HE, Hoch Einsame; NE, Niedrig Einsame; KI, Konfidenzintervall;  $r$ , Korrelationskoeffizient.

### 3.3 Bayes-Analysen

Bayes-Analysen gaben eine moderate Evidenz dafür, dass zwischen den HE und NE keine Gruppenunterschiede im Hinblick auf die Variablen vorlagen, die zuvor mit SA in Verbindung gebracht wurden (vgl. Schultz et al., 2019). Die vorliegenden Daten waren mindestens dreimal wahrscheinlicher unter der Nullhypothese ( $H_0$ : keine Unterschiede zwischen Gruppen) als unter der Alternativhypothese ( $H_1$ : HE unterscheiden sich von NE in irgendeine Richtung). Bayes-t-Tests ergaben, dass sich HE angesichts der Bewertungen von positivem menschlichem Feedback nicht von den NE unterschieden (Hypothese 2). Die Daten der vorliegenden Studie waren unter der  $H_0$  ungefähr viermal wahrscheinlicher als unter der  $H_1$  (Bayes-Faktor ( $BF_{10}$ ) = 0,25; mediane Effektgröße = 0,08; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall: [-0,32; 0,49]). Ebenfalls zeigten die Analysen moderate Evidenz, dass beide Gruppen (HE und NE) eine vergleichbare Gehirnaktivität im NAcc als Reaktion auf positives menschliches Feedback aufwiesen (Hypothese 5) (linker NAcc:  $BF_{10}$  = 0,25; mediane Effektgröße = 0,07; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall: [-0,35; 0,49]; für den rechten NAcc ist die Evidenz nicht eindeutig:  $BF_{10}$  = 0,43; mediane Effektgröße = 0,23; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall: [-0,19; 0,66]). Weiterhin ergab sich für die Amygdala-Aktivität bei Erhalt von menschlichem Feedback eine moderate Evidenz zugunsten der  $H_0$  (Hypothese 3) (links:  $BF_{10}$  = 0,24; mediane Effektgröße = -0,004; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall: [-0,42; 0,41]; rechts:  $BF_{10}$  = 0,24; mediane Effektgröße  $\approx$  0,00; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall: [-0,42; 0,42]). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die Amygdala-Aktivität während der Entscheidungsphase der sozialen Glücksspielaufgabe zwischen den Gruppen der HE und NE (Hypothese 3): Die vorliegenden Daten waren unter der Annahme der  $H_0$  viermal wahrscheinlicher als unter der  $H_1$  (linke Amygdala-Aktivität für riskante Option mit einem menschlichen Partner im Vergleich zu einem Computerpartner:  $BF_{10}$  = 0,24; mediane Effektgröße = 0,03; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall: [-0,39; 0,45], (Hypothese 3.1); linke Amygdala-Aktivität für die riskante Option mit einem virtuellen menschlichen Partner im Vergleich zur sicheren Option mit einem virtuellen menschlichen Partner:  $BF_{10}$  = 0,33; mediane Effektgröße = -0,17; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall: [-0,61; 0,25]; rechte Amygdala-Aktivität  $BF_{10}$  = 0,24; mediane Effektgröße = -0,01; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall: [-0,43; 0,41], (Hypothese 3.2)).

Für die rechte Amygdala-Aktivität stellte sich keine ausreichende Evidenz für die Annahme der  $H_0$  oder  $H_1$  bei der riskanten Option mit einem virtuellen menschlichen Partner im Gegensatz zum Computerpartner dar ( $BF_{10} = 0,50$ ; mediane Effektgröße = 0,26; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall: [-0,16; 0,70], (Hypothese 3.1)). Erwartet wurde, dass HE vergleichbare Gruppeneffekte im Hinblick auf die Amygdala-Aktivität zeigten, wie Proband\*innen mit SA (vgl. Schultz et al., 2019). Allerdings ergaben deskriptive Analysen, dass HE sogar eine reduzierte Amygdala-Aktivität aufwiesen (mittlere Parameterschätzungen  $\pm$  SD:  $-0,02 \pm 0,68$ ; vgl. Lieberz et al., 2022; Abb. 12), während die Amygdala-Aktivität bei NE leicht erhöht war (mittlere Parameterschätzungen  $\pm$  SD:  $0,25 \pm 1,06$ ). Ebenfalls konnte keine ausreichende Evidenz für die  $H_0$  und  $H_1$  für das Engagement in sozialen Situationen beobachtet werden (Hypothese 1) ( $BF_{10} = 0,57$ ; mediane Effektgröße = -0,29; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall = [-0,74; 0,15]). Erwartet wurde, dass HE und Proband\*innen mit SA ein verringertes Engagement in sozialen Interaktionen aufweisen (vgl. Schultz et al., 2019). In deskriptiven Analysen wurde auch hier gegenteilig zu der Hypothese jedoch ein erhöhtes Engagement in sozialen Situationen bei HE im Vergleich zu NE beobachtet (vgl. Abb. 10). Des Weiteren ergaben Bayes-Analysen moderate Evidenz für vergleichbare Investitionen in der virtuellen Auktionsaufgabe, um positives soziales Feedback zu erhalten (Hypothese 2) ( $BF_{10} = 0,33$ ; mediane Effektgröße = 0,18; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall = [-0,23; 0,59]) oder um negatives soziales Feedback zu vermeiden ( $BF_{10} = 0,33$ ; mediane Effektgröße = 0,17; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall = [-0,23; 0,59]).

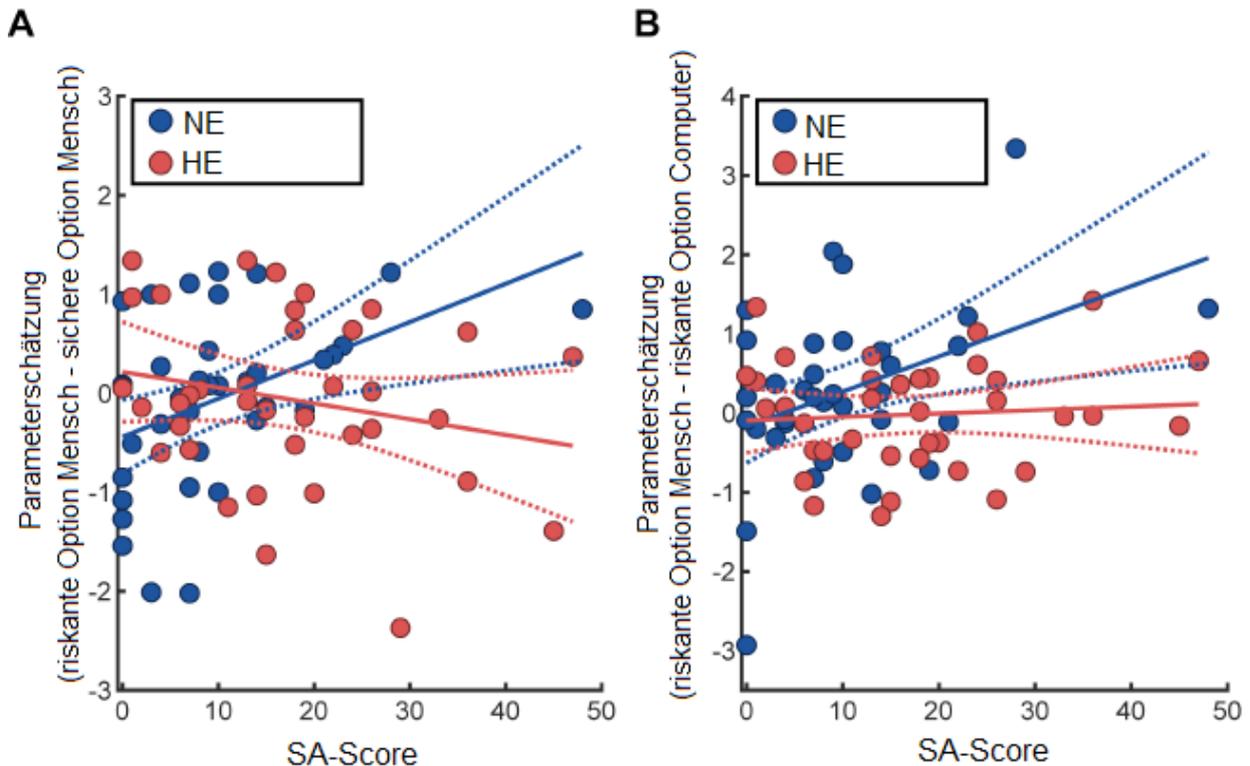
### 3.4 Auswirkungen von Störvariablen

Die Gruppeneffekte wurden zusätzlich auf potenzielle Störvariablen wie Depressionen und Missbrauch in der Kindheit untersucht. HE waren im Vergleich zu NE neben signifikant erhöhten SA-Scores mit erhöhten depressiven Symptomen ( $t_{(50,89)} = 4,15$ ;  $p < 0,001$ ;  $d = 0,92$ ; mittlerer BDI-Score  $\pm$  SD in HE:  $6,62 \pm 6,76$ ; NE:  $2,03 \pm 2,31$ ) und schwereren Misshandlungen in der Kindheit assoziiert ( $t_{(80)} = 2,38$ ;  $p = 0,02$ ;  $d = 0,53$ ; mittlerer CTQ-Score  $\pm$  SD in HE:  $38,86 \pm 10,28$ ; NE:  $31,90 \pm 15,76$ ). Weiterhin blieben die beobachteten Effekte von Einsamkeit (HE vs. NE) auf die NAcc-Aktivität bei Erhalt von

negativem menschlichen Feedback nach Einbeziehung der potenziellen Störvariablen (Depression und Kindesmisshandlung) als Kovariaten in das Regressionsmodell signifikant (alle  $p$ -Werte  $< 0,01$ ). Zusätzlich blieb die Auswirkung von Einsamkeit auf die funktionelle Konnektivität zwischen NAcc und Hippocampus bei Erhalt von negativem menschlichem Feedback nach Einbeziehung potenzieller Störvariablen signifikant (alle  $p$ -Werte  $< 0,0001$ ). Die durchgeführten Mediations- und Moderationsanalysen weisen darauf hin, dass keiner der berichteten Gruppeneffekte von den potenziellen Störvariablen vermittelt oder moderiert wurden (im 95 % KI konnte Null eingeschlossen werden,  $p$ -Werte  $> 0,05$ ).

### 3.5 Interaktionen zwischen Einsamkeit und SA

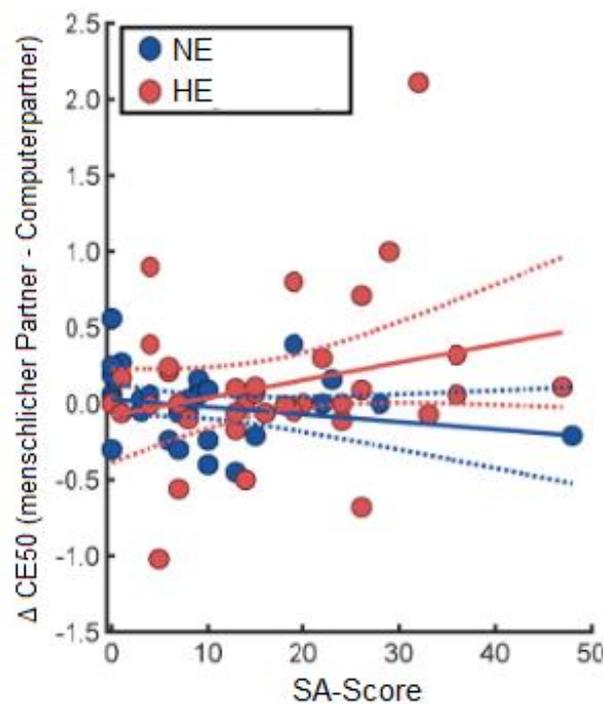
In der vorliegenden Studie ging Einsamkeit insgesamt zwar mit höheren SA-Scores im Vergleich zu NE einher, aber zentrale Korrelate von SA konnten innerhalb der Gruppe der HE nicht repliziert werden, wohl aber zumindest teilweise innerhalb der Gruppe der NE (siehe Kapitel 3.1 und Kapitel 3.2). Daher wurde in einem nächsten Schritt untersucht, ob sich die Effekte der SA zwischen den HE und NE signifikant unterschieden. Tatsächlich zeigten Moderationsanalysen, dass sich SA-bezogene Effekte auf die Amygdala-Aktivität während der sozialen Entscheidungsphase signifikant zwischen HE und NE unterschieden. Unabhängig von der Gruppe (HE vs. NE) zeigte sich bei zunehmenden SA-Scores eine abnehmende rechte Amygdala-Aktivität während der Entscheidung für die riskante Option mit einem virtuellen menschlichen Partner im Vergleich zur sicheren Option mit einem virtuellen menschlichen Partner ( $\beta = -0,88$ ;  $t_{(70)} = -3,02$ ;  $p = 0,004$ ; 95 % KI:  $[-1,47; -0,30]$ ; Abb. 16 A; vgl. Lieberz et al., 2022; Abb. 5 A). Ebenso zeigte sich unabhängig von der Gruppe (HE vs. NE) bei zunehmenden SA-Scores eine abnehmende rechte Amygdala-Aktivität während der Entscheidung für die riskante Option mit einem menschlichen Partner im Vergleich zur riskanten Option mit einem Computerpartner ( $\beta = -0,63$ ;  $t_{(70)} = -2,16$ ;  $p = 0,03$ ; 95 % KI:  $[-1,20; -0,05]$ ; Abbildung 16 B; vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 5 B).



**Abb. 16:** Parameterschätzungen der rechten Amygdala-Aktivität im Kontrast A (riskante Option Mensch minus sichere Option Mensch) und B (riskante Option Mensch minus riskante Option Computer) in Abhängigkeit von den SA-Scores bei HE und NE. Die Punkte stehen für jeweils eine\*n Proband\*in. Die gestrichelten Linien geben den 95 %-KI der aufgezeichneten Regressionslinien an (modifiziert aus Lieberz et al., 2022). Abkürzungen: SA, soziale Angst; HE, Hoch Einsame; NE, Niedrig Einsame; KI, Konfidenzintervall.

Die vorliegenden fMRT-Ergebnisse zeigten hingegen, dass erhöhte SA-Scores bei NE mit einer erhöhten Aktivität der rechten Amygdala für die riskante Option mit dem menschlichen Partner im Vergleich zur sicheren Option mit dem menschlichen Partner ( $\beta = 0,63$ ;  $p = 0,007$ ; 95% KI: [0,18; 1,08] und im Vergleich zur riskanten Option mit dem Computerpartner assoziiert war ( $\beta = 0,69$ ;  $p = 0,003$ ; 95% KI: [0,25; 1,14], siehe Kapitel 3.1). Für die Gruppe der HE waren die Effekte von SA auf die rechte Amygdala-Aktivität nicht signifikant (riskante Option mit einem virtuellen menschlichen Partner im Vergleich zur sicheren Option mit einem virtuellen menschlichen Partner:  $\beta = -0,26$ ;  $p = 0,17$ ; 95% KI: [-0,63; 0,11]; riskante Option mit einem virtuellen menschlichen Partner vs. riskante Option mit einem Computerpartner:  $\beta = 0,07$ ;  $p = 0,72$ ; 95% KI: [-0,30; 0,43]). Weiterhin deuteten Moderationsanalysen darauf hin, dass der Zusammenhang von SA mit dem Engagement in sozialen Interaktionen bei HE verändert sein könnte (Interaktion von SA

mit Gruppe:  $\beta = 0,57$ ;  $t_{(67)} = 1,84$ ;  $p = 0,07$ ; 95% KI: [-0,05; 1,18]; Abb. 17; vgl. Lieberz et al., 2022, Abb. 5 C). Während sich zwischen SA und dem Engagement in sozialen Situationen eine nicht-signifikante negative Korrelation bei NE zeigte ( $\beta = -0,17$ ;  $p = 0,48$ ; 95% KI: [-0,64; 0,30], siehe Kapitel 3.1), waren erhöhte SA-Scores in der Gruppe der HE sogar mit einem signifikant erhöhten Engagement in sozialen Situationen verbunden ( $\beta = 0,40$ ;  $p = 0,049$ ; 95% KI: [0,002; 0,80]).



**Abb. 17:** Das Engagement in sozialen Interaktionen (virtueller menschlicher Partner minus Computerpartner) in Abhängigkeit von SA-Scores im Vergleich von HE und NE. Die Punkte stehen für jeweils eine\*n Proband\*in. Der CE50 gibt die Auszahlung an, die dem\*der Proband\*in präsentiert wurde und er\*sie sich mit gleich hoher Wahrscheinlichkeit für die sichere oder riskante Option entschieden hat. Die gestrichelten Linien geben den 95 %-KI der aufgezeichneten Regressionslinien an (modifiziert aus Lieberz et al., 2022). Abkürzungen: SA, soziale Angst; HE, Hoch Einsame; NE, Niedrig Einsame; KI, Konfidenzintervall; CE, Sicherheitsäquivalent.

Ein weiterer Fokus der vorliegenden Doktorarbeit bestand darin, zu untersuchen, ob die beschriebenen Unterschiede zwischen HE und NE von erhöhten SA-Scores bei HE beeinflusst wurden oder ob sich die Auswirkungen von Einsamkeit auf die Verarbeitung von negativem Feedback bei Proband\*innen mit hohen oder niedrigen SA-Scores unterschieden. Hervorgehoben sollte werden, dass trotz Einbeziehung von SA-Scores als Kovariate in das Regressionsmodell die beobachteten Auswirkungen von Einsamkeit (HE vs. NE) auf die NAcc-Aktivität bei Erhalt von negativem menschlichen Feedback (vs. negatives Computerfeedback) und die Auswirkungen auf die funktionelle Konnektivität zwischen NAcc und Hippocampus bei Erhalt von negativem Feedback signifikant blieben ( $p$ -Werte  $< 0,01$ ). Außerdem zeigte sich zwischen der Gruppe (HE und NE) und den SA-Scores keine signifikante Interaktion, sodass die unterschiedliche Verarbeitung von negativem Feedback (NAcc-Aktivität und das angenehme bzw. weniger angenehme Empfinden) bei HE nicht durch einen erhöhten SA-Score verstärkt oder verringert wurde. Daraufhin wurden Mediationsanalysen durchgeführt, um zu untersuchen, ob die unterschiedliche Verarbeitung von negativem Feedback bei HE auf die erhöhten SA zurückzuführen war. Tatsächlich war keiner der berichteten Gruppeneffekte durch SA bedingt. Umgekehrt zeigten Untersuchungen einen signifikanten Suppressoreffekt (SE) von SA auf den Zusammenhang von Einsamkeit und der NAcc-Aktivität ( $\beta = 0,14$ ;  $SE = 0,10$ ; 95 % KI: [0,005; 0,40]). Das Ausmaß des Gruppeneffekts nahm nach Einbeziehung der SA als Mediatorvariable somit sogar zu (Effekt der Gruppe ohne Berücksichtigung von SA:  $\beta = -0,69$ ;  $SE = 0,22$ ; 95% KI: [-1,12; -0,26]; mit Berücksichtigung von SA:  $\beta = -0,83$ ;  $SE = 0,23$ ; 95 % KI: [-1,28; -0,38]). Die Mediationsanalysen für den indirekten Effekt der Gruppe über SA als Mediatorvariable für die funktionelle Konnektivität zwischen NAcc und Hippocampus und die Bewertungen von negativem Feedback (menschliches Feedback vs. Computerfeedback) wurden als nicht signifikant angesehen, weil das 95 %-KI Null einschloss.

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zur Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden Doktorarbeit wurden die Ergebnisse der Hypothesen der Studie zusätzlich zusammengefasst (vgl. Lieberz et al., 2022). Das Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob Einsamkeit zentrale behaviorale und neurale Korrelate aufzeigt, die der SA zugrunde liegen. Entsprechend könnten bei Überschneidungen Rückschlüsse auf eine mögliche Übertragung von Therapien der SA auf Einsamkeit gezogen werden. Während zuvor berichtete Aufgabeneffekte und die erhöhte Amygdala-Aktivität während der Entscheidungsphase mit einem menschlichen Partner bei NE mit erhöhten SA-Scores teilweise repliziert werden konnten (vgl. Schultz et al., 2019), zeigten die vorliegenden Analysen, dass das Vermeiden von sozialen Interaktionen bei einsamen Proband\*innen nicht offensichtlich war. Einsamkeit war nicht mit bekannten zentralen Korrelaten der SA verbunden: Entgegen der Hypothesen 1 und 3 unterschieden sich das soziale Engagement und die Amygdala-Aktivität in sozialen Interaktionen zwischen HE und NE nicht. Zusätzlich zeigte sich keine veränderte NAcc-Aktivität und kein verändertes angenehmes bzw. weniger angenehmes Empfinden bei Erhalt von positivem sozialem Feedback (entgegen der Hypothesen 2 und 5). Die Hypothese 4 traf im Rahmen der vorliegenden Analysen ebenfalls nicht zu: HE wiesen keine erhöhte Amygdala-Aktivität bei Erhalt von menschlichem Feedback auf, obwohl HE mit höheren SA-Scores verbunden waren. Die im Rahmen der Doktorarbeit durchgeführten Moderationsanalysen zeigen, dass unabhängig von der Gruppe (NE vs. HE) bei zunehmenden SA-Scores eine abnehmende Amygdala-Aktivität beobachtet wurde, sowohl während der Entscheidung für die riskante Option mit einem virtuellen menschlichen Partner im Vergleich zur sicheren Option mit einem virtuellen menschlichen Partner als auch im Vergleich zur riskanten Option mit einem Computerpartner. Allerdings waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Erhöhte SA-Scores bei NE hingegen waren während beider Optionen mit einer erhöhten Amygdala-Aktivität assoziiert. Bei HE verschwand der Zusammenhang zwischen erhöhten SA-Scores und einer erhöhten Amygdala-Aktivität, wenn virtuelle menschliche Partner in der Entscheidungsphase präsentiert wurden. HE wiesen wie erwartet höhere SA-Scores auf, zeigten jedoch

überraschenderweise eine verringerte Amygdala-Aktivität und ein erhöhtes Engagement in sozialen Interaktionen im Vergleich zu NE.

Weiterhin wurden im Rahmen der Studie neue explorative Beobachtungen gemacht: HE empfanden negatives menschliches Feedback angenehmer als negatives Computer-Feedback und der Erhalt von negativem menschlichen Feedback war im Vergleich zum Computer-Feedback mit einer verringerten NAcc-Aktivität verbunden. Die im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit durchgeführten Moderationsanalysen konnten darstellen, dass die explorativen Befunde von Einsamkeit weder von SA verstärkt noch verringert wurden.

#### 4.2 Interpretation der Ergebnisse

Die im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit durchgeführten Moderationsanalysen legen nahe, dass SA bei HE im Vergleich zu NE mit veränderten neuralen und behavioralen Korrelaten einhergeht. Während eine nicht-signifikante negative Korrelation zwischen SA und dem Engagement in sozialen Situationen bei Personen mit niedrigen Einsamkeitswerten festgestellt wurde, war bei Personen mit hohen Einsamkeitswerten eine erhöhte SA sogar mit einem signifikant erhöhten Engagement in sozialen Situationen verbunden. Es scheint, dass Personen, die von Einsamkeit betroffen sind, sich bewusst dazu entscheiden, trotz erhöhter SA verstärkt soziale Interaktionen einzugehen, um das Gefühl von Einsamkeit zu bekämpfen oder zu kompensieren (Inagaki et al., 2014). Darüber hinaus ist es möglich, dass einsame Personen eine verzerrte Wahrnehmung sozialer Situationen aufweisen, die dazu führt, dass sie die negativen Aspekte überschätzen und die positiven Aspekte unterschätzen. Sie könnten sich daher trotz ihrer sozialen Ängste dazu entschließen, sich in soziale Interaktionen zu begeben, da sie möglicherweise glauben, dass die potenziellen Vorteile die Ängste überwiegen. Gemäß anderen Forschungsergebnissen hätte im Rahmen der Analysen der Doktorarbeit angenommen werden können, dass Personen mit erhöhter SA eine gesteigerte Aktivität in der Amygdala aufweisen (Schultz et al., 2019). Entgegen dieser Annahme zeigte sich in der vorliegenden Studie jedoch ein abweichendes Muster, insbesondere wenn soziale Interaktionen präsentiert wurden. Einsame Individuen könnten im Laufe der Zeit eine

adaptive neurologische Anpassung in der Amygdala erfahren, die mit einer verminderten Aktivität einhergeht. Diese Anpassung könnte als ein kompensatorischer Mechanismus fungieren, um die übermäßige Angst oder Stressreaktion, die mit sozialer Interaktion verbunden ist, zu mildern. Es ist anzumerken, dass diese Anpassung auch dazu führen könnte, dass weitere soziale Isolation erlebt wird, da die reduzierte Aktivität in der Amygdala möglicherweise dazu beiträgt, soziale Situationen zu vermeiden. Zusammenfassend könnte das erhöhte Engagement in sozialen Situationen bei Personen mit hohen Einsamkeitswerten auf eine komplexe Wechselwirkung zwischen psychologischen, sozialen und neurobiologischen Faktoren zurückzuführen sein. Die unterschiedlichen neuralen und behavioralen Korrelate stellen ein Indiz dafür dar, dass eine Übertragung von etablierten Therapien von SA auf Einsamkeit nicht erfolgversprechend sein wird. Weitere Forschung ist erforderlich, um diese Zusammenhänge besser zu verstehen, um geeignete Interventionen zur Reduktion von Einsamkeit zu entwickeln.

Moderationsanalysen der explorativen Befunde zeigten, dass die Variablen von einsamen Proband\*innen nicht von SA beeinflusst wurden. Einsamkeit ist unabhängig von SA mit angenehmeren Bewertungen für negatives soziales Feedback und einer verringerten NAcc-Aktivität verbunden. SA scheint die Befunde nicht zu beeinflussen. Insofern könnte dies ein zusätzlicher Hinweis dafür sein, dass eine Übertragung von etablierten Therapien der SA auf Einsamkeit nicht erfolgversprechend sein würde und Einsamkeit als eigenständige Erkrankung behandelt werden sollte. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den übrigen Befunden der Studie (Lieberz et al., 2022): Zentrale Korrelate von SA lagen nicht der Einsamkeit zugrunde. Einsamkeit war weder mit Verhaltenstendenzen verbunden, sich aus sozialen Interaktionen zurückzuziehen, noch waren HE mit einer erhöhten Amygdala-Aktivität während der sozialen Entscheidungs- und Feedbackphase assoziiert. Etablierte Therapien der SA gehen jedoch das Vermeidungsverhalten in sozialen Interaktionen an und die Amygdala ist entscheidend an der Verarbeitung von bedrohlichen Situationen beteiligt (Demal, 2009; Phelps und LeDoux, 2005). Angststörungen gehen insbesondere mit einer erhöhten Amygdala-Aktivität einher und die Symptomschwere und der Therapieerfolg der SA hängen zusätzlich mit der Amygdala-Aktivität zusammen (Etkin und Wager, 2007; Klumpp und Fitzgerald, 2018). Im Rahmen

der Studie zeigten weitere Analysen, dass andere Störvariablen wie Depression und Misshandlung in der Kindheit ebenfalls keinen Einfluss auf die explorativen Befunde haben, obwohl HE im Vergleich zu NE mit erhöhten depressiven Symptomen assoziiert waren. Dementsprechend sollte Einsamkeit nicht als Begleitsymptom anderer Erkrankungen betrachtet werden. Cacioppo et al. (2006) zeigte bereits auf, dass Einsamkeit als eigenständige Erkrankung betrachtet werden sollte. Weitere Studienergebnisse bestärken diese Aussage (Cacioppo et al., 2006; Shao et al., 2020): Zwar konnte aufgezeigt werden, dass die Symptome der Einsamkeit und der Depression sich überschneiden, dennoch stellen sie voneinander differenzierbare Konstrukte dar und eine Übertragung etablierter Therapien wäre nicht erfolgversprechend. Demnach sollten Therapien auf den Mechanismen der Einsamkeit beruhen, anstatt bereits etablierte Therapien für andere Erkrankungen zu modifizieren. Zusätzlich geht Einsamkeit unabhängig von anderen Risikofaktoren (z. B. Depression, SA) mit gesundheitlichen Problemen einher (Valtorta et al., 2018). Die Erkenntnisse der früheren Studien, der übrigen Befunde der Studie und die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass es nicht erfolgversprechend sein wird, etablierte Therapien der SA auf Einsamkeit zu übertragen.

Zusammenfassend zeigten die Analysen der vorliegenden Doktorarbeit, dass Einsamkeit trotz erhöhter SA-Scores, unerwartet mit einem erhöhten Engagement in sozialen Interaktionen und einer reduzierten Amygdala-Aktivität einhergeht. Zusätzlich ließen sich die explorativen Befunde der Einsamkeit nicht von SA beeinflussen. Die Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine Übertragung der etablierten Therapien von SA auf Einsamkeit nicht erfolgversprechend ist. Dies steht im Einklang mit den übrigen Befunden der Studie, denn auch hier konnte gezeigt werden, dass Einsamkeit nicht mit zentralen Korrelaten der SA assoziiert war. Einsamkeit stellt eine eigenständige Erkrankung dar und es besteht der Bedarf weiterer Erkenntnisse über die Mechanismen von Einsamkeit. Weiterhin wird es notwendig sein die Auswirkungen von Einsamkeit auf die Verarbeitung von negativem sozialen Feedback im Weiteren zu untersuchen. Ein besseres Verständnis der Korrelate von Einsamkeit kann dazu beitragen, dass die Wirksamkeit von angepassten Interventionen gegen Einsamkeit verbessert werden könnte.

### 4.3 Stärken und Schwächen

Zwar wurden im Rahmen der Studie lediglich explorative Gruppenunterschiede zwischen HE und NE gefunden, aber mittels durchgeführter Moderations- und Mediationsanalysen konnte ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse von potenziellen Einflussfaktoren wie z. B. SA, Depression und Missbrauch in der Kindheit beeinflusst wurden. Zusätzlich wurde in einem ausführlichen Screening sichergestellt, dass die Proband\*innen nicht an psychiatrische Erkrankungen leiden, die die Einsamkeitsbefunde konfundiert haben könnten. Einsamkeit ist allerdings grundsätzlich mit psychischen Erkrankungen assoziiert und die prästratifizierte Stichprobe könnte somit eine resiliente Untergruppe von HE darstellen, die trotz der hohen Einsamkeitswerte an keiner Erkrankung leiden (Loades et al., 2020). Entsprechend könnte die untersuchte Untergruppe in der Allgemeinbevölkerung weniger präsent sein, weshalb die Übertragung der Befunde auf einsame Personen im Allgemeinen mit Vorsicht zu genießen ist. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass Kontrollproband\*innen (NE) aus der Stichprobe ausgewählt wurden, die im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung unterdurchschnittliche Einsamkeitswerte und damit eine hypersoziale Untergruppe präsentieren. Insofern muss auch in diesem Falle die Übertragung der Befunde der NE auf die Allgemeinbevölkerung und der Vergleich mit unseren HE Proband\*innen mit Bedacht erfolgen. Die wichtigste Schwäche bezieht sich auf die Interpretation der explorativen Befunde: Die im Rahmen einer Querschnittsstudie untersuchten Befunde können keine Aussage darüber liefern, ob eine erhöhte Einsamkeit zu einer veränderten Verarbeitung negativer Reize führt oder ob eine veränderte Verarbeitung die Einsamkeit verstärkt oder ob SA langfristig zu einem veränderten Verhalten führen kann.

### 4.4 Ausblick und klinische Relevanz

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass Einsamkeit ein eigenständiges Konstrukt abbildet. Dies verdeutlichen auch Studienergebnisse, die Einsamkeit als unabhängigen Risikofaktor für Gesundheitsprobleme gefunden haben, der mit erhöhten finanziellen Kosten für das Gesundheitssystem einhergeht (Mihalopoulos et al., 2020;

Valtorta et al., 2018). Entsprechend ist es notwendig, dass gegen Einsamkeit angegangen wird. Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit und der übrigen Befunde der Studie konnte gezeigt werden, dass die Übertragung von Therapien von verwandten Konstrukten (z. B. Depression, SA) auf Einsamkeit vermutlich nicht vielversprechend sein wird. Zwar gab es Hinweise darauf, dass Therapien der SA Einsamkeitsgefühle reduzierten (O'Day et al., 2021), aber Studien haben ebenfalls gezeigt, dass die Amygdala-Aktivität bei SA mit der Symptomschwere und dem Therapieerfolg zusammenhängen (Klump und Fitzgerald, 2018), die der Einsamkeit nicht zugrunde lagen.

Entsprechend müssen zentrale Mechanismen, die Einsamkeit begünstigen, aufrechterhalten und verstärken, genauer untersucht werden, um wirksame Interventionen gegen Einsamkeit zu entwickeln. Vorab wird es notwendig sein, die Wirksamkeit bereits vorhandener Therapien über größere randomisierte kontrollierte Studien zu überprüfen, um an den bestehenden Therapien gegen Einsamkeit weiter anknüpfen zu können. Des Weiteren sollen die explorativen Ergebnisse der vorliegenden Doktorarbeit von confirmatorischen Analysen gestützt werden und künftige Studien den Zusammenhang von Einsamkeit mit der Verarbeitung von negativem Feedback weiter untersuchen. Darüber hinaus ist es von besonderem Interesse, die Mechanismen von Einsamkeit in einem längeren Zeitraum, z. B. in Form von einer Längsschnittstudie zu beobachten, um zu untersuchen, ob Einsamkeit zu veränderten neuronalen Korrelaten (z. B. verringerte NAcc-Aktivität bei Erhalt von negativem Feedback) führt, oder ob diese die Einsamkeit verstärken.

Neben der Durchführung weiterer wissenschaftlicher Forschung zu Mechanismen und zur Behandlung von Einsamkeit, wird Einsamkeit als eigenständiges Konstrukt, insbesondere für den klinischen Alltag relevant: Liegen Symptome der Einsamkeit vor, sollte differenziert erfragt werden, ob eine SA, eine Depression oder Einsamkeit unabhängig von verwandten Psychopathologien vorliegen. Umgekehrt sollen bei Patient\*innen mit einer Depression, SA oder anderen psychischen Erkrankungen Einsamkeitsgefühle erfragt werden und wenn sich z. B. die Symptome der Depression gebessert haben, sollen die Symptome der Einsamkeit eigenständig angegangen werden. Da bereits bekannt ist, dass sich Einsamkeit in Hinblick auf das Verhalten (Vermeidungsverhalten vs. Motivation soziale Kontakte zu knüpfen) unterschiedlich äußern kann, ist es anamnestisch ebenfalls von

besonderem Interesse, die Ursachen und die Verhaltenstendenzen bei bestehender Einsamkeit zu erfragen, um die Therapien der Patient\*innen individuell anzupassen. Weiterhin sollte der Fokus im medizinischen Alltag insbesondere auf Risikogruppen gelegt werden: Patient\*innen, die an einer Persönlichkeitsstörung (z. B. Schizophrenie, Borderline) oder an einer neuropsychiatrischen Erkrankung leiden, könnten bei bestehenden Einsamkeitsgefühlen von einer Behandlung profitieren. Neben neuropsychiatrischen Einrichtungen kann Einsamkeit relevant für viele weitere medizinische Fachbereiche sein. Hierbei ist es notwendig, Fachbereiche wie z. B. die Gynäkologie (z. B. werdende Eltern, Alleinerziehende), die Geriatrie (z. B. gesundheitliche Einschränkungen bei älteren Patient\*innen), Hausärzte und weitere medizinische Einrichtungen frühzeitig für Einsamkeit und die gesundheitlichen Folgen zu sensibilisieren.

Zuletzt ist es notwendig, Einsamkeit nicht erst entstehen zu lassen und entsprechende frühzeitige Maßnahmen zur Vorbeugung von Einsamkeit durchzuführen (z. B. in Form von Freizeitaktivitäten wie Gruppensport; Gebrauch des Internets, um Kontakte, die nicht persönlich anzutreffen sind, aufrecht zu erhalten (Nowland et al., 2018)).

## 5. Zusammenfassung

Einsamkeit nimmt aufgrund der steigenden Prävalenz und der assoziierten physischen und psychischen Erkrankungen, die mit einer erhöhten Beanspruchung und wirtschaftlichen Belastung des Gesundheitssystems einhergehen, an Bedeutung zu. Entsprechend ist es notwendig, Interventionen zu entwickeln, die Einsamkeit reduzieren. Es fehlen allerdings aktuelle Erkenntnisse, die Einsamkeit ausmachen, begünstigen und aufrechterhalten. Erste Evidenzen weisen darauf hin, dass Einsamkeit und soziale Angst (SA) mit einem sozial-meidenden Phänotyp assoziiert sind. Daher könnte eine Anpassung der etablierten Therapien von SA auf Einsamkeit vielversprechend sein. Aus diesem Grund wurde in der Studie die Hypothese aufgestellt, dass SA und Einsamkeit vergleichbare zentrale Korrelate aufweisen. Hierfür wurden aus einer geschichteten Stichprobe 42 (21 Frauen) hoch Einsame (HE) und 40 (20 Frauen) niedrig Einsame (NE) gesunde Proband\*innen in einem Durchschnittsalter von 27 Jahren (Standardabweichung: 7,47 Jahre) rekrutiert. Diese führten im Rahmen der Studie eine virtuelle Auktionsaufgabe und eine soziale Glückspielaufgabe durch, welche von Personen mit SA in einer vorherigen Studie ebenfalls gespielt wurden. Letzteres wurde in einem zweiten Versuch in einer funktionellen Magnetresonanztomographie wiederholt.

Die Ergebnisse der Studie ergaben, dass Einsamkeit weder mit einem Vermeidungsverhalten in sozialen Interaktionen noch mit weniger angenehmen Bewertungen für positives soziales Feedback, wie es für SA bekannt ist, assoziiert war. Stattdessen zeigten die Analysen der Studie, dass Einsamkeit mit einer veränderten neuronalen Verarbeitung und angenehmeren Bewertungen von negativem sozialem Feedback verbunden ist. Die Befunde der vorliegenden Doktorarbeit zeigten, dass Einsamkeit trotz erhöhter SA-Scores, unerwartet mit einem erhöhten Engagement in sozialen Interaktionen und einer verminderten angstassoziierten Amygdala-Aktivität einhergeht. Zusätzlich wurden die explorativen Befunde der Einsamkeit nicht von SA beeinflusst. Tatsächlich zeigten bisherige Studien, dass Therapien von SA Einsamkeit reduzieren können. Allerdings legen die vorliegenden Ergebnisse und die weiteren Befunde der Studie nahe, dass eine Anpassung der Therapie auf die spezifischen

Besonderheiten von Einsamkeit notwendig ist, um bessere Interventionserfolge erzielen zu können. Die Ergebnisse machen deutlich, dass Einsamkeit nicht nur begleitend mit psychiatrischen Erkrankungen wie SA und Depression auftreten kann, sondern ein eigenständiges Konstrukt darstellt. Künftige Studien sollten mit Einsamkeit assoziierte Korrelate weiter untersuchen, um zu verstehen, wie Einsamkeit aufrechterhalten wird und um darauf aufbauend wissenschaftlich fundierte Interventionen entwickeln zu können. Des Weiteren sollten die explorativen Beobachtungen der Verarbeitung negativer sozialer Interaktionen in weiteren Studien genauer untersucht werden, um darauf aufbauend wirksame Interventionen gegen Einsamkeit zu entwickeln.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Studienablauf	22
Abb. 2: Entscheidungs- und Feedbackphase bei riskanter oder sicherer Option beim Spieldurchlauf mit dem virtuellen menschlichen Partner (A) und mit dem Computerpartner (B) in der sozialen Glücksspielaufgabe (Verhaltensaufgabe)	23
Abb. 3: Präsentierte Gesichtsausdrücke beispielsweise an einem virtuellen menschlichen Partner in der sozialen Glücksspielaufgabe dargestellt	25
Abb. 4: Präsentierte virtuelle menschliche Partner während der Entscheidungsphase (neutraler Gesichtsausdruck) in der sozialen Glücksspielaufgabe	25
Abb. 5: Virtuelle Auktionsaufgabe bei positiver (A) und negativer (B) Feedback-Bedingung	28
Abb. 6: Bildhafte Darstellung der Mediationsanalyse zwischen der Mediationsvariable (SA-Score), der unabhängigen Variable (Gruppe) und der abhängigen Variable (Aufgabeneffekte, die sich bei HE und NE unterscheiden)	38
Abb. 7: Bildhafte Darstellung der Moderationsanalyse zwischen der Moderatorvariable (Gruppe), der unabhängigen Variable (SA-Score) und der abhängigen Variablen (Amygdala-Aktivität während der Entscheidungsphase und Engagement in sozialen Interaktionen)	39
Abb. 8: Bildhafte Darstellung der Moderationsanalyse zwischen Moderatorvariable (SA-Score), der unabhängigen Variable (Gruppe) und der abhängigen Variablen (NAcc-Aktivität während des Erhalts von negativem Feedback und Bewertung des negativen Feedbacks)	40
Abb. 9: Vergleich der SA-Scores zwischen HE und NE	41
Abb. 10: Anteil der Entscheidungen für die sichere Option in Abhängigkeit der erhaltenen Geldbeträge im Vergleich vom Computerpartner und virtuellem menschlichem Partner beispielhaft an eine*r HE Proband*in während des ersten Versuchs der sozialen Glücksspielaufgabe	43

- Abb. 11: Bewertung von positivem und negativem sozialem Feedback (virtueller menschlicher Partner minus Computerpartner) im Vergleich von HE und NE 45
- Abb. 12: Amygdala-Aktivität im Kontrast riskante Option virtueller menschlicher Partner minus riskante Option Computerpartner während der sozialen Glücksspielaufgabe im Vergleich von HE und NE 47
- Abb. 13: NAcc-Aktivität im Kontrast negatives menschliches Feedback minus negatives Computerfeedback während der sozialen Glücksspielaufgabe im Vergleich von HE und NE 51
- Abb. 14: Funktionelle Konnektivität des linken NAcc und einem Cluster, das Teile des Hippocampus einschließt, im Kontrast soziales Feedback minus nicht-soziales Feedback im Vergleich von NE und HE 52
- Abb. 15: Differenz der Bewertung der negativen Feedbackvideos (virtueller menschlicher Partner minus Computerpartner) während der sozialen Glücksspielaufgabe in Abhängigkeit von der funktionellen Konnektivität des linken NAcc und einem Cluster, das Teile des Hippocampus einschließt, im Vergleich von NE und HE 53
- Abb. 16: Parameterschätzungen der rechten Amygdala-Aktivität im Kontrast A und B in Abhängigkeit von den SA-Scores bei HE und NE 57
- Abb. 17: Das Engagement in sozialen Interaktionen (virtueller menschlicher Partner minus Computerpartner) in Abhängigkeit von SA-Scores im Vergleich von HE und NE 58

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Gruppenübergreifende Befunde der Ganzhirnanalyse in der Entscheidungsphase	48
Tab. 2: Gruppenübergreifende Befunde der Ganzhirnanalyse in der Feedbackphase	49

## 8. Literaturverzeichnis

A Richey J, Ghane M, Valdespino A, Coffman MC, Stregre MV, White SW, Ollendick TH. Spatiotemporal dissociation of brain activity underlying threat and reward in social anxiety disorder. *Social cognitive and affective neuroscience* 2017; 12: 81–94

Akhter-Khan SC, Tao Q, Ang TFA, Itchapurapu IS, Alosco ML, Mez J, Piers RJ, Steffens DC, Au R, Qiu WQ. Associations of loneliness with risk of Alzheimer's disease dementia in the Framingham Heart Study. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2021; 17: 1619–1627

American Psychiatric Association. *Neurodevelopmental disorders: DSM-5® selections*: American Psychiatric Pub 2015

Anderson CA, Horowitz LM, French RD. Attributional style of lonely and depressed people. *Journal of Personality and Social Psychology* 1983; 45: 127–136

Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck depression inventory*: Harcourt Brace Jovanovich New York 1987

Belau MH, Becher H, Kraemer A. Loneliness as a mediator of social relationships and health-related quality of life among refugees living in North Rhine-Westphalia, Germany. *BMC public health* 2021; 21: 2233

Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J. *Childhood trauma questionnaire. Assessment of family violence: A handbook for researchers and practitioners* 1998

Beutel ME, Klein EM, Brähler E, Reiner I, Jünger C, Michal M, Wiltink J, Wild PS, Münzel T, Lackner KJ, Tibubos AN. Loneliness in the general population: prevalence, determinants and relations to mental health. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 97

Bodenmann G, Schaer M. Operante Konditionierung. *Sprache-stimme-gehör* 2006; 30: 8–13

Boehlen F, Herzog W, Quinzler R, Haefeli WE, Maatouk I, Niehoff D, Saum K-U, Brenner H, Wild B. Loneliness in the elderly is associated with the use of psychotropic drugs. *International journal of geriatric psychiatry* 2015; 30: 957–964

Boomsma DI, Willemsen G, Dolan CV, Hawkley LC, Cacioppo JT. Genetic and environmental contributions to loneliness in adults: the Netherlands twin register study. *Behavior genetics* 2005; 35: 745–752

Brühl AB, Delsignore A, Komossa K, Weidt S. Neuroimaging in social anxiety disorder—a meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2014; 47: 260–280

Bu F, Steptoe A, Fancourt D. Loneliness during a strict lockdown: Trajectories and predictors during the COVID-19 pandemic in 38,217 United Kingdom adults. *Social Science & Medicine* 2020; 265: 113521

Byerley WF, Risch SC. Depression and serotonin metabolism: rationale for neurotransmitter precursor treatment. *Journal of clinical psychopharmacology* 1985; 5: 191–206

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. 2016; 7 :138–159

Cacioppo S, Cacioppo JT. Why may allopregnanolone help alleviate loneliness? *Medical hypotheses* 2015; 85: 947–952

Cacioppo JT, Cacioppo S. The growing problem of loneliness. *Lancet (London, England)* 2018; 391: 426

Cacioppo JT, Cacioppo S, Boomsma DI. Evolutionary mechanisms for loneliness. *Cognition & emotion* 2014; 28: 3–21

Cacioppo JT, Chen HY, Cacioppo S. Reciprocal Influences Between Loneliness and Self-Centeredness: A Cross-Lagged Panel Analysis in a Population-Based Sample of African

American, Hispanic, and Caucasian Adults. *Personality and Social Psychology Bulletin* 2017; 43: 1125–1135

Cacioppo S, Grippo AJ, London S, Goossens L, Cacioppo JT. Loneliness: clinical import and interventions. *Perspectives on psychological science* 2015; 10: 238–249

Cacioppo JT, Hughes ME, Waite LJ, Hawkley LC, Thisted RA. Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: cross-sectional and longitudinal analyses. *Psychology and Aging* 2006; 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. *Journal of cognitive neuroscience* 2009; 21: 83–92

Chen J, Gong L. Loneliness in urbanising China. *Health & social care in the community* 2022; 30: e812-e822

Cho JW, Korchmaros A, Vogelstein JT, Milham MP, Xu T. Impact of concatenating fMRI data on reliability for functional connectomics. *NeuroImage* 2021; 226: 117549

Clauss JA, Blackford JU. Behavioral inhibition and risk for developing social anxiety disorder: a meta-analytic study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2012; 51: 1066-1075.e1

Cohen-Mansfield J, Hazan H, Lerman Y, Shalom V. Correlates and predictors of loneliness in older-adults: a review of quantitative results informed by qualitative insights. *International psychogeriatrics* 2016; 28: 557–576

Creese B, Khan Z, Henley W, O'Dwyer S, Corbett A, Da Vasconcelos Silva M, Mills K, Wright N, Testad I, Aarsland D, Ballard C. Loneliness, physical activity, and mental health during COVID-19: a longitudinal analysis of depression and anxiety in adults over the age of 50 between 2015 and 2020. *International psychogeriatrics* 2021; 33: 505–514

Dai S, Mo Y, Wang Y, Xiang B, Liao Q, Zhou M, Li X, Li Y, Xiong W, Li G, Guo C, Zeng Z. Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Frontiers in oncology* 2020; 10: 1492

Daniel Perlman, Letitia Anne Peplau. *Toward a Social Psychology of Loneliness*, 2008

Demal U. [Cognitive behavioral therapy for social phobia]. *Psychiatria Danubina* 2009; 21: 543–548

Disner SG, Beevers CG, Haigh EAP, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. England

Domènech-Abella J, Lara E, Rubio-Valera M, Olaya B, Moneta MV, Rico-Urbe LA, Ayuso-Mateos JL, Mundó J, Haro JM. Loneliness and depression in the elderly: the role of social network. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2017; 52: 381–390

Donovan NJ, Okereke OI, Vannini P, Amariglio RE, Rentz DM, Marshall GA, Johnson KA, Sperling RA. Association of Higher Cortical Amyloid Burden With Loneliness in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA psychiatry* 2016; 73: 1230–1237

Eglit GML, Palmer BW, Martin AS, Tu X, Jeste DV. Loneliness in schizophrenia: Construct clarification, measurement, and clinical relevance. *PLOS ONE* 2018; 13: e0194021

Ernst C. Geschlechtsunterschiede bei psychischen Erkrankungen. Die bessere und die schlechtere Hälfte? Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz psychischer Krankheiten aus epidemiologischer Sicht. *Psychische Erkrankungen bei Frauen*. Karger, Basel 2001: 47–61

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

Fardghassemi S, Joffe H. Young Adults' Experience of Loneliness in London's Most Deprived Areas. *Frontiers in psychology* 2021; 12: 660791

Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods* 2007; 39: 175–191

Geiser F, Köllner V. Die neue S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen. *PiD-Psychotherapie im Dialog* 2015; 16: 27–31

Ghaffari Darab M, Hedayati A, Khorasani E, Bayati M, Keshavarz K. Selective serotonin reuptake inhibitors in major depression disorder treatment: an umbrella review on systematic reviews. *International journal of psychiatry in clinical practice* 2020; 24: 357–370

Gkika S, Wittkowski A, Wells A. Social cognition and metacognition in social anxiety: A systematic review. *Clinical psychology & psychotherapy* 2018; 25: 10–30

Golde S, Romund L, Lorenz RC, Pelz P, Gleich T, Beck A, Raufelder D. Loneliness and Adolescents' Neural Processing of Self, Friends, and Teachers: Consequences for the School Self-Concept. *Journal of research on adolescence: the official journal of the Society for Research on Adolescence* 2019; 29: 938–952

Grennan G, Balasubramani PP, Alim F, Zafar-Khan M, Lee EE, Jeste DV, Mishra J. Cognitive and Neural Correlates of Loneliness and Wisdom during Emotional Bias. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)* 2021; 31: 3311–3322

Hajek A, Kretzler B, König H-H. Multimorbidity, Loneliness, and Social Isolation. A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health* 2020; 17

Haslam C, Cruwys T, Chang MX-L, Bentley SV, Haslam SA, Dingle GA, Jetten J. GROUPS 4 HEALTH reduces loneliness and social anxiety in adults with psychological distress: Findings from a randomized controlled trial. *Journal of consulting and clinical psychology* 2019; 87: 787–801

Hayes AF. *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*: Guilford publications 2017

He X. Relationship between Self-Esteem, Interpersonal Trust, and Social Anxiety of College Students. *Occupational therapy international* 2022; 2022: 8088754

Hebart MN, Görge K, Haynes J-D. The Decoding Toolbox (TDT): a versatile software package for multivariate analyses of functional imaging data. *Frontiers in neuroinformatics* 2014; 8: 88

Heinrich LM, Gullone E. The clinical significance of loneliness: a literature review. *Clinical psychology review* 2006; 26: 695–718

Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS medicine* 2010; 7: e1000316

Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspectives on psychological science* 2015; 10: 227–237

Horowitz LM. *The toll of loneliness: Manifestations, mechanisms, and means of prevention*. Washington, DC: National Institute of Mental Health, Office of Prevention 1983

Hwang T-J, Rabheru K, Peisah C, Reichman W, Ikeda M. Loneliness and social isolation during the COVID-19 pandemic. *International psychogeriatrics* 2020; 32: 1217–1220

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. *Social cognitive and affective neuroscience* 2016; 11: 1096–1101

JASP Team (2020) JASP (version 0.14.1). [Computer software]. Available at <https://jasp-stats.org/>.

Käll A, Bäck M, Welin C, Åman H, Bjerkander R, Wänman M, Lindegaard T, Berg M, Moche H, Shafran R, Andersson G. Therapist-Guided Internet-Based Treatments for Loneliness: A Randomized Controlled Three-Arm Trial Comparing Cognitive Behavioral Therapy and Interpersonal Psychotherapy. *Psychotherapy and psychosomatics* 2021; 90: 351–358

Känel R von, Weilenmann S, Spiller TR. Loneliness Is Associated with Depressive Affect, But Not with Most Other Symptoms of Depression in Community-Dwelling Individuals: A

Network Analysis. *International journal of environmental research and public health* 2021; 18

Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB, Lusso FM, Taub DM, Miller EW. Social stress and atherosclerosis in normocholesterolemic monkeys. *Science (New York, N.Y.)* 1983; 220: 733–735

Kaulard K, Cunningham DW, Bühlhoff HH, Wallraven C. The MPI Facial Expression Database — A Validated Database of Emotional and Conversational Facial Expressions, mimischen Gesichter. *PLOS ONE* 2012; 7: e32321

Keysers C, Gazzola V, Wagenmakers E-J. Using Bayes factor hypothesis testing in neuroscience to establish evidence of absence. *Nature neuroscience* 2020; 23: 788–799

Klumpp H, Fitzgerald JM. Neuroimaging Predictors and Mechanisms of Treatment Response in Social Anxiety Disorder: an Overview of the Amygdala. *Current psychiatry reports* 2018; 20: 89

Kotwal AA, Holt-Lunstad J, Newmark RL, Cenzer I, Smith AK, Covinsky KE, Escueta DP, Lee JM, Perissinotto CM. Social Isolation and Loneliness Among San Francisco Bay Area Older Adults During the COVID-19 Shelter-in-Place Orders. *Journal of the American Geriatrics Society* 2021; 69: 20–29

Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2017; 77: 317–326

Krieger T, Seewer N. *Einsamkeit: Hogrefe Verlag GmbH & Company KG* 2022

Lam JA, Murray ER, Yu KE, Ramsey M, Nguyen TT, Mishra J, Martis B, Thomas ML, Lee EE. Neurobiology of loneliness: a systematic review. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2021; 46: 1873–1887

Lara E, Caballero FF, Rico-Urbe LA, Olaya B, Haro JM, Ayuso-Mateos JL, Miret M. Are loneliness and social isolation associated with cognitive decline? *International journal of geriatric psychiatry* 2019; 34: 1613–1622

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

Leigh-Hunt N, Bagguley D, Bash K, Turner V, Turnbull S, Valtorta N, Caan W. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public health* 2017; 152: 157–171

Lieberz J, Shamay-Tsoory SG, Saporta N, Esser T, Kuskova E, Stoffel-Wagner B, Hurlemann R, Scheele D. Loneliness and the Social Brain: How Perceived Social Isolation Impairs Human Interactions. *Advanced science* (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany) 2021; 8: e2102076

Lieberz J, Shamay-Tsoory SG, Saporta N, Kanterman A, Gorni J, Esser T, Kuskova E, Schultz J, Hurlemann R, Scheele D. Behavioral and neural dissociation of social anxiety and loneliness. *The Journal of Neuroscience* 2022: JN-RM-2029-21

Liebke L, Bungert M, Thome J, Hauschild S, Gescher DM, Schmahl C, Bohus M, Lis S. Loneliness, social networks, and social functioning in borderline personality disorder. *Personality disorders* 2017; 8: 349–356

Liebowitz MR. Social phobia. *Modern problems of pharmacopsychiatry* 1987; 22: 141–173

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. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2020; 59: 1218-1239.e3

Luhmann M, Buecker S, Rüsberg M. Loneliness across time and space. *Nature reviews psychology* 2022: 1–15

Luhmann M, Hawkley LC. Age differences in loneliness from late adolescence to oldest old age. *Dev Psychol* 2016; 52: 943–959

Maes M, Nelemans SA, Danneel S, Fernández-Castilla B, van den Noortgate W, Goossens L, Vanhalst J. Loneliness and social anxiety across childhood and adolescence: Multilevel meta-analyses of cross-sectional and longitudinal associations. *Dev Psychol* 2019; 55: 1548–1565

Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* 2003; 19: 1233–1239

Masi CM, Chen H-Y, Hawkey LC, Cacioppo JT. A meta-analysis of interventions to reduce loneliness. *Personality and social psychology review: an official journal of the Society for Personality and Social Psychology, Inc* 2011; 15: 219–266

Matthews T, Danese A, Wertz J, Odgers CL, Ambler A, Moffitt TE, Arseneault L. Social isolation, loneliness and depression in young adulthood: a behavioural genetic analysis. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2016; 51: 339–348

Meng J, Xiaoqin W, Wei D, Qiu J. State loneliness is associated with emotional hypervigilance in daily life: A network analysis. *Personality and Individual Differences* 2020; 165: 110154

Methfessel I, Weirich S, Rothermel B, Crozier J, Besse M, Reinhardt M, Buchmann J, Dück A, Zilles-Wegner D, Häßler F, Kölch M, Sandersleben HU von, Poustka L, Sartorius A. Use of electroconvulsive therapy in adolescents - A retrospective survey on 12- to 17-year-old patients at three university hospitals in Germany. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 2021; 49: 190–200

Mihalopoulos C, Le LK-D, Chatterton ML, Bucholc J, Holt-Lunstad J, Lim MH, Engel L. The economic costs of loneliness: a review of cost-of-illness and economic evaluation studies. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2020; 55: 823–836

Morningstar M, Nowland R, Dirks MA, Qualter P. Loneliness and the recognition of vocal socioemotional expressions in adolescence. *Cognition & emotion* 2020; 34: 970–976

- Morr M, Liu X, Hurlemann R, Becker B, Scheele D. Chronic loneliness: neurocognitive mechanisms and interventions. *Psychotherapy and psychosomatics* 2022; 91: 227–237
- Nomura S, Kisugi N, Endo K, Omori T. Parenting, Social Isolation, and Loneliness Among New Parents During the COVID-19 Pandemic in Japan: A Pilot Study. *Asia-Pacific journal of public health* 2022; 34: 681–683
- Nowland R, Necka EA, Cacioppo JT. Loneliness and Social Internet Use: Pathways to Reconnection in a Digital World? *Perspectives on psychological science* 2018; 13: 70–87
- Nowland R, Thomson G, McNally L, Smith T, Whittaker K. Experiencing loneliness in parenthood: a scoping review. *Perspectives in public health* 2021; 141: 214–225
- O'Day EB, Butler RM, Morrison AS, Goldin PR, Gross JJ, Heimberg RG. Reductions in social anxiety during treatment predict lower levels of loneliness during follow-up among individuals with social anxiety disorder. *Journal of anxiety disorders* 2021; 78: 102362
- Paluska SA, Schwenk TL. Physical activity and mental health: current concepts. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 2000; 29: 167–180
- Pamminger M, Mayr A. Cardiovascular consequences of smoking: Imaging overview. *Radiologie (Heidelberg, Germany)* 2022; 62: 763–771
- Paus L. Startschuss für das Projekt „Verein (t) gegen Einsamkeit “. *German Journal of Exercise and Sport Research* 2022; 4: 687
- Peplau LA, Caldwell MA. Loneliness: A cognitive analysis. *Essence: Issues in the study of ageing, dying, and death* 1978
- Peplau LA, Perlman D. Loneliness: A sourcebook of current theory, research, and therapy. NY: John Wiley & Sons 1982
- Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005; 48: 175–187

Plattner L, Brandstätter C, Paal P. Loneliness in nursing homes-Experience and measures for amelioration: A literature review. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2022; 55: 5–10

Poldrack RA. Can cognitive processes be inferred from neuroimaging data? *Trends in cognitive sciences* 2006; 10: 59–63

Rapee RM, Heimberg RG. A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia. *Behaviour research and therapy* 1997; 35: 741–756

Rapee RM, Peters L, Carpenter L, Gaston JE. The Yin and Yang of support from significant others: Influence of general social support and partner support of avoidance in the context of treatment for social anxiety disorder. *Behaviour research and therapy* 2015; 69: 40–47

Reinhard MA, Nenov-Matt T, Padberg F. Loneliness in Personality Disorders. *Current psychiatry reports* 2022; 24: 603–612

Reissmann A, Stollberg E, Hauser J, Kaunzinger I, Lange KW. The role of state feelings of loneliness in the situational regulation of social affiliative behavior: Exploring the regulatory relations within a multilevel framework. *PLOS ONE* 2021; 16: e0252775

Ruff CC, Fehr E. The neurobiology of rewards and values in social decision making. *Nature Reviews Neuroscience* 2014; 15: 549–562

Saporta N, Scheele D, Lieberz J, Stuhr-Wulff F, Hurlemann R, Shamay-Tsoory SG. Opposing Association of Situational and Chronic Loneliness with Interpersonal Distance. *Brain sciences* 2021; 11

Sayin Kasar K, Karaman E. Life in lockdown: Social isolation, loneliness and quality of life in the elderly during the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Geriatric nursing (New York, N.Y.)* 2021; 42: 1222–1229

Schmidt N, Sermat V. Measuring loneliness in different relationships. *Journal of Personality and Social Psychology* 1983; 44: 1038–1047

Schrempft S, Jackowska M, Hamer M, Steptoe A. Associations between social isolation, loneliness, and objective physical activity in older men and women. *BMC public health* 2019; 19: 74

Schultz J, Willems T, Gädeke M, Chakkour G, Franke A, Weber B, Hurlemann R. A human subcortical network underlying social avoidance revealed by risky economic choices. *eLife* 2019; 8

Schwab R. Zur Messung und klinisch-psychologischen Bedeutung von Einsamkeit: Eine deutschsprachige Version der "Rev. UCLA Loneliness Scale" von Russell, Peplau und Cutrona, 1986

Shao R, Liu H-L, Huang C-M, Chen Y-L, Gao M, Lee S-H, Lin C, Lee TMC. Loneliness and depression dissociated on parietal-centered networks in cognitive and resting states. *Psychological medicine* 2020; 50: 2691–2701

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

Silva HD, Campagnoli RR, Mota BEF, Araújo CRV, Álvares RSR, Mocaiber I, Rocha-Rego V, Volchan E, Souza GGL. Bonding Pictures: Affective Ratings Are Specifically Associated to Loneliness But Not to Empathy. *Frontiers in psychology* 2017; 8: 1136

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. *Nature communications* 2020; 11: 6393

Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annual review of public health* 2013; 34: 337–354

Steptoe A, Owen N, Kunz-Ebrecht SR, Brydon L. Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 593–611

Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, Wardle J. Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110: 5797–5801

Sung Y-K, Li L, Blake C, Betz J, Lin FR. Association of Hearing Loss and Loneliness in Older Adults. *Journal of aging and health* 2016; 28: 979–994

Tao Q, Akhter-Khan SC, Ang TFA, DeCarli C, Alosco ML, Mez J, Killiany R, Devine S, Rokach A, Itchapurapu IS, Zhang X, Lunetta KL, Steffens DC, Farrer LA, Greve DN, Au R, Qiu WQ. Different loneliness types, cognitive function, and brain structure in midlife: Findings from the Framingham Heart Study. *EClinicalMedicine* 2022; 53: 101643

Tomova L, Wang KL, Thompson T, Matthews GA, Takahashi A, Tye KM, Saxe R. Acute social isolation evokes midbrain craving responses similar to hunger. *Nature neuroscience* 2020; 23: 1597–1605

Umagami K, Remington A, Lloyd-Evans B, Davies J, Crane L. Loneliness in autistic adults: A systematic review. *Autism: the international journal of research and practice* 2022; 26: 2117–2135

Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Hanratty B. Loneliness, social isolation and risk of cardiovascular disease in the English Longitudinal Study of Ageing. *European journal of preventive cardiology* 2018; 25: 1387–1396

Veronese N, Galvano D, D'Antiga F, Vecchiato C, Furegon E, Allocco R, Smith L, Gelmini G, Gareri P, Solmi M, Yang L, Trabucchi M, Leo D de, Demurtas J. Interventions for reducing loneliness: An umbrella review of intervention studies. *Health & social care in the community* 2021; 29: e89-e96

Wang J, Mann F, Lloyd-Evans B, Ma R, Johnson S. Associations between loneliness and perceived social support and outcomes of mental health problems: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 156

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

Xia X, Fan L, Cheng C, Eickhoff SB, Chen J, Li H, Jiang T. Multimodal connectivity-based parcellation reveals a shell-core dichotomy of the human nucleus accumbens. *Human brain mapping* 2017; 38: 3878–3898

Xia N, Li H. Loneliness, Social Isolation, and Cardiovascular Health. *Antioxidants & redox signaling* 2018; 28: 837–851

Yildirim Y, Kocabiyik S. The relationship between social support and loneliness in Turkish patients with cancer. *Journal of clinical nursing* 2010; 19: 832–839

Zagic D, Wuthrich VM, Rapee RM, Wolters N. Interventions to improve social connections: a systematic review and meta-analysis. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2022; 57: 885–906

Zawadzki MJ, Gavrilova L. All the lonely people: Comparing the effects of loneliness as a social stressor to non-lonely stress on blood pressure recovery. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology* 2021; 167: 94–101

## 9. Danksagung

Ich möchte mich für meine Familie, meine Freunde und meinen Partner bedanken, die mich durch Höhen und Tiefen im Studium begleitet haben. Maura danke ich herzlich für die gemeinsame Zeit, die motivierenden Worte und das stetige Durchhaltevermögen. Weiterhin bedanke ich mich bei Dirk Scheele, für die hilfreichen Anregungen und bei meinem Doktorvater Dr. Johannes Schultz, für die Organisation der Doktorarbeit und die Motivation an der Forschung. Zu guter Letzt geht ein sehr großer Dank an Jana Lieberz, die mir jederzeit für die Betreuung der Dissertation zur Seite stand. Ohne ihre Unterstützung wäre die Umsetzung der Dissertation nicht möglich gewesen.